渣を得。つぎにこの無晶形の dimethiodide を MeOH および水に溶かし, 新製 AgCl で処理して dimethochloride に誘導, これを 25% KOH 水溶液とともに水浴中 2 hr 煮沸。冷後 O-ethylthalicrine の場合と同様処理して淡黄色無晶形残渣 (O-ethylberbamine methylmethine (IV)) 0.4 g を得。

O-Ethylberbamine methylmethine (IV) の KMnO_4 酸化 上記 methine base (IV) 0.4 g を少量の Me_2CO に溶かし, 室温 24° で 2% KMnO_4 水溶液 350 cc を滴下しながら 10 hr 激しく攪拌, ついで水浴中 60° で加温攪拌しつつ 2% KMnO_4 水溶液 550 cc を 5 hr を要し滴下する。反応後 SO_2 ガスを通じて MnO_2 を溶解後 AcOEt で酸性物質を抽出, これを一旦 5% Na_2CO_3 に転溶後 HCl 酸性にして Et_2O 抽出, Et_2O 液を無水 Na_2SO_4 乾燥後 Et_2O を留去して得られる残渣を MeOH より再結, mp 274° の無色砂状晶 0.05 g を得。 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (4-ethoxy-3,4'-oxydibenzoic acid (V)) Anal. Calcd. C 63.57, H 4.67. Found C 63.71, H 4.92.

御指導をいただいた京都大学 富田真雄先生に感謝いたします。また IR は塩野義製薬株式会社研究所 成定昌幸氏, 元素分析は本学 高松 昭氏によるものであり御礼申し上げます。さらに植物抽出エキス製造を担当された日本新薬株式会社研究所 楠田冬樹博士に謝意を表します。

徳島大学薬学部

UDC 547.94 : 582.675.1

54. 富松利明, 加納蓉子: アキカラマツ *Thalictrum Thunbergii* DC. の
アルカロイド研究 (第 10 報^{*1}) Thalricrine および
Homothalricrine の構造 その 2

Toshiaki Tomimatsu and Yoko Kano: Studies on the Alkaloids of
Thalictrum Thunbergii DC. X. Structure of
Thalricrine and Homothalricrine. (2).

(Pharmaceutical Faculty, University of Tokushima^{*2})

The presence of one cryptophenolic hydroxyl in each of the new bases, thalricrine and homothalricrine, was proved by the following facts. Homothalricrine and its methylmethine are both insoluble in alkali hydroxide or Claisen solution but are positive to the Millon and ammonium phosphomolybdate reactions. Both have a sharp absorption at 3580 cm^{-1} in their infrared spectra. Methylation of thalricrine and homothalricrine with excess diazomethane for two weeks gave identical O-methyl ether (O,O-dimethylthalricrine or O-methylhomothalricrine), in which two and one methoxyl group had been formed respectively in thalricrine and homothalricrine. Methylation only for a few days was found to give homothalricrine from the former and recovery of the starting material from the latter.

Cleavage reaction of O-methylhomothalricrine (I) with metallic sodium in liquid ammonia was found to result in almost quantitative fission into two components, *d*-armepavine (II) and *l*-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-hydroxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (III). From earlier experiments, the phenolic hydroxyl in the benzyl group of (II) should have been formed by severance of the ether-oxygen connecting the phenyl group with benzyl group and the phenolic hydroxyl in 6-position of (III) should have been formed by severance of ether-oxygen connecting the two phenyl groups. The other end of the ether bond in (III) was considered to be in 8-position of the isoquinoline ring, from analogy with biogenesis of this type of natural bases. Consequently, the chemical structure of thalricrine and homothalricrine would be a new base formed by substitution of one of the three methoxyls on the isoquinoline side in (VIII: R=H) and (VIII: R=CH₃) with cryptophenolic hydroxyl.

