藥 學 雜 誌

第五百二十二號 大正十四年八月發行

〔 原 報 〕

南天燭アルカロイドの研究 (第一報)

ナンヂニンの構造

Z. Kitasato: Über die Alkaloide von *Nandina domestica*. I.

Die Konstitution von Nandinin.

理 學 士 北 里 善 次 郎

南天燭 *Nandina domestica* は支那及び本邦南部に自生し又汎く庭園に栽植せらるゝ目木科 (Berberidaceae) の灌木なり。

J. F. Eykmann¹⁾ は 1884 年本邦在職中本植物の根皮より有毒の無晶性・白色アルカロイドを抽出し、これをナンヂニン Nandinin と命名せり。氏はナンヂニン及び其鹽類の共に結晶せざることを述べ、且つ其極めて酸化し易く鹽化鐵・セレン酸・テルル酸等に遭ひ綠色乃至藍青色を呈し、又濃硫酸に由り赤紫色を與へ、之に少量の硝酸を加ふれば青變するを見、尙ほ原素分析及び鹽化白金複鹽の分析の結果より其分子式を $C_{19}H_{19}NO_4$ と定め、且つ根皮中に於てナンヂニンがベルベリン Berberin と共存するの事實に基きヒドロベルベリンのホモログならんことを想像せる他何等詳細なる記載を與へず。爾來ナンヂニンは構造不明のアルカロイ

¹⁾ Ber. (1884., 441.

ドとして文獻上單に其名を留むるに過ぎざりき。

其後 1910 年に至り醫學博士岩川克輝氏¹⁾は南天燭の樹皮よりナンヂニンを得、其融點 78° にして結晶性鹽酸鹽を作ることを述べ、進んで専ら藥理學的方面の研究を遂けたり。

其翌年 A. Pictet 及び A. Gams²⁾は有名なるベルベリン合成の研究に際し中間成績物 1-Veratryl-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydro-isochinolin の經驗式 $C_{19}H_{19}NO_4$ が Eykmann の與へたるナンヂニンのそれと一致するここ及び共に非結晶性鹽基なるここに着目し、或は同一物ならんかとの疑を起し、種々の定性反應を試みたる結果兩者全く異物質なることを確定せり。

予は Eykmann 等の煩雜なる抽出法を改良し南天燭樹皮よりナンヂニンを結晶狀に精製するを得たり。該結晶の融點は $145-146^{\circ}$ にして岩川氏の與へたる融點より遙に高く、其鹽類も亦容易に結晶す。而してナンヂニンの元素分析の結果は Eykmann と一致し $C_{19}H_{19}NO_4$ なる經驗式を與へ、且つ Zeisel 氏定量法により 1 個のメトオキシ基の存在を知り得べく、又ナンヂニンの諸定性反應及び其ベンツォイル及びメチル誘導體を與ふる事實より明かにフェノール性水酸基の存在を證明し、又ナンヂニンは光學的有力にして右旋性を有するを知り得たり。上記の諸事實に基きナンヂニンはテトラヒドロベルベリンの分子中のメトオキシ基の 1 個が水酸基となりたるものと豫想し研究を進めたり。

先づナンヂニンをデアゾメタンにてメチル化するにフェノール性水酸基を有せざる融點 $138-139^{\circ}$ の鹽基を得たり。此物質は其結晶形・融點・右旋度に於て嘗て Gadamer³⁾ がテトラヒドロベルベリンの光學的分割に由りて得たる其 d 型即ち d -カナヂン d -Canadin に他ならざるを知る。

次にナンヂニン分子中の水酸基及びメトオキシ基相互の位置を決定するの目的に對して予はベルベリンの鹽酸鹽を尿素と共に熔融してクロールメチルを去り嘗て C. Frerichs⁴⁾ の得たるフェノールベタイン型のベルベルビン Berberubin の赤色結晶を得。之を亞鉛と稀硫酸にて還元しヒドロベルベルビンとなし、 d -ブロムカムファスルフォン酸アムモンを用ひて光學的分割を行ひたるに茲に得られたる d -ヒドロベルベルビンは其融點及び比旋光度の一致するのみならず混融法に由り全くナンヂニン其者たることを確證するを得たり。故にナンヂニンはテトラヒドロベルベリンの 5 の位置に於けるメトオキシ基が水酸基となりたるもの即ちヒドロベルベルビンの d 型に他ならずして、構造式は次の如く之を決定するを得たり。

1) 東京醫學雜誌, 24, No. 30, 15. 2) Ber. (1911), 2480. 3) Arch. d. Pharm. 248, 43 (1910). 4) Arch. d. Pharm. (1910).

