

主論文

ミソハギのアルカロイド Lythranine, Lythranidine 及び Lythramine の構造研究

富 士 薫

ミソハギのアルカロイド Lythranine, Lythranidine 及び Lythramine の構造研究

目 次

理論の部

| | | |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 第一章 | 緒 言 | 1 |
| 第二章 | ミソハギ科アルカロイドに関する従来の研究 | 3 |
| 第三章 | Lythranine, Lythranidine 及び Lythramine の単離 | 11 |
| 第四章 | Lythranine, Lythranidine 及び Lythramine の 官能基及びアルカロイド間の相互関係 | 13 |
| 第一節 | Lythranine の官能基 | 13 |
| 第二節 | Lythranine と Lythranidine との相互関係 | 15 |
| 第三節 | Lythranine と Lythramine との相互関係 | 16 |
| 第五章 | O-Methyllythranidine の構造 | 21 |
| 第一節 | Diphenyl Group の存在の証明 | 21 |
| 第二節 | O-Methyllythranidine の Hofmann 分解及び Des N-base (32) の構造 | 23 |
| 第三節 | ピペリジン環の証明及び O-Methyllythranidine の 作業構造式 | 27 |
| 第四節 | O,N-Dimethyllythranidine (28) から Bisdesoxy - O,N-dimethyllythranidine (42) への誘導 | 28 |
| 第五節 | Amidoacetal (43) 及び (44) の形成 | 31 |
| 第六節 | スペクトルデータによる考察 | 33 |

| | | |
|-----|--------------------------------------------------|----|
| 第七節 | Bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine (42) | |
| | の脱水素及び脱水素生成物 (59) の合成 | 35 |
| 第八節 | 立体化学的考察 | 40 |
| 第六章 | Lythranine, Lythranidine 及び Lythramine の構造 | 47 |
| 第七章 | ミノハギアルカロイドの生合成 | 51 |
| 第八章 | 結論および要約 | 59 |
| 謝 辞 | | 62 |

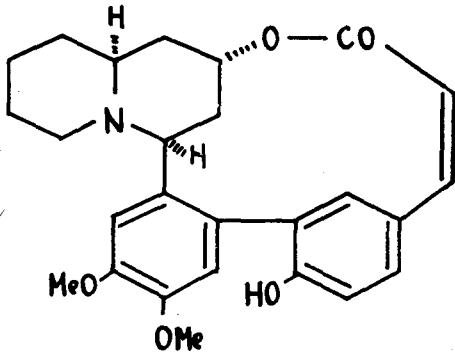
実 験 の 部

| | |
|-----------------|----|
| 第三章に関する実験 | 64 |
| 第四章に関する実験 | 67 |
| 第五章に関する実験 | 74 |
| 第六章に関する実験 | 91 |
| 第七章に関する実験 | 91 |
| 引用文献 | 93 |

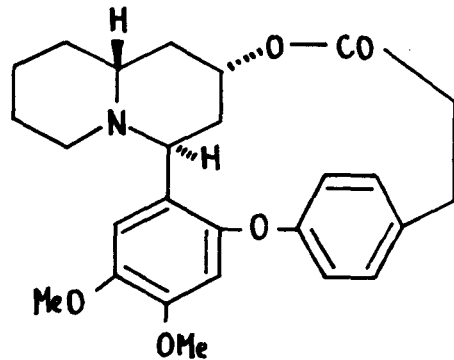
理 論 の 部

第一章 緒 言

ミソハギ科植物は熱帯または亜熱帯地方に広く分布し、殊に南米に多くみられるものである。その中にはキバナノミソハギ属 (*Heimia*) のように醸酵酒として飲めば周囲が黄金色に見え、近くでの声や音が非常に遠くから聞こえてくるような感じがしたり、又昔のことをあたかも今起っているかのように喋りだしたりするという一種の幻覚作用を示すものもある。^{1),2)} またこのものはメキシコや南米では気管支炎、赤痢、抗梅毒剤などの治療に古くから用いられてきたものである。ミソハギ属植物については幻覚作用を示すという報告はないが、赤痢、下痢に民間薬として利用されているものもあり³⁾、その成分研究は非常に興味ある問題であるにも拘らずミソハギ科植物の成分に関する組織的な研究は1962年 Ferris⁴⁾ により初めて *Decodon* 属から数種のアлкаロイドが単離されるまで皆無であった。その後 *Heimia* 属からも続々とアルカロイドが単離され、^{1),2),5)} 現在まで二十種近くにのぼっているが、そのうち殆んどすべてのものゝ構造は化学的^{6~9)} 及びX線解析^{10~12)} により決定されている。



lythrine



vertaline ※

※ 絶対配置は決定されていない。

代表的なものゝ構造式をこゝに示したが、他のアルカロイドもすべて *cis* 又は *trans* の *quinolizidine ring*, *diphenyl* 又は *diphenylether group*, 更に *medium size* のラクトン環を持つというユニークな骨格を有するものである。

こゝにおいて著者は我国のミソハギ科植物にも新しい骨格を有するアルカロイドの存在の可能性があると考え、又その生理作用の検討も非常に興味深い問題であるので、藤田栄一教授の御指導のもとに本研究に着手した。

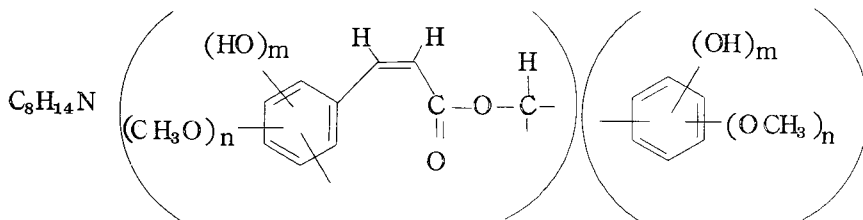
ミソハギ科植物は我国では自生品と栽培品を合わせ、およそ十属二十余種を産する。それらのうちで盆花と称され広く日本全土に分布するミソハギ (*Lythrum anceps* Makino) を原料植物として選んで、塩基性成分の検索を行った。その結果約十種のアルカロイドを単離することができ、そのうち著者らが *lythranine*, *lythranidine* 及び *lythramine* と命名した三種のものについての構造研究を行い、その構造を明らかにした。

第二章 ミソハギ科アルカロイドに関する 従来の研究

ミソハギ科植物のアルカロイドに関する組織的な研究がなされたのは1962年, J.P. Ferris⁴⁾により *Decodon verticillatus* (L.) Ell. から Table 1 に示す7種のアルカロイドが単離されたのが最初である。スペクトルデータより vertine 及び verticillatine に対して(1)の部分構造式が提出され, decamine は dihydrovertine に一致し, 更に decinine 及び

Table 1. Alkaloids from *Decodon verticillatus*(L.) Ell.

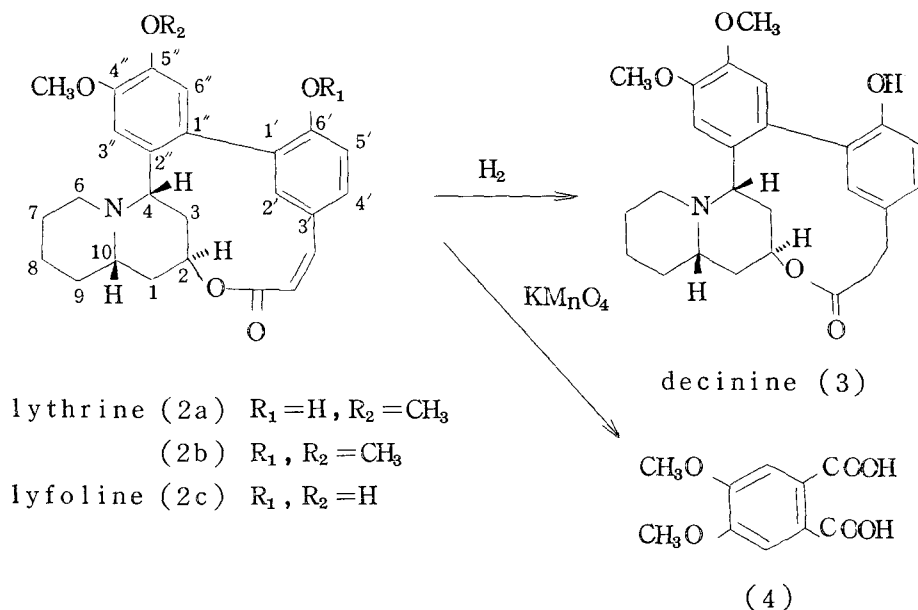
| Alkaloids | Formula | m.p.(°C) | $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3}$ | structure |
|-------------------------------|-----------------------------------------|----------|---------------------------------------|-------------|
| Decaline | $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ | 102~118° | -136° | (20) |
| Vertaline | $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ | 194° | -170° | (19) |
| Decinine | $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ | 222° | -142° | (3) |
| Decamine (=Dihydrovertine) | $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ | 222° | -145° | (dihydro-7) |
| Vertine | $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ | 245° | + 39° | (7) |
| Decodine | $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ | 193° | - 97° | (14a) |
| Verticillatine | $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ | 312° | +119° | (17) |



(1) $m + n = 3$

decodine は (1) における桂皮酸エステル二重結合が飽和されたものであることが示された。又 decaline 及び vertaline には水酸基は存在せず 5 ケの酸素は 2 ケのメトキシル基, ラクトン環, エーテル結合として存在することが示された。これらのアルカロイドのうち先ず decodine 及び verticillatine の構造に関して化学的な研究が行われた結果, (1) の部分構造式を矛盾なく説明出来ることが証明された。¹³⁾

その後 Heimia 属からも次々にアルカロイドが単離され,^{1),2),5)} 更に Decodon 属からも微量成分が単離され,⁷⁾ 現在まで Table 2 に示すように計 17 種のアルカロイドが知られている。その中で先ず O-methyllythrine の構造が臭化水素酸塩の X 線解析により (2b) と決定された。¹⁰⁾ Lythrine を KMnO_4 で酸化すれば 4,5-dimethoxyphthalic acid (4) を得ることから lythrine の構造は (2a) で表わされ, 更に lythrine (2a) のジヒドロ体が decinine に一致することから decinine の構造は (3) で表わされる。¹⁰⁾ こ



の結果を基として Ferris⁷⁾ は diphenyl group を持つアルカロイドを quinolizidine ring の stereochemistry 及び diphenyl group の置換形式により, 4 種の group に分類した (Table 3)。A グループと B グループはスペクトルデータより quinolizidine ring の異性体であることが推定されたが, これは A グループに属する lythrine (2a) 及び B グループに属する vertine を同じ分解反応にかけることにより証明された。即ち lythrine (2a) を一連の分解反応にかけ (5) を得, これを液安中 Na-EtOH で hydrogenolysis を行った後水素添加し (6), $[\alpha]_D^{25} -31^\circ$, を得た。

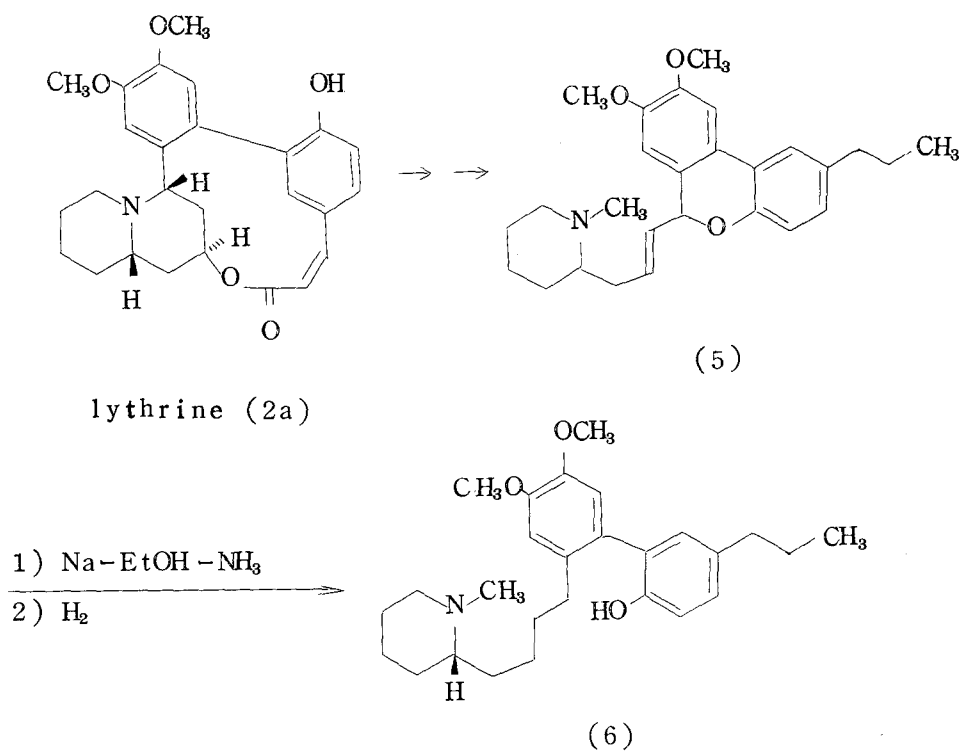
Table 2. Alkaloids from Lythraceae

| Alkaloids. | Formula | m.p.(°C) | structure |
|--------------------------|--------------------|------------|-----------|
| Lythrine | $C_{26}H_{29}NO_5$ | 241~243° | (2a) |
| Cryogenine (=Vertine) | $C_{26}H_{29}NO_5$ | 253~255° | (7) |
| Sinicuichine | $C_{26}H_{29}NO_5$ | 187~188° | 未決定 |
| Heimine | $C_{26}H_{29}NO_6$ | 247.5~249° | 未決定 |
| Sinine (=Lythridine) | $C_{26}H_{31}NO_6$ | 217.5~219° | (18a) |
| Nesodine | $C_{26}H_{29}NO_5$ | 190° | (1b) |
| Lyfoline | $C_{25}H_{27}NO_5$ | 223~224° | (2c) |
| Dihydroverticillatine | $C_{25}H_{29}NO_5$ | 260~263° | (15c) |
| Indicamine | $C_{26}H_{31}NO_5$ | | (15a) |
| Desmethyldecaline | $C_{25}H_{29}NO_5$ | | |
| Desmethylvertaline | $C_{25}H_{29}NO_5$ | | |

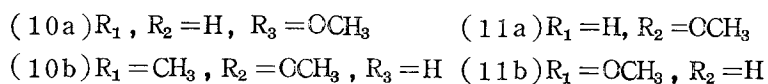
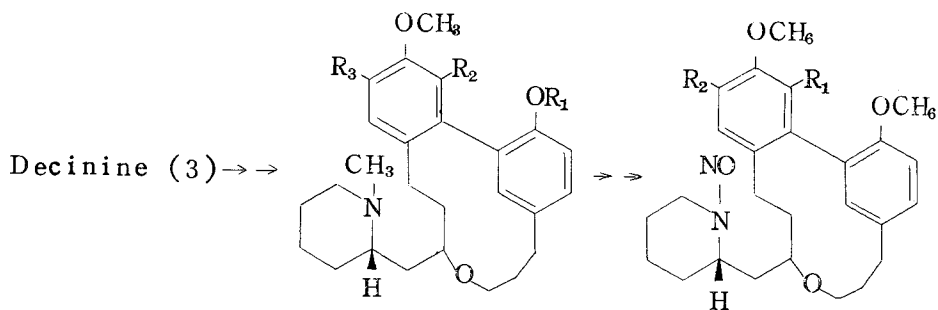
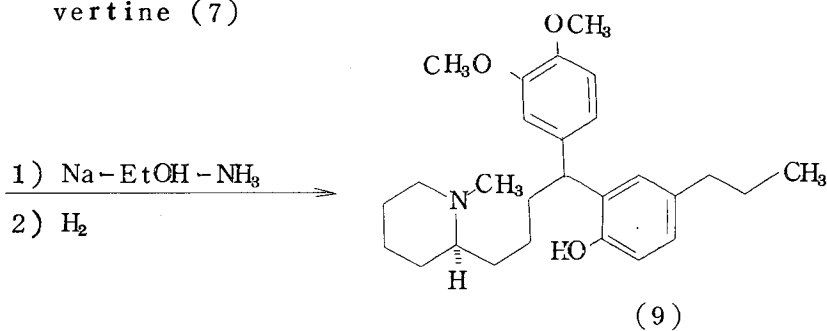
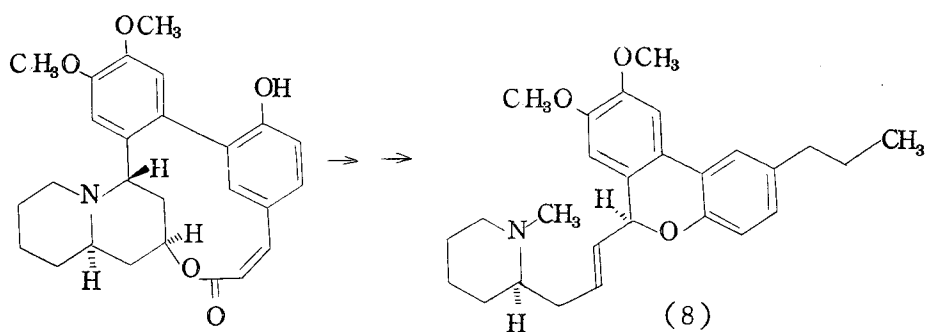
Table 3. Classification of Lythrum Alkaloids

| Group | typical alkaloid | stereochem. of quinolizidine ring | substitution pattern on diphenyl group |
|-------|------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|
| A | lythrine | trans | 6',4'',5'' |
| B | vertine | cis | 6',4'',5'' |
| C | decodine | trans | 6',5'',6'' |
| D | verticillatine | cis | 6',5'',6'' |

Vertine (7) に対しても全く同様の反応を行い (5) に対応する物質 (8) を得たが, (8) は (5) に一致せず, 又 (5) の enantiomer でもなかった。(8) に (5) と同様の反応を行い C_4 の asymmetric center を除去すれば (6) の enantiomer (9), $[\alpha]_D^{+31}$ が得られた。以上のことから vertine は (7)

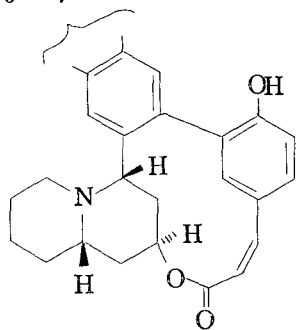


式で示されることが明らかとなった。このことは decinine (3) から (10a) を経て導いた N-ニトロソ体 (11a) と decamine (=dihydrovertine) に同様の反応を行って得た N-ニトロソ体との O.R.D. 及び C.D. を比較することによって確かめられている。

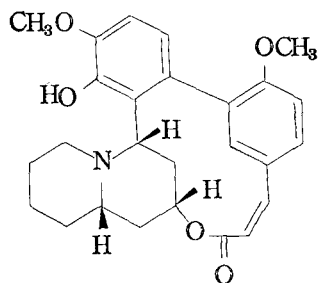


Schwartzingら⁵⁾はO,O-dimethyllyfolineがO-methyllythrine (2b)に一致することからlyfolineに対して(12)式を与えた。またO-methyldihydronecodineがO,O-dimethyldecodine (14b)に一致することを示し、nesodineのI.R.スペクトルにおいてフェノール性水酸基が分子内水素結合をしていることからnesodineに対して(13)の推定構造式を与えている。これに対してFerrisら⁷⁾はdimethyldecodine (14b)(C-series)及びdimethyldihydroverticillatine (15b)(D-series)のN-oxideのN.M.R.よりdecodine, nesodine, 及びverticillatineに対して(14a), (16)及び(17)式を提出した。C₁₀の相対配置についてはBohlmann bandの有無及びA-series, B-series決定の際用いたと同じ分解反応を(14b)(C-series)及び(15b)(D-series)に適用し(10b)を経て得たN-ニトロソ体(11b)のO.R.D.及びC.D.の挙動から決定された。又lyfolineに対しては他のアルカロイドとの類似性から(2c)式を与えている。

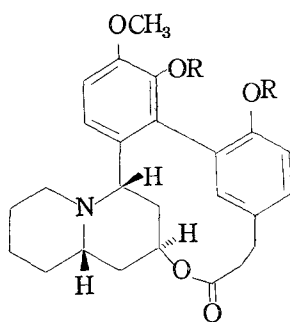
CH₃O-, HO-



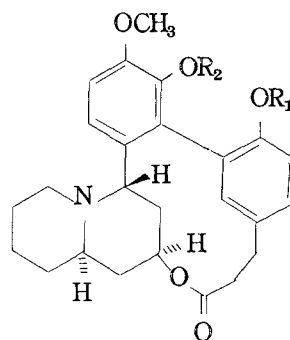
(12)



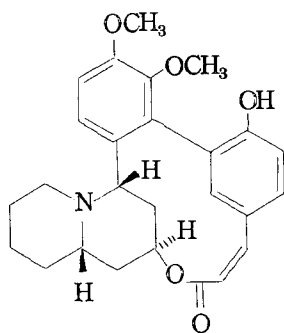
(13)



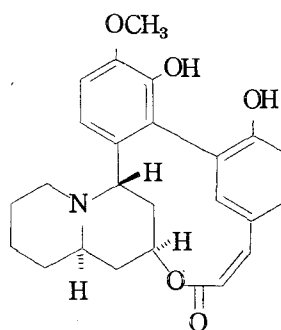
decodine (14a) R=H
(14b) R=CH₃



indicamine (15a) R₁=H, R₂=CH₃
(15b) R₁, R₂=CH₃
(15c) R₁, R₂=H



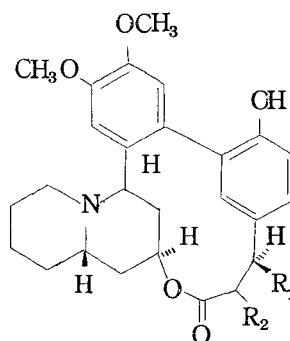
nesodine (16)



verticillatine (17)

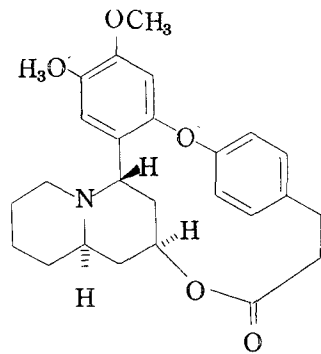
Lythridine に関しては Al₂O₃ で脱水を行えば lythrine (2a) を得ること、及びマススペクトルの解析から Appel ら⁹⁾ により (18b) 式が与えられたが、methiodide の X 線解析の結果、絶対配置も含めて (18a) 式で示されることが明らかとなった。¹²⁾

Hamilton ら¹¹⁾ による X 線解析により相対構造が決定された vertaline

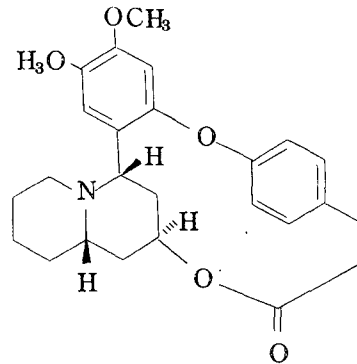


(18a) R₁=OH, R₂=H
(18b) R₁=H, R₂=OH

(19)はdiphenyl ether グループを持つ点従来のもとは異なるアルカロイドであった。Vertaline (19)の構造をもとにしてFerrisら⁸⁾は主にスペクトルデータからdecalineに対して(20)式を提出した。と同時にdesmethyldcaline及びdesmethylvertalineが単離されているが、どちらのメトキシル基がフェノール性水酸基となったものであるかは明らかでない。



vertaline (19)



decaline (20)

第三章 Lythranine, lythranidine 及び lythramine の単離

ミソハギ (*Lythrum anceps* Makino) 全草から製したメタノールエキスより得た粗塩基部は実験の部に詳述するが, Chart 1 に示す如くベンゼンと pH 6.0, pH 4.8 及び pH 2.6 の McIlvain buffer と振盪分液し, 残ったベンゼン層を更に 1N HCl で抽出することによりおおよその分離を行うことができた。各フラクションの T.L.C. は Fig. 1 に示した通りである。このうち pH 6.0 のフラクションから酢酸塩として得られた結晶を lythranidine, pH 4.8 のフラクションから塩酸塩として得られた結晶を lythranine と命名した。又 1N HCl 抽出部を中性アルミナでクロマトを行いベンゼン溶出部より lythramine と命名したアルカロイドを得た。これらのアルカロイドの乾燥植物に対する収率は lythranidine 約 0.025%, lythranine 約 0.05%, lythramine 約 0.0002% であった。

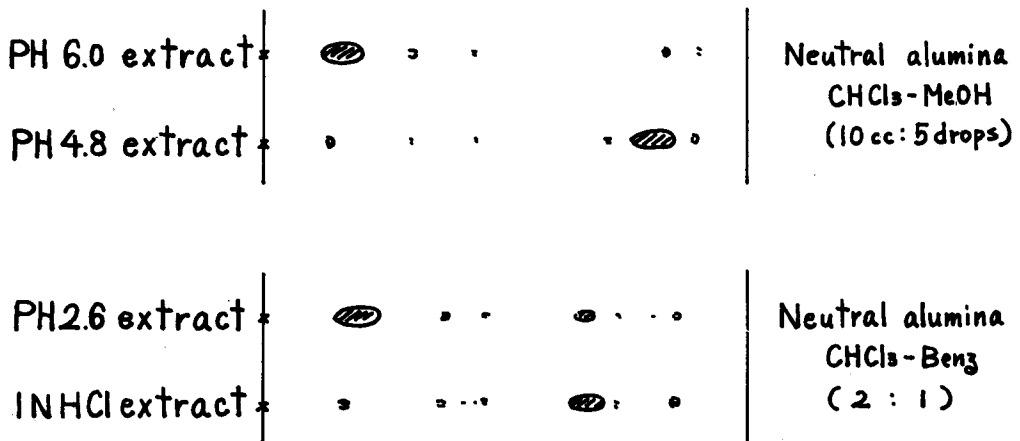


Fig. 1 Thin Layer Chromatogram of the Extracts.

