質の変化に密接な関係を示すものと考えた。

本研究に際し終始御懇篤な御指導と御鞭撻を賜った 高木敦次郎教授に謹謝し、PBP 測定を担当下さった 高柳一成氏に深甚の謝意を表します。

東京大学薬学部

UDC 547.94 : 582.677

147. 伊藤一男：モクレン科植物アルカロイド研究(第26報^{*1}) オガタマノキ

Michelia compressa MAXIM. のアルカルカロイド その 2^{*2}

Michepressine の構造

Kazuo Ito: Studies on the Alkaloids of Magnoliaceous Plants. XXVI.

Alkaloids of *Michelia compressa* MAXIM. (2).

Structure of Michepressine.

(Gifu College of Pharmacy^{*3})

Presence of water-soluble quaternary bases was examined in the trunk bark of *Michelia compressa* MAXIM. (Magnoliaceae) (Japanese name 'Ogatamano-ki') and a new base, named michepressine, was isolated as its iodide. Its chemical structure was established as *l*-1,2-methylenedioxy-10-hydroxyaporphine (*l*-O-demethylaureline methiodide), formulated as (VI).

(Received August 15, 1960)

著者は前報^{*2}においてモクレン科植物オガタマノキ *Michelia compressa* MAXIM. の樹皮の含有アルカロイドについて検索した結果、biscoclaurine 型フェノール性塩基である oxyacanthine を、また水溶性第四級塩基としては berberine 型塩基である berberine, palmatine, jateorrhizine, ならびに aporphine 型塩基である magno-florine を含有することを報告した。今回はさらに京都大学医学部構内で採集した同一植物から水溶性第四級塩基として文献未記載の一新塩基を iodide として単離捕捉したのでここに報告する。

すなわち実験の部に記載する如く処理して第四級塩基の検索を行なつたところ mp 235~236°(decomp), 無色小板柱状結晶の iodide を得た。本物質は元素分析の結果、その組成は $C_{19}H_{20}O_3NI$ に相当し $[\alpha]_D^{25} -130.8^\circ$ (MeOH), methoxyl 基および N-methyl 基測定の結果 methoxyl 基は検出し得ないが $N(CH_3)_2$ 基 1 個を検出する (Vieböck-Brecher 法)。また本 iodide は水溶液において塩化第二鉄により汚黄褐色を呈し、Gibbs 試薬に対しては陰性、また Gaebel ならびに Labat 氏 methylenedioxy 基呈色反応は共に陽性であり、かつその赤外部吸収スペクトル (Nujol) は 3.07μ にフェノール性水酸基の存在を示す。

以上の実験結果から本 iodide は文献未記載の一新第四級塩基であり著者はこれに対して michepressine iodide と命名し、かつ michepressine 分子中に存在する 3 個の酸素原子のうち 2 個は methylenedioxy 基であり他の 1 個はフェノール性水酸基として存在するものと推定した。したがって michepressine iodide の組成式はつぎのように書き表わすことができる。

また michepressine iodide の赤外部吸収スペクトルは Fig. 1 のように 273 および $315 m\mu$ に吸収の極大を有し aporphine 型塩基の特徴をよく示している。

つぎに michepressine iodide をメタノール性水酸化カリウムおよびヨードメチルと処理することにより mp

^{*1} 本研究は富田真雄：モクレン科植物アルカロイド研究 (M. Tomita: Studies on the Alkaloids of Magnoliaceous Plants) の一部である。第 25 報; 富田, 渡辺, 古川: 本誌 **81**, 469(1961).

^{*2} その 1: 本誌 **80**, 705(1960).

^{*3} 3-chome, Kokonoe-cho, Gifu.

220~222°(decomp), 無色柱状結晶の O-methylmichepressine iodide を得る. 本物質はその組成 $C_{20}H_{22}O_3NI$ に相当し, $[\alpha]_D^{25} -116.9^\circ$ (MeOH), methoxyl 基測定の結果1個を検出する.

