

フェノール性 Benzo[*c*]phenanthridine 型
Alkaloid の合成研究

1988年

陳 益昇

目 次

本論の部

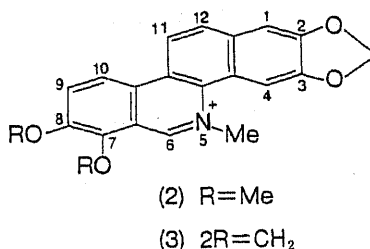
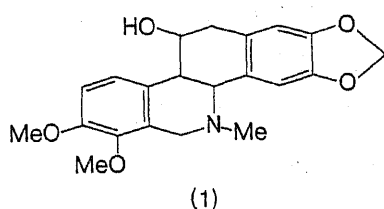
第 1 章 序論	1
第 2 章 Benzo[<i>c</i>]phenanthridine 型 Alkaloid の合成に関する従来の研究の 概要と著者の研究における基本方針	3
第 1 節 Robinson らによる合成法	3
第 2 節 Robinson 法の改良	6
第 3 節 Dyke らによる 1, 2-Dihydroisoquinoline 類を用いる合成法	9
第 4 節 Azomethine 型化合物の Benzyne 反応による閉環反応	12
第 5 節 光閉環反応を用いた合成法	14
第 6 節 Enamide の光閉環による合成	17
第 7 節 Cushman らによる Homophthalic Acid 誘導体を用いた Nitidine (4) の合成	20
第 8 節 その他の Benzo[<i>c</i>]phenanthridine 核の合成	21
第 3 章 非フェノール性 Benzo[<i>c</i>]phenanthridine 型 Alkaloid の一般的合 成法	27
第 4 章 現在までのフェノール性 Benzo[<i>c</i>]phenanthridine 型 Alkaloid の 研究概要	31
第 1 節 現在までに知られている天然産フェノール性 Benzo[<i>c</i>]phenanth- ridine 型 Alkaloid	31
第 2 節 Stermitz らによる Fagaronine (6) の合成	33
第 3 節 Stermitz らによる 3 種の Fagaronine に関する異性体の合成	35
第 4 節 光閉環反応を用いた Des- <i>N</i> -methylfagaronine (162) の合成	36
第 5 章 フェノール性 Benzo[<i>c</i>]phenanthridine 型 Alkaloid の一般的合成 法を確立するための基本方針とその予備実験	37

第1節	Decarine(147)より <i>N</i> -Methyldecarinium (146) Salt の合成	37
第2節	フェノール性 Benzo [<i>c</i>] phenanthridine 型 Alkaloid の合成法の 開発に対する基本方針	41
第6章	Fagaronine(6)の合成	42
第1節	3-Isopropoxy-4-methoxyacetophenone(189)の合成	42
第2節	2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-isopropoxy-7-methoxy-1-tetralone(201)の合成	43
第3節	Isopropylfagaronine(163)の合成	45
第4節	Fagaronine(6)の合成	46
第7章	塩基性条件下における分子内 Acyl 化反応(Basic Acylation)	50
第1節	2-(4-Isopropoxy-3-methoxy)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyric Acid(217)の合成	50
第2節	2-(4-Isopropoxy-3-methoxy)-6,7-methylenedioxy-1-tetralone(218)の合成(塩基性条件下での分子内 Acyl 化反応)	51
第3節	塩基性条件下における分子内 Acyl 化反応の応用	55
第8章	新 Alkaloid, Oxyterihanine(151A), の構造決定 [Terihanine(182A)の合成]	59
第1節	Oxyterihanine(151A)の性質	59
第2節	Oxyterihanine(151)のフェノール性水酸基が存在する環の推定	60
第3節	Oxyterihanine(151)の A 環上の水酸基の位置の推定	61
第4節	Oxyterihanine(151A)の合成	65
第5節	Terihanine(182A)ならびに Dihydroterihanine(253)の合成	67
第9章	Isoterihanine(182B)の合成	69

第10章 結語	71
謝 辞	73
実験の部	74
第5章第1節に関する実験	75
第6章第1節に関する実験	78
第6章第2節に関する実験	79
第6章第3節に関する実験	82
第6章第4節に関する実験	86
第7章第1節に関する実験	88
第7章第2節に関する実験	90
第7章第3節に関する実験	92
第8章第4節に関する実験	96
第8章第5節に関する実験	100
第9章に関する実験	102
引用文献ならびに附註	107
論文目録	116

第1章 序 論

Benzo [*c*] phenanthridine 型 alkaloid は、ケシ科(Papaveraceae)およびミカン科(Rutaceae)に属する植物のみから単離されている alkaloid である。その研究の歴史は古く、1839年に Probst¹⁾がケシ科に属するクサノオウ, *Chelidonium majus* L., から2種の alkaloid を単離し、これらを chelidonine (1) 及び chelerythrine (2) と命名したのが、この型の alkaloid の化学的な研究の最初のものである。1931年に至り、Späthら²⁾は、両者(1および2)の構造研究を行ない、両者が酸素官能基を benzo [*c*] phenanthridine 核の 2, 3, 7, 8 位に持つ構造 [chelerythrine (2) 型 alkaloid] であることを明



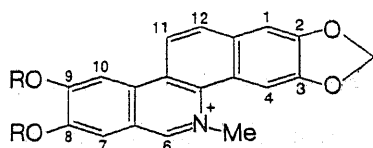
らかにすると共に、他のケシ科植物である *Sanguinaria canadensis* L. から単離された sanguinarine²⁾(3)の化学構造も同じ benzo [*c*] phenanthridine 型 alkaloid であることを明らかにした。

一方、1933年になり、Dey ら³⁾はミカン科植物であるサルカケミカン, *Toddalia asiatica* Lam., より1個の alkaloid を単離し、これを toddaline と命名した。しかしながら、この alkaloid は、1956年に Govindachari ら⁴⁾によって chelerythrine (2) そのものであることが確認され、toddaline という名称は文献上抹殺されたのである。しかしながら、Dey ら³⁾の報告は、ミカン科植物もまた benzo [*c*] phenanthridine 型 alkaloid を含有することを示した最初の例として重要な意味を持つ。1953年にいたり、Ritchie ら⁵⁾は同じミカン科に属するサンショウ属(*Xanthoxylum*)植物 *X. brachyacanthum* F. Muell. 及び *X. veneficum* F. M. Bail. にも chelerythrine (2) が含有されることを報告した。

1958年には、Arthur ら⁶⁾が香港産の *X. nitidum* (Lam.) DC. (和名：テリハサンショウ)より新 alkaloid を単離し、nitidine (4) と命名した。この nitidine (4) は、それまでに天然より単離されていたすべての benzo [*c*] phenanthridine 型 alkaloid の酸素

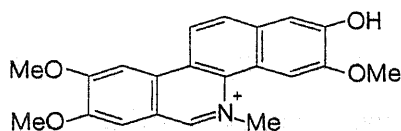
配置が chelerythrine (2) 型であるのに反して、酸素官能基を 2, 3, 8, 9 位に持つユニークな benzo[*c*]phenanthridine 型 [nitidine (4) 型] alkaloid であることを明らかにした。その後, Arthur ら⁷⁾は同じ香港産の *X. avicennae* (Lam.) DC. より他の新 alkaloid である avicine (5) を単離し, このものの構造は, 2 個の methylenedioxy 基を 2, 3 及び 8, 9 位に持つ nitidine (4) 型 alkaloid であることを示した。

1971年にいたり, Wall ら⁸⁾は同じミカン科に属する *Fagara macrophylla* (Oliv.) Engl.^{9,10)}中に含まれ, 実験腫瘍 L1210 に顕著な作用を示す物質は nitidine (4) であると報告した。この発見は, 本型 alkaloid の化学的研究を活気づける原因となったものである。さらに, 1972年にいたり, Farnsworth ら¹¹⁾は同じミカン科植物である *Fagara zanthoxyloides* より実験腫瘍 P388 に効力を示す化合物を単離し, このものがフェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型の alkaloid であることを明らかにし, fagaronine と命名した。この fagaronine (6) の酸素配置は, nitidine (4) 型であるが, フェノール性 alkaloid である点が benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid としては特色あるものであった。



(4) R=Me

(5) 2R=CH₂



(6)

以上のように, 近年 nitidine (4) や fagaronine (6) が抗腫瘍性を示すことから, nitidine (4) 型の酸素官能基を持つ本型 alkaloid が多くの化学者の注目を集めている。しかしながら歴史的には, chelerythrine (2) 型の酸素官能基の配置を持つ chelerythrine (2) それ自身や sanguinarine (3) についても抗腫瘍性を示すと言う報告¹²⁾もあり, 抗腫瘍性と構造との相関についてより詳しく研究するためには, 非天然型の酸素配置を持った alkaloid の合成も行ない, 薬理試験を行う必要があると考えられる。以上の理由から benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid のより一般的で, より効率のよい合成法を確立することが待ち望まれていた。特に著者が, 本研究に従事した時点では, フェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の一般的合成法は全く知られていなかったもので著者は, このことを目的として実験に着手した次第である。

第2章 Benzo [c] phenanthridine 型 Alkaloid の合成に関する 従来の研究の概要と著者の研究における基本方針

この型の alkaloid の合成研究は、1937年に Robinson ら¹³⁾が chelerythrine (2) の合成を目的として、モデル化合物である 2, 3, 8, 9-tetramethoxy-5-methylbenzo-[c]phenanthridinium (7) の合成を行なったのが最初である。

その後、nitidine (4) が抗腫瘍性を示すことが発見されてから、後述のように多くの研究者が、nitidine (4) そのものの合成に参加するようになり、現在に至っている。この章では、これらの研究の概略について記述するとともに、著者の研究方針について述べる。

第1節 Robinson らによる合成法

前述のように Robinson ら^{13,14)}が行なったモデル化合物(7)の最初の反応工程は、chart 1 に示すように veratraldehyde (8) と 3, 4-dimethoxyacetophenone (9) を塩基性条件下で縮合させて chalcone 体(10)とし、これを benzo[c]phenanthridine 骨核へ誘導するものであった。本法における合成中間体の amine 体(16), *N*-formyl 体(17), および 4b, 10b, 11, 12-tetrahydrobenzo [c] phenanthridine 体(18)は当然のことながら diastereoisomer の混合物として取扱われていた。

また、1950年の報告¹⁴⁾では *N*-formyl 体(17)の合成法として 1-tetralone 体(15)に Leuckart 反応を行なえば、直接 *N*-formyl 体(17)が得られることを記載しているが、この方法では 2-aryl-3, 4-dihydronaphthalene 誘導体(20)が副生する事実をも認めている。(chart 2)

Robinson ら¹⁵⁾は、このモデル実験を基礎において、出発原料の benzaldehyde 誘導体として opianic acid (21) を用い、工程に若干の変更を加えて chelerythrine (2) の合成に成功している。

その後、Gopinath ら¹⁶⁾はこの Robinson 法を用いて非天然型の4種の第3級 benzo-[c]phenanthridine 誘導体(22~25)を合成したが、その報告中で、Robinson らの原報¹³⁾では Clemensen 還元によって行なっている keto acid (13) 誘導体の加水素分解 (step E) を70%過塩素酸を含んだ酢酸 (AcOH) 中5%パラジウム炭素 (Pd/C) を触媒として用いて接触還元を行なえば、好収率で目的とする methylene acid (14) が得られると報告した。

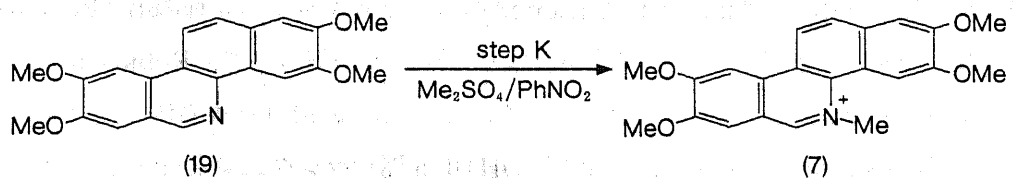
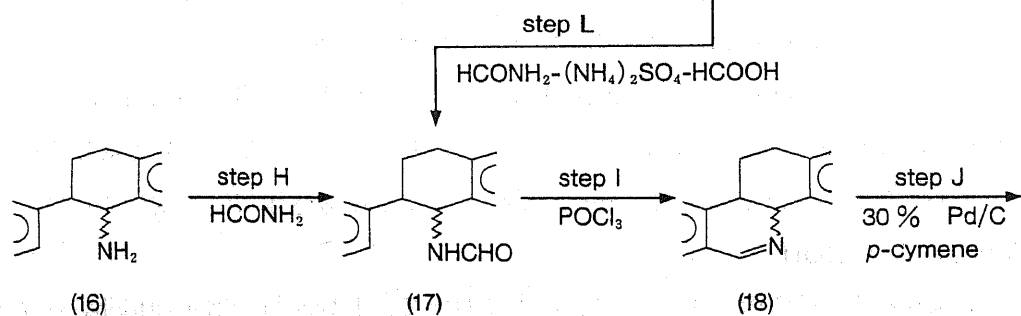
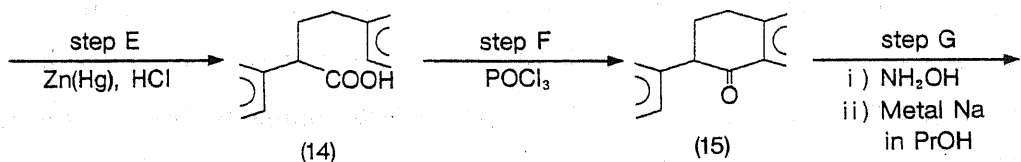
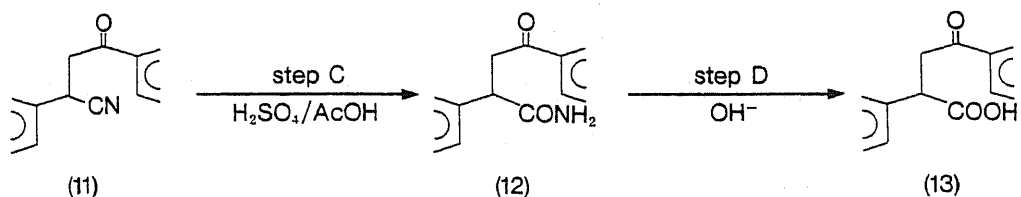
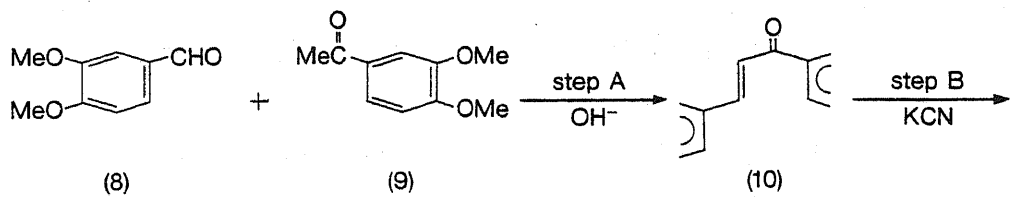


chart 1

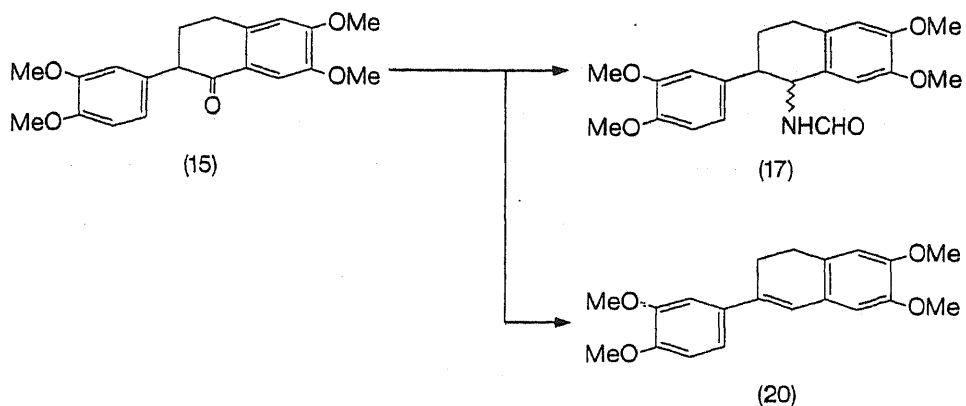
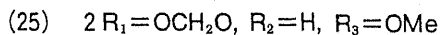
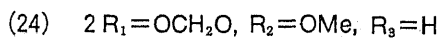
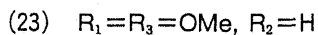
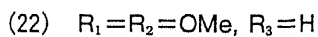
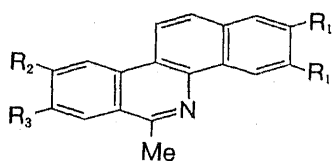
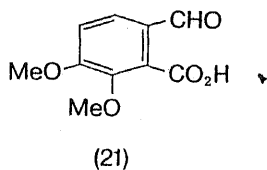
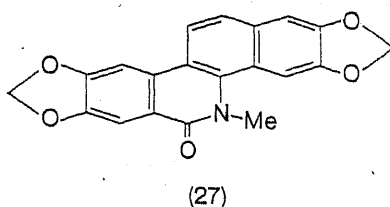
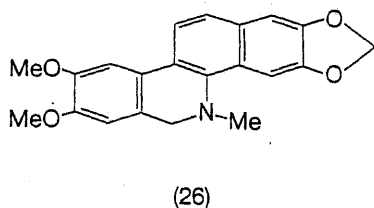


chart 2

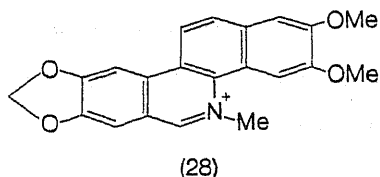


1958年に、Arthurら¹⁷⁾は nitidine (4)ならびに avicine (6)の構造研究の途上で、この Robinson 法を用いて両者の誘導体である dihydronitidine (26)および oxyavicine (27)を合成している。別に、Govindachariら^{18,19)}もほぼ時を同じくして、全く同様の方法でこの両者を合成した。



第2節 Robinson法の改良

前述のように、nitidine(4)が抗腫瘍性を示すことが報告されてから、nitidine(4)そのものへの合成が数多く試みられた。Chengら²⁰⁾は、nitidine(4)ならびに関連化合物(7,28)の合成をRobinson法に従って行なっているが、その研究中に重要な改良を行なった。Chart 1に示したRobinsonの原法では、keto acid体(13)を得るのに keto nitrile体(11)を一たん硫酸(H₂SO₄)/AcOHで加水分解(step C)し、得られた keto amide体(12)をさらに7% sodium hydroxide(NaOH) aq./ethanol(EtOH) [2 : 1 (v/v)]にて加水分解を行なっている。Chengらは keto nitrile(29)を直接9% NaOH aq./EtOH [94 : 33(v/v)]にて処理しても、目的とする keto acid(30)を与えることを示した。(chart 3)一見、この工程は、keto nitrile体(29)が keto amide体(31)に加水分解され、これがさらに加水分解を受けて keto acid(30)を与えたものと考えられるが、下記のごとく、この工程はそれ程簡単なものではない。



行なった。Chart 1に示したRobinsonの原法では、keto acid体(13)を得るのに keto nitrile体(11)を一たん硫酸(H₂SO₄)/AcOHで加水分解(step C)し、得られた keto amide体(12)をさらに7% sodium hydroxide(NaOH) aq./ethanol(EtOH) [2 : 1 (v/v)]にて加水分解を行なっている。

Chengらは keto nitrile(29)を直接9% NaOH aq./EtOH [94 : 33(v/v)]にて処理しても、目的とする keto acid(30)を与えることを示した。(chart 3)一見、この工程は、keto nitrile体(29)が keto amide体(31)に加水分解され、これがさらに加水分解を受けて keto acid(30)を与えたものと考えられるが、下記のごとく、この工程はそれ程簡単なものではない。

著者の属する研究室^{21a)}ではRobinson法による本型 alkaloidの合成法を検討中にモデル化合物(32)をアルカリ性条件下で加水分解しても目的とする keto acid(33)は生成しないことを確認し、(chart 4)さらに keto amide(34)をアルカリ性条件下で処理しても chart 5に示す結果^{21a)}となることを確認していた。²²⁾

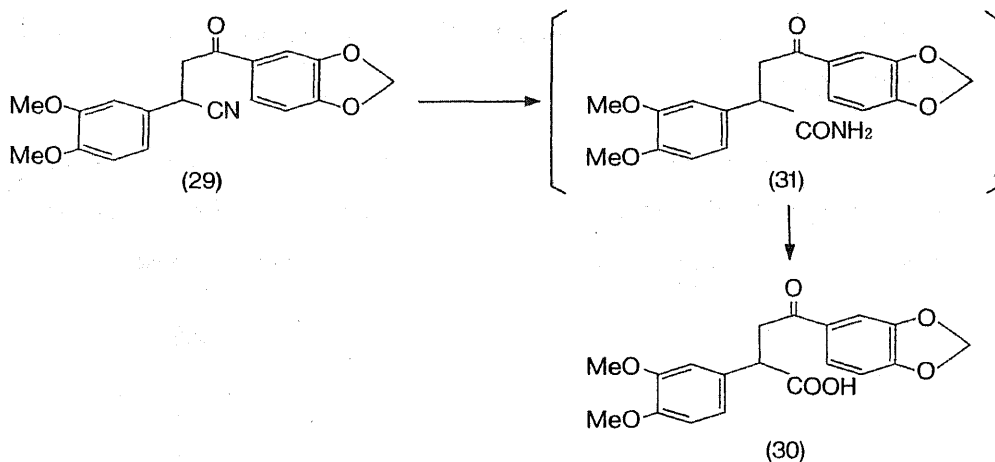
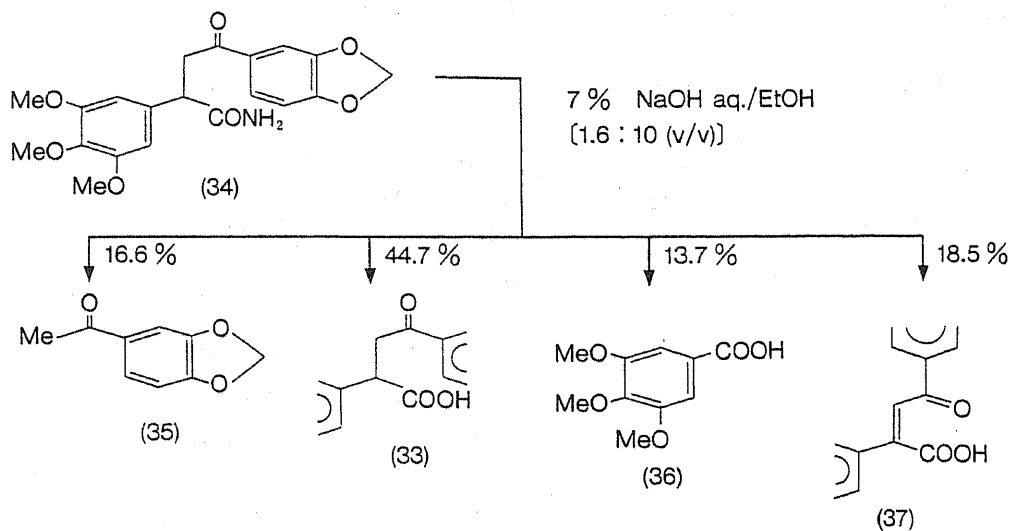
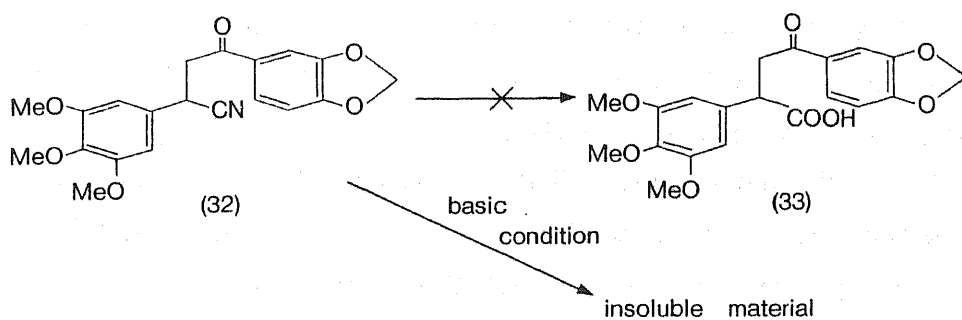


chart 3



Cheng らの結果と著者らの研究室の実験結果とは矛盾する点があるが、著者らの研究室では、nitidine (4) 合成の中間体である keto nitrile (29) およびモデル化合物である keto nitrile (32) をそれぞれ Cheng ら²⁰⁾の条件で処理すれば、目的とする keto acid 類 [(30) ならびに (33)] を与えることを確認している。Cheng らの実験と著者の属する研究室の行なった条件の差は、加水分解を途中冷却することなく連続的に長時間充分に加熱する点にある。この Cheng らの方法²³⁾は、Robinson の原法より工程数が減る等の利点があるので、この方法が一般的合成法となっている。

別に Kametani ら²⁴⁾は、Robinson 法の工程を短縮することを目的として、halobenzene 誘導体 (40) より得られる benzyne と 1-tetralone 誘導体 (41) を処理して、2-aryl-1-tetralone (42) の合成を試みている。しかしながら、本反応の収率は13%程

度と悪く、原料の tetralone 誘導体(41)の合成も簡便であるとは言いがたい。むしろ、Robinson の原法に従って直接 2-aryl-1-tetralone(42)を合成する方が、収率や、簡便さの点から言っても優れていると思われる。

さらに、彼ら²⁴⁾は amine 体(43)より Pictet-Spengler 法で閉環し 4b, 5, 6, 10a, 11, 12-hexahydrobenzo[*c*]phenanthridine(44)とし、30% Pd/C にて脱水素を行なって、benzo[*c*]phenanthridine 骨格を合成している。(chart 6)

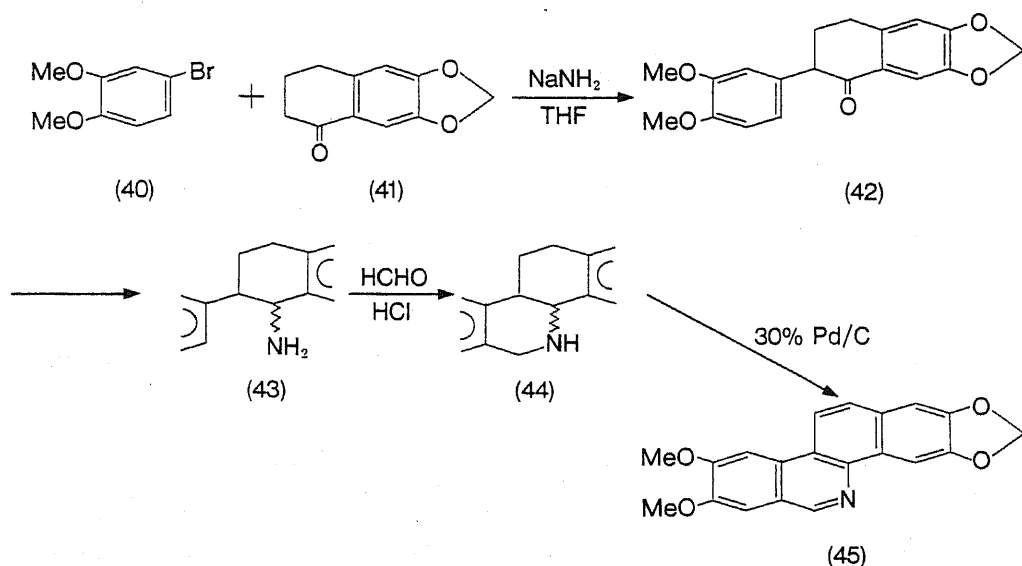


chart 6

最後に、Robinson 法の原法では、求める 2-aryl-1-tetralone 体(15)を合成した後、このものを amine 体(16)、*N*-formyl 体(17)、tetrahydrobenzo[*c*]phenanthridine 体(18)、さらに第 3 級の benzo[*c*]phenanthridine 誘導体(19)へと導いているが、これらの各工程には多くの問題点が残されていた。特にこれらの各工程の生成物は、いずれも diastereoisomer の混合物であるために、立体関係の違いによって極端に反応性の差を生じる場合があり、しかも目的とする alkaloid の各誘導体の立体異性体の混合比が異なるために、個々の化合物を合成する際に、それぞれに対して至適条件を検討する必要があるが、反応条件を一意的に決定出来ないという欠点があった。特に、本法の最大の欠点は、第 3 級 benzo[*c*]phenanthridine 誘導体(19)の 4 級化にあった。この 4 級化は、一般に xylene や nitrobenzene (PhNO₂) 中 dimethyl sulfate (Me₂SO₄) と加熱して作ると報告¹⁴⁾されているが、この方法では、第 3 級塩と第 4 級塩の混合物を与えてしまい、この両者の分離は一般に不能である。著者らの研究室では、magic methyl

(FSO₃Me)のような強力な alkyl 化剤を用いても、やはり同様の混合物を与えることを認めており、Stermitz ら²⁵⁾も同様の知見を報告している。

著者らの研究室²⁶⁾では、この工程改良を行なうことを目的として、第3級 benzo-[c] phenanthridine 体 (46) を i) formic acid (HCOOH) に溶解し、sodium borohydride (NaBH₄) で還元する方法と ii) hexamethylphosphoric triamide (HMPT) に溶解し、過剰の Me₂SO₄ 存在下、NaBH₄ で還元を行なって、5,6-dihydrobenzo-[c]-phenanthridine 誘導体 (49) を合成し、これを 2,6-dichloro-3,5-dicyanobenzoquinone (DDQ) で酸化して、第4級塩基 (48) を合成する方法の2つの工程を確立することに成功している。(chart 7)

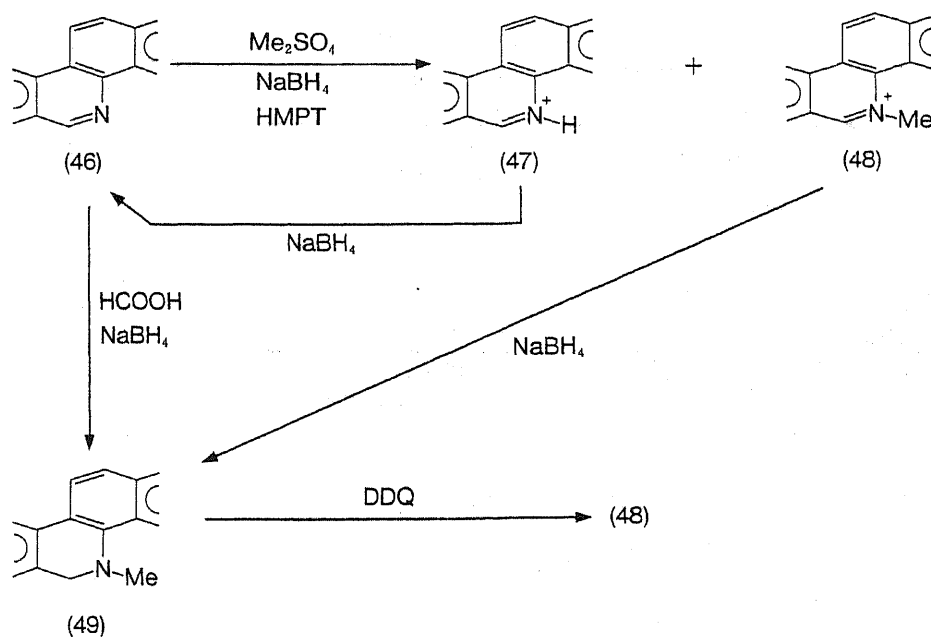


chart 7

第3節 Dyke らによる 1,2-Dihydroisoquinoline 類を用いる合成法

1963年に Abramovitch ら²⁷⁾は、benzo-[c] phenanthridine の基本骨格 (50) を chart 8 に示す方法で合成した。この方法は、基本的に 4-isoquinolylacetic acid (54) と 2-nitrobenzaldehyde (55) との aldol 型の縮合を行なった後、還元し、続いて Pschorr 閉環を行なうものであった。

別に、Dyke ら²⁸⁾は、Pomeranz-Fritsch 反応によって容易に合成することが出来る

1,2-dihydroisoquinoline 類の enamine としての性質を benzo[*c*]phenanthridine 核の合成に適用し, chart 9 に示す方法で, 化合物(19)を合成した. なお, この反応工程の最終段階では光反応による閉環を用いているが, 化合物(19)のような nitidine (4) 型の alkaloid の場合には約27%程度の収率であり, 化合物(64)のような chelerythrine (2) 型 alkaloid の合成の場合には, その収率は僅微であると報告している.

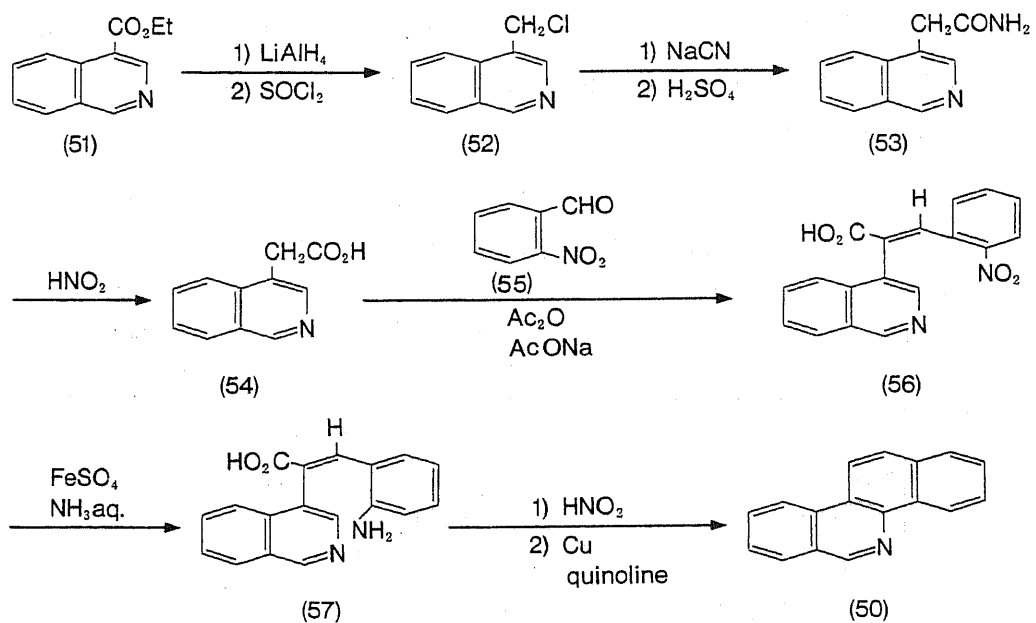


chart 8

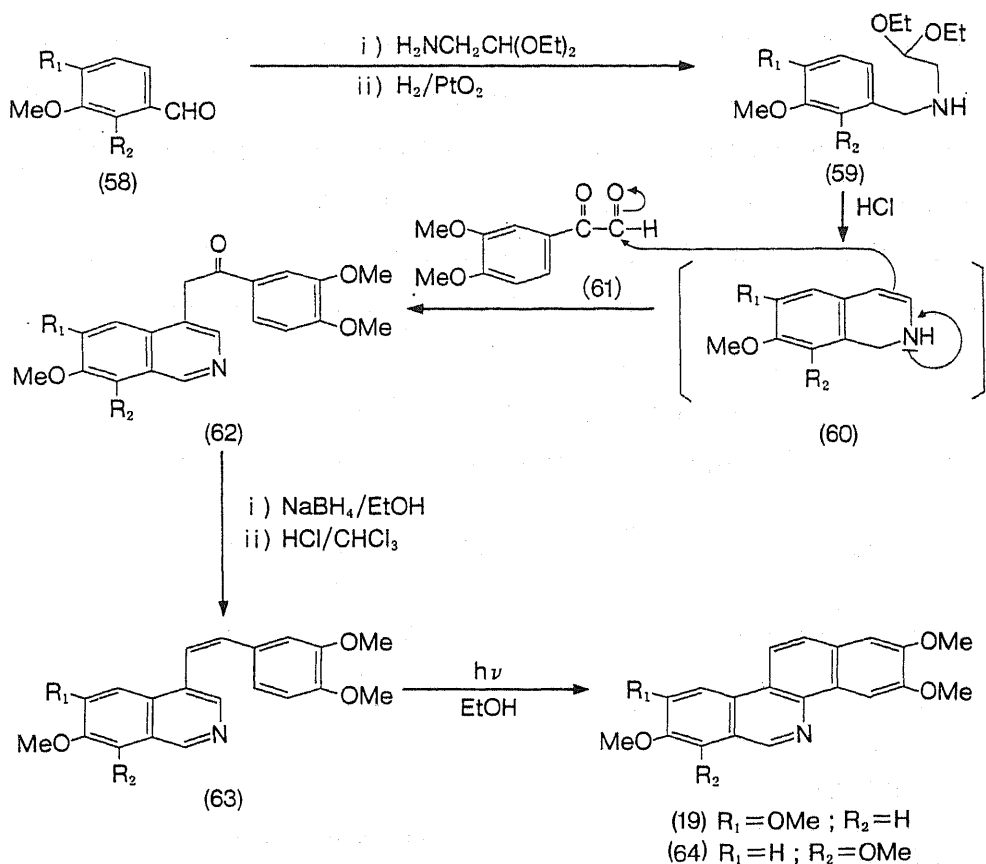


chart 9

そこで、彼ら²⁹⁾は、若干の工程改良を行なって、Pomeranz-Fritsch 法にて合成した 1, 2-dihydroisoquinoline 誘導体(65)と glyoxylic acid(66)の縮合反応を行ない、

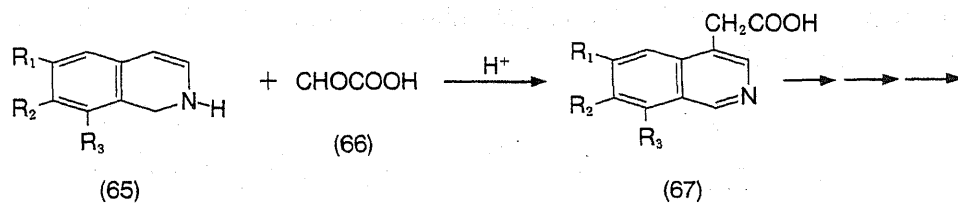
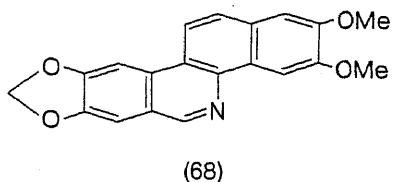


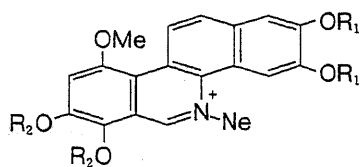
chart 10

4-isoquinolylacetic acid(67)とし、(chart 10)以下 Abramovitch ら²⁷⁾の方法(chart 8)に従って、oxyavicine(27)、nitidine 誘導体(19, 68)を合成するとともに sanguinarine(3)の合成も行なった。

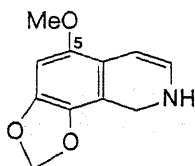


著者の属する研究室³⁰⁾では、この方法が、chelerythrine(2)型 alkaloid の合成法として有用であることを示した。しかしながらこの反応工程は、最終工程として第3級 benzo [c] phenanthridine 骨格を4級化する必要があるから、前述の著者の属する研究室が開発した新4級化の方法²⁶⁾を組み合わせなければならないものであった。

さらに、著者の属する研究室では、この Dyke ら²⁹⁾の合成法を、chelirubine(69)に代表される2,3,7,8,10位に酸素官能基を持った benzo [c] phenanthridine 型 alkaloid [O₅型 benzo [c] phenanthridine 型 alkaloid (69~72)] の合成に適用することを目的として、dihydroisoquinoline 体(73)を合成し、glyoxylic acid(66)との反応を試みたが反応は進行しなかった。³¹⁾ この反応が進行しない理由は、5位に存在する alkoxy



- (69) 2 R₁ = 2 R₂ = CH₂
 (70) 2 R₁ = CH₂, R₂ = Me
 (71) R₁ = Me, 2 R₂ = CH₂
 (72) R₁ = R₂ = Me



(73)

基の peri 位効果であることが確認されている。この点が本法の limitation と言える。

第4節 Azomethine 型化合物の Benzyne 反応による閉環反応

Kessar ら³²⁾は、多環状複素環化合物の研究途上、azomethine 体(74)を出発原料とし、benzyne を作り分子内閉環反応を行なえば、phenanthridine 核(75)を合成出来ることを報告した。(chart 11)

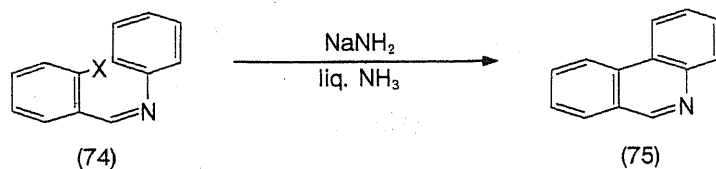


chart 11

さらに、1974年には、2-bromobenzaldehyde 誘導体(76)と6,7-methylenedioxy-naphthylamine(77)を縮合して得られる azomethine 誘導体(78)にこの方法を適用して、benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の合成を試み、chelerythrine³³⁾(2)を合成した。(chart 12)また、彼らは、文献³³⁾上この方法は、chelerythrine(2)型 alkaloid の合成法には適するが、nitidine(4)型 alkaloid の合成には不適當である旨記載している。残念ながら、彼らの報告は、速報^{33a)}および彼等自身の書いた review^{33b)}のみであるために、各工程の収率等の詳細については不明である。

なお、後述のように、本法は、Stermitz ら^{25,34)}によって nitidine(4)型 alkaloid に属し、強い抗腫瘍性を示す fagaronine(6)の合成に用いられ、比較的良好な結果を与えていることを附記しておく。