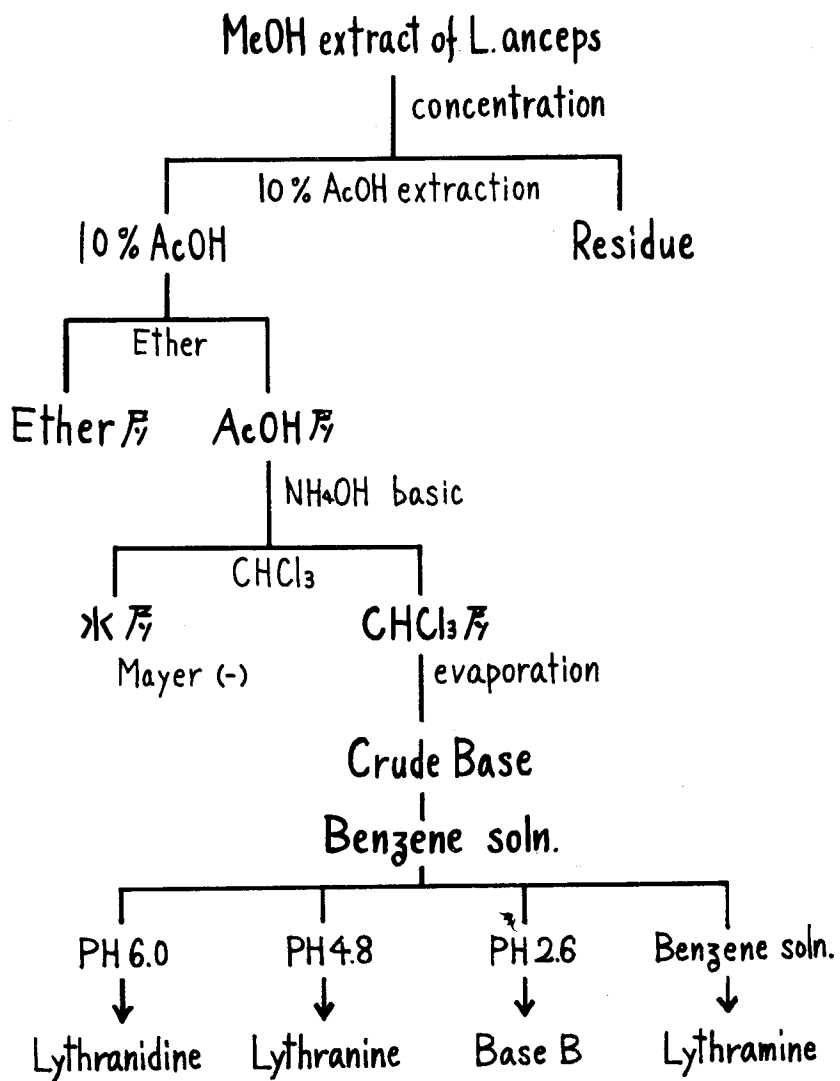


Chart 1. Isolation of Alkaloids

第四章 Lythranine, lythranidine 及び lythramine の官能基及びアル カロイド間の相互関係¹⁴⁾

第一節 Lythranine の官能基

Lythranine (21) は遊離塩基では結晶とはならないが、これをジメチルスルホキシドに溶かし水を加えると、美しい針状晶 (m.p. 92~94°) となり、その組成は $C_{28}H_{37}NO_5 \cdot CH_3SOCH_3 \cdot H_2O$ に一致する。更に臭化水素酸塩, m.p. 175~178° (decomp.), 及び塩酸塩, m.p. 189~191° (decomp.), の元素分析値からもこのものは $C_{28}H_{37}NO_5$ の分子式を持つことがわかった。

遊離塩基は I.R. スペクトルにおいて 3300, 1720, 1600, 1500, 1235 cm^{-1} に吸収を示し、水酸基、アセトキシル基、及びベンゼン環の存在が推定される。臭化水素酸塩の U.V. スペクトルは λ_{max}^{MeOH} 278 $m\mu$, ϵ 4200 を示し、これは KOH を加えると 305 $m\mu$ に shift することからフェノール性水酸基の存在が確かめられる。塩酸塩の N.M.R. スペクトル (Fig. 2) より以下のグループの存在が推定される。即ち、 δ 1.89 (3H, s), $-\overset{*}{O}COCH_3$, 3.90 (3H, s), arom. $-\overset{*}{C}CH_3$, 3.92 (1H, m.) $>$ $\overset{*}{C}HOH$, 5.13 (1H, m.) $>$ $\overset{*}{C}HOAc$, 6.79~7.69 (6H), arom.H, である。

Lythranine (21) の塩酸塩を無酢—ピリジンを用いて室温でアセチル化すれば diacetate (22) (塩酸塩, m.p. 180~217° (decomp.)), 45 °C に加温すれば非結晶性の triacetate (23) を与える。Diacetate (22) の塩酸塩の I.R. スペクトルは 1760 cm^{-1} に新たにフェノール性アセテートの吸収を示し、triacetate (23) はその上更に 1640 cm^{-1} にアミドの吸収を有することから、lythranine (21) には $>NH$ が存在することがわかる。以上のスペクトルデータ及び簡単な化学反応から lythranine (21) には下記のグループが含まれていることが判明した。

※以下すべて δ 値を用いる

Lythranine hydrochloride

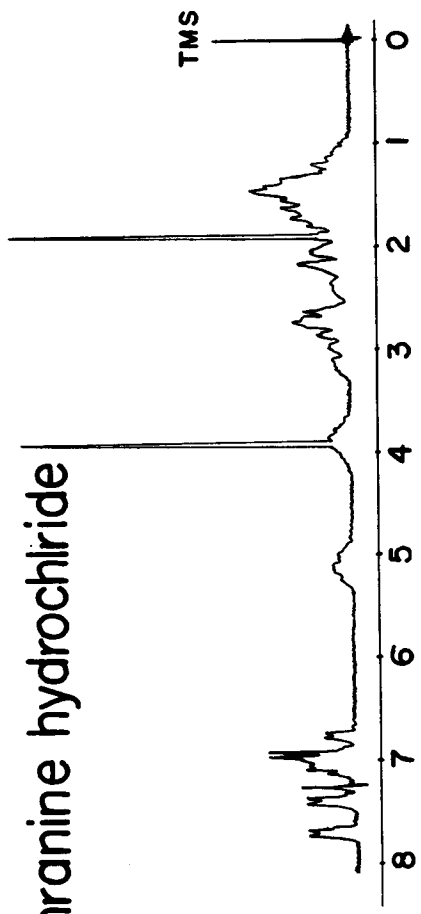
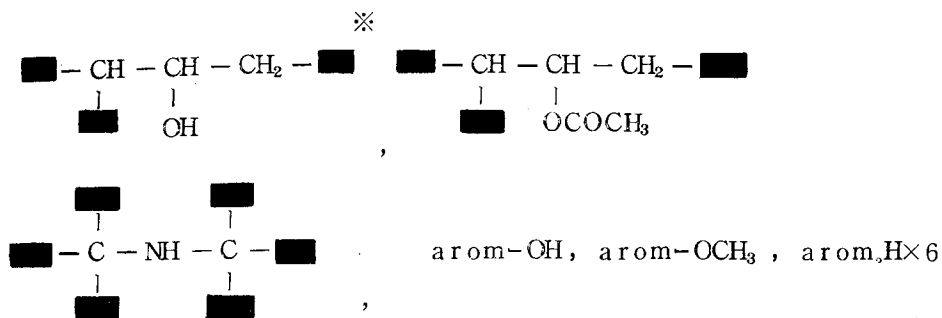


Fig. 2 N.M.R. Spectrum of Lythranine Hydrochloride



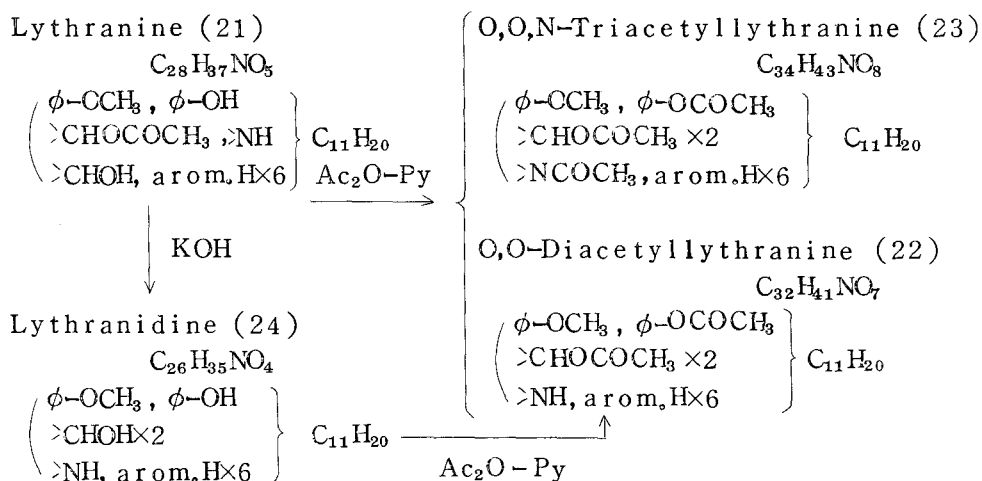
従って lythranine (21) は 2 ケのベンゼン環を除いて 2 環性である。

第二節 Lythranine と lythranidine との相互関係

Lythranidine (24) (酢酸塩, m.p. 128~130°, (decomp.)) の遊離塩基の I.R. スペクトルは 3350, 1580, 1500 cm^{-1} に吸収を示し水酸基及びベンゼンの存在が予想される。酢酸塩の U.V. スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 288 $\text{m}\mu$ (ϵ , 6700) に極大吸収を持ち, これは KOH を加えると 308 $\text{m}\mu$ に shift することによりフェノール性水酸基が存在することが確かめられた。又 N.M.R. スペクトルを測定することにより arom-OCH₃ (3.87, 3H, s), arom₆H (6.8~7.7, 6H) の存在が推定され更に 3.97 に 2H が multiplet として現われる。このシグナルはアセチル化すれば 2H 共 4.81 に shift することにより >CHOH×2 に assign される。以上のことから lythranidine (24) は lythranine (21) の脱アセチル体であろうと推定されたので, lythranine (21) を 2.5% メタノール性水酸化カリウムで加水分解を行ったところ天然の lythranidine (24) と I.R. スペクトル, T.L.C. で完全に一致した。この間に骨格の変化がないことは, lythranidine (24) の塩酸塩を無酢-ピリジンでアセチル化すれば lythranine (21) から得られたものと旋光度も含めて同一の acetate (22) を与えることにより証明された。従って lythranidine (24)

※ \blacksquare 印は炭素又は水素を示す。

は deacetyllythranine であることが判明した。



第三節 Lythranine と lythramine との相互関係

Lythramine (25), m.p. 150~152°, の I.R. スペクトルは 3400, 1710, 1605, 1585, 1500 cm^{-1} を示し、水酸基、カルボニル基及びベンゼン環の存在を示す。U.V. スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 287 $\text{m}\mu$, ϵ 6300 を示しこれは KOH を加えると 305 $\text{m}\mu$ に shoulder が現われることからフェノール性水酸基の存在が確かめられる。N.M.R. スペクトルは Fig. 3 に示すように 1.68 (3H, s, -OCO-CH₃), 3.58 (1H, m), 3.86 (3H, s, arom.-OCH₃), 4.92 (1H, m), 6.79~7.48 (6H, arom.H), 及び 4.23, 4.87 に AB type ($J=11$ cps), 更に 2.16 に 3H に相当するシグナルが singlet として現われる。

一方第一節で述べた如く lythranine (21) には >NH が存在しているのでこの N-メチル化を試みようとし、先ずメタノール中ホルマリンを作用させると直ちに結晶が得られ、このものは NaBH₄ による還元抵抗した。即ちこのものは >NH が単に >NCH₂OH となっただけのものではないと推定されたので、

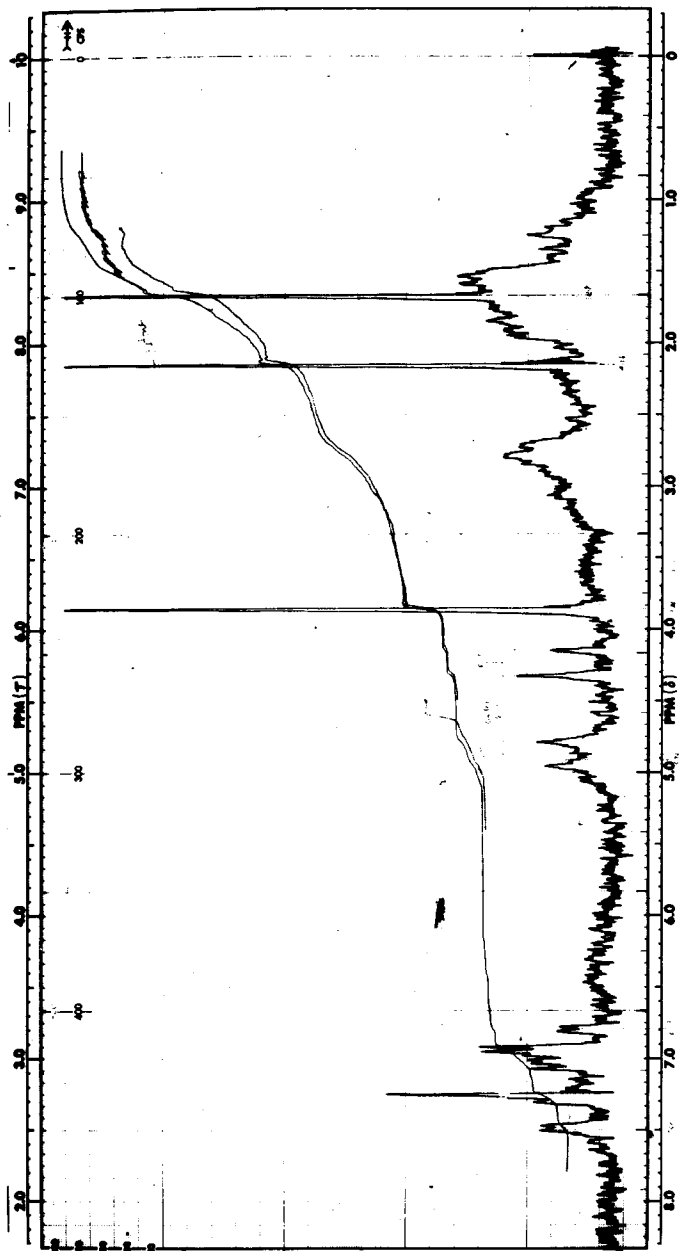


Fig. 3 N.M.R. Spectrum of Lythramine

N.M.R. スペクトルを検討すると lythranine (21) に存在したシグナル以外に 4.26 及び 4.88 に $J=11\text{cps}$ の A B type のシグナルが現われ、この N.M.R. スペクトルは lythramine (25) のものと 2.16 (3H,s) のシグナルを除いて全く一致した。さて lythramine (25) に認められる 2.16 のシグナルは lythramine (25) 中に結晶溶媒として存在していた $1/2 \text{CH}_3\text{COCH}_3$ からのものであることは次に述べる事実より明らかである。

- i) Lythramine (25) の元素分析値は $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_5 \cdot 1/2 \text{CH}_3\text{COCH}_3$ によく一致する。
- ii) マススペクトルより lythramine (25) の M^+ は m/e 479 に認められる。
- iii) 2.16 のシグナルはアセトンを加えて測定すれば強度が増大する。
- iv) Lythranine にメタノール中ホルマリンを作用させて得た結晶については 2.16 のシグナルは認められないが、これをアセトンより再結晶したものは N.M.R. スペクトルには充分乾燥後でも 2.16 のシグナルが認められる。

従って lythramine (25) は lythranine (21) に berberine type のメチレン bridge がかゝったものであるか、¹⁵⁾ 又は -OH と >NH との間にメチレン bridge がかゝったものである¹⁶⁾ と考えられる。この問題は以下に述べる一連の反応によって解決された。

先ず、lythramine (25) をメタノール中ジアゾメタンでメチル化すると Fig. 4 に示すように T.L.C. で 2 ヶのスポットを与えたので、中性アルミナを

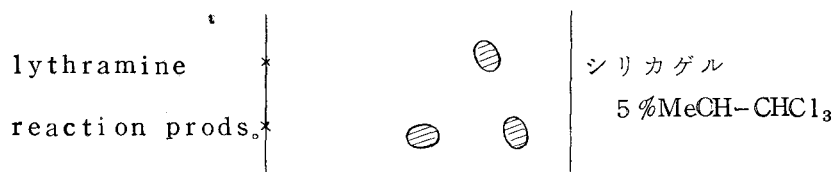
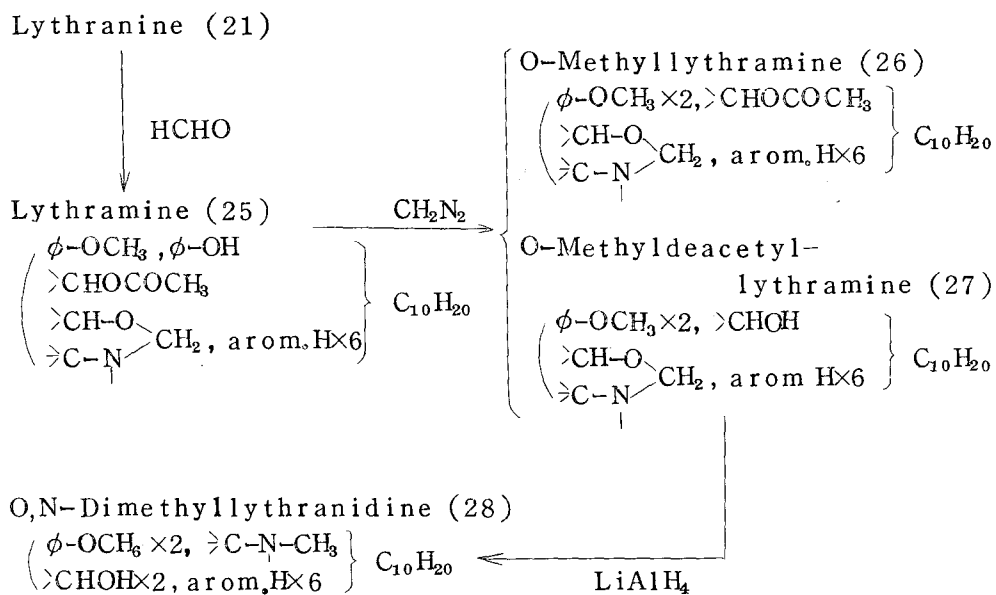


Fig. 4 Thin Layer Chromatogram of the Methylated Products of Lythramine (25)

用の分離すれば大きいRf値を有する物質(26), m.p. 169~171°, 及びより小さいRf値を有する物質(27), m.p. 118~121° が共に結晶として得られた。(26)の組成は $C_{30}H_{39}NO_5$ に一致し, 又N.M.R. スペクトルにおいて 3.75 に6ヶのHがsingletとして現われる。これはベンゼンを加えることにより2本に分裂する。以上の事実から(26)はlythramine (25)に存在するフェノール性水酸基が単にメチル化されただけのもの, 即ちO-methyllythramine であることがわかった。(27)は $C_{29}H_{41}NO_5$ なる組成を持ち, そのI.R. スペクトルには原料のlythramine (25)に存在した 1710 cm^{-1} の吸収は認められない。又N.M.R. スペクトルでは 3.77 (6H, s, arom.-OCH₃×2) が認められフェノール水酸基のメチル化が進行していることは明らかである。更に3.42 (3H, s) が新たに現われるが, このシグナルは重水を加えると強度が弱まることから結晶溶媒として含まれていたメタノールのものであることが判明した。又このことは(27)はメタノール以外の溶媒を用いると結晶化が非常にむづかしいという事実とよく一致する。従って(27)の分子式として与えられた $C_{29}H_{41}NO_5$ は $C_{28}H_{37}NO_4 \cdot CH_3OH$ となるべきものである。即ち(27)はO-methyldeacetyllythramine であると考えられるがこのことは(27)をAc₂O-ピリジンでアセチル化すればO-methyllythramine (26)が得られることから確実となった。こうして得られたO-methyldeacetyllythramine (27)はテトラヒドロフラン中LiAlH₄で還元すると後述する(第五章, 第一節)O,N-dimethyllythranidine (28)に一致する物質が得られた。以上の反応によりlythramine (25)はlythranine (21)のアルコール性水酸基とイミノ基との間にメチレンが挿入され環を形成したものであることが明らかとなった。更に, この新しく形成された環はN.M.R. スペクトルにおいて 4.23, 4.87 に現われるAB typeのシグナルのJ値が11cpsと大きな値をもっていることから6員環又はそれ以上であると推定される。¹⁷⁾ これまで述べたデータからこれらのアルカロイドは全く新しい基本骨格を持つものと思われたので, 先ずそれを決定することが重要であると考え, その目的の為にO-



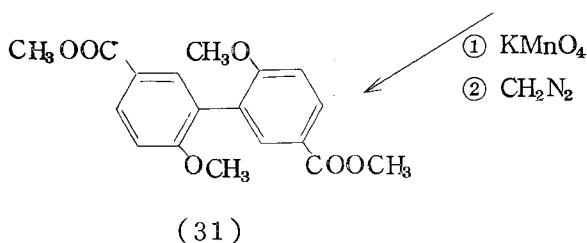
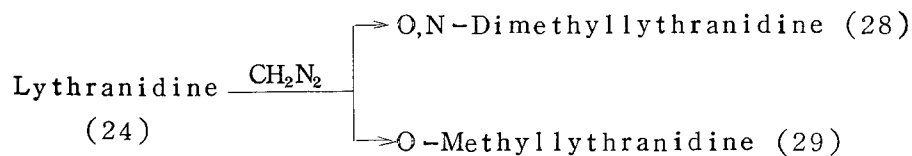
methyllythranidine を対象に選んだ。

第五章ではO-methyllythranidine の構造決定の概略について述べる。

第五章 O-Methyllythranidine の構造^{18),19)}

第一節 Diphenyl Group の存在の証明

Lythranidine (24) のメタノール溶液をジアゾメタンでメチル化すると非結晶性の O-Methyllythranidine (29) (塩酸塩のベンゼン付加物として結晶化, m. p. 188~190° (decomp.), $C_{27}H_{37}NO_4 \cdot HCl \cdot C_6H_6 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$) の他に m. p. 166~168° の結晶が副生する。この結晶は $C_{28}H_{39}NO_4$ の組成を持ち N, M, R. スペクトルで 2.51 (3H, s) に N-メチル基に基づくシグナルが現われること, 及び U. V. スペクトルにおいて λ_{max}^{MeOH} 288.5 m μ , ϵ 7000 の吸収は KOH を加えても shift しないことから O, N-dimethyllythranidine (28) であることがわかった。次に O-methyllythranidine (29) をアルカリ性の条件下 $KMnO_4$ で酸化して得た酸性部をジアゾメタンでメチル化した後アルミナクロマトにかけると m. p. 172~175° の結晶, $C_{18}H_{18}O_6$ が得られた。このもの λ N, M, R. スペクトルを測定すると 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s) -OCH₃ × 2 以外に Fig. 5 に示すような 1,2,4-置換ベンゼンに特有のパターンが認められた。以上のことからこのメチルエステルは dimethyl-2,2'-dimethoxydiphenyl-5,5'-dicarboxylate (31) であると推定されたので L, R. Row 教授



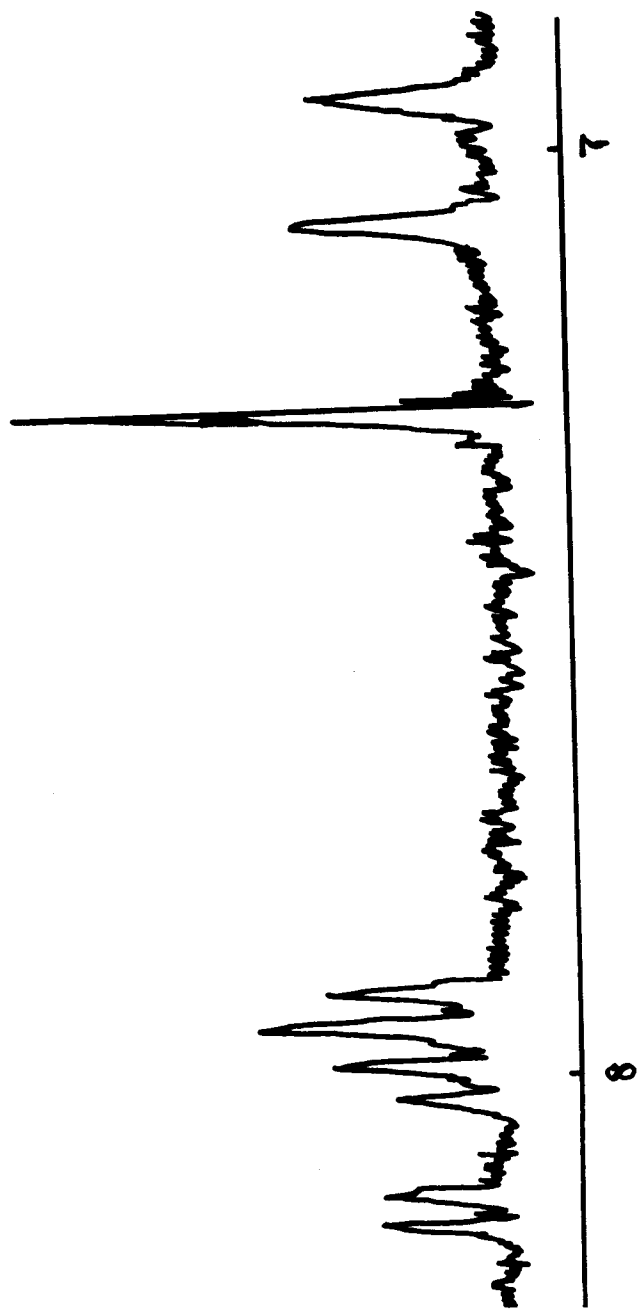


Fig. 5 N.M.R. Spectrum of Dimethyl-2,2'-dimethoxydiphenyl-5,5''-dicarboxylate (31)