さて methylenedioxy 基1個および methoxyl 基1個を有する第三級 aporphine 型アルカロイドとしてはその含有する methoxyl 基の位置の差異によって従来四種の塩基がすでに文献に記載されている. すなわち 8,9,10,11 位にそれぞれ methoxyl 基を有する stephanine¹⁾ (I), isolaureline²⁾ (II), laureline³⁾ (III) および O-methylpukateine³⁾ (IV) が知られているが, これらの塩基の紫外外部吸収スペクトルを見ると stephanine¹⁾ (I) と isolaureline⁴⁾ (II) のそれは Fig. 1 に示すようにそれぞれ 270 ないし 280 mμ 付近に唯1個の吸収極大を有するのみで 310~320 mμ 付近には幅の広い shoulder としての吸収を示すに止まっている. これに反して今回著者の得た michepressine iodide の紫外外部吸収スペクトルは 270 mμ の他にさらに 315 mμ 付近に吸収の極大を有し (Fig. 1), 明らかに stephanine, isolaureline とは異なつた吸収曲線を示す. したがつて O-methylmichepressine iodide に対しては (I) および (II) の如き構造型式は一応否定され (III) あるいは (IV) のように 10 位または 11 位に methoxyl 基を有する構造が推定される.

Fig. 1.

— Michépressine iodide
 - - - - *l*-Stephanine (I) methiodide
 - · - · - *dl*-Isolaureline (II) hydrochloride

Fig. 2.

— O-Methylmichepressine iodide
 - - - - *dl*-Laureline methiodide (XIII)
 - · - · - 1-(4-Methoxybenzyl)-6,7-methylenedioxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium iodide

一方 laureline³⁾ (III) および (IV) の O-demethyl 体である pukateine³⁾ (V) はいずれもニュージーランド産の植物 *Laurelia Novae-Zelandiae* A. CUNN. から抽出単離された aporphine 型塩基であるが, この両者のう

1) 白井: 本誌 **64**, B 208(1944); 富田, 平井: 本誌 **77**, 290(1957).

2) L. Marion: J. Am. Chem. Soc. **66**, 1125(1944); F. Faltis, G. Wagner, E. Adler: Ber. **77**, 686 (1944).

3) G. Barger, A. Girardet: Helv. Chim. Acta **14**, 481(1931).

4) 富田, 北村: 本誌 **80**, 23(1960); J. Schmutz: Helv. Chim. Acta **42**, 335(1959).

ちで laureline (III) methiodide の融点が Table I に示すように O-methylmichepressine iodide の融点に類似し、かつ michepressine iodide が Gibbs 試薬に対して陰性である事実から、その構造は (V) methiodide (pukateine methiodide) 式よりも (VI) 式を採用するのがより妥当と考えられる。

Table I.

O-Methylmichepressine iodide	m.p. 220~222°(decomp.)
Laureline (III) methiodide ³⁾	223°(decomp.)
O-Methylpukateine (IV) methiodide ³⁾	240~241°(decomp.)

(V)

(VI)

ここにおいて michepressine iodide の推定構造式 (VI) に対して積極的証明を与えるために、Schlittler 博士^{5,6)} ならびに Briggs 教授に laureline および pukateine 誘導体の標本の送付方を依頼したが手持の標本なく、いずれも入手し得なかつたため直接に比較することができなかつた。

Chart 1.

そこで著者は *dl*-laureline methiodide の合成を企図し Schlittler の方法³⁾ に従い Chart 1 の経路により実験の部記載のように合成を行ない、目的とする *dl*-laureline (III) を mp 247~249°(decomp), 無色針状結晶の塩酸塩として捕捉し、さらにこれを methiodide に誘導して mp 218~219°(decomp), 無色板柱状結晶の *dl*-laureline methiodide (XIII) を得た。本物質の紫外外部吸収スペクトルは O-methylmichepressine iodide の吸収スペクトルとよく合致し (Fig. 2), また両者の赤外部吸収スペクトルは両物質共に有機溶媒に極めて難溶のため Nujol で測定したが指紋領域における微細吸収において僅かの差異を認める以外は極めて類似した吸収を示す。

5) G. Barger, E. Schlittler: *Helv. Chim. Acta* **15**, 381(1932).

6) E. Schlittler: *Helv. Chim. Acta* **15**, 394(1932).

