bithionol 及び hexachlorophene については, まず活性剤の存在しないときの有効濃度の測定は N NaOH 溶液 25 cc にそれぞれの 50 mg を溶かし蒸留水で全量を 100 cc とした液を予製し倍数希釈法で定めた. これを用いるとき抗カビ剤濃度 100 ppm で pH 8.0 である. 活性剤のみを用いるときは各々の活性剤中に抗カビ剤を 2.5% 溶かしこれを倍数希釈した. アルカリと活性剤とを併用した場合は先の NaOH に溶かした予製液から抗カビ剤の最終濃度が所定量になるように取りこれに必要な量の活性剤を加え, 充分混合し 48 時間放置後カビを接種した. なお bithionol はアルカリによつて着色して来るが, アルカリ液に溶かし 2 週間経たぬ液及び 100°, 30 分間の加熱を行つたものについて効力の低下があるか否かを調べたが, いずれも効力に変化を認め得なかつた.

大阪大学薬学部, 同付属病院

UDC 547.833.9:582.675.3

236. 富田真雄, 久郷威彦: メギ科植物アルカロイド研究 (第 16 報*)

アカジクヘビノボラズのアルカロイド その 3** Berbamunine の構造 (i)

Masao Tomita and Takehiko Kugo: Studies on the Alkaloids of Berberidaceous

Plants. XVI. Alkaloids of *Berberis amurensis* Rupr. var. *japonica*

(REGEL) REHD. forma *Bretschneideri* (REHD.) OHWI. (3).

Structure of Berbamunine. (i).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto***)

A new phenolic base of m.p. 190~191° was isolated from *Berberis amurensis* Rupr. var. *japonica* (REGEL) REHD. forma *Bretschneideri* (REHD.) OHWI (Japanese name "Akajiku-hebinoborazu") and it was named berbamunine. Its molecular and rational formulae are indicated by $C_{36}H_{40}O_6N_2 = C_{32}H_{25}(OCH_3)_2(OH)_3(-O-)(NCH_3)_2$. Permanganate oxidation of the O-methyl ether of this base afforded 2-methoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (I) and the methine base obtained by the Hofmann degradation of the O-methyl ether methiodide was found to be identical with O-methyldauricine methyl ether. Consequently, it was clarified that this berbamunine is a phenolic base belonging to the dauricine type, of the biscoclaurine-type bases and that O-methylberbamunine, O-methyldauricine, and O-methylmagnoline are optical isomers indicated by the same structural formula (VI).

(Received June 10, 1957)

著者等は前報¹⁾に於いて日本産アカジクヘビノボラズ *Berberis amurensis* Rupr. var. *japonica* (REGEL) REHD. forma *Bretschneideri* (REHD.) OHWI の茎部並びに根部に含有されるアルカロイドを検索の結果, 第 3 級塩基として多量の berbamine, 少量の oxyberberine 及び mp 190~191° を示す一新塩基を, 又第 4 級塩基として berberine, palmatine 及び jatrorrhizine の berberine 型塩基, 並びに aporphine 型第 4 級塩基である magnoflorine を多量に含有することを証明した. そして同じく *Berberis* 属でありながら通常のメギ *Berberis Thunbergii* DC.²⁾ と比較してアカジクヘビノボラズが biscoclaurine 型塩基として berbamine のみを含有し, oxyacanthine を全く含有しないことは植物分類学上興味ある事実であることを報告した.

今回著者等はアカジクヘビノボラズよりさきに単離した第 3 級フェノール塩基の mp 190~191° を示す一新塩基を berbamunine と命名し, その構造研究を行つた.

berbamunine は mp 190~191° の無色針状結晶で, $[\alpha]_D^{25} : +87.0^\circ$ (メタノール), $+55.1^\circ$ (アセトン), $+25.6^\circ$ (ピリジン). その元素分析値は凡そ $C_{36}H_{40}(O_6N)_2$ に一致し, OCH_3 基 1 個, NCH_3 基 1 個を検出する. 本物質

* 第 15 報; 富田, 石井: 本誌 77, 319(1957).

** その 2; 富田, 久郷: Pharm. Bull. (Japan) 4, 121(1956).

*** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto. 1) 富田, 久郷: 本誌 75, 753(1955).

2) 近藤, 富田: 本誌 50, 309(1930); Arch. Pharm. 268, 549(1930).

