UDC 615.713.3+615.778.25-011

渡辺兵蔵^{*1}, 佐々木雅彦^{*2}: ベルベリン系アルカロイドとスルファミン類との
分子化合物(第1報) 塩酸ベルベリンとスルファミン類との分子化合物

**Hyozo Watanabe^{*1} and Masahiko Sasaki^{*2}: Molecular Compounds of Berberine
Series Alkaloids with Sulfanilamides. I. Molecular Compounds of
Berberine Hydrochloride and Sulfanilamides.**

(Yamagata Technical High School^{*1} and Kyoritsu Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

Formation of a molecular compound between berberine hydrochloride and sulfanilamide was examined by thermal analysis using sulfanilamide, free homosulfanilamide, sulfathiazole, sulfaguanidine, sulfadiazine, sulfamerazine, and sulfoxazole. It was found that berberine hydrochloride formed molecular compound in 1:1 molar ratio with sulfanilamide and sulfaguanidine. The fact was further confirmed from elemental analysis and infrared absorption spectrum.

(Received June 17, 1959)

昔から健胃剤として用いられている黄柏 *Phellodendron amurense* Rupr. 黄蓮 *Coptis japonica* MAKINO などの主要成分であるベルベリンの塩酸塩 ($C_{20}H_{18}O_4 \cdot NCl \cdot 2H_2O$) (I) とサルファ剤の中で最も基礎的物質である sulfanilamide ($C_6H_5O_2N_2S$) (II) との間に, mol 比 1:1 の割合で分子化合物 (III) を作ることを, 熱分析 (熔融法), 元素分析および赤外部吸収スペクトルなどにより確認し, この新物質に対してスルファベリン (Sulfaberine) (III) と命名したり。

スルファミン類の分子化合物について, 黒柳²⁾ は各種スルファミン剤と医薬品との分子化合物について研究した結果, (II) と 2-mercapto-4-methylthiazole とは 1:1, また Quinophen (2-phenylquinoline-4-carboxylic acid) とは 1:2 の mol 比で分子化合物を生成することを認めている。またサルファ剤相互間の分子化合物について, 内藤³⁾ 等は遊離 homosulfamilamide と acetosulfamilamide, sulfathiazole, phthalylsulfathiazole, sulfadiazine, irgafene および sulfoxazole とはそれぞれ 1:1 の mol 比で分子化合物を作ることを認めている。さらに石館⁴⁾ 等は *p*-aminomethylphenyl methyl sulfone とサルファ剤の塩について報告している。しかしながらベルベリン系アルカロイドとサルファ剤の分子化合物についての報告は今のところ見当たらない。

著者等はさらに (I) と他のサルファ剤すなわち, 遊離 homosulfamilamide (IV), sulfathiazole (V), sulfaguanidine (VI), sulfadiazine (VII), sulfamerazine (VIII), sulfoxazole (IX) などについて, 分子化合物を生成するかどうかを熱分析により追求したところ, (I) と (VI) との間に, やはり mol 比 1:1 の割合で分子化合物 (X) を形成することを確認したので, 併せて詳細を報告する。

Fig. 1~7 に (I) と各種サルファ剤との熔融曲線 (破線は湿潤曲線) を図示した。Fig. 1 は (I) と (II) の場合で, 図から明らかなように三つの異なる熔融曲線, 二つの湿潤曲線, 2 個の転移点および 1 個の共融点を有し, mol 比 1:1 の割合で分子化合物を形成することを示している。(I) と (VI) の場合 (Fig. 4) も同様な傾向が見られ, 分子化合物を作ることがわかる。その他のサルファ剤は Fig. 2, 3 および Fig. 5~7 に示すように, 分子化合物は生成しないことがわかる。

これらの分子化合物は (I) と (II) または (VI) の等 mol を, エタノールまたはメタノールを溶媒として, 水浴上で適当時間加熱反応させることによって得られる。

元素分析の結果および性状は Table I に示す通りである。(I) と (II) の分子化合物 (III) の場合は, $C_{26}H_{26}O_6 \cdot N_3ClS$ なる組成に一致し, (I) の結晶水がとれた形で結合している。また (I) と (VI) の分子化合物 (X) の場合は, $C_{27}H_{28}O_6 \cdot N_5ClS \cdot H_2O$ なる組成に一致し, (VI) の結晶水はとれていないとみることが出来る。

^{*1} Midori-cho, Yamagata.

^{*2} Zaimoku-cho, Yamagata.

1) 渡辺, 佐々木: 日化 79, 533(1958).

2) 黒柳: 本誌 69, 301, 481(1940).

3) 内藤, 白井, 織田: 本誌 73, 663(1953).

4) 石館, 百瀬, 井上: 本誌 73, 202(1953).

Fig. 1.

Thermal Analysis between Berberine Hydrochloride and Sulfanilamide

Fig. 2.

Thermal Analysis between Berberine Hydrochloride and Homosulfanilamide

Fig. 3.

Thermal Analysis between Berberine Hydrochloride and Sulfathiazole

Fig. 4.

Thermal Analysis between Berberine Hydrochloride and Sulfaguanidine

Fig. 5.

Thermal Analysis between Berberine Hydrochloride and Sulfadiazine

Fig. 6.