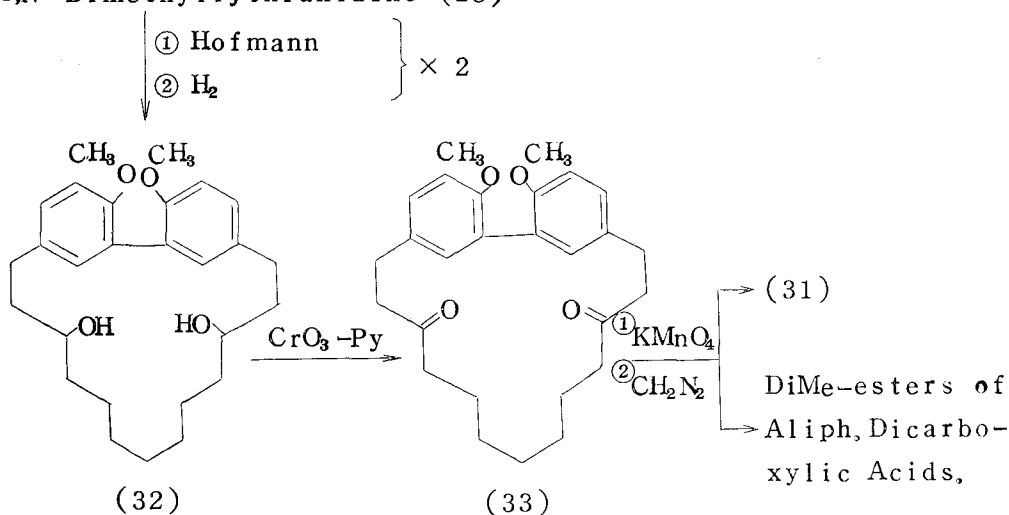
より恵与された標品と比較同定したところ完全に一致した。こゝにおいてO-methyllythranidine (29)には2,2'-置換のdiphenyl groupが存在することが証明された。

第二節 O-Methyllythranidine の Hofmann 分解及び

Des N-base (32) の構造

第四章第三節及び前節で得られたO,N-dimethyllythranidine (28)をHofmann分解にかけ、接触還元を行い得たものを直ちに第二次Hofmann分解にかけ、中性部を接触還元し中性アルミナクロマトにより精製すればm.p. 113.5~135°のdes N-base (32)が得られた。Des N-base (32)をクロム酸-ピリジンで酸化すると、m.p. 116~118°の物質(A)が得られるが、(A)は以下に述べる事実から(33)式で示されることがわかった。即ちこのものゝI.R.スペクトルはもはや-OHの吸収は示さず1705 cm^{-1} にケントンの吸収を示し、N.M.R.スペクトル (Fig. 6上)は1.0~1.8にかけて5ケのH, 2.32 (2H, t, $J=7$ cps), 3.74 (3H, s, $-OCH_3$), 6.79~7.20 (3H), 及び2.83

O,N-Dimethyllythranidine (28)



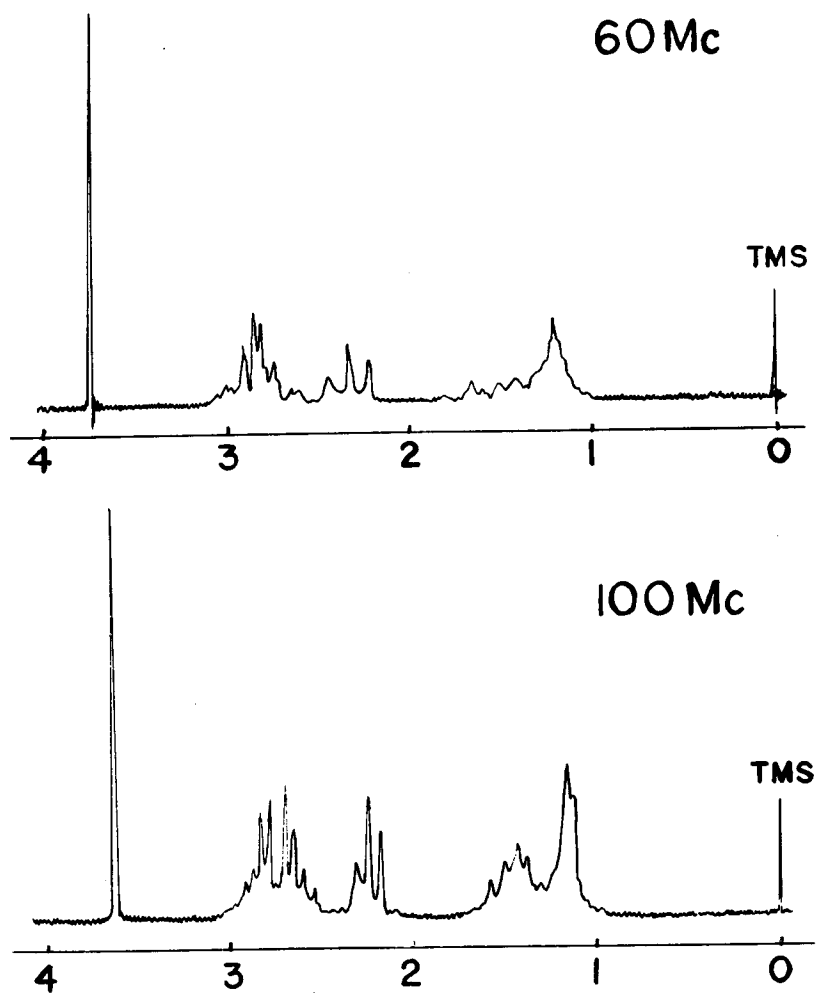
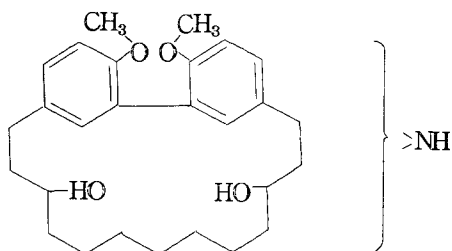


Fig. 6 N.M.R. Spectrum of Diketone (33)

を中心とした4ケのHのシグナルが認められた。このシグナルは形から A_2B_2 type と思われたので 100Mc (Fig. 6 下) で測定すると、この領域は典型的な A_2B_2 パターンとなって現われてきた。即ちこれらの水素は benzyl 位及びそれに続く活性メチレンに帰属される。又 2.32 のシグナルは 1.42 に irradiate すれば singlet となることからベンゼン環と反対側の活性メチレンに帰属される。(A) は全く対称的な構造を持っている為、見かけのプロトン数はすべて $1/2$ になっていることがマスマスペクトルで親ピークが m/e 422 に現われることより確かめられた。以上のことから (A) に対して (33) 式の構造が推定された。この構造式を更に確実なものとする為に (33) を 10% Na_2CO_3 中に suspend し、 $KMnO_4$ で酸化して得た酸性部をジアゾメタンでメチル化後ガスクロマトグラフィーにより分析した。ガスクロマトグラムは Fig. 7 に示した通り C_8 (adipic acid) から C_9 (azelaic acid) までのすべての直鎖のジカルボン酸のジメチルエステルが検出されたが、破線で示された C_{10} (sebacic acid) のピークと一致するものは全く認められなかった。この事実は (33) に含まれる2ケのカルボニル基の間には7ケのメチレンが存在することを示すものである。従って O-methyllythranidine (29) は (34) の部分構造式で表わすことができる。



(34)

Gaschromatogram
of Dicarboxylic Acid
Dimethyl Esters

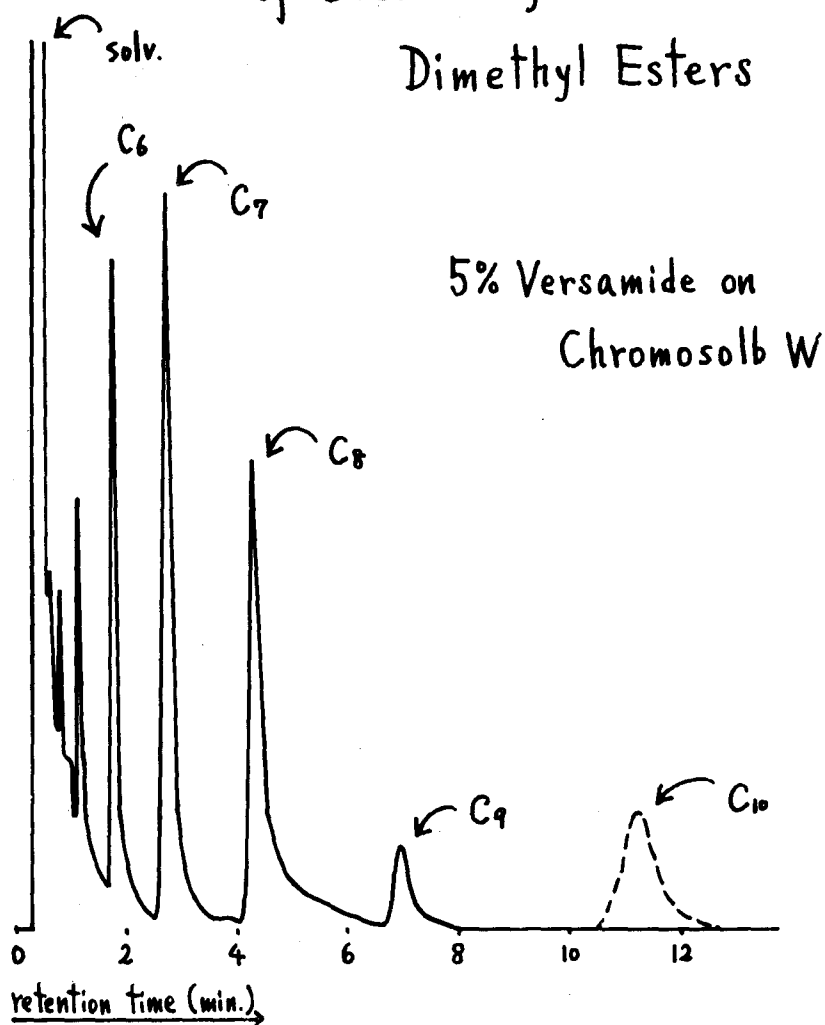
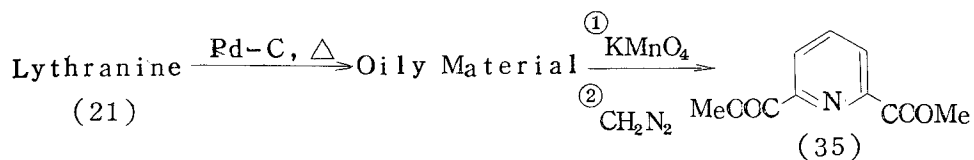


Fig. 7 Gaschromatogram of the Dimethyl Esters
of the Dicarboxylic Acids from (33)

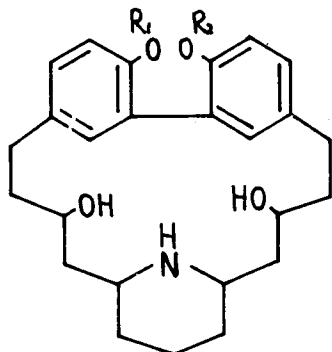
第三節 ピペリジン環の証明及びO-Methyllythranidine

の作用構造式

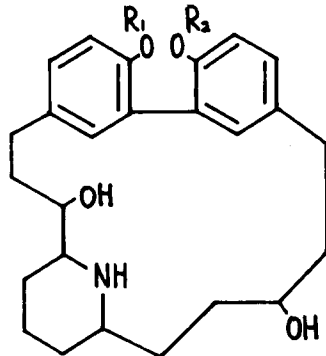
第二節において導かれた結論で残る問題は -NH- を含む ring の大きさである。これを決定する為、lythranine (21) を 260° で Pd-Black を用い脱水素を行って油状物質を得、KMnO₄ で酸化し酸性部をジアゾメタンでメチル化して得られたエステルを中性部、塩基性部に分離した。塩基性部からヘキサンに溶けた部分についてヘキサンより再結晶すれば m. p. 121°~123° の結晶(35) が得られた。このものは融点、I.R. スペクトル及びマススペクトルにおいて分子イオンピークが m/e 195 に出ることから dimethyl dipicolinate(35) であると考えられたので 2,6-lutidine を KMnO₄ で酸化して得た dipicolinic acid をジアゾメタンでメチル化して得た標準物質と比較したところ、



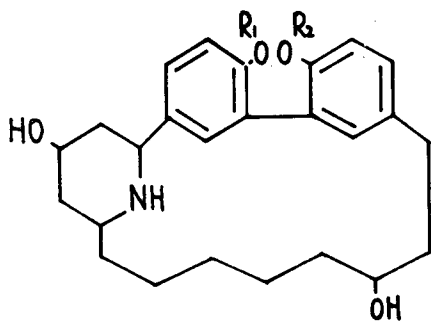
I.R. スペクトル、マススペクトル及び混融により完全に一致した。従って O-methyllythranidine (29) にはピペリジン環が存在することが明らかとなった。以上のことから O-methyllythranidine に対する作業構造式としては次の (36), (37), (38), 及び (39) の 4 つが考えられる。



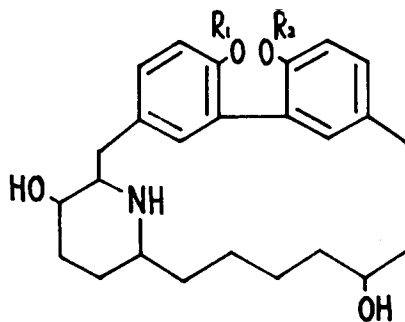
(36)



(37)



(38)



(39)

(36)~(39) $R_1 = R_2 = CH_3$

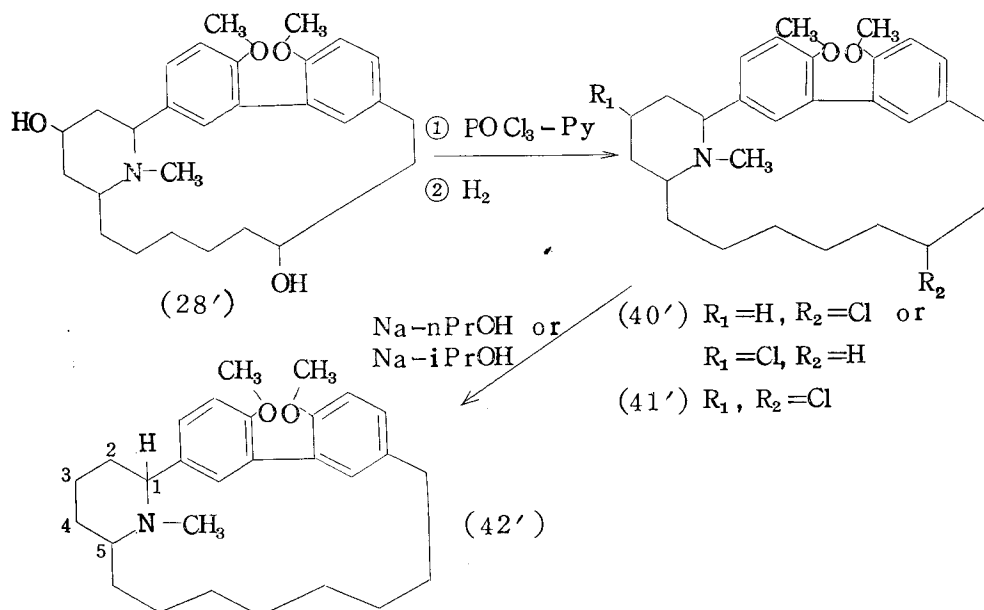
第四節 O,N-Dimethyllythranidine (28) から bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine (42) への誘導

第三節で与えられた作業構造式のうち(36)式がO-methyllythranidineとして正しいものであるということを以下第七節まで順を追って述べていくこととする。

先ず、O,N-dimethyllythranidine (28) にピリジン中オキシ塩化リンを作用させ得られる非結晶性物質を直ちにパラジウム炭を触媒として接触還元し、これを中性アルミナを用いてクロマト分離すれば m.p. 168.5~170° の物質(40) が主生成成分とし得られ、更に非結晶性の物質(41) が副生する。(40) の IR スペクトルには原料の O,N-dimethyllythranidine (28) に存在していた 3400 cm^{-1} の吸収は認められないので -OH は存在しないことが明らかである。このものは Beilstein 反応陽性であることからハロゲンの存在が予想され、マスマスペクトルから Cl を含有することが確認された。元素分析値

及びマススペクトルからその組成は $C_{28}H_{38}NO_2Cl$ であることが判明した。即ち一つの水酸基は脱水され、生じた二重結合が接触還元により飽和され、他方はクロルに置換されたものである。このモノクロル体 (40) をナトリウム-イソプロピルアルコールを用い還元的に脱ハロゲン化²⁰⁾ を行い目的とする bis-desoxy-O,N-dimethyllythranidine (42) m.p. 127~129° を得た。一方副生物 (41) も I.R. スペクトルにおいて水酸基の吸収が認められず、Beilstein 反応陽性であるところから O,N-dimethyllythranidine (28) に存在する水酸基が2ヶ共クロルに置換されたものと考えられた。このことは (41) をナトリウム-n-プロピルアルコールで還元的脱ハロゲン化²⁰⁾ を行うことによって bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine (42) が得られることから明らかである。

さて第三節で述べた作業構造式の中、(38) 式は lythranine (21), lythranidine (24) 及びそれらの誘導体の N,M,R. スペクトルにおいて窒素原子とベンゼン環にはさまれたメチンのシグナルが認められないので可能性として非常に少ないものであるが、(38) 式にもとずいてこの化学変化を表わすと下記のようなになる。



もし bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine が (42') 式で示されるとすると, benzyl 位でしかも窒素原子のつけ根の炭素 C₁ につくプロトンのシグナルはかなり低磁場に現われる筈である。しかし実験測定してみると δ 3.6~6.0 の間には 2 ケの arom.-OCH₃ に由来する 6H (3.76, s) 以外にはシグナルは認められなかった。従って O-methyllythranidine に対する (38) 式は除外される。

第五章以外で述べるように bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine は (42) 式で表わされるので前述の反応は Chart 2 で示される。

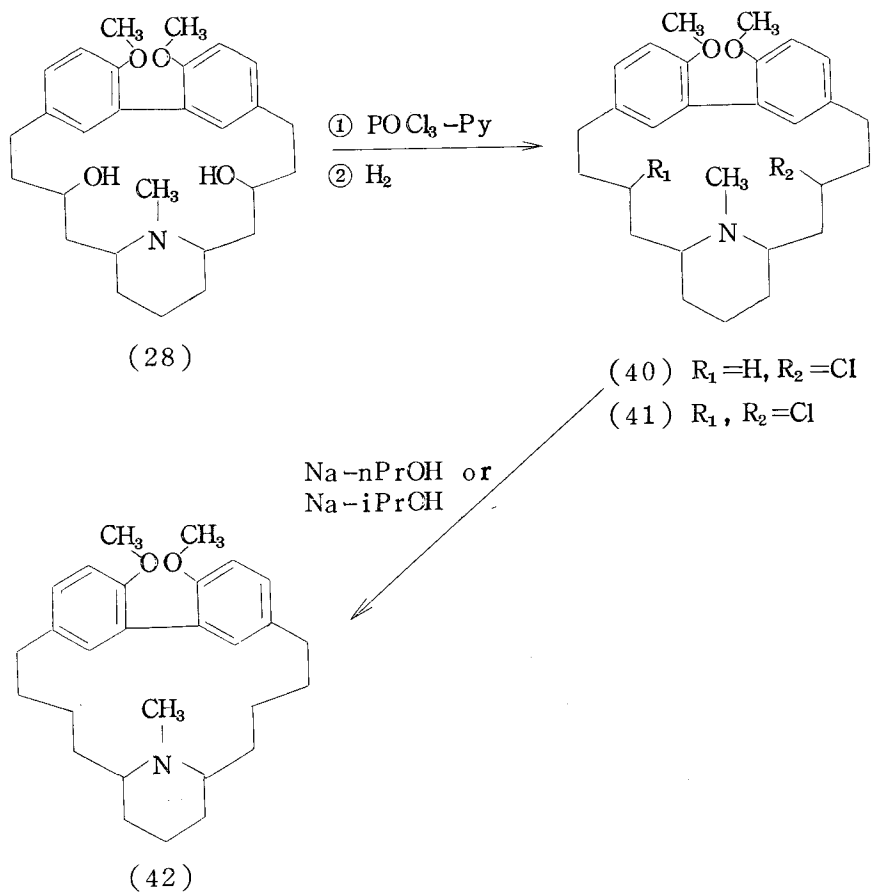
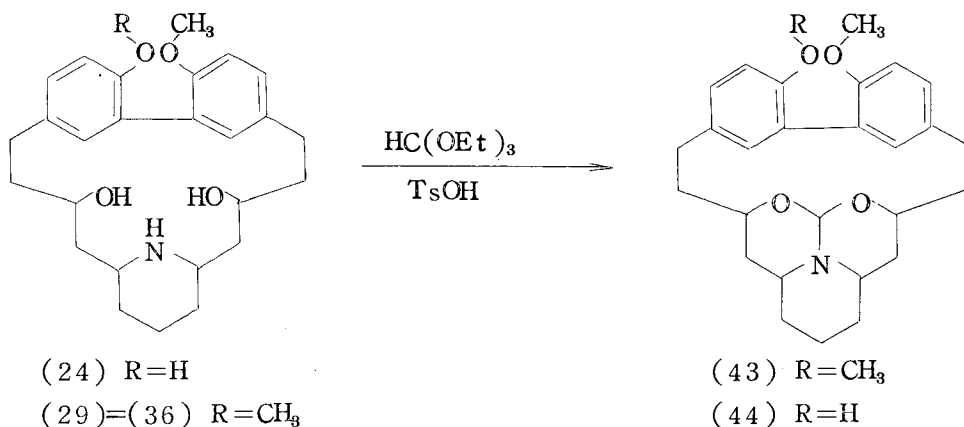


Chart 2

第五節 Amidoacetal (43), 及び (44) の形成

O-Methyllythranidine (29) をパラトルエンスルホン酸の存在下オルトギ酸エチルと加熱還流すれば m. p. 227.5~229.5° の結晶 (43) が得られる。このものはマスマスペクトル及び元素分析値から $C_{28}H_{35}NO_4$ の組成を持つことは明らかである。また IR. スペクトルでは O-methyllythranidine (29) に存在した 3300 cm^{-1} の吸収がなくなっている。この N.M.R. スペクトル (Fig.8) には新たに 5.26 に singlet が現われている。即ちこの結晶は O-methyllythranidine (29) に存在する 2 ケの水酸基と 1 ケのイミノ基の間で amidoacetal を形成したものである。これと全く同様の反応を lythranidine (24) そのものについても行うことができる。即ち lythranidine (24) の酢酸塩をパラトルエンスルホン酸の存在下オルトギ酸エチルと加熱還流することにより lythranidine amidoacetal (44) m. p. 262~264° を得る。このものゝ組成は $C_{27}H_{33}NO_4$ に一致し、また N.M.R. スペクトルにおいて 5.29 に singlet が認められるところから amidoacetal の生成が明らかである。

このように lythranidine (24), O-methyllythranidine (29) 共に比較的容易に amidoacetal を形成することは O-methyllythranidine に対して (36) 式を与えるとする理解し易いものである。しかし、残る (37),



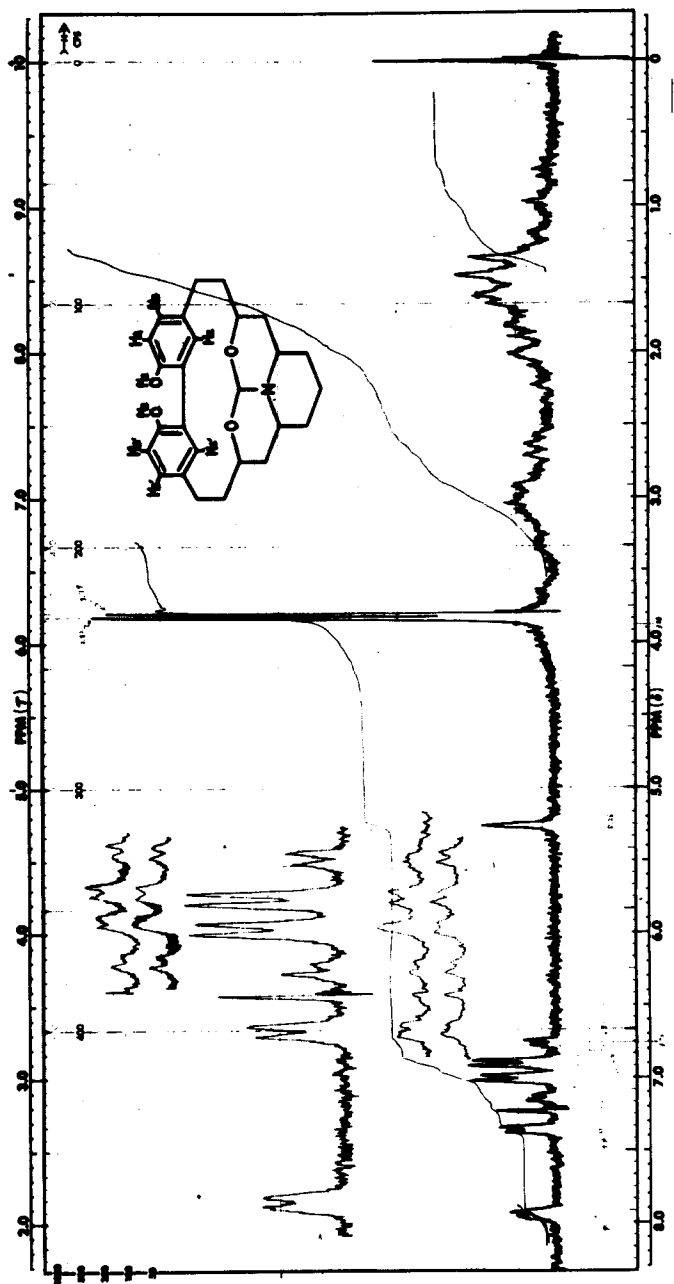
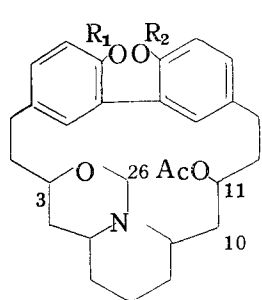