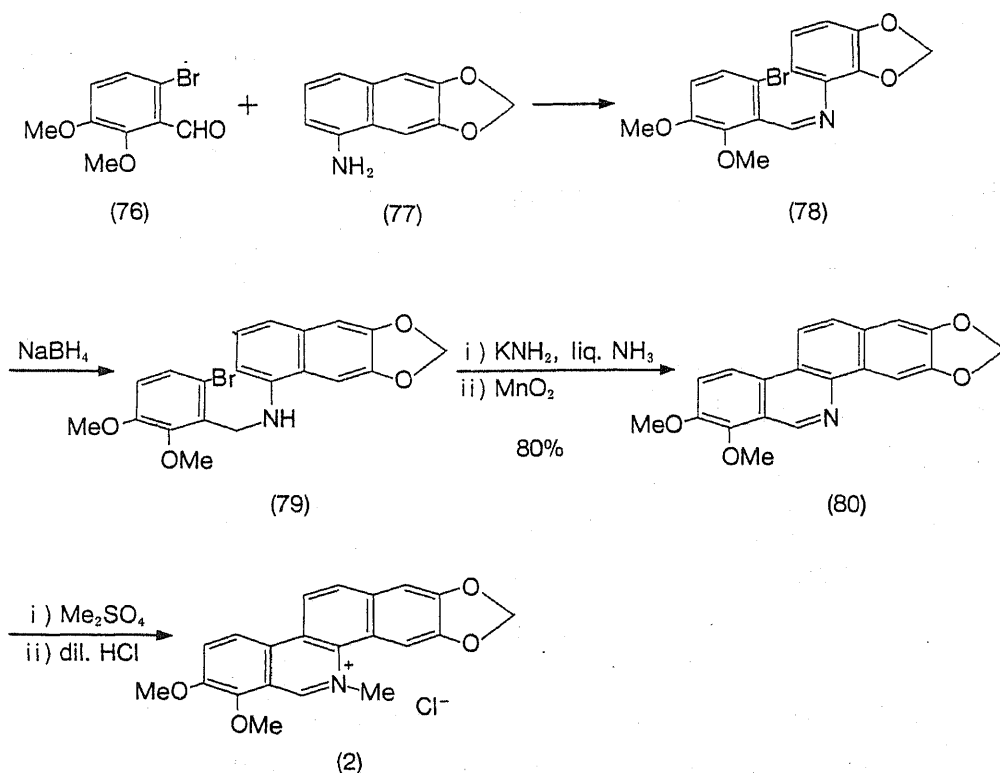


chart 12

第5節 光閉環反応を用いた合成法

Kessar ら³⁵⁾は、上記の benzyne を用いる閉環反応に引き続いて *O*-bromobenzoyl chloride 誘導体 (81) と 6,7-methylenedioxy-1-naphthylamine (77) より得られる amide 体 (82) の光閉環反応を行ない、lactam 体 (83) を得た。ついでこの lactam 体 (83) を lithium aluminium hydride (LiAlH₄) にて還元して、第3級 benzo[*c*]phenanthridine 体 (84) とし、続いて4級化を行なって、nitidine (4) および avicine (5) の合成に成功した。(chart 13)

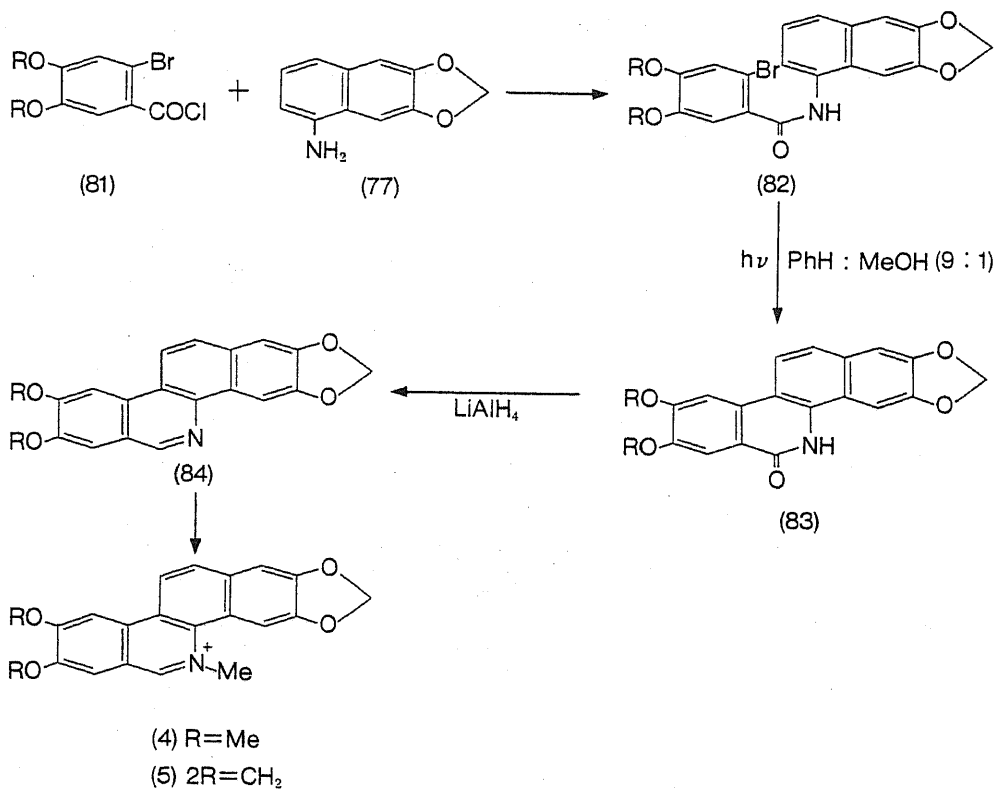


chart 13

その後、彼ら³⁶⁾は、O₅型 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid に属する chelilutine (70) および sanguilutine (72) の合成を試みているが、その報告中、つぎのような記載を行なっている。

第2章第3節において略述したように、1968年に Dyke ら²⁸⁾は、quinoline 核の 6,7 位ならびに benzene 核の 3,4 位に methoxy 基を持つ *trans*-stilbene 体³⁷⁾ (85) は光閉環反応を起して nitidine (4) 型の第3級 benzo[*c*]phenanthridine 体 (19) を与える。

(chart 14) しかし, isoquinoline 核の 6, 7 位に methoxy 基を持ち, benzene 核上の 3, 4 位に methylenedioxy 基を持つ *trans*-stilbene³⁸⁾ (86) や benzene 核上の 3, 4 位には methoxy 基が存在するが, isoquinoline 核上の methoxy 基の置換位置が 7, 8 位に変わった *trans*-stilbene³⁸⁾ (87) では光閉環を起さないと報告している。(chart 15) 以上の事実から本法が chelilutine (70) および sanguilutine (72) の合成には不適当であろうと結論した。

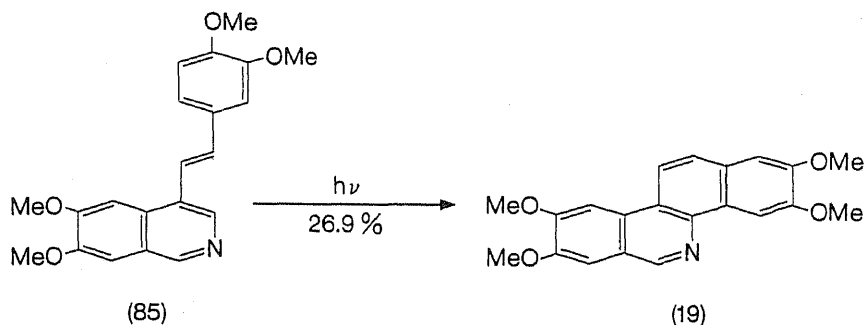


chart 14

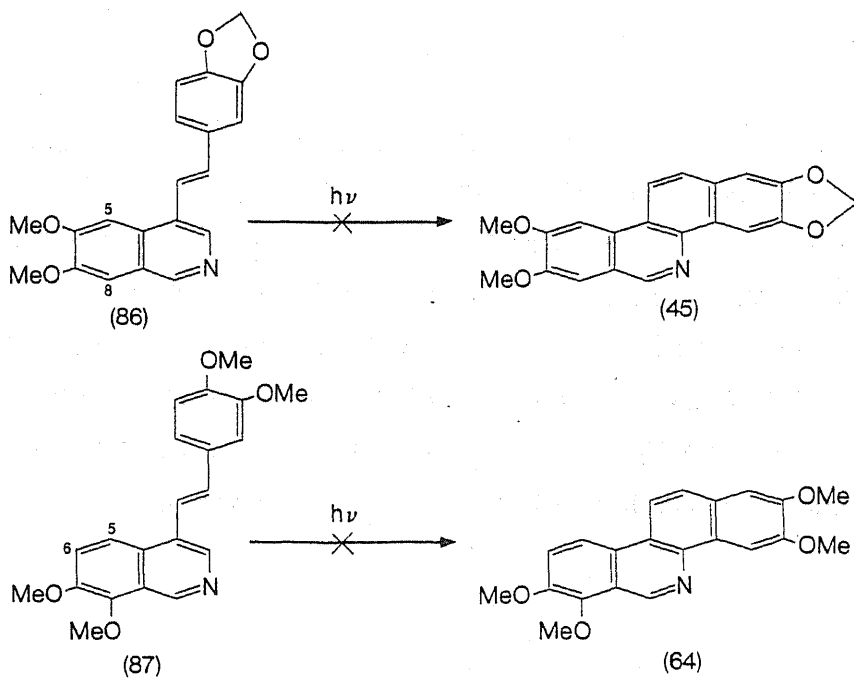


chart 15

さらに、Kessar ら³³⁾自身が開発した benzyne 法は、chelilutine (70) および sanguilutine (72) の合成の場合には benzoyl chloride 体 (88) に存在する bromo 原子の両隣りには水素が存在しないので適用出来ないという欠点がある。

彼らは、さらに、amide 体 (89) の光閉環反応を試みて、この amide 体 (89) は閉環しないことを認めた。(chart 16)

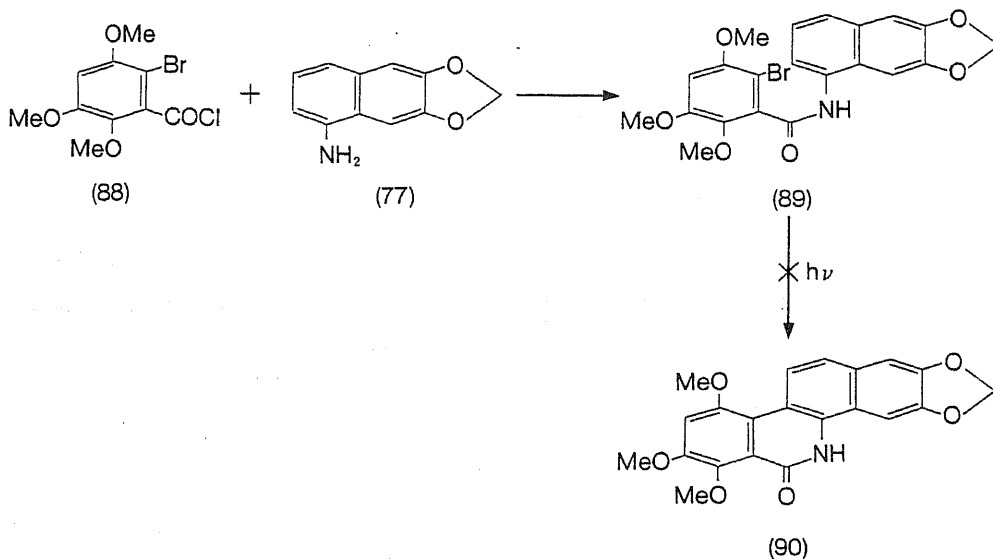


chart 16

ついで、chart 17に示した合成法で合成した amine 体³⁹⁾(91)の光閉環反応を行ない、benzo[*c*]phenanthridine 誘導体 [(70)および(72)]を得ている。

この Kessar らの研究が行なわれていた時期には、O₅型 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の合成法は全く確立されていなかった。例えば、Robinson 法は後述の理由により適用出来ず、前節に述べた Dyke らの行なった dihydroisoquinoline 法も、5位に酸素官能基があるために limitation を越えていたのである。以上の理由から Kessar らの amine 体(91)の光閉環反応は、原料合成に難点のあるものの O₅型 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の化学に大いに寄与したものであった。

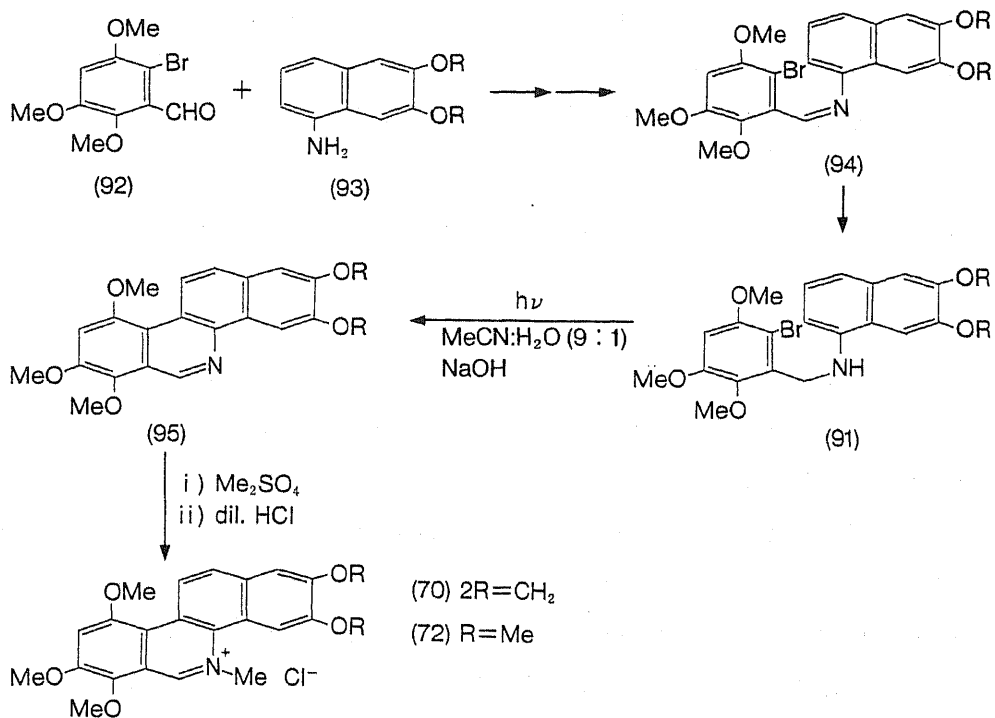
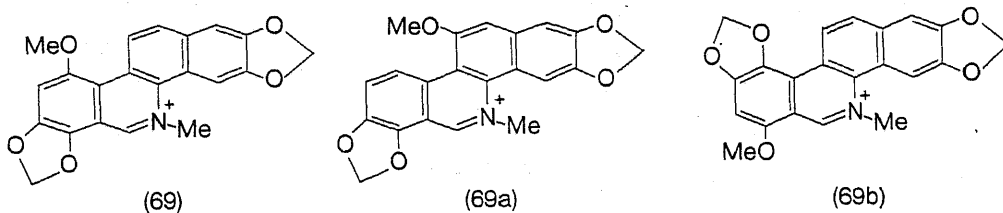


chart 17

第 6 節 Enamide の光閉環による合成

前述で述べたようにケシ科植物からは、O₅型 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid が 4 個 [chelirubine^{40a}) (69), chelilutine^{40a}) (70), sanguirubine^{40b}) (71), sanguilutine^{40b}) (72)] 単離されていた。このうち、chelirubine (69) の構造については、生合成の機構や、核磁気共鳴スペクトル (NMR) の解析から 69a 式^{41a}) および 69b 式^{41b}) が提出されていた。



著者の属する研究室では、この推定構造式に疑念を抱き、他の構造式(69)を提出し、この構造を持つ化合物を合成して、chelirubine(69)の構造を決定することを目的として、Robinson法ならびにDyke法を用いて合成を試みたが、これらの試みはすべて失敗した。

一方、二宮ら⁴²⁾は、chart 18に示すように1-tetralone(97)、methylamine, benzoyl chlorideから合成されるenamide(99)の光閉環反応を行なって、benzo[*c*]phenanthridone(101)を合成した。

著者の属する研究室⁴³⁾では、この二宮らのenamide光閉環法に着目し、2-methoxy-4,5-methylenedioxybenzoyl chloride(103)を用いてchart 19に示す方法によりenamide体(104)を合成し、このenamide(104)の閉環反応を行なった。しかしながら、本反応では予期したlactam体(105)は得られず、閉環がmethoxy基が存在するortho位に進行し、脱methanol(MeOH)反応が起ったlactam体(106)が得られた。このlactam体(106)は、さらに脱水素反応を行なえば、oxyavicine(27)を与える。換言すれば、この方法によれば、8,9位に酸素官能基を持つalkaloidのregiospecificな合成法として使用出来ることを示して居り、出発原料として2位にmethoxy基を持たないものを使用したchart 19に示した原法(path A)や酸化剤(I₂)存在下に光閉環反応を行なう方法(path B)よりも優れた方法であることを示した。

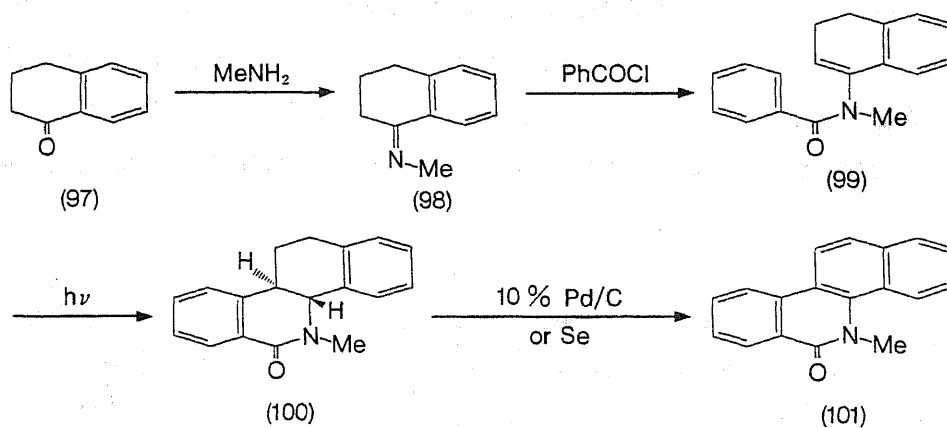


chart 18

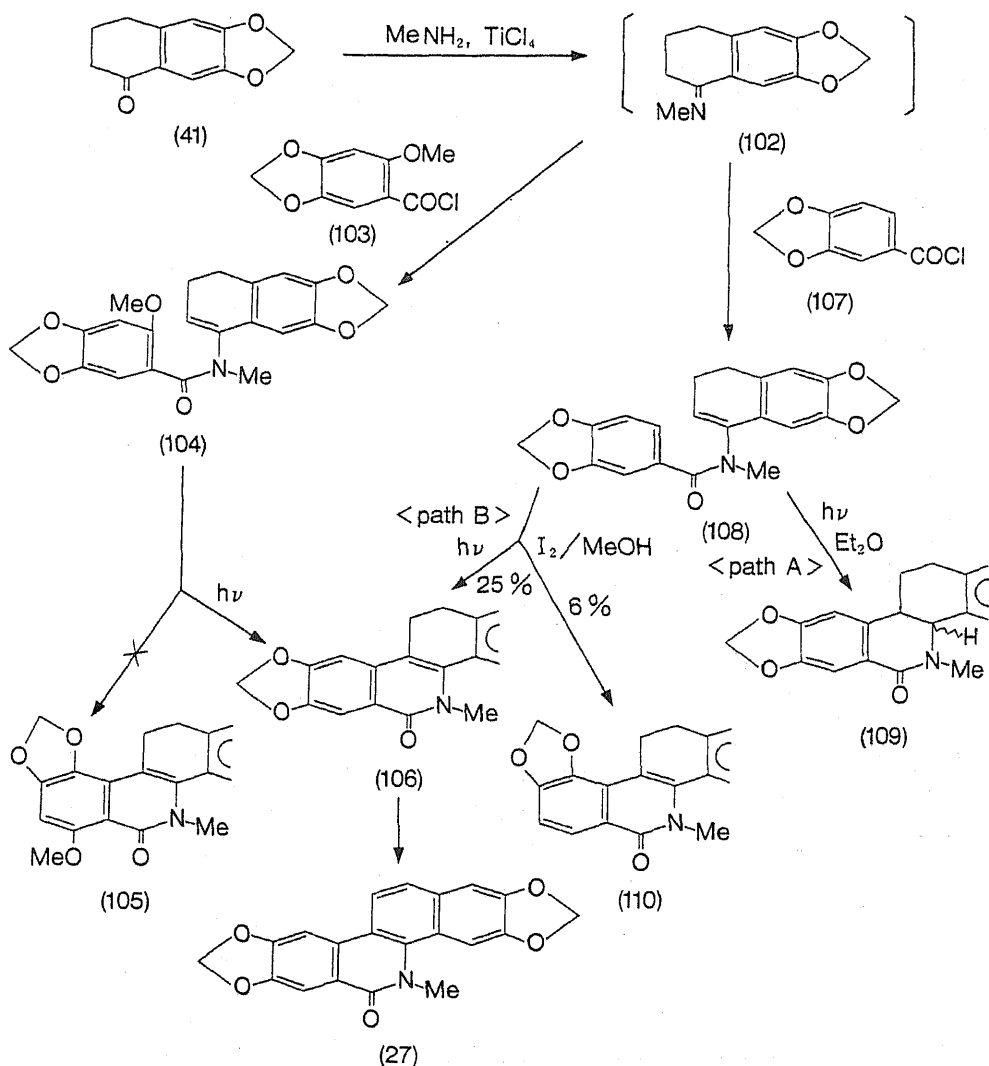


chart 19

以上の結果から, chart 20 に示す方法に従って 2,3-dimethoxy-5,6-methylenedioxybenzoic acid (115) を合成し, これに上記の方法を適用して, oxy 体 (119) を合成した. この oxy 体 (119) は天然の chelirubine (69) より得られる oxychelirubine と完全に一致したので, chelirubine (69) の構造は, 著者の属する研究室が提出した構造が正しいものであることが証明された⁴⁴⁾.

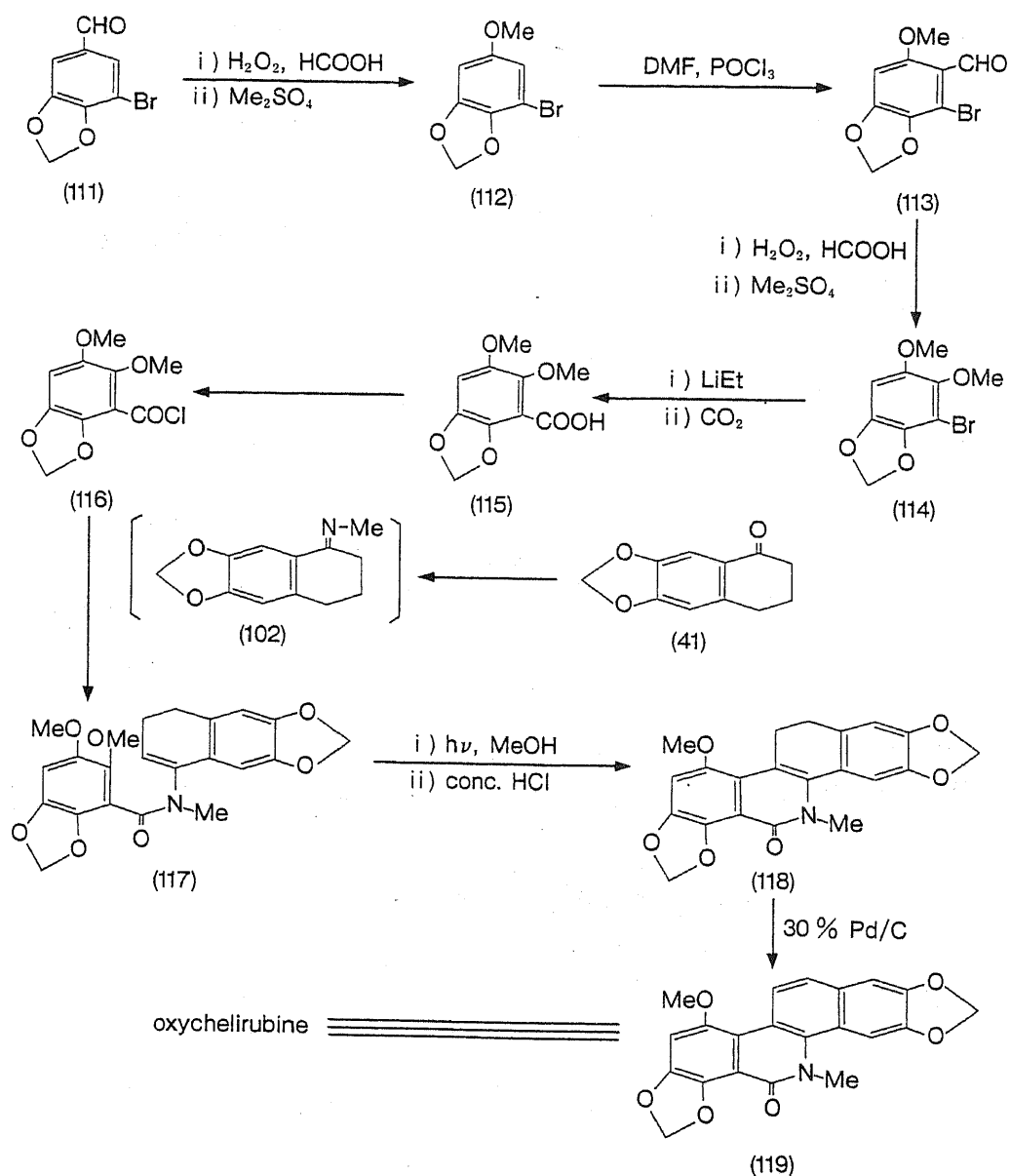


chart 20

第7節 Cushman らによる Homophthalic Acid 誘導体を用いた Nitidine (4) の合成

前節までに、benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の一般的合成法として適用可能と考えられる合成法について略述したが、1971年に Wall ら⁸⁾が nitidine (4) の抗腫瘍性について報告して以来、多くの研究者が nitidine (4) そのものの合成法を報告してい

る。例えば Cushman ら⁴⁵⁾は homophthalic acid 誘導体(120)を出発原料として nitidine (4)の合成を行なっているが、これらは、特殊な原料から出発しているため、benzo-[c]phenanthridine 型 alkaloid の一般的合成法としては使用出来ないと思われるので、chart 21に示すにとどめる。

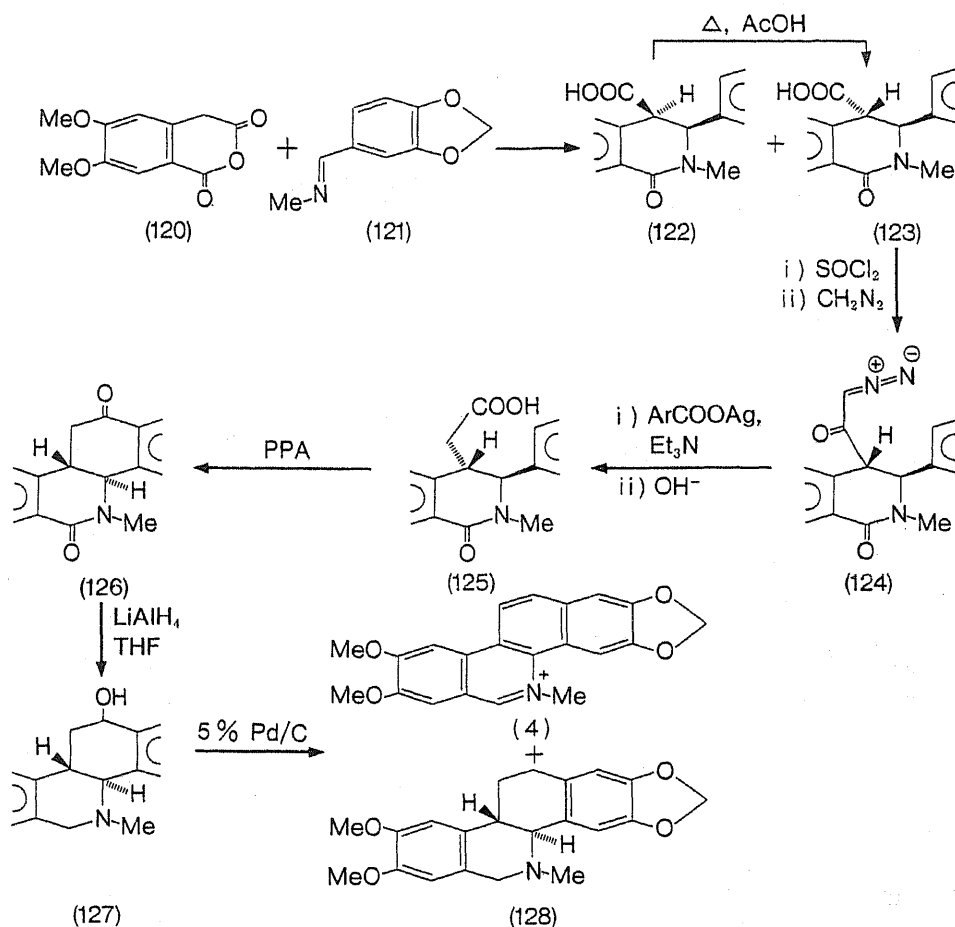


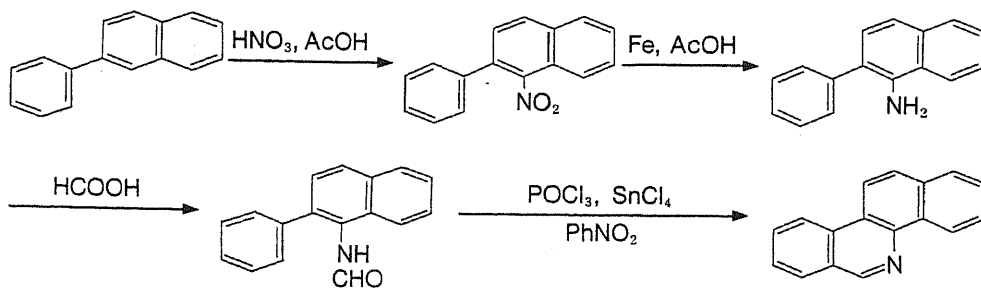
chart 21

第 8 節 その他の Benzo[c]phenanthridine 核の合成

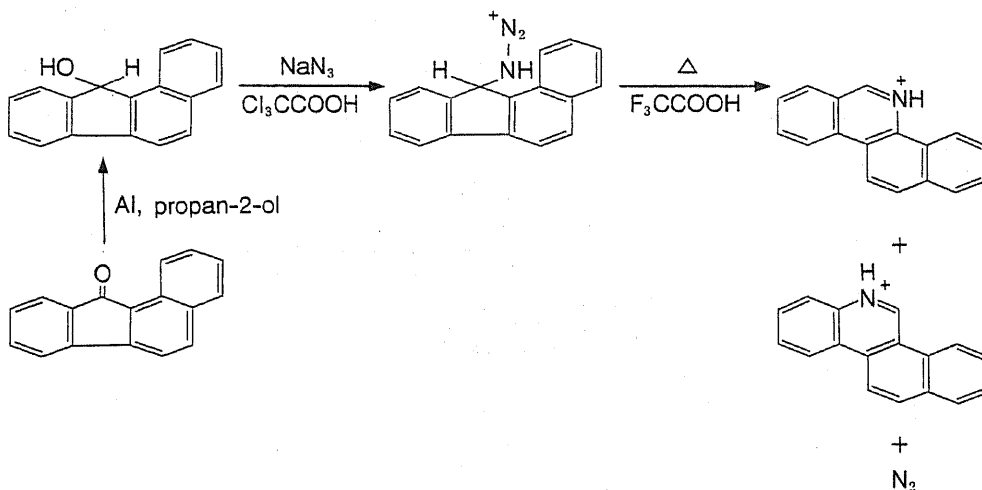
前節までに、完全に芳香化した benzo[c]phenanthridine 骨格の合成法のうち、天然産の alkaloid の合成法として適用可能と思われるものについて記述した。しかしながら、基本骨格である benzo[c]phenanthridine の核合成を中心として、そのままで

は、天然産の alkaloid の合成に適用出来ないと考えられるいくつかの方法が報告されている。以下に、これらをまとめておく。

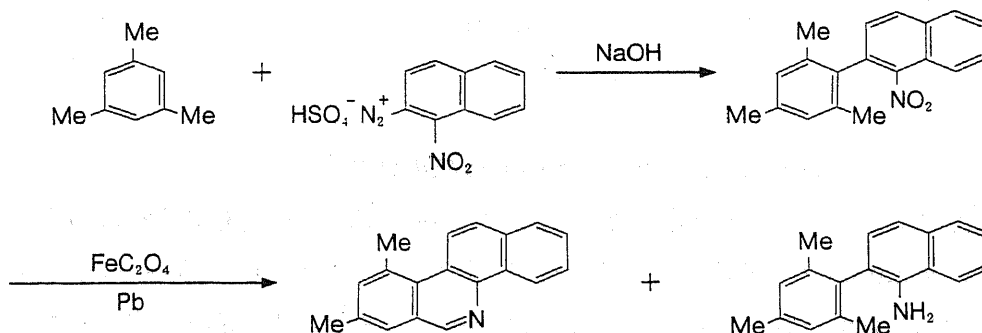
1) Whaley ら⁴⁶⁾(1954)



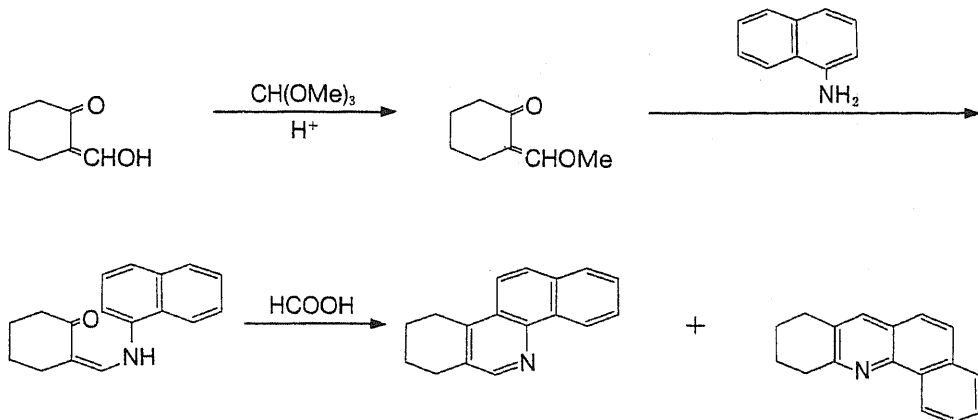
2) Arcus ら⁴⁷⁾(1957)



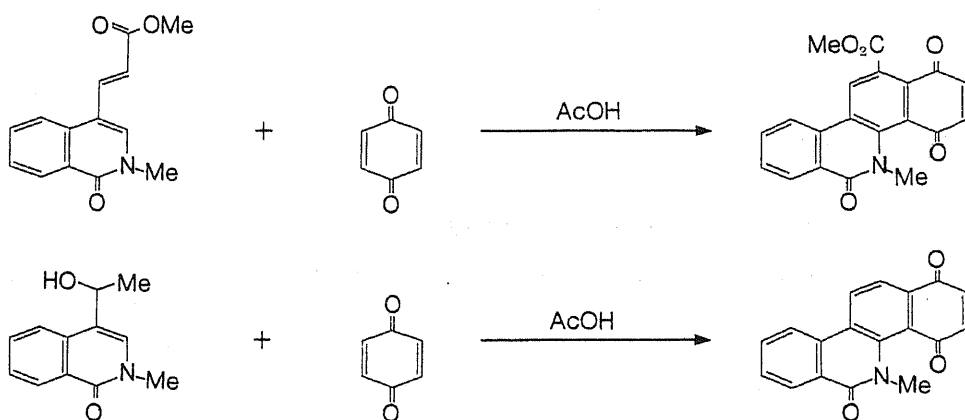
3) Abramovitch ら⁴⁸⁾(1963)



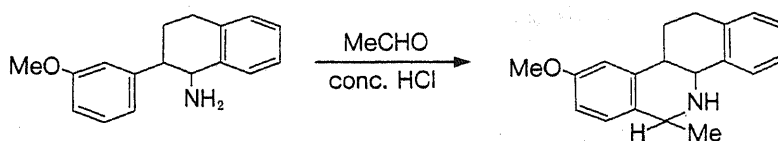
4) Hall り⁴⁹⁾



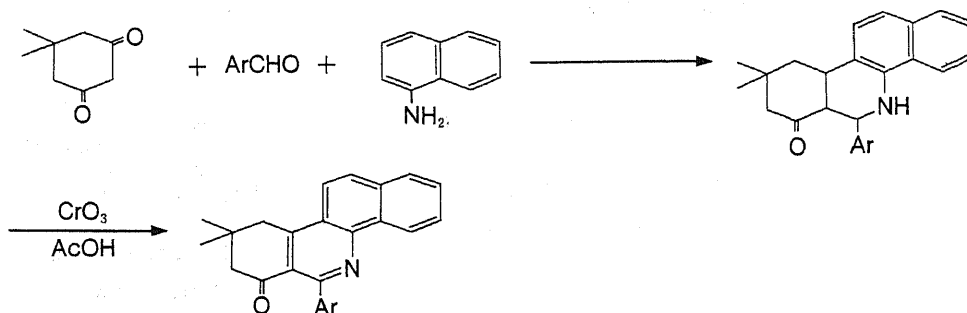
5) Dyke り⁵⁰⁾ (1970)



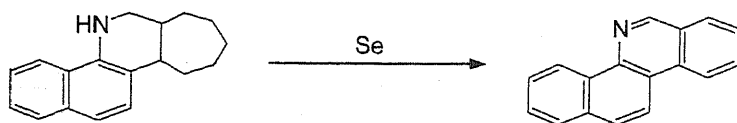
6) Kametani り⁵¹⁾ (1971)



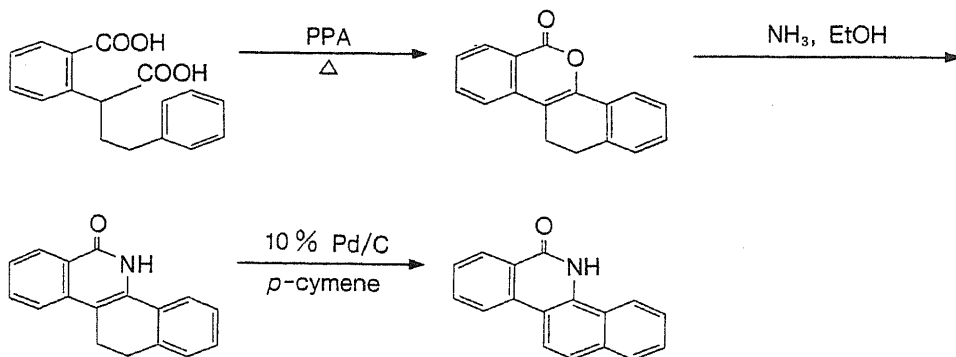
7) Lielbriedis り⁵²⁾ (1971)



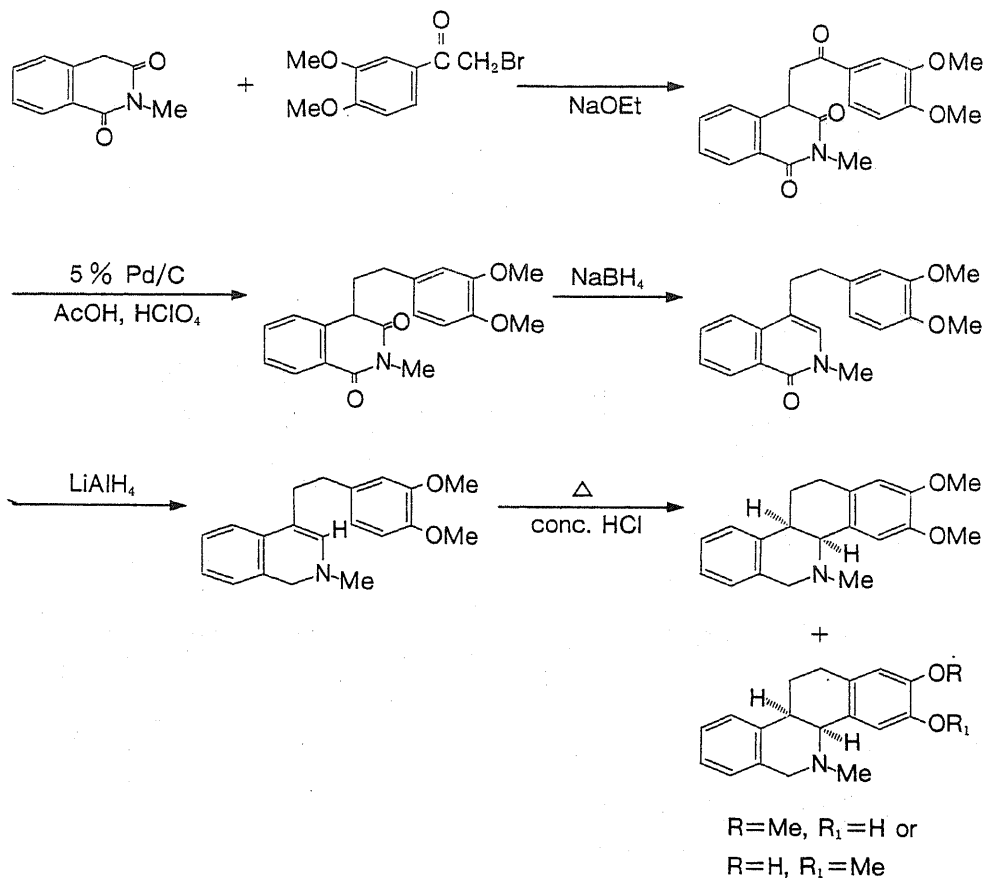
8) Bhargava *et al.*⁵³ (1972)



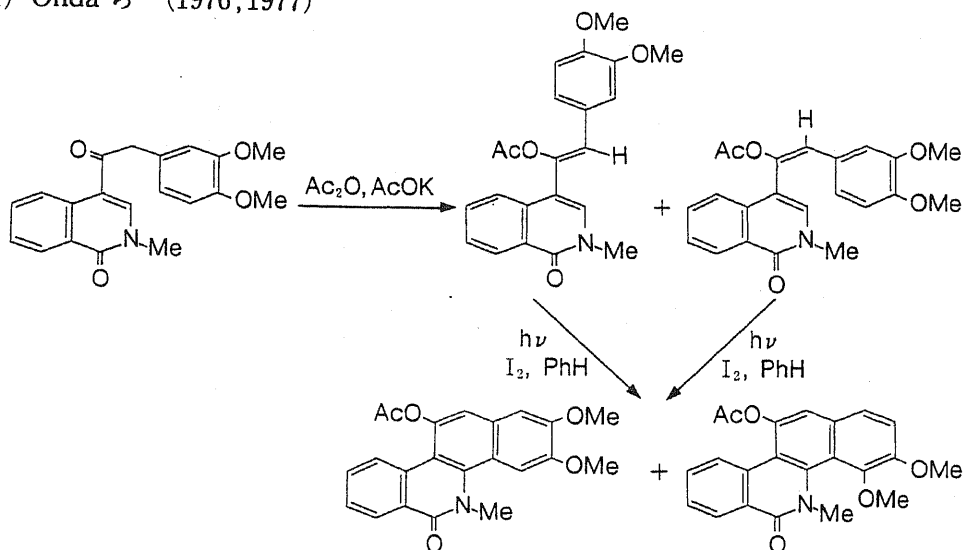
9) Chatterjea *et al.*⁵⁴ (1974)



