薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
101 (8) 663—687 (1981)

抗腫瘍性ベンゾ[c]フェナンスリジン・アルカロイドの化学

石井 永, 石川 勉

千葉大学薬学部, 〒260 千葉市弥生町 1—33

Chemistry of Benzo[c]phenanthridine Alkaloids having Antineoplastic Activity

HISASHI ISHII and TSUTOMU ISHIKAWA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, 1-33, Yayoi-cho, Chiba, 260, Japan

This review involves the recent progress of “The Chemistry of Benzo[c]phenanthridine Alkaloids” developed in our laboratory.

Structural establishment of naturally occurring four new amides, arnottianamide, isoarnottianamide, integriamide, and iwamide, was performed by deriving from chele-rythrine, nitidine, avicine, and decarine, respectively, by using the Baeyer-Villiger type oxidation of an immonium group, developed in our group.

The fully aromatized O₅-benzo[c]phenanthridine alkaloids, chelirubine, chelilutine, sanguilutine, and sanguirubine, were synthesized by photo-cyclization of an enamide or by the revised Robinson method. In general, this revised method is also applicable to the synthesis of the 8,9-oxygenated O₄-bases, for example nitidine was prepared by this method in 40% total yield.

The induced shift of ¹H-NMR signals of oxybases is discussed.

Keywords—Baeyer-Villiger type oxidation of an immonium group; N-alkylation; structural establishment; revised Robinson method; arnottianamide; isoarnottianamide; integriamide; iwamide; chelirubine; chelilutine; sanguilutine; sanguirubine; bocconoline; induced shifts of oxybases; Eu(dpm)₃

1. はじめに

1839年, Probst¹⁾ はケシ科 (Papaveraceae) に属する植物である *Chelidonium majus* L. にアルカロイドが存在することを報告した. この報告こそがベンゾ [c] フェナンスリジン・アルカロイドの化学²⁾ の嚆矢と云える. このように, この系のアルカロイド研究の歴史は意外と古い. しかしながら, その後の発展は 1920 年前後に行なわれた chelidonine²⁾ (1), chelerythrine²⁾ (2), sanguinarine²⁾ (3) を中心とする構造研究以外何等見るべきものがなかったと云っても過言ではない. 世界的に, この系のアルカロイド研究が行なわれなかった理由としては, i). この系のアルカロイドを含有する植物の分布がケシ科およびミカン科 (Rutaceae) に属する植物の中の極く限られた属 (genus) に限られていたこと, ii). 当時知られていたこの系に属するアルカロイドの種類が非常に少なかったため, 化学的に大きな発展があるとは考え難かったこと, iii). さらに, この系に属するアルカロイドの大部分が完全に芳香化している融合環のみから成り立つため, 化学的に分解する研究法が行なえなかったこと, iv). 最後に, 本型のアルカロイドについて注目すべき生理作用が見出されていなかったこと等によるものと思われる.

ところが, 1971 年に至り, Wall ら³⁾ は, ミカン科植物 *Fagara macrophylla* (Oliv.) ENGL. に含有され, 実験腫瘍 L 1210 に顕著な作用を示す物質が既知の nitidine (4) であることを示した. さらに, 1972 年には, Farnsworth ら⁴⁾ により他のミカン科植物である *F. zanthoxyloides* LAM. の新フェノール性アルカロイドである fagar-nine (5) が, 別の実験腫瘍である P 388 に有効であることを示した. この 2 種のアルカロイドがいずれもベン

* 本総説は, 昭和 54 年度宮田学術賞業績を中心に記載したものである.

ゾ[c]フェナンスリジン型アルカロイドであったことから、本型のアルカロイドは世界の研究者の注目を浴びることとなり、ひいてはこのアルカロイドに関する化学もまた飛躍的に進歩を遂げるに至ったものである。著者らの一人石井は、大学院時代 (1956—1961 年) に恩師富田教授の指導の下に、ミカン科植物のアルカロイドの研究に着手していた。その後、この系の研究を中断していたが、1968 年に米国より返還された小笠原諸島の薬学資源調査団の一員に組入れられるという幸運を得て、小笠原諸島の固有種である 2, 3 のミカン科植物を入手することが出来た。このような事情でミカン科アルカロイドの研究を再開したのであるが、一方において、この時期が前述の Wall や Farnsworth らがベンゾ[c]フェナンスリジン型アルカロイドの抗腫瘍性を発見する直前であったことは誠に幸運であったと考えられる。以下、千葉大学における著者らの研究を中心に、1970 年以降のこの型のアルカロイド化学の発展をまとめてみたい。

2. ベンゾ[c]フェナンスリジン・アルカロイドの分類

ベンゾ[c]フェナンスリジン・アルカロイドは大きく分類すると、完全に芳香化しているものと母核の一部に脂環部分を持つものとに分類することが出来る。一般に C₈ 位に側鎖 [ex). acetyl] を持つ N-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[c]フェナンスリジン核を持つアルカロイドが知られているが、これらは完全に芳香化されたアルカロイドが N-メチル化された第 4 級型アルカロイド [ex). chelerythrine (2)] より植物体内で二次的に生成した

TABLE I. Classification of Benzo[c]phenanthridine Alkaloids

A. Fully aromatized alkaloids

A-a) O₄-Bases

i) 7, 8-Oxygenated type (Papaveraceae and Rutaceae) ex).

Chelerythrine (2) : R = Me
Sanguinarine (3) : 2R = CH₂

ii) 8, 9-Oxygenated type (Rutaceae) ex).

Nitidine (4) : R₁ + R₂ = CH₂
Fagaronine (5) : R₁ = H, R₂ = Me

A-b) O₅ or O₆-Bases (Papaveraceae) ex).

Chelirubine (6) : 2R₁ = 2R₂ = CH₂, R = H
Chelilutine (7) : R₁ = Me, 2R₂ = CH₂, R = H
Sanguirubine (8) : 2R₁ = CH₂, R₂ = Me, R = H
Sanguilutine (9) : R₁ = R₂ = Me, R = H
Macarpine (10) : 2R₁ = 2R₂ = CH₂, R = OMe

B. Partially hydrogenated alkaloids (Papaveraceae) ex).

Chelidonium

ものと考えられるため、分類上は後者の完全に芳香化したアルカロイドに入れることが出来る。

2-1 構造からの分類 既知のベンゾ[c]フェナンスリジン型アルカロイドをそれらが分子内に持つ酸素官能基の数やその位置から分類すると Table I に示す通りになる。この群のすべてのアルカロイドは 2, 3 位に酸素官能基を有する。この分類の中で、抗腫瘍性を示すと報告されているアルカロイドはすべて芳香化したベンゾ[c]フェナンスリジン骨格に属し、しかも A 環上の 8, 9 位に 2 ケの酸素官能基を持つ第 4 級型塩基 (A-a-ii) に属している。この型 (A-a-ii) のアルカロイドはすべてミカン科植物からのみ得られており、しかも 1 例を除いて、すべてサンショウ属 [*Xanthoxylum* (イヌザンショウ属: *Fagara* を含む)] 植物からであることは注目値する。

一方、同じ完全に芳香化したベンゾ[c]フェナンスリジン骨格上に 4 ケの酸素官能基を持つが、上記の群 (A-a-ii) とは A 環上の 2 ケの酸素配置が 7, 8 位である点だけが異なっている一群 (A-a-i) が存在するが、この群のアルカロイドを含有する植物はミカン科およびケシ科の両科である点が特徴である。

また、ベンゾ[c]フェナンスリジン骨格のうち、B, C 環が部分的に還元されたアルカロイド群も知られている。この型のアルカロイドは、現在のところ、ケシ科からのみ得られており、A 環上の 2 ケの酸素官能基の配置は 7, 8 位型である。

さらに、ケシ科植物からは、完全に芳香化したベンゾ[c]フェナンスリジン骨格を持ち、5 ないし 6 ケの酸素官能基を持つ一群 (A-b) が単離されている。これらはいずれも 3 ケの酸素官能基を A 環上に持つが、その配置は 7, 8 位および 10 位であり、8, 9 位型のアルカロイドは現在のところ知られていない。

2-2 植物の属する科とそのアルカロイドの構造的特徴 2-1 ではベンゾ[c]フェナンスリジン・アルカロイドの構造上の分類に従った分類をしたが、いま視点を変えて、起源植物から含有されるアルカロイドの構造的特徴を視察すると、i). ケシ科植物には、完全に芳香化したアルカロイド以外に B, C 環が部分的に還元されたアルカロイドが含まれる。さらに、ii). ケシ科植物からは完全に芳香化した骨格上に酸素官能基を 4 ケ以上 (5—6 ケ) 有する特異なアルカロイドが単離されている。iii). ケシ科植物から単離されたアルカロイドは他の構造上の特徴とはかかわりなく、すべて A 環上の 7, 8 位に酸素官能基を有していて、8, 9 位型の酸素配置を持つアルカロイドは単離されていない。一方、iv). ミカン科植物に含有されるアルカロイドは、4 ケの酸素官能基を持った完全に芳香化した骨格を持つものである。しかしながら、v). A 環上の 2 ケの酸素官能基の配置は、7, 8 型および 8, 9 型のいずれのアルカロイドも単離されている。