は濃硫酸或いは FeCl_3 等によりほとんど呈色せず、又硫酸により褐色を呈するのみで diphenylene dioxide 核の呈色反応を示さない。又パラジウム触媒による接触還元により全く変化を受けない。

次に berbamunine をジアゾメタンでメチル化して得た O-methylberbamunine の遊離塩基はその塩類と共に結晶化困難である。この遊離塩基をベンゼン溶液でアルミナ層を通して可及的精製したものは $[\alpha]_D^{25} : +52.8^\circ$ (アセトン) を示す。又本物質を KMnO_4 で酸化すれば mp $292\sim 294^\circ$ を示す無色針状結晶、 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$ に相当する酸を得。これをジアゾメタンでメチル化すれば mp $89\sim 91^\circ$ を示す無色針状結晶のエステルを得る。ここに得た酸及びそのエステルは夫々 2-methoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (I) $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$, mp $300\sim 301^\circ$, 並びにその dimethyl ester (II) $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6$, mp $90\sim 92^\circ$ と混融するも融点降下を認めず同一物質であることが確認された。この実験結果から berbamunine は biscoclaurine 型のフェノール性第3級塩基で、その分子式は C_{18} 式の2倍で表示されなければならないものであることが推定される。

又 O-methylberbamunine をメタノール溶媒でヨードメチルと処理して得られる O-methylberbamunine dimethiodide は、アセトン、メタノール混合溶媒を用いアルミナクロマトを行つて精製すると mp $182\sim 184^\circ$ (decomp) (湿潤 178°) を示す無色柱状結晶を得る。本物質はほとんど旋光性を欠き、分析の結果その分子式は $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{I} \cdot 2\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ に一致し、 OCH_3 基 5 個、 NCH_3 2 個を検出する。従つて以上の実験結果から berbamunine の示性式は次式が提出される。

即ち berbamunine は diphenyl ether を構成するエーテル型酸素 1 個を有する biscoclaurine 型塩基のうち dauricine 型に属する第3級フェノール性塩基であることが確実である。

一方文献既知の O_6 を有する dauricine 型塩基には dauricine³⁾ (III) 及び magnoline³⁾ (V) が知られている。

このうち dauricine は近藤等⁴⁾ によつてコウモリカズラより $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{N}_2$, $[\alpha]_D^{11} : -139^\circ$ (エタノール) として単離され、その化学構造については種々の分解反応⁴⁾ 並びに近藤等⁵⁾ によるその methyl methine base の合成によつてその構造 (III) なることが確定されたが、更に犬伏等⁶⁾ によりその O-methyl ether (IV) $[\alpha]_D^{25} : -80.6^\circ$ (エタノール) の液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応から、その分子中の2個の不斉中心の立体配置が共に *l* 型であることが証明された。次いで富田等⁷⁾ により光学的活性の天然と全く同一の不斉中心の立体配置を有する O-methyldauricine (IV) 及びその dimethiodide が合成され、その構造が完全に証明されている。又 magnoline (V) は Proskournina, Orechov によつてコーカサス産の *Magnolia fuscata* より $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{N}_2$, mp $178\sim 179^\circ$, $[\alpha]_D^{25} : -9.6^\circ$ (ピリジン) として単離され、その O-methyl ether (VI) は mp $109\sim 110^\circ$ を示す針状結晶である。犬伏等⁶⁾ はその分子中の2個の不斉中心の立体配置がその比旋光度等より判断して一方は *l* 型、他方は *d* 型であろうとの推定を与えている。

著者等は O-methylberbamunine が O-methyldauricine (IV) 及び O-methylmagnoline (VI) と同一示性式を有することから、これ等を比較する目的で先ず O-methylberbamunine 及び O-methyldauricine の UV 吸

3) 富田: Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, **9**, 175(1952).

4) 近藤, 成田: 本誌 **49**, 688(1929); **50**, 589(1930).

5) 近藤, 成田, 上尾: 本誌 **55**, 369(1935); Ber. **68**, 519(1935). 6) 犬伏, 丹羽: 本誌 **72**, 762(1952).

7) 富田, 伊藤, 山口: Pharm. Bull. (Japan) **3**, 449(1955).

収スペクトルを測定した結果, Fig. 1 に示す如く両者よく一致することを認めた.

