130. 谷 千秋, 石橋健一, 中里清子: ベルベリン型アルカロイド誘導体の
研究 (第1報) Tetrahydroberberine-*N*-alkyl 誘導体の合成

Chiaki Tani, Ken-ichi Ishibashi and Kiyoko Nakasato: Studies
on the Derivatives of Berberine and Allied Alkaloids. I.
Syntheses of Tetrahydroberberine-*N*-alkyl Derivatives.

(The Kobe Women's College of Pharmacy*)

6-Ethoxy-*N*-methyltetrahydroisoquinoline に著明な血圧降下作用¹⁾が報ぜられているので植物成分中 tetrahydroisoquinoline の構造を持つアルカロイド誘導体につき血圧降下作用を検討する目的で本研究を企てた。

ベルベリンは本邦産黄連, 黄柏等に多量に含有されるアルカロイドであつて, 此の還元体の tetrahydroberberine の構造を見ると, tetrahydroisoquinoline 核2個の縮合環と見做すことが出来る。又 palmatine, jatrorrhizine 等のアルカロイドの tetrahydro 還元体も此の型に属するもので, これ等のアルカロイドの *N*-アルキル誘導体の合成を計画し第1報として tetrahydroberberine の誘導体につき報告する。

tetrahydroberberine の *N* 原子にアルキル基を入れるとアンモニウム塩のかたちになる。導入するアルキル基には methyl, ethyl, isopropyl, *n*-butyl, isoamyl, allyl 基を選んだ。

現在使用されている血圧降下剤のうち無機塩類には硝酸塩, 亜硝酸塩, ロダン塩等がある。そこで此の際のアンモニウム塩の酸根としては上記のものを選ぶべきであるが水に対する溶解度の点で特にロダン塩を選んだ。

tetrahydroberberine は *d*-及び *l*-canadine のラセミ体であつて Gadmer²⁾ は *l*-canadine methiodide を作った場合2種の *N*-diastereoisomer の生ずることを認め低融点の方を α 型, 高融点の方を β 型とした。我々は *N*-アルキル誘導体を作つた時2種の異性体の得られた場合もあり又唯1種の場合もあった。

アルキル化剤には次表の如きものを使用し実験の部記載の如く夫々の *N*-アルキル誘導体へ導き, 次々これ等にロダン塩を反応させて次表の如き *N*-アルキルロダニドの新誘導体を合成した。

* Motoyama-cho, Higashinada-ku, Kobe.

1) 化学 3, 159 (1949) (USIS 提供).

2) J. Gadmer: Arch. Pharm. 248, 47 (1910).

アルキル	アルキル化剤	N-アルキル誘導体	N-アルキルロダニド
CH ₃ -	dimethyl sulfate	α 型 N-methyl methosulfate mp 242~243° (decomp) β 型 N-methyl methosulfate mp 260° (decomp)	α 型 N-methylrhodanide mp 184° (decomp) β 型 N-methylrhodanide mp 238° (decomp)
C ₂ H ₅ -	diethyl sulfate	α 型 N-ethyl ethosulfate mp 173° β 型 N-ethyl ethosulfate mp 212°	α 型 N-ethylrhodanide mp 200.5° (decomp) β 型 N-ethylrhodanide mp 213° (decomp)
iso-C ₃ H ₇ -	isopropyl iodide	N-isopropiodide mp 248° (decomp)	N-isopropylrhodanide mp 206° (decomp)
n-C ₄ H ₉ -	n-butyl p-toluene-sulfonate	N-n-butyl-p-toluenesulfonate mp 238° (decomp)	N-n-butylrhodanide mp 232° (decomp)
iso-C ₅ H ₁₁ -	isoamyl iodide	N-isoamiodide mp 235° (decomp)	N-iso-amylrhodanide mp 202° (decomp)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	allyl iodide	N-alliodide mp 203° (decomp)	N-allylrhodanide mp 188° (decomp)

これ等誘導体の動物実験は国立療養所日野荘中尾茂博士に依頼し若干の物質については同氏により発表³⁾され、特に tetrahydroberberine N-methylrhodanide の β 型については臨床試験も発表⁴⁾された。この物質に対する動物実験並びに臨床試験を要約すると

- 1) 静脈注射による致死量はマウス 40 mg/kg, 家兎 10 mg/kg.
- 2) 家兎に対する最小有効量 25 γ /kg.
- 3) 臨床試験では 0.1% 水溶液 3 cc (即 3 mg) の静注により高血圧患者の場合はその血圧の大約 20% を降下せしめ、普通血圧即ち常人では比較的影響は少くその血圧の 5~10% を降下するのみである。
- 4) 副作用検討のため 10 日間連続静注の後、尿成分、血液成分の変化を検査したところ毒性は認められていない。