3. O₅-Base (Chelirubine) の構造

3-1 O₅-Base の推定構造の概略 Slavík らは 1950 年代後半に、ケシ科植物、*C. majus* L., ならびに *Sanguinaria canadensis* L., の成分を検索し、4 種の完全に芳香化したベンゾ[c]フェナンスリジン・アルカロイドで分子内に酸素官能基を 5 ケ持つアルカロイドを単離し、それぞれ、chelirubine^{5,6)} (6) (C₂₁H₁₆N⁺O₅), chelilutine^{5,6)} (C₂₂H₂₀N⁺O₅), sanguirubine⁶⁾ (C₂₂H₂₀N⁺O₅) および sanguilutine⁶⁾ (C₂₃H₂₄N⁺O₅) と命名した。このうち、chelirubine は邦産ケシ科植物、チャンパグク (タケニグサ), *Macleaya cordata* (WILLD.) R. BR. (*Bocconia cordata* WILLD.), の根部に含有されていることが、谷, 高尾⁷⁾ (base b) と恩田⁸⁾ (bocconine) によって明らかにされている。

1968 年, Slavík⁹⁾ はこれら 4 種のアルカロイドの ϕ -cyanide の核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR) を sanguinarine ϕ -cyanide (11) の ¹H-NMR と比較して、chelirubine, chelilutine, sanguirubine および sanguilutine に対してそれぞれ 6a, 7a, 8a および 9a 式を提出した。

一方、恩田¹⁰⁾ は dihydrochelirubine (dihydrobocconine) および oxychelirubine (oxybocconine) の ¹H-NMR の結果を巧妙に駆使し、chelirubine (bocconine) の構造として 6b 式を提出した。

別に、石井¹¹⁾ は bocconoline (12) の構造決定を行なった際に (後述: 8-1), 5,6-ジヒドロベンゾ[c]フェナンスリジン型アルカロイドの ¹H-NMR の帰属について詳細に検討し、その結果を dihydrochelirubine の場合に適用すると、Slavík 式 (13a) では矛盾のあることを見出した。今、もし、dihydrochelirubine が Slavík 式 (13a) で表わされるとすると、dihydrochelirubine の ¹H-NMR における δ 7.47 のシグナルを C₉-H に当てざるを得ない。しかしながら、Table II に示すように dihydrosanguinarine (14) の対応するシグナルは δ 6.80 に見

Chart 1

TABLE II. Assignments of the Reported 1H -NMR Data of Dihydrochelirubine to the Proposed Formulae

	C ₉ -H	C ₁₀ -H	C ₁₁ -H	C ₁₂ -H
Ishii's formula (13)	6.59 (s)	—	8.35 (d, $J=9$ Hz)	7.47 (d, $J=9$ Hz)
Dihydrosanguinarine (14)	6.80 (d, $J=8.6$ Hz)	7.26 (d, $J=8.6$ Hz)	7.65 (d, $J=8.6$ Hz)	7.43 (d, $J=8.6$ Hz)
Slavík's formula (13a)	7.47 (d, $J=9$ Hz)	8.35 (d, $J=9$ Hz)	—	6.59 (s)
Onda's formula (Dihydrobocconine) (13b)	—	6.59 (s)	8.35 (d, $J=9$ Hz)	7.47 (d, $J=9$ Hz)

られ、この両者の chemical shift の差を説明する原因を見出すことが出来ない。

一方、恩田式 (13b) はこれらの機器分析上の矛盾はないが、その酸素官能基の位置が生合成的にあまりに突飛であると考えられた。以上の考察から、石井¹¹⁾ は chelirubine は生合成的に sanguinarine (3) の 10 位が酸化され、ついでメチル化されて生成したものと考えて、chelirubine に対して 6 式を提出した。この 6 式は、恩田ら¹⁰⁾ も機器分析の解析の結論として 6b 式との選択に迫られたもので、彼らはメトオキシ基のメチルプロトンと C₁₁-H との間に Overhauser 効果 (NOE) が観察されないと云う理由で否定したものである。しかし、この点については、立体的な問題を考慮に入れると 6 式から予想される preferred conformer (Chart 1: 6) において、メトオキシ基のメチル基は C₁₁-H と反対方向に位置すると考えられ、この両者の間に NOE が観察されなくても何等矛盾しないと考えられる。

以上の議論は、結局のところ 1H -NMR の帰属論であり、化学的な根拠に欠ける。そこで、著者らはこれらの構造式を持つ化合物を合成して直接比較検討することとした。

3-2 Chelirubine (6) の合成 ベンゾ[c]フェナンスリジン・アルカロイドの合成については、i). Bischler-Napieralski 閉環反応を用いた Robinson 法,¹²⁾ ii). Pomeranz-Fritsch 閉環反応を用いた Dyke 法,¹³⁾ iii). 閉環に benzyne を用いる Kessar 法,¹⁴⁾ iv). Enamide の光閉環反応を用いた二宮法,¹⁵⁾ v). その他の光閉環反応を用いた方法,¹⁶⁾ 等が知られている。これらの中で、実用面で意味のあるのは Robinson 法と Kessar 法と考えられ

る。著者らは、当初、従来報告されていた Robinson 法（後述：6-2）に基づいて、chelirubine の石井式 (6) および恩田式 (6b) の合成を試みたが、前者¹⁷⁾ ではホルムアミド体 (15) の Bischler-Napieralski 反応が脱ホルムアミド反応の方向へのみ進行して閉環体が得られず、後者¹⁸⁾ の場合には 11,12-ジヒドロベンゾ[c]フェナンスリジン

Chart 2

体 (16) の脱水素反応が、種々の条件にて試みたのにもかかわらず、進行しないという結果を得た。

そこで、恩田式 (6b) の合成を二宮らが開発して、当時脚光を浴びていたエナミドの光閉環にて行なうこととし、二宮の了解の下にエナミド体 (17) の光閉環反応を行なった。しかしながら、閉環反応は予期した方向 (Chart 3; 18 の方向) には起こらず、メトオキシ基が置換しているオルト位に進行し、容易に脱メタノール反応を起こし、11,12-dihydrooxyavicine (19) を与えた。本物質の構造の正しいことは脱水素反応を行なえば、oxyavicine (20) を与えることにより証明された。一方、二宮ら^{15b)} も、ほぼ同時期に、単純なフェナンスリジンをモデルとしたエナミドの光閉環反応を試み、閉環はメトオキシ基の存在するオルト位に進行することを明らかにしていたので、別にエナミド (21) を合成し、光閉環を行なって oxynitidine (23) とし、この方法がベンゾ[c]フェナンスリジン型アルカロイドの合成法の 1 つとして用いられることを示した。¹⁹⁾

石井らは、上記の結果より、5-bromovanillin (24) を出発原料とし、Chart 4 に示す方法に従ってカルボン酸 (29) を合成し、これを原料として石井式 (6) を得ることとした。この原料合成の過程でメトオキシ体 (26) の Vilsmeier 反応で導入されたホルミル基の位置については、このものを接触還元すれば、メチル体 (30) と二量体 (31) の混合物を与えること、さらにこの混合物は構造既知のアルデヒド体 (32) を同様の条件で処理しても得られることから証明した。なお、この反応で二量体 (31) が得られるのは、還元反応における中間体であるベンジルアルコール体 (33) が Chart 5 に示す反応経過で生成したものと考えればよく説明出来る。

以上のようにして合成したカルボン酸 (29) を原料としてエナミド体 (36) を合成し, Chart 6 に示す方法でアミド (oxybase) 体 (38) とした. ここに得られたアミド体 (38) は, 恩田らが天然品より誘導した oxychelirubine (oxybocconine) の標品と完全に一致したので, chelirubine の構造は石井式 (6) で示されることが明らかとなった. なお, oxychelirubine (38) は Vitride にて処理して dihydrochelirubine (13) とし, さらに 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ) にて酸化して chelirubine (6) とした.²⁰⁾

以上の実験事実, 他, O_5 -base の構造も Slavík 式 (7a—9a) より石井式 (7—9) の方がより妥当であろうと云う推定を支持するものであった.

4. インモニウム基の Baeyer-Villiger 型酸化

4-1 新アミド: Arnottianamide (39), Isoarnottianamide (40), Integriamide (43) の構造 著者ら²¹⁾ はサンショウ属を中心としたミカン科植物の成分研究を行なっているが, その途上台湾産ツルザンショウ,²²⁾ *X. cuspidatum* CHAMP. (*F. cuspidata* ENGL.), より分子式 $C_{21}H_{19}NO_6$ に一致する新アミド化合物を得たが, 微量のため精査することが出来なかった. その後, 小笠原諸島父島産のイワザンショウ,²³⁾ *X. arnottianum* MAXIM., の根部よりこの2種の新アミド体のうちの1種を比較的多量に得ることに成功し, この新アミドを arnottianamide と命名し, 他の1種は, この arnottianamide の異性体と考えられるところから, isoarnottianamide と命名した.

