UDC 547.94 : 582.675.3

297. 久郷威彦, 田中三千雄, 寒河江卓男: メギ科植物アルカロイド研究(第 30 報^{*1})オオバメギ *Berberis Tschonoskiana* REGEL のアルカロイド その 3^{*2}Obaberine の構造^{*3}

Takehiko Kugo, Michio Tanaka, and Takuo Sagae: Studies on the Alkaloids of Berberidaceous Plants. XXX. Alkaloids of *Berberis Tschonoskiana* REGEL. (3). The Structure of Obaberine.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University^{*4})

A new base named obaberine was isolated as the tertiary, non-phenolic base from *Berberis Tschonoskiana* REGEL (Japanese name 'Ohba-megi') as needle crystals of m.p. 139~140°, and other crystalline new bases of m.p. 57~58° and m.p. 105~107° were also found to be present.

Obaberine is a non-phenolic base indicated by the molecular and empirical formulae of $C_{35}H_{42}O_6N_2 = C_{32}O_{24}(OCH_3)_4(-O-)_2(NCH_3)_2$. Various reactions of this base such as the Hofmann degradation of its methiodide, oxidation of its methine base with potassium permanganate, and cleavage reaction with sodium in liquid ammonia revealed that this base is an oxyacanthine type of biscoclaurine bases and its data were very similar to those of O-methyloxyacanthine (III) (cf. Table I). Whereas obaberine forms crystals melting at 139~140°, O-methyloxyacanthine is derived by methylation with diazomethane of oxyacanthine, which had been known for scores of years as an amorphous base. Attempted crystallization of O-methyloxyacanthine in the present series of experiments successfully afforded it as needle crystals of m.p. 139~140°. Obaberine and O-methyloxyacanthine (III) were proved to be the same substances by comparative identification through admixture and infrared absorption spectra (in Nujol) of the free bases as well as their picrates. Oxyacanthine (II) is known to be distributed widely in *Berberis* sp. plants and its methyl ether, obaberine (O-methyloxyacanthine) (III), has now been found for the first time in nature, in *Berberis Tschonoskiana* REGEL.

(Received January 28, 1960)

著者等は前報¹⁾においてオオバメギ *Berberis Tschonoskiana* REGEL のアルカロイドについて検索した結果, 第 3 級非フェノール性塩基として微量の新塩基 2 種類, すなわち mp 89~92° を示す結晶, および遊離塩基そのものは結晶化困難であるがその picrate が mp 178~180° を示す結晶性の塩基の存在を認め, 後者を obaberine と命名した.

今回著者等は多量の原料を得て検索の結果, 第 3 級非フェノール性塩基として上記の 2 種以外にさらに 1 種の新塩基の存在を追加確認すると共に, obaberine を mp 139~140° を示す結晶として単離しその構造を明らかにすることができた.

奈良県側大台ヶ原日出ヶ嶽頂上付近にて 1959 年夏採集した本植物の生茎 175 kg より前報¹⁾記載の常法により処理して得た第 3 級非フェノール性総塩基についてエーテル・アセトン (3:1) 混液を用いてアルミナによるクロマトグラフィーを行ない, ここに得られた各 fraction についてペーパークロマトグラフィー (PPC) を行ない Rf 値を測定すると Rf 0.79±0.01, 0.54±0.01, および 0.66±0.01 の 3 部分に分離される (実験の部 Table II). Rf 0.79±0.01 の部分は含水エタノールより再結晶すると mp 57~58° の無色プリズム状結晶を, また Rf 0.66±0.01 の部分はアセトンより再結して mp 105~107° 無色柱状結晶を得る. このうち mp 105~107° の結晶は前報で得た mp 89~92° を示す結晶と混融して融点降下を示さない. 一方 Rf 0.54±0.01 の部分はその picrate

^{*1} 第 29 報, 楊: 本誌 80, 1304(1960).^{*2} その 2, 久郷: 本誌 79, 322(1959).^{*3} 本研究は富田真雄: メギ科植物アルカロイド研究 (Masao Tomita: Studies on the Alkaloids of Berberidaceous Plants) の一部である.^{*4} Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 富田, 久郷: 本誌 79, 317(1959).