猶ほ叙上の關係を明かにせんが爲次に構造式上の變化を掲ぐ。

實驗の部

ナンデニンの抽出及び精製

細挫せる南天燭の幹皮を恰も之を覆ふに足る 0.5-1% 鹽酸含有 50% アルコホルを以て常溫にて 1 週間浸出し、濾過の後殘渣を 95% アルコホルにて 12 時間づゝ 2 回温浸す。浸出液は各減壓の下に濃縮し、之を水中に注入して樹脂狀物質を去りたる後、アムモニアを加へて鹽基を沈澱せしむ。以上の如くして得たる沈澱はこれを素焼板上に乾燥し、浸出器中に於てエーテルを以て浸出し、一方母液はエーテルにて數回振盪す。エーテル溶液には 1% 鹽酸水を加へ激しく振盪し、速かにエーテル層を分ち、之を 1 夜放置すれば美麗なる無色・針狀結晶を析出す。Eykmann が此鹽酸鹽の結晶をも得ざりしは一見不可解なるが如きも、蓋し該鹽は鹽基の稀鹽酸溶液よりは結晶狀に析出せしめ難く、却つて上の如く含エーテル稀

鹽酸振出液より直接容易に結晶するの性を有するものなり。斯くして得たる鹽酸鹽結晶を濾別し、熱アルコールに溶解し、炭酸アムモン水溶液を攪拌しつつ徐々に滴下し將に溷濁せんとするに至り放置する時は冷却に伴ひ漸次に光輝ある無色・板狀の結晶を析出す。これをアルコールより再結晶し融點 $145-146^{\circ}$ のナンデニンを得。ナンデニン結晶の收量は氣乾幹皮の 1% 内外なるも猶ほ光線及び酸化に由る變化を避け精製する時はこれを増加するを得べし。

尙ほエーテルを以てナンデニンを抽出したる殘液に過剰のアムモニアを加へ、クロ、フォルムにて振盪すればクロ、フォルムは綠青色を呈するを以て全く着色を見ざるに至る迄操作を反復し、クロ、フォルム浸出液を合し、1% 鹽酸にて激しく振盪する時は青色物質は赤褐色となりて酸に移行し少時の後稜柱狀の鹽酸鹽結晶を析出す。其溶液を再びアムモニアアルカリ性となし、少量のクロ、フォルムにて抽出し、1 夜冷所に放置する時は美麗なる濃青色・針狀結晶を生ず。これを熱純アルコールより再結晶するに融點 350° 以上を示す。此興味ある青色アルカロイドは往時高橋三郎氏¹⁾ が本植物より得られたる性狀不明の青色物質と同一なるが如く、予輩は之をナンダズリン Nandazurin と命名し、其構造等は目下研究中に屬す。其他南天燭幹皮中には、ベルベリン及び他の 1-2 鹽基を含有せり。

ナンデニンの性狀

ナンデニンはアルコール・エーテル・ベンツォール・クロ、フォルム・弱酸・過剰のアルカリ及び氷醋酸に溶解す。水には溶解し難く、アルコールより析出せしめたるものは六邊形・無色・板狀結晶にして、 $145-146^{\circ}$ にて熔融す。

ナンデニンは右旋性にして純アルコール溶液にて $[\alpha]_D^{20} = +63.2^{\circ}$ を示せり。

ナンデニンは濃硫酸により紫色を呈し、これに少量の硝酸を加ふれば美青色に變ず。鹽化鐵・テルル酸の如き酸化剤にて始め綠色、後藍青を呈す。又其溶液は光線に犯され易く直に桃紅色を呈す。又ナンデニンは各種のアルカロイド試薬に對し呈色及び沈澱反應陽性なり。

鹽類 既記の如く含エーテル稀鹽酸より鹽酸鹽の無色・針狀結晶を析出し、酒石酸水溶液より微細・針狀の結晶性鹽を生じ、鹽化白金水溶液により黃色・結晶性沈澱を生ず。

ナンデニンの元素分析

物質	13.21mg	CO ₂	33.80mg	H ₂ O	7.05mg	C%	69.78	H%	5.93
„	13.12 „	„	33.70 „	„	6.85 „	„	70.12	„	5.80
„	23.59 „	N/10 NH ₃	4.9cc (Mikro-Kjeldahl 法)					N%	4.15
理論數 (C ₁₉ H ₁₉ NO ₄)						„	70.2	„	5.8 „ 4.3

