

トリカブト属 植物の塩基成分と

その化学変換に関する研究

高山 広光

目 次

総論の部

序 論	1
第一章 各産地トリカブトの塩基成分に関する研究	
第一節 高尾山産ヤマトリカブトの塩基	6
第二節 エゾトリカブトの塩基成分と Ezochasmanine より Vilmorrianine Aの合成	22
第二章 C ₁₉ ジテルペンアルカロイドの化学変換 に関する研究	
第一節 Isodelphinineの合成 — アコニットアルカロイドの C ₁₅ α位への水酸基導入に関する研究 —	41
第二節 新塩基 15-α-Hydroxyneolineの部分合成 による構造決定	63
第三節 Lycotonicine型アルカロイドから Aconitine型 アルカロイドへの化学変換に関する研究	68
第三章 アコニットアルカロイドの構造と 毒性発現要因に関する研究	75
結 語	81
謝 辞	83

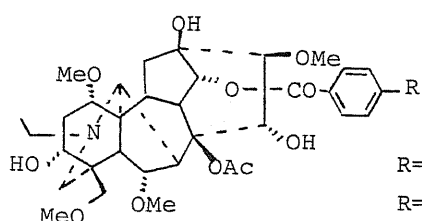
実験の部

第一章第一節に関する実験	85
第一章第二節に関する実験	96
第二章第一節に関する実験	113
第二章第二節に関する実験	130
第二章第三節に関する実験	133
第三章に関する実験	137

文献

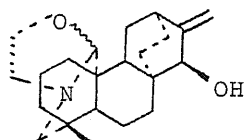
	144
--	-----

キンポウゲ科 (*Ranunculaceae*) トリカブト属 (*Aconitum*) 植物は、世界各地、特に北半球の寒帯から温帯に自生する多年生草本であり、その種類は極めて多数にのぼっている。その猛毒性から古くより注目を集め、日本ではアイヌが矢毒として使用していることで有名である。トリカブト属はヒエンソウ属 (*Delphinium*) およびレイジンソウ属 (*Lycocotnum*) と極めて近縁関係にあり、三者の間には共通の成分もいくつか見出されている。トリカブト属植物の塩基成分としては、1833年、Geiger および Hesse が欧州産トリカブト *Aconitum Napellus* から aconitine と命名する化合物を分離したのが最初である。¹⁾ その構造研究に関しては、1936年に始まる Jacobs 一派の仕事²⁾、我が国においては真島、杉野目、田村らの仕事をもって嚆矢とし、これらは初期の仕事として高く評価されている。しかしながら、これ以後の各国における多数の研究にもかかわらず、その後分離されたいくつかの塩基を含め、それらの構造は長年の間、不明のまま残されてきた。が、1954年に至り、カナダの Wiesner 教授がメキシコ産 *Garrya* 属植物より得たジテルペンアルカロイドの構造解析の結果を利用して、トリカブト属アルカロイドの一つ、atisine (2) の構造を明かにした。³⁾ 1956年には同じくカナダの Marion 教授らにより *Delphinium*, *Aconitum*, *Lycocotnum* に共通のアルカロイド lycocotnine の誘導体 (des(oxyethylene)lycocotnine hydroiodide monohydrate) のX線結晶解析が行われ、lycocotnine の構造が (3) 式と提出された。⁴⁾ (その後、1981

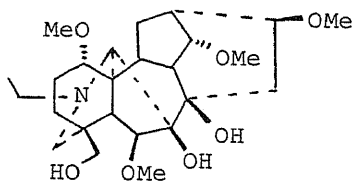


R=H, Aconitine (1)

R=OMe, Jesaconitine (4)



Atisine (2)



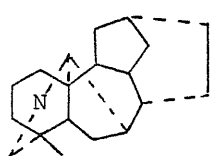
Lycoctonine (3)

Chart 1

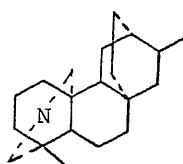
年に至り、C₁位をα-methoxy基と訂正した論文が発表された。⁵⁾。また、aconitine に関しては、Marionらによる desmethanol aconinone hydroiodide trihydrateのX線解析の結果⁴⁾と、Wiesnerらによる合成研究の結果⁶⁾より最終的に(1)式が提出された。最近では jesaconitine (4)、HClO₄塩の直接法による単結晶X線構造解析も報告されている。⁷⁾

以来、これらの研究を基礎として、また、分離技術、各種スペクトルの進歩と共にトリカブト属アルカロイドの大半の構造が明かにされた。⁸⁾特に日本においては、杉野目らによる研究に引き続き、落合・岡本グループによりC₂₀型ジテルペンアルカロイドを中心に構造研究が進められた。^{9), 10)}現在までの研究で明かにされたところによると、トリカブト属アルカロイドは二つのグループに大別することができる。¹¹⁾(Chart 2)

その一つは aconitine (1)を代表とするもので、炭素数19よりなる基本骨格を持ち、水酸基、メトキシ基あるいはメチレンジオキシ基などを多く有し、そのエステルアルカロイドは一般に



aconitine type

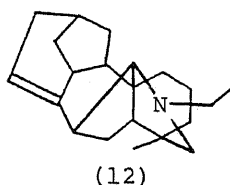
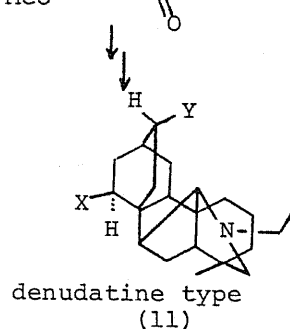
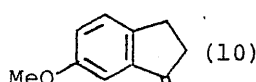


atisine type

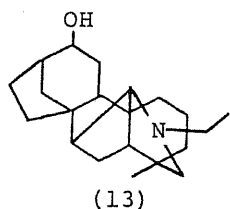
Chart 2

猛毒性である。この C_{19} ジテルペンアルカロイドはさらに二つのグループに分類されている。^{11), 12)} (p 68 を参照) 他の一つは atisine (2) を代表とするもので、一般に毒性は少なく炭素数 20 からなる基本構造を有し、水酸基は比較的少なく、メトキシ基、メチレンジオキシ基を持たない。後者のタイプの化合物は、さらに細かく分類することも試みられている。¹³⁾

これらアルカロイドの合成研究も盛んに行われており、比較的簡単な構造を有する atisine (2)¹⁴⁾, veatchine (5)¹⁵⁾ の全合成に始まり、最近では Wiesner らにより、さらに複雑な



Chasmanine (9)
Talatizamine (8)



Napeline type

Chart 3

骨格を有したアルカロイド (denudatine (6)¹⁶⁾, napeline (7)¹⁷⁾, talatizamine (8)¹⁸⁾, chasmanine (9)¹⁹⁾) が立体選択的かつ効率のよいルートで合成されている。(Chart 3)

先にも記したが、クロマトグラフィーなどによる分離技術、および各種機器分析技術の進歩はめざましく、特に ^{13}C -NMR のこの分野への適用は、アコニットアルカロイドが固定された“かご型構造”を有している (Fig. 1) がゆえに大きな威力を発揮する。したが

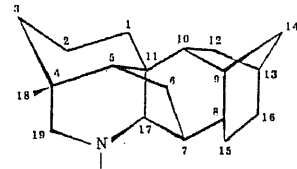


Fig. 1

って非晶形の微量塩基の構造解析をも可能にした。落合らの日本産トリカブトについての研究によれば、同一学名を有するトリカブトでも産地により成分が異なることがある。²⁰⁾ そこで最近の進歩した技術を駆使し、トリカブト属植物の微量塩基成分をも単離構造決定することは、植物学的に分類が困難であるとされている本植物の正しい分類の手がかりとなるばかりでなく、ほとんど解明されていないアコニットアルカロイドの生合成ルート²¹⁾の研究にも何らかの示唆を与えることができるであろうと考える。

一方、トリカブト根は、古くから中国、日本にて附子 (烏頭) として漢方で用いられている。虚寒証の患者の衰えた新陳代謝を亢進させる効力を持つとされ、湯液療法では欠くことのできない薬物である。附子のもつ多くの生理活性の本体を追究することも行われるようになり、いくつかの成果が上がっている。

²²⁾ また、最近、中国において 3-acetyl-aconitine (14) が cocaine の 100 倍の鎮痛、麻酔作用を持つことがわかり、

臨床にも応用されているとい
う報告がある。²³⁾ しかし、
現在わが国においては、トリ
カブト根も物理的方法、例え
ば食塩水浸漬、加熱などによ
り無毒化し使用しているにす

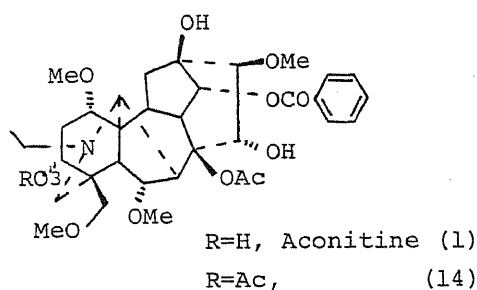


Chart 4

ぎない。そこで、種々のアコニットアルカロイドの毒性もスク
リーニングし、構造上の毒性発現要因を明らかにすることは、附
子の安全かつ有用な利用法の確立における基礎研究と考えた。

又、アコニットアルカロイドは分子内に数多くの官能基(例
えば、三級窒素、複数の水酸基・メトキシ基、エステル結合、
カルボニル基、二重結合 etc...)を有し、更に立体的にも特殊
な構造を有している(Fig. 1)ので、多量に入手可能な主成分
も有機反応により他の成分へ誘導してゆくことは高選択的な反
応の研究対象となるばかりでなく、微量天然物を短工程で多量
に得る方法を提供するものと考ええる。

以上のような見地から、筆者は二種のトリカブト属植物の塩
基成分研究(第一章)と、これら塩基を用いた他のアルカロイ
ドへの化学変換(第二章)も研究した。また、これら一連の化
合物の毒性を調べ、構造上の毒性発現要因につき考察した。(
第三章)

第一章 各産地トリカブトの塩基成分に関する研究

第一節 高尾山産ヤマトリカブトの塩基²⁴⁾

高尾山(東京都)産ヤマトリカブト(*Aconitum japonicum* Thunb.)の塩基成分の研究は、約20年前、落合らによって行われているが、²⁵⁾他産地のヤマトリカブトと異なり、aconitine(1), mesaconitine(15), hypaconitine(16)等の猛毒性塩基を含まぬ特異的なトリカブトである。今回、著者は最近20年間の分離技術並びに機器分析の進歩を考え、本植物含有塩基成分の再検索を行った。その結果、新塩基5種を含む10種のアルカロイドを単離構造決定することができた。

1977年5月、東京都下高尾山木下沢地区で採集したヤマト

Table 1 Isolated Alkaloids and their Yield

Alkaloids	mg(%) ^{a)}	mg(%) ^{b)}	mg(%) ^{c)}
Isohypognavine HCl salt (17)	531(7.27)	32(1.23)	968(6.22)
* 11-Acetylisoypognavine (18)	151(2.07)	--	--
* Diacetylisoypognavine (19)	23(0.32)	--	--
Isotalatizidine (20)	14(0.19)	1(0.04)	--
Condelphine (21)	--	13(0.50)	--
* 14-Acetylaltatizamine (22)	--	67(2.58)	--
Delcosine (23)	644(8.82)	69(2.65)	654(4.19)
* Takaosamine (24)	--	41(1.58)	--
Dehydrodelcosine (25)	132(1.81)	30(1.15)	1088(6.98)
* Takaonine (26)	62(0.85)	17(0.65)	--
Takao base II (27)	--	--	32(0.22)

a) The crude base(7.3g) was isolated from fresh root(3.7Kg) of *Aconitum japonicum* Thunb. collected 1977, May.

b) The crude base(2.6g) was isolated from fresh stem and leaf (4.6kg) of *A. japonicum* Thunb. collected 1977, May.

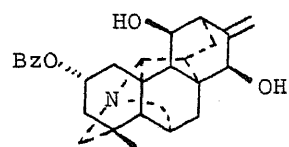
c) Ref. 25): The crude base(15.6g) was isolated from fresh root (11.6kg) of *A. japonicum* Thunb. collected 1955, March.

リカブトも地上部および地下部に分け、実験の部に記載のごとくメタノール冷浸により抽出し、得られた粗塩基をアルミナおよびシリカカラムクロマトグラフィー、preparative thin layer chromatography (p-TLC) を併用することにより分離した。その結果も落合らの報告²⁵⁾と比較して Table 1 に示した。(Table 中、星印は今回単離された新塩基である。) 猶、前回得られている Takao base II (27) は得られず、又、四級塩基の存在は認められなかった。

以下、Table 1 の順に従って各塩基の単離と構造決定について記す。

Isohypognavine (17)

本物質は地下部、地上部共シリカカラムクロマトの高極性溶出部より得られる非晶形塩基である。本塩基は塩酸塩 (mp 189~191.5° (dec.)) を与え、質量 (MS

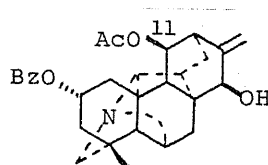


Isohypognavine (17)

) スペクトル並びに元素分析値より $C_{27}H_{31}NO_4$ の分子式を示す。また、赤外線吸収 (IR) スペクトルにおいて、 $-OH$ (3400 cm^{-1}), $ROCOPh$ (1710 cm^{-1}), $>CH_2$ (1640 cm^{-1}) の吸収が見られ、紫外部吸収 (UV) スペクトルは安息香酸エステルに由来する吸収を示す。核磁気共鳴 (NMR) より、エキソメチレン、二級アルコール $\times 2$ の存在等が示唆される。以上の物理恒数並びにスペクトルデータは既報の文献²⁵⁾および鎌田の報告²⁶⁾に一致することから isohypognavine (17) であることを確認した。

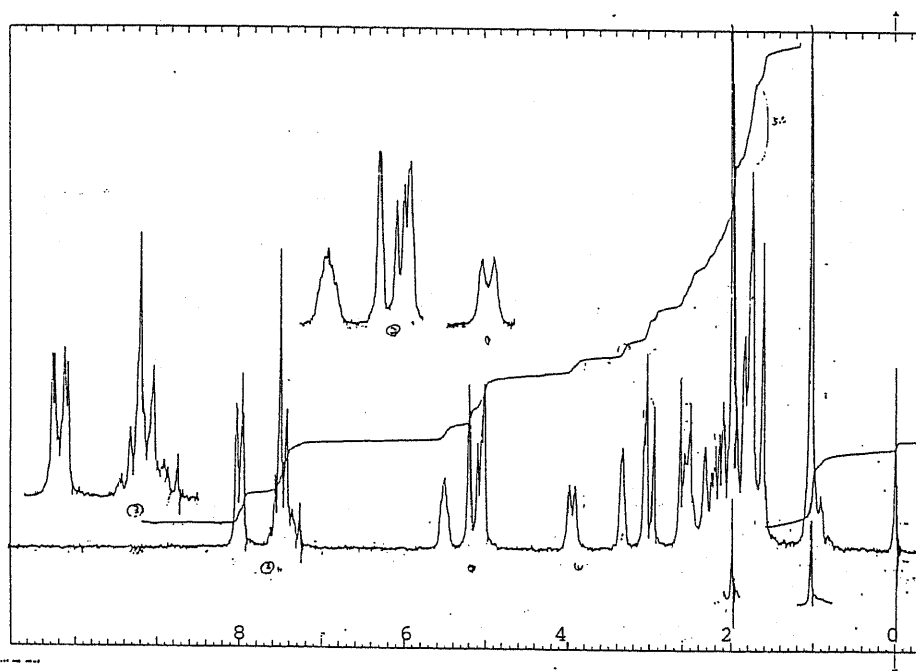
11-Acetylisohypognavine (18)

地下部より得られた isohypognavine (17) 塩酸塩の結晶母液を遊離塩基とし、アルミナカラムクロマト



11-Acetylisohypognavine (18)

にて分離精製し、アセトンより結晶化すれば、mp 187.5~188.5°の無色プリズム晶が得られる。本品は新塩基であるが、各種スペクトルデータも isohypognavine (17) と比較することによりその構造を明確にした。すなわち元素分析値および MS スペクトルにおいて m/z 475 に分子イオンピーク (M^+) を与えることより本分子式は $C_{29}H_{33}NO_5$ であり、isohypognavine (17) より $COCH_3$ 基が一つ多いことを示している。IR スペクトルは $-OH$ 、 $-OCOCH_3$ (1735 cm^{-1})、 $-OBz$ に由来する吸収を示す。NMR スペクトル (Fig. 2) では δ 5.06 (1H, d) と δ 1.98 (3H, s) に新

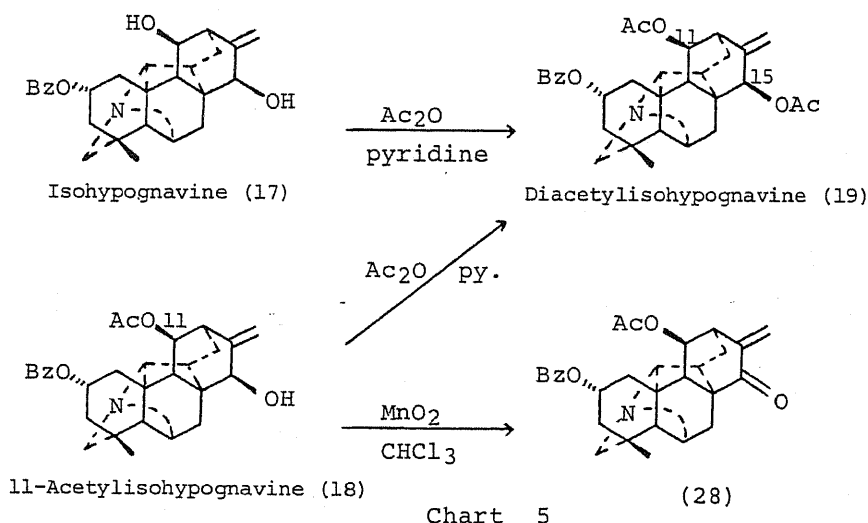


NMR spectrum of 11-acetylisohypognavine (18)

Fig. 2

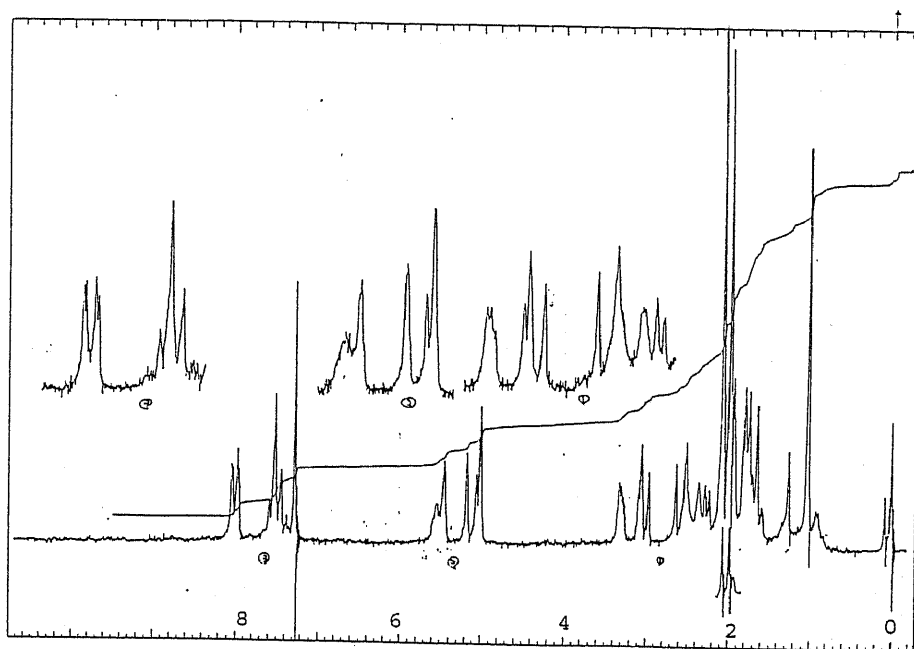
しいピークが出現した以外は isohypognavine (17) の NMR スペクトルと非常によく類似している。すなわち前者のピークは C_{11} 位の水酸基がアセチル化されたことにより、そのつけ根のプロトンが (17) に比べ 1.06 ppm 低磁場シフトしたものとアサインできる。この構造は化学的にも証明された。(Chart 5)

(17) をアセチル化して得た diacetyl isohypognavine (19) と本塩基をアセチル化したものは完全に一致することより、両者は同一骨格を有している。また、本塩基を MnO_2 にて酸化すれば $\alpha\beta$ -不飽和ケトン (28) も与えることより $C_{15}-OH, C_{11}-OAc$ である。以上の結果より本塩基を 11-acetyl isohypognavine (18) と決定した。



Diacetyl isohypognavine (19)

地下部粗塩基のシリカカラムクロマト・8% MeOH- $CHCl_3$ 溶出部をシリカ更にアルミナカラムクロマトにて精製し、 Et_2O -n-hexane より結晶化すれば、mp 181~183°の無色針状晶が得



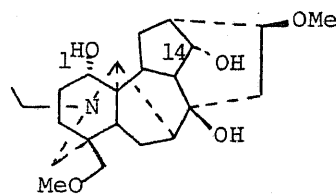
NMR spectrum of diacetylisochnavine (19)

Fig. 3

られる。元素分析値, MS スペクトルから isochnavine (17) より COCH_3 基が二ヶ多いことが示唆される。また, NMR スペクトルにおいて δ 2.06, 1.98 (each 3H, s) と共に, δ 5.03 に 1H, d, で C_{11} 位のプロトンが, δ 5.45 に 1H, s, で C_{15} 位のプロトンがそれぞれ OAc 基のつけ根として観測される。以上のことより本塩基は isochnavine (17) の diacetyl 体と推定し, (17) を無水酢酸-ピリジンにてアセチル化して得たものと比較したところ, 混融試験, IR スペクトル共に一致したので, diacetylisochnavine (19) であると決定した。

Isotalatizidine (20)

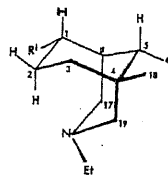
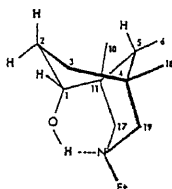
本塩基はシリカカラムクロマトの10~15% MeOH- CHCl_3 溶出部をアルミナ更に



Isotalatizidine (20)

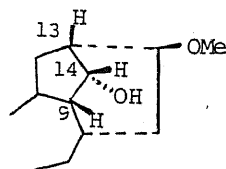
シリカカラムクロマトにて精製することにより mp 115.5~116° の結晶として、地下、地上部から得られる。MS スペクトルにおいて m/z 407 に M^+ を示し、元素分析値で $C_{23}H_{37}NO_5$ を与える。IR スペクトルは 3350 cm^{-1} に水酸基の吸収が見られ、NMR スペクトルにおいて、N-Et基、-OMe $\times 2$ 、 δ 3.72 (1H, broad s, $W_{1/2} = 6\text{ Hz}$, $C_1\text{-}\beta\text{-H}$)^{脚注1)}、 δ 4.20 (1H, t, $J = 4.5\text{ Hz}$, $C_{14}\text{-}\beta\text{-H}$)^{脚注2)} が観測される。以上の物理恒数

脚注1)：C₁₉-ジテルペンアルカロイドがC₁位に α OHも有している場合、このOHと $\rightarrow N:$ が水素結合を形成しその結果A環はボート型で存在している(左図)。



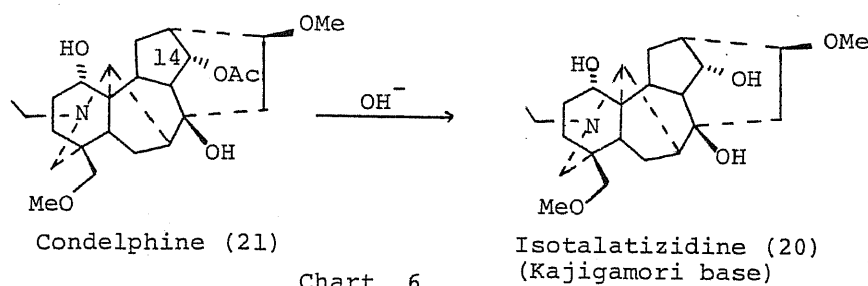
このためC₁位の β Hと、C₂位の二つのHとがなす角度は夫々ほぼ60°となるので、C₁- β -HのNMRはbroadなsinglet ($W_{1/2} \approx 6\text{ Hz}$)として現れている。一方、このC₁位の α OHがアセチル基等で修飾され、 $\rightarrow N:$ との水素結合の形成が不可能になるとA環は通常のイス型をとり(右図)その結果C₁位の β HとC₂位のaxialおよびequatorial Hとのなす角度はそれぞれ約180°、約60°となる。故にC₁ β HのNMRの分裂パターンと結合定数はd.d. $J_1 \approx 10\text{ Hz}$, $J_2 \approx 6\text{ Hz}$ となる。²⁷⁾

脚注2)：分子模型より、C₁₄ β Hの立体配置はC₉ β H、C₁₃ β Hと夫々ほぼ同じ45°の角度で存在し、これがtripletおよびそのJ値が適切な値であることがわかる。^{27), 28)}



並びにスペクトルデータより既知化合物の isotalatizidine (20)²⁹⁾ と推定し, Pelletier 教授より分与していただいた condelphine (21) もアルカリ加水分解して得た isotalatizidine (20) と比較したところ, TLC, IR, MS スペクトル, 混融試験共に一致した。したがって本塩基は isotalatizidine (20) である。

猶, 落合らが Kajigamori base と仮称し報告した塩基²⁹⁾ は isotalatizidine (20) である事も TLC, 混融試験, IR, NMR, MS スペクトルにて認めた。



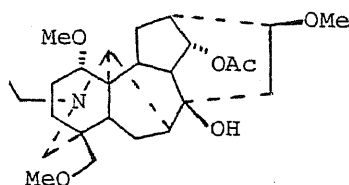
Condelphine (21)

地上部粗塩基のシリカカラムクロマト・10% MeOH-CHCl₃ 溶出部をアルミナカラムクロマト更に p-TLC で精製し得られる mp 156~157.5° の塩基である。MS スペクトルおよび元素分析値より C₂₅H₃₉N O₆ と与え, IR スペクトルは 1740 cm⁻¹ にエステルのカルボニルの吸収を示す。NMR スペクトルにおいてアセチル基の存在並びにそのつけ根のプロトンのシグナルが δ 4.85 に triplet, J=4.5 Hz で特徴的に現れ, これは C₁₄-β-H の存在を示す。(p11の脚注1)) 以上のことより本塩基は condelphine (21)²⁸⁾ と推定し, Pelletier の標品と比較したところ,

TLC, IR スペクトル, 混融試験で一致した。

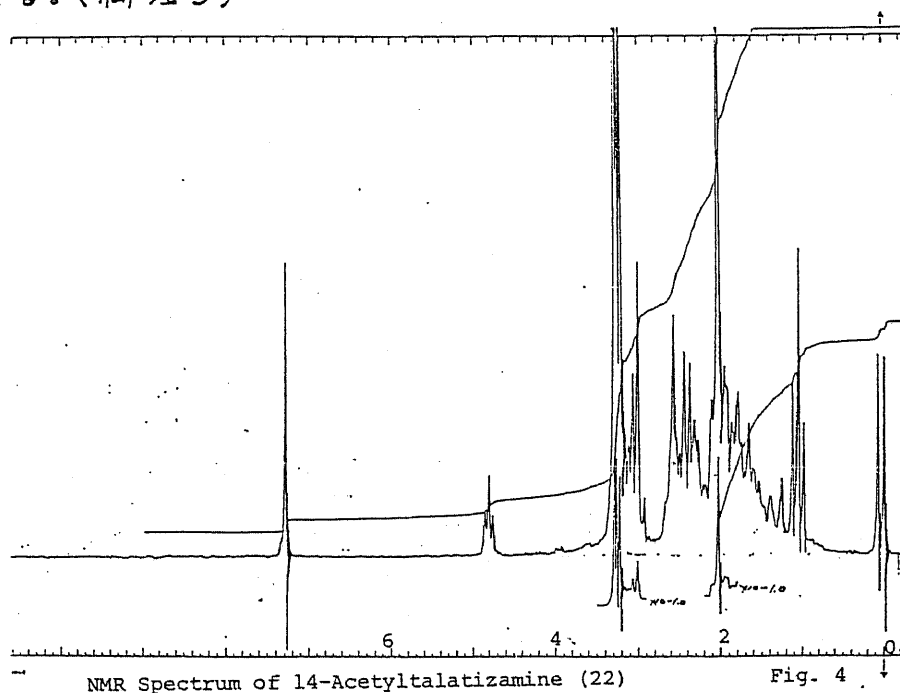
14-Acetyltalatizamine (22)

本塩基は地上部粗塩基の 30% MeOH-CHCl₃ 溶出部を更にアルミナカラムクロマトで精製して得られる。MS



14-Acetyltalatizamine (22)

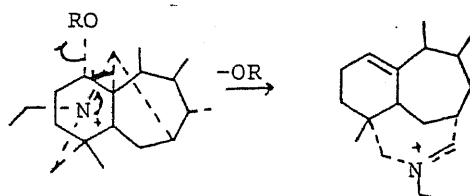
スペクトルにおいて m/z 463 に M^+ も示し, 432 ($M^+ - OMe$) にベースピークを与えることより, C₁-OMe 基であることが推定できる。(脚注 3)



NMR Spectrum of 14-Acetyltalatizamine (22)

Fig. 4

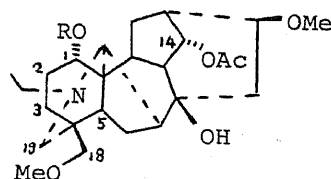
脚注 3): C₁₉-ジテルペンアルカロイドは MS スペクトルにおいて C₁ 位の α 配置の置換基が開裂したもの (右図) がベースピークとして現われる。^{30), 31)}



IRスペクトルにおいて 1740 cm^{-1} にエステルのカルボニルの吸収を示し、NMRスペクトルでは (Fig.4), N-Et, -OMe $\times 3$ の他に $\delta 2.03$ に COCH_3 , $\delta 4.80$ に $t, J=4.5\text{ Hz}$ で $\text{C}_{14}\beta\text{H}$ が OAc のつけ根として観測される。さらに ^{13}C -NMR を Condalphine (21) のそれ³²⁾と比較すると、(21)の $\text{C}_1\text{-}\alpha\text{-OH}$ を -OMe基に変換したことによるケミカルシフトの変化として説明できる。(Table 2) すなわち (22) と (21) および chasmanine (9) ($\text{C}_1\text{-}\alpha\text{-OMe}$) と neoline (29) ($\text{C}_1\text{-}\alpha\text{-OH}$) を対応させると、A環付近の炭素 ($\text{C}_{1,2,3,5,19}$ 等) のケミカルシフトの変化がよく一致している。以上のことより本塩基を 14-acetylatalatizamine (22) と推定し、これも

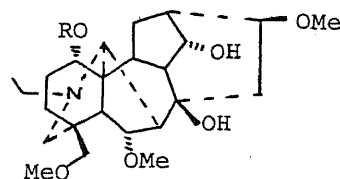
Table 2 ^{13}C Chemical Shifts and Assignments^{a)}

carbon	(22)	(21)	(9)	(29)
1	85.7	72.1	86.1	72.3
2	26.2	29.1	26.0	29.5
3	32.7	29.7	35.2	29.9
4	38.5	37.3	39.5	38.2
5	45.4	41.4	48.8	44.9
6	24.9	25.1	82.5	83.3
7	46.3	45.8	52.8	52.3
8	73.6	74.5	72.6	74.3
9	45.9	44.6	50.3	48.3
10	45.0	43.5	38.4	40.7
11	48.8	49.0	50.4	49.6
12	28.5	26.7	28.6	29.8
13	35.5	37.0	45.7	44.3
14	77.0	76.9	75.5	75.9
15	41.0	42.4	39.2	42.7
16	81.7	82.2	82.2	82.3
17	62.2	63.5	62.4	63.6
18	79.5	79.0	80.8	80.3
19	53.2	56.6	54.0	57.2
N-CH ₂	49.4	48.4	49.3	48.2
CH ₃	13.6	13.0	13.6	13.0
OMe 1'	56.2	--	56.3	--
6'	--	--	57.2	57.8
16'	56.2	55.9	55.9	56.3
18'	59.5	59.3	59.2	59.1
O=C	170.6	170.3	--	--
CH ₃	21.4	21.2	--	--



R=OMe, (22)

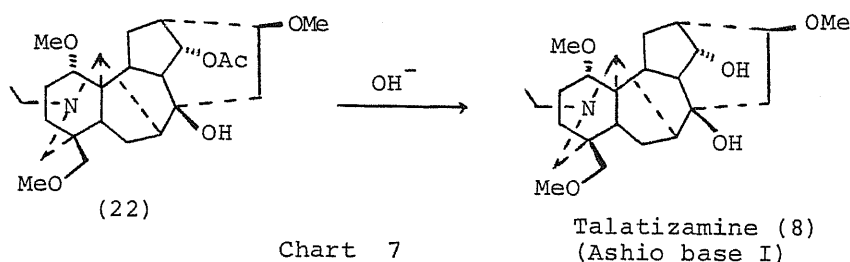
R=H, Condalphine (21)



R=OMe, Chasmanine (9)

R=H, Neoline (29)

a) In ppm downfield relative to Me_4Si , solvent CDCl_3

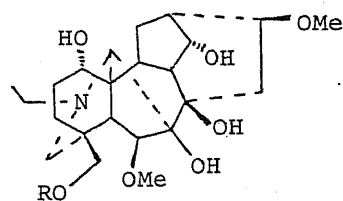


加水分解し (chart 7), 東京大学 (薬) 岡本教授より分与していただいた標品の talatizamine (8)^{33), 34)} と比較したところ, TLC, MS, IR, 混融試験にて一致した。

猶, 落合らが ashio base I と仮称し報告した塩基³⁵⁾ は, talatizamine (8) であることと, TLC, 混融試験, IR, NMR, MS スペクトルにて認めた。

Delcosine (Takao base I) (23)³⁶⁾

地下部, 地上部共, シリカ続いてアルミナカラムクロマトにて精製し, mp 189~192.5° の結晶として得られる主塩基である。IR, NMR スペクトル及び

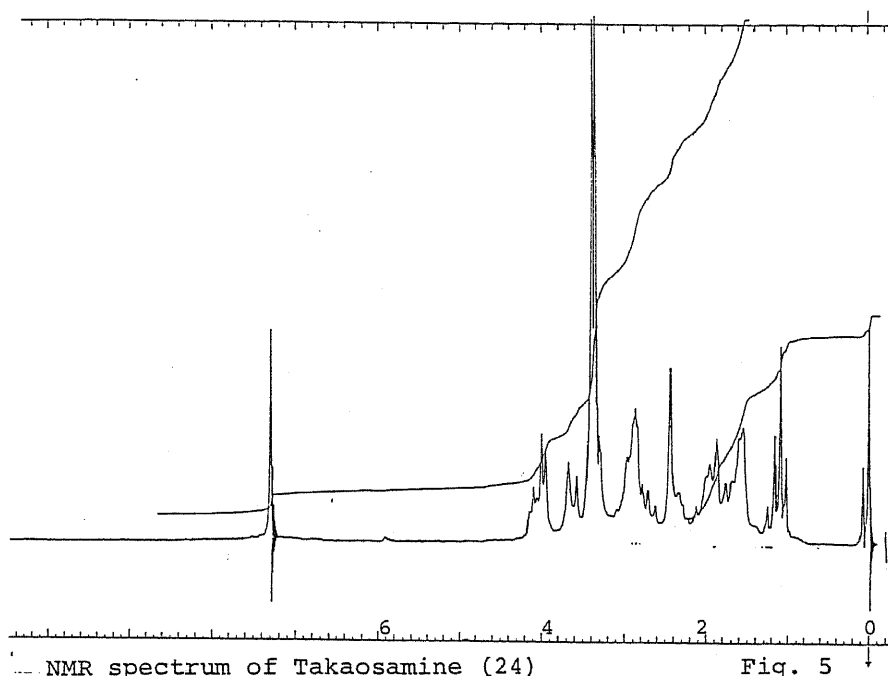


R=Me, Delcosine (23)
(Takao base I)
R=H, Takaosamine (24)

TLC が標品と一致し, 混融試験においても融点降下と示さないことから本塩基は delcosine (23) である。

Takaosamine (24)

本塩基は地上部粗塩基のシリカカラムクロマト 20% MeOH-CHCl₃ 溶出部をアルミナ更にシリカカラムクロマトで精製することにより mp 174~175° の結晶として得られる新塩基であり, takaosamine (24) と命名する。[α]_D²⁰ + 61.2° (CHCl₃) と示す。IR スペクトルは 3450 cm⁻¹ に水酸基の吸収を示し, MS スペクトル



ルにおいて m/z 439 に M^+ を与え、そのフラグメントパターンは delcosine (22), de/soline (30) のそれ³⁷⁾ とよく類似している。また、NMR スペクトルにおいて (Fig. 5), $N-Et$, $-OMe \times 2$, δ 4.00 (1H, s, $C_6\alpha-H$), δ 4.10 (1H, t, $J=4.5$ Hz, $C_{14}\beta-H$) のシグナルを与える。これらのこと等から、本品は delcosine (22) よりメトキシ基のメチル基が一つ少ない lycoctonine 型アルカロイド¹¹⁾ の骨格を持った塩基であることがわかる。一級および二級アルコールの位置と配置を決めるために、本塩基をアセチル化し、(chart 8) そのつけ根のプロトンの NMR を解析した。

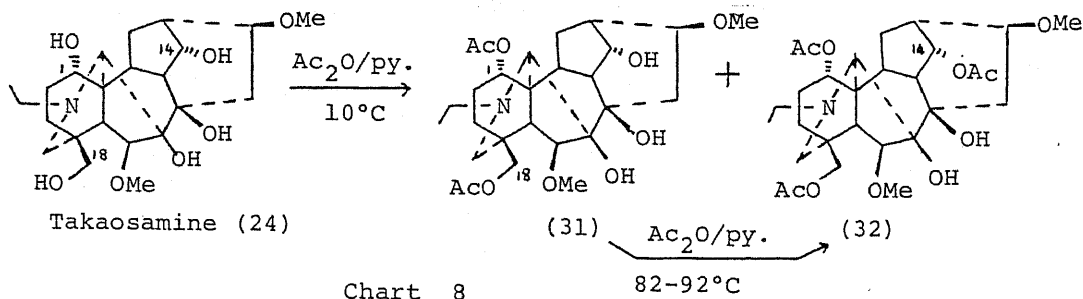


Chart 8

本品と無水酢酸-ピリジン (10°C) という条件でアセチル化を行くと約 2:1 の割合で diacetate (31) と triacetate (32) を与えた。Diacetate (31) は MS スペクトルにおいて m/z 523 に M^+ 464 ($M^+ - OAc$) にベースピークを与える。(p.13 の脚注3)。NMR スペクトルにおいて δ 3.95 (2H, s, $-CH_2OAc$) にシグナルが現われていることより、一般アルコール ($-CH_2OH$) が存在したことを示す。また、 δ 4.72 (1H, dd, $J_1 = 6\text{ Hz}$, $J_2 = 10\text{ Hz}$) の結合定数より、 C_1 位に α 水酸基が存在したことが示唆される。

(p.11 の脚注1)。Diacetate (31) を更にアセチル化 (無水酢酸-ピリジン, 82~92°C) すると, triacetate (32) を与える。本品は先の条件で得た triacetate (32) と同一である。(32) は NMR スペクトルにおいて δ 3.95 ($-CH_2OAc$), δ 4.72 ($C_1-\beta-H$) の他に δ 4.68 (1H, t, $J = 4.5\text{ Hz}$) に C_{14} 位の βH が OAc 基のつけ根として観測される。(p.11 の脚注2)。以上のスペクトルデータの解析により本塩基は delcosine (23) の C_{18} 位のメキシ基のメチル基が欠如した構造が推定できる。

そこで本品とジオキサン中 $NaH-CH_3I$ (10~12°C) という条件³⁸⁾ でメチル化したところ (chart 9), $C_{14}-OH$ がメチル化された化合物 (33) と $C_{14}-OH$, $C_{18}-OH$ がメチル化された化合物 (30) を得、前者は標品の gigactonine

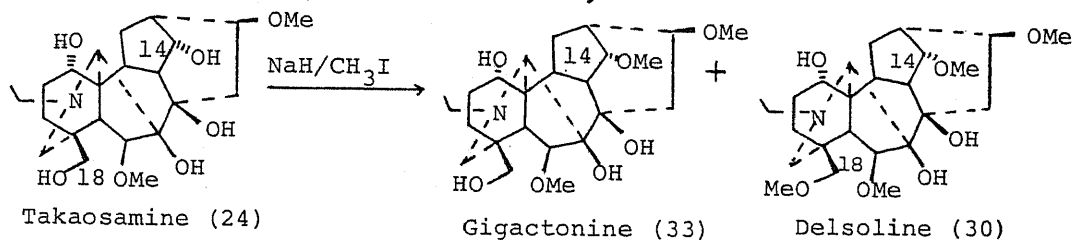
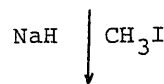
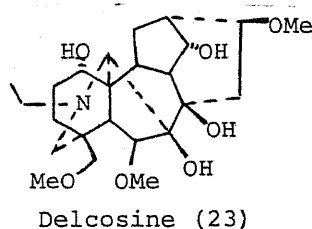


Chart 9

(33)³⁹⁾と、後者は delsoline (30) (本品は文献 38) に従い delcosine (23) より誘導した) と同定した。したがって takao-samine の構造は 18-O-demethyl delcosine (24) と決定した。

〈C₁, C₁₄ 水酸基のアセチル化に対する反応性について〉

アコニットアルカロイドの C₁, C₁₄ 位の二つの α 配置二級水酸基のアセチル化に対する反応性について知見を得た。Takaosamine (24) のアセチル化実験の際 (p.17), C₁-OH と C₁₄-OH の間に反応性の差がみられたので, delcosine (23) を用いてこれにつき検討を加えた。(23) を無水酢酸-ピリジン (10°C) という条件にてアセチル化したところ, 1-mono acetate (35) を主生成物として得た。(chart 10) 本品は Cornforth 酸化に付した後, 加水分解すれば, 5員環ケトン-ラクタム体 (14-dehydro-oxo-delcosine) (38) (IR: 1760 cm⁻¹, 1630 cm⁻¹) を与えることより,

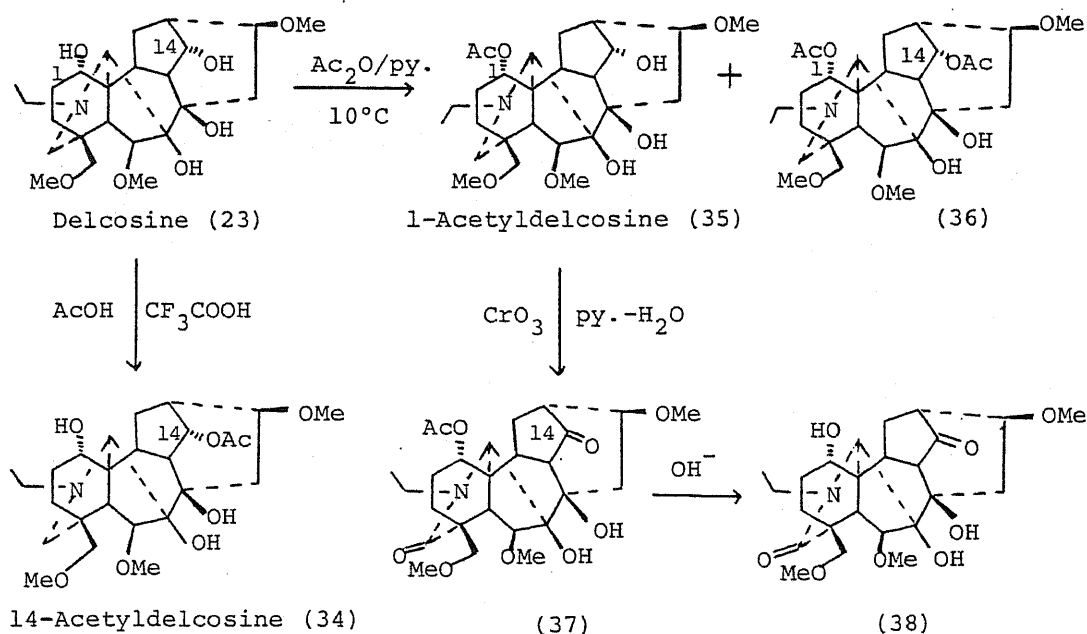


Chart 10

C₁ 位がアセチル化されたことが証明された。一方, (23) を AcOH-CF₃COOH⁴⁰⁾ にて処理すれば 14-monoacetate (34) を得た。以上のことは, 無水酢酸-ピリジンの条件では立体障害の少ない C₁ 位の水酸基が優先的にアセチル化され, AcOH-CF₃COOH の酸性条件では $\rightarrow N^+-H$ の H と C₁- α -OH との水素結合 (Fig. 6) によりそのアセチル化が妨げられたと考えることができる。

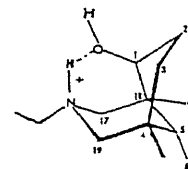


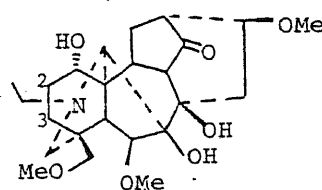
Fig. 6

Dehydrodelcosine (Shimoburo base II) (25)⁴¹⁾

地下部, 地上部共に比較的極性部より得られる mp 199~202° (dec.) の塩基である。MS スペクトルおよび元素分析値より C₂₄H₃₇NO₉ を与え, IR スペクトルにおいて 1760 cm⁻¹ に 5 員環ケトンによる吸収を示す。これらのことから, 既報の dehydrodelcosine (25) である事を認めた。

Takaonine (26)

地下部, 地上部共に最も極性塩基としてシリカおよびアルミナカラムクロマト



Dehydrodelcosine (25)
(Shimoburo base II)
 $\Delta^{2,3}$, Takaonine (26)

ト更に p-TLC を用いて精製することにより得られる新塩基であり takaonine と命名する。mp 186~187.5° の無色プリズム晶, $[\alpha]_D^{25} + 52.0^\circ$ (CHCl₃) で, MS, 元素分析値より C₂₄H₃₅NO₇ を与え, delcosine (23) より不飽和度が 2 つ多い

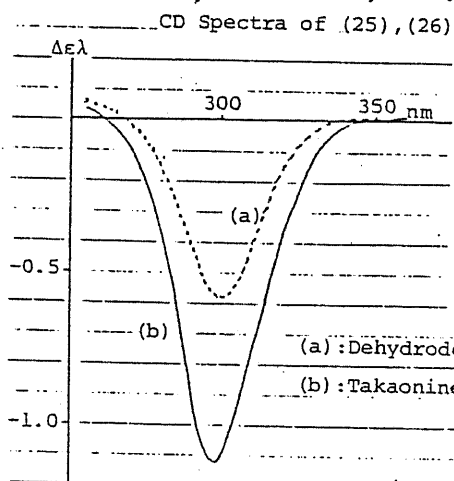
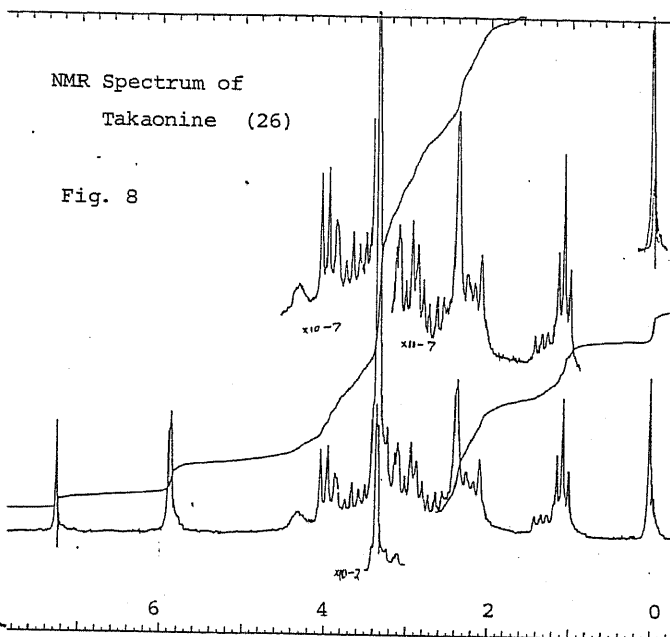


