薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (4) 381 ~ 386 (1967)

UDC 547.94 : 582.675.4

61. 富田真雄,*¹ 犬伏康夫,*² 井深俊郎*¹ : 防己科植物アルカロイド研究 (第230報*³)

台湾産ハスノハカズラ *Stephania japonica* MIERS のアルカロイド

その 5*⁴ Prometaphanine の構造*⁵

Masao Tomita,*¹ Yasuo Inubushi,*² and Toshiro Ibuka*¹ : Studies on the

Alkaloids of Menispermaceae Plants. CCXXX.*³ Alkaloids of

Formosan *Stephania japonica* MIERS. (5*⁴).

Structure of Prometaphanine.*⁵

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University*¹ and

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University*²).

A new, non-phenolic alkaloid was isolated from a Formosan *Stephania japonica* MIERS and was named prometaphanine. From its various chemical degradation and spectral data, the structure of this alkaloid was determined as shown by formula (I), including its absolute configuration.

(Received June 22, 1966)

さきに著者等は台湾産ハスノハカズラ *Stephania japonica* MIERS の塩基性成分を検索し数種のアルカロイドを単離するとともに,¹⁾そのうちで構造未決定の metaphanine の構造研究を行ない, metaphanine が hasubanine²⁾ と同一の1新骨格を有するアルカロイドであることを報告した.³⁾ その後本植物の含有塩基性成分についてさらに検討したところ実験の部に詳述したように塩基の分離, 単離および精製などの過程において鉍酸の使用をさけて有機酸を使用したところ文献未記載のアルカロイド1種を単離, prometaphanine と命名し構造研究に着手した.

prometaphanine は無晶形粉末であるがその単一性については薄層クロマトグラフィー*⁷ (TLC) ならびにペーパークロマトグラフィー*⁷ (PPC) において単一スポットを示し, さらに1度精製したものは反復カラムクロマトグラフィーに付すも最初と最後のフラクションより得られた塩基が全く同一赤外吸収 (IR) スペクトルを示すことから支持される. また本塩基は遊離状態のみならず塩類*⁶ も結晶化困難であるが, methiodide はアセトンから再結晶すると m.p. 207°を示す無色針状結晶となり, 分析値は $C_{20}H_{25}O_5N \cdot CH_3I$ に一致する. prometaphanine (I) は IR スペクトル ($CHCl_3$) において共役ケトンおよびエノール2重結合の吸収を 1670 および 1654 cm^{-1} に示し, ピリジン- d_5 中の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは methoxy 基3個を 6.01, 6.22 および 6.50 τ に示し, N-methyl 基1個を 7.30 τ に示す. したがって prometaphanine (I) の組成は $C_{20}H_{25}O_5N = C_{13}H_{13} \cdot (OCH_3)_3 \cdot (C=C-C \leq O)$. (N- CH_3) で示される.

*¹ Yoshida-shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

*² Toneyama, Toyonaka, Osaka.

*³ 第229報: 富田, 小塚, 盧: 本誌, 87, 316 (1967).

*⁴ その4 富田, 井深: 本誌, 85, 557 (1965).

*⁵ 本報告の概要は Tetrahedron Letters No. 48, 3617 (1964) に速報した.

*⁶ prometaphanine に塩酸, 臭化水素酸あるいは硫酸などの鉍酸を作用すれば, それぞれ結晶が得られるが, これは prometaphanineそのものの塩類ではなく, すでに変化して metaphanine 塩酸塩, 臭化水素酸塩, 硫酸塩などであり, 鉍酸は使用せず各種の有機酸塩を試みた.

1) 富田, 井深: 本誌, 83, 996 (1963).

2) M. Tomita, T. Ibuka, Y. Inubushi, Y. Watanabe, M. Matsui: Tetrahedron Letters, No. 40, 2937 (1964); *Idem*: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 538 (1965).