因に Eykman の得たる實驗數を示せば次の如し。

1) 本誌。

(I) C% 69.2 H% 5.96 N% 4.23

(II) „ 69.5 „ 5.94

(III) „ 69.35 „ 5.95

メトオキシル基の定量 (Mikro-Zeisel 法)

物質	3.09mg	沃化銀	2.01mg	メトオキシル%	8.91
物質	3.12mg	沃化銀	2.22mg	„	9.39
理論數	(C ₁₈ H ₁₆ NO ₃ ·OCH ₃)			„	9.51

乃ちナンヂニンに只 1 個のメトオキシル基を有するを知る。

ナンヂニンのベンツォイル化

0.5g のナンヂニンを 3g の無水安息香酸と良く混和し、アセチル化器中に於て 3-4 時間温め、冷却後クロ、フォルムに溶解し、先づ 1% アムモニアを以て次に 2 回水を以て振盪し、更に 1% 鹽酸にて振盪したる後、暫達アルカリ性となし、エーテルを以て抽出し、エーテルを蒸散し、60% アルコホルより結晶せしめ、105° の融點を有するベンツォイル誘導體を得たり。

物質	15.30mg	CO ₂	40.81mg	H ₂ O	7.38mg	C%	72.74	H%	5.36
理論數	(C ₁₉ H ₁₈ NO ₃ -O-CO-C ₆ H ₅)					„	72.72	„	„

ナンヂニンのメチル化

ナンヂニン 1g をメチルアルコールの少量に溶解し、計算量のニトロゾメチルウレタン及びメチルアルコール製カリを滴下し、更に尚ほ同量のウレタン及びカリを加へ、1 夜放置したる後加温して溶劑を蒸發せしめ、アルカリ及びクロ、フォルムにて抽出・結晶せしめ、得たるメチル化ナンヂニンは全く旋光性を有せず。即ちメチル化と同時にラセミ化を起したるものにして、該生成物のメトオキシル基定量の結果は下の如し。

物質	3.34mg	AgJ	4.50mg	メトオキシル%	17.8
理論數	(C ₁₈ H ₁₈ NO ₂ (OCH ₃) ₂)			„	18.2

上記分析の結果及び混融法に由りメチル化ナンヂニンはベルベリンの還元に由り製したる非旋光性テトラヒドロベルベリンと全く相一致するを證明せり。

ナンヂニンメチル化物	融點	166°
テトラヒドロベルベリン	融點	167°
混融點		166°

上の方法はメチル化と同時にラセミ化を起し而も收量良好ならざるを以て、予は更に加熱及びアルカリの存在を避けてナンヂニンのメチル化を行ひたり。

1g のナンヂニンを可及的少量の無水メチルアルコールに溶解し、これにニトロゾメチルウレタンのエーテル溶液に 5% メチルアルコール製カリを滴下し、加温

して溜出せしめたるジアゾメタンエーテル溶液を加へ、よく攪拌し 1 夜以上常温に放置する時は窒素瓦斯を發生して反應す。該反應液を眞空乾燥器中に於てエーテル及びアルコールを蒸散せしめ、其殘渣を稀ナトロン及びクロ、フォルムにて振盪し、クロ、フォルム溶液を稀アルカリ水にて洗ひ、一旦稀硫酸に轉溶し、之を曹達アルカリ性となし再びクロ、フォルムにて反復抽出し、眞空乾燥器中に於て蒸發し、殘留物を稀アルコールより結晶せしめ、尙ほ幾分著色せる時は獸炭にて處理し、アルコールより再結晶すれば無色・針狀の光輝ある結晶(收量 約 50%)を得。其メトオキシ基の定量を行ひたるに、

物質 3.74mg AgJ 5.08mg メトオキシ基 % 17.9

理論數 $[C_{18}H_{15}NO_2(OCH_3)_2]$ " 18.2

上の結果よりメチル化合物 1 分子中に 2 個のメトオキシ基を含みテトラヒドロベルベリンと全く一致す。更に Gadamer¹⁾ が分割せる其 α 型と融點及び旋光度の比較を試むるに、