Fig. 8 N.M.R. Spectrum of Amidoacetal (43)

(39)式においても或る configuration を持つ場合には amidoacetal を形成することが可能であるので以下に述べる考察なしには (37) 及び (39) 式の否定は困難である。

第六節 スペクトルデータによる考察

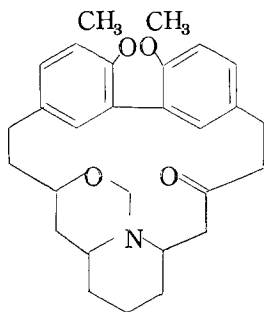
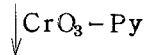
第四章第三節で, lythramine (25) に存在する窒素及び酸素を含む ring は 6 員環又はそれ以上であることを述べたが, それを考慮に入れて (36), (37) 及び (39) に対応する lythramine の構造を考えると (45), (46) 及び (47) となる。これらを識別する為 100Mc での N.M.R. スペクトル (Fig. 9) を検討



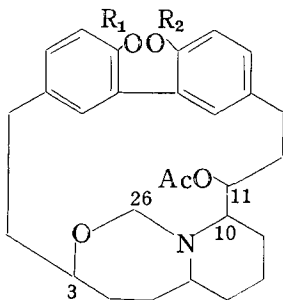
(45) $R_1=H, R_2=CH_3$ or
 $R_1=CH_3, R_2=H$



(27)



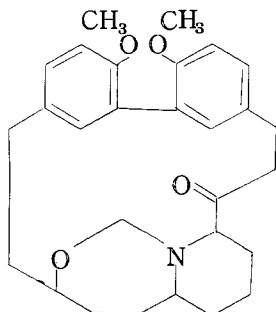
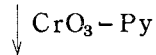
(48)



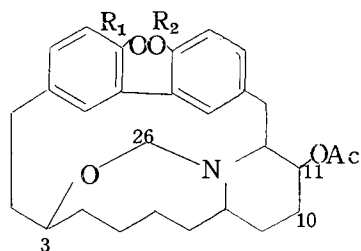
(46) $R_1=H, R_2=CH_3$ or
 $R_1=CH_3, R_2=H$



(27)



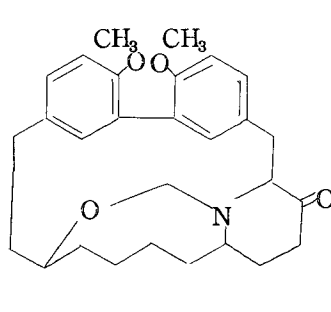
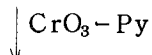
(49)



(47) $R_1=H, R_2=CH_3$ or
 $R_1=CH_3, R_2=H$



(27)



(50)

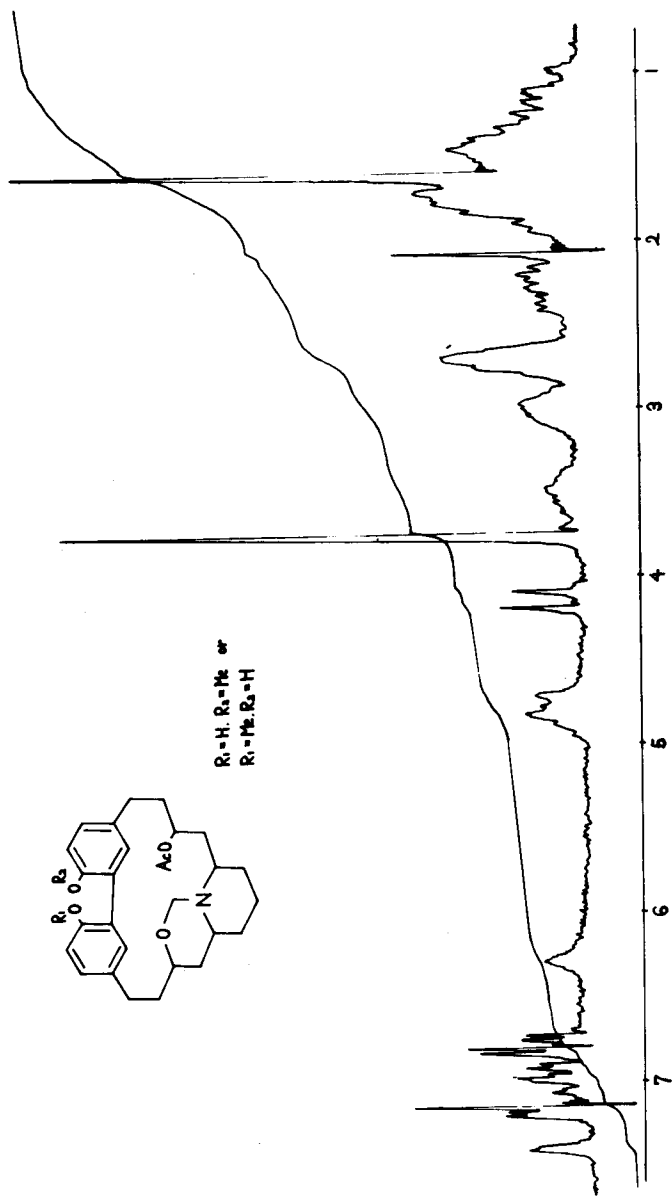


Fig. 9 N.M.R. Spectrum of Lythramine at 100 Mc

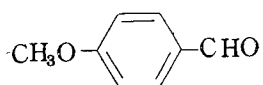
した。4.80 (2H,m) のシグナルは C_{11} -H と C_{26} -メチレンに帰属される AB パターンの一方 (他方は 4.13, 1H,d, $J=9$) とが重なったものである。以下 3.50 (1H,m) C_3 -H, 3.00 (2H,m) $>CH-N-CH<$, 2.70 (4H,m) $\phi-CH_2 \times 2$ が認められる。更に 2.26 に 2H に相当するシグナルが multiplet として現われるが, これはスピンドカップリングにより C_{11} -H とカップリングしていることが示された。 C_{11} -H はまた 1.42 附近に現われるプロトンともカップリングしていることが確かめられた。従って 2.26 のシグナルは C_{10} に存在する 2 ケのプロトンに帰属される。従って一応 (46) 式は除外できる。

一方 O-methyldeacetyllythramine (27) をクロム酸-ピリジンで酸化すればケトン体 m.p. 245~247° が得られるが, C_{26} -メチレンが $J=9$ の AB パターンとして現われるところからこの構造は (48), (49) または (50) で示される。(48) は活性水素は 4 ケであるが (49) 及び (50) は 3 ケしか持たないので, ケトン体を重水-重メタノール中 NaOD を用い重水素化することにより決定した。即ち, もとのケトン体はマススペクトルにおいて M^+ が m/e 449 に現われるが重水素化したものは M^+ が m/e 453 にシフトした。従ってケトン体には活性水素が 4 ケ存在することが明らかとなった。以上のことからケトン体は (48) 式, lythramine は (45) 式, O-methyllythranidine は (36) 式で表わされる。

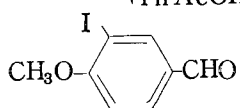
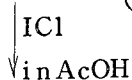
第七節 Bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine (42) の脱水素及び脱水素生成物 (59) の合成²¹⁾

第四節から第六節にかけての議論から O-methyllythranidine は (36) 式で示されるということが結論として導かれるが, この結論を更に確実なものとする為, Chart 3 の合成ルートに従って母格の合成を行った。

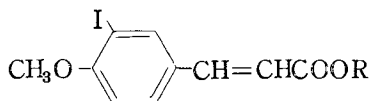
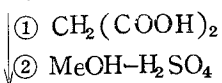
アニスアルデヒド (51) を原料とし, これに酢酸中 1.1~1.2 モル等量のモノクロルヨードを作用させ 3-ヨードアニスアルデヒド (52), m.p. 104~106° を得た。(52) を銅粉の存在下 Ullmann 反応にかけ (53), m.p. 134~136° を



(51)

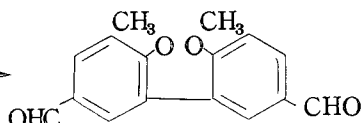
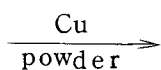


(52)

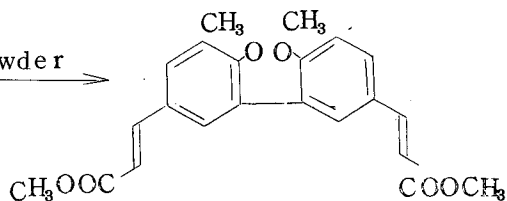
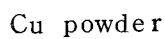
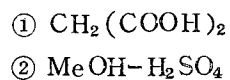


(54a) $\text{R}=\text{H}$

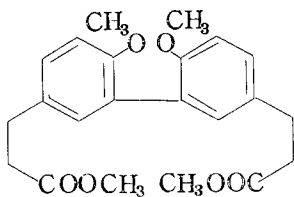
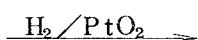
(54b) $\text{R}=\text{CH}_3$



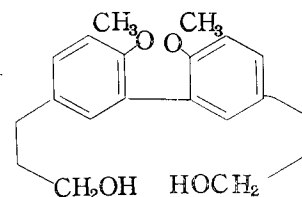
(53)



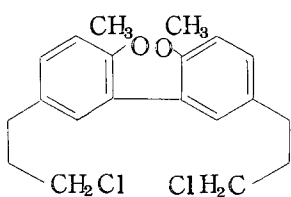
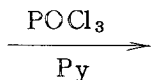
(55)



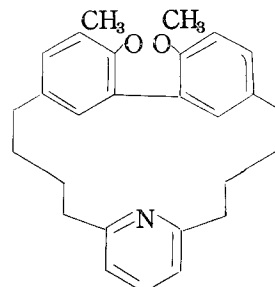
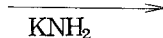
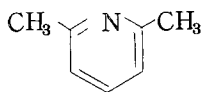
(56)



(57)



(58)



(59)

Chart 3

45%の収率で得た。(53)をピリジン中、ピペリジンの存在下マロン酸を縮合して得られたカルボン酸を直ちにメタノール-硫酸でメチル化すれば目的とする桂皮酸誘導体(55), m.p. 156~158が55%の収率で得られた。(55)はN.M.R.スペクトルより単一のtrans体であることがわかった。(55)はまた(52)に先ずマロン酸との結合反応を行いカルボン酸(54a) m.p. 235~238°とし、これをメタノール-硫酸でメチル化することにより得られる(54b) m.p. 117~119°(収率, (52)から89%)をUllmann反応にかけることにより収率よく得られる。(55)を酢酸エチル中白金触媒下, 120°, 20気圧で接触還元して得られる(56) m.p. 50.5~53°をテトラヒドロフラン中LiAlH₄で還元し非結晶性のジオール(57)を得た。(57)の構造はI.R.スペクトル及びN.M.R.スペクトルによって確認された。即ちI.R.スペクトルにおいてはカルボニル基の吸収は認められず3400 cm⁻¹に水酸基の強い吸収が認められ、またN.M.R.スペクトルにはFig. 10に示すようにベンゼン環及びarom-OCH₃のシグナルの他に 3.67, 2.69, 1.88及び1.75にシグナルが認められる。このうち 3.67のtriplet (J=6 cps)は4ケ分の水素に対応し-CH₂-CH₂-OHに帰属され、2.69の微細構造を持ったtriplet (4H, J=8 cps)はφ-CH₂-CH₂-に帰属され、更に 1.88を中心とした微細構造を持ったquintet (4H, J=7 cps)は-CH₂-CH₂-CH₂OHに帰属される。また 1.75のsinglet (2H)は重水を加えると消失することから2ケの-CH₂OHに帰属される。以上のスペクトルデータからジオール(57)は目的とする物質であることが明らかとなったので次のステップへ進むこととした。即ちジオール(57)にピリジン中オキシ塩化リンを作用させ、ガスクロ及びT.L.C.で単一と認められる非結晶性のジクロル体(58)を得た。(55)からジクロル体(58)までの収率は41%であった。ジクロル体(58)の構造は以下に述べる事実より明らかである。先ずI.R.スペクトルにおいて原料に存在した3400 cm⁻¹の水酸基の吸収が消失している。次にN.M.R.スペクトルを原料のジオール(57)のものと比較すると、原料に存在した 1.75のシグナルが消失した以外は多少のケ

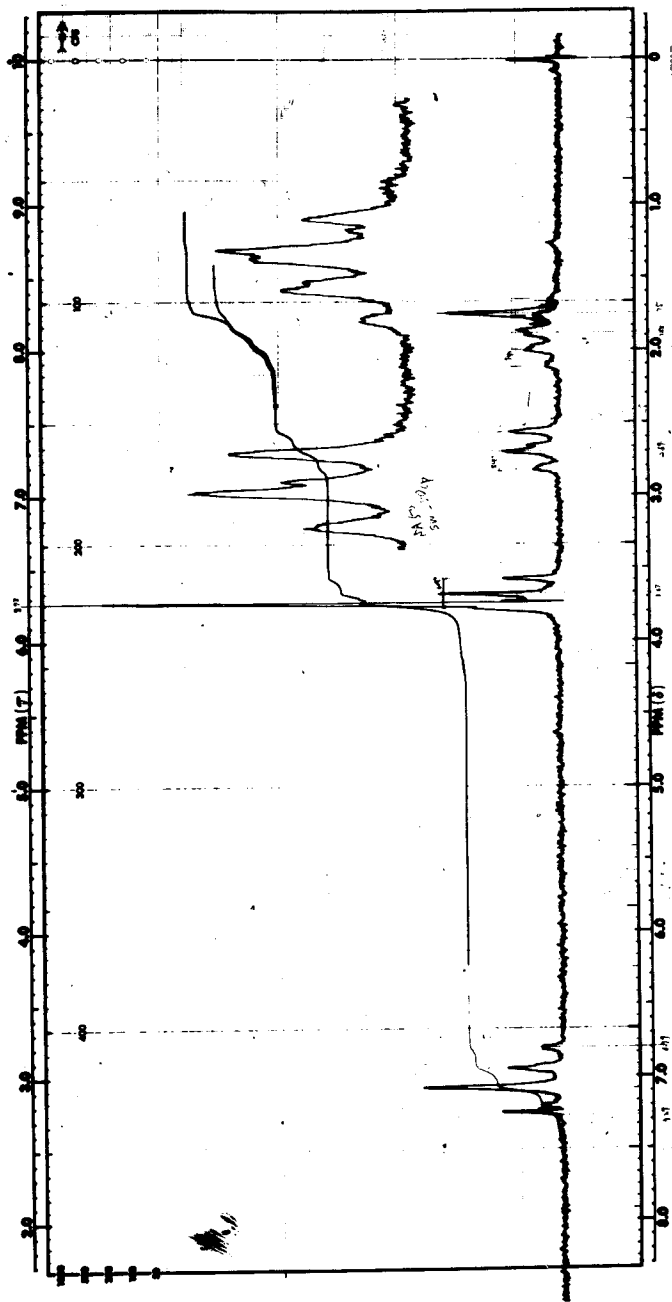
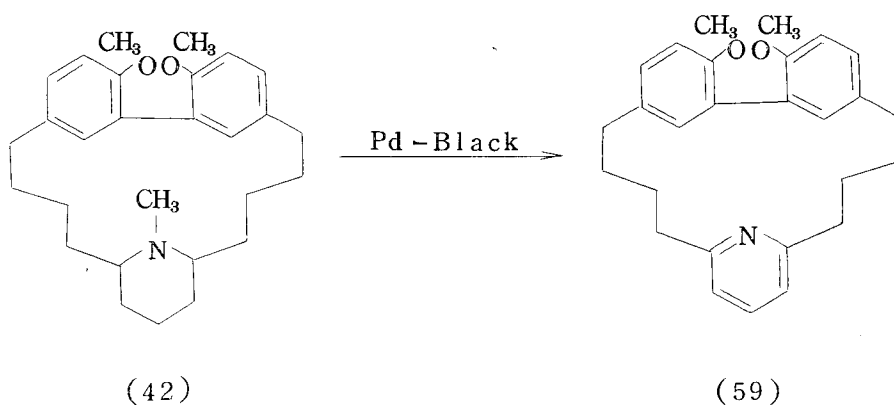


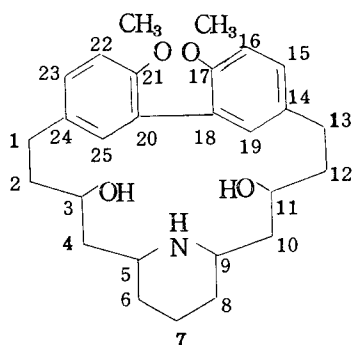
Fig. 10 N.M.R. Spectrum of Diol (57)

ミカルシフトの変動は認められるものゝ殆んど一致している。以上ジクロル体 (58) の構造が明らかとなったのでこれを原料として液体アンモニア中 KNH_2 の存在下 2,6-lutidine と縮合させ 27% の収率でピリジン体 (59), m. p. 154.5~156.5° を得ることに成功した。(59) はマスペクトルにおいて M^+ が m/e 401 に現われ, その N.M.R. スペクトルは 1.71 (8H), 及び 2.69 (8H) を中心としたシグナル, 6.75~7.79 に 9H に相当する複雑なパターン及び 3.73 (6H_s) に 2 ケの arom.-OCH₃ を示すところから目的物であることは明らかである。

一方第四節で得られた bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine (42) をパラジウム黒を用いて 1mmHg, 300° で脱水素し蒸留されてきた油状部をシリカゲルでクロマトにかけて得られる粗結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶すれば m. p. 152~153° の結晶が得られた。このものは前述したルートにより合成した (59) と KBr による I.R. スペクトル, マスペクトル, ガスクロ及び T.L.C. で完全に一致した。また混融試験の結果融点降下は認められなかった。従って O-methyllythranidine の平面構造は (36) 式で表わされることが確実となったわけである。



第八節 立体化学的考察

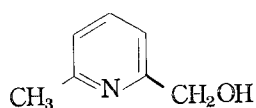


※

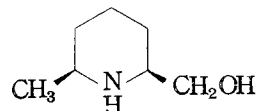
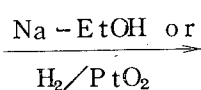
O-Methyllythranidine (36)

前節までの議論でO-methyllythranidineは(36)式で示されることが明らかとなった。こゝで残る問題はC₃及びC₁₁に存在する水酸基、及びC₅, C₉の立体化学である。

先ずC₅及びC₉の関係を明らかにする目的で、第七節で述べた脱水素生成物(59)のピペリジン環への還元を試みることにした。一般に2置換ピリジンからピペリジン環へ還元する場合、接触還元ではcis体が優先的に得られるが、trans体を得る為には金属ナトリウム-アルコールを用いて還元すればよいとされている。²²⁾しかし、2,4-置換体、3,5-置換体のようにtrans体がthermodynamicalに不安定なものは金属ナトリウム-アルコールの還元でもcis体の得量が増加する傾向にある。^{23), 24)}特に2,6-置換体においてこの



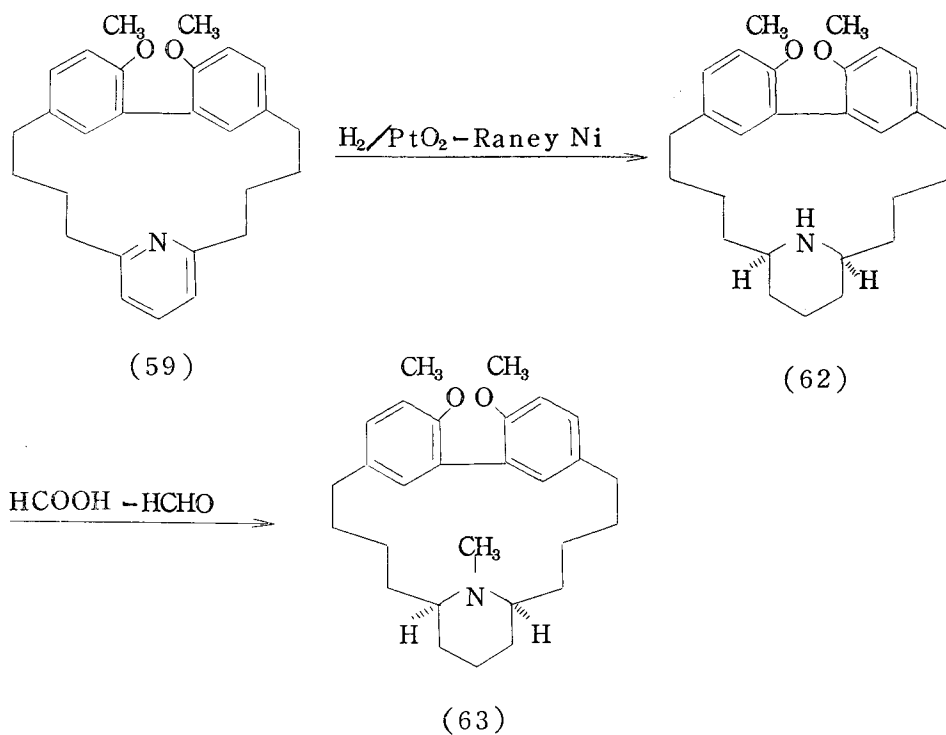
(60)



(61)

※ この化合物はmetacyclophaneの一種と考えられるのでnumberingはそれに従った。

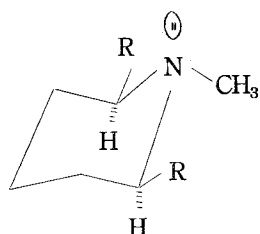
傾向が著しく、6-methyl 2-pyridyl carbinol (60)は接触還元では勿論、金属ナトリウム-アルコールの還元によっても cis 体(61)のみしか得られないという報告もある。²⁵⁾ 以上の考察から trans 体よりは cis 体を合成する方が有利と考え脱水素生成物(59)の接触還元を試みた。即ち(59)をメタノールにとかしPtO₂-Raney Ni を触媒として室温常圧で還元を行い、ガス



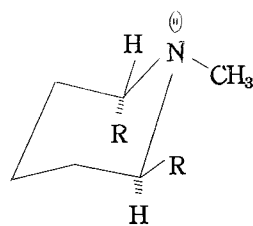
クロマトグラフィーで原料が認められなくなったところを終点とし、hexahydro 体(62), m.p. 147~149°を定量的に得た。Hexahydro 体(62)をギ酸-ホルマリンでN-メチル化し目的とする cis 体(63), m.p. 133~135°を得たが、このものは天然物から導いた bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine (42)には一致しなかった。合成品(63)は反応の mechanism から考えて当然 cis 体であり、従って天然物から導かれた(42)は trans 体であることが明らかとなった。

H.P. Hamlow²⁶⁾ 及び F. Bohlmann^{27), 28)} により N.M.R. スペクトルにおいて固定された ring system に存在する窒素原子の α 位の水素は lone pair と anti-parallel になるものが 50~60 cps (at 60 Mc.) 高磁場に現われることが示されている。またピペリジン環のように conformationally mobile system では極性の弱い溶媒中で測定すれば α 位の水素は平均化されたものとなり²⁹⁾ lone pair と anti-parallel の水素が多い程高磁場に現われる。³⁰⁾ N-メチルピペリジンにおいてはメチル基が equatorial, lone pair が axial となっていることが知られている^{30), 31)} ので, cis 体 (63) 及び trans 体 (42) は各々 (64) 及び (65) の conformation をとっていると考えられる。従ってベンゼン環の影響がないとすれば α 位の水素の chemical shift は cis 体 (63) の方が trans 体 (42) より高磁場に現われる筈である。測定値は (63) においては 2.30, (42) においては 2.68 となり (63) が cis 体, (42) は trans 体という結論によく一致する。N-メチル基のシグナルは (42) においては 2.34 に現われるが, (63) においては 1.93 に現われ, 一般の三級アミン類³²⁾ に比べてかなり高磁場に shift しているのはベンゼン環の anisotropic な影響の為と考えられる。

この結論は更に, 以下に述べる旋光度のデータからもより確実なものとなった。即ち第四節で述べた bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine (42) において, このピペリジン環の側鎖の関係が cis, 即ち meso type であれば



(64)



(65)

旋光性を持たない筈である。Table 4 に示す如く bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine (42) は -73° の旋光度を持っていることは C_5, C_9 が同じ configuration, 即ち trans であることを示すものである。一方 C_3, C_{11} の水酸基についても全く同様の議論が成立し, 第二節において述べたところの des-N-base (32) が -14° の旋光度を有することから, これらの炭素も同じ configuration を持っていることが明らかになった。O,N-Dimethyllythranidine (28), bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine (42) 及び amidoacetal (43) の O,R,D. 及び C,D. 曲線は Fig.11 に示したとうりであるが, これらはすべて $230m\mu$ 附近に強い正の Cotton 効果を持つことから, これらにおける biphenyl group の chirality は Fig. 12 で示される。^{33),34)} 従ってこれらの化合物物の示す $[\alpha]_D$ の値は chiral な biphenyl group の寄与を当然考えなければならない。しかし以下に述べるように biphenyl group の dissymetry は C_5, C_9 の関係が trans でなければ生じ得ない。Des-N-base (32) は $[\alpha]_D$ は負の値を持っているが Cotton 効果を示さないことから C_3, C_{11} の configuration は biphenyl group の conformation には全く影響を及ぼさないことがわかる。従って C_5, C_9 の関係が cis であれば 2 ケのベンゼン環に対する C_5, C_9 の影響は全く等しいの