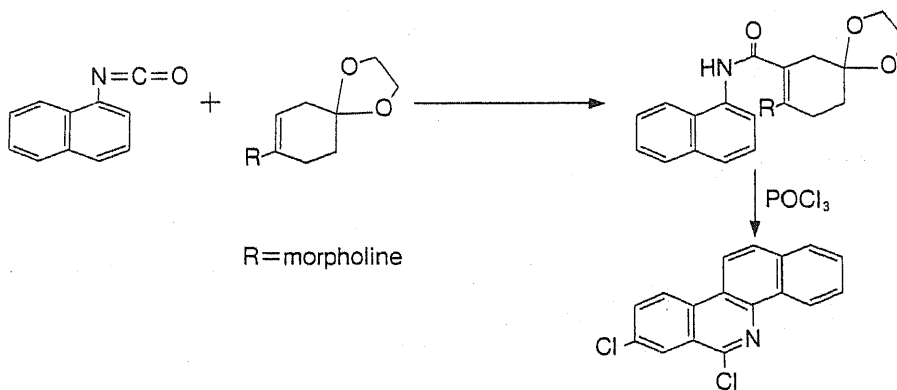
10) Iida *et al.*⁵⁵ (1976)



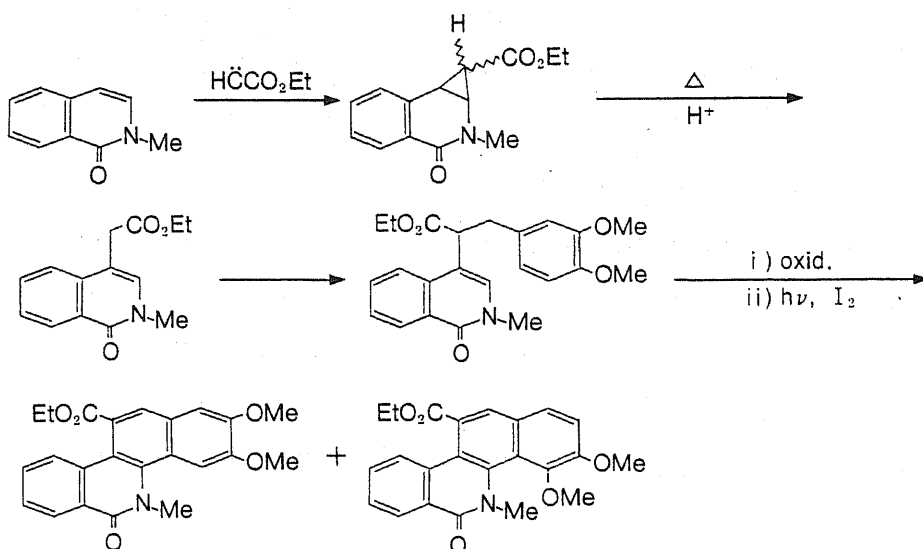
11) Onda ら⁵⁶⁾(1976,1977)



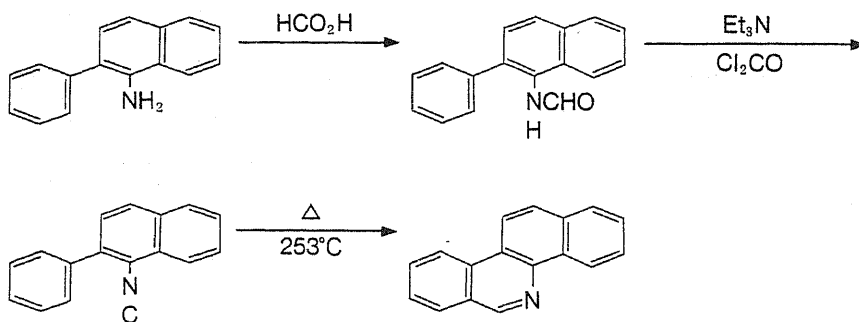
12) Sharma ら⁵⁷⁾(1977)



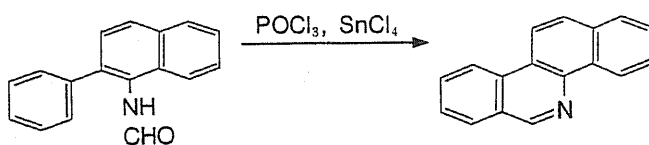
13) Pandit ら⁵⁸⁾(1977)



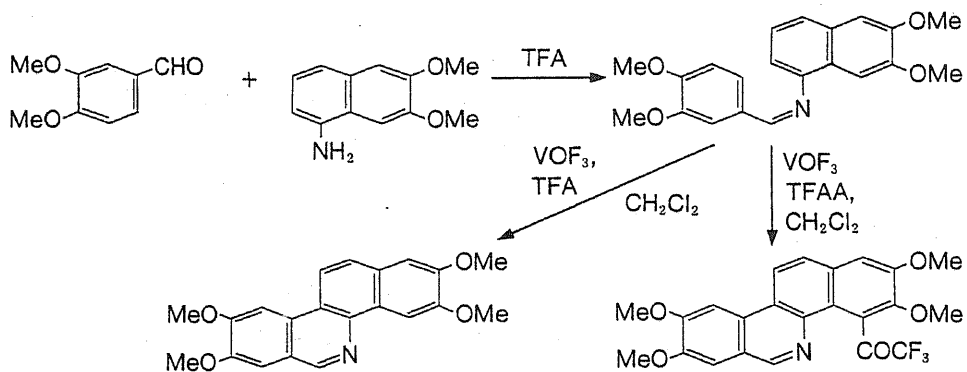
14) Boyer *et al.*⁵⁹⁾ (1977, 1979)



15) Boyer *et al.*⁶⁰⁾ (1978)



16) Quante *et al.*⁶¹⁾ (1979)

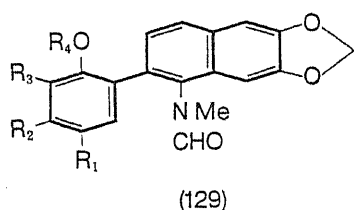


TFA : trifluoroacetic acid

TFAA : trifluoroacetic anhydride

第3章 非フェノール性 Benzo [c] phenanthridine 型 Alkaloid の一般的合成法

著者の属する研究室では、台湾産ツルザンショウ, *X. cuspidatum* Champ. (*F. cuspidata* Engl.), 小笠原諸島産イワザンショウ, *X. arnottianum* Max., 台湾産ネワタノキ, *X. integrifoliolum* (Merr.) Merr. (*F. integrifoliola* Merr.), より arnottianamide (130) や isoarnottianamide (131) を代表とする数種の新 amide alkaloid を単離し、これらの構造が一般式 (129) で表わされることを示した。



(130) $R_1=R_4=H, R_2=R_3=OMe$

(131) $R_1=R_2=OMe, R_3=R_4=H$

(132) $R_1=R_2=OMe, R_3=H, R_4=Me$

一方、第2章に記述したように Robinson 法の改良を試み、nitidine (4) 型 alkaloid の合成には一応の成果を得ていた。さらに、この Robinson 法を用いて、 O_5 型 benzo [c] -phenanthridine 型 alkaloid である chelirubine (69) の合成をも試みていたが、中間体の *N*-formyl 体 (133) の Bischler-Napieralski 反応では閉環が起らず、formamide (H_2NCHO) 分子の β -elimination が起った stilbene 体 (135) となり、これが空気酸化を受けた naphthalene 体 (136) のみを与えることを示した。(chart 22) その結果、Robinson 法の原法 (chart 1) では、*N*-formyl 体 (17) の Bischler-Napieralski 反応は、反応部位の para 位に酸素官能基が存在しない限り閉環は進行しないと言う致命的な欠陥のあることを見出していた。

一方、前述の isoarnottianamide (131) の *O*-methyl 体 (132) は、この *N*-formyl 体 (133) の完全に芳香化したものに対応する。この事実は *O*-methyl isoarnottianamide (132) に対して Bischler-Napieralski 反応を行なう時には、脂環上に *N*-formyl 基を持つ *N*-formyl 体 (133) の閉環に比較して次の利点があると推定出来る。

1) *O*-Methyl isoarnottianamide (132) においては、*N*-formyl (133) の場合とは異なって、formamide 基の β 位に水素が存在しないため、 H_2NCHO 分子の β -elimination が起らない。

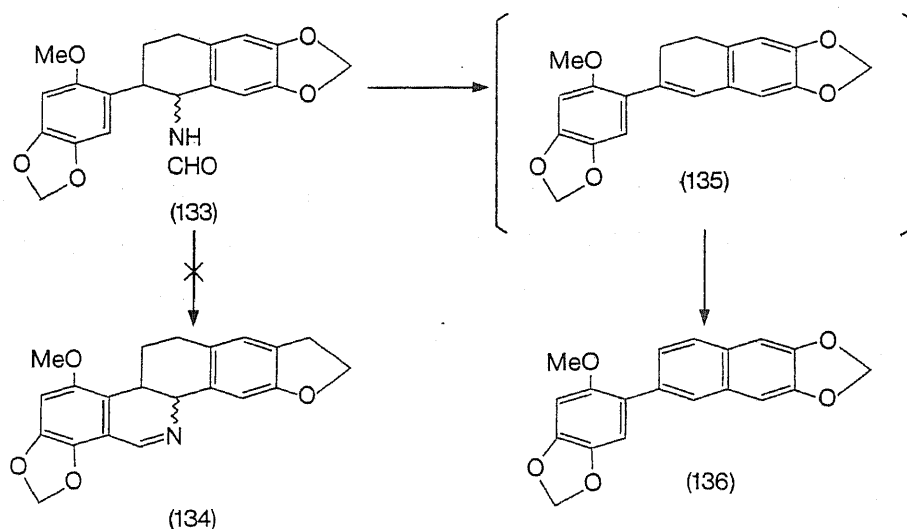


chart 22

2) *O*-Methyl isoarnottianamide (132) については naphthalene 母核の 2 位に存在する aryl 基は, naphthalene 母核と共役するために同一平面上にあると考えられる。さらに *N*-methylformamide 基と methoxy 基とは立体的に互いに反発すると考えられ, *s-trans* 配置が優位であると予想出来る。換言すれば, 反応中心である aryl 基の空位の ortho 位と naphthalene 母核の *N*-methylformamide 基とは非常に接近しているものと推定出来るから, 閉環反応が容易に起ると予想出来る。

3) *N*-Formyl 体 (133) の Bischler-Napieralski 反応における反応活性種は $-N=CHOP(O)Cl_2$ であるのに反して, *O*-methyl isoarnottianamide (132) の場合には, $-N^+(Me)=CHOP(O)Cl_2$ となり, その結果反応種の electrophilicity はより強いと期待される。

4) 第 2 章に記述したように, 第 3 級 benzo [*c*] phenanthridine 核の窒素の 4 級塩への alkyl 化は, 困難であるが, *O*-methyl isoarnottianamide (132) の Bischler-Napieralski 反応では, 直接第 4 級 benzo [*c*] phenanthridinium 骨格を合成することが出来る。

以上の観点から, 著者の属する研究グループ⁸²⁾では, *O*-methyl isoarnottianamide (132) の Bischler-Napieralski 反応を試み, chelilutine (70) の合成に成功した。この結果は, 合成法が既に確立している 2-aryl-1-tetralone 体 (140) より *O*-methyl isoarnottianamide (132) で代表される新 amide alkaloid (129) の *O*-methyl 体を合成

する経路を確立すれば、第4級 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の一般合成法を確立することが出来ることになる。このようにして、著者の属する研究グループでは、chart 23に示した方法に従って、新 amide alkaloid (129) の *O*-methyl 体の合成ならびにその Bischler-Napieralski 反応を試みて、多数の天然産および非天然産の第4級 benzo[*c*]phenanthridine alkaloid を合成し、この方法が本型 alkaloid の合成に広い適用範囲のあることを示した。

なお、本法による nitidine⁶³⁾(4) に関する合成収率を他の研究グループが行なったものと比較すると Table I に示す通りであり、合成収率もまた既知の合成法よりも優れたものであった。

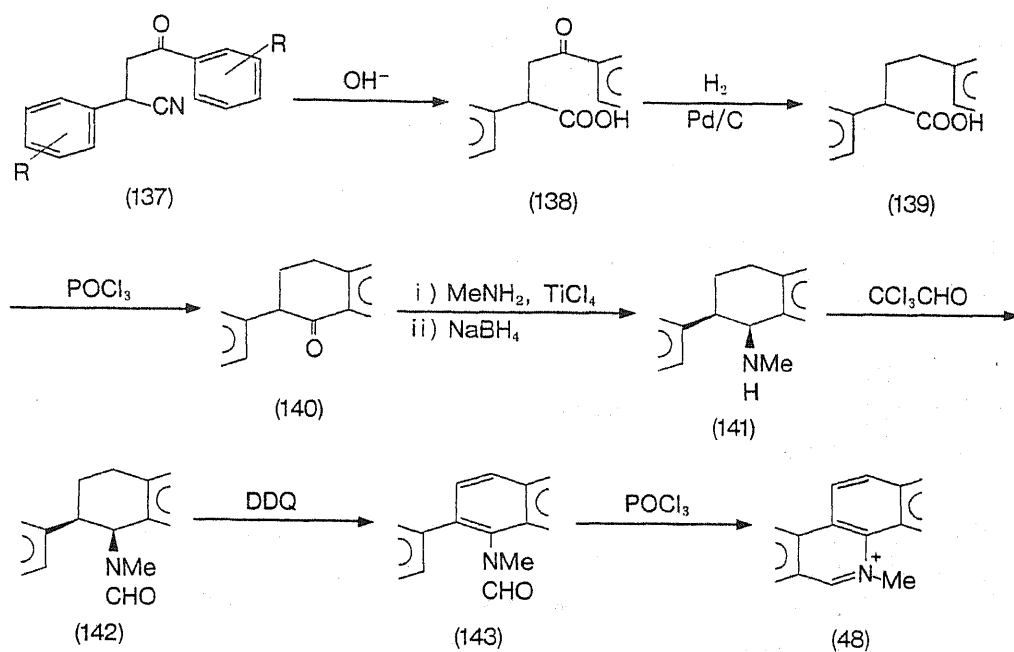
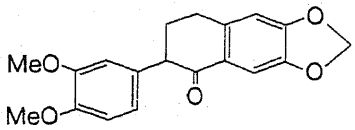
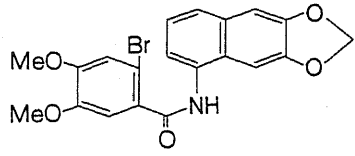
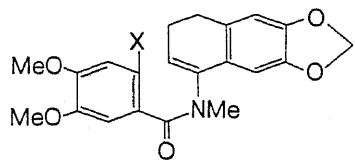
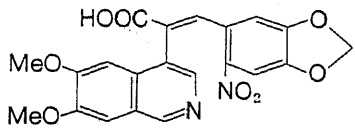
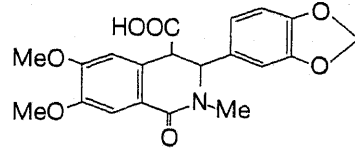
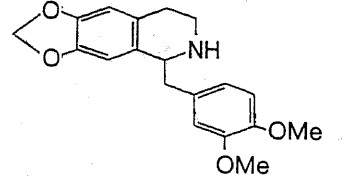


chart 23

Table I Overall Yields of Nitidine (4) Obtained by Various Methods

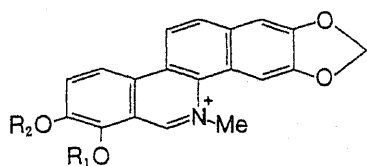
Starting material	Research gr.	Yield(%)	Ref.
	Our result	69.3	63
	Arthur <i>et al.</i>	18.4	17
	Gopinath <i>et al.</i>	10.2	18
	Kametani <i>et al.</i>	5.0	24
	Zee-Cheng <i>et al.</i>	23.9	20
	Kessar <i>et al.</i>	—	35
	Begley <i>et al.</i>	14.0	64
	X = H { Ninomiya <i>et al.</i> Ishii ^{a)} <i>et al.</i>	7.3	42
	X = OMe { Ninomiya <i>et al.</i> Ishii ^{a)} <i>et al.</i>	16.3	43
	Dyke <i>et al.</i> (Ishii ^{a)}) <i>et al.</i>	7.8	29c
	Cushman <i>et al.</i>	11.3	45
	Hanaoka <i>et al.</i>	8.0	65

a) The yield was calculated by application of our method to synthetic normitidine (91).

第4章 現在までのフェノール性 Benzo [c] phenanthridine 型 Alkaloid の研究概要

第1節 現在までに知られている天然産フェノール性 Benzo [c] phenanthridine 型 Alkaloid

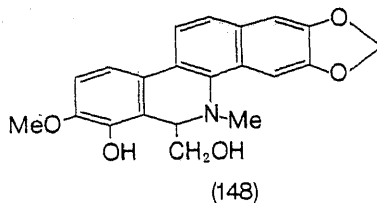
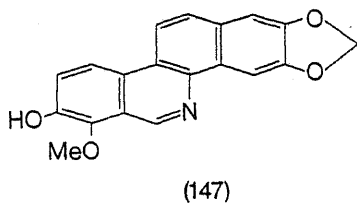
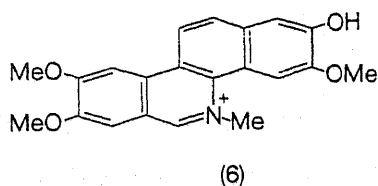
現在までに、天然から単離され、その構造が報告されたフェノール性 benzo [c]-phenanthridine 型 alkaloid としては、7, 8 - demethylenesanguinarine⁶⁶⁾(144) [*Macleaya* sp.], fagaronine¹¹⁾(6) [*F. xanthoxyloides* Lam.], fagaridine⁶⁷⁾(145) [*F. xanthoxyloides* Lam.], *N*-methyldecarinium⁶⁸⁾(146) [*Macleaya cordata* (Willd.) R. Br. (*Bocconia cordata* Willd.)], decarine⁶⁹⁾(147) [*X. decaryi* H. Perr.] および 6 - hydroxymethyl - 5, 6 - dihydrofagaridine⁷⁰⁾(148) [*X. microcarpum* Griseb.], の6種が知られていた。一方、構造未詳の alkaloid としては、6 - acetyl- des - *O* - methyl - 5, 6 - dihydrochelerythrine⁷¹⁾(149), punctatine⁷²⁾(150) および

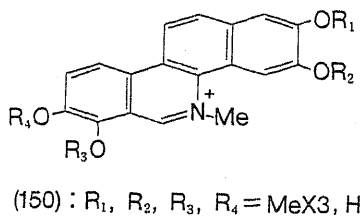
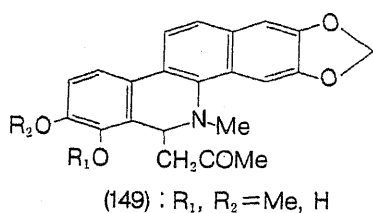


(144) $R_1=R_2=H$

(145) $R_1=H, R_2=Me$

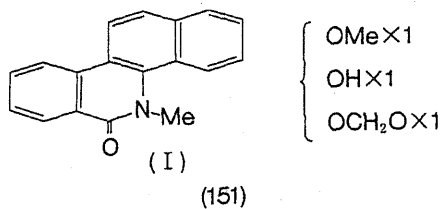
(146) $R_1=Me, R_2=H$





oxyterihanine がある。6-Acetyl-des-O-methyl-5,6-dihydrochelerythrine (149) と punctatine (150) の酸素官能基の配置は, chelerythrine (2) 型であり, 前者 (149) は, chelerythrine (2) の 2 つの methoxy 基のうちのどちらか 1 つが水酸基に変わったものであり, 後者 (150) は水酸基 1 個と 3 個の methoxy 基を持つと報告されているが, 水酸基の位置は未詳のまま残され

ている。さらに oxyterihanine (151) は, 著者ら⁷³⁾が, 台湾産テリハザンショウ, *X. nitidum* (Roxb.) DC. (*F. nitida* Roxb.), より極く微量単離した alkaloid で, 質量分析 (MS) の結果から, 5,6-dihydro-5-methyl-6-oxybenzo[*c*]phenanthridine 骨格 (I) に 1 個の methylenedioxy 基, 1 個の水酸基, ならびに 1 個の methoxy 基を持つ alkaloid であると推定されており, 各置換基の位置については未詳のまま残されていた。従って, oxyterihanine (151) の構造については, 他の既知 alkaloid を推定構造式をもつ alkaloid に誘導するか, 新たにフェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の合成法を開発して, 推定構造式の化合物を合成し, 天然品と直接比較する方法を取らざるを得ないものであった。



第2節 Stermitzらによる Fagaronine(6)の合成

前述の如く, fagaronine(6)は現在抗腫瘍性 benzo[c]phenanthridine 型 alkaloid として最も注目を集めているものである⁷⁴⁾。

1970年代の前半に, Stermitzら²⁵⁾は, 2,3-dihydroxynaphthalene(152)を dimesylate(153)とした後, 無水酢酸(Ac₂O)中硝酸(HNO₃)にて nitro 化し, 得られた反応成績体を NaOH 水溶液にて加水分解後, 直ちに Me₂SO₄を加えて methyl 化し, 2,3-dimethoxy-5-nitronaphthalene⁷⁵⁾(155)とした。この dimethoxynitro 体(155)は acetonitrile(MeCN)または MeOH に溶解し, 光照射を行なうと, 選択的に 2位の methoxy 基のみが脱 methyl 化を受けた 2-hydroxy-3-methoxy-5-nitronaphthalene(156)を取率90%で与えることを見出した。続いて, この 2-hydroxy 体(156)の水酸基を isopropyl 基で保護した後, hydrazine 存在下 EtOH 中10% Pd/C で接触還元を行なって定量的に 1-naphthylamine 体(158)を得た。さらに, 彼らはここに得られた 1-naphthylamine(158)と 2-bromoveratraldehyde(159)とを縮合して Schiff base(160)とし, Kessar 法³³⁾に従って benzyne を経て閉環を行ない, 好収率⁷⁶⁾で閉環体(161)を得た。この閉環体(161)は AcOH 中48%臭化水素酸(HBr)にて処理すれば, 脱 isopropyl 化の起った 2-hydroxy-3,8,9-trimethoxybenzo[c]-phenanthridine(162)を与えると報告している。

一方, この閉環体(161)をこの型の alkaloid の 4 級化の常法¹⁴⁾として用いられていた Me₂SO₄/PhNO₂/xylene にて処理して 4 級塩(163)と第 3 級塩基の塩類(164)の混合物を得ている。彼らはこの混合物の分離を試みて, isopropylfagaronine chloride を得ているが, 3 級塩基の塩酸塩からの分離は甚しく困難な旨を記載している。単離した isopropylfagaronine(163)chloride については HBr/AcOH にて脱 isopropyl 化を行ない, 求める fagaronine⁷⁷⁾(6)を合成した。(chart 24)

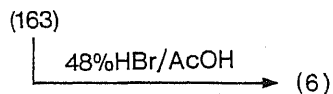
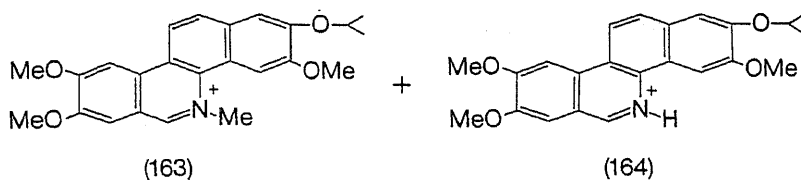
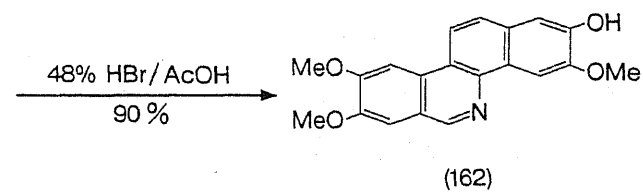
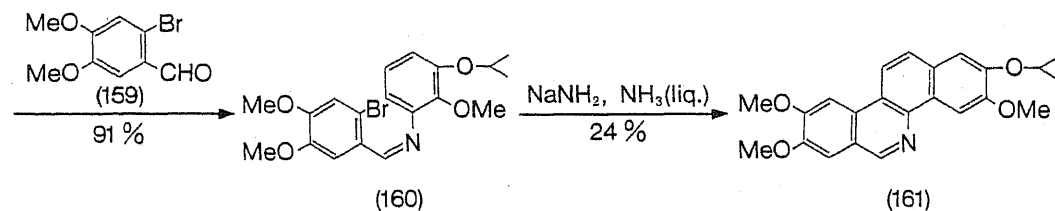
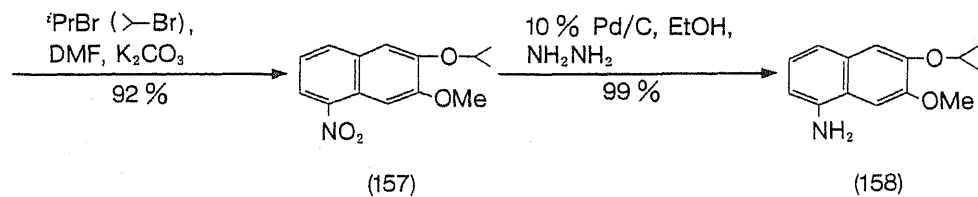
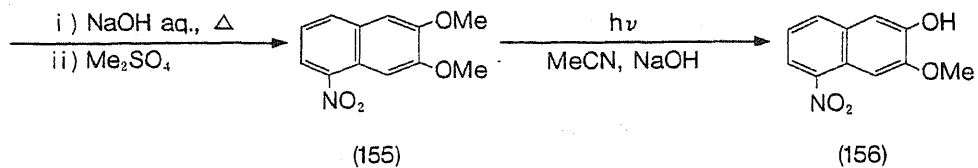
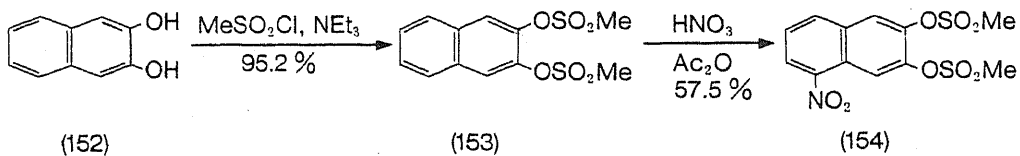


chart 24

第3節 Stermitzらによる3種のFagaronineに関する異性体の合成

Stermitzら³⁴⁾は、48% HBr/AcOH を用いて 2, 3-dimethoxy-5-nitronaphthalene (155) の部分的脱methyl化を試みているが、その際 fagaronine (6) 合成に必要な 2-hydroxy-3-methoxy-5-nitronaphthalene (156) は8%程度しか得られず、異性体の 3-hydroxy-2-methoxy-5-nitronaphthalene (165) が20%の収率で得られると報告している。彼ら²⁵⁾はこの 3-hydroxy-5-nitro 体(165)を isopropyl 化した後還元して *O*-isopropyl naphthylamine (167) を合成し、これと 2-bromo-veratraldehyde (159) を縮合させた後、前述の fagaronine (6) を合成した合成経路に従って、fagaronine の 3-hydroxy 異性体(168)を合成している。

また、別途に、彼ら²⁵⁾は、自ら合成した 2-bromo-4-isopropoxy-5-methoxybenzaldehyde (169) と 2-bromo-5-isopropoxy-4-methoxybenzaldehyde (170) を 2, 3-dimethoxy-5-nitronaphthalene (155) から誘導した 6, 7-dimethoxy-1-naphthylamine (171) と反応させた後、同様の合成経路にて、fagaronine (6) の 9-hydroxy および 8-hydroxy 異性体(172および173)を合成した。(chart 25)

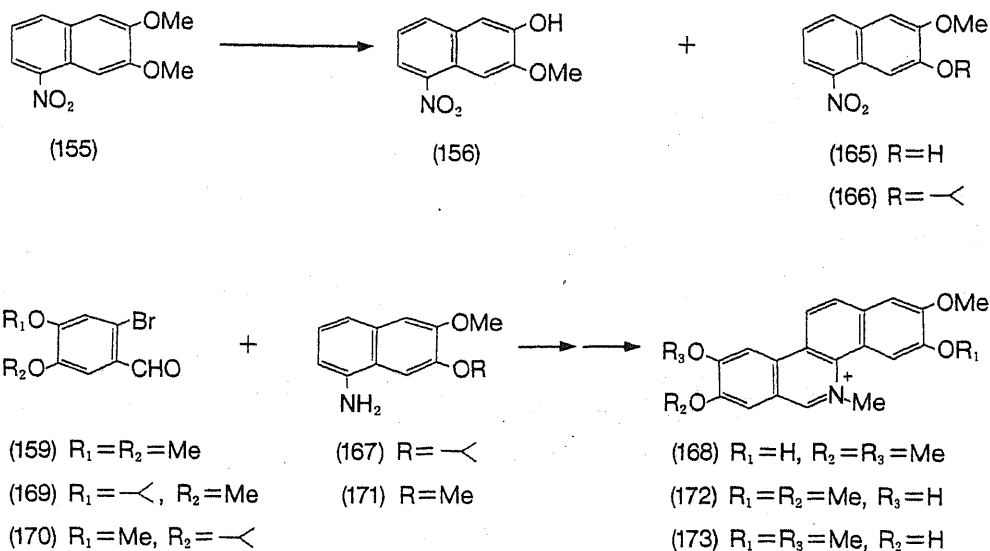


chart 25

第4節 光閉環反応を用いた Des-N-methylfagarone(162)の合成

二宮ら⁷⁸⁾は、2-hydroxy-3-methoxy-5-nitronaphthalene(156)を acetyl 化後、触媒として Raney Ni を用いて接触還元を行なって、対応する naphthylamine 体(175)を合成し、これと 2-bromo-4,5-dimethoxybenzoyl chloride(176)とにより amide 体(177)を合成し、これを光閉環に付した後、五塩化リンにて処理して、6-chloro 誘導体とし、ついで 40% Pd/C にて脱ハロゲン化し、最後に potassium hydroxide にて加水分解して des-N-methylfagarone(162)を合成している。

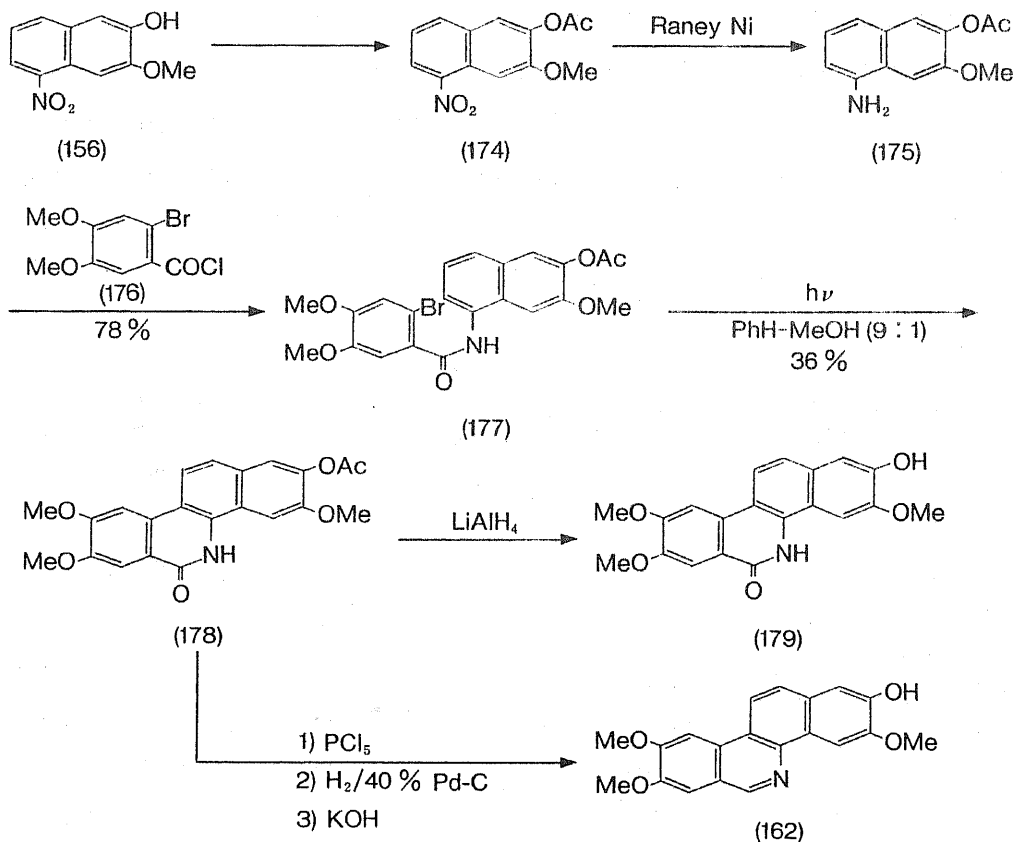


chart 26

第5章 フェノール性 Benzo[*c*]phenanthridine 型 Alkaloid の一般的合成法を確立するための基本方針とその予備実験

第3章に記載したように、非フェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の一般的合成法は、一応確立されたものと考えられる。一般に、非フェノール性 alkaloid の合成法が確立すれば、フェノール性 alkaloid の合成については、目的とする alkaloid のフェノールの部位を適当な保護基によって保護し、非フェノール性 alkaloid の合成経路に従って合成した後、脱保護基反応を行なえばよい。しかしながら、第3章に詳述した著者の属する研究室の方法 (chart 23) は、途中 keto acid (138) の接触還元による加水素分解や、その反応成績体である methylene acid (139) の phosphorus oxychloride (POCl₃) を用いた 1-tetralone 体 (140) への閉環反応を含んでいるため、一般にフェノール基の保護に用いられる benzyl 基や methoxymethyl 基は、この条件下で切断され、好結果を与えない²¹⁾。

一方、前章に記載したように、最近フェノール基を分子内に持った benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid が天然より比較的多数単離されるようになり、その中には、fagaronine (6) のように強い抗腫瘍性を示すものもある。この fagaronine (6) の合成については、既に記述したように報告^{25,34)}されてはいるが、収率、簡便さ、一般性という点で満足出来るものではない。さらに、著者の属する研究室で単離されている構造未詳のフェノール性 oxybenzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid である oxyterihanine (151) の構造決定をも目的として、フェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の一般合成法の確立を目的として、以下に記述する予備実験を行なった。

第1節 Decarine (147) より *N*-Methyldecarinium (146) Salt の合成

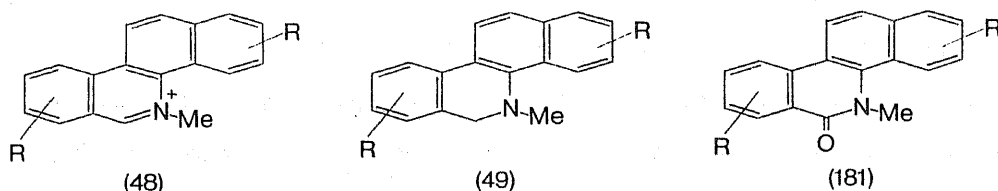
天然に分布するフェノール性 alkaloid の中で最も分布の広いものは、第3級 alkaloid である decarine (147) である。高尾ら⁶⁸⁾は、ケシ科のタケニグサ (*Bocconia cordata*) より得られる第4級 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid フラクシオンを NaBH₄ で還元し、新フェノール性第3級 alkaloid を得て、この alkaloid が、著者の研究室で decarine (147) より誘導した *N*-methyl-5,6-dihydrodecarine (180) と一致することを証明した。この事実は、タケニグサの中に第4級 *N*-methyldecarinium (146) 塩が含まれていることを示唆するが、もとの alkaloid の化学的ならびに物理学的諸性質に関し

ては、全く未詳のまま残されていた。

ところで、フェノール性第4級 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid は、フェノール性の iminium 塩基であるために、その化学的な挙動に関して、不明な点が多い。例えば、Torto が *F. xanthoxyloides* より単離し、その構造は式(145)で示されると報告している fagaridine⁶⁷⁾の抽出時における挙動^{67d)}は、式(145)で説明出来るとは考え難い。また、その官能基の位置についても十分に保証が与えられているものではなく、なお検討を要するものであった。

一方、著者ら⁷³⁾が、台湾産テリハザンショウより極く微量単離した新 alkaloid である oxyterihanine(151), mp>300°C, は、単離された量が僅微であったため、高分解能 MS によりその組成式は C₂₀H₁₅NO₅に一致すること以外、何等の知見も得られていないものであった。

一般に benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の天然における分布については、第4級 alkaloid(48)が単離されている場合には、対応する dihydro 体(49)および oxy 体



(181)もまた天然に存在している例が多い。この事実から、著者らが単離した oxyterihanine(151)の場合も植物体内における前駆体とも言うべきフェノール性の第4級 alkaloid が存在して、それが生体内で酸化されて oxybase を生成した可能性が強い。以上の考察より、この仮想される第4級フェノール性 alkaloid を terihanine(182)と命名し、実際に単離した alkaloid を oxyterihanine(151)と命名した。著者は、著者の属する研究室で、天然より単離され、^{79a)}その構造に対して十分に保証^{79b)}が与えられている decarine(147)を出発原料として、*N*-methyldecarinium(146)塩を合成し、i)フェノール性第4級 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の一般化学的性状の検討、ii)fagaridine(145)の文献^{67a)}の物理化学的データとの比較、iii)*N*-methyldecarinium 塩の oxy 体(188)を合成して、oxyterihanine(151)の物理化学的性質と比較することを目的として以下の実験を行なった。

文献^{79b)}の方法に従い、decarine(147)より *O*-benzyl-*N*-methyldecarinium(185)

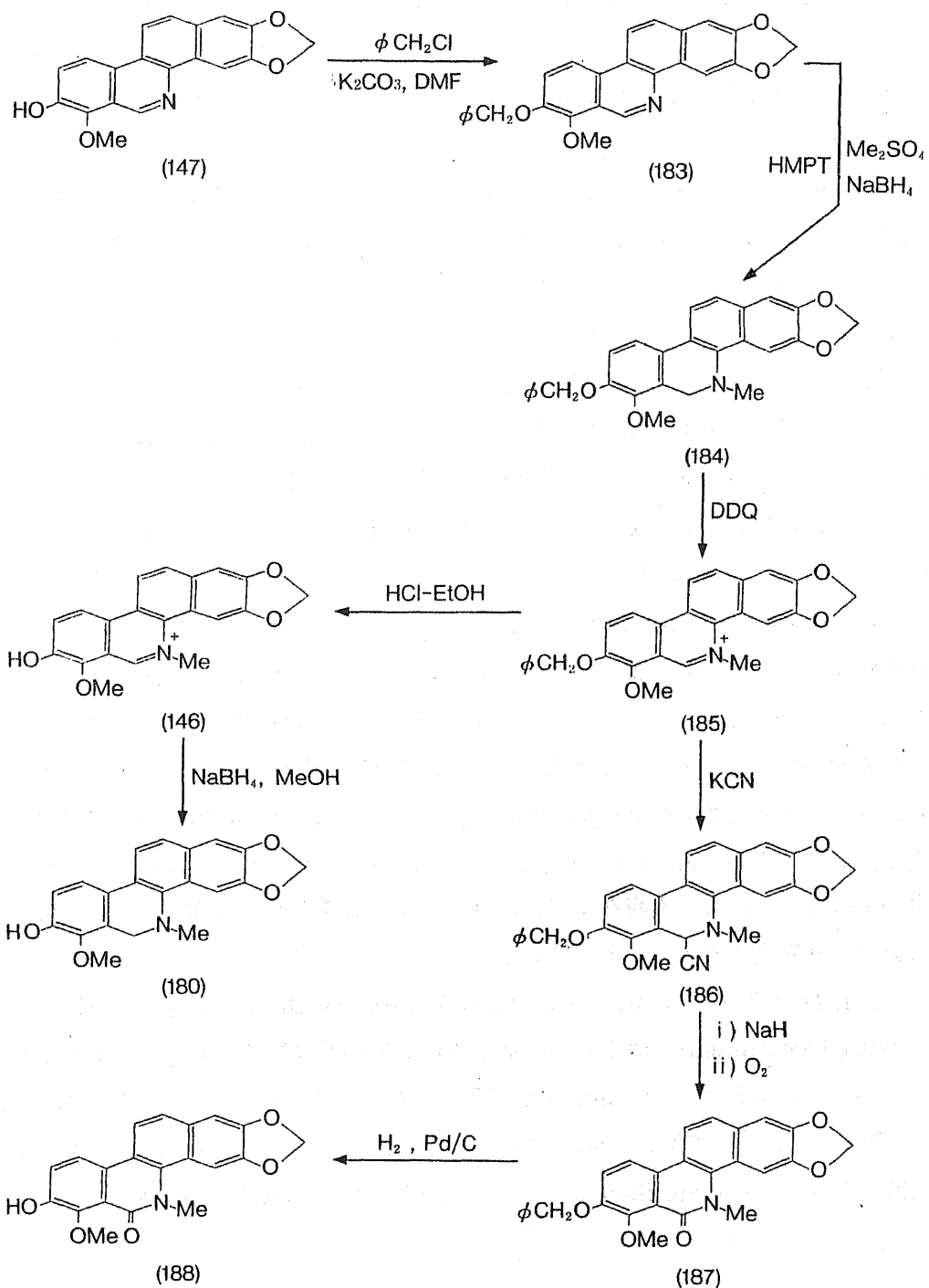


chart 27

を合成し、これを EtOH 中塩化水素(HCl)ガスを吹き込みながら加熱還流し、*N*-methyldecarinium (146)chloride を黄色結晶, mp237-240°C, として得た。本物質は, NaBH₄で還元すれば, *N*-methyl-5, 6-dihydrodecarine(180)を与える。(chart 27)

一般に、非フェノール性第4級 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の chloride は水ならびに chloroform(CHCl₃)に難溶である。一方, hydroxide は、この両者に溶解し、アルカリ性水溶液から CHCl₃で抽出することが可能である。しかしながら、ここに得られたフェノール性第4級 alkaloid の hydroxide (ammonia アルカリ性)は、CHCl₃にて抽出されず、chloride も水溶性である。以上の事実から、アルカリ性で単離されている fagaridine(145)の化学的挙動は、フェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid としては全く説明のつかないものであると言える。

現在まで、天然より得られたフェノール性第4級 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の数は少ないが、この理由の1つとして、現在までに行なわれてきた第4級 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の抽出法は、途中の段階で水に難溶な ψ -cyanide か、chloride に導き、これらを沈澱として単離するか、alkaloid の水溶液をアルカリ性として hydroxide とし、これを CHCl₃にて抽出する方法が用いられている。これらの方法では水溶性であるフェノール性第4級 alkaloid は単離されないから、天然より単離されたフェノール性第4級 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の数が少ないという事実は、天然に存在するこの種の alkaloid の種類ならびに含量が少ないことを意味するものではなくて、むしろ現在までは、抽出法が不備なために単離されなかったと考える方がより妥当であろうと考えている。