本研究にあたり御助言を賜った 京大薬学科富田教授並びに研究上便宜を与えられた瀬戸学長に深謝する。又原料の塩酸ベルベリンを贈与された 岐阜県吉川町、浅野三蔵氏並に元素分析を施行された京大薬学科大野、岩田両氏、塩野義製薬研究所家城、宮原両氏に感謝する。

実 験 の 部

Tetrahydroberberine N-methyl methosulfate tetrahydroberberine 3.0 g, デメチル硫酸 1.8 g を各々無水ベンゾールに溶解し、互に混和して水浴上で 2 時間反応させた後 1 夜放置すると黄色針状結晶を析出。粗結晶 4.1 g, これを多量のメタノールより再結晶すると, mp 260° (decomp) の白色菱状結晶 (β 型) 2 g と mp 242~243° (decomp) の無色針状結晶 (α 型) 1.5 g を得。両者を混融すると 224° で分解する。 β 型, C₂₂H₂₇O₈NS 計算値 C 56.75, H 5.84, 実験値 C 56.98, H 5.38, α 型, C₂₂H₂₇O₈NS 計算値 C 56.75, H 5.84, N 3.01, 実験値 C 56.53, H 5.77, N 3.01.

Tetrahydroberberine N-methylrhodanide tetrahydroberberine N-methyl methosulfate (β 型) 3.0 g のメタノール溶液にロダナンモン 1.0 g のメタノール溶液を加えて、水浴上で 30 分加温反応せしめて、後メタノールを留去する。残渣に水を加えて過剰のロダナンモンを除き、水に不溶の淡黄色結晶をメタノールより 2~3 回再結晶すると mp 238° の淡黄色針状結晶を得。得量 1.1 g. C₂₂H₂₄O₄N₂S 計算値 C 64.04, H 5.87, N 6.79, 実験値 C 64.10, H 6.13, N 7.03. α 型の tetrahydroberberine N-methyl methosulfate とロダナンモンとを、上記と同様な操作に依り反応せしめると mp 184° (decomp) の淡黄色粒状結晶を得。C₂₂H₂₄O₄N₂S 計算値 C 64.04, H 5.87, 実験値 C 64.53, H 5.64.

Tetrahydroberberine N-ethyl ethosulfate tetrahydroberberine 3.0 g, デエチル硫酸 2.2 g を各々無水ベンゾールに溶解し、互に混和し水浴上で 30 分加温、1 夜放置後淡黄色結晶が析出する。粗結晶 3.4 g, これをアセトンより再結晶すると mp 212° (decomp) の白色鱗片状結晶 (β 型) と mp 173° の淡黄色柱状晶 (α 型) を得。 β 型, C₂₃H₂₉O₈NS 計算値 N 2.98, 実験値 N 2.82.

3) 第 47 回内科学総会 (1950).

4) 第 48 回内科学総会 (1951).

Tetrahydroberberine *N*-ethylrhodanide tetrahydroberberine 1.5 g, ethyl iodide 3.0 g をベンゾール中で5時間加熱し, 析出するヨード化物をアルコールより再結晶すると, 0.7 g の tetrahydroberberine の *N*-ヨードエチラートを得. これをメタノール 100 cc に溶解し, 之にロダン銀 0.5 g を加えて水浴上2時間反応させ冷後析出するヨード銀を濾別し, メタノールを留去し, 残渣をメタノール及び醋酸エチルエステルの混液より再結晶すると mp 213° (decomp) (β 型) の針状結晶を得. $C_{29}H_{26}O_4N_2S$ 計算値 N 6.57, 実験値 N 6.27. 上記 mp 173° の tetrahydroberberine-*N*-ethyl ethosulfate のアルコール溶液にロダンアンモンのアルコール溶液を加え, 水浴上で1時間反応させ, 冷後アルコールを留去し, 残渣をアセトンより再結晶すると mp 200.5° (decomp) (α 型) の粒状結晶を得. $C_{23}H_{26}O_4N_2S \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 計算値 C 63.41, H 6.25, 実験値 C 63.74, H 6.11.

Tetrahydroberberine *N*-isopropiodide tetrahydroberberine 0.3 g と isopropyl iodide 0.1 g に, 無水アルコール 2 cc を添加し, 閉管中で 95~98° で3時間反応させると冷後淡黄色針状結晶が析出. メタノールより2回再結晶すると mp 248° (decomp) の針状結晶を得.

