Table II. Absorbancy of BCG in Organic Phase in the Determination of Some Organic Bases

Organic base	E ($1 \times 10^{-4}M$)	Organic base	E ($1 \times 10^{-4}M$)
Amydracaine nitrate	0.440	Metamphetamine hydrochloride	0.255
Benzylimidazoline hydrochloride	0.148	Methylephedrine hydrochloride	0.310
Calocain ^{a)}	0.418	Nicotine bitartrate	0.134
Chlorpheniramine maleate	0.326	Pipradol ^{b)}	0.322
Codeine phosphate	0.297	Procaine hydrochloride	0.373
Dibucaine hydrochloride	0.371	Ritalin ^{c)}	0.395
Diphenhydramine hydrochloride	0.462	Sparteine sulfate	0.373
Emetine hydrochloride	0.638	Strychnine nitrate	0.437
Ergometrine maleate	0.182	Tropacocaine hydrochloride	0.479
Homatropine hydrobromide	0.470		

a) α -Phenyl-2-piperidineacetic acid methyl ester.b) α, α -Diphenyl-2-piperidinemethanol.c) 5-Methyl-3-diethylaminohexanol-*p*-aminobenzoate sulfamate.

実施例 従来から報告されている、スルホンフタレイン系色素、あるいはメチルオレンジを使用して定量し得る有機塩基の大部分は、本法によって、より簡易迅速に定量し得るものと考えられる。多数の有機塩基塩についてこれを確認したが Table II にその若干例を示す。

大阪大学薬学部

UDC 582.651 : 581.19

笹川貞代：ウマノスズクサ科植物の成分研究（第4報^{*1}） Aristolochic Acid
および Acid C について

Sadayo Sasagawa : Studies on the Ingredients of Aristolochiaceae Plants. IV.
Aristolochic Acid Derivatives and Acid C Derivatives.

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

From one of the acid substances isolated from the *Aristolochia* genus plants, aristolochic acid (I), 3,4-methylenedioxy-8-methoxyphenanthrene (IV) was formed and its picrate was identified with an authentic synthesized specimen. The unknown acid substance, acid C, isolated at the same time, was led to various derivatives and its structure was assumed as (XVIII) from the results of elemental analysis, infrared spectrum, and various chemical properties.

(Received September 4, 1961)

ウマノスズクサ科 (Aristolochiaceae), *Aristolochia* 属植物に見出される酸性物質 aristolochic acid は、Pailer¹⁾ により 3,4-methylenedioxy-8-methoxy-10-nitrophenanthrene-1-carboxylic acid (I) の式が与えられている。著者は日本産 *Aristolochia* 属植物二種および中国原産生薬「唐防己」および「防己」から酸性物質数種を分離し、そのうちの1種が aristolochic acid に一致することを確認して報告²⁾ した。今回は、(I) 物質の脱炭酸成績体 (II) を接触還元して得られる amine (III) を塩酸塩として捕捉した。これをジアゾ化して脱アミノ化反応を行なって 3,4-methylenedioxy-8-methoxyphenanthrene (IV) に導き、これを picrate として確認することに成功した。すなわち実験の部記載のように、(II) 物質をテトラヒドロフランに溶解し、亜鉛末、ア

*1 第3報：本誌 79, 1470(1959).

*2 Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) M. Pailer, L. Belohlav, E. Simonitsh : Monatsh. 87, 249(1956).

2) 富田, 倉 : 本誌 77, 812(1957); 富田, 笹川 : 本誌 79, 973(1959).

ンモニアで還元すれば mp 168° の無色針晶 (III) を得る. このものは IR スペクトル $\nu_{\text{NH}}^{\text{NH}}$ 3230, 3360 cm^{-1} に吸収を示しアミノ基を有する (Pailer¹⁾ の (III) 物質 mp 170°. ついでこの遊離 amine (III) をテトラヒドロフランを溶媒として希塩酸性で亜硝酸ソーダでジアゾ化する. 終了後, 50% 次亜リン酸を加えて分解し, picrate として濃赤色針状晶 mp 174~175° を得る. 元素分析値は $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ に一致し, 本物質はかつて白井³⁾ が aporphine 型アルカロイド stephanine (V) の分解によって得た物質 (IV) のデータによく一致する. また白井, 織田⁴⁾ の合成品 3,4-methylenedioxy-8-methoxyphenanthrene (IV) の標品を picrate に誘導し混融および IR Chart を比較検討した結果全く一致した. Pailer¹⁾ は aristolochic acid (I) の構造決定の際, 酸化によって phenanthrene 核を開環して diphenic acid とし, さらに分解産物から間接に methylenedioxy 基および methoxy 基の位置を決めているが, 著者の今回の実験により phenanthrene 核をこわすことなく, methylenedioxy 基と methoxy 基の位置を合成品と比較することによって確認できた. なお, この物質がかってその methoxy 基の位置が biogenesis の見地から異常視されたことのあるアルカロイド stephanine (V)⁵⁾ の分解産物と一致し, 除去された N 原子の位置も同じであることは注目される.