一方、目的とする *N*-methyldecarinium 塩の oxy 体(188)は、原料の *O*-benzyl-*N*-methyldecarinium(185)を著者が属する研究室の常法²⁰⁾である ψ -cyanide を製し、この ψ -cyanide の carbanion を空気酸化する方法で *O*-benzyloxy 体(187)とし、ついで接触還元によって脱 benzyl 化を行なって合成した。ここに得られた oxy 体(188), mp 225-228°C, は oxyterihanine(151), mp > 300°C, と比較したが一致しなかった。

第2節 フェノール性 Benzo [c] phenanthridine 型 Alkaloid の合成法の開発に対する基本方針

前節に記載したように、oxyterihanine(151)の構造は、decarine(147)より誘導出来る oxy 体(188)とは一致しなかったため、全合成によって構造を決定する必要が生じた。そのためには、フェノール性 benzo[c]phenanthridine 型 alkaloid の一般的合成法を確立する必要がある。著者は、第3章に述べた著者の属する研究室にて確立された非フェノール性第4級 benzo[c]phenanthridine 型 alkaloid の一般的合成法を改良してフェノール性本型 alkaloid の合成法へ展開させる試みを行なうことにした。

Stermitz ら^{25,34)}は、fagaronine(6)の合成を行なった際に isopropyl 基をフェノール性水酸基の保護基として用いている。この isopropyl 基を水酸基の保護に使用する試みは、enol ether 類に対して広く使用されている⁸⁰⁾ものであるが、Simpson⁸¹⁾によってフェノール性水酸基の保護にも使用出来ることが示された。その後、Sargent ら⁸²⁾は、isopropyl ether 基は、フェノール性水酸基の保護に繁用される benzyl 基や methoxymethyl 基よりも、Lewis 酸に抵抗するところから、Friedel-Crafts 反応様の酸性条件下における benzene 環に対する electrophilic な反応の際にフェノール性水酸基の保護に適していることを報告した。

著者は、この isopropyl 基をフェノール性水酸基の保護に用いれば、目的を達することが出来ると考えて、実験を行なうこととした。

第 6 章 Fagaronine(6)の合成

前章で述べたように、フェノール性第 4 級 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の一般的合成法の開発は、フェノール性水酸基を isopropyl 基で保護し、非フェノール性本型 alkaloid の合成法に従って行なうこととしたが、その標的化合物としては fagaronine(6)を選んで研究を行なうこととした。

第 1 節 3-Isopropoxy-4-methoxyacetophenone(189)の合成

Fagaronine(6)の合成には、基本原料として、3-isopropoxy-4-methoxyacetophenone(189)が必要である。著者らの研究室⁸³⁾では、piperonal(190)および veratraldehyde(8)より chart 28に示す方法で acetopiperone(35)ならびに acetoveratrone(9)の合成を行なっている。Piperonal(190)から acetopiperone(35)を合成する経路については、文献上、Klages⁸⁴⁾は生成する 2 級 alcohol 体(191)が塩基性条件下で ether 体(192)を与えるため適用不能であると記載していたが、著者の属する研究室では、この記載には誤りがあり、Grignard 反応の後処理で用いる酸性条件で、ether 体(192)が生成することを明らかにした。また methylmagnesium iodide(MeMgI)を合成する際に用いた過剰の methyl iodide(MeI)が存在すると Grignard 反応の後処理の段階で分解して hydroiodic acid(HI)を生じ、良好な結果を与えないことを明らかにしている。そのため、Grignard 反応終了と同時に生成した magnesium complex を無水条件下でろ

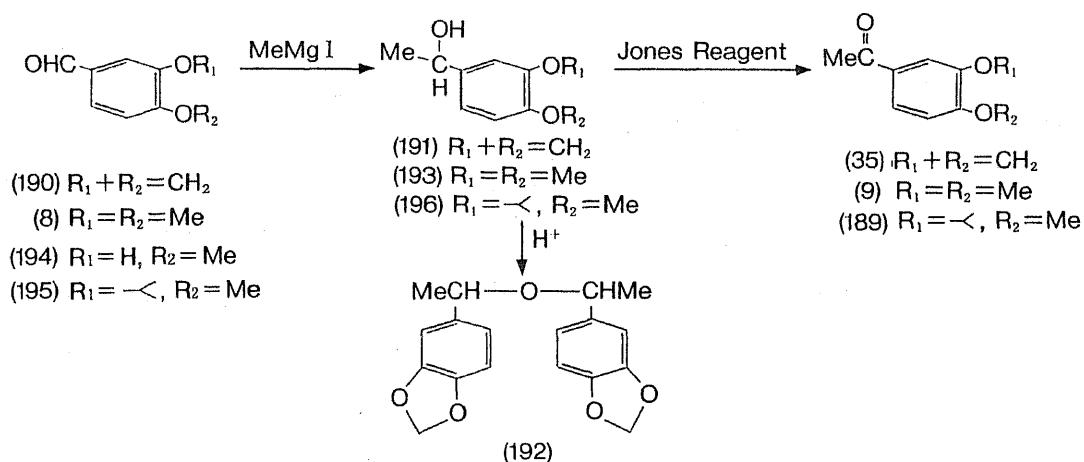


chart 28

取し、ついで無水 hexane にて洗浄し、その後 H₂O にて分解すれば、好収率で 2 級 alcohol 体(191)を与えることを見出している。一方, veratraldehyde(8)を原料とする場合は、大過剰の MeMgI を使用しても、Grignard 反応は完結せず、このルートは、実際上使用出来ないことを明らかにした。以上の事実より chart 28 で示す反応経路で fagaronine (6)の合成に必要な 3-isopropoxy-4-methoxyacetophenone(189)の合成を試みた。

まず, isovanillin(194)を dimethylformamide(DMF)に溶解し、これに炭酸カリウム(K₂CO₃)および isopropyl bromide を加えて isopropylisovanillin⁸⁵⁾(195)を合成した。ここに得られた isopropylisovanillin(195)と MeMgI を反応させ、油状の alcohol 体(196)を得た。この alcohol 体(196)は、Jones 試薬を用いて酸化し、求める acetophenone 体⁸⁶⁾(189), mp 55.5–56.5°C, を通算収率60.5%で合成することに成功した。

第 2 節 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-isopropoxy-7-methoxy-1-tetralone(201)の合成

前節にて得られた acetophenone 体(189)と市販の veratraldehyde(8)との aldol 縮合を行ない、chalcone(197), bp 180–200°C/1mmHg, とした。ここに得られる chalcone (197)は oil のため、未精製のまま、hydrocyanation を行ない keto nitrile(198), mp 148–149°C, とし、これを Cheng ら²⁰⁾の方法に従い EtOH 中 NaOH にて中斷することなく長時間加熱を行なって keto acid(199), mp 135–137°C, とした。得られた化合物(199)は、AcOH 中 Pd/C を触媒として加水素分解を行ない、methylene acid(200), mp 103–104°C, を合成した。

ここに得られた methylene acid(200)は、非フェノール性 alkaloid を合成する場合に常法として用いられる CHCl₃中 POCl₃と云う条件で2.5時間、80°Cにて加熱した後、反応混合物は、中性部およびフェノール部に分画した。

中性部より収率71%で得られた無色プリズム晶, mp 121–122°C, の元素分析値は、C₂₂H₂₆O₅に一致し、赤外部吸収スペクトル(IR)にて1670cm⁻¹に carbonyl 基の吸収が観察され、核磁気共鳴スペクトル(NMR)では, isopropoxy 基に帰属出来る signal が、 δ 1.43に 6 H 分の doublet (J=6.0Hz) 及び δ 4.67に 1 H 分の septet として観察され、これ以外に aromatic proton に帰属出来る signal が、 δ 6.60–6.80に 4 H 分の multiplet および δ 7.57に 1 H 分の singlet として観察される。以上の事実から本物質が求め

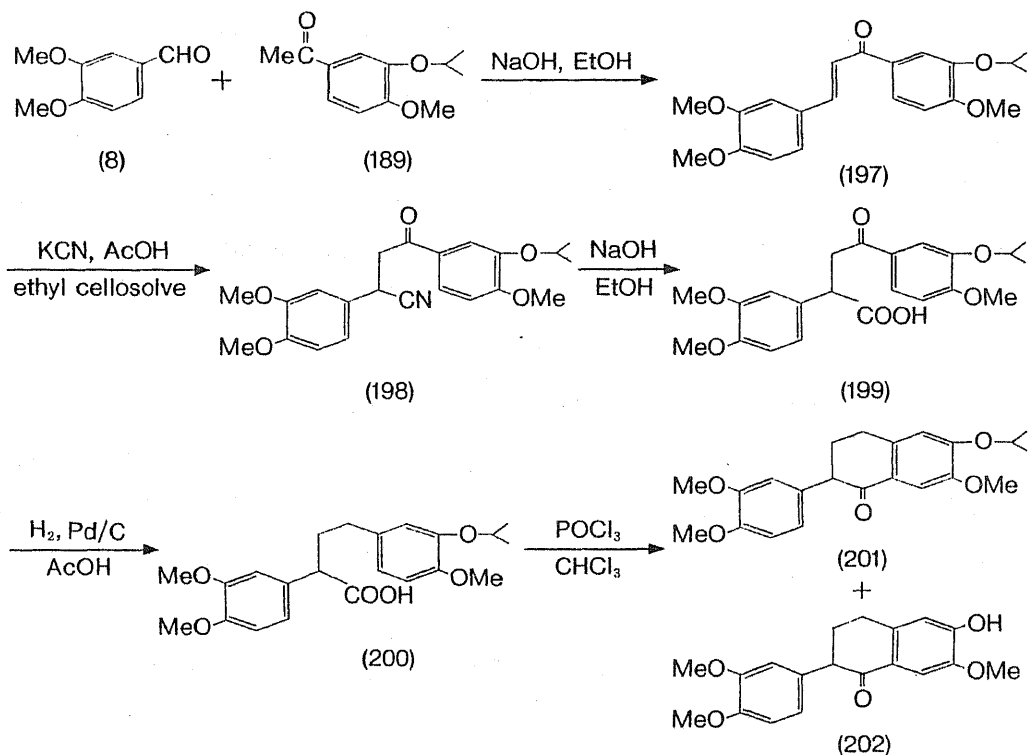


chart 29

る isopropoxy-1-tetralone (201)であることを確認した。

一方、フェノール部より収率5.8%で得られた無色プリズム晶，mp 170–172°C，の元素分析値は C₁₉H₂₀O₅ に一致し，NMR では isopropoxy 基に帰属出来る signal は観察されない。別に，水酸基に帰属出来る signal が， δ 6.14 に観察される。また IR にて 1665cm⁻¹ に carbonyl 基ならびに 3410cm⁻¹ には水酸基の吸収が観察されることから，閉環反応の途中，脱 isopropyl 化を起して生成した 6-hydroxy-1-tetralone (202) であることを確認した。(chart 29)

以上のように，フェノール性水酸基を isopropyl 基で保護した場合でも，POCl₃ による分子内 acyl 化反応の際に若干の脱 isopropyl 化が起ることが判明したが，benzyl 基や methoxymethyl 基を保護基として同様の反応を行なった場合には，全く非フェノール性の生成物を与えない²¹⁾ことから考えると，一応当初の目的を達成することが出来たと考えた。

第3節 Isopropylfagarone(163)の合成

第2節で合成した 6-isopropoxy-1-tetralone(201)は、非フェノール性本型 alkaloid の常法に従い、titanium tetrachloride(TiCl_4)および methylamine(MeNH_2)を用いて処理し、不安定な Schiff base(203)に誘導した後、ただちに NaBH_4 で還元して、oil 状の amine⁸⁷⁾(204)を得た。このものの picrate, mp 163–166°C, の元素分析値は $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ に一致し、NMR にて、 $\delta 3.17$ に C_2 -proton に帰属出来る 1 H 分の double triplet ($J=12.0$ および 3.5Hz)ならびに $\delta 3.61$ に C_1 -proton に帰属出来る 1 H 分の doublet ($J=3.5\text{Hz}$)が観察される。この C_1 -proton と C_2 -proton の間の coupling constant が 3.5Hz であることから、本物質の configuration は、*cis* である事が判明した⁸⁸⁾。(chart 30)

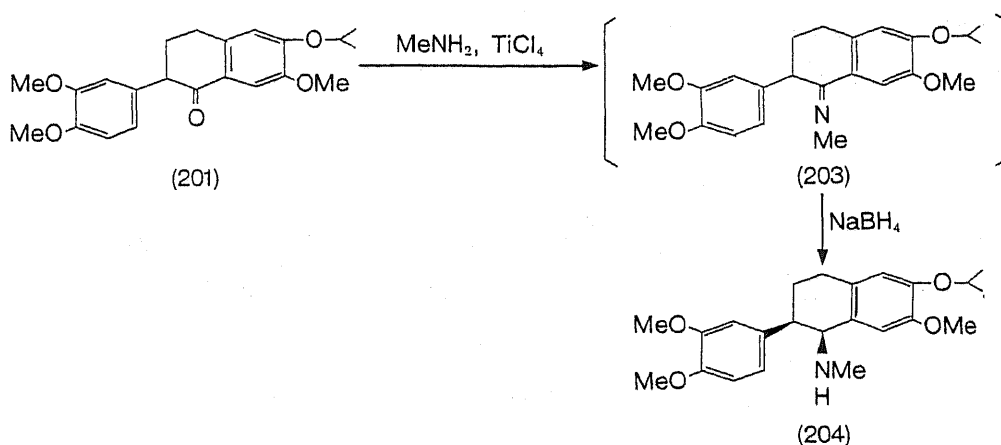


chart 30

ここに得られた oil 状の amine(204)は、未精製のまま、新たに調製した chloral⁹⁰⁾にて処理して *cis*-tetrahydroformamide(205)に誘導した。このものの元素分析値は $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ に一致し、NMR では C_1 -proton に帰属出来る proton が $\delta 4.63$ に 1 H 分の doublet ($J=4.5\text{Hz}$)として観察出来る。また、IR では 1670cm^{-1} に formyl 基の吸収が観察されることにより目的とする *cis*-tetrahydroformamide(205)であることが確認された。本物質の 1-tetralone 体(201)からの通算収率は 87.3%である。ここに得られた *cis*-tetrahydroformamide(205)を DDQ にて脱水素して aromatic formamide(206), 無色プリズム晶, mp 147–150°C, へ導いた。本物質の元素分析値は $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ に一致し、NMR では C_1 -および C_2 -proton が消失し、新たに aromatic 領域である

δ 7.31および δ 7.72に C₃-および C₄-protonに帰属出来るそれぞれ 1 H 分の doublet (J=8.0Hz)が観察されることによりその構造を確認した。

ここに得られた aromatic formamide (206)は, MeCN 中 POCl₃を用いて, Bischler-Napieralski 反応を行ない, 目的とする 4 級塩基 (163)の chloride, mp 274–277°C (文献値²⁵⁾ mp 265–267°C), を定量的に得ることに成功した. (chart 31) 本物質の物理定数は Stermitz らが合成した isopropylfagaronine (163) chloride の 文献に記載されている数値と一致している. 本物質の characterization は, ψ -cyanide 体 (207), mp 203°C (softened at 191°C), oxy 体 (208), mp 194–196°C, dihydro 体 (209), mp 199–202°C, および nor 体 (162), mp 275–277°C, として行なった.

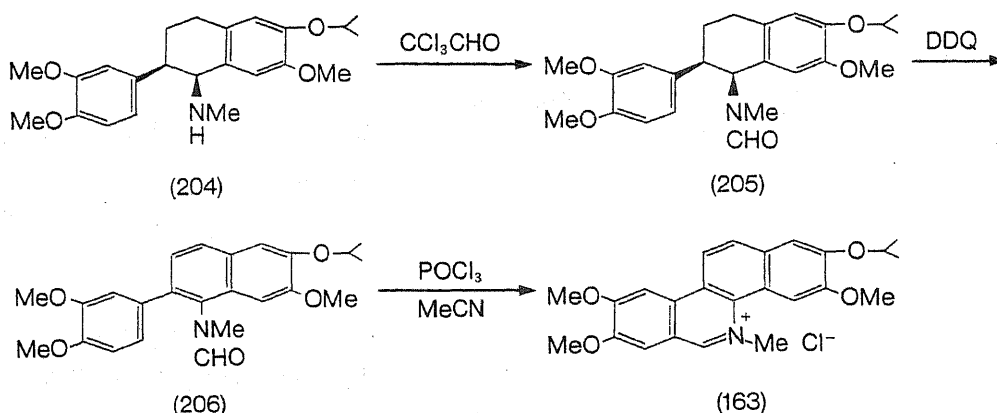
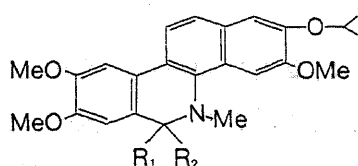


chart 31



(207) R₁=H, R₂=CN

(208) R₁+R₂=O

(209) R₁+R₂=H₂

第 4 節 Fagaronine (6) の合成

Fagaronine (6) 自体を合成するには, i) isopropylfagaronine (163) を脱 isopropyl 化するか, ii) aromatic formamide (206) を脱 isopropyl 化した後, Bischler-Napieralski 反応を行なうかの 2 通りの方法が考えられる. (chart 32)

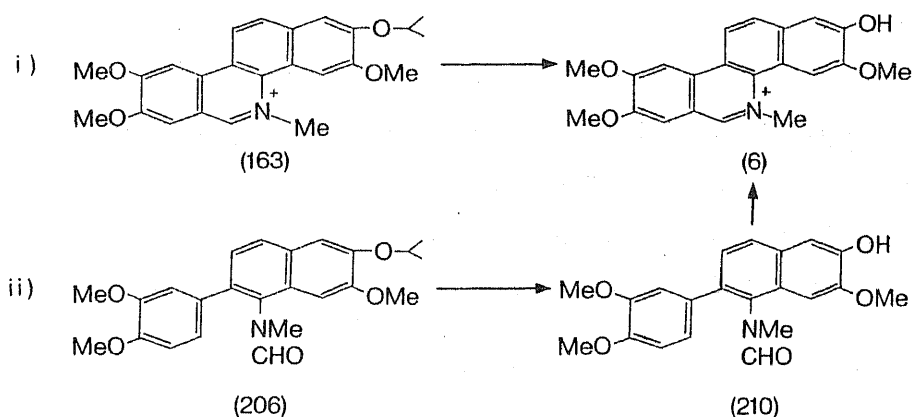


chart 32

Stermitz ら²⁵⁾は、i)の方法に従って isopropylfagaronine(163)より fagaronine(6)を合成しているが、著者らは、第5章第1節に記載した *N*-methyldecarinium(146)塩が反応混合物より取り出し難かったという経験に基づいて、後者 ii)の経路に従うこととした。

現在までに isopropoxy 基の脱 isopropyl 化反応に用いられた試薬としては、48% HBr/AcOH,^{34,81)} boron trichloride (BCl₃)/methylene chloride (CH₂Cl₂), TiCl₄/CH₂Cl₂^{82,92)}が報告されている。

Stermitz ら³⁴⁾は48% HBr/AcOH を用いて isopropylfagaronine(163)の脱 isopropyl 化を行なっているのが、著者もこの条件を用いて aromatic formamide (206)の脱 isopropyl 化を行なった。反応混合物を精製して目的とする hydroxy formamide (210)を約60%の収率で得たが、粗生成物の thin layer chromatography (TLC)は、目的とする hydroxy formamide (210)の spot 以外に Rf 値の小さい数個の spot を示し、また粗生成物の NMR を検討すると、*N*-methyl 領域の signal 1 個分に対して methoxy 領域の signal は 2 個分程度しか観察されない。以上の事実より、48% HBr/AcOH の条件では、若干 methoxy 基の切断が起ることを認めた。

ついで、上記の条件の HBr を HCl に変え、conc. HCl/AcOH および sat. HCl gas/AcOH の条件で脱 isopropyl 化を試みた。前者の条件では約20%程度の hydroxy formamide 体(210)を得たが、HCl を用いた実験では反応速度が著しく遅く、実際上の条件として不適當であることを認めた。

さらに BCl₃/CH₂Cl₂の条件で BCl₃を基質の2倍当量を用い、hydroxy formamide (210)のみを56.2%の収率で得ることに成功した。しかしながら、この BCl₃/CH₂Cl₂と

言う条件は、2個以上の methoxy 基を有する化合物の selective demethylation⁹³⁾や methylenedioxy 基及び methoxy 基の両者を持つ化合物の selective demethylation にも用いられている。これらの事実は、基質が異なれば、methoxy 基や methylenedioxy 基もまたこの条件で切断を受ける可能性を示している。特に、フェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の一般合成法の工程として採用するには、methylenedioxy 基を持つ alkaloid に適用する機会が多いので、問題が多いと考えた。

Table II Deisopropylation of the Aromatic Formamide (206)

Reagent	Result	
	Desired product (210)	Comment (By-product)
48% HBr/AcOH	ca. 60%	polyhydroxy formamide. 15%
conc. HCl/AcOH	20%	starting material (206)が多量残る
sat. HCl gas/AcOH	trace (TLC)	同上
BCl ₃ /CH ₂ Cl ₂	56.2%	nil
5% H ₂ SO ₄ /AcOH	80.7%	nil

ついで、5% H₂SO₄/AcOH で処理して、80.7%の収率で目的とする hydroxy formamide (210) を得ることに成功した。(Table II)ここに得られた hydroxy formamide (210) の元素分析値は C₂₁H₂₁NO₅ に一致し、種々の物理化学的 data は式(210)と矛盾しない。

さらにこの H₂SO₄/AcOH という条件を、先に合成した isopropoxyfagarone (208) に応用したところ、oxyfagarone (211) が79.4%の収率で得られ、収率が向上することを確認した。(chart 33).

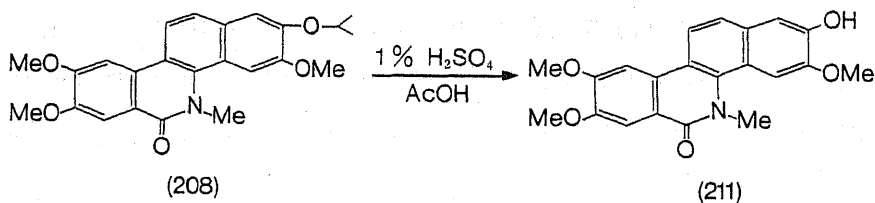


chart 33

ついで、この hydroxy formamide (210) は、MeCN 中 POCl_3 で処理すれば好収率で fagaronine (6) chloride を与えた。ここに得られた fagaronine (6) chloride より常法に従って MeOH 中 NaBH_4 にて還元し、dihydro 体 (212)，無色プリズム晶，mp 196–200°C，へと誘導した。(chart 34)

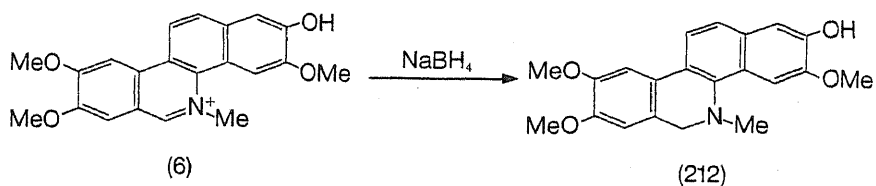


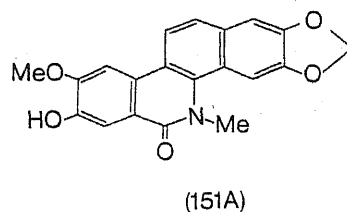
chart 34

最後に、Stermitz ら^{25,34)}の合成法と著者の合成法とを比較すると、Stermitz らの合成工程では、市販の dihydroxynaphthalene (152) から通算収率 5.2% で fagaronine (6) chloride を得たことになり、著者の工程では、isovanillin (194) より計算して 15.7% となる。

第7章 塩基性条件下における分子内 Acyl 化反応(Basic Acylation)

前章に述べた fagaronine(6)の合成の実験から, フェノール性水酸基を isopropyl 基によって保護すれば, 非フェノール性本型 alkaloid に対して確立した合成工程(chart 23)をそのまま適用出来ることを確認した。しかしながら, fagaronine(6)の持つ酸素官能基は, 水酸基以外はすべて比較的酸性条件に強い methoxy 基のみである。天然には酸性条件に比較的弱い methylenedioxy 基もよく出現するので, フェノール性水酸基の保護基として isopropyl 基を用いる方法を天然物の合成に対する一般法として確立するには, 脱 isopropyl 化反応の際に methylenedioxy 基は切断されないことを確認する必要がある。

一方, oxyterihanine(151)の構造については第8章に詳述する理由で(151A)式を合成目標として合成を行なうこととし, 生成物の物理化学的性質を天然より得られた oxyterihanine(151)の性質と比較することとしたが,



この合成研究の途中で, isopropyl 基のみが切断され, methylenedioxy 基は切断を受けない条件を見出す点に重点をおいて研究をすすめる事とした。

第1節 2-(4-Isopropoxy-3-methoxy)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyric Acid(217)の合成

Isopropylvanillin(213)と acetopiperone⁸³⁾(35)とを出発原料とし, chalcone(214)を合成し, chart 34に示した fagaronine(6)の合成経路に準じて, methylene acid(217)を合成した。

この chart 35に示したすべての合成中間体の元素分析値ならびに物理化学的 data 類は, いずれも満足すべきものであった。

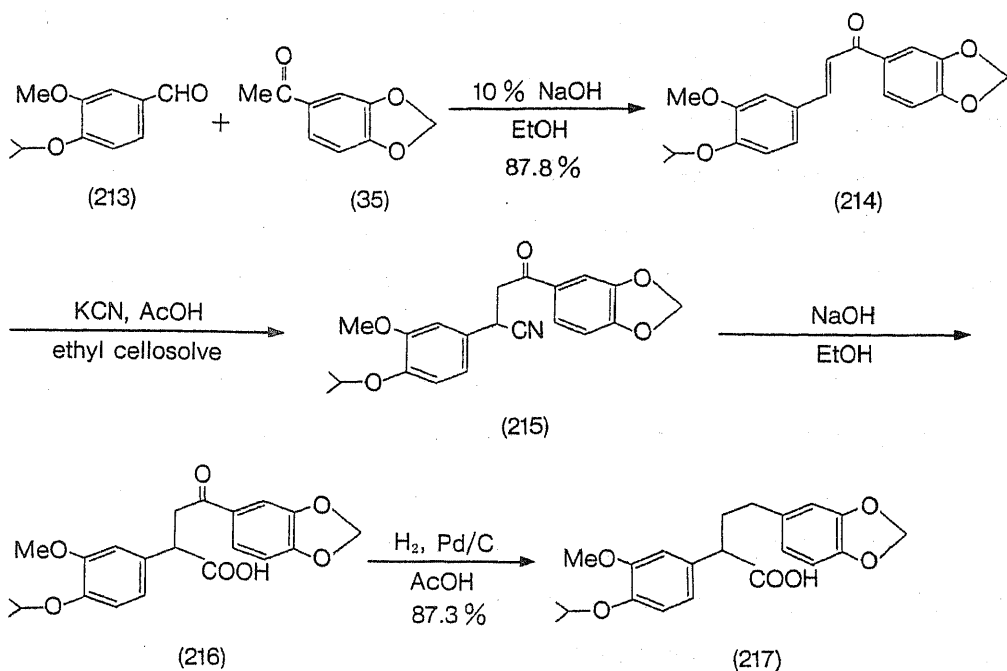


chart 35

第 2 節 2-(4-Isopropoxy-3-methoxy)-6,7-methylenedioxy-1-tetralone(218)の合成(塩基性条件下での分子内 Acyl 化反応)

前節で合成した methylene acid (217) の閉環に際して、当初 fagaronine (6) を合成する際に用いた $CHCl_3$ 中 $POCl_3$ とする条件で反応を行なったところ、予期に反して脱 isopropyl 化が起り目的とする 1-tetralone 体 (218), mp 130–131°C, の収率は 41.6% にすぎなかった。(chart 36)

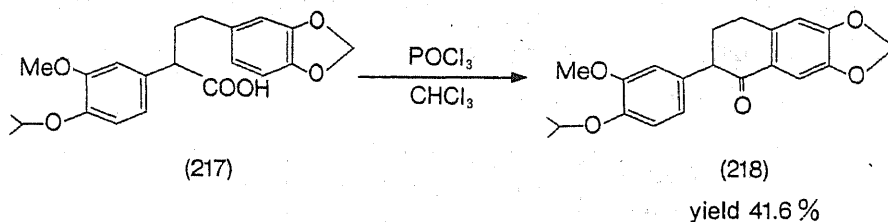
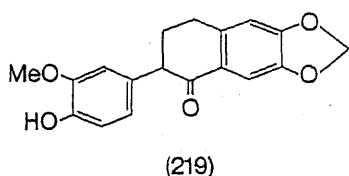


chart 36

この結果より, methylene acid(139)の tetralone 類(140)への閉環の際には, isopropoxy 基の切断が起る場合があることを知った。このため, この閉環反応に際して何らかの工程改良が必要となった。

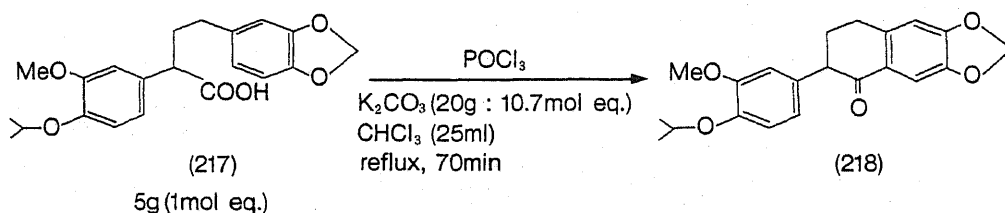
まず, isopropoxy 基の切断反応であるが, POCl_3 により直接切断反応が起るとは考え難い。むしろこの切断は, POCl_3 が空気中の水分により分解して生じた HCl ならびに反応中に生成した HCl が関与していると考えの方が理解し易い。一方, 一般に POCl_3 中に含まれる HCl を除去するためには金属ナトリウム(Na)が用いられる⁹⁵⁾。以上の考察から, 反応溶液中に, K_2CO_3 を共存させても, 反応自体は影響されることはなく, 生成した HCl は中和され, 反応液が強い酸性を呈することはないと考えた。

さらに POCl_3 の必要量についてであるが, 一般に methylene acid(139)の 1-tetralone(140)への閉環や, Bischler-Napieralski 反応の場合には大過剰の POCl_3 を使用する。以上の理由より, methylene acid(217)の量を 5.0 g, solvent としての CHCl_3 は 25ml, K_2CO_3 は 20 g (10.7mol eq.)に定め, これに POCl_3 の量を順次増加させて, その際に生成する 1-tetralone(218)の収率を検討した。その結果は, Table IIIに示す通りである。なおこの反応系では脱 isopropyl 化の起きたフェノール性の tetralone(219)は全く生成していない。



りである。なおこの反応系では脱 isopropyl 化の起きたフェノール性の tetralone(219)は全く生成していない。

Table III Determination of the Optimum Condition of the Intramolecular Basic Acylation of the Methylene Acid(217) with POCl_3 in CHCl_3



POCl_3 (mol eq.)	3.5	4.6	5.4	6.5	7.5
(218) Yield (%)	59.4	76.1	78.2	82.1	86.2

以上の結果を視察して判ることは、収率は POCl_3 の量が増加すると共に増加していることである。この事実は、閉環反応が、単純に 1 個の carboxyl 基と 1 個の POCl_3 とが反応して中間体 (221) が出来、ついで PO_2Cl_2^- 分子が脱離して、進行するもの (path A) ではなく、この中間体 (221) がさらに過剰の POCl_3 と反応し、 $(\text{Cl}_2\text{PO})_2\text{O}$ (222) と chloride anion を生成しようとする力が、閉環反応を起させる driving force となっている (path B) と説明すればよく理解出来る。(chart 37)

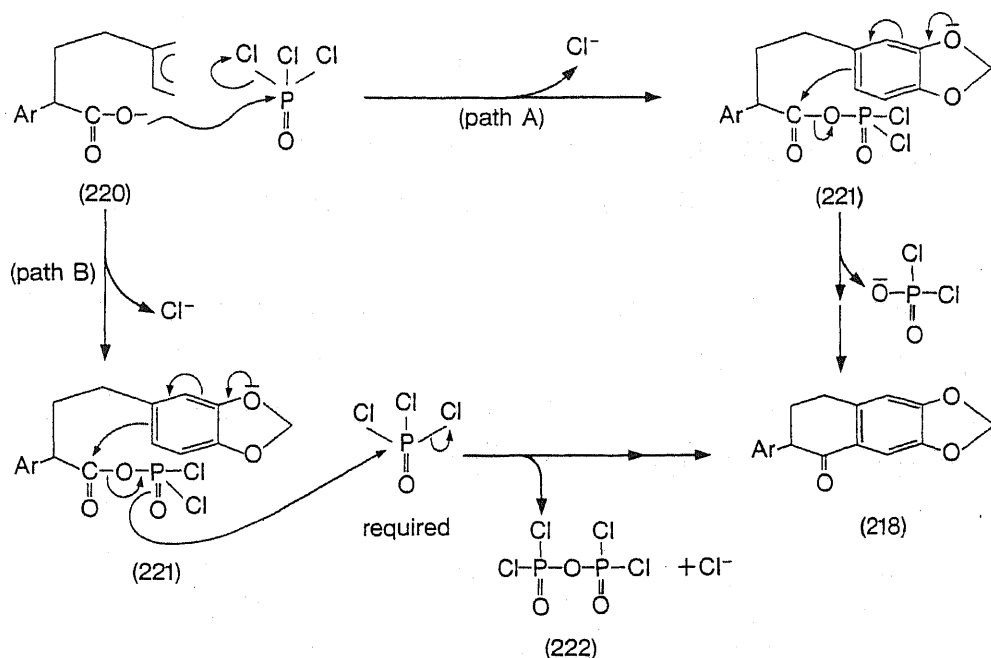


chart 37

つぎに、solvent であるが、 CHCl_3 を用いた場合には、微量ではあるが 2 種類の by-product を生じる。このうちの一種は、oil として得られ、IR において 1730cm^{-1} に carbonyl 基を、NMR では、ethoxy 基に帰属出来る signal [$\delta 1.19$ (3 H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $\delta 4.08$ (2 H, q, $J=6.6\text{Hz}$)] を示す。また MS では、 m/z 400 (22.8%) に peak を示し、これは原料の methylene acid (217) の ethyl ester 体 (223) の質量数 ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$) に一致する。以上の事実から、本物質は、 CHCl_3 中に安定剤として溶存する EtOH と反応途上で生成した mixed anhydride (221) が、chart 38 の経路に従って反応して生成したものと考えられる。なお、このものの構造については、基質の methylene acid (217) に対して 5.4 倍モルの POCl_3 と 10.7 倍モルの K_2CO_3 を使用した反応についてだけ精査した。この

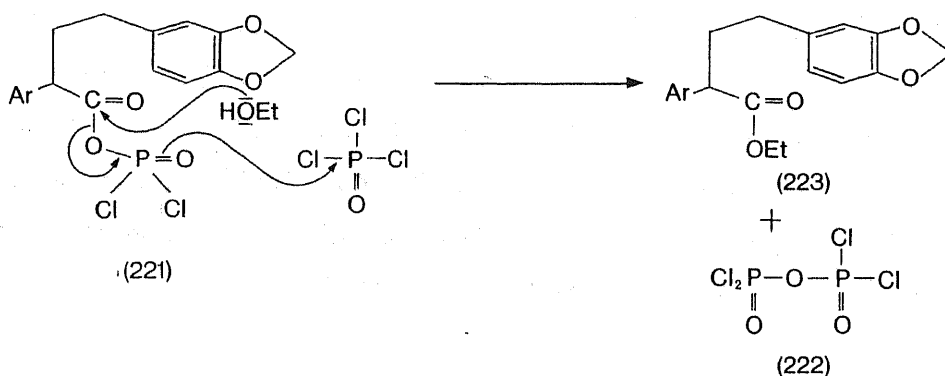


chart 38

場合の ethyl ester (223) の収率は5.4%であったが、他の条件の場合にも CHCl₃を溶媒として使用した粗反応成績体の TLC 上ではこの ethyl ester (223) に対応するスポットが検出された。

また上記の反応で、収率約0.8%で得られた微量の by-product は、十分に精製することは出来なかったが、NMR で水酸基の proton の signal は検出されず、IR で1750 cm⁻¹に吸収を示すことから、2個の原料の methylene acid (217) より生じた acid anhydride 体(224)であると考えられる。(chart 39)

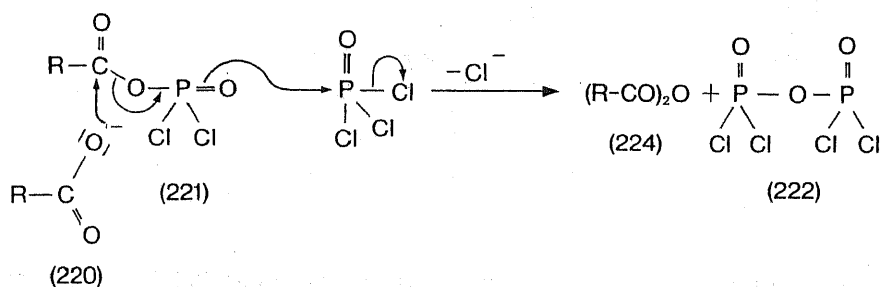
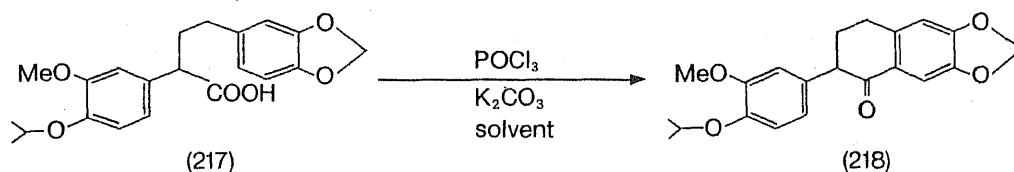


chart 39

以上のように CHCl₃を用いた場合には by-product として ethyl ester 体(223)と原料の methylene acid (217) の acid anhydride (224)が副生するという問題点が残るので、Table IVに示す条件の下で反応を行なった。この結果 MeCN を用いた場合が、反応時間も比較的短かく、収率も良好で、by-product も出来ないことが判った。

Table IV The Intramolecular Basic Acylation of the Methylene Acid(217) in Various Solvents



Solvent	Solvent/(217) (ml/g)	K ₂ CO ₃ (mol eq.)	POCl ₃ (mol eq.)	Condition (°C/h)	Yield (%)
MeCN	6.9	2.2	5.0	60/3.0	91.3
CCl ₄	5.0	2.2	5.0	60/7.0	71.9
PhH	5.0	10.8	7.5	90/2.0	41.6
DMSO	5.0	2.2	5.0	60/1.5	—

なお、ここに設定した POCl₃/K₂CO₃/MeCN 系と言う反応系は 2 相反応であるため、均一反応系を求めて MeCN 中 methylene acid(217)の濃度を 5 ml/g とし、triethylamine(NEt₃) 2.2 mol eq., POCl₃ 5.0 mol eq. を加え 60°C にて 75 分間加熱したが、反応生成物は TLC 上多数のスポットを示す混合物を与え、好結果を与えなかった。

第 3 節 塩基性条件下における分子内 Acyl 化反応の応用

著者は、前節で 4-isopropoxy methylene acid(217)の閉環反応を塩基性条件下で行なうことにより、isopropyl 基の脱離をとまなうことなく反応が進行することを示した。

一方、第 6 章第 2 節に記載した fagaronine(6)に対応する methylene acid(200)の閉環の場合には、K₂CO₃を用いずに反応を行なって目的とする isopropoxy-1-tetralone 体(201)を 71%の収率で得たが、isopropyl 基の脱離したフェノール性の 1-tetralone 体(202)も 5.8%と言う低収率ながら得られた。さらに、著者の属する研究室^{21b)}では、dibenzyloxy methylene acid(225)の閉環を同条件で行ない、benzyl 基が完全に脱離し、目的とする非フェノール性の 1-tetralone 体(226)は全く得られないことを認めている。これらの事実から、著者は、この両者の methylene acid 体[(200)ならびに(225)]の K₂CO₃存在下における POCl₃による閉環反応を試み、この両者の場合もフェノール性の 1-tetralone [(202)ならびに(227)]を全く生成せずに閉環反応が進

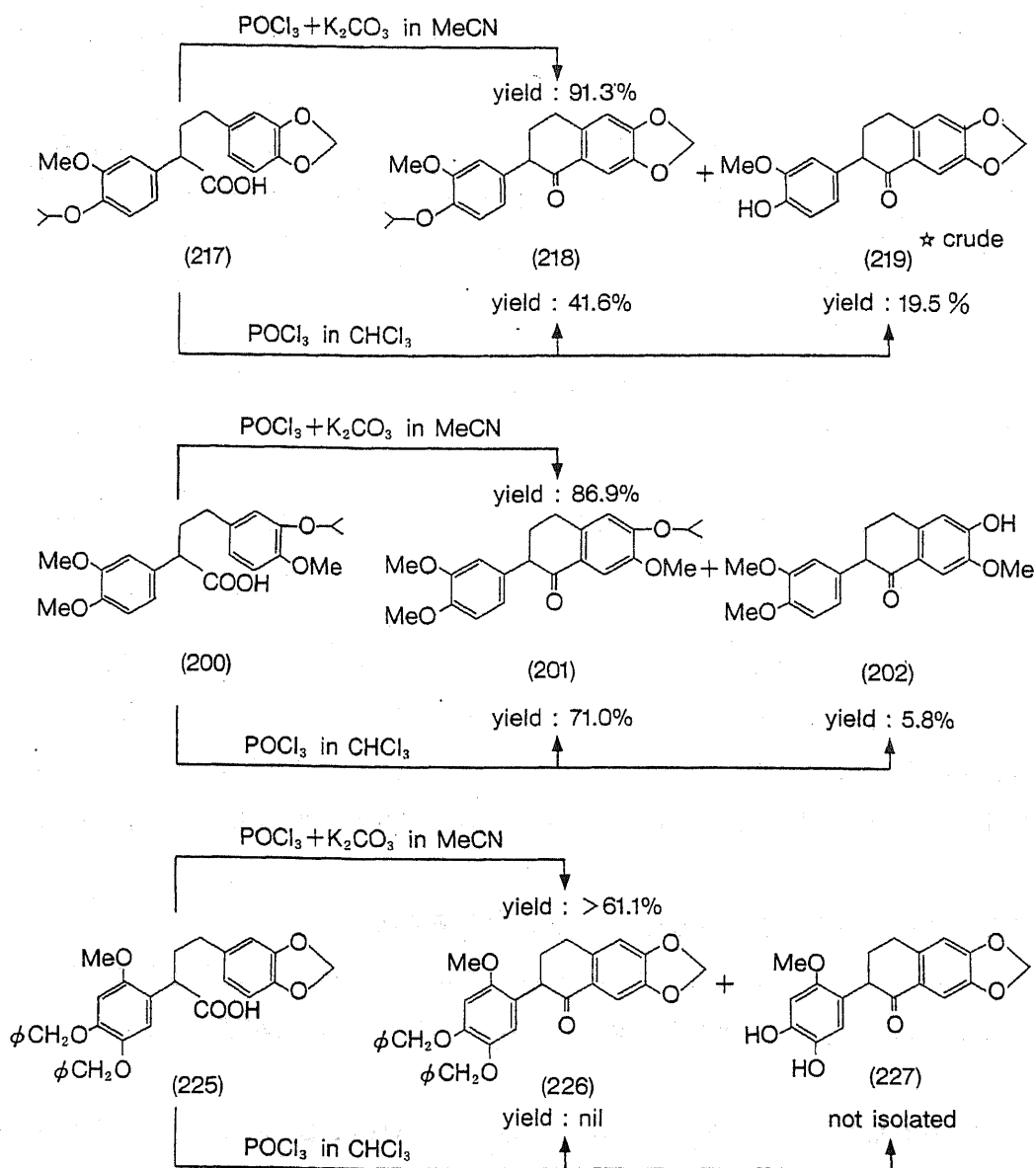


chart 40

行することを認めた。(chart 40)