かつ両者の Rf 値^{*4} も共に 0.58 であり、したがって同一構造の物質であることを確認した。

以上の実験結果から明かなように, michepressine iodide の構造は *l*-1,2-methylenedioxy-10-hydroxyaporphine methiodide (*l*-O-demethylaureline methiodide) であり, したがって (VI) 式で表示されるものであることを証明することができた。

なお従来, 種々のモクレン科植物から水溶性第四級 aporphine 型アルカロイドとして manoflorine (XIV) 一種のみが知られてきたのであるが, 今回オガタマノキからこれに次ぐ第二の例として michepressine のような methylenedioxy

基を有する aporphine 型第四級塩基を単離し得たことは興味あるものがある。

実験の部^{*5}

塩基の抽出と単離 1952 年 6 月京都大学医学部法医学教室構内において採集したオガタマノキの乾燥細切樹皮 1.5 kg を原料として常法にしたがつて MeOH エキスとする。まずエキスを 3% AcOH で温浸, AcOH 抽出液を数回 Et₂O で振つて酸性および中性物質を除去する。水層はこれを NH₄OH アルカリ性として Et₂O で数回抽出, Et₂O 抽出液を合し溶媒を濃縮後, 2% NaOH と振つて第三級フェノール性塩基を転溶。NaOH アルカリ性水液は HCl で酸性とし, これを再び NH₄OH アルカリ性として Et₂O 抽出, Et₂O 溶液を K₂CO₃ で乾燥後, 溶媒を留去すると橙黄色油状の第三級フェノール性塩基の微量を残留。これに 10% HCl 数滴を加えて放置すると HCl 塩の無色針状結晶析出。mp 255~257°(decomp)。本物質を oxyacanthine・HCl 塩 (mp 256~260°(decomp)) と混融しても融点降下を認めず, かつ両者の IR (Nujol) も全く一致し, 同一物質なることを確認。

つぎに第三級塩基を除去した NH₄OH アルカリ性水溶液は, AcOH で再び酸性となし, KI を加える。ここに得られる iodide についての berberine 型第四級塩基の検索は原料植物少量であつたため省略した。ついで AcOH 酸性水溶液に NH₄-reineckate 温飽和水溶液を最早沈殿の生じなくなる迄加え, 生成する汚褐色の reineckate の沈殿を濾取, 水洗後, 数日間風乾。収量 4.3 g。粗製の reineckate を粉末とし Me₂CO 約 500 cc に溶解, Me₂CO 不溶の褐色粉末状物質を濾去後, 赤紫色の reineckate の Me₂CO 溶液を活性 Al₂O₃ (3×26 cm) を通過させて精製。流下した Me₂CO 溶液に熱飽和 Ag₂SO₄ 水溶液を最早沈殿の生じなくなる迄加えて reineckate の分解を行ない, 生成した Ag-reineckate の沈殿を濾去。濾液 (sulfate 溶液) を減圧下 45° 以下で約 20 cc 迄濃縮, これに KI の結晶を加えると iodide の白色沈殿を生じ, これに Me₂CO 1~2 滴を加えて器壁を摩擦すると結晶化する (michepressine iodide)。MeOH から再結晶。mp 235~236°(decomp)。無色小板柱状結晶。収量 0.110 g。なおこの結晶濾去後の母液についての magnoflorine の検索も原料植物少量のため行なわなかつた。

Michepressine iodide (VI) 本物質は MeOH から再結晶すると mp 235~236°(decomp) を示す無色の板柱状結晶として得。[α]_D²⁵ -130.81° (MeOH, c=1.0091)。C₁₉H₂₀O₃NI 計算値 C 52.17, H 4.58, N 3.20, N(CH₃)₂ 6.86, 実験値 C 51.88, 52.09, H 4.17, 4.41, N 3.49, N(CH₃)₂ 5.80。FeCl₃ により汚黄褐色, conc H₂SO₄ により微紅色を呈しこれに KNO₃ を加えると黄緑色を呈す。Gibbs 試薬に対しては陰性, Gaebel ならびに Labat 氏 methylenedioxy 基呈色反応は共に陽性。また UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε) 273 (4.14), 316 (3.60)。で明らかに aporphine 型塩基の吸収を示す (Fig. 1)。さらに本物質の Rf 値^{*4} は 0.55 を示す。なお michepressine の chloride および picrate は種々取扱うも結晶化しない。