つぎに著者は aristolochic acid を再結晶した母液から得られる数種の酸性物質のうち B および C と命名した 2 種の酸を単離し, aristolochic acid 類似の物質であることを前報^{*1} で述べたが, このうち acid C につき, その誘導体を検討した結果, その構造推定に幾分の手がかりを得た.

すなわち前報において acid C について UV スペクトルより phenanthrene 核を有し, また IR スペクトル, 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{O}_7\text{N}$ から methylenedioxy 基, nitro 基, hydroxyl 基, carboxyl 基の存在を予期し, (VI) なる推定式すなわち aristolochic acid の nor 体とみなされる式を与えた. 今回さらにこの酸について詳

細に実験を行ない, その誘導体を aristolochic acid と比較しつつ検討した. acid C をジアゾメタンでメチル化すると, methoxyl 基 1 個を有するエステル (mp 260°) (VII) と, OH 基の残存するエステル (mp 272~275°) (VIII) の 2 種を得る. (VII) 物質は $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_7\text{N}$ の組成を有し, carboxyl 基, hydroxyl 基がともにメチル化されたものであり, (VIII) 物質は IR に OH の吸収 (ν_{OH} 3420 cm^{-1}) を有し, 炭酸アルカリ不溶, 苛性アルカリ可溶で, carboxyl 基のみがメチル化されたものと考えられる. エステル (VII) をアルカリで加水分解すると炭酸アルカリ可溶の酸性物質 (IX) を得るが, このものは IR スペクトルに OH band なく carboxyl 基のみが復生したものである. その IR スペクトルは aristolochic acid によく類似しているが同定はされない. (VII) 物質を亜鉛末で還元すると強い螢光を有する鮮黄色の結晶 (X) を得る. このものは元素分析値より $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$ なる組成を有し, IR スペクトルに γ -lactam ($\nu_{\text{NH}}^{\text{NH}}$ 3190 cm^{-1}), ($\nu_{\text{C=O}}$ 1680 cm^{-1}) の吸収を示す. すなわち aristolochic acid (I) と全く同様に nitro 基が還元されて carboxyl 基と lactam 化したものと思われる. しかしここに得られる (X) 物質は aristolochic acid とは一致しない. また acid C をキノリン銅粉で脱炭酸反応を行なうと $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_5\text{N}$ (XI) 物質を得, メチル化によって $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}$ (XII) となる.

以上の諸反応は aristolochic acid の各々対応する反応態度に極めて類似し, 成績体の性状, IR スペクトルなども非常によく似ている. しかしいずれも同定はされない. これらのことから acid C は aristolochic acid

3) 白井: 本誌 64, 208(1944).

4) 白井, 織田: 本誌 76, 1287(1956).

5) 平井健太郎学位論文「アボルフィン型アルカロイドの合成研究」1 頁; R. H. F. Manske, H. Holmes: "The Alkaloids" Academic Press Inc., New York IV, 129, 141(1954).