Table 4 Optical Rotation at 25°

| Compds. | $[\alpha]_D$ | Solv |
|-----------------------------------------|-------------------------|----------|
| O,N-dimethyllythranidine (28) | -51° (C, 1.00) | $CHCl_3$ |
| Des-N-base (32) | -14° (C, 2.26) | Dioxane |
| Diketone (33) | $\pm 0^\circ$ (C, 1.13) | Dioxane |
| Bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine (42) | -73° (C, 0.50) | $CHCl_3$ |
| Amidoacetal (43) | -123° (C, 0.85) | $CHCl_3$ |

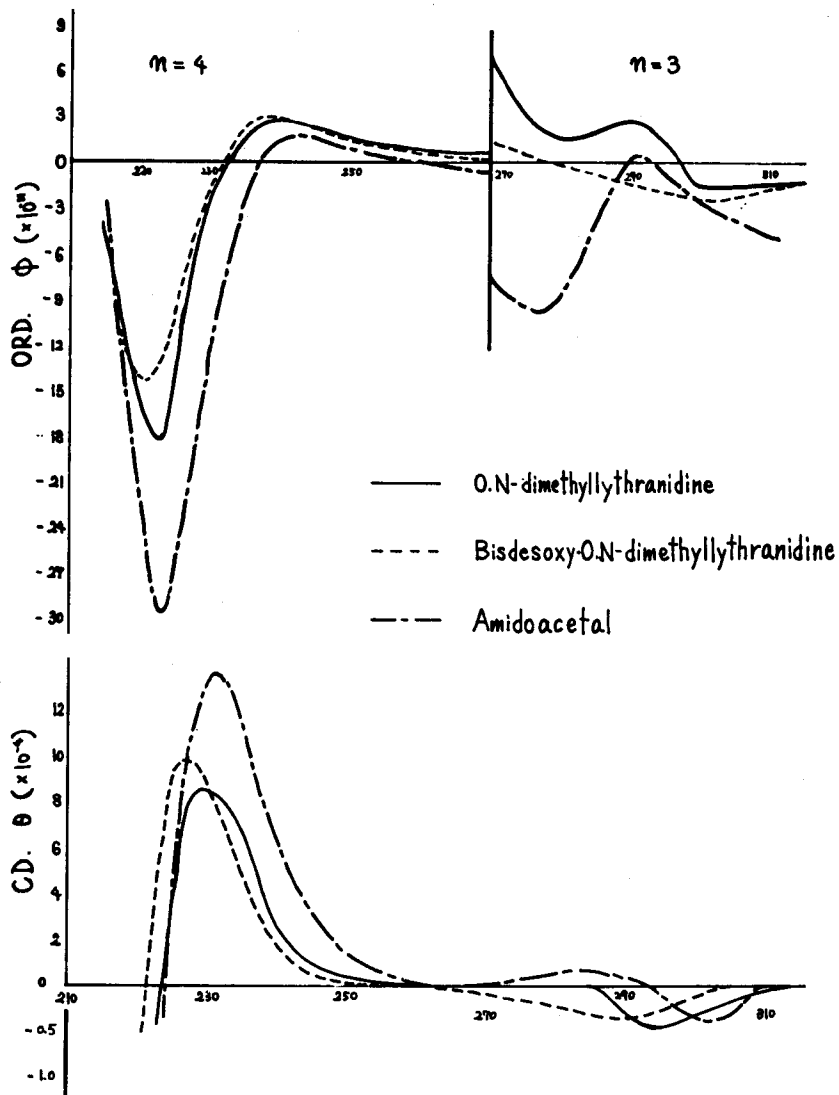


Fig. 11 O.R.D. and C.D. curves of (28), (42) and (43)

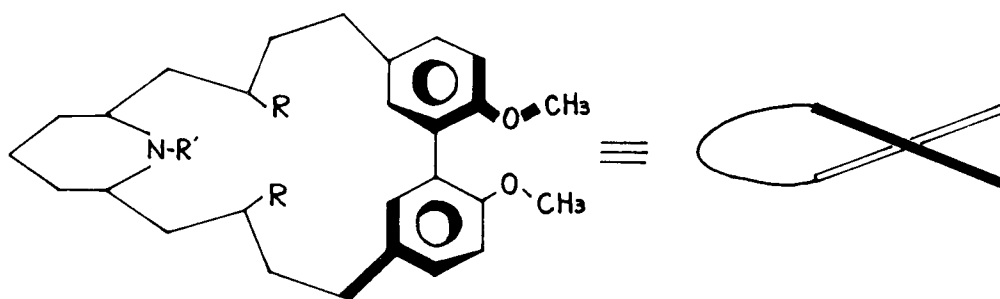


Fig. 12 Chirality of Biphenyl Group

で二つのベンゼン環の“ねじれ”の方向は fifty-fifty となる。つまり、少なくとも (28) 及び (42) においては Cotton 効果を示す要因がなくなってしまう。これに対して trans の関係にあれば C_5-H , C_9-H のいずれか一方は axial で他方は equatorial とならなければならない。今、O,N-dimethyllythranidine (28) について考えてみると、 $C_5(R)$, $C_9(R)$ と仮定すれば室温において、Fig. 13 の平衡が成立している筈である。ところがベンゼン環 A と B とは全く等しく又 C_5 と C_9 も等しいから conformer (66) と (67) は同一物である。即ち一方のベンゼン環は常にピペリジン環から axial に伸びた炭素鎖につき、他方は常に equatorial に伸びた炭素鎖につくことになる。従ってピペリジン環の conformation に関係なく biphenyl group は或る一定の favor な conformation をとることになり chirality が生じてくることになる。

最後に残る問題は C_3-C_5 又は C_9-C_{11} の相対関係であるが、今まで述べた議論からは決定的な結論は得ることができない。従って O-Methyllythranidine の相対構造は (68) 又は (69) 式で示される。

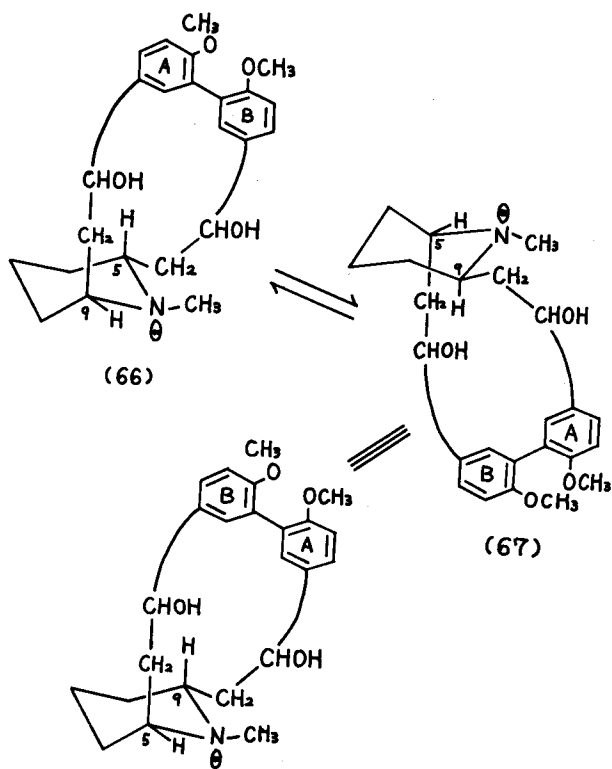
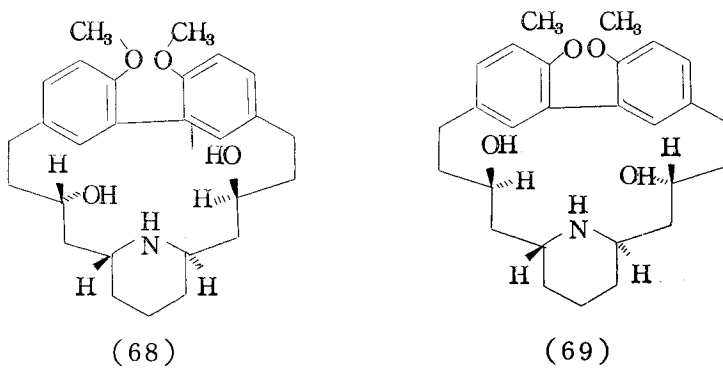
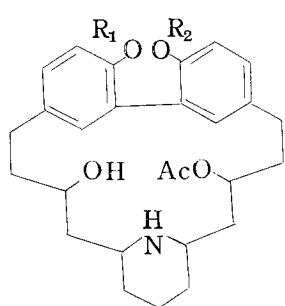


Fig. 13 Mobile Equilibrium of
O,N-Dimethyllythranidine (28)



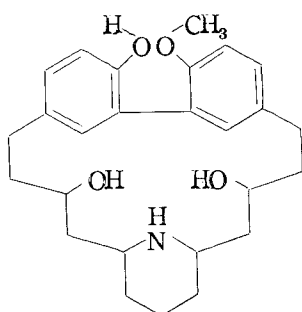
第六章 Lythranine, Lythranidine 及び Lythramine の構造

第五章までの議論でO-Methyllythranidineは(36)式で示されることを明らかにした。従って lythranine, lythranidine 及び lythramine の平面構造に対して, それぞれ (70a) 又は (70b), (71) 及び (72a) 又は (72b) 式が与えられる。Lythranine が (70a) 式で示されるか (70b) 式で示されるかを決定する目的で行った種々の反応はすべて決定的な結果を得ることが出来なかった。そこで, lythranine を塩化メチレン中でブロム化し, その臭化水素酸塩を Sim 教授に依頼し X 線解析にゆだねた結果 bromolythranine は絶対配置を除いて (73) 式で示されることが明らかとなった。従って第五章で残された問題であった C₃-C₅ 及び C₉-C₁₁ の関係はそれぞれ cis であることが決定され, 又アルコール性水酸基とフェノール性水酸基は同じ側にある, 即ち (70a) 式で示されることが明らかになった。Lythranine の絶対配置は (74) 又は (75) 式で示されるが, Fig. 14 に示す如く diphenyl group

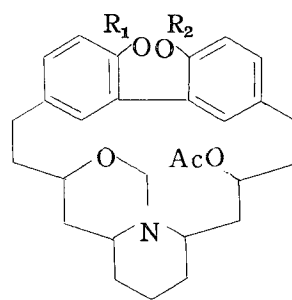


(70a) R₁=H, R₂=CH₃

(70b) R₁=CH₃, R₂=H

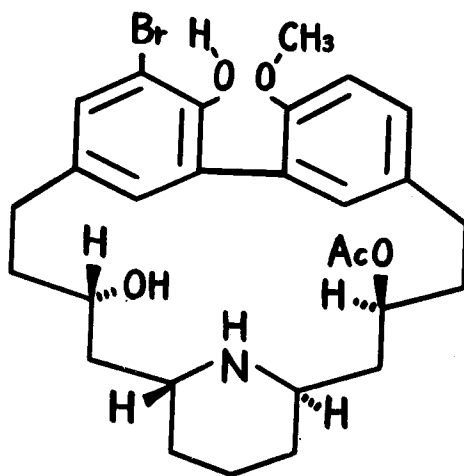


(71)

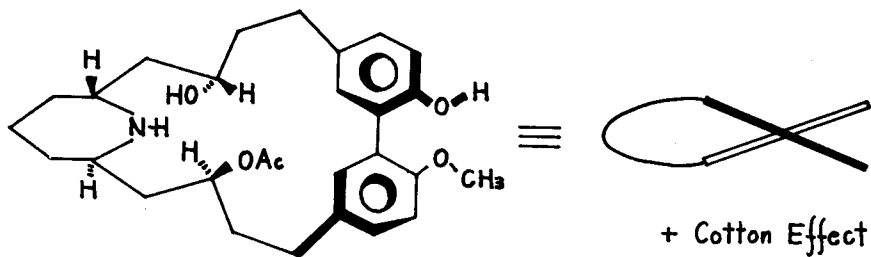


(72a) R₁=H, R₂=CH₃

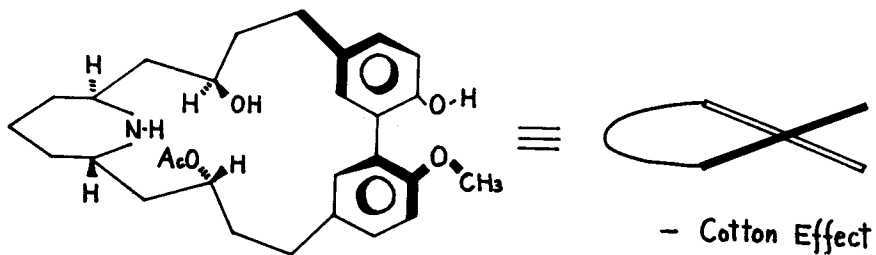
(72b) R₁=CH₃, R₂=H



(73)



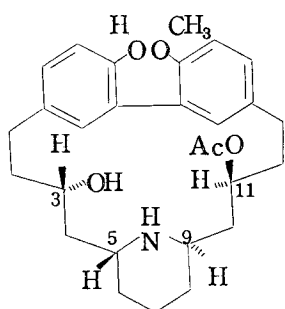
(74)



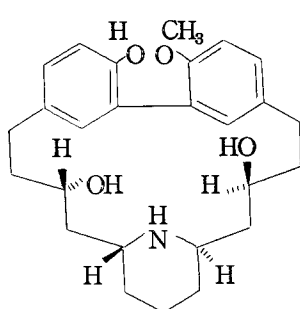
(75)

Fig. 14 Possible Absolute Configuration of Lythranine

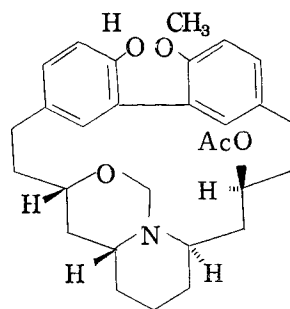
の“ねじれ”によるCotton効果は(74)式では正であり、(75)式では負を示す筈である。^{33),34)} Lythranine 塩酸塩についての実測値はFig. 15に示す如く232m μ に強い正のCotton効果を示した。従ってlythranineの絶対構造は(74)式で表わされることが確定された。またこの結論は後にSim教授らによるX線解析によっても正しいことが証明された。以上のことからlythranine, lythranidine及びlythramineの絶対構造はそれぞれ(76), (77)及び(78)式で表わされることが明らかとなった。



(76)



(77)



(78)

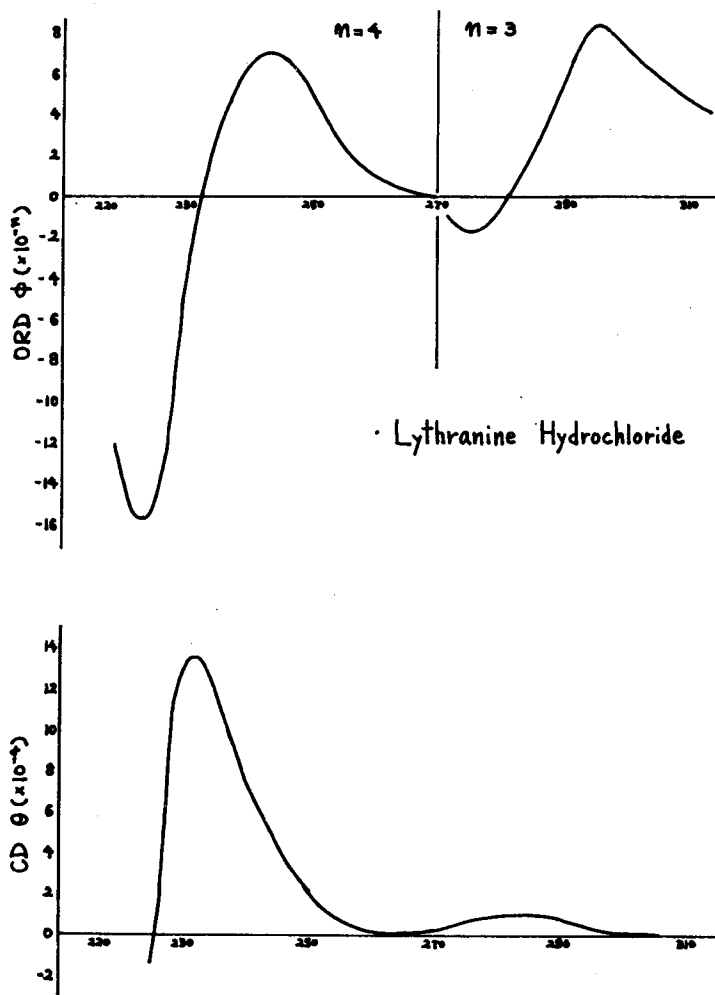
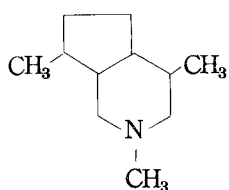


Fig. 15 O.R.D and C.D. curves of Lythranine Hydrochloride

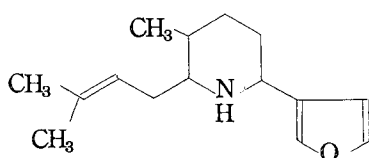
第七章 ミソハギアルカロイドの生合成

現在まで知られているピペリジんカルカロイドの生合成を見てみると、ピペリジん環の由来には三つのルートがある。

先ず第一は skytanthine (79)³⁵⁾ や nuphenine (80)³⁶⁾ のようにピペリジん環はテルペン類から由来していると考えられている一群のアルカロイド



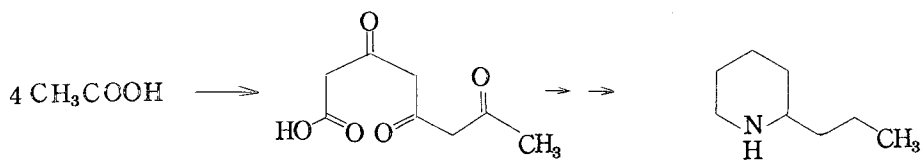
skytanthine (79)



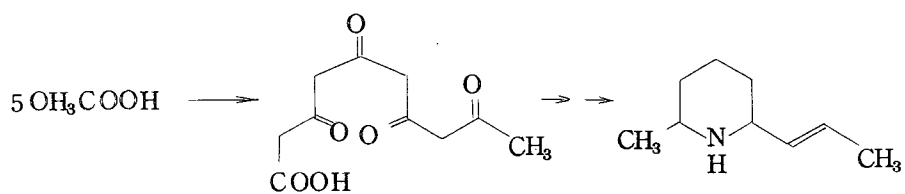
nuphenine (80)

である。しかし、ミソハギアルカロイドは構造的にみてテルペン類が precursor となっていることは全く考える余地がないと思われる。第二のルートは coniine (81)³⁷⁾, pinidine (82)³⁸⁾ に見られるように polyacetate がピペリジん環の直接の precursor となっているものである (Chart 4)。第三のルートとしては lysine がピペリジん環の起源となるものである。その代表的なものとしては Chart 5 に示すように anabasine (83)³⁹⁾, sedamine (84)⁴⁰⁾ などが挙げられる。

最近ミソハギアルカロイドの一種 cryogenine (=vertine) (7) の生合成が [3-¹⁴C] phenylalanine を用いて研究され、⁴¹⁾ このアルカロイドの A 環及び B 環は phenylalanine から由来していることが証明された。A 環及び C-1''', C-2''', C-3''' は C₆-C₃ unit として導入されているが、B 環及びそれに続く C 環は C₆-C₃ unit で導入されるか C₆-C₁ 又は C₆-C₂ unit で導



coniine (81)



pinidine (82)

Chart 4

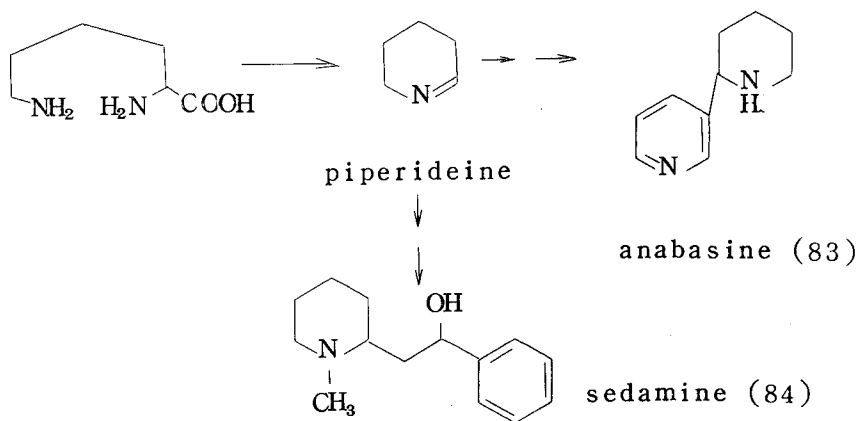
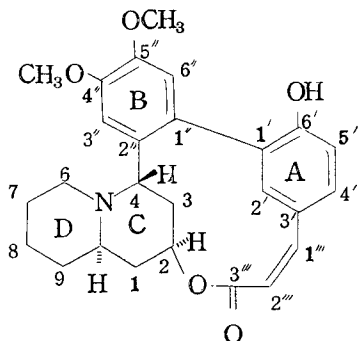


Chart 5



(7) cryogenine (=vertine)

入されるかは明らかではない。又D環の起源についても lysine であるか polyacetate であるかは明らかにされていない。[※]

先に述べたようにミソハギアルカロイドの生合成ルートとしては第一のルートは除いてもよいと考えられるので大きくわけて二つとなる。芳香環の部分に関しては phenylalanine 又は tyrosine が precursor となっているだろうことは容易に予想されるが、これが C₆-C₃, C₆-C₂ 或いは C₆-C₁ のいずれの unit で取込まれているかということが問題となる。以上のことを考えるとミソハギアルカロイドに対する生合成過程は次の六種となる。

[A] Polyacetate Pathway

1) C₆-C₃ unit from tyrosine——4分子の酢酸が縮合し生じた(85)に(86)又はその equivalent が縮合し(87)又はその equivalent が生合成

※ 最近の報告 [S.H.Koc, R.N.Gupta, I.D.Spenser, and J.T.Wrobel, Chem. Comm., 396 (1970)] で decodine (14a) 及び decinine (3) の D環は lysine に由来することが明らかにされた。

され、これに窒素原子の導入や oxidative coupling が起りミソハギアルカロイドとなると考える (Chart 6)。

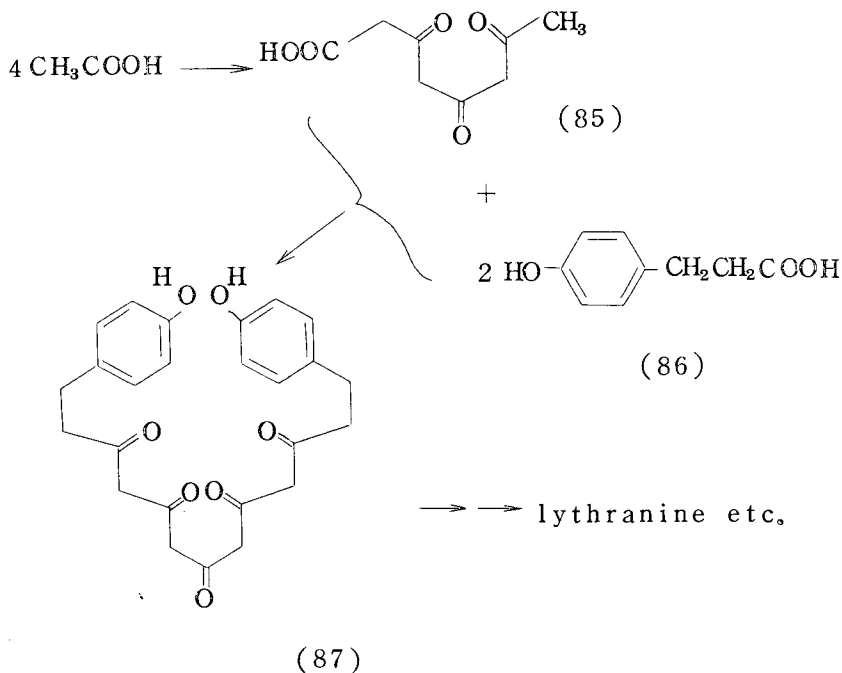


Chart 6

ii) C_6-C_2 unit from tyrosine — Chart 7 に示すように tyrosine から C_6-C_2 unit が来ているとすると (88) 又はそれに equivalent な物質が precursor となり窒素原子の導入がミソハギアルカロイド特有の位置に起り得ないことになるので、このルートは考慮に入れなくてよいと考えられる。

iii) C_6-C_1 unit from tyrosine — Chart 8 に示すように先ず 6 分子の酢酸が縮合し (89) となり、これに tyrosine から導かれる p-hydroxybenzaldehyde が縮合し (90) 又はその equivalent となる。これが直接の precursor となり oxidative coupling, 窒素原子の導入等の変化を経