さらに、上記の研究に関連して、terihanine (182A) の C_8 および C_9 位に存在する水酸基と methoxy 基の位置異性体である isoterihanine (182B) の合成中間体である 3-isopropoxy methylene acid (231) を合成し、(chart 41) 同様の試みを行ない、 K_2CO_3 を使用しない系では、isopropyl 基の脱離をとまなう事を認めた。さらに $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{POCl}_3/$

CHCl₃系を用いた実験も行ない、K₂CO₃を10.7mol eq., POCl₃を7.5mol eq. 使用した場合には、TLC 上比較的大きな R_f 値を示す若干の by-product を生ずるが、目的とする 1-tetralone 体(232)も好収率で得られ、このものは再結晶を benzene-hexane より一回行なえば、収率91.6%で次の段階の反応に使用出来る 1-tetralone 体(232)を与えることを知った。

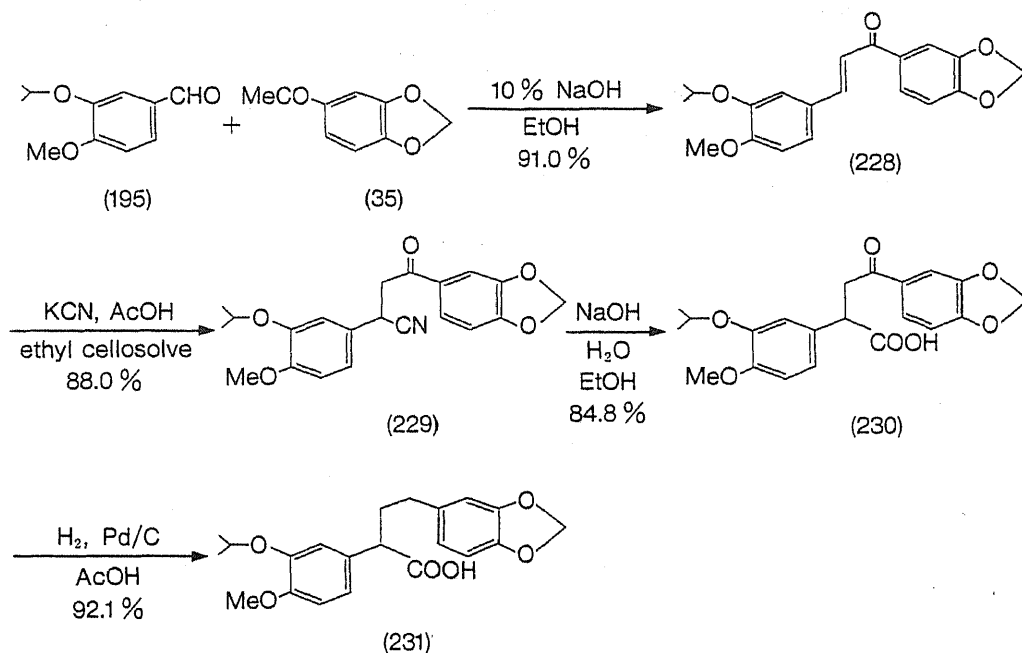


chart 41

一方、POCl₃/K₂CO₃/MeCN 系では、フェノール性の 1-tetralone 体(233)の生成は認められず、収率78.1%で目的とする 1-tetralone 体(232)を与える。目的とする 1-tetralone (232)を求める際の反応系として、この両者の系のいずれが優れているかについては本質的な差はないものと考えられる。方法論的には POCl₃/K₂CO₃/MeCN 系の方が試薬の量が少く、by-product の生成も認められないため優れていると考えている。(chart 42)

この結果 POCl₃/K₂CO₃/MeCN 系では、いずれの場合にもフェノール性の 1-tetralone 体は得られず、非フェノール性の 1-tetralone 体のみを与えた。特に、POCl₃/CHCl₃系で完全に切断された benzyloxy 基も好収率で benzyl 基の切断を受けていない 1-tetralone(226)を与えていることは注目に価する。

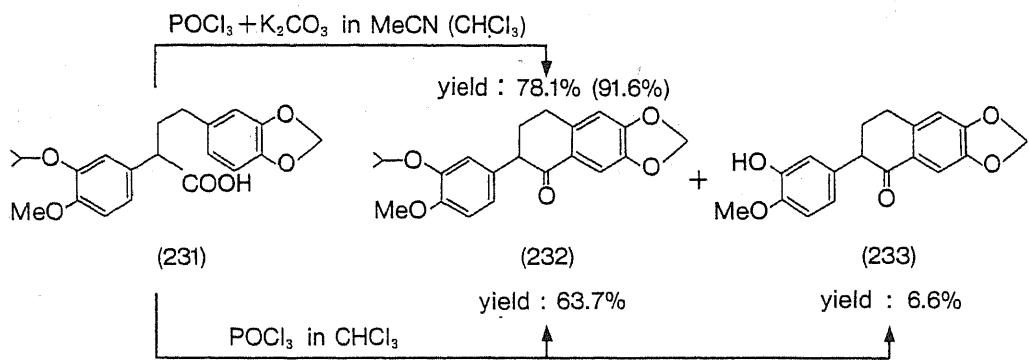


chart 42

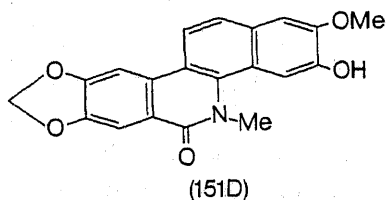
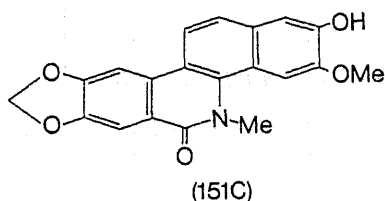
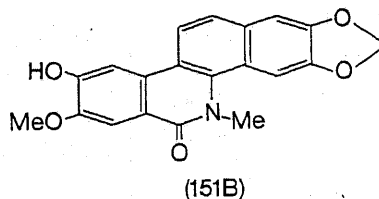
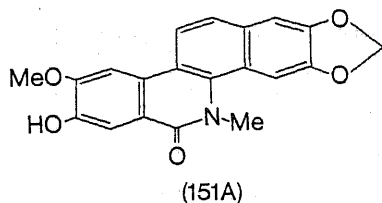
第 8 章 新 Alkaloid, Oxyterihanine(151A), の構造決定 [Terihanine(182A)の合成]

第 1 節 Oxyterihanine(151A)の性質

既に第 5 章第 1 節に述べた oxyterihanine(151)は、著者らの研究グループ⁷³⁾が、ミカン科テリハザンショウ, *X. nitidum*, の皮部より単離した alkaloid でその物理的性質は、無色プリズム晶, mp > 300°C, を示す. その得量が僅かなため, 元素分析は行っていないが, 高分解能 MS において m/z 349 に最大質量数の peak を base peak として与え, その組成式 $C_{20}H_{15}NO_5$ に一致する. IR では 3100cm^{-1} に水酸基, 1630cm^{-1} に amidocarbonyl 基の吸収を示した.

本物質は, 既に第 5 章に述べた decarine(147)より誘導した 8-hydroxy-7-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo[*c*]phenanthridin-6(5H)-one [N-methoxydecarine(188)]と比較し, 両者は異なる物質であることを明らかにしているので, 改めて, 270MHz による NMR を測定したところ δ 3.98 および 4.11 に methoxy 基あるいは N-methyl 基に帰因する signal を, δ 6.11 には methylenedioxy 基に由来する signal を示した. これ以外に 6 個の aromatic proton の signal を示すが, このうち 4 個は, singlet (δ 7.20, 7.61, 7.63, 7.82) として, 2 個は doublet [δ 7.60, 8.02 (each d, $J=8.6\text{Hz}$)] として観察された.

以上の事実は, oxyterihanine(151)が, nitidine(4)型 alkaloid であるフェノール性 oxybenzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid であり, oxyavicine(27)に存在する 2 個の methylenedioxy 基のいずれか一方が, 水酸基と methoxy 基に開環した 4 個の塩基の中の 1 個でなければならないと結論出来る.

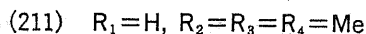
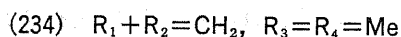
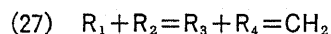
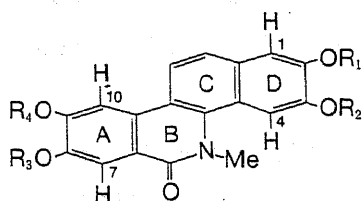


このように oxyterihanine (151) の可能な構造は、上記 4 種の構造 (151A~D) に絞られた訳であるが、この 4 者のうちいずれの構造であるかは、NMR において methoxy 基と隣接位の aromatic proton 間の核 Overhauser 効果 (NOE) の測定を行なえば決定可能である筈であるが、その量があまりに少いためにこれらの実験は不可能であった。しかしながら、合成研究を開始するにあたり、何らかの推論の後に、合成目標を決定せざるを得ないため、次の考察を行なった。

第 2 節 Oxyterihanine(151) のフェノール性水酸基が存在する環の推定

Oxyterihanine (151) に存在するフェノール性水酸基は、NMR において近接する aromatic proton の chemical shift に影響を及ぼすと考えられる。そこで、NMR による oxyterihanine (151) の C₁位、C₄位、C₇位、C₁₀位の proton の chemical shift に対して考察することとした。(Table V) まず oxyterihanine (151) と同じ酸素官能基の配置を持ち、非フェノール性 alkaloid である oxyavicine (27) ならびに oxynitidine (234)

Table V NMR Spectroscopic Consideration on Some Oxybenzo [c]phenanthridine Alkaloids



Alkaloid	Chemical shift Solvent	D ring			A ring		
		C ₁ -H	C ₄ -H	Δ_{4-1} (ppm)	C ₇ -H	C ₁₀ -H	Δ_{7-10} (ppm)
oxyavicine* ¹ (27)	CDCl ₃	7.12	7.54	0.42	7.84	7.57	0.27
oxynitidine* ² (234)	CDCl ₃ CD ₃ OD	7.20	7.61	0.41	7.91	7.65	0.26
oxyfagaronine* ² (211)	CDCl ₃ CD ₃ OD	7.29	7.62	<u>0.33</u>	7.92	7.63	0.29
oxyterihanine* ² (151)	CDCl ₃ CD ₃ OD	7.20	7.61	0.41	7.82	7.63	<u>0.19</u>

*1 with JOEL JNM-4H-100

*2 with JOEL JNM-FX-270

の C₁位と C₄位, さらに, C₇位と C₁₀位の chemical shift の差を求めた. 一般に, C₄位の proton と C₁₀位の proton の chemical shift は非常に近く, 両者を正確に帰属することは, 困難であるが, 仮りに低磁場側の signal を C₄位に帰属して⁹⁶⁾計算してみると, $\Delta(\delta_{C_4-H} - \delta_{C_1-H})$ は 0.41–0.42ppm であり, $\Delta(\delta_{C_7-H} - \delta_{C_{10}-H})$ は 0.26–0.27ppm となる.

一方, 構造既知の oxyfagaronine (211) の対応する proton 間の chemical shift の差を見ると, 水酸基が存在しない A 環部の chemical shift の差, $\Delta(\delta_{C_7-H} - \delta_{C_{10}-H})$, は 0.29ppm と上記の非フェノール性 alkaloid の場合とほぼ同様の値をとるが, 水酸基が存在する D 環部の chemical shift の差, $\Delta(\delta_{C_4-H} - \delta_{C_1-H})$, は 0.33ppm と非フェノール性 alkaloid 類の場合よりかなり小さい値をとる. この事実は, 水酸基が A 環に存在するか, D 環に存在するか予知する上で重要な hint を与えるものと考えられる.

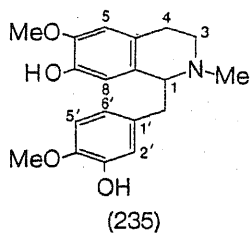
ついで, oxyterihanine (151) の対応する signal の chemical shift の差をみると, A 環に関しては 0.19ppm となり, A 環部に 2 個の alkoxy 基を持つ alkaloid における差 (0.26–0.27ppm) よりかなり小さい. 一方, D 環に関しては, 0.41ppm となり, D 環部に 2 個の alkoxy 基を持つ alkaloid における差 (0.41–0.42ppm) とほぼ同程度の値を示す. この事実は oxyterihanine (151) の水酸基が A 環上に存在するものであることを示唆するものと言える. また, この D 環上に methylenedioxy 基が存在すると言う推定は, 現在までに天然より得られた alkaloid のなかで, D 環上に methylenedioxy 基以外の酸素官能基を持つ alkaloid は, ただ 3 者 [fagaronine (6), sanguirubine (71), および sanguilutine (72)] のみに限ると言う statistical survey の面からの推理とも一致するものである.

第 3 節 Oxyterihanine (151) の A 環上の水酸基の位置の推定

前節において, 第 1 節にて論じた可能な 4 個の構造のうち, 式 (151A) と式 (151B) が有力であると推定した. この 2 式のいずれを, 最初の合成目標とするかについては, 次の生合成的な仮説に基づいて選択を行なった.

Benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の生合成については, reticuline (235) より protoberberine 型の alkaloid である scoulerine (236: R₁=R₃=Me, R₂=R₄=H) を経て, chelidonine (1) を与えることが証明されている⁹⁷⁾.

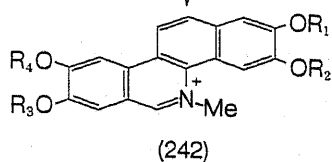
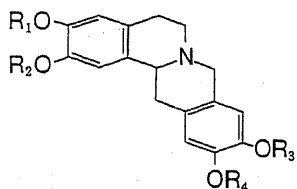
今, もし, chelerythrine (2) 型や nitidine (4) 型の alkaloid もほぼ同様の生合成経



berberine 閉環
phenol oxidative coupling

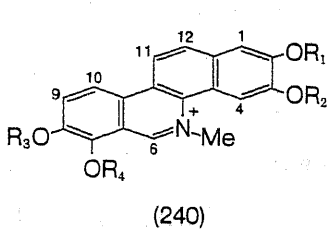
para ortho

xylopinine 型 (B)

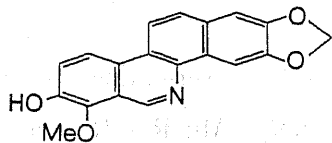


nitidine (4) 型

fagaronine (6) : $R_1 = H,$
 $R_2 = R_3 = R_4 = Me$

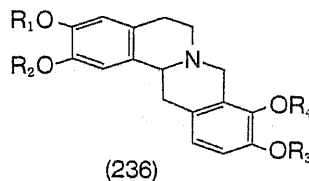


chelerythrine (2) 型



decarine (147)

berberine 型 (A)



$R_1 = R_3 = Me,$
 $R_2 = R_4 = H$

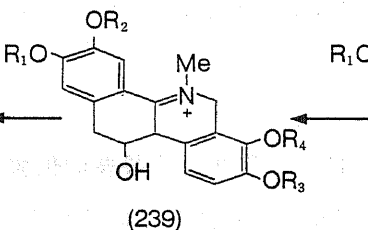
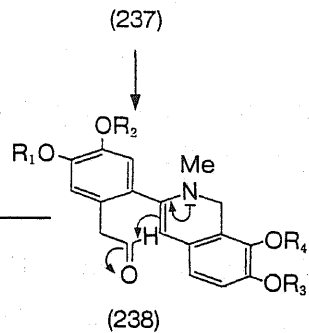
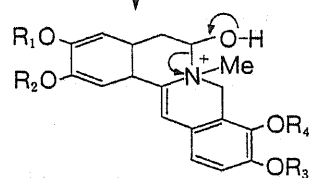


chart 43

路を経るとするならば, chart 43のようになる. 1-Benzylisoquinoline 類は, 植物体内で分子内または, 分子間において phenol oxidative coupling を起して, 多くの基本構造の異なる alkaloid 群を与えることが知られている. 特に 1-benzylisoquinoline の中の reticuline (235) は, 数多くの alkaloid の基本的な precursor となるので有名であるが, reticuline (235) の 3'位に存在する水酸基が phenol oxidative coupling に関与する場合には, 3'-OH の ortho 位(2'位)と para 位(6'位)に coupling を起して生成する alkaloid が存在することが知られている. Benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid はケシ科とミカン科の植物だけから得られているが, この2つの科の植物が産み出す alkaloid の中で reticuline (235) を基本的な precursor とする alkaloid を調べてみると, ケシ科植物より得られている alkaloid は, すべて 3'-OH の ortho 位(2'位)で coupling を起した alkaloid のみである. 事実, benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の中間的な precursor である protoberberine 型 alkaloid においては, reticuline (235) の 3'-OH の ortho 位(2'位)に berberine 閉環を起した berberine 型(A) alkaloid しか単離されていないし, benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid 自身でも, この berberine 型 alkaloid より生合成される chelerythrine (2) 型 alkaloid しか単離されていない.

一方, ミカン科植物においては, 3'-OH の ortho 位(2'位)ならびに para 位(6'位)に閉環を起した両者の型の alkaloid が単離されており, protoberberine 型としては, berberine 型(A)と共に reticuline (235) の 3'-OH の para 位に berberine 閉環を起した xylopinine 型(B) alkaloid が得られている. さらに benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid としては, chelerythrine (2) 型以外に, xylopinine 型(B) alkaloid を中間的な precursor とすると考えられる nitidine (4) 型 alkaloid が得られている. 換言すれば, chelerythrine (2) 型 benzo[*c*]phenanthridine alkaloid は, ケシ科ならびにミカン科の植物から得られるのに反して, nitidine (4) 型 alkaloid はミカン科のみから得られるという事実を生合成的な見地からうまく説明することが出来る.

ところで, 分子内に1個のフェノール性水酸基を持つ benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid として, nitidine (4) 型では C₂位に水酸基を持つ fagaronine (6) が知られており, chelerythrine (2) 型としては C₈位に水酸基を持つ decarine (147) が知られている. 今, この両者に存在する, 互いに ortho 位にある水酸基と methoxy 基との位置関係を, reticuline (235) の分子内に存在する同じ関係にある水酸基と methoxy 基の位置関係と対比してみると, 植物体内で reticuline (235) から fagaronine (6) や decarine (147) に変換する間に, 水酸基と methoxy 基の位置が逆転していることが判る. 言い

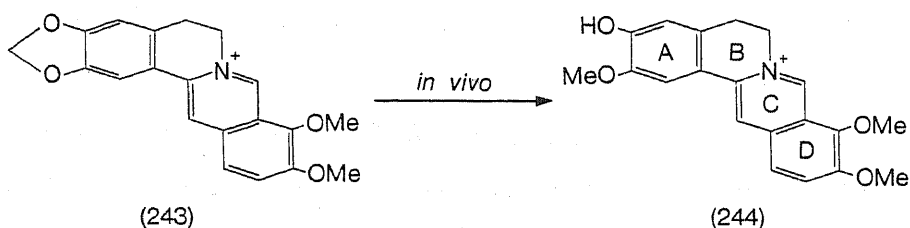
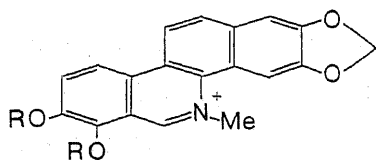


chart 44

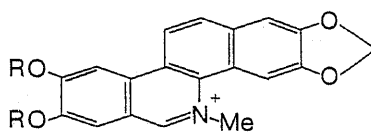
換えれば、生合成の過程で reticuline (235) の水酸基と methoxy 基の位置関係は保持されていない。このように、生合成の基本的な precursor である reticuline (235) の水酸基と methoxy 基の位置関係が、生成物においては逆転しているという現象は、protoberberine 型 alkaloid では、しばしば観察されるものである。

1983年に Beecher⁹⁸⁾ならびに Ruffer ら⁹⁹⁾は全く別々にこの関係を明らかにすることを目的として、jatrorrhizine (244) の A 環部位の水酸基と methoxy 基に関する生合成実験を行なった。(chart 44) その結果 jatrorrhizine (244) は、berberine (243) の A 環部位の methylenedioxy 基が還元的に開裂を受けて生成するものであることを示した。以上の事実は、fagaronine (6) の D 環部、さらには decarine (147) の A 環部にみられる水酸基と methoxy 基の位置関係を持つ alkaloid が、どのような生体内の機構によって生成されるかを説明するだけでなく、現在まで知られている構造が確実なフェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid としては、この fagaronine (6) と decarine (147) のみであることを考えると、フェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の水酸基の位置は、生合成的における基本的な precursor である reticuline (235) の水酸基が保持されているのではなくて、中間に、chelerythrine (2), sanguinarine (3), nitidine (4) ならびに avicine (5) 等の alkaloid が生合成中間体として存在し、これ等の methylenedioxy 基が還元的に切断されて、reticuline (235) の水酸基と methoxy 基



(2) R=Me

(3) 2R=CH₂



(4) R=Me

(5) 2R=CH₂

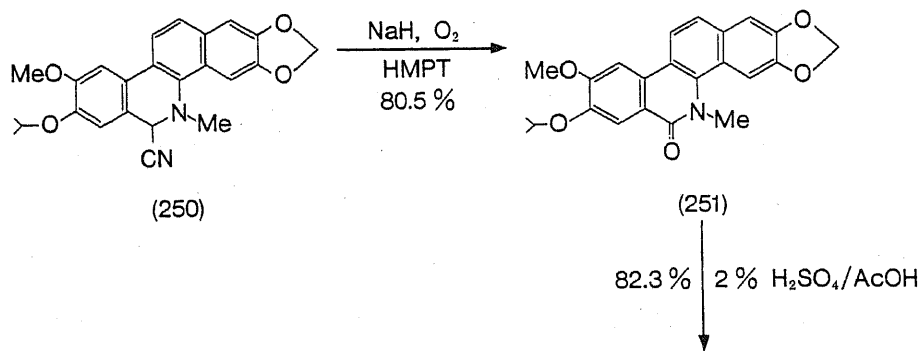
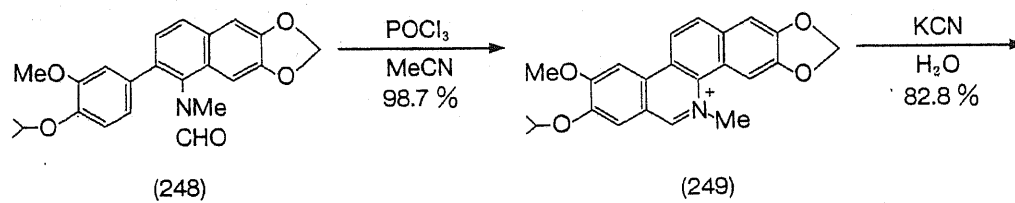
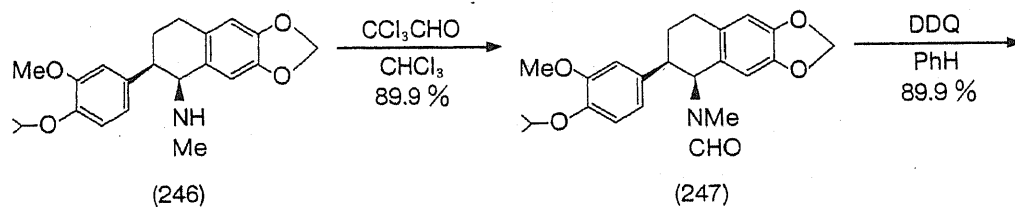
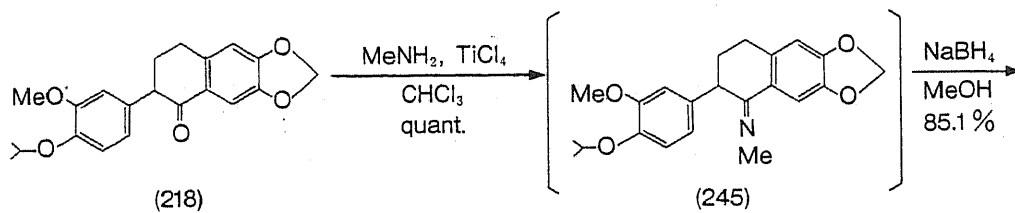
の位置が逆転したフェノール性 alkaloid を与えるのがより一般的な生合成過程であると推測出来る。

以上の推論は、何等の実験的裏づけのあるものではないが、他に何等の推定もなし得ないので、最初の標的化合物として、式(151A)を持つ化合物を選ぶこととした。

第4節 Oxyterihanine(151A)の合成

第7章で合成した1-tetralone体(218)を出発原料とし、常法(chart 45)に従って対応する isopropyl oxybase(251)を合成した。この間における中間体の化学的諸性質ならびに分光学的性質は、chart 45に示した構造で何ら矛盾がなく、その収率は、各工程とも80%を上まわるものであった。

ここに得られた非フェノール性の isopropyl oxybase(251)は、2% $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$ にて処理し、目的とするフェノール性の oxybase(151A), $\text{mp} > 300^\circ\text{C}$ 、としたが、本品は天然より得られた oxyterihanine とすべての点で一致することを確認した。以上の結果から oxyterihanine(151)の構造は、式(151A)にて示されることが確実となった。



natural oxyterihanine

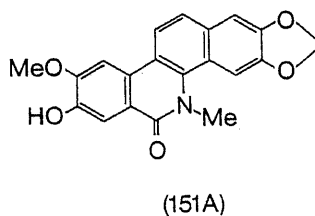


chart 45

第5節 Terihanine(182A)ならびに Dihydroterihanine(253)の合成

第5章第1節で述べたように, oxyterihanine(151A)は, 植物体内で仮想上のフェノール性第4級 alkaloid である terihanine(182A)より誘導されたものである可能性が高い。また, 抗腫瘍性本型 alkaloid のうち, フェノール性 alkaloid である fagaronine(6)が, 現在最も重要な位置を占めていることを考慮に入れて, terihanine(182A)とその dihydro 体(253)を合成することとした。

まず前節で合成した aromatic formamide 体(248)を, 1%, 5.4%, 8.1%の $H_2SO_4/AcOH$ / $AcOH$ でそれぞれ処理して脱 isopropyl 化を検討した。1%ならびに8.1% $H_2SO_4/AcOH$ を用いて100°Cで反応を行なった場合は, TLC 上原料(248)に対応する spot が消失した時点において反応を中止したが, 原点に spot を示す生成物を生じ好結果を与えなかった。これらの反応で, 原点に spot を示す生成物は, isopropyl 基以外に, methylenedioxy 基も切断した化合物ではないかと考えられたが, 精査は行なわなかった。

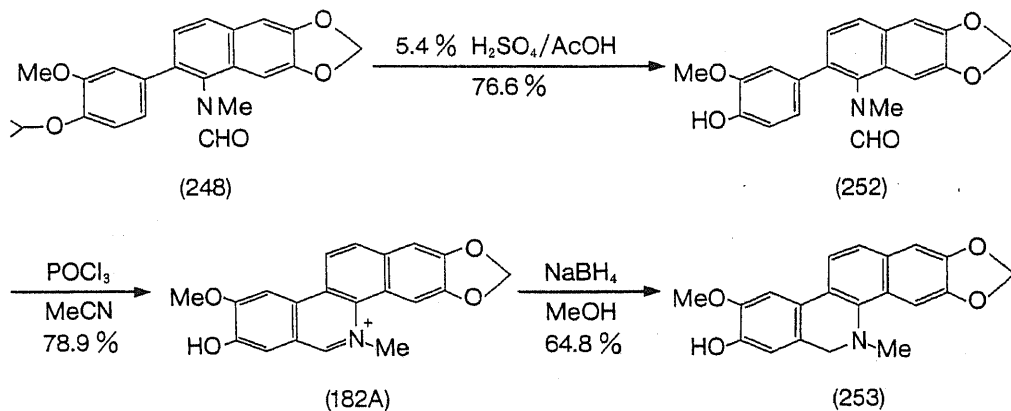


chart 46

ついで, 5.4% $H_2SO_4/AcOH$ にて100°Cにて処理した場合は, 1時間にて TLC 上原料(248)に対応する spot は消失し, この時点では上記の場合のように, 原点に spot を示す化合物が生成するのは確認出来なかった。ここに生成したフェノール性の化合物, 無色プリズム晶, mp 248–252°C, の元素分析値は $C_{20}H_{17}NO_5$ に一致し, IR では1660 cm^{-1} に amidocarbonyl 基, 3385 cm^{-1} には水酸基の吸収を示す。また, NMR では isopropyl 基に帰属出来る signal は消失しているが, methylenedioxy 基の signal は, δ 6.09に 2 H 分の singlet として観察される。一方, δ 5.67には, 新たに水酸基の proton に帰属出来る signal が singlet として観察される。以上の事実より5.4% $H_2SO_4/AcOH$

にて100℃で1時間加熱することにより，methylenedioxy基は開裂することなく，好収率で選択的に isopropyl 基を除去し，目的とする hydroxy formamide 体(252)を合成することが出来た。

ここに得られた hydroxy formamide 体(252)を用いて Bischler-Napieralski 反応を行ない，目的とする terihanine(182A)を78.9%の収率で得た。なお，ここに得られた terihanine(182A)は常法に従って MeOH 中 NaBH_4 にて還元し，dihydro 体(253)，無色プリズム晶，mp 189–192℃，として確認した。(chart 46)

第9章 Isoterihanine(182B)の合成

前章までに、非フェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の一般的合成法を、水酸基の保護基として isopropyl 基を用い、さらに著者の開発した塩基性条件下での分子内 acyl 化反応を併用して、分子内に水酸基と methoxy 基を持つ alkaloid [第6章, fagaronine(6)], および水酸基と methoxy 基以外に methylenedioxy 基を持つ alkaloid [第8章, terihanine(182A)] を合成出来ることを示した。著者は、この方法による合成が、より一般性を持つことを示すために、terihanine(182A)の8位と9位の水酸基と methoxy 基が逆の配置を持った isoterihanine(182B)を合成することとした。この isoterihanine(182B)については、単なる合成上の興味のみならず、その抗腫瘍性の強弱に対する生物試験も興味あるものである。

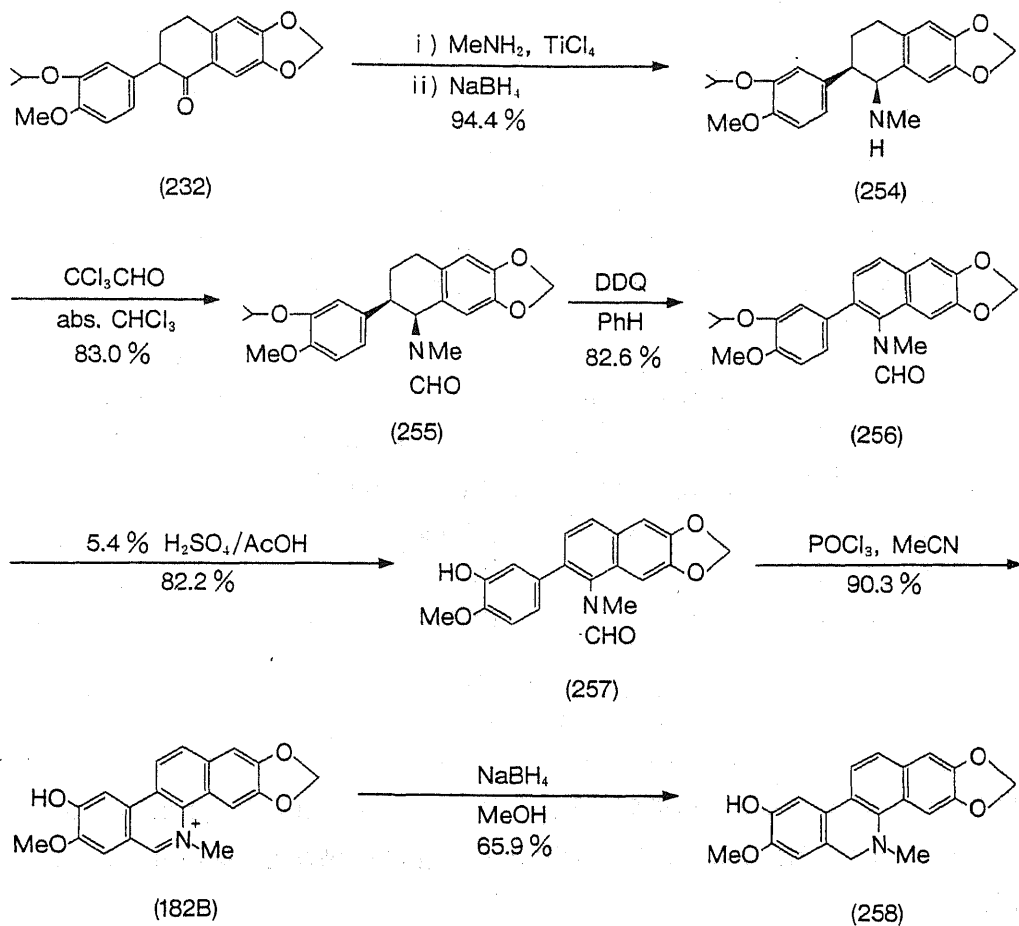


chart 47

第7章で合成した1-tetralone体(232)は、第8章に記載した terihanine(182A)の合成経路に従って処理し、目的とする4級塩(182B), mp 243–247°C, を得た。(chart 47)本物質も、この系の alkaloid の化学の常法に従って、dihydro体(258), mp 235–242°C, として確認した。なお、この合成途上生成したすべての化合物の元素分析値は理論値に一致し、機器分析の data も合理的に説明出来る。

次いで, oxyisoterihanine(151B)を合成する目的で aromatic formamide体(256)を出発原料とし, chart 48に示す方法に従って, oxyisoterihanine(151B)を合成した。この工程における各種反応成績体の元素分析値ならびに各種機器分析の data も満足出来る結果を与えた。

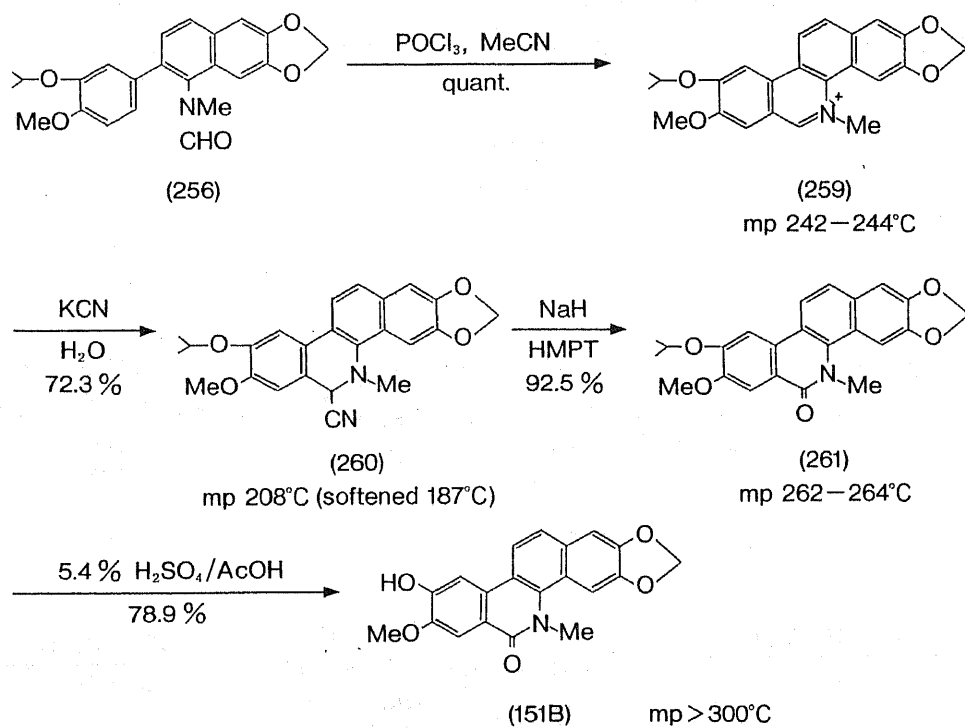


chart 48

以上の結果は、第8章までに展開して来たフェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の一般合成法の開発結果が、類似の alkaloid の場合にも適用可能であることを示している。

第10章 結 語

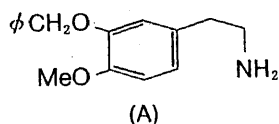
以上、既に著者の属する研究室で開発されていた非フェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の一般的合成法は、フェノール性塩基の合成法には適用出来ないものであったが、本法に種々の改良を加えることによって、フェノール性本型 alkaloid の一般的合成法に展開することに成功した。この方法を用いて、既知の抗腫瘍 alkaloid である fagaronine (6) を合成すると共に、構造未知物質であった oxyterihanine (151A) を合成し、その構造を合成的に決定した。さらに oxyterihanine (151A) の生体内における原 alkaloid と考えられる terihanine (182A) ならびにこれ等の塩基の水酸基と methoxy 基との位置異性体である isoterihanine (182B) とその関連誘導体を合成した。以下各章で論述してきた要旨をまとめる。

1) *N*-Methyldecarinium (146) Salt の合成 (第 5 章) : フェノール性第 4 級 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の化学的挙動については文献上若干の混乱があったが、これ等の alkaloid の一般合成法を確立するため予備実験として、天然産フェノール性第 3 級 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid である decarine (147) から対応する第 4 級塩基である *N*-methyldecarinium (146) salt を合成し、文献上の化学的挙動に対する誤りを訂正した。

2) Fagaronine (6) の合成 (第 6 章) : Fagaronine (6) の水酸基の部位を isopropyl 基にて保護し、非フェノール性 benzo[*c*]phenanthridine 型 alkaloid の一般合成法を適用させることにより、原料の isovanillin (194) から fagaronine (6) を通算収率*15.7% で合成した。

* Fagaronine (6) は、著者が行なった合成研究以前に、Stermitz ら³⁴⁾によって first synthesis が報告されているが、彼らの通算収率は、出発原料の 2, 3-dihydroxynaphthalene (152) より 5.2% である。

また最近花岡ら [M. Hanaoka, H. Yamagishi, M. Marutani, C. Mukai, Tetrahedron Lett., 25, 5169 (1984); Chem. Pharm. Bull., 35, 2348 (1987)] は 3-benzyloxy-4-methoxyphenethylamine (A) を出発原料とし、途中 protoberberine 型 alkaloid を経て、fagaronine (6) を合成しているが、その通算収率は 9.3% である。しかし、この収率には phenethylamine (A) の合成収率は含まれていないので、実際の基本原料からの収率はさらに低下する筈である。



この合成過程において, isopropoxy 基より水酸基への脱保護反応には, $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$ を用いる条件が好結果を与えることを発見した。

なお, この合成は, benzo [c] phenanthridine 型 alkaloid を合成する際の key step である methylene acid (200) の閉環反応に, 非フェノール性 alkaloid 合成時における CHCl_3 中 POCl_3 の条件で行なったものであるが, その際脱 isopropoxy 化を起したフェノール性の 1-tetralone (202) が収率 5.8% で生成することを認めた。

3) 塩基性条件下における分子内 acyl 化反応 (第 7 章) : Fagaronine (6) の合成においては key step である methylene acid (200) の閉環は, 5.8% の脱 isopropyl 化体 (202) を与えるのみであったが, terihanine (182A) を合成する際の本工程は, 著しく脱 isopropyl 化をともなって, 目的とする 1-tetralone (218) の収率は僅かに 41.8% であった。

著者は, 本工程を仔細に検討し, MeCN 中 K_2CO_3 存在下 POCl_3 にて反応を行なって, 脱 isopropyl 化を全く伴わず, 高収率で目的とする 1-tetralone 体 (218) を得ることに成功した。

さらに, 本反応を benzyl 基を含む数種の保護された methylene acid にも応用し, この塩基性条件下の分子内 acyl 化反応が広く有用であることを明らかにした。

なお, fagaronine (6) を合成する際にここに示した条件で, 1-tetralone 体 (201) を合成すれば, 通算収率は 19.1% に向上する。

4) Oxyterihanine (151A) ならびに関連化合物の合成 (第 8, 9 章) : 塩基性条件下での分子内 acyl 化反応にて合成した 1-tetralone (218) より, oxyfagaronine (211) の合成ルートに準拠し, 対応するフェノール性 oxybenzo [c] phenanthridine 型塩基 (151A) を合成した。この oxy 体 (151A) は, 著者が属する研究室で単離され, oxyterihanine と命名された新フェノール性 oxybenzo [c] phenanthridine 型 alkaloid と一致することにより oxyterihanine の構造を決定した。さらに, oxyterihanine と対応する 4 級塩基の terihanine (182A) 及びその還元体の dihydroterihanine (253) の合成も行なった。一方, それらの異性体となる isoterihanine (182B), dihydroisoterihanine (258), oxyisoterihanine (151B) の合成も行なった。

謝 辞

本研究を行なう機会を与えられ、また終始御激励を賜りました千葉大学名誉教授池田仁三郎先生に衷心より謝意を表します。本論文をまとめるにあたって御便宜を与えられました高雄医学院謝獻臣院長ならびに千葉大学薬学部坂井進一郎学部長に感謝致します。

本研究を行なうに際し終始御懇篤なる御指導を頂きました千葉大学薬学部石井永教授に謝意を表します。また、有益な御助言を頂きました千葉大学薬学部石川勉助手ならびに実験の一部に協力された植木聡修士をはじめ千葉大学薬学部薬品製造学教室の方々に謝意を表します。さらに、終始御鞭撻を頂きました高雄医学院盧盛徳教授に感謝致します。

また、元素分析、NMR およびマススペクトルを測定して頂いた千葉大学分析センターの方々、また貴重なサンプルを分与下さった University of Illinois (Chicago) の N. R. Farnsworth 教授ならびに J. M. Pezzuto 博士、金沢大学薬学部花岡美代次教授に感謝致します。

実験の部

- mp : 未補正, 微量融点測定器(柳本製作所製)を使用.
- IR : 日立215型を用い, 特記しない限り nujol にて測定.
- NMR : 特記しない限り日立 R-24B(60MHz)を用い, 溶媒は CDCl_3 , 内部照準は TMS にて測定. 表示は singlet, doublet, double doublet, triplet, double triplet, multiplet, broad, diffused を s, d, dd, t, dt, m, br, dif, と略記. NH 及び OH の signal は D_2O の添加による消失にて確認.
- SiO_2 : Merck 社製 Art. 7734 Kieselgel(70-230ASTM)を使用.
- TLC : Merck 社製 Art. 7730 Kieselgel 60GF₂₅₄を使用し, 検出はマナスル化学工業社製 Manaslu light(short wave 2536 Å, long wave 3650 Å)及び 1% $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ in 10% H_2SO_4 aq. soln を噴霧後加熱.
- 乾燥剤 : 特記しない限り, 無水 K_2CO_3 を使用.

