UDC 547.94 : 582.675.3

70. 久郷威彦： メギ科植物アルカロイド研究 (第 20 報) オオバメギ *Berberis*
Tschonoskiana REGEL のアルカロイド その 2* Obamegine の構造

Takehiko Kugo: Studies on the Alkaloids of Berberidaceous Plants. XX.
 Alkaloids of *Berberis Tschonoskiana* REGEL. (2). Structure of Obamegine.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

The structure of obamegine, the new phenolic tertiary base isolated from *Berberis Tschonoskiana* REGEL., was examined. This base is a biscoclaurine-type phenolic base indicated by the molecular and empirical formulae of $C_{36}H_{38}O_6N_2 = C_{32}H_{24}(OCH_3)_2(OH)_2(-O-)_2(NCH_3)_2$. O,O-Dimethylobamegine, obtained by its methylation with diazomethane, is identical with isotetrandrine.

Ethylation of obamegine with diazoethane and treatment of O,O-diethylobamegine (m.p. 196~198°) so obtained, to cleavage reaction with sodium in liquid ammonia afforded *l*-N-methyl-O,O-diethylcoclaurine (VII) and *d*-N-methylcoclaurine (VIII) as the bisected bases.

It follows, therefore, that the structure of obamegine can be indicated by formula (V), a phenolic base of the berbamine type, as one of the bases of biscoclaurine type, and that steric configuration (optical orientation) of the two asymmetric centers in its molecule is (–, +).

(Received August 21, 1958)

著者はさきにオオバメギより単離した第三級フェノール性塩基のうち mp 164~166° を示す新塩基 obamegine の研究を行ないその構造を明らかにすることが出来たのでここに報告する。

obamegine は組成式 $C_{36}H_{38}O_6N_2$ あるいは $C_{36}H_{38}O_6N_2$ に一致し、その紫外吸収スペクトルは $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 283 m μ ($\log \epsilon$ 3.85), $\lambda_{\min}^{EtOH}$ 258 m μ ($\log \epsilon$ 3.28) の吸収を有し benzyltetrahydroisoquinoline 型の吸収を示す。obamegine をジアゾメタンでメチル化して得た O,O-dimethylobamegine は mp 180~182° の無色板状結晶で $[\alpha]_D^{25} : +146.0^\circ (CHCl_3)$ 。その元素分析値は $C_{36}H_{40}O_6N_2$ あるいは $C_{38}H_{42}O_6N_2$ に一致し、かつ C_{36} 式とすれば OCH_3 基 2 個また C_{38} 式とすれば OCH_3 基は 4 個に相当する。ここにおいて O,O-dimethylobamegine のデータを isotetrandrine (IV) のそれと比較するときは Table I の如くその性状まったく一致する。混融すれば融点降下を認めず両者はまったく同一物質であることを確認した。

Table I.

	m.p. (°C)	$[\alpha]_D^{25} (CHCl_3)$	Rf**
O-Methylobamegine	180~182	+146°	0.71 ± 0.01
Isotetrandrine	182	+146°	0.72 ± 0.01

以上の実験結果から obamegine は diphenyl ether を構成するエーテル型酸素 2 個を有する biscoclaurine 型塩基で、つぎの示性式を有することが確実である。

一方 obamegine をジアゾメタンでエチル化すれば O,O-diethylobamegine を得る。本物質は mp 196~198° の無色板状結晶で $[\alpha]_D^{25} : +140^\circ (CHCl_3)$ 。その元素分析値は $C_{40}H_{46}O_6N_2$ に一致する。ついでこの O-ethyl 化体について液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応を行なったが、その結果殆んど定量的にフェノール塩基と非フェノール塩基の 2 種に開裂分解される。このうちで非フェノール塩基は種々取扱うも結晶化し難く、これを修酸塩とすれば mp 175~177°(decomp 発泡) の無色針状結晶を得る。 $[\alpha]_D^{25} : -125.6^\circ (50\% \text{ MeOH})$ を

* 本研究は、富田真雄：メギ科植物アルカロイド研究 (M. Tomita: Studies on the Alkaloids of Berberidaceous Plants) の一部である。

** PPC は東洋汙紙 No. 50 を用い、展開溶媒は $BuOH \cdot AcOH \cdot H_2O$ (63 : 10 : 27) を振盪後 2 日放置してその上層を使用し上昇法によつた。Spot の検出は Dragendorff 試薬。