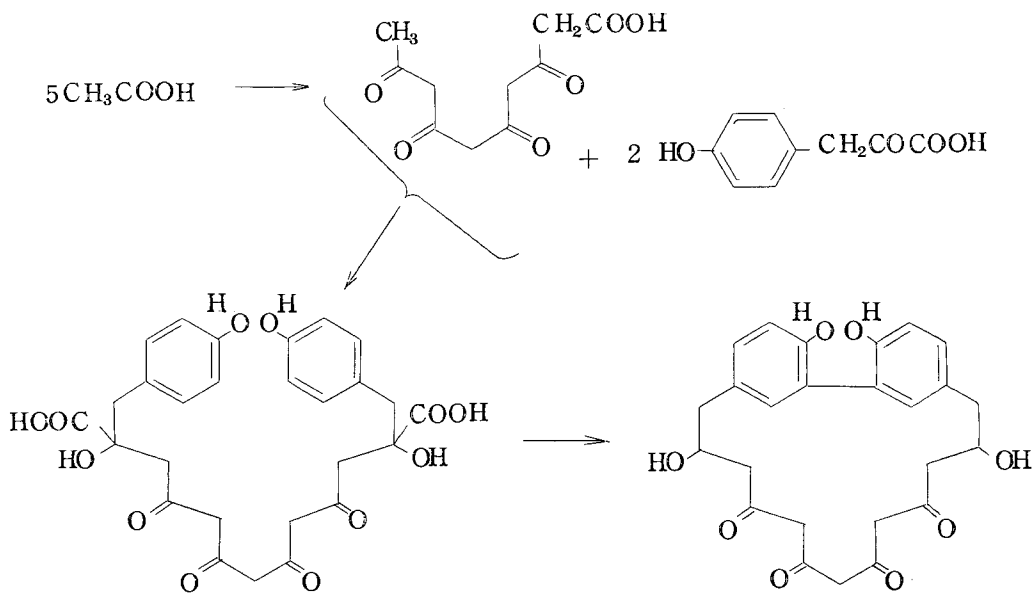
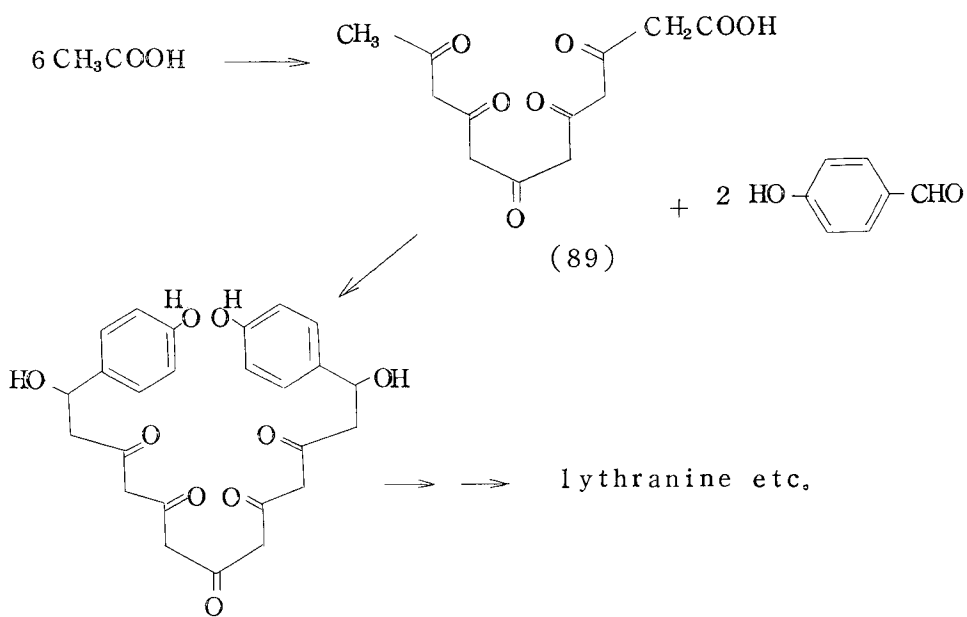


Chart 7

(88)



(90)

Chart 8

てミソハギアルカロイドが生合成されると考えるわけであるが、このルートは
 1)と同様窒素原子の位置及び酸化の位置を満足するものである。

〔B〕 Lysine Pathway

i) C_6-C_3 unit from tyrosine — Lysine から容易に生合成される Δ^1 -piperidine (91)³⁹⁾ に段階的に酢酸 unit が導入され (92) を生じ、これに p-hydroxycinnamic acid (93) 又はその equivalent が縮合し (94) 又はその equivalent となり、これがミソハギアルカロイドへ変化していくと考える (Chart 9)。

ii) C_6-C_2 unit from tyrosine — この pathway は Chart 10 に示すように i) と全く類似のものでたゞ (92) と (93) が縮合する場合に anionic な center となる炭素が異なるのみである。

iii) C_6-C_1 unit from tyrosine — Tyrosine から C_6-C_1 unit が由来していると考えたと Chart 11 に示すように Δ^1 -piperidine (91) にアセト

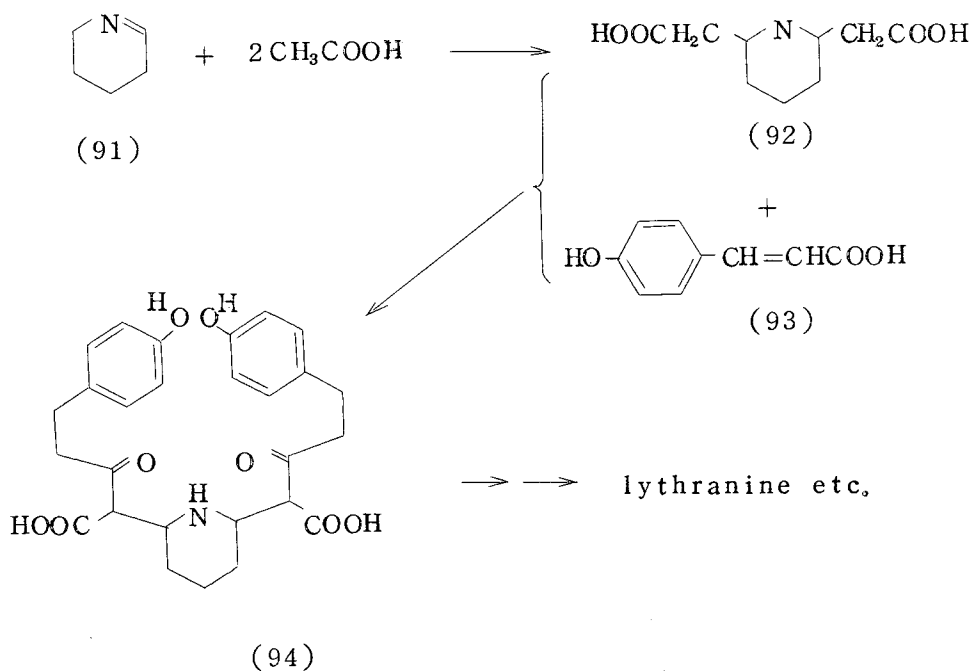


Chart 9

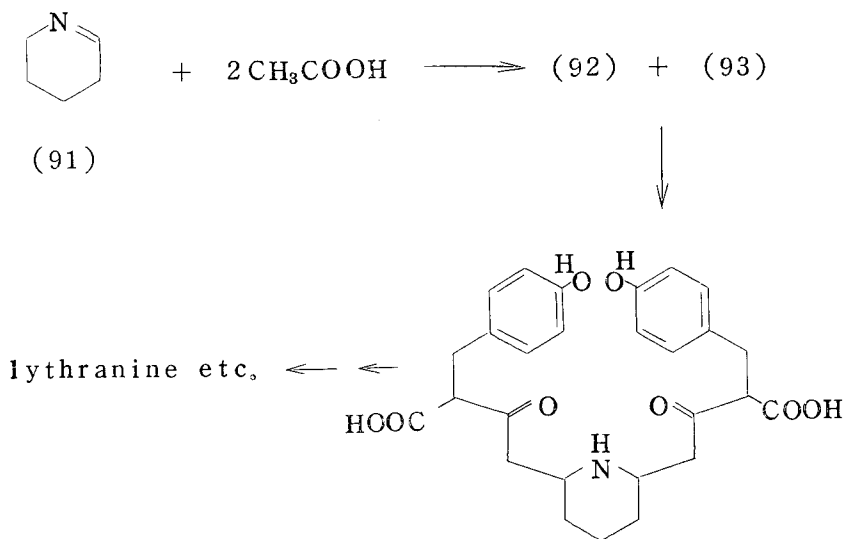


Chart 10

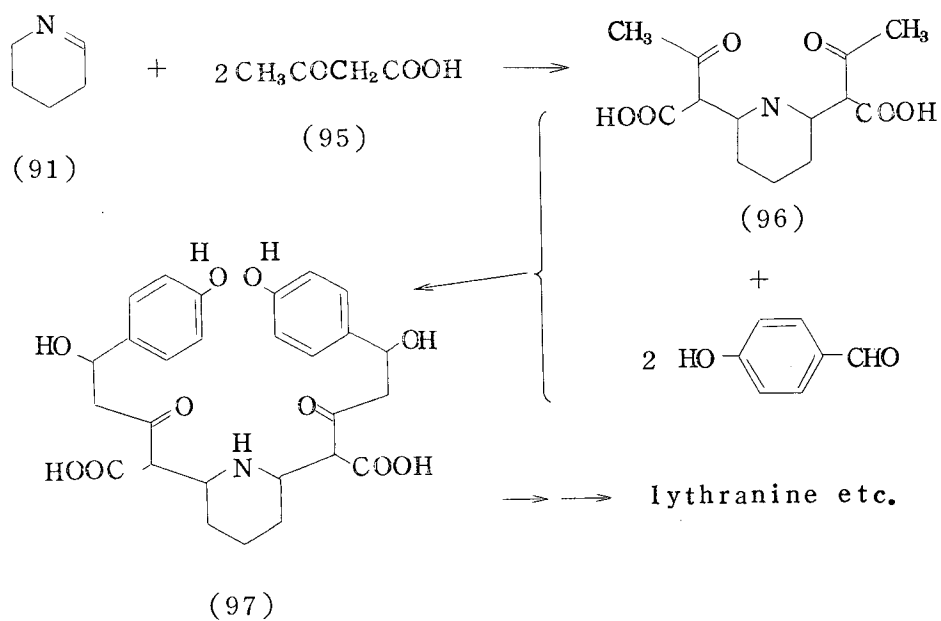


Chart 11

酢酸 (95) 又はその equivalent が縮合し (96) 又はその equivalent となり, これに p-hydroxybenzaldehyde が縮合して (97) となる。更に (97) からミソハギアルカロイドへ生合成されると考えられる。

(A) と (B) とに大別されたうち, どちらのルートで生合成されるかを推定する為, $[U^{14}C]$ -L-tyrosine 及び $[U^{14}C]$ -L-lysine を用いた予試験を行った結果, L-tyrosine, L-lysine 共に取込まれていることが明らかとなった。従って詳しい生合成過程については今後の研究に待たねばならないが, ミソハギアルカロイドは tyrosine 及び lysine が precursor となって生合成されると考えられる。

第八章 結論および要約

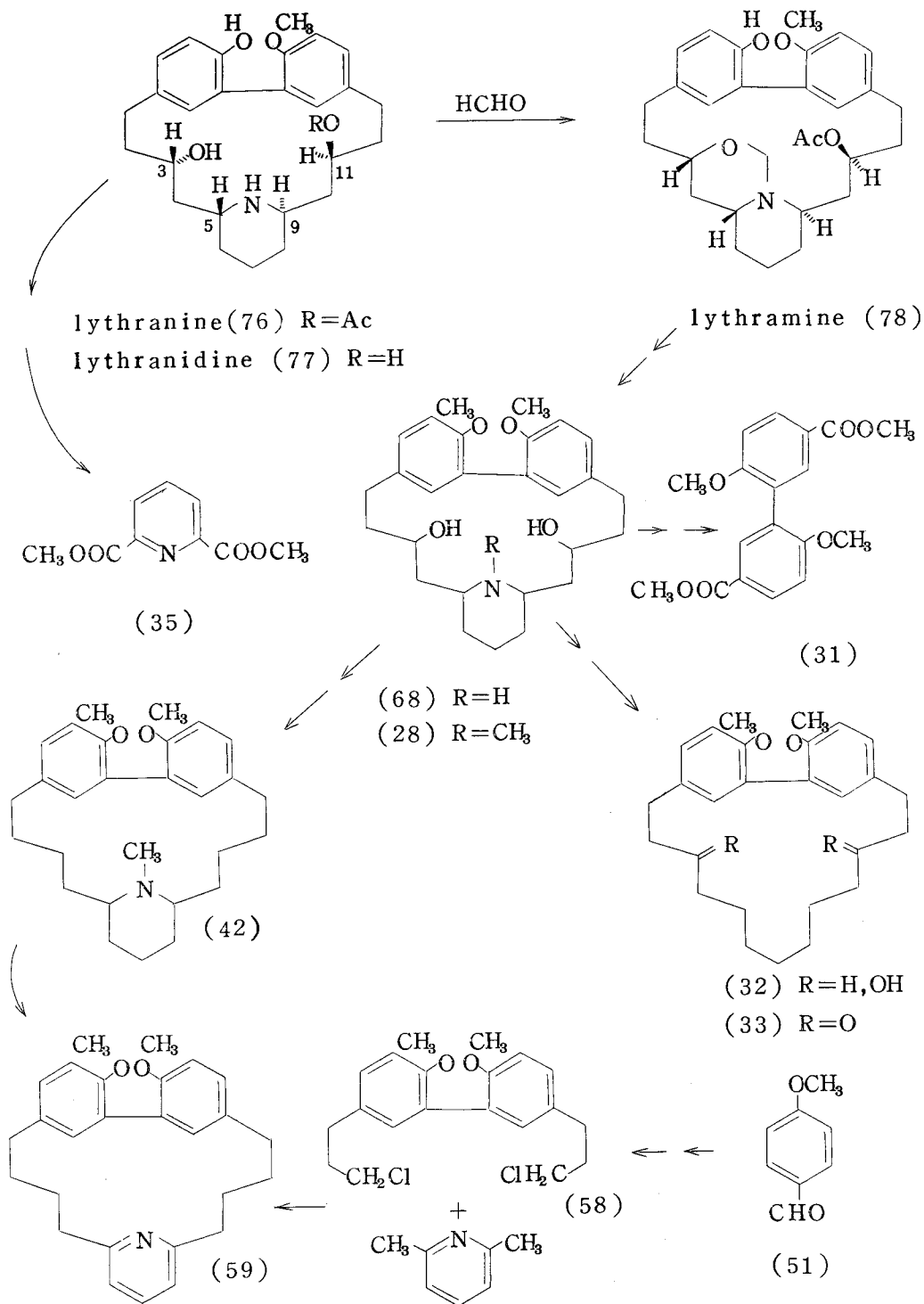
ミソハギ, *Lythrum anceps* Makino より, lythranine, lythranidine 及び lythramine と命名した新しい骨格を有する三種のアルカロイドを単離し, それぞれ (76), (77) 及び (78) の構造を有することを以下に述べる事実より証明した。

先ず N.M.R., I.R. などのスペクトルデータの解析及びアセチル化, 加水分解などの簡単な化学反応から三者が共通の骨格を有していることを確かめた。

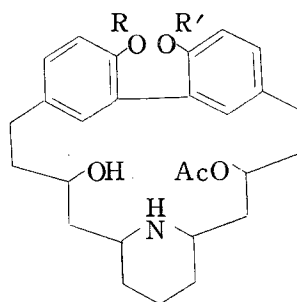
O-Methyllythranidine (68) をカメレオン酸化し, エステル化して dimethoxy 2,2'-diphenyl-5,5'-dicarboxylate (31) を得たことより 2,2' 置換の diphenyl group の存在を確認した。O,N-dimethyllythranidine (28) を 2 度 Hofmann 分解にかけ, そのつど水素添加を行って des-N base (32) を得, これをクロム酸-ピリジンで酸化して得た diketone (33) の N.M.R., 及び分解反応により炭素骨格を決定した。Lythranine にピペリジン環が存在することは (76) を脱水素し続いて酸化, エステル化することにより dimethyl dipicolinate (35) を得たことにより証明した。O,N-dimethyllythranidine (28) から数段階の反応で得られる bis-desoxy 体 (42) を脱水素すればピリジン誘導體 (59) を得た。(59) はアニスアルデヒド (51) を原料として合成した (58) と 2,6-lutidine を縮合させることにより, その構造を合成的に証明した。このことは, これらのアルカロイドにおけるピペリジン環の位置を証明するものである。

C-5, C-9 の相対配置に関しては (42) が光学活性であることから S,S 又は R,R であることが証明され, 又 (32) が光学活性であることから C-3, C-11 に関しても同様の結論が得られた。

残る問題, 即ち lythranine に対する (70a) 式と (70b) 式との選択, 及び C-3 と C-5 との相対関係に関しては推測の域を出ななかったので bromolyth-



ranine を Sim 教授による X 線解析にゆだねた結果, (70a) 式が正しいことが明らかにされ, またその相対配置が明らかになった。その絶対配置に関しては lythranine 塩酸塩の ORD, CD より (76) 式, 即ち 3S, 5R, 9R, 11S で示されるとの結論に達した。この結論は後に得られた X 線解析による絶対配置の結論と一致した。



(70a) $R=H, R'=CH_3$

(70b) $R=CH_3, R'=H$

謝

辞

終りに臨み，本研究に際し終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜った恩師藤田栄一教授に衷心より感謝の意を表す。また種々の御助言，御指導をいただいた別所清助教授及び藤多哲朗助教授に謹んで感謝する。更に本研究は下記の方々の御厚情をいただいたものでありここに記して感謝する。すなわち原料植物の抽出の便宜をはかっていたいただいた日本新薬株式会社中央研究所長楠田冬樹博士，NMRを測定していただいた京大薬学部新宮徹朗博士，大河美都子学士，京大化学研究所下見浩子学士，マスペクトルを測定していただいた京大薬学部加藤旭氏，京大化学研究所渡辺芳子学士，ORD及びCDの測定をお願いした塩野義製薬研究所栗山馨博士，元素分析を施行された京大元素分析センターの方々，2,2'-dimethoxydiphenyl-5,5'-dicarboxylic acidを供与されたProf. L.R. Row，及びDr. K.P. Mathai，ならびに実験の一部に協力された中村薫竹修士，田中邦大学士，角昭久修士，更に種々なる御助言を下さり討論していただいた佐伯行一修士はじめ京都大学化学研究所藤田研究室の諸氏に感謝する。

融点はすべてmicro m.p. apparatus (柳本製) で測定し未補正值である。
N.M.R は特に記載のない限り Varian Associate A-60 Spectrometer
を使用し溶媒は CDCl_3 , T.M.S. を内部基準として用いた。I.R. は Hitachi
EPI-S₂ Spectrometer U.V. は Hitachi EPS-3 Spectrophotometer,
M.S. は Hitachi RMU-6D Mass Spectrometer, O.R.D. は Jasco.
ORD/UV-5 で各々測定した。ガスクロマトグラフィーは Shimadzu GC-
1C を用い, T.L.C. は Silicagel G nach Stahl (Merck) 及び Alum-
iniumoxid woelm neutral DC を用いた。

実 験 の 部

実 験 の 部

第 三 章 に 関 する 実 験

ミソハギから lythranine, lythranidine 及び lythramine の単離

大阪農園より購入した生ミソハギ全草 (394Kg) を風乾し, 106.5kg の乾燥植物を得, これをメタノール抽出し 39.8 Kg のエキスを得た。このエキスに 0.5% HCl 24ℓ を加え時々攪拌しながら 2 日放置, サイフォンで上澄液を分離し, 上澄液はエーテルで洗浄する。泥状の残渣に再び 0.5% HCl 20ℓ を加え時々攪拌しながら 2 日放置後エーテルを加えて攪拌, サイフォンで上澄液を分離した後泥状残渣を吸引濾過し, 濾液は上澄液と合し, 分液し水層とエーテル層に分け, 水層はエーテルで洗浄する。HCl 酸性の水層に conc. NH₄OH を加えてアルカリ性としてクロロホルムを加えて振とうすると褐色のエマルジョンになる。これをセライト層を通して吸引濾過し, セライトは繰返しくロロホルムで洗浄し濾液と合し, 無水 K₂CO₃ で乾燥後溶媒を溜去して黒色鉛状の塩基性部残渣 310g を得た。

先のエーテル層はエーテル洗液に合し約 $\frac{1}{3}$ 量に濃縮液 0.5% HCl で抽出し, 抽出液を conc. NH₄OH によりアルカリ性としクロロホルムを加え振とう後セライト層を通して濾過濾液は分液して水層を除き, クロロホルム層を無水 K₂CO₃ で乾燥, 溶媒を溜去して黒色鉛状残渣 34g を得た。これを先に得た塩基性部と合してベンゼン—エーテル (1 : 1) の混液にとかし 1% HCl で抽出, 抽出液を conc. NH₄OH でアルカリ性としクロロホルム抽出, 無水 K₂CO₃ で乾燥, 溶媒を溜去して暗褐色鉛状の粗塩基 278g を得た。

このようにして得られた粗塩基をベンゼンに溶かして濾過した後 PH 6.0 の McIlvain Buffer で抽出, 抽出液を conc. NH₄OH でアルカリ性としクロロホルムで抽出。クロロホルム抽出液を無水 K₂CO₃ で乾燥し溶媒を溜去すれば

48gの飴状残渣を得る。ベンゼン溶液は以下同様にbuffer抽出を行ない、PH4.8抽出液から98g、PH2.6抽出液から72g、1NHCl抽出液から24gの飴状物を得る。

得られた各フラクションに再び同様のbuffer分離を行ないTLC(neutral alumina)でほぼ同じspotを与えるフラクションを合し、Table5に示すような結果を得た。なお各フラクションのTLCはFig.1(総論の部、第3章)に示したとおりである。

Table 5 Bufferによる荒分け

| | | Yield(g) | 含有される主塩基 |
|-------|---------|----------|-----------------------|
| PH6.0 | extract | 44.1 | lythranidine |
| PH4.8 | // | 88.8 | lythranine |
| PH2.6 | // | 72.2 | base f. |
| 1NHCl | // | 30.3 | lythramine base b. |

Lythranineを含むフラクション(PH4.8 extract 以下g-fractionと略称)をベンゼン溶液としHClガスを通じれば褐色の沈澱析出。これを濾取し(沈澱は吸湿性)メタノールで再結晶を行ないm.p.180~185°(decomp)の結晶42.185gを得た。

Lythranidineを含むフラクション(PH6.0 extract 以下k-fractionと略称)もベンゼン溶液とし、氷酢酸を滴下すれば沈澱析出、濾取しメタノールから再結晶すればm.p.130~140°の針状晶20.412gを得た。

G-fraction及びk-fractionの母液から得た遊離塩基を合してベンゼン溶液としPH6.0のbufferとの間に分離を繰り返しg-fraction19g、k-fraction17g、g.kの混合フラクション28gを得る。このg-fractionをベンゼン溶液としHClガスを通じ生じた沈澱を濾取、メタノール

で再結晶し、m.p. 182 ~ 186° の結晶 5.201 を得た。先に g-fraction より得た結晶と合しメタメルより再結晶し、m.p. 186 ~ 189° の無色柱状結晶 3.5462 g (lythranine 塩酸塩) を得た。母液から更に m.p. 184 ~ 186° の結晶を得た。

後で得た k-fraction はベンゼン中酢酸塩にし、生じた沈澱を濾取、クロロホルム—アセトン混液より再結晶し、m.p. 132 ~ 138° の針状結晶 8.151 g を得た。これを先に得た結晶と合してクロロホルム—アセトンから再結晶し、m.p. 136 ~ 139° の無色針状結晶 2.2198 g (lythranidine 酢酸塩) を得た。

Lythranine 塩酸塩及び lythranidine 酢酸塩の母液から得た遊離塩基と g, k の混合フラクションを合し、10% deactivated 中性アルミナ 1 kg でクロマトにかけベンゼン溶出部より g-fraction 18.0 g, クロロホルム—メタノール混液溶出部より k-fraction 6.2 g を得た。g-fraction はメタノール溶液とし氷酢酸を加えると結晶析出、濾取しメタノールから再結晶すれば m.p. 160 ~ 164° の無色板状結晶 8.158 g, (lythranine 酢酸塩) 母液より同融点の板状結晶が更に 6.656 g 得られる。クロマトにより得られた k-fraction はベンゼン—エーテル混液にとかし氷酢酸を加え生じた沈澱を濾取し、アセトンより再結晶すれば m.p. 138 ~ 140° の無色針状結晶 (lythranidine 酢酸塩) 4.029 g を得た。

1N HCl extract を放置すれば結晶析出。ベンゼン—エーテル混液で非結晶部を溶かし濾過し、m.p. 124 ~ 130° の結晶 8.8 g を得た。これをメタノール—エーテル混液より再結晶二度行ない m.p. 136 ~ 141° の無色柱状結晶 (base b と仮称) 6.161 g を得た。母液を 3% ($\frac{w}{w}$) の水で deactivate した中性アルミナ 400 g でクロマトを行ないベンゼンで溶出し主として lythramine を含むフラクション 2.849 g を得る。これを更にシリカゲル 50 g を用いクロマトにかけ、クロロホルム溶出部より m.p. 146 ~ 150° の結晶 0.202 g を得た。クロロホルム—エーテルより再結晶し、m.p. 148 ~ 150° の結晶 (lythramine), 0.171 g を得た。

これらのアルカロイドの乾燥植物に対する収量は lythranine 約 0.05%, lythranidine 約 0.025%, lythramine 約 0.0002% であった。

第 四 章 に 関 する 実 験

第一節

◎ Lythranine の誘導体

i) 塩酸塩：先に述べた塩酸塩を 50~60° で減圧乾燥すれば結晶水が無く
なったものが得られるが、これは吸湿性の為一定の分析値が得られなかつ
た。そこでこれをエタノールから再結晶し(2回)15℃で風乾。

m.p. 189~191° (dec.)