O-Methylmichepressine iodide (XIII) michepressine iodide 0.080 g を MeOH 3 cc に加温溶解させ, 0.5N MeOH-KOH 5 cc および MeI 2 cc を加えて水浴上 3 hr 加温。一夜放置すると白色結晶析出。さらに 0.5N MeOH-KOH 5 cc および MeI 2 cc を加えて 3 hr 加温を継続して反応を終了。つぎに溶媒を減圧留去して得た残渣を CHCl₃ を用いて数回抽出し, CHCl₃ 不溶の無機物を除去後, CHCl₃ 抽出液を K₂CO₃ で乾燥, 溶媒を濃縮すると結晶析出。MeOH から再結晶。mp 220~222°(decomp)。淡黄色柱状結晶。収量 0.030 g。[α]_D²⁵ -116.9° (MeOH, c=0.9982)。C₂₀H₂₂O₃NI 計算値 C 53.22, H 4.88, OCH₃ 7.10, 実験値 C 53.10, H 5.12, OCH₃ 6.71。UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε) 278 (4.08), 312 (3.67)。 (Fig. 2)。

1-(2-Amino-4-methoxybenzyl)-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XII) 3,4-methylenedioxyphenethylamine (VII) と (4-methoxy-2-nitro-phenyl)acetyl chloride^{*6} (VIII) とを Schot-

^{*4} 濾紙クロマトグラフィー (PPC) はすべて東洋濾紙 No. 50 を使用。AcOH・BuOH・H₂O (10 : 63 : 27) を振盪後数日間放置した上層を展開溶媒として上昇法によつて行なつた。呈色試薬は Dragendorff 試薬。

^{*5} 融点はすべて未補正。

^{*6} 本物質は *p*-cresol を出発原料とし M. Copisarow : J. Chem. Soc. 251(1929); W. O. Kermack, W. H. Perkin, R. Robinson : J. Chem. Soc. 1630(1921); 貴志, 岸 : 本誌 47, 574(1927) の方法に準拠して合成した。

ten-Baumann 法により対応する酸アミド (IX), mp 164~165° (文献⁶⁾ mp 165°) に導き, ついで Bischler-Napieralski 反応により (IX) の isoquinoline 閉環を行なつて 1-(2-nitro-4-methoxybenzyl)-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline (X), mp 130~132° (文献⁶⁾ mp 139°) を得, さらに (X) を MeI と加温して dihydroisoquinoline methiodide (XI), mp 221~223°(decomp) (文献⁶⁾ mp 224°(decomp)) を得. ここに得た methiodide (XI) 3.40 g は conc HCl 60 cc, 水 30 cc の混液に加温溶解し水浴上約 80° で激しく攪拌しつつ 30 min を要して Zn 末 9 g を少量づつ添加すると液の色は橙色より漸次褪色してオリブ色となる. Zn 末添加終了後さらに 1 hr 反応を継続, 冷後残存する Zn 末を濾去, 濾液を NH₄OH でアルカリ性とし Et₂O で 3 回抽出, Et₂O 抽出液を K₂CO₃ で乾燥後, 溶媒を留去すると淡紅色油状の粗製 amine (XII) を得. (XII) を少量の MeOH に溶解さらに 2N HCl 少量を加えて加温放冷すると HCl 塩の結晶析出. 2N HCl から再結晶, mp 236~238° (decomp) (文献⁶⁾ mp 225~228°(decomp)). 無色微細針状結晶, 収量 1.20 g β-naphthol による第一級アミンの呈色反応陽性. C₁₉H₂₄O₃N₂Cl₂ 計算値 C 57.14, H 6.02, 実験値 C 56.90, H 6.17.

