〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (11) 1100 ~ 1104(1964)

UDC 547.94 : 582.671

170. 国友順一, 上村倫子: ハス *Nelumbo nucifera* GAERTN. のアルカロイド研究
(第7報^{*1}) Nuciferine ならびに Nornuciferine の液体アンモニア中
金属ナトリウムによる開裂反応

Jun-ichi Kunitomo and Michiko Kamimura: Studies on the Alkaloids of
Nelumbo nucifera GAERTN. VII. Cleavage Reaction of Nuciferine
and Nornuciferine by Metallic Sodium in Liquid Ammonia.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University^{*2})

Cleavage reaction of nuciferine (VII) with metallic sodium in liquid ammonia was carried out and it was found that the methoxyl group in 1-position is liberated to form 2-methoxy-aporphine (VIII) which was identified with the specimen synthesized by another route. The same reaction of nornuciferine (IX) also resulted in the liberation of methoxyl in 1-position to form 2-hydroxyaporphine (X) but another substance (XI) was also obtained at the same time which seemed to have been formed by further progress of the reaction.

(Received June 4, 1964)

aporphine 型塩基に対する液体アンモニア中金属アルカリによる開裂反応の例として今日までに Ayer, Taylor¹⁾ による bulbocapnine, 富田, 北村等²⁾ による domesticine および O-methyldomesticine, ならびに富田, 深川³⁾ による O,O-dimethylcorytuberine および glaucine についての報告がある。これらの報告中注目すべきことは aporphine 型塩基の1位にメトキシル基を有するものでは液体アンモニア中金属ナトリウム開裂反応の結果酸素をとまって脱メトキシ反応が行なわれるという興味ある事実が認められている。すなわち O-methyldomesticine (I)^{2b)} より 2-methoxy-10-hydroxyaporphine (II) を, O,O-dimethylcorytuberine (N) ならびに glaucine (V) より 2,10-dimethoxyaporphine (III) を得ることが証明されている。一方, 最近 Kupchan 等⁴⁾ も thalicarpine (VI) の構造研究においても同様の反応結果 aporphine 型の1位のメトキシ基が容易に脱離されることを明らかにしている。今回著者等は aporphine 型塩基中1位にメトキシ基を有し, しかもいままでの塩基と異なり D 環に置換基を有しないものについても同様な反応が行なわれるか否かを検討する目的でハス *Nelumbo nucifera* GAERTN. 中に含有される nuciferine (VII) ならびに nornuciferine^{*4,5)} (IX) について液体アンモニア中金属ナトリウム開裂反応を行なった結果, ここに得た知見について報告する。

まず Nuciferine (VII) について無水エーテルを溶媒として液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応を行ない, 実験の部記載の方法により処理した結果, 原料の nuciferine とは異なった非フェノール性塩基1種 (Rf^{*3}: 0.55±0.01) を picrate として結晶状に単離した。本物質は m.p. 197~198°(decomp.) を示し, 分析の結果 C₁₈H₁₉ON·C₆H₅O₇N₃ に一致し, その遊離塩基は種々結晶化を試みても結晶状に単離することはできなかったが, 無晶形のままでは [α]_D -110.7° (EtOH) を示す。本開裂塩基の構造はその分析値より考察して1位ある

*1 本研究は富田: ハスのアルカロイド研究 (M. Tomita: Studies on the Alkaloids of *Nelumbo nucifera* GAERTN.) の一部である。第6報: 本誌, 84, 1141 (1964)。

*2 Edagawa-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo-ken.

*3 東洋汙紙 No. 50 を使用し, 展開溶媒は BuOH-AcOH-H₂O (63:10:27) を振盪後, 3日間静置したものの上澄液を使用し, 上昇法, spot の検出は Dragendorff 試薬。以下 Rf の項はこれに準ず。

1) W.A. Ayer, W.I. Taylor: J. Chem. Soc., 1956, 472.