3) M. Tomita, T. Ibuka, Y. Inubushi, K. Takeda: Tetrahedron Letters, No. 48, 3605 (1964); *Idem*: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 695 (1965); *Ibem*: *Ibid.*, 13, 704 (1965); 井深: 本誌, 85, 579 (1965); M. Tomita, A. Kato, T. Ibuka: Tetrahedron Letters No. 15, 1019 (1965); *Idem*: 質量分析, 13, No. 30, 115 (1965).

prometaphanine (I) を封管中 180° に無酢と約 10 時間加熱したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると m.p. 140° , 分析値は $C_{19}H_{18}O_5$ に一致する中性物質 (II) を単離できた. 本物質の IR スペクトル ($CHCl_3$) は 1763 cm^{-1} にアセテートカルボニル基の吸収を示し, また紫外吸収 (UV) スペクトルは典型的な phenanthrene 誘導体の吸収を示した. また NMR スペクトルは 3 個の methoxy 基を $5.98, 6.01$ および 6.06τ に示し, acetoxy 基のシグナルを 7.51τ に示す. この phenanthrene 誘導体の methoxyl 基 3 個, acetoxy 基 1 個の位置はケン化したのちメチル化し, 1,2,5,6-tetramethoxyphenanthrene (III) を picrate, m.p. $146\sim 147^{\circ}$,

$C_{24}H_{21}O_{11}N_3$ として捕捉し標品の 1,2,5,6-tetramethoxyphenanthrene picrate⁴⁾ と混融ならびに IR スペクトル (Nujol) により同定確認した。したがって prometaphanine (I) の acetolysis で単離された monoacetoxymethoxyphenanthrene の置換基の位置は 1, 2, 5 および 6 位であることが判明したが, 1, 2, 5 および 6 位のどの位置を acetoxymethoxy 基が占めるか不明であるので acetoxymethoxy 基の位置を決定するためにケン化したのち O-エチル化したところ m.p. 57° を示す monoethoxymethoxymethoxyphenanthrene (IV) を捕捉した。本品の picrate は m.p. 165°, 分析値は $C_{19}H_{20}O_4 \cdot C_6H_3O_7N_3$ に一致するが文献未記載であるため, 1-ethoxy-2,5,6-trimethoxyphenanthrene (IV) であるとの予想のもとに標品をつぎの経路で合成した。

すなわち 2-ethoxy-3-methoxyphenylacetic acid (V)⁵⁾ と 2-nitro-3,4-dimethoxybenzaldehyde (VI)⁶⁾ とを Perkin 反応⁷⁾に付し, m.p. 225°, 分析値は $C_{20}H_{21}O_8N$ に一致する *trans*- α -(2-ethoxy-3-methoxyphenyl)-2-nitro-3,4-dimethoxycinnamic acid (VIIa) となし, つぎに VIIa をアンモニアアルカリ性にて硫酸鉄で還元し *trans*- α -(2-ethoxy-3-methoxyphenyl)-2-amino-3,4-dimethoxycinnamic acid (VIIb) となし, さらに VIIb を希硫酸中亜硝酸ナトリウムでジアゾ化したのち Pschorr 反応により m.p. 203° を示す 1-ethoxy-2,5,6-trimethoxy-10-phenanthrenecarboxylic acid (VIII) となし, 最後に VIII をキノリン・銅粉で脱炭酸し, m.p. 57°, 分析値は $C_{19}H_{20}O_4$ に一致する 1-ethoxy-2,5,6-trimethoxyphenanthrene (IV) を単離した。ここに得られた合成品の IV は天然品から誘導した phenanthrene 誘導体と混融するも融点降下なく, かつ IR スペクトル ($CHCl_3$) も両者一致した。ここに prometaphanine の acetolysis によって 1-acetoxymethoxy-2,5,6-trimethoxyphenanthrene (II) を生成することが判明した。

さて prometaphanine (I) をメタノール中 Adams 酸化白金を触媒として接触還元すると 1 mole 当量の水素を吸収し m.p. 205°, 分析値は $C_{20}H_{27}O_5N$ に一致する dihydroprometaphanine (IX) が単離された。本物質は IR スペクトル ($CHCl_3$) において原料に存在したカルボニル吸収がみられず, かつ NMR スペクトルはオレフィンプロトンの吸収を欠くことから C_6 - C_7 に存在したエノール 2 重結合が飽和されると同時に C_8 位のケトンと C_{10} 位の水酸基が一方的にヘミケタールを形成することを示しており, dihydroprometaphanine は dihydrometaphanine³⁾ と同様にケトンが示すべき性質は示さなくなり, C_8 位のヘミケタール水酸基も通常のアセチル化には強く抵抗する。一方 prometaphanine (I) を無酢-ピリジンでアセチル化すると IR スペクトル ($CHCl_3$) において 1733 cm^{-1} にアセチルカルボニル基, 1673 cm^{-1} に共役ケトン基, 1646 cm^{-1} にエノール 2 重結合を示す acetylprometaphanine (X) が得られた。