Amine (XII) の Pschorr の phenanthrene 閉環反応 amine (XII) HCl 塩 0.456 g を MeOH 4.5 cc, 2N H₂SO₄ 4.5 cc に加温溶解, NaNO₂ 0.114 g を水 2 cc に溶かした溶液を氷冷下, 攪拌しつつ 15 min を要して滴下, さらに 1 hr 反応を続行. ついで得られた diazonium 塩水溶液を水浴上に徐々に加熱して温度を上昇させ 30 min 約 90° に保つ (ジアゾ反応殆んど陰性となる). これに Zn 末 0.5 g, conc HCl 1.5 cc を加えて再び 15 min 加熱して反応を終了. 冷後 Zn 末を濾去した反応液を NH₄OH アルカリ性とし Et₂O にて数回抽出, Et₂O 抽出液を合併, ついでこれを 2% NaOH で 1 回洗浄後, Et₂O 層を K₂CO₃ で乾燥, Et₂O を留去すれば黄褐色油状の残渣を得. これを無水ベンゼンに溶解し 25 cm の活性 Al₂O₃ 柱を通過させ, 無水 Et₂O を用いて展開すれば最初の流出部より紫外線照射により青白色の強い螢光を発し Rf 値⁴⁴ 0.77 の淡黄色油状物 (A 物質) 少量を得, さらに第二の流出部から Rf 0.67⁴⁴ の黄色油状物 (B 物質) を得.

i) **A 物質 HCl 塩** 上記のようにして得た A 物質を EtOH 少量に溶解, 2N HCl 数滴を加えて放置すると暫時にして HCl 塩の無色結晶を析出. 収量 0.065 g, MeOH から再結晶, 無色針状結晶. mp 247~249°(decomp). Labat 氏の methylenedioxy 基呈色反応陽性. Rf 値 0.71⁴⁴.

ii) **A 物質 methiodide (dl-laureline methiodide (XIII))** A 物質 HCl 塩の結晶 0.050 g を水に懸濁させ, これに 3% NaOH を加えてアルカリ性とし, 析出する遊離塩基を Et₂O で 2 回抽出, Et₂O 抽出液を合し 1 回水洗後 K₂CO₃ で乾燥, 溶媒を留去すると淡黄色油状の遊離塩基 (Rf 0.71⁴⁴) が残留. これを少量の MeOH に溶解, 過剰の MeI を加えて水浴上に 2 hr 緩やかに加温後, 溶媒を留去すると methiodide の淡黄色結晶析出. MeOH から再結晶, 無色板柱状結晶, mp 218~219°(decomp). C₁₉H₁₉O₃N·CH₃I·½H₂O 計算値 C 52.18, H 5.04, 実験値 C 51.94, H 5.17. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε) 276 (4.05), 310 (3.68) (Fig. 2). 本物質と O-methyl-michepressine iodide (mp 220~222°(decomp)) の IR (Nujol) を比較すると指紋領域における微細吸収において僅かの差異を認める以外は両者極めて類似し, 同一構造を有することを確認. さらに両者の PPC⁴⁴ を行なつたところいづれも同一の Rf 値 0.58 を示す.

iii) **B 物質 methiodide [1-(4-methoxybenzyl)-6,7-methylenedioxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium iodide]** 上記 B 物質を MeOH に溶解, MeI を加えて水浴上 2 hr 加温後, 溶媒を留去すると methiodide の結晶析出. MeOH から再結晶, 無色柱状結晶, mp 187~189°. Labat 氏 methylenedioxy 基呈色反応陽性. C₁₉H₂₁O₃N·CH₃I·2H₂O 計算値 C 49.09, H 5.73, 実験値 C 49.60, H 5.55. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε) 283 (3.89) で明らかに benzyltetrahydroisoquinoline 型塩基の吸収を示し (Fig. 2), したがって本物質は (XII) よりアミノ基の脱離した 1-(4-methoxybenzyl)-6,7-methylenedioxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline の methiodide に相当する.

本研究実施にあたり終始御懇篤なる御指導を賜つた恩師 富田真雄教授に衷心より感謝申し上げます. また研究の便宜と御激励を与えられた本学 宮道悦男学長ならびに大野武男教授に謝意を表します. さらに赤外部吸収スペクトルの測定を担当された京都大学薬学部 町田勝之輔氏ならびに内田郁子嬢, 元素分析を施行された京都大学微量元素分析センターの諸氏および本学精密機械室 増田京子嬢に深謝します. また合成原料の製造に協力された京都大学薬学部学生 井口利明氏に併せて感謝します.