Fig. 7

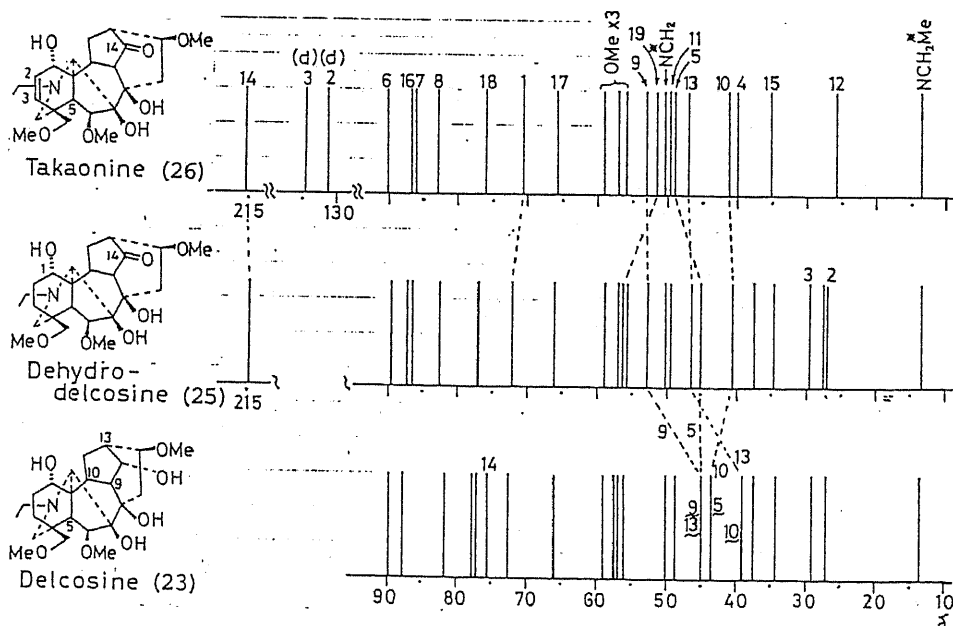
ことがわかる。IRスペクトルで 1750 cm^{-1} にカルボニルの吸収を示し、円二色性 (CD) スペクトル (Fig. 7) が dehydrodelcosine (25) と同一であることから、 C_{14} ケトン体である。NMR スペクトルでは N-Et , $-\text{OMe} \times 3$ の他に $\delta 5.86, 5.88$ にそれぞれ



NMR Spectrum of
Takaonine (26)

Fig. 8

のシングレットでオレフィンプロトンが観測され、さらに ^{13}C -NMR では 134.5 ppm および 131.3 ppm にそれぞれダブルレットでシグナルが観測されることより、分子内に $-\text{CH}=\text{CH}-$ を有することが明かとなった。本品のアセチル体 (39) (chart 11) は

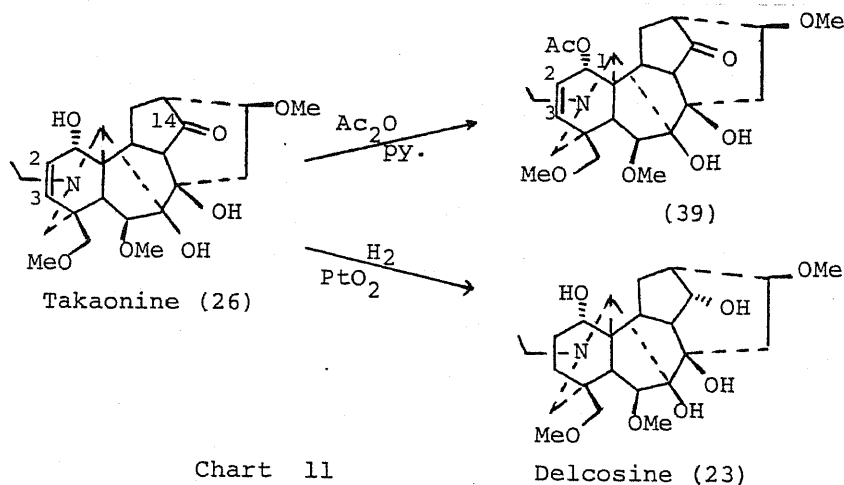


Carbon-13 Chemical Shifts Correlations

Fig. 9

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルにて δ 5.91 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_a), δ 5.72 (1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=4\text{Hz}$, H_b), δ 5.18 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, H_c) が観測され, デカップル法により, $\text{C}-\text{CH}_a=\text{CH}_b-\text{C}^{\text{OAc}}_{\text{c}}-\text{H}_c$ の存在が明確となった。Delcosine (23)⁴²⁾, dehydrodelcosine (25) および本塩基の $^{13}\text{C-NMR}$ を比較検討することにより (Fig. 9, Table 15), 最終的に takaonine の構造も 2,3-dehydro-14-dehydrodelcosine と推定した。そこで本塩基を接触還元が付したところ delcosine (23) と与え, 本品は標品の delcosine (23) と TLC, 混融試験, IR, MS スペクトルにて一致した。したがって takaonine の構造は (26) 式である。

猶, C_2, C_3 位に二重結合を有する C_{19} -ジテルペンアルカロイドが天然より単離されたのは初めての例である。



第二節 エゾトリカブトの塩基成分と Ezochasmanine より Vilmorrianine A の合成⁴³⁾

エゾトリカブト (*Aconitum yesoense* Nakai) は猛毒性ゆえアイヌの間で矢毒として使われてきたことで有名である。その含有アルカロイドに関する研究は 1950 年, 杉野目らによって着手され, 主塩基 jesaconitine (44), pseudokobusine (41) の存在が明かにされた。⁴⁴⁾ 後, 落合・岡本らにより, これらアルカロイドを含む数種の主塩基の構造研究が進められ, 近年に至りその構造が明かにされた。また, 二波長クロマトスキャンナー, ガスクロマトグラフィーも駆使したこれら成分の

Table 3 Isolated Alkaloids from 10g of Crude Base^{a)}

Alkaloids		mg	% ^{b)}	% ^{c)}
Kobusine	(40)	474	4.74	0.055
Pseudokobusine	(41)	1738	17.38	0.201
Luciculine	(7)	158	1.58	0.018
Lucidusculine	(42)	409	4.09	0.047
* 1-Acetyluciculine	(43)	14	0.14	0.0016
Neoline	(29)	336	3.36	0.039
* 14-Acetylneoline	(44)	12	0.12	0.0014
Chasmanine	(9)	1382	13.82	0.160
* Ezochasmaconitine	(45)	12	0.12	0.0014
* Anisoezochasmaconitine	(46)	10	0.10	0.0012
* Pyrochasmanine	(47)	8	0.08	0.0009
* Ezochasmanine	(48)	204	2.04	0.024
Mesaconitine	(15)	55	0.55	0.0064
Jesaconitine	(4)	365	3.65	0.042
Glaucine	(49)	15	0.15	0.0017

a) The crude base (75g) was isolated from dry root (6.5kg).

b) Based on crude base. c) Based on dry root.

定量法も確立した。⁴⁵⁾

今回、本トリカブト含有塩基成分の再検索を行い、6種の新塩基を含む15種の塩基を単離し、これらの化学構造を明らかにすることができた。⁴⁶⁾

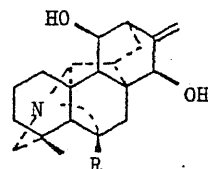
1977年7月、北海道幌泉郡チャリナイ地区にて採集したエゾトリカブトの乾燥粉碎根を実験の部に記載の如くMeOH冷浸により抽出し、得られた粗塩基をアルミナおよびシリカラムクロマトグラフィー、preparative TLCを併用することにより分離した。その結果をTable 3に示す。(星印が新塩基である)以下、Table 3の順に従って各塩基の単離と構造決定につき記すこととする。

Kobusine (40)^{47), 48), 49)}

粗塩基のアルミナカラムクロマトの高極性部(10%MeOH-AcOEt溶出)をアセトンより結晶化し得られる塩基である。IR、MSスペクトル、混融試験にて標品と一致することから kobusine (40) であることを確認した。

Pseudokobusine (41)^{44), 49), 50)}

粗塩基のアルミナカラムクロマトにて kobusine (40) より更に高極性部より得られる主塩基である。本品も標品との IR、MS スペクトルの比較、混融試験により pseudokobusine (41) であることを認めた。



R=H, Kobusine (40)

R=OH, Pseudokobusine (41)

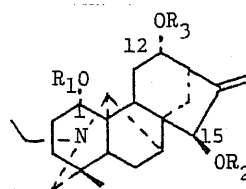
Chart 12

Luciculine (Napeline) (7)⁵¹⁾

粗塩基のアルミナカラムクロマト, 5% MeOH-AcOEt 溶出部を再度アルミナカラムクロマト続いて preparative TLC にて精製し得られる mp 114~116° の塩基である。本品は IR および NMR スペクトルにおいて, エキソメチレン, N-Et 基, γ -C-Me, ニ級水酸基 3 個の存在を示すことから, luciculine (7) と推定し, lucidusculine (42) と加水分解して得た化合物と比較したところ, TLC, 混融試験, IR, MS スペクトルにて一致した。

Lucidusculine (42)⁵¹⁾

粗塩基のアルミナカラムクロマト, 5% MeOH-AcOEt 溶出部を再びアルミナクロマトに付し, AcOEt 部より得られる融点 174~175° の塩基である。MS, IR, NMR スペクトルより既報の lucidusculine (42) であることを確認した。



$R_1=R_2=R_3=H$, Luciculine (7)
(Napeline)

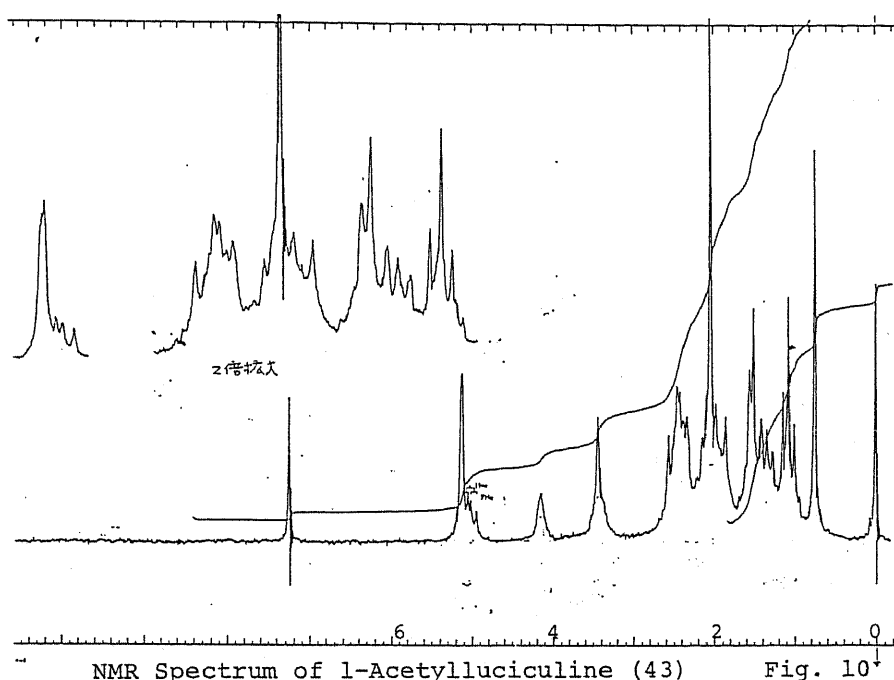
$R_1=R_3=H$, $R_2=Ac$, Lucidusculine (42)

$R_1=Ac$, $R_2=R_3=H$, (43)

Chart 13

1-Acetyl luciculine (43)

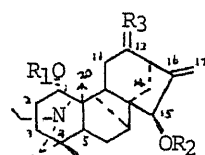
粗塩基のアルミナカラムクロマトの 20% AcOEt-benzene 溶出部をシリカカラムクロマトに付し, 3% MeOH-CHCl₃ 部を p-TLC (SiO₂, acetone:CHCl₃=1:1) にて精製し得られる非晶型の新塩基である。本品は高分解能 MS スペクトルの結果から lucidusculine (42) と同一の分子式 C₂₄H₃₅NO₄ を有し,



加水分解に付せば luciculine (7) を与えることより, lucidusculine (42) のアセチルエステルの位置異性体であることがわかる。MS スペクトルにおいて, これら一連のアルカロイドは 1 位の置換基の脱離を特徴的なピークとして与えるが⁵²⁾ (p.13 の脚注3), 本塩基はアセトキシ基の脱離した m/z 342 にベースピークを示すことより, luciculine (7) の C₁ 位の水酸基がアセチル化されていることが強く支持される。更に lucidusculine (42) の NMR スペクトルにおいて, AcO 基のつけ根である C₁₅- α -H は δ 5.28 (1H, s, $W_{1/2}$ = 4 Hz) に観測されるのに対し, 本塩基では C₁₅- α -H は δ 4.16 (1H, broad s, $W_{1/2}$ = 9 Hz, D₂O 添加により $W_{1/2}$ = 4 Hz) に遊離水酸基のつけ根として観測され, また, C₁- β -H は δ 5.03 に d.d. J_1 = 7 Hz, J_2 = 11 Hz (p.11 の脚注1) で現われている。これらのスペクトルデータより本塩基の構造を 1-acetyluciculine (43)

Table 4. Carbon-13 Chemical Shifts and Assignments^{a)}

carbon	(43)	(42)	(7)	(50) ^{b)}
1	74.5	69.9	70.5	70.1
2	27.0	31.6	31.9	31.5
3	30.1	30.5	32.4	31.9
4	34.4	34.0	34.7	34.0
5	47.8	47.7	49.4	49.0
6	23.2	23.7	23.6	23.0
7	44.7	43.7	45.0	43.4
8	50.1	49.6	50.3	49.7
9	36.9	37.7	38.2	35.1
10	50.4	52.5	53.5	52.1
11	28.6	29.1	29.4	37.3
12	75.7	75.5	76.2	209.6
13	47.8	48.8	49.9	53.6
14	37.9	36.5	38.4	38.0
15	77.5	77.5	77.8	76.9
16	159.2	153.1	160.8	150.3
17	108.6	109.5	107.4	111.1
18	26.0	26.4	26.4	26.0
19	57.4	57.9	57.7	57.2
20	65.2	65.7	66.2	65.8
N-CH ₂	50.8	50.8	51.5	50.8
CH ₃	13.4	13.4	13.3	13.5
C=O	171.2	170.6	--	--
CH ₃	22.1	21.6	--	--

(43) $R_1=Ac, R_2=H, R_3=H$ (42) $R_1=H, R_2=Ac, R_3=H$ (7) $R_1=R_2=H, R_3=H$ (50) $R_1=R_2=H, R_3=O$
(Songorine)

a), Chemical shifts in ppm downfield from TMS; solvent is $CDCl_3$ otherwise mentioned. b), Spectrum was taken in pyridine- d_5 .

と推定した。更に本品の ^{13}C -NMR を lucidusculine (42), luciculine (7), songorine (50) と共に測定し、これらのケミカルシフトと比較したところ (Table 4), C_1 位の水酸基がアセテイトとして存在していることがより明確となった。一方、本品と

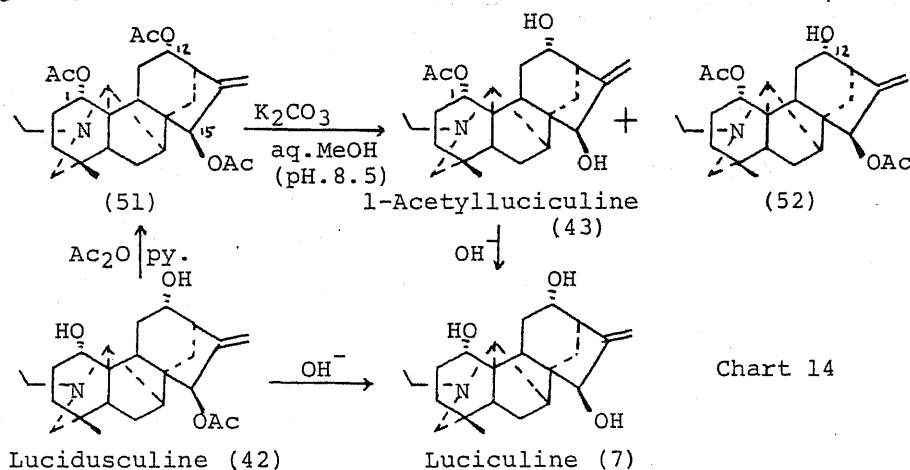
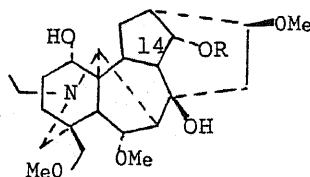


Chart 14

lucidusculine (42) より化学的に誘導し構造を確認した。
 (chart 14) すなわち (42) を無水酢酸-ピリジンにて処理し
 triacetate (51)⁵³⁾ とした後、これを K_2CO_3 -ag. MeOH (pH 8.5)⁵⁴⁾ にて室温で5時間処理し、部分加水分解したところ、
 C_{12} -OAc基のみが加水分解された (52) (収率60%) と C_{12}, C_{15}
 の OAc基が加水分解された (43) (収率15%) が得られた。後者
 は天然より分離した (43) と TLC, IR, MS スペクトルにて一致
 した。

Neoline (29)^{27), 55), 56)}

粗塩基のアルミナカラムクロマトの AcOEt 溶出部をシリカ
 カラムクロマトに付し、2~5% MeOH-CHCl₃ 部より得られ
 た mp 155~157° の塩基である。本品は IR, MS, NMR スペ
 クトルの比較により既報の neoline (29) であることを確認し
 た。



14-Acetylneoline (44)

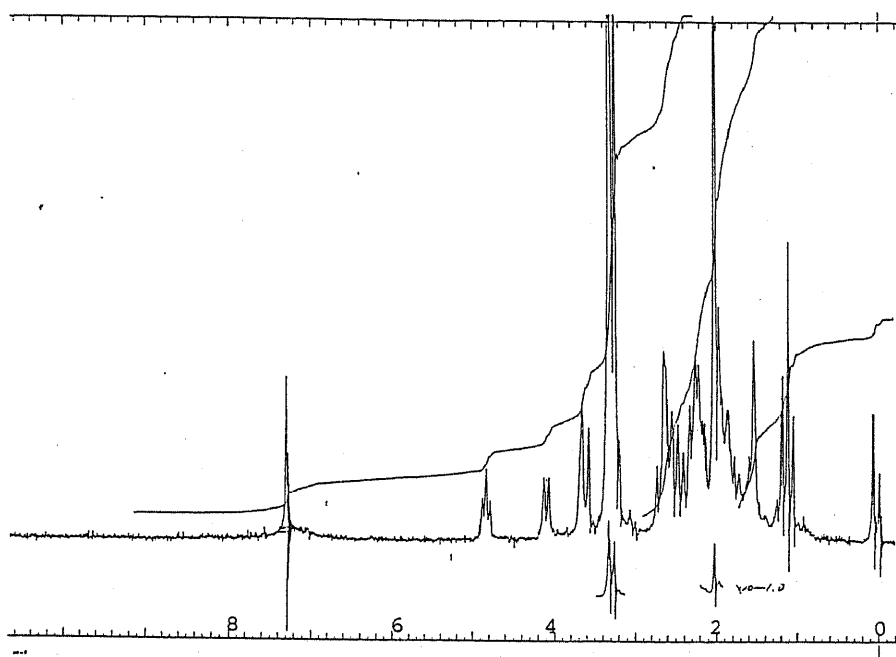
本塩基は 1-acetyllicuculine

R=H, Neoline (29)

R=Ac, 14-Acetylneoline (44)

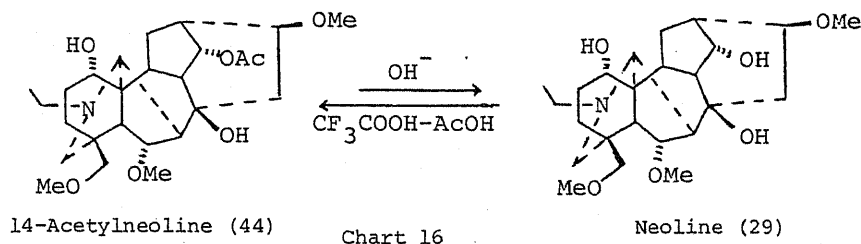
Chart 15

(43) の精製と同時に得られた非
 晶型の新塩基である。高分解能 MS スペクトルにて $C_{26}H_{41}NO_7$
 を与え、IR スペクトルよりアセチルエステルの存在を示し、加
 水分解に付せば neoline (29) を与えた。また MS スペクトル
 において m/z 479 に M^+ を示し、462 (M^+-OH) にベースピー
 クを与えることより $C_{15}-OH$ 基であることが示唆される。⁵⁷⁾ (p13
 の脚注3) 更に NMR スペクトルにおいて (Fig. 11), δ 2.04



NMR Spectrum of 14-Acetylneoline (44) Fig.11

(3H, s, OCOCH_3) と δ 4.84 に t, $J = 4.5 \text{ Hz}$ で $\text{C}_{14}-\beta\text{-H}$ が特徴的に現われていることより, 本塩基の構造が 14-acetylneoline (44) と決定された。本塩基は neoline (29) の C_{14} ニ酸基を選択的にアセチル化することにより合成された。すなわち neoline (29) を AcOH 中 CF_3COOH 存在下 80°C にて 6 時間反応させることにより (44) を 62% の収率で得た。本条件で C_1 位の二酸基がアセチル化に抵抗したのは, Fig. 6 (p.19) に示すように A 環がボート型をとり, 窒素にプロトネイトした水素と 1 位の水酸基が水素結合したためと考えられる。ここで得た化合物は天然の塩基と TLC, IR にて一致した。

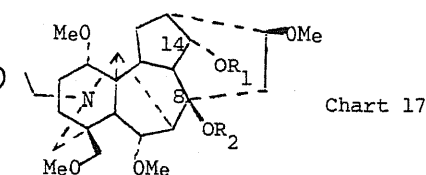


Chasmanine (9) ^{58), 59)}

粗塩基のアルミナカラムクロマトの 20~50% AcOEt-benzene 溶出部を n-hexane にて熱抽出し、これを n-hexane より結晶化し得られる主塩基である。物理恒数, IR, MS, NMR スペクトルより既報の chasmanine (9) であることを確認した。

Ezochasmaconitine (45)

本塩基は粗塩基のアルミナ
クロマト・5% AcOEt-benzene
溶出部を p-TLC (SiO₂, 25%
アンモニア水飽和エーテル)



$R_1=R_2=H$, Chasmanine (9)

$R_1=Ac$, $R_2=Bz$, Ezochasmaconitine (45)

$R_1=Ac$, $R_2=Ans$, Anisoezochasmaconitine (46)

にて精製し得られる新塩基であり ezochasmaconitine と命名する。mp 163~165° の無色プリズム晶で、MS, 元素分析値より C₃₄H₄₇NO₈ を与え、IR スペクトルにおいて ROAc (1730 cm⁻¹), ROBz (1700 cm⁻¹) の吸収がみられ、UV スペクトルは安息香酸エステルに由来する吸収を示す。これらのことから本塩基が chasmanine (9) のアセチル・ベンゾイルエステル体であることがわかる。現在までに天然より単離されているジエステル型アコニチンタイプアルカロイドは全て 8 位にアセチル, 14 位にアロイルエステルを有しているため、chasmanine (9) より誘導した 8-acetyl-14-benzoyl chasmanine (53) と ezochasmaconitine (45) を比較したところ、各種スペクトルにていくつかの相違点を有することが明らかとなった。すなわち MS スペクトルにおいて (53) では C₁ 位の OMe 基に続いて AcOH の型で脱離したピークが特徴的に現れている⁶⁰⁾ のに対し、

ezochasmaconitine (45) では C_1 位の OMe 基と安息香酸が脱離したピークがベースピークである。この事は C_8 位の三級水酸基がベンゾイルエステルとして存在することと強く支持する。更に NMR スペクトルにおいて (53) のようなタイプではアセチルのメチル基がベンゼン環により著しくシールドされ、 $\delta 1.3$ 付近に観測されるのに対し、本塩基では $\delta 1.76$ と僅かにシールド効果を受けているにすぎない。また、 $C_{14} \beta H$ は $\delta 4.82$ ($1H, t, J=4.5 Hz$)²⁹⁾ と通常のアセトキシ基のつけ根として現われている。以上のことより ezochasmaconitine (45) の構造を 8-benzoyl-14-acetylchasanine と推定した。更に本塩基の ^{13}C -NMR スペクトルと chasmanine (9) のそれ³²⁾ と比較すれば本推定式の妥当性が主張できる。(Table 5) そこで本塩基を chasmanine (9) より合成し構造を確認することとした。(Chart 18) まず chasmanine (9) の C_{14} 位の二級水酸基と

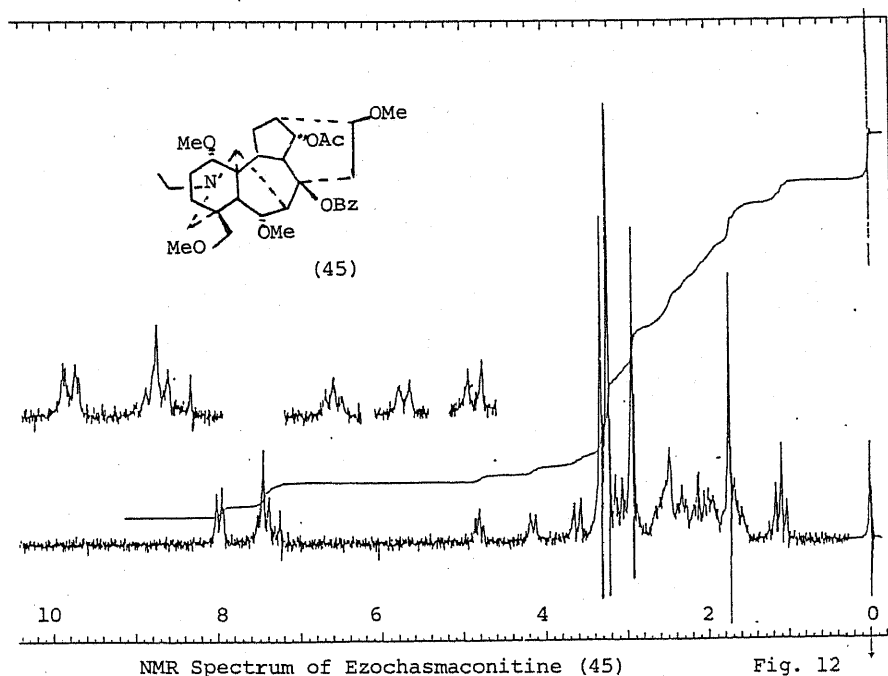


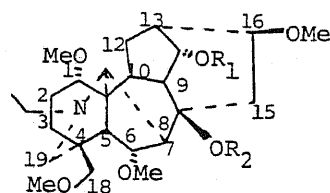
Table 5. Carbon-13 Chemical Shifts and Assignments^{a)}

carbon	(9)	(45)	(46)		(9)	(45)	(46)
1	86.1	84.7	84.8	18	80.8	80.2	80.3
2	26.0	26.4	26.4	19	54.0	53.7	53.7
3	35.2	34.8	34.8	N-CH ₂	49.3	48.9	48.9
4	39.5	39.0	39.0	CH ₃	13.6	13.4	13.4
5	48.8	49.1	49.1	OMe 1'	56.3	56.5	56.5
6	82.5	83.4	83.4	6'	57.2	57.8	57.8
7	52.8	49.2	49.2	16'	55.9	55.9	55.9
8	72.6	86.4	85.9	18'	59.2	58.9	59.0
9	50.3	44.8	44.9	C=O	--	171.1	171.1
10	38.4	39.2	39.3	CH ₃	--	21.4	21.4
11	50.4	50.2	50.2	C=O	--	164.5	164.4
12	28.6	29.0	29.0		--	132.5	162.9
13	45.7	43.9	43.9		--	131.0	131.1
14	75.5	75.6	75.6	R	--	129.1	123.5
15	39.2	37.6	37.6		--	128.1	113.3
16	82.2	82.6	82.7	R=OMe	--	--	55.3
17	62.4	61.4	61.3				

a) Chemical Shifts in ppm downfield from TMS, solvent CDCl₃

AcOH-CF₃CO₂H にて処理することによりアセチル化した。本化合物 (54) は m/z 493 に M^+ も与え、NMR スペクトルにて δ 4.79 (1H, t, J = 5 Hz) ²⁸⁾ に C₁₄βH もアセトキシ

基のつけ根として示す。本品の C₈ 位の三級水酸基とベンゾイル化する為に、p-TsOH 存在下トルエン中無水安息香酸と共に加熱還流したところ、目的とした 8-benzoyl-14-acetylchasma-nine (45) (mp 166°, 収率 20%) と共に C₁₅, C₁₆ 位で脱メタノールした化合物 (55) (mp 147.5~149°, 収率 39%) を得た。



R₁=R₂=H, Chasmanine (9)
 R₁=Ac, R₂=Bz, Ezochasmaconitine (45)
 R₁=Ac, R₂=Ans, Anisoezo-chasmaconitine (46)

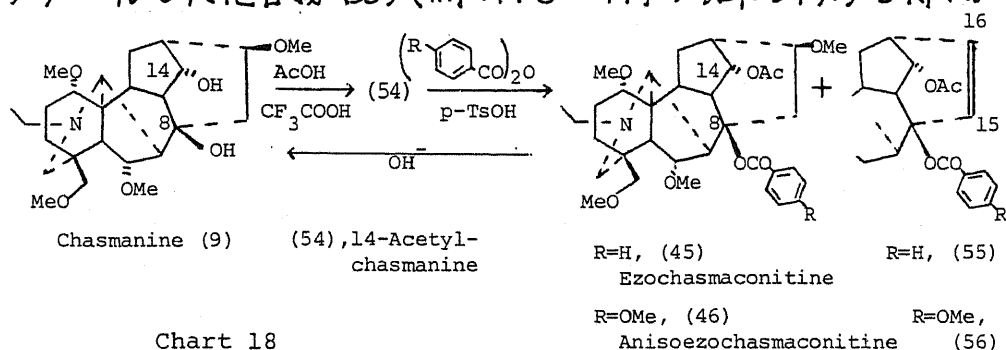
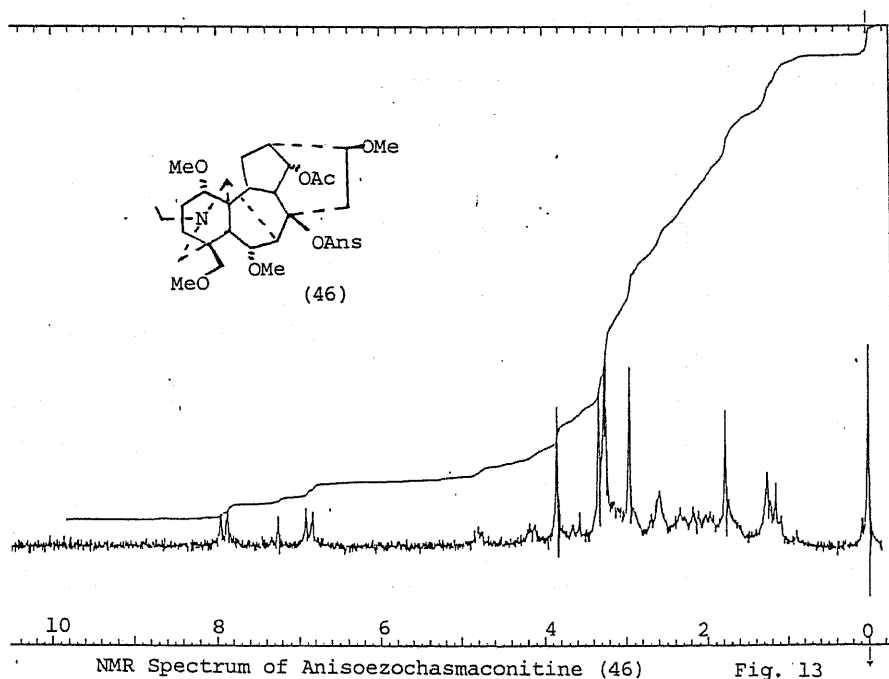


Chart 18

前者は強酸により骨格転位，立体配置の異性化等起こしてはいない事も確認するためにアルカリ加水分解し chasmanine (9) に戻ることも確めた。更に合成された (45) も天然品と混融試験，TLC，IR，MS，NMR，CD スペクトルにて同定し，ここに ezochasmaconitine (45) の構造が決定された。

Anisoezochasmaconitine (46)

粗塩基のアルミナカラムクロマトの 5% AcOEt - benzene 溶出部を p-TLC にて精製をくり返すことにより anisoezochasmaconitine (46) と pyrochasmanine (47) が得られた。Anisoezochasmaconitine と命名した新塩基は mp 136~138.5° の無色プリズム晶で $C_{35}H_{49}NO_9$ を与え，UV スペクトルは λ_{max} 259 nm にアニス酸エステルに由来する吸収を示す。(46) の IR，MS， 1H および ^{13}C -NMR スペクトルを

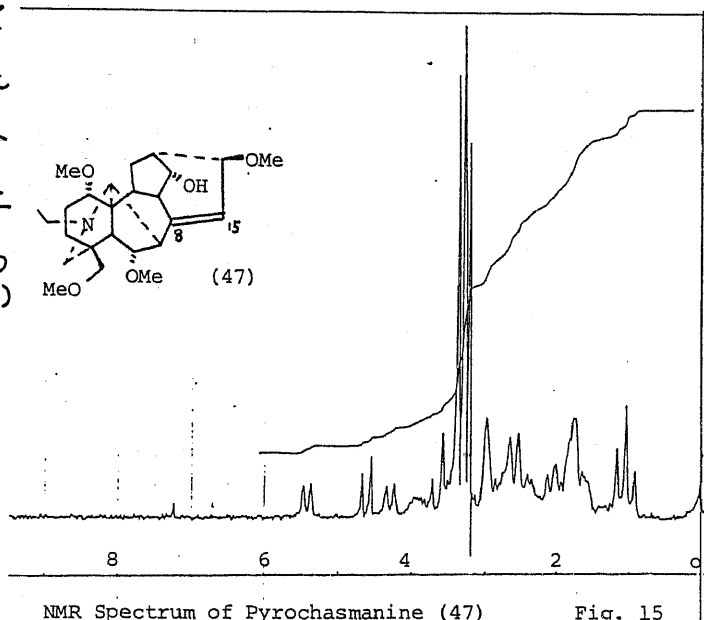


ezochasmaconitine (45) のそれと比較した所、本塩基は (45) のベンゾイルエステルが単にアニソイルエステルに置き換った構造であることが推定できた。そこで ezochasmaconitine (45) の場合同様、本塩基を chasmanine (9) より誘導し (Chart 18) 天然物と混融試験, TLC, IR, MS, NMR, CD スペクトルにて同定し、その構造を 8-anisoyl-14-acetyl-chasmanine (46) と決定した。

猶、ezochasmaconitine (45), anisoezochasmaconitine (46) の如く、二つのエステルの位置がこれまで得られているジエステル型アコニチンタイプアルカロイド⁸⁾とは逆の型である化合物が天然より得られたのは初めての例である。

Pyrochasmanine (47)

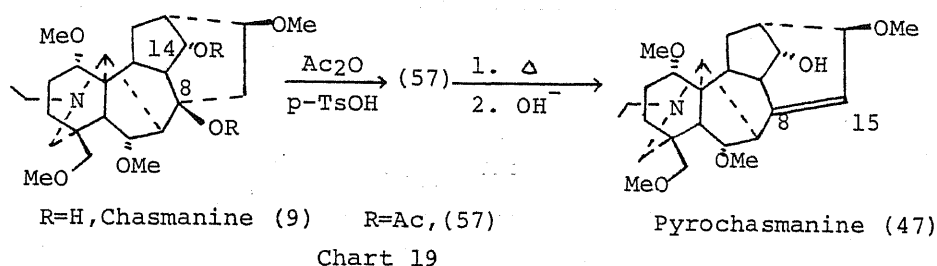
本塩基は anisoezochasmaconitine (46) の単離と共に精製された。mp 124.5~127° のプリズム晶で、IR, NMR スペクトル (Fig. 15) にてオレフィンの存在を示し、UV スペクトルにて、8,15 位に二重結合を有するいわゆる pyro 化合物⁶¹⁾に特異的な 248 nm に吸収を示す。これらのデータより文献上 chasmanine



NMR Spectrum of Pyrochasmanine (47)

Fig. 15

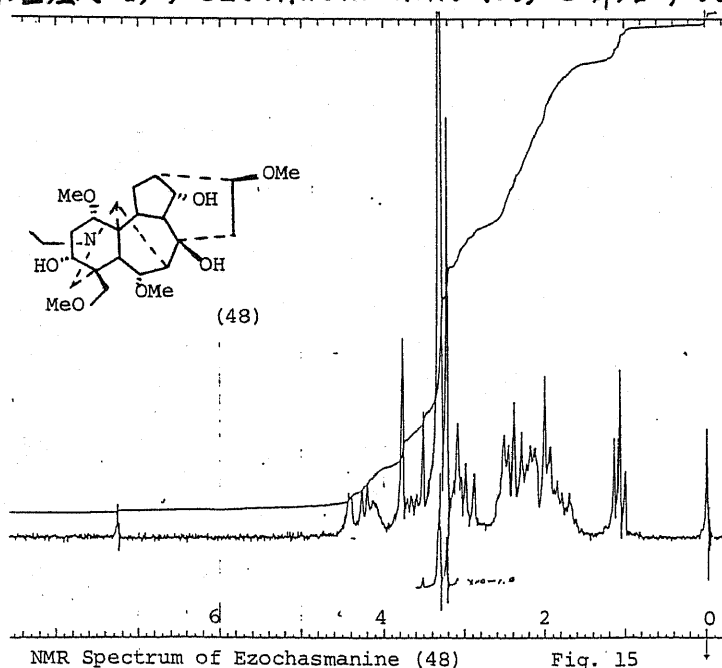
(9)より誘導されている pyrochasmanine (47)⁵⁸⁾ と推定された。そこで文献 58) に従い chasmanine (9) も diacetate (57) とした後、減圧下加熱後加水分解し (chart 19) pyrochasmanine (47) を得、今回単離した化合物と同一であることを、混融試験、TLC、IR スペクトル、旋光度の比較にて確認した。本品は天然より初めて得られた。

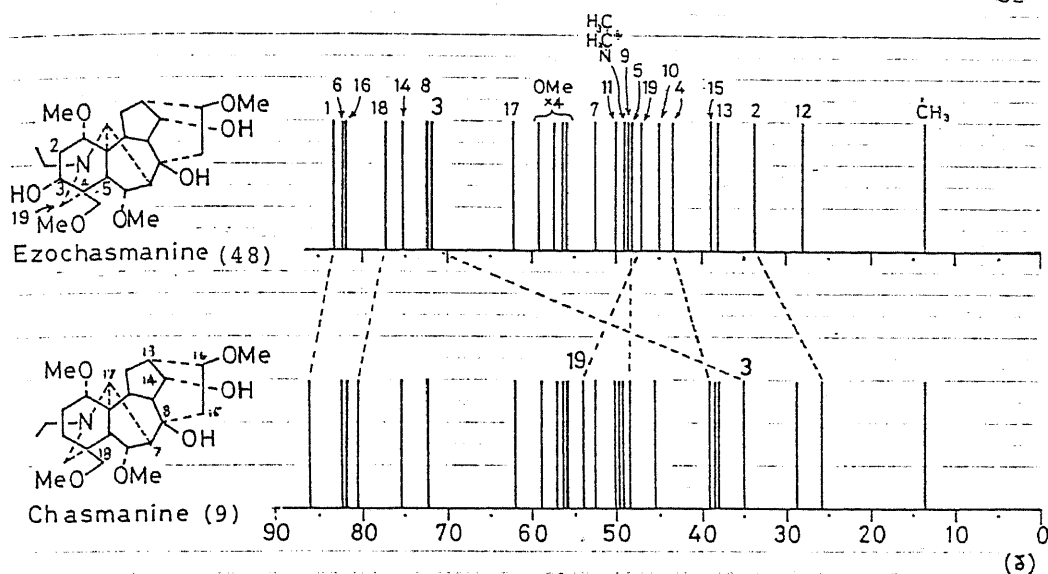


Ezochasmanine (48)

粗塩基のアルミナカラムクロマトの 50% benzene - AcOEt 溶出部を更にアルミナクロマトに付し、5% EtOH - n-hexane 部より得られる新塩基であり ezochasmanine (48) と命名する。

mp 115~118° の
無色プリズム晶、
[α]_D²¹ + 40.3° (CHCl₃) で、MS、
元素分析値より
C₂₅H₄₁N₂O₇ と
与え、chasmanine (9) より酸
素原子が一つ多
いことがわかる。





Carbon-13 Chemical Shifts Correlations

Fig. 16

^1H -NMR (Fig. 15) にて δ 4.10 (1H, t, $J=5\text{Hz}$) に $\text{C}_{14}\beta\text{H}$ を示し, 更に 4 個の MeO 基と N-Et 基の存在が明らかとなった。 ^{13}C -NMR スペクトルを chasmanine (9) のそれ³²⁾と比較すると (Fig. 16) 本化合物は chasmanine (9) の $\text{C}_3\alpha$ 位に水酸基が存在していることが推定できる。すなわち両者の A 環上および C_{18} , C_{19} の炭素のケミカルシフト以外はよく一致しているのに対し, 特に C_3 位のシグナルは (48) において 37 ppm 低磁場へシフトしている。また, (48) の C_{19} 位が chasmanine (9) のそれと比べ 6.6 ppm 高磁場へ移行しているのに対し, C_5 位はほとんど変化していない。これは C_3 の α 側に水酸基が導入されたことにより, $\text{C}_3\text{-}\alpha\text{-H}$ と $\text{C}_{19}\text{-H}_a$ (Fig. 17) の 1,3-diaxial の関係が取り除かれ C_{19} 位が高磁場へ移行した⁶²⁾と説明できる。

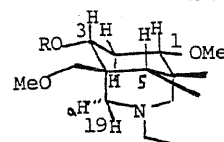


Fig. 17

Ezochasmanine (48) を無水酢酸-ピリジンにて 3°C で処理すれば, 3-monoacetate (58) と 3,14-diacetate (59) を与え, 無水酢酸- $p\text{-TsOH}$ ($80\sim 90^\circ\text{C}$) にてアセチル化を行

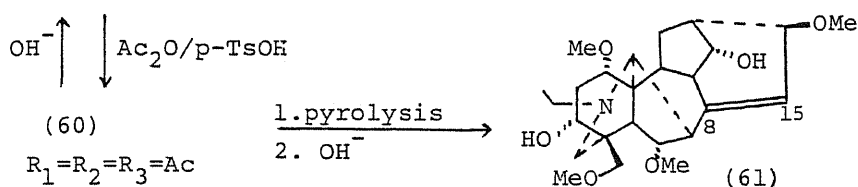
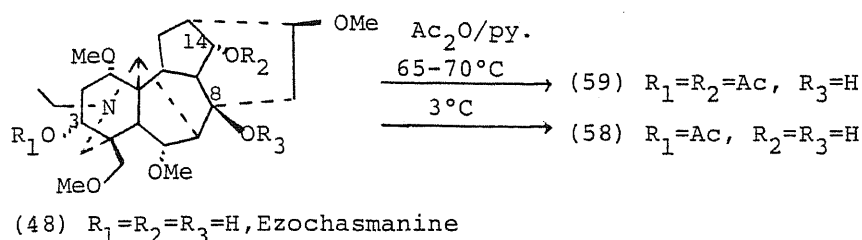
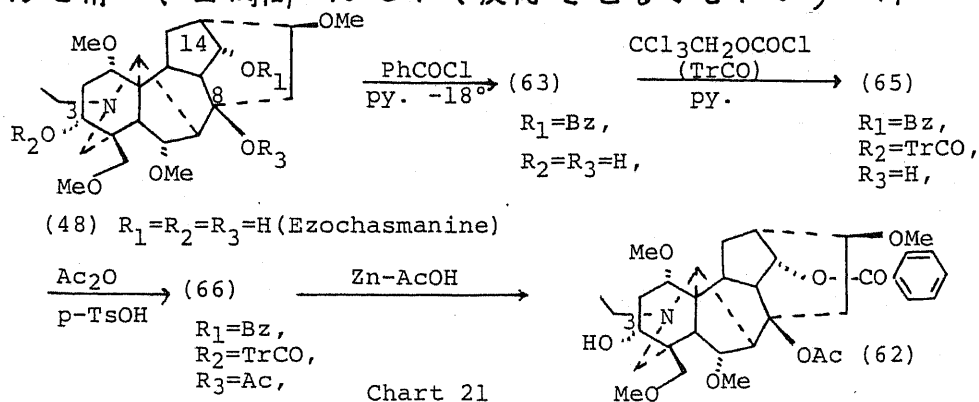


Chart 20

えは triacetate (60) と与える。3-Monoacetate (58) の NMR スペクトルにおける δ 4.88 (1H, dd, $J_1=6Hz, J_2=10Hz$) のシグナルは C_3 位の axial βH を示し (Fig. 17), このことも C_3 α 水酸基の存在を証明している。

そこで本式を化学的に証明するために C_3 の水酸基が選択的に除去可能な 8-acetyl-14-benzoyl ezo-chasmanine (62) を合成し、これを chasmanine (9) に誘導して直接肉連づけることとした。(Chart 21, 22) C_3, C_{14} 位の二つの二級水酸基はアシル化に対して反応性に差があるのではないかと考え、これにつき検討した結果、(48) をピリジン中 1.7 当量の塩化ベンゾイルを用いて 2 時間 $-18^\circ C$ にて反応させることにより、14-



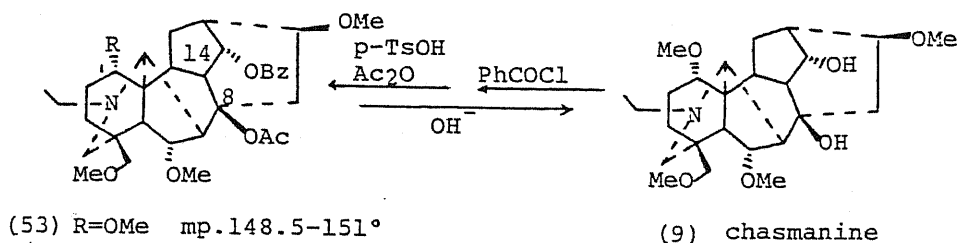
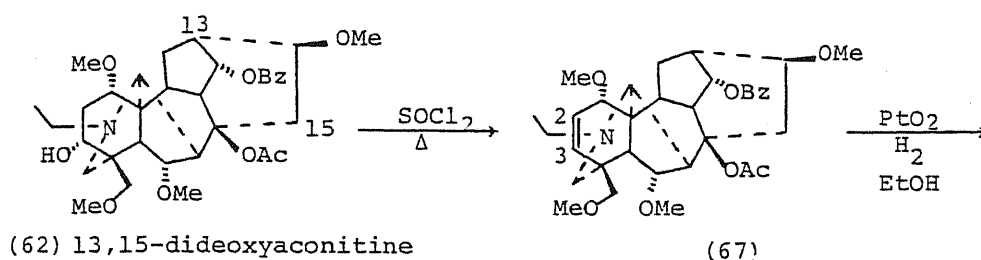


