UDC 547.94:582.678.1

5. 蘆 盛徳：台湾産クス科植物アルカロイド研究(第2報^{*1}) オオバタブ*Machilus Kusanoi* HAYATA のアルカロイド その 2^{*1}*dl*-Coclaurine の単離

Sheng-Teh Lu: Studies on the Alkaloids of Formosan Lauraceous

Plants. II. Alkaloids of *Machilus Kusanoi* HAYATA. (2).The Isolation of *dl*-Coclaurine.(Pharmaceutical Institute, Takau Medical College^{*2})

Detailed examination made on Base-II showed it to be *dl*-coclaurine (II). Base-II, m.p. 219~220°, $C_{17}H_{19}O_3N$, was isolated from *Machilus kusanoi* HAYATA, together with Base-I, which was identified as L-(-)-N-norarmepavine (I). Coclaurine had been isolated only from *Cocculus laurifolius* DC. (Menispermaceae. Japanese name "Koshu-uyaku") and it had been viewed with interest as the proto-base of biscoclaurine-type bases, from the point of biogenesis. It is interesting that this alkaloid had been found in the *Machilus* sp. of the Lauraceae family.

(Received May 25, 1962)

本研究第1報^{*1}で著者はオオバタブ *Machilus kusanoi* HAYATA の塩基性成分二種のうち新塩基として L-(-)-N-norarmepavine (I) (Base I) を単離証明し、その際副塩基として m.p. 219~220° の結晶 (Base II) を捕捉したことを報告した。今回著者は Base II をさらに追究した結果得られた知見について報告する。

すなわち Base II は Base I をシュウ酸塩として分離した母液から塩酸塩として単離したものである。この遊離塩基は m.p. 219~220° の骸子状結晶で、旋光性なく、一般有機溶媒に難溶である。本塩基は水酸化アルカリに可溶、塩化第二鉄液により緑色を呈し、Gaebel ならびに Labat 反応はともに陰性、また Liebermann ニトロソ反応は陽性である。その組成は $C_{17}H_{19}O_3N$ に一致し、N-メチル基を欠きメトキシル基1個を検出する。また塩酸塩および沃化水素酸塩はそれぞれ m.p. 257~258° ($C_{17}H_{20}O_3NCl \cdot \frac{2}{3}H_2O$) および m.p. 249~250° ($C_{17}H_{20}O_3NI$) を示す結晶である。さらに Base II の UV スペクトルは benzyltetrahydroisoquinoline 型に属するものと推定される。以上の実験結果より Base II はメトキシル基1個、水酸基2個を有する第二級 benzyltetrahydroisoquinoline 型 O_3 塩基と推察される。そこで Base II の誘導体を合成して既知のものと比較検当することにした。

まず Base II を常法にしたがってギ酸-ホルマリンにより N-メチル化を行ない m.p. 110~111°, 組成 $C_{18}H_{21}O_3N \cdot H_2O$ の菱状結晶^{*3}を得。本物質を十分乾燥して結晶水を除去したものについて *l*-N-methylcoclau-

^{*1} 第1報(その1)。本誌, 83, 15 (1963)。本研究は富田真雄：クス科植物アルカロイド研究 (Masao Tomita: Studies on the Alkaloids of Lauraceous Plants) の一部である。

^{*2} Shih-Chuan 1 Road, Kaohsiung, Taiwan.

^{*3} 本物質は hydrate を形成しやすく無水物は m.p. 161~162° を示す (富田, 楠田：本誌, 72, 280 (1952); D.A.A. Kidd, J. Walker: J. Chem. Soc., 1954, 669).

1) 富田, 菊地：本誌, 77, 997 (1957).

rine¹⁾ の標品と IR (クロロホルム) を比較の結果完全に一致することを認めた。しかし $[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$ (クロロホルム) であることからこの N-メチル体は *dl*-N-methylcocclaurine (III) であろうと推定される。なお N-メチル体のシュウ酸塩は m.p. 110~110° (decomp.), その組成は $C_{18}H_{21}O_3N \cdot (COOH)_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$, またその methiodide は m.p. 146~147°, その組成 $C_{18}H_{21}O_3N \cdot CH_3I$ に相当する。さらに Base II を沃化メチルと水酸化カリウムで処理して得られる N,O-methyl methiodide は m.p. 95~97° の無色骸子状結晶, $C_{21}H_{28}O_3NI \cdot H_2O$ に合致する。さらに N-methyl methiodide を沃化エチルと水酸化カリウムで処理して得られる O-ethyl-N-methyl methiodide について第一次 Hofmann 分解を行ない m.p. 76~77° の無色針状結晶 $C_{23}H_{31}O_3N$ として methine 塩基を得た。この methine を富田, 犬伏, 山県²⁾ がホオノキ *Magnolia oboata* THUMB の第四級塩基 magnocurarine の第一次 Hofmann 分解の結果得られる O,O-diethylmagnocurarine methine と混融ならびに IR (クロロホルム) を比較の結果全く一致することを認めた。