この両者の構造²⁴⁾ については, 1H -NMR の結果から両者共2ケのメトオキシ基, 1ケのメチレンジオキシ基, 1ケの *N*-メチル基, 1ケのホルミル基が存在することが判る. さらに芳香族プロトンを見ると, Table III に示すように両者に共通なシグナルとして, 2ケの 1H 分の singlet と互いに coupling した2ケの 1H 分の doublet が観察される. 一方, それぞれに特徴的なシグナルとして, arnottianamide (39) では δ 6.81 と 7.06 に互いに coupling した1H 分の doublet が観察されるが, isoarnottianamide (40) では δ 6.78 と 6.88 に1H 分の singlet が観察されることである.

ところで, ミカン科植物からは, 2ケのメトオキシ基と1ケのメチレンジオキシ基を持つアルカロイドとして, 7,8-oxygenated 型の chelerythrine (2) と 8,9-oxygenated 型の nitidine (4) が得られている. この両者の炭素数は arnottianamide (39) や isoarnottianamide (40) の炭素数と一致し, しかも芳香族プロトン領域の 1H -NMR を比べてみると, chelerythrine (2) は arnottianamide (39) のすべてのシグナル様式に対応するシグナルを持ち, nitidine (4) は isoarnottianamide (40) に対応するシグナルを持つ. 換言すれば, arnottianamide (39) と isoarnottianamide (40) の特徴的な差異, 即ち, 前者 (39) は1対の互いに coupling した2ケの芳香族プロトンのシグナルを示し, 後者ではこれに対応するシグナルとして2ケの singlet が観察されるという関係, そのものが chelerythrine (2) と nitidine (4) との間にも観察されると云うことである. このような事実から, 著者らは, arnottianamide (39) と chelerythrine (2) および isoarnottianamide (40) と nitidine (4) はそれぞれ互に関連しあった物質ではないかと, 考えるにいたった.

ところで, arnottianamide (39) を lithium aluminium hydride (LAH) で還元すると *N,N*-ジメチル体 (41) を与え, さらにこの物質を Rodionow 試薬でメチル化すれば, トリメトオキシ体 (42) を与えることにより, arnottianamide (39) は分子内に *N*-ホルミル基とフェノール性水酸基を持つことは確実である. 以上の事実か

TABLE III. 1H -NMR Signals of Aromatic Protons of Naturally Occurring New Amides (CF_3CO_2H : δ)

	Arnottianamide (39)	Isoarnottianamide (40)
Common signals	7.03 (1H, s)	7.02 (1H, s)
	7.28 (1H, s)	7.27 (1H, s)
	7.36 (1H, d, $J=8.5$ Hz)	7.35 (1H, d, $J=8.5$ Hz)
	7.87 (1H, d, $J=8.5$ Hz)	7.88 (1H, d, $J=8.5$ Hz)
Characteristic signals	6.81 (1H, d, $J=8.5$ Hz)	6.78 (1H, s)
	7.06 (1H, d, $J=8.5$ Hz)	6.88 (1H, s)

ら、著者らは、chelerythrine (2) の immonium 基が植物体内で Baeyer-Villiger 型の酸化を受けて N-ホルミル基とフェノール性水酸基となり、arnottianamide (39) を与えたのではないかと仮定するに至った。この仮定が正しいければ、試験管内でも同様の反応が起こり得る可能性があると考えて、chelerythrine (2) を hexamethylphosphoric triamide (HMPA) 中で *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) で処理したところ、予想したように arnottianamide (39) が好収率で得られた。さらに、nitidine (4) を同様の条件にて処理すれば、isoarnottianamide (40) を与えた。²⁵⁾ 以上の化学的事実は両者の構造を決定するのに十分なものである。

また別に、著者らは台湾蘭嶼島産のネワタノキ、*X. integrifolium* (MERR.) MERR. (*F. integrifolia* MERR.), の成分検索²⁶⁾を行ない、本植物より近縁のアミド体を得て、integriamide (43) と命名した。本物質はミカン科植物に存在する avicine (44) より同様の方法に従って合成し、その構造を決定した。²⁷⁾

4-2 Iwamide (45) の構造：ベンゾ[c]フェナンスリジン核の 4 級化 前節に記述したように、イワザンシヨウ²³⁾よりは比較的多量の arnottianamide (39) が得られたが、これ以外に分子式 $C_{20}H_{17}NO_6$ [IR: 3480 cm^{-1} (OH); 1H -NMR ($CDCl_3 + CD_3OD$) δ : 2.97 (3H, s, N-Me), 3.82 (3H, s, OMe), 6.05 (2H, s, OCH_2O), 6.43, 6.66, 7.27, 7.71 (each 1H, d, $J=9.0$ Hz, arom. H), 7.00, 7.18 (each 1H, s, arom. H), 8.07 (1H, s, NCHO)] を示すアミド体を得られた。本物質もその 1H -NMR のデータから arnottianamide 系の新アミド体の 1 種と推定されたが、既知の 4 級塩基の中で上記のインモニウム基の Baeyer-Villiger 型酸化で本アミドを与えると予想される塩基はなかった。一方、ミカン科植物中には完全に芳香化したベンゾ[c]フェナンスリジン骨格を持つフェノール性塩基として decarine²⁸⁾ (46) が存在することが知られていた。著者らも、ツルザンシヨウ²²⁾やイワザンシヨウ²³⁾からこのものを単離しているが、この decarine (46) が植物体内で 4 級化し、生成したインモニウム基が Baeyer-Villiger 型の酸化を受けて生じたアミド体 (45) は iwamide の諸性質を良く説明する。そこで、この仮定上のアミド (45) を合成することとし、出発原料を得る目的で benzyl decarine (47) を合成した。

ところで、ベンゾ[c]フェナンスリジン型アルカロイドの合成において最も重大な隘路は、ベンゾ[c]フェナンスリジン骨格中の窒素の 4 級化 (アルキル化) であった。従来の報告²⁹⁾ではニトロベンゼン中ジメチル硫酸を

Chart 7

Chart 8

用いていたが、この方法による 4 級化は分離不能な第 4 級塩基と第 3 級塩基の硫酸塩との混合物を与えてしまう。例えば、Cheng ら³⁰⁾ はこの方法により nor-6-methylnitidine (48) の 4 級化を試み、成功しなかった旨報告している。また、著者ら³¹⁾ も magic methyl (methyl fluorosulfonate) のような強力なアルキル化剤を用いて 4 級化を試みたが、満足すべき結果は得られなかった。

そこで、著者らは一度第 3 級塩基 (norbase) を還元して NH-5,6-ジヒドロ体に変導し、N-アルキル化した後、脱水素して目的の第 4 級塩基に導くこととし、des-N-methylchelerythrine (norchelerythrine) (49) を酢酸中 sodium borohydride (NaBH₄) にて処理したところ、生成物は予期した 5,6-dihydronorchelerythrine (50) ではなく、N-ethylidihydronorchelerythrine (51) であることを確認した。

以上の事実から、上記の反応で用いた酢酸の代わりにギ酸を用いれば、dihydrochelerythrine (N-methyldihydronorchelerythrine) (52) を与えるのではないかと予想し、反応を行ない好収率で所期の目的を達成した。

また、本反応が有用なことは、decarine (46) のようなフェノール性第 3 級塩基からでも対応する N-メチル-5,6-ジヒドロ体³²⁾ (53) を得ることが出来る点にある。

一方、本反応では大過剰の NaBH₄ (norbase に対して 500—700 倍モル) を必要とするため、大量の塩基の処

TABLE IV. Reductive Alkylation of Norbases of Benzo[c]phenanthridine Alkaloids

Starting material				Method	Product		
No.	R ₂	R ₃	R ₄		No.	R ₁	Yield(%)
49	H	OMe	OMe	NaBH ₄ + CH ₃ CO ₂ H	51	Et	85.2
54	H	OEt	OMe		55		88.3
56	H	OMe	OEt		57		96.6
58	OMe	OMe	H		59		62.4
49	H	OMe	OMe	NaBH ₄ + HCO ₂ H	52	Me	88.8
46	H	OH	OMe		53		70.1
54	H	OEt	OMe		60		60.1
49	H	OMe	OMe	Me ₂ SO ₄ + NaBH ₄ + HMPA	52	Me	80.3
56	H	OMe	OEt		61		79.4
62	OCH ₂ O		H		63		77.9
64	OMe	OMe	OMe		65		84.1
47	H	OCH ₂ Ph	OMe		66		98.8