Tetrahydroberberine *N*-isopropylrhodanide tetrahydroberberine-*N*-isopropyl iodide 0.2 g とロダン銀 0.08 g をメタノール中で1時間半加熱し, 冷後ヨード銀を濾過し, 濾液のメタノールを留去すると, 淡黄色針状結晶が析出する. 醋酸エチルエステルより2回再結晶すると, mp 206° (decomp) の針状結晶 0.08 g を得る. メタノール, アセトンに易溶. $C_{24}H_{28}O_4N_2S$ 計算値 N 6.36, 実験値 N 6.60.

Tetrahydroberberine *N*-*n*-butyl-*p*-toluenesulfonate tetrahydroberberine 0.3 g と *n*-butyl-*p*-toluenesulfonate 0.4 g を無水キシロール 1 cc 中で1時間加熱し, 冷後キシロールを留去すると飴状となる. これにアセトンを加えて放置すると, 結晶が析出する. アセトンより再結晶すると mp 238° (decomp) の淡黄色針状結晶 0.2 g を得. $C_{31}H_{37}O_7NS$ 計算値 C 65.57, H 6.57, 実験値 C 65.50, H 6.56.

Tetrahydroberberine *N*-butylrhodanide tetrahydroberberine *N*-*n*-butyl-*p*-toluenesulfonate 0.2 g のメタノール溶液にロダンアンモン 0.15 g のメタノール溶液を混和し, 水浴上で1時間加温する. 後メタノールを留去し, 残留せる結晶に水約 2 cc を加えて過剰のロダンアンモンを溶去すると白色の粗結晶 0.25 g が得られる. メタノールと醋酸エチルエステルとの混合溶媒より再結晶すると mp 232° の針状結晶 0.15 g を得. $C_{25}H_{30}O_4N_2S \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 計算値 C 64.90, H 6.74, 実験値 C 64.96, H 6.76.

Tetrahydroberberine *N*-isoamiodide tetrahydroberberine 0.4 g と isoamyl iodide 0.3 g を閉管中で無水アルコール添加のもとに 120~130° で2時間加熱反応させる. 冷後淡黄色針状結晶析出, メタノールより3回再結晶すると mp 235° (decomp) の針状結晶 0.2 g を得.

Tetrahydroberberine *N*-isoamylrhodanide tetrahydroberberine *N*-isoamiodide 0.2 g とロダン銀 0.1 g をメタノール溶液中で1時間加温反応させ, 冷後濾過しメタノールを留去し残渣の淡黄色結晶をアセトンより再結晶すると, mp 202° (decomp) の針状結晶 0.1 g を得. $C_{26}H_{32}O_4N_2S$ 計算値 N 5.98, 実験値 N 6.35.

Tetrahydroberberine *N*-alliodide tetrahydroberberine 1.0 g と allyl iodide 0.5 g を無水ベンゾール中で30分間加熱反応させて後1夜放置すると, 糊状物質が得られる. アセトンより再結晶すると mp 203° (decomp) の淡黄色針状結晶 0.3 g を得.

Tetrahydroberberine *N*-allylrhodanide tetrahydroberberine *N*-alliodide 0.8 g のメタノール溶液にロダンアンモン 1.16 g のメタノール溶液を加えて水浴上で1時間半反応させて後メタノールを留去し, 残渣に水を加えて析出する結晶をメタノールと醋酸エチルエステルの混合溶媒より再結晶すると, mp 188° (decomp) の細針状結晶を得. $C_{24}H_{26}O_4N_2S$ 計算値 C 65.71, H 5.99, 実験値 C 65.40, H 6.07.

神戸女子薬科大学

Summary

In order to examine the action on lowering blood pressure, synthesis of the derivatives of tetrahydroberberine-type alkaloid was planned. The easily obtainable raw material, tetrahydroberberine, was taken up and its *N*-methyl, ethyl, isopropyl, allyl, butyl and isoamyl derivatives were prepared. Of those synthesized, tetrahydroberberine-*N*-methyl rhodanide showed strong action of lowering blood pressure, the minimum effective dose against rabbits being 25 γ per kg. wt., lethal dose against mice being 40 mg. per kg. wt., and against rabbits, 10 mg. per kg. wt. In clinical tests, it was found that intravenous injection of 3 cc. of 0.1% solution effected distinct decrease of blood pressure in hypertension subjects, while it gave no apparent effect to persons of normal blood pressure, no toxic effects being observed in either case. (Received October 31, 1951)