Chart 22

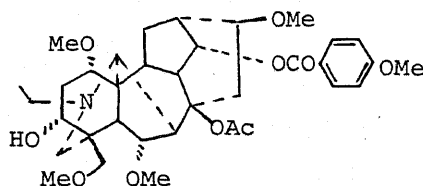
monobenzoate (63) を収率 68% で得ることができた。本品は NMR スペクトルにおいて δ 5.11 に triplet, $J=5\text{ Hz}$ で C_{14} の BH が現われている。次いで、保護基として強酸性条件下で安定であり、ほぼ中性条件にて脱離可能な $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ 基⁽⁶³⁾と選んで C_8 三級水酸基を保護 (収率 83%) した。本品 (65) は IR スペクトルにて 3600 (OH), 1760 (OCOR), 1720 (OBz) cm^{-1} の吸収を示し、MS スペクトルで m/z 745 に M^+ (5%), 747 に $\text{M}^+ + 2$ (4.5%) を与える。又、NMR スペクトルにて δ 4.62 と δ 4.87 に AB type ($J=11\text{ Hz}$) で $\text{OCOCCH}_2\text{CCl}_3$ の F プロトンが現われている。(65) の C_8 三級水酸基を無水酢酸-pTsOH にてアセチル化 (収率 64%) 後、 Zn-AcOH にて保護基を脱離させると、8-acetyl-14-benzoyl- ezochasmanine (62) が収率 76% で得られた。mp $113\sim 114^\circ$ の本品は NMR スペクトルにてアコニチン類同様、アセチル基のメチルのシグナルが C_{14} のベンゼン核の遮蔽効果により著しく高磁場 (δ 1.36) に現われている。続いて (62) を SOCl_2 中加熱⁽⁶⁴⁾することにより、2,3-

anhydro 体 (67) を収率 71% で得た。(NMR δ : 6.04, 1H, dd, $J_1=10$ Hz, $J_2=4$ Hz, C_2-H , 5.79, 1H, d, $J=10$ Hz, C_3-H) 本品を PtO_2 を用いた接触還元が付した後, p-TLC により精製したところ, 目的とした (53) (収率 59%) と共に加水素化分解された化合物 (68) (収率 25%) を得た。後者は mp 174~178°, $C_{33}H_{45}NO_8$ を与え, NMR スペクトルにて 3 個の OMe 基の存在を示すこと等より, 1-demethoxy-3,13,15-trideoxyaconitine (68) である。前者は (mp 148.5~151°) chasmanine (9) より誘導した 8-acetyl-14-benzoylchasmanine (53) と TLC, 混融試験, IR, CD スペクトルの比較により同定し, 最後にアルカリ加水分解にて chasmanine (9) を与えることも確認した。Chasmanine (9) はその 14-benzoate の塩酸塩の X 線結晶解析により構造が確定している⁵⁹⁾ので, 以上の実験結果より, 新塩基 ezochasmanine の構造が (48) 式と決定された。

Vilmorrianine A の合成

Vilmorrianine A (69) は

中国のグループによって雲南地域の民間薬・黄草烏 (*Aconitum*



Vilmorrianine A (69)

vilmorrianum Kom.) より単離され, そのスペクトルの解析により構造が提出されている塩基である。⁶⁵⁾ 本化合物は ezochasmanine (48) の 8-acetyl-14-anisoyl 体であるので, これを (48) より誘導し, vilmorrianine A の構造証明とすることとした。合成方法は上記した 8-acetyl-14-benzoyl ezochasma-

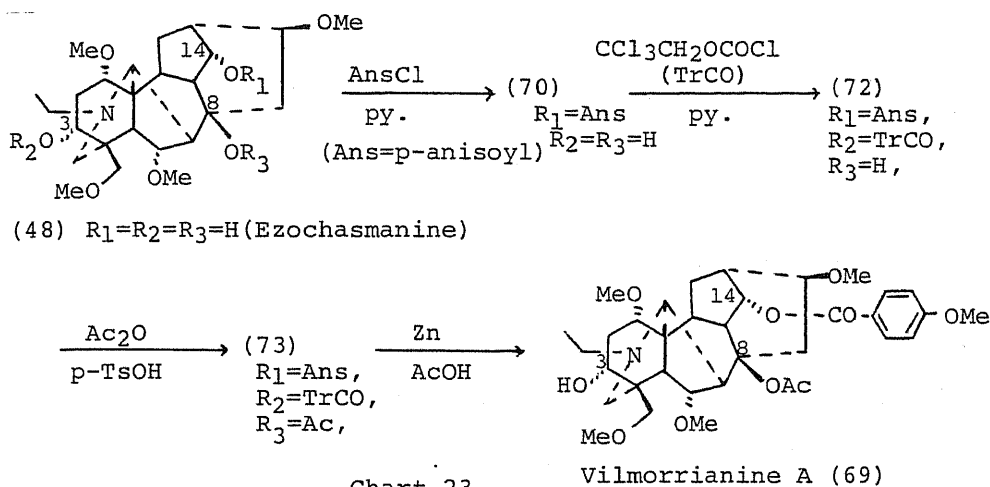
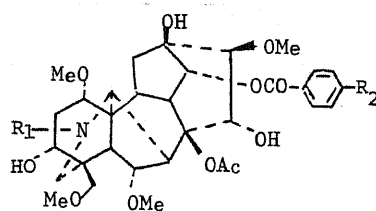


Chart 23

nine (62) への変換ルートに従った。(chart 23) まず ezochasmanine (48) の部分的アニソイル化を行い 14-mono anisoyl 体 (70) と 70% の収率で得た。本品は δ 5.12 に triplet, $J=5$ Hz で $C_{14}\beta H$ が現われている。続いて C_3 水酸基と CCl_3CH_2OCO 基にて保護 (72) した後、残っている C_8 水酸基と無水酢酸-p-TsOH にてアセチル化 (73) した。最後に保護基と Zn-AcOH で処理して脱離させ、目的とした 8-acetyl-14-anisoyl-ezochasmanine (69) を得た。本品 (無色プリズム晶, mp 167~169°, $[\alpha]_D^{25} + 24.1^\circ$) は TLC, 混融試験, IR, CD スペクトルにて、陳、楊らより贈与された標品の vilmorrianine A と同定された。したがって vilmorrianine A の部分合成と構造証明が完了した。

Mesaconitine (15)^{66), 6)}

粗塩基のアルミナカラムクロマトの 20~50% AcOEt-benzene 溶出部
とシリカクロマト続いて p-TLC によ



(15) $R_1=Me, R_2=H$, Mesaconitine
(4), $R_1=Et, R_2=OMe$, Jesaconitine

Chart 24

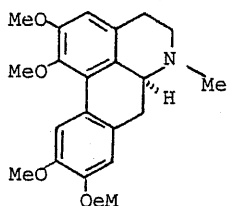
り精製し得られる。標品との混融試験, IR, NMRスペクトルの比較により既報の mesaconitine (15) であることを確認した。

Jesaconitine (4)^{66), 7)}

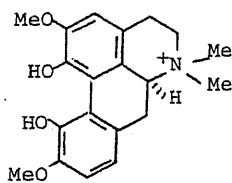
粗塩基のアルミナカラムクロマトの 20% AcOEt-benzene 溶出部とシリカクロマト続いて p-TLC にて精製することにより得られる。HClO₄塩, mp 226~229°. 本品も標品との TLC, IR, NMR スペクトルの比較により既報の jesaconitine (4) であることを認めた。

d-Glaucine (49)⁶⁷⁾

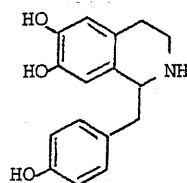
本塩基は粗塩基のアルミナクロマトの 10% AcOEt-benzene 部を p-TLC にて精製し得られる。[α]_D, UV, NMR, MS スペクトルより d-glaucine (49) と推定し, その HBr 塩 (mp 219~225°) も標品の HBr 塩と比較した所, 混融試験, IR 共に一致した。猶, *Aconitum* 属植物より aporphine 型塩基が得られたのは四絞塩基の magnoflorine (74) の一例⁶⁸⁾を除けば三絞塩基としては初めてである。又, 小菅らがオクトリカブト (*Aconitum japonicum* Thunb.) より強心成分として isoquinoline 型塩基の higenamine (dl-demethylcocclaurine) (75) も単離している⁶⁹⁾事実および [キノ] により附子中の血圧上昇作用物質として coryneine (76) が単離されている事⁷⁰⁾と考え合わせると, トリカブト中に本塩基の存在が明らかになったのは興味深い。



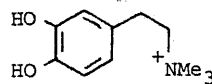
Glaucine (49)



Magnoflorine (74)



Higenamine (75)



Coryneine (76)

第二章 C_{19} ジテルペンアルカロイドの化学変換 に関する研究

第一節 Isodelphinineの合成⁷¹⁾ — アコニットアルカロ イドの C_{15} α 位への水酸基導入に関する研究 —

著者らはアコニットアルカロイドの代表として挙げられる猛
毒性塩基 aconitine (1) の合成を計画した。本化合物は立体
的に複雑な骨格を有し、かつ高度に酸素化されているため、そ
の全合成は全く成されていないが、近年、カナダの Wiesner
教授らにより、同一の基本骨格を持つ chasmanine (9) のラセ
ミ体の全合成が完成された。¹⁹⁾ そこで著者はエゾトリカブト (*Aconitum yessoense* Nakai) より多量に入手可能な chasma-
nine (9) を出発原料として、酸素官能基の導入法と選択的なエ
ステル化法を開発し、これによる aconitine (1) の形式的な
全合成を計画した。(chart 26)

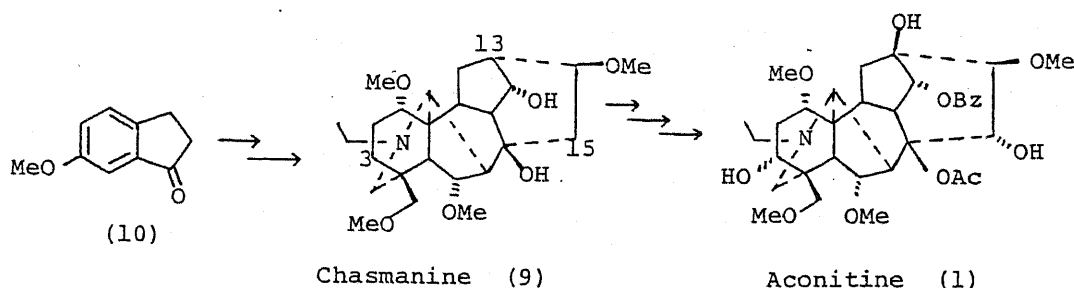


Chart 26

その第一段階として、アコニットアルカロイドの C_{15} α 位への
水酸基導入の効率はい一般法を開発し、これを用いて天然に存
在するアルカロイドを合成することを目的として研究を進めた。
目標化合物として樺太産トリカブト *Aconitum Miyabei* Nakai

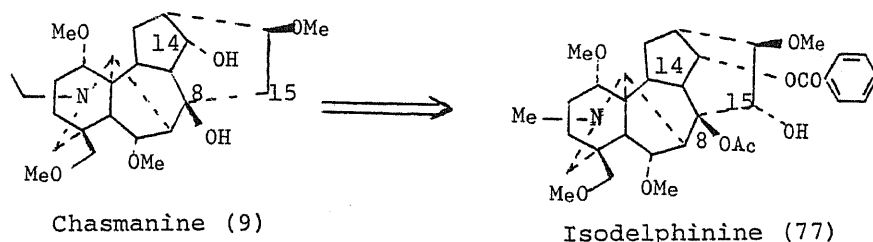


Chart 27

より分離され⁷²⁾ Pelletier らにより、その ^{13}C -NMR の解析から構造が提出されている isodelphinine (77)⁷³⁾ を選んだ。(Chart 27) この合成を完成させるためには、chasmanine (9) の N-Et 基を N-Me 基に変換すること、C15 α 位へ水酸基を導入すること、更に C8, C14 位の水酸基を選択的にアシル化することが必要である。

まず、C8, C15 位に二重結合を合成し、これを手がかりに C15 位に水酸基を導入する計画を立てた。二重結合からトランスジオールを合成する手段は種々知られているが、これら酸化反応に対して三級窒素を保護する目的で、N-Et 基を N-formyl 基とすることとした。N-formyl 基は後に必要な N-Me 基に変換できる。以下、Chart 28 のスキームに従い中間体 (82) を合成した。まず chasmanine (9) を Ac_2O -p-TsOH にて処理し、8, 14-diacetate (57)⁵⁸⁾ (mp 138.5~140°, NMR: δ 4.75 (1H, t, $J=4.5\text{ Hz}$, C14 β H)) を収率 81% で得、これを水性アセトン中、 KMnO_4 にて酸化⁷⁴⁾ し、des-N-Et 体 (78) を収率 89% で得た。本品は NMR スペクトルにて N-Et 基のシグナルが消失したこと、IR スペクトルにて $>\text{N}=\text{O}$, $-\text{N}-$ の吸収が見られないことより構造を確認した。NH 体 (78) を Ac_2O 存在下⁷⁵⁾ HCOOH 中、室温にて 2.5 時間処理し、シリカクロマトにて

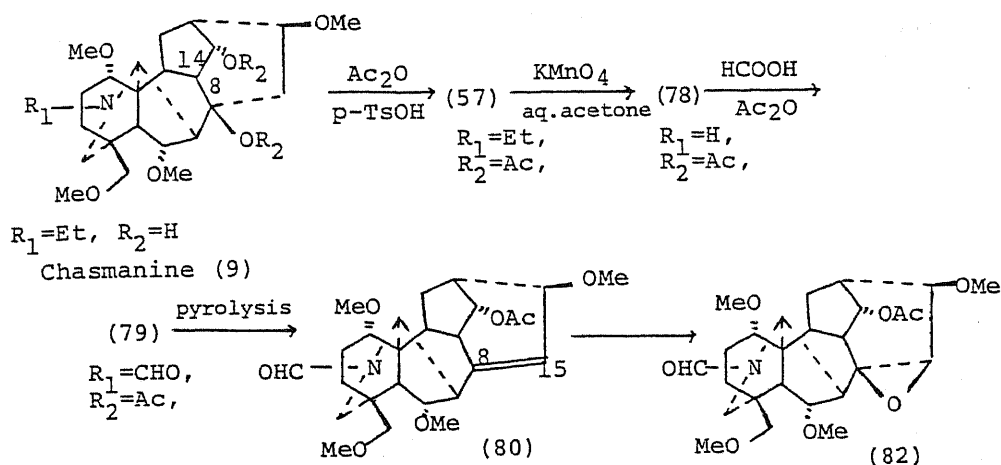


Chart 28

精製後、N-formyl 体 (79) を結晶収率 72% で得た。本品 (mp 180~182°) は IR スペクトルにおいて、1655 cm^{-1} にアミドの吸収を、また NMR スペクトルにて δ 8.02 (1H, s) に N-CHO のシグナルを示す。続いて C_8, C_{15} 位に二重結合を導入するために (79) を pyrolysis に付すこととした。 C_8 位にアセトキシ基を有するアコニットアルカロイドは $C_8 - C_{15}$ 位の方角で容易に脱酢酸することが知られている。¹¹⁾ ところが N-formyl 体 (79) の pyrolysis は、MS スペクトルのフラグメントの強度比からも推定できる

ように (Table 6)。

反応性が低く、また、副生成物と

	N-CHO (79)	N-Me (109)	Mesaconitine (15)
	intensity (%)		
M^+	100	1.5	2
$M^+ - OMe$	10	100	50
$M^+ - OMe - AcOH$	42	27	100

もなって反応が進行することがわかった。一方、N-Et 基、N-Me 基の化合物 (57), (109) の場合は、容易に高収率で $C_8 - C_{15}$ 二重結合体を得られた。これらの事実は、アコニットアルカロイドの pyrolysis が Chart 29 に示した窒素の電子の寄与によ

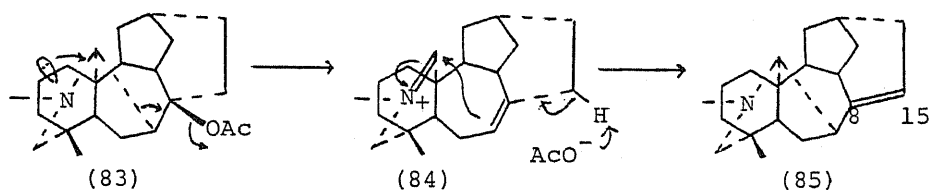


Chart 29

り反応が進行しやすくなっていることも強く支持している。
 そこで種々反応条件を検討した結果、①一回の反応操作にて
 50 mg 前後のサンプルも②反応操置の壁になるべく薄い均一層
 として付着させ③外浴 200°C にて $1\sim 1.5\text{ mmHg}$ で30分間加熱
 するという方法が最もよい結果を与えることがわかり、収率79
 %で C_8 , C_{15} 二重結合体 (79) を得ることができた。本品は MS
 スペクトルにて m/z 475 に M^+ を示し、NMR スペクトルにて $\delta 5.70$
 に 1H , d, $J = 6\text{ Hz}$ で C_{15} 位のプロトンを示すことより構造を確
 認した。なお、上記の条件が満たされなかった時に生成する副生
 成物 (81) ($\text{mp } 221\sim 224^{\circ}$) は、元素分析より $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_8$ を
 与え、NMR スペクトルにて3ヶの OMe 基と2ヶの OAc 基の
 存在を示す他に、分子内に $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$ の存在がデカップル法に
 より明らかになった。これらの事より、本化合物は反応系で生
 成した AcOH により転移反応を起した (chart 30) (81) と推定した。

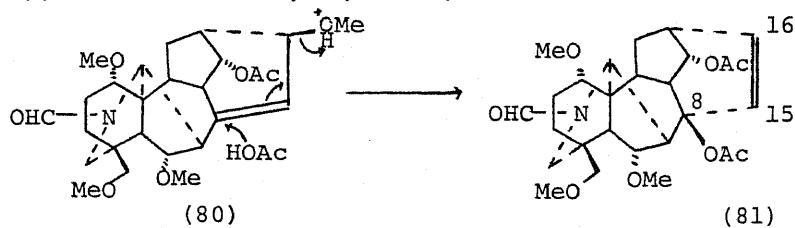
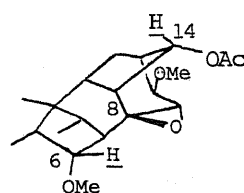


Chart 30

このようにして得た (80) の二重結合を利用してトランスジオ
 ールも合成するためにまず Prevost 反応⁷⁶⁾を試みた。 PhCO_2Ag ,
 I_2 あるいは $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$, I_2 を用い種々条件を検討したが、目的

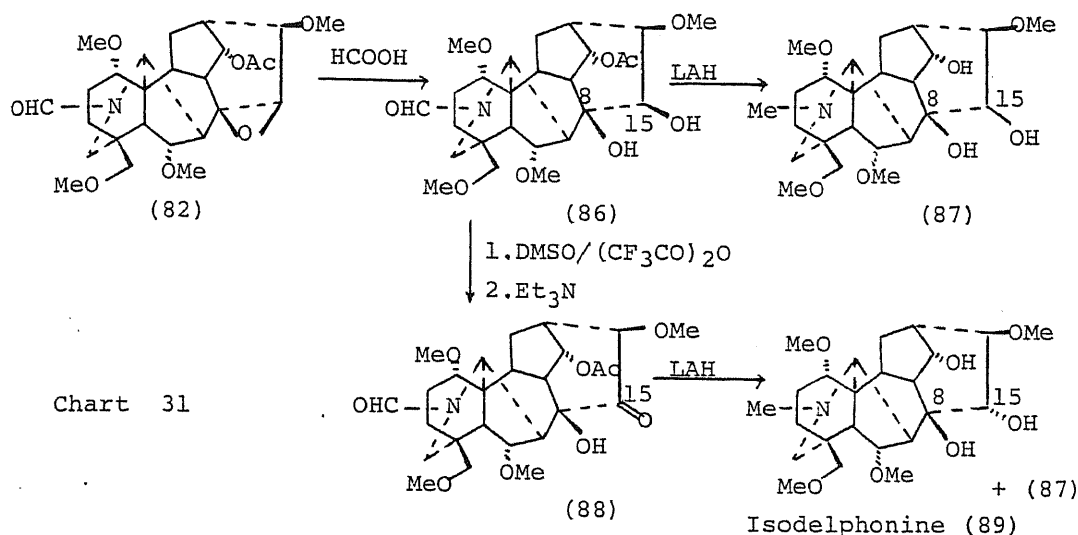
としたトランスジオール体は得られず、ほぼ原料回収に終った。これは立体障害により試薬の二重結合への接近が妨げられているためと考えられる。そこでトランス開裂することが知られているエポキシドを合成し、これを用いて8,15-トランスジオール体を得る計画をたてた。(80)をdry CH_2Cl_2 中、1.2当量のm-CPBAと室温にて反応させ、 Al_2O_3 クロマトにて精製すると、エポキシ誘導体(82)が収率98%で得られた。本品(mp 197~198°)はTLC, NMRスペクトルにて単一であり、エポキシ基の配置は β エポマーと考えられる。すなわち、立体モデルの考察より試薬が β 側より攻撃したと考えられ、更にNMRスペクトルにて、三員環のアニソトロピー効果⁷⁷⁾により、立体的にエポキシ基の真上にある $\text{C}_{14}\beta\text{H}$ が(Fig. 18), 化合物(79)のそれに比べ0.29 ppm高磁場へシールドされ、三員環の真横にある $\text{C}_6\beta\text{H}$ が(79)のそれに比べ0.38 ppmデシールドされている。その他のスペクトルも本構造を支持している。続いてエポキシ基の開裂につき検討した。塩基性条件による方法⁷⁸⁾に対してエポキシ基は開裂に抵抗した。次に酸として、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_4\text{-aq. acetone}$ ⁷⁹⁾, $\text{H}_5\text{IO}_6\text{-aq. acetone}$ ⁸⁰⁾, $85\%\text{HCO}_2\text{H}$ ⁸¹⁾, $\text{HCO}_2\text{H-BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 等用いて種々条件を検討した結果、98%



(82)

Fig. 18

HCO_2H 中、80°Cにて20分間処理するという方法にて(flash column chromatography⁸²⁾ 精製後)収率60%でジオール体を得ることができた。(Chart 31) 本品(86)はIRスペクトルにて 3430 cm^{-1} に幅広い水酸基の吸収を示し、またMSスペクトルで



m/z 509 に M^+ を与える。NMR スペクトルにて δ 4.08 に doublet, $J = 8$ Hz で, C_{15} 位の新生した水酸基のつけ根のプロトンが観測される。立体モデル上, $C_{15}-\alpha-OH$ の場合, $C_{15}-\beta-H$ と $C_{16}-\alpha-H$ との結合定数はカープラスの式⁸³⁾より $J = 9 \sim 10$ Hz と予想され, 一方 $C_{15}-\beta-OH$ の場合は $J = 2 \sim 3$ Hz と推定された。(猶, C_8 位の配置は立体モデル上, β 水酸基のみが可能である。)したがって, 頭初エポキシの開裂により生成したジオール体は 8,15-トランス体 ($15-\alpha$ -hydroxy 体) と考えられた。エポキシ開裂反応において, C_{15} 位のエピマーの生成につき精査したがその存在は認められなかった。ジオール体 (86) は $LiAlH_4$ にて還元すると, トリオール体 (87) も収率 91% で与える。本品は mp 135~137°, $[\alpha]_D^{19} +20.0^\circ$ の無色プリズム晶で, 元素分析値が isodelphinine (77) のアルカミンである isodelphonine (89)⁸⁴⁾ に相当する $C_{24}H_{39}NO_7$ を与える。また本品はポリジン中, 塩化ベンゾイルで処理することにより, 14,15-dibenzoate

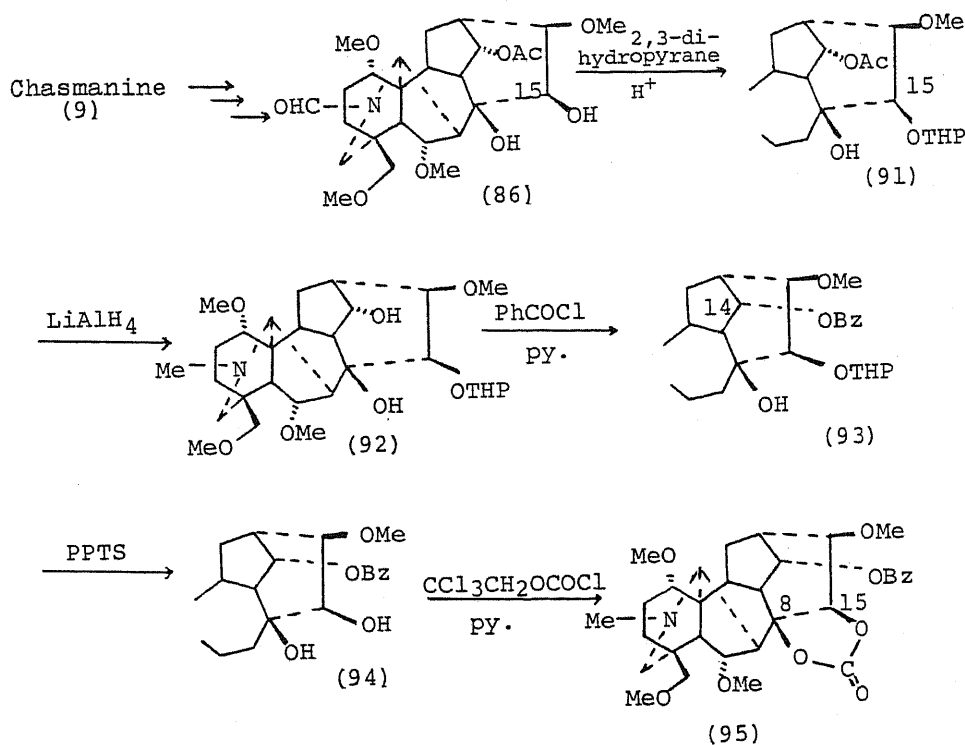
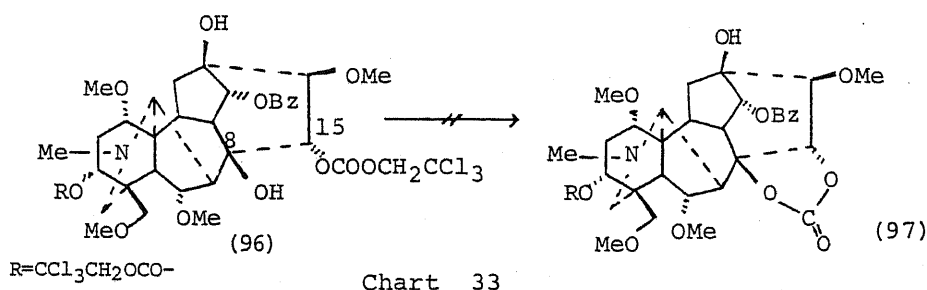


Chart 32

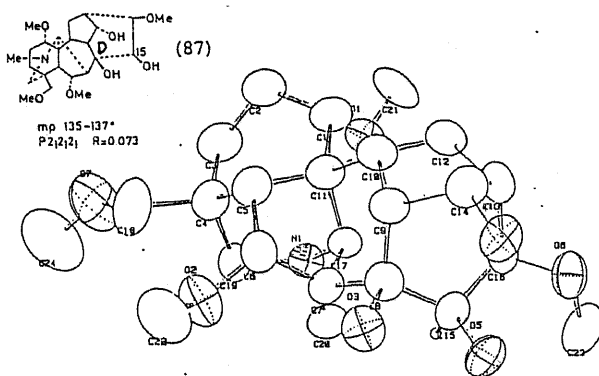
(90) (mp $191 \sim 193^\circ$) を与えるが、NMR スペクトルにて $\delta 5.62$ に 1H, d, $J=8\text{ Hz}$ で $C_{15}-H$ を特徴的に表わしている。一方、(86) を化学的に誘導してゆく段階で、 C_8, C_{15} のジオールがシス配置である可能性と支唆する事実と直面した。(chart 32)

すなわち (86) を 8-acetyl-14-benzoyl 体へと変換する目的で、まず (86) の C_{15} 水酸基を tetrahydropyranyl (THP) 基にて保護して (91) とし、これを $LiAlH_4$ 還元して N-Me, 14-OH 体 (92) とした。続いて C_{14} 水酸基をベンゾイル化した。(93) の 8 位の三級水酸基を DMAP (4-dimethylaminopyridine)⁸⁵⁾ を用いた方法でアセチル化しようとしたがこれに強く抵抗したので、THP 基を PPTS (pyridinium p-toluene sulfonate)⁸⁶⁾ にて脱離させ、代りに CCl_3CH_2OCO 基にて保護しようとしたところ、8,15-cyclic

carbonate (95)⁸⁷⁾ と思われる化合物が生成した。本品は IR スペクトルにて 1790 cm^{-1} に 5 員環 carbonate に由来する吸収を示し、MS スペクトルにて m/z 583 に M^+ を与えることより構造を推定した。8,15-Trans-diol 体の cyclic carbonate は分子模型上、非常に大きなひずみがかかる。また、mesaconitine 誘導体 (96) によるモデル実験においても、8,15-トランスジオールでは cyclic carbonate は全く生成しなかった。(chart 33) これらの事実より、(92) のエポキシ開裂反



応により得られたジオール体がシス配置である可能性が大きくなった。そこで (86) の LiAlH_4 還元により得られたトリオール体 (87) の直接法による X 線結晶解析を行った。その結果、Fig. 19 に示すように、 C_{15} 位の水酸基は β 配置すなわち、8,15 位の水酸基はシス配置であることが確かめられた。又、D 環は half boat 型をとり、その結果、 $\text{C}_{15}\alpha\text{H}$ と $\text{C}_{16}\alpha\text{H}$ は 18° の角度で存在している。これにより、NMR スペクトルで、 $\text{C}_{15}\text{-H}$ が $J=8\text{ Hz}$ と比較的大きな値と示していたこ



Rigaku AFC-5 Diffractometer Fig. 19

とが説明できる。

このように、C15水酸基が望まないβ配置であったので、これを反転させ必要としているα配置の化合物を得ることとした。水酸基を S_N2 的に反転させる方法はいくつか開発されているが、化合物(86)においては立体的にこみ合ったα側からの試薬の攻撃はほぼ不可能と考えられたので、この水酸基を酸化してケトン体とした後、この還元により望むα水酸基を得るという方法を選択した。そこで、この酸化還元という一連の操作におけるC16-OMe基の異性化の有無と、C15ケトン基の還元方向性について検討するため、mesaconitine (15)を用いてモデル実験を行った。Chart 34に示した手順でmesaconitine (15)より15-ケトン体(100)へと誘導した。(15)を封管中、 H_2O と $120\sim 130^\circ C$ にて4時間加熱し、8-deacetyl体(benzoylmesaconine)(98)を96%で得、これも1.2当量の塩化ベンゾイルとピリジン中、 $-40\sim 0^\circ C$ にて

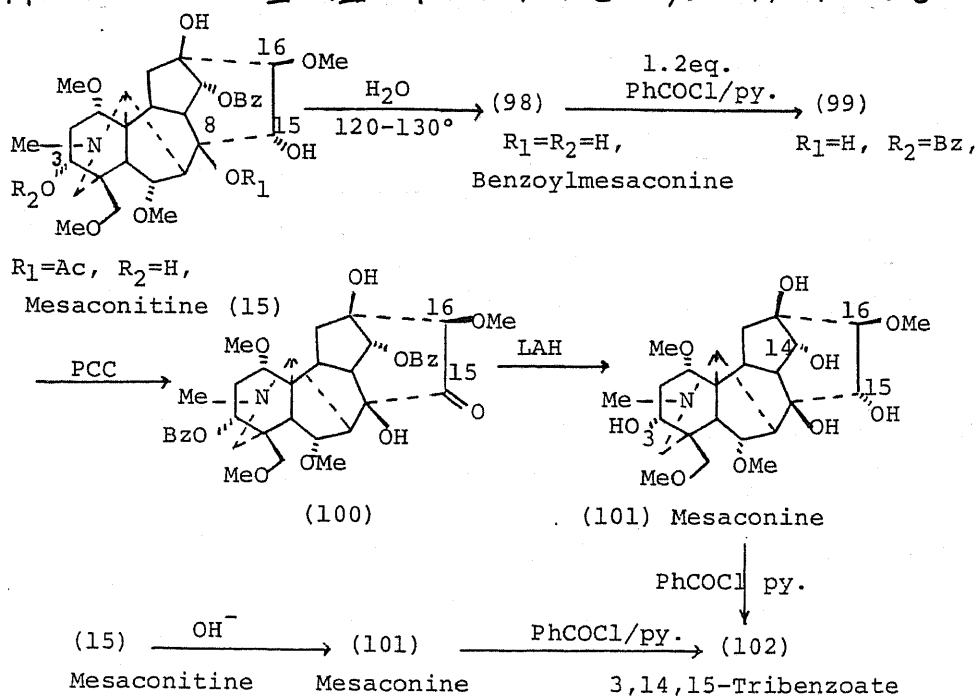
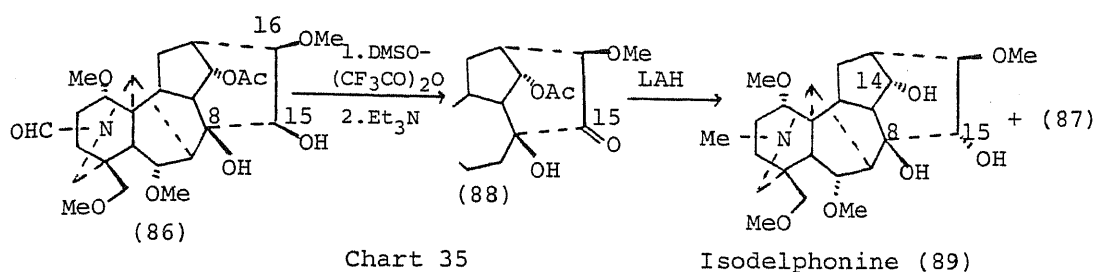


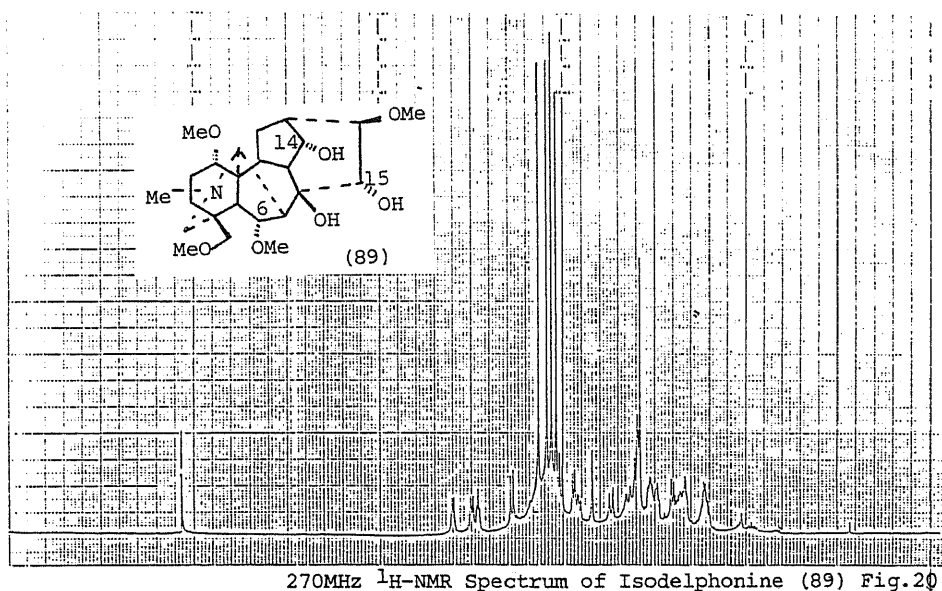
Chart 34

反応させ、C₃水酸基を benzoate として保護した(収率86%)。残った C₁₅位の二酸水酸基を PCC (pyridinium chlorochromate)⁸⁹⁾にて酸化し、シリカクロマトですばやく精製することにより、15-ケトン体(100)も収率87%で得た。本品はアルミナクロマトに付せば、TLC上 R_f値が若干変化した化合物へと変換してしまい、このものは MS, NMR スペクトルより、C₁₆位のメトキシ基の配置が異性化したものと推定できる。したがって以後15ケトン体はアルミナクロマトによる精製をさけ、シリカクロマトにてすばやく精製するか、直接次の反応に付すこととした。異性化してないケトン体(100)を THF 中 0°C にて LiAlH₄還元⁹⁰⁾に付したところ、TLC 上ほぼ one spot で mesaconine (101) に相当する化合物も与えた。本品は非常に高極性ゆえに同定が困難だったので、ピリジン中過剰の塩化ベンゾイルと処理して tri-benzoate (102) とし、mesaconitine (15) より mesaconine (101) とへて誘導した 3,14,15-tribenzoylmesaconine (102) と、TLC, IR, NMR スペクトルにて同定した。したがって、本モデル実験により、15位の水酸基の酸化とそれにひき続く還元という一連の操作では、C₁₆位のメトキシ基が反転することなく、β側から優先的にハイドライド(H⁻)が攻撃することが確かめられた。

そこで、エポキシ体(82)の開裂により得られた化合物(86)を15ケトン体とするために、まず PCC 酸化に付したが、シスジオールの(86)の場合には望むケトン体が得られなかった。そこで Swern 等により開発された方法、すなわち DMSO-(CF₃CO)₂O⁹¹⁾続いて Et₃N にて処理するという酸化法⁸⁹⁾を用いることとした。これら活性化された DMSO による酸化法は 1,2-シスジオールに



おいて炭素-炭素結合の開裂を共わないと言われている。⁹⁰⁾ (86)
 とArガス下, -70°C にて, $\text{DMSO}/(\text{CF}_3\text{CO})_2$ 続いて Et_3N にて
 処理したところ, ほぼ定量的に15ケトン体(88)が得られた。
 (chart 35) 本品は IR スペクトルにて $1740, 1720$ (6員環
 ケトン), 1660 cm^{-1} にカルボニルの吸収を示し, MS スペクトル
 にて $m/z\ 507$ に M^+ を与える。また NMR スペクトルにて $\delta 3.55$
 に C_{15} カルボニル基によりデシールドされた $\text{C}_{16}\text{-OMe}$ 基のプロ
 トンが特徴的に現われている。続いて(88)を THF 中 LiAlH_4 にて,
 0°C で30分次いで加熱還流下1時間,還元したところ, TLC
 ($\text{SiO}_2/\text{benzene}:\text{AcOEt}:\text{Et}_3\text{NE}=5:4:1$) 上, 2つの生成物を与
 えた。これを flash column chromatography にて分離し, R_f 値大の
 化合物を 35%, R_f 値小の化合物を 41% の収率で得た。前者は先
 に(86)の LiAlH_4 還元により得た化合物, すなわち 15-*epi*-
 isodelphonine (87) であることも確めた。後者は望む 8,15-
 トランスジオール体, すなわち isodelphonine (89) であるこ
 とが以下の事実より支持された。(89) は非晶形 ($[\alpha]_D^{19} +13.0^{\circ}$)
 であるが, 高分解能 MS スペクトルにて $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_7$ を与え,
 フラグメントパターンはエピ体(87)とよく一致する。 270MHz
 の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (Fig. 20) にて, N-Me 基, 4ヶの OMe
 基の他に, $\delta 4.37$ (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$) に $\text{C}_{15}\beta\text{H}$ (これは D 環が

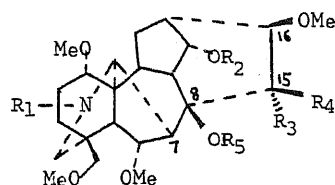
270MHz ^1H -NMR Spectrum of Isodelphonine (89) Fig.20

half boat form ととり, $\text{C}_{15}\text{-}\beta\text{-H}$ と $\text{C}_{16}\text{-}\alpha\text{-H}$ が約 $130^\circ \sim 140^\circ$ の角度で存在しているためと考えられる), $\delta 4.17$ (1H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$) に $\text{C}_6\text{-}\beta\text{-H}$, $\delta 4.09$ (1H, t, $J = 4.6 \text{ Hz}$) に $\text{C}_{14}\text{-}\beta\text{-H}$ が観測される。更に本品の ^{13}C -NMR スペクトルを chasmanine (9) のそれと³²⁾比較すると (Table 7), C_{15} 位のシグナルが chasmanine (9) に対し, 41 ppm 低磁場へシフトし, C_{15} 位に隣接した C_{16} 位が 8.5 ppm, C_8 位が 5.8 ppm 低磁場へシフトしている。また, C_7 位が逆に 6.9 ppm 高磁場へ移行している。これは chasmanine (9) における $\text{C}_7\text{-H}$ と $\text{C}_{15}\text{-}\alpha\text{-H}$ との 1,3-diaxial の interaction (Fig. 21) が, $\text{C}_{15}\text{-}\alpha$ 位に水酸基が導入されたことにより除去されたため⁶²⁾と説明できる。また, isodelphonine (89) は塩化ベンゾイル-ピリジンにて処理することにより dibenzoate (103) を与え, NMR スペクトルにて $\delta 5.44$ に 1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$ で $\text{C}_{15}\text{-}\beta\text{-H}$ を示す他に, N-Me 基が $\delta 1.90$ と高磁場に現われている。(15-epi 体

Table 7

 ^{13}C Chemical Shifts and Assignments^{a)}

carbon	(77)	(89)	(87)	(9)
1	85.1	85.5	86.1	86.1
2	26.4	26.3	25.6	26.0
3	34.9	34.6	35.0	35.2
4	39.3	39.4	39.8	39.5
5	47.8	48.1	47.5	48.8
6	83.7	83.6	82.4	82.5
7	44.5	45.9	49.6	52.8
8	92.1	78.4	73.7	72.6
9	44.8	49.8	50.2	50.3
10	38.8	41.2	36.4	38.4
11	50.1	50.3	50.7	50.4
12	29.4	30.4	27.7	28.6
13	44.0	46.9	45.5	45.7
14	76.4	75.9	75.5	75.5
15	75.6	80.2	66.4	39.2
16	89.3	90.7	83.6	82.2
17	62.3	62.8	63.5	62.4
18	80.2	80.6	80.5	80.8
19	56.4	56.6	56.1	54.0
N-CH ₂ (3)	42.6	42.8	42.4	49.3
CH ₃	--	--	--	13.6
OMe 1'	56.2	56.4	56.4	56.3
6'	57.7	57.4	57.2	57.2
16'	58.0	57.8	59.2	55.9
18'	59.1	59.2	59.3	59.2
-C=O	172.2	--	--	--
CH ₃	21.5	--	--	--
-C=O	166.1	--	--	--
Ph	133.1	--	--	--
	130.2	--	--	--
	129.7	--	--	--



$\text{R}_1=\text{Me}, \text{R}_2=\text{Bz}, \text{R}_3=\text{OH}, \text{R}_4=\text{H}, \text{R}_5=\text{Ac}, (77)$
(Isodelphinine)

$\text{R}_1=\text{Me}, \text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}, \text{R}_3=\text{OH}, (89)$
(Isodelphonine)

$\text{R}_1=\text{Me}, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_5=\text{H}, \text{R}_4=\text{OH}, (87)$

$\text{R}_1=\text{Et}, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}, (9)$
(Chasmanine)

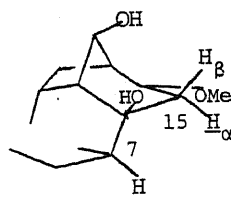


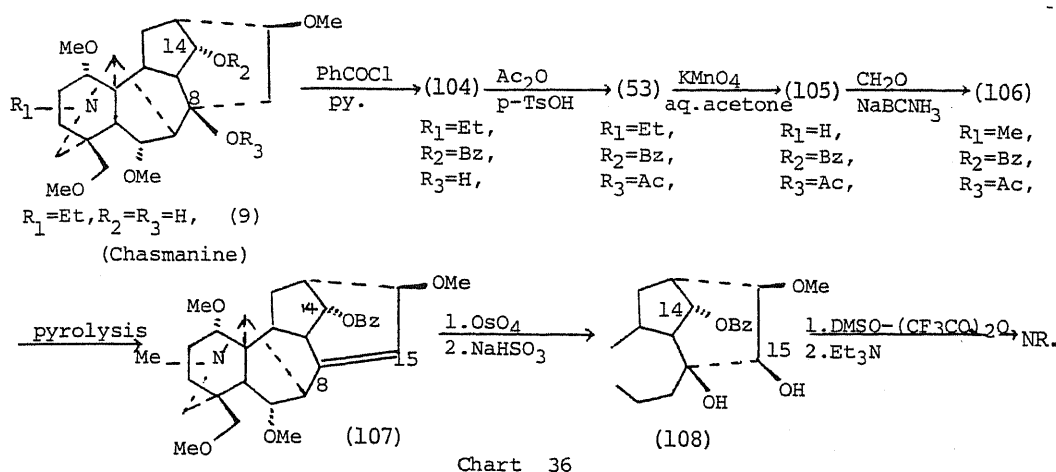
Fig. 21

a) Chemical Shifts in ppm downfield from TMS,

の dibenzoate (90) では δ 2.34). これは C_{15} の水酸基のベンゾイルエステル基による遮蔽効果によるものと考えられ、分子模型上の考察と一致する。

以上のように chasmanine (9) から重要中間体である isodelphonine (89) への誘導に成功したが、収率の点等問題を残したため、より効率のよい合成ルートを検討することとした。

新しいルートの特徴は chasmanine (9) の N-Et 基を N-Me 基に変換することにより pyrolysis を容易にさせ、二重結合の酸化も OsO_4 にて行うというものである。まず Chart 36 に



従い、14-benzoyl-8,15-olefine誘導体(107)も合成した。反応スキームの最初に14-benzoateとしたのは、最終目的物 isodelphinine (77) にそれが必要であり、後に生成する C₁₅水酸基と区別するためである。この二重結合体(107)を OsO₄ にて酸化し、8,15-シスジオール体(108)を得た。先の方法に従い、15位の二級水酸基を酸化しようと試みたが、活性化された DMSOを用いた種々の方法⁹¹⁾に抵抗し原料回収に終わった。これは Fig. 22 に示すように、14-benzoyl基の大きな立体障害のため、C₁₅β水酸基への試薬の攻撃が妨げられたためと考えられる。

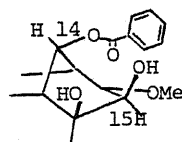
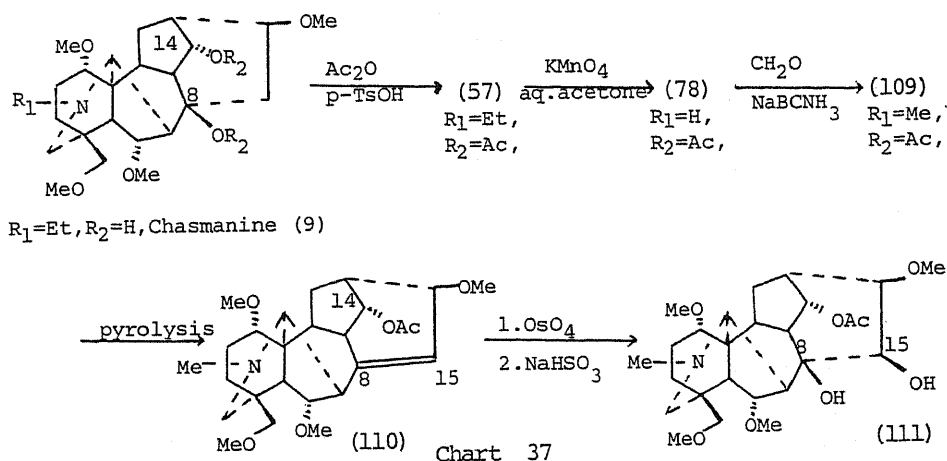


Fig. 22

そこで再びスキームの最初に戻り、8,14-diacetate (57) をへて、この合成を進めることとした。(Chart 37) Des-N-ethyl-diacetyl chasmanine (78) を aq. CH₃CN 中、AcOH で pH を 4 に調製しながら CH₂O と NaBCNH₃⁹²⁾ にて N-Me 化した。本品(109)は MS スペクトルにて m/z 521 に M⁺ を与え、NMR スペクトルにて δ 2.29 (3H, s) に N-Me 基のシグナルを示すことより構造を確認した。(109)を減圧下(2 mmHg), 195~205°C