Chart 9

理には不適當である。そこで、予め過剰のジアルキル硫酸と norbase を共存させておき、これに NaBH_4 を徐々に加えれば、生成したインモニウム塩は対応する N-アルキル-5,6-ジヒドロ体還元され、この際副生する第3級塩基の硫酸塩は添加した NaBH_4 により遊離塩基に戻り、再び共存するジアルキル硫酸と反応するという過程を経て反応が進行するのではないかと考えて、norchelerythrine (49) を HMPA 中ジメチル硫酸存在下 NaBH_4 で還元し、dihydrochelerythrine (52) を好収率で得た。しかしながら、本反応においてジアルキル硫酸としてジエチル硫酸を用いた場合には、完全に原料回収に終る。そこで、Table IV に挙げた各種の化合物に上記の反応を行ない、³³⁾ ジメチル硫酸を用いた場合には一般的に使用可能であることを確認した。

以上の結果をまとめると、norbase より N-メチル-5,6-ジヒドロ体へ誘導する場合は、ジメチル硫酸存在下 HMPA 中 NaBH_4 で還元すれば良く、エチル基以上の大きな置換基を窒素原子上に導入するには、対応するカルボン酸存在下 NaBH_4 で還元すれば良いことになる。

上記の結論に従って、先きに合成した benzyl decarine (47) を HMPA 中 NaBH_4 で処理して、N-メチル体 (66) をほぼ定量的に合成した。次いで、DDQ にて脱水素して4級塩とした後、過酸で処理し、さらに接触還元を行なえば、好収率で iwamide (45) を与えることを確認した。³⁴⁾ 以上の事実から、iwamide の構造に関して著者らの推定が正しかったことが証明された。

5. Dyke 法によるベンゾ[c]フェナンスリジン・アルカロイドの合成

5-1 Ethyl isodecarine (56) の合成 上記の実験で decarine (46) と iwamide (45) との相関関係は明らかとなった。しかしながら、decarine (46) の構造²⁸⁾ については、このものをメチル化すれば norchelerythrine (49) を与えること、メトオキシ基とイミノ基のプロトンとの間に NOE が観察されること、という事実以外に何等積極的な証拠がなく、この NOE に関してはその面積強度の記載もないと云うものであった。そこで、著者らは decarine (46) のメトオキシ基と水酸基の位置異性体である isodecarine のエチル体 (56) の合成を試みることにした。

ベンゾ[c]フェナンスリジン・アルカロイドの合成法のうち、chelerythrine-sanguinarine 型アルカロイドの合成には Pomeranz-Fritsch 閉環反応を応用した Dyke 法¹³⁾ が最適の合成法³⁵⁾ と考えられたので、著者ら³⁶⁾ は ethyl o-vanillin (68) を出発原料とし、Pomeranz-Fritsch 法の常法に従いアミノアセタール体 (69) とし、これを 6N 塩酸にて処理して閉環し、閉環体はそのままグリオキザル酸と反応させ、イソキノリル酢酸体 (70) を塩酸塩として好収率で得たが、本反応においては少量のイソキノリン体 (71) が副生することを認めた。ここに得られたイソキノリル酢酸体 (70) を 6-nitropiperonal と縮合し、(E)-カルボン酸体 (72) とし、さらに、これをアンモニアアルカリ性硫酸第一鉄にて還元した後、Pschorr 閉環反応を行なって ethyl isodecarine (56), mp 185.5—186.5°C, とした。本物質は天然品より導いた ethyl decarine (54), mp 197—199°C, とは明らかに異なる物質であったことより、decarine (46) の構造は Cavé ら²⁸⁾ の提出した構造で誤りのなかったことが積極的に証明出来た。

著者らは、本反応の過程の中で (E)-カルボン酸体 (72) の脱炭酸の条件を種々検討したが、反応を比較的短時間 (Chart 10) にとどめれば、多量の (Z)-スチレン体 (73) ($^1\text{H-NMR}$: $J_{\text{HA},\text{HB}} = 11 \text{ Hz}$; 収率 32.2%) と (E)-スチレン体 (74) ($^1\text{H-NMR}$: $J_{\text{HA},\text{HB}} = 16 \text{ Hz}$; 収率 26.4%) の混合物を与える。これに反し、反応時間を比較的長時間 (235°C, 45 min) にすると、(Z)-スチレン体 (73) は痕跡程度となり、(E)-スチレン体 (74) (収率 29.0%)

なお、ここに得られた (*E*)-スチレン体 (74) に対して、還元後亀谷ら³⁷⁾ が開発した photo-Pschorr 反応を行なったが、閉環成績体は全く得られなかった。

5-2 Dyke 法によるベンゾ[c]フェナンスリジン・アルカロイドの合成の Limitation 上記のように、Dyke 法は 7,8-oxygenated 型アルカロイドの全合成に適していることが示された。一方、著者らは chelirubine の石井式 (6) および恩田式 (6b) を従来の Robinson 法で合成しようと試みたが、成功しなかったため、この Dyke 法による合成³⁸⁾ も目論んだ。

まず、石井式 (6) の合成を目的として、Chart 4 に示した方法で合成した 5-methoxy-2,3-methylenedioxy-bromobenzene (26) を ethyl lithium と dimethylformamide (DMF) と処理してアルデヒド体 (76) に誘導した。ここに得られたアルデヒド体 (76) は常法通りアミノアセタール体 (77) とし、これを 6*N* 塩酸にて処理した後、グリオキザル酸と反応させたが、目的とするイソキノリル酢酸体 (79) は全く得られなかった。この結果から、アミノアセタール体 (77) からの閉環反応が進行していない可能性が考えられたので、塩酸処理を行なった成績体をそのまま接触還元を行なったところ、テトラヒドロイソキノリン体 (80) を与えた。このことより、イソキノリル酢酸体 (79) が得られなかった理由は、閉環体 (78) とグリオキザル酸とが反応しないことによるものであることが明らかとなった。著者ら³⁹⁾ は別に 5-bromovanillin (24) に対して Dakin 反応を行ない、ハイドロキノン体 (81) とした後、メチル化して 2,3,5-trimethoxybenzene (82) とし、上記の反応経過 (Chart 11) を経て閉環体 (85) を得た。このものは上記のメチレンジオキシ閉環体 (78) と全く同様、テトラヒドロイソキノリン体 (87) を与えるが、対応するイソキノリル酢酸体 (86) を与えない。以上の結果より、Dyke 法における閉環体 [(78), (85)] とグリオキザル酸との反応では、閉環体の 5 位 (peri 位) に酸素官能基があると立体障害のために反応が進行しないと結論した。

6. 改良 Robinson 法による O₅-Base の合成

6-1 Isoarnottianamide (40) より Chelilutine (7) への変換 前述のごとく、chelirubine (6) は従来の Robinson 法そのものでは、途中の段階であるホルムアミド体 (15) の Bischler-Napieralski 反応の際に脱ホルムアミド化しさらに空気酸化を受けたナフタレン体 (88) を与えてしまう。¹¹⁾ しかしながら、4-1 でその構造を明らかにした isoarnottianamide (40) の O-メチル体 (89) の場合は、既に完全に芳香化したナフタレン環上に N-ホルミル基がある。このことは、i). 従来の Robinson 法によるホルムアミド体 (15) の脱ホルムアミド反応は考慮に入れなくても良いこと、ii). 閉環すべきベンゼン環と N-ホルミル基は共鳴により同一平面上に固定されると考えられること、iii). そのために閉環に関与すべきビフェニール部分は N-ホルミル基とメトオキシ基との反撥によって *S*-トランス型をとり、閉環部位と N-ホルミル基が極めて近くに存在し得る等の新しい環境を生み出している。さらに Bischler-Napieralski 反応において閉環を起す反応種は、化合物 (15) では $-N=CHOPCl_2$

Chart 12

6-2 従来の Robinson 法の検討 Robinson ら^{12a)} は chelerythrine (2) の全合成を目的として、ベンゾ[c]フェナンスリジン型アルカロイドの合成経路の開発研究を行なった。(Chart 13; A → M) この反応経路は歴史的に nitidine (4) および avicine (44) の構造決定の際に決定的な証拠を与えた^{12c)} 重要なルートである。その後、Cheng ら^{12e)} は化合物 (D) をアルカリにて長時間加熱することにより、直接化合物 (F) に誘導する方法を報告し、亀谷ら^{12f)} はハロベンゼン誘導体より製したベンザインと α -テトラロンとを処理して、2-フェニール-1-テトラロン体 (H) を合成する変法を報告した。