が mp 178~180°(decomp) を示す結晶で、本物質は前報¹⁾ で得た obaberine picrate と同一物質であることを確認。本物質は充分精製すると Labat メチレンジオキシ基反応を全く示さず、またその元素分析値は前報¹⁾ で報告した $C_{20}H_{23}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$ よりも $C_{19}H_{21}O_3N \cdot C_6H_3O_7N_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ に一致する。

obaberine は極めて結晶化困難であるがエーテル・石油エーテル (2:1) 混液より遊離塩基が mp 139~140° の無色針状結晶として得られる。 $[\alpha]_D^{25} + 302.0^\circ (CHCl_3)$ 。その元素分析値は $C_{19}H_{21}O_3N$ あるいは $C_{38}H_{42}O_6N_2$ に一致し、かつ C_{19} 式とすれば OCH_3 基 2 個, NCH_3 基 1 個を、また C_{38} 式とすれば OCH_3 基 4 個, NCH_3 基 2 個を含有する。その紫外吸収スペクトルは λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ) 283 (3.86), λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ) 260 (3.40) に吸収を有し biscoclaurine 型塩基のうち oxyacanthine-berbamine 型のそれとほとんど一致する。

一方 obaberine をメタノール溶媒でヨウ化メチルと処理して得られる obaberine methiodide は水より再結晶すると mp 256~258°(decomp) の無色針状結晶となる。 $[\alpha]_D^{25} + 43.5^\circ$ (50% EtOH)。元素分析値は $C_{19}H_{21}O_3N \cdot CH_3I \cdot H_2O$ あるいは $C_{38}H_{42}O_6N_2 \cdot 2CH_3I \cdot 2H_2O$ に一致する。obaberine methiodide を 20% 水酸化カリウム水溶液で処理して第 1 次 Hofmann 分解を行なえば mp 97~99° の無色六角板状結晶として methylmethine 塩基が誘導される。 $[\alpha]_D^{25} \pm 0^\circ$ (MeOH)。ついで本物質を $KMnO_4$ で酸化することにより mp 296~298° を示す無色針状結晶 $C_{15}H_{12}O_6$ に相当する酸を得て、これを 2-methoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (I) mp 300~301° と赤外部吸収スペクトルを比較の結果同一物質であることが確認された。したがってこの実験結果から obaberine は biscoclaurine 型非フェノール性第 3 級塩基であることが明らかとなり、 C_{19} 式の 2 倍すなわち C_{38} 式で表示されなければならないことが確認された。以上の実験結果から obaberine の示性式に対して次式が提出される。 $C_{38}H_{42}O_6N_2 = C_{32}H_{34}(OCH_3)_4(-O-)_2(NCH_3)_2$ すなわち obaberine は diphenyl ether を構成するエーテル型酸素 2 個を有する biscoclaurine 型塩基であり、berbamine 型か oxyacanthine 型のいずれかに属するものと推定される。そこでこれを確認するために obaberine を液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応を行つた結果、2 種類の分解フェノール性塩基を得るが非フェノール性塩基は殆んど得られないことを認めた。かつて富田

およびその協力者²⁾ は berbamine 型および oxyacanthine 型塩基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うとき、前者は定量的にフェノール性および非フェノール性の coclaurine 型塩基に、後者は 2 種のフェノール性塩基に分解されることを明らかにした。今回著者等が obaberine の開裂で得た 2 種類の

2) 近藤：“アルカロイド研究の回顧,” 109(1953).

フェノール性塩基を常法により分別処理の結果, そのうち一つは *d*-armepavine (IV) であることを同定確認したが, 他の分解フェノール性の遊離塩基はどうしても結晶化困難で, 定性的に無晶系塩基について旋光度を測定して I 型のものであることが明らかとなった. この実験結果はかつて当教室において O-methyloxyacanthine (III) に対して液安ナトリウム開裂を行なつた時の開裂塩基の処理の実験データと極めて近似している.

以上の実験結果から明らかなように obaberine は biscoclaurine 型塩基のうち oxyacanthine 型に属する塩基であり, その分子式ならびに示性式は O-methyloxyacanthine (III) そのものと全く同一である. O-methyloxyacanthine (III) は約 30 年以上前に Gadamer あるいは Späth によつて oxyacanthine をジアゾメタンでメチル化してはじめて得られた塩基であるが, 今日まで本遊離塩基は結晶し難く無晶系塩基として知られてきたものである. しかし obaberine と O-methyloxyacanthine ならびにそれぞれの二, 三の誘導体のデータを比較すれば Table I のように O-methyloxyacanthine が無晶系である以外は極めてよく類似している.

Table I.

