UDC 615.32 : 615.713.3

127. 萩庭丈寿, 原田正敏: 生薬の薬物学的研究 (第5報^{*1}) ベルベリン系
アルカロイド含有植物の成分および数種薬理作用の比較検討

Joju Haginiwa and Masatoshi Harada: Pharmacological Studies on Crude
Drugs. V. Comparison of Berberine Type Alkaloid-containing Plants
on their Components and Several Pharmacological Actions.

(Pharmaceutical Faculty, Chiba University^{*2})

Separatory determination of alkaloids was carried out on 10 kinds of extract of plants containing berberine-type alkaloids and comparative examinations were made on the action of each alkaloid on mouse uterus and intestine, antibacterial activity, and acute toxicity (LD₅₀), observing individuality and similarity among these plants. Content of berberine was the maximum in *Coptis japonica* and that of the total crude tertiary bases was the greatest in *Hydrastis canadensis*. All the extracts had anti-convulsive action on intestines and uterus, except *Jateorrhiza palmata* and *Coptis japonica* which contracted the uterus. The total crude tertiary base also had anti-convulsive action. Berberine, palmatine, jatrorrhizine, several of tertiary bases, and the extract of *Coptis japonica* were effective against *Staphylococcus aureus* 209 P in 1000~6000 dilution, berberine being the strongest. Acute toxicity (LD₅₀) was the maximum in *Coptis japonica*, and lowest in *Nandina domestica* and *Berberis Thunbergii*. In evaluating the physiological action of these plants, the alkaloids contained in them have little specificity for comparing these plants as containing such alkaloids. It seems necessary to consider the specificity of each individual plant.

(Received July 24, 1961)

第4報^{*1}で、苦味とその薬理作用について報告し、その直接的あるいは一次的な相関関係に若干の疑念を有し、苦味を離れた苦味成分自体の薬効の期待に言及した。周知のようにベルベリン系アルカロイドを含有する生薬は強苦味を有し、古来より民間薬としては健胃生薬の一方の雄として賞用され、キハダ、オウレンなどはその代表にされるものであり、これらはまた漢方的には消炎、止血、鎮静の薬効の下に繁用されている。また抗菌作用も経験的に認められ、現在でも洗眼などに利用されている。ヒドラスチス、コロソバなどは外国産生薬であり、時代の推移の影響下にはあると思われるが、それぞれに用いられてきた生薬である。ベルベリン単体についての種々な薬理研究は数多くなされ、例えば古家¹⁾は家兎心電図上における各種神経毒作用に対するベルベリンの影響を調べ、羽野等²⁾は一般薬理学的作用を報告し、浮田等³⁾は抗菌性について検討している。また今関等⁴⁾はベルベリン系アルカロイド多種につき、それらのハツカネズミ子宮および小腸におよぼす作用を調べている。しかしベルベリン含有生薬自体に関しての薬物学的研究は殆んどなく、最近では僅かに風呂中⁵⁾の黄柏に関する研究が挙げられる。爾来ベルベリン系アルカロイドの毒性は著しくないと考えられてはきたが、軽視することは危険であり、また含有植物の生理作用を考える場合は該アルカロイドだけでなく、富田等⁶⁾によって逐次解明されている共存塩基、さらに非塩基物質も考慮する必要がある。今回はベルベリン系アルカロイドを含有する植物10種のエキスにつき、含有各種アルカロイドの可及的な分離定量を行ない、ハツカネズミ子宮および小腸に対する作用、抗菌作用、LD₅₀などを調べ、植物相互間の独自性、類似性を比較検討した。

実験材料^{*3}

本実験に用いた材料はつぎの10種である。

キハダ 皮

Phellodendron amurense Rupr. 1960年10月下旬採取、本学部薬用植物園

*1 第4報: 本誌 81, 1387(1961).

*3 植物学名は上原敬二著: 樹木大図説による。

1) 古家: 日薬理誌 55, 1152(1959).

3) 浮田, 他: ペニシリン 2(8), 534(1949).

5) 風呂中: 日本医誌 10, 1(1959).

*2 Yahagi, Chiba.

2) 羽野, 他: 薬学研究 32, 836(1960).

4) 今関, 他: 本誌 81, 1281(1961).

6) 北村, 菅本: 本誌 81, 254(1961).