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra

次に両者をペーパークロマトグラフィーにより比較すれば, 前者は R_f 0.68, 後者は R_f 0.67 に spot を与え殆んど一致. 以上の実験結果はその比旋光度に於けるその旋光方向の明らかな相違を示す以外はほとんど一致したデータを示し, 両者は光学異性体の関係にあつて, その分子中の 2 個の不斉中心の立体配置は dauricine の $(-, -)$ に対して berbamunine のそれは $(+, +)$ であろうと推定される. 又一方に於いて O-methylberbamunine dimethiodide, mp $182\sim 184^\circ$ (decomp), $[\alpha]_D^{25} : \pm 0^\circ$ (メタノール)と O-methyldauricine dimethiodide, mp $181\sim 182^\circ$ (decomp), $[\alpha]_D^{25} : -142^\circ$ メタノールを比較すれば両者のペーパークロマトグラフィーに於ける spot は共に同じ R_f 0.52 を与えるが, これ等両物質の比旋光度を比較する場合, 前者はほとんど 0° を示しこれは従来の biscoclaurine 型塩基の研究結果より類推して berbamunine の 2 個の不斉中心の立体配置はむしろ $(-, +)$ 或いは $(+, -)$ の可能性を与えるものである. そこで更に O-methylberbamunine dimethiodide を他の経路, 即ち O-methylberbamunine をジメチル硫酸で処理して methyl methosulfate となし, これをヨードカリにより methiodide に導くことにより得たものについて検討したが, この場合も mp $182\sim 184^\circ$ (decomp), $[\alpha]_D^{25} : \pm 0^\circ$ (メタノール)を示す前と全く同一物質を得た.

次に O-methylberbamunine dimethiodide を 20% KOH 水溶液で処理して Hofmann 分解を行い, ここに O-methylberbamunine methyl methine を単離すれば mp $125\sim 126^\circ$ を示す無色針状結晶を得る. 本物質は分析値 $C_{41}H_{50}O_6N_2$, 且つ OCH_3 基 5 個を検出, $[\alpha]_D^{25} : \pm 0^\circ$ (アセトン). これを dauricine より誘導した O-methyldauricine methyl methine, mp $127\sim 128^\circ$ と混融しても融点降下を示さず. 且つ又赤外吸収スペクトルの比較の結果も両者全く同一物質であることを確認した.

即ちこれ等の実験結果から O-methylberbamunine は不斉中心の立体配置を考慮しなければ O-methyldauricine (IV) と同一構造式を以てて表示される biscoclaurine 型塩基であり, 且つ O-methyldauricine, O-methylberbamunine 及び O-methylmagnoline の 3 塩基は互いに光学異性体の関係にあることを明らかにすることが出来た.

終りに臨み, 本研究に於ける研究材料アカジクヘビノボラズを採集された本学薬学科菊池 徹氏に深謝する. 又赤外吸収スペクトルを測定された塩野義製薬研究所成昌幸氏, 元素分析を担当された本学元素分析センター穂積啓一郎博士並びにその協力者に謝意を表する.

実験の部

Berberamunine アセトンより再結, mp $190\sim 191^\circ$. アセトン, テトラヒドロフランに可溶, エーテル, ベンゼン, メタノール, クロロホルム, エタノール, ジオキサン等に比較的難溶. $[\alpha]_D^{25} : +87.0^\circ$ ($c=0.138$, メタノール 0.5 dm), $+55.1^\circ$ ($c=0.218$, アセトン 0.5 dm), $+25.6^\circ$ ($c=1.246$, ビリジン 0.5 dm). $C_{36}H_{40}O_6N_2$ 計算値 C 72.48, H 6.72, N 4.70, OCH_3 9.51, NCH_3 7.13, 実験値 C 72.61, H 6.72, N 4.89, OCH_3 10.43, NCH_3 5.00. U. V. 吸収スペクトル: $\lambda_{max}^{0.1N HCl}$ 282 mμ ($\log \epsilon$ 3.95), $\lambda_{min}^{0.1N HCl}$ 257 mμ ($\log \epsilon$ 3.38) (Fig. 1). 本物質は

† mp はすべて未補正. ペーパークロマトグラフィーは東洋汙紙 No. 50 を用い展開溶媒として BuOH · AcOH · H_2O (63 : 10 : 27) を振盪後 2 日放置した上澄液を使用, 上昇法によつた. spot の検出には Dragendorff 試薬使用.

conc. H_2SO_4 或いは FeCl_3 等によりほとんど呈色せず, 又 conc. $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{KNO}_3$ により褐色を呈する. 又本物質 0.3 g を 1% AcOH 溶液にて Pd -炭を触媒として接触還元を行うも全く原料を回収するのみ.