	Free base m.p. °C	Methiodide m.p. °C(decomp.)	Hydrochloride m.p. °C(decomp.)	Picrate m.p. °C	$[\alpha]_D^{25}$ (in CHCl_3)	Rf
Obaberine	139~140	256~258	260~261	178~180	+302°	0.54±0.01
O-Methyloxyacanthine	amorphous	260~262	260~261	178~180	+289°	0.54±0.01

そこで著者等は oxyacanthine (II) をジアゾメタンでメチル化して得られる O-methyloxyacanthine (III) の結晶化を試み, obaberine と同様にエーテル・石油エーテル混液より mp 139~140° 無色針状結晶として単離することに成功した. その分析値は $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2$ に一致する. $[\alpha]_D^{25} + 301.6^\circ (\text{CHCl}_3)$, Rf 0.54±0.01. またその picrate は mp 178~180° を示し元素分析値は $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ に相当する. ここにおいて obaberine と O-methyloxyacanthine (III) を比較するとき, その化学的性状が全く一致しかつ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) も全く同一スペクトルを与えることより両者が同一物質であることが確認された.

すなわち著者等がオオバメギより mp 139~140° の針状結晶として単離し obaberine と命名した biscoclaurine 型非フェノール性塩基は, 数十年来無晶系塩基として知られていた O-methyloxyacanthine の結晶化したものに他ならぬことが証明された. O-methyloxyacanthine の天然における存在は今回のオオバメギにおける発見が最切であり, またオオバメギに biscoclaurine 型フェノール性塩基 oxyacanthine (II) ならびに obamegine (VI) とともに, obaberine (O-methyloxyacanthine) (III) の存在することは当然うなずける. これ等の事実は biscoclaurine 型塩基の生成過程の順序, あるいは植物生体内における生成機構の考察, さらに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である.

実験の部^{*5}

第3級非フェノール性塩基の分別処理 原料生薬 157 kg の基部より前報¹⁾ 記載の常法により処理して得た第3級非フェノール性粗塩基約 12 g を $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{Me}_2\text{CO}$ (3:1) 混液 200 cc に溶解し, Al_2O_3 塔 (3.5×25 cm) を流下, 同混液で展開. 塩基が流下し始めてから毎回 80 cc ずつ 30 回 fraction をとり, 各 fraction について PPC^{*6} を行なつた (Table II). Fract. 1~4 は aq EtOH より再結, mp 57~58° の無色針状晶 1.8 g を得.

Table II. Rf values^{*6}

Fract. No.	Rf	Fract. No.	Rf
1~4	0.78~0.80	13~18	0.65, 0.55
5~8	0.78, 0.55	19~26	0.65~0.67
9~12	0.53~0.55	27~30	

Fact. 9~12 は $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{石油エーテル}$ (2:1) 混液より再結. mp 139~140° の無色針状晶を得 (obaberine). 収量 3.1 g. Fract. 19~26 は Me_2CO より再結. mp 105~107° の無色柱状晶 1.4 g を得.

Obaberine 無色針状晶, mp 139~140°. MeOH, EtOH, CHCl_3 に易溶, Me_2CO に可溶, Et_2O に難溶. Labat メチレンジオキソ基反応陰性. $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2$ 計算値 C 73.29, H 6.80, N 4.50, OCH_3 19.97, NCH_3 4.83, 実験値 C 73.30, H 6.89, N 4.52, OCH_3 19.17, NCH_3 4.99. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ) 283 (3.86), $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)

^{*5} 融点はすべて未補正.

^{*6} 東洋汙紙 No. 50 を使用. 展開溶媒は $\text{BuOH} \cdot \text{AcOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (63:10:27) を振盪後 2 日放置した上澄液を使用. spot の検出には Dragendorff 試薬使用.

260 (3.40). $[\alpha]_D^{25} + 302^\circ$ ($c=0.21$, CHCl_3 , 5 cm). Rf 0.54. obaberine HCl 塩: 無色針状晶. mp 260~261°. $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 61.03, H 6.69, 実験値 C 60.79, H 6.65. obaberine picrate: 黄色柱状晶 mp 178~180°(decomp). $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 54.59, H 4.54, N 10.19, 実験値 C 54.88, H 4.65, N 9.92.

Obaberine dimethiodide obaberine 0.5 g を MeOH 5 cc にとかし MeI 2 cc を加えて 30 min 加熱後溶媒を留去. H_2O より再結. 無色針状晶. mp 256~258°(decomp). $[\alpha]_D^{25} + 43.5^\circ$ ($c=0.239$, 50% EtOH, 5 cm). $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{I} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 50.96, H 5.56, 実験値 C 50.96, H 5.52.

Obaberine methylmethine obaberine dimethiodide 0.6 g に, KOH 6 g を水 25 cc にとかした溶液を加えて 2 hr 水浴上で煮沸後 Et_2O で 5 回抽出. Et_2O 抽出液を 2% HCl で抽出. HCl 溶液を NH_4OH アルカリ性とし析出する塩基を Et_2O で抽出. 無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去. 残渣をベンゼンにとかしアルミナクロマトにより精製, Me_2CO ・石油エーテル混液より再結. methylmethine の無色六角板状晶 100 mg を得. mp 97~99°. $[\alpha]_D^{25} \pm 0^\circ$ ($c=0.245$, MeOH, 5 cm). Rf 0.48. $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 72.81, H 7.12, N 4.25, OCH₃ 18.79, 実験値 C 73.14, H 7.35, N 4.17, OCH₃ 18.30.