以上の研究は、すべて抗腫瘍性を示す nitidine (4) への工程を改良することを目的として行なわれたものである。しかしながら、nitidine (4) そのものへの工程改良は必ずしもベンゾ[c]フェナンスリジン型アルカロイドの一般的合成法の確立を意味しない。事実、著者らは本型アルカロイドの構造と抗腫瘍性との相関関係を明らかにすることを目的として、上記の原法および改良法を用いて多くの化合物を合成しようと試みたが、いずれの工程を用いても一般法としては多くの難点を持つことが明らかとなった。著者ら^{11,41)} は、この従来用いられて来た工程への検討を主目的として、nitidine (4), avicine (44), model compound I (90), chelirubine の石井式 (6) および恩田式 (6a) の合成について詳細に検討した。

まず、Cheng ら^{12e)} が報告したケトニトリル体 (D) をアルカリにて直接ケトカルボン酸 (F) へ誘導する改良法は、nitidine (4) への中間体 (D) の場合は良好な結果を与えるが、一般的には加熱時間が短いと構造不明で種々の溶媒に難溶の物質を与えてしまうので注意を必要とする。さらに、ケトニトリル体 (D) を酸性にて処理してケトアミド体 (E) とし、これをアルカリ性にて加水分解する原法も、model compound I (90) へのケトアミド体 (E) では目的とするケトカルボン酸 (F) を与えない。この原因はカルボニル基が存在するためであると考えられたので、i). ケトアミド体 (E) を NaBH_4 にて還元してアルコール体 (N) とし、その後接触還元を行なうか、直接ケトアミド体 (E) を接触還元してデオキシアミド体 (O) とした後、加水分解してデオキシカルボン酸 (G) へ導く工程を開発した。この工程は、著者らの合成した 10 種近くのベンゾ[c]フェナンスリジン化合物すべてについて良好な結果を与えた。

次に、テトラロン体 (H) よりホルムアミド体 (J) への工程であるが、この工程には、i). テトラロン体 (H) を Leuckart 反応を用いるか、ii). オキシムとした後、a) アルコール中金属ナトリウム、b) アルコール中ナトリウムアマルガム、c) 塩酸中亜鉛アマルガム、d) Raney Ni による接触還元等を用いて、対応するアミン体とし、さらにホルムアミド体にする方法について検討した。

まず、Leuckart 法であるが、この方法では目的とするホルムアミド体 (J) はシスおよびトランスの混合物として得られるが、副生成物としてスチルベン体 (91) も生成する。特に、chelirubine の石井式 (6) および恩田式 (6b) への工程では、このスチルベン体 (91) が主成績的となり使用出来ない。さらに、オキシムを合成した後、種々の還元剤を用いてアミンへ誘導する方法は、原料の種類と還元剤の種類との組み合わせによって、それぞれ異なる結果を与え、一般的に満足すべき結果を与えない。

さらに、上記の方法にて合成したホルムアミド体 (J) の Bischler-Napieralski 反応では、閉環すべき位置のパラ位に酸素官能基が存在しない限り、脱ホルムアミド体 (91) またはさらに空気酸化が進行したと考えられるナフタレン体 (92) を与えてしまう。

次に、Bischler-Napieralski 閉環体 (K) の脱水素反応も、11,12 位の脱水素が起こり難く、11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridine (93) を与えてしまう場合がある。

最後に、第 3 級塩基 (L) から第 4 級塩基 (M) への合成は、原報の方法では不可能と云って良く、4-2 で述べた方法によってはじめて実用的意味を持ったものと云って良い。

6-3 改良 Robinson 法 : Sanguilutine (9) および Sanguirubine (8) の合成 6-1 に示した isoarnottianamide (40) より chelilutine (7) への変換に成功したと云う事実は、methyl isoarnottianamide (89) 型の化合物の合成に成功すれば、容易に O_5 -base 類、さらにはベンゾ[c]フェナンスリジン型アルカロイドの一般合成法と成り得る可能性を示唆している。

著者ら⁴²⁾ は、2,4,5-trimethoxybenzaldehyde (94) と 3,4-dimethoxyacetophenone (95) とをアルカリ存在下縮合して合成したカルコン体 (96) より、Chart 13 に示したデオキシアミド体 (O) を経由する方法でテトラロン体 (97) を合成した。ここに得たテトラロン体 (97) のクロロホルム溶液を四塩化チタン存在下メチルアミンと

Chart 14

Chart 15

処理した後、 NaBH_4 で還元し単一の成績体として N-メチルアミン体 (98) を 91.8% の収率で得た。著者ら¹¹⁾ は従来の Robinson 法を検討した途上、Chart 14 に示すシス-アミン体 (99) ならびにトランス-アミン体 (100) を単離し、これらの $^1\text{H-NMR}$ を詳細に検討したところ、前者 (99) の窒素原子の付け根のプロトンは δ 4.02 に $J=3.4\text{ Hz}$ の doublet として、後者 (100) では δ 3.97 に $J=9.6\text{ Hz}$ の doublet として観察されることを認めた。いまここに得られた N-メチルアミン体 (98) の対応するプロトンは、 δ 3.70 に $J=4.0\text{ Hz}$ の doublet として観察されるところから、シス体であると決定した。

次に、この N-メチルアミン体 (98) のホルミル化であるが、著者ら¹¹⁾ はトランス-ホルムアミド体 (101) についてはギ酸で処理しても原料回収に終るが、シス-ホルムアミド体 (102) の場合は pseudo *trans* diaxial の位置にプロトンが存在するため、脱ホルムアミド反応が起ってスチルベン体 (91) を与える結果に終ることを確認している。そのため、ホルムアミドと処理する方法にてホルミル化を行なったが、やはり、スチルベン体 (104) が副生した。本行程は、新たに抱水クロラールより調整したクロラールと処理するホルミル化の方法⁴³⁾ を適用すれば、ほぼ定量的に進行してホルムアミド体 (103) を与えることを認めた。

TABLE V.

Reagent	Condition	103	104
HCONH ₂	150 °C, 1 h	56.3%	11.7%
CCl ₃ CHO	Reflux in CHCl ₃ , 1 h	87.0%	—

ここに得られたホルムアミド体 (103) は DDQ で脱水素すれば、好収率でナフタレン体 (105) を与え、さらにアセトニトリル中オキシ塩化リンにて Bischler-Napieralski 反応を行なえば、予期した通り sanguilutine (9) を好収率で与えた。

別に、2-methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyde (106) と 3,4-dimethoxyacetophenone (95) とを縮合して合成したカルコン体 (107) を、上記と同様の方法で処理して sanguirubine (8) を合成した。この sanguirubine (8) を合成する過程のうち、Bischler-Napieralski 反応は予期に反して好結果を与えない。まず、常法であるアセトニトリル中オキシ塩化リンにて処理する方法では、温度条件等を種々検討しても、多量の副生物が生成するのを避けられない。その他の条件も種々検討したが、いずれも良好な結果は得られず、結局、Bischler-Napieralski 反応に繁用されるキシレン中オキシ塩化リンと 1 h 還流すると云う条件で閉環体を 42.4% の収率で得たが、この収率が最良の結果であるとの結論に達した。このような結果は、単に sanguirubine の場合だけでなく、目的とするアルカロイドの 7,8 位にメチレンジオキシ基が存在する場合⁴⁴⁾ には等しく観察される事実である。

一方、このベンゾ[c]フェナンスリジン・アルカロイドの合成法は、単に O₅-base の合成のみならず、O₄-base の場合にも好結果を与える。例えば、現在までに一番多くの研究グループ^{12c, 16a, 45)} によって試みられている nitidine (4) の合成について比較してみると、Table VI に示すように、著者らの改良 Robinson 法の通算収率は 40% 以上にのぼり、他の合成法に比べて極めて秀れていることが示唆された。

TABLE VI. The Comparative Table on the Yields of Nitidine (4) according to Various Methods

Method	Author	Overall yield (%)	Ref.
Robinson's method	Arthur <i>et al.</i>	7.7	12 c
	Gopinath <i>et al.</i>	4.6	12 c
	Cheng <i>et al.</i>	15.9	12 e
Photosynthetic method	Kessar <i>et al.</i>	—	14
	Begley <i>et al.</i>	1.8	45
Enamide method	Ninomiya and Ishii <i>et al.</i>	3.7	19
Homophthalide method	Cushman <i>et al.</i>	10.4	45
Our improved method	Ours	40.4	

7. シフト試薬存在下における Oxybase の ¹H-NMR

7-1 Oxybase の簡易合成法 最近天然よりベンゾ[c]フェナンスリジン型フェノール性塩基が単離されている。このフェノール性塩基の中には、第 4 級塩基の fagaridine⁴⁶⁾ (112) や第 3 級塩基の decarine²⁸⁾ (46) の