で12~15分, pyrolysis に付したところ, 収率94%で8,15二重結合体(110)を得た. 前述(p43)したように, N-CHO体に比べ反応は容易に進行する. 本品はUVスペクトルにて, 二ππ*吸収化合物に特徴的な241 nmに吸収を示し, HCl水溶液添加により末端吸収となる. NMRスペクトルにて δ 5.45にd, $J=6\text{ Hz}$ でC15位の二重結合上のプロトンを示す. この二重結合を手がかりにジオール体を得るために, (110)をピリジン-THF中, 1.2当量の OsO_4 と3日間反応させ, 続いて生成した環状osmateをaq. NaHSO_3 ⁹³⁾にて還元的に処理した. アルミナクロマト精製後, シスジオール体(111)を70%の収率で得た. 本品はIRスペクトルにて 3450 cm^{-1} に幅広い水酸基の吸収を示し, MSスペクトルにて m/z 495に M^+ を与える. NMRスペクトルにて δ 4.65 (t, $J=5\text{ Hz}$)にC14- β -H, δ 2.27 (3H, s)にN-Me基, δ 1.98 (3H, s)にOAc基のシグナルを示す. 化合物(111)のC15水酸基の反転を今回も, ケトンへの酸化, その還元という手順で行うこととした. (111)をArガス下, -72°C にて $\text{DMSO}-(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 続いて Et_3N にて処理したところ, 14-

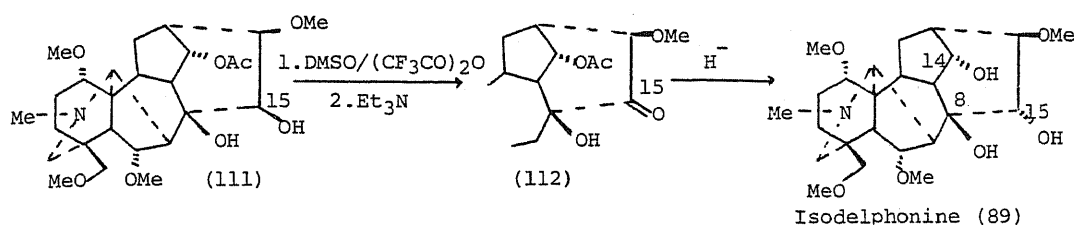


Chart 38

benzoate (108) の場合には対照的に、定量的に 15-ケトン体 (112) へと変換された。本品 (MS, m/z 493 M^+) は比較的不安定なことが予想されたので、精製することなく次の反応に用いた。ケトン体 (112) から目的とする 8,15-トランスジオール体 (89) を収率よく得るための立体選択的な還元条件を種々検討し、Table 8 に示すごと

Table 8

	reagents	conditions	(89)	(87)
1	LiAlH_4	$-55^\circ \sim 0^\circ$ RT 1 hr. 1 hr.	42%	37%
2	$\text{LiAl(OMe)}_3\text{H}$	0° RT 2 hr. 1 hr.	45%	32%
*3	$\text{LiAl(OMe)}_3\text{H}$	$-72^\circ \sim -50^\circ$ RT 1 hr. 1 hr.	79%	trace
4	NaBCNH_3	RT	NR	
5	PtO_2/H_2	RT	NR	
6	$\text{LiB(sec-Bu)}_3\text{H}$	$-80^\circ \sim -60^\circ$ RT 2 hr. 1 hr.	3-4 spots	

くの結果を得た。(条件 1~3 は後処理後、flash column chromatography (回/AcOEt/Et₂NH) にて分離・精製した) すなわち、 $\text{LiAl(OMe)}_3\text{H}$ (94) を用い、 $-72^\circ\text{C} \sim$

室温にて還元を行うと、ほぼ選択的に 8,15-トランス体 (89) が得られることがわかった。ここで得た isodelphonine (89) は epoxide (82) をへるルートで合成したものと同一であることも TLC, IR, NMR スペクトルにて確認した。

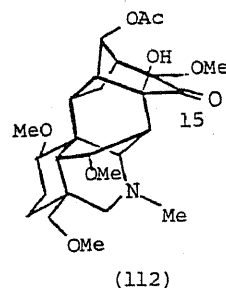


Fig. 23

このようにして isodelphonine (89) の効率よい合成ルートが確立できたので、次にこのアルカミン体から天然の isode-

lphinine (8-acetyl-14-benzoyl-isodelphonine) (77) への変換を検討した。Isodelphonine (89) における3つの水酸基を何らかの方法で区別し、選択的にアシル化する必要がある。C₁₄-α-OHとC₁₅-α-OHは共にニ級であるが、分子模型上、若干C₁₅-α-OHの方が立体的にこみ合っていることが予想できる。そこでC₁₄水酸基の部分的ベンゾイル化を試みた。反応溶媒としてピリジンにCH₂Cl₂を同量添加することにより、-70°C付近で操作ができるようにして反応性を低下させた。ここに1.3当量の塩化ベンゾイルを滴下し、徐々に反応温度も0°Cまで上昇させ、すみやかに後処理とした。シリカクロマト精製後、98%の収率で monobenzoate (113) を得た。本品はIR、UV スペクトルにてベンゾイルエステルの存在を示し、MS スペクトルにて m/z 557 に M^+ を与える。特に NMR スペクトルにて δ 5.07 に t 、 $J=4.5$ Hz で C₁₄-β-H と benzyloxy 基のつけ根として表わしていることより、目的とした 14-mono-benzoate (113) であることを確認した。更に本品の構造を確かなものとするために、

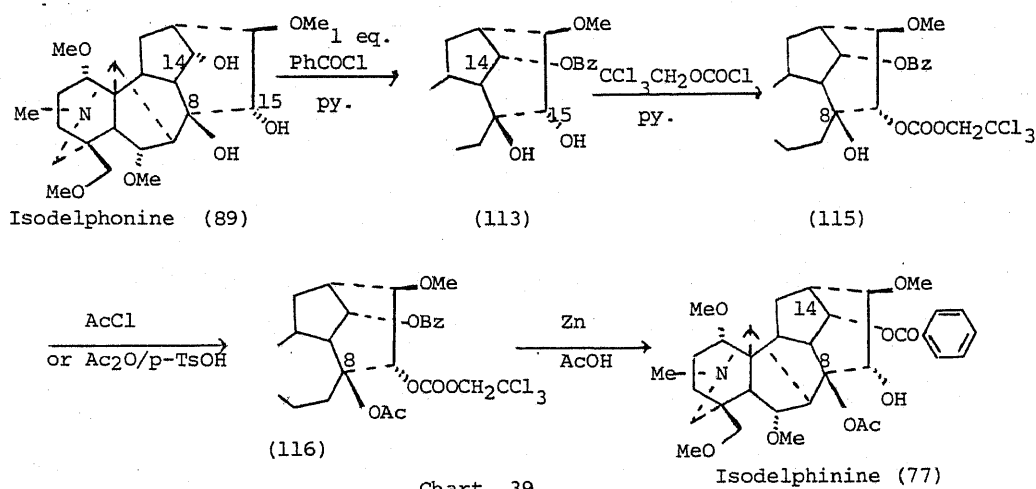
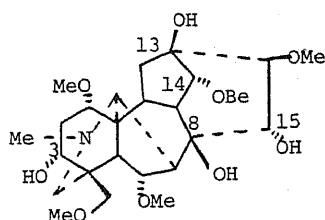


Chart 39

本品の 8,15-diacetyl誘導体を合成することとした。ところで、benzoylmesaconine (98)を用いたアセチル化実験により、アセチル化の速度は $C_3, C_{15}-OH > C_{13}-OH > C_8-OH$ の順であり、特に C_8-OH は $AcCl$ 中、長期間放置することにより、ようやくアセチル化されるということも認めためたので、14-benzoate (113)と $AcCl$ に溶解し、アンフルに封じて室温で2週間放置したところ、アルミナクロマト精製後、8,15-diacetate (114)も96%の収率で得た。本品は mp 184~186°の無色プリズム晶であり、元素分析にて $C_{35}H_{47}NO_{10}$ と与える。NMR スペクトルにて $\delta 5.93$ に d, $J=6Hz$ で $C_{15}-\beta-H$ を示す他に、2本のアセチル ($\delta 2.11, \delta 1.33$) の存在を示し、特に高磁場のアセチルのシグナルは C_{14} 位にベンゾイル基が存在するときの C_8 アセタイトのメチル基の特徴である。なお、本品はアルカリ加水分解し、isodelphinine (89)に戻ることをたしかめた。次に、14-benzoate (113)における C_{15} 水酸基を保護した後、 C_8 水酸基をアセチル化し、次いで保護基を脱離するという手順で isodelphinine (77)を合成することとした。(chart 39)保護基としては酸性条件下安定で、ほぼ中性条件で脱離可能な CCl_3CH_2OCO 基を選んだ。(113)も dry ピリジン中、1.5 当量の CCl_3CH_2OCCl と室温にて14時間反応させシリカクロマトにて精製すると (115)が収率88%で得られた。本品はIR スペクトルにて 1760 cm^{-1} に carbonate の吸収を示し、NMR スペクトルにて $\delta 5.88$ (1H, d, $J=6Hz$) に $C_{15}-\beta-H$ 、



Benzoylmesaconine (98)

また δ 4.95 と 4.64 にそれぞれ 1H, d, $J=12$ Hz で $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$ のシグナルを示す. 次いで (115) の残った C_8 三級水酸基をアセチル化した. AcCl と共に室温にて放置 (12 日間) という方法にて 96% の収率で, 一方, Ac_2O , AcOH - p - TsOH と共に室温で 12 日間放置することにより 79% の収率で, それぞれ 8-acetate (116) を得た. 本品は NMR スペクトルにて δ 1.37 に 3H, s. でベンゼン環により遮蔽されたアセチル基のメチルのシグナルを示す. 最後に (116) を AcOH 中, Zn にて処理し, クロマト精製後, 保護基が脱離した化合物を収率 88% で得た. 本品を n -hexane- Et_2O より結晶化したところ, $\text{mp } 158 \sim 160^\circ$, $[\alpha]_D^{25} +17.4^\circ$ の colorless solid が得られた. (文献記載は無色針状晶). 元素分析および MS スペクトルにて $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_9$ を与え, IR スペクトルにて 3490 cm^{-1} に水酸基, $1720, 1705\text{ cm}^{-1}$ にエステルの吸収を示す. 270 MHz の ^1H -NMR (Fig. 24) にて δ 5.05 (1H, t, $J=4.3$ Hz) に C_{14} - β -H, δ 4.41 (1H, d, $J=2.8$ Hz) に $-\text{OH}$, δ 4.35 (1H, d, d.

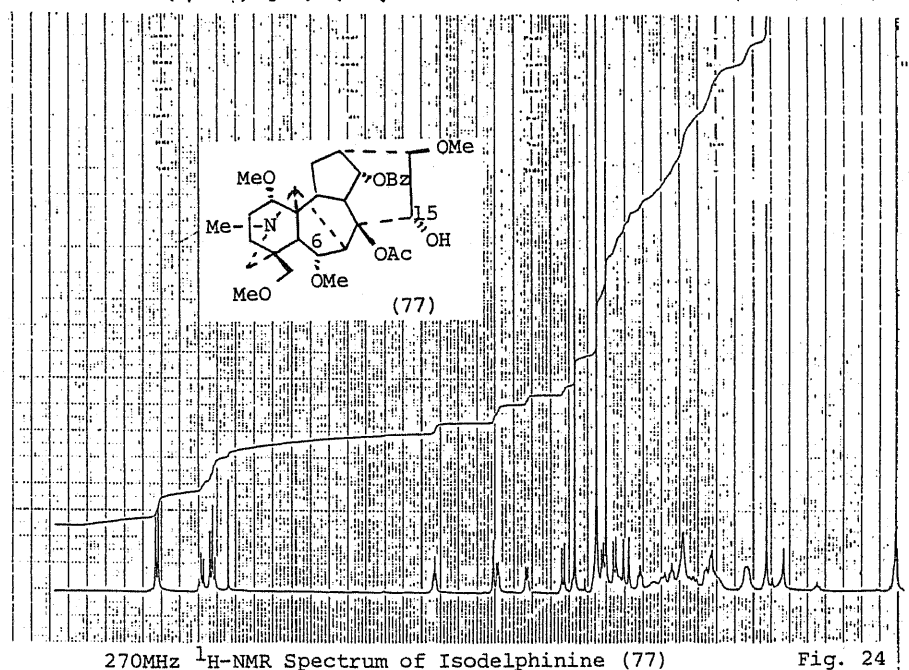
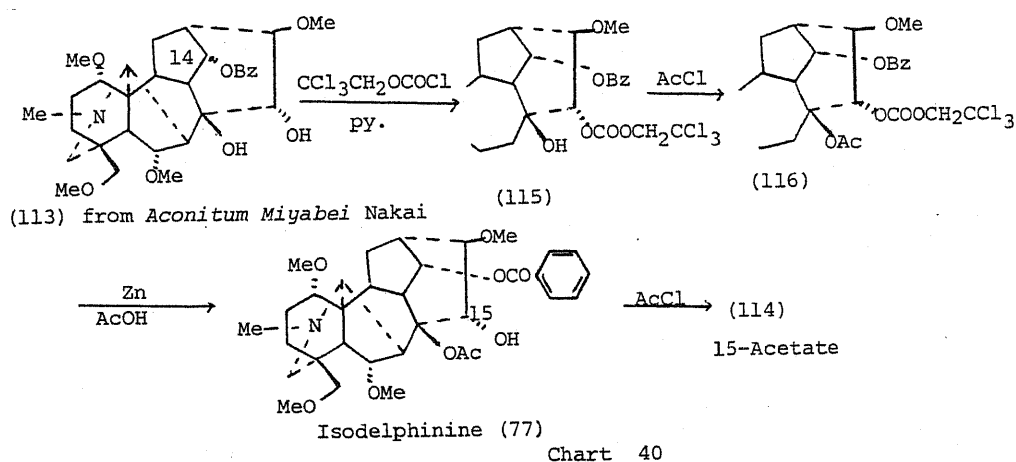


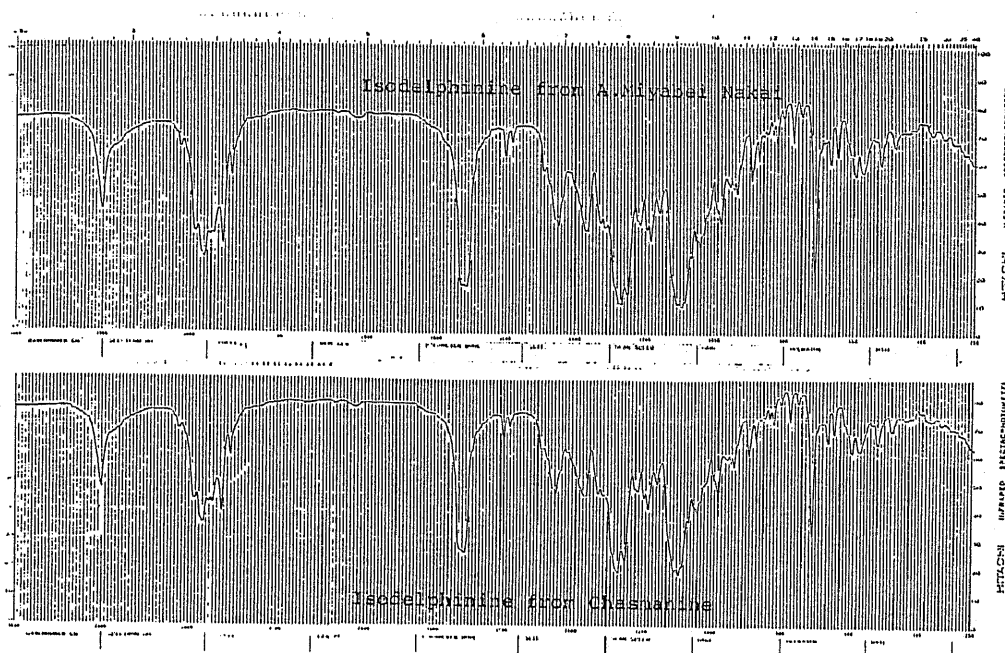
Fig. 24

$J_1 = 2.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.7 \text{ Hz}$) に $C_{15}-\beta-H$ の他に $\delta 3.52$ (3H, s), 3.29 (6H, s), 3.19 (3H, s) に OMe 基 $\times 4$, $\delta 2.35$ (3H, s) に N-Me 基, $\delta 1.44$ (3H, s) に OAc 基が観測され, 60 MHz の 1H -NMR のチャートは, Pelletier 教授および一戸教授からおくっていただいた isodelphinine (77) の 1H -NMR のチャートとよく一致した. 更に ^{13}C -NMR の値も文献記載値と符合したが, IR (KBr) スペクトルにて, 天然品のチャートと合成品の間に指紋領域で若干の差が見られた. これは結晶型の違いによる事も考えられたので天然の isodelphinine (77) との直接の比較が望まれた. しかし天然品も入手できなかったため, 北海道大学・勝井教授より, 文献⁷²⁾上, (77)のみが単離された *Aconitum Miyabei* Nakai の塩基性フラクション I も贈与していただき, これより (77) も分離し固定することとした. 本フラクションは 20 年以上放置されていたものであり, かなり着色・分解していたので, まず HCl 水溶液と AcOEt. にてアルカロイド処理をし, 改めて塩基性フラクションを得た. この TLC は isodelphinine (77) に相当するスポットを示さず, 8-deacetyl-isodelphinine (= 14-benzoyl isodelphonine) に相当する化合物の存在を示唆した. これをシリカ, アルミナカラムクロマト, 次いでアルミナの p-TLC にて分離精製した. その結果, 合成品 (113) と同一の R_f 値を有する化合物も塩基性フラクションより 7.8% の収量で得た. 本品は NMR スペクトルにて $\delta 5.07$ に triplet, $J = 4.5 \text{ Hz}$ で $C_{14}-\beta-H$ と benzoyloxy 基のつけ根として表わし, MS スペクトルにて m/z 557 に M^+ を示し, そのフラグメントパターンは合成品と一致する. 更に TLC, IR スペクトルにて合成品 (113) と同定した. 今回



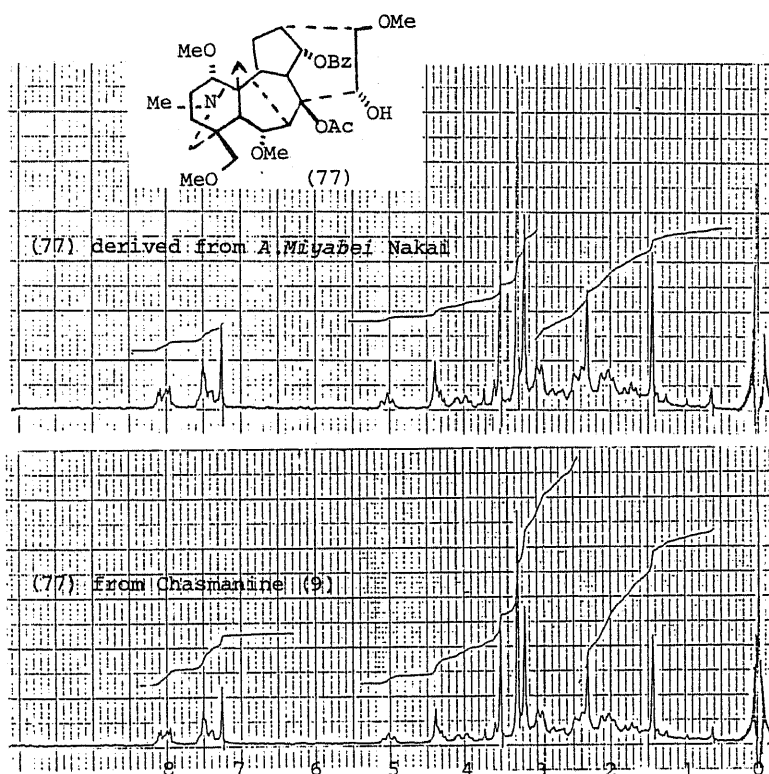
塩基性フラクション I に isodelphinine (77) が存在せず，その 8-deacetyl 体のみが単離されたのは，8-acetyl-14-aroyle 型のアコニットアルカロイドの 8-アセチルエステル基が容易に分解するという周知の事実と，サンプルが 20 年以上放置されたものであるということより理解できる．ここで得た (113) を前述の方法に従ってアシル化し isodelphinine (77) へと誘導した．(chart 40) すなわち C_{15} 水酸基の保護 (収率 92%) (115)， C_8 水酸基のアセチル化 (収率 92%) (116)，保護基の脱離 (収率 93%) である．(中間体 (115)，(116) はそれぞれ合成品の TLC, IR, NMR スペクトルと一致する) 最後に得られた isodelphinine (77) は mp $158.5 \sim 160^\circ$ (from $\text{Et}_2\text{O} - n\text{-hexane}$), $[\alpha]_D^{26} + 19.5^\circ$ の colorless solid である．混融試験, TLC, MS, IR (Fig. 25), NMR (Fig. 26) スペクトルにて，先に chasmanine (9) より誘導した isodelphinine と完全に一致した．

又，本品を AcCl にてアセチル化して 15-acetate とした化合物 (114) (無色プリズム晶，mp $118 \sim 122^\circ$) も，先に合成品 (113) とアセチル化して得た (114) と同一であることと TLC, IR, 混融試験にて確めた．



IR (KBr) Spectra of Isodelphinine (77)

Fig. 25



NMR (60MHz) Spectra of Isodelphinine (77)

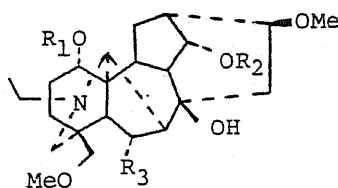
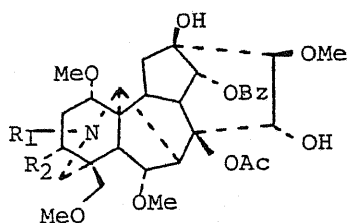
Fig. 26

したがって、
chasmanine
(9)より11段階
による isodel-
phinine (77)への
誘導が成功した
ことが証明され、
(77)の形式的全合成
が完了したことになる。
又、アコニットアルカ
イドの C₁₅α 配置への
水酸基導入法が
確立された。

第二節 新塩基 15- α -Hydroxyneoline の部分合成 による構造決定⁹⁵⁾

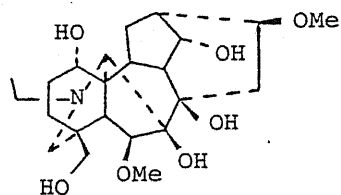
千葉県嶺岡山に自生するトリカブトの地下部塩基性成分の検索が当研究室によって行われ、9種の既知物質 [mesaconitine (15), hyaconitine (16), aconitine (1), deoxyaconitine (117), isotalatizidine (20), 14-acetylalatizamine (22), neoline (29), takaosamine (24), ignavine (118)] と共に1新塩基が単離された。(chart 41) 本新塩基 (mp 206.5~207°, $[\alpha]_D^{22.5} + 19.3^\circ$) の化学構造は各種スペクトルの解析、特に ^{13}C -NMR スペクトルの検討により、15- α -hydroxyneoline (119) の構造式が提出された。

Alkaloids from an Aconitum species collected at Mt. Mineoka

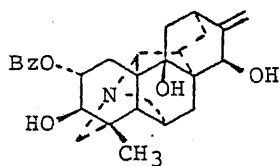


$R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{OH}$, Mesaconitine (15)
 $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{H}$, Hyaconitine (16)
 $R_1 = \text{Et}, R_2 = \text{OH}$, Aconitine (1)
 $R_1 = \text{Et}, R_2 = \text{H}$, Deoxyaconitine (117)

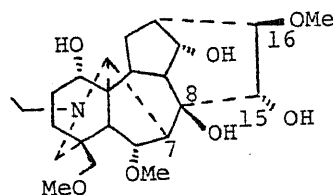
$R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, Isotalatizidine (20)
 $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{H}$, (22)
 $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OMe}$, Neoline (29)



Takaosamine (24)



Ignavine (118)



mp. 206.5-207°

$[\alpha]_D + 19.3^\circ (\text{CHCl}_3)$

New Base (119)

Chart 41

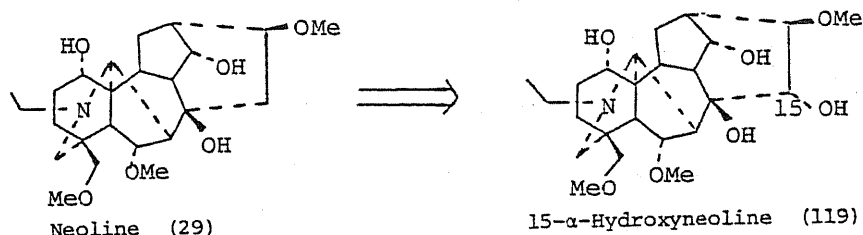


Chart 42

そこで筆者は本推定式を化学的に証明するために、構造が確定している neoline (29)²⁷⁾ より部分合成することを計画した。(chart 42) すなわち本章、第一節に記した isodelphinine (77)の合成研究により確立された C₁₅ α 配置への水酸基導入法を適用することとした。なお、原料に用いる neoline (29)はエゾトリカブト (*Aconitum yezoense* Nakai) より分離したものである。

まず neoline (29) を無水酢酸中 p-TsOH と共に加熱し, triacetate (120)とした。本品を10分間、減圧下加熱 (2mmHg, 200°C) することにより C₈-C₁₅ 位に二重結合を有する pyro 化合物 (121)も収率 95%で得た。本品は NMR スペクトルにおいて δ 5.46 (1H, d, J=7Hz) に C₁₅-H を示す。更に UV スペクトルにて, 246 nm にこれら pyro 化合物に特徴的な吸収を示す。

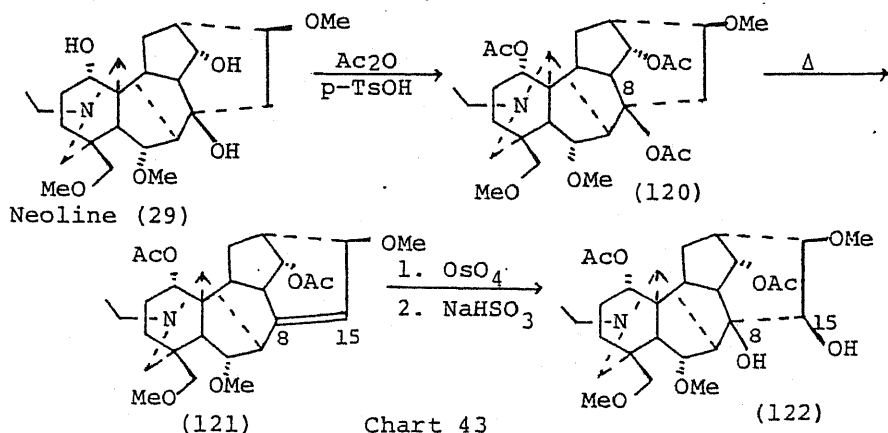


Chart 43

この二重結合をピリジン-ジオキサン中、OsO₄にて酸化し続いて NaHSO₃にて還元的に処理すると、8,15-シスジオール体(122)を単一生成物として与える。本品がβ-シス体であることは分子模型上の考察より支持される。(122)はIRスペクトルにて3400 cm⁻¹付近に幅広い水酸基の吸収が見られ、MSスペクトルで m/z 537 にM⁺ピークを与える。NMRスペクトルでは重水添加後 δ4.00 に1H, d, J=8 Hz で新生したC15-β水酸基のつけ根のプロトンが観測される。この水酸基の配置を反転させるため、ケトンへ 酸化、続いて還元することとした。(122)をSwernの方法(1) DMSO-(CF₃CO)₂O (2) Et₃N⁸⁹⁾にて15ケトン体(123)とした。(Chart 44) 本品はIRスペクトルにて1720 cm⁻¹にC=O 吸収を示し、MSスペクトルにて原料より2マス少ない m/z 535 にM⁺ピークを与える。さらにNMRスペクトルにてC16位のOMe基が通常はδ3.3付近に現われるが、C15位のカルボニル基のアニソトロピー効果によりδ3.52と低磁場に観測される。本品をTHF中、0°CにてLiAlH₄還元にし、シリカクロマトにて精製すると、8,15-トランスジオール

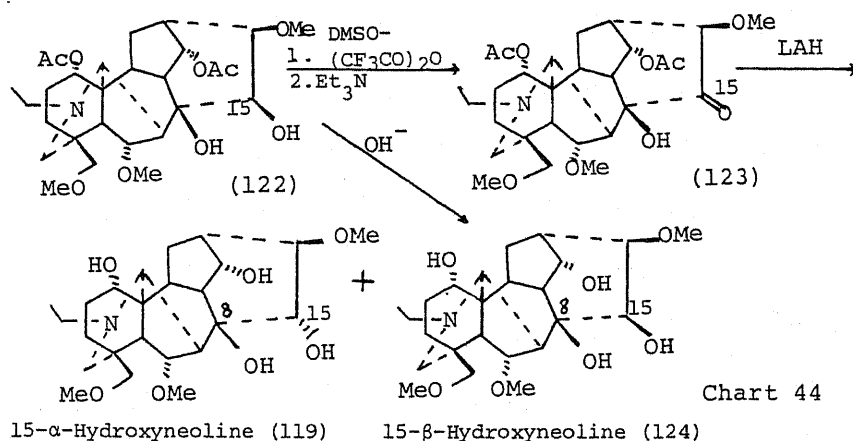


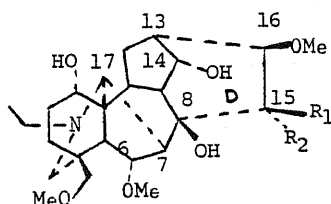
Table 9. ^{13}C -NMR Spectra of Neoline (29), 15- α and 15- β -Hydroxynoline^{a)}

Carbon	(29)	(119)	(124)		(29)	(119)	(124)
1	72.3	72.1	72.1	13	44.3	43.6	44.1
2	29.5*	29.5*	29.3*	14	75.9	75.7	74.7
3	29.9*	30.1*	29.9*	15	42.7	79.0	68.1
4	38.2	38.1	38.1	16	82.3	90.4	84.0
5	44.9	44.1	44.1	17	63.6	62.6	61.9
6	83.3	84.3	83.4	18	80.3	80.1	80.1
7	52.3	46.6	52.9	19	57.2	56.7	56.9
8	74.3	79.0	74.6	N-CH ₂	48.2	48.5	48.2
9	48.3	48.5	48.0	CH ₃	13.0	13.1	13.0
10	40.7	40.7	42.4	OMe 6'	57.8	57.5	57.9
11	49.6	49.4	49.5	16'	56.3	58.0	58.0
12	29.8*	30.7*	30.7*	18'	59.1	59.1	59.2

a) In ppm downfield to TMS; in CDCl₃

* Assignments bearing the same superscript may be interchanged.

体 (119) と 8, 15-シス体 (124) が, それぞれ (122) より 64%, 26% の収率で得られた。8, 15-シス体, すなわち 15- β -hydroxynoline (124) [mp 175~177°, $[\alpha]_D^{19} + 24.7^\circ$] は,



R₁=R₂=H, Neoline (29)
 R₁=H, R₂=OH, (119)
 R₁=OH, R₂=H, (124)

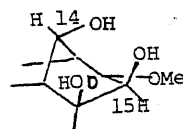


Fig. 27

OsO₄ 酸化にて得られた (122) の C₁, C₁₄ のアセチル基をアルカリ加水分解して得た化合物と一致した。 ^{13}C -NMR スペクトルにおいて (Table 9), 15- β -hydroxy 体 (124) の 15 位の炭素が α エピマーのそれと比べ, 約 11 ppm 高磁場に観測されるのが特徴であり, これはボート型をとった D 環における C₁₄-OH と C₁₅- β -OH の立体圧縮による効果⁹⁶⁾と考えられる。(Fig. 27) C₁₅ のケミカルシフトの値が, 15 位の水酸基の配置を推定する手段となりうる。一方, 15 ケトン体 (123) の還元で得られた 8, 15-トランス体, すなわち 15- α -hydroxynoline (119) [mp 205.5~206°, $[\alpha]_D^{19} + 17.2^\circ$] は混融試験, TLC, IR (Fig. 28),

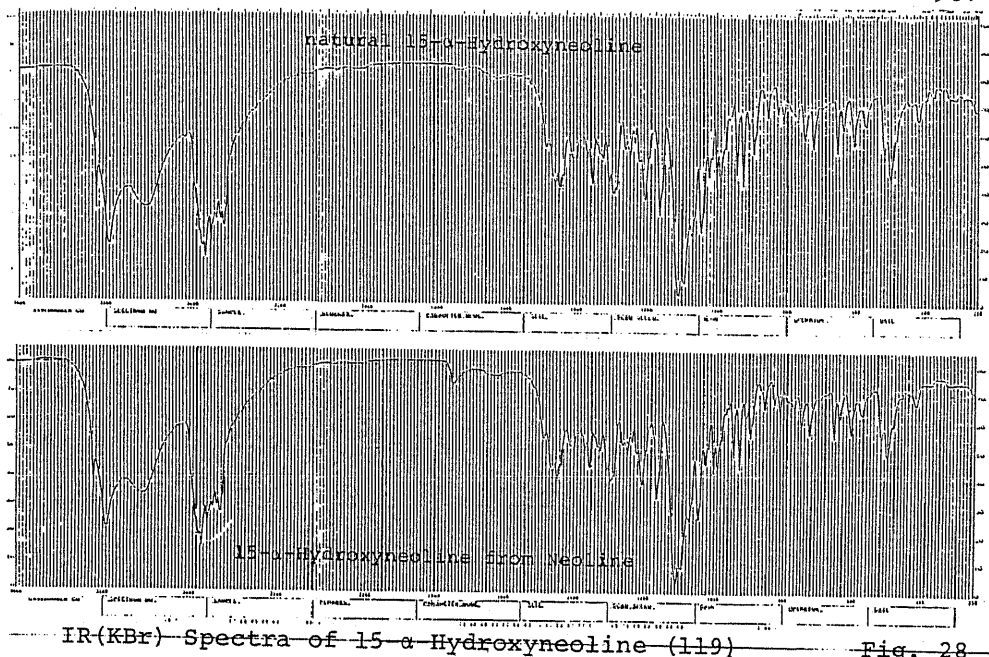


Fig. 28

MS, NMR (Fig. 29) スペクトルにより天然品の試料(119)と同定された。Neoline (29)の構造はX-線結晶解析により決定されている delphisine (125) (8,14-diacetylneoline) と関連づけることにより確定している。²⁷⁾ したがって、この部分合成により新塩基の構造が 15- α -hydroxyneoline (119) と決定された。

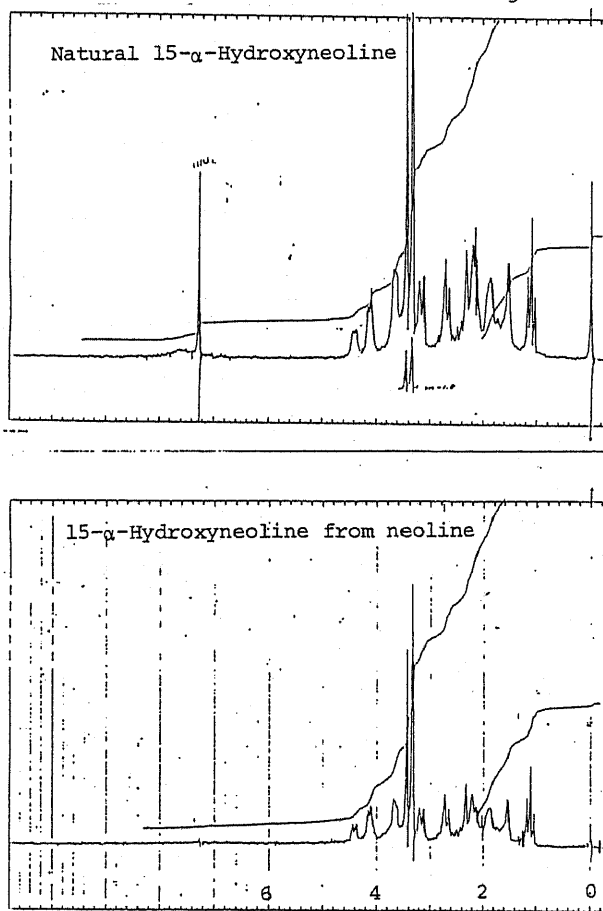
NMR Spectra of 15- α -Hydroxyneoline (119)

Fig. 29

第三節 Lycotoxine 型アルカロイドから Aconitine 型アルカロイドへの化学変換に関する研究

天然に存在する C_{19} ジテルペンアルカロイドは Lycotoxine 型と Aconitine 型に大きく分類され議論されている。^{11), 12)} この二つのグループの最も重要な差異は、前者においては C_7 位に水酸基を有し、 C_6 位のメトキシ基は β 配置であるのに対し、後者においては C_7 位に酸素官能基を有さず、 C_6 位にメトキシ基を持つ場合はそれが α 配置であるということである。(chart 45)

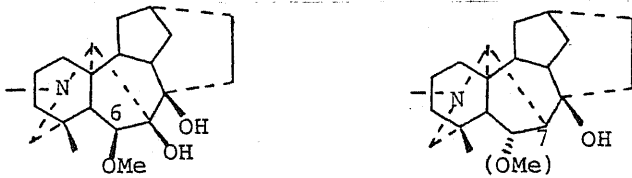
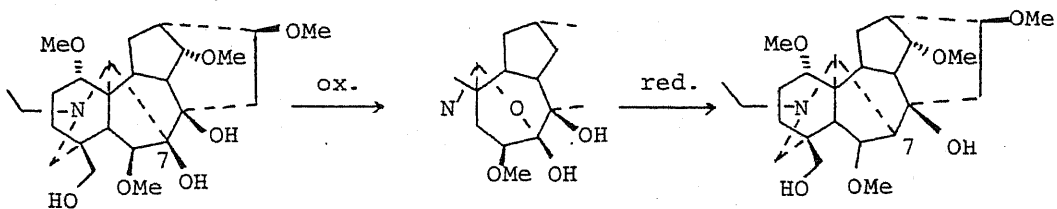


Chart 45

lycotoxine type (126)

aconitine type (127)

そこで両者を化学的に関連づけるために第一にオオレイジンソウ (*Aconitum gigas* Lev et Van.) の主塩基³⁹⁾ として多量に入手可能な lycotoxine (3) を用い、その C_7 位の水酸基の除去を検討した。
(3) の酸化反応 (Ag_2O ⁹⁷⁾, $Pb(OAc)_4$ ⁹⁸⁾, $K_3Fe(CN)_6$ ⁹⁹⁾) により好収率で hydroxylycotoxine (128) が得られる。この Huang-Minlon 変法還元での 7-deoxy 体 (129) への変換を計画した。(chart 46)



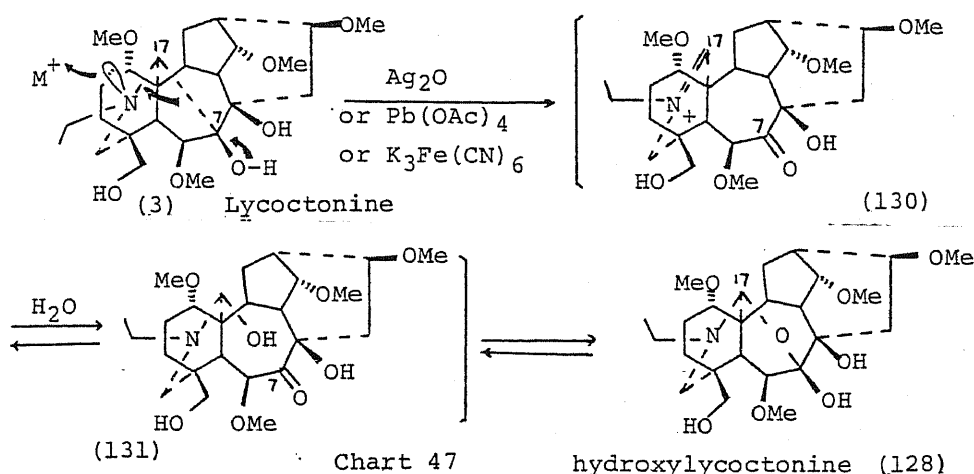
lycotoxine (3)

hydroxylycotoxine (128)

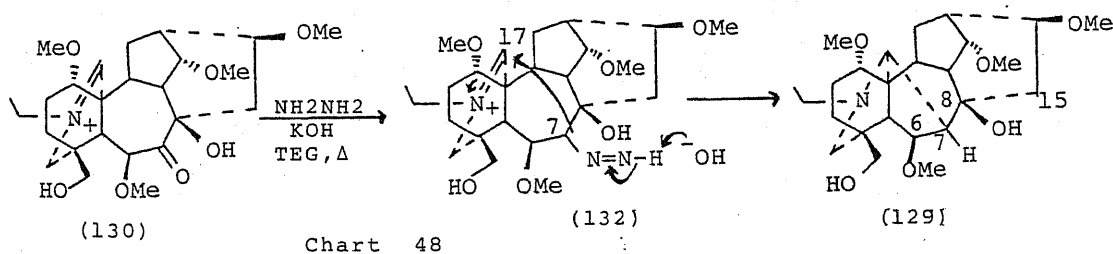
7-deoxy-lycotoxine (129)

(*A. gigas* Lev. et Van.)