I.R. $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 3350, 1730, 1600, 1500 cm^{-1}

N.M.R. δ_{ppm} : 1.89 (3H, s, -OCOCH₃), 3.90

(3H, s-OCH₃), 3.92 (1H, m) (CHOH), 5.13

(1H, m=CHOAc), 6.79~7.69 (6H, arom.H)

元素分析 C₂₈H₃₇NO₅·HCl·H₂O

計算値 C, 64.41; H, 7.72; N, 2.68

実験値 C, 64.24; H, 7.93; N, 2.84

ii) 臭化水素酸塩：Lythranine hydrochloride 500 mg を約 200 ml
の塩化メチレンにとかし、aq. Na₂CO₃ と振とうし、遊離塩基とし水洗乾
燥後溶媒溜去。これをベンゼン溶液として NH₄Br と conc. H₂SO₄ より発
生させた HBr ガスをフェノールのベンゼン溶液を通過させた後吹込む。白
沈をかなり生じたところで中止し白沈を濾取しエタノールより再結晶する。
濾液にもはや白沈を生じなくなるまで HBr ガスを吹きこみメタノールを加
え減圧下溶媒を溜去し、先に得た母液と合しエタノールより再結晶し合計
350 mg の結晶を得た。これをエタノールより二度再結晶。

m.p. 175~178° (dec.)

U.V. $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 287 μ (ϵ 4200)

元素分析 $C_{28}H_{37}NO_5 \cdot HBr \cdot H_2O$
計算値 C, 59.36 ; H, 7.12 ; N, 2.47
C, 59.64 ; H, 7.24 ; N, 2.53

iii) ジメチルスルホキシド附加物: Lythranine hydrochloride 500 mg
より得た遊離塩基をジメチルスルホキシドにとかし水を少量加え器壁をこ
すると結晶析出。四塩化炭素より再結晶し 464 mg の附加物を得た。更に
これを酢エスより再結晶し分析サンプルとした。

m.p. 92 ~ 94°

I.R. ν_{\max}^{KBr} : 3450, 3350, 1725, 1605, 1500 cm^{-1}

N.M.R. δ_{ppm} : 1.90 (3H, s, -OCOCH₃), 2.56 (6H, s,
CH₃SOCH₃), 3.91 (3H, s, OCH₃), 3.99
(1H, m, =CHOH), 5.14 (1H, m, =CHOAc),
6.79 ~ 7.65 (6H, arom.H)

元素分析 $C_{28}H_{37}NO_5 \cdot CH_3SOCH_3 \cdot H_2O$
計算値 C, 63.93 ; H, 8.05 ; N, 2.48
実験値 C, 64.11 ; H, 8.08 ; N, 2.54

iv) 酢酸塩: 第3章の実験の部に述べた酢酸塩をメタノールより2度再結晶
し風乾した。

m.p. 154 ~ 156°

I.R. ν_{\max}^{KBr} : 3600, 1565, 1505 cm^{-1}

元素分析 $C_{28}H_{37}NO_5 \cdot CH_3COOH \cdot 2H_2O$
計算値 C, 63.92 ; H, 8.05 ; N, 2.49
実験値 C, 63.97 ; H, 7.79 ; N, 2.33

○ Lythranine (21) のアセチル化

i) Lythranine 塩酸塩 125 mg を 1 ml の pyridine に suspend し,
Ac₂O 0.5 ml を加え室温で 2.5 hr, 攪拌後, 減圧下溶媒溜去しエーテル

を加え一夜放置すれば結晶化 (108 mg, m.p. 222 ~ 232°; (dec))。これをクロロホルム——イソプロピルエーテルから、次にエタノール——イソプロピルエーテルから再結晶して diacetate (22) の塩酸塩を得た。

m.p. 180 ~ 218° (dec.) [α]_D^{CHCl₃} - 33°

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1760, 1730, 1600, 1505 cm^{-1}

N.M.R. δ_{ppm} : 1.95 (6H, s, OCOCH₃ × 2), 2.06 (3H, s, OCOCH₃), 3.72 (3H, s, OCH₃), 4.81 (2H, m, >CHOAc × 2), 6.77 ~ 7.36 (6H, arom, H)

元素分析 C₃₂ H₄₈ NO₇ : HCl

計算値 C, 65.35; H, 7.20; N, 2.37

実験値 C, 65.06; H, 7.38; N, 2.75

ii) Lythranine 塩酸塩 90 mg を 2 ml のピリジンに溶かし、1 ml の Ac₂O を加え、1 時間 15 分 45 °C に加温後、一夜放置。水を加え減圧下溶媒を溜去し、シリカゲルクロマトにかけクロロホルム溶出部より TLC (シリカゲル——クロロホルム) で単一スポットを与える非結晶性の triacetate (23), 62 mg を得た。

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 1760, 1730, 1640, 1500 cm^{-1}

N.M.R. δ_{ppm} : 1.99 (6H, s, -COCH₃ × 2), 2.08 (6H, COCH₃ × 2), 3.75 (3H, s, OCH₃), 4.99 (2H, m, >CHOAc × 2), 6.76 ~ 7.34 (6H, arom, H)

第二節

○ Lythranidine 酢酸塩

第3章で述べた lythranidine 酢酸塩をアセトンより2度再結晶し分析試料を得た。

m.p. 128 ~ 130° (dec.)

N.M.R. δ_{ppm} : 1.41 (3H, s, CH₃COOH), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.09 (2H, m, >CHOH×2), 6.64 ~ 7.74 (6H, arom, H)

元素分析 C₂₆H₃₅NO₄ · CH₃COOH · $\frac{1}{2}$ H₂O

計算値 C, 67.99; H, 8.15; N, 2.83

実験値 C, 67.97; H, 8.14; N, 2.86

以下のデータは非結晶性の遊離塩基について。

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 3350, 1580, 1500 cm^{-1}

N.M.R. δ_{ppm} : 3.87 (3H, s, OCH₃), 3.97 (2H, m, =CHOH × 2), 6.81 ~ 7.71 (6H, arom. H)

○ Lythranine (24) の加水分解

Lythranine 塩酸塩 1 g を 20 ml のメタノールにとかし, 5% KOH 25 ml を加え室温で一夜攪拌した後 HCl 酸性とし直ちに Na₂CO₃ でアルカリ性として塩化メチレンで抽出し, 有機層を水洗, 乾燥後溶媒を溜去し TLC (アルミナ 20% MeOH-CH₂Cl₂) で単一スポットを与える非結晶性物質 731 mg を得た。このものは I.R. 及び TLC で lythranidine (24) と一致した。

○ Lythranidine (24) のアセチル化

Lythranidine 塩酸塩 168 mg を 2 ml のピリジンにとかし, 氷冷しながら 1 ml の Ac₂O を加え室温で 3 hr 攪拌後, 減圧下溶媒を溜去し, エーテルを加えると結晶化。(150 mg, m.p. 211 ~ 223° (dec.)) これをクロロホルム——イソプロピルエーテルで一回, エタノール——イソプロピルエーテルで二回再結晶し精製。このものは diacetyllythranine (22) の塩酸塩と比較同定した。

m.p. 180 ~ 217°

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} - 27^\circ$

| | | |
|-------|--------------------------------|----------------------------------------------------------|
| U. V. | $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ | 288 m μ (ϵ 1850) |
| 元素分析 | | $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_7 \cdot \text{HCl}$ |
| 計算値 | | C, 65.35 ; H, 7.20 ; N, 2.37 |
| 実験値 | | C, 65.33 ; H, 7.50 ; N, 2.36 |

第三節

○ Lythramine (25)

第3章の実験の部で得られた lythramine (25) 110 mg をアセトンから再結晶し 86 mg の結晶を得た。

| | | |
|----------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| m. p. | | 150 ~ 152° |
| I. R. | ν_{\max}^{KBr} | : 3400, 1720 (broad), 1600, 1500 cm^{-1} |
| U. V. | $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ | : 287 m μ (ϵ 6300) |
| N. M. R. | δ_{ppm} | : 1.68 (3H, s, OCOCH ₃), 2.16 (3H, s, $\frac{1}{2}$ CH ₃ COCH ₃), 3.58 (1H, m, =CH-O-), 3.86 (3H, s, -OCH ₃), 4.23, 4.87 (each 1H, AB type, J = 11 cps), 4.92 (1H, m, =CHOAc), 6.79 ~ 7.48 (6H, arom, H) |
| 元素分析 | | $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_5 \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{COCH}_3$ |
| 計算値 | | C, 72.09 ; H, 7.93 ; N, 2.76 |
| 実験値 | | C, 71.93 ; H, 8.07 ; N, 2.78 |

○ Lythranine (21) から lythramine (25) への変換

Lythranine の遊離塩基 590 mg を 10 ml のメタノールに溶かし 35% HCHO 5 ml を攪拌しながら加えると約5分後に白色結晶析出。これを濾取しメタノールで洗浄し 378 mg の白色結晶 (m. p. 146 ~ 150°) を得た。これをメタノールより再結晶し N. M. R. サンプルとした。又元素分析サンプルは更にアセトンより再結晶した (m. p. 145.5 ~ 148°)。このものは混融、

I.R., TLC(シリカゲル—5% MeOH—CH₂Cl₂)より lythramine (25)と完全に一致した。

元素分析 $C_{29}H_{37}NO_5 \cdot \frac{1}{2}CH_3COCH_3$
計算値 C, 72.00; H, 7.93; N, 2.76
実験値 C, 72.03; H, 7.76; N, 2.75

◎ Lythramine のジアゾメタンによるメチル化

Lythramine 2.0g を約 150ml のメタノールにとかしジアゾメタンのエーテル溶液を加え、二夜放置すればジアゾメタンの色が消失したので更に追加し(2度)翌日になっても色が残るまで行なった(計4日)。反応液は2スポットを与えたので中性アルミナでクロマトにかけベンゼン溶出部より 466mg の O-methyllythramine (26) を得た。これをアセトン—ヘプタンより 2度再結晶した。

m. p. 169 ~ 171°
I. R. $\nu_{\max}^{CHCl_3}$: 1725, 1610, 1500 cm^{-1}
N. M. R. δ_{ppm} : 1.47 (3H, s, -OCOCH₃), 3.33 (1H, m, =CH-O-)
3.75 (6H, s, -OCH₃ × 2), 4.15, 4.40 (each 1H, AB type, J=8 cps), 4.87 (1H, m, =CHOAC)
6.76 ~ 7.26 (6H, arom. H)

元素分析 $C_{30}H_{39}NO_5$
計算値 C, 72.99; H, 7.96; N, 2.84
実験値 C, 73.23; H, 7.91; N, 2.75

更にベンゼン—エーテル(9:1)溶出部より O-methyllythramine (26) と O-methyldeacetyllythramine (27) の混合フラクション(TLCで確認)220mg に続いて 837mg の O-methyldeacetyllythramine (27) を得た。これをメタノールより 2度再結晶した。

m. p. 118 ~ 121°
I. R. $\nu_{\max}^{CHCl_3}$: 3510, 1610, 1500 cm^{-1}

N.M.R. δ_{ppm} : 3.19 (1H, m, =CH-O-), 3.42 (3H, s, CH₃OH),
 3.77 (6H, s, -OCH₃×2), 3.82 (1H, m, =CH-O-),
 4.05, 4.68 (each 1H, AB type J=10 cps), 6.77 ~ 7.38
 (6H, arom. H)

元素分析 C₂₈H₃₇NO₄ · CH₃OH
 計算値 C, 72.02; H, 8.55; N, 2.90
 実験値 C, 71.93; H, 8.83; N, 2.81

◎ O-methyldeacetyllythramine (27) のアセチル化

O-methyldeacetyllythramine (27) 100 mg を 1 ml のピリジンにと
 かし, これに 1 ml の Ac₂O を加え一夜放置後減圧下溶媒溜去し, 残渣をエー
 テルと水で分液しエーテル層より油状物質を得た (110 mg)。これにメタノ
 ールを加えると結晶化。メタノール水溶液より再結晶, 56 mg の O-
 methyllythramine (26) を得た。これは IR, NMR, 混融で O-
 methyllythramine (26) と同定した。

◎ O-methyldeacetyllythramine (27) の LiAlH₄ による還元

O-Methyldeacetyllythramine (27) 3.0 g を 200 ml 無水テトラヒ
 ドロフランに溶かし, LiAlH₄ 4.5 g を徐々に加えていく。加え終わったら
 8 hr 還流し反応終了後含水エーテルを加え, さらに水を加えて LiAlH₄ を
 完全に分解する。溶媒を溜去後水を加えクロロホルム抽出。この時エマルジ
 ョンとなるのでセライト層を通過させて後抽出。クロロホルム層を水洗, 乾燥
 後溶媒溜去し残渣を酢エス—イソプロピルエーテルより再結晶し, 2.37 g
 の O,N-dimethyllythranidine (28) を得た。これを同じ溶媒系で 3 度
 再結晶した。

m. p. 166 ~ 167° $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} -5.1^\circ (\text{C. 1.0})$
 I. R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 1605, 1500, cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 288.5 m μ (ϵ 7000)

O.R.D. (C=0.036 ~ 0.012 in dioxane): $[\phi]_{400} - 1500$,
 $[\phi]_{303} - 1700$ (tr.), $[\phi]_{290} + 2600$ (pk.), $[\phi]_{280}$
 $+ 1500$ (tr.), $[\phi]_{239} + 28000$ (pk.), $[\phi]_{223}$
 $- 182000$ (tr.), $[\phi]_{215} - 51000$

C.D. (C=0.036 ~ 0.012 in diorane): $[\theta]_{3050}$
 $[\theta]_{294} - 3200$ $[\theta]_{2860}$ $[\theta]_{2600}$ $[\theta]_{2295} + 83000$
 $[\theta]_{22350}$ $[\theta]_{215} - 15100$

N.M.R. δ_{ppm} : 2.51 (3H, s, N-CH₃), 3.77 (6H, s, OCH₃×2)
3.93 (2H, m, >CHOH), 6.77 ~ 7.65 (6H, arom.H)

元素分析 C₂₈H₃₉NO₄

計算値 C, 74.14; H, 8.67; N, 3.09

実験値 C, 74.01; H, 8.80; N, 3.12

第五章 に関する実験

第一節

◎ Lythranidine (24) のジアゾメタンによるメチル化

Lythranidine (24) 248 mg を 15 ml のメタノールにとかしジアゾメタンのエーテル溶液を加え一夜放置 (Millon test (一)) 後, 溶媒を溜去し 10% deactivated 中性アルミナを用いてマクロマトにかけエーテル溶出部より非結晶性の O-methyllythranidine (29) 157 mg を得た。

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 3300 (br.), 1605, 1500 cm^{-1}

N.M.R. δ_{ppm} : 3.26 (1H, m, >CHOH), 3.76 (6H, s, OCH₃×2),
3.89 (1H, m, >CHOH), 4.69 (3H, br. s, -OH×2,
>NH×1), 6.75 ~ 7.39 (6H, arom.H)

O-Methyllythranidine (29) をベンゼンにとかし HCl ガスを通じれば沈澱を生ずる。これをエタノールより 2 度再結晶した。

m.p. 188 ~ 190° (dec.)

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 3300, 3100, 1610, 1520, 1500 cm^{-1}

N.M.R. δ_{ppm} : 3.75 (6H, s, $-\text{OCH}_3 \times 2$), 6.71 ~ 7.60 (6H, arom. H), 7.34 (6H, s, benzene)

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{C}_6\text{H}_6 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

計算値 C, 68.20; H, 8.15; N, 2.41

実験値 C, 68.07; H, 8.32; N, 2.60

一方 lythranidine (24) 513 mg を 30 ml メタノール中ジアゾメタンのエーテル溶液を加え 2 日放置した後溶媒を溜去し、中性アルミナを用いクロマトにかけベンゼン—クロロホルム (1 : 1) 溶出部より 251 mg の非結晶性の O,N-dimethyllythranidine (28) を得た。これをもう一度中性アルミナクロマトにかけ 5% メタノール—エーテル溶出部より結晶性の O,N-dimethyllythranidine (28) を得た。これを酢エス—イソプロピルエーテルより 3 度再結晶して得た結晶は O-methyldeacetyllythramine (27) を LiAlH_4 で還元して得たものと I.R., TLC (アルミナ 10% MeOH- CHCl_3), 及び混融により同定した。

◎ O-Methyllythranidine (29) の KMnO_4 酸化

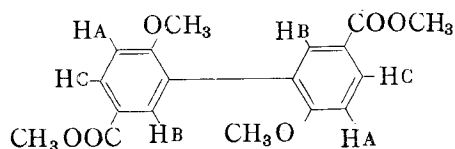
O-Methyllythranidine (29) 1.0 g を 2.5% Na_2CO_3 20 ml に suspend し少量のアセトンを加えた後、4 g の KMnO_4 を徐々に加え (6 時間を要す) た後室温で一夜攪拌。生じた沈澱を溜去し、残渣は aq. Na_2CO_3 で 4 回温浸した。溜液と浸出液を合しエーテル抽出し水層を HCl 酸性としエーテル、続いて酢エス抽出を行ないエーテル層及び酢エス層から各々 260 mg の樹脂状の抽出物を得た。このものは共に主に Dragendorff 陽性物質の複雑は混合物だったので 2.5% Na_2CO_3 中更に酸化を行ない同様の後処理をして 283 mg の酸性部を得た。これを直ちにメタノール中ジアゾメタンのエーテル溶液を加えメチル化後中性アルミナでクロマトにかけベンゼ

ン溶出部より 59 mg の dimethyl-2,2'-dimethoxydiphenyl-5,5'-dicarboxylate (31) を得た。これをメタノールより 3 度再結晶した後 150° 1 mmHg で減圧蒸溜を行なった。このものは IR, NMR 及び混融試験で標準品と同一した。

m. p. 172 ~ 175°

I. R. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1715, 1670 (sh.), 1510, 1495 cm^{-1}

N. M. R. δ_{ppm} : 3.81 (6H, s, $-\text{OCH}_3 \times 2$), 3.87 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$)
 6.97 (2H, d, $J=8.5 \text{ cps, HA}$), 7.91 (2H, d, $J=2 \text{ cps, HB}$), 8.05 (2H, d. d, $J=8.52 \text{ cps, HC}$)



元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$

計算値 C, 65.44; H, 5.49

実験値 C, 65.78; H, 5.67

第二節

◎ O,N-Dimethyllythranidine (28) の Hofmann 分解

(Des-N-base (32) の生成)

O,N-Dimethyllythranidine 1.0 g を 20 ml のメタノールに溶かし CH_3I 10 ml を加えて 3.5 hr, 還流した後, 過剰の CH_3I 及びメタノールを溜去し減圧デシケータ中で一晚乾燥。これに無水 t-ブタノール 60 ml に金属カリウム 1.7 g を溶解した溶液 50 ml を加えて 11 hr 還元。反応終了後水を加えて減圧下 t-ブタノールを溜去し, さらに水を加えてクロロホ

ルム抽出し，水洗，乾燥後溶媒を溜去し油状物質 920 ml を得る。これを中性アルミナでクロマトにかけ 10% クロロホルム—エーテル溶出部より TLC (アルミナ, 5 drops of MeOH in 10 ml of CHCl₃) では単一スポットを与えるフラクション (649 mg) を得た。これをメタノール 100 ml に溶かし PtO₂ を触媒として水添し溶媒溜去し 651 mg の油状物質を得，続いて 100 ml のメタノール及び 10 ml の CH₃I を加え 3 hr 還流した後溶媒を溜去し減圧デシケータ中で一晚乾燥。この methiodide に無水 t-ブタノール 60 ml に金属カリウム 1.5 g を溶解した溶液 50 ml を加えて 11.5 hr 還流後水を加えて減圧下 t-ブタノールを溜去し更に水を加えて HCl 酸性としエーテル抽出。エーテル層を水洗，乾燥後溶媒を溜去し淡褐色の中性油状物質を得た (433 mg)。水層は NH₄OH でアルカリ性としクロロホルム抽出。水洗，乾燥後溶媒溜去して塩基性部 146 mg を得た。ここに得られた中性部をメタノール 50 ml にとかし PtO₂ を触媒として水添し 417 mg の油状物質を得，これを中性アルミナを用いクロマトにかけエーテル溶出部より白色結晶を得た。これをエーテル—ヘプタンより 2 度再結晶し 108 mg の des-N-base (32) を得た。

m.p. 133.5 ~ 135° [α]_D^{dioxane} -14° (C. 2.26)

I.R. ν_{\max}^{KBr} : 3400, 1610, 1505 cm⁻¹

U.V. $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$: 228 m μ (ϵ 4030)

N.M.R. δ_{ppm} : 2.72 (4H, t, J=7 cps, ph-CH₂-CH₂×2)
 3.69 (2H, m, =CHOH×2), 3.76 (6H, s, OCH₃×2), 6.82 ~ 7.28 (6H, arom.H)

元素分析 C₂₇H₃₈O₄

計算値 C, 76.02 ; H, 8.98

実験値 C, 75.74 ; H, 9.09

◎ Des-N-base (32) のクロム酸-ピリジンによる酸化

Des-N-base (32) 356 mg に 350 mg の無水CrO₃と 7 ml のピリジンより作った complex を加え 24 hr 放置後氷水に注ぎエーテル抽出し、エーテル層を 5% HCl, 続いて水で洗浄し乾燥後溶媒溜去し結晶性残渣 311 mg を得た。含水メタノールより結晶化し 245 mg (mp 103 ~ 110°) の diketone (33) を得た。母液を中性アルミナクロマトにかけ、エーテル溶出部より更に 8 mg の結晶を得た。計 253 mg の結晶を含水メタノールより 3 度再結晶した。

m. p. 116 ~ 118°

$[\alpha]_D^{25}$ ^{dioxane} ± 0°

I. R. $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 1705, 1605, 1500 cm^{-1}

N. M. R. δ_{ppm} : 2.32 (4H, t, J = 7 cps, -CH₂-CO-×2)

2.83 (8H, m, -CO-CH₂CH₂-ph×2), 3.74 (6H,

s, OCH₃×2), 6.79 ~ 7.20 (6H, arom. H)

M. S. M^+ $\frac{m}{e}$ 422

元素分析 C₂₇H₃₄O₄

計算値 C, 76.74; H, 8.11

実験値 C, 76.89; H, 8.20

◎ Diketone (33) のKMnO₄による酸化

Diketone (33) 85 mg を 10% Na₂CO₃ に suspend し KMnO₄ 700 mg を 3 回に分けて加え一夜攪拌した後 NaHSO₃ を加え透明な液とし、更に aq. Na₂CO₃ を加えエーテル抽出を行ない油状物質 50 mg を得た。このものは TLC (シリカ-3 drops of MeOH in 10 ml CHCl₃) で原料と一致し

た。水層はHCl 酸性とし酢エス抽出を行ない酸性部 2.2 mgを得た。これをジアゾメタンで直ちにメチル化し 5% Versamide カラムを用い 150℃で分析し以下のジカルボン酸のジメチルエステルを検出した。

| Name of original acid | Retention time (min.) |
|-----------------------|-----------------------|
| Adipic acid | 1.8 |
| Pimeric acid | 2.7 |
| Suberic acid | 4.3 |
| Azelaic acid | 7.0 |

又これを 10% SE-30 カラムを用い 230℃で分析し dimethyl-2,2'-dimethoxydiphenyl-5,5'-dicarboxylate (31) を検出した。
(retention time 4.7 min.)

第三節

◎ Lythramine (21) の脱水素及び脱水素生成物のKMnO₄酸化

Lythranine (21) 974 mgと 500 mgのパラジウム黒を乳ばちですり混ぜた後ガラス管に入れ予め 260℃に加熱した金属浴につけると約1分後に発泡し始める。その時アスピレータで減圧にしそのまま 260°で2時間放置後クロロホルム抽出を行ない褐色樹脂状物質 546 mgを得た。

この 220 mgをとり少量のジオキサンにとかし水を加え(樹脂状物質析出)た後に 2 gのKMnO₄を加え室温で一夜攪拌した後更に 40°で2時間攪拌した。反応終了後沈澱を濾過し沈澱を約 5 mlの 5% Na₂CO₃で3回温浸し、浸出液は濾取と合した後HCl 酸性として酢エス抽出を行ない酸性部として 66 mgの樹脂状物質を得、これを直ちにメタノール中ジアゾメタンでメチル化した後溶媒を溜去し常法により分液し中性部(43 mg)と塩基性部(2.5 mg)とに分離した。塩基性部から、熱時ヘキサンに不溶部を除けばヘキサン溶液より結晶を(m.p. 121~123)得た。このものはI.R. (KBr), マススペクトル及び混融により dimethyl dipicolinate (35) と一致した。

第四節

◎ O,N-Dimethyllythranidine(28)に対するPOCl₃の作用

1.09g のO,N-dimethyllythranidine(28)を10mlのピリジンに溶かし, 3mlのPOCl₃を加え4時間還流後氷水に注ぎNa₂CO₃アルカリ性としクロロホルム抽出し1.14gの非結晶性物質を得た。これを100mlのメタノールにとかし12% Pd-炭素600mgを加え水添し溶媒を溜去して1.01gの非結晶性物質を得た。これに中性アルミナクロマト2回, シリカゲルクロマト2回行ないTLC(シリカー3 drops of MeOH in 10ml CHCl₃)で単一スポットを与える非結晶性のジクロル体(41)34mg, 及び結晶性のモノクロル体(40), 1.89g(m.p. 156-163°)を得た。これをエタノールより3回再結晶した。

m. p. 168.5~170° Beilstein test: positive.

