

メギ科植物アルカロイド研究（第34報<sup>1)</sup>）ナンテン *Nandina domestica* THUNB. のアルカロイドその8<sup>2)</sup>

國友順一, 森本恵子, 田中成子, 早田サヨ子  
武庫川女子大学薬学部<sup>3)</sup>

Studies on the Alkaloids of Berberidaceous Plants. XXXIV.<sup>1)</sup>  
Alkaloids of *Nandina domestica* THUNB. (8)<sup>2)</sup>

JUN-ICHI KUNITOMO, KEIKO MORIMOTO, SHIGEKO TANAKA and SAYOKO HAYATA  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University<sup>3)</sup>

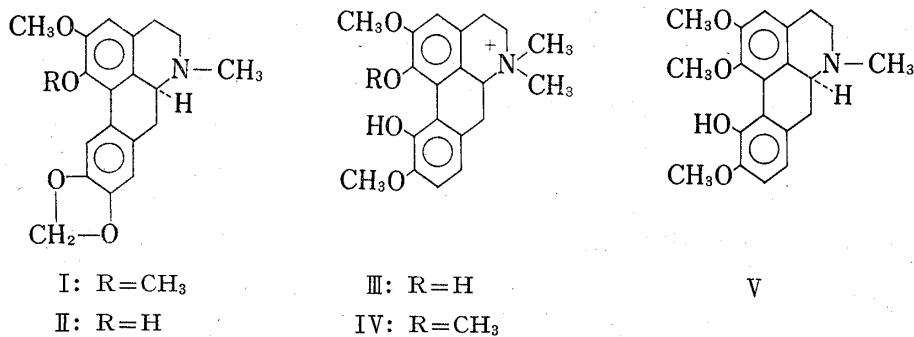
(Received September 3, 1971)

Isocorydine (V) was newly isolated as an alkaloid of the fruit of *Nandina domestica* THUNB. Demethylation of O-methyldomesticine (I), the major alkaloid of this plant, was carried out and it was found that *dl*-domesticine is obtained when 36% hydrobromic acid is used and *d*-domesticine (II) when pyridine hydrochloride and sodium thioethoxide are used for this reaction.

ナンテン *Nandina domestica* THUNB. のアルカロイドに関する報告は数多くあり、現在までに第三級塩基として O-methyldomesticine (I),<sup>4a,d,e)</sup> domesticine (II),<sup>4b,d,e)</sup> isoboldine,<sup>4c)</sup> nandazurine<sup>4a-e)</sup> および protopine,<sup>4f)</sup> 第四級塩基として berberine,<sup>4a,d,e)</sup> jatrorrhizine,<sup>4a,d,e)</sup> magnoflorine (III)<sup>4g)</sup> ならびに menisperine (IV)<sup>4g)</sup> の存在が明らかにされている。このうち、果実中にその存在が明らかにされているのは O-methyldomesticine (I)<sup>4b,d,e)</sup> ならびに protopine のみである。

今回、市販ナンテン果実（赤ナンテン）を再検索したところ、O-methyldomesticine (I) 以外に aporphine 型フェノール性塩基である isocorydine (V) を結晶状に単離・確認するとともに、本植物の主塩基である O-methyl-domesticine (I) について脱メチル化反応を行ない二、三の知見を得ることができた。

すなわち、市販ナンテン果実より常法にしたがってメタノールエキスを製し、非フェノール性塩基部とフェノール性塩基部に分け、さらにフェノール性塩基部は薄層クロマトグラフィー (TLC) で検討しながらアルミナクロ



- 1) 第33報：富田真雄，藤江もと子，薬誌，82, 1457 (1962). 本研究は富田真雄：メギ科植物アルカロイド研究 (M. Tomita; Studies on the Alkaloids of Berberidaceous Plants) の一部である。
- 2) その7：北村為男，菅本もと子，薬誌，81, 254 (1961).
- 3) Location: 4-16, Edagawa-cho, Nishinomiya-city, Hyogo. 663, Japan.
- 4) a) 北里善次郎，薬誌，45, 695 (1925); b) 北里善次郎，薬誌，46, 653 (1926); c) 近松啓明，富田真雄，小竹無二雄，日化，82, 1708 (1961); d) 富田真雄，犬伏康夫，石井 覚，山県正道，薬誌，71, 381 (1951); e) 富田真雄，北村為男，薬誌，79, 1092 (1959); f) 太田達男，薬誌，69, 502 (1949); g) 富田真雄，久郷威彦，薬誌，76, 751 (1956).