本品の NMR スペクトルは methoxy 基 3 個のシグナルを 6.07, 6.14 および 6.40 τ に示し acetoxymethoxy 基のシグナルを 7.90 τ に示す。この事実は prometaphanine (I) の ketal 型 (Ib) がアセチル化されたのではなく ketone 型 (Ia) の C_{10} 位の水酸基がアセチル化されたことを意味する。

prometaphanine (I) をクロロホルム中活性二酸化マンガンを酸化すると m.p. 201~202°, 分析値は $C_{20}H_{23}O_5N$ に合致する dehydroprometaphanine (XII) が単離された。本品の IR スペクトル ($CHCl_3$) は 1680 cm^{-1} に共役ケトン, 1644 cm^{-1} にエノール 2 重結合の吸収を示すがもはや水酸基の吸収は存在しない。本品の NMR スペクトルは 4.22 τ (1H, quartet, $J_A=6\text{ c.p.s.}$; $J_B=3.5\text{ c.p.s.}$) にオレフィンプロトンの吸収を示す。さて metaphanine (XI), dihydrometaphanine,³⁾ dihydroprometaphanine (IX) などは二酸化マンガンを酸化に抵抗するのに prometaphanine が容易に酸化されるのは平衡体 (Ia) と (Ib) のうち C_{10} 位に水酸基を有する Ia が酸化されて dehydroprometaphanine (XII) を生成すると考えられる。XII をメタノール中 Adams 酸化白金を触媒として接触還元すると 1 mole 当量の水素を吸収し, m.p. 159°, 分析値は $C_{20}H_{25}O_5N$ に一致する dihydrodehydroprometaphanine (XIII) となる。本物質の IR スペクトルは飽和 6 員環ケトンの吸収を 1725 cm^{-1} , 芳香環に共役したカルボニルの吸収を 1680 cm^{-1} に示すがもはやエノール 2 重結合に基づく吸収は存在しない。また XIII の NMR スペクトルは C_7 位の methoxy 基のつけ根のプロトンを 5.62 τ (1H, quartet, $J_A=12\text{ c.p.s.}$; $J_B=6\text{ c.p.s.}$) に示し, 原料 (XII) にみられたオレフィン水素の吸収シグナルは存在しない。

prometaphanine (I) または acetylprometaphanine (X) を 5% 塩酸と数分間加温するといずれからとも結晶が

4) 近藤, 中村, 藤井, 加藤: 乙卯研, **1**, 41 (1950).

5) E. R. Shepard, H. D. Porter, J. F. Noth, C. K. S. Simmans: J. Org. Chem., **17**, 568 (1952).

6) E. Späth, K. Tharrer: Ber., **66**, 911 (1933).

7) Delos F. Detar: "Organic Synthesis," Vol. 35, p. 89 (1955).

析出し、アセトンから再結晶すれば m.p. 226° を示す metaphanin (XI) 塩酸塩が得られる。このことは prometaphanin (I) においては C₇ 位のエノールメチルエーテルが加水分解されてカルボニル基になったことを示し、acetylmetaphanin (X) においては C₁₀ 位のアセチル基が加水分解されると同時に C₇ 位のエノールメチルエーテルも加水分解されて metaphanin になったと考えられる。

以上に述べたことから、すなわち prometaphanin (I) を i) acetolysis すると 1-acetoxy-2,5,6-trimethoxyphenanthrene (II) を生成し、ii) 希塩酸処理で容易にすでに立体構造の確立された metaphanin (XI) となり、iii) 活性二酸化マンガン処理でベンジル位水酸基が酸化され acetophenone 型化合物 (XII) となり、iv) 無酢・ピリジン処理でベンジル位水酸基がアセチル化され (metaphanin (XI), dihydroprometaphanin (IX) などは一方向的にヘミケタールを形成していると考えられアセチル化には強く抵抗する), v) 接触還元で 1 mole 当量の水素を吸収するのみであるのに prometaphanin に存在するエノール二重結合と共役カルボニル吸収が IR スペクトルにおいて認められないこと、vi) NMR スペクトルが測定溶媒の差によりプロトンシグナルの型に著しい変化が認められること、などを説明するには prometaphanin (I) は少なくとも溶液中において ketone 体 (Ia) と ketal 体 (Ib) の平衡混合物であると考えなければならない。