Chart 46

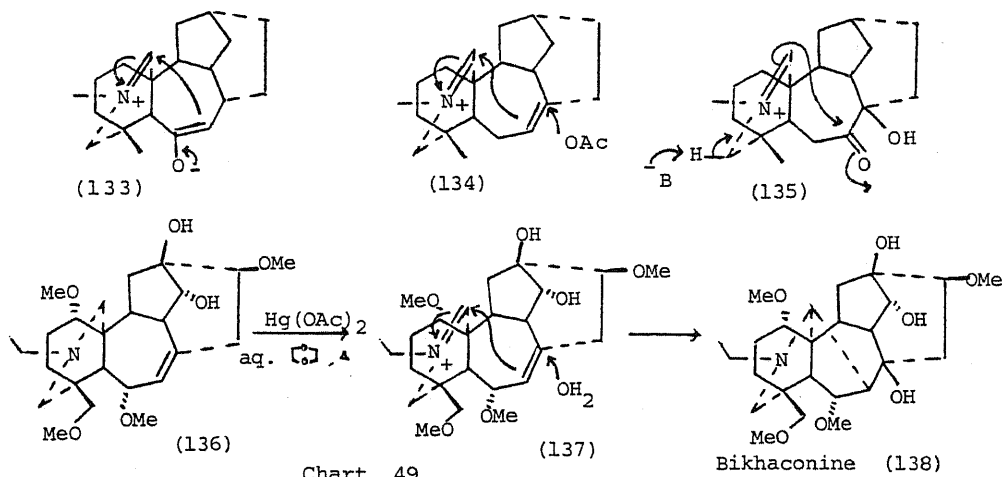


Hydroxylycopodium (128)の化学構造に関しては数多くの研究が成されてきたが¹⁰⁰⁾、最終的には lycopodium (3)の構造がX線結晶解析により決定された⁴⁾後、Edwards¹⁰⁰⁾、Valenta¹⁰¹⁾によって (128) 式が提出された。(最近、lycopodium (3)のC₁位とα-OMe基に訂正した論文が発表された⁵⁾ので、hydroxylycopodium (128) もこの順じて α-OMe とする。) その生成メカニズムは chart 47 に示す如く、窒素が酸化され、協奏的にC₇-C₁₇結合が切断されてC₇ケトン体(130)となり、これに1分子のH₂Oが付加し、環化して(128)になると考えられている。筆者はこの中間体(130)に注目した。すなわち溶液中において平衡状態で存在していると考えられるケトン体(130)或は(131)のカルボニル基をヒドラジンと苛性カリにて還元を行えば、その際C₇位に生成したカルボアニオンがインモニウムを攻撃し、C₇-C₁₇の閉環反応が進行して、7-de-



oxyglycoctonine (129) が生成すると考えた。(chart 48)

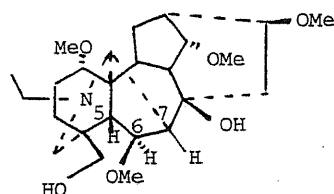
C7-C17位の架橋反応は生合成ルートの中でも重要な段階とされ、(133)¹⁰²⁾, (134)¹⁰³⁾, (135)¹⁰⁴⁾のような仮説と共に、実験室的に(136)→bikhaconine (138)のような変換反応が行われており¹⁰³⁾, 興味深い反応といえる。(chart 49)



そこで、文献に従い Ag₂O法⁹⁷⁾により hydroxyglycoctonine (128) も合成した。本品は mp 147~149°の無色プリズム晶で、NMR スペクトルにおいて δ 4.84 に singlet で C17 位のプロトンが特徴的に現われている。次いで (128) を Huang-Minlon 還元、すなわちトリエチレングリコールと溶媒とし、NH₂NH₂·H₂O、KOHと共に脱水しながら加熱した。¹⁰⁵⁾ その結果、TLC 上3つの生成物を与えた。(R_f 値が小さい順に Pro.Ⅲ, Pro.I, Pro.Ⅱとする)。これをシリカカラムクロマトをくり返すことにより分離した。(Pro.I, Ⅱについては以下に記す如くに構造を推定したが、Pro.Ⅲに関してはその構造を提出するに至っていない) Pro.I は mp 115~116.5°の無色プリズム晶として得られ(収率 16~27%)として得られ、以下の事実より 7-deoxyglycoctoni-

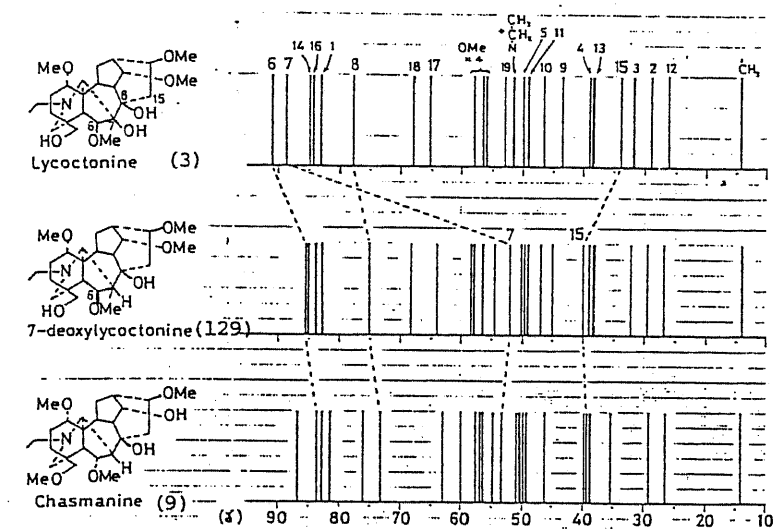
ne (129) と推定した。すなわち MS スペクトルにて m/z 451 に M^+ を与えること、並びに元素分析値より分子式 $C_{25}H_{41}NO_6$ と示し、lycoctonine (3) より酸素原子一つのみ減少していることがわかる。IR スペクトルにて $3500, 3320\text{ cm}^{-1}$ に水酸基の吸収を示し、 $C=O, C=N$ の存在は認められない。無水酢酸-ピリジン処理により得られた mono-acetate (139) [IR ν^{CHCl_3} : 1730 cm^{-1} , MS m/z : 493 (M^+), NMR δ^{CDCl_3} : 3.91 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OAc}$)] より、分子内に一級水酸基が一つ存在したことが確認された。(129) の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、N-Et 基、

4ヶの OMe 基と共に、 δ 3.87 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$) に $C_6\text{-}\alpha\text{-H}$ の明確なシグナルを示し、対応する $C_7\text{-H}$ は δ 2.34 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$) に存在することをデカッ



7-Deoxylycoctonine (129)

ブル法により明かにした。Lycoctonine (3) において、 $C_6\text{-}\alpha\text{-H}$ は $C_5\text{-}\beta\text{-H}$ とのなす角度が 90° 近くになるために、 δ 3.85 に singlet のシグナルを示すが、⁸³⁾ 7-deoxy 体 (129) では新生した $C_7\text{-H}$ により分裂を起し doublet になったものとして分子模型上よりも説明できる。天然のアコニチン型アルカロイドはほとんどの化合物が $C_6\text{-}\alpha\text{-OMe}$ 基を有するが、^{8), 106)} 反応中間体 (130) において C_6 位は C_7 カルボニル基の α 位に相当するので、アルカリ溶液中でその配置の異性化が期待できる。しかし今回の反応条件では C_6 位の配置は保持されたものと考えられる。 $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルにおいては、7-deoxy 体 (129) の C_7 のシグナルが、lycoctonine (3) のそれ、^{43), 107)} と比較して 36.9 ppm 高磁場へ移行している。(Fig. 30) 又、 C_7 に隣接す



Carbon-13 Chemical Shifts Correlations

Fig. 30

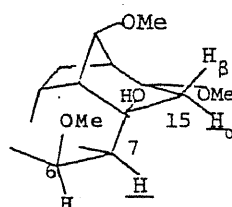


Fig. 31

る6, 8位もそれぞれ5.8 ppm, 3.0 ppm 高磁場へ移行しているのに対し, C15位のシグナルが5.8 ppm 低磁場シフトしている。これは新生したC7-HとC15- α -Hが1,3-diaxialの関係になったことによる低磁場シフト効果⁶²⁾ (Fig. 31)としてよく説明できる。他の炭素のケミカルシフトも(129)の構造を支持している。本品をTHF中, NaH/CH₃Iにてパーメチル化して得た化合物(140)と chasmanine (9) から誘導した 8,14-O-dimethyl 体(141)¹⁰⁸⁾と比較した所, (chart 50) TLCにてR_f値がわずかではあるが異なり, 又, MSスペクトルにてほぼ同様のフラグメントパターンを示すが, その強度比に若干の差異が認められた。又, IR, NMRスペクトルに

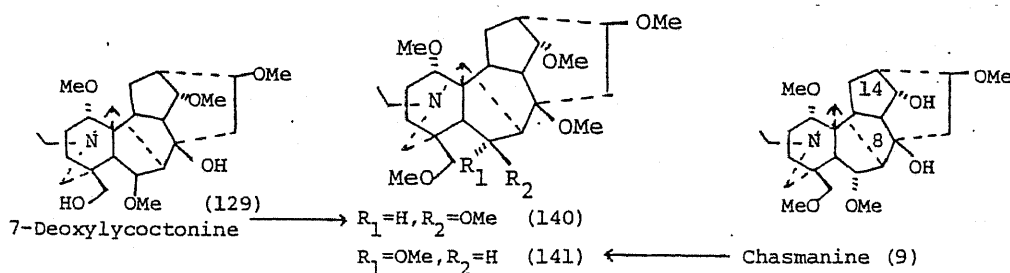
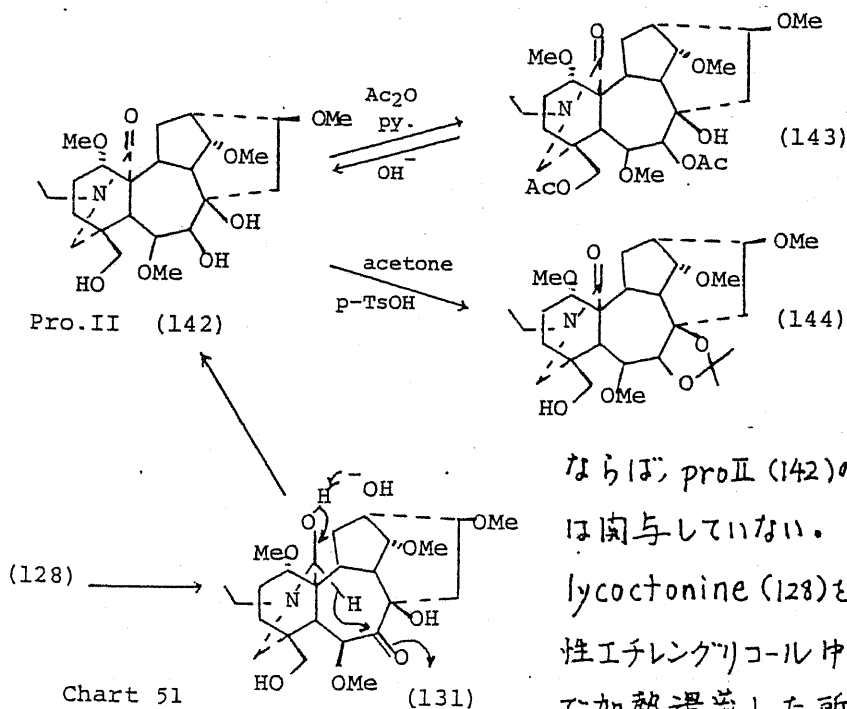


Chart 50

においても同様に差が見られる。これらの事も 7-deoxy 体 (129) の C₆ 位のメトキシ基が β 配置として存在することを支持している。

Hydroxyglycoctonine (128) の Huang-Minlon 反応により得られた pro. II (142) (収率 12%) は非晶形の中性物質であり、IR スペクトルにて 1630 cm^{-1} にラクタムの吸収を示し、MS スペクトルにて m/z 483 に M^+ を与える。又 NMR スペクトルにて N-Et 基、4 個の OMe 基の存在を示す。本品は無水酢酸-ピリジン処理により diacetate (143) を与え、又、acetone-p-TsOH にて反応させると acetonide (144) へ変換される。(chart 51) 本品 (mp $106\sim 108^\circ$) は MS スペクトル、元素分析値より $C_{28}H_{45}NO_8$ を与え、NMR スペクトルにて δ 1.56, 1.45 (each 3H, s) に $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ のシグナルが現われている。(144) の生成は、7,8-スジオールの存在を支持する。以上のことより、pro. II の構造を (142) 式と推定した。この生成メ



カニズムは chart 51 に示す如く分子内 cannizzaro タイプの反応によるものと考えられる。¹⁰⁹⁾ この仮定に基づく

ならば、pro. II (142) の生成に NH_2NH_2 は関与していない。そこで hydroxyglycoctonine (128) と KOH と共に、水性エチレングリコール中、あるいは H_2O 中で加熱還流した所、pro. II (142) に

相当する化合物と lycoctonine (3), des(oxyethylene)lycoctonine (145) が得られた。Edwards らは hydroxylycoctonine (128) を Na_2CO_3 存在下, 水溶液中加熱すれば, lycoctonine (3), des(oxyethylene)lycoctonine (145), formaldehyde と共に構造不明の中性物質を得たと報告している。¹¹⁰⁾ これは今回の反応で得た (142) と同一と考えられる。そこで hydroxylycoctonine (128) のアルカリ溶液中における種々の反応について, Chart 52 に示した如くの一連のメカニズムが推定できる。

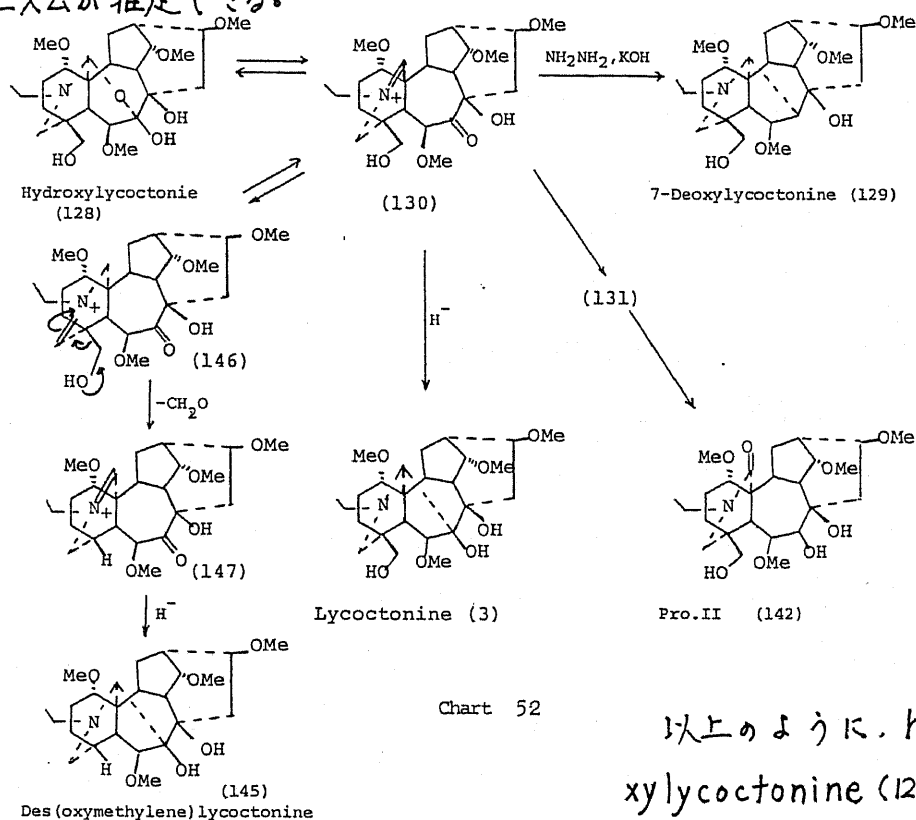


Chart 52

以上のように, hydroxylycoctonine (128) の

アルカリ性条件下における反応について知見を得ると共に, C₇-C₁₇ 位の特異な反応性を利用して, 低収率 (27%) ではあるが, リコクトニン型アルカロイドの C₇ 水酸基の選択的除去に成功した。

第三章 アコニットアルカロイドの構造と

毒性発現要因に関する研究

漢薬附子（烏頭）は漢方において虚寒証の患者の衰えた新陳代謝機能と亢進させる効力を持つとされ、虚弱者の諸種疾患に対して用いられる欠くことのできない薬物である。また、強い中枢性の鎮痛麻酔作用を有し、最近中国では 3-acetylaconitine (14) が癌患者の苦痛を柔げるための臨床実験に用いられている。²³⁾ また抗炎症効果も有するため、関節リウマチなどにも応用されている。その他、強心、利尿、血圧上昇など多くの生理活性を有しており²²⁾ 薬として開発される可能性を秘めている。ところが元来、生附子は猛毒性であるため、ときに不測の中毒事故をおこす。そこで普通は生附子も種々の修治を施し減毒して用いられているが、しかし原料生附子の種類、産地、採集時期によりアルカロイド及び毒性の変化、修治の方法による変動などがあり、ヒキノらの研究によれば、治療に用いられている製品にも大きなバラツキがあることがわかった。¹¹⁾ 一方、附子のもつ種々の生理活性本体についての研究もいくつかなされ、例えば強心成分が higenamine (75)⁶⁹⁾、血圧上昇物質が coryneine (76)⁷⁰⁾ と従来のアコニットアルカロイドとは異ったイソキノリン型アルカロイドであることがわかった。また、ヒキノらは鎮痛作用の本体の一つは mesaconitine (15) であり、附子の修治により得られ毒性が大きく低下しているとされている benzoylmesaconine (98) は、

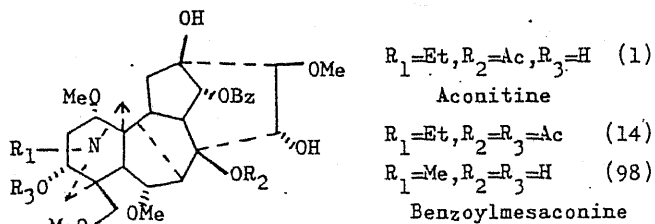


Chart 53

鎮痛効果が大きく減じられてしまうと報告している。¹¹²⁾ 一方、上述した 3-acetylaconitine (14) のようにコカインの約 100 倍もの鎮痛麻酔作用を持ちながら毒性が低下している化合物も中国にて天然より見いだされている。したがって低毒性でかつ有効な生理活性をもつアルカロイドの出現が望まれるが、わいわいは、猛毒性アコニットアルカロイドに簡単な化学的加工を施し、安全でより有効な薬物を作り出すことが期待できる。このためには、まずアコニットアルカロイドの構造上の毒性発現要因をつきとめることが、これらの研究を進める第一歩と考えた。¹⁰⁾ そこで、いくつかのアコニットアルカロイドの動物に対する急性毒性の値 (LD_{50}) を調べ、これより構造上の活性相関につき考察した。

マウスに対する LD_{50} は up-and-down 法により求められた。(本研究は千葉大学薬学部・原田正敏教授、尾崎幸紘氏らによるものである。) これらの結果を Table 10~14 に示す。

検体として 11 種の天然品 [chasmanine (9), ezochasmaconitine (45), anisoezochasmaconitine (46), neoline (29) は *Aconitum yezoense* Nakai の成分であり, lycoctonine (3), lycaconitine (148) は *Aconitum gigas* Lev. et Van. より得た, aconitine (1), mesaconitine (15), hypaconitine (16)¹¹¹⁾, jesaconitine (4)¹¹³⁾, anthranoyllycoctonine (149)¹¹⁴⁾ は文献記載の値を引用した。] と 16 種の誘導体を用いた。誘導体 (151), (152), (153) は chasmanine (9) の 14-O-aryl 体であり、それぞれ chasmanine (9) をピリジン中、酸クロライド ($ArCOCl$) と処理することにより得た。また、化合物 (53),

(154), (155), (156), (157), (158), (159), (160) は chasmanine (9) の 8-acetyl-14-aryl 体であり, それぞれ chasmanine (9) と ArCOCl により得た 14-aryl 体を Ac_2O -p-TsOH にて 8-アセチル化して得た。(chart 54) (163) は neoline (29) と 1,14-di-benzoate (164) とした後, Ac_2O -p-TsOH にて 8-acetate とした。(chart 54)

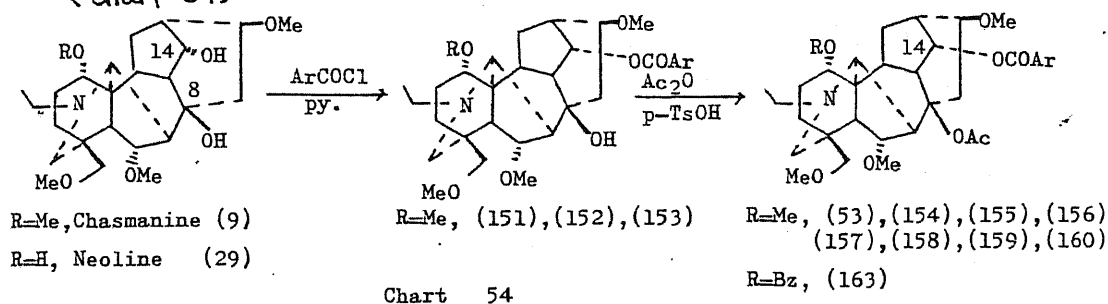


Chart 54

8-acetyl-14-benzoyl neoline (162) は次の手順で得た。Neoline (29) と 1.4 当量の $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCOCl}$ とピリジン中 -18°C にて 1 時間処理し, 収率 72% で選択的に C_1 水酸基を $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ 化した化合物 (165) を得, 次いで C_{14} 水酸基を塩化ベンゾイル-ピリジンにてベンゾイル化 (166) した。残った C_8 三級水酸基を Ac_2O -p-TsOH にてアセチル化 (167) 後, Zn -AcOH 処理にて保護基を脱離させ, 目的とした (162) を得た。(chart 55)

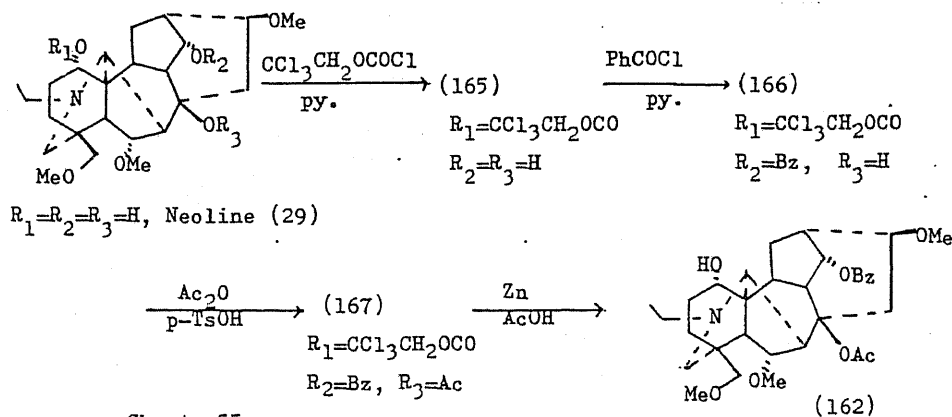


Chart 55

8-acetyl-14-benzoyl ezochasmanine (62) の合成については第一章 (p 36) に記した。又、化合物 (150) は、(62)、(162) の場合同様、ezochasmanine (48) より選択的アシル化法を用いて合成した。(chart 56)

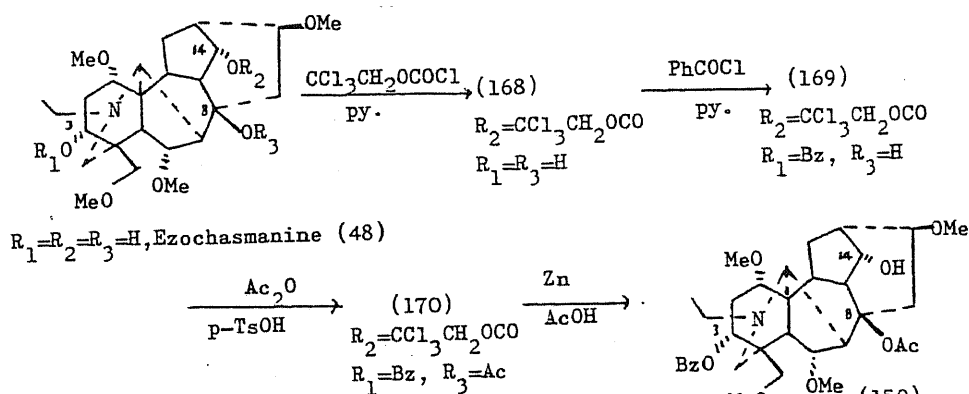


Chart 56

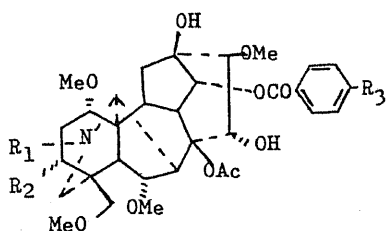


Table 10

		R_1 R_2 R_3			$\text{LD}_{50}(\text{mg/kg})$	
		R_1	R_2	R_3	ip	sc
(1)	Aconitine	Et	OH	H	0.31	0.4-0.6
(15)	Mesaconitine	Me	OH	H	0.21	0.3-0.5
(16)	Hypaconitine	Me	H	H	1.10	
(4)	Jesaconitine	Et	OH	OMe		0.2-0.3

Table 11

		$\text{LD}_{50}(\text{mg/kg})$		
		R	ip	iv
(3)	Lycoctonine	H	300-600	
(148)	Lycaconitine			ca. 15
(149)	Anthranoyl-lycottonine		30-70	

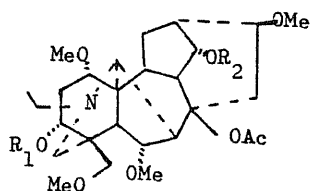
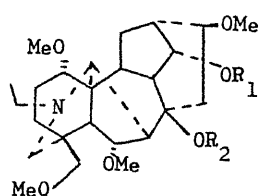


Table 12

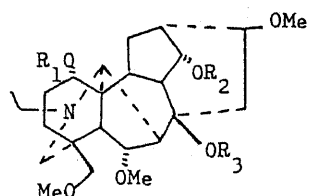
	R ₁	R ₂	LD ₅₀ (ip) mg/kg
(62)	H	CO	3.3
(150)	CO	H	71.5

Table 13



	R ₁	R ₂	LD ₅₀ (mg/kg)	
			ip	iv
(9) Chasmanine	H	H	713	90
(151)	CO	H	24.5	
(152)	CO	H	95.1	
(153)	CO	H	30.5	
(53)	CO	Ac	9.0	1.3
(154) Vilmorrianine C	CO	Ac	5.8	1.9
(155)	CO	Ac	3.0	1.5
(156)	CO	Ac	7.2	3.8
(157)	CO	Ac	5.4	1.5
(158)	CO	Ac	2.4	0.9
(159)	CO	Ac	3.7	1.1
(160)		Ac	5.4	1.1
(161) (N→O)	CO	Ac	11.2	2.7
(45) Ezochasmaconitine	Ac	CO	60.0	14.6
(46) Anisoezo-chasmaconitine	Ac	CO	38.9	11.7

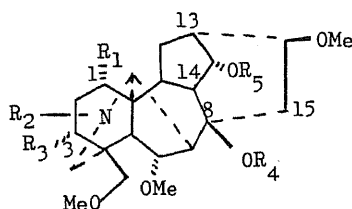
Table 14



	R ₁	R ₂	R ₃	LD ₅₀ (mg/kg)
				ip
(30) Neoline	H	H	H	246
(162)	H	Bz	Ac	28.3
(163)	Bz	Bz	Ac	160

以上の結果に基づき毒性と化学構造について論じるには、データ量が十分とはいえないが、これまでに得た知見から以下のことが推論できる。

1. 14位の ArCO 基は遊離水酸基のものと比べ、毒性も7~30倍増大させる。(R5)



(9)→(151), (152), (153)

2. 8位に CH_3CO 基を導入すると毒性は更に3~10倍増大する。

(151)→(53), (152)→(154), (153)→(157)

3. アコニチン型と同様、 $\text{C}_8\text{-OCOCH}_3$ 、 $\text{C}_{14}\text{-OCOAr}$ の存在は毒性発現に必要であり [(9)→(53), (62)←(150)], 両エステルが逆転すると、その毒性は約 $\frac{1}{6}$ に低下する。

(53)→(45), (154)→(46)

4. Aroyl基の種類が毒性におよぼす影響:

benzoyl基 < anisoyl基 < veratroyl基の順に毒性を増す。

(1)→(4), (53)→(154), (45)→(46), (154)→(155)

5. $\text{C}_1\text{-OMe}$ 基 (chasmanine系) の存在が必要である。すなわち C_1 位が OMe から OH 基 (neoline系) に変ると、毒性が約 $\frac{1}{3}$ に減少する。(53)→(162)

6. 窒素の置換基は $\text{>N-Me} > \text{>N-Et} > \text{>N}^{\text{O}}\text{-Et}$ の順で毒性を増す効果を持つ。(15)←(1), (154)←(161)

7. 3位に水酸基を導入すると毒性は約3~5倍増大する。

(53)→(62), (16)→(15)

8. アコニチン系の如く、13, 15位への水酸基の導入は毒性を除々に増大することが予測できる。

結 語

以上、各章にて論述した要旨をまとめると以下のようになる。

〈一章〉 二種のトリカブト属植物の塩基性成分の検索を行い、高尾山産ヤマトリカブト (*Aconitum japonicum* Thunb.) から 5 種の新塩基 [11-acetyl isohypognavine (18), diacetyl isohypognavine (19), 14-acetyl talatizamine (22), takao-samine (18-O-demethyl delcosine) (24), takaonine (2,3-dehydro-14-dehydro delcosine (26)] と含む 10 種のアルカロイドを単離構造決定することができた。また、北海道産エゾトリカブト (*Aconitum yezoense* Nakai) より 6 種の新塩基 [1-acetyl luciculine (43), 14-acetyl neoline (44), ezochasmaconitine (8-benzoyl-14-acetyl-chasmanine) (45), anisoezochasmaconitine (8-anisoyl-14-acetyl-chasmanine) (46), pyrochasmanine (47), ezochasmanine (3- α -hydroxy chasmanine) (48)] と共にアポルフィン型塩基 glaucine (49) を含む 9 種の既知物質の単離構造決定ができた。この内、(45), (46) は従来のジエステル型アコニットアルカロイドとはエステルの位置が逆転した 8-aryoyl-14-acetyl 型の化合物である。また, ezochasmanine (48) における C₃, C₁₄ 水酸基のアシル化に対する反応性に差を見出し、これを利用して、中国産トリカブト (*A. vilmorrianum* Kom.) より単離された vilmorrianine A (8-acetyl-14-anisoyl-ezochasmanine) の合成に成功した。

〈二章〉 アコニットアルカロイドの C₁₅ α 位への水酸基導入法の開発と, isodelphinine (77) (*A. Miyabei* Nakai) の合成と

目的として、エゾトリカブトの主塩基 chasmanine (9) を用いて種々変換ルートを検討した。その結果、アコニットアルカロイドにおけるいくつかの立体および位置選択的な反応を見出し、これを利用して isodelphinine (77) のアルカミンである isodelphonine (89) (*N*-methyl-15- α -hydroxychasmanine) の効率的な合成に成功した。更に (89) における水酸基の選択的アシル化により天然物 isodelphinine へと導き、これにより (77) の形式的全合成が完了した。また、ここで開発した C15-d 水酸基導入法を用いて neoline (29) より 15-d-hydroxynoline (119) と部分合成し、千葉県嶺岡山産トリカブトより単離された新塩基の構造も 15-d-hydroxynoline と決定した。

また、C19 骨格を有するアコニットアルカロイドの C7-C17 結合の持異な反応性を利用して lycoctonine 型アルカロイドから aconitine 型アルカロイドへの変換に成功した。すなわち hydroxylycoctonine (128) の Huang-Minlon 還元により lycoctonine (3) の C7 水酸基を選択的に除去した。その際、(128) のアルカリとの反応いについて知見が得られた。

〈三章〉 C19 アコニットアルカロイドの構造上の毒性発現要因を追究するために、chasmanine (9), neoline (29), ezochasmanine (48) を原料として 16 種の aconitine (1) 類似誘導体を合成し、これらと数種の天然品のマウスに対する LD₅₀ を求めた。その結果、8-acetyl-14-aryl 基の存在が猛毒性発現に必須であること等、いくつかの知見を得た。

謝 辞

本研究を行うに際し、終始御懇篤なる御指導御鞭撻頂きました坂井進一郎教授に心より謝意を表します。

また本研究に際し、貴重なる御助言と御指導を頂きました相見則郎助教授並びに山中悦二博士に心から御礼申し上げます。またX線解析を行って頂きました山口啓一博士に感謝致します。

本研究にあたり、特に植物に関し貴重なる御教示を頂いた萩庭丈寿教授、並びに貴重なる御助言と種々サンプルを提供して下さった東京大学・岡本敏彦教授に心から御礼申し上げます。また、種々のアコニットアルカロイドの毒性試験をして頂きました原田正敏教授、尾崎幸祐氏に感謝致します。

種々の御助言と御討論を頂きました千葉大学薬学部薬化学研究室の方々に感謝致します。

更に、 ^{13}C -NMR測定の方をとりつた明治薬科大学・久保陽徳教授、東京医科歯科大学・中嶋暉躬教授、その他元素分析、NMRおよびMSスペクトルを測定して頂いた千葉大学中央分析センターの方々に感謝致します。

なお、貴重なサンプルの分与並びにチャート類の提供として下さった北海道大学・理学部・勝井信勝教授、名城大学薬学部・古川宏教授、日本大学理工学部・一戸良行教授、アメリカ・ジョージア大学、S.W. Pelletier教授、中国科学院昆明植物研究所・陳並びに楊氏に感謝致します。

実験の部

各章を通じて

- mp : 硫酸浴およびヤマトMP-1(シリコン油)を使用しキャピラリーにて測定 すべて未補正
- UV : 日立 EPS-3T 型および日立 340 型
- IR : 日立 215, 260 および 295 型
- ^1H -NMR : 日本電子 JNM-MH100 (100MHz), FX 270 (270MHz) および日立 R-24B (60MHz)
- ^{13}C -NMR : 日本電子 JNM FX 60 (15.1MHz) および FX100 (25.05MHz)
- (^1H , ^{13}C -NMR 共に溶媒は特に記載ないかぎり CDCl_3 を使用し, TMS を内部標準として測定。singlet, doublet, triplet, multiplet とそれぞれ s, d, t, m と略記)
- MS : 日立 RMU-6E 型
- 高分解能 MS : 日立 RMU-7M 型
- CD : 日本分光 J-20 型
- $[\alpha]_D$: 日本分光 DIP-SL 型 および DIP-140 型
- SiO_2 : Merck 社製 Silicagel 60 (70~230 mesh) (カラムクロマト)
- " " (230~400 ") (フラッシュ カラムクロマト)
- " " GF₂₅₄ nach Stahl (Type 60) (薄層クロマト)
- Al_2O_3 : Merck 社製 Aluminium oxide 90 (activity II~III) (カラムクロマト)
- " " F₂₅₄ (Type E) (薄層クロマト)
- Woelm 社製 Alumina Woelm N, (activity IV) (カラムクロマト)
- ・フレイパラテフ薄層クロマトグラスは p-TLC (展開溶媒) と略記。
 - ・TLC の発色は I_2 により行った。
 - ・抽出に使用した溶媒はすべて無水 Na_2SO_4 で乾燥した。

第一章第一節に關する実験

ヤマトリカブト(高尾山産)の塩基の抽出

1977年5月29日、東京都下高尾山木下沢地区で採集したヤマトリカブトを地上部(茎、葉部)、地下部(根部)に分け、以下別々に操作を行った。地下部粉碎物 3.7 kg を MeOH で冷浸 (3~4日×5回) を行い、195g のエキスを得た。これを 1N-HCl 水溶液に溶解し、AcOEt で3回抽出。AcOEt 層は 1N-HCl 水溶液で逆抽出し塩酸層に合わせる。氷冷下、塩酸水溶液層を Na_2CO_3 でアルカリ性とし CHCl_3 で3回抽出する。 CHCl_3 層を brine で洗浄後、乾燥、溶媒留去し、淡黄色泡状の粗三級塩基 7.3 g (地下部粉碎物より 0.197%) を得る。地上部粉碎物 (4.6 kg) も MeOH 冷浸 (7日×3回) を行い、242g のエキスを得、以下、地下部と同様の操作を行い、粗三級塩基 2.6 g (0.057%) を得る。それぞれの粗三級塩基の TLC の様子は SiO_2 (10% MeOH- CHCl_3) にて R_f 値の小さい順に、地下部は塩基 (17), (18), (20), (23), (19), (25), (26); 地上部は塩基 (17), (22), (24), (20), (23), (21), (25), (26) の存在が認められた。

Isohypognavine (17) の単離

地下部は粗塩基 7.3 g の SiO_2 (350g) カラムクロマトの 15~30% MeOH- CHCl_3 溶出部より、地上部は粗塩基 2.6 g の SiO_2 (150g) カラムクロマトの 30~50% MeOH- CHCl_3 溶出部より amorphous として得られ、無色六角柱晶の塩酸塩 mp $189\sim 191.5^\circ$ (dec.) (from MeOH) を与える。Anal Calcd. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\cdot\text{HCl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (吸湿性): C, 64.08; H, 7.17; N, 2.77 Found: C, 64.43; H, 6.93; N, 2.77. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 231.5, 275, 283. IR (HCl 塩) $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (OH), 1710 (C=O), 1640 (C=C), 1605, 1585, 1280, 710. NMR (以下特に記載ない限り 100 MHz)

δ : 7.98 (2H, dd, $J_1 = 6$, $J_2 = 2$ Hz), 7.58~7.42 (3H), 5.48 (1H, broad s, $W_{1/2} = 8$ Hz, C_2-H), 5.14, 5.00 (each 1H, s, $\gamma=CH_2$), 4.00 (1H, d, $J = 5$ Hz, $C_{11}-H$), 3.89 (1H, s, $C_{15}-H$), 3.46 (-OH), 3.30 (-OH), 1.04 (3H, s, $C-CH_3$).
 MS m/z (%): 433 (M^+ , 100), 312 ($M^+ - phCOO$, 98)

11-acetyl isohypognavine (18) の単離

地下部より得られる isohypognavine (17) を塩酸塩にした時の母液を遊離塩基とし、これをアルミナカラムクロマトに付し、50% n-hexane-AcOEt ~ AcOEt 溶出部より無色ワリスズム晶として得られた。mp 187.5~188.5° (dec.) (from acetone) Anal Calcd. $C_{29}H_{33}NO_5$: C, 73.24; H, 7.00; N, 2.95. Found: C, 73.10; H, 7.08; N, 2.91. UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ϵ): 230 (4.03), 274.5 (2.84). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400 (OH), 1735 (OAc), 1720 (OBz). NMR δ : 7.98 (2H, dd, $J_1 = 6$, $J_2 = 2$ Hz), 7.58~7.40 (3H), 5.50 (1H, m, C_2-H), 5.06 (1H, d, $J = 5$ Hz, $C_{11}-H$), 5.19, 5.00 (each 1H, s, $\gamma=CH_2$), 3.94 (1H, d, $J = 8$ Hz, δD_2O 7.1H, s, $C_{15}-H$), 1.98 (3H, s, $COCH_3$) 1.02 (3H, s). $[\alpha]_D^{19} + 74.1^\circ$ (c=0.8, $CHCl_3$). MS m/z (%): 475 (M^+ , 21), 432 ($M^+ - COCH_3$, 8), 354 ($M^+ - phCOO$, 100)

isohypognavine (17) のアセチル化

(17) 95mg の pyridine (1ml) 溶液に Ac₂O (0.2ml) を加え、N₂ ガス下、室温にて一晩放置。溶媒を減圧下留去後、残渣に CH_2Cl_2 を加え、5% $NaHCO_3$ 水溶液決いて水で洗浄し、溶媒を乾燥留去し残渣 114mg を得る。これをアルミナカラムクロマトに付し、50% benzene- $CHCl_3$ 溶出部と Et₂O-n-hexane より結晶化し、diacetyl isohypognavine (19) を無色針状晶として 42mg 得る。mp 179~181°.

11-acetyl isohypognavine (18) のアセチル化

(18) 30mg の pyridine (0.5ml) 溶液に Ac_2O (0.1ml) を加え、 N_2 がス下室温にて一晩放置。(17) のアセチル化の時と同様の後処理を行い 42mg の残渣を得る。これを *n*-hexane-Et₂O より結晶化し、無色針状晶 20mg を得る。(mp 182~183°)。 (17) のアセチル化により得られた (19) と本品との混融試験は融点降下を示さず、又、IR も一致した。

11-acetyl isohypognavinone (28)

(18) 60mg を CHCl_3 (3ml) に溶解し、活性 MnO_2 300mg を加え室温にて3時間攪拌する。さらに試薬 300mg を追加し室温にて一晩攪拌する。 MnO_2 を濾取し、濾液を減圧下留去後、得られた残渣 (51mg) をシリカ (4g) カラムクロマトに付す。1.5% MeOH- CHCl_3 溶出部より 23mg の (28) を得る。これを picrate とし含水メタノールより再結晶し、mp 302° (発泡分解) の淡黄色針状晶を得る。

Anal calcd. $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$: C, 59.82; H, 4.88; N, 7.97. Found: C, 59.44; H, 4.89; N, 7.87. 以下遊離塩基にて測定. $\text{UV } \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 229.5 (4.26), 274.5 (2.92). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1735, 1715 (broad). NMR δ : 6.04, 5.11 (each 1H, s, =CH_2). MS m/z (%): 473 (M^+ , 98), 430 ($\text{M}^+ - \text{COCH}_3$, 12), 352 ($\text{M}^+ - \text{phCOO}$, 100)

diacetyl isohypognavine (19) の単離

地下部粗塩基のシリカカラムクロマト、8% MeOH- CHCl_3 溶出部を再びシリカカラムクロマト (benzene/AcOEt/MeOH系) に付し、MeOH 溶出部をアルミナカラムクロマトにて精製し、20% AcOEt-*n*-hexane 溶出部を Et₂O-*n*-hexane より結晶化し、mp 181~183° の無色針状晶を得る。Anal Calcd. $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_6$: C, 71.93; H, 6.82; N, 2.71, Found: C, 71.78; H, 6.78;

N, 2.64. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 231 (4.11), 274.5 (2.96). IR $\gamma_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1735, 1725, 1710. NMR δ : 5.54 (1H, m, C₂-H), 5.45 (1H, s, C₁₅-H), 5.03 (1H, d, J=5Hz, C₁₁-H), 5.17, 5.00 (each 1H, s, =CH₂), 2.06, 1.98 (each 3H, s, COCH₃ × 2). $[\alpha]_D^{18} +55.3^\circ$ (c=0.2, CHCl₃). MS m/z (%): 517 (M⁺, 100), 474 (M⁺-COCH₃, 18), 396 (M⁺-PhCOO, 69). 本品は(17)をアセチル化して得た(19)と混融試験, IRの比較により同定した.

isotalatizidine (20) の単離

地下部のシリカカラムクロマト, 10~15% MeOH-CHCl₃ 溶出部をアルミナカラムクロマトに付し, 1~10% MeOH-CHCl₃ 溶出部を得る. 本品を更にシリカカラムクロマトにて精製し, 1~5% MeOH-CHCl₃ 溶出部より isotalatizidine (20) が得られる. 地上部よりは地下部と同様, SiO₂, Al₂O₃, SiO₂ カラムクロマトの順で(20)が精製する. 最後に p-TLC (SiO₂, 10% MeOH-CHCl₃) で精製し, isotalatizidine (20) が得られる. 無色プリズム晶. mp 115.5~116° (from AcOEt-Et₂O or acetone) [文献値 116~117°] Anal Calcd. C₂₃H₃₇N₅: C, 67.78; H, 9.15; N, 3.44. Found: C, 67.57; H, 8.98; N, 3.26. IR $\gamma_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350 (OH). NMR δ : 4.20 (1H, t, J=4.5Hz, C₁₄-H), 3.72 (1H, br. s, C₁-H), 3.34, 3.32 (each 3H, s, OMe × 2), 1.10 (3H, t, J=7Hz, N-CH₂CH₃). MS m/z (%): 407 (M⁺, 24), 392 (M⁺-CH₃, 28), 390 (M⁺-OH, 100). 本品は以上のデータより isotalatizidine (20) と推定し, Pelletier 教授より分与された condelphine (21) をアルカリ加水分解して得た標品と混融試験, TLC, IR, MS の比較により同定した.

Condelphine (21) の単離

地上部粗塩基のシリカカラムクロマト, 10% MeOH-CHCl₃ 溶出部をアルミナカラム

クロマトに付し、40~80% AcOEt-n-hexane 溶出部を p-TLC (SiO₂, 10% MeOH-CHCl₃) にて精製して得られる。無色ワックス晶, mp 156~157.5° (from acetone) [文献値 156~158°] *Anal* Calcd. C₂₅H₃₉NO₆: C, 66.79; H, 8.75; N, 3.12, Found: C, 66.93; H, 8.82; N, 3.11. IR $\gamma_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3500, 3150, 1740. NMR δ : 7.08 (1H, br. s, W_{1/2} = 20 Hz, +D₂O で消失, C₁-OH), 4.85 (1H, t, J = 4.5 Hz, C₁₄-H), 3.32, 3.27 (each 3H, s, OMe x 2), 2.02 (3H, s, OCOCH₃), 1.11 (3H, t, J = 7 Hz, N-CH₂CH₃). MS m/z (%): 449 (M⁺, 19), 434 (M⁺-CH₃, 22), 432 (M⁺-OH, 100). 本品は以上のデータより condelphine (21) と推定し, Pelletier 教授より分与された標品との混融試験, TLC, IR の比較により同定した。

14-acetylatalatizamine (22) の単離

地上部の isohypognavine (17) と塩酸塩として得たときの母液を遊離塩基とし, アルミナカラムクロマトに付し, 30~40% AcOEt-n-hexane 溶出部より得られる。(22): amorphous, IR $\gamma_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3580, 1740, 1250. ¹H-NMR δ : 4.80 (1H, t, J = 4.5 Hz, C₁₄-H), 3.29, 3.26, 3.21 (each 3H, s, OMe x 3), 2.03 (3H, s, OCOCH₃), 1.05 (3H, t, J = 7 Hz, N-CH₂CH₃). ¹³C-NMR (Table 2). $[\alpha]_D^{20} +19.7^\circ$ (c = 0.36, CHCl₃). MS m/z (%): 463 (M⁺, 3), 448 (M⁺-CH₃, 2), 446 (M⁺-OH, 2), 432 (M⁺-OMe, 100).

(22) のアルカリ加水分解

(22) 28 mg を 5% KOH-aq. MeOH (1 ml) 溶液となし, 3 時間加熱還流を行う。反応液を減圧濃縮後, 水を加えて CH₂Cl₂ 抽出。CH₂Cl₂ 層を brine で洗浄後, 乾燥, 留去し, 残渣をアルミナ (1 g) カラムクロマトに付す。AcOEt で溶出した後, MeOH より結晶化し, mp 138.5~140° の無色ワックス晶を得る。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3550, 3450. NMR δ : 4.72 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$, +D₂Oで消失, C₁₄-OH), 4.12 (1H, q, $J=4.5\text{Hz}$, +D₂Oにて t, $J=4.5\text{Hz}$, C₁₄-H), 3.59 (1H, s, +D₂Oで消失, -OH), 3.34, 3.29, 3.26 (each 3H, s, OCH₃ × 3), 1.05 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, N-CH₂CH₃). MS m/z (%): 421 (M^+ , 5), 390 (M^+ -OMe, 100). 本品は TLC, IR, MS, 混融試験により標品の talatizamine (8) と同定した。

Delcosine (23) の単離

地下部はシリカカラムクロマトの 10~15% MeOH-CHCl₃ 溶出部とアルミナカラムクロマトに付し, 10% MeOH-CHCl₃ 溶出部より得られる。地上部はシリカカラムクロマト後, アルミナカラムクロマトの 10~50% MeOH-AcOEt 溶出部より得られる。(23): 無色ワックス晶。mp 189~192.5° (dec.) (from acetone) [文献値 196~198° (dec.)]. Anal Calcd. C₂₄H₃₉N O₇: C, 63.55; H, 8.67; N, 3.09 Found: C, 63.60; H, 8.81; N, 3.02. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3460, 3340, 1110, 1090, 1080. NMR δ : 7.24 (1H, br. s, $W_{1/2}=24\text{Hz}$, C₁-OH), 4.10 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$, C₁₄-H), 4.02 (1H, s, C₆-H), 3.68 (1H, br. s, $W_{1/2}=16\text{Hz}$, C₁-H), 3.39, 3.36, 3.34 (each 3H, s, OMe × 3), 1.10 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, N-CH₂CH₃). MS m/z (%): 453 (M^+ , 17), 438 (M^+ -CH₃, 100), 436 (M^+ -OH, 42), 422 (M^+ -OCH₃, 45), 264 (5). 本品は標品と TLC, IR, MS, 混融試験にて同定した。

takaosamine (24) の単離

地上部粗塩基のシリカカラムクロマト, 20% MeOH-CHCl₃ 溶出部とアルミナカラムクロマトに付し, 6% MeOH-AcOEt 溶出部と更にシリカカラムクロマト (4~5% MeOH-CHCl₃ 溶出) 精製することにより得られる。無色板状晶。mp 174~175° (from acetone). Ana/ calcd. C₂₃H₃₇N O₇: C, 62.85; H, 8.49; N, 3.19. Found: C, 62.77; H, 8.58; N, 3.04. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3450 (broad). NMR δ : 4.10 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$, C₁₄-H), 4.00 (1H, s, C₆-H), 3.40, 3.36 (each 3H, s, OMe × 2), 1.09 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, N-CH₂CH₃).

$[\alpha]_D^{20} + 61.2^\circ$ ($C = 0.41$, CHCl_3). $\text{MS } m/z$ (%): 439 (M^+ , 12), 424 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100), 422 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 28), 408 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 41), 264 (3).

(24) のアセチル化

(24) 33 mg の pyridine (0.5 ml) 溶液に Ac_2O (0.1 ml) を加え、 N_2 ガス下、約 10°C にて一晚放置。溶媒を減圧下留去後、 CH_2Cl_2 を加え 5% NaHCO_3 水溶液について水で洗浄し、溶媒を乾燥後留去して残渣 35 mg を得る。シリカ (4 g) カラムクロマトに付し、35% AcOEt -benzene 溶出部より 1,14,18-triacetylatakaosamine (32) を 9 mg, 40% AcOEt -benzene ~ AcOEt 溶出部より 1,18-diacetylatakaosamine (31) を 20 mg 得る。1,18-diacetylatakaosamine (31): amorphous, $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1730. $\text{NMR } \delta$: 4.72 (1H, dd, $J_1 = 10$, $J_2 = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_1\text{-H}$), 3.95 (2H, s, $-\text{C}_{18}\text{H}_2\text{OAc}$), 3.86 (1H, s, C_6H), 3.36 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 2.00, 2.05 (each 3H, s, OCOCH_3), 1.08 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$). $\text{MS } m/z$ (%): 523 (M^+ , 7), 508 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100), 464 ($\text{M}^+ - \text{OAc}$, 100).

(31) のアセチル化

(31) 17 mg の pyridine (0.5 ml) 溶液に Ac_2O (0.1 ml) を加え、 N_2 ガス下、室温にて 30 分攪拌後、更に外浴 $82 \sim 92^\circ\text{C}$ にて 2.5 時間加熱する。(24) のアセチル化の時に同様の後処理を行い残渣 16 mg を得る。アルミナ (3 g) カラムクロマトに付し、50~60% AcOEt -n-hexane 溶出部より (32) を 15 mg 得る。本品は (24) のアセチル化の時に生成した (32) と同一であることを IR, TLC にて確認した。1,14,18-triacetylatakaosamine (32): amorphous, $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1740. $\text{NMR } \delta$: 4.72 (1H, dd, $J_1 = 11$, $J_2 = 6.5 \text{ Hz}$, $\text{C}_1\beta\text{H}$), 4.68 (1H, t, $J = 4 \text{ Hz}$, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.95 (2H, s, $-\text{C}_{18}\text{H}_2\text{OAc}$), 3.36, 3.29 (each 3H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 2.03 (6H, s), 2.05 (3H, s, $\text{OCOCH}_3 \times 3$), 1.08 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$). $\text{MS } m/z$ (%): 565 (M^+ , 5), 550 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 10), 506 ($\text{M}^+ - \text{OAc}$, 100).

(24)のO-メチル化

(24) 22 mg の dry dioxane (1 ml) 溶液に NaH (50% 純度, 44 mg) を少しずつ加え、ついで dioxane が凍らない程度に冷やしなから CH_3I (0.057 ml) を滴下する。10~12°C にて14時間攪拌する。反応液に氷冷下含水 MeOH と加え、過剰の NaH とこわす。溶媒を減圧下留去し残渣に水を加え CH_2Cl_2 抽出。 CH_2Cl_2 層を水洗、乾燥後溶媒留去し残渣をシリカ (2.5 g) カラムクロマトに付し、1% MeOH- CHCl_3 溶出部より delcosine (30) を 1 mg, 1.5~2% MeOH- CHCl_3 溶出部より gigactonine (33) を 11 mg 得た。(30) はアルミナ (0.3 g) カラムクロマトにて精製し (acetone に溶出), acetone より再結晶 (mp 192~196°) して、TLC (10% MeOH- CHCl_3 , acetone: CHCl_3 =4:5, benzene:AcOEt:Et₃NH=80:15:5), MS, IR, 混融試験にて標品の delcosine (30) と同定した。(33) は p-TLC (10% MeOH- CHCl_3) にて精製後, acetone-benzene より再結晶 (mp 168~173°) して、TLC, MS, IR, 混融試験にて標品の gigactonine (33) と同定した。

1-acetyl delcosine (35) の生成

delcosine (23) 30 mg の pyridine (0.5 ml) 溶液に Ac_2O (0.1 ml) を加え、 Na がス下、約 10°C にて一晩放置し、通常の後処理後、残渣 36 mg を得る。これをアルミナカラムクロマトに付し、40~50% AcOEt-n-hexane 溶出部より diacetyl delcosine (36) 4 mg を得、20% MeOH-AcOEt 溶出部より 1-acetyl delcosine (35) を 28 mg 得た。
 1-acetyl delcosine (35): amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1735. NMR δ : (60 MHz), 4.70 (1H, dd, $J_1=10, J_2=8 \text{ Hz}$, $\text{C}_1\text{-H}$), 2.00 (3H, s, OCOCH_3). MS m/z (%): 495 (M^+ , 5), 480 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 15), 436 ($\text{M}^+ - \text{OAc}$, 100).
 1,14-diacetyl delcosine (36): mp 126~128° [文献値 127~128°] IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1740. NMR (60 MHz) δ : 4.70 (1H, t, like J 28 Hz, $\text{C}_1\text{-}\beta\text{-H}$), 4.67 (1H, t, $J=5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 2.02 (6H, s, $\text{OCOCH}_3 \times 2$). MS m/z (%): 537 (M^+ , 4), 478 ($\text{M}^+ - \text{OAc}$, 100).