Obaberine methylmethine の KMnO_4 酸化 obaberine methylmethine 80 mg を Me_2CO 5 cc に溶解. 0.5% H_2SO_4 4 cc を加え 0~5° で 5% KMnO_4 水溶液 15 cc を滴下しつつ 3 hr 攪拌. 反応終了後 SO_2 を通じて MnO_2 をとかし減圧で反応液を濃縮後, dil HCl 酸性とし Et_2O で抽出. Et_2O 抽出液は Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を濃縮, 放置結晶析出. これを AcOEt より再結. 無色針状結晶, mp 296~298°. 収量 10 mg. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$ 計算値 C 62.47, H 4.20, 実験値 C 62.23, H 4.50. 本物質を 4-methoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (mp 300~301°) の標品と IR を比較の結果同一物質なることを確認.

Obaberine の液安ナトリウムによる開裂反応 obaberine 1 g を無水ベンゼン・ Et_2O (3:5) 混液 80 cc にとかし, これを液体 NH_3 300 cc 中へ徐々に -47~-44° で滴下, 一方 Na を少量ずつ加え常法により反応. Na 使用量 0.7 g. 反応時間約 1.2 hr. 反応終了後一夜放置して NH_3 を揮散させ, 残渣を常法により処理し, フェノール性塩基 650 mg および未反応原料の非フェノール性塩基 20 mg を得. フェノール性塩基を少量の EtOH にとかし, これに修酸の EtOH 溶液を加えここに析出する結晶を回収. EtOH より再結. mp 210~212° の無色針状晶 350 mg を得. 本物質を NH_4OH で処理すると遊離塩基 260 mg を析出. Me_2CO ・ Et_2O より再結. mp 142~143° の無色針状晶を得. $[\alpha]_D^{25} + 121.3^\circ$ ($c=0.215$, CHCl_3 , 5 cm). $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 72.84, H 7.31, 実験値 C 72.69, H 7.45. ここに得た mp 142~143° および oxalate mp 210~212° は *d*-armepavine mp 145~146° およびその oxalate mp 210~212° と IR (Nujol) の比較の結果それぞれ同一物質なることを確認. 一方 *d*-armepavine oxalate を分離した母液は溶媒を留去し, NH_4OH で処理すると油状の遊離塩基を得. 本物質は結晶化困難. 無晶系塩基として収量 280 mg. $[\alpha]_D^{25} - 80.3^\circ$ ($c=0.256$, MeOH, 5 cm).

O-Methyloxyacanthine (III) oxyacanthine 0.5 g を MeOH 10 cc に溶解, 常法により nitrosomethylurea 5 g より製した CH_2N_2 の Et_2O 溶液を加え, 2 日放置後溶媒を留去. 残留物を 2% HCl に溶解し Et_2O と振つて Et_2O 可溶物を除去, 水層を 2% KOH でアルカリ性とし, 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. 残渣を Et_2O ・石油エーテル (2:1) 混液に溶解放置すると無色針状晶析出. 収量 0.46 g. mp 139~140°. $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{N}_2$ 計算値 C 73.29, H 6.80, 実験値 C 73.51, H 7.10. Rf 0.54. $[\alpha]_D^{25} + 289.1^\circ$ ($c=0.22$, CHCl_3 , 5 cm). picrate: 黄色柱状晶 mp 178~180°(decomp). $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 54.59, H 4.54, 実験値 C 54.55, H 4.67. ここに得た O-methyloxyacanthine mp 139~140° およびその picrate mp 178~180°(decomp) は obaberine mp 139~140° およびその picrate mp 178~180°(decomp) とそれぞれ混融して融点降下せず. またそれぞれの IR (Nujol) を比較の結果同一物質なることを確認.

終りに臨み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ます. 本研究における研究材料オオバメギの採集に助力された本学薬学部菊地 徹博士, 石井 永氏, 上田伸一氏ならびに別所 清氏等に深謝致します. またエキス製造を担当された塩野義製薬株式会社研究所井川健二氏とその協力者に謝意を表します. さらに本研究の材料採集に關して多大の援助を頂いた浅野製薬株式会社社長 浅野三蔵氏に深甚の謝意を申し上げます. 元素分析は本学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よって行なわれたものであり, また赤外部吸収スペクトルは本学薬学部町田勝之輔氏, 内田郁子女士によって測定されたものである. ここに記して謝意を表します.