つぎに無酢による acetolysis で phenanthrene 誘導体が得られるのは古くから morphinan 型アルカロイドの特長的な反応の 1 つとされてきたが prometaphanin (I) のような hasubanan 型アルカロイドでも phenanthrene

誘導体が単離されるのは興味あることであり、つぎのような mechanism が考えられる。すなわち無酢の作用により prometaphanin (I) の ketone 型 (Ia) の C₁₀ 位水酸基が脱水され styrene 型の中体 (XIV) となり、XIV は窒素の lone pair が driving force となり ethanamine bridge を失ない dienone (XV) となる。XV は容易に 1-acetoxy-2,5,6-trimethoxyphenanthrene (II) を生成すると考えられる。

実 験 の 部^{*7}

Prometaphanin (I) の単離^{*8} 乾燥原料生薬 13 kg. より得られた非フェノール性総塩基 45.8 g. にエーテ

^{*7} 融点はすべて未補正值。測定は微量融点測定器 (柳本製作所) による。ペーパークロマトグラフィーは東洋汙紙 No. 50 を使用し、展開溶媒は BtOH-AcOH-H₂O (63:10:27), 薄層クロマトグラフィー (TLC) は Kieselgel G nach Stahl または Aluminiumoxyd G nach Stahl を使用。NMR は Varian Associates A-60 Spectrometer で測定。

^{*8} 原料生薬から製したメタノールエキスより第 4 級塩基の分離については、富田、井深、津山: 本誌, 84, 776 (1964) を参照, フェノール性塩基の分離については本報告の脚注 1) の報告に詳述した。なお抽出, 分離の過程において鉱酸の使用をさなければ目的とする prometaphanin は metaphanin になるおそれがある。

ルを加えて放置すれば結晶析出。CHCl₃-アセトン (または CHCl₃-MeOH) 混液より再結晶すれば無色針状結晶として m.p. 232° を示す metaphanine (XI)⁸⁾ 0.2 g. を得。metaphanine を除いた母液は溶媒を留去し、残渣をベンゼンに溶解、Brockmann Al₂O₃ 1 kg. を湿式法でつめたカラム (6×45 cm.) で分離、展開溶媒としてベンゼン、ベンゼン-エーテル、ベンゼン-EtOAc, AcOEt, CHCl₃, CHCl₃-EtOH および MeOH の順に使用。まずベンゼン展開部 fr. 1~33 より m.p. 73~74° (MeOH) の protostephanine⁹⁾ 5.0 g. を得。protostephanine を除去した母液は常法により塩酸塩となし m.p. 272~273°(decomp.) の stephanine⁹⁾ 塩酸塩 0.16 g. を得。ついでベンゼンで展開される fr. 34~74 およびベンゼン-エーテル混液で展開される fr. 75~86 からはエーテルより再結晶すると m.p. 165~168° を示す無色プリズム状結晶 (新塩基と考えられる) を微量得る。ついでベンゼン-エーテルで展開される fr. 87~128 から epistephanine¹⁰⁾ 1.4 g. を得。ついでベンゼン-EtOAc 混液で展開される fr. 129~148 は種々分離法、結晶化を試みるも単一物質になり難い、ついでベンゼン-AcOEt 混液で展開される fr. 149~180, AcOEt で展開される fr. 181~185, CHCl₃ で展開される fr. 186~187, CHCl₃-EtOH 混液で展開される fr. 188 は合併し、シリカゲルカラムおよびアルミナカラムクロマトグラフィーをおのおの CHCl₃ およびベンゼンで展開する精製操作を反復すれば淡黄色無晶形の prometaphanine (I) 約 10 g. を得。

Prometaphanine (I) 本塩基は種々取扱いも、また約1年放置するも結晶化困難。IR cm⁻¹ (CHCl₃): $\nu_{C=O}$ 1670 (conj. C=O); $\nu_{C=C}$ 1654. NMR τ (pyridine-d₅): OCH₃×3, 6.01, 6.22, 6.50; N-CH₃, 7.30. methiodide はアセトンより再結晶すれば m.p. 207° を示す無色針状結晶となる。[α]_D²⁵ -32° (c=1.0, MeOH). C₂₀H₂₅O₅N·CH₃I *Anal.* Calcd.: C, 50.30; H, 5.63; N, 2.80. Found: C, 50.28; H, 5.50; N, 2.97.