Thermal Analysis between Berberine Hydrochloride and Sulfamerazine

つぎにこれら分子化合物の赤外部吸収スペクトルを測定した結果を Fig. 8, 9 に示す。Fig. 8 から明らかなように、それぞれの純物質のスペクトル a および b における各吸収帯が、大きな波数の動きもなく分子化合物のスペクトル c に現われている。ただ 3300 cm^{-1} 付近の $\nu\text{N-H}$ に帰属する吸収帯が、(II) のそれよりも低波数部

Fig. 7.
Thermal Analysis between Berberine
Hydrochloride and Sulfisoxazole

Table I. Molecular Compounds of Berberine Hydrochloride with Sulfanilamide (III)
and with Sulfaguanidine (X)

Formula	Color ^{a)}	m.p.(°C) ^{b)}	Solubility ^{c)} (mg.)	Calcd. (%)			Found (%)		
				C	H	N	C	H	N
$C_{26}H_{26}O_6N_3ClS$ (III)	orange-red	225 (decomp.)	376.08	57.40	4.82	7.73	57.62	5.11	7.69
$C_{27}H_{28}O_6N_3ClS \cdot H_2O$ (X)	orange-yellow	214~216 (decomp.)	365.98	53.69	5.01	11.59	53.72	4.95	11.51

a) Recrystallized from ethanol.

b) m.p. uncorrected.

c) No. of mg. of the compound dissolved in 100 cc. of water at 30°. Solubility of (I) is 215.58 mg. under the same condition.

にずれて、3295 および 3180 cm^{-1} にある。これから分子化合物において NH_2 基が大きな役割を占めていることがうかがえる。しかしながら $\nu N-H$ の吸収帯は、固体や液体の状態で測定した場合に、分子間の影響が赤外部スペクトルに現われることが多いから、どのような形で分子化合物を作っているかを論ずることは難しい。なお (II) における $-SO_2N<$ グループに帰属する $1315, 1147\text{ cm}^{-1}$ の吸収帯は、分子化合物においては、それぞれ $1319, 1157\text{ cm}^{-1}$ にあつて大きな吸収帯のずれは認められない。

Fig. 8.
Infrared Absorption
Spectra

a : Berberine
hydrochloride (I)
b : Sulfanilamide (II)
c : Molecular
compound (III)
of (I) and (II)

Fig. 9.
Infrared Absorption
Spectra

d : Sulfaguandine (VI)
e : Molecular compound (X)
of (I) and (VI)

Fig. 9 の場合にも同じことがいえる。すなわちこの場合においても大きな吸収帯のずれを示すものは、いずれも N-H 結合に関係をもつもので、(VI) 自身の ν_{N-H} の吸収帯 3420, 3330 および 3230 cm⁻¹ は、分子化合物においてはそれぞれ 3405, 3320 および 3175 cm⁻¹ にずれており、一方指紋領域で δ_{N-H} に帰属する 1620, 1534 および 685 cm⁻¹ の吸収帯は、分子化合物を作ることによって、それぞれ 1624, 1546 および 693 cm⁻¹ にずれていることが目立つ。

実 験 の 部

実験試料 塩酸ベルベリンは黄柏より直接 HCl 塩として抽出したものを、水より 2 回、EtOH より 2 回再結晶し、60~65° で乾燥した後実験に使用した。黄色針状晶。mp 204~205°(decomp), C₂₀H₁₈O₄·NCl·2 H₂O 計 算 値 C 59.14, H 5.46, N 3.44, 実験値 C 58.69, H 5.68, N 3.61。

スルファミン剤は局方品を水または EtOH より再結晶したものを使用した。

熱分析 野上等⁵⁾ の簡易化法によつた。すなわち目的物を易溶の溶媒に溶解して一定の濃度とし、これを種々の割合に配分した後水浴上で蒸発乾固し、さらに恒温槽で乾燥した後結晶を取り出してよく混和し、常法にしたがつて湿潤点および熔融点を測定する方法によつた。この場合溶媒としては MeOH を用い、塩酸ベルベリンおよびスルファミン剤の濃度はおのおの 0.2% とし、これを 5 cc (10 mg) 単位に配分し、全量を 100 mg とした。実験結果は Fig. 1~7 に示す。

分子化合物の製法

(1) 塩酸ベルベリン 8.2 g, sulfanilamide 4.2 g に EtOH 50 cc を加え、水浴上で約 30 min 加熱反応させた。収量 9.9 g, 赤橙色、プリズム晶, mp 222~223°(decomp), EtOH より再結して mp 225°(decomp)。

(2) 塩酸ベルベリン 8.2 g, sulfaguandine 4.8 g に EtOH 100 cc を加え約 30 min 水浴上で加熱反応させた。収量 11.9 g, 黒橙色針状晶, mp 210~211°(decomp), EtOH より再結して 214~216°(decomp)。

溶解度の測定 試料 0.5 g を 100 cc の三角フラスコにとり、水 100 cc を加えて恒温槽中で 30° で 30 min 攪拌し、濾過し濾液 50 cc をとり以下ベルベリンの定量法⁶⁾ を適用した。

赤外部吸収スペクトル 赤外部吸収スペクトルは Perkin-Elmer Model-21 Infrared Spectrophotometer (NaCl プリズム) を用い、KBr 錠剤法によつて測定された。

終りに本研究に対して御援助された共立薬品工業株式会社社長山崎正信氏、ならびに御指導を賜わつた山形市立病院済生館薬局長石川俊文先生に感謝します。また赤外部吸収スペクトルを測定解読して戴いた東北大学非水溶液化学研究所池上雄作氏に深謝します。

山形県立山形工業高等学校、共立薬品工業株式会社

5) 野上, 関口: 本誌 75, 471(1955)。

6) 渡辺, 佐々木: 分析化学 7, 250(1958)。