マトで分離・精製すると、1種の塩基が得られる。本物質は mp 181—183°,  $[\alpha]_D: +215^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ) を示す無色針状晶で、元素分析の結果,  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$  に一致する。さらに  $\text{FeCl}_3$  試薬に対して陽性であること、紫外部吸収スペクトル (UV) [ $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}} \text{m}\mu$  ( $\log \epsilon$ ): 221 (4.62), 268 (4.16); 306 (3.72)]、アルカリの添加により shift] ならびに赤外吸収スペクトル (IR) [ $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} 3350 \text{ cm}^{-1}$  (OH)] より 1,2,10,11-置換 aporphine 型フェノール性塩基と推定される。<sup>5)</sup> また、核磁気共鳴スペクトル (NMR,  $\text{CDCl}_3$ ) より  $\text{NCH}_3$  基 1 個 (7.45  $\tau$ ),  $\text{OCH}_3$  基 3 個 (6.28, 6.09, 6.07) ならびに aromatic proton 3 個 (3.28, 3.12, 3.12) の存在が明らかであり、さらに高磁場のメトキシル基<sup>6)</sup> が 1 個しか存在していないこと、また、Gibbs 試薬に対して陽性であることより isocorydine (V) であると推定される。これを標品の isocorydine (V)<sup>7)</sup> と比較の結果、IR (Nujol), UV, NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), TLC ならびに他のデータも完全に一致した。なお、本植物からはすでに isocorydine (V) の第四級塩基に相当する menisperine (IV) が単離されている。<sup>4g)</sup>

一方、Brossi ら<sup>8)</sup> benzyltetrahydroisoquinoline 型塩基について partial demethylation を行ない、その反応機構についても報告している。<sup>8a)</sup> しかしながら、aporphine 型塩基についての報告はみられない故、本植物の主塩基である O-methyldomesticine (I) について 2,3 の試薬による脱メチル化反応を行なった。

すなわち、Brossi ら<sup>8)</sup> と同様に 36% 臭化水素酸により脱メチル化反応を行なったところ、低収率ではあるが、mp 180—182° を示す 1種のフェノール性塩基を得る。本物質は元素分析の結果、 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$  に一致し、UV [ $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}} \text{m}\mu$  ( $\log \epsilon$ ): 218 (4.49), 271 (sh), 281 (3.92), 308 (4.08), 318 (sh)], アルカリの添加により shift],<sup>5)</sup> IR [ $\nu_{-\text{OH}}: 3500 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ )] ならびに NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) [ $\tau$ : 7.46 (3H, s.,  $\text{NCH}_3$ ), 6.90 (3H, s.,  $\text{OCH}_3$ ), 4.04 (2H, s., - $\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 3.43 (1H, s.,  $\text{C}_8$ -arom. proton), 3.23 (1H, s.,  $\text{C}_8$ -arom. proton), 2.03 (1H, s.,  $\text{C}_{11}$ -arom. proton)]<sup>6)</sup> より  $\text{C}_1$  位の O-メチル基が脱離した domesticine (II) であることは明らかである。ここにおいて本物質を標品と IR ( $\text{CHCl}_3$ ), UV (EtOH), NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ならびに TLC と比較の結果、両者を同定することができた。また、 $[\alpha]_D: \pm 0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ) であることより dl 体<sup>9)</sup> に他ならない。しかし、Brossi ら<sup>8a)</sup> の脱メチル化と同時に起こるラセミ化の反応機構、すなわち、中間体として benzoquinone 型を生成するということにはあてはめることはできず aporphine 型塩基は別の反応機構により脱メチル化・ラセミ化が行なわれるものと考えられる。

また、脱メチル化剤としてピリジン塩酸塗<sup>10)</sup> もよく用いられているが、本試薬についても行なったところ、36% 臭化水素酸と同様に  $\text{C}_1$  位が脱メチル化した domesticine (II) を低収率であるが得ることができた。しかしながら、臭化水素酸の場合とは異なり、mp 153.5—154° を示す無色針状晶で、 $[\alpha]_D: +50.0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ) を示し、旋光性を保持している。