2) a) 富田, 北村: 本誌, 80, 219, 613 (1960); b) 北村: 本誌, 80, 1104 (1960); 北村, 菅本: 本誌, 81, 254 (1961)。

3) 富田, 深川: 本誌, 83, 292 (1962)。

4) S.M. Kupchan, N. Yokoyama: J. Am. Chem. Soc., 85, 1361 (1963)。

5) 富田, 渡辺, 富田, 古川: 本誌, 81, 469 (1961); 富田, 渡辺, 古川: 本誌, 81, 924 (1961)。

いは2位のメトキシル基が脱離された 2-methoxy- あるいは 1-methoxyaporphine であると推察されるゆえ、常法にしたがって 2-methoxyaporphine (VIII) を合成した。

6) M.P. Cave, K. Nomura, R.H. Schlessinger, K.T. Buck, B. Douglas, R.F. Raffauf, J.A. Weisbach: Chem. & Ind. (London), 1964, 282.

すなわち、文献にしたがい 3-methoxyphenethylamine (XII)⁷⁾ と (*o*-nitrophenyl)acetic acid⁸⁾ を合成原料として、その acid chloride (XIII) を amine (XII) と Schotten-Baumann 法により対応する amide (XIV) とし、これをクロロホルム溶媒中五塩化リンで Bischler-Napieralski 反応を行ない 1-(2'-nitrobenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XV) に誘導した。ついでその methiodide (XVI) を亜鉛末・塩酸で還元して 1-(2'-aminobenzyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XVII) を合成した。さらにこれを Pschorr 閉環を行なうときは副産物として脱アミノ化反応が進行した 1-benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XVIII) を styphnate として結晶状に単離した以外に目的とする 2-methoxyaporphine (VIII) を m.p. 78~80° の結晶として単離捕捉した。これをさきの nuciferine (VII) の液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応の結果得られた唯一の開裂塩基と比較するときは両者の IR (in CHCl₃) が完全に一致し、ここに開裂塩基は nuciferine (VII) の 1 位のメトキシル基が脱離した 2-methoxyaporphine (VIII) にほかならないことを積極的に証明することができた。

つぎに nornuciferine (IX) についても同様に 1 位のメトキシル基が脱離されるか否かを検討する目的で液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応を行なったところ、非フェノール性塩基部分と、フェノール性塩基部分におのおの 1 種の開裂塩基が得られた。すなわち、フェノール性塩基部は $R_f=0.51\pm0.01$ を示す淡褐色粉末状物質で種々結晶化を試みても成功せず、これを精製することなく、常法にしたがいジアゾメタンで *O*-メチル化を行ない、ここに得られる非フェノール性塩基はその picrate が m.p. 197~198°(decomp.)、分析の結果は C₁₈H₁₉ON·C₆H₃O₇N₃ の組成に一致。これを上述の nuciferine (VII) の液体アンモニア中金属ナトリウム開裂反応の結果得られた開裂塩基の picrate と比較するときは両者完全に一致し、したがって開裂フェノール性塩基は 2-hydroxyaporphine (X) であることを明らかにした。一方非フェノール性塩基部は m.p. 128°, $[\alpha]_D -141.7^\circ$ (CHCl₃) を示す結晶で、分析の結果、その組成は C₁₇H₂₁ON に一致し、IR スペクトルより carbonyl band に由来する吸収が認められることより、本物質はかつて富田等^{2b,3)} が aporphine 型塩基の液体アンモニア中金属リチウム開裂反応を行なった際、反応が深刻に進んで aporphine 型塩基の A 環の芳香環が水素化された物質を捕捉しているが、これと同様に nuciferine (VII) においても反応がさらに進んで 2-oxo-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (XI) が得られたものと推定される。

以上のごとく nuciferine (VII) ならびに nornuciferine (IX) においても液体アンモニア開裂反応を行なうときは 1 位のメトキシル基はほかの部分の構造のいかににかかわらず容易に酸素原子をともなって脱離されることを明らかにした。かつて富田等⁹⁾ は液体アンモニア中金属ナトリウム開裂反応の経験則として *o*- 位にメトキシル基を有する diphenylphenyl ether では開裂が容易であるが、*o*- 位にフェノール性水酸基を有するものでは本開裂反応は困難であることを指摘している。しかしながら nornuciferine (IX) から 2-hydroxyaporphine (X) が得られることは 1 位の ether 結合は methyl ether ではあるが、これらの経験則の例外であり、またいままでの富田等によって行なわれた aporphine 型塩基の液体アンモニア開裂反応とあわせて興味深い事実をさらに実験結果より得ることができた。