メチル化ナンヂニン 融點 138-139°, 比旋光度 + 246.73°

テトラヒドロベルベリン α 型即ち α -カナヂン(Gadamer) 融點 139-140°, 比旋光度 + 297.43°

仍てナンヂニンはメチル化に由り右旋性テトラヒドロベルベリン即ち α -カナヂンとなることを確證すべし。但しメチル化ナンヂニンの右旋度の稍、小なるは猶ほ多少のラセミ化を免れざるに因るならん。

次にナンヂニンに於けるメチル化さるゝ水酸基の位置の決定をなさんが爲め以下の實驗を試みたり。

ヒドロベルベルビン Hydroberberrubin

C. Frerichs²⁾ の法の如く、ベルベリン鹽酸鹽 15g と尿素 30g とを良く研和し、1 時間半 200° に熱し、速かに約倍量の水中に流入し、クロ、フォルムを以つて振出し、一旦鹽酸に轉溶し、アルカリにて遊離せしめ得たるベルベルビン Berberrubin をアルコールより再結晶し融點 285° の赤色結晶を得。

物質 12.86mg CO₂ 33.50mg H₂O 5.02mg C% 71.04 H% 4.34

理論數 $(C_{19}H_{15}NO_4)$ " 71.03 " 4.67

次に 2 g のベルベルビンを 40 cc の水・4 g の硫酸・4 g の氷醋酸の混液に溶解し、亞鉛及び少量の白金を加へ數時間重湯煎上に熱すれば全く脱色するに至る。其濾液に濃食鹽液を加ふれば鹽酸鹽の沈澱を生ずるを以て之を熱アルコールに溶し、炭酸アムモン水溶液を以て分解し結晶せしむれば 168° の融點を有する無色の結晶としてヒドロベルベルビンを得。

物質 11.66mg CO₂ 30.09mg H₂O 5.43mg C% 70.3 H% 5.2

理論數 $(C_{19}H_{19}NO_4)$ " 70.2 " 5.8

¹⁾ Arch. d. Pharm. 248, 43 (1910). ²⁾ Arch. d. Pharm. (1910).

ヒドロベルベルビンの光學的分割

Frerichs は其豫告に拘らず未だヒドロベルベルビンの光學的分割を試みざりき。予は下記の方法に由り之に成功せり。

テトラヒドロベルベルビン 3.6g を 3% 醋酸 60cc に重湯煎上に熱しつゝ溶し、1.8g の α -ブロムカムファスルフォン酸アムモンを加ふれば直ちに結晶を生ずるを以て、猶ほ約 30 分加温を繼續し、冷却後濾過す。この結晶を水中に分布し、アムモニアを以て強アルカリ性となし、エーテルにて振盪し、エーテルを蒸散せしめ、アルコールを加へ、濃縮すれば初め若干量の原物質を析出するを以て之を濾別し、其濾液に炭酸アムモン水溶液を加ふれば結晶を析出す。此物質即ち α -ヒドロベルベルビンはナンヂニンと全く同一の物質たるを混融法に由り確證せらる。

α -ヒドロベルベルビン 融點 144° , 比旋光度 $+62.9^{\circ}$

ナンヂニン 融點 145° , 比旋光度 $+63.2^{\circ}$

混融點 144°

次に最初の醋酸母液は之に稀アムモニア水を加へ強アルカリ性となし、エーテルにて振盪し、前と同様に處理し α -ヒドロベルベルビン即ちナンヂニンの結晶を得。其融點 $150-153^{\circ}$ なり。

本研究に際し終始懇篤なる指導を賜はりし柴田桂太教授に對し深く謹謝すると共に、分析に關し助力せられたる理學士服部靜夫氏に對し感謝の意を表す。(研究の一部は啓明會の補助に由る)。

於東京帝國大學理學部植物學教室

マトリンの構造研究 (第五報)

マトリン酸加里と曹達石灰との乾溜

H. Kondo u. E. Ochiai: V Mitteilung über die Konstitution von Matrin.

Trockne Destillation von matrinsaurem Kali mit Natronkalk.

藥學博士 近 藤 平 三 郎

藥學士 落 合 英 二

著者の一人近藤はマトリンの亞鉛末乾溜成績體につきて研究し¹⁾ $C_{10}H_{19}N$ なる鹽基を得たりしが、詳細なる研究に及ばずして中止せり。其後マトリンを五鹽化

1) 第一報、近藤及佐藤：本誌、474 號。