Chart 16

ようにベンゾ[c]フェナンスリジン骨格の A 環上にフェノール性水酸基を持つものがある。著者ら⁴⁷⁾は bocconoline (12) の構造研究中 (後述: 8-1), 第 4 級ベンゾ[c]フェナンスリジン型アルカロイド (113) の ϕ -cyanide (114) のカーバニオンは, 容易に空気酸化を受けて oxybase (115) を与えることを発見した。一般に, この型の第 4 級塩基より oxybase を合成するには, 第 4 級塩基を赤血塩にて酸化する方法⁴⁸⁾が用いられていたが, その収率は必ずしも満足出来るものではなかった。今, 第 4 級塩基より oxybase への変換が容易になった時点で考えると, 天然より得られたフェノール性塩基をエチル化した後, 前述の第 3 級塩基より第 4 級塩基への転換反応 (4-2 参照), ならびに第 4 級塩基より oxybase への転換反応を組み合わせれば, 収率良く oxybase の O-エチル体を得られることになる。この oxybase の O-エチル体のシフト試薬存在下における $^1\text{H-NMR}$ を観察すれば, A 環上の酸素官能基の位置関係を容易に出来ると考え, 4-2 および 5-1 にて合成した種々の O-エチル体および N-エチル体から対応する oxybase を合成した。

天然より単離されている本型アルカロイドのうち, 8,9-oxygenated 型アルカロイドのモデルとして oxyniti-

Fig. 1

a) A positive number shows a down field shift.

dine (23) そのものとその同族体を, さらに, 7,8-oxygenated 型アルカロイドのモデルとして oxychelerythrine (116) とその同族体を選び, シフト試薬として tris (dipivaloylmethanate) europium (III) [Eu(dpm)₃] を用いてシフト試薬添加により誘起されたシフトについて検討を加えた.

7-2 Oxynitidine 系アルカロイドの誘起シフト

Fig. 2

a) A positive number shows a down field shift.

Oxynitidine (23) それ自体の ¹H-NMR では δ 4.0 付近に 3 本のメチル基のシグナルが観察され, これらに対して, それぞれ N-メチル基であるのか, メトオキシ基であるのかの帰属を行なうことは容易ではない. ところが, シフト試薬を添加して ¹H-NMR を測定すれば, 1 ケの芳香族プロトンと上記 3 本のメチル基のうち, 1 本のシグナルが低磁場側に大きくシフトする. このシフトしたメチル基の帰属を決定するために, oxynitidine (23) の N-メチル基の代わりに N-エチル基を持つ oxybase (117) について同様の実験を行なった.

この場合, 1 ケの芳香族プロトンは低磁場側へ大きくシフトするが, 2 ケのメトオキシ基によるシグナルは大きなシフトを示さず, その代わりに, N-エチル基のメチレンによるシグナルが大きく低磁場側へシフトすることが観察された (Fig. 1).

以上の事実より, oxynitidine (23) では 1 ケの芳香族プロトンと N-メチル基のシグナルがシフト試薬による誘起効果を強く受けることを

Fig. 3

a) A positive number shows a down field shift.

示唆している。この考察の正しいことは oxynitidine (23) の 2 ケのメトオキシ基がメチレンジオキシ基に代わった oxyavicine (20) でも、シフト試薬の添加により 1 ケの芳香族プロトンと N-メチル基のシグナルが大きく低磁場側へシフトしていることから支持された (Fig. 2)。

7-3 Oxichelerythrine 系アルカロイドの誘起シフト Oxichelerythrine (116) の ^1H -NMR も oxynitidine (23) と同様、 δ 4.0 付近に 3 本のメチル基によるシグナルが観察され、それらを N-メチル基およびメトオキシ基に帰属することは容易ではない。しかしながら、シフト試薬添加後の挙動は若干異なり、シフト試薬添加により 3 本のメチル基のうち 1 本は低磁場側に大きくシフトするが、芳香族プロトンには大きなシフトは観察されない。

一方, oxichelerythrine (116) の N-メチル基の代わりに N-エチル基を持つ oxybase (118) では, oxynitidine (23) の対応する N-エチル体 (117) の場合と異なりシフト試薬を添加しても N-エチル基のメチレンによるシグナルはほとんど変化が認められず, その代わりに 2 本のメチル基のうち, 1 本のシグナルが大きく低磁場側にシフトした (Fig. 3)。この現象は oxichelerythrine (116) の 2 ケのメトオキシ基の位置にメチレンジオキシ基を持つ oxysanguinarine (119) や oxichelirubine (38) の場合でも, シフト試薬を添加して大きく低磁場側にシフトするのは, N-メチル基ではなくメチレンジオキシ基のメチレンプロトンであるという事実とも一致する。

次いで, oxichelerythrine (116) に存在する 2 ケのメトオキシ基のいずれが低磁場側に大きくシフトするかを確かめるために, ethyl decarine (54) および ethyl isodecarine (56) より誘導される 8-ethoxy-oxybase (120) と 7-ethoxy-oxybase (121) に対する同様の実験を行なった。その結果, 前者 (120) ではメトオキシ基, 後者 (121) ではエトオキシ基のメチレンのシグナルが大きく低磁場側にシフトすることが明らかとなった。以上の事実より, oxichelerythrine (116) で大きくシフトしたメトオキシ基は C_7 位に存在しているメトオキシ基であると結論出来た。

7-4 シフト試薬配位位置の推定 上記のように, oxybase 類にシフト試薬を添加して観察される誘起シフトの大きさは, 試薬と基質との比に直線的に比例するから, pseudo contact shift によるものである⁴⁹⁾ と考えられる。さらに, C_7 位にアルコキシ基が存在しない oxynitidine 系と, 存在する oxichelerythrine 系とでは誘起されるシフトの形式が異なるという上記の事実は, 両系における complex 形成の仕方が異なるものと結論出来

Fig. 4

a) A positive number shows a down field shift.

Fig. 5

$a)$ A positive number shows a down field shift.

Chart 17

C_7 位に置換しているアルコキシ基の酸素原子の lone pair との間にシフト試薬が配位する (式 123) と考えれば、良く説明された (Chart 17). この oxybase 類は完全に芳香化した化合物であるので、分子は平面として取扱うことが出来、この仮定に基づいて McConnell-Robertson の式⁵⁰⁾を用いて Eu の配位位置を近似的に求めてみると、上記の仮定した位置になる。このランタニド系シフト試薬による誘起シフトの考察は、今後、ベンゾ [c] フェナンスリジン・アルカロイドの A 環上の置換基の位置を決定するのに有用な手法を提供するものと考えている。

8. Bocconoline (12) の構造と合成

8-1 Bocconoline (12) の構造 Bocconoline (12) は最初谷、高尾⁷⁾ によりチャンバグクより取り出され、base C と仮称され、その分子式が $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ と報告されていたものである。その後、著者らはこの塩基を精査する機会を得て種々検討の結果、分子式 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ であると決定し、その構造も 12 式であると決定出来たので bocconoline と命名して報告⁵¹⁾ したものである。

Bocconoline (12) は $^1\text{H-NMR}$ の測定結果から、2 ケのメトオキシ基、1 ケのメチレンジオキシ基、1 ケの N-

る。その結果、oxynitidine 系では N-アルキル基がシフトすると云う事実から、この系ではアミドカルボニル基と窒素原子上の lone pair との間にシフト試薬が配位している (式 122) と推定出来、一方、oxychelerythrine の系では窒素原子上の置換基のシグナルはシフトせず、 C_7 位のアルコキシ基がシフトすることより、アミドカルボニル基とその peri 位の関係にある

TABLE VII. The Signals due to Aromatic Protons of Bocconoline (12) Acetyl Bocconoline (124), and Dihydrochelerythrine (52) (CDCl₃, δ)

Structure	Arom. H	Bocconoline (12) R = CH ₂ OH	Acetyl bocconoline (124) R = CH ₂ OAC	Dihydrochelerythrine (52) R = H
C ₁ -H	7.11 (s)	7.08 (s)	7.10 (s)
	C ₄ -H	7.65 (s)	7.64 (s)	7.68 (s)
	C ₉ -H	6.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)	6.96 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz)	6.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)
	C ₁₀ -H	7.54 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)	7.52 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz)	7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)
	C ₁₁ -H	7.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz)	7.68 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz)	7.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz)
	C ₁₂ -H	7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz)	7.44 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz)	7.46 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz)

Chart 18

メチル基を持つことが明らかとなった。これらのシグナル以外には、6 ヶの芳香族プロトンと ABX 型を示す 1 組のプロトン群 [δ : 3.09 (1H, t, *J* = 10.5 Hz), 3.47 (1H, d, d, *J* = 10.5, 5.0 Hz), 4.65 (1H, d, d, *J* = 10.5, 5.0 Hz)] が観察される。芳香族プロトンは Table VII に示すように dihydrochelerythrine (52) の帰属に従って帰属することが出来る。さらに, bocconoline (12) の紫外外部吸収スペク

トル (UV) は dihydrochelerythrine (52) の UV と完全に一致する。以上の事実より, bocconoline の基本骨格は dihydrochelerythrine (52) と一致すると結論出来る。