一方、最近脱メチル化剤としてチオエトオキシドイオンが用いられ、高収率で脱メチル化反応が行なわれるこことが報告されている。<sup>11)</sup> そこで O-methyldomesticine (I) にジメチルホルムアミド (DMF) 溶液中、ナトリウムチオエトオキシドによる脱メチル化反応を行なった。その結果、上記と同様に  $\text{C}_1$  位が脱メチル化された d-dome sticine (II) を得ることができた。

以上のように、脱メチル化剤として臭化水素酸を用いたときはラセミ化が起こり、その他の場合は旋光性が保持されている。そして、前者の場合、O-methyldomesticine (I) については Brossi ら<sup>8a)</sup> の tetrahydroisoquinoline 型塩基とは異なる反応機構により、脱メチル化と同時にラセミ化が行なわれるものと推定される。

### 実験の部<sup>12)</sup>

#### ナンテンから Isocorydine (V) の単離・確認

市販 ナンテン果実（赤ナンテン）約 3 kg を常法によりメタ

- 5) M. Shamma, *Experientia*, **16**, 484 (1960).
- 6) I.R.C. Bick, J. Harley-Mason, N. Sheppard, M.J. Vernengo, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1896.
- 7) 富田真雄, 小塚睦雄, 薬誌, **85**, 77 (1965).
- 8) a) G. Grethe, H.L. Lee, M.R. Uskoković, A. Brossi, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 874 (1970); b) A. Brossi, S. Teitel, *Chem. Comm.*, **1970**, 1296.
- 9) a) T.R. Govindachari, N. Viswanathan, R. Charubala, R.B. Pai, *Ind. J. Chem.*, **7**, 841 (1969); b) S.V. Kessar, S. Batra, S.S. Gandhi, *ibid.*, **8**, 468 (1970).
- 10) L.F. Fieser, M. Fieser "Reagents for Organic Synthesis" John Wiley & Sons, New York, 1967, p. 964.
- 11) G.I. Feutrell, R.N. Mirrington, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 1327.
- 12) mp すべて未補正。 $[\alpha]_D$  は Model DIP-SL automatic polarimeter で測定。NMR は Varian Associates recording spectrometer (A-60) により測定。Chemical shift は TMS を内部基準とした。TLC は Aluminum oxide G nach stahl; solvent:  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3\text{-C}_6\text{H}_6$  (1:2),  $\text{I}_2$  蒸気ならびに Dragendorff 試薬で発色、検出。

ノールエキスとし、さらに非フェノール性塩基部と、フェノール性塩基部に分別。非フェノール性塩基部より O-methyldomesticine (I) 9.3 g を沪集した沪液には TLC で数種の spot を認めるも少量のため、これ以上精査せず。

一方、粗製フェノール性塩基部 0.49 g をくり返しアルミナあるいはシリカゲルクロマトグラフィーを用い TLC で確認しながら分離。TLC で 1 spot を示す 1 種のフェノール性塩基を得る。エーテルより再結晶。無色針状晶。mp 181—183°。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +215° ( $c=0.1$ , CHCl<sub>3</sub>) [文献,<sup>7)</sup> mp 187—188°。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +185° (CHCl<sub>3</sub>)]. 収量, 5.8 mg. Anal. Calcd. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N: C, 70.36; H, 6.79. Found: C, 70.35; H, 6.85. FeCl<sub>3</sub> 試葉ならびに Gibbs 試葉に陽性。UV  $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$  m $\mu$  ( $\log \epsilon$ ): 221 (4.62), 268 (4.16), 306 (3.72). アルカリの添加により shift. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  3350 cm<sup>-1</sup> (OH). NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\tau$ : 7.45 (3H, S, NCH<sub>3</sub>), 6.28 (3H, S, C<sub>1</sub>-OCH<sub>3</sub>), 6.09, 6.07 (6H, S, 2  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 3.28 (1H, S, C<sub>8</sub>-arom. proton), 3.12 (2H, S, arom. proton. 標品の isocorydine (V) と UV, IR, NMR (CDCl<sub>3</sub>) ならびに TLC を比較の結果、同一物質であることを確認、さらに isocorydine (V) を単離した母液は TLC で 2,3 の spot を認めるも量僅少のため、これ以上精査しなかった。