(Received April 18, 1961)

前報^{*1} で明らかにした thalricrine および homothalricrine の示性式:

^{*1} 第 9 報: 藤田, 富松, 加納: 本誌 82, 311 (1962); 本報は藤田栄一: *Thalictrum* 属植物アルカロイド研究 (E. Fujita: Studies on the Alkaloids of *Thalictrum* Plants) の一部である。

^{*2} Sho-machi, Tokushima.

thalicrine : $C_{32}H_{25}O_2(OH)(OCH_3)_2(NCH_3)_2(-O-)$

homothalricrine : $C_{32}H_{25}O_2(OCH_3)_3(NCH_3)_2(-O-)$

のうち、両塩基ともに未だ所属不明の酸素 2 個が存在する。この酸素については前報で述べたように本塩基の呈色反応および IR スペクトル等から methylenedioxy 基および dibenzo-*p*-dioxin 核の存在は否定される。そこでさらに精査しても homothalricrine およびその methylmethine とともに苛性アルカリ溶液ならびに Claisen 溶液に不溶であり、またいずれも過クロール鉄反応陰性である。しかし Millon 反応ならびにリンモリブデン酸アンモニウム反応ともに陽性を呈し、かつ両者のクロロホルム中における IR スペクトルには、いずれも 3580 cm^{-1} に sharp な吸収を有し、これは水酸基に基因する吸収と考えられる。すなわち正常なフェノール性水酸基と相違するいわゆる cryptophenol 性水酸基の存在が予想される。そこで thalricrine および homothalricrine をそれぞれ別個にニトロソメチル尿素より発生するジアゾメタンの過剰で 2 週間にわたり長時間放置してメチル化するとき、いずれからも臭化水素酸塩（遊離塩基は結晶化困難）が $\text{mp } 265^\circ(\text{decomp})$ を示す無色針状結晶を得る。そしてこの両塩はいずれも分析の結果 $C_{38}H_{42}O_6N_2 \cdot 2HBr \cdot 2H_2O$ の組成に相当し、かつ OCH_3 基 4 個を検出し、同一の *O*-methyl 誘導体であることを確認した。また本物質からの遊離塩基の IR スペクトル ($CHCl_3$) には 3580 cm^{-1} 付近の吸収は認められず、明らかに水酸基の消失したことを示している。さらにこのものの臭化水素酸塩の IR スペクトル (Nujol) は homothalricrine の臭化水素酸塩のそれと明らかに相違する。なおここで上記ジアゾメタンによるメチル化反応を比較的短時間すなわち数日間行なうときは、thalicrine より homothalricrine を得、homothalricrine より原料を回収するのみであった。

したがって以上の実験の結果、thalicrine および homothalricrine には苛性アルカリに不溶性の abnormal なフェノール性水酸基、いわゆる cryptophenol 性水酸基 1 個をそれぞれ有することが明らかとなった。そして残る酸素 1 個の所属は、thalicrine および homothalricrine が前報^{*1} で記述したように biscoclaurine 型塩基の一種と推定される以上、diphenyl ether を構成するエーテル型酸素と考えられる。

そこで著者等は biscoclaurine 型塩基研究法として富田およびその協力者¹⁾ によつて確立された液相開裂反応を *O*-methylhomothalricrine (I) に適用することにした。すなわち thalricrine を実験の部記載のようにジアゾメタンで 2 週間メチル化し、cryptophenol 性水酸基もメチル化された *O,O*-dimethyl ether に誘導後、これに液体アンモニア中金属ナトリウムを作用させると、非フェノール性塩基として未反応の原料を少量回収する以外、ほとんどすべてフェノール性塩基に開裂される。ここに得られた分解塩基は修酸塩のエタノールに対する溶解度の差を利用して 2 種類に分けられる。すなわち本分解塩基を少量のエタノールに溶解し、修酸飽和エタノール溶液を加えると結晶が析出する。このものは $\text{mp } 200\sim 201^\circ$ を示す無色針状結晶で、元素分析値は $C_{19}H_{23}O_3N \cdot (COOH)_2$ に一致し、またその遊離塩基は $\text{mp } 140\sim 143^\circ$, $[\alpha]_D +119.6^\circ (CHCl_3)$ を示す無色針状結晶であり、分析の結果は $C_{19}H_{23}O_3N$ の組成に一致する。本物質を *d*-armepavine (II) の標品 ($\text{mp } 146\sim 147^\circ$) と混融して $\text{mp } 144\sim 146^\circ$ を示し融点降下は認められず、かつ両者の IR スペクトル (Nujol) を比較すると、前者のみに 3580 cm^{-1} に吸収が認められる^{*3} 以外はよく一致する。また本物質と *l*-armepavine の標品との IR スペクトルを比較の結果 Nujol では多少相違するが $CHCl_3$ 中では完全に一致する。ここで Nujol での相違は、両物質が光学的对掌体であるため当然考えられるところである。さらにまた上記修酸塩の IR スペクトル (Nujol) を *d*-armepavine (II) oxalate の標品のそれと比較の結果も全く一致し同一物質であることをさらに確認した。