Prometaphanine (I) の acetolysis (1-acetoxy-2,5,6-trimethoxyphenanthrene (II) の生成) prometaphanine (I) 270 mg. を Ac₂O 3 ml. に溶解し、封管中 180° に 10 hr. 加熱。冷後反応物を氷水中に注入し CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 層は水洗、無水 MgSO₄ で乾燥したのち溶媒留去。残留した褐色油状物質をシリカゲルカラムに付し CHCl₃ で展開すれば最初に展開される部分から m.p. 140° (EtOH) を示す淡黄色プリズム状結晶として 1-acetoxy-2,5,6-trimethoxyphenanthrene (II) 25 mg. を得。IR cm⁻¹ (CHCl₃): $\nu_{C=O}$ 1763. C₁₉H₁₈O₅ *Anal.* Calcd.: C, 69.92; H, 5.56. Found: C, 69.63; H, 5.42.

1,2,5,6-Tetramethoxyphenanthrene (III) 前記 II 7 mg. をアセトン 2 ml. に溶解し、2% アセトン・KOH 1 ml. を加え 10 min. 加熱還流したのち MeI 0.3 ml. を加え 3 hr. 還流。減圧下に溶媒留去し、残渣に H₂O を加えエーテル抽出。エーテル層は 5% NaOH, ついで H₂O で洗い、乾燥後溶媒留去、残留した油状物質をアルミナカラムクロマトグラフィーにて精製したのち picrate に誘導し、EtOH より再結晶。m.p. 146~147°. 暗赤褐色針状結晶。C₂₄H₂₁O₁₁N₃ *Anal.* Calcd.: C, 54.65; H, 4.01. Found: C, 54.38; H, 3.89. 本 picrate を標品の 1,2,5,6-tetramethoxyphenanthrene picrate⁴⁾ と混融するも融点降下なく、かつ両者の IR (Nujol) も一致。

1-Ethoxy-2,5,6-trimethoxyphenanthrene (IV) 上述の II 9 mg. を 0.5% アセトン・KOH 1 ml. に溶解し 15 min. 還流したのち EtI 0.5 ml. を加えてさらに 2 hr. 加熱還流。減圧下に溶媒留去してエーテルで抽出。エーテル抽出液は水洗、無水 K₂CO₃ で乾燥したのち溶媒留去し、残留する油状物質をアルミナカラムクロマトグラフィーにて精製。EtOH より再結晶すれば m.p. 57° を示す無色プリズム状結晶として 1-ethoxy-2,5,6-trimethoxyphenanthrene (IV) 8 mg. を得。本品は著者等が別途合成した標品と混融するも融点降下なく、かつ両者の IR (CHCl₃) も一致。IV picrate: m.p. 165° (EtOH-アセトン混液). C₁₉H₂₀O₄·C₆H₃O₇N₃ *Anal.* Calcd.: C, 55.45; H, 4.29. Found: C, 55.19; H, 4.18.

1-Ethoxy-2,5,6-trimethoxyphenanthrene (IV) の合成 i) *trans- α -(2-Ethoxy-3-methoxyphenyl)-2-nitro-3,4-dimethoxycinnamic acid (VIIa)* 2-ethoxy-3-methoxyphenylacetic acid (V)⁵⁾ 1.64 g., 2-nitro-3,4-dimethoxybenzaldehyde (VI)⁶⁾ 2.30 g., Ac₂O 2.64 ml. および (Et)₃N 0.73 g. を混じて 30 min. 加熱還流。90° まで冷却したのち H₂O 50 ml. を滴下し AcOEt で抽出。MeOH-ベンゼン混液より再結晶。m.p. 225°. 淡黄色プリズム状結晶。得量 1.0 g. IR cm⁻¹ (CHCl₃): $\nu_{C=O}$ 1600. C₂₀H₂₁O₈N *Anal.* Calcd.: C, 59.55; H, 5.25; N, 3.47. Found: C, 59.50; H, 5.21; N, 3.74.