実 験 の 部^{*4}

(A) Nuciferine (VII) の液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応 500 ml. の三頸コルベンに液体アンモニア約 200 ml. をため、-40°~-45° で nuciferine (VII) 0.2 g. を anhyd. Et₂O 40 ml. に溶解し、金属 Na と交互に加える。反応液は緑色より赤褐色を呈す。反応時間 1 hr. 金属 Na の消費量 0.2 g. 1 夜放置して NH₃ を気散。残渣は 10% H₂SO₄ で抽出し、Et₂O で一度洗浄後、10% NaOH でアルカリ性とし、非フェノール性塩基部を Et₂O で数回抽出 (10% NaOH 水層は塩基存在せず)。抽出 Et₂O は水洗後、anhyd. MgSO₄ で乾燥後、溶媒留去。淡黄色油状物質を残す。収量 0.16 g. picrate として結晶化。MeOH-EtOH 混液より再結晶。黄色骰子状晶。m.p. 197~198°(decomp.). C₁₈H₁₉ON·C₆H₃O₇N₃ Anal. Calcd: C, 58.30; H, 4.48. Found: C, 58.25; H, 4.58. また本 picrate より常法にしたがい得られる遊離塩基は種々結晶化を試みても結晶しないが、無晶形のままの $[\alpha]_D -110.7^\circ$ (EtOH, $c=0.687$, $l=1$) であり、IR (in CHCl₃) は後述の *dl*-2-methoxyapor-

*4 融点はすべて末補正。

7) Y. Sasaki, H. Ohnishi, N. Satoh: Pharm. Bull. (Japan), 3, 178 (1955).

8) A. Reissert: Ber. 30, 1036 (1897).

9) 富田, 犬伏, 丹羽: 本誌, 72, 206 (1952).

phine (VIII) のそれに完全に一致。

(B) *dl*-2-Methoxyaporphine (VIII) の合成 *N*-(3-Methoxyphenethyl)-2-(*o*-nitrophenyl)acetamide (XIV) 文献の方法にしたがい合成した (*o*-nitrophenyl)acetic acid m.p. 139~140° (文献⁶) m.p. 137~138°) 1 g. を過剰の SOCl_2 と水浴中約 45° で 1 hr. 加温後, 減圧で過剰の SOCl_2 を留去すれば後に赤色油状物質が残る。これを anhyd. ベンゼンに溶解し, 3-methoxyphenethylamine oxalate m.p. 163.5~164.5° (文献⁷) m.p. 164~165° より誘導した遊離 amine (XII) のベンゼン溶液中に *N* KOH 水溶液とともに交互に加える。滴下後, さらに常温で 1 hr. 攪拌後, *N* KOH 層を除き, ベンゼン層は 10% H_2SO_4 , ついで水で洗浄し, anhyd. K_2CO_3 で乾燥後, 溶媒を留去。MeOH より再結晶。無色針状晶。m.p. 112.5~113.5°. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 64.95; H, 5.77. Found: C, 64.90; H, 5.70.

1-(2-Nitrobenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XV) hydrochloride 上記 amide (XIV) 0.5 g. を anhyd. CHCl_3 5 ml. に溶解し, これに粉碎した PCl_5 1 g. を加え, 封管して室温で 4 日間放置。後開管し, MeOH を加え過剰の PCl_5 を分解, CHCl_3 を 50° 以下で減圧留去, 残渣に 10% HCl 数滴を加え刺戟すると結晶化。MeOH より再結晶。無色針状晶。m.p. 231~232°(decomp.). $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ Anal. Calcd.: C, 61.35; H, 5.15. Found: C, 61.46; H, 5.14.

1-(2-Nitrobenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XV) 上記 HCl 塩を常法にしたがい遊離塩基とする。MeOH より再結晶。無色針状晶。m.p. 130.5°. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 68.90; H, 5.44. Found: C, 69.09; H, 5.44.

1-(2-Nitrobenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline methiodide (XVI) 上記 3,4-dihydroisoquinoline (XV) 0.1 g. を MeOH 1 ml. に溶解し, これに MeI 3 ml. を加えて 2 hr. 加温, 結晶析出。MeOH· Me_2CO 混液より再結晶。黄色針状晶。m.p. 225~225.5°(decomp.). $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{CH}_3\text{I}$ Anal. Calcd.: C, 49.32; H, 4.37. Found: C, 49.54; H, 4.59.