以上の実験結果より Base II は cocclaurine そのものと推定され, そこで直接 Base II と標品の *dl*-cocclaurine (II) (m.p. 220~221°) を混融ならびに IR (Nujol) 測定比較の結果両塩基は全く同一物質であることを確認証明した。

さきに近藤 (平), 近藤 (竜)³⁾ はコウシウウヤク *Cocculus laurifolius* DC. より初めて cocclaurine を単離し, $[\alpha]_D^{25} -17.01^\circ$ (メタノール), $[\alpha]_D^{25} +0.9^\circ$ (メタノール) と報告したが, その後富田ならびにその協力者⁴⁾ は同植物より得られる cocclaurine がラセミ体であること, またこれより誘導される N-methylcocclaurine もまた旋光性がないことを合成した *dl*-cocclaurine および *dl*-N-methylcocclaurine と比較証明した。なお富田等⁴⁾ は天然の cocclaurine はラセミ化速度の早い物質で元来植物生体内においては光学的活性体として存在していたものが抽出分離操作中にラセミ化したものであろうと述べている。今回オオバタブより単離された cocclaurine もラセミ体で上述の事実と一致する。またこれまで cocclaurine はツツラフジ科 Menispermaceae 植物コウシウウヤク *Cocculus laurifolius* DC. のみにその存在を知られ, その上これは biscocclaurine 型塩基の proto-base として biogenesis の見地から注目されていたアルカロイドであるが, 今回, 科を異にするクス科 Lauraceae の Machilus 属植物にも同じく cocclaurine の発見されたことは興味ある事実である。

実 験 の 部^{*4)}

Base II (*dl*-Cocclaurine (II)) MeOH-EtOH 混液より再結晶。m.p. 219~220° の骸子状結晶。 $[\alpha]_D^{26} \pm 0^\circ$ (c=1.03, MeOH)。その EtOH 溶液は $FeCl_3$ 液により緑色を呈する。Gaebel ならびに Labat 反応共に陰性。Liebermann ニトロソ反応陽性。UV: λ_{max}^{EtOH} 287 m μ (log ϵ 3.85), λ_{min}^{EtOH} 254 m μ (log ϵ 2.97)。 $C_{17}H_{19}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91; OCH_3 , 10.88. Found: C, 71.77; H, 6.63; N, 4.53; OCH_3 , 11.24. N-Me 基なし。本塩基を標品の *dl*-cocclaurine (m.p. 220~221°) と混融ならびに IR (Nujol) で同定確認。HCl 塩: 水より再結晶。m.p. 257~258° の無色針状結晶。 $[\alpha]_D^{27} \pm 0^\circ$ (c=0.978, H_2O)。水には冷時難溶, 熱時可溶于水溶液は $FeCl_3$ 液により緑色を呈する。 $C_{17}H_{20}O_3NCl \cdot \frac{2}{3}H_2O$ Anal. Calcd.: C, 61.16; H, 6.44; N, 4.20. Found: C, 61.10; H, 6.64; N, 4.43. 本物質を標品の *dl*-cocclaurine·HCl (m.p. 256~257°) と混融して融点降下せず。HI 塩: MeOH より再結晶。m.p. 249~250° の無色針状結晶。 $C_{17}H_{20}O_3NI$ Anal. Calcd.: C, 49.40; H, 4.88; N, 3.39. Found: C, 49.59; H, 4.99; N, 3.73.

Base II の N-メチル化 (*dl*-N-Methylcocclaurine (III)) Base II 0.4 g. に 80% ギ酸 1 cc. およびホルマリン 1.2 cc. を加え水浴上に 4 hr. 加熱還流。はじめ盛んに CO_2 の発生が認められるが 1 hr. 後は緩徐となる。冷後反応成績体は Et_2O で可溶物を除去, ついで水層を NH_4OH アルカリ性にして Et_2O 抽出。この Et_2O 抽出液を無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去。残渣を少量の Me_2CO に溶かし, これにシュウ酸飽和溶液を加えて析出する結晶性沈殿を濾取。これを MeOH- Me_2CO 混液で再結晶。m.p. 110~111° (decomp.) の無色針状結晶を得。つぎにこの結晶を常法にしたがい遊離塩基に誘導し, MeOH より繰返し再結晶。m.p. 110~111° の無色菱状結晶 0.3 g. を得。 $[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$ (c=1.06, $CHCl_3$)。 $C_{18}H_{21}O_3N \cdot H_2O$ Anal. Calcd.: C, 68.12; H, 7.31; N, 4.41. Found: C, 68.15; H, 7.31; N, 4.47. 本物質を十分乾燥して結晶水を除去した後, これを *l*-N-methylcocclaurine (m.p. 175~177°) と IR ($CHCl_3$) を比較の結果, 両者完全に一致し同一物質であることを確

2) 富田, 犬伏, 山県: 本誌, 71, 1069 (1951).

