Fig. 2.

Mobility Distance plotted against pH for
Callicrein (Product L, 500 U/mg.)
on Filter Paper.

○ Distance of migration of callicrein
($d_c + d_{dex}$)
× Dextran mobility (d_{dex})

ものを 4%に, dextran は 3~5%に各緩衝液に溶かしたものを添付し, 1 mA/cm の定電流を正確に 5.5 時間通じて泳動させ, 泳動後濾紙を乾燥し bromphenol blue の EtOH 溶液 (BPB 1%, HgCl₂ 飽和) で染色し, 1 時間後に無水 EtOH を滴下洗浄して乾燥し, callicrein および dextran と原線との移動距離をそれぞれ測定した。

帝国臓器製薬株式会社研究部

UDC 547.837.2.07

富田真雄, 松村寿賀子: Tetrahydropalmatine 並びに Tetrahydrojatrorrhizine の
液体アンモニア中における金属ナトリウムによる分解反応

Masao Tomita and Sugako Matsumura: Reaction of Tetrahydropalmatine and
Tetrahydrojatrorrhizine by Metallic Sodium in Liquid Ammonia.

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

Application of metallic sodium to tetrahydroberberine (I) in liquid ammonia is known to result in the cleavage of methylenedioxy group, accompanied by secondary reaction of demethylation of methoxyl in 9-position on the ring.¹⁾ The same decomposition with sodium in liquid ammonia was carried out on tetrahydropalmatine (IV) and tetrahydrojatrorrhizine (VI), and both compounds were found to undergo demethylation at 9-position of the tetrahydroberberine ring, where a new phenolic hydroxyl is formed, resulting in the formation of tetrahydropalmatrubine (V) from (IV), and (VII) from (VI).

(Received November 17, 1958)

さきに著者等¹⁾は tetrahydroberberine (I) を液安中金属ナトリウムにより分解する時はまずその methylenedioxy 基が開裂されて分解フェノール性塩基 (II) を生じ, 同時にその一部は二次的に脱メチル化反応が進行してフェノール性分解塩基 (III) を副生することを報告した. このようにアルカロイド類の比較的低温における液安中金属アルカリによる分解反応において OCH₃ 基の脱メチル化が進行する事実は最近富田, 近藤²⁾の報告した isotetrandrine の液安リチウム分解反応および Djerassi 等³⁾の pilocereine の液安カリウム分解反応の場合につぐ例である.

今回著者等はさらに tetrahydropalmatine (IV) および tetrahydrojatrorrhizine (VI) について液安ナトリウム分解反応を試みたのでここに得られた知見について報告する.

まず tetrahydroberberine (I) の場合と同様にして tetrahydropalmatine (IV) に液安中金属ナトリウムを

* Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 富田, 松村: 本誌 **79**, 329(1959).

2) 富田, 近藤: 本誌 **77**, 1019(1957).

3) C. Djerassi, S.K. Figdor, J.M. Bobbitt, F.X. Markley: J. Am. Chem. Soc. **79**, 2203(1957).

作用させ常法により処理した結果 mp 149~150.5° を示す無色板状晶または柱状晶を得た。その分析値は $C_{20}H_{23}O_4N$ なる組成に一致し, OCH_3 基 3 個を検出する。したがって本塩基のフェノール性水酸基は 1 個であることが明らかである。この結果本反応においては tetrahydropalmatine (IV) の 4 個の OCH_3 基のうちのいずれか 1 個が脱メチル化されたことになり, しかも本物質が Gibbs 試薬で濃青色を呈することからしてフェノール性水酸基の位置は tetrahydroberberine 核の 3 位または 9 位に存在することが今迄の数例⁴⁾に基づいて予想され得る。この推定にしたがう時 berberine 型塩基において 3 位に水酸基を有するものとしては tetrahydrojatrorrhizine (VI) が, また 9 位に水酸基を有するものとしてはかつて Späth 等⁵⁾が palmatine iodide の脱メチル化反応によつて得た tetrahydropalmatrubine (V) が知られている。

ここにおいて著者等は今回 tetrahydropalmatine (IV) より液安ナトリウム分解反応により得られた分解フェノール性塩基を上述の両者と比較する時はその融点が tetrahydropalmatrubine のそれとよく一致することを見出した。そこでさらにこれに確証を与えるために Späth 等の方法にしたがつて tetrahydropalmatrubine (mp 145~146° の無色菱形晶) を合成し, 本品を分解フェノール性塩基の諸性質と比較検討したところ Table I の如くよく一致し, また混融によつても変化なく IR スペクトルもクロロホルム溶液中で両者は全く一致した。

Table I.

	m.p. (°C)	PPC (Rf*)	Gibbs
tetrahydropalmatrubine (V)	145~146°	0.64	濃青色
分解フェノール性塩基	143~144°	0.65	濃青色

* $BuOH \cdot AcOH \cdot H_2O$ (63 : 10 : 27), 振盪後 2 日放置。上昇法 Dragendorff reagent.