第5章 第1節の実験

Benzyldecarine(183) : Decarine(147) (0.433g) を DMF (14ml) に溶解させ、無水 K_2CO_3 (0.376g) および benzyl chloride (0.17ml) を加え、 $50^\circ C$ にて 4 h 攪拌。反応終了後、大量の H_2O を加え、析出した沈澱をろ取し、 H_2O および MeOH にて洗浄。ここに得られた無色針状晶 (0.471g), mp $217.5-219^\circ C$, は benzyldecarine(183) の標品⁷⁹⁾ と完全に一致。

8-Benzyloxy-7-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxy-5,6-dihydrobenzo [c] phenanthridine(184) : Benzyldecarine(183) (0.786g) を HMPT (30ml) に溶解させ、 Me_2SO_4 (3.1ml) 及び $NaBH_4$ (0.363g) を加え、外温 $50^\circ C$ にて 1.5h 攪拌。反応終了後、過剰の Me_2SO_4 を 5% NaOH aq. にて分解し、さらに H_2O を加えた後、AcOEt にて抽出。Ethyl acetate 抽出液は水洗後、乾燥し、減圧下溶媒を留去。得られた残渣は、benzene-MeOH にて再結晶を繰り返し、無色プリズム晶 (0.721g), mp $182.5-185.5^\circ C$, を得。本物質は *O*-benzyl-*N*-methyl-dihydrodecarine(184) の標品¹⁰⁰⁾ と一致。

O-Benzyl-*N*-methyldecarinium(185) Chloride : Benzyl-*N*-methyl-5,6-dihydrodecarine(184) (0.573g) を benzene (33ml) に溶解した溶液に 5% NaOH aq. (16.2ml) を加えた後、さらに DDQ (0.840g) を benzene (23ml) に溶解した溶液を加え、室温にて 30min 攪拌。反応終了後、反応液を大量の H_2O に加え、 $CHCl_3$ にて抽出。Chloroform 抽出液は乾燥後、減圧下溶媒を留去。得られた残渣は少量の $CHCl_3$ に溶解し、氷冷下 10% HCl aq. を滴下し、析出した結晶をろ取。本結晶を $CHCl_3$ にて洗浄後、MeOH-Et₂O にて再結晶を繰り返し、黄色プリズム晶 (0.535g), mp $240^\circ C$ ¹⁰¹⁾, を得。NMR¹⁰²⁾ (CF_3COOH) δ : 4.41 (3 H, s, OMe), 5.06 (3 H, s, N⁺Me), 5.46 (2 H, s, OCH_2 Ph), 6.26 (2 H, s, OCH_2O), 7.40-7.60 (6 H, m, CH_2Ph , C_1-H), 8.04 (1 H, s, C_4-H), 8.17 (1 H, d, $J=8.0Hz$, C_9 -or $C_{12}-H$), 8.21 (1 H, d, $J=8.0Hz$, C_{12} -or C_9-H), 8.56 (2 H, d, $J=8.0Hz$, C_{10} -, $C_{11}-H$), 9.78 (1 H, s, C_6-H)。

8-Hydroxy-7-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo [c] phenanthridinium (*N*-Methyldecarinium) (146) Chloride : *O*-Benzyl-*N*-methyldecarinium(185) chloride (0.10g) を EtOH (40ml) に溶解した溶液を、HCl gas を bubbling しながら $100^\circ C$ にて 4 h 加熱還流。反応終了後、減圧下溶媒を留去。得ら

れた残渣を Et₂O にて洗浄後, MeOH-CHCl₃ にて再結晶を繰り返し, 黄色プリズム晶 (0.059g), mp 237-240°C (lit. ⁶⁸) mp 238-240°C), を得. NMR (CF₃COOH) δ : 4.34 (3 H, s, OMe), 5.10 (3 H, s, N⁺Me), 6.27 (2 H, s, OCH₂O), 7.54 (1 H, s, C₁-H), 8.10 (1 H, s, C₄-H), 8.10 (1 H, d, J=8.0Hz, C₉-or C₁₂-H), 8.24 (1 H, d, J=8.0 Hz, C₁₂-or C₉-H), 8.60 (1 H, d, J=9.0Hz, C₁₀-or C₁₁-H), 8.62 (1 H, d, J=9.0 Hz, C₁₁-or C₁₀-H), 9.75 (1 H, s, C₆-H).

8-Hydroxy-7-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxy-5,6-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine (N-Methyl-5,6-dihydrodecarine) (180) : N-Methyldecarinium (146) chloride (0.057g) を MeOH (18ml) に溶解した溶液に NaBH₄ (0.023g) を加え, 室温にて 40min 攪拌. 反応終了後, 減圧下溶媒を留去. 残渣を 5% HCl aq. に懸濁させた後, CHCl₃ にて抽出. Chloroform 抽出液は乾燥 MgSO₄ にて乾燥し, 減圧下溶媒を留去. 得られた残渣を CHCl₃-MeOH より再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶 (0.034g), mp 177-181°C, を得. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ : 3430 (OH); NMR δ : 2.57 (3 H, s, NMe), 3.84 (3 H, s, OMe), 4.26 (2 H, s, C₆-H₂), 5.64 (1 H, s, OH), 6.01 (2 H, s, OCH₂O), 6.97 (1 H, d, J=8.5Hz, C₉-H), 7.09 (1 H, s, C₁-H), 7.47 (2 H, d, J=8.5Hz, C₁₀-, C₁₂-H), 7.65 (1 H, s, C₄-H), 7.68 (1 H, d, J=8.5Hz, C₁₁-H).

8-Benzoyloxy-7-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo[*c*]phenanthridinium (O-Benzyl-N-methyldecarinium) (186) ψ-Cyanide : O-Benzyl-N-methyldecarinium (185) chloride (0.280g) を H₂O 及び MeOH [2 : 1 (v/v)] からなる混液 (84ml) に溶解し, 50°C にて KCN (0.101g) を加えた後, 同温度にて 1.5h 攪拌. 反応終了後, 反応液を氷冷し, 析出した結晶をろ取. MeOH にて洗浄後, ろ液及び洗液を合せ, CHCl₃ にて抽出. Chloroform 抽出液は乾燥し, 減圧下溶媒を留去. 得られた残渣を上記結晶と合わせた後, CHCl₃-MeOH にて再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶 (0.227g), mp 235-239°C, を得. Anal. Calcd C₂₈H₂₂N₂O₄ : C, 74.65; H, 4.92; N, 6.22. Found : C, 74.38; H, 4.99; N, 6.06. NMR δ : 2.62 (3 H, s, NMe), 4.03 (3 H, s, OMe), 5.18 (2 H, s, OCH₂Ph), 5.63 (1 H, s, C₆-H), 6.04 (2 H, s, OCH₂O), 7.00-7.80 (11H, m, arom. H×11).

8-Benzoyloxy-7-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo[*c*]phenanthridin-6 (5H)-one (187) : ψ-Cyanide (186) (0.219g) を HMPT (11ml) に

溶解し、攪拌下 NaH (0.155g, 52.9% in mineral oil) を加えた後、室温にて 5.5h 攪拌。反応終了後、反応液を大量の H₂O に注加し、AcOEt にて抽出。Ethyl acetate 抽出液は H₂O にて洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去。得られた残渣を preparative TLC [benzene : AcOEt = 2 : 1 (v/v), R_f=0.53] にて精製後、CHCl₃-MeOH より再結晶を繰り返し、無色プリズム晶 (0.176g), mp 190-192°C, を得。Anal. Calcd C₂₇H₂₁NO₅ : C, 73.79 ; H, 4.82 ; N, 3.19. Found : C, 73.56 ; H, 4.84 ; N, 3.17. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 1640 (CO). NMR δ : 3.87 (3 H, s, NMe or OMe), 4.11 (3 H, s, OMe or NMe), 5.22 (2 H, s, OCH₂Ph), 6.04 (2 H, s, OCH₂O), 7.09 (1 H, s, C₁-H), 7.30-7.70 (8 H, m, arom. H × 8), 7.86 (1 H, d, J=9.0Hz, arom. H), 7.90 (1 H, d, J=9.0Hz, arom. H).

8-Hydroxy-7-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo[c]-phenanthridin-6(5H)-one (188) : O-Benzoyloxy 体 (187) (0.050g) を EtOH (50 ml) に溶解し、5% Pd/C (0.056g) を加えた後、水素下、室温、常圧にて攪拌。反応終了後、触媒をろ去し、EtOH 更に少量の CHCl₃ にて洗浄。ろ液及び洗液を合した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を CHCl₃-MeOH より再結晶を繰り返し、無色プリズム晶 (0.035g), mp 225-228°C, を得。Anal. Calcd C₂₀H₁₅NO₅ : C, 68.76 ; H, 4.33 ; N, 4.01. Found : C, 68.86 ; H, 4.40 ; N, 3.95. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3200 (OH), 1630 (CO). NMR¹⁰³⁾ (CDCl₃+CD₃OD) δ : 3.92 (3 H, s, NMe or OMe), (3 H, s, OMe or NMe), 6.11 (2 H, s, OCH₂O), 7.18 (1 H, s, C₁-H), 7.41 (1 H, d, J=8.5Hz, arom. H), 7.56 (1 H, s, C₄-H), 7.57 (1 H, d, J=8.5Hz, arom. H), 7.98 (1 H, d, J=8.5Hz, C₁₀- or C₁₁-H), 8.01 (1 H, d, J=8.5Hz, C₁₁- or C₁₀-H).

第6章 第1節の実験

3-Isopropoxy-4-methoxybenzaldehyde(195) : Isovanillin(194) (50.00g) を DMF (125ml) に溶解し、室温にて K_2CO_3 (72.8g) 次いで isopropyl bromide (46.2ml) を攪拌下加え、同温度にて40h 攪拌。反応終了後、 H_2O を加え、 Et_2O にて抽出。Ether 抽出液は、5% NaOH aq. で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去。残渣は減圧蒸留 (bp 110–113°C / 1 mm Hg) (lit. ⁸⁵) bp 123–124°C / 2 mm Hg) にて精製し、無色 oil (56.17g) を得。IR $\nu_{max}^{Neat} cm^{-1}$: 1690 (CO). NMR δ : 1.38 (6 H, d, $J=6.0$ Hz, $CHMe_2$), 3.92 (3 H, s, OMe), 4.63 (1 H, septet, $J=6.0$ Hz, $OCHMe_2$), 6.96 (1 H, d, $J=8.5$ Hz, C_5-H), 7.42 (1 H, d, $J=2.0$ Hz, C_2-H), 7.44 (1 H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, C_6-H), 9.83 (1 H, s, CHO).

3-Isopropoxy-4-methoxyacetophenone(189) : i) 1-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl) ethanol(196) : 3-Isopropoxy-4-methoxybenzaldehyde (195) (60.0g) を abs. Et_2O (360ml) に溶解し、内温 5°C 以下にて、金属 Mg 片 (15.0g), MeI (46.2ml) 及び abs. Et_2O (240ml) より製した Grignard reagent 溶液に滴下。反応終了後、析出した沈澱をろ取し、abs. hexane にて洗浄。ここに得られた complex は、 H_2O (1.5l) に懸濁し、20% NH_4Cl aq. (480ml) を用いて分解後、 Et_2O にて抽出。Ether 抽出液を乾燥後、溶媒を留去し、粗 oil (46.5g) を得。

ii) 3-Isopropoxy-4-methoxyacetophenone (189) : 上に得られた粗 oil (46.5g) は、精製せずに速やかに acetone (939ml) に溶解し、Jones reagent¹⁰⁴⁾ (178ml) を内温 10°C 以下にて滴下後、室温にて 3 h 攪拌。反応終了後、MeOH (100ml) を加えて過剰の試薬を分解し、さらに H_2O を加えた後、 Et_2O にて抽出。Ether 抽出液は、5% NaOH aq. にて洗浄し、乾燥後、溶媒を留去。残渣 (43.8g) は Et_2O -hexane にて再結晶し、無色プリズム晶 (35.03g), mp 55.5–56.5°C (lit.⁸⁶⁾ mp 56°C), を得。再結晶母液は減圧にて溶媒を留去後、減圧蒸留 (bp 110–112°C / 1 mm Hg) にて精製し、さらに Et_2O -hexane にて再結晶して、上記無色プリズム晶 (3.87g : 合計収量 38.9g) を得。

第6章 第2節の実験

3'-Isopropoxy-3,4,4'-trimethoxychalcone(197) : 3-Isopropoxy-4-methoxyacetophenone(189) (23.0g) 及び veratraldehyde (8) (18.3g) を EtOH (206 ml) に溶解し, 10% NaOH aq. (20.5ml) を加え, 室温にて20h 攪拌. 反応終了後, 反応液に大量の H₂O を加え, benzene にて抽出. Benzene 抽出液は乾燥後, 溶媒を減圧下留去. ここに得られた粗 oil (39.3g) は精製することなく次の反応に使用.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-4-oxobutyronitrile(198) : Chalcone(197) (39.3g) を ethyl cellosolve (178ml) に溶解した溶液に, 外温100℃にて AcOH (7.6ml) を加える. 別に KCN (16.9g) を H₂O (31.5ml) に溶解した溶液をつくり, この溶液を前述の溶液に外温117-118℃にて約30sec で加える. 反応液はさらに同温度にて4.5min 攪拌後, 氷水に注加. 析出した結晶をろ取後, 氷水にて洗液が pH 7 を示すまで洗浄. 粗結晶(36.6g) は風乾後, CHCl₃-MeOH より再結晶を繰り返す, 無色プリズム晶(31.9g), mp 148-149℃を得. *Anal.* Calcd C₂₀H₂₅NO₅ : C, 68.91 ; H, 6.57 ; N, 3.65. Found : C, 68.90 ; H, 6.53 ; N, 3.69. IR ν_{\max} cm⁻¹ : 2245(CN), 1670(CO). NMR δ : 1.35(6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 3.39(1 H, dd, J=18.0, 7.0Hz, CHCH_AH_BCO), 3.65(1 H, dd, J=18.0, 7.0 Hz, CHCH_AH_BCO), 3.84(3 H, s, OMe), 3.86(3 H, s, OMe), 3.89(3 H, s, OMe), 4.49(1 H, t, J=7.0Hz, CH₂CHAr), 4.58(1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 6.76-7.04(4 H, m, arom. H×4), 7.42-7.60(2 H, m, arom. H×2).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-4-oxobutyric Acid (199) : Keto nitrile(198) (26.6g) を EtOH (128ml) に懸濁し, NaOH (27.4g) を H₂O (296ml) に溶解した溶液を加えた後, Ar 下, 7.5h 加熱還流. 反応終了後, 大量の H₂O で希釈し, Et₂O にて抽出. 中性物質を除去した後, 水溶液を10% HCl aq. にて酸性とし, 析出した結晶をろ取. 粗結晶は風乾後, benzene-hexane より再結晶を繰り返す, 無色プリズム晶(26.7g), mp 135-137℃, を得. *Anal.* Calcd C₂₂H₂₆O₇ : C, 65.66 ; H, 6.51. Found : C, 65.31 ; H, 6.45. IR ν_{\max} cm⁻¹ : 3100-2600(OH)br, 1700, 1670(CO). NMR δ : 1.34(6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 3.24(1 H, dd, J=18.0, 4.0Hz, CHCH_AH_BCO), 3.81(1 H, dd, J=18.0, 10.0Hz, CHCH_AH_BCO), 3.85(3 H, s, OMe), 3.87(3 H, s, OMe), 3.90(3 H, s, OMe), 4.23(1 H, dd,

$J=10.0, 4.0\text{Hz}$, ArCHCH_2), 4.59(1 H, septet, $J=6.0\text{Hz}$, OCHMe_2), 6.65(1 H, brs, COOH), 6.75–7.04(4 H, m, arom. $\text{H} \times 4$), 7.53(1 H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.58(1 H, dd, $J=10.0, 2.0\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{'-H}$).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-butyric Acid (200): Keto acid(199) (4.50g) を AcOH(146ml) に溶解し, 1% Pd. 溶液¹⁰⁵⁾(18ml) 及び Norit(1.62g) を加え, 水素下室温, 常圧にて接触還元. 反応終了後, 触媒をろ去し, ろ液は減圧下留去. 残渣に大量の H_2O を加えた後, CHCl_3 にて抽出. Chloroform 抽出液は, 乾燥 MgSO_4 にて乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, 淡褐色 oil(4.33 g) を得. このものは精製することなく次の反応に使用.

粗生成物の一部は preparative TLC [$\text{CHCl}_3 : \text{MeOH}=15 : 1$ (v/v), $R_f=0.66$] を用いて精製した後, Et_2O -hexane より再結晶を繰返し, 無色針状晶, mp 103–104°C, を得. *Anal.* Calcd $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$: C, 68.02; H, 7.27. Found: C, 68.18; H, 7.24. IR ν_{max} cm^{-1} : 1685(CO); $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1710(CO). NMR δ : 1.33(6 H, d, $J=6.0\text{Hz}$, CHMe_2), 1.91–2.70(4 H, m, $\text{C}_3\text{-}$, $\text{C}_4\text{-H}_2$), 3.30–3.58(1 H, m, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.78(3 H, s, OMe), 3.86(6 H, s, $\text{OMe} \times 2$), 4.47(1 H, septet, $J=6.0\text{Hz}$, OCHMe_2), 6.60–7.00(6 H, m, arom. $\text{H} \times 6$), 8.70(1 H, brs, COOH).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-butyric Acid(200)の POCl_3 を用いる閉環: i) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-isopropoxy-7-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one(201): 未精製の methylene acid(200) (11.2g) を CHCl_3 (26.3ml) に溶解し, POCl_3 (14.3ml) を加え, 外温78–80°C にて2.5h 加熱還流. 反応終了後, 反応液を氷水に注加し, その後5% NaOH aq. にてアルカリ性とし, Et_2O にて抽出. Ether 抽出液は, 5% NaOH aq. にて酸性物質を除去し, 乾燥後, 溶媒を減圧下留去. 残渣(8.35g) を benzene-hexane より再結晶を繰返し, 無色プリズム晶(7.59g), mp 121–122°C, を得. *Anal.* Calcd $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C, 71.33; H, 7.08. Found: C, 71.64; H, 7.06. IR ν_{max} cm^{-1} : 1670(CO). NMR δ : 1.43(6 H, d, $J=6.0\text{Hz}$, CHMe_2), 2.20–2.60(2 H, m, $\text{C}_3\text{-H}_2$), 2.80–3.17(2 H, m, $\text{C}_4\text{-H}_2$), 3.70(1 H, t, $J=8.0\text{Hz}$, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.85(6 H, s, $\text{OMe} \times 2$), 3.88(3 H, s, OMe), 4.67(1 H, septet, $J=6.0\text{Hz}$, OCHMe_2), 6.60–6.86(4 H, m, arom. $\text{H} \times 4$), 7.57(1 H, s, $\text{C}_8\text{-H}$).

ii) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihy-

dronaphthalen-1 (2 H)-one(202) : 上記実験項中の非フェノール部を Et_2O にて抽出した際のアルカリ性抽出母液および洗液を合した後, 10% HCl aq. にて酸性となし, CHCl_3 にて抽出. Chloroform 抽出液は, 乾燥 MgSO_4 にて乾燥後, 溶媒を留去. 残渣を MeOH より再結晶し, 無色プリズム晶 (0.551g), mp $170-172^\circ\text{C}$, を得. *Anal.* Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C, 69.50 ; H, 6.14. Found : C, 69.62 ; H, 6.11. $\text{IR}_{\nu_{\text{max}}}$ cm^{-1} : 3410(OH), 1665(CO). $\text{NMR } \delta$: 2.20-2.60 (2 H, m, C_3-H_2), 2.77-3.15 (2 H, m, C_4-H_2), 3.68 (1 H, t, $J=8.0\text{Hz}$, C_2-H), 3.84 (6 H, s, $\text{OMe} \times 2$), 3.92 (3 H, s, OMe), 6.14 (1 H, br s, OH), 6.60-6.84 (4 H, m, arom. $\text{H} \times 4$), 7.56 (1 H, s, C_8-H).

第 6 章 第 3 節の実験

cis-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-isopropoxy-7-methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine (204): MeNH₂gas (約21g) を氷冷下無水 CHCl₃ (93ml) に吸収させた溶液を tetralone 体 (201) (9.35g) を無水 CHCl₃ (93ml) に溶解した溶液に滴下。さらにこの混液を、TiCl₄ (2.8ml) を無水 CHCl₃ (93ml) に溶解した溶液に内温 -5 - 0 °C にて攪拌下 20min かけて滴下。反応液は、さらに室温にて 2 h 攪拌後、30min 加熱還流。反応終了後、析出した無機物をグラスフィルターを用いてろ去。ろ液は減圧下溶媒を留去し、黄色 oil (13.1g) を得。

ここに得られた粗 ketimine (203) の全量を無水 MeOH (280ml) に溶解し、NaBH₄ (1.89g) を加えた後、室温にて 1.5h 攪拌。反応終了後、減圧下溶媒を留去。残渣に H₂O を加え、Et₂O にて抽出。Ether 抽出液は乾燥後、溶媒を減圧下留去し、黄色 oil (9.64 g) を得。このものは精製することなく次の反応に使用。

粗生成物は長く放置すれば、結晶化する。この粗結晶の一部を、Et₂O-MeOH より再結晶を繰り返せば、無色プリズム晶¹⁰⁶⁾, mp 52°C, を与える。IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3310 (NH), NMR¹⁰³⁾ δ : 1.37 (6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 1.41¹⁰⁷⁾ (1 H, NH), 1.94-2.02 (1 H, m, C₃-H_AH_B), 2.36-2.49 (1 H, m, C₃-H_AH_B), 2.23 (3 H, s, NMe), 2.75-2.98 (2 H, m, C₄-H₂), 3.17 (1 H, dt, J=12.0, 3.5Hz, C₂-H), 3.61 (1 H, d, J=3.5Hz, C₁-H), 3.85 (3 H, s, OMe), 3.86 (3 H, s, OMe), 3.88 (3 H, s, OMe), 4.51 (1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 6.69 (1 H, s, C₅-H), 6.79 (1 H, s, arom. H), 6.83 (1 H, s, arom. H), 6.85 (2 H, s, arom. H × 2)。

The Picrate: 粗製 amine (204) (0.052g) を Et₂O (1 ml) に溶解した溶液に picric acid (0.031g) を Et₂O (2.5ml) に溶解した溶液を加える。析出した沈澱をろ取後、Et₂O にて洗浄し、粗結晶を MeOH-CHCl₃ より再結晶を繰り返し、黄色プリズム晶 (0.041 g), mp 163-166°C, を得。Anal. Calcd C₂₃H₃₁NO₄·C₆H₃N₃O₇: C, 56.67; H, 5.58; N, 9.12. Found: C, 56.42; H, 5.61; N, 9.07.

cis-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-isopropoxy-7-methoxy-1-(N-methylformamido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (205): 未精製の amine (204) (9.63g) を無水 CHCl₃ (97ml) に溶解した溶液に用時調製した chloral^{90,108)} (4.9ml) を加え、3 h 加熱還流。反応終了後、反応液に H₂O を加え、CHCl₃ にて抽出。Chloroform

抽出液は乾燥後、減圧下溶媒を留去。残渣を benzene-hexane より再結晶を繰返し、無色プリズム晶(9.10g), mp 147-149°C, を得。Anal. Calcd $C_{24}H_{31}NO_5$: C, 69.71; H, 7.56; N, 3.39. Found: C, 69.82; H, 7.56; N, 3.40. IR ν_{\max} cm^{-1} : 1670(CO). NMR δ : 1.38(6 H, d, J=6.0Hz, $CHMe_2$), 1.88-2.30(2 H, m, C_3-H_2), 2.51(3 H, s, NMe), 2.80-3.32(3H, m, C_2-H, C_4-H_2), 3.76(3 H, s, OMe), 3.85(6 H, s, OMe \times 2), 4.53(1 H, septet, J=6.0Hz, $OCHMe_2$), 4.62(1 H, d, J=4.5Hz, C_1-H), 6.50(1 H, s, C_5-H), 6.62-6.75(3 H, m, arom. H \times 3), 6.83(1 H, dif. d, J=9.0Hz, C_6-H), 7.59¹⁰⁹⁾(7/8H, s, NCHO), 7.76¹⁰⁹⁾(1/8H, s, NCHO).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-isopropoxy-7-methoxy-1-(N-methylformamido)naphthalene(206): Formamide(205)(6.00g)を無水 benzene (180ml)に溶解した溶液に DDQ(9.89g)を無水 benzene(90ml)に溶解した溶液を加え、2 h 加熱還流。反応終了後、析出物をろ去し、ろ液は減圧下留去。残渣に 5% NaOH aq. を加え、懸濁させた後、 $CHCl_3$ にて抽出。Chloroform 抽出液は 5% NaOH aq. にて洗浄後、乾燥し、減圧下溶媒を留去。得られた残渣を $CHCl_3$ -MeOH にて再結晶を繰返し、無色プリズム晶(5.17g), mp 181-183°C¹¹⁰⁾, を得。Anal. Calcd $C_{24}H_{27}NO_5$: C, 70.40; H, 6.65; N, 3.42. Found: C, 70.49; H, 6.71; N, 3.38. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1670(CO). NMR δ : 1.46(6 H, d, J=6.0Hz, $CHMe_2$), 2.95¹⁰⁹⁾(3/8H, s, NMe), 3.05¹⁰⁹⁾(21/8H, s, NMe), 3.87(3 H, s, OMe), 3.91(3 H, s, OMe), 3.94(3 H, s, OMe), 4.74(1 H, septet, J=6.0Hz, $OCHMe_2$), 6.74-6.97(3H, m, arom. H \times 3), 7.00(1 H, s, C_5-H), 7.20(1H, s, C_8-H), 7.33(1 H, d, J=8.0Hz, C_3-H), 7.72(1 H, d, J=8.0Hz, C_4-H), 8.18¹⁰⁹⁾(7/8 H, s, NCHO), 8.38¹⁰⁹⁾(1/8H, s, NCHO).

2-Isopropoxy-3,8,9-trimethoxy-5-methylbenzo[c]phenanthridinium (Isopropylfagaronine) (163) Chloride: Aromatic formamide (206)(1.00g)を MeCN(40ml)に溶解した溶液に $POCl_3$ (1.5ml)を加え、30min 加熱還流。反応終了後、反応液を氷水に加え、析出した結晶をろ取。本結晶を冷水及び benzene にて洗浄後、MeOH にて再結晶を繰返し、黄色プリズム晶(1.04g), mp 274-277°C (lit. ²⁵⁾ mp 265-267°C), を得。NMR (CF_3COOH) δ : 1.57(6 H, d, J=6.0Hz, $CHMe_2$), 4.22(6 H, s, OMe \times 2), 4.33(3 H, s, OMe), 4.90-5.26(1 H, m, $OCHMe_2$), 5.07(3 H, s, N^+Me), 7.64(1 H, s, C_1-H), 7.74(1 H, s, C_7-H), 8.20(2 H, s, C_4- , $C_{10}-H$), 8.21(1 H, d, J=9.0Hz, $C_{12}-H$), 8.56(1 H, d, J=9.0Hz, $C_{11}-H$), 9.38(1 H, brs,

C₆-H).

6-Cyano-2-isopropoxy-3,8,9-trimethoxy-5-methyl-5,6-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine (Isopropylfagarone ψ -Cyanide) (207): Isopropylfagarone (163) chloride (0.151g) を H₂O (15ml) に溶解した溶液に 50°C にて, KCN (0.060g) を加えた後, 同温度にて 1.5h 攪拌する. 反応終了後, 反応液を H₂O に加え, CHCl₃ にて抽出. Chloroform 抽出液は乾燥後, 減圧下溶媒を留去. 残渣を CHCl₃-MeOH より再結晶を繰り返す, 無色プリズム晶 (0.110g), mp 203°C (softened at 191°C), を得. *Anal.* Calcd C₂₅H₂₆N₂O₄: C, 71.75; H, 6.26; N, 6.69. Found: C, 71.72; H, 6.27; N, 6.63. NMR δ : 1.47 (6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 2.64 (3 H, s, NMe), 3.96 (3 H, s, OMe), 4.00 (3 H, s, OMe), 4.03 (3 H, s, OMe), 4.71 (1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 5.12 (1 H, s, C₆-H), 6.97 (1 H, s, arom. H), 7.14 (1 H, s, arom. H), 7.32 (1 H, s, arom. H), 7.52 (1 H, d, J=9.0Hz, C₁₂-H), 7.58 (1 H, s, C₄-H), 7.68 (1 H, d, J=9.0Hz, C₁₁-H).

2-Isopropoxy-3,8,9-trimethoxy-5-methylbenzo[*c*]phenanthridin-6(5H)-one (Isopropoxyfagarone) (208): ψ -Cyanide (207) (0.056g) を HMPT (1.0 ml) に溶解した溶液に攪拌下 NaH (0.012g, 52.9% NaH in mineral oil) を加え, 室温にて攪拌. 2.5h 後同量の NaH を加え, さらに室温にて 1.5h 攪拌. 反応終了後, 反応液を H₂O に加え, AcOEt にて抽出. Ethyl acetate 抽出液は水洗後乾燥し, 減圧下溶媒を留去. 残渣を CHCl₃-MeOH より再結晶を繰り返す, 無色プリズム晶 (0.045g), mp 194-196°C, を得. *Anal.* Calcd C₂₄H₂₅NO₅: C, 70.74; H, 6.18; N, 3.44. Found: C, 71.17; H, 6.35; N, 3.34. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1635 (CO). NMR δ : 1.47 (6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 3.99 (3 H, s, NMe or OMe), 4.03 (6 H, s, OMe \times 2 or OMe, NMe), 4.08 (3 H, s, OMe or NMe), 4.76 (1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 7.18 (1 H, s, C₁-H), 7.52 (1 H, d, J=9.0Hz, C₁₂-H), 7.60 (2 H, s, arom. H \times 2), 7.90 (1 H, s, C₇-H), 7.97 (1 H, d, J=9.0Hz, C₁₁-H).

2-Isopropoxy-3,8,9-trimethoxybenzo[*c*]phenanthridine (Isopropylfagarone) (162): Isopropylfagarone (163) chloride (0.050g) を減圧 (1 mm Hg) 下, 150°C にて, 12.5h 加熱. 反応終了後, 残渣 (0.042g) を CHCl₃-MeOH より再結晶を繰り返す, 無色プリズム晶 (0.040g), mp 275-277°C (lit.³⁴⁾ mp 264-266°C), を得. *Anal.* Calcd C₂₃H₂₃NO₄: C, 73.19; H, 6.14; N, 3.71. Found: C, 73.38; H, 6.16; N, 3.71.

NMR δ : 1.48 (6 H, d, $J=6.0\text{Hz}$, CHMe_2), 4.07 (3 H, s, OMe), 4.15 (6 H, s, $\text{OMe} \times 2$), 4.78 (1 H, septet, $J=6.0\text{Hz}$, OCHMe_2), 7.29 (1 H, s, arom. H), 7.37 (1 H, s, arom. H), 7.80 (1 H, d, $J=9.0\text{Hz}$, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 7.87 (1 H, s, $\text{C}_{10}\text{-H}$), 8.27 (1 H, d, $J=9.0\text{Hz}$, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 8.72 (1 H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 9.22 (1 H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

2-Isopropoxy-3,8,9-trimethoxy-5-methyl-5,6-dihydrobenzo[*c*]-phenanthridine (Isopropylidihydrofagarone) (209) : Isopropylfagarone (163) chloride (0.081g) を MeOH (19ml) に溶解した溶液に NaBH_4 (0.031g) を加え、室温にて 30min 攪拌。反応終了後、反応液を H_2O に加え、 CHCl_3 にて抽出。Chloroform 抽出液は乾燥後、減圧下溶媒を留去。残渣を $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ より再結晶を繰り返す、無色プリズム晶 (0.046g), mp 199-202°C, を得。Anal. Calcd $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 73.26 ; H, 6.92 ; N, 3.56. Found : C, 73.41 ; H, 6.91 ; N, 3.56. NMR δ : 1.47 (6 H, d, $J=6.0\text{Hz}$, CHMe_2), 2.63 (3 H, s, NMe), 3.94 (3 H, s, OMe), 3.99 (3 H, s, OMe), 4.03 (3 H, s, OMe), 4.15 (2 H, s, $\text{C}_6\text{-H}_2$), 4.70 (1 H, septet, $J=6.0\text{Hz}$, OCHMe_2), 6.79 (1 H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.14 (1 H, s, $\text{C}_1\text{-H}$), 7.31 (1 H, s, $\text{C}_{10}\text{-H}$), 7.46 (1 H, d, $J=9.0\text{Hz}$, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 7.64 (1 H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.72 (1 H, d, $J=9.0\text{Hz}$, $\text{C}_{11}\text{-H}$).

第6章 第4節の実験

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-hydroxy-7-methoxy-1-(N-methylformamido)naphthalene (210) : i) AcOH 中 conc. H_2SO_4 による方法 : Aromatic formamide (206) (1.00g) を AcOH (80ml) 及び conc. H_2SO_4 (2.5ml) からなる混合溶液に溶解し, Ar 下10min 加熱還流. 反応終了後, 大量の H_2O にて稀釈し, benzene にて抽出. Benzene 抽出液はさらに 5% NaOH aq. にて抽出. 5% 水酸化ナトリウム抽出液は10% HCl aq. にて酸性とした後, CHCl_3 にて抽出. Chloroform 抽出液は乾燥 MgSO_4 にて乾燥し, 減圧下溶媒を留去. 残渣は MeOH-Et₂O から再結晶を繰り返す, 無色プリズム晶 (0.72g), mp 209–210°C, を得. *Anal.* Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: C, 68.65; H, 5.76; N, 3.81. Found : C, 68.41; H, 5.86; N, 3.81. IR ν_{max} cm^{-1} : 3185 (OH), 1660, 1650 (CO). NMR δ : 3.05 (3 H, s, NMe), 3.86 (3 H, s, OMe), 3.90 (3 H, s, OMe), 3.99 (3 H, s, OMe), 6.09 (1 H, s, OH), 6.80–6.98 (3 H, m, arom. H \times 3), 7.00 (1 H, s, C₅-H), 7.31 (1 H, s, C₈-H), 7.34 (1 H, d, J=9.0Hz, C₃-H), 7.71 (1 H, d, J=9.0Hz, C₄-H), 8.18 (1 H, s, NCHO).

ii) BCl_3 による方法 : Aromatic formamide (206) (0.100g) を abs. CH_2Cl_2 (1.8ml) に溶解した溶液に BCl_3 を CH_2Cl_2 に溶解した溶液¹¹⁾ (1.65ml) を, Ar 下, -40°C にて滴下. 反応液を同温度にて 2 h 攪拌後, -10°C にて一夜放置. 反応終了後, 少量の H_2O を加え, さらに CH_2Cl_2 を加えて稀釈. Methylene chloride 層を分取後, 5% NaOH aq. にて抽出. 5% 水酸化ナトリウム抽出液は10% HCl aq. にて酸性とした後, CH_2Cl_2 にて抽出. Methylene chloride 抽出液は乾燥 MgSO_4 にて乾燥し, 減圧下溶媒を留去. 残渣を MeOH にて再結晶を繰り返す, 無色プリズム晶 (0.051g), mp 209–210°C, を得. このものは前記 AcOH 中 conc. H_2SO_4 による方法にて得た脱 isopropyl 化体 (210) と完全に一致.

Fagaronine (2-Hydroxy-3,8,9-trimethoxy-5-methylbenzo [c] phenanthridinium) (6) Chloride : Phenolic formamide (210) (0.488g) を MeCN (19.5ml) に溶解し, POCl_3 (0.83ml) を加え, 30min 加熱還流. 反応終了後, 反応液は放冷し, 析出した結晶をろ取. 本結晶を benzene にて洗浄後, MeOH-AcOEt にて再結晶を繰り返す, 黄色針状晶 (0.446g), mp 276°C (193–195°C で一度融解) [lit. mp 255°C (202°C)¹¹⁾; mp 260–261°C (198–200°C)³⁴⁾], を得. IR ν_{max} cm^{-1} : 3375 (OH). NMR (CF_3COOH)

δ : 4.22 (6 H, s, OMe \times 2), 4.33 (3 H, s, OMe), 5.07 (3 H, s, N⁺Me), 7.69 (1 H, s, arom. H), 7.73 (1 H, s, arom. H), 8.10 (1 H, s, arom. H), 8.16 (1 H, d, J=9.0 Hz, C₁₂-H), 8.19 (1 H, s, arom. H), 8.52 (1 H, d, J=9.0Hz, C₁₁-H), 9.38 (1 H, s, C₆-H). 本物質は Farnsworth 教授及び J. M. Pezzuto 博士より分与を受けた fagarone(6) chloride の標品¹²⁾と完全に一致.

Dihydrofagarone(2-Hydroxy-3,8,9-trimethoxy-5-methyl-5,6-dihydrobenzo[c]phenanthridine)(212) : Fagarone(6) chloride(0.060g)を MeOH (8 ml)に溶解し, これに NaBH₄(0.024g)を加え, 室温にて30min 攪拌. 反応終了後, 減圧下溶媒を留去し, 残渣に 5% HCl aq. を加え, CHCl₃にて抽出. Chloroform 抽出液は乾燥 MgSO₄にて乾燥し, 減圧下溶媒を留去. 残渣は CHCl₃-MeOH より再結晶を繰り返す, 無色プリズム晶(0.037g), mp 196-200°C, を得. *Anal.* Calcd C₂₁H₂₁NO₄ : C, 71.78 ; H, 6.02 ; N, 3.99. Found : C, 71.55 ; H, 6.07 ; N, 3.94. IR ν_{\max} cm⁻¹ : 3400(OH). NMR δ : 2.61(3 H, s, NMe), 3.92(3 H, s, OMe), 3.97(3 H, s, OMe), 4.03(3 H, s, OMe), 4.13(2 H, s, C₆-H₂), 6.02(1 H, brs, OH), 6.77(1 H, s, C₇-H), 7.22(1 H, s, arom. H), 7.29(1 H, s, arom. H), 7.44(1 H, d, J=8.5Hz, C₁₂-H), 7.62(1 H, s, C₄-H), 7.68(1 H, d, J=8.5Hz, C₁₁-H).

2-Hydroxy-3,8,9-trimethoxy-5-methylbenzo[c]phenanthridin-6(5H)-one(Oxyfagarone)(211) : Isopropoxyfagarone(208)(0.0503g)を AcOH (4.97ml)及び conc. H₂SO₄(0.029ml)からなる混合液に溶解し, 5.5 h 加熱還流. 反応終了後, 氷水に加えて, 析出した結晶をろ取りし, さらに氷水にて洗浄. 得られた結晶を benzene に溶解後, 5% NaOH aq. にて抽出. 5%水酸化ナトリウム抽出液は, 10% HCl aq. にて酸性とした後, さらに CHCl₃にて抽出. Chloroform 抽出液は, 乾燥 MgSO₄にて乾燥後, 減圧下溶媒を留去. 得られた残渣を CHCl₃-MeOH にて再結晶を繰り返す, 淡桃色プリズム晶(0.026g), mp 273-275°C, を得. *Anal.* Calcd C₂₁H₁₉NO₅ : C, 69.03 ; H, 5.24 ; N, 3.83. Found : C, 68.78 ; H, 5.31 ; N, 3.81. IR ν_{\max} cm⁻¹ : 3490(OH), 1645(CO). NMR¹⁰³⁾(CDCl₃+CD₃OD) δ : 4.06(9 H, s, NMe, OMe \times 2 or OMe \times 3), 4.12(3 H, s, OMe or NMe), 7.29(1 H, s, C₁-H), 7.58(1 H, d, J=8.7Hz, C₁₂-H), 7.62(1 H, s, arom. H), 7.63(1 H, s, arom. H), 7.92(1 H, s, C₇-H), 8.02(1 H, d, J=8.7Hz, C₁₁-H).

第7章 第1節の実験

4-Isopropoxy-3-methoxybenzaldehyde (213) : Vanillin (30.0g) を DMF (120ml) に溶解した溶液に、室温にて攪拌下、無水 K_2CO_3 (43.6g)、及び isopropyl bromide (28ml) を加え、外温 $50-60^\circ C$ にて 9.5h 攪拌。反応終了後、反応液を H_2O に注加し、 Et_2O にて抽出。Ether 抽出液は、5% NaOH aq. にて洗浄後乾燥し、減圧下溶媒を留去。得られる淡黄色 oil (38.96g) を減圧蒸留 [bp $117-120^\circ C / 3\text{ mm Hg}$ (lit. ¹¹²) bp $150-152^\circ C / 13\text{ mm Hg}$] にて精製し、無色 oil (34.13g) を得。IR $\nu_{max}^{Neat} \text{ cm}^{-1}$: 1690 (CO). NMR δ : 1.43 (6 H, d, $J=6.0\text{ Hz}$, $CHMe_2$), 3.92 (3 H, s, OMe), 4.69 (1 H, septet, $J=6.0\text{ Hz}$, $OCHMe_2$), 6.95 (1 H, d, $J=8.5\text{ Hz}$, C_5-H), 7.40 (1 H, d, $J=2.0\text{ Hz}$, C_2-H), 7.42 (1 H, dd, $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$, C_6-H), 9.82 (1 H, s, CHO).