(I) と極めてよく似た構造を有すること、ただし methoxyl 基を有せずその代わりに hydroxyl 基を有し、ただその hydroxyl 基の位置が aristolochic acid の methoxyl 基とは異なるものであると考えられる。したがって acid C における methylenedioxy 基, carboxyl 基, nitro 基の位置は, biogenesis の見地から考えて, aristolochic acid (I) のそれと同じであると考えるのが自然であろう。とすれば残る hydroxyl 基の位置は, 2-, 5-, 6-, 7-, 9-位の5カ所のうちとなる。しかしこのうち 2-, および 9-位は, 前述のような aristolochic acid との類似性から考えて可能性が少なく, 5-, 6-, 7-位のいずれかに hydroxyl 基が存在すると思うのが最も妥当であると思われる。そこで著者は, acid C 脱炭酸体 (XI) のメチル化体 (XII) を接触還元し, ついでジアゾ化, 脱アミノ化することによって 3,4-methylenedioxy-*x*-methoxyphenanthrene (XIV) を誘導し, その picrate を合成品と比較検討した。その結果 mp 168~175° の picrate を極く微量得たが, その IR スペクトルは合成品 3,4-methylenedioxy-7-methoxyphenanthrene (XV)⁶⁾ の picrate の IR と同じでなかった。また一方 acid C の脱炭酸体 (XI) は Gibbs の試薬に呈色しないことより, その hydroxyl 基の位置は5位である可能性は少ない。また 3,4-methylenedioxy-6-methoxyphenanthrene (XVI)⁷⁾ の合成品の picrate 標品は極く微量のため, その IR スペクトルは吸収帯が sharp に出ず詳細に比較検討することはできなかった。したがって以上の実験経過から acid C の構造に対して 3,4-methylenedioxy-6-hydroxy-10-nitrophenanthrene-1-carboxylic acid (XVIII) を推定するのが最も可能性が大きいと考えられる。

実験の部^{*3}

Aristolochic acid 3,4-Methylenedioxy-8-methoxy-10-aminophenanthrene (III) 3,4-methylenedioxy-8-methoxy-10-nitrophenanthrene⁸⁾ (II) 150 mg を tetrahydrofuran 15 cc に溶解し, Zn 末 300 mg,

^{*3} mp はすべて未補正。

6) H. Shirai, N. Oda: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 727(1960).

7) 白井, 織田: 本誌 79, 245(1959).

8) 富田, 倉: 本誌 77, 814(1957).

20% NH_4OH 10 cc を加え、水浴上攪拌しつつ還流。30 min の後 Zn 末 200 mg, 28% NH_4OH 10 cc を追加、さらに 20 min の後、 Zn 末 100 mg, 28% NH_4OH 3 cc, tetrahydrofuran 3 cc を追加して煮沸し、初めの黄色が消失した時反応を終る。汙過、減圧濃縮すると褐色の沈殿を生じる。 Et_2O に溶解し、dil HCl で振とうして塩基性成績体を水層へ移す。水層を Et_2O で洗い NaOH でアルカリ性として生じる沈殿を再び Et_2O 層へ移す。 Et_2O 溶液を水洗、 Na_2SO_4 乾燥、 Et_2O 除去、残査をベンゼンに溶解して Al_2O_3 クロマトを通して精製。流出液は紫色の螢光がある。溶媒を除去し、 EtOH より再結晶。mp 168° 無色針晶。浴温 $160\sim 170^\circ$, $0.1\sim 0.2$ mmHg で昇華する。ベンゼン溶液に dil HCl を滴下すると HCl 塩が析出する。 EtOH より再結晶 mp 230° (decomp) 無色針晶。 HCl 塩。 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ Anal. Calcd. C 63.27, H 4.65. Found C 63.20, H 4.80.

3,4-Methylenedioxy-8-methoxyphenanthrene (IV) 上に得た amine (III) 100 mg を tetrahydrofuran 5 cc に溶解し、攪拌しつつ $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1:10) 10 cc を加え析出する HCl 塩が溶けるまで溶媒を追加し、急速に冷却、攪拌しつつ NaNO_2 60 mg の水溶液を滴下する。液は濃赤色を呈する。50% H_2PO_2 1 cc を加えて氷室内に一夜放置。減圧で tetrahydrofuran を除去した後、 CHCl_3 で振とうし、 CHCl_3 層を HCl および NaOH 液で洗浄、水洗、 Na_2CO_3 乾燥後 Al_2O_3 クロマトを通す。初流出液を乾固すると淡黄色油状物質を得る。このものは結晶しにくく Me_2CO に溶解し picric acid- EtOH 液を加えて赤色の picrate を得。 EtOH より再結晶。mp $174\sim 175^\circ$. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd. C 54.89, H 3.12. Found C 54.94, H 3.65. 織田氏より合成 3,4-methylenedioxy-8-methoxyphenanthrene の標品をゆずり受け、picrate とすると mp 174° 赤色針晶を得。IR スペクトル (in Nujol) を比較した結果両者は全く一致する。