試料は濾紙の下端より 5 cm の所に付す。

さらに本分解塩基の ethyl ether は mp 116.5~117° の無色菱形板状晶で tetrahydropalmatrubine ethyl ether の融点 (mp 115°)⁹⁾ とよく一致する。したがって tetrahydropalmatine (IV) の液安ナトリウム分解反応により得られる分解フェノール性塩基は tetrahydropalmatrubine (V) に他ならないことが証明された。

ついで著者等は tetrahydrojatrorrhizine (VI) について同様に液安ナトリウム分解反応を試みた。すなわち反応液を実験の部に記載した如く処理して mp 209~210° の無色針状晶を捕捉した。本物質の分析値は $C_{19}H_{21}O_4N$ なる組成に一致し OCH_3 基 2 個を検出する。これらのことからして tetrahydrojatrorrhizine (VI) は本反応において 3 個の OCH_3 基のうちの 1 個が脱メチル化反応をうけて新たにフェノール性水酸基を生ずるものであることが明らかとなった。また本塩基が Gibbs 試薬によつて濃青色を呈することからして前述の tetrahydropalmatine (IV) の液安ナトリウム分解反応の場合と同様にこの水酸基が tetrahydroberberine 核の 9 位にあることを推定し得る。この推定のもとに著者等は本分解フェノール性塩基をジアゾエタンでエチル化し, ここに得られる ethyl ether を塩酸塩として精製した。本物質は mp 248~249°(decomp) の無色菊花状針状晶でこれを遊離すればエーテル・石油エーテル混液より mp 121~122° の無色菊花状板状晶として得られる。本 ethyl ether の塩酸塩を O,O -diethyl-N-demethylsteponine の塩酸塩 (mp 247~248°)⁹⁾ と IR スペクトルを比較検討した結果, 両者はクロロホルム溶液中で全く同一のスペクトルを示した。したがって本分解フェノール性塩基は N-demethylsteponine と同構造を有することが明らかとなった。以上の結果から tetrahydrojatrorrhizine (VI) の液安ナトリウム分解反応においては tetrahydroberberine (I) あるいは tetrahydropalmatine (IV) の場合と同様に tetrahydroberberine 核の 9 位の OCH_3 基が脱メチル化反応をうけフェノール性水酸基を生ずるもの

4) 富田, 菊池: 本誌 77, 69(1957); 富田, 渡辺: 本誌 77, 274(1957); 富田, 近藤: 本誌 77, 1019(1957); 井上, 金谷: 第 78 回日本薬学会年会講演 (1958)。

5) E. Späth, G. Burger: Ber. 59, 1486(1926). 6) 富田, 渡辺: 本誌 77, 278(1957)。

であることが証明された。

本研究において IR スペクトル測定のをとられた塩野義製薬研究所成昌幸氏ならびに元素分析を担当された京大微量元素分析センター穂積啓一郎博士ならびにその協力者に感謝する。