ii) *trans- α -(2-Ethoxy-3-methoxyphenyl)-2-amino-3,4-dimethoxycinnamic acid (VIIb)* 上記 nitro 体 (VIIa) 1.0 g. を 5 ml. の conc. NH₄OH に溶解し、攪拌下に FeSO₄·7H₂O 8.8 g., H₂O 10 ml. および conc. NH₄OH 15.6 ml. の混液を滴下。ついで水浴上 30 min. 加温したのち濾過。濾液は dil. HCl で pH 6.0 となし AcOEt で抽出。AcOEt 層は水洗、無水 MgSO₄ で乾燥したのち溶媒留去すれば淡黄色油状の *trans- α -(2-ethoxy-3-methoxyphenyl)-2-amino-3,4-dimethoxycinnamic acid (VIIb)* 0.9 g. を得。本アミノ酸はさらに精製することなくつぎの反応に使用した。

iii) **1-Ethoxy-2,5,6-trimethoxy-10-phenanthrenecarboxylic acid (VIII)** 上記アミノ酸 (VIIb) 0.8 g. を MeOH 40 ml. および 20% H₂SO₄ 23 ml. の混液に溶解し、0±2° に保ちながら N-NaNO₂ 50 ml. を滴下してジアゾ化したのち銅粉 (CuSO₄·5H₂O 23 g. および Zn 末 5 g. より製したもの) を少量ずつ加えたのち 30 min. 70° に加温攪拌。銅粉を濾去し、減圧下に MeOH を可及的に留去したのち dil. HCl を加えて酸性となし AcOEt

8) 近藤, 真田: 本誌, **47**, 177 (1927).

9) 富田, 白井: 本誌, **62**, 381 (1942).

10) 近藤, 田中: 本誌, **63**, 267 (1943).

で抽出. AcOEt 抽出液は無水 MgSO_4 で乾燥したのち溶媒留去すれば結晶固化. CHCl_3 に粗結晶を溶解しシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し CHCl_3 で展開精製したのちエーテルより再結晶. m.p. 203° . 無色針状結晶. 得量 250 mg. IR cm^{-1} (CHCl_3): $\nu_{\text{C=O}}$ 1688. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6 \cdot \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 66.28; H, 5.75. Found: C, 66.42, 66.37; H, 5.60, 5.63.

iv) 1-Ethoxy-2,5,6-trimethoxyphenanthrene (IV) 上記カルボン酸 (VIII) 200 mg. を quinoline 3 ml. および銅粉 0.5 g. と混合し 250° に 50 min. 加熱. 冷後エーテル 200 ml. を加え汙過. 汙液は 5% HCl で 5 回, 5% NaOH で 3 回洗ったのち水洗, 無水 MgSO_4 で乾燥後溶媒留去. 残留する油状物質をアルミナカラムクロマトグラフィーにて精製したのち MeOH または EtOH より再結晶. m.p. 57° . 無色プリズム状結晶として IV 150 mg. を得. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ Anal. Calcd.: C, 73.06; H, 6.45. Found: C, 73.34; H, 6.26. IV picrate: m.p. 165° (EtOH-アセトン混液). $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 55.45; H, 4.29; N, 7.76. Found: C, 55.34; H, 4.41; N, 8.00.

Dihydroprometaphanin (IX) prometaphanin (I) 57 mg. を MeOH 10 ml. に溶解し Adams 酸化白金を触媒として水素気流中接触還元する. 触媒を汙去し, 汙液は減圧下に溶媒留去し残留物を CH_2Cl_2 で抽出. CH_2Cl_2 層は水洗, 無水 MgSO_4 で乾燥したのち溶媒留去すれば結晶析出. MeOH-*n*-hexane 混液または iso-PrOH-*n*-hexane 混液から再結晶すれば m.p. 205° を示す無色針状結晶として dihydroprometaphanin (IX) 50 mg. を得. NMR τ (CDCl_3): $\text{OCH}_3 \times 3$, 6.17 (6H), 6.61 (3H); N-CH_3 , 7.40 (3H). $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 66.46; H, 7.53; N, 3.88. Found: C, 66.43; H, 7.67; N, 3.99.