コロンボ 根	<i>Jateorrhiza palmata</i> MIERS	市販品
ナンテン 幹(皮付)	<i>Nandina domestica</i> THUNB.	1960年10月中旬採取, 本学部薬用植物園
ヒイラギナンテン 幹(皮付)	<i>Mahonia japonica</i> DC.	1960年11月下旬採取, 本学部薬用植物園
ホソバヒイラギナンテン 幹(皮付)	<i>Mahonia Fortunei</i> FEDDE	1960年10月中旬採取, 本学部薬用植物園
メギ 幹	<i>Berberis Thunbergii</i> DC.	1960年10月中旬採取, 本学部薬用植物園
ヒロハヘビノボラズ 皮	<i>Berberis amuresis</i> RUPR. var. <i>japonica</i> REHD.	1961年4月中旬採取, 猪苗代湖辺
オウレン 根茎	<i>Coptis japonica</i> MAKINO	石川県野生品
<i>Zanthorhiza apiifolia</i> L'HER. 根		1961年3月上旬採取, 本学部薬用植物園
ヒドラステス 根茎	<i>Hydrastis canadensis</i> L.	1960年11月下旬, 札幌市栽培品

実験方法

エキス製法 本研究は第1報⁷⁾に準じた。

エキス色調の定量ならびに非フェノール性ベルベリン系アルカロイドの分離定量 エキスおよび今関, 小根山の分離法⁸⁾に準じて得た非フェノール性ベルベリン系アルカロイドの HCl 酸性 MeOH 溶液の色調を, 分光光度計で測定し ($\lambda=426\text{ m}\mu$), 標準物質の berberine (berb)・HCl の濃度吸光度回帰直線に基づいて, berb 量として定量値を得た。分離法はエキスの HCl・MeOH 溶液をアルミナのカラムを通して MeOH で展開する。非フェノール性ベルベリン系アルカロイド (コロンボにおいては palmatine (palm) であり, 他の生薬においては主に berb と考えられる。したがって以下 berb 部として表わす) は完全に流出し, アルミナ層には黄色の部分を残さない。これを試料とする。一方橙赤色を呈する部分はカラム中途に吸着され, これにはフェノール性ベルベリン系アルカロイド (jatrorrhizine など, 以下 jatror 部とする) などが含まれる。植物色素は上部に吸着される。

第3級粗総塩基の抽出および定量 エキスを用い, 本研究第3報⁹⁾該項に準じて行なった。なお分離操作中に止むを得ず混入してくる第4級塩基は上記比色定量により定量し差引いた。

ハツカネズミ子宮および小腸に対する作用 マグヌス法 (浴温 26°) により各エキスと第3級粗総塩基のハツカネズミ子宮 (幼時より雄と離して飼育, Allen-Doisy 反応発情間期の成熟個体標本, 栄養液は低カルシウムロックリンゲル液使用) および小腸 (タイロッド液使用) におよぼす影響を調べ, 鎮痙試験の場合には収縮源として子宮には塩化アセチルコリン $1 \times 10^{-6}\text{ g/cc}$ (浴槽濃度), 小腸には $1 \times 10^{-4}\text{ g/cc}$ を用いた。両者共さきに試料を作用させ, 4 min 後に収縮源を加え, その収縮抑制をみた。効力比の算出には ED₅₀ 付近の点で対照の塩酸パベリンと比較し, 2~5 標本の平均値をとった。

抗菌試験 希釈法により菌体として黄色ブドウ球菌を用い, ブイヨン培地で 24 hr 37° で試料と共に培養しその最少阻止濃度を求めた。菌体に大腸菌も選んだが, berb 1000 倍希釈液で無効効力が極めて弱かったので使用しなかった。

経口投与 50% 致死量 第1報に準じた。

Table I. Result about to Extract Yield, Extract Colouring Matter Content, Berberine Content and Tertiary Crude total Alkaloid Content

	Extr. yield (%)	Extr. colouring matter content ^{a)} (%) (A)	Berberine content ^{b)} (%) (B)	B/A $\times$ 100 (%)	Tertiary crude total alkaloid content (%)	Phenolic berberine type alkaloid	Plant pigment
<i>P. amurense</i>	19.2	5.2 (0.99)	3.4 (0.65)	66	0.1		++
<i>J. palmata</i>	21.0	2.8 (0.59)	1.2 (0.26) ^{c)}	44	0.9	++	+
<i>N. domestica</i>	7.2	0.5 (0.04)	0.1 (0.006)	16	0.4		++
<i>M. japonica</i>	13.7	3.3 (0.46)	1.7 (0.24)	52	1.0	++	+
<i>M. Fortunei</i>	15.1	4.5 (0.68)	1.8 (0.27)	40	2.5	++	+
<i>B. Thunbergii</i>	9.7	1.1 (0.10)	0.4 (0.04)	41	0.5	++	+
<i>B. amurensis</i>	17.4	5.9 (1.03)	3.7 (0.63)	62	1.6	++	+
<i>C. japonica</i>	24.1	20.5 (4.95)	16.6 (3.98)	80	0.1	+	+
<i>Z. apiifolia</i>	26.6	5.5 (1.45)	4.9 (1.30)	90	0.1		+
<i>H. canadensis</i>	27.0	7.3 (1.98)	6.9 (1.86)	94	6.5		+

