***Corydalis* 属植物の成分研究 (第 12 報¹⁾) Dihydroprotoberberine
型エナミンとホルムアルデヒドとの反応**

成戸俊介, 水田泰之, 景本 昭, 西村温樹
大日本製薬株式会社総合研究所²⁾

**Studies on the Constituents of *Corydalis* sps. XII.¹⁾ Reaction of
Dihydroprotoberberine Type Enamine with Formaldehyde**

SHUNSUKE NARUTO, HIROYUKI MIZUTA, AKIRA KAGEMOTO and HARUKI NISHIMURA
Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾

(Received May 10, 1975)

Methylation of dihydroprotoberberine-type enamines, dihydropalmatine (Ia) and dihydroberberine (Ib), with formaldehyde gave 13-methylprotoberberines, dehydrocorydaline (IIa) and 13-methylberberine (IIb) and dimeric protoberberines, 13,13'-ethylenebis(palmatine) (IVa) and 13,13'-ethylenebis(berberine) (IVb), respectively. The structure of these dimeric products was deduced from chemical and spectral data, and established by an alternative synthesis.

中国産延胡索の主成分である dehydrocorydaline (IIa) は 13 位にメチル基をもつ protoberberine 型アルカロイドである。¹⁾ IIa の合成法において, protoberberine 骨格の 13 位にメチル基を導入する方法としては, Freund ら³⁾ による acetoneberberine 型エナミンにヨウ化メチルを反応せしめる方法と, Awe ら⁴⁾ による dihydroprotoberberine 型エナミンとホルムアルデヒドとの反応が知られている。著者らはさきに前者の反応において 8,13a-propanoberberine 誘導体の生成を報告した⁵⁾ が, 今回後者の反応について詳細に検討した結果若干の知見を得たので報告する。

Awe らの方法⁴⁾ を追試し, dihydropalmatine (Ia) と 60—70 倍モルのホルムアルデヒドを 20% 酢酸中還流して約 90% の収率で IIa を得たが, さらにホルムアルデヒドの使用量を減した反応条件を検討した結果, 封管中 1—4 倍モルのホルムアルデヒドを用いてもほぼ同様の収率で IIa を得ることができた。しかし, いずれの場合も本反応において少量の palmatine (IIc) と二量体 (IVa) が生成していることがわかった。すなわち, Ia の酸化された(後述) IIc の生成は, 上に得られた IIa の結晶を水素化硼素ナトリウム (NaBH₄) で dl-corydaline (IIIa) に還元し, ガスクロマトグラフィー⁶⁾ で純度を検定したところ, 不純物として 1—3% の dl-tetrahydropalmatine (IIIc) が検出されたことから確認された。一方, IIa の再結晶母液から黄色結晶性粉末として二量体 (IVa) が得られた, 本品は紫外 (UV) および可視部吸収スペクトルにおいて 236, 272, 346, 440nm に極大吸収を示し, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルには, δ 3.90, 3.94, 4.10 および 4.20 にメトオキシ基のシグナルが認められるほか, 部分構造式 VI に示す芳香環プロトンのシグナルが存在する。これらのスペクトルデータから IVa に部分構造 VI の存在が推定された。そこで次に, IVa を NaBH₄ で還元し Va を得た。Va の分子式は元素分析値とマスペクトルから C₄₄H₅₂O₈N₂ と決定されたので, 本品が tetrahydroprotoberberine の二量体であることがわかった。Va における部分構造 VII の存在は UV スペクトルで 284 nm に極大吸収をもつことと NMR スペクトルに 8 個のメトオキシ基と 8 個の芳香環プロトンのシグナルが認められることから確

- 1) 第 11 報: S. Naruto, H. Kaneko, *Phytochemistry*, **12**, 3008 (1973).
- 2) Location: 33-94, Enoki-cho, Suita, Osaka.
- 3) S.M. Freund, P. Walbaum, *Ann.*, **409**, 266 (1915).
- 4) W. Awe, J. Thum, H. Wichmann, *Arch. Pharm.*, **293**, 907 (1960).
- 5) S. Naruto, H. Nishimura, H. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 1271 (1975).
- 6) 岩佐準三, 成戸俊介, 宇津井雄三, 薬誌, **86**, 396 (1966).