一方今一つの分解塩基はアルコール難溶の修酸塩を通過した母液を常法により遊離塩基とし捕捉したが結晶化困難であるが Gibbs 反応陽性を呈する。そこでジアゾエタンで *O*-ethyl 化し修酸塩に誘導することにより $\text{mp } 166\sim 168^\circ$, $[\alpha]_D -97.2^\circ (\text{MeOH})$ を示す無色針状結晶を得た。本物質の分析の結果は $C_{21}H_{27}O_3N \cdot (COOH)_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ に相当し、これと *d*-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-ethoxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline oxalate²⁾ の標品との IR スペクトル (Nujol) を比較の結果一致し、本標品の antipode すなわち *l*-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-ethoxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IV) oxalate であることを確認した。

*3 恐らくは物質に付着する微量の水分に基因するものと考えられる。

1) M. Tomita : Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe 9, 184(1952).

2) 富松 : 本誌 79, 1386(1959).

以上の実験の結果より O-methylhomothalicrine (O,O-dimethylthalicrine) (I) に液安中金属ナトリウムによる開裂反応を行なうときは *d*-armepavine すなわち *d*-1-(4-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (II) および *l*-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-hydroxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (III) の2種のフェノール性塩基にほとんど定量的収量で開裂されることが明らかとなつた。

ここにおいて、これまでの著者等の実験結果に基づいて分解反応の経過を考察し、もとの O,O-dimethylthalicrine の構造を推定すると (I) 式が最も妥当と考えられる。すなわち上述のようにこれまでの実験において所属不明の酸素1個が存在したが、これを2個の isoquinoline 核を連結し diphenyl ether を構成するエーテル型酸素と推定すると、このエーテル結合も benzyl 基を連結するそれと同様に液安開裂反応により切断分解され、その足跡として (III) 式の isoquinoline 核の6位にフェノール性水酸基が新生したものと解釈される。そしてこのことは OCH₃ 基の数値および「一般に diphenyl ether 誘導体に対し液安ナトリウム開裂反応を適用するときは、エーテル結合の *para* 位の空位の側より切断される」という経験則¹⁾ から、さらにこれはまた thalicberine (VII:

R=H) および O-methylthalicberine (VII: R=CH₃) の構造^{2,3)} からも支持される。またそのエーテル型酸素結合の他端がいずれの炭素と結合していたかは *d*-armepavine (II) の 5 位あるいは 8 位のいずれかが推定されるのであるが、天然のこの形式塩基の植物生体内における biogenesis の見地、あるいは oxyacanthine (VI)-berbamine (V) 型の他のすべての塩基より類推してその 8 位に存在するものとの推定が最も至当である。以上の実験データおよび考察に立脚して O,O-dimethylthalicrine および O-methylhomothalicroine の構造に対して前者に (VIII: R=H) 式を、後者に (VIII: R=CH₃) 式を提出する。また両塩基ともに 2 個の不斉中心の立体配置(旋光方向)は (+, -) 型であることはもちろんである。したがって thalicrine および homothalicroine の化学構造は (VIII) 式の isoquinoline 側における 3 個の OCH₃ 基のうち、いずれか 1 個が cryptophenol 性水酸基で置換された新塩基であることは明白である。

従来の biscoclaurine 型塩基のうち oxyacanthine-berbamine 型塩基に対応して、今回、先^{2,3)} の berbamine (V) 型に属する thalicberine (VII: R=H) および O-methylthalicberine (VII: R=CH₃) に対し、その oxyacanthine (VI) 型というべき thalicrine (VIII: R=H, 3 OCH₃ のうち 1 個 OH) および homothalicroine (VIII: R=CH₃, 3 OCH₃ のうち 1 個 OH) を本植物から単離し得たこと、さらにまた著者等は先^{2,3)} に thalicberine (VII: R=H) および O-methylthalicberine (VII: R=CH₃) の isoquinoline 部におけるエーテル結合形式が従来の形式と異なる新しい様式であることを指摘したが、ここにまた同一植物の根部から単離した新塩基 thalicrine および homothalicroine がいずれも同様な新形式の結合すなわち isoquinoline 核の 6 位に結合することを明らかにしたことは誠に興味ある事実である。