3) 近藤 (平), 近藤 (龍): 本誌, 45, 876 (1925); 46, 1029 (1926); 48, 324, 1156 (1928); 50, 427 (1930).

4) 富田, 楠田: 本誌, 72, 280 (1952); 72, 793 (1952); Pharm. Bull. (Japan), 1, 1, 5, 55 (1953); M. Tomita, Y. Inubushi, K. Ito: Pharm. Bull. (Japan), 2, 372 (1954).

*4 融点はすべて未補正。

認した。シュウ酸塩：MeOH-Me₂CO 混液より再結晶。m.p. 110~111° (decomp.) の無色細針状結晶。C₂₀H₂₃O₇·N·½H₂O Anal. Calcd.: C, 60.29; H, 6.07. Found: C, 60.37; H, 6.30. methiodide: MeOH より再結晶。m.p. 146~147° の無色板状結晶。C₁₈H₂₁O₃N·CH₃I Anal. Calcd.: C, 51.71; H, 5.48; N, 3.17. Found: C, 51.12; H, 5.49; N, 3.43.

N,O,O-Trimethylcoclaurine methiodide Base II (coclaurine) 0.2 g. を 0.5N MeOH 性 KOH 4 cc. に溶かし、これに MeI 0.4 g. を加え水浴上に 3 hr. 還流後、過剰の MeI を留去濃縮。ここに析出する KI を濾去、さらに EtOH より繰返し再結晶。m.p. 95~97° (sint. 80°) の無色骸子状結晶 0.3 g. を得。C₂₁H₂₈O₃Ni·H₂O Anal. Calcd.: C, 51.75; H, 6.25, N, 2.87. Found: C, 52.17; H, 6.52; N, 2.97.

O,O-Diethyl-N-methylcoclaurine methiodide の Hofmann 分解 (O,O-diethylcoclaurine methine)

i) **O,O-Diethyl-N-methylcoclaurine methiodide** 上記の Base II (coclaurine) の N-methyl methiodide (m.p. 146~147°) 0.4 g. を 0.5N MeOH 性 KOH 6 cc. に溶かし、これに EtI 3 g. を加え水浴上に 2 hr. 還流した後、減圧濃縮。ここに析出する KI を濾去、濾液をさらに濃縮し可及的に無機塩類を除去、濃縮を繰返す、この残渣は結晶化困難で、直接次の反応に適用した。収量 0.47 g.

ii) **O,O-Diethylcoclaurine methine** 上記で得られた油状物質に 30% KOH 10 cc. を加え沸騰水浴上に 3 hr. 加熱還流。冷後反応液を Et₂O 抽出。水性母液はさらに 3 hr. 加熱。この操作を 3 回繰返す。Et₂O 抽出液を合併して 1% HCl で振り、HCl 酸性抽出液をふたたび 1% NaOH でアルカリ性とし Et₂O 抽出。この Et₂O 抽出液を Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を留去。ここに得られる残渣を石油エーテルより再結晶、m.p. 78~79° の無色細針状結晶 0.3 g. を得。C₂₃H₃₁O₃N Anal. Calcd.: C, 74.76; H, 8.46; N, 3.79. Found: C, 74.88; H, 8.42; N, 3.84. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 331 (4.40), 310 (4.35), 298 (4.35). 本物質を O,O-diethylmagnocurarine methine (m.p. 76~77°) の標本と混融ならびに IR (CHCl₃) を比較の結果完全に一致することを確認。

本研究に際し御懇篤なる御指導を賜った京都大学薬学部長 富田真雄教授に衷心より感謝申し上げます。また御激励を頂いた高雄医学院長 杜 聰明教授、種々有益なる御助言と御協力を頂いた薬学系 楊 蔵雄教授、また IR スペクトル測定を担当された京都大学 町田勝之輔氏、UV スペクトル測定を担当された京都薬科大学 小塚睦夫氏、元素分析を担当された京都大学微量分析センター 穂積啓一郎博士ならびにその協力者に厚く感謝します。

高雄医学院薬学系