a) Numbers in brackets indicate the content based on the dried crude drugs.

b) Both berberine and palmatine can not be separated each other.

c) Palmatine content.

7) 萩庭, 原田: 本誌 79, 1094(1959).

9) 萩庭, 原田: 本誌 80, 1231(1960).

8) 今関, 小根山: 植研 33, 334(1958).

実験結果

エキスを収量、エキスの色調、berb 含有量および第3級粗総塩基含有量（エキスを基準、以下同様）を Table I に示す。エキスの色調と分離した berb との吸光曲線はナンテン以外の試料においては 426 mμ 前後にあって、同様な極大カーブを呈した。分離アルミナカラムの色素部と jatror 部との色調の度合を肉眼的に観察し参考として Table I に追記した。また第3級塩基抽出に際して混入してくる第4級塩基を berb として換算してみると、極めて少量であり、前者の 0~2% の範囲であった。ただ絶対量の少ないキハダ、ナンテン、オウレン、Zanthorhiza では 5~10% の混入を示した。エキスをおよび第3級粗総塩基のハツカネズミ子宮ならびに小腸に対する直接作用と鎮痙効力の結果は Table II に示す。両標本共コロンボ以外のエキスを作用させると 1~2 回の反復で

Table II. Direct Action and Antispasmodic Activity of Extract and Tertiary Base on Mouse Intestine and Uterus

	Extract		Tertiary base	
	Uterus	Intestine	Uterus	Intestine
<i>P. amurense</i>	6.1 ^{a)}	0.7	—	—
<i>J. palmata</i>	contraction (5×10^{-4})	0.1	3	4
<i>N. domestica</i>	0.3	0.3	13	26
<i>M. japonica</i>	0.4	0.5	15	23
<i>M. Fortunei</i>	0.5	0.6	19	22
<i>B. Thunbergii</i>	1.0	0.5	25	24
<i>B. amurensis</i>	—	—	10	17
<i>C. japonica</i>	contraction (1×10^{-4})	1.4	—	—
<i>Z. apiifolia</i>	1.7	0.6	—	—
<i>H. canadensis</i>	4.6	0.8	20	14
Berberine·HCl	contraction (1×10^{-4})	8		

a) Papaverine·HCl : 100

衰えてしまう性質を持つので、この項の数値は一応の参考値として考える。小腸に対してはすべての試料が鎮痙的に働いたが、子宮に対しては各個かなりの差異を認めた。エキスをではコロンボ、オウレンが収縮、蠕動運動亢進に働き、特にコロンボは濃度と共にその程度が強くなる傾向を示し、オウレンでは濃度が過剰になると逆に抑制作用が認められた。また種々のエキスを極めて僅かの一過性収縮を直接作用として認める例もあったが、ヒイラギナンテン、ホソバヒイラギナンテン、ヒロハヘビノボラズでは 5×10^{-4} で極めて強い一過性収縮をほとんど全例にわたってみた。第3級塩基ではヒイラギナンテン、ホソバヒイラギナンテン、メギ、ヒロハヘビノボラズの4者が新鮮子宮標本の第1回目の作用時に際して $2 \times 10^{-5} \sim 6 \times 10^{-5}$ 程度の濃度で見べき収縮を示したが、他はすべて鎮痙的に作用した。第4級塩基は収縮、蠕動運動亢進に働くので相反する作用を持つ成分が共存することになる。抗菌試験の結果は Table III に示す。経口投与 50% 致死量値は Table IV に示す。比較的顕著な

Table III. Bacteriostatic Activity of Each Sample against *Stachylococcus aureus* 209P