1-(2-Aminobenzyl)-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XVII) 上記 methiodide (XVI) 0.5 g. を H_2O 5 ml. ならびに conc. HCl 10 ml. に加温溶解させ, 水浴上攪拌しつつ Zn 末 1.5 g. を徐々に加える。0.5 hr. 反応後, 濾過。 Zn 末は熱湯でよく洗浄後, 洗液は濾液と合併し, 10% NH_4OH でアルカリ性とし, Et_2O で数回抽出, 抽出 Et_2O 層は一度水洗後, anhyd. K_2CO_3 で乾燥, 溶媒を留去すると淡褐色油状物質が残る。種々結晶化を試みても結晶せず picrolonate として結晶化。EtOH· Me_2CO 混液より再結晶。黄色細針状晶。m.p. 192~193°(decomp.). $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ON}_2 \cdot 2\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 55.07; H, 4.87. Found: C, 55.26. H, 5.06. 本 picrolonate より得られる遊離塩基は diazo 反応陽性。

dl-2-Methoxyaporphine (VIII) 上記 amino 化合物 (XVII) の dipicrolonate を常法により遊離塩基とし, その 0.24 g. を 2*N*- H_2SO_4 4.5 ml. ならびに MeOH 4.5 ml. に溶解させ, 冷時攪拌しながら 10% NaNO_2 水溶液を加える。1 hr. 攪拌後, 90° に加熱して MeOH の大部分を留去後, Zn 末 0.3 g., conc. HCl 1 ml. を加え 15 min. 加熱するときは反応液はほとんど無色となる。熱時 Zn 末を濾過, Zn 末は熱湯で洗浄し, 洗液は濾液と合併し, 10% NaOH でアルカリ性とし, Et_2O で数回抽出, 抽出 Et_2O 層は水洗後, anhyd. K_2CO_3 で乾燥。溶媒を留去すれば褐色油状物質が残る。収量 0.13 g. 本粗製物質の R_f は 0.70 ± 0.01 , 0.63 ± 0.01 (螢光) の 2 種の spot を示すゆえに少し長い目の Al_2O_3 クロマトで Et_2O を溶媒として流出分離するときは最初に螢光を有する無色油状物質 (A 物質), ついで螢光を有しない無色油状物質 (B 物質) が得られる。

A 物質はこれを刺戟すると結晶化。hexane より再結晶。無色板状晶。m.p. 78~80°. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ON}$ Anal. Calcd.: C, 81.47; H, 7.22. Found: C, 81.84; H, 7.35. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 268 (4.24), 318 (3.50), $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$: 247 (3.72), 293 (3.40) より目的の *dl*-2-methoxyaporphine (VIII) であることを確認。一方 B 物質は種々結晶化を試みても結晶せず styphnate として結晶状に単離。EtOH より再結晶。黄色針状晶。m.p. 158.5°. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ON} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_8\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 54.34; H, 4.94. Found: C, 54.02; H, 4.86. 本物質はその遊離塩基の UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 278 (3.92), $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 254 (3.55) より *dl*-1-benzyl-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XVIII) と推定。

(C) Nornuciferine (IX) の液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応 500 ml. の三頸コルベンに液体アンモニア約 200 ml. をため, -45°~-50° において nornuciferine (IX) 0.35 g. を anhyd. Et_2O -ベンゼン混液 (1:1) 100 ml. に溶解したものを金属 Na と交互に加える。反応時間 4 hr. 金属 Na の消費量 0.5 g. 1 夜放置して NH_3 を気散。残渣を 5% H_2SO_4 で抽出し, 一度 Et_2O で洗浄後, 10% NaOH でアルカリ性とし, 非フェノール性塩基部を Et_2O で数回抽出, 抽出 Et_2O 層は水洗後, anhyd. MgSO_4 で乾燥。溶媒を留去すると淡赤色油状物質を残す。 Al_2O_3 クロマト (6×60 mm.) を anhyd. ベンゼンを溶媒として流出精製。hexane より再結晶。無色針状晶。m.p. 128°. 収量 0.1 g. $[\alpha]_D^{20} -141.7^\circ$ (CH_3Cl , $c=0.127$, $l=1$). $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ON}$ Anal. Calcd.: C, 79.96; H, 8.29. Found: C, 80.26; H, 8.15. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{O}=\text{C}}$ 1735.