I. R. $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 1605, 1500 cm^{-1}

N. M. R. δ ppm: 2.33 (3H, s, >N-CH₃), 3.76 (6H, s, -OCH₃

×2), 4.22 (1H, m, >CHCl), 6.80~7.27 (6H, arom.H)

M. S. $M^+_{m/e}$ 455:457 (3:1)

元素分析 C_{2.8}H_{3.3}NO₂Cl

計算値 C, 73.74; H, 8.40; N, 3.07; Cl, 7.78

実験値 C, 73.90; H, 8.67; N, 2.81; Cl, 7.97

◎ モノクロル体(40)の還元的脱ハロゲン化

150mgのモノクロル体(40)を20mlのi-プロピルアルコールにとかし金属ナトリウム2.0gを小片として加え, これがとけるまで50~80°に加温(20分)した後1時間還流した。これに水を加え減圧下i-プロピルアルコールを溜去し水を加えてエーテル抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を溜去し160mgの非結晶性物質を得た。これにエタノールを加えるとbisdesoxy-O,N-dimethyllythrandine(42)の結晶を得た。(70mg, m.p. 117~120°) これ

をクロロホルム-エタノールより2度再結晶した。

m. p. 127-129°

I. R. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1605 · 1500 cm^{-1}

U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 287 $\text{m}\mu$ (ϵ 3820)

N. M. R. δ ppm : 2.34 (3H, s, >NCH_3), 2.68 (6H, m, $\text{>CH}\cdot\text{N}-\text{CH}<$
ph- $\text{CH}_2 \times 2$), 3.76 (6H, $\text{OCH}_3 \times 2$) 6.80~7.25 (6H,
arom. H)

O. R. D. (C=0.012 in dioxane) : $[\phi]_{400} - 800$

$[\phi]_{302} - 2600$ (tr.), $[\phi]_{275} + 300$, $[\phi]_{237} + 12000$
(pk), $[\phi]_{220.5} - 163000$ (tr.)

C. D. (C=0.012 in dioxane) : $[\theta]_{305} 0$, $[\theta]_{290} - 3800$,

$[\theta]_{255} 0$, $[\theta]_{227} + 99000$,

$[\theta]_{221.5} 0$

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_2$

計算値 C, 79.76; H, 9.32; N, 3.32

実験値 C, 79.49; H, 9.60; N 3.24

◎ ジクロル体(41)の還元的脱ハロゲン化

34mgのジクロル体(41)を5mlのn-プロピルアルコールにとかし
600mgの金属ナトリウムを小片にして加え100℃に1時間加熱した。これ
に水を加え減圧下n-プロピルアルコールを溜去した後更に水を加えてエーテ
ル抽出、水洗、乾燥後溶媒を溜去し23mgの非結晶性物質を得た。これにメタ
ノール-酢酸エチルを加えモノクロル体(40)より得た bisdesoxy-O, N
-dimethyllythranidine(42)の結晶を種として器壁をこすると結晶化、
13mgの bisdesoxy-O, N-dimethyllythranidine(42)を得た。

第五節

◎ Amidoacetal (43)

580mgのO-Methyllythranidine (29)を20mℓのオルトギ酸エチルに
 とかし、これに30mgのTsOHを加え加熱還流すること6時間後、約100
 mℓのベンゼンを加えaq. NH₄OHで2度、次に水洗し乾燥、溶媒溜去し結晶
 の混在する油状物質492mgを得た。この油状部をエタノールで洗い取り、残っ
 た結晶をエタノールより再結晶し255mgのamidoacetal(43)mp. 227~
 229°を得た。母液より更に79mgの結晶を得、計334mgをクロロホルム-エ
 タノールより2度再結晶した。

m. p. 227.5~229.5°

$[\alpha]_D^{CHCl_3} -12.25^\circ (C, 0.85)$

I.R. $\nu_{max}^{KBr} : 1610, 1580, 1500 cm^{-1}$

N.M.K. $\delta ppm : 3.79 (3H, s, -OCH_3), 3.82 (3H, s, -OCH_3)$

$3.88 (2H, m, >CH-O-\times 2), 5.26 (1H, s, \overset{O}{\parallel}CH-N)$

$6.76 \sim 7.95 (6H, arom.H)$

O.R.D. (C=0.039~0.013 in dioxane) : $[\phi]_{325} -4000$

$[\phi]_{310} -4900, [\phi]_{291} +1200 (pk.), [\phi]_{277} -9800$

$(tr.), [\phi]_{243} +15600 (pk.), [\phi]_{2235} -288000 (tr.)$

C.D. (C=0.039~0.013 in dioxane) : $[\theta]_{310} 0,$

$[\theta]_{3015} -3800, [\theta]_{2935} 0, [\theta]_{284} +6700$

$[\theta]_{265} 0, [\theta]_{231} +137000, [\theta]_{2245} 0$

$[\theta]_{2165} -229000, [\theta]_{210} -143000$

元素分析 C₂₈H₃₅NO₄

計算値 C, 74.80; H, 7.85; N, 3.12

実験値 C, 74.81; H, 7.56; N, 3.12

◎ Amidoacetal (44)

Lythranidine (24) の酢酸塩 500mg を 20ml の オルトギ酸エチルにと
かし, TsOH 30mg を加え 1 時間 30 分加熱還流後, ベンゼンを加え,
aq. Na₂CO₃ で洗い, 続いて水洗, 乾燥後溶媒溜去し 510mg の油状物質を得
た。これをアルミナクロマトにかけエーテル溶出部より 78mg の
amidoacetal (44), m. p. 262-264°C を得た。これをメタノール-ベ
ンゼンより 2 度再結晶した。

m. p. 262~264°

I. R. ν_{\max}^{KBr} : 3350, 1615, 1580, 1500 cm^{-1}

N. M. R. δ ppm : 3.88 (3H, s, -OCH₃), 3.89 (2H, m, >CH-O×2)

5.29 (1H, s, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{>CH-N}$), 6.77~8.17 (6H, arom. H)

元素分析 C₂₇H₃₃NO₄

計算値 C, 74.46; H, 7.64; N, 3.22

実験値 C, 74.16; H, 7.66; N, 3.12

第六節

◎ O-Methyldeacetyllythramine (27) のクロム酸酸化

無水クロム酸 1g とピリジン 10ml より作ったコンプレックスに
O-methyldeacetyllythramine (27) 1.0g を加え一夜攪拌後反応液を氷水
に注ぎ, aq. Na₂CO₃ でアルカリ性としクロロホルムで抽出, 水洗乾燥後溶媒
を溜去し粉末状結晶 0.8g を得た。これを少量のクロロホルムに溶かし約 10
倍量のエタノールを加えてクロロホルムを大部分溜去した後冷却すると結晶析
出。収量 640mg。

m. p. 245~247°

I. R. ν_{\max}^{KBr} : 1705, 1605, 1505, 1495 cm^{-1}

N. M. R. δ ppm (at 100Mc) : 3.69 (3H, s, OCH₃), 3.72

(3H, s, OCH₃), 3.33, 4.27 (each 1H, AB type J=8 cps)

6.64~7.26 (6H, arom.H)

Mass: $M^+ m/e$ 449

元素分析 $C_{28}H_{35}NO_4$

計算値 C, 74.80; H, 7.85; N, 3.12

実験値 C, 74.92; H, 8.10; N, 2.94

◎ ケトン体(48)の重水素化

140mgのケトン体(48)を15mlのメタノール- d_1 に金属ナトリウム
100mgをとかした溶液に加え、これに重水1mlを加え4時間還流後、不溶
物を濾去し重水を加え放置すれば結晶析出。これを濾取しメタノール-水混液
で洗い57mgの重水素化物を得た。

m.p. 247~249°

I.R. ν_{\max}^{KBr} : 1700, 1605, 1500 cm^{-1}

N.M.R. δ ppm: 3.70 (3H, s, $-OCH_3$), 3.74 (3H, s, OCH_3)

3.38, 4.36 (each 1H, AB type $J=8.5$ cps)

6.71~7.33 (6H, arom.H)

Mass: $M^+ m/e$ 453

第七節

◎ 3-ヨードアニスアルデヒド

アニスアルデヒド(17.15g)を35mlの酢酸にとかしモノクロルヨード
24.0gを加え120°~140°Cで3時間反応。冷後NaOHアルカリ性としクロロ
ホルム抽出を行ない、クロロホルム層をハイポ溶液、続いて水で洗い乾燥後溶
媒を溜去して得た結晶性残留物をエタノールより再結晶し12.75gの3-ヨード
アニスアルデヒド(52)(m.p. 102~104°C)を得た。これをメタノール
より2度再結晶し分析用サンプルとした。

m.p. 104~106°

I.R. $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 1665, 1590, 1485 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{I}$

計算値 C, 36.67; H, 2.69

実験値 C, 36.54; H, 2.66

◎ 3-ヨードアニスアルデヒド(52)のUllmann反応—(53)の合成

3-ヨードアニスアルデヒド(52)2gを2gの銅粉と乳鉢中でよく混合しガラス管につめ210°~220°の油浴中で4時間加熱後ベンゼン抽出する。ベンゼン層はaq. Na_2CO_3 で洗った後水洗, 乾燥して溶媒を溜去して得た残留物にエタノールを加えると133mgの(53)を得た。この母液をシリカゲルクロマトにかけ更に320mgの(53)を得た。(m. p. 128~131°C), 元素分析サンプルは更に0.2mmHg, 140°Cで蒸溜して得た。

m. p. 134~136°

I.R. $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 1690, 1600, 1500 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$

計算値 C, 71.10; H, 5.22

実験値 C, 70.92; H, 5.27

◎ (53)のマロン酸との縮合反応及びメチル化—(55)の合成

160mgの(53)を0.8mℓのピリジンに加えた溶液に5滴のピペリジン, 300mgのマロン酸を加え70~80°で30分間, 100°±5°で2時間加熱後水を加え, HCl酸性として生じた沈澱を沷取, 水洗後乾燥し200mgの粉末状物質を得た。これを30mℓの無水メタノールにsuspendし, conc. H_2SO_4 5滴を加え9時間半加熱還流した後水を加え減圧下メタノールを溜去し, Na_2CO_3 アルカリ性としてベンゼン抽出, 水洗乾燥後溶媒を溜去して得た残留物にメタノールを滴下すると結晶化。125mgの(55)m. p. 147-150°

を得た。これをクロロホルム-メタノールで2度再結晶した。

m.p. 156~158°

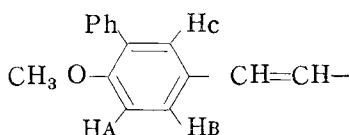
I.R. $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 1705, 1635, 1600, 1500 cm^{-1}

N.M.R. δ ppm : 3.38 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.39 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$)
 6.32, 7.19 (each 2H, AB type, $J=16$ cps, $\text{H} \text{>C=C<H} \times 2$)
 6.97 (2H, d, $J=8.5$ cps, $\text{H}_A \times 2$), 7.40~7.62 (4H, ($\text{H}_B + \text{H}_C$) $\times 2$)

元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$

計算値 C, 69.10; H, 5.80

実験値 C, 68.92; H, 5.91



◎ (52) のマロン酸との縮合反応 — (54a) の合成

26.6gの(52)を50mlのピリジンと4mlのピペリジンの混液にとかし25.0gのマロン酸を加え1時間60℃に保った後2時間30分100°±5℃で加熱する。反応終了後HCl酸性とすると白色結晶析出する。これを濾取後水層を酢エス抽出し水洗, 乾燥後溶媒溜去して得た残留物をメタノールより再結晶し, 先に得た結晶と合わせ28.2gの(54a)を得た。これをメタノールより2度再結晶した。

m.p. 235~238°

I.R. ν_{\max}^{KBr} : 1685 (sh.), 1670, 1620, 1595, 1495 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_3\text{I}$

計算値 C, 39.50; H, 2.98

実験値 C, 39.56; H, 3.05

◎ (54a) のメテル化

12.8gの(54a)を350mlのメタノールにとかし4mlのconc. H_2SO_4 を加え3時間加熱還流し, 冷後水を加えて減圧下メタノールを溜去し残部の水

層を酢エスで抽出する。酢エス層を aq. Na₂CO₃ で洗い次に水洗し、乾燥後溶媒を溜去し 13.1g の粗結晶を得た。m. p. 111° ~ 112° C。これをメタノールより 2 度再結晶した。

m. p. 117 ~ 119°

I. R. ν_{\max}^{KBr} : 1710 (sh.), 1695, 1630, 1590, 1490 cm^{-1}

元素分析 C₁₁H₁₁O₃I

計算値 C, 41.53; H, 3.49

実験値 C, 41.65; H, 3.58

◎ (54b) の Ullmann 反応 — (55) の合成

7.96g の (54b) と 15.0g の銅粉を乳鉢中でよくかきまぜた後反応容器にうつし 210° ± 5°C で 4 時間加熱。冷後反応物をベンゼンで抽出し 5.23g の (55) の粗結晶を得た。これをクロロホルム-メタノールから再結晶し 3.71g の (55) を得た。このものは (53) から得られたものと同定された。

◎ (55) の接触還元

990mg の (55) を 100ml の酢エスにとかし、スパーテル-ぱいの PtO₂ を加えオートクレーヴ中水素ガスを導入し 20 気圧とし、振とうしながら室温から徐々に温度を上げ 50 分で 120°C となったところで反応を中止する。触媒を溜去し酢エスを溜去して得た残留物をメタノールより再結晶し 727mg の (56), m. p. 45 ~ 49°, を得た。これを含水アルコールより 2 度再結晶した。

m. p. 50.5 ~ 53°

I. R. $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 1725, 1610, 1500 cm^{-1}

元素分析 C₂₂H₂₆O₆

計算値 C, 68.38; H, 6.78

実験値 C, 68.41; H, 7.01

◎ (56)のLiAlH₄による還元

660mgの(56)を15mlの無水テトラヒドロフランにとかした溶液に660mgのLiAlH₄を氷冷下に加え室温で5時間攪拌後、少量の水を少しずつ加え、未反応のLiAlH₄を分解する。これに更にHClを加え酸性とし減圧下テトラヒドロフランを溜去後水を加え約120mlとし酢エス抽出、水洗、乾燥後溶媒を溜去しガスクロ(QF-1, Column temp. 220°C)で単一ピークを与える非結晶性のジオール(57)を得た。(収量650mg)。

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 3600, 3400, 1605, 1500 cm^{-1}

N.M.R. δ ppm : 1.75 (2H, s, OH×2), 1.88 (4H, broad quintet, J=7 cps, -CH₂ CH₂ · CH₂ OH×2), 2.69 (4H, broad triplat J=8 cps, ph-CH₂ CH₂ -×2) 3.67 (4H, t, J=6 cps, -CH₂ CH₂ OH×2), 3.73 (6H, s, OCH₃), 6.79~7.27 (6H, arom·H)

◎ ジオール(57)のクロル化

2.1gのジオール(57)を20mlのピリジンにとかし6mlのPOCl₃を加え一夜放置後氷水に注ぎHCl酸性としてエーテル抽出、水洗、乾燥して溶媒を溜去すればガスクロ(QF-1, Column temp. 220°C)で単一ピーク, TLC(アルミナ1%MeOH-CHCl₃)で単一スポットを与える非結晶性のジクロル体(58)を得た(1.20g)。

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 1610, 1505 cm^{-1}

N.M.R. δ ppm : 2.08 (4H, broad quintet, J=7cps -CH₂ CH₂ - CH₂ Cl×2), 2.77 (4H, broad triplet, J=7.5 cps, ph-CH₂ CH₂ CH₂ -×2), 3.56 (4H, t, J=6.5 cps, -CH₂ CH₂ Cl×2), 3.74 (6H, s, OCH₃×2), 6.71~7.24 (6H, arom·H)

◎ ピリジン体 (59)

液安約 900ml にスパーテルに一かきの Fe_2O_3 を加え激しく攪拌しながら 2.3g の金属カリウムを小片として加え青色が完全に消えてから 20ml の無水テトラヒドロフランに 2.2g (15 mole eq.) の 2,6-lutidine を滴下しアンモニアの沸点で 1 時間激しく攪拌する。これに 510mg の (58) を 30ml の無水テトラヒドロフランにとかした溶液を激しく攪拌しながら 1 時間 50 分で滴下した後徐々に室温にもどし液安を蒸発させた後水を加え塩化メチレンで抽出し、水洗、乾燥して溶媒溜去。この非結晶性の残留物をシリカゲルクロマトにかけ、塩化メチレン溶出部より 146mg のピリジン体 (59) m. p. 145 ~ 150° を得た。これをアセトン-ヘキサンより 2 度再結晶した。

m. p. 154.5 ~ 156.5°

I. R. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1605, 1585, 1570, 1500 cm^{-1}

N. M. R. δ ppm : 1.71 (8H, broad, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\times 2$), 2.69

(8H, ph- $\text{CH}_2-\text{CH}_2 \times 2$, py- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\times 2$) 3.73 (6H, s,

$\text{OCH}_3 \times 2$); 6.75 ~ 7.73 (9H, arom. H)

Mass : M^+ : m/e 401

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}$

計算値 C, 80.76; H, 7.78; N, 3.49

実験値 C, 80.55; H, 7.88; N, 3.37

◎ Bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine (42) のパラジウム黒による脱水素

200mg の bisdesoxy-O,N-dimethyllythranidine (42) をアセトンにとかし 1.8g のパラジウム黒に吸着させ、これをガラス管に入れ 300°C の空気浴中 1mmHg の減圧下で 2 時間加熱すると 191mg の油状物質が蒸留されてくる。これをシリカゲルクロマトにかけ塩化メチレン溶出部より結晶を得た。これをアセトン-ヘキサンより再結晶し 27mg の結晶 (m. p. 149 - 152°)

を得た。更にアセトン-ヘキサンより2度再結晶することにより m. p. 152-153° となった。このものは I. R. (KBr) . T. L. C. (シリカー 3 drops of acetone in 10ml CHCl₃), ガスクロ (QF-1, Column temp. 230°), マススペクトル及び混融によりピリジン体 (59) と比較同定した。

第八節

◎ピリジン体 (59) の接触還元

6.9mg のピリジン体 (59) を 8ml のメタノールにとかし少量の Raney-Ni 及び少量の PtO₂ を加え水素気流中常温常圧で攪拌する。反応液はガスクロ (QF-1, 230°) で check し原料が全く認められなくなったところで終点 (27時間後) とする。反応終了後触媒を濾去し溶媒を溜去すれば hexahydro 体 (62) m. p. 147~149° を定量的に得た。これを塩化メチレン-メタノールより2度再結晶した。

m. p. 147~149°

I. R. $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 3600, 1610, 1500 cm^{-1}

元素分析 C₂₇H₃₇NO₂

計算値 C, 79.56; H, 9.15; N, 3.44

実験値 C, 79.36; H, 9.06; N, 3.65

◎ Hexahydro 体 (62) の N-メチル化

4.7mg の hexahydro 体 (62) を 35% HCHO-HCOOH (1:1) 2ml にとかし 100° で 6 時間加熱後氷水に注ぎ, NH₄ OH でアルカリ性としてエーテル抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を溜去して得た残留物にメタノールを加えると結晶化これを濾取し 3.1mg の N-メチル体 (63) m. p. 132-135° を得た。これをメタノール-クロロホルムより3度再結晶した。

m. p. 133~135°

I. R. ν_{\max}^{KBr} : 1610, 1500 cm^{-1}

N.M.R. δ ppm : 1.93 (3H, s, N-CH₃), 2.30 (2H, br.m, -CH-
N-CH-), 2.62 (4H, br.m, ph-CH₂-×2)
3.73 (6H, s, OCH₃×2), 6.77~7.20 (6H,
arom. H)

元素分析 C₂₈H₃₉NO₂

計算値 C, 79.76; H, 9.32; N, 3.32

実験値 C, 80.04; H, 9.40; N, 3.52

第六章に関する実験

◎ Lythramine 塩酸塩のブロム化

Lythramine 塩酸塩, 300mgを15mlの塩化メチレンにとかした溶液に
ブロムの塩化メチレン溶液を黄褐色が持続するまで滴下後10分間攪拌した。
反応液をハイポ, dil.NH₄OH, で洗い, 水洗, 乾燥後塩化メチレンを溜去し
て得た残渣を直ちにベンゼンにとかし臭化水素がスを通じ生じた白沈をエタノ
ールより再結晶した。エタノールの稀薄溶液から生じた柱状結晶をX線解析用
サンプルとした。

残部はエタノール-ベンゼンから再結晶した。このものはNMR より1分子の
ベンゼンを含んでいることが確認された。

m.p. 189~191° (decomp.)

元素分析 C₂₈H₃₆NO₅Br·HBr·C₆H₆

計算値 C, 57.88; H, 6.15; N, 1.98

実験値 C, 57.84; H, 6.55; N, 2.19

第七章に関する実験

◎ トレサ-の投与と lythranidine の分離

屋外で栽培したミソハギ(1969年9月)に木綿糸を用い0.1mCiの
[U-¹⁴C]-L-tyrosine (Sp.act.198mCi/mM)を投与した。一週間

栽培した後，ミソハギ全草（24.069g）から常法処理により107mgの粗塩基部を得た。これを直ちに5%メタノール性炭酸カリ50mlと室温で攪拌し lythranine をすべて lythranidine に導いた後，Buffer分離により 95mgのlythranidine 部を得た。更にこれを preparative T.L.C.（アルミナー12%MeOH-CH₂Cl₂）を用いて分離しT.L.C.で単一スポットを与える10mgのradioactive lythranidine(total activity, 1.0×10^{-6} mCi)を得た。従って tyrosineの総 lythranidine 部への移行は0.001%である。[U-¹⁴C]-L-lysine(Sp.act.190.8, 0.1mCi 投与)についても全く同様の操作を行ないミソハギ全草（23.602g）から 16mgのradioactive lythranidine(total activity, 1.0×10^{-6} mCi)を得た。従って lysineは0.001% lythranidine 部へ移行している。

引 用 文 献

- 1) R.N.Blomster,A.E.Schwarting,&J.M.Bobbitt,Lloydia,
27, 15 (1964)
- 2) B.Douglas,J.L.Kirkpatrick,R.F.Raffauf,O.Ribeiro,
&J.A.Weisbach,Lloydia 27, 25 (1964)
- 3) Gougeon & Laumonier,J.pharm.chim 17, 397 (1918)
- 4) J.P.Ferris,J.Org.chem.27, 2985 (1962)
- 5) H.Appel,A.Rother,&A.E.Schwarting,Lloydia,28, 84
(1965)
- 6) A.Rother,H.Appel,J.M.Kiely,A.E.Schwarting,&J.M.
Bobbitt,Lloydia 28, 90 (1965)
- 7) J.P.Ferris,C.B.Boyce,&R.C.Briner,Tetrahedron
Letters,3641 (1966)
- 8) J.P.Ferris,R.C.Briner,C.B.Boyce,&M.J.Wolf,
Tetrahedron Letters,5125 (1966)
- 9) H.Appel & H.Achenbach,Tetrahedron Letters,5789
(1966)
- 10) D.E.Zacharias,G.A.Jeffrey,B.Douglas,J.A.Weisbach,
J.L.Kirkpatrick,J.P.Ferris,C.B.Boyce,&R.C.Briner,
Experientia,21, 247 (1965)
- 11) J.A.Hamilton & L.K.Steinrauf,Tetrahedron Letters,
5121 (1966)
- 12) S.C.Chu,G.A.Jeffery,B.Douglas,J.L.Kirkpatrick,&
J.A.Weisbach,Chem.& Ind.1795 (1966)
- 13) J.P.Ferris,J.Org.Chem.28, 817 (1963)

- 14) 藤田, 別所, 富士, 第 2 3 回薬学大会講演要旨集 P 133 (1966)
- 15) H. Corrodi u. E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta* 39, 889
(1956)
- 16) Z. Eckstein & T. Urbansky, "Advances in Heterocyclic
Chemistry," Vol. 2, ed. by A. R. Katritzky, Academic Press
New York & London, 1963, P. 311
- 17) R. C. Cookson & T. A. Crabb, *Tetrahedron*, 24, 2385
(1968)
- 18) 藤田, 富士, 別所, 角, 中村, 第 1 1 回天然有機化合物討論会講演要旨
集 P 1 (1967)
- 19) E. Fujita, K. Fuji, K. Bessho, A. Sumi, & S. Nakamura,
Tetrahedron Letters, 4595 (1967)
- 20) H. F. B. Hirschmann & M. A. Daus, *J. Biol. Chem.* 178, 751
(1949)
- 21) E. Fujita, K. Fuji & K. Tanaka, *Tetrahedron Letters*,
5905 (1968)
- 22) R. P. Linstead, W. E. Doering, S. B. Davis, P. Levine, & R. R.
Whestone, *J. Am. Chem. Soc.* 64, 1985 (1942)
- 23) T. M. Moynehan, K. Schofield, R. A. Y. Jones, & A. R. Katritzky
J. Chem. Soc. 2637 (1962)
- 24) K. Schofield & R. J. Wells, *Aust. J. Chem.* 18, 1423 (1965)
- 25) T. A. Crabb & R. F. Newton, *Tetrahedron* 24, 1997 (1968)
- 26) H. P. Hamlow, S. Okuda, & N. Nakagawa, *Tetrahedron Letters*
2553 (1964)
- 27) F. Bohlmann, D. Schumann, & H. Schulz, *ibid*, 173 (1965)
- 28) F. Bohlmann, D. Schumann, & C. Arndt, *ibid*, 2705 (1965)
- 29) H. Booth & J. H. Little, *Tetrahedron*, 23, 291 (1967)

- 30) J. B. Lambert, R. G. Keske, R. E. Carhart, & A. P. Jovanovich, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3761 (1967)
- 31) M. Tsuda & Y. Kawazoe, *Chem. Pharm. Bull.* 16, 702 (1968)
- 32) J. C. N. Ma & E. W. Warnhoff, *Can. J. Chem.* 43, 1849 (1965)
- 33) K. Mislow, M. A. W. Glass, R. E. O'Brien, P. Rutkin, D. H. Steinberg, J. Weiss & C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 1455 (1962)
- 34) K. Mislow, E. Bunnenberg, R. Records, K. Wellman, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1342 (1963)
- 35) H. Auda, H. R. Juneja, E. J. Eisenbraun, G. R. Waller, W. R. Kays, & H. H. Appel, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 2476 (1967)
- 36) H. R. Schiitte u. J. Lehfeld, *Arch. Pharm.* 298, 461 (1965)
- 37) E. Leete, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2509 (1964)
- 38) E. Leete & K. N. Juneau, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5614 (1969)
- 39) E. Leete, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 1697 (1969)
- 40) R. N. Gupta & I. D. Spenser, *Can. J. Chem.* 45, 1275 (1967)
- 41) A. Rother & A. E. Schwrtling, *Chem. Cnmm.* 1411 (1969)