	Dilution							
	100	200	400	800	1600	3200	6400	12800
Crystal								
Berberine·HCl				—	—	—	—	+
Palmitine·HCl				—	—	—	+	+
Jatrorrhizine·HCl				—	—	—	+	+
Extract								
<i>P. amurense</i>	—	—	+	+				
<i>J. palmata</i>	—	+	+	+				
<i>N. domestica</i>	+	+	+	+				
<i>M. japonica</i>	—	—	+	+				
<i>M. Fortunei</i>	—	—	—	+				
<i>B. Thunbergii</i>	+	+	+	+				
<i>C. japonica</i>	—	—	—	—	—	+		

<i>Z. apiifolia</i>	—	—	—	+	+
<i>H. canadensis</i>	—	—	—	—	+
Tertiary base (HCl salt)					
<i>N. domestica</i>				—	—
<i>M. Fortunei</i>				—	—
<i>B. Thunbergii</i>				—	—
<i>B. amurensis</i>				—	—
<i>H. canadensis</i>				—	—

Table IV. Toxicity (Litchfield-Wilcoxon Method)

	LD ₅₀ (mouse, oral, 24 hr., mg. ext./10 g. b.w.) (A)	Expected LD ₅₀ ^(a) (B)	A/B × 100 ^(b)
<i>P. amurense</i>	191 (150 ~ 243)	97	197
<i>J. palmata</i>	50.1 (36.4 ~ 69.0)	—	—
	24.0 (18.3 ~ 32.4) (48 hr.)	—	—
<i>N. domestica</i>	266 (226 ~ 312)	3290	8
<i>M. japonica</i>	152 (114 ~ 205)	194	79
<i>M. Fortunei</i>	37.5 (28.9 ~ 48.6)	183	21
<i>B. Thunbergii</i>	260 (238 ~ 283)	823	32
<i>C. japonica</i>	8.66 (6.45 ~ 11.6)	19.8	44
<i>Z. apiifolia</i>	38.2 (26.5 ~ 55.1)	67.2	57
<i>H. canadensis</i>	16.2 (11.3 ~ 23.2)	47.7	34
Berberine base	3.29 (2.45 ~ 4.41)		

a) Value under the assumption that toxicity is based only on berberine contained.

b) Concerning ratio of berberine to the toxicity.

知見はメギ, ナンテンを除いて全エキスをおよび *berb* 共, 既報のヒヨスチアミン含有植物, ケシ科植物に比べて分散が非常に大きいこと, またコロンボの毒性影響が他の試料と全然違い, 24 hr を経てもなお存続し, 続く 24 hr にかんりの死亡を出すことであった.

考察および結論

1) エキス色調を *berb* として換算するのは種々な問題を含むが, その両者および *palm*, *jatror* などの塩酸酸性メタノール液の吸光曲線が測定波長近辺において同様なカーブを与えたので一応 *berb* と見做した. 今回行なったアルミナを吸着剤とし, メタノール溶媒で分離が成功した方法は極めて操作簡易であり, かつ極少量の試料の定量にも応用でき, *palm* などと分離できない難点はあるとはいえ, *berb* の可及的な簡易微量分離定量には優れた方法と思われる. さらに考案者は, 第二磷酸カルシウム, アルミナ, ハイフロスーパーセル混合のクロマトグラフィーにより, より詳しく第2段の分離を行なっているが, 実際にあたってはその必要もない程である. これらの結果からエキス色調が殆んど *berb* に起因しているのはヒドラスチス, *Zanthorhiza*, 若干の *jatror* 部を含むオウレンであった. これらは皆キンボウゲ科のものである. ナンテンは *berb* 量極めて少なく色素量が極めて多い. 他の6者はエキス色調の40~60%, すなわち約 1/2 の *berb* を含有している. メギ科植物はナンテン以外は皆 *jatror* 部を相当量含有している. コロンボも該部を含むが, キハダでは殆んど認められず,*⁴ 色素の多量を認めた. ナンテン, キハダは黒褐色の皮部も抽出した結果であろう. 第3級粗総塩基含有量ではメギ科植物は比較的多く, 特にナンテンは相対量として遙かに第4級塩基を凌いでいるので, *berb* 植物とするよりは, 第3級塩基植物と見做した方が妥当である. キハダ, オウレン, *Zanthorhiza* では第3級塩基は極めて少なく, 問題にする必要性は少ない. ただ後二者と同科であるヒドラスチスでは極めて多く, 主として *hydrastine* であるが特異的な存在である. ヒイラギナンテンとホソバヒイラギナンテンは共に *Mahonia* 属であるが, 成分的には各成分共後者の方が含有量が高い. 同じくメギとヒロハヘビノボラズも *Berberis* 属であるが同様後者の方が高い. エキス収量, *berb* 含有量などを考え合わせて, *berb* 供給植物として挙げられるものは, オウレン, ヒド

*⁴ 本材料 (弱年性個体) エキスのクロマトグラムの *jatror* 部は肉眼的には他材料の該部が示すべき顕著な色調は認められず, 仮に存在したとしても微量と思われる. 因みに富田等は同成分を得ている (本誌 80, 880 (1960)).

