

オオバアワダンのアルカロイド研究¹⁾

楊 蔵雄,^{2a)} 盧 盛徳, 王 三吉,^{2b)} 王 俊文, 林 正浩,^{2a)} 陳 益昇^{2c)}
台北医学院薬学系,^{2a)} 高雄医学院薬学系,^{2b)} 大仁薬専^{2c)}

Studies on the Alkaloids of *Melicope confusa* (MERR.) LIU¹⁾

TSUNG-HSIUNG YANG,^{2a)} SHENG-TEH LU, SAN-JYI WANG,^{2b)} TSUN-WEN WANG,
JEN-HOW LIN^{2a)} and IH-SHENG CHEN^{2c)}

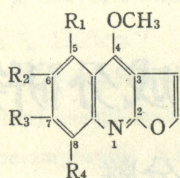
Pharmaceutical Institute, Taipei Medical College,^{2a)} Pharmaceutical Institute,
Kaohsiung Medical College^{2b)} and Ta-Jen Pharmaceutical College^{2c)}

(Received March 30, 1971)

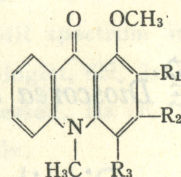
From the fresh leaves of Formosan *Melicope confusa* (MERR.) LIU, skimmianine (II), kokusaginine (IV), and a new furoquinoline-type alkaloid, confusameline, were isolated. The new alkaloid, confusameline, occurs as light brownish needles, mp 239—240°, and its methylation with diazomethane gives evolitrine (XIV). By the comparison of signal positions of methoxyl groups in the nuclear magnetic resonance (NMR) spectrum of the O-ethyl compound (XV), obtained by ethylation with diazoethane, and the NMR spectra of several known furoquinoline-type alkaloids which have already been reported⁵⁾ (Table I), the structure of confusameline was proposed as formula XIII.

ミカン科 (Rutaceae) 植物中 *Melicope* 属植物に含まれるアルカロイド成分の研究は 1949 年 Price³⁾ が *Melicope fareana* ENGL. より furoquinoline 型塩基に属する acronycidine (I), skimmianine (II), acridine 型塩基に属する melicopicine (X), melicopine (XI), melicopidine (XII) を単離証明したときにはじまる。その後、本植物のアルカロイド研究はほとんど見られない。

著者らは本属植物のアルカロイド成分に興味をもち、台湾にも生育している本属植物のうちオオバアワダン(中国名: 山刈葉) *Melicope confusa* (MERR.) LIU (*Evodia confusa* MERR.) の塩基成分を検索し、若干の新知見を得たので報告する。



- I: R₂=H; R₁=R₃=R₄=OCH₃
 II: R₁=R₂=H; R₃=R₄=OCH₃
 III: R₁=R₃=H; R₂=R₄=OCH₃
 IV: R₁=R₄=H; R₂=R₃=OCH₃
 V: R₁=R₂=R₃=H; R₄=OCH₃
 VI: R₁=H; R₂, R₃=-O-CH₂-O-; R₄=OCH₃
 VII: R₁=R₂=H; R₃=OCH₂-CH-C(CH₃)₂
 OH OH
 VIII: R₁=R₂=R₃=R₄=H
 IX: R₁=R₄=H; R₂, R₃=-O-CH₂-O-



- X: R₁=R₂=R₃=OCH₃
 XI: R₁=OCH₃;
 R₂, R₃=-O-CH₂-O-
 XII: R₁, R₂=-O-CH₂-O-;
 R₃=OCH₃

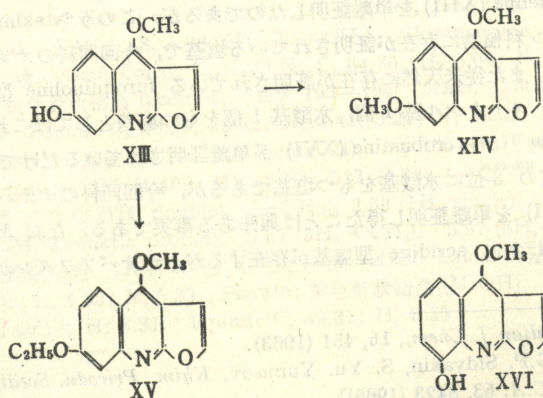
1) 台湾薬学会 59 年度年会で発表, 台北, 1970 年 12 月.
 2) Location: a) No. 250, Wu-shin street, Taipei; b) No. 19, Shin-chuan 1st Road, Kaohsiung; c) Shin-Wei Ping-Tong.
 3) J.R. Price, *Australian J. Sci. Res.*, A2, 249 (1949).