Acetylprometaphanin (X) prometaphanin (I) 51 mg. を Ac_2O 1 ml. および pyridine 1 ml. の混液に溶解し 1 夜放置. 減圧下に過剰の試薬を留去して残留する油状物質を一度 3% AcOH に溶解したのち dil. NH_4OH でアルカリ性となしエーテルで抽出. エーテル抽出液は水洗, 無水 Na_2SO_4 で乾燥したのち溶媒留去すれば無色油状の acetylprometaphanin (X) 45 mg. を得. 本品は種々取扱うも結晶化困難であり, 鉍酸塩を試みた場合は容易に変化して metaphanin (XI) の鉍酸塩が析出する. IR cm^{-1} (CHCl_3): $\nu_{\text{C=O}}$ 1733 (OAc); $\nu_{\text{C=O}}$ 1673 (conj. C=O). NMR τ (CDCl_3): $\text{OCH}_3 \times 3$, 6.07 (3H), 6.14 (3H); 6.40 (3H); N-CH_3 , 7.40 (3H); OCOCH_3 , 7.90 (3H).

Metaphanin (XI) i) **Acetylprometaphanin (X) に希塩酸の作用** X 20 mg. を 2 ml. のアセトン-MeOH (1:1 混液) に溶解し, 5% HCl 0.3 ml. を加えて数 min. 加熱還流. 減圧下に溶媒を留去して残留物に dil. NH_4OH を加えてアルカリ性となし CH_2Cl_2 抽出. CH_2Cl_2 抽出液は水洗, 無水 MgSO_4 で乾燥したのち溶媒留去. CHCl_3 -アセトン混液より再結晶. m.p. 231° の無色針状結晶として metaphanin (XI) 14 mg. を得. 本品を標品の metaphanin³⁾ と混融するも融点降下なく, かつ両者の IR (CHCl_3) も一致.

ii) **Prometaphanin (I) に希塩酸の作用** prometaphanin (I) 20 mg. を 2 ml. の MeOH-アセトン (1:1 混液) に溶解し, 0.3 ml. の 5% HCl を加えて数 min. 加温. 常法処理したのち粗結晶を CHCl_3 -アセトン混液から再結晶. m.p. 230° を示す. metaphanin (XI) 16 mg. を得. 本品を標品の metaphanin³⁾ と混融するも融点降下なく, かつ両者の IR (CHCl_3) も一致.

Prometaphanin (I) の活性二酸化マンガン酸化 (Dehydroprometaphanin (XII) の生成) prometaphanin (I) 30 mg. を CHCl_3 5 ml. に溶解し, 活性 MnO_2 600 mg. を加えて室温下に 10 hr. 攪拌したのち汙過. 汙液は減圧下に溶媒を留去し, 析出する粗結晶を MeOH から再結晶すれば m.p. $201\sim 202^\circ$ を示す淡黄色プリズム状結晶として dehydroprometaphanin (XII) 20 mg. を得. IR cm^{-1} (CHCl_3): $\nu_{\text{C=O}}$ 1680. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 67.21; H, 6.49; N, 3.92. Found: C, 67.19; H, 6.39; N, 3.70.

Dihydrodehydroprometaphanin (XIII) dehydroprometaphanin (XII) 32 mg. を MeOH 3 ml. に溶解して白金黒 ($\text{PtO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10 mg. より製したもの) を加えて室温下に接触還元すると約 2.7 ml. の水素を吸収. 常法処理したのち粗結晶を MeOH-エーテル混液より再結晶. 無色針状結晶 30 mg. を得. m.p. 159° . IR cm^{-1} (CHCl_3): 1725 (sat. C=O), 1680 (conj. CO). $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 66.83; H, 7.01. Found: C, 66.84; H, 7.09.

終わりに NMR スペクトルを測定された京都大学薬学部 新宮徹朗博士, 元素分析を担当された京都大学薬学部元素分析センター 馬野良子技官ならびに協力者諸氏に深謝します.

京都大学薬学部, 大阪大学薬学部