Chart 1

認められた。二量体 IVa と Va はあたかも単量体のような NMR スペクトルを示すことから、ともに対称性のよい二量体であると推定された。二量体 Va の構造に関する最も有用な知見はマスマスペクトルの解析から得られた。すなわち、Va のマスマスペクトルの高質量領域には m/e 736 の分子イオンピークの他に Chart 2 に示したフラグメントイオンと準安定イオンピークが認められた。なかでもフラグメントイオン VIII と IX は 2 個の部分構造式 VII がエチレン基で結合しているとすればよく説明されることから、本品に対し Va 式が推定され、さかのぼって二量体 (IVa) には IVa 式が推定された。なお、一般に 13-置換 protoberberine 型アルカロイドを NaBH_4 で還元すると B/C 環結合がトランスで 13 位が *dl*-corydaline (IIIa) と同じ配位をもつ *dl*-tetrahydroprotoberberine を与えることが知られている⁷⁾ から、Va の立体配位は一応図のように推定している。

Dihydroberberine (Ib) も Ia の場合と同様に 20% 酢酸中ホルムアルデヒドと反応せしめると 13-methylberberine (IIb) と二量体 (IVb) を与えた。IVb を NaBH_4 で還元すると octahydro 体 (Vb) が得られた。IVb と Vb の NMR スペクトルおよび Vb のマスマスペクトルはいずれもそれぞれの構造を支持する。このように dihydroprotoberberine 型エナミンとホルムアルデヒドとの反応においてエチレン基で架橋された二量体が生成することは興味あることと考えられる。

これら二量体の生成機構は Bersch⁸⁾ が提出しているメチル化反応の中間体 X ないしは XI の 2 分子から Chart 3 に示す経路で反応が進行すると考えられる。なお本反応系において、dihydroprotoberberine 型エナミンから protoberberine 型 4 級塩基への酸化反応が容易におこることは、X から IIa の生成ないしは前述の Ia から IIc の生成することから推定されるが、この推定は次の実験で確かめられた。すなわち、IIa を水素化リチウムアルミニウムで還元して得られた dihydrodehydrocorydaline (XII) を 20% 酢酸中ホルムアルデヒドと同様に反応せしめたところ、13-ジメチル体は生成せず、XII が酸化された IIa を好収率で与えた。また、Ia を

7) P.W. Jeffs, *Experientia*, **21**, 690 (1965); P.W. Jeffs, "The Alkaloids," Vol. 9, R.H.F. Manske, ed. Academic Press Inc., New York, N.Y., 1967, p. 41.

8) H.W. Bersch, *Arch. Pharm.*, **283**, 192 (1950).

Chart 2

20% 酢酸中加熱すると, Ia が酸化された IIc を 41% の収率で得た.

次に, 二量体の構造を確認するため Vb の別途合成を行なった. Freund ら³⁾ の方法に準じ acetoneberberine (XIII) と 1,2-ジブロムエタンを封管中反応せしめて二量体 (IVb, Cl⁻ の代りに Br⁻) と berberinium bromide を得た. 前者を NaBH₄ で目的とする octahydro 体 (Vb) に還元し, 前述の Vb と混融などで同定した. したがって, さきに推定した二量体 IVb および Vb の構造を確定することができた.