一方, 10% NaOH 層はこれに固体 NH_4Cl を加えて, アンモニアアルカリ性に変じ, Et_2O で数回抽出, 抽出 Et_2O 層は一度水洗後, Anhyd. MgSO_4 で乾燥, 溶媒を留去すると淡褐色粉末状物質を残す。 R_f : 0.51 ± 0.01 . 収量 0.2 g. 種々結晶化を試みても結晶しないゆえ, 本物質 30 mg. を MeOH に溶かし CH_2N_2 - Et_2O 溶液で常法にしたがい O-メチル化。非フェノール性塩基部は picrate として結晶化。MeOH-EtOH 混液より再結晶。m.p. 197~198°(decomp.). 本 picrate はさきの nuciferine (VII) の液体アンモニア開裂反応により得られた picrate

(m.p. 197~198°(decomp.)) と IR (in Nujol) は完全に一致する。またこれより得られる遊離塩基の無晶形のままでの $[\alpha]_D -110.0^\circ$ (EtOH, $c=0.400$, $l=1$) より同一物質であると断定。

終わりに臨み終始御懇篤なる御指導をいただいた京都大学薬学部 富田真雄教授、本学 池田鉄太郎薬学部長に、また御援助をいただいた公江喜市郎学長に深謝するとともに、元素分析を担当された本学 坂本敦子氏に感謝いたします。

武庫川女子大学薬学部

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (11) 1104 ~ 1107 (1964)

UDC 615.778.25-092.21

171. 上田道広, 栗林 敬: 医薬品の体内変化に関する研究 (第5報^{*1})

スルフィソomezolの新体内変化物について

Michihiro Ueda and Kei Kuribayashi: Studies on Metabolisms of Drugs. V. On the New Metabolite of Sulfisomezole in Human.

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

New glucuronic acid conjugate was isolated from human urine after sulfisomezole administration, according to the following extraction method. To the urine, was added active charcoal, followed by elution with ammoniacal alkaline solvents, which was absorbed through H-type (A) Dowex 50W-X 8, 100~200 mesh, and later extracted with water. Lead acetate precipitates were separated. To the precipitates by basic lead acetate, ammonium sulfate solution and hydrogen sulfide were added to remove lead and then extracted with ammonia after being absorbed through A. The ammonia eluate was evaporated to dryness under reduced pressure and colorless fine crystals, m.p. 170~171° was afforded.

According to the synthetic process, potassium salt of N⁴-carbobenzoxy-sulfisomezole was condensed with methyl (2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucosylbromid)uronate, and reduced with Pd charcoal. It was hydrolyzed with barium hydroxide, purified by paper partition chromatography and extracted with ammonia after being absorbed through A, and crystals, m.p. 170~171° was obtained. No depression of m.p. by admixture and elementary analysis, ultraviolet and infrared of both compounds extracted and synthesized are in good agreement. Therefore, this compound was identified to be ammonium sulfisomezole-N¹-glucosiduronate containing one molecule of water of crystallization.

(Received June 8, 1964)

さきに著者等¹⁾は sulfathiazole の体内変化物中に新グルクロン酸結合物の存在することを知り、前報において単離し報告した。この sulfathiazole-N¹-glucuronide は体内変化量が少なく、研究の進展に支障をきたしたので変化量の多い sulfisomezole (I) を用いて検討を行なった。I について岸和田²⁾は人尿中にグルクロン酸結合物の存在することを知ったがその構造は不明であると述べている。sulfisoxazole, sulfadimethoxine の体内変化物中にもグルクロン酸結合物の存在は報告³⁻⁵⁾されているが合成的合致までいたっていない。著者等はこの確認を行なうため、I を用いて体内変化物を抽出し、別に合成を行なって、構造の確定を試みた。

抽出法はIを服用した人尿を用い、Chart 1の方法により抽出し、m.p. 170~171°の無色微細結晶を得た。水、

*1 Part IV: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 11, 709 (1963).

*2 Gofuku, Toyama.

1) 宇野, 上田: 本誌, 80, 1785 (1960).

2) 岸和田: 大阪市大医誌, 9, 719 (1960).

3) 宇野, 河野: 本誌, 82, 1660 (1962).

4) 宇野, 久島, 藤本: 日本薬学会第 83 年年会講演 (1963).

5) B. A. Koechlin, W. Kern, R. Engelberg: Antibiotic Med. & Clin. Therapy, 6, No. 2, Supp. 1, 22 (1959) (C. A., 54, 25248 (1960)).