**O-Methyldomesticine (I) の臭化水素酸による脱メチル化反応** O-Methyldomesticine (I) 300 mg, 36% HBr 20 ml を 115±10° で、75 min 反応。反応終了後、氷水中に注ぐ。これを常法により非フェノール性塩基部とフェノール性塩基部に分離。後者をシリカゲルクロマト (0.4×3.7 cm) により精製するに、TLC で 1 spot を示す 1 種の塩基が得られる。MeOH より再結晶。無色針状晶。mp 180—182°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: ±0° ( $c=0.373$ , CHCl<sub>3</sub>) [文献,<sup>9a)</sup> mp 183—184°]. 収量, 43.1 mg (收率, 15.0%). Anal. Calcd. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N: C, 70.14; H, 5.89. Found: C, 70.22; H, 6.17. UV  $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$  m $\mu$  ( $\log \epsilon$ ): 218 (4.49), 271 (sh), 281 (3.92), 308 (4.08), 318 (sh), アルカリの添加により shift. IR cm<sup>-1</sup>:  $\nu_{-\text{OH}}$  3500 (CHCl<sub>3</sub>). NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\tau$ : 7.46 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 6.09 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 3.43 (1H, s, C<sub>8</sub>-arom. proton), 3.23 (1H, s, C<sub>8</sub>-arom. proton), 2.03 (1H, s, C<sub>11</sub>-arom. proton).これを標品の domesticine (II) と UV, IR, NMR ならびに TLC で同定した。なお、domesticine (II) を単離した母液にも 2,3 の spot を認めたが量僅少のため精査せず。また、非フェノール性塩基部より原料 O-methyldomesticine (I) を 113 mg (收率, 37.7%) を回収した。

**(I) のピリジン塩酸塩による脱メチル化反応** (I) 物質 300 mg, ピリジン塩酸塩<sup>10)</sup> 700 mg を anhyd. decaline 15 ml とともに、210±10° で 20 min 反応後、decaline を傾斜で除き、残渣を石油エーテルで数回洗浄後、上記反応と同様に非フェノール性塩基部とフェノール性塩基部に分け、フェノール性塩基部より 1 種の結晶を得る。エーテルより再結晶。無色針状晶。mp 153.5—154°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +53.5° ( $c=0.1$ , CHCl<sub>3</sub>) [文献,<sup>4d)</sup> mp 152—153°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +53.9° (CHCl<sub>3</sub>)]. 収量, 40.7 mg (收率, 14.2%). 本物質の UV (95% EtOH), IR (CHCl<sub>3</sub>), NMR (CDCl<sub>3</sub>) ならびに TLC は天然の domesticine の標品のそれに完全に一致し、また、混融するも融点降下を来たさない。さらに、原料 40 mg (收率, 13.3%) を回収。

**(I) のナトリウムチオエトオキシドによる脱メチル化反応** (I) 物質 350 mg, Et<sub>3</sub>Na 260 ml を DMF 20 ml とともに N<sub>2</sub> 気流中、100±10° で 3 hr 反応。反応終了後、氷水中に注ぎ、常法により非フェノール性塩基部とフェノール性塩基部に分ける。フェノール性塩基部はシリカゲルクロマト (0.4×10 cm) により精製。エーテルより再結晶。無色針状晶。mp 154—154.5°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +50.0° ( $c=0.1$ , CHCl<sub>3</sub>). 収量, 76 mg (收率, 22.6%). 本物質を上記のピリジン塩酸塩による脱メチル化反応により得られた d-domesticine (II) と比較の結果、UV (95% EtOH), IR (CHCl<sub>3</sub>), NMR (CDCl<sub>3</sub>), TLC ならびに混融により同定。なお、未反応の O-methyldomesticine (I) 250 mg 収率, 71.4%) を回収。

**謝辞** 本研究にあたり終始御懇意なる御指導をいただいた京都薬科大学 富田真雄学長、本学 池田鉄太郎薬学部長に深謝するとともに、貴重なる標品ならびに原料植物をいただいた千寿製薬 石井 覚氏 (ナンテン樹皮ならびに O-methyldomesticine), 京都薬科大学 小塙睦夫博士 (isocorydine) ならびに種々の測定を担当された本学 上裕和輔博士 (NMR), 坂本敦子氏 (元素分析) にあわせて感謝致します。