実験の部⁹⁾

13,13'-Ethylene-bis(palmatinium chloride) (IVa) a) 封管中, Ia (3 g), 20% AcOH (150 ml) と 37% ホルマリン水溶液 (2.4 ml) の混合物を 100°, 10 hr 加熱, 開管後反応液に conc. NH₄OH を加えアルカリ性となし析出する微量の沈殿を濾去, 濾液に dil. HCl を加え pH 2 とし氷冷, 析出する黄色結晶を濾取し, EtOH-ether から再結晶し IIa (2.9 g) を得. IIa の母液を濃縮乾固し, 残渣をシリカゲル (20 g) のカラムでクロマト. *n*-BuOH-AcOH-H₂O (4:1:5 v/v) の上層で展開. 薄層クロマトグラフィー (TLC) (シリカゲルプレート上, カラムクロマトと同一の展開溶媒を使用) をモニターとし IIa (*R_f* 値 0.34) の次に流出する黄色の分画 (*R_f* 値 0.15) を集めて溶媒を留去し, 黄色結晶性粉末 (IVa) (50 mg) を得. UV: $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) 440 (3.84), 346 (4.46), 272 (4.69), 236 (4.57). $\lambda_{\min}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) 395 (3.61), 309 (4.20), 252 (4.46). NMR (δ in CD₃OD): 3.90, 3.94, 4.10, 4.20 (各 6H, singlet, OCH₃), 7.10 (2H, singlet, C₁-H, C_{1'}-H), 6.70 (2H, singlet, C₄-H, C_{4'}-H), 7.85 と 8.08 (各 2H, doublet, $J=8.5$ Hz, C₁₁-H, C_{11'}-H, C₁₂-H, C_{12'}-H), 9.67 (2H, singlet, C₈-H, C_{8'}-H).

b) Ia (0.5 g), 20% AcOH (25 ml) と 37% ホルマリン水溶液 (5 ml) の混合物を 80°, 1 hr 加熱. 反応後 a) と同様に処理し, IIa (0.45 g) と IVa (8 mg) を得.

9) 融点はすべて未補正.

Chart 3

13,13'-Ethylene-bis(tetrahydropalmatine) (Va) IVa (45 mg) を MeOH (30 ml) にとかし NaBH₄ (0.1 g) を加え室温 30 min 放置後、反応液を濃縮し、残渣に水を加え CH₂Cl₂ で抽出。CH₂Cl₂ 層を K₂CO₃ で乾燥、溶媒を留去。残渣を CH₂Cl₂-MeOH から再結晶し、無色プリズム晶 (Va) mp 225—228° (decomp.) を得。*Anal.* Calcd. C₄₄H₅₂O₈N₂: C, 71.71; H, 7.11; N, 3.80; mol. wt., 736. Found: C, 71.46; H, 7.26; N, 3.50; mol. wt., 736 (マスマスペクトル)。NMR (δ in CDCl₃): 3.62, 3.83, 3.85, 3.89 (各 6H, singlet, OCH₃), 6.45 (2H, singlet, C₄-H, C₄'-H), 6.54 (2H, singlet, C₁-H, C₁'-H), 6.53 と 6.54 (各 2H, doublet, $J=8.5$ Hz, C₁₁-H, C₁₁'-H, C₁₂-H, C₁₂'-H)。UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 284 nm, $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 258 nm (難溶のため正確な log ϵ 値は測定せず)。

13,13'-Ethylene-bis(berberine) (IVb) および 13,13'-Ethylene-bis(tetrahydroberberine) (Vb) a) Ib (1 g), 20% AcOH (20 ml) と 37% ホルマリン水溶液 (1 ml) の混合物を封管中 100°, 16 hr 加熱、開管後反応液に conc. NH₄OH を加えアルカリ性となし析出する微量の沈殿を濾去。濾液に dil. HCl を加え pH 2 とし氷冷析出する黄色結晶を濾取し I Ib (1.09 g) を得。mp 195—200° (decomp.), 標品⁵⁾ と同定。I Ib の濾液を冷蔵庫中に放置すると黄色結晶が析出。これを濾集し IVb (24 mg) を得。NMR (δ in dmsO-*d*₆): 4.06, 4.12 (各 6H singlet, OCH₃), 6.27 (4H, singlet, OCH₂O), 6.72 (2H, singlet, C₄-H, C₄'-H), 7.18 (2H, singlet, C₁-H, C₁'-H) 7.83 7.90 (各 2H, doublet, $J=8.5$ Hz, C₁₁-H, C₁₁'-H, C₁₂-H, C₁₂'-H), 9.64 (2H, singlet, C₈-H, C₈'-H)。IVb, の母液に NaI を加えるとさらに, IVb⁺を iodide (IVb, Cl に代りに I) (25 mg) の沈殿として得。IVb (25 mg) を MeOH (70 ml) にとかし NaBH₄ (0.1 g) を加え室温 30 min 放置後, IVa から Va の場合と同様に処理し, CH₂Cl₂-MeOH から再結晶し, Vb を無色プリズム晶 mp 236—239° (decomp.) として得。*Anal.* Calcd. C₄₂H₄₄O₈N₂·H₂O: C, 69.79; H, 6.42; N, 3.88; mol. wt. 704 (無水物)。Found: C, 70.12; H, 6.43; N, 4.00; mol. wt. 704 (マスマスペクトル)。NMR (δ in CDCl₃): 3.83 (12H, singlet, OCH₃), 5.71 5.82 (各 2H, doublet, $J=3$ Hz, OCH₂O), 6.43 (2H, singlet, C₄-H, C₄'-H), 6.46 (2H, singlet, C₁-H, C₁'-H), 6.56 (4H, singlet, C₁₁-H, C₁₁'-H, C₁₂-H, C₁₂'-H)。