実 験 の 部^{*5}

Homothalicroine の cryptophenol 性水酸基の確認 [A] homothalicroine および homothalicroine methylmethine についてつぎの試験を行なった。

i) 溶解性: 25% KOH, NaOH 水溶液, Claisen 溶液に不溶。ii) 呈色反応: FeCl₃ 反応陰性。Millon 反応, リンモリブデン酸アンモニウム反応ともに陽性。iii) IR ν_{OH} 3580 cm⁻¹ (CHCl₃)。

[B] i) thalicrine の methyl 化 (O,O-dimethylthalicrine (VIII: R=CH₃) の生成). thalicrine 0.5 g を CHCl₃ および MeOH の混液に溶かし, nitrosomethylurea 5 g より製した CH₂N₂•Et₂O 溶液を加え, 途中 3 回 CH₂N₂•Et₂O 溶液を追加し 2 週間放置。つぎに Et₂O および溶媒を留去, 残渣を 5% AcOH 水溶液に溶解後 dil NaOH でアルカリ性にし Et₂O 抽出, Et₂O 液を無水 K₂CO₃ 乾燥後 Et₂O を留去し淡黄色無晶形残渣 0.4 g を得 (結晶化困難)。[α]_D²⁰+210.0° (C=0.4, MeOH, *l*=0.5 dm) 本物質はリンモリブデン酸アンモニウム反応陰性, IR スペクトル (CHCl₃) により OH 基の存在しないことを確認。臭化水素酸塩: 上記遊離塩基を少量の MeOH に溶かし 20% HBr 水溶液を滴下すると結晶析出, これを EtOH より再結, mp 265°(decomp) の無色針状晶 0.3 g を得。C₃₈H₄₂O₆N₂•2HBr•2H₂O (O,O-dimethylthalicrine hydrobromide) Anal. Calcd. C 55.62, H 5.90, N 3.41, (OCH₃)₄ 15.13. Found C 55.25, H 6.14, N 3.48, OCH₃ 15.15. 本物質の IR スペクトル (Nujol) は homothalicroine hydrobromide のそれと相違する。なお thalicrine を CH₂N₂•Et₂O 溶液で 3 日間 methyl 化するときには前報^{*1} のように homothalicroine を得。

ii) homothalicroine の methyl 化 (O-methylhomothalicroine (VIII: R=CH₃) の生成). homothalicroine 0.5 g を [B] i) と同様, CH₂N₂•Et₂O 溶液中 2 週間 (途中 3 回 CH₂N₂•Et₂O 溶液を追加) methyl 化するとき淡黄色無晶形物質 0.42 g を得。臭化水素酸塩: 上記で得た遊離塩基を前記同様処理して mp 265°(decomp) の無色針状晶を得。C₃₈H₄₂O₆N₂•2HBr•2H₂O (O-methylhomothalicroine hydrobromide) Anal. Calcd. C 55.62, H 5.90, N 3.41, (OCH₃)₄ 15.13. Found C 55.20, 55.11, H 6.38, 6.37, N 3.50, OCH₃ 15.18. 本物質の IR スペクトル (Nujol) は [B] i) で得た臭化水素酸塩のそれと全く一致。なお homothalicroine を CH₂N₂•Et₂O 溶液で 3 日間 methyl 化すると原料回収。