(I) R = CH₃, R' = H

(II) R, R' = H

(III) R = CH₃ R' = H(IV) R, R' = CH₃

示し、その分析値は $C_{22}H_{29}O_3N \cdot (COOH)_2$ に一致する。これ等のデータを *O,O,O*-triethylberbamunine¹⁾ の液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応によって得られる *l*-*N*-methyl-*O,O*-diethylcoclaurine oxalate mp 175~177° のそれと比較するときは極めてよく一致し、混融の結果融点降下を示さず。また赤外部吸収スペクトル (Nujol) の比較からも同一物質であることを確認。したがってこの非フェノール性分解塩基は *l*-*N*-methyl-*O,O*-diethylcoclaurine (VII) であることは明らかである。またフェノール性分解塩基は mp 176~177° の無色針状結晶でその分析値は $C_{18}H_{21}O_3N$ に一致し、 $[\alpha]_D^{25} : +60.8^\circ (CHCl_3)$ 。これ等のデータを *isotetrandrine* (IV) の液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応によって得られる *d*-*N*-methylcoclaurine²⁾ mp 176~177° のそれと比較するときは極めてよく一致し、混融の結果融点降下を示さず、また赤外部吸収スペクトル (Nujol) の比較から同一スペクトルを与えることより、フェノール性分解塩基が *d*-*N*-methylcoclaurine (VIII) であることを確認した。したがって液安ナトリウム開裂反応の原料 *O,O*-diethyllobamegine の構造は (VI) 式をもつて示される。即ちここに obamegine は berbamine (III) 型に属する biscoclaurine 型塩基の一つであり、かつその 2 個のフェノール性水酸基の位置もここに決定証明されたわけである。即ちこれ等の実験結果から著者が今回オオバメギより単離した一新フェノール性第三級塩基 obamegine の化学構造は (V) 式をもつて示され、かつその分子中に存在する 2 個の不斉中心の立体配置 (旋光方向) は berbamine と同じく (−, +) であることを確認した。

従来日本産メギ科植物において biscoclaurine 型塩基は *Berberis* 属に含有される oxyacanthine (I), berbamine (III) および *isotetrandrine* (IV) 等極めて少数のみ知られていたが、さきに著者¹⁾ がアカジクヘビノボラズにその存在を証明した berbamunine (IX) について今回同じく *Berberis* 属のオオバメギに berbamine 型の obamegine (V) の含有が証明された。即ち *Berberis* 属において berbamunine (IX) → obamegine (V) → ber-

(V)

(VI)

(IX)

(VII)

(VIII)

1) 富田, 久郷: 本誌 75, 753(1955); Pharm. Bull. (Tokyo) 4, 121(1956); 本誌 77, 1075, 1079(1957).

2) 富田, 藤田, 村井: 本誌 71, 226, 1035(1951).

bamine (III)→isotetrandrine (IV) の biscoclaurine 型塩基の生成過程の順序,あるいはまた berbamine (III) 型フェノール塩基である obamegine (V) が oxyacanthine (I) 型フェノール塩基である trilobamine ((II) の 2 個の NCH_3 中右側が NH) に対応する塩基であること等を考えあわせる時これ等の biscoclaurine 型塩基の植物生体内における生成機構の考察上,あるいはこれ等の植物分類学上の地位等を考察する上に極めて興味ある資料を与えるものということが出来る。

本研究に際し終始御懇篤なる御指導を頂いた富田真雄教授に衷心より感謝申し上げる。また赤外部吸収スペクトル測定の方をとりれた塩野義製薬株式会社研究所成定昌幸氏,並びにエキス製造を担当された塩野義製薬株式会社研究所佐藤大助氏並びにその協力者に謝意を表する。

実 験 の 部

Obamegine (V) 無色針状結晶, mp $164\sim 166^\circ$ (Et_2O)。benzene adduct: 無色針状結晶, mp $135\sim 136^\circ$ (decomp)。MeOH 易溶。鉍酸塩は結晶化困難。UV 吸収スペクトル: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 283 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.85), $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 258 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.28)。本物質は conc H_2SO_4 あるいは FeCl_3 等によりほとんど呈色せず。また conc $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{KNO}_3$ により褐色を呈す。