ラスチス, *Zanthorhiza*, キハダ, ヒロハベビノボラズなどであろう, 期せずしてキンボウゲ科植物全部が挙げられている。

2) *berb*, *palm* および *jatror* はハツカネズミの子宮を収縮し, 蠕動運動の亢進をもたらすが, 各エキスを作用させるとオウレンとコロンボ以外はすべて鎮痙的に働き, キハダ, ヒドラスチス, *Zanthorhiza* などはその作用が強かった。*berb* の収縮作用は他の共存成分に陰蔽されている。オウレンのみは *berb* 含有量高いため, 逆に他成分の影響に打克っている。なお実験結果の部に記したヒイラギナンテンなどの一過性収縮は, その性質から考えて第3級塩基の収縮作用と思われるが特徴ある作用である。4者共分類学上 *Berberis* 属にも分類され得る点興味深い。小腸に関してはすべて鎮痙的に働き, その作用の本体が主として *berb* に帰因されるのがオウレンで, 他試料はそれぞれ深淺にわたる影響をうけ, *Zanthorhiza* 以外はかえって *berb* の主作用と考えられない。コロンボでは極めて鎮痙作用が弱かった。第3級粗総塩基は子宮, 小腸共にすべて鎮痙的に働いた。コロンボのみが低い値を示し特徴的である。いくら小腸標本における方が鎮痙効力は強く出ているが, 大体塩酸パペリンの10~25%の範囲に含まれる。ヒドラスチスの該成分は主に *hydrastine* であるが, 子宮標本に対して全然収縮, 緊張増昇の作用が認められず期待に反した。*berb* とそれを含むエキスのみが標本を衰えさせたことは, 結局 *berb* に帰因し, その構造が生体組織とある不可逆的反應を起こすためであろう。

3) 抗菌試験では *berb* が *palm*, *jatror* に比べて強い抗菌力を与え, また第3級粗総塩基群も上記第4級塩基と比較し得る値を示した。一方塩基以外のエキス成分は余り抗菌作用には影響を与えないようであり, したがって植物の抗菌作用を考えるに際しては, 3級, 4級両塩基成分を吟味する必要がある, 単に *berb* だけで評価はできない。

4) LD₅₀ 値よりこの点における各試料の毒性を検討すると, 各エキスはそれぞれ独自の作用を呈し, 特徴を持っており, ベルベリン系アルカロイド含有という共通な性質の下で, 相互に云々するには差異がかなりあり過ぎるような結果を得た。キハダにあってはただ本植物のみが, *berb* の毒性を共存成分が減弱する態度を示し, 他のすべての植物の共存成分が *berb* と協的に働いて毒性を高めている事実と正反対であった。コロンボは既述のように特異的な毒性作用を持ち, 極めて強い有毒成分が予想される。ナンテン, メギでは毒性弱く, 特に前者では *berb* 以外の成分の毒性が殆んどである。ヒイラギナンテン, ホソバヒイラギナンテン両者間では毒性に非常な差を現わし, その *berb* 関係度も前者は極めて高く, 後者は非常に低い。後者は *jatror* 部, 第3級塩基含有量多く, さらにエキス溶液の肉眼的観察で異成分の存在も認められ, これらの毒性が加味された結果であろう。

キンボウゲ科ではヒドラスチス, オウレン, *Zanthorhiza* の順で毒性の *berb* 関係度が高くなっている。

5) 以上本実験の範囲で総括してみると, 試料各個の間には成分含有量の違い, 数種薬理作用の違いがかなり認められ, さらに一步を進めて植物全体として評価する場合は, 単なるベルベリン系アルカロイド含有植物として一律に比較するには, 該アルカロイドの占める比重が少ないという感を抱くものである。この点既報のヒヨスチアミン含有生薬より遙かにアルカロイド特異性が少ないのも肯定できる。したがってこの種の植物, 生薬を評価するには単に *berb* だけでなく, 全成分につき, すなわち生薬全体として評価し各個体の特性を把握するのが必要である。