1-acetylde/cosine (35) の Cornforth 酸化

氷冷下, pyridine (0.48 ml) に CrO_3 (48 mg) - H_2O (0.048 ml) 溶液を攪拌しながら加える。次に (35) 60 mg の pyridine (1.9 ml) 溶液に, この試薬を氷冷下攪拌しながら滴下する。0°C にて 8 時間, 室温にて 8.5 時間攪拌。反応液に氷水を加え, $\text{C.NH}_4\text{OH}$ にてアルカリ性とし, CH_2Cl_2 抽出。(エマルジョン部分は遠心分離器にて分離)。 CH_2Cl_2 層を水洗後, 乾燥溶媒留去し, 残渣 58 mg を得る。 CHCl_3 と 0.5N- H_2SO_4 水溶液にて振り分け操作を行い, 中性フラクション 50 mg と塩基性フラクション 6 mg (TLC 上多スポット) を得る。中性フラクションを p-TLC (acetone: CHCl_3 = 4:5) にて精製し, 1-acetyl-14-dehydro-oxode/cosine (37) 12 mg と 1-acetyl-oxo-de/cosine 18 mg を得る。 1-acetyl-14-dehydro-oxode/cosine (37): amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1760, 1740, 1645. NMR (60 MHz) δ : 4.95 (1H, d.d, $J_1=9, J_2=12 \text{ Hz}$, C, βH), 1.19 (3H, t, $J=7 \text{ Hz}$, N- CH_2CH_3). MS m/z (%): 507 (M^+ , 7), 492 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100). 1-acetyl-oxode/cosine: amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1740, 1640. NMR (60 MHz) δ : 4.83 (1H, d.d, $J_1=8, J_2=11 \text{ Hz}$, C, H), 3.39 (1H, t, $J=5 \text{ Hz}$, C₁₄-H), 1.12 (3H, t, $J=7 \text{ Hz}$, N- CH_2CH_3). MS m/z (%): 509 (M^+ , 7), 494 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100).

14-dehydro-oxode/cosine (38)

(37) 12 mg を 5% KOH - aq. MeOH に溶解し, 2.5 時間加熱還流を行う。反応液を減圧濃縮後, 水を少量加え CH_2Cl_2 抽出。 CH_2Cl_2 層を brine で洗浄後, 乾燥溶媒留去し, 残渣を $\text{AlOEt-Et}_2\text{O}$ より結晶化し, (38) を 6.5 mg 得る。無色針状晶, mp 115~117°. Anal Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (強い吸湿性): C, 57.47; H, 7.84; N, 2.79. Found: C, 57.34; H, 7.78; N, 2.71. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1760, 1630. MS m/z (%): 465 (M^+ , 9.5), 450 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100).

dehydrodelcosine (25)の単離

地下部は粗塩基のシリカカラムクロマトの8% MeOH-CHCl₃ 溶出部を更にシリカカラムクロマトに付し, AcOEt 溶出部より得られた。地上部は粗塩基のシリカカラムクロマトの10% MeOH-CHCl₃ 溶出部を更にアルミナカラムクロマトに付し, 40% n-hexane-AcOEt ~ AcOEt ~ 3% MeOH-AcOEt 溶出部を p-TLC (acetone:CHCl₃=4:5) にて精製し, dehydrodelcosine (25) と takaonine (26) を分離した。 (25): mp 199~202° (dec) (from acetone) [文献値 208~213° (dec)] の無色六角柱晶。 *Anal*/calcd. C₂₄H₃₇N₇O₇: C, 63.83; H, 8.26; N, 3.10. Found: C, 63.86; H, 8.41; N, 2.95. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3480, 1760. ¹H-NMR δ : 6.96 (1H, br. s, $W_{1/2}$ =20 Hz, C₁-OH), 4.03 (1H, s, C₆-H), 3.76 (1H, br. $W_{1/2}$ =12 Hz, C₁-H), 3.34 (3H, s), 3.32 (6H, s) OCH₃×3, 1.10 (3H, t, J=7 Hz, N-CH₂CH₃). MS m/z (%): 451 (M⁺, 22), 436 (M⁺-CH₃, 100), 434 (M⁺-OH, 21). CD (c=0.747, MeOH) $\Delta\epsilon$: -0.58 (300 nm). ¹³C-NMR (Table 15)

takaonine (26)の単離

地下部は粗塩基のシリカカラムクロマトの8% MeOH-CHCl₃ 溶出部を更にシリカカラムクロマトに付し, 30% benzene-AcOEt 溶出部より得られた。地上部に関しては (25) の単離の項に記した。 (26): mp 186~187.5 (dec.) 無色ワックス晶 (from acetone) *Anal* calcd. C₂₄H₃₅N₇O₇: C, 64.12; H, 7.85; N, 3.12. Found: C, 64.16; H, 7.87; N, 3.19. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3480, 1750. ¹H-NMR δ : 5.88, 5.86 (each 1H, s, $\text{H}=\text{H}$), 4.34 (1H, br. s, $W_{1/2}$ =16 Hz, +D₂O で消失, -OH), 4.05 (1H, s, +D₂O で消失, -OH), 3.96 (1H, s, C₆H), 3.37, 3.36, 3.34 (each 3H, s, OCH₃×3), 1.08 (3H, t, J=7 Hz, N-CH₂CH₃). $[\alpha]_D^{19}$ +52.0° (c=0.224, CHCl₃). MS m/z (%): 449 (M⁺, 4), 434 (M⁺-CH₃, 100), 418 (M⁺-OMe, 15). CD (c=0.494, MeOH) $\Delta\epsilon$: -1.12 (301.5 nm). ¹³C-NMR (Table 15)

Table 15 Carbon-13 Chemical Shifts and Assignments^{a)}

carbon	(23)	(25)	(26)		(23)	(25)	(26)
1	72.6	72.1	70.8	14	75.7	214.9	215.3
2	27.5	27.3	131.3	15	34.4	34.8	35.1
3	29.3	29.6	134.5	16	82.0	86.5	86.7
4	37.6	37.5	40.0	17	66.3	66.4	65.7
5	45.3	45.3	49.0	18	77.3	77.0	75.7
6	90.0	89.7	90.4	19	57.1	57.3	51.6
7	87.8	87.3	86.2	N-CH ₂	50.4	50.5	50.5
8	78.0	82.9	83.0	CH ₃	13.7	13.6	13.8
9	45.3	53.1	53.2	OMe 6'	57.3	56.6	57.3
10	43.9	40.9	41.6	16'	56.3	56.0	56.1
11	48.8	49.7	49.6	18'	59.0	59.0	59.3
12	29.3	27.5	25.8				
13	39.3	46.8	47.1				

a) Chemical shifts in ppm downfield from TMS; solvent CDCl₃(26) のアセチル化

(26) 10 mg の pyridine (0.5 ml) 溶液に Ac₂O (0.2 ml) を加え, N₂ ガス下, 室温にて一晩放置。通常の後処理の後, 1-acetate (39) を 11 mg 得た。(39): amorphous, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1750, 1735. NMR δ : 5.91 (1H, d, J=10 Hz, C₃H), 5.75 (1H, dd, J₁=10, J₂=4 Hz, C₂H), 5.18 (1H, d, J=4 Hz, C₁H), 2.07 (3H, s, OCOCH₃). MS m/z (%): 491 (M⁺, 5), 476 (M⁺-CH₃, 100).

(26) の接触還元

(26) 10 mg を EtOH (1 ml) 溶液となし PtO₂ (7 mg) にて 1 時間還元を行う。触媒を濾取し溶媒留去。得られた残渣を p-TLC (acetone : CHCl₃ = 4 : 5) にて精製し, acetone より結晶化して delcosine (23) を 6.5 mg 得る。本品 (mp 188~190.5°) は IR, MS, 混融試験にて標品の delcosine (23) と同定した。

第一章第二節に関する実験

エゾトリカブトの塩基の抽出

1977年7月、北海道幌泉郡チャッナイ地区にて採集したエゾトリカブトの地下部を乾燥後粉碎した。その6.5 kgを MeOH で冷浸 (6日間×4回) し、800 g のエキスを得た。これを 1N-HCl 水溶液 (750 ml) に溶解し、AcOEt で 3 回 (700, 500, 300 ml) 抽出。AcOEt 層は 1N-HCl 水溶液 (300 ml) で逆抽出し塩酸層に合わせる。氷冷下、 Na_2CO_3 にてアルカリ性とし、 CHCl_3 で 3 回 (700, 500, 300 ml) 抽出する。 CHCl_3 層を食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去し淡黄色泥状の粗三級塩基 75 g (乾燥根粉碎物より 1.15%) を得る。本品はガスクロマトグラフ (OV101, カラム温度 233° , 流速 75 ml/min) にて (40) (Rt. 2.3 min.), (41) (Rt. 3.3), (42) (Rt. 4.5), (9) (Rt. 5.8), (29) (Rt. 7.4), (48) (Rt. 9.4) の存在を示した。

kobusine (40) の単離

粗塩基 10 g のアルミナ (300 g) カラムクロマトの 10% MeOH-AcOEt 溶出部を更にアルミナカラムクロマトに付し、2~4% MeOH-AcOEt 部より kobusine (40) と、5% MeOH-AcOEt~MeOH 部より pseudokobusine (41) を得た。kobusine (40): 無色針状晶, mp $267\sim 268^\circ$ (from acetone) [文献値 $267\sim 267.5^\circ$] Anal calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: C, 76.64; H, 8.75; N, 4.47. Found: C, 76.39; H, 8.75; N, 4.67. IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3500, 1635. NMR δ : 5.10, 5.15 (2H, $=\text{CH}_2$), 3.92 (1H, d, $J=5\text{ Hz}$, C_{11}H), 3.82 (1H, broad s, $+D_2O$ で s, C_{15}H), 3.14 (1H, broad s, C_6H), 0.98 (3H, s, C-CH_3). MS m/z (%): 313 (M^+ , 100), 296 (M^+-OH , 52). 標品との直接の比較により同定。

pseudokobusine (41) の単離

粗塩基のアルミナカラムクロマトの 50% MeOH-AcOEt~MeOH 溶出部より無色柱状

晶として得られた。mp 269~270° (dec) (from acetone-MeOH) [文献値 271°]
 Anal/calcd. $C_{20}H_{27}O_3N$: C, 72.92; H, 8.26; N, 4.25. Found: C, 72.98; H, 8.26; N, 4.12. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3400, 3150. NMR δ : 5.17, 5.07 (2H, $=CH_2$), 4.01 (1H, d, $J=5$ Hz, $C_{11}-H$), 3.87 (1H, s, $C_{15}-H$), 1.34 (3H, s, $C-CH_3$). MS m/z (%): 329 (M^+ , 100), 312 (M^+-OH , 32), 301 (42). 標品との直接の比較により同定した。

luciculine (7) の単離

粗塩基のアルミナカラムクロマトの5% MeOH-AcOEt 溶出部を更にアルミナカラムクロマトに付し, AcOEt 溶出部を p-TLC (Al_2O_3 , AcOEt) にて精製することにより得られる。
 (7): 無色ワックス晶。mp 114~116° (from aq. acetone) [文献値 116~117°]
 IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3330, 1115, 915, 895. NMR δ : 5.12 (2H, $=CH_2$), 4.18 (1H, br. s, $w_{1/2}=4$ Hz, $C_{15}-H$), 3.92 (1H, t, $J=7$ Hz, $C_1\beta H$), 3.55 (1H, m, $C_{12}\beta H$), 1.05 (3H, t, $J=7$ Hz, $N-CH_2CH_3$), 0.76 (3H, s, $C-CH_3$). MS m/z (%): 359 (M^+ , 100), 342 (M^+-OH , 30). 本品は (42) をアルカリ加水分解して得た (7) (mp 115~117°) と混融試験, TLC (Al_2O_3 , AcOEt), IR の比較により同定した。

lucidusculine (42) の単離

粗塩基のアルミナカラムクロマトの5% MeOH-AcOEt 溶出部を更にアルミナカラムクロマトに付し, AcOEt 溶出部より無色鱗片状晶として得る。mp 174~175° (from acetone) [文献値 170~171°]
 IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3430, 1740, 1240, 900. NMR δ : 5.28 (1H, s, $w_{1/2}=4$ Hz, $C_{15}-H$), 4.91, 5.10 (each 1H, s, $=CH_2$), 3.92 (1H, t, $J=7$ Hz, $C_1\beta H$), 3.64 (1H, m, $C_{12}\beta H$), 2.08 (3H, s, $OCOCH_3$), 1.04 (3H, t, $J=7$ Hz, $N-CH_2CH_3$), 0.76 (3H, s, $C-CH_3$). MS m/z (%): 401 (M^+ , 100), 358 (M^+-COCH_3 , 100)

1-acetyl-luciculine (43) の単離

粗塩基のアルミナカラムクロマトの20% AcOEt-benzene 溶出部とシリカカラムクロマトに付し、3% MeOH-CHCl₃ 部を更に p-TLC (SiO₂, acetone:CHCl₃=1:1) にて精製し得られる非晶形の塩基である。高分解能 MS: calcd for C₂₄H₃₅N₂O₄; 401.2566. Found: 401.2546. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3575, 3400-1710, 1260, 910-885. NMR δ : 5.03 (1H, dd, J₁=11, J₂=7Hz, C₁-β-H), 5.12 (2H, s, =CH₂), 4.16 (1H, broad s, W_{1/2}=9Hz, +D₂O で W_{1/2}=4Hz, C₁₅-H), 3.42 (1H, m, C₂-H), 2.04 (3H, s, OCOCH₃), 1.07 (3H, t, J=7Hz, N-CH₂CH₃), 0.75 (3H, s, C-CH₃). $[\alpha]_D^{21} + 3.6^\circ$ (c=0.28, MeOH). MS m/z (%): 401 (M⁺, 32), 342 (M⁺-OAc, 100).

(43)の加水分解

(43) 50mg を 5% NaOH-aq. MeOH に溶かし、室温にて3時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後 CHCl₃ 抽出。有機層を水洗し、乾燥、留去後得た残渣を p-TLC (SiO₂, 10% MeOH-CHCl₃) にて精製し、aq. acetone より結晶化すると luciculine (3) を 12 mg 得た。本品は TLC, IR, 混融試験により標品の (3) と一致した。

(42)のアセチル化: triacetyl luciculine (51)の生成

(42) 500mg の pyridine (5ml) 溶液に無水酢酸 (1.25ml) を加え、室温にて一晩放置。溶媒を減圧下留去後、残渣に水を加え希アンモニア水で中和後 CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 層を水洗し、乾燥、留去後得られた残渣をシリカカラムクロマトに付し、CHCl₃ 溶出部より triacetate (51) を 419mg 得、MeOH より再結晶し無色アリスズム晶 (mp 153~158° [文献値 153~157°]) として 193mg 得た。NMR δ : 5.45 (1H, s, C₁₅-H), 5.00 (1H, dd, J₁=6Hz, J₂=12Hz, C₁-β-H), 4.50 (1H, m, C₁₂-H). MS m/z (%): 485 (M⁺, 45), 442 (M⁺-COCH₃, 58), 426 (M⁺-OAc, 100).

(51)の部分加水分解

(51) 183 mg を K_2CO_3 -aq. MeOH (9 ml, pH 8.5) に溶かし、室温にて5時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し $CHCl_3$ 抽出。有機層を水洗、乾燥後溶媒留去し、残渣 184 mg を得る。シリカ (5.6 g) カラムクロマトに付し、 $CHCl_3$ 溶出部より原料 (51) を 50 mg、1% MeOH- $CHCl_3$ 溶出部より 1,15-diacetyluciculine (52) を 101 mg (収率 60%)、2% MeOH- $CHCl_3$ 溶出部より 1-acetyluciculine (43) を 22 mg (収率 15%) 得た。本反応で得られた (43) は天然品 (43) と TLC (SiO_2 , 10% MeOH- $CHCl_3$), IR ($CHCl_3$), MS スペクトルにて一致した。1,15-diacetyluciculine (52): amorphous, IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3450, 1740, 1250. NMR δ : 5.48 (1H, s, C₁₅-H), 5.10 (2H, s, C₁₆-H, C₁₇-H), 4.94 (1H, s, C₁₇-H), 3.56 (1H, m, C₁₂-H), 2.09, 2.07 (each 3H, s, $OCOCH_3 \times 2$). MS m/z (%): 443 (M^+ , 19), 400 ($M^+ - COCH_3$, 60), 384 ($M^+ - OAc$, 100).

neoline (29) の単離

粗塩基のアルミナカラムクロマトの $AcOEt$ 溶出部をシリカカラムクロマトに付し 2~5% MeOH- $CHCl_3$ 溶出部より無色柱状晶として得られる。mp 155~157° (from Et₂O - pet. Et₂O) [文献値 159~161°] Anal calcd. $C_{24}H_{39}NO_6$: C, 65.88; H, 8.98; N, 3.20. Found: C, 65.73; H, 9.11; N, 3.30. IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3525, 3250, 2930, 1115. NMR δ : 7.34 (1H, br. $W_{1/2} = 20 Hz$, + D_2O で消失, C₁-OH), 4.20 (2H, m, C₁₄-H, C₆-H), 3.35 (6H, s) 3.32 (3H, s) $OCH_3 \times 3$, 1.12 (3H, t, $J = 7 Hz$, N- CH_2CH_3). MS m/z (%): 437 (M^+ , 23), 420 ($M^+ - OH$, 100).

14-acetylneoline (44) の単離

本品 (44) は (43) の単離と同時に p-TLC により精製され得られた。amorphous, 高分解能 MS. calcd. for $C_{26}H_{41}NO_7$: 479.2882, found: 479.2836. IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 3600, 3400, 1740, 1240, 1100. NMR δ : 7.24 (1H, br. $W_{1/2} =$

δ = 4.0 Hz, $+D_2O$ で消失. C_1-OH), 4.84 (1H, t, $J=4.5$ Hz, $C_{14}\beta H$), 4.11 (1H, d, $J=7$ Hz, C_6-H), 3.36, 3.34, 3.32 (each 3H, s, $OCH_3 \times 3$), 2.04 (3H, s, $OC(=O)CH_3$), 1.12 (3H, t, $J=7$ Hz, $N-CH_2CH_3$). $[\alpha]_D^{22} +18.6^\circ$ ($c=0.5$, MeOH). MS m/z (%): 479 (M^+ , 32), 462 (M^+-OH , 100).

(44)の加水分解

(44) 8 mg を 5% KOH-ag. MeOH (1 ml) に溶かし, Ar ガス下 2 時間加熱還流する. 反応液を $CHCl_3$ にて抽出. 有機層を brine で洗浄後, 乾燥, 溶媒留去し, 残渣 7 mg を得る. これを Et_2O より結晶化し, neoline (29) を 2.8 mg 得る. 本品は天然品 (29) と TLC, IR, 混融試験にて同定した.

(44)の合成

(29) 120 mg を AcOH (2 ml) に溶かし, CF_3COOH (0.3 ml) を加えた後, Ar ガス下, 浴温 $80^\circ C$ にて 6 時間加熱する. 反応液を減圧下留去し, 残渣に氷水を加え, 濃アンモニア水でアルカリ性とした後, $CHCl_3$ 抽出. 通常処理後得られた残渣を中性アルミナ (activity IV, 4.5 g) カラムクロマトに付し, benzene ~ 5% AcOEt-benzene 溶出部より (44) を 82 mg (収率 62%) 得た. 本品 ($[\alpha]_D^{20} +17.1^\circ$ ($c=0.47$, MeOH)) は天然の (44) と TLC, IR ($CHCl_3$) にて一致した.

Chasmanine (9)の単離

粗塩基のアルミナカラムクロマトの 20~50% AcOEt-benzene 溶出部を n -hexane にて熱抽出し, n -hexane より結晶化し, 無色針状晶として得られる. mp $89\sim 91^\circ$ [文献値 $90\sim 91^\circ$] Ana/ calcd. $C_{25}H_{41}NO_6$: C, 66.49; H, 9.15; N, 3.10. Found: C, 66.75; H, 9.22; N, 3.30. IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3430, 1120, 1090. NMR δ : 4.20~4.04 (2H, m, $C_{14}\beta H$, $C_6\beta H$), 3.22 (3H, s), 3.28 (6H, s), 3.32

(3H, s), 1.05 (3H, t, $J=7$ Hz, $N-CH_2CH_3$). MS m/z (%): 451 (M^+ , 3), 420 (M^+-OMe , 100).

eZochasmaconitine (45) の単離

粗塩基のアルミナカラムクロマトの 5% $AcOEt$ -benzene 溶出部を p-TLC (SiO_2 , 25% NH_4OH , sat-Et₂O) に付し、精製された。mp 163~165° の無色ポリズム晶 (from acetone) Anal Calcd. $C_{34}H_{47}NO_8$: C, 68.32; H, 7.93; N, 2.34. Found: C, 68.47; H, 7.93; N, 2.29. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1730, 1700, 1100. NMR δ : 8.0~7.45 (5H, aromatic H), 4.82 (1H, t, $J=4.5$ Hz, $C_{14}\beta$ -H), 3.32 (3H, s), 3.24 (6H, s), 2.94 (3H, s)- $OCH_3 \times 4$, 1.76 (3H, s, OCH_2CH_3), 1.10 (3H, t, $J=7$ Hz, $N-CH_2CH_3$). MS m/z (%): 597 (M^+ , 3), 566 (M^+-OCH_3 , 80), 444 ($M^+-OCH_3-phCOOH$, 100). CD ($c=0.92 \times 10^{-4}$, MeOH) $\Delta \epsilon$ (nm) +1.2 (235), +1.1 (210).

14-acetyl chasmanine (54) の合成

(9) 501 mg を $AcOH$ (5 ml) に溶かし、氷冷下 CF_3COOH (1 ml) を加えた後、 Ar カス下浴温 80°C にて一晩攪拌する。反応液を減圧留去し残渣を氷冷下 2N- Na_2CO_3 水溶液にてアルカリ性とした後、 $CHCl_3$ 抽出。 $CHCl_3$ 層を brine で洗浄し、乾燥、溶媒留去後、得られた残渣を中性アルミナ (activity Ⅲ, 15g) クロマトグラフィーに付し、30% $AcOEt$ -benzene 溶出部より、14-acetyl chasmanine (54) を 395 mg (収率 72%) 得る。(54): amorphous. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1738. NMR δ : 4.79 (1H, t, $J=5$ Hz, $C_{14}\beta$ -H), 2.02 (3H, s, OCH_3). MS m/z (%): 493 (M^+ , 3), 462 (M^+-OMe , 100).

eZochasmaconitine (45) の合成

14-acetyl chasmanine (54) 341 mg を dry toluene (5 ml) に溶かし、 $pTsOH \cdot H_2O$ (0.2 eq, 26 mg) を加え、更に $(phCO)_2O$ (10 eq, 1.3 ml) を滴下した後、浴温 130°C で加熱攪拌 (Ar カス下)、以下 2.5 時間後 (0.2 eq), 4 時間後 (0.2 eq), 5.5 時間後 (0.4 eq) に

p-TsOH·H₂O を追加した。計12時間反応後、反応液を氷冷下 2N-Na₂CO₃ 水溶液にてアルカリ性とした後 CHCl₃ 抽出。有機層を brine で洗浄、乾燥、溶媒留去し、得た残渣をシリカ (14g) カラムクロマトに付す。20% MeOH-CHCl₃ ~ MeOH 溶出部を p-TLC (SiO₂, 10% Et₃NH-cyclohexane) にて精製し、ezochasmaconitine (45) を 81 mg (収率 20%), demethanol 体 (55) を含むフラクションを 259 mg 得た。後者を更に中性アルミナ (activity II, 6g) クロマトグラフィーに付し、50% n-hexane-benzene ~ benzene 溶出部より純粋な (55) を 151 mg (収率 39%) 得た。(45): mp 166°, UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 231 (4.16), 275 (3.10), 282 (2.99). $[\alpha]_D^{19} +26.1^\circ$ (c=0.2, CHCl₃). 本品は TLC, IR, MS, ¹H-NMR, CD スペクトル、混融試験にて天然の (45) と一致した。(55): 無色板状晶, mp 147.5 ~ 149° (from acetone). Anal Calcd. C₃₃H₄₃N₇O₇: C, 70.06; H, 7.66; N, 2.48. Found: C, 70.11; H, 7.70; N, 2.35. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 230 (4.19), 274 (3.11), 282 (3.00). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1740, 1710. NMR δ : 7.95 ~ 7.44 (5H, aromatic H), 6.67 (1H, d, J=10 Hz, C₁₅-H), 6.06 (1H, dd, J₁=10, J₂=7 Hz, C₁₆-H), 4.70 (1H, t, J=4.5 Hz, C₁₄βH), 3.25, 3.22, 2.96 (each 3H, s, OMe × 3), 1.66 (3H, s, OCOCH₃), 1.05 (3H, t, J=7 Hz, N-CH₂CH₃). MS m/z (%): 565 (M⁺, 3), 534 (M⁺-OMe, 100). CD (c=5.31 × 10⁻⁴, MeOH) Δελ (nm): +1.0 (249), -3.1 (227).

ezochasmaconitine (45) の加水分解

合成品 (45) 10 mg を 5% KOH-aq. MeOH (1 ml) に溶かし、Ar ガス下 3 時間加熱還流。反応液を CHCl₃ 抽出。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去し、残渣を n-hexane より結晶化し、chasmanine (9) を 3 mg 得る。本品は TLC, IR、混融試験にて天然品 (9) と一致した。

Anisoezochasmaconitine (46) の単離

粗塩基のアルミナカラムクロマトの 5% AcOEt-benzene 溶出部を p-TLC (25% NH₄OH-

Et₂O) に付し. (46) と (47) の混合フラクションを得. これを更に p-TLC (SiO₂, 20% MeOH-CHCl₃) にて精製し, (46) 及び (47) を単離した. (46): 無色柱状晶, mp 136~138.5° (from Et₂O). Anal Calcd. C₃₅H₄₉N O₉: C, 66.99; H, 7.81; N, 2.23. Found: C, 67.04; H, 8.00; N, 2.09. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 259. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1735, 1710, 1610, 1290, 1265, 1100. NMR δ : 7.93 (2H, d, J=9 Hz), 6.86 (2H, d, J=9 Hz), 4.80 (1H, t, J=4.5 Hz, C₁₄ β H), 3.84 (3H, s, ph-OCH₃), 3.32, 3.28, 3.24, 2.96 (each 3H, s, OMe $\times$ 4), 1.78 (3H, s, OCOCH₃), 1.16 (3H, t, J=7 Hz, N-CH₂CH₃). MS m/z (%): 627 (M⁺, 2), 596 (M⁺-OMe, 76), 444 (M⁺-OMe-NeophCOOH, 100). CD (c=4.78 $\times$ 10⁻⁴, MeOH) $\Delta\epsilon$ (nm): +0.95 (256), +3.5 (213).

anisoezochasmaconitine (46) の合成

14-acetylchasma-nine (54) (317 mg) を dry toluene (2 ml) に溶かし, p-TsOH $\cdot$ H₂O (1.2 eq, 147 mg), anisic anhydride (6.4 eq, 1180 mg) を加え, 浴温 140°C で 6 時間加熱攪拌. 2N-Na₂CO₃ 水溶液を用いてアルカリ性とした後, CHCl₃ 抽出. 通常の後処理で得られた残渣をシリカ (15g) カラムクロマトに付し, 10% MeOH-CHCl₃ から MeOH 分画を更に中性アルミナ (activity III) クロマトグラフィーに付し, benzene~5% AcOEt-benzene 溶出部より (56) を 51 mg, 2~20% AcOEt-benzene 溶出部より (46) を 184 mg 得た. 分離できなかった分画につき再度精製し, 計 (56) を 85 mg (収率 22%), (46) を 215 mg (収率 53%) 得た. (46): mp 140°. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 259 (4.29). $[\alpha]_D^{25} + 14.1^\circ$ (c=0.2, CHCl₃). 本品は TLC, IR, MS, ¹H-NMR, CD, 混融試験にて天然品 (46) と一致した. (56): amorphous. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 259. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1730, 1700, 1607. NMR δ : 7.90 (2H, d, J=9 Hz), 6.85 (2H, d, J=9 Hz), 6.68 (1H, d, J=10 Hz, C₁₅H), 6.07 (1H, dd, J₁=10, J₂=7 Hz, C₁₆H), 4.68 (1H, t, J=4.5 Hz, C₁₄ β H), 3.84 (3H, s, ph-OCH₃), 3.26, 3.22, 2.96 (each 3H, s, OMe $\times$ 3), 1.69 (3H, s, OCOCH₃), 1.05 (3H, t, J=7 Hz, N-CH₂CH₃).

MS m/z (%): N^+M^+ (595), 564 (M^+-OMe , 4), 135 (100). CD ($c=5.80 \times 10^{-4}$, MeOH)
 $\Delta \epsilon$ (nm): -4.1 (247).

Anisoezochasmanine (46) の加水分解

合成品 (46) 10 mg を 5% KOH-98-MeOH (1 ml) に溶かし, Ar カス下加熱還流 3 時間.
 反応液を $CHCl_3$ 抽出し, 有機層を brine で洗浄後, 乾燥, 溶媒留去。残渣を n -
 hexane より結晶化し chasmanine (9) を 3 mg 得る。本品は TLC, IR, 混融試験にて
 天然品 (9) と一致した。

pyrochasmanine (47) の単離

本品の精製は (46) の単離の項に記した。無色ワックス晶, mp 124.5~127° (from
 n -hexane) [文献値 126~129°], UV λ_{max}^{EtOH} nm: 248, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3500, 1635.
 NMR δ : 5.44 (1H, d, $J=6$ Hz, C15-H), 3.92 (1H, t, $J=4.5$ Hz, C14-H), 1.06 (3H,
 t, $J=7$ Hz, N-CH₂CH₃). $[\alpha]_D^{22} + 243.9^\circ$ ($c=0.82$, MeOH). MS m/z (%): 433
 (M^+ , 46), 402 (M^+-OMe , 100). 本品は文献 (58) に従い chasmanine (9) より誘
 導した pyrochasmanine (mp 126~128°, $[\alpha]_D^{19} + 251^\circ$ ($c=0.2$, MeOH)) と
 TLC, IR, 混融試験にて一致した。

ezochasmanine (48) の単離

粗塩基のアルミナカラムクロマト 50% AcOEt-benzene 溶出部を更にアルミナカラムに
 付し, 5% EtOH- n -hexane 溶出部より得られる。無色ワックス晶, mp 115~118°.
 (from Et₂O). Anal. calcd. C₂₅H₄₁N O₇ · $\frac{1}{2}$ H₂O: C, 63.34; H, 8.87; N, 2.96.
 Found: C, 63.42; H, 8.90; N, 2.87. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3580, 3300, 1100. NMR δ :
 4.42 (1H, br. W, $J_2=10$ Hz, +D₂O で消失, -OH), 4.24 (1H, dd, $J_1=7$, $J_2=1$ Hz, C6-H),
 4.10 (1H, t, $J=5$ Hz, C14β-H), 3.51 (1H, s, +D₂O で消失), 3.33 (3H, s), 3.31 (6H, s).

3.21 (3H, s) OMe $\times$ 4, 1.08 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$). $[\alpha]_D^{25} + 40.3^\circ$ ($c=0.5$, CHCl_3). MS m/z (%): 467 (M^+ , 5), 436 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 100).

Table 16 Carbon-13 Chemical Shifts and Assignments^{a)}

carbon	(9)	(48)		(9)	(48)
1	86.1	83.2	14	75.5	75.5
2	26.0	33.9	15	39.2	39.1
3	35.2	72.2	16	82.2	82.0
4	39.5	43.5	17	62.4	62.2
5	48.8	48.5	18	80.8	77.4
6	82.5	82.2	19	54.0	47.4
7	52.8	52.4	N-CH ₂	49.3	49.1
8	72.6	72.5	CH ₃	13.6	13.7
9	50.3	48.8	OMe 1'	56.3	56.4
10	38.4	38.1	6'	57.2	57.3
11	50.4	50.2	16'	55.9	56.0
12	28.6	28.1	18'	59.2	59.2
13	45.7	45.3			

a) Chemical shifts in ppm downfield from TMS; solvent CDCl_3

3.14-diacetylezochasmanine (59)

(48) 34 mg の dry pyridine (0.5 ml) 溶液に Ac_2O (0.2 ml) を加え、 N_2 ガス下浴温 $65\sim 70^\circ\text{C}$ にて 3 時間攪拌後、室温にて一晩放置。溶媒と減圧留去後、残渣に CH_2Cl_2 を加え、5% NaHCO_3 水溶液について水で洗浄し、乾燥後溶媒留去し、残渣 40 mg を得る。アルミナ (1.5 g) カラムクロマトに付し、5~10% AcOEt -benzene 溶出部より、3.14-diacetate (59) を 30 mg 得る。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3580, 1730. NMR δ : 4.96~4.72 (2H, m, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 2.02 (6H, s, $\text{OCOCH}_3 \times 2$), 1.09 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$). MS m/z (%): 551 (M^+ , 9), 520 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100), 460 ($\text{M}^+ - \text{OMe} - \text{AcOH}$, 61).

3-acetylezochasmanine (58)

(48) 41 mg の dry pyridine (0.5 ml) 溶液に Ac_2O (0.2 ml) を氷冷下加える。 3°C にて一晩放置後、常法に従い後処理をし、残渣 48 mg を得る。p-TLC (SiO_2 , benzene : AcOEt : $\text{Et}_3\text{NH} = 80:15:5$) にて分離精製し、3.14-diacetate (59) 17 mg と 3-acetate (58) 17 mg を得る。(58): mp $58\sim 62^\circ$ (hygroscopic solid, from CHCl_3). IR

$\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3560, 3430, 1735. NMR δ : 4.88 (1H, dd, $J_1=10$, $J_2=6$ Hz, $\text{C}_3\beta\text{H}$), 2.04 (3H, s, OCOCH_3). MS m/z (%): 509 (M^+ , 10), 478 (M^+-OCH_3 , 100), 450 (M^+-OAc , 36).

3,8,14-triacetylezochasmanine (60)

(48) 369 mg の Ac_2O (10 ml) 溶液に $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (480 mg) を加え, Ar ガス下 浴温 $80\sim 90^\circ\text{C}$ で 2 時間攪拌. 反応液を氷水中にあげ, 氷冷下濃アンモニア水でアルカリ性とし CHCl_3 抽出. CHCl_3 層を水洗後, 芒硝乾燥, 溶媒留去し, 得られた残渣をシリカ (15 g) カラムクロマトに付し, 1% $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ 溶出部を $\text{acetone}-\text{Et}_2\text{O}$ にて結晶化し, triacetate (60) を 457 mg 得た. 無色アリスム晶, mp $221\sim 224^\circ$ (from acetone). Anal. calcd. $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NO}_{10}$: C, 62.71; H, 7.98; N, 2.36. found: C, 62.74; H, 8.11; N, 2.28. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1740. NMR δ : 4.98 $\sim$ 4.70 (2H, m, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$); 2.04, 2.01, 1.95 (each 3H, s, $\text{OCOCH}_3 \times 3$). MS m/z (%): 593 (M^+ , 4), 562 (M^+-OMe , 100), 534 (M^+-OAc , 69).

(60) のアルカリ加水分解

(60) 55 mg を 5% $\text{KOH}-\text{aq. MeOH}$ (2 ml) に溶かし, N_2 ガス下 4.5 時間加熱還流する. MeOH を減圧留去し, CHCl_3 抽出. CHCl_3 層を brine で洗浄後, 乾燥, 溶媒留去し残渣を Et_2O より結晶化すれば ezochasmanine (48) が 15 mg 得られた. 本品は TLC, IR, 混融試験にて天然品 (48) と一致した.

pyroezochasmanine (61)

(60) 100 mg を減圧下 (2 mm Hg), 浴温 $185\sim 215^\circ\text{C}$ で 20 分間加熱する. この残渣を 5% $\text{KOH}-\text{aq. MeOH}$ (2 ml) に溶解し, N_2 ガス下 1 時間加熱還流する. MeOH を減圧留去後, CHCl_3 抽出. CHCl_3 層を水洗後乾燥, 溶媒留去し残渣 80 mg を得る. シリカ (3 g) カラムクロマトに付し 2~4% $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ 溶出部より pyroezochasmanine

(60) 49 mg 得る。amorphous (unstable in CHCl_3), $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}: 1640$, $\text{UV } \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{ nm}: 245$ (10% HCl 水溶液の添加により end absorption). $\text{NMR } \delta$: 5.45 (1H, d, $J=6 \text{ Hz}$, $\text{C}_{15}\text{-H}$). $\text{MS } m/z(\%): 449 (\text{M}^+, 47)$, 418 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

14-benzoylezochasmanine (63) の合成

(48) 200 mg の dry pyridine (4 ml) 溶液に外温 -18°C にて PhCOCl (1.7 g, 0.085 ml) を 10 分間かけて滴下し, Ar ガス下 この温度で 2 時間攪拌。5% NaHCO_3 水溶液を加え, アルカリ性とし CHCl_3 抽出。有機層を食塩水で洗浄後, 乾燥, 溶媒留去し, 得られた残渣をアルミナ (10 g) カラムクロマトに付す。2~4% AcOEt -benzene 分画より 3,14-dibenzoate (64) 26 mg, 10~15% AcOEt -benzene 分画より 14-benzoate (63) 152 mg 得る。本クロマトにて分離できなかった分画を再クロマトに付し, 更に (64) 13 mg, (63) 13 mg 得る。(63): 計 165 mg (収率 68%), amorphous, $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}: 1720$, $\text{UV } \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{ nm}: 230.5, 274.5$. $\text{NMR } \delta$: (60 MHz) 8.1~7.35 (5H, aromatic H), 5.11 (1H, t, $J=5 \text{ Hz}$, $\text{C}_{14}\beta\text{H}$), 4.17 (1H, d, $J=7 \text{ Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 3.30 (6H, s), 3.24 (3H, s), 3.19 (3H, s) $\text{OMe} \times 4$, 1.09 (3H, t, $J=7 \text{ Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$). $\text{MS } m/z(\%): 571 (\text{M}^+, 8)$, 540 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 100), 105 (33). (64): 計 39 mg (収率 13%), amorphous, $\text{UV } \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{ nm}: 230.5, 274$. $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}: 1720$. NMR (60 MHz) δ : 8.10~7.35 (10H, aromatic H), 5.35~5.00 (2H, m, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_{14}\text{-H}$). $\text{MS } m/z(\%): 675 (\text{M}^+, 6)$, 644 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

C_3 水酸基の保護: (65) の合成

(63) 140 mg の dry pyridine (4 ml) 溶液に氷冷下 $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCOC}$ (0.338 ml, 10 eq.) を 1 分間で滴下。 Ar ガス下 室温にて 20 時間攪拌後, 反応液に氷水を加え, 5% NaHCO_3 水溶液にて過剰の酸クロライドを分解した後 CHCl_3 抽出。brine で洗浄後 乾燥, 溶媒留去し, 得られた残渣を中性アルミナ (grade IV, 15 g) カラムクロマトに付す。

50% n-hexane-benzene ~ benzene 溶出部 (65) を 151 mg (収率 83%) 得る。
 amorphous. $UV \lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 230, 275. $IR \nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3600, 1760-1720. NMR (60 MHz) δ : 8.05~7.30 (5H, aromatic H), 4.62, 4.78 (each 1H, d, $J=11\text{ Hz}$, OCH_2CCl_3).
 MS m/z (%): 747 ($M^+ + 2$, 4.5), 745 (M^+ , 5), 554 ($M^+ - \text{OCOOCH}_2\text{CCl}_3$, 92), 105 (100).

(65) の アセチル化

(65) 124 mg の Ac_2O (3 ml) 溶液に $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (38 mg, 1.2 eq) を加え, Ar ガス下 浴温 85~92°C で 2 時間攪拌。反応液を減圧下濃縮し, こゝに氷水を加え 5% NaHCO_3 水溶液にてアルカリ性とする。 CHCl_3 にて抽出し, 有機層を水洗後, 乾燥, 溶媒留去し残渣 140 mg を得る。中性アルミナ (grade IV, 6g) カラムフロッツに付し, 50% n-hexane-benzene ~ benzene 分画 (66) を 84 mg (収率 64%) 得る。 amorphous, $UV \lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 231, 275. $IR \nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1755, 1720. NMR (60 MHz) δ : 1.36 (3H, s, OCOCH_3).
 MS m/z (%): No M^+ (787), 758 ($M^+ - \text{OMe}$, 29), 756 ($M^+ - \text{OMe}$, 30), 596 ($M^+ - \text{OCOOCH}_2\text{CCl}_3$, 67), 105 (100).

13, 15-dideoxyaconitine (62) の合成

(66) 102 mg の AcOH (2 ml) 溶液に Zn 末 102 mg を加え, Ar ガス下 室温にて 2 時間攪拌。更に Zn 末 50 mg を追加し 3 時間攪拌後, Zn をう取。 Zn を 5% AcOH を含む CHCl_3 にてよく洗いこむ。合わせたろ液を 2N- Na_2CO_3 水溶液で洗浄。水層を CHCl_3 にて 1 回逆抽出。有機層を brine で洗浄後, 乾燥, 溶媒留去し残渣 96 mg を得る。中性アルミナ (grade IV, 2g) カラムフロッツに付し 10~30% AcOEt -benzene 溶出部 (62) を 60 mg (収率 76%) 得る。無色アリスズム晶, mp 113~114° (from AcOEt -n-hexane) Anal Calcd. $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_9 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C, 65.57; H, 7.77; N, 2.25. Found: C, 65.60; H, 7.72; N, 2.19. $UV \lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 230.5 (4.15), 274 (2.97). $IR \nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1730, 1710. NMR (60 MHz) δ : 8.15~7.35 (5H, aromatic H), 5.02 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$, $\text{C}_{14}\beta\text{H}$), 4.09 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$, C_6H) 3.35, 3.26, 3.22, 3.15 (each 3H, s, $\text{OMe} \times 4$), 1.36 (3H, s, OCOCH_3), 1.07 (3H, t,

$J=7\text{ Hz}$, $N-\text{CH}_2\text{CH}_3$). MS m/z (%): 613 (M^+ , 3), 582 ($M^+-\text{OMe}$, 62), 553 ($M^+-\text{AcOH}$, 56), 105 (100). CD ($c=5.3 \times 10^{-4}$, MeOH) $\Delta\epsilon$ (nm): +0.66 (271), +5.1 (227).

2.3-anhydro 体 (67) の合成

(62) 32 mg を SOCl_2 (0.5 ml) 中, Ar ガス下 3 時間加熱還流する. SOCl_2 を減圧下留去し残渣に水を加え, 2N- Na_2CO_3 水溶液にてアルカリ性とする. CHCl_3 にて抽出し, 水洗, 乾燥後, 溶媒留去し, 残渣 39 mg を得る. アルミナ (1.5 g) カラムクロマトに付し, 2~4% AcOEt-benzene 溶出部より anhydro 体 (67) 22 mg (収率 71%) を得る. amorphous, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 231, 274.5. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1725. NMR δ : 6.04 (1H, d.d., $J_1=10$, $J_2=4\text{ Hz}$, C2-H), 5.79 (1H, d., $J=10\text{ Hz}$, C3-H). MS m/z (%): 595 (M^+ , 33), 536 ($M^+-\text{OAc}$, 100).

(67) の接触還元

(67) 21 mg の EtOH (1.5 ml) 溶液に PtO_2 (10 mg) を加え, 水素雰囲気下 3 時間激しく攪拌する. 触媒をろ取し, 溶液を減圧留去. 得られた残渣を p-TLC (5:0.2, 25% NH_4OH sat.-Et₂O) にて分離精製することにより (53) を 12.5 mg (収率 59%), (68) を 5 mg (収率 25%) を得る. 本反応により得られた (53) ($\text{mp } 148.5 \sim 151^\circ$) は混融試験, TLC, IR, CD [$c=5.44 \times 10^{-4}$, MeOH] $\Delta\epsilon$ (nm): +0.9 (272), +6.4 (228)] に 7-chasmanine (9) より誘導した (53) と一致した. 1-demethoxy-8-acetyl-14-benzoylchasmanine (68): $\text{mp } 174 \sim 178^\circ$. 高分解能 MS, calcd. $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_7$: 567.3196. Found: 567.3198. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 231, 275. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1725. NMR δ : 8.10~7.45 (5H, aromatic H), 5.06 (1H, t, $J=4.5\text{ Hz}$, C14-H), 3.35, 3.28, 3.17 (each 3H, s, OCH₃ $\times 3$), 1.41 (3H, s, $\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$). MS m/z (%): 567 (M^+ , 100).

(53) のアルカリ加水分解

(53) 18 mg を 5% KOH-*aq.* MeOH (3 ml) に溶かし、浴温 90°C で 2.5 時間撈拌。MeOH を減圧留去し CHCl_3 抽出。 CHCl_3 層を brine 洗浄後、乾燥、溶媒留去し、残渣 13 mg を得る。アルミナ (0.4 g) カラムクロマトに付し、AcOEt 分画と *n*-hexane より結晶化。ch-
asmanine (9) (mp $83\sim 85^{\circ}$) を 4 mg 得る。混融試験、TLC、IR にて標品と同一。

14-anisoyl ezo-chasmanine (70) の合成

(48) 100 mg を dry pyridine (1 ml) 溶液となし、 -10°C にて anisoyl chloride (2.2 eq., 48 mg) を 0.5 分で滴下。 $-13^{\circ}\sim -7^{\circ}\text{C}$ で 2.5 時間撈拌後、 -15°C にて更に試薬を 32 mg 追加し 1 時間撈拌。反応液に 5% NaHCO_3 水溶液を加えアルカリ性とした後 CHCl_3 にて抽出。有機層を brine で洗浄後、乾燥、溶媒留去し、得た残渣をシリカカラムクロマトに付し、10% MeOH- CHCl_3 溶出部より (70) を 90 mg (収率 70%) 得る。amorphous, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 259. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1712, 1610. NMR δ : 7.96, 6.90 (each 2H, d, $J=10$), 5.12 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 3.82 (3H, s), MS m/z : 601 (M^+ , 5), 570 (M^+-OMe , 100).

C_3 水酸基の保護: (72) の合成

(70) 51 mg の pyridine (1.5 ml) 溶液に氷冷下 $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCOCl}$ (5 eq., 58 μl) を加え、室温にて 2 時間撈拌。氷冷下 NaHCO_3 水溶液を加え、アルカリ性とした後 CHCl_3 抽出。有機層を brine 洗浄、乾燥、留去し、得られた残渣をシリカ (2 g) カラムクロマトに付し、10~25% acetone- CHCl_3 溶出部より (72) を 38 mg (収率 58%) 得る。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3430, 1750, 1708, 1610. NMR (60 MHz) δ : 4.90, 4.63 (each 1H, d, $J=12\text{ Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$). MS m/z (%): 775 (M^+ , 5), 744 (M^+-OMe , 18), 746 (21), 584 ($\text{M}^+-\text{OCOOCH}_2\text{CCl}_3$, 57), 552 (100), 137 (75).