Acid C およびその誘導体

Acid C EtOH より再結晶。橙赤色針晶 mp 280° (decomp). $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{O}_7\text{N}$ Anal. Calcd. C 58.72, H 2.77, N 4.28. Found C 58.66, H 2.95, N 4.38, OCH_3 なし。

O-Methyl acid C methyl ester (VII) acid C の Me_2CO 溶液に $\text{CH}_2\text{N}_2\cdot\text{Et}_2\text{O}$ を加え一夜反応させ、溶媒除去の後、 CHCl_3 に溶かし、dil Na_2CO_3 液、ついで dil NaOH 液で振とうし、水洗後 K_2CO_3 で乾燥。ついで CHCl_3 溶液を Al_2O_3 クロマトを通した後 MeOH 再結晶。黄色針晶。mp 260° (decomp). $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_7\text{N}$ Anal. Calcd. C 60.85, H 3.68, OCH_3 17.46. Found C 60.83, H 3.74, OCH_3 16.37.

Acid C methyl ester (VIII) 上記メチル化の際、dil NaOH 液に溶解する部分を、 CHCl_3 に溶解し、dil Na_2CO_3 で洗浄、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を除去、 $\text{Me}_2\text{CO}\cdot\text{EtOH}$ より再結晶。橙赤色針晶、mp $272\sim 275^\circ$ (decomp). $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_7\text{N}$ Anal. Calcd. C 59.83, H 3.15. Found C 59.70, H 3.25.

O-Methyl acid C (IX) (VII) 物質 80 mg, KOH 2 g, EtOH 50 cc, 水少量を水浴上 1 hr 還流、減圧で EtOH を除去し、残査を CHCl_3 で一度洗浄した後、 HCl を加えると黄色の沈殿を生じる。 AcOEt に溶解し、dil Na_2CO_3 で振とうしてこれに移行させ、 CHCl_3 で洗う。再び HCl 酸性として AcOEt 層へ移し、水洗、 Na_2SO_4 乾燥後、溶媒を除去、橙赤色の油を得る。放置すると細針晶となる。 Me_2CO , EtOH , C_6H_6 , CHCl_3 に難溶。dimethylformamide- EtOH より再結晶。mp $290\sim 295^\circ$ (decomp). 黄色針晶。

O-Methyl acid C lactam (X) (VII) 物質 50 mg を AcOH 10 cc に溶解し、 Zn 末 50 mg を加え、油浴上 2 hr 還流。汙過し水を加えて生じる沈殿を CHCl_3 に溶解し、dil NaOH で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し溶媒を留去。 AcOH 水より再結晶。mp 316° (decomp). 鮮黄色針晶。緑色の螢光あり。浴温 $230\sim 250^\circ$, 0.02 mmHg で昇華する。 $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd. C 69.62, H 3.78. Found C 68.92, H 4.08.

Decarboxylated acid C (XI) acid C 200 mg, Cu 200 mg, キノリン 10 cc を油浴上 5 min 還流。冷後 Et_2O を加えて汙過。 HCl を加えてキノリンを HCl へ移す。充分キノリンを除去した後 Et_2O 層は水洗し、ついで dil Na_2CO_3 で洗浄、ついでこの Et_2O 層を dil NaOH で振とうして反応成績体をアルカリ層へ移す。アルカリ溶液を再び HCl 酸性にして生じる沈殿を Et_2O にとり水洗、 Na_2SO_4 乾燥、溶媒除去。 MeOH より再結晶。橙黄色針晶、mp 228° (decomp). $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_6\text{N}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd. C 61.61, H 3.73. Found C 61.33, H 3.66.

Decarboxylated acid C methyl ester (XII) (XI) 物質を Et_2O 溶媒で CH_2N_2 とともに一夜反応、溶媒を除去した後、 CHCl_3 に溶解し、酸、アルカリで洗浄。中性部を Al_2O_3 クロマトで精製する。 MeOH より再結晶。黄色針晶、mp $293\sim 295^\circ$ (decomp). $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd. C 64.64, H 3.73. Found C 64.61, H 4.07.