O-Methylberbamunine berbamunine 0.5 g をテトラヒドロフラン 15 cc, メタノール 5 cc の混液に溶解し, 常法により nitrosomethylurea 5 g より製した CH_2N_2 のエーテル溶液を加え, 4 日間放置後溶媒を留去. 残留物を 2% HCl に溶解しエーテルと振つてエーテル可溶物を除去, 水層を 2% KOH でアルカリ性となしエーテル抽出. エーテル層を 2% KOH で洗浄後無水 K_2CO_3 で乾燥, 溶媒を留去. 残渣をベンゼン 10 cc に溶解し Brockmann Al_2O_3 の塔 (1.5×10 cm) を流下せしめて精製し, 室温にて減圧乾燥して粉末とする. 結晶化困難. $[\alpha]_D^{25}$: +52.8° ($c=0.3026$, アセトン 0.5 dm). U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 285 m μ ($\log \epsilon$ 3.99), $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 257 m μ ($\log \epsilon$ 3.07). 又 O-methylauricine の U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 285 m μ ($\log \epsilon$ 3.98), $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 257 m μ ($\log \epsilon$ 3.21). 共によく一致する (Fig. 1 参照). Rf 0.68 (O-methylauricine Rf 0.67).

O-Methylberbamunine の KMnO_4 酸化 O-methylberbamunine 0.5 g を 2% HCl 30 cc に溶解, 常温にて 2% KMnO_4 水溶液 200 cc を徐々に滴下しつづ 3 時間撈拌, その後水浴上 70~80° にて更に 2% KMnO_4 水溶液 50 cc を滴下し 1 時間反応. 反応終了後 SO_2 を通じて褐色を溶かし, 減圧にて反応液を濃縮後, dil. HCl 酸性となし酢エスで数回抽出. 酢エス溶液は無水芒硝で乾燥し溶媒を留去. 残渣は 5% NH_4OH に溶かし CaCl_2 水溶液を加え修酸塩を除去後, HCl 酸性となし再び酢エスで抽出. 酢エス抽出液は無水芒硝で乾燥後溶媒を濃縮して放置. 結晶析出. これを酢エスより再結. 無色針状結晶, mp 292~294°. 本物質を 2-methoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (mp 300~301°) の標品と混融の結果, 融点降下せず. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$ 計算値 C 62.47, H 4.20, 実験値 C 62.17, H 4.62. 本物質をアセトンに溶かし CH_2N_2 エーテル溶液を加え 1 時間放置後溶媒を留去し, 残渣をエーテルに溶かし 2% NaOH で洗浄後, 無水 K_2CO_3 で乾燥し溶媒を留去. 無色針状結晶, mp 89~91°. 本物質を methyl 2-methoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylate (mp 90~92°) の標品と混融するも融点降下せず同一物質なること確認.

O-Methylberbamunine dimethiodide O-methylberbamunine 0.5 g を メタノール 5 cc に溶かし CH_3I 2 cc を加えて 30 分間加熱後溶媒を留去. 残渣をエーテルで洗浄後, メタノール・アセトン混液 (1:4) に溶かし, アルミナクロマトを行つて精製し, アセトンで処理すれば結晶析出. アセトンより再結, 無色柱状晶 0.5 g を得. mp 182~184° (decomp) (178° より湿潤). 本物質はメタノールに易溶, エタノール, アセトンに可溶. $[\alpha]_D^{25}$: $\pm 0^\circ$ ($c=0.3078$, メタノール 0.5 dm). $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{I} \cdot 2\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 50.80, H 5.89, OCH_3 16.18, NCH_3 6.26, 実験値 C 50.96, H 6.02, OCH_3 15.62, NCH_3 5.81. U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 285 m μ ($\log \epsilon$ 4.06), $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ 255 m μ ($\log \epsilon$ 3.35) (Fig. 1). Rf 0.52 (O-methylauricine dimethiodide Rf 0.52). 又 O-methylberbamunine に $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ を作用せしめて methylmethosulfate となし, この水溶液に KI を加え析出する methiodide を処理した結果, 上記と全く同一のデータをも有する dimethiodide を得る.

Dimethiodide の Hofmann 分解 O-methylberbamunine dimethiodide 0.4 g に, KOH 5 g を水 20 cc に溶かした溶液を加えて 2 時間水浴上で煮沸後エーテルで抽出. この操作を 5 回繰返し, エーテル抽出液を合併し, これを 2% HCl で抽出. HCl 溶液は NH_4OH アルカリ性となし析出する塩基をエーテル抽出. 無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去. ここに得た残渣をベンゼンに溶かしアルミナクロマトにより精製し, ベンゼン・石油エーテル混液より再結. methyl methine の無色針状結晶 30 mg を得. mp 125~126°. $[\alpha]_D^{25}$: $\pm 0^\circ$ ($c=0.3082$, アセトン 0.5 dm). $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{N}_2$ 計算値 C 73.84, H 7.56, OCH_3 23.28, 実験値 C 73.94, H 7.66, OCH_3 22.80. 本物質を dauricine より誘導した O-methylauricine methyl methine, mp 127~128° の標品と混融, 並びに赤外吸収スペクトルを比較の結果同一物質なることを確認.