b) 封管中, XIII (4 g), BrCH₂CH₂Br (6 g) と CHCl₃ (16 ml) の混合物を 110°, 3 hr 加熱、開管後反応混合物を濃縮乾固、残渣を ether で処理、不溶部を MeOH から再結晶し berberinium bromide (3.8 g) を得。再結晶母液を濃縮し残渣 (720 mg) をシリカゲル (15 g) のカラムでクロマト, *n*-BuOH-AcOH-H₂O (4:1:5, v/v) で展開。TLC をモニターとし berberinium bromide (R_f 値 0.30) の次に流出する黄色の分画 (R_f 値 0.12) を集め、濃縮放置すると黄色結晶が析出。これを濾取し IVb (Cl→Br) (15 mg) を得。IVb (Cl→Br) (15 mg) を MeOH (20 ml) にとかし NaBH₄ (80 mg) を加え以下 a) と同様に処理し, Vb, 無色プリズム晶 mp 236—239°

(decomp.) を得。本品は a) で得た Vb と混融, IR スペクトル および TLC で同定。

Dihydrodehydrocorydaline (XII) IIa の MeOH 溶液に KI を加えて得られる dehydrocorydalinium iodide (IIa, Cl→I) (2.7 g) を無水 dioxane (100 ml) に懸濁したものを, 無水 dioxane (100 ml) 中に LiAlH_4 (2 g) を加えたものの中へ氷冷, 攪拌下に滴下。滴下終了後室温 3 hr 攪拌後過剰の LiAlH_4 を H_2O -EtOH 混液で分解し濾過, 濾液を約 15 ml に濃縮し, 水を加え析出する結晶を濾取, CH_2Cl_2 -MeOH から再結晶し XII (1.2 g) を得。淡黄色プリズム晶。mp 155—160° (decomp.). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$: C, 71.91; H, 6.86; N, 3.81. Found: C, 71.85; H, 6.78; N, 4.08.

Dihydroprotoberberines (Ia および XII) の酸化 a) Ia (0.2 g) と 20% AcOH (4 ml) を封管中 95°, 5.5 hr 加熱。開管後アンモニアアルカリ性とし濾過。濾液を dil. HCl で酸性とし氷冷。析出する黄色結晶を濾取し IIc (90 mg) (41% 収率) を得。

b) 封管中, XII (0.5 g), 20% AcOH (25 ml) と 37% ホルマリン水溶液 (0.4 ml) の混合物を 100°, 13 hr 加熱後 a) と同様に処理し IIa (0.45 g) を得。

謝辞 本研究にあたり御鞭撻をいただいた当研究所所長 高松秀二博士, 副所長 金子秀彦博士, 部長 南新作博士, 橋本昌久博士に深謝致します。また元素分析, NMR スペクトル, マススペクトル測定の労をとられた当所分析センターの諸氏に感謝致します。