O-Methylhomothalicroine (I) の液体 NH₃ 中金属ナトリウムによる分解 O-methylhomothalicroine 0.75 g をテトラヒドロフラン 30 cc に溶解し, これを液安 500 cc 中に激しく攪拌しながら滴下, 同時に金属 Na 1.6 g を少量ずつ投入する。反応時間 2 hr, 反応温度 -40±5°. 反応終了後一夜放置して NH₃ を揮散。ここに得られる淡黄色残渣に水を加え, dil HCl 酸性にし, ついで NH₄OH アルカリ性として析出する塩基を Et₂O 抽出, Et₂O 抽出液は 5% NaOH 水溶液で抽出を繰返しフェノール性塩基をこれに転溶。この NaOH アルカリ性液は一旦 AcOH 酸性とし, 再び NH₄OH アルカリ性にし析出するフェノール性塩基を Et₂O 抽出して粗塩基 0.5 g を得。一方, dil NaOH 水溶液でフェノール性塩基を除去した Et₂O 液は無水 K₂CO₃ 乾燥後 Et₂O を留去したが極少量の残渣しか得られず。

*5 融点はすべて未補正。

3) 藤田, 富松: 本誌 79, 1256, 1261(1959); 藤田, 富松, 加納: 本誌 80, 1137(1960)。

開裂フェノール性塩基の処理 上記開裂フェノール性塩基を少量の EtOH に溶かし, 修酸飽和 EtOH 溶液を滴下すると結晶析出, これを EtOH より再結, mp 200~201° の無色針状晶 0.2 g を得. $C_{19}H_{23}O_3N \cdot (COOH)_2$ (*d*-armepavine (II) oxalate) Anal. Calcd. C 62.52, H 6.25, N 3.47, $(OCH_3)_2$ 15.38. Found C 62.56, H 6.50, N 3.20, OCH_3 15.09. 本物質の IR スペクトル (Nujol) は *d*-armepavine (II) oxalate の標品のそれと全く一致. 遊離塩基: 上記修酸塩を水に溶解し, NH_4OH アルカリ性にして Et_2O 抽出, Et_2O 液は無水 K_2CO_3 乾燥後 Et_2O を濃縮, ここに析出する結晶をベンゼンおよび石油エーテル混液より再結, mp 144~146° の無色針状晶, $C_{19}H_{23}O_3N$ (*d*-armepavine (II)) Anal. Calcd. C 72.82, H 7.40. Found C 72.93, H 7.49. $[\alpha]_D^{25} +119.6^\circ$ ($c=0.401$, $CHCl_3$, $l=0.5$ dm). Gibbs 反応陰性. 本物質は *d*-armepavine (II) の標品 (mp 146~147°) と混融して mp 144~146° を示し融点降下を認めず, かつ両者の IR スペクトル (Nujol) は前者のその 3580 cm^{-1} に吸収^{*3} が認められる以外はすべて一致. また *l*-armepavine の標品との IR スペクトルを比較の結果, Nujol においては多少相違するが, $CHCl_3$ 中では完全に一致.

一方, 上記修酸塩を分別後の母液から EtOH を留去し, 得られる残渣を水に溶かし NH_4OH アルカリ性に変えて Et_2O 抽出, Et_2O 液は無水 $MgSO_4$ 乾燥後 Et_2O を留去, 微黄色無晶形残渣 0.2 g を得. 本物質は結晶化困難であるが Gibbs 反応陽性. O-ethyl 誘導体: 上記物質を少量の MeOH に溶かし nitrosoethylurea 4 g より製した $C_9H_4N_2 \cdot Et_2O$ 溶液を加えて 2 日間放置. ついで常法により処理して淡黄色無晶形物質 0.25 g を得. Gibbs 反応陰性. これを少量の EtOH に溶かし修酸飽和 EtOH 溶液を加えると結晶析出, EtOH より繰返し再結, mp 166~168°, $[\alpha]_D^{25} -97.2^\circ$ ($c=0.401$, MeOH, $l=0.5$ dm) を示す無色針状晶 0.2 g を得. $C_{21}H_{27}O_3N \cdot (COOH)_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (*l*-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-ethoxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IV) oxalate) Anal. Calcd. C 62.71, H 6.87. Found C 62.91, H 6.96. 本物質と *d*-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-ethoxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IV) oxalate の標品との IR スペクトル (Nujol) を比較の結果一致, 本標品の antipode であることを確認した.

御指導をいただいた京都大学 富田真雄先生並びに本学 藤田栄一先生に厚く感謝いたします. また IR は京都大学薬学部 浜中郁子氏, 元素分析は本学 高松 昭氏によるものであり, ここに記して謝意を表します.

徳島大学薬学部