オオバワダン¹⁾は熱帯アジアに広く分布している常緑小喬木で台湾では全島の山麓叢林内に多数見られる。葉は対生、葉柄約 18 cm、小葉 3、長楕円形、全縁、平滑、鈍頭、基部楔状、長さ 12—18 cm、幅 4—6 cm、ほとんど無柄、小枝はやや方形である。本植物の葉はマイヤー試薬に強陽性を示す。そこで本植物の葉を採取し、実験の部に詳述した方法により処理し、第 3 級非フェノール性塩基として mp 176—177° の淡橙色プリズム状結晶 (塩基 A) および mp 167—168° (decomp.) の無色プリズム状結晶 (塩基 B) を、第 3 級フェノール性塩基として mp 239—240° の微褐色針状結晶 (塩基 C) および mp >265° の微褐色針状結晶 (塩基 D) を得た。

塩基 A は主塩基で、 $[\alpha]_D^{25} \pm 0^\circ$ (クロロホルム)、分析値は $C_{14}H_{13}O_4N$ に一致し、紫外外部吸収スペクトル (以下 UV と略) は 253 および 320—333 $m\mu$ に極大吸収があり、furoquinoline 型塩基に属することが考えられる。核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR と略)⁴⁾ は 4 個の aromatic proton, 3 個のメトキシル基に相当する signal が検出される。すなわち塩基 A はメトキシル基 3 個をもつ第 3 級非フェノール性 furoquinoline 型塩基で、その諸性状は skimmianine にきわめてよく類似しているので直接 skimmianine (II) の標品と混融同定し、また赤外線吸収スペクトル (以下 IR と略) (Nujol) も両者完全に一致することを認めることができた。

塩基 B は $[\alpha]_D^{25} \pm 0^\circ$ (クロロホルム)、分析値は $C_{14}H_{13}O_4N$ に相当する。UV は 256, 310, 323 $m\mu$ に極大吸収があり、その吸収曲線は furoquinoline 型塩基が推定され、NMR⁴⁾ は aromatic proton 4 個、メトキシル基 3 個が認められる。3 個のメトキシル基をもつ第 3 級非フェノール性 furoquinoline 型塩基はこれまでに skimmianine (II), maculosidine (III) および kokusaginine (IV) が知られているが、塩基 B の諸性状は IV に類似している。そこで塩基 B を IV の標品と混融同定し、また IR (Nujol) 比較の結果も両者は全く同一物質であることを確認した。

塩基 C は $[\alpha]_D^{25} \pm 0^\circ$ (メタノール)、分析値は $C_{12}H_9O_3N$ に一致し、Gibbs test 陰性、UV は 255, 314 および 325 $m\mu$ に極大吸収があり furoquinoline 型塩基が推定される。本塩基の NMR (in C_6D_5N)⁴⁾ は 1 個のメトキシル基および 5 個の aromatic proton が検出される。すなわち塩基 C はメトキシル基 1 個を有する第 3 級フェノール性 furoquinoline 型塩基である。したがって、本塩基の酸素 3 個のうち 1 個は furoquinoline 核中 furan 環の酸素として存在し、1 個はメトキシル基として存在することから残り 1 個はフェノール性水酸基として存在することが推定された。このことは塩基 C をジアゾメタンで処理して得られる O-メチル体の NMR スペクトルは 1 個のメトキシル基の新生が認められることから明らかである。また塩基 C の O-メチル体は mp 113—114° の無色針状結晶で分子式は $C_{13}H_{11}O_3N$ に一致し、NMR⁴⁾ は 5.61 および 6.07 τ にそれぞれメトキシル基に相当する signal が認められる。メトキシル基 2 個をもつ非フェノール性 furoquinoline 型塩基はこれまでに γ -fagarine (V) および evolitrine (XIV) が知られており、塩基 C の O-メチル体と evolitrine (XIV) の諸性状を比較したところ両者はきわめてよく類似していることがわかった。Evolitrine の遊離塩基は入手はできなかったが、そのピクラートを得ることができたので両者のピクラートを比較した結果混融法で融点の降下を認めず、また IR (Nujol) の比較も両者は完全に一致することを認めた。したがって塩基 C の O-メチル体は evolitrine