(72) のアセチル化

(72) 108 mg を Ac_2O (2.5 ml) に溶かし、 $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.2 eq., 31 mg) を加え、Arガス

下, 80~95°C で3時間攪拌。Ac₂O を減圧下留去し, 残渣を氷冷下 5% NaHCO₃ 水溶液にてアルカリ性として CHCl₃ 抽出。有機層を水洗, 乾燥, 留去し, (73) と 112 mg (収率 98%) 得る。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}$: 1750~1710 (broad). NMR (60MHz) δ : 1.40 (3H, s, OCOCH₃). MS m/z (%): 817 (M⁺, 1.4), 135 (100).

vilmorrianine A (69) の合成

(73) 116 mg を AcOH (2.2ml) に溶かし, Zn 末 (118 mg) を加え, 室温にて一晩攪拌。Zn をろ取り, Zn を 5% MeOH を含む CHCl₃ にてよく洗いにむ。有機層を 2N-Na₂CO₃ 水溶液で洗浄し, 水層を CHCl₃ にて1回逆抽出。合わせた有機層を brine で洗浄後, 乾燥, 留去し, 得た残渣をアルミナ (4g) カラムクロマトに付す。4~50% AcOEt-benzene 溶出部より (69) と 55 mg (収率 60%) 得る。無色ワックス晶 (AcOEt-n-hexane), mp 167~169°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3400, 1700. NMR (60MHz) δ : 8.04, 6.92 (each, 2H, d, J=9Hz, aromatic H), 5.07 (1H, t, J=5Hz, C₁₄H), 3.85 (3H, s, Ph-OCH₃), 3.40, 3.28, 3.30, 3.20 (each 3H, s, OMex₄), 1.44 (3H, s, OCOCH₃), 1.10 (3H, t, J=7Hz, C-H₃-CH₂-N). MS m/z (%): No M⁺ (643), 612 (M⁺-OMe₇), 583 (M⁺-AcOH, 52), 135 (100). $[\alpha]_D^{25} +24.1^\circ$ (c=0.53, CHCl₃) CD (c=5.4×10⁻⁴, MeOH) Δε (nm): +1.9 (256), +3.9 (216). 本品は TLC, 混融試験, IR, CD にて標品の (69) と同定。

mesaconitine (15) の単離

粗塩基のアルミナカラムクロマトの 20~50% AcOEt-benzene 溶出部を n-hexane にて chasmanine (9) と熱抽出し, その残渣を SiO₂ カラムクロマトに付す。4% MeOH-CHCl₃ 溶出部を p-TLC (20% MeOH-CHCl₃) にて精製し, mesaconitine (15) と jesaconitine (4) を得る。無色柱状晶, mp 207~209° (from MeOH) [文献値 208~209°] IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3500, 1715, 1280, 1100, 720. NMR δ : 4.87 (1H, d, J=5Hz, C₁₄H), 2.33 (3H, s, N-CH₃), 1.39 (3H, s, OCOCH₃). MS m/z

(%) : 631 (M^+ , 2), 600 ($M^+ - OMe$, 50), 540 ($M^+ - OMe - AcOH$, 100). 本品は標品との混融試験, IR, TLC の比較により同定した.

jesaconitine (4) の単離

(15) の単離の項に記したものに加え, 粗塩基のアリミナカラムクロマト 20% AcOEt-benzene 溶出部をシリカカラムクロマト (5~10% MeOH-CHCl₃ 分画) 次いで p-TLC (20% MeOH-CHCl₃, 25% NH₄OH sat-Et₂O) にて精製し得られる. amorphous. HClO₄ 塩: 無色ポリスズム晶, mp 226~229° (dec) [文献値 230~232° (dec)]. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3450, 1740, 1720, 1605, 1270, 1100. NMR δ : 1H, d, J=5Hz, C₁₄ β H), 3.85 (3H, s, ph-OCCH₃), 3.74, 3.29, 3.26, 3.16 (each 3H, s, OMe $\times$ 4), 1.44 (3H, s, OCOCH₃), 1.10 (3H, t, J=7Hz, N-CH₂CH₃). MS m/z (%): No M^+ (675), 644 ($M^+ - OMe$, 7), 584 ($M^+ - OMe - AcOH$, 100).

d-glaucine の単離

粗塩基のアリミナカラムクロマトの 10% AcOEt-benzene 溶出部を p-TLC (15% MeOH-CHCl₃) にて精製し得られる. HBr 塩: 無色ポリスズム晶, mp 219~225° (dec). 遊離塩基 $[\alpha]_D^{25} + 107.4^\circ$ (c=0.5, MeOH). 本品は UV (λ_{max}^{EtOH} 280.301). NMR (60MHz, δ : 8.10 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.60 (1H, s), 3.90 (6H, s), 3.89 (3H, s), 3.65 (3H, s), 2.53 (3H, s, N-CH₃), MS (m/z (%): 355 (M^+ , 100), 177.5 (M^{2+} , 8), $[\alpha]_D^{25}$ 21) d-glaucine (49) と推定し, HBr 塩の IR, 混融試験で名城大学 (薬) 古川教授より分与された標品 (HBr 塩) と同定した.

第二章第一節に関する実験

diacetylchasmanine (57) の合成

Chasmanine (9) 2.00g を Ac_2O (40ml) に溶かし, $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.2eq, 1.86g) を加え, Arカス下 $90\sim 95^\circ\text{C}$ にて 2 時間攪拌。 Ac_2O を減圧濃縮後, 残渣に氷水を加え, $\text{C}\cdot\text{NH}_4\text{OH}$ アルカリ性とし CHCl_3 抽出。有機層を水洗, 乾燥後, 留去し, 得られた残渣を熱 $n\text{-hexane}$ にて抽出。結晶化し, (57) を 1.91g (収率 81%) 得た。 mp $138.5\sim 140^\circ$ (from $n\text{-hexane}$) [文献値 $139\sim 141^\circ$] IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1740, 1735. NMR δ : 4.79 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$, C_{14}BH), 2.03, 1.95 (each, 3H, s, $\text{OCOCH}_3 \times 2$). MS m/z (%): 535 (M^+ , 3), 504 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100), 444 (16).

des-N-ethyl-diacetylchasmanine (78)

(57) 1000 mg の acetone (125 ml) 溶液に, 0°C にて KMnO_4 (886 mg, 3eq) の acetone- H_2O (1:1) 125 ml 溶液を加え, 室温にて 1.5 時間攪拌する。 0°C にて 10% H_2SO_4 水溶液と $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を加え, 加剰の KMnO_4 を分解する。 acetone を減圧下留去し, 氷冷下 Na_2CO_3 でアルカリ性とし CHCl_3 抽出。有機層を常法に従い処理し, 得られた残渣をアルミナ (20g) カラムクロマトに付し, 5% AcOEt -benzene $\sim$ AcOEt 溶出部より (78) を 767 mg 得。分離できなかった分画につき再クロマトに付し, 更に 75 mg を得る。計 842 mg (収率 89%)。 (78): amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}$: 3350, 1730. NMR δ : 4.81 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$, C_{14}BH), No N-Et. MS m/z (%): 507 (M^+ , 3), 476 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100), 416 ($\text{M}^+ - \text{OMe} - \text{AcOH}$, 90).

N-formyl 体 (79) の合成

(78) 1400 mg を HCOOH (15 ml) - Ac_2O (5 ml) に溶かし, Arカス下 室温にて 2.5 時間攪拌する。溶媒を減圧下濃縮後, 氷水を加え, アモニアアルカリ性として CHCl_3

抽出。有機層を水洗、乾燥、溶媒留去し、得られた残渣をシリカ(20g)クロマトに付し、1~2% MeOH-CHCl₃部をEt₂Oより結晶化、876 mgの(79)を得。母液を再クロマトに付し、更に180 mgの(79)を得た。計1056 mg (収率72%)。mp 180~182° (Et₂O). Ana/ calcd. C₂₈H₄₁N₃O₉: C, 62.78; H, 7.72; N, 2.62. Found: C, 62.75; H, 7.71; N, 2.45. IR $\gamma_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1730, 1655. NMR (60MHz) δ : 8.02 (1H, s, N-CH=O), MS m/z (%): 535 (M⁺, 100), 504 (M⁺-OMe, 10), 475 (50), 444 (42), 443 (63).

(79) の C¹⁸ 酸化

(79) 50 mg を 100 ml のナス型フラスコの壁に均一な層として付着させ、これを 1.5 mmHg, 190~200°C で 30 分間加熱する。残渣をアルミナカラムクロマトに付し、benzene~10% AcOEt-benzene 溶出部より(80)を 35 mg (収率79%) 得た。(80): amorphous, IR $\gamma_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1725, 1650. UV: end absorption. NMR δ : 8.04 (1H, s), 5.70 (1H, d, J= Hz, C₁₅-H), 2.00 (3H, s, OCOCCH₃). MS m/z (%): 475 (M⁺, 22), 443 (M⁺-MeOH, 100). (81): mp 221~224°. Ana/ calcd. C₂₇H₃₇N₃O₈: C, 64.39; H, 7.41; N, 2.78. Found: C, 64.32; H, 7.40; N, 2.75. IR $\gamma_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1740, 1660. NMR δ : 7.95 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=10 Hz, C₁₅-H), 6.17 (1H, dd, J₁=10, J₂=6.5 Hz, C₁₆-H), 4.72 (1H, t, J=4.5, C₁₄-H), 3.31, 3.21, 3.16 (each 3H, s, OMe x 3), 2.00, 1.94 (each 3H, s, OAc x 2). MS m/z (%): 503 (M⁺, 75), 443 (100).

エポキシド(82)の合成

(80) 810 mg の dry CH₂Cl₂ 溶液に、0°C にて m-CPBA (1.2 eq, 80% 有効, 440 mg) を加え、0°C にて 5 分、室温にて 2 時間攪拌。反応液をアルミナ(10g)カラムクロマトに付し、AcOEt 溶出部より(82)を 820 mg (収率98%) 得る。Et₂O より結晶化、516 mg, mp 197~198°. Ana/ calcd. C₂₆H₃₇N₃O₈· $\frac{1}{2}$ H₂O: C, 62.38; H, 7.65; N, 2.80. Found: C, 62.78; H, 7.47; N, 2.60. IR $\gamma_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1725, 1655. NMR (60MHz) δ : 8.06 (1H, s),

4.49 (1H, t, C₁₄βH), 4.44 (1H, d, C₆βH), 3.41 (3H), 3.30 (6H), 3.22 (3H) OMe₄, 2.02 (3H, s, OCOCH₃). MS m/z (%): 491 (M⁺, 100), 476 (28), 459 (43), 448 (53), 416 (57).

(82) の HCOOH による開裂反応

(82) 100 mg を 98% HCOOH (2 ml) に溶かし, Ar ガス下 80°C にて 20 分間加熱する。氷水を加え, アンモニアアルカリ性とし CHCl₃ 抽出。有機層を常法に従い処理し, 残渣 108 mg を得る。これを flash column (2% MeOH-CHCl₃) にて精製し, (86) を 62 mg (収率 60%) 得た。Amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3430, 1730, 1660. NMR δ : 8.02 (1H, s, N-CH₃O), 4.66 (1H, t, C₁₄βH), 4.32 (1H, d, J=7, C₆βH), 4.08 (1H, d, J=8 Hz, C₁₅-d-H), 3.43, 3.32, 3.30, 3.20 (each 3H, s, OMe₄). MS m/z (%): 509 (M⁺, 69), 477 (M⁺-MeOH, 100).

(86) の LiAlH₄ 還元: 15-epi-isodelphonine (87) の生成

(86) 135 mg の dry THF (2.5 ml) 溶液に LiAlH₄ (10 eq, 100 mg) を加え, Ar ガス下, 外温 80~90°C にて 3 時間攪拌する。Na₂SO₄ 存在下, 氷冷しながら wet THF にて LiAlH₄ を分解し, 無機物をろ取。ろ液を減圧留去し, 残渣をアルミナ (2.5 g) カラムクロマトに付し, 50% AcOEt-benzene ~ MeOH 溶出部より (87) を 109 mg (収率 91%) 得た。

(87): mp 135~137° (acetone). Ana/calcd. C₂₄H₃₉NO₇: C, 63.55; H, 8.67; N, 3.09. Found: C, 63.66; H, 8.60; N, 2.93. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3450, 3320, 1100. ¹H-NMR δ : 4.70 (1H, br W_{1/2}=40 Hz, -OH), 4.22 (2H, d, C₁₅-H, C₆-H), 3.92 (1H, t, J=4.5 Hz, C₁₄βH), 3.53 (3H), 3.31 (6H, s), 3.25 (3H, s) OMe₄, 2.30 (3H, s, N-CH₃), ¹³C-NMR (Table 7). $[\alpha]_D^{22} +20.0^\circ$ (c=0.3, MeOH). MS m/z (%): 453 (M⁺, 5), 422 (M⁺-OMe, 100).

(87) の ベンゾイル化: (90) の生成

(87) 30 mg の dry pyridine (0.5 ml) 溶液に PhCOCl (5 eq. 0.1 ml) を加え、 Ar が下、室温にて 18 時間攪拌。氷水と 2N- Na_2CO_3 水溶液を加え (pH 10), CH_2Cl_2 抽出。水洗、乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカ (230~400 mesh, 3% MeOH- CHCl_3 溶出) カラムクロマトで精製し, (90) を 36 mg (収率 82%) 得た。mp 191~193° (Et₂O)。

Anal Calcd. $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{NO}_9$: C, 68.96; H, 7.16; N, 2.12. Found: C, 69.04; H, 7.22; N, 1.96. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3575, 1710. NMR δ : 5.62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, C₁₅-dH), 5.00 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$, C₁₄- β -H), 2.34 (3H, s, N-CH₃). MS m/z (%): 661 (M^+ , 5), 630 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

(86) の Swern 酸化

Dry DMSO (1.2 eq. 16 μl) の dry CH_2Cl_2 (0.3 ml) 溶液に, -70°C にて dist. (CH_3CO)₂O (1.2 eq. 32 μl) の dry CH_2Cl_2 (0.3 ml) 溶液を 10 分間で滴下する。15 分後 -70°C にて (86) 95 mg の dry CH_2Cl_2 (1 ml) 溶液を 10 分間で滴下。 -70°C ~ -73°C で 1 時間 20 分攪拌。 -74°C にて NEt_3 (2.5 eq. 65 μl) を 5 分で滴下。 -74°C で 30 分攪拌後、室温まで 1 時間かけて温度を上昇させる。 CH_2Cl_2 (20 ml) を加え、水洗。水層を 1 回逆抽出、合わせた有機層を乾燥、留去し残渣 (TLC 上 1 spot) を Flash column に付し, 20% acetone- CHCl_3 部より (88) を 68 mg (収率 72%) 得た。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1740, 1720, 1660. NMR δ : 7.87 (1H, s, N-CH₃), 4.88 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$, C₁₄ β H), 3.55, 3.32, 3.28, 3.19 (each 3H, s, OMe x 4). MS m/z (%): 507 (M^+ , 77), 476 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 92), 475 ($\text{M}^+ - \text{MeOH}$, 100)。

(88) の LiAlH_4 還元: isodolphonine (89) の生成

(88) 95 mg の dry THF (2 ml) 溶液に 0°C にて LiAlH_4 (1.5 eq. 11 mg) を加え, 0°C にて 30 分、室温にて 1 時間攪拌後、更に LiAlH_4 (5 eq. 36 mg) を加え, 18 時間加熱還流する。 Na_2SO_4 存在下氷冷しながら wet THF にて LiAlH_4 を分解し、無機物をろ取。ろ液を留去し得た残渣を flash column に付し, benzen:AcOEt:NEt₃=70:30:5 にて溶出し、

(87)と30mg (収率35%), (89)と35mg (収率41%)得た。(87)は(86)の LiAlH_4 還元で得た化合物と同一であることを TLC, IR, NMR にて確認した。(89) isodelphonine: amorphous, 高分解能 MS, calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_7$: 453.2726. Found: 453.2710. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3370, 1100. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz): 4.37 (1H, d, $J=6.4$ Hz, $\text{C}_{15}\beta\text{H}$), 4.09 (1H, t, $J=4.6$ Hz, $\text{C}_{14}\beta\text{H}$), 4.17 (1H, d, $J=6.9$ Hz, $\text{C}_6\beta\text{H}$), 3.73, 3.19 (each 1H, d, $J=8.4$ Hz, $-\text{C}_{18}\text{H}_2-\text{OMe}$), 3.45, 3.36, 3.30, 3.25 (each 3H, s, $\text{OMe} \times 4$), 2.35 (3H, s, N-CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (Table 7). $[\alpha]_D^{19} +13.0^\circ$ ($c=0.20$, MeOH). MS m/z (%): 453 (M^+ , 4), 422 (M^+-OMe , 100).

(89)のベンゾイル化

(89) 19mg の pyridine (0.5 ml) 溶液に PhCOCl (10eq, 49 μl) を加え、室温にて14時間攪拌。pyridine を減圧留去し、残渣に氷水を加え、 $\text{Zn-Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液にてアルカリ性とした後 CHCl_3 抽出。水洗、乾燥、留去し、残渣をアルミナ (1.5g) カラムクロマトに付し、 $\sim 8\%$ AcOEt-benzene 溶出部より dibenzoate (103) と 19mg 得る。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3480, 1715. NMR δ : 5.44 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_{15}\beta\text{H}$), 5.08 (1H, t, $J=4.5$ Hz, $\text{C}_{14}\beta\text{H}$), 1.90 (3H, s, N-CH_3). MS m/z (%): 661 (M^+ , 1.5), 630 (M^+-OMe , 100).

(86)の THP 化

(86) 120mg の dry benzene (2.7 ml) 溶液に $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.1eq, 4.5 mg), 2,3-dihydropyran (10eq, 0.2 ml), 4A のモレキュラーシーフ (5g) を加え、 Ar カス下、室温にて一晩攪拌する。モレキュラーシーフをろ取後、反応液を 5% NaHCO_3 水溶液- CH_2Cl_2 混液中にわけ、水層を2回抽出し、合わせた有機層を水洗、乾燥、留去する。得た残渣をシリカカラムクロマトに付し、 $\sim 8\%$ acetone-CHCl_3 溶出部より、15-THP 体 (91) と 127mg (収率91%) 得る。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1730, 1660.

NMR (60 MHz) δ : 8.09 (1H, s, -CHO), 4.6 (1H, m, ) , 1.65 (m). MS m/z (%): 593 (M^+ , 15), 510 (100), 478 (72), 449 (35).

(91)のLiAlH₄還元

(91) 125 mg a dry THF (3 ml) 溶液に LiAlH₄ (10 eq, 80 mg) を加え, 2 時間加熱還流を行う。Na₂SO₄ 存在下, 氷冷しながら wet THF にて LiAlH₄ を分解し, 無機物をろ取。ろ液を減圧留去し, 残渣をアルミナ (1.8 g) カラムクロマトに付し benzene ~ 30% AcOEt-benzene 溶出部より (92) を 95 mg (収率 84%) 得る。amorphous, IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹: 3430, 1100. NMR (60 MHz) δ : 4.68 (1H, m), 1.6 ~ 1.7 (m). , 2.30 (3H, s, N-CH₃). MS m/z (%): 537 (M^+ , 3), 506 (M^+ -OHe, 100).

(92)のベンゾイル化

(92) 73 mg の pyridine (1.5 ml) 溶液に PhCOCl (1.3 eq, 21 μ l) を加え, 室温にて一晩撹拌。pyridine を N₂ ガスにて留去した後, CHCl₃ に溶解し, 2N-Na₂CO₃ 水溶液次いで brine で洗浄。乾燥後留去し, 得た残渣をアルミナカラムクロマトに付す。benzene 溶出部より 14-benzoyl-15-THP 体 (93) を 69 mg (収率 79%) 得る。amorphous, IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹: 3510, 1710. NMR (60 MHz) δ : aromatic H (5H), 4.89 (1H, t, J=4.5 Hz, C₁₄ β H), 4.70 (1H, m), 1.6 ~ 1.70 (m). , MS m/z (%): 641 (M^+ , 5), 610 (M^+ -OHe, 100).

(93)の脱THP化

(93) 60 mg を 5% 含水 THF (2 ml) に溶かし, ppt₂S (4 eq, 94 mg) を加え, 室温にて 1 時間, 70 ~ 75 °C にて 6 時間撹拌。溶媒を留去し, CHCl₃ を加えて, 5% NaHCO₃ 次いで brine で洗浄。乾燥後溶媒を留去し, 残渣をアルミナカラムクロマトに付し, benzene ~ 20% AcOEt-benzene 溶出部より, 14-benzoate (94) を

51 mg (収率 97%) 得る。(94) amorphous, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 3420, 1710. NMR δ : 4.91 (1H, t, $J=4.5$ Hz, C₁₄ β H), 4.27 (1H, d, $J=7$ Hz, C₆ β H), 4.07 (1H, d, $J=8$ Hz, C₁₅ α H). MS m/z (%): 557 (M^+ , 2), 526 (M^+-OCH_3 , 100).

8, 15-cyclic-carbonate (95) の生成

(94) 50 mg の pyridine (1.5 ml) 溶液に CCl_3CH_2OCOCI (1.5 eq., 19 μ l) を加え, 室温にて 14 時間攪拌。Py を減圧留去後, 氷水を加え, 5% $NaHCO_3$ アルカリ性とし, $CHCl_3$ 抽出。水洗, 乾燥, 溶媒留去し, 残渣をシリカ (1.5 g) カラムクロマトに付す。1~2% MeOH- $CHCl_3$ 溶出部より (95) を 40 mg (収率 76%) 得る。amorphous, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1790, 1720. NMR δ : 5.06 (1H, t, $J=5$ Hz, C₁₈- β -H), 4.72 (1H, d, $J=8$ Hz, C₁₅ α H). MS m/z (%): 583 (M^+ , 2), 552 (M^+-OMe , 100), 508 (6).

benzoylmesaconine (98) の合成

Mesaconitine (15) 300 mg と H_2O (12 ml) と共に封管し, 外浴 $120^\circ \sim 130^\circ$ にて 4 時間処理する。少量の不溶物をろ取し, 3 液をアンモニアアルカリ性として $CHCl_3$ にて抽出。乾燥後, 溶媒留去し, 残渣をアルミナ (0.5 g) カラムクロマトに付し, AcOEt にて溶出。(98) を 269 mg (収率 96%) 得る。amorphous, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3600~3200, 1725. NMR δ : (60 MHz) aromatic H (5H), 4.98 (1H, d, $J=4.5$ Hz, C₁₄ β H), 2.30 (3H, s, N-CH₃). MS m/z (%): 589 (M^+ , 1), 558 (M^+-OMe , 100).

3,14-dibenzoylmesaconine (99) の合成

(98) 118 mg の dry pyridine (2 ml) 溶液に, Ar ガス下 $-40^\circ C$ にて $PhCOCl$ (1.2 eq., 28 μ l) を 2 分間で滴下。 $-30^\circ \sim -15^\circ C$ にて 1 時間, 次いで $0^\circ C$ にて 45 分攪拌する。氷水を加え, 更に 5% $NaHCO_3$ 水溶液を加えて (pH 10) 15 分攪拌後, $CHCl_3$ 抽出。brine 洗浄, 乾燥後, 溶媒留去し, 得た残渣をアルミナカラム

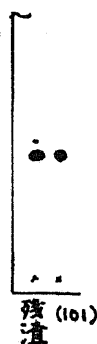
クロマトに付す。20% AcOEt-benzene ~ AcOEt 溶出部より (99) を 107 mg (収率 77%) 得た。amorphous, IR/ $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1720. NMR (60 MHz) δ : aromatic H (10H), 5.25 (1H, m, $\text{C}_3\beta\text{H}$), 5.01 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, $\text{C}_{14}\beta\text{H}$). MS m/z (%): 693 (M^+ , 3), 662 (M^+-OMe , 100), 540 ($\text{M}^+-\text{OMe}-\text{PhCOOH}$, 90).

(99) の PCC 酸化

(99) 60 mg の dry CH_2Cl_2 (0.4 ml) 溶液と PCC (2eq, 37 mg) の dry CH_2Cl_2 (0.3 ml) 溶液に 0°C にて加える。室温にて 12 時間攪拌する。 CHCl_3 にて反応液を希釈し、これを氷水中に注ぎ、水層の pH を 8 とし、抽出。有機層を brine 洗浄、乾燥、留去し、残渣 60 mg を得る。これをシリカ (1-2g) カラムクロマトに付し、2% MeOH- CHCl_3 溶出部より 15 ケトン体 (100) を 52 mg (収率 87%) 得る。amorphous, MS m/z (%): 691 (M^+ , 5), 660 (M^+-OMe , 100), 538 ($\text{M}^+-\text{OMe}-\text{PhCOOH}$, 97). 本品をシリカカラムクロマトに付すと TLC 上 Rf 値が変化 (Al_2O_3 , 回: AcOEt=1:1 / (100) R_f = ca 0.62 $\rightarrow$ (100) R_f ca 0.54) した化合物 (100) [MS m/z (%): 691 (M^+ , 5), NMR δ : 5.33 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, $\text{C}_{14}-\text{H}$), 5.15 (1H, dd, $J_1=12\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$, $\text{C}_3\beta\text{H}$), 3.80 (3H, s) $\text{C}_{16}-\text{OCH}_3$.] に変る。

(100) の LiAlH_4 還元

(100) 37 mg の dry THF (1 ml) 溶液に 0°C にて LiAlH_4 (5eq, 10 mg) を加え、 0°C にて 1 時間、次いで室温にて 1.5 時間攪拌する。 Na_2SO_4 存在下、 0°C にて wet THF で LiAlH_4 を分解し、無機物をろ取。ろ液を減圧留去し 27 mg の残渣を得る。本品は TLC (SiO_2 , benzene: EtOH: NEt₃ = 80:15:5) 上 (右図), mesaconine (101) の存在を示した。



(101) のベンゾイル化

(100)の LiAlH_4 還元により得られた残渣 27mg を pyridine (1ml) に溶かし、 PhCOCl (6eq, 39 μl) を加え、Arガス下室温にて18時間攪拌する。pyridine を減圧留去し、氷水を加え、5% NaHCO_3 水溶液にてアルカリ性とし CHCl_3 抽出。brine 洗浄、乾燥後、留去し、得た残渣をアルミナカラムクロマトに付す。20~50% AcOEt -benzene 溶出部より 3,14,15-tribenzoyl mesaconine (102) を 24 mg 得た。amorphous, $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3470, 1720. NMR δ : aromatic H (15H), 5.54 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_{15}\beta\text{H}$), 5.21 (1H, $\text{C}_3\beta\text{H}$), 4.70 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, $\text{C}_{14}\beta\text{H}$). 本品は mesaconitine (15) より mesaconine (101) を 1 回誘導した (102) と TLC (SiO_2 /10% MeOH- CHCl_3 , Al_2O_3 /回: AcOEt =1:1), IR (CHCl_3), NMR にて一致した。

Des-N-ethyl-8-acetyl-14-benzoyl chasmanine (105) の合成

8-acetyl-14-benzoyl chasmanine (53) 600 mg の acetone (80ml) 溶液に KMnO_4 の aq. acetone (1:1) 80ml 溶液を加える。室温にて3時間攪拌する。後処理は (78) の合成の時と同様に行った。本反応と同様に2回行い、合わせてアルミナ (35g) カラムクロマトに付した。20% AcOEt -benzene ~ AcOEt 溶出部より des-N-ethyl 体 (105) を 1042mg (収率91%) 得た。amorphous, $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1720. NMR (60MHz) δ : aromatic H (5H), 5.08 (1H, t, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_{14}\beta\text{H}$), 1.40 (3H, s, OCOCH_3). MS m/z (%): 569 (M^+ , 0.5), 538 (M^+-OMe , 30), 478 ($\text{M}^+-\text{OMe}-\text{AcOH}$, 87), 105 (100).

(105) の N-メチル化

(105) 1050 mg を 5% 含水 CH_3CN (30ml) 溶液に、35% CH_2O (10eq, 1.5ml) を5分て滴下。10分後 0°C にて NaCNBH_3 (3eq, 350 mg) を少しつつ加える。AcOH (0.3ml) を滴下し、pH を 4 とする。室温にもどし3時間攪拌。溶媒を減圧下留去し、氷水を加え、2N- Na_2CO_3 水溶液にてアルカリ性とし CHCl_3 抽出。水洗、乾燥後留去し、

残渣をアルミナ(30g)カラムクロマトに付す。benzene ~ 5% AcOEt-benzene 溶出部より(106)を890mg(収率83%)得る。無色針状晶 mp 156~157° (n-hexane)
 Ana/ Calcd. C₃₃H₄₅N₂O₈: C, 67.90; H, 7.77; N, 2.40. Found: C, 68.02; H, 7.75; N, 2.31. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1720. NMR δ (60MHz): 2.30 (2H, s, N-CH₃), MS m/z (%): 583 (M⁺, 2), 552 (M⁺-OMe, 94), 492 (M⁺-OMe-AcOH, 100).

(106) のヒドロ化

(106) 560mg を6回に分けて以下の操作を行った。サンプルをナス型フラスコの壁に附着させ、これを2.5~3 mmHgにて12分間、190~195°に加熱した。合わせた残渣をアルミナ(1.5g)カラムクロマトに付し、benzene ~ 1% AcOEt-benzene 溶出部より(107)を460mg(収率92%)得た。amorphous. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 232, 282 (sh), 2N-HCl 添加により 230, 276, 282. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1720, 1640. NMR (60MHz) δ : 5.47 (1H, d, J=6Hz, C₁₅-H). MS m/z (%): 523 (M⁺, 23), 492 (M⁺-OMe, 100).

(107) の OsO₄ 酸化

(107) 460mg の pyridine (2.5ml) - THF (2.5ml) 溶液に OsO₄ (1.3 eq, 290mg) を加え、N₂カス下、暗所にて2日間攪拌。次いで反応液に NaHSO₃ (1170mg) の水溶液(5ml)を加え一晩攪拌する。ここに氷水を加え、2N-Na₂CO₃水溶液にてpH9とした後 CHCl₃抽出。有機層をbrineで洗浄後乾燥、留去し、得た残渣をアルミナ(14g)カラムクロマトに付す。5~30% AcOEt-benzene 部より(108)を336mg(収率69%)得た。amorphous, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3420, 1710. NMR δ : 4.91 (1H, t, J=4.5Hz, C₁₄H), 4.27 (1H, d, J=7, C₆H), 4.07 (1H, d, J=8Hz, C₅H). MS m/z (%): 557 (M⁺, 2), 526 (M⁺-OMe, 100).

des-N-ethyl-N-methyl-diacetylchasmnine (109) の合成

(78) 1500 mg の 5% 含水 CH_3CN (48 ml) 溶液に 35% CH_2O (10 eq. 2.34 ml) を 5 分間で滴下。その後、 NaCNBH_3 (3 eq. 560 mg) を少しずつ加え、次いで AcOH (0.3 ml) を加えて pH 4 とする。室温にて 2 時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、氷水を加え、さらに 2N- Na_2CO_3 水溶液でアルカリ性として CHCl_3 抽出。 CHCl_3 を水洗、乾燥、留去し、得た残渣をアルミナ (50 g) カラムクロマトに付す。5~10% AcOEt -benzene 溶出部より (109) を 1230 mg (収率 90%) 得た。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1725. NMR (60 MHz) δ : 4.78 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 2.29 (3H, s, N-CH_3), 2.02, 1.96 (each 3H, s, OCOCH_3). MS m/z (%): 521 (M^+ , 1.5), 490 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100), 430 ($\text{M}^+ - \text{OMe} - \text{AcOH}$, 27).

(109) の $\text{C}=\text{O}$ 化

(109) 1100 mg を 11 回に分けて以下の操作を行った。サンプルをナス型フラスコの壁に付着させ、これを 2 mm Hg にて 12~15 分間、195~205°C に加熱した。合わせた残渣を Flash column に付し、3% MeOH - CHCl_3 分通より (110) を 915 mg (収率 94%) 得た。amorphous, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{ nm}$: 241. 2N-HCl 添加で end absorption. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1725, 1630. NMR (60 MHz) δ : 5.45 (1H, d, $J=6\text{ Hz}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.35 (3H, s, N-CH_3), 1.99 (3H, s, OCOCH_3). MS m/z (%): 461 (M^+ , 23), 430 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

(110) の OsO_4 酸化

(110) 625 mg の pyridine (5 ml)-THF (5 ml) 溶液に OsO_4 (1.2 eq. 412 mg) を加え、Ar ガス、暗所にて 3 日間攪拌。次いで NaHSO_3 (1795 mg) の水溶液 (10 ml) を加え 11 時間攪拌する。反応液に氷水を加え、2N- Na_2CO_3 水溶液にてアルカリ性とし CHCl_3 抽出。有機層を brine で洗浄後、乾燥、留去し、得た残渣をアルミナ (75 g) カラムクロマトに付す。benzene ~ 50% AcOEt -benzene 溶出部より (111) を 470 mg (収率 70%) 得る。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3450, 1730. NMR (60 MHz) δ : 4.65 (1H, t, $J=5$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4.19 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$) MS m/z (%): 495 (M^+ , 3), 464 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

(111)の Swern 酸化

Arガス下, dry DMSO (1.5 eq. 101 μ l) の dry CH_2Cl_2 (1 ml) 溶液に, -72°C にて $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ (1.5 eq. 201 μ l) の dry CH_2Cl_2 (1 ml) 溶液を 15 分で滴下. 15 分後, -73°C にて, (111) 470 mg の dry CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液を 15 分で滴下. その後 1 時間攪拌し, 次いで Et_3N (5 eq. 0.66 ml) を 10 分で滴下する. $-72^\circ\text{C} \sim -60^\circ\text{C}$ にて 1 時間, 次いで室温にて 30 分攪拌後, CH_2Cl_2 (15 ml) を加え水洗. 水層を 1 回逆抽出し, 合わせた有機層を乾燥後, 留去. 462 mg (収率 99%) の (112) を得る. amorphous, MS m/z (%): 493 (M^+ , 3), 462 (100).

(112)の LiAlH_4 還元

(112) 96 mg の dry THF (5 ml) 溶液に -55°C にて LiAlH_4 (5 eq. 40 mg) を加え, $-55^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ にて 1 時間, 次いで室温にて 1 時間攪拌する. Na_2SO_4 存在下, 氷冷しながら aq. THF にて LiAlH_4 を分解する. 無機物をろ取し, ろ液を留去して得た残渣を Flash column に付し, benzene:AcOEt: Et_3NH = 70:30:5 溶出部より (87) を 33 mg (収率 37%), benzene:AcOEt: Et_3NH = 70:30:5 ~ 50:50:5 溶出部より (89) を 37 mg (収率 42%) 得た.

(112)の $\text{Li}(\text{OMe})_3\text{AlH}$ による還元

<物1>: dry THF 中, 10 eq. の LiAlH_4 と 111 に対し 3 eq. の dry MeOH にて $\text{LiAl}(\text{OMe})_3\text{H}$ を調製する. 111 を 0°C に冷却し, (112) 100 mg の dry THF (1 ml) 溶液を滴下する. 0°C にて 2 時間, 室温にて 1 時間攪拌後, 通常の後処理をし, 得た残渣を Flash column にて分離する. 上記と同様にして (87) を 29 mg (収率 32%), (89) を 41 mg (収率 45%) 得た.

<物2>: <物1> と同様に $\text{LiAl}(\text{OMe})_3\text{H}$ を調製し, 111 を -72°C に冷却し, (112) 205 mg の dry THF (5 ml) 溶液を 20 分で滴下する. $-70^\circ\text{C} \sim -50^\circ\text{C}$ にて 1 時間, 次いで室温にて 1 時間攪拌後, 通常の後処理をし, 得た残渣を Flash column に付す.

benzene: AcOEt: Et₃NH = 50:50:5 溶出部より (89) を 149 mg (収率 79%) 得た。
 これら還元反応で得た (87), (89) は別途ルートで得た化合物と TLC, NMR にて同一。

14-benzoylisodelphonine (113) の合成

(89) 84 mg と dry pyridine (0.8 ml) - dry CH₂Cl₂ (0.8 ml) に溶かし, -70°C に
 PhCOCl (1.3 eq, 28 μl) を 3 分間で滴下する。その後、以下の如く温度を上昇
 させる。-70°C ~ -60°C (30 分), -60°C ~ -30°C (30 分), -40°C ~ -20°C (1 時間), 0°C (30 分)。
 反応液に氷水と 5% NaHCO₃ 水溶液を加え (pH 10), CHCl₃ にて抽出。有機層
 を brine で洗浄後、乾燥、留去し、残渣を Flash column に付す。AcOEt: ben-
 zene: Et₃NH = 50:50:5 分画より (113) 101 mg (収率 98%) 得た。amorphous,
 UV λ_{max}^{EtOH} nm: 230. IR ν_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹: 1720. NMR δ: 8.04 ~ 7.34 (aromatic
 H, 5H), 5.07 (1H, t, J=4.5 Hz, C14-β-H). MS m/z (%): 557 (M⁺, 2), 526 (M⁺-OH, 100).

15-acetyl isodelphinine (114)

(113) 140 mg と AcCl (6 ml) に溶かし、更に AcOH (1 eq, 12 μl) を加えて、アンフールに
 封じ、室温にて 2 週間放置する。AcCl を減圧下留去し、氷水を加え、アンモニアアル
 カリ性として CHCl₃ 抽出。常法に従い処理し、得た残渣をアルミナ (3g) カラムフット
 に付す。5~10% AcOEt-benzene 溶出部より (114) 154 mg (収率 96%) 得た。
 無色ワックス状結晶, mp 184 ~ 186°C. Anal Calcd. C₃₅H₄₇N₃O₁₀: C, 65.55; H,
 7.38; N, 2.18. Found: C, 65.49; H, 7.35; N, 2.12. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1735, 1715.
 NMR δ: (60 MHz) 5.93 (1H, d, J=6 Hz, C15βH), 5.08 (1H, t, J=5 Hz, C14-H),
 2.11, 1.33 (each 3H, s, OCOCH₃ × 2). MS m/z (%): 641 (M⁺, 1), 610 (M⁺-OH, 100).

(114) のアルカリ加水分解

(114) 60 mg と 5% KOH - aq. MeOH (5 ml) に溶かし、Ar 下、2 時間加熱還流する。

MeOHを減圧下濃縮後、CHCl₃抽出。有機層を常法に従い処理し、得た残渣をFlash columnに付す。benzene:AcOEt:Et₃NH=50:50:5分画より(89)を36mg(収率85%)得る。本品はTLC-NMRにて isodelphinine (89)であることも確認。

C₁₅ 水酸基の保護: (115)の生成

(113) 58 mgの dry pyridine (0.5 ml) - dry CH₂Cl₂ (0.5 ml) 溶液に CCl₃CH₂OCOC₂H₅ (1.5 eq, 22 μ l) を加え、室温にて14時間攪拌。反応液に氷水を加え、更に5% NaHCO₃水溶液にてアルカリ性としCHCl₃抽出。合わせた有機層を常法に従い処理し、得た残渣をFlash column chromatographyに付す。2~5% MeOH-CHCl₃ 溶出部より(115)を67mg(収率88%)得た。amorphous. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1760~1720. NMR (60 MHz) δ : 5.88 (1H, d, J=6 Hz, C₁₅- β H), 5.08 (1H, t, J=4.5 Hz, C₁₄ β H), 4.96, 4.64 (each 1H, d, J=12 Hz, OCH=CCl₃). MS m/z (%): 731 (M⁺, 1), 700 (100), 702 (88).

(115)のアセチル化

<物1>: (115) 60 mg を AcCl (3 ml) に溶かし、AcOH (5 eq, 23 μ l), dry MeOH (3 eq, 10 μ l) と共にアンフルに封じ、12日間放置。AcClを減圧留去し、残渣に氷水を加え、丁寧にアルカリ性としてCHCl₃抽出。brineで洗浄後、乾燥、留去し、得た残渣をFlash columnに付す。3~5% MeOH-CHCl₃ 溶出部より(116)を61mg(収率96%)得た。

<物2>: (115) 50 mg を Ac₂O (1.5 ml) に溶かし、p-TsOH-H₂O (1.2 eq, 19 mg), AcOH (3 eq, 16 μ l) を加え、室温にて12日間放置。<物1>と同様の後処理をし、ろ過後、42mg(収率79%)の(116)を得た。(116): amorphous. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1770, 1720 (broad). NMR δ (60 MHz): 1.37 (3H, s, OCOCH₃). MS m/z (%): 773 (M⁺, 2.5), 775 (M⁺+2, 2), 742 (M⁺-OMe, 99), 744 (100).

(116)の保護基の脱離: isodelphinine (77)の生成

(116) 55 mg の AcOH (1 ml) 溶液に Zn 末 30 mg を加え、3 時間撹拌。更に Zn 末 15 mg を追加して 1 時間撹拌後、Zn を取り、CHCl₃ (40 ml) にて洗いにむ。ろ液を 5N-K₂CO₃ 水溶液 (8 ml) にて洗淨。水層を 1 回逆抽出し、合わせた有機層を brine で洗淨後、乾燥、留去し残渣を得る。これを Flash column に付し、5% MeOH-CHCl₃ 溶出部より (77) を 35 mg (収率 88%) 得る。(77): colorless solid. mp 158~160°. Anal Calcd. C₃₃H₄₅NO₉: C, 66.09; H, 7.56; N, 2.34. Found: C, 65.91; H, 7.54; N, 2.25. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3490, 1720, 1705, 1280, 1255, 1100. ¹H-NMR (270 MHz) δ : aromatic H (5H), 5.05 (1H, t, J=4.3 Hz, C₁₄ β H), 4.41 (1H, d, J=2.8 Hz, -OH), 4.35 (1H, dd, J₁=2.6, J₂=5.7 Hz, C₁₅- β -H), 4.04 (1H, d, J=6.8 Hz, C₆ β H), 3.52 (3H, s), 3.29 (6H, s), 3.19 (3H, s), 2.35 (3H, s, N-CH₃), 1.44 (3H, s, OCOCH₃). ¹³C-NMR (Table 7). $[\alpha]_D^{29} +17.4^\circ$ (c=0.27, 95% EtOH). MS m/z (%): 599 (M⁺, 2), 568 (M⁺-OMe, 33), 508 (M⁺-OMe-Acon, 100).

Aconitum Miyabei Nakai 塩基性分画 I の精製: (113) の単離

北海道大学(理)勝井教授より分与された *Aconitum Miyabei Nakai* の塩基性フラクション I (1.3 g) を 1N-HCl 水溶液 (50 ml) に溶解し、AcOEt にて 3 回抽出。AcOEt 層を 1N-HCl にて 1 回逆抽出する。合わせた水層を氷冷下 Na₂CO₃ にてアルカリ性とし CHCl₃ 抽出。brine 洗淨後、乾燥、留去し残渣 717 mg を得た。本品をシリカ (230~400 mesh) カラムクロマトに付し、benzene:AcOEt:Et₂NH=60:40:2 溶出部より (113) を含む分画を 390 mg 得、更にアルミナクロマトに付し、AcOEt~2% MeOH-AcOEt 部 (37 mg) を p-TLC (AcOEt, Al₂O₃) にて精製することにより (113) を 56 mg (塩基分画より 7.8%) 得た。amorphous, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3580, 3400, 1710, 1275, 1100. NMR δ : 5.07 (1H, t, J=4.5 Hz, C₁₄- β -H). MS m/z (%): 557 (M⁺, 1.5), 526 (M⁺-OMe, 100). 本品は chasmanine (9) より誘導した (113) と TLC (SiO₂/Et:AcOEt:Et₂NH=70:20:10, Al₂O₃/AcOEt), IR (CHCl₃) が一致した。

(113) (A. Miyabei Nakai) の $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCOC}$ 化

A. Miyabei Nakai より単離した (113) 51 mg を dry pyridine (0.5 ml) - dry CH_2Cl_2 (0.5 ml) に溶かし、 0°C にて $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCOC}$ (1.5 eq, 19 μl) を加え、室温にて 17 時間撹拌。後処理を chasmanine (9) 誘導体 (113) の時と同様に行い、^{クロマト後} (115) を 62 mg (収率 92%) 得た。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3520, 1760 ~ 1720, NMR (60 MHz) δ : 5.88 (1H, d, $J=6\text{ Hz}$, $\text{C}_{15}\beta\text{H}$), 5.08 (1H, t, $J=5.1\text{ Hz}$, $\text{C}_{14}\beta\text{H}$), 4.96, 4.64 (each 1H, d, $J=12\text{ Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$).

(115) の アセチル化

(115) [A. Miyabei Nakai 由来] 58 mg を AcCl (3 ml) に溶かし、 AcOH (5 eq, 23 μl), dry MeOH (3 eq, 10 μl) と共にアンフルに封じ、室温にて 11 日間放置。後処理を chasmanine 誘導体 (115) の場合と同様に行い、クロマト後 (116) を 56 mg (収率 92%) 得た。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1770, 1720. NMR (60 MHz) δ : 1.37 (3H, s).

(116) の 保護基の脱離

(116) [A. Miyabei Nakai 由来] 50 mg を AcOH (1 ml) に溶かし、 Zn 末 30 mg を加えて 1 時間撹拌後、更に Zn 末 20 mg を追加し 30 分間撹拌する。後処理を chasmanine 誘導体 (116) の場合と全く同様に行い、カラムクロマト後 (77) を 36 mg (収率 93%) 得た。isodelphinine (77) [A. Miyabei Nakai 由来品]: colorless solid, mp 158.5 ~ 160° (Et₂O - n-hexane). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3490, 1720, 1705, 1280, 1255, 1100. NMR (60 MHz) δ : 5.03 (1H, t, $J=4.5\text{ Hz}$, $\text{C}_{14}\beta\text{H}$), δ 4.4 ~ 4.3 (2H, m), 3.51, 3.28, 3.18 (OMe x 4), 2.33 (3H, s, N-CH₃), 1.44 (3H, s, OCOCH₃). $[\alpha]_D^{25} +19.5^\circ$ ($c=0.34$, 95% EtOH). MS m/z (%): 599 ($\text{M}^+ 1.5$), 568 ($\text{M}^+ - \text{OMe}, 35$), 508 ($\text{M}^+ - \text{OMe} - \text{AcOH}, 100$). 本品は TLC, 混融試験, IR, MS, NMR, $[\alpha]_D$ にて chasmanine より誘導した (77) と一致した。

(77)のアセチル化

Isodelphinine (77) [A. Miyabei Nakai 由来] 14mg を AcCl (1ml) に溶かし、アンプルに封じて室温にて17日間放置。 AcCl を減圧留去し、残渣に水を加え、アンモニアアルカリ性として CHCl_3 抽出。水洗、乾燥後溶媒留去し、得た残渣をアルミナ (0.5g) カラムクロマトに付して、benzene ~ 5% AcOEt -benzene 溶出部より (114) を 14mg (収率 93%) 得た。 mp 178~182°. $\text{IR} / \text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1735, 1715. 本品は chasmanine より誘導した (113) をシアセチル化して得た (114) と同一であることを TLC, IR, 混融試験にて認めた。

第二章第二節に関する実験

1,8,14-triacetylneoline (120) の合成

Neoline (29) (2.5g) を Ac_2O (65ml) に溶かし、 $p-TsOH \cdot H_2O$ (1.2g, 1.3g) を加え、浴温 $90 \sim 100^\circ C$ で 2 時間攪拌する。 Ac_2O を減圧留去し、残渣に水を加え、アンモニアアルカリ性として CH_2Cl_2 抽出。 CH_2Cl_2 層を水洗、乾燥後、溶媒留去し、残渣を $acetone-Et_2O$ より結晶化して 1.191g の (120) を得た。母液をアルミナ (25g) クロマトに付し、30% $AcOEt$ -benzene 溶出部より (120) を 1.354g 得た。合計 2.545g (y. 79%)。 (120): mp $147 \sim 149^\circ$, IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1745, 1730. NMR (60MHz) δ : 4.80 (2H, m, $C_1H, C_{14}H$), 2.00 (9H, s, $OCOCH_3 \times 3$). MS m/z (%): 563 (M^+ , 1.7), 505 (100), 445 (56).