さらに, bocconoline (12) をアセチル化すれば, monoacetate (124) を与えるが, このものの ¹H-NMR では bocconoline (12) で観察された ABX 型のシグナル群は δ 3.76—4.14 に 2H 分の multiplet と δ 4.80 の 1H 分の doublet に変化し, このように 2H 分のシグナルがアセチル化することによって低磁場側にシフトすることより, bocconoline (12) は分子内に部分構造式として >CHCH₂OH を持つと結論出来る。以上の事実を組合わせて, bocconoline の構造式として式 (12) を提出した。

以上のように, bocconoline (12) は分子内にメチロール構造を有するのであるが, 生合成的にみてこのメチロール部分の起源を考えると, 甚だ興味深いものがある。このような部分の生合成的な起源物質として, C₁-unit を考えるのは自然であるが, 一般に C₁-unit は親化合物の求核的な部位に親電子的に付加しており, 逆の方向で付加した例は未だに知られていない。今もし, bocconoline (12) が chelerythrine (2) を親化合物として, この C₆ 位に C₁-unit が導入されたものと仮定すると, 親化合物の親電子部位に C₁-unit が導入された最初の例となる。著者らは, bocconoline (12) が chelerythrine (2) より生成する機作として, このような特異例として認識すべきではなく, C₂-unit が求核的に chelerythrine (2) の C₆ 位に攻撃した後, 植物体内で何等かの酸化段階を経て生成したのではないかと考えている。なお本塩基は, 天然からラセミ体として得られる点でも興味深い塩基であることを特記しておきたい。

8-2 Bocconoline (12) の合成 著者ら⁵²⁾ は bocconoline (12) が上述のように, 生合成的に甚だ興味ある物質なので合成を試みた。当初, 著者らは chelerythrine (2) のメタノール溶液に光照射を行なえば, bocconoline (12) が生成するのではないかと考え, 種々の濃度で反応を行なったが, すべて失敗に終わった。

次いで, acetonil chelerythrine (125) の Baeyer-Villiger 反応, chelerythrine φ -cyanide (126) を原料としてニトリルをメチロールへ誘導する試み, さらには φ -cyanide (126) の C₆ 位にカーバニオンを製して別に炭素側鎖を導入する試み等を行なったが, すべて不成功に終わった。このうち, 最後の φ -cyanide のカーバニオンに対する試みは, このアニオンが甚だ酸化され易く, oxybase を与えることは前述 (7-1) した通りである。

著者らは, 最終的に chelerythrine (2) のメタノール溶液を窒素気流中アセトンを増感剤に用いて光照射を行ない, 好収率で bocconoline (12) を合成することに成功した。一方, 恩田ら⁵³⁾ は boron trifluoride 存在下, N-

TABLE VIII. Photochemical Reactions^{a)} of Chelerythrine (2) Chloride and Dihydrochelerythrine (52) With Methanol

Starting material	Condition				Yield (%)
	Concentration (mm/l)	Solvent	N ₂ stream	Reaction time	
Chelerythrine (2) chloride	2.5	MeOH	—	8.5 h ^{b)}	—
		MeOH	+	3 h	31.5
		MeOH : acetone = 1 : 1	—	3 h	22.7
		MeOH : acetone = 1 : 1	+	105 min	59.3
Dihydrochelerythrine (52)	1.0	MeOH	—	2—2.5 h ^{b)}	—
		MeOH	+	8 h ^{b)}	—
	1.4	MeOH : acetone = 1 : 1	—	27 h	8.2
		MeOH (BF ₃ ·Et ₂ O)	+	19.5 h	7.6
	2.4	MeOH : acetone = 1 : 1 (BF ₃ ·Et ₂ O)	+	19.5 h	5.7

a) Irradiation was performed with 120 W low pressure mercury lamp using external system.

b) The starting material could not be detected on TLC.

メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[c]フェナンスリジン誘導体のメタノール溶液の光照射を行ない、メチロール基を C₆ 位に導入している。著者ら⁵²⁾も dihydrochelerythrine (52) に対して同様の条件にて処理したところ、微量ながら bocconoline (12) が生成することを認めた。

著者らは bocconoline (12) が chiral center を持つにもかかわらず、光学的に不活性である事実と上記の合成が成功したところから、植物よりメタノールにて抽出する際に光化学的に生成した artefact である可能性は否定出来ないと考えていたが、その後、高尾ら⁵⁴⁾はチャンバギクより式 (127) で示されるエチロール側鎖を C₆ 位に有するアルカロイドを単離したことから、bocconoline (12) もまた天然に存在している塩基であると考えられている。

9. おわりに

薬学雑誌編集委員会より総説の依頼を受けて、昭和 44 年以降著者らの教室で行なったベンゾ[c]フェナンスリジン・アルカロイド分野での仕事をまとめた。我国にはこの方面の研究グループとして、神戸女子薬科大学の高尾檜雄教授を中心とするグループと北里大学の恩田政行教授を中心とするグループ、さらに合成分野では神戸女子薬科大学の二宮一弥教授、内藤猛章博士、木口敏子博士らのグループがあって、それぞれ輝かしい成果を挙げておられる。当初、これらの方の研究の紹介も含めるつもりで筆をとったのであるが、予定の紙面が尽きてしまったのが心残りである。

現在著者らの研究グループでは、ベンゾ[c]フェナンスリジン骨格にシアノピリジンが付加したと予想される化合物を天然より得ており、⁵⁵⁾ 現在もこの系統の研究を続行中である。最後に、研究をまとめてみてあまりにも口頭発表にとどまっている結果の多いことを反省している。この原因の一つには、修士の学生と学部 4 年生を中心とする研究グループでは技術上の継承に基き無理があると云う点もあるが、リーダーとして先きを急ぎすぎたために、論文として完成するには若干の欠落を認めたことにもよると大いに反省している。最近漸くこの系の研究の欠落部分が完成したので、full paper の作成に努力したいと考えている。

謝辞 本研究は最近の約 10 年間の成果であるが、これは著者らの一人石井の恩師である京都大学名誉教授富田真雄先生の暖かい励ましによるものである。特に研究上障害があった時の御助言は有難かった。ここに記して、心より謝意を表したい。また、本研究は本学薬学部萩庭丈寿教授の植物学的知識と御励ましの言葉に依るところが大きく、さらに、本学薬学部坂井進一郎教授の御好意により石井を小笠原植物調査班に組込んで頂いたことに始まる。また、小笠原諸島の植物採集には本学薬学部相見則郎博士の御協力を頂いた。この 3 名の方には特に御礼申し上げる。

本研究に使用した台湾産の植物は、名城大学薬学部古川 宏教授の御好意と中華民国台湾省高雄医学院盧 盛徳教授ならびに陳 益昇副教授の協力に依るものであり、謝意をささげたい。

最後に、本研究に際し bocconoline を頂いた神戸女子薬科大学高尾檜雄教授、多くの O₃-base の標品を提供して頂いたチェコスロバキア、Purkyně University の Slavík 教授、oxychelirubine の標品を頂いた北里大学恩田政行教授に厚く御礼申しあげる。さらに、本研究の遂行にあたり、修士の学生として、また、4 年生の特別実習生として本研究に参加された当教室出身の皆様へ御礼申しあげる。本研究の費用の一部は東京生化学研究会学術研究助成金をあてた。申請の機会を与えられた東京生化学研究所岡田正志所長に厚く御礼申しあげる。