4-Isopropoxy-3-methoxy-3', 4'-methylenedioxychalcone (214) : Acetophenone (35) (25.4g) 及び 4-isopropoxy-3-methoxybenzaldehyde (213) (30.0g) を $EtOH$ (330ml) に溶解した溶液に 10% NaOH aq. (82.5ml) を加え、室温にて 14h 攪拌。反応終了後、析出した結晶をろ取し、水洗後風乾。得られた粗結晶 (48.2g) を $CHCl_3-MeOH$ より再結晶を繰り返す、黄色針状晶 (46.2g), mp $121-123^\circ C$, を得。Anal. Calcd $C_{20}H_{20}O_5$: C, 70.57; H, 5.92. Found : C, 70.66; H, 5.91. IR $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$: 1660 (CO). NMR δ : 1.37 (6 H, d, $J=6.0\text{ Hz}$, $CHMe_2$), 3.89 (3 H, s, OMe), 4.59 (1 H, septet, $J=6.0\text{ Hz}$, $OCHMe_2$), 6.02 (2 H, s, OCH_2O), 6.86 (2 H, d, $J=9.0\text{ Hz}$, $C_5, C_5'-H$), 7.12 (2 H, s, C_2, C_6-H), 7.27 (1 H, d, $J=15.0\text{ Hz}$, $CH=CHCO$), 7.49 (1 H, d, $J=2.0\text{ Hz}$, $C_2'-H$), 7.61 (1 H, dd, $J=9.0, 2.0\text{ Hz}$, $C_6'-H$), 7.76 (1 H, d, $J=15.0\text{ Hz}$, $ArCH=CHCO$).

2-(4-Isopropoxy-3-methoxyphenyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-oxobutyronitrile (215) : Chalcone (214) (63.2g) を ethyl cellosolve (290ml) に溶解した溶液に外温 $100^\circ C$ にて $AcOH$ (12.6ml) を加える。別に、KCN (28.5g) を H_2O (53ml) に溶解した溶液をつくり、この溶液を前述の溶液に外温 $117-118^\circ C$ にて 1.5min で加える。反応液は同温度にてさらに 6.5min 攪拌後、氷水に注加。析出した結晶をろ取後、氷水にて洗液が pH 7 を示すまで洗浄。粗結晶 (68.7g) は風乾後、 $CHCl_3-MeOH$ より再結晶を繰り返す、淡褐色プリズム晶 (59.0g), mp $115-116^\circ C$, を得。上記プリズム晶の一部はさらにカラムクロマトグラフィーを用いて精製後、 $CHCl_3-$

MeOHにて再結晶を繰り返し、無色プリズム晶，mp 115–116°C，を得。 *Anal.* Calcd $C_{21}H_{21}NO_5$: C, 68.65 ; H, 5.76 ; N, 3.81. Found : C, 68.63 ; H, 5.68 ; N, 3.79. IR ν_{\max} cm^{-1} : 2240(CN), 1675(CO). NMR δ : 1.35(6 H, d, $J=6.0$ Hz, $CHMe_2$), 3.32(1 H, dd, $J=18.0, 7.0$ Hz, $CHCH_AH_BCO$), 3.68(1 H, dd, $J=18.0, 7.0$ Hz, $CHCH_AH_BCO$), 3.86(3 H, s, OMe), 4.20–4.80(2 H, m, CH_2CHAr , $OCHMe_2$), 6.03(2 H, s, OCH_2O), 6.81(1 H, d, $J=8.0$ Hz, $C_5'-H$), 6.89(3 H, s, arom. $H \times 3$), 7.39(1 H, d, $J=2.0$ Hz, $C_2'-H$), 7.50(1 H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, $C_6'-H$).

2-(4-Isopropoxy-3-methoxyphenyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-oxobutyric Acid(216) : Keto nitrile(215) (57.4g)を EtOH(277ml)に懸濁させ、これに NaOH(61.7g)を H_2O (660ml)に溶解した溶液を加え、Ar 下、5 h 加熱還流。反応終了後、 H_2O にて稀釈し、 Et_2O にて抽出。水層は10% HCl aq.にて酸性とし、析出した結晶をろ取。風乾後、得られた粗結晶(56.9g)を MeOH より再結晶を繰り返し、無色プリズム晶(52.5g), mp 159–161°C,を得。 *Anal.* Calcd $C_{21}H_{22}O_7$: C, 65.27 ; H, 5.74. Found : C, 64.94 ; H, 5.67. IR ν_{\max} cm^{-1} : 3600–2850(OH)br, 1725, 1675(CO). NMR δ : 1.35(6 H, d, $J=6.0$ Hz, $CHMe_2$), 3.16(1 H, dd, $J=18.0, 4.0$ Hz, $CHCH_AH_BCO$), 3.79(1 H, dd, $J=18.0, 10.0$ Hz, $CHCH_AH_BCO$), 3.83(3 H, s, OMe), 4.22(1 H, dd, $J=10.0, 4.0$ Hz, $ArCHCH_2$), 4.48(1 H, septet, $J=6.0$ Hz, $OCHMe_2$), 6.01(2 H, s, OCH_2O), 6.14(1 H, brs, COOH), 6.79(1 H, d, $J=8.0$ Hz, $C_5'-H$), 6.83(3 H, s, arom. $H \times 3$), 7.39(1 H, d, $J=2.0$ Hz, $C_2'-H$), 7.55(1 H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, $C_6'-H$).

2-(4-Isopropoxy-3-methoxyphenyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyric Acid(217) : Keto acid(216) (51.8g)を AcOH(1 l)に溶解し、これに 1% Pd 溶液¹⁰⁵⁾(311ml)及び Norit(28.0g)を加え、水素下室温常圧にて攪拌(8 h)。反応終了後、触媒をろ去し、ろ液は減圧下留去。得られた淡緑色残渣(47.2g)は Et_2O -hexane より再結晶を繰り返し、無色プリズム晶(43.6g), mp 124–125°C,を得。 *Anal.* Calcd $C_{21}H_{24}O_6$: C, 67.73 ; H, 6.50. Found : C, 67.86 ; H, 6.48. IR ν_{\max} cm^{-1} : 1685(CO). NMR δ : 1.35(6 H, d, $J=6.0$ Hz, $CHMe_2$), 1.92–2.70(4 H, m, C_3- , C_4-H_2), 3.26–3.63(1 H, m, C_2-H), 3.83(3 H, s, OMe), 4.48(1 H, septet, $J=6.0$ Hz, $OCHMe_2$), 5.88(2 H, s, OCH_2O), 6.61(3 H, brs, arom. $H \times 3$), 6.81(3 H, s, arom. $H \times 3$), 8.64(1 H, brs, COOH).

第7章 第2節の実験

2-(4-Isopropoxy-3-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one(218) : 前節にて合成した methylene acid(217) (0.20g) を CHCl_3 (1 ml) に溶解した溶液に, POCl_3 (0.27ml) を加え, 外温 $78-80^\circ\text{C}$ にて 2 h 40min 加熱還流. 反応終了後, 反応液を氷水に注加し, さらに 5% NaOH aq. にてアルカリ性とした後, Et_2O にて抽出. Ether 抽出液は乾燥後, 減圧下溶媒を留去. 残渣は溶出溶媒に benzene : AcOEt (10 : 1, v/v) を用い, カラムクロマトグラフィーにて精製後, MeOH より再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶 (0.079g), mp $128-130.5^\circ\text{C}$, を得. *Anal.* Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 71.17; H, 6.26. Found : C, 71.28; H, 6.29. IR ν_{max} cm^{-1} : 1670(CO). NMR δ : 1.34(6 H, d, $J=6.0\text{Hz}$, CHMe_2), 2.07-2.59(2 H, m, C_3-H_2), 2.97(2 H, t, $J=6.0\text{Hz}$, C_4-H_2), 3.67(1 H, t, $J=8.0\text{Hz}$, C_2-H), 3.81(3 H, s, OMe), 4.47(1 H, septet, $J=6.0\text{Hz}$, OCHMe_2), 5.98(2 H, s, OCH_2O), 6.63(1 H, d, $J=9.0\text{Hz}$, C_5' -or C_6' -H), 6.65(1 H, s, C_5-H), 6.70(1 H, s, $\text{C}_2'-\text{H}$), 6.86(1 H, d, $J=9.0\text{Hz}$, C_6' -or $\text{C}_5'-\text{H}$), 7.50(1 H, s, C_8-H).

上記の水酸化ナトリウム水溶液を 10% HCl aq. にて酸性とし, CHCl_3 にて抽出. Chloroform 抽出液は, 乾燥 MgSO_4 にて乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, 残渣 (0.033g) を得. このものはこれ以上精査しなかった.

各種の条件下における 2-(4-Isopropoxy-3-methoxyphenyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyric Acid(217) に対する POCl_3 での分子内 Acyl 化反応の検討 : i) CHCl_3 中 K_2CO_3 存在下での反応 : K_2CO_3 (20g, 144.7mmol) を含む CHCl_3 (25ml) 中に methylene acid(217) (5.00g, 13.42mmol) を加え, しばらく室温にて攪拌. その懸濁液に, 攪拌下それぞれ POCl_3 [(4.4ml, 47.2mmol), (5.7ml, 61.1mmol), (6.7ml, 71.9mmol), (8.1ml, 86.9mmol), (9.4ml, 100.8mmol)] を加え, 70min 加熱還流. 反応終了後, 反応液を氷水に注加し, 5% NaOH aq. にてアルカリ性とし, Et_2O にて抽出. Ether 抽出液は乾燥後, 減圧下溶媒を留去. 残渣を benzene-hexane より再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶 (収率 : Table III), mp $130-131^\circ\text{C}$, を得.

ii) MeCN 中 K_2CO_3 存在下での反応 : Methylene acid(217) (5.00g) を MeCN (34.0ml) に溶解した溶液に, K_2CO_3 (4.08g) を加えた後, その懸濁液を氷冷し, 攪拌下 POCl_3 (6.30ml) を徐々に滴下. 滴下終了後, 反応液は $55-60^\circ\text{C}$ にて 3 h 加熱攪拌し, 水

水に注加し， CHCl_3 にて抽出．Chloroform 抽出液は 5% NaOH aq. にて洗浄し，乾燥後，溶媒を留去．残渣を benzene-hexane より再結晶を繰り返し，無色プリズム晶 (4.34g)， $\text{mp}128-130.5^\circ\text{C}$ ，を得．

iii) Benzene 中 K_2CO_3 存在下での反応：Methylene acid (217) (0.161g) を benzene (1.2ml) に溶解した溶液に，室温にて攪拌下 K_2CO_3 (0.644g)，次いで POCl_3 (0.30ml) を加え，6 h 加熱還流．反応混合物は，上記 i) と同様に処理し，目的とする 1-tetralone (218) (0.052g) を得．

iv) 四塩化炭素 (CCl_4) 中 K_2CO_3 存在下での反応：Methylene acid (217) (0.801g) を CCl_4 (4.0ml) に溶解した溶液に，室温にて攪拌下 K_2CO_3 (0.801g)，次いで POCl_3 (1.0ml) を加え， 60°C にて 7 h 加熱．反応混合物は，上記 i) と同様に処理し，1-tetralone (218) (0.548g) を得．

v) MeCN 中 Et_3N 存在下での反応：Methylene acid (217) (0.161g) を MeCN (0.8 ml) に溶解した溶液に，室温にて攪拌下 Et_3N (0.13ml)，次いで POCl_3 (0.2ml) を加え， 60°C にて 75min 加熱．反応混合物は，上記 i) と同様に処理し，1-tetralone (218) (0.019g) を得．

第7章 第3節の実験

MeCN を溶媒に用いた Basic Acylation による閉環反応への応用：i) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-isopropoxy-7-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one(201) : Fagaronine (6) を合成した際に用いた methylene acid (200) (第6章第2節) (4.00g), K_2CO_3 (3.13g), $POCl_3$ (4.80ml), MeCN (20.0ml) を用い, 上記 i) と同様に 2 h 反応. 反応終了後, 抽出溶媒に Et_2O を用い処理し, 得られる残渣を benzene-hexane より再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶 (3.32g), mp 121-123°C, を得. 本物質は, fagaronine (6) を合成する際に用いた K_2CO_3 を使用しない条件 (第6章第2節) で得られた 1-tetralone (201) の標品と完全に一致.

ii) 2-(4,5-Dibenzoyloxy-2-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one^{21b)}(226) : Methylene acid (225) (1.13g), K_2CO_3 (0.652g), $POCl_3$ (1.0ml), MeCN (7.8ml) を用い, 上記 i) と同様に 1.5h 反応. 反応終了後, 抽出溶媒に $CHCl_3$ を用い処理し, 得られる残渣を溶出溶媒に benzene : AcOEt (40 : 1, v/v) を用いてカラムクロマトグラフィーを行ない精製後, benzene-hexane より再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶 (0.667g), mp 142-143.5°C (lit. ²¹⁾ mp 139-145°C), を得. *Anal.* Calcd $C_{20}H_{20}O_6$: C, 67.40 ; H, 5.66. Found : C, 67.68 ; H, 5.57. IR ν_{max} cm^{-1} : 1680 (C=O). NMR δ : 2.00-2.58 (2 H, m, C_3-H_2), 2.72-3.12 (2 H, m, C_4-H_2), 3.54-4.04 (1 H, m, C_2-H), 3.72 (3 H, s, OMe), 3.78 (3 H, s, OMe), 3.87 (3 H, s, OMe), 5.97 (2 H, s, OCH_2O), 6.54 (1 H, s, $C_3'-H$), 6.62 (1 H, s, $C_6'-H$), 6.66 (1 H, s, C_5-H), 7.51 (1 H, s, C_8-H). 本物質は dibenzoyloxy-1-tetralone (226) の標品²¹⁾ と完全に一致.

iii) 2-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one(232) : 後述の方法にて合成した methylene acid (231) (0.801g), K_2CO_3 (0.654g), $POCl_3$ (1.0ml), MeCN (4.0ml) を用い, 上記 i) と同様に 1.5h 反応. 反応終了後, 抽出溶媒に $CHCl_3$ を用い処理し, 得られる残渣を溶出溶媒に benzene : AcOEt (20 : 1 ~ 10 : 1, v/v) を用いてカラムクロマトグラフィーを行ない精製後, $CHCl_3$ -MeOH より再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶 (0.595g), mp 110-112°C, を得. *Anal.* Calcd $C_{21}H_{22}O_5$: C, 71.17 ; H, 6.26. Found : C, 71.12 ; H, 6.27. IR ν_{max} cm^{-1} : 1670 (CO). NMR δ : 1.33 (6 H, d, $J=6.0$ Hz, $CHMe_2$), 2.20-

2.56 (2 H, m, C₃-H₂), 2.96 (2 H, t, J=6.0Hz, C₄-H₂), 3.67 (1 H, t, J=8.0Hz, C₂-H), 3.81 (3 H, s, OMe), 4.47 (1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 5.99 (2 H, s, OCH₂O), 6.65 (1H, s, C₅-H), 6.67 (1 H, d, J=8.5Hz, C₅'-or C₆'-H), 6.72 (1 H, s, C₂'-H), 6.85 (1 H, d, J=8.5Hz, C₆'-or C₅'-H), 7.50 (1 H, s, C₈-H).

2 - (3 - Isopropoxy - 4 - methoxyphenyl) - 4 - (3,4 - methylenedioxyphenyl) butyric Acid (231) の合成 : i) 3 - Isopropoxy - 4 - methoxy - 3', 4' - methylenedioxychalcone (228) : Acetopiperone (35) (26.2g) および 3 - isopropoxy - 4 - methoxybenzaldehyde (195) (31.2g) を EtOH (402ml) に溶解した溶液に, 10% NaOH aq. (110ml) を加え, 室温にて一晩攪拌. 反応終了後, 析出した結晶をろ取し, 冷 EtOH にて洗浄すれば, 黄色結晶 (49.4g), mp 134.5 - 136°C, を得. 本結晶は精製することなく次の反応に使用.

本結晶の一部をとり, EtOH より再結晶を繰り返せば, 黄色プリズム晶, mp 136 - 137°C, を与える. *Anal.* Calcd C₂₀H₂₀O₅ : C, 70.57 ; H, 5.92. Found : C, 70.71 ; H, 5.94. IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1650 (CO). NMR δ : 1.39 (6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 3.88 (3 H, s, OMe), 4.58 (1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 6.03 (2 H, s, OCH₂O), 6.86 (2 H, d, J=8.0Hz, C₅-, C₅'-H), 7.20 (1 H, d, J=2.0Hz, C₂-H), 7.22 (1 H, dd, J=8.0, 2.0Hz, C₆-H), 7.26 (1 H, d, J=15.5Hz, CH=CHCO), 7.50 (1 H, d, J=2.0 Hz, C₂'-H), 7.62 (1 H, dd, J=8.0, 2.0Hz, C₆'-H), 7.75 (1 H, d, J=15.5Hz, ArCH=CH).

ii) 2 - (3 - Isopropoxy - 4 - methoxyphenyl) - 4 - (3,4 - methylenedioxyphenyl) - 4 - oxobutyronitrile (229) : 上記未精製の chalcone (228) (50.0g) を ethyl cellosolve (230ml) に溶解した溶液に外温105°Cにて AcOH (10ml) を加える. 別に KCN (22.0g) を H₂O (42ml) に溶解した溶液をつくり, これを前述の溶液に外温117 - 118°Cにて約80sec で加える. 反応液はさらに同温度にて6.5min 攪拌後, 氷水に注加. 析出した結晶をろ取後, 氷水にて洗液が pH 7 を示すまで洗浄. 得られた粗結晶 (49.0g) を風乾後, CHCl₃ - MeOH より再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶 (47.5g), mp 121.5 - 123°C, を得. *Anal.* Calcd C₂₁H₂₁NO₅ : C, 68.65 ; H, 5.76 ; N, 3.81. Found : C, 68.64 ; H, 5.79 ; N, 3.78. IR ν_{\max} cm⁻¹ : 2245 (CN), 1670 (CO). NMR δ : 1.35 (6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 3.31 (1 H, dd, J=18.0, 7.0Hz, CHCH_AH_BCO), 3.65 (1 H, dd, J=18.0, 7.0Hz, CHCH_AH_BCO), 3.83 (3 H, s, OMe), 4.47 (1 H, t, J=7.0Hz, CH₂

CHAr), 4.53(1 H, septet, $J=6.0\text{Hz}$, OCHMe_2), 6.03(2 H, s, OCH_2O), 6.81(1 H, d, $J=8.5\text{Hz}$, C_5' -H), 6.72-7.07(3 H, m, arom. $\text{H}\times 3$), 7.37(1 H, d, $J=2.0\text{Hz}$, C_2' -H), 7.48(1 H, dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, C_6' -H).

iii) 2-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-oxobutyric Acid(230): Keto nitrile(229) (25.0g)を EtOH(121ml)に懸濁し, これに NaOH(26.9g)を H_2O (290ml)に溶解した溶液を加えた後, Ar 下, 5 h 加熱還流. 反応終了後, H_2O にて稀釈し, Et_2O にて抽出し, 中性物質を除去. 水層は10% HCl aq.にて酸性とした後, 析出した結晶をろ取. 風乾後, 得られた粗結晶を benzene-hexane 次いで MeOH より再結晶を繰り返す, 無色プリズム晶(22.3g), mp 167-168.5°C, を得. *Anal.* Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 65.27; H, 5.74. Found: C, 65.36; H, 5.70. IR ν_{max} cm^{-1} : 1705, 1680(CO). NMR δ : 1.33(6 H, d, $J=6.0\text{Hz}$, CHMe_2), 3.15(1 H, dd, $J=17.0, 4.0\text{Hz}$, $\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{CO}$), 3.77(1 H, dd, $J=17.0, 9.5\text{Hz}$, $\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{CO}$), 3.81(3 H, s, OMe), 4.20(1 H, dd, $J=9.5, 4.0\text{Hz}$, ArCHCH_2), 4.51(1 H, septet, $J=6.0\text{Hz}$, OCHMe_2), 4.98(1 H, brs, COOH), 6.01(2 H, s, OCH_2O), 6.80(1 H, d, $J=8.0\text{Hz}$, C_5' -H), 6.87(3 H, s, arom. $\text{H}\times 3$), 7.39(1 H, d, $J=1.5\text{Hz}$, C_2' -H), 7.55(1 H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, C_6' -H).

iv) 2-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyric Acid(231): Keto acid(230) (21.0g)を AcOH(1 l)に溶解し, これに 1% Pd 溶液¹⁰⁵⁾(210ml)及び Norit(18.9g)を加え, 水素下, 室温常圧にて攪拌(12h). 反応終了後, 触媒をろ取し, ろ液は減圧下留去. 残渣に H_2O を加え, CHCl_3 にて抽出. Chloroform 抽出液は乾燥 MgSO_4 にて乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, 灰色残渣(18.6g)を得. このものは精製することなく, 次の反応に使用.

残渣の一部をとり, preparative TLC [CHCl_3 : MeOH=15:1 (v/v), $R_f=0.28$]にて精製後, ether-hexane より再結晶を繰り返せば, 無色針状晶, mp 71-75°C, を与える. *Anal.* Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$: C, 67.73; H, 6.50. Found: C, 67.85; H, 6.48. IR ν_{max} cm^{-1} : 1705(CO). NMR δ : 1.33(6 H, d, $J=6.0\text{Hz}$, CHMe_2), 2.00-2.70(4 H, m, C_3 -, C_4 - H_2), 3.30-3.65(1 H, m, C_2 -H), 3.81(3 H, s, OMe), 4.49(1 H, septet, $J=6.0\text{Hz}$, OCHMe_2), 5.98(2 H, s, OCH_2O), 6.42-7.00(7 H, m, arom. $\text{H}\times 6$, COOH).

2-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-4-(3,4-methylenedioxy-

phenyl) butyric Acid (231) の CHCl_3 中 POCl_3 のみを用いた閉環反応: i) 2-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydronaphthalen-1 (2 H)-one (232): 上記の方法で合成した methylene acid (231) (7.60g) を CHCl_3 (36.5ml) に溶解した溶液に, POCl_3 (20.7ml) を加え外温 $78-80^\circ\text{C}$ にて 3 h 加熱還流。反応終了後, 反応液を氷水に注加し, Et_2O にて抽出。Ether 抽出液は 5% NaOH aq. にて洗浄し, 乾燥後, 減圧下溶媒を留去。残渣を CHCl_3 - MeOH より再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶 (4.61g), mp $108-110^\circ\text{C}$, を得。本物質は, 上に述べた MeCN を用いた basic acylation によって得られた 1-tetralone (232) と完全に一致。

ii) 2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydronaphthalen-1 (2 H)-one (233): 上記の水酸化ナトリウム洗浄液を 10% HCl aq. にて酸性とし, Et_2O にて抽出。Ether 抽出液は 5% NaHCO_3 aq. にて洗浄後, 乾燥 MgSO_4 にて乾燥し, 減圧下溶媒を留去。得られた残渣は CHCl_3 - MeOH より再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶 (0.433g), mp $183-186^\circ\text{C}$, を得。Anal. Calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C, 69.22; H, 5.16. Found: C, 68.88; H, 5.19. IR ν_{max} cm^{-1} : 3330 (OH), 1665 (CO). NMR δ : 2.19-2.54 (2 H, m, C_3 - H_2), 2.93 (2 H, t, $J=6.0\text{Hz}$, C_4 - H_2), 3.64 (1 H, t, $J=7.5\text{Hz}$, C_2 -H), 3.86 (3 H, s, OMe), 5.65 (1 H, brs, OH), 5.98 (2 H, s, OCH_2O), 6.60 (1 H, dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, C_6' -H), 6.66 (1 H, s, C_5 -H), 6.75 (1 H, brs, C_2' -H), 6.81 (1 H, d, $J=8.0\text{Hz}$, C_5' -H), 7.49 (1 H, s, C_8 -H)。

CHCl_3 中 K_2CO_3 存在下での POCl_3 による 2-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydronaphthalen-1 (2 H)-one (232) の合成: 前述の方法にて合成した methylene acid (231) (1.0g) を CHCl_3 (5 ml) に溶解した溶液に, 室温にて攪拌下 K_2CO_3 (4 g), 次いで POCl_3 (1.9ml) を加えた後, 外温 80°C にて 30min 加熱還流。反応終了後, 反応液は氷水に注加し, 5% NaOH aq. にてアルカリ性とし, Et_2O にて抽出。Ether 抽出液は 5% NaOH aq. にて洗浄し, 乾燥後, 減圧下溶媒を留去。得られた残渣を benzene-hexane より再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶 (0.875g), mp $110-112^\circ\text{C}$, を得。本物質も, MeCN を用いた basic acylation にて合成した 1-tetralone 体 (232) と完全に一致した。

第 8 章 第 4 節の実験

cis-2-(4-Isopropoxy-3-methoxyphenyl)-N-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine (246) : MeNH₂gas(約33g)を氷冷下無水 CHCl₃(142ml)に吸収させた溶液を, tetralone 体(218)(14.2g)を無水 CHCl₃(142ml)に溶解した溶液に滴下. さらにこの混液を TiCl₄(4.5ml)を無水 CHCl₃(142ml)に溶解した溶液に内温-5-0℃にて攪拌下30min かけて滴下. 反応液はさらに室温にて 2 h 攪拌後, 30min 加熱還流. 反応終了後, 析出物をグラスフィルターを用いてろ去. ろ液は減圧下溶媒を留去し, oil(22g)を得.

ここに得られた ketimine (245)の全量を無水 MeOH(428ml)に溶解し, NaBH₄(3.03 g)を加えた後, 室温にて一晚攪拌. 反応終了後, 減圧下溶媒を留去. 残渣に H₂O を加え, Et₂Oにて抽出. Ether 抽出液は 5% NaOH aq. にて洗浄後, 5% HCl aq. にて抽出. 酸性抽出液は NH₄OH にてアルカリ性とし, Et₂O にて抽出. Ether 抽出液は乾燥後, 減圧下溶媒を留去. 得られた残渣を MeOH より再結晶を繰り返す, 無色プリズム晶(12.6g), mp 113-114℃, を得. *Anal.* Calcd C₂₂H₂₇NO₄ : C, 71.52 ; H, 7.37 ; N, 3.79. Found : C, 71.57 ; H, 7.36 ; N, 3.81. NMR δ : 1.19(1 H, s, NH), 1.35(6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 1.78-2.66(2 H, m, C₃-H₂), 2.19(3 H, s, NMe), 2.66-3.35(3 H, m, C₂-H, C₄-H₂), 3.56(1 H, d, J=3.5Hz, C₁-H), 3.82(3 H, s, OMe), 4.48(1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 5.88(2 H, s, OCH₂O), 6.60(1 H, s, C₅-H), 6.72(1 H, s, arom. H), 6.81(3 H, s, C_{5'}-, C_{6'}-, arom. H).

cis-2-(4-Isopropoxy-3-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxyphenyl-1-(N-methylformamido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (247) : Amine(246)(12.0g)を無水 CHCl₃(120ml)に溶解した溶液に, 用時調製した chloral^{90,108}(6.4ml)を加え, 加熱還流. 4 h 後, さらに chloral^{90,108}(6.4ml)を追加し, 2 h 加熱還流. 反応終了後, 反応液に H₂O を加え, CHCl₃にて抽出. Chloroform 抽出液は乾燥後, 減圧下溶媒を留去. 得られた残渣は, 溶出溶媒に benzene : AcOEt(10 : 1 ~ 5 : 1, v/v)を用い, カラムクロマトグラフィーにて精製後, MeOH-Et₂O より再結晶を繰り返す, 無色プリズム晶(11.6g), mp 163-165℃(143-145℃)¹¹³, を得. *Anal.* Calcd C₂₃H₂₇NO₅ : C, 69.50 ; H, 6.85 ; N, 3.52. Found : C, 69.32 ; H, 6.78 ; N, 3.50. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹ : 1665(CO). NMR δ : 1.36(6 H, d, CHMe₂), 1.97-

2.36(2 H, m, C₃-H), 2.51(3 H, s, NMe), 2.75-3.50(3 H, m, C₂-H, C₄-H₂), 3.83(3 H, s, OMe), 4.50(1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 4.56(1 H, d, J=4.5 Hz, C₁-H), 5.92(2 H, s, OCH₂O), 6.51(1 H, s, C₅-H), 6.55-7.00(4 H, m, arom. H × 4), 7.62¹⁰⁹(4/5H, s, NCHO), 7.75¹⁰⁹(1/5H, s, NCHO).

2-(4-Isopropoxy-3-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1-(N-methylformamido)naphthalene(248): Formamide(247)(10.9g)を無水 benzene(325ml)に溶解した溶液に DDQ(18.7g)を無水 benzene(169ml)に溶解した溶液を加え、1 h 加熱還流。反応終了後、析出物をろ去し、ろ液は減圧下留去。残渣に 5% NaOH aq. を加え懸濁させた後、CHCl₃にて抽出。Chloroform 抽出液は 5% NaOH aq. にて洗浄後乾燥し、減圧下溶媒を留去。得られた残渣を benzene-hexane にて再結晶を繰り返し、無色プリズム晶(8.62g), mp 158-160°C (140-142°C)¹¹⁴、を得。再結晶母液は留去後、溶出溶媒に CHCl₃を用いカラムクロマトグラフィーにて精製。得られた粗結晶を benzene-hexane にて再結晶を繰り返し、無色プリズム晶(1.08g)(合計収量, 9.71g)、を得。Anal. Calcd C₂₃H₂₃NO₅: C, 70.21; H, 5.89; N, 3.56. Found: C, 70.09; H, 5.87; N, 3.52. IR ν_{\max} cm⁻¹: 1675(CO). NMR δ : 1.38(6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 2.90¹⁰⁹(3/13H, s, NMe), 3.00¹⁰⁹(36/13H, s, NMe), 3.83(3 H, s, OMe), 4.54(1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 6.06(2 H, s, OCH₂O), 6.76(1 H, dif. d, J=ca. 8.0Hz, arom. H), 6.82(1 H, dif. s, C₂'-H), 6.95(1 H, dif. d, J=ca. 8.0 Hz, arom. H), 7.07(1 H, s, C₅-H), 7.17(1 H, s, C₈-H), 7.33(1 H, d, J=9.0Hz, C₃-H), 7.70(1 H, d, J=9.0Hz, C₄-H), 8.13¹⁰⁹(12/13H, s, NCHO), 8.34¹⁰⁹(1/13H, s, NCHO).

8-Isopropoxy-9-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo[c]-phenanthridinium(249)Chloride: Aromatic formamide(248)(1.50g)を MeCN(68 ml)に溶解し、これに POCl₃(2.3ml)を加え、60°C にて 1 h40min 加熱。反応終了後、反応液を氷水に注加し、析出した結晶をろ取。本結晶を氷水次いで benzene にて洗浄後、MeOH にて再結晶を繰り返し、黄色針状晶(1.55g), mp 228-230°C、を得。NMR(CF₃COOH) δ : 1.62(6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 4.37(3 H, s, OMe), 5.01(3 H, s, N⁺ Me), 5.16(1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 7.49(1 H, s, C₁-H), 7.76(1 H, s, C₇-H), 8.08(1 H, s, arom. H), 8.16(1 H, d, J=9.0Hz, C₁₂-H), 8.23(1 H, s, arom. H), 8.51(1 H, d, J=9.0Hz, C₁₁-H), 9.34(1 H, s, C₆-H).

6-Cyano-8-isopropoxy-9-methoxy-5-methyl-3,4-methylenedioxybenzo [c] phenanthridine (250) : 4級塩基(249) chloride (0.750g) を H₂O 及び MeOH の混合溶媒 (2 : 1, v/v) (245ml) に加温溶解し, 外温 50°C にて KCN (0.305 g) を加えた後, 同温度にて 1.5h 攪拌. 反応終了後, 反応液を H₂O に加え, CHCl₃ にて抽出. Chloroform 抽出液は乾燥後, 減圧下溶媒を留去. 得られた残渣を CHCl₃-MeOH にて再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶 (0.607g), mp 211-217°C, を得. *Anal.* Calcd C₂₄H₂₂N₂O₄ : C, 71.62 ; H, 5.51 ; N, 6.96. Found : C, 71.33; H, 5.53 ; N, 6.82. NMR δ : 1.42 (6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 2.62 (3 H, s, NMe), 3.97 (3 H, s, OMe), 4.63 (1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 5.07 (1 H, s, C₆-H), 6.04 (2 H, s, OCH₂O), 6.98 (1 H, s, C₇-or C₁-H), 7.10 (1 H, s, C₁-or C₇-H), 7.32 (1 H, s, C₁₀-H), 7.50 (1 H, d, J=9.0Hz, C₁₂-H), 7.62 (1 H, s, C₄-H), 7.70 (1 H, d, J=9.0 Hz, C₁₁-H).

8-Isopropoxy-9-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo [c]-phenanthridin-6 (5 H)-one (251) : ψ -Cyanide 体 (250) (0.153g) を HMPT (8.7 ml) に溶解した溶液に室温にて攪拌下, NaH (0.0348g, 52.9% in mineral oil) を加える. 反応液中の NaH が溶解後, 30min 攪拌. その後, O₂ を bubbling させ, 室温にて 2 h 攪拌. 反応終了後, 反応液を H₂O に加え, AcOEt にて抽出. Ethyl acetate 抽出液は水洗後, 乾燥し, 減圧下溶媒を留去. 得られた残渣を CHCl₃-MeOH より再結晶を繰り返し, 無色針状晶 (0.120g), mp 234.5-236.5°C, を得. *Anal.* Calcd C₂₃H₂₁NO₅ : C, 70.57 ; H, 5.41 ; N, 3.58. Found : C, 70.35 ; H, 5.38 ; N, 3.51. IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1645 (CO). NMR δ : 1.47 (6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 3.94 (3 H, s, NMe or OMe), 4.05 (3 H, s, OMe or NMe), 4.81 (1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 6.07 (2 H, s, OCH₂O), 7.11 (1 H, s, C₁-H), 7.47 (1 H, d, J=8.0Hz, C₁₂-H), 7.54 (1 H, s, C₄-or C₁₀-H), 7.56 (1 H, s, C₁₀-or C₄-H), 7.92 (1 H, s, C₇-H), 7.94 (1 H, d, J=8.0Hz, C₁₁-H).

8-Hydroxy-9-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo [c]-phenanthridin-6 (5 H)-one (151A) : Isopropoxy 体 (251) (0.045g) を conc. H₂SO₄ (0.051ml) 及び AcOH (4.45ml) の混液に溶解し, 55min 加熱還流. 反応終了後, 反応液を H₂O に加え, 大量の CHCl₃ にて抽出. Chloroform 抽出液は更に 5% NaOH aq. にて抽出. 水酸化ナトリウム抽出液は 10% HCl aq. にて酸性 (pH 1) とした後, CHCl₃

にて抽出。Chloroform 抽出液は乾燥 MgSO_4 にて乾燥後，減圧下溶媒を留去。得られた残渣を CHCl_3 -MeOH にて再結晶を繰り返し，無色プリズム晶(0.033g)， $\text{mp} > 300^\circ\text{C}$ ，を得。Anal. Calcd $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: C, 68.76 ; H, 4.33 ; N, 4.01. Found : C, 68.47 ; H, 4.37 ; N, 3.98. IR ν_{max} cm^{-1} : 3120(OH), 1635(CO). NMR¹⁰³⁾($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 3.98 (3 H, s, NMe or OMe), 4.12 (3 H, s, OMe or NMe), 6.11 (2 H, s, OCH_2O), 7.21 (1 H, s, C_1 -H), 7.60 (1 H, d, $J=8.6\text{Hz}$, C_{12} -H), 7.63 (1 H, s, C_4 -or C_{10} -H), 7.64 (1 H, s, C_{10} -or C_4 -H), 7.82 (1 H, s, C_7 -H), 8.03 (1 H, d, $J=8.6\text{Hz}$, C_{11} -H). 本物質は天然より得られた oxyterihanine (151A) の標品と完全に一致。

第 8 章 第 5 節の実験

2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1-(N-methylformamido)naphthalene(252) : Aromatic formamide(248) (2.00g) を AcOH(194ml) 及び conc. H₂SO₄(6.1ml) からなる混液に溶解し, 100°C にて 1 h 加熱. 反応終了後, H₂O にて希釈し, benzene にて抽出. Benzene 抽出液はさらに 5% NaOH aq. にて抽出. 5% 水酸化ナトリウム抽出液は 10% HCl aq. にて酸性とした後, CHCl₃ にて抽出. Chloroform 抽出液は乾燥 MgSO₄ にて乾燥し, 減圧下溶媒を留去. 残渣を CHCl₃-MeOH から再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶(1.367g), mp 248-252°C, を得. *Anal.* Calcd C₂₀H₁₇NO₅: C, 68.37; H, 4.88; N, 3.99. Found: C, 68.29; H, 5.00; N, 3.97. IR ν_{\max} cm⁻¹: 3385(OH), 1660(CO). NMR¹⁰³⁾ δ : 2.92¹⁰⁹⁾(3/8H, s, NMe), 3.02¹⁰⁹⁾(21/8H, s, NMe), 3.89(3 H, s, OMe), 5.67(1 H, s, OH), 6.09(2 H, s, OCH₂O), 6.78(1 H, d, J=2.0Hz, C₂'-H), 6.82(1 H, dd, J=8.0, 2.0Hz, C₆'-H), 6.98(1 H, d, J=8.0Hz, C₅'-H), 7.08(1 H, s, C₅-H), 7.19(1 H, s, C₈-H), 7.37(1 H, d, J=8.24Hz, C₃-H), 7.72(1 H, d, J=8.24Hz, C₄-H), 8.17¹⁰⁹⁾(7/8H, s, NCHO), 8.38¹⁰⁹⁾(1/8H, s, NCHO).

Terihanine(8-Hydroxy-9-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo[c]phenanthridinium)(182A) Chloride : Phenolic aromatic formamide(252) (1.50g) を MeCN(420ml) に溶解し, これに POCl₃(2.7ml) を加え, 外温 80°C にて攪拌下 70min 加熱. 反応終了後, 反応液は氷水に注加し, 析出した結晶をろ取. 本結晶を氷水次いで benzene にて洗浄後, MeOH にて再結晶を繰り返し, 黄色プリズム晶(1.245 g), mp 280°C (240-245°C)¹¹⁵⁾, を得. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3450(OH). NMR¹⁰³⁾(CF₃COOD) δ : 4.40(3 H, s, OMe), 5.00(3 H, s, N⁺Me), 6.27(2 H, s, OCH₂O), 7.54(1 H, s, arom. H), 7.86(1 H, s, arom. H), 8.10(1 H, s, arom. H), 8.21(1 H, d, J=9.2 Hz, C₁₂-H), 8.23(1 H, s, arom. H), 8.54(1 H, d, J=9.2Hz, C₁₁-H), 9.32(1 H, s, C₆-H).

Dihydroterihanine(8-Hydroxy-9-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxy-5,6-dihydrobenzo[c]phenanthridine)(253) : Terihanine(182A) chloride(0.201g) を MeOH(1.5l) に溶解し, これに NaBH₄(0.092g) を加え, 室温にて 40 min 攪拌. 反応終了後, 減圧下溶媒を留去. 残渣に 5% HCl aq. を加え, 酸性(pH

3-4)とした後, CHCl_3 にて抽出. Chloroform 抽出液は乾燥 MgSO_4 にて乾燥後, 減圧下溶媒を留去. 残渣は CHCl_3 -MeOH より再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶(0.156 g), mp 189-192°C, を得. *Anal.* Calcd $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 71.63; H, 5.11; N, 4.18. Found: C, 71.48; H, 5.13; N, 4.15. NMR¹⁰³ δ : 2.59(3 H, s, NMe), 4.00(3 H, s, OMe), 4.10(2 H, s, ArCH₂N), 5.68(1 H, s, OH), 6.04(2 H, s, OCH₂O), 6.85(1 H, s, C₇-H), 7.11(1 H, s, C₁-H), 7.28(1 H, s, C₁₀-H), 7.48(1 H, s, J=8.4Hz, C₁₂-H), 7.66(1 H, s, C₄-H), 7.67(1 H, d, J=8.4Hz, C₁₁-H).

第 9 章に関する実験

cis-2-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-N-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine(254) : MeNH₂gas(約 9 g) を氷冷下無水 CHCl₃(44ml)に吸収させた溶液を, tetralone 体(232) (4.43g)を無水 CHCl₃(44ml)に溶解した溶液に滴下. さらにこの混液を TiCl₄(1.4ml)を無水 CHCl₃(44 ml)に溶解した溶液に内温-5-0℃にて攪拌下50min かけて滴下. 反応液はさらに室温にて2.5h 攪拌後, 30min 加熱還流. 反応終了後, 析出物をグラスフィルターを用いろ去. ろ液は減圧下溶媒を留去し, 黄色 oil(5.94g)を得.

上記の ketimine の全量を無水 MeOH(130ml)に溶解し, NaBH₄(0.950g)を加えた後, 室温にて1.5h 攪拌. 反応終了後, 減圧下溶媒を留去. 残渣に H₂O を加え, Et₂O にて抽出. Ether 抽出液は乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, 黄色 oil(4.36g)を得. IR ν_{\max} cm⁻¹ : 3310(NH). NMR δ : 1.34(6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 1.39(1 H, NH), ¹⁰⁷1.80-2.60(2 H, m, C₃-H₂), 2.19(3 H, s, NMe), 2.60-3.30(3 H, m, C₂-H, C₄-H₂), 3.56(1 H, d, J=3.5Hz, C₁-H), 3.83(3 H, s, OMe), 4.49(1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 5.88(2 H, s, OCH₂O), 6.61(1 H, s, C₅-H), 6.74(1 H, s, arom. H), 6.83(3 H, s, C_{5'}-, C_{6'}-, arom. H).

cis-2-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1-(N-methylformamido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene(255) : Amine(254) (4.31g)を無水 CHCl₃(43ml)に溶解した溶液に, 用時調製した chloral^{90,108}(2.3ml)を加え, 加熱還流. 4 h 後, chloral^{90,108}(2.3ml)を追加し, 2 h 加熱還流. 反応終了後, 反応液に H₂O を加え, CHCl₃にて抽出. Chloroform 抽出液は乾燥後, 減圧下溶媒を留去. 得られた残渣を benzene-hexane より再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶(3.25 g), mp 129-132℃, ¹¹⁶)を得. 再結晶母液は留去後, 溶出溶媒に benzene : AcOEt(5 : 1, v/v)を用いカラムクロマトグラフィーにて精製し, 無色プリズム晶(0.597g)(合計収量, 3.85g), mp 129-132℃, を得. Anal. Calcd C₂₃H₂₇NO₅ : C, 69.50 ; H, 6.85 ; N, 3.52. Found : C, 69.55 ; H, 6.82 ; N, 3.50. IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1670(CO). NMR δ : 1.34(6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 1.83-2.32(2 H, m, C₃-H₂), 2.50¹⁰⁹(15/6H, s, NMe), 2.54¹⁰⁹(3/6H, s, NMe), 2.70-3.50(3 H, m, C₂-H, C₄-H₂), 3.83(3 H, s, OMe), 4.49(1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 4.56(1 H, d, J=4.0Hz, C₁-H),

5.94(2 H, s, OCH₂O), 6.50¹⁰⁹(5/6H, s, C₅-H), 6.57-6.97¹⁰⁹(25/6H, m, arom. H × 4, C₅-H), 7.62¹⁰⁹(5/6H, s, NCHO), 7.76¹⁰⁹(1/6H, s, NCHO). δ

2-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1-(N-methylformamido)naphthalene(256): Formamide(255)(3.67g)を無水 benzene(110ml)に溶解した溶液に DDQ(6.29g)を無水 benzene(57ml)に溶解した溶液を加え、1 h10min 加熱還流。反応終了後、析出物をろ取り、ろ液は減圧下留去。残渣を 5% NaOH aq. にて懸濁し、CHCl₃にて抽出。Chloroform 抽出液は 5% NaOH aq. にて洗浄後、乾燥し、減圧下溶媒を留去。得られた残渣を溶出溶媒に benzene:AcOEt(5:1, v/v)を用い、カラムクロマトグラフィーにて精製後、benzene-hexane より再結晶を繰り返し、無色プリズム晶(3.00g), mp 170-172°C, を得。Anal. Calcd C₂₃H₂₃NO₅: C, 70.21; H, 5.89; N, 3.56. Found: C, 70.29; H, 5.92; N, 3.54. IR ν_{\max} cm⁻¹: 1680(CO). NMR δ : 1.36(6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 2.93¹⁰⁹(3/10H, s, NMe), 3.03¹⁰⁹(27/10H, s, NMe), 3.88(3 H, s, OMe), 4.52(1 H, septet, J=6.0 Hz, OCHMe₂), 6.07(2 H, s, OCH₂O), 6.87(3 H, dif. s, C₂'-, C₅'-, C₆'-H), 7.07(1 H, s, C₅-H), 7.18(1 H, s, C₈-H), 7.33(1 H, d, J=8.5Hz, C₄-H), 7.72(1 H, d, J=8.5Hz, C₃-H), 8.14¹⁰⁹(9/10H, s, NCHO), 8.36¹⁰⁹(1/10H, s, NCHO).