O,O-Dimethyllobamegine (IV) obamegine (V) benzene adduct 0.5 g を MeOH 25 cc に溶解し, 常法により nitrosomethylurea 5 g より製した CH_2N_2 の Et_2O 溶液を加え, 4 日間放置後溶媒を留去。残留物を 3% H_2SO_4 に溶解し Et_2O と振つて Et_2O 可溶物を除去, 一方水層は 2% KOH でアルカリ性となし Et_2O 抽出。 Et_2O 層を 2% KOH で洗浄後無水 K_2CO_3 で乾燥, 溶媒を留去。残渣は MeOH + Et_2O の混液で再結。無色靱子状晶, mp $180\sim 182^\circ$ 。 $[\alpha]_D^{25}$: $+146.0^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.2738$)。 $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2$ 計算値 C 73.66, H 6.80, OCH_3 19.94, 実験値 C 73.34, H 6.90, OCH_3 19.95。本物質を isotetrandrine (IV) (mp $180\sim 182^\circ$) と混融の結果同一物質なることを確認。

O,O-Diethyllobamegine (VI) obamegine (V) 0.3 g を MeOH 15 cc に溶解し, nitrosoethylurea 4 g より製した $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2$ の Et_2O 溶液を加え, 4 日間放置後溶媒を留去。残留物を 2% HCl に溶かし, Et_2O と振つて Et_2O 可溶部分を除去。水層を 2% KOH でアルカリ性となし Et_2O 抽出。 Et_2O 層は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去。残渣は $\text{Et}_2\text{O} + \text{EtOH}$ 混液で再結。無色靱子状晶, mp $196\sim 198^\circ$ 。 $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{N}_2$ 計算値 C 73.82, H 7.12, 実験値 C 73.76, H 7.32。 $[\alpha]_D^{25}$: $+140^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.200$)。

O,O-Diethyllobamegine (VI) の液安ナトリウム開裂反応 O,O-diethyllobamegine (VI) 160 mg をベンゼン・トルエン混液 10 cc に溶かし, これを液安 200 cc 中に徐々に -40° において滴下攪拌。一方金属 Na を少量ずつ加え常法により反応。Na 使用量 0.3 g。反応時間 50 分。反応終了後一夜放置して NH_3 を揮散せしめ, 水 20 cc を加え, 非フェノール性塩基を Et_2O 30 cc で抽出。 Et_2O 層は 2% NaOH で 2 回洗浄し, 洗液は水層に合してここにフェノール性塩基と非フェノール性塩基を分離する。

A) 非フェノール性塩基 (VII) 非フェノール性分解塩基を含む Et_2O 層は 2% HCl と振り塩基を転溶せしめ, HCl 溶液は再び NH_4OH アルカリ性となし, Et_2O で抽出。 Et_2O 溶液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去。残渣を少量の EtOH に溶かし, これに修酸飽和の EtOH を加え, ここに析出する修酸塩の結晶を濾取。EtOH より再結。無色針状晶。50 mg。 mp $175\sim 177^\circ$ (decomp)。 $[\alpha]_D^{25}$: -125.6° ($c=0.223$, 50v/v% MeOH)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 64.70, H 7.01, 実験値 C 64.73, H 6.96。本物質を *l*-N-methyl-O,O-diethylcoclaurine (VII) の oxalate mp $175\sim 177^\circ$ (decomp) と混融して融点降下を示さず。また赤外部吸収スペクトル (Nujol) も同一スペクトルを与え本非フェノール塩基が *l*-N-methyl-O,O-diethylcoclaurine (VII) なることを確認。

B) フェノール塩基 (VIII) 非フェノール性塩基を分離した水層は NH_4Cl を飽和し, ここに析出するフェノール性塩基を Et_2O で抽出。 Et_2O 層は 2% HCl と振り塩基を転溶させ, ついで HCl 溶液は再び NH_4OH アルカリ性となし, Et_2O で抽出。 Et_2O 層は無水 K_2CO_3 で乾燥し溶媒を留去。残渣をベンゼンより再結。無色針状晶。50 mg。 mp $176\sim 177^\circ$ 。 $[\alpha]_D^{25}$: $+60.8^\circ$ ($c=0.229$, CHCl_3)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 72.21, H 7.07, 実験値 C 72.47, H 7.32。本物質を *d*-N-methylcoclaurine (VIII) と混融して融点降下を示さず。また赤外部吸収スペクトル (Nujol) も同一スペクトルを与え本塩基が *d*-N-methylcoclaurine (VIII) なることを確認。

京都大学医学部薬学科