(120) のヒドロ化

(120) 100mg を減圧下 (2mmHg), 浴温 $200^\circ C$ にて 10 分間加熱する。この操作を 100mg ずつ計 5 回行う。得られた残渣をアルミナ (15g) クロマトに付し、benzene ~ 20% $AcOEt$ -benzene 溶出部より ヒドロ体 (121) を 426mg (収率 95%) 得た。 (121): mp $170 \sim 172^\circ$ (from MeOH) [文献値 183°], UV $\lambda_{max}^{EtOH} nm$: 246. IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1725, 1625. NMR δ : 5.46 (1H, d, $J=7Hz$, $C_{15}H$), 4.76 (1H, dd, $J_1=7, J_2=12Hz$, $C_{16}H$), 4.60 (1H, t, $J=4.5Hz$, $C_{14}\beta H$), 3.30 (3H, s), 3.29 (6H, s), $OMe \times 3$, 1.98 (6H, s, $OCOCH_3 \times 2$), 1.08 (3H, t, $J=7Hz$, $N-CH_2CH_3$). MS m/z (%): 503 (M^+ , 4), 444 ($M^+ - OAc$, 100).

(121) の OsO₄ 酸化

(121) 245mg を dry pyridine (1.3ml)-dry dioxane (1.3ml) に溶かし、氷冷下 OsO_4 (148mg) を加える。Ar ガス下、室温、暗所にて 3 日間攪拌する。次いで

NaHSO₃ (560 mg) と H₂O (2.5 ml) に溶かしたものを反応液に加え、室温にて 19 時間攪拌する。反応液に氷水を加え、2N-Na₂CO₃ 水溶液にて pH 8 とした後 CHCl₃ 抽出。有機層を brine にて洗浄後、乾燥、溶媒留去し、得た残渣をアルミナ (5 g) カラムクロマトに付す。10% AcOEt-benzene ~ AcOEt 溶出部より (122) を 150 mg 得た。分離できなかったフラクションにつき再度精製し、更に 11 mg、合計 161 mg (収率 62%) 得た。(122): amorphous, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3400, 1725. NMR δ : 4.82 (1H, dd, J₁=7, J₂=12 Hz, C₆H), 4.61 (1H, t, J=4.5 Hz, C₁₄H), 4.21 (1H, d, J=6 Hz, C₆H), 4.00~3.92 (2H, m), TMS 4.00 (1H, d, J=8 Hz, C₁₅H), 3.40, 3.32, 3.27 (each 3H, s, OMe $\times$ 3), 2.00, 1.97 (each 3H, s, O-C(=O)CH₃ $\times$ 2), 1.07 (3H, t, J=7 Hz, N-CH₂CH₃). MS m/z (%): 537 (M⁺, 2), 478 (M⁺-Me, 100).

(122) の Swern 酸化

Ar カス下, dry DMSO (1.5 g, 34 μ l) の dry CH₂Cl₂ (0.5 ml) 溶液に -70°C にて (CF₃CO)₂O (1.5 g, 68 μ l) の dry CH₂Cl₂ (0.5 ml) 溶液を 10 分間で滴下。10 分後、-72°C にて (122) 170 mg の dry CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液を 15 分間で滴下。この時の温度で 1 時間攪拌した後、NEt₃ (5 g, 0.22 ml) を 10 分間で滴下。-72°C から室温まで自然の温度上昇に任せて 2 時間攪拌する。CH₂Cl₂ を加え水洗。水層を CH₂Cl₂ にて 1 回逆抽出する。合わせた有機層を乾燥後、溶媒留去し、残渣 210 mg を得た。本品は精製することなく次の還元反応に用いた。ケトン体 (123) の機器デングは、同様に行った別の反応品を flash column (20% acetone-CHCl₃) により精製したサンプルにより測定した。(123): amorphous, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1720. NMR (60 MHz) δ : 5.05~4.70 (2H, m, C₁, C₁₄-H), 4.06 (1H, d, J=7 Hz, C₆H), 3.52, 3.32, 3.27 (each 3H, s, OMe $\times$ 3), 2.02, 1.95 (each 3H, s, O-C(=O)CH₃ $\times$ 2), 1.00 (3H, t, J=7 Hz, N-CH₂CH₃). MS m/z (%): 535 (M⁺, 2.5), 476 (M⁺-OAc, 100).

(123)のLiAlH₄還元

前記反応にて得た(123)210mgをdry THF (7.5ml)に溶かし、氷冷下、LiAlH₄ (75mg)を少しずつ加え、0°Cにて1.5時間、室温にて1.5時間撹拌した。Na₂SO₄存在下、氷冷しつつ含水THFにて加剰の還元剤を分解した後、無機物をろ取する。CHCl₃にてよく洗い込み溶媒留去。残渣をシリカ(2.8g)クロマトに付し、3%-MeOH-CHCl₃溶出部より、8,15-シスジオール体(124)を37mg(収率26% from (122))、4~15% MeOH-CHCl₃部より(119)を92mg(収率64% from (122))を得た。本反応で得られた(119)[mp 205.5~206°, $[\alpha]_D^{19} +17.2^\circ$ (c=0.25, CHCl₃)],

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3560, 3490, 3310. NMR δ : 4.40 (1H, d, J=7, C15- β -H). MS m/z (%): 453 (M⁺, 11), 436 (M⁺-OH, 100).]は混融試験, TLC, IR, MS, NMRにて天然品(119)(15- α -hydroxyneoline)と同一とした。(124): 15- β -hydroxyneoline, 無色針状晶, mp 175~177° (acetone), Anal Calcd. C₂₄H₃₉N O₇: C, 63.55; H, 8.67; N, 3.09 Found: C, 63.17; H, 8.52; N, 2.98. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3465, 3300, 3180, 1100. NMR δ : 7.40~7.00 (1H, broad, +D₂Oで消失, C1- α -OH), 4.49 (1H, d, like, +D₂Oで消失), 4.22 (2H, m, C6, C15-H), 3.96 (1H, t, J=4.5Hz, C14 β H), 3.48, 3.37, 3.33 (each 3H, s, OMe x 3). $[\alpha]_D^{19} +24.7^\circ$ (c=0.29, CHCl₃). MS m/z (%): 453 (M⁺, 19), 438 (M⁺-CH₃, 29), 436 (M⁺-OH, 100).

(122)のアルカリ加水分解

(122) 23mgを5% KOH-ag. MeOH (1:1) 1mlに溶かし、Arカス下1時間加熱還流する。反応液をCHCl₃にて抽出し、有機層を食塩水にて洗浄後、乾燥、溶媒留去し残渣20mgを得た。これをシリカ(0.4g)クロマトに付し、4~5% MeOH-CHCl₃溶出部より(124)を17mg(収率88%)を得た。本品(mp 170~174°)は混融試験, TLC, IRにて、(123)のLiAlH₄還元時に得られた(124)と同一とした。

第二章第三節に関する実験

hydroxylycoctonine (128)の合成

lycoctonine (3) 850 mg を H_2O (40 ml) に suspend し, Ag_2O (4.22 g) と氷冷下加える。Ar ガス下, 室温にて 17.5 時間攪拌する。(約 30 分後から銀鏡が生じはじめる)。反応液を自然ろ過, ろ液を約 20 ml まで減圧濃縮し, $CHCl_3$ 抽出。 $CHCl_3$ 層を brine で洗浄後, 乾燥, 溶媒留去し, 残渣を $EtOH-Et_2O$ より結晶化して (128) を無色ワックス晶として 719 mg (収率 82%) 得る。mp $147 \sim 149^\circ$ [文献値 $150 \sim 151^\circ$] Anal calcd. $C_{25}H_{41}NO_8$: C, 62.09; H, 8.55; N, 2.90 Found: C, 62.19; H, 8.70; N, 2.88. IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3480, 2930, 2860. NMR δ : 4.84 (1H, s, $C_{17}-H$), 4.12, 3.83, 2.00 (each 1H, s, $+D_2O$ 消失), 1.08 (3H, t, $J=7Hz$, $N-CH_2CH_3$). MS m/z (%): 483 (M⁺, 100), 468 (65), 452 (49).

(128)の Huang-Minlon 還元

KOH (174 mg) をトリエチレングリコール (TEG) (25 ml) に加温して溶かし, こゝに $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (5 ml) と (128) 500 mg を加える。外浴 $164 \sim 166^\circ C$ にて 1.5 時間加熱後, 外温を 223° まで上昇させ この温度までの留出物を除去する。その後 $200 \sim 230^\circ C$ で 2 時間加熱した後, 反応液を水 (60 ml) に注ぐ。 $CHCl_3$ 抽出し, 有機層を水洗, 乾燥後留去して得た残渣 (TEG を含む) とアルミナ (50 g) カラムクロマトに付す。Benzene $\sim CHCl_3$ 溶出部より Pro I $\sim$ Pro III の混合物 (567 mg) を得た。本品をシリカ (30 g) クロマトに付し, 回: $AcOEt:NEt_3 = 10:1:0.2 \sim 8:2:0.2$ 溶出部を $AcOEt-MeOH$ より結晶化し pro I (129) を 70 mg 得た。本母液と他の溶出部を合わせて再びシリカ (15 g) カラムクロマトに付す。回: $AcOEt:NEt_3 = 10:1:0.2$ 分画を $AcOEt-MeOH$ より結晶化し pro I (129) を 10 mg (母液* 140 mg) 得, 更に高極性溶出部より pro III (amorphous) 179 mg 得た。

先に得た母液²をシリカ(7g)カラムクロマトに付し, $\text{CHCl}_3 \sim 3\% \text{MeOH} - \text{CHCl}_3$ 部より Pro II (142) を 61 mg 得, 次いで $50\% \text{MeOH} - \text{CHCl}_3 \sim \text{MeOH}$ 溶出部と $\text{AcOEt} - \text{MeOH}$ より結晶化し, 5 mg の Pro I (129) を得た。以上の分離により, pro I (129) 85 mg (y. 18%), pro II (142) 61 mg (y. 16%), pro III 179 mg (y. 37%) を得た。
 Pro I (129): 7-deoxylycoctonine, mp 115~116.5° (無色7°) スル晶, from $\text{AcOEt} - \text{MeOH}$). Anal Calcd. $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (吸湿性): C, 63.94; H, 9.23; N, 2.98. Found: C, 64.26; H, 9.20; N, 2.96. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3500, 3320, 1090.
 $^1\text{H-NMR}$ δ : 4.40 (1H, s, $+\text{D}_2\text{O}$ で消失), 3.87 (1H, d, $J=7\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 3.43, 3.40, 3.32, 3.26 (each 3H, s, $\text{OCH}_3 \times 4$), 2.34 (1H, d, $J=7\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 1.05 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (Table 17). MS m/z (%): 451 (M^+ , 6), 436 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 29), 420 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

Table 17 Carbon-13 Chemical Shifts and Assignments^{a)}

Carbon	(3)	(129)	Carbon	(3)	(129)
1	82.7	82.1	14	84.3	84.2
2	26.2	26.2	15	33.6	39.4
3	31.7	31.8	16	84.0	83.2
4	38.6	38.6	17	64.9	63.4
5	49.7	49.5	18	67.7	67.7
6	90.6	84.8	19	52.7	53.9
7	88.4	51.5	N-CH ₂	51.2	49.4
8	77.6	74.6	CH ₃	14.2	13.4
9	43.3	44.4	OMe 1'	55.8	56.1
10	46.1	46.4	6'	57.8	57.5
11	48.9	48.6	14'	57.8	57.7
12	28.8	29.2	16'	56.3	56.1
13	38.1	37.8			

a) Chemical shifts in ppm downfield from TMS; solvent CDCl_3

Pro II (142): amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3500, 1630. NMR δ : 5.16 (1H, broad, $W_{1/2} = 24\text{Hz}$, $+\text{D}_2\text{O}$ で消失, $-\text{OH}$), 1.14 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$).
 MS m/z (%): 483 (M^+ , 51), 468 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100).

(129) のアセチル化

(129) 45 mg の pyridine (1.5 ml) 溶液に Ac_2O (0.15 ml) を加え、 N_2 ガス下、室温にて一晩放置。溶媒を減圧下留去し、残渣に CH_2Cl_2 を加え、5% NaHCO_3 、次いで H_2O で洗浄し、乾燥、留去して得た残渣をシリカゲルクロマトに付す。 CHCl_3 ~ 10% MeOH - CHCl_3 溶出部より 18-acetate (139) を 31 mg 得る。(139): amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1730. NMR δ : 3.91 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OAc}$). MS m/z (%): 493 (M^+ , 9), 478 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 29), 462 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

(129) の O-メチル化

(129) 10 mg の dry THF (0.5 ml) 溶液に、氷冷下 NaH (50% 有効, 10 eq, 11 mg) を加え 30 分間攪拌。次いで CH_3I (10 eq, 14 μl) を加えて、室温にて一晩攪拌。氷冷下 9% MeOH を加え、更に水を加えて CH_2Cl_2 抽出。有機層を常法に従い処理し、得られた残渣をアルミナ (1g) クロマトに付す。回: n-hexane = 1:1 ~ 回溶出部より 8,18-dimethyl 体 (140) を 6 mg 得る。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1090. NMR δ : 3.72 (1H, d, $J=8 \text{ Hz}$), 3.36 (9H, s), 3.32 (3H, s), 3.24 (6H, s) $\text{OMe} \times 6$. 1.05 (3H, t, $J=7 \text{ Hz}$, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$). MS m/z (%): 479 (M^+ , 3), 464 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 35), 448 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

(9) の O-メチル化

Chasmanine (9) 90 mg の dry THF (3 ml) 溶液に氷冷下 NaH (10 eq, 96 mg) を加え、30 分間攪拌後、 CH_3I (10 eq, 0.125 ml) を滴下し、室温にて 14 時間攪拌する。(129) の場合と同様の後処理をし、得た残渣をシリカクロマトに付し、回: AcOEt = 1:1 ~ AcOEt 溶出部より、8,14-dimethyl 体 (141) を 91 mg 得る。(141) mp $115-118^\circ$ [文献値 $118-120^\circ$], IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1090. NMR δ : 3.37 (3H), 3.35 (3H), 3.33 (3H), 3.31 (3H), 3.24 (6H), $\text{OMe} \times 6$. 1.06 (3H, t, $J=7 \text{ Hz}$, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$). MS m/z (%): 479 (M^+ , 2), 464 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 6), 448 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

(142) のアセチル化

(142) 88 mg の Pyridine (2 ml) 溶液に Ac₂O (0.3 ml) を加え、N₂ ガス下、室温にて一晩攪拌。常法に従い後処理をし、diacetate (143) 92 mg を得る。
 amorphous, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1720, 1630. NMR δ : 5.18 (1H, s, +D₂O で消失), 4.72 (1H, br. s), 4.08 (2H, s, -CH₂OAc), 2.07 (OCOCH₃ × 2). MS m/z (%): 568 (M⁺, 8), 493 (100).

acetonide (144) の合成

(142) 214 mg の dry acetone (6 ml) 溶液に p-TsOH · H₂O (126 mg) とモレキュラー シーフ (4A) 20 g を加え、Ar ガス下 21 時間加熱還流とする。モレキュラー シーフをろ取後、ろ液を減圧濃縮し、ここに CHCl₃ を加え、5% NaHCO₃ 水溶液、次いで水で洗浄する。有機層を乾燥後留去し、得た残渣をシリカゲルクロマトに付し、3~4% acetone-CHCl₃ 溶出部より acetonide (144) と 110 mg 得た。
 mp 106~108° の無色ワックス状晶 (Et₂O-石油エーテル). Anal/Calcd. C₂₈H₄₅N₂O₈ · H₂O (吸湿性): C, 62.08; H, 8.75; N, 2.59. Found: C, 62.23; H, 8.67; N, 2.47. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1640. NMR δ : 1.56-1.45 (each 3H, s, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \end{smallmatrix} \text{C} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{smallmatrix}$). MS m/z (%): 523 (M⁺, 4), 508 (M⁺-CH₃, 100).

第三章に関する実験

14-aroyl-chasmanine 誘導体 (151), (152), (153) の合成

(152): 14-anisoyl chasmanine

Chasmanine (9) 501 mg の dry pyridine (3 ml) 溶液に anisoyl chloride (3 eq, 0.5 ml) を滴下し、続いて 80°C にて 2.5 時間攪拌する。pyridine を減圧下留去し、氷水を加え、 Na_2CO_3 アルカリ性として CHCl_3 抽出。有機層を常法に従い処理をし得た残渣をシリカゲルクロマトに付す。30~100% MeOH- CHCl_3 部より (152) を 544 mg (y. 84%) 得た。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1710, 1607. NMR δ (60 MHz): 5.02 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$, C_{14} - β -H). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 258. MS m/z (%): 585 (M^+ , 3.4), 554 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 86).

(151): 14-benzoyl chasmanine

(152) の方法に従って合成 (y. 82%), amorphous, HCl 塩 mp 248~251°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3400, 1725. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 230. NMR δ (60 MHz): 5.11 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$, C_{14} - β -H). MS m/z (%): 555 (M^+ , 4), 524 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

(153): 14-m-bromobenzoyl chasmanine

(152) の方法に順じて合成 (y. 77%), mp 118~120° (n-hexane). Anal. calcd. $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{NO}_7\text{Br}$: C, 60.56; H, 6.99; N, 2.21. Found: C, 60.47; H, 6.97; N, 2.36. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 232 (4.04), 284 (2.94). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3410, 1740. NMR (60 MHz): 8.2~7.2 (4H, aromatic H), 5.10 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$, C_{14} - β -H). MS m/z (%): 634 (M^+ , 2.9), 636 ($\text{M}^+ + 2$, 4.5), 603 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 99), 605 (100).

8-acetyl-14-aroyle-chasmanine 誘導体 (53), (154), (155), (156), (157), (158), (159), (160), (162), (161) の合成

(154): 8-acetyl-14-anisoyl-chasmanine:

14-anisoyl 体 (152) 590 mg の Ac₂O (8 ml) 溶液に p-TsOH·H₂O (300 mg) を加え、N₂ ガス下、外浴 90~100°C にて 3 時間 攪拌する。Ac₂O を減圧下留去し、残渣に氷水を加え、アンモニアアルカリ性として CHCl₃ 抽出。有機層を常法に従い処理し、得た残渣を n-hexane により結晶化して (154) を 420 mg 得る。

[以下の化合物は同様に合成した。] : 無色針状晶, mp 157~158° (n-hexane) Ana/ Calcd. C₃₅H₄₉N₃O₉: C, 66.96; H, 7.87; N, 2.23. Found: C, 66.94; H, 7.92; N, 2.20. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 259 (4.18). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1722, 1708, 1605. NMR (60 MHz) δ : 1.34 (3H, s, OAc). MS m/z (%): 627 (M⁺, 3.3), 596 (M⁺-OCH₃, 100).

(53): 8-acetyl-14-benzoyl-chasmanine :

(154) の方法に順じて合成。 (y. 84%) . mp 155~156.5° (n-hexane) [文献値 148~156°]. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 230.5, 274.5, 281.5. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1730. NMR (60 MHz) δ : 5.03 (1H, t, J=5 Hz, C₁₄βH), 1.34 (3H, s, OAc). MS m/z (%): 597 (M⁺, 2), 566 (M⁺-OCH₃, 100).

(155): 8-acetyl-14-veratroyl-chasmanine

(154) の方法に順じて合成。 (y. 79%) . mp 137~139°. Ana/ Calcd. C₃₆H₅₁N₃O₁₀: C, 65.73; H, 7.82; N, 2.13. Found: C, 65.74; H, 7.85; N, 2.02. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 220 (4.39), 264 (4.12), 294 (3.84). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1720, 1603. NMR (60 MHz) δ : 5.00 (1H, t, J=5, C₁₄βH), 3.90 (6H, s, ph-OCH₃), 1.37 (3H, s, OAc). MS m/z (%): 657 (M⁺, 3), 626 (M⁺-OCH₃, 100).

(156): 8-acetyl-14-trimethy galloyl-chasmanine

(154) の方法に順じて合成。 (y. 54%) . amorphous. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1720,

1590. NMR (60MHz) δ : 7.37 (2H, s, aromatic H), 5.02 (1H, t, $J=5$ Hz, $C_{14}\beta$ H), 3.88 (9H, s, $Ph-OCH_3$), 1.34 (3H, s, OAc). MS m/z (%): 687 (M^+ , 4), 656 ($M^+ - OCH_3$, 100).

(157): 8-acetyl-14-m-bromobenzoyl-chasmanine

(154)の方法に順じて合成. (y. 79%) mp 142~142.5° (n-hexane). Anal Calcd. $C_{34}H_{46}NO_8Br$: C, 60.35; H, 6.85; N, 2.07. Found: C, 60.45; H, 7.02; N, 2.26. UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ϵ): 232 (4.02), 284 (2.98). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1735. NMR (60MHz) δ : 5.03 (1H, t, $J=5$ Hz, $C_{14}\beta$ H), 1.54 (3H, s, OAc). MS m/z (%): 676 (M^+ , 2.3), 678 (2), 645 ($M^+ - OMe$, 80), 647 (100).

(158): 8-acetyl-14-p-bromobenzoyl-chasmanine

(154)の方法に順じて合成. (y. 66%) 無色ワックス状結晶, mp 173~174° (n-hexane). Anal Calcd. $C_{34}H_{46}NO_8Br$: C, 60.35; H, 6.85; N, 2.07. Found: C, 60.06; H, 6.93; N, 1.93. UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ϵ): 248 (4.32), 285 (2.98). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1720. NMR (60MHz) δ : 5.01 (1H, t, $J=5$ Hz, $C_{14}\beta$ H), 1.43 (3H, s, OAc). MS m/z (%): 676 (M^+ , 5), 678 (4.4), 645 ($M^+ - OMe$, 100), 647 (97).

(159): 8-acetyl-14-p-nitrobenzoyl-chasmanine

(154)の方法に順じて合成. (y. 67%) mp 151.5~152.5° (n-hexane). Anal Calcd. $C_{34}H_{46}N_2O_{10}$: C, 63.53; H, 7.21; N, 4.36. Found: C, 63.59; H, 7.25; N, 4.21. UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ϵ): 260 (4.13). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1735. NMR (60MHz) δ : 8.23 (4H, s, aromatic H), 5.03 (1H, t, $J=5$ Hz, $C_{14}\beta$ H), 1.45 (3H, s, OAc). MS m/z (%): 642 (M^+ , 3.3), 611 ($M^+ - OMe$, 100).

(160): 8-acetyl-14-cinnamoyl-chasmanine

(154)の方法に順じて合成. (y. 58%). mp 127~130° (Et₂O-n-hexane).

Anal Calcd. C₃₆H₄₉N O₈: C, 69.30; H, 7.93; N, 2.25. Found: C, 69.22;

H, 7.99; N, 2.29. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 218 (4.23), 224 (4.17), 280 (4.38).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1735, 1715. NMR (60 MHz) δ : 7.65, 6.36 (each 1H, d, J=16 Hz,

$J=\epsilon'$), 4.90 (1H, t, J=5 Hz, C₁₄ β H), 1.78 (3H, s, OAc). MS m/z (%): 623 (M⁺,

3), 592 (M⁺-OAc, 100).

(162): 8-acetyl-1,14-dibenzoyl-neoline

1,14-dibenzoylneoline (164) と (154)の方法に従ってアセチル化し得た.

(y. 92%), amorphous. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 230.5, 274.5, 281.5. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1720.

NMR (60 MHz) δ : 8.20~7.2 付近 (10H aromatic H), 4.95~

5.50 (2H, m, C₁ β H, C₁₄ β H), 1.35 (3H, s, OAc). MS m/z (%): 687 (M⁺,

2), 566 (M⁺-OCOPh, 100), 506 (M⁺-OCOPh-AcOH, 39).

(161): 8-acetyl-14-anisoyl-chasmanine N $\rightarrow$ O

(154) 51 mg の CH₂Cl₂ (1 ml) 溶液に m-CPBA (1.1 eq, 19 mg) を 0°C にて加え,

このまま 1 時間攪拌する. 反応液をアルミナ (3 g) クロマトに付し, CHCl₃ 分通を更に

シリカ (2 g) カラムクロマトに付す. 50% MeOH-CHCl₃ 溶出部より (161) を 42 mg (収率

81%) 得る. amorphous. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 258. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1730,

1714, 1609. NMR (60 MHz) δ : 1.49 (3H, t, J=7 Hz, N-CH₃CH₃). MS m/z

(%): 643 (No. M⁺), 568 (89), 508 (100).

8-acetyl-14-benzoyl-neoline (162) の合成

a) Neoline (29) $\longrightarrow$ (165): (29) 502 mg の pyridine (6 ml) 溶液に -18°

C) 17 $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCOC}$ (1.4 eq, 220 μl) を7分間で滴下し、たん 0° にもてした後、再び -18°C にて1時間攪拌する。氷水を加え、5% NaHCO_3 水溶液にて pH を 8 とし CHCl_3 抽出。有機層を常法に従い処理し、得た残渣を中性アルミナ (grade IV) に付し、508 mg (y. 72%) の 1-carbonate (165) を得る。mp $122\sim 123^\circ$ (Et₂O - n-hexane) *Anal* Calcd. $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_8\text{Cl}_3$: C, 52.90; H, 6.58; N, 2.29. Found: C, 52.88; H, 6.42; N, 2.21. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1773, 1758, 3450, 3570. NMR (60 MHz) δ : 4.86, 4.59 (each 1H, d, $J=12\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$). MS m/z (%): 611 (M^+ , 1.2), 613 (1.2), 420 ($\text{M}^+ - \text{OCOOCH}_2\text{CCl}_3$, 100).

b) (165) $\longrightarrow$ (166): (165) 50 mg の pyridine (1 ml) 溶液に pHCOCl (5 eq, 48 μl) を加え、室温にて1時間攪拌する。氷水を加え、5% NaHCO_3 アルカリ性とし CHCl_3 抽出。有機層を常法に従い処理し、得た残渣をシリカカラムで精製し、14-benzoate (166) を 56 mg (y. 96%) 得る。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1755, 1725. NMR (60 MHz) δ : 8.05 ~ 7.30 (5H, aromatic H), 5.08 (1H, t, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_{14}\beta\text{-H}$). MS m/z (%): 715 (M^+ , 1), 524 ($\text{M}^+ - \text{OCOOCH}_2\text{CCl}_3$, 100).

C) (166) $\longrightarrow$ (167): (166) 250 mg を Ac_2O (10 ml) に溶かし、p-TsOH $\cdot$ H₂O (1.5 eq, 104 mg) を加え、Arカス下、 80°C にて2時間攪拌する。 Ac_2O を減圧下濃縮し、5% NaHCO_3 アルカリ性として CHCl_3 抽出。有機層を常法に従い処理し、得た残渣をシリカクロマトで精製し、8-acetate (167) を 240 mg (y. 91%) 得る。amorphous, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1755, 1725. NMR (60 MHz) δ : 1.37 (3H, s). MS m/z (%): 757 (M^+ , 0.5), 566 ($\text{M}^+ - \text{OCOOCH}_2\text{CCl}_3$, 100).

d) (167) $\longrightarrow$ (162): (167) 230 mg を AcOH (5 ml) に溶かし、Zn 末 (234 mg) を加え、室温にて一晩攪拌する。Zn をろ取し、4% $\text{MeOH} - \text{CHCl}_3$ にて洗いにむ。ろ液を 2N- Na_2CO_3 水溶液にて洗浄する。水層を CHCl_3 で逆抽出。合わせた有機層を常法に従い処理し残渣 192 mg を得る。これを Et₂O - n-hexane から結晶化し、(162) を 80 mg 得、母液を中性アルミナクロマトで精製し更に 26 mg の (162) を得た。

計 106 mg (y. 60%). mp 192~194°, 無色ワックス状結晶 (Et₂O-n-hexane). Anal Calcd. C₃₃H₄₅N₃O₈: C, 67.90; H, 7.70; N, 2.40 Found: C, 67.68; H, 7.80; N, 2.36. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1730, 1720. NMR (60 MHz) δ : 5.05 (1H, t, J=5 Hz, C₁₄H), 1.40 (3H, s, OAc). MS m/z (%): 583 (M⁺, 34), 566 (M⁺-OH, 100).

3-benzoyl-8-acetyl-ezochasmanine (150) の合成

a) ezochasmanine (48) $\longrightarrow$ (168): (48) 160 mg の pyridine (4 ml) 溶液に, -15°C で $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCOC}$ (2eq, 0.094 m) を 5 分間滴下し, このまま 1 時間, 次いで室温にて 1 時間撹拌した。反応液に氷水を加え, 5% NaHCO₃ アルカリ性とし CHCl₃ 抽出。有機層を常法に従い処理し, 得た残渣を中性アルミゲル (grade IV) に付し分離する。3, 14-dicarbonate 47 mg (y. 17%), 3-carbonate 28 mg (y. 13%) と共に, 14-carbonate (168) を 94 mg (y. 43%) 得る。(168): amorphous, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3590, 3420, 1760. NMR (60 MHz) δ : 4.82, 4.67 (each 1H, d, J=11 Hz, -OCH₂CCl₃). MS m/z (%): 641 (M⁺, 4), 643 (3), 610 (M⁺-OCH₃, 100), 612 (98).

b) (168) $\longrightarrow$ (169): (169) 80 mg の pyridine (2 ml) 溶液に phCOCl (0.145 ml) を加え, Ar 下, 80~85°C にて 2.5 時間撹拌。通常の後処理をし, 得た残渣をシリカゲルクロマトに付し, 1~10% MeOH-CHCl₃ 溶出部より 3-benzoate (169) を 60 mg (収率 65%) 得る。amorphous. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 230. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3600, 1765, 1720. NMR (60 MHz) δ : aromatic H (5H), 5.13 (1H, m, C₃-H), 4.83, 4.60 (each 1H, d, J=12 Hz, -OCH₂CCl₃). MS m/z (%): 745 (M⁺, 2), 747 (2), 714 (M⁺-OCH₃, 55), 716 (56), 105 (100).

c) (169) $\longrightarrow$ (170): (169) 45 mg の Ac₂O (1 ml) 溶液に p-TsOH-H₂O (14 mg) を加え, Ar カス下, 85~93°C にて 2 時間撹拌。通常の後処理 ((167) の合成に順じる) をし, 得た残渣を acetone より結晶化し, (170) を 30 mg (y. 76%) 得る。mp 193.5~194.5. Anal/Calcd. C₃₇H₄₈N₃O₁₁CCl₃ · ½ C₃H₆O: C, 56.51; H, 6.28;

N, 1.78. Found: C, 56.93; H, 6.32; N, 1.72. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 231. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1765, 1735, 1720. NMR (60MHz) δ : aromatic H (5H), 4.71 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$), 2.14 (2.5H, s, $\text{O}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.98 (3H, s, OAc). MS m/z (%): No M^+ , 758 ($\text{M}^+ + 2 - \text{OCH}_3$, 68), 756 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 100), 105 (100).

d) (170) $\longrightarrow$ (150): (170) 21 mg の AcOH (0.7 ml) 溶液に Zn 末 (20 mg) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌後、更に Zn 末 (20 mg) を追加して 2 時間攪拌する。

(162) の合成の時と同様に処理をし、得た残渣をアルミナカラムクロマトに付す。

50% benzene - AcOEt $\sim$ AcOEt 溶出部より (150) を 14 mg (y. 86%) 得た。

amorphous, UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 231. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3470, 1725.

NMR (60MHz) δ : aromatic H (5H), 5.12 (1H, d, d, $J_1 = 10$, $J_2 = 8$ Hz,

$\text{C}_3\beta\text{H}$), 2.00 (3H, s, OAc). MS m/z (%): 613 (M^+ , 3.5), 582 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$,

42), 522 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3 - \text{AcOH}$, 100).

文 献

- 1) P.L.Geiger, Ann., 7, 269 (1833).
- 2) W.A.Jacobs, and R.C.Elderfield, J.Am.Chem.Soc., 58, 1059 (1936).
- 3) K.Wiesner, R.Armstrong, M.F.Bartlett, and J.A.Edwards, J.Am.Chem.Soc., 76, 6068 (1954).
- 4) M.Przybylska, and L.Marion, Can.J.Chem., 34, 185 (1956).
- 5) a) S.W.Pelletier, O.D.Dailey, Jr., N.V.Mody, and J.D.Olsen, J.Org.Chem., 46, 3284 (1981).
b) O.E.Edwards, Can.J.Chem., 59, 3039 (1981).
- 6) a) K.Wiesner, E.W.K.Jay, R.Tsai, C.Demerson, L.Jay, T.Kanno, J.Krepinsky, A.Vilim, and C.S.Wu, Can.J.Chem., 50, 1925 (1972).
b) K.B.Birnbaum, K.Wiesner, E.W.K.Jay, and L.Jay, Tetrahedron Lett., 1971, 867.
- 7) S.W.Pelletier, W.H.DeCamp, J.Finer-Moore, and Y.Ichinohe, Cryst.Struct.Comm., 8, 299 (1979).
- 8) S.W.Pelletier, and N.V.Mody in "The Alkaloids" vol.XVII, R.H.F.Manske ed. Academic Press, New York, 1979 Chapter 1.
- 9) 岡本敏彦, "化学と工業" 14, 792 (1961).
- 10) 坂井進一郎, "現代東洋医学" 2, 50 (1981).
- 11) S.W.Pelletier, and L.H.Keith, in "The Alkaloids" vol.XII, R.H.F.Manske ed. Academic Press, New York, 1970 Chapter 1.
- 12) S.W.Pelletier, and N.V.Mody, J.Natural Prod., 43, 41 (1980).
- 13) Y.Ichinohe, Kagaku no Ryoiki, 32, 27 (1978).
- 14) W.Nagata, T.Sugasawa, M.Narisada, and T.Wakabayashi, Y.Hayase, J.Am.Chem.Soc., 85, 2342 (1963).
- 15) W.Nagata, M.Narisada, T.Wakabayashi, and T.Sugasawa, J.Am.Chem.Soc., 86, 929 (1964).
- 16) S.P.Sethi, R.Sterzycki, W.W.Sy, R.Marini-Bettolo, T.Y.R.Tsai, and K.Wiesner, Heterocycles, 14, 23 (1980).
- 17) S.P.Sethi, K.S.Atwal, R.M.Marini-Bettolo, T.Y.R.Tsai, and K.Wiesner, Can.J.Chem., 58, 1889 (1980).
- 18) K.Wiesner, T.Y.R.Tsai, K.Huber, S.E.Bolton, J.Am.Chem.Soc., 96, 4990 (1974).
- 19) a) T.Y.R.Tsai, C.S.J.Tsai, W.W.Sy, M.N.Shanbhag, W.C.Liu, S.F.Lee, and K.Wiesner, Heterocycles, 7, 217 (1977).
b) K.Wiesner, T.Y.R.Tsai, and K.P.Nambiar, Can.J.Chem., 56, 1451 (1978).
- 20) 落合英二 "日本東洋医学会誌" 19, 1 (1968).
- 21) O.E.Edwards, "Specialist Periodical Reports", The Alkaloids ,

vol. I p.343, London, The Chemical Society (1971).

- 22) ヒキ/ヒロシ "現代東洋医学" 2, 44 (1981)
- 23) 陳 政雄 "化学の領域" 1981, 18
- 24) S.Sakai, H.Takayama, T.Okamoto, Yakugaku Zasshi, 99, 647 (1979).
- 25) E.Ochiai, T.Okamoto, S.Sakai, M.Kaneko, K.Fujisawa, U.Nagai, and H.Tani, Yakugaku Zasshi, 76, 550 (1956).
- 26) T.Okamoto, M.Natsume, and S.Kamata, Chem.Pharm.Bull., 12, 1124 (1964), b)
- 27) S.W.Pelletier, Z.Djarmati, S.Lajsic, and W.H.DeCamp, J.Am.Chem.Soc., 98, 2617 (1976).
- 28) S.W.Pelletier, L.H.Keith, and P.C.Parthsarathy, J.Am.Chem.Soc. 89, 4146 (1967).
- 29) E.Ochiai, T.Okamoto, K.Fujisawa, T.Sugasawa, S.Sakai, M.Kaneko, U.Nagai, Yakugaku Zasshi, 76, 1423 (1956).
- 30) M.S.Yunusov, Ya,V.Rashkes, V.A.Telnov, and S.U.Yunusov, Khim. Prirod.Soedineii, 1969, 515.
- 31) M.S.Yunusov, Ya.V.Rashkes, and S.Yu.Yunusov, ibid., 1972, 85.
- 32) S.W.Pelletier, and Z.Djarmati, J.Am.Chem.Soc., 98, 2626 (1976).
- 33) S.Yu.Yunusov, E.V.Sichkova, and G.F.Potemkin, J.Gen.Chem.USSR, 24, 2207 (1971).
- 34) M.A.Khaimova, M.D.Palamoreva, N.M.Mollov, and V.P.Krestev, Tetrahedron, 27, 819 (1971).
- 35) E.Ochiai, T.Okamoto, S.Sakai, and A.Saito, Yakugaku Zasshi, 76, 1436 (1956).
- 36) a) V.Skaric, and L.Marion, J.Am.Chem.Soc., 80, 4434 (1958).
b) L.Marion, Pure and Applied Chemistry, 4, 621 (1963).
- 37) G.R.Waller, S.D.Sastry, and K.F.Kinneberg, Proc.Okla.Acad.Sci., 53, 92 (1973).
- 38) V.Skaric, and L.Marion, Can.J.Chem., 38, 2433 (1960).
- 39) a) S.Sakai, N.Shinma, and T.Okamoto, Heterocycles, 8, 207 (1977).
b) S.Sakai, N, Shinma, S.Hasegawa, and T.Okamoto, Yakugaku Zasshi, 98, 1376 (1978).
- 40) W.I.Taylor, W.E.Walls, and L.Marion, Can.J.Chem., 32, 780 (1954).
- 41) a) R.Anet, D.W.Clayton, and L.Marion, Can.J.Chem., 35, 397 (1957).
b) E.Ochiai, T.Okamoto, and M.Kaneko, Chem.Pharm.Bull., 6, 730 (1958).
- 42) S.W.Pelletier, N.V.Mody, R.S.Sawhney, and J.Bhattacharyya, Heterocycles, 7, 327 (1977).
- 43) H.Takayama, M.Ito, M.Koga, S.Sakai, and T.Okamoto, Heterocycles, 15, 403 (1981).

- 44) H.Suginome, T.Koyama, Y.Kunimatsu, J.Fac.Sci.Hokkaido Univ. Ser.III., vol.IV, 16 (1950).
- 45) F.Kurosaki, T.Yatsunami, T.Okamoto, and Y.Ichinohe, Yakugaku Zasshi, 98, 1267 (1978).
- 46) H.Takayama, A.Tokita, M.Ito, S.Sakai, F.Kurosaki, and T.Okamoto, Yakugaku Zasshi, submitted.
- 47) H.Suginome, T.Koyama, Y.Kunimatsu, J.Fac.Sci.Hokkaido Univ. Ser.III., vol.V, 14 (1950).
- 48) T.Okamoto, Chem.Pharm.Bull., 7, 44 (1959).
- 49) S.W.Pelletier, L.H.Wright, M.G.Newton, and H.Wright, Chem. Commun., 1970, 78.
- 50) a) M.Natsume, Chem.Pharm.Bull., 10, 879 (1962).
b) T.Okamoto, M.Natsume, H.Zenda, and S.Kamata, *ibid.*, 10, 883 (1962).
- 51) T.Okamoto, M.Natsume, Y.Iitaka, A.Yoshino, and T.Amiya, Chem. Pharm.Bull., 13, 1270 (1965).
- 52) M.S.Yunusov, Ya.V.Rashkes, S.Yu.Yunusov, and A.S.Samatov, Khim.Prirod.Soedinenii., 1970, 101.
- 53) H.Suginome, S.Kakimoto, and J.Sonoda, J.Fac.Sci.Hokkaido Univ. Ser.III Chem., vol.IV 25 (1950).
- 54) a) K.Wiesner, P.Ho, D.Chang, Y.K.Lam, C.S.J.Pan, and W.Y.Ren, Can.J.Chem., 51 3978 (1973). b) S.Lee, G.M.Sathe, W.W.Sy, P.Ho, and K.Wiesner, *ibid.*, 54, 1039 (1976).
- 55) K.Wiesner, H.W.Brewer, D.L.Simmons, D.R.Babin, F.Bickelhaupt, J.Kallos, and T.Bogri, Tetrahedron Lett., 1960, 17.
- 56) L.Marion, and J.P.Boca, Tetrahedron Suppl.8 part I,101 (1966).
- 57) O.E.Edwards, "Diterpenoid Alkaloids" in "The Alkaloids" (Specialist Periodical Reports), ed.J.E.Saxton, The Chemical Society London, 1971 vol.I, p369.
- 58) O.Achmatowicz, Jr., Y.Tsuda, L.Marion, T.Okamoto, M.Natsume, H.Chang, and K.Kajima, Can.J.Chem., 43, 825 (1965).
- 59) S.W.Pelletier, W.H.DeCamp, and Z.Djarmati, Chem.Comm., 1976, 253.
- 60) S.W.Pelletier, and S.W.Page, "Diterpenoid Alkaloids" in "The Alkaloids" (Specialist Periodical Reports), ed.J.E.Saxton, The Chemical Society, London, 1973 vol.III, p235.
- 61) R.C.Cookson, J.Henstock, and J.Hudec, J.Am.Chem.Soc., 88, 1060 (1966).
- 62) H.Beierbeck, and J.K.Saunders, Can.J.Chem., 54, 2985 (1976).

- 63) T.B.Windholz, D.B.R.Johnston, *Tetrahedron Lett.*, 1967, 2555.
- 64) a) R.E.Gilman, L.Marion, *Can.J.Chem.*, 40, 1713 (1962). b) *idem.*, *Tetrahedron Lett.*, 1962, 923. c) Y.Tsuda, L.Marion, *Can.J.Chem.*, 41, 3055 (1963).
- 65) Yang Tsung-ren, Hao Xiao-jiang, Chow Jun, *Acta Botanica Yunnanica* 1, 41 (1979).
- 66) a) E.Ochiai, T.Okamoto, and S.Sakai, *Yakugaku Zasshi*, 75, 545 (1955). b) L.H.Keith, S.W.Pelletier, *J.Org.Chem.*, 33, 2497 (1968).
- 67) H.Guinaudeau, M.Leboeuf, A.Cave, *Lloydia*, 38, 275 (1975).
- 68) M.M.Nijland, *Pharm.Weekblad.*, 98, 623 (1963).
- 69) a) T.Kosuge, M.Yokota, M.Nagasawa, *Yakugaku Zasshi*, 98, 1370 (1978). b) *Idem.*, *Chem.Pharm.Bull.*, 24, 176 (1976).
- 70) C.Konno, M.Shirasaka, H.Hikino, *Planta Medica*, 35, 150 (1979).
- 71) H.Takayama, S.Sakai, K.Yamaguchi, and T.Okamoto, *Chem.Pharm.Bull.*, in press.
- 72) a) H.Suginome, N.Katsui, and G.Hasegawa, *Bull.Chem.Soc.Japan*, 32, 604 (1959). b) N.Katsui, *ibid.*, 32, 774 (1959).
- 73) S.W.Pelletier, N.V.Mody, and N.Katsui, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 4027.
- 74) O.Achmatowicz, Jr., Y.Tsuda, L.Marion, *Can.J.Chem.*, 43, 2336 (1965).
- 75) J.C.Sheehan, D.D.H.Yang, *J.Am.Chem.Soc.*, 80, 1154 (1958).
- 76) P.S.Ellington, D.G.Hey, G.D.Meakins, *J.Chem.Soc.(C)*, 1966, 1327.
- 77) L.M.Jackman, S.Sternhell, "Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry" 2nd.edition, Pergamon Press, New York, 1969, p98.
- 78) G.Berti, B.Macchia, F.Macchia, *Tetrahedron Lett.*, 1965, 3421.
- 79) H.O.Hause, "Modern Synthetic Reactions" 2nd.edition, W.A.Benjamin inc., California, 1972, p301.
- 80) A.J.Fatiadi, *Synthesis*, 1974, 229.
- 81) G.Berti, F.Bottari, B.Macchia, F.Macchia, *Tetrahedron*, 21, 3277 (1965).
- 82) W.C.Still, M.Kahn, A.Mitra, *J.Org.Chem.*, 43, 2923 (1978).
- 83) M.Karplus, *J.Chem.Phys.*, 33, 1842 (1960).
- 84) K.Wiesner, "Stereoselective synthesis of Natural Products" ed. by W.Bartmann, E.Winterfeldt, *Excerpta Medica*, 1979, p3.
- 85) G.Hofle, W.Steglich, H.Vorbruggen, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, 17, 569 (1978).
- 86) N.Miyashita, A.Yoshikoshi, P.A.Grieco, *J.Org.Chem.*, 42, 3772 (1977).

- 87) F.R.Pfeiffer, C.K.Miao, J.A.Weisbach, J.Org.Chem., 35, 221 (1970).
- 88) E.J.Corey, J.W.Suggs, Tetrahedron Lett., 1975, 2647.
- 89) a) K.Omura, A.K.Sharma, D.Swern, J.Org.Chem., 41, 957 (1976).
b) S.L.Huang, K.Omura, D.Swern, ibid., 41, 3329 (1976).
- 90) E.J.Corey, and C.V.Kim, Tetrahedron Lett., 1974, 287.
- 91) K.Omura, and D.Swern, Tetrahedron, 34, 1651 (1978).
- 92) R.F.Borch, and A.I.Hassid, J.Org.Chem., 37, 1673 (1972).
- 93) J.S.Baran, J.Org.Chem., 25, 257 (1960).
- 94) E.C.Ashby, J.R.Boone, J.P.Oliver, J.Am.Chem.Soc., 95, 5427 (1973).
- 95) H.Takayama, S.Hasegawa, S.Sakai, J.Haginiwa, and T.Okamoto, Chem.Pharm.Bull., 29, 3078 (1981). b) Idem.,Yakugaku Zasshi submitted.
- 96) D.Tourwe, and G.Van Binst, Heterocycles, 9, 507 (1978).
- 97) H.Suginome, K.Ohno, J.Fac.Sci.Hokkaido Univ.Ser.III Chem.5, 36 (1950).
- 98) R.C.Cookson, M.E.Trevett, Chem. and Indust., 1956, 276.
- 99) H.Suginome, S.Imato, S.Yamada, N.Katsui, Bull.Chem.Soc.Japan, 32, 819 (1959).
- 100) O.E.Edwards, M.Los, L.Marion, Can.J.Chem., 37, 1996 (1959).
- 101) Z.Valenta, Chem. and Indust., 1959, 633.
- 102) Z.Valenta, and K.Wiesner, Chem. and Indust., 1956, 354.
- 103) O.E.Edwards, J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1965, 318.
- 104) Z.Valenta, and T.G.Wright, Tetrahedron, 9, 284 (1960).
- 105) a) Huang-Minlon, J.Am.Chem.Soc., 68, 2487 (1946). b) S.Sakai N.Aimi, K.Katano, H.Ohhira, J.Haginiwa, Yakugaku Zasshi, 94, 225 (1974).
- 106) P.W.Codding, K.A.Kerr, M.H.Benn, A.J.Jones, S.W.Pelletier, N.V.Mody, Tetrahedron Lett., 1980, 127.
- 107) A.J.Jones, M.H.Benn, Can.J.Chem., 51, 486 (1973).
- 108) L.Marion, J.P.Boca, J.Kallos, Tetrahedron Suppl.8 part I,101 (1966).
- 109) V.Skaric, and L.Marion, Can.J.Chem., 39, 1579 (1961).
- 110) O.E.Edwards, L.Marion, D.K.R.Stewart, Can.J.Chem.,34,1315(1956).
- 111) H.Hikino, C.Konno, H.Tanaka, Y.Yamada, Y.Ohizumi, K.Sugio, H.Fujimura, K.Endo, Yakugaku Zasshi, 97, 359 (1977).
- 112) H.Hikino, T.Ito, C.Yamada, H.Sato, C.Konno, Y.Ohizumi, J.Pharm. Dyn., 2, 78 (1979).
- 113) 今井治郎 "東京医科大学雑誌," 7, 159 (1949).
- 114) 菅原 伯 "日薬理誌," 56, 1263 (1960).