キハダは成分に粘液物質を含有し, 塩基成分としては殆んどが *berb* であり, エキスの毒性が極めて低いという特徴をもつ。コロンボは *berb* がなく *palm*, *jatror* などを含み, 第3級塩基も存在し, ハツカネズミ子宮に対して収縮, 蠕動運動亢進に働き, 毒性も極めて強く持続期間も最も長いことが特徴である。ナンテンとメギは塩基成分含有量が極めて低く, かつ *berb* が主成分とも見做されず, ベルベリン植物としての期待はできない。ヒイラギナンテンとホソバヒイラギナンテンでは *berb* 以外の塩基成分が多く存在し特に後者は著しく, 種々な薬理作用から考えて *berb* が代表塩基であるとはいいい切れないようである。また同属であるにかかわらずかなりの差異を表している。オウレンは *berb* 含有量が群を抜いて高く, 他塩基量少なく, 種々な薬理作用の結果より *berb* の性質がかなり顕著に打出されている。この点 *Zanthorhiza* も *berb* 含有量略これにつぎ, 他塩基も殆んどなく, オウレンの諸作用と最も平行しているところからして, その類似性は実験材料中最も高い。同科に属し栽培生長容易な特徴も興味深い。ヒドラスチスは *hydrastine* の存在が特異的であるが, それに関して特に際立った諸作用はあまり認められなかった。

本研究に際しオウレンを津村研究所から、ヒドラスチムを札幌の水谷次郎氏から戴いた。また抗菌試験にあたり本学部 山岸三郎助教授の御助言を戴いた。ここに厚く謝意を表します。

千葉大学薬学部

UDC 547.833.9.07

128. 亀谷哲治^{*3}, 加納慎蔵^{*4}: 複素環式化合物の合成研究 (第 68 報^{*1}) パパベリン類似化合物の合成 (その 8^{*2}) 1-(2,5-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline の合成および 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)isoquinoline 誘導体の合成補遺

Tetsuji Kametani^{*3} and Shinzo Kano^{*4}: Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. LXVIII. Synthesis of Papaverine Derivatives. (8). Synthesis of 1-(2,5-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline and Supplement on Synthesis of 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)isoquinoline Derivative.

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University^{*3} and Tokyo College of Pharmacy^{*4})

Synthesis of isoquinoline derivatives with hydroxyls in 2,4- and 3,4-positions, out of the six kinds of compounds possessing two hydroxyls in 1-position of the isoquinoline ring, was already reported as part of work on the synthesis of water-soluble, papaverine-like compounds. In the present series of work, a compound with hydroxyls in 2,5-positions was synthesized. Gentisic acid dibenzyl ether was first prepared, derived to acid chloride, and condensed with α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethylamine to form the amide, and submitted to isoquinoline cyclization with phosphoryl chloride. Debenzylation of its product with ethanolic hydrochloric acid afforded the objective 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline.

(Received July 28, 1961)

著者等はパパベリン類似化合物として 1 位の phenyl 基に 2 個の水酸基を有する化合物のうち, 2,4-dihydroxy および 3,4-dihydroxy 誘導体についてすでに報告したが,¹⁾ さらに 2,5-dihydroxy 誘導体を合成したのでここに報告する。また前報の 3,4-dihydroxy 誘導体の合成について新知見を得たので, この機会にあわせて報告する。

まず 2,5-dihydroxy 誘導体の合成については Morris 等²⁾ の方法によって gentisic acid dibenzyl ether (I) を製し, これを塩化チオニルにより酸クロリドとなし, Schotten-Baumann 反応によって α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethylamine と縮合させて酸アミド (II) を得, これをオキシン塩化リンによって閉環し, ここに得られる dibenzyl 誘導体 (III) をエタノール性塩酸と煮沸して脱ベンジル化反応を行ない, 目的物 (IV) を得た。

酸アミド (II) をオキシン塩化リンで閉環した dibenzyl 体 (III) ははなはだしく不純物を含み, 単なる再結晶法では精製困難であるからアルミナクロマトグラフィーを応用して吸着分離したのち, EtOH より再結晶し mp

^{*1} 第 67 報: 薬学研究 33, 228(1961).

^{*2} その 7: 本誌 74, 1040(1954).

^{*3} Kita-4-bancho, Sendai, Miyagi-ken.

^{*4} Kashiwagi 4-chome, Shinjuku-ku, Tokyo.

1) 亀谷, 加納: 本誌 72, 1081(1952).

2) S. G. Morris: J. Am. Chem. Soc. 71, 2059(1949).