引用文献および注

- 1) Q.M. Probst, *Ann.*, **29**, 120 (1839).
- 2) 紙面の都合上、一般的なベンゾ[c]フェナンスリジン型アルカロイドの化学に関する記述は、R.H.F. Manske (ed), "The Alkaloids," Academic Press, New York, Vol. 4, 1954, p. 253; Vol. 10, 1968, p. 485; Vol. 12, 1970, p. 333; Vol. 17, 1979, p. 493.
- 3) M.E. Wall, M.C. Wani, Y.L. Taylor, Abstracts of Papers, 162nd National Meeting of American Chemical Society, Washington, D.C., 1971, MEDI 34; Abstracts of Papers, The 3rd International Congress of Heterocyclic Chemistry, Sendai, Japan, 1971, B, p. 29.
- 4) W.M. Messer, M. Tin-Wa, H.H.S. Fong, C. Bevelle, N.R. Farnsworth, D.J. Abraham, J. Trojánek, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1858 (1972).
- 5) J. Slavík, L. Slavíková, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **20**, 21 (1955).
- 6) J. Slavík, L. Slavíková, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **25**, 1667 (1960).
- 7) 谷 千秋, 高尾檜雄, 薬誌, **82**, 755 (1962).
- 8) 恩田政行, 滝口和夫, 平倉 実, 福島 浩, 赤川真寿子, 直井房司, 農化, **39**, 168 (1965).
- 9) J. Slavík, L. Delejš, V. Hanuš, A.D. Cross, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **33**, 1619 (1968).
- 10) M. Onda, K. Abe, K. Yonezawa, N. Esumi, T. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1435 (1970).
- 11) 石井 永, 出牛武夫, 原田健一, 第 16 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 大阪, 1972 年 10 月, 327 頁.
- 12) a) T. Richardson, R. Robinson, E. Seijo, *J. Chem. Soc.*, **1937**, 835; A.S. Bailey, R. Robinson, *ibid.*, **1950**, 1375; b) A.S. Bailey, C.R. Worthing, *ibid.*, **1956**, 4535; K.W. Gopinath, T.R. Govindachari, K. Nagrajan, N. Viswanathan, *ibid.*, **1957**, 4760; c) H.R. Arthur, Y.L. Ng, *ibid.*, **1959**, 4010; K.W. Gopinath, T.R. Govindachari, P.C. Parthasarathy, N. Viswanathan, *ibid.*, **1959**, 4012; d) K.W. Gopinath, T.R. Govindachari, N. Viswanathan, *Tetrahedron*, **14**, 322 (1961); e) K.Y. Zee-Cheng, C.C. Cheng, *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 85, 867 (1973); f) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, O. Kusama, E. Hayashi, H. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1150 (1971); T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, O. Kusama, *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 31 (1973).
- 13) S.F. Dyke, B.J. Moon, M. Sainsbury, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3933; *idem*, *Tetrahedron*, **24**, 1467 (1968); *idem*, *J. Chem. Soc. Perkin I.*, **1970**, 1797; R.A. Abramovitch, G. Tertzakian, *Can. J. Chem.*, **41**, 2265 (1963).
- 14) S.V. Kessar, *Accounts Chem. Res.*, **11**, 283 (1978).
- 15) a) I. Ninomiya, T. Naito, T. Mori, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3643; I. Ninomiya, T. Naito, T. Kiguchi, T. Mori, *J. Chem. Soc. Perkin I.*, **1973**, 1696; b) I. Ninomiya, T. Kiguchi, T. Naito, *ibid.*, **1974**, 81; *idem*, *ibid.*, **1979**, 1723; c) I. Ninomiya, *Heterocycles*, **2**, 105 (1973).
- 16) a) S.V. Kessar, G. Singh, P. Balakrishnan, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2269; S.V. Kessar, Y.P. Gupta, K. Dhingra, G.S. Sharma, S. Narula, *ibid.*, **1977**, 1459; b) S.F. Dyke, M. Sainsbury, *Tetrahedron*, **23**, 3161 (1967); V. Šmula, R.H.F. Manske, *Can. J. Chem.*, **50**, 1544 (1972); M. Onda, K. Yuasa, J. Okada,

- Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 31, 317 (1971); *idem, ibid.*, **20**, 1484 (1972); *idem, ibid.*, **21**, 1333 (1973); *idem, ibid.*, **22**, 2365 (1974).
- 17) 石井 永, 原田健一, 未発表データ
- 18) 石井 永, 石田俊明, 未発表データ
- 19) I. Ninomiya, T. Naito, H. Ishii, T. Ishida, M. Ueda, K.-I. Harada, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1975**, 762.
- 20) H. Ishii, K.-I. Harada, T. Ishida, E. Ueda, K. Nakajima, I. Ninomiya, T. Naito, T. Kiguchi, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 319; 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).
- 21) 最近の報告は, 石井 永, 村上佳子, 武石啓子, 石川 勉, 萩庭丈寿, 薬誌, **101**, 504 (1981). (ミカン科植物成分の研究: 第42報).
- 22) 石井 永, 石川 勉, 盧 盛徳, 陳 益昇, 薬誌, **96**, 1458 (1976).
- 23) 石井 永, 石川 勉, 萩庭丈寿, 薬誌, **97**, 890 (1977).
- 24) H. Ishii, T. Ishikawa, S.-T. Lu, I.-S. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1203.
- 25) 著者らは, 速報²⁴⁾においては本反応に chloride を用いたが, chloride を用いた場合には陰イオンの chloride ion が酸化されて, arnottianamide (39) がクロル化された副生物を生成する. その後, 著者らは本反応を改良して sulfate を用いて得量よく arnottianamide (39) を得ることに成功している. (未発表データ).
- 26) 石井 永, 陳 益昇, 赤池美砂子, 石川 勉, 盧 盛徳, 薬誌, 投稿論文作成中.
- 27) H. Ishii, I.-S. Chen, T. Ishikawa, M. Ishikawa, S.-T. Lu, *Heterocycles*, **12**, 1037 (1979).
- 28) J. Vaquett, J.L. Poussset, R.R. Paris, A. Cavé, *Phytochemistry*, **13**, 1259 (1974).
- 29) 例えば, J.P. Gillespie, L.G. Amoros, F.R. Stermitz, *J. Org. Chem.*, **39**, 3239 (1974).
- 30) K.Y. Zee-Cheng, C.C. Cheng, *J. Med. Chem.*, **18**, 66 (1975).
- 31) 石井 永, 石川 勉, 未発表データ.
- 32) 本物質は神戸女子薬科大学高尾教授がタケニグサより得たフェノール性第4級塩基の還元成績体に一致している. 高尾檜雄, 上垣内みよ子, 岩佐衣子, 石井 永, 日本薬学会第100年会講演要旨集, 東京, 1980年4月, 231頁.
- 33) 石川 勉, 石井 永, 第20回天然有機化合物討論会講演要旨集, 仙台, 1976年10月, 380頁.
- 34) T. Ishikawa, H. Ishii, *Heterocycles*, **5**, 275 (1976).
- 35) その後, Kessar ら¹⁴⁾ は閉環に benzyne を用いる方法を報告したが, 最近では, chelerythrine-sanguinarine 型塩基の合成にはこの Kessar 法が最良と考えられる. 但し, この方法は nitidine-avicine 型塩基の合成には不適当である. (Kessar 教授より石井への私信).
- 36) H. Ishii, T. Ishikawa, Y.-I. Ichikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 514 (1978).
- 37) T. Kametani, K. Fukumoto, *Accounts Chem. Res.*, **5**, 212 (1972); T. Kametani, R. Charubula, M. Ihara, M. Koizumi, K. Takahashi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 3315.
- 38) 石井 永, 原田健一, 石田俊明, 上田悦子, 植田美代子, 二宮一弥, 内藤猛章, 木口敏子, 第19回天然有機化合物討論会講演要旨集, 広島, 1975年10月, 302頁.
- 39) 石井 永, 石田俊明, 未発表データ.
- 40) H. Ishii, T. Ishikawa, Y.-I. Ichikawa, M. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 3120 (1977).
- 41) H. Ishii, K.-I. Harada, T. Deushi, E. Ueda, T. Ishida, M. Sakamoto, T. Watanabe, Y.-I. Ichikawa, K. Nakajima, K. Takizawa, E. Kawanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, in preparation; 石井 永, 石川 勉, 渡辺敏子, 川鍋恵理, 原田健一, 出牛武夫, 石田俊明, 坂本 貢, 市川裕一郎, 第37回有機合成化学総合研究発表講演会講演要旨集, 東京, 1980年6月, 60頁.
- 42) H. Ishii, T. Watanabe, T. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3252 (1978).
- 43) F.F. Blicke, C.-J. Lu, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3933 (1952).
- 44) Chelirubine (6) 合成におけるこの工程の収率も良好でない. 未発表データ.
- 45) W.J. Begley, J. Grimshaw, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1977**, 2324; M. Cushman, L. Cheng, *J. Org. Chem.*, **43**, 286 (1978).
- 46) F.G. Torto, I.A. Mensah, I. Baxter, *Phytochemistry*, **12**, 2315 (1973).
- 47) 石井 永, 石川 勉, 未発表データ.

-
- 48) M. Onda, K. Abe, K. Yonezawa, N. Esumi, T. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1435 (1970).
- 49) 甲斐莊正垣, 鯉坂勝美, 有合化, **31**, 126 (1973); 山崎 永, 化学, **29**, 349 (1974); A.F. Cookerill, G.L.O. Davis, R.C. Harden, D.M. Backham, *Chem. Rev.*, **73**, 553 (1973).
- 50) H.M. McConnell, R.F. Robertson, *J. Chem. Phys.*, **29**, 1361 (1955).
- 51) H. Ishii, K. Hosoya, N. Takao, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 2429.
- 52) H. Ishii, T. Ishikawa, K. Hosoya, N. Takao, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 166 (1978).
- 53) 針谷義弘, 鈴木 勉, 恩田政行, 日本薬学会第 97 年会講演要旨集第二分冊, 東京, 1977 年 4 月, 173 頁.
- 54) 高尾檣雄, 岡田百代, 岩佐衣子, 上垣内みよ子, 日本薬学会第 99 年会講演要旨集, 札幌, 1979 年 8 月, 196 頁.
- 55) 石井 永, 三原真理, 石川 勉, 日本薬学会第 101 年会講演要旨集, 熊本, 1980 年 4 月, 505 頁.