2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1-(N-methylformamido)naphthalene(257): Aromatic formamide(256)(0.999g)を AcOH(97ml)及び conc. H₂SO₄(3.05ml)からなる混液に溶解し、100°Cにて攪拌下70 min 加熱。反応終了後、H₂Oにて稀釈し、benzeneにて抽出。Benzene 抽出液はさらに 5% NaOH aq. にて抽出。5%水酸化ナトリウム抽出液は10% HCl aq. にて酸性とした後、CHCl₃にて抽出。Chloroform 抽出液は乾燥 MgSO₄にて乾燥し、減圧下溶媒を留去。残渣を CHCl₃-hexane から再結晶を繰り返し、無色プリズム晶(0.701g), mp 259-260°C, を得。再結晶母液は留去後、溶出溶媒に benzene:AcOEt(1:1, v/v)を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製。得られた結晶を CHCl₃-hexane にて再結晶を繰り返し、無色プリズム晶(0.033g)(合計収量, 0.734g), mp 259-260°C, を得。Anal. Calcd C₂₀H₁₇NO₅: C, 68.37; H, 4.88; N, 3.99. Found: C, 68.11; H, 4.90; N, 3.94. IR ν_{\max} cm⁻¹: 3375(OH), 1670(CO). NMR¹⁰³ δ : 3.05¹⁰⁹(3/11H, s, NMe), 3.06¹⁰⁹(30/11H, s, NMe), 3.93(3 H, s, OMe), 5.67(1 H, s, OH), 6.09(2 H, s, OCH₂O), 6.76(1 H, dd, J=8.3, 2.3Hz, C₆'-H), 6.88(1 H, d, J=2.3Hz, C₂'-

H), 6.89(1 H, d, J=8.3Hz, C_{5'}-H), 7.07(1 H, s, C₅-H), 7.19(1 H, s, C₈-H), 7.34(1 H, d, J=8.4Hz, C₄-H), 7.71(1 H, d, J=8.4Hz, C₃-H), 8.10¹⁰⁹⁾(10/11H, s, NCHO), 8.37¹⁰⁹⁾(1/11H, s, NCHO).

Isoterihanine (9-Hydroxy-8-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo[*c*]phenanthridinium) (182B) Chloride : Phenolic aromatic formamide (257) (3.01g) を MeCN (300ml) に溶解し, これに POCl₃ (5.3ml) を加え, 外温60℃にて攪拌下2.5h 加熱. 反応終了後, 反応液を氷水に注加し, 析出した結晶をろ取. 本結晶を氷水次いで benzene にて洗浄後, MeOH-AcOEt にて再結晶を繰り返し, 黄色プリズム晶 (2.86g), mp 243-247℃, を得. IR_{ν_{max}}cm⁻¹ : 3375(OH). NMR¹⁰³⁾(CF₃COOD) δ : 4.26(3 H, s, OMe), 4.99(3 H, s, N⁺Me), 6.26(2 H, s, OCH₂O), 7.53(1 H, s, arom. H), 7.72(1 H, s, arom. H), 8.10(1 H, s, arom. H), 8.18(1 H, d, J=9.2 Hz, C₁₂-H), 8.31(1 H, s, arom. H), 8.49(1 H, d, J=9.2Hz, C₁₁-H), 9.31(1 H, s, C₆-H).

Dihydroisoterihanine (9-Hydroxy-8-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxy-5,6-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine) (258) : Isoterihanine (182B) chloride (0.401g) を MeOH (800ml) に溶解し, これに NaBH₄ (0.157g) を加え, 室温にて30min 攪拌. 反応終了後, 減圧下溶媒を留去. 残渣に 5% HCl aq. を加え, 酸性 (pH 3) とした後, CHCl₃ にて抽出. Chloroform 抽出液は乾燥 MgSO₄ にて乾燥し, 減圧下溶媒を留去. 残渣は CHCl₃-MeOH より再結晶を繰り返し, 淡褐色プリズム晶 (0.240g), mp 235-242℃ (218-222℃), ¹¹⁷⁾を得. Anal. Calcd C₂₀H₁₇NO₄ : C, 71.63 ; H, 5.11 ; N, 4.18. Found : C, 71.21 ; H, 5.12 ; N, 4.12. IR_{ν_{max}} cm⁻¹ : 3490(OH). NMR¹⁰³⁾ δ : 2.60(3 H, s, NMe), 3.95(3 H, s, OMe), 4.12(2 H, s, ArCH₂N), 5.60(2 H, brs, OH), 6.04(2 H, s, OCH₂O), 6.77(1 H, s, C₇-H), 7.11(1 H, s, C₁-H), 7.38(1 H, s, C₁₀-H), 7.48(1 H, d, J=8.6Hz, C₁₂-H), 7.65(1 H, s, C₄-H), 7.65(1 H, d, J=8.6Hz, C₁₁-H).

9-Isopropoxy-8-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo[*c*]phenanthridinium (259) Chloride : Aromatic formamide (256) (1.00g) を MeCN (45 ml) に溶解し, これに POCl₃ (1.5ml) を加え, 60℃にて 1 h40min 加熱. 反応終了後, 反応液を氷水に注加し, 析出した結晶をろ取. 本結晶を氷水, 次いで benzene にて洗浄後, MeOH-AcOEt にて再結晶を繰り返し, 黄色針状晶 (1.08g), mp 299℃ (242-

244°C), ¹¹⁸⁾を得. NMR (CF₃COOH) δ : 1.66 (6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 4.25 (3 H, s, OMe), 5.00 (3 H, s, N⁺Me), 5.28 (1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 6.25 (2 H, s, OCH₂O), 7.52 (1 H, s, C₁-H), 7.75 (1 H, s, C₇-H), 8.09 (1 H, s, arom. H), 8.16 (1 H, d, J=9.0Hz, C₁₂-H), 8.23 (1 H, s, arom. H), 8.51 (1 H, d, J=9.0Hz, C₁₁-H), 9.30 (1 H, brs, C₆-H).

6-Cyano-9-isopropoxy-8-methoxy-5-methyl-3,4-methylenedioxybenzo[c]phenanthridine(260): 4級塩基(259)chloride(1.00g)をH₂O(260ml)に加温溶解し, 外温50°CにてKCN(0.406g)を加えた後, 同温度にて1 h40min攪拌. 反応終了後, 反応液を氷冷後, 析出した結晶をろ取し, 氷水にて洗液がpH 7になるまで洗浄. 得られた結晶を風乾後, CHCl₃-MeOHにて再結晶を繰り返し, 無色プリズム晶(0.706g), mp 208°C (softened at 187°C), を得. Anal. Calcd C₂₄H₂₂N₂O₄: C, 71.62; H, 5.51; N, 6.96. Found: C, 71.57; H, 5.51; N, 6.74. NMR δ : 1.41 (6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 2.61 (3 H, s, NMe), 3.92 (3 H, s, OMe), 4.65 (1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 5.07 (1 H, s, C₆-H), 6.02 (2 H, s, OCH₂O), 6.95 (1 H, s, arom. H), 7.09 (1 H, s, arom. H), 7.35 (1 H, s, C₁₀-H), 7.50 (1 H, d, J=8.0Hz, C₁₂-H), 7.60 (1 H, s, C₄-H), 7.60 (1 H, d, J=8.0Hz, C₁₁-H).

9-Isopropoxy-8-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo[c]-phenanthridin-6(5H)-one(261): ψ -Cyanide体(260)(0.607g)をHMPT(35ml)に溶解した溶液に, 攪拌下NaH(0.2741g, 52% NaH in mineral oil)を加え, 室温にて2 h攪拌後, 同量のNaHを追加し, さらに3 h攪拌. 反応終了後, 反応液をH₂Oに加え, AcOEtにて抽出. Ethyl acetate抽出液はH₂Oにて洗浄後乾燥し, 減圧下溶媒を留去. 得られた残渣をCHCl₃-MeOHより再結晶を繰り返し, 無色針状品(0.546g), mp 262-264°C, を得. Anal. Calcd C₂₃H₂₁NO₅: C, 70.57; H, 5.41; N, 3.58. Found: C, 70.50; H, 5.36; N, 3.54. IR ν_{\max} cm⁻¹: 1635(CO). NMR δ : 1.49 (6 H, d, J=6.0Hz, CHMe₂), 3.95 (3 H, s, NMe or OMe), 4.02 (3 H, s, OMe or NMe), 4.83 (1 H, septet, J=6.0Hz, OCHMe₂), 6.07 (2 H, s, OCH₂O), 7.13 (1 H, s, C₁-H), 7.51 (1 H, d, J=8.5 Hz, C₁₂-H), 7.60 (2 H, s, C₄-, C₁₀-H), 7.91 (1 H, s, C₇-H), 7.92 (1 H, d, J=8.5Hz, C₁₁-H).

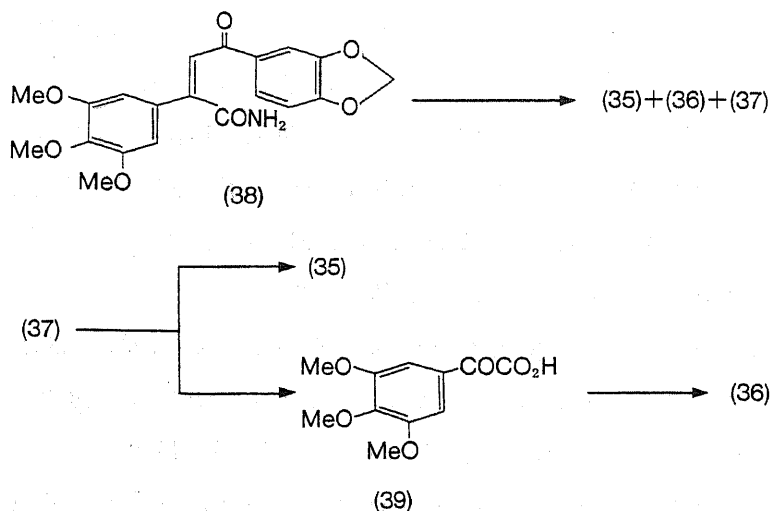
9-Hydroxy-8-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo[c]-phenanthridin-6(5H)-one(151B): Isopropoxy体(261)(0.079g)をconc. H₂SO₄

(0.043ml) 及び AcOH (7.8ml) からなる混液に溶解し、4.5h 加熱還流。反応終了後、反応液を氷水に加え、析出した結晶をろ取し、氷水にて洗浄。得られた無色結晶(0.066 g)の一部(0.0189g)をとり、preparative TLC [CHCl₃:MeOH=20:1 (v/v), R_f=0.13]にて精製後、CHCl₃-MeOHにて再結晶を繰り返し、無色針状晶(0.0082g), mp>300°C, を得。Anal. Calcd C₂₀H₁₅NO₅: C, 68.76; H, 4.33; N, 4.01. Found: C, 68.89; H, 4.39; N, 3.98. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1635(CO). NMR¹⁰³(CDCl₃+CD₃OD) δ : 3.98(3 H, s, NMe or OMe), 4.06(3 H, s, OMe or NMe), 6.11(2 H, s, OCH₂O), 7.19(1 H, s, C₁-H), 7.57(1 H, d, J=8.7Hz, C₁₂-H), 7.64(1 H, s, arom. H), 7.71(1 H, s, arom. H), 7.89(1 H, s, C₇-H), 7.98(1 H, d, J=8.7Hz, C₁₁-H).

引用文献ならびに附註

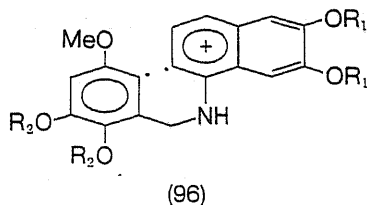
- 1) J. M. Probst, *Ann.*, 29, 113(1839).
- 2) E. Späth, F. Kuffner, *Ber.*, 64, 1123,2034(1931).
- 3) B. B. Dey, P. P. Pillay, *Arch. Pharm.*, 271, 477(1933).
- 4) T. R. Govindachari, R. S. Thyagarajan, *J. Chem. Soc.*, 1956, 769.
- 5) J. R. Cannon, G. K. Hughes, E. Ritchie, W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.*, 6, 86(1953).
- 6) H. R. Arthur, W. H. Hui, Y. L. Ng, *Chem & Ind.*, 1958, 1514 ; *ibid.*, *J. Chem. Soc.*, 1959, 1840.
- 7) H. R. Arthur, W. H. Hui, Y. L. Ng, *J. Chem. Soc.*, 1959, 4007.
- 8) M. E. Wall, M. C. Wani, H. L. Taylor, Abstracts of Papers, 162nd National Meeting of American Chemical Society, Washington, D. C., Sept. 1971, MEDI 34 ; Abstract of Papers, The 3rd International Congress of Heterocyclic Chemistry, Sendai, Japan, 1971, B. p. 29.
- 9) サンショウ属(*Xanthoxylum*)とイヌザンショウ属(*Fagara*)とは、形態分類上、前者に属する植物の花被は一重で、後者は萼と花卉が付いていることが異なる点で分類される。しかし、この両者の形態分類学上の差は大きいものではない。そのため多くの分類では、イヌザンショウ属は認めておらず、イヌザンショウに属する植物名はただ synonym として併記するにとどめている。以上の理由から、我々は、大井¹⁰⁾の分類に従ってサンショウ属のみを認めている。
- 10) 大井次三郎, 日本植物誌(顯花篇), 至文堂, 東京, 1978, p. 825.
- 11) W. M. Messmer, M. Tin-Wa, H. H. S. Fong, C. Bevelle, N. R. Farnsworth, D. J. Abraham, J. Trojánek, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1858(1972).
- 12) J. L. Hartwell, *Cancer Chemother. Rep.*, 10, 19(1960).
- 13) T. Richardson, R. Robinson, E. Seijo, *J. Chem. Soc.*, 1937, 835.
- 14) A. S. Bailey, R. Robinson, R. S. Staunton, *J. Chem. Soc.*, 1950, 2277.
- 15) A. S. Bailey, C. R. Worthing, *J. Chem. Soc.*, 1956, 4535.
- 16) K. W. Gopinath, T. R. Govindachari, K. Nagarajan, N. Viswanathan, *J. Chem. Soc.*, 1957, 4760.

- 17) H. R. Arthur, Y. L. Ng, *J. Chem. Soc.*, 1959, 4010.
- 18) K. W. Gopinath, T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy, N. Viswanathan, *J. Chem. Soc.*, 1959, 4012.
- 19) K. W. Gopinath, T. R. Govindachari, N. Viswanathan, *Tetrahedron*, 14, 322(1961).
- 20) K. Y. Zee-Cheng, C. C. Cheng, *J. Heterocyclic Chem.*, 10, 85(1973) : *idem.*, *ibid.*, 10, 867(1973).
- 21) a) H. Ishii, E. Kawanabe, K.-I. Harada, T. Deushi, E. Ueda, T. Watanabe, Y. -I. Ichikawa, M. Sakamoto, T. Ishida, T. Takahashi, K. Nakajima, T. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 3039(1983) ; b) 本物質は、著者の属する教室^{21a)}で SOCl_2 を用いて methylene acid (225) の酸クロライドを合成し、これを CHCl_3 中 SnCl_4 で処理して得られる 1-tetralone 体 (201) と一致した。
- 22) その後、この目的とする keto acid (33) 以外の化合物が生成する点について、原料の keto amide (34) が他のこの型の keto amide 体に比べて異常に空気酸化を受けやすく、 α, β -unsaturated amide (38) を生成し、これが acetopiperone (35), acid (36), α, β -unsaturated acid (37) を与えることが判明した。尚 α, β -unsaturated acid (37) は長時間同じ条件下で処理すれば、acetopiperone (35) と α -keto acid (39) を与える。ここに生成した α -keto acid (39) は空気酸化で容易に acid (36) を与える。(未発表データ)



- 23) Cheng らの行なった結果は, keto nitrile 体の単純な加水分解ではない. 反応は溶液状態のまま進行させるが, 加温が不十分であると, 各種溶媒に難溶な結晶が析出する. 一たん結晶が析出すると, その後加温したり, 溶媒の alcohol の量を増加させても, ふたたび溶けることはない. このように, 一たん析出した結晶は, 各種溶媒に難溶のため, その構造を解析することは出来ていないが, 反応途上複雑な中間体を経て進行するものと考えられる.
- 24) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, O. Kusama, *J. Heterocyclic Chem.*, 10, 31(1973).
- 25) F. R. Stermitz, J. P. Gillespie, L. G. Amoros, R. Romero, T. A. Stermitz, K. A. Larson, S. Earl, J. E. Ogg, *J. Med. Chem.*, 18, 708(1975).
- 26) H. Ishii, T. Ishikawa, Y. -I. Ichikawa, M. Sakamoto, M. Ishikawa, T. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 2984(1984).
- 27) R. A. Abramovitch, G. Tertzakian, *Can. J. Chem.*, 41, 2265(1963).
- 28) S. F. Dyke, M. Sainsbury, *Tetrahedron*, 23, 3161(1967).
- 29) a) S. F. Dyke, B. J. Moon, M. Sainsbury, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 3933 ;
b) M. Sainsbury, S. F. Dyke, B. J. Moon, *J. Chem. Soc.*, 1970, 1797 ; c) S. F. Dyke, M. Sainsbury, B. J. Moon, *Tetrahedron*, 24, 1467(1968).
- 30) H. Ishii, T. Ishikawa, Y. -I. Ichikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 514(1978).
- 31) H. Ishii, T. Ishida, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 3248(1984).
- 32) S. V. Kessar, R. Gopal, M. Singh, *Tetrahedron*, 29, 167(1973).
- 33) a) S. V. Kessar, M. Singh, P. Balakrishnan, *Indian J. Chem.*, 12, 323(1974) ;
b) S. V. Kessar, *Acc. Chem. Res.*, 11, 283(1978).
- 34) J. P. Gillespie, L. G. Amoros, F. R. Stermitz, *J. Org. Chem.*, 39, 3239(1974).
- 35) S. V. Kessar, G. Singh, P. Balakrishnan, *Tetrahedron Lett.*, 1974, 2269.
- 36) S. V. Kessar, Y. P. Gupta, K. Dhingra, G. S. Sharma, S. Narula, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1459.
- 37) 彼らはこの type の stilbene を symmetric と呼んでいる.
- 38) 彼らはこの両者を unsymmetric と呼び, 光閉環はキノリン核上ならびにベンゼン核上の alkoxy 基が symmetric でないと反応しないと結論している.
- 39) 彼らは, amide 体(89)や azomethine 体(94)の光閉環反応で生成する中間体では resonance energy を大巾に失うのに反して, amine 体(91)の場合には, 式(96)で

示したような biradical が生じるので、反応が容易であると推定している。なお生成物は、(96)が閉環して生成する dihydro 体ではなくて、真正の benzo[*c*]phenanthridine (95)であった点については、反応中に空気酸化を受けたものと推定している。



- 40) a) J. Slavík, L. Slavíková, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 20, 21 (1955) ; b) *idem.*, *ibid.*, 25, 1667 (1960).
- 41) a) J. Slavík, L. Dolejš, V. Hanuš, A. D. Cross, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 33, 1619 (1968) ; b) M. Onda, K. Abe, K. Yonezawa, N. Esumi, T. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, 18, 1435 (1970).
- 42) I. Ninomiya, T. Naito, T. Mori, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 3643.
- 43) I. Ninomiya, T. Naito, H. Ishii, T. Ishida, M. Ueda, K. Harada, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1975, 762.
- 44) H. Ishii, E. Ueda, K. Nakajima, T. Ishida, T. Ishikawa, K.-I. Harada, I. Ninomiya, T. Naito, T. Kiguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 864 (1978).
- 45) M. Cushman, L. Cheng, *J. Org. Chem.*, 43, 286 (1978).
- 46) W. M. Whaley, M. Meadow, *J. Org. Chem.*, 19, 661 (1954).
- 47) C. L. Arcus, R. E. Marks, M. M. Coombs, *J. Chem. Soc.*, 1957, 4064.
- 48) R. A. Abramovitch, D. Newman, G. Tertzakian, *Can. J. Chem.*, 41, 2390 (1963).
- 49) G. E. Hall, J. Walker, *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 2237.
- 50) S. F. Dyke, M. Sainsbury, D. W. Brown, R. D. J. Clipperton, *Tetrahedron*, 26, 5969 (1970).
- 51) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, O. Kusama, E. Hayashi, H. Ishimaru, *Chem. Pharm. Bull.*, 19, 1150 (1971).
- 52) I. Lielbriedis, S. R. Trusov, E. Gudriniece, *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis. Kim. Ser.*, 1971, 39 [*Chem. Abstr.*, 75, 35674y (1971)].
- 53) S. S. Bhargava, G. S. Saharia, *Indian J. Chem.*, 10, 919c (1972).

- 54) J.N. Chatterjea, S. C. Bhakta, A. K. Chattopadhyay, *J. Indian Chem. Soc.*, 51, 757(1974).
- 55) H. Iida, K. Takahashi, T. Kikuchi, *Heterocycles*, 4, 1497(1976).
- 56) M. Onda, Y. Harigaya, T. Suzuki, *Heterocycles*, 4, 1669(1976) ; *ibid.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 25, 2935(1977).
- 57) S. D. Sharma, P. K. Gupta, A. L. Gauba, *Indian J. Chem.*, 15B, 960(1977).
- 58) U. K. Pandit, *Heterocycles*, 6, 1520(1977).
- 59) J. H. Boyer, J. R. Patel, *Chem. Commun.*, 1977, 855 ; *ibid.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1979, 1070.
- 60) J. H. Boyer, J. R. Patel, *Synthesis*, 1978, 205.
- 61) J. M. Quante, F. R. Stermitz, L.L. Miller, *J. Org. Chem.*, 44, 293(1979).
- 62) H. Ishii, T. Ishikawa, Y.-I. Ichikawa, M. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 25, 3120(1977).
- 63) H. Ishii, Y. -I. Ichikawa, E. Kawanabe, M. Ishikawa. T. Ishikawa, K. Kur-etani, M. Inomata, A. Hoshi, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 4139(1985).
- 64) W. J. Begley, J. Grimshaw, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1977, 2324.
- 65) M. Hanaoka, H. Yamagishi, M. Marutani, C. Mukai, *Tetrahedron Lett.*, 25, 5169(1984).
- 66) O. E. Lasskaya, O. N. Tolkachey, *Khim. Prir. Soedin.*, 1978, 764. [*Chem. Abstr.*, 91, 20831d(1978)]
- 67) a) R. Paris, H. Moise-Mignon, *Pharm. Fr.*, 1947, 5410 ; b) F. G. Torto, I. A. Mensah, I. Baxter, *Phytochemistry*, 12, 2315(1973) ; I. A. Mensah, E.A. Sofowora, *Planta Med.*, 35, 94(1979) ; c) Torto らは、アフリカ産の *F. xanthoxyloides* より fagaridine を単離し、その構造として、(145)式を提出した。しかしその構造決定の論拠は極めて曖昧で、(146)式である可能性を否定出来なかった。一方花岡らは、chelerythrine(2)から(145)式の chloride を合成し、このものの性質が、fagaridine の性質とよく一致すると報告した。〔M. Hanaoka, H. Yamaguchi, C. Mukai, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 1763(1985)〕しかしながら、著者は、花岡らのサンプルの分析を受けて、花岡らのサンプル(145)と、著者の合成した *N*-methyldecarinium(146)chloride との物理化学的な性質を、Torto ら^{67b)}が文献上に記載している物理化学的性質と比較したところ、*N*-methyldecarinium(146)chloride

の方が、花岡らのサンプル(145)より近い値を示すことを確認した。しかし、fagaridineの標品または同定に必要な data 類が入手出来ないため、fagaridineの構造は未詳のままである。

一方、高尾らはタケニグサより、2種のフェノール性 alkaloid を単離して、夫々 dihydro 体とし、一方は著者らの研究室で合成された *N*-methyldecarinium(146)塩の dihydro 体に一致し、他方は、花岡の合成した(145)式の dihydro 体に一致することを認めている。(私信(石井))この事実は、Tortoらの得た fagaridine なる alkaloid の構造が花岡の合成した(145)式であるのか、*N*-methyldecarinium(146)塩であったかは、別にして、(145)式の構造を持つ alkaloid も天然に実在することは確実である；d) Tortoら⁶⁷⁾は、fagaridine を抽出単離する際に、抽出液の液性をアルカリ性にして溶媒に一たん転溶させているが、この挙動は非フェノール性第4級 alkaloid にみられるものであり、フェノール性の場合には不能である。事実、著者の属する研究室で合成されたフェノール性第4級 benzo [*c*] phenanthridine 型 alkaloid はすべてアルカリ性水溶液から溶媒に転溶しない。

- 68) 高尾檜雄, 上垣内みよ子, 岩佐衣子, 石井永, 日本薬学会第100年会, 東京, 1980年4月, 231頁.
- 69) J. Vaquett, J. L. Pousset, R. R. Paris, A. Cavé, *Phytochemistry*, 13, 1257(1974).
- 70) R. T. Boulware, F. R. Stermitz, *J. Nat. Prod.*, 44, 200(1981).
- 71) N. Decaudain, K. Kunesch, J. Poisson, *Phytochemistry*, 13, 505(1974).
- 72) F. R. Stermitz, I. A. Sharifi, *Phytochemistry*, 16, 2003(1977).
- 73) 石井永, 石川勉, 赤池美砂子, 東條俊明, 豊城正直, 石川宗一, 陳益昇, 盧盛徳, 薬誌, 104, 1030(1984).
- 74) 同じ抗腫瘍性を示す nitidine(4)については、急性毒性が強いために、現在では、前臨床実験の段階で、抗癌剤としての開発研究が中止されている。
- 75) Stermitzら³⁴⁾は、本物質(155)の合成に際して、2,3-dimethoxynaphthalene を fuming HNO₃/AcOH で nitro 化し、生成した nitro 体の混合物を分離する方法も試みているが、その収率は17%にすぎないことを報告している。
- 76) Kessarら³³⁾は、彼らの報告中 benzyne 法は、chelerythrine(2)型 alkaloid の合成には好結果を与えるのに反し、nitidine(4)型の場合は成功しない旨記載しているが、この記載と Stermitz らの結果とは矛盾する。
- 77) ここに記載した実験は、Stermitz らが、fagaronine(6)の合成の第2報目²⁵⁾に記

載してある内容である。彼らの最初の報告³⁴⁾では、閉環体(161)を、ここに記載した4級化の条件で処理すれば、4級化と共に脱isopropyl化が起り、直接fagarone(6)を与えると記載している。しかしながら、第2節に記述したように、一般に第3級のbenzo[c]phenanthridine骨格の第4級塩へのalkyl化は、Stermitzら自身が第2報目に記載しているように、第3級塩基の塩類と第4級塩との混合物を与えるのが常識である。著者は、第1報³⁴⁾の結果は、i)benzyneを経て閉環反応を行う際に使用したNaNH₂が残存していたため、Birch還元が起り、脱isopropyl化が起ったか、ii)(161)の4級化の際に甚しく分解しているMe₂SO₄を用いたためにH₂SO₄を含み、そのために脱isopropyl化が起った等の何らかの実験上のミスによるものと考えている。

- 78) I. Ninomiya, T. Naito, H. Ishii, *Heterocycles*, 3, 307(1975).
- 79) a) 石井永, 石川勉, 盧盛徳, 陳益昇, 薬誌, 96, 1458(1976); b) H. Ishii, T. Ishikawa, S.-T. Lu, I.-S. Chen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1984, 1769.
- 80) W. S. Johnson, H. Posvic, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1361(1947); T.M. Cresp, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1974, 2145.
- 81) T. H. Simpson, *J. Org. Chem.*, 28, 2107(1963).
- 82) T. Sala, M. V. Sargent., *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1979, 2593.
- 83) H. Ishii, T. Ishikawa, T. Deushi, K.-I. Harada, T. Watanabe, E. Ueda, T. Ishida, M. Sakamoto, E. Kawanabe, T. Takahashi, Y.-I. Ichikawa, K. Takizawa, T. Masuda, I.-S. Chen, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 3024(1983).
- 84) A. Klages, *Chem. Ber.*, 36, 3584(1903).
- 85) 菅澤重彦, 掛見喜一郎, 薬誌, 55, 1283(1935).
- 86) A. McCoubrey, N. K. Iyengar, *J. Chem. Soc.*, 1951, 3430.
- 87) 結晶化を試み, mp 33-52°Cを示す吸湿性を示す結晶を得たが, characterizationはpicrateに導いて行なった。
- 88) 著者の属する研究室⁸⁹⁾では, 2-aryl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-naphthylamineのconfigurationについて詳しく検討し, *trans*体ではC₁-HとC₂-Hのcoupling constantは, 10Hz程度を示し, *cis*体の場合には4 Hz程度であることを確認している。
- 89) H. Ishii, T. Deushi, M. Sakamoto, K. Nakajima, T. Ishida, K.-I. Harada, T. Takahashi, E. Kawanabe, T. Masuda, T. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 31,

3056(1983).

- 90) F. F. Blicke, C.-J. Lu, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3933(1952).
- 91) Betaine を形成することによるためと考えられる。
- 92) 文献⁸²⁾では, $\text{TiCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いて脱 isopropyl 化を試み, この試薬は $\text{BCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ より緩和な条件で進行すると記載しているが, 実験条件等の詳細に関しては何ら記載がないので, 行なわなかった。
- 93) A. J. Birch, J.J. Wright, *Aust. J. Chem.*, 22, 2635(1969).
- 94) S. Teitel, J. O'Brien, A. Brossi, *J. Org. Chem.*, 37, 3368(1972).
- 95) D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, Purification of Laboratory Chemicals, Pergamon Press, 2nd ed., 1980, p. 507.
- 96) この帰属は全く独断的であって, 何らの理論的根拠もない。
- 97) 例えば, A. R. Battersby, J. Staunton, M. C. Summers, R. Southgate, *J. Chem. Soc.*, 1979, 45. なお, Battersby らの実験は, chelidonine (1) に対して行なわれたものである。
- 98) C. W. W. Beecher, W. J. Kelleher, *Tetrahedron Lett.*, 24, 469(1983).
- 99) M. Rueffer, O. Ekundayo, N. Nagakura, M. H. Zenk, *Tetrahedron Lett.*, 24, 2643(1983).
- 100) 石川勉, 博士論文, p.111.
- 101) このものは, 150°C にて湿潤した後, 再び固化し, 240°C にて分解。
- 102) この chloride は, NMR 測定に用いる通常の溶媒に難溶のため, この chloride を CHCl_3 中 NaOH aq. に懸濁し, hydroxide として CHCl_3 にて抽出し, その chloroform 抽出物について測定した。
- 103) 日本電子 JMN-FX270 にて測定。
- 104) CrO_3 (70g), 水 (500ml) 及び conc. H_2SO_4 (61ml) より調製した溶液。
- 105) 特級 PdCl_2 (0.303g) に特級 conc. H_2SO_4 (0.76ml) 及び水 (1.8ml) を加え加温溶解し, これに水を加え全量を 18ml にした溶液を使用。
- 106) このものは吸湿性の為, 元素分析は picrate にて行なった。
- 107) NH の signal が, isopropyl 基の methyl 基の signal と重なっているが, これは D_2O 添加にて測定したスペクトルにおいて, この領域の 1 H 分の proton の signal が消失することにより確認した。

- 108) 市販の抱水 chloral 及び conc. H_2SO_4 を同量混合し、上層を分取した後、蒸留 (bp $97^\circ C$) して使用。
- 109) 本 formamide は TLC (benzene : AcOEt = 1 : 1, v/v) 上 2 個の spot を与える。さらに、ここに示したように、NMR においても混合物であることを示している。以上の事実から本物質は amide 基に由来する rotational isomer の混合物として存在することが確認された。
- 110) MeOH にて再結晶すれば、無色プリズム晶、mp $147-150^\circ C$ 、を与える。
- 111) 市販の特級試薬 BCl_3 (0.374g) を abs. CH_2Cl_2 (10.7ml) に溶かして製した溶液を使用。
- 112) R. Dickinson, I. M. Heilbron, F. Irving. *J. Chem. Soc.*, 1927, 1888.
- 113) このものは $143-145^\circ C$ にて一度融解するが、再び固化し、 $163-165^\circ C$ にて融解。
- 114) このものは $140-142^\circ C$ にて一度融解するが、再び固化し、 $158-160^\circ C$ にて融解。
- 115) このものは $240-245^\circ C$ にて一度融解するが、再び固化し、 $280^\circ C$ にて融解。
- 116) 本結晶の一部をとり Et_2O にて再結晶を繰り返し、減圧下 $90^\circ C$ にて 3 日間乾燥すれば、融点は $131-135^\circ C$ となる。このサンプルについて機器分析を行なった。
- 117) このものは $218-222^\circ C$ にて一度融解するが、再び固化し、 $235-240^\circ C$ にて融解。
- 118) このものは $242-244^\circ C$ にて一度融解するが、再び固化し、 $299^\circ C$ にて融解。

論文目錄

主論文

- 1) Effective Total Synthesis of Fagaronine : Antileukemic Phenolic Benzo[*c*]-phenanthridine Alkaloid ; Hisashi Ishii, Ih-Sheng Chen(陳益昇), and Tsutomu Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 2963(1983). (第6章)
- 2) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. Part 62. Efficient Synthesis of Fagaronine, a Phenolic Benzo[*c*]phenanthridine Alkaloid with Antileukaemic Activity ; Hisashi Ishii, Ih-Sheng Chen, and Tsutomu Ishikawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 671. (第6章)
- 3) Basic Intramolecular Acylation. Synthesis of 2-Aryl-1-tetralones bearing Isopropoxy or Benzyloxy Groups, Synthetic Key Intermediates for Phenolic Antileukaemic Benzo[*c*]phenanthridine Alkaloids, from 2,4-Diarylbutyric Acid Derivatives ; Hisashi Ishii, Ih-Sheng Chen, Satoshi Ueki, Takeshi Masuda, Kenji Morita, and Tsutomu Ishikawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 2415. (第7章)
- 4) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. LXIV. Structural Establishment of Oxyterihanine, a Phenolic Benzo[*c*]phenanthridone Alkaloid. Syntheses of Phenolic Benzo[*c*]phenanthridine Alkaloids, Terihanine and Isoterihanine, and Related Compounds ; Hisashi Ishii, Ih-Sheng Chen, Satoshi Ueki, Misako Akaike, and Tsutomu Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 2717(1987). (第8, 9章)

参考論文

- 1) オオバアワダンのアルカロイド研究 (Studies on the Alkaloids of *Melicope confusa* (Merr.) Liu) ; 楊藏雄, 盧盛徳, 王三吉, 王俊文, 林正浩, 陳益昇, 藥誌, 91, 782 (1971).
- 2) A New Species of *Zanthoxylum* in Taiwan ; Ih-Sheng Chen (陳益昇), 台湾科学, 26, 56 (1972).
- 3) Cuspidiol: A New Monomeric Phenyl Propanoid ; Hisashi Ishii, Tsutomu Ishikawa, and Ih-Sheng Chen, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 4189.
- 4) The Constituents of *Tinospora dentata* Diels; Ih-Sheng Chen, *J. Chinese Chem. Soc.*, 22, 271 (1975).
- 5) Structure of a New Benzylisoquinoline Alkaloid, Lindoldhamine ; Sheng-Teh Lu and Ih-Sheng Chen, *Heterocycles*, 4, 1073 (1976).
- 6) Arnottianamide and Isoarnottianamide : The Structural Establishment Due to Chemical Conversion from the Known Benzo[*c*]phenanthridine Alkaloids by the Novel Baeyer-Villiger like Oxidation of an Immonium Group; Hisashi Ishii, Tsutomu Ishikawa, Sheng-Teh Lu, and Ih-Sheng Chen, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 1203.
- 7) ミカン科植物成分の研究 (第31報) 台湾産ツルザンショウ, *Xanthoxylum cuspidatum* Champ. (*Fagara cuspidata* Engl.), の成分 ; 石井永, 石川勉, 盧盛徳, 陳益昇, 藥誌, 96, 1458 (1976).
- 8) Studies on the Alkaloids of Formosan Lauraceous Plants. XIX. Alkaloids of *Lindera oldhamii* Hemsl. (2) ; Ih-Sheng Chen, *J. Chinese Chem. Soc.*, 24, 41 (1977).

- 9) Studies on the Alkaloids of Formosan Lauraceous Plants. XX. Alkaloids of *Lindera oldhamii* Hemsl. (3) ; Sheng-Teh Lu and Ih-Sheng Chen, *J. Chinese Chem. Soc.*, 24, 187(1977).
- 10) The Genus *Tabernaemontana* in Taiwan; Jih-Ching Liao(廖日京), Ih-Sheng Chen, Feng-Chi Ho(何豐吉), *Memoirs of the College of Agriculture National Taiwan University*, 17, 160(1977).
- 11) A New Species of the Genus *Spiraea* in Taiwan; Ih-Sheng Chen, *台湾科学*, 32, 53(1978).
- 12) Integriamide; Hisashi Ishii, Ih-Sheng Chen, Tsutomu Ishikawa, Munekazu Ishikawa, *Heterocycles*, 12, 1037(1979).
- 13) The Alkaloids of *Stephania sasakii*: Structure of Five New Alkaloids; Jun-Ichi Kunitomo, Yoshiko Murakami, Megumi Oshikata, Tetsuro Shingu, Michinori Akasu, Sheng-Teh Lu, and Ih-Sheng Chen, *Phytochemistry*, 19, 2735(1980).
- 14) コウトウツツラフジ *Stephania sasakii* Hayata のアルカロイド。その13. 第三級 Minor 塩基について；國友順一，村上宜子，押方恵，新宮徹朗，盧盛徳，陳益昇，赤須通範，*薬誌*，101，431(1981)。
- 15) ミカン科植物成分の研究(第44報)台湾産ネワタノキ, *Xanthoxylum integrifolium* (Merr.) Merr. (*Fagara integrifoliola* Merr.), の成分検索。その1. 根木質部の成分；石井永，陳益昇，赤池美砂子，石川勉，盧盛徳，*薬誌*，102，182(1982)。
- 16) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants, XLVI. The Chemical Constituents of *Xanthoxylum integrifolium* (Merr.) Merr. (*Fagara integrifoliola* Merr.). (2). Structural Establishment of Integriquinolone, a New

- Phenolic Quinolone; Hisashi Ishii, Kazuo Koyama, Ih-Sheng Chen, Sheng-Teh Lu, and Tsutomu Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 1992(1982).
- 17) New Phenyl Propanoids Having Weak Piscicidal Action and the Related Compound: Wutaiensol, Wutaiensal, Wutaialdehyde, and Methyl Demethoxywutaiensate; Hisashi Ishii, Tsutomu, Ishikawa, Ih-Sheng Chen, and Sheng-Teh Lu, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4345(1982).
- 18) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. Part 45. Novel Phenyl Propanoids: Cuspidiol, Boninenal, and Methyl Boninenalate; Hisashi Ishii, Tsutomu Ishikawa, Toshiaki Tohojoh, Keiko Murakami, Eri Kawanabe, Sheng -Teh Lu and Ih-Sheng Chen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1982, 2051.
- 19) Mulberrofuran D, a New Isoprenoid 2-Arylbenzofuran from the Root Barks of the Mulberry Tree (*Morus australis* Poir.); Taro Nomura, Toshio Fukai, Takeko Shimada, and Ih-Sheng Chen, *Heterocycles*, 19, 1855(1982).
- 20) Pharmacological Studies on Skimmianine Part 1. Effect on the Central Nervous System of Animals; Juei-Tang Cheng (鄭瑞棠), Chin-Wei Lin (林清維), and Ih-Sheng Chen, *J. Taiwan Pharm. Assoc.*, 34, 138(1982).
- 21) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. XLIX. Development of a Versatile Method for the Synthesis of Antitumor-Active Benzo-[c] phenanthridine Alkaloids. (1). Preparation of Various 2,4-Bisaryl-4-oxobutyronitriles and 2,4-Bisaryl-4-oxobutyramides; Hisashi Ishii, Tsutomu Ishikawa, Takeo Deushi, Ken-Ichi Harada, Toshiko Watanabe, Etsuko Ueda, Toshiaki Ishida, Mitsugi Sakamoto, Eri Kawanabe, Tsutomu Takahashi, Yuh-Ichiro Ichikawa, Kazue Takizawa, Takeshi Masuda, and Ih-Sheng Chen, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 3024(1983).

- 22) Components of Root Bark of *Morus australis*. Structure of a New 2-Arylbenzofuran Derivative, Mulberrofuran D; Taro Nomura, Toshio Fukai, Takako Shimada, and Ih-Sheng Chen, *Planta Medica*, 49, 90(1983).
- 23) ミカン科植物成分の研究(第59報)台湾産テリハザンショウ, *Xanthoxylum nitidum* (Roxb.)D.C. (*Fagara nitida* Roxb.), の成分. その1.皮部のアルカロイド含有部の検索;石井永, 石川勉, 赤池美砂子, 東條俊明, 豊城正直, 石川宗一, 陳益昇, 盧盛徳, 薬誌, 104, 1030(1984).
- 24) Baeyer-Villiger-type Oxidation of an Immonium Group: The Structural Establishment of Naturally Occurring Amides Related to Benzo[c]-phenanthridine Alkaloids; Hisashi Ishii, Tsutomu Ishikawa, Sheng-Teh Lu, and Ih-Sheng Chen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1984, 1769.