実 験 の 部*

Tetrahydropalmatine (IV) の液安ナトリウム分解反応 内容 1 L のフラスコに約 500 cc の液安を入れ $-35 \sim -40^\circ$ に冷却しながら金属 Na を少量づつ加え、一方 tetrahydropalmatine (IV) (mp $146 \sim 148^\circ$) 1.0 g をテトラヒドロフラン 20 cc に溶解した溶液を徐々に滴下しつつ攪拌。滴下終了後さらに 4 時間金属 Na の青色を保たせながら反応せしめる。金属 Na 2.5 g を消費。反応液は一夜放置して NH_3 を留去、さらに溶媒を留去して残渣を NaOH アルカリ性とする時多量の不溶物が残る。AcOH 酸性に変え一旦澄明液となした後、再び NaOH アルカリ性となし大量の Et_2O で抽出する。この Et_2O 溶液はペーパークロマトグラフィー (以下 PPC と略記) において 2 個の spot を生じフェノール性塩基の多量の混在を認めるのでさらに 10% NaOH 溶液で充分振り分別処理する。分解フェノール性粗塩基は赤色粉末状で 0.80 g、非フェノール性部分 0.06 g。本分解フェノール性塩基は PPC により Rf 0.65 に 1 個の spot を生じ、また Et_2O に難溶、dil NaOH 液に比較的難溶でまた Gibbs 試薬により濃青色を呈する。遊離の状態では徐々に赤く着色し樹脂化する傾向があるので塩酸塩となし $\text{MeOH} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 混液より再結。無色菊花状針状品, mp $252 \sim 253^\circ$ (decomp). $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$. 計算値 C 62.09, H 6.51, 実験値 C 61.91, H 6.85。これを遊離塩基となし MeOH で精製処理を行えば無色柱状品または板状品 mp $143 \sim 144^\circ$ を得る。 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$. 計算値 C 68.55, H 6.90, 実験値 C 68.74, 68.62, H 7.09, 7.21。これを真空中 P_2O_5 上 100° にて 12 時間乾燥すれば mp $149 \sim 150.5^\circ$ となる。 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 70.36, H 6.79, $(\text{OCH}_3)_3$ 27.27。実験値 C 70.27, H 6.87, $(\text{OCH}_3)_3$ 27.42。本物質を別に tetrahydropalmatine (IV) より Späth の方法⁹⁾ にしたがって合成した tetrahydropalmatrubine (V) (mp $145 \sim 146^\circ$) と混融するも融点降下を示さず、また PPC による Rf 値 (Table I) および IR スペクトル (in CHCl_3) も両者全く一致し同一物なることを確認。なお本反応において反応温度を -52° 、反応時間 2 時間とする時は大部分が原料回収で分解フェノール性塩基は 0.15 g 捕捉されたにすぎなかった。

分解フェノール性塩基 (V) の Ethyl ether 分解フェノール性塩基 0.15 g を $\text{MeOH} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 混液にとかし $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_2$ の Et_2O 溶液を加え 4 日間室温放置。過剰の $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_2$ を留去し常法により処理して得られる非フェノール性部分は Et_2O より結晶析出、これを Et_2O で再結し mp $116.5 \sim 117^\circ$ の無色菱柱状品 0.07 g を得。本物質の融点は文献記載⁹⁾ の tetrahydropalmatrubine ethyl ether の融点 (mp 115°) とよく一致する。

Tetrahydrojatrorrhizine (VI) の液安ナトリウム分解反応 tetrahydrojatrorrhizine (VI) 1 g をテトラヒドロフラン 50 cc に溶解し tetrahydropalmatine の場合と同様に $-40 \sim -35^\circ$ にて液安中金属 Na を作用せしめる。反応時間 4 時間、金属 Na 2.5 g を消費。反応液を一夜放置して NH_3 を去りテトラヒドロフランを留去して得られる赤色残渣を一旦 AcOH 酸性とした後常法により処理し粗フェノール性塩基 0.88 g を得。このものは PPC において Rf 0.67 (very weak), 0.56 (strong) に 2 個の spot を生じそのうち前者は原料 tetrahydrojatrorrhizine (VI) の Rf 値と一致、後者は分解フェノール性塩基とみなされる。この粗混合塩基を Me_2CO にて分別結晶する時は後者は容易に結晶状に単離し得る。無色針状品, mp $209 \sim 210^\circ$ (decomp)。本物質は Gibbs 試薬により濃青色を呈する。 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 69.70, H 6.47, $(\text{OCH}_3)_2$ 18.96。実験値 C 69.45, H 6.69, $(\text{OCH}_3)_2$ 18.89, 18.70。

分解フェノール性塩基 (VII) の Ethyl ether 分解フェノール性塩基 0.38 g を $\text{MeOH} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 混液にとかし $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_2$ の Et_2O 溶液を加え 2 日間室温放置。後過剰の $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_2$ を留去し常法により処理して得られる非フェノール性部分は種々操作するも結晶化せず。これを HCl 塩とし析出せる無色針状品を $\text{CHCl}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 混液で再結, mp $248 \sim 249^\circ$ (decomp)。収量 0.33 g (HCl 塩), $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 65.78, H 7.20。実験値 C 65.99, 65.68, H 7.33, 7.41。本 HCl 塩を再び遊離となし Et_2O -石油エーテル混液で操作すれば結晶析出。同一溶媒で再結し mp $121 \sim 122^\circ$ の無色菊花状板状品を得。本分解フェノール性塩基 ethyl ether の HCl 塩の IR スペクトルは CHCl_3 溶液中で O,O-diethyl-N-demethylsteponine の HCl 塩 (mp $247 \sim 248^\circ$)⁶⁾ のそれと全く一致する。

京都大学医学部薬学科

* mp はすべて未補正。