(XII) 物質の脱ニトロ化 (XII) 物質 30 mg を tetrahydrofuran 7 cc, EtOH 5 cc の混液に溶解し、 Zn 末 50 mg, NH_4OH (20%) 5 cc を加え、水浴上攪拌しつつ還流 30 min。さらに Zn 末 20 mg, NH_4OH (20%) 5 cc を追加し、30 min 後初めの黄色が消失したので反応を終了。汙過、減圧で溶媒を留去し、ここに生じた褐色の沈殿を CHCl_3 に溶かし、dil HCl で振とうして塩基性部分を水層へ移す。ついで水層を NaOH アルカリ性とし、 CHCl_3 で振って CHCl_3 溶液は水洗、 Na_2SO_4 乾燥、短い Al_2O_3 クロマトを通す。 CHCl_3 を大部分留去し、dil HCl を少量滴下して放置すると、 HCl 塩が針状晶として析出するが極微量のため精製せずこのままジアゾ化する。すなわち全塩基性成績体を合併し、tetrahydrofuran 少量に溶かし、15% HCl 1 cc を加え、氷冷しつつ攪拌、 NaNO_2 10 mg の水溶液を滴下。反応終了後、50% H_2PO_2 1 cc を加え氷室に二日間放置。後これを減圧濃縮し、 CHCl_3 で振とうして CHCl_3 層を酸、アルカリで洗浄、水洗、 Na_2SO_4 乾燥後 Al_2O_3 クロマトを通して、流出液を乾固すると油状物質を得る。結晶しにくいので EtOH に溶かし picrate として沈殿させる。mp $168\sim 175^\circ$ (decomp)。

終りに臨み終始御懇篤を賜わった恩師 富田真雄教授に衷心より感謝致します。また貴重な標品を分与された名古屋市立大学薬学部 織田範一氏, IR スペクトルを測定された京都大学薬学部赤外分析室 町田勝之輔氏, 浜中郁子氏元素分析を施行された同元素分析センター 穂積啓一郎博士およびその協力者の方々に謝意を表します。

京都大学薬学部

UDC 547.94 : 582.677

富田真雄, 古川 宏: モクレン科植物アルカロイド研究 (第33報^{*1}) オガタマノキ
Michelia compressa MAXIM. のアルカロイド その 3^{*2} 心材部のアルカロイド

Masao Tomita and Hiroshi Furukawa: Studies on the Alkaloids of
Magnoliaceae Plants. XXXIII. Alkaloids of *Michelia compressa*
MAXIM. (3). Alkaloids of the Heart Wood.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University^{*3})

Basic components in the heart wood of *Michelia compressa* MAXIM. (Japanese name "Ogatama-no-ki") growing in Japan was examined and the presence of ushinsunine (I) and oxoushinsunine (II) was proved by their isolation. Ito^{*2,1)} had earlier isolated from the trunk bark of domestic *Michelia compressa*, the tertiary, phenolic biscoclaurine-type base oxyacanthine, the quaternary, berberine-type bases berberine, palmatine, and jatrorrhizine, and the aporphine-type bases magnoflorine and michepressine. Yang²⁾ had isolated ushinsunine (I) and oxoushinsunine (liriodenine) (II) from the heart wood of Formosan *Michelia compressa* MAXIM. var. *Formosana* KANEHIRA (Japanese name "Taiwan-Ogatama-no-ki").

(Received September 6, 1961)

伊藤^{*2,1)} はさきに本邦産オガタマノキ *Michelia compressa* MAXIM. (Magnoliaceae) の樹皮に含まれているアルカロイドについて検索し, 第3級塩基として biscoclaurine 型フェノール性塩基である oxyacanthine を, また水溶性第4級塩基として berberine 型塩基の berberine, palmatine, jatrorrhizine, ならびに aporphine 型塩基である magnoflorine と michepressine を単離証明した。また楊²⁾ は台湾産の本植物の変種であるタイワンオガタマノキ (烏心石) *Michelia compressa* MAXIM. var. *Formosana* KANEHIRA の心材部より新塩基 ushinsunine および oxoushinsunine の2種を単離し, ushinsunine の構造は (I) で表わされること, また oxoushinsunine は Buchanan, Dickey³⁾ が米国産 *Liriodendron tulipifera* L. の心材部より単離し, Taylor^{*4} が合成によりその構造を確定した liriodenine (II) と同一物であることを明らかにした。しかし本邦産オ

*1 第32報: 本誌 82, 816(1962).

*2 その 2: 本誌 81, 703(1961).

*3 Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

*4 Dr. W. I. Taylor の私信による。(Tetrahedron に投稿中).

1) 伊藤: 本誌 80, 705(1960).

2) 楊: 本誌 82, 804(1962).

3) M. A. Buchanan, E. E. Dikey: J. Org. Chem. 25, 1389(1960).