4) Varian A-60 を用い、特別に明記したもの以外は $CDCl_3$ 中で測定し、chemical shift は TMS を内部基準として τ value で表示した。

(XIV) に一致することを確認することができた。すなわち塩基 C は furoquinoline 核の 4 および 7-位に O-function をもつことが確実となったわけである。しかし、メトキシル基 (あるいは水酸基) の位置についてはなお不明である。

そこで著者らは、furoquinoline 型塩基の NMR スペクトルを考察することによって塩基 C のメトキシル基の位置を決めることにした。

一般に furoquinoline 型塩基の NMR スペクトルにおいて furoquinoline 核の 4-位のメトキシル基はその他の位置のメトキシル基よりも低磁場側にあらわれることが知られている。⁵⁾ 塩基 C はクロロホルムに溶けにくいので CDCl_3 溶液として NMR スペクトルを測定することができなかったが、その O-メチル体 (evolitrine) (XIV) および O-エチル体 (XV) は共にクロロホルムに易溶である。そこで O-メチル体および O-エチル体の NMR スペクトルを測定し、これらの NMR スペクトルデータをすでに文献記載⁶⁾ の数種 furoquinoline 型塩基の NMR スペクトルデータと比較した。これらの NMR スペクトルデータ中メトキシル基の signal の位置は Table I のごとく示される。

TABLE I. The Signal Position of Methoxyl Groups in the Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Several Furoquinoline Type Alkaloids

Base	4-OCH ₃ (τ)	Other OCH ₃ (τ)
Skimmianine (II)	5.60	5.87, 5.97
Maculosidine (III)	5.67	5.99, 6.13
Kokusaginine (IV)	5.54	5.96, 5.98
γ -Fagarine (V)	5.65	5.95
Evolitrine (O-methylconfusameline) (XIV)	5.61	6.07
Flindersiamine (VI)	5.62	5.73
Evoxine (VII)	5.60	5.88
Dictamnine (VIII)	5.68	—
O-Ethylconfusameline (XV)	5.61	—
Maculine (IX)	5.60	—

Table I で明らかのごとく furoquinoline 型塩基の 4-位のメトキシル基の signal は 5.54—5.87 τ の範囲にあり、塩基 C の O-エチル体 (XV) のメトキシル基の signal は 5.61 τ であることからこれは 4-位に存在するものと考えられる。したがって、塩基 C のメトキシル基および水酸基はそれぞれ furoquinoline 核の 4-位および 7-位に帰属することができる。すなわち塩基 C の構造は 4-methyl-7-hydroxy-furo[2,3-b]quinoline (XIII) に一致し、これは文献未記載の新塩基で confusameline と命名する。

以上のごとく著者らは台湾産オオバアワダシから主塩基として skimmianine (II) を、副塩基として kokusaginine (IV) および confusameline (XIII) を単離証明したのであるが、このうち skimmianine (II) および kokusaginine (IV) は多くのミカン科植物に存在が証明されている塩基で、今回同科のオオバアワダシからもその存在例を追加することができた。また従来天然に存在が証明されている furoquinoline 型塩基はほとんど非フェノール性塩基に属する。しかも、メトキシル基 1 個、水酸基 1 個をもつ塩基としてはこれまでにミカン科植物に属する *Haplophyllum robustum*⁶⁾ から robustine (XVI) が単離証明されているだけである。Robustine (XVI) は 4-methoxyfuroquinoline 核の 8-位に水酸基をもつ塩基であるが、今回同科のオオバアワダシから 7-位に水酸基をもつ confusameline (XIII) を単離証明し得たことは興味ある事実である。なお *Melicope fareana* ENGL.³⁾ には furoquinoline 型塩基のほか acridine 型塩基が存在するが、オオバアワダシからは後者に属する塩基は単離できなかった。

5) A.V. Robertson, *Australian J. Chem.*, **16**, 451 (1963).

6) I.M. Fakhrutdinova, G.P. Sidyakin, S. Yu. Yunusov, *Khim. Prirodn. Soedin., Akad. Nauk. UZ. SSR*, **1965**, (2), 107 (Russ.) [*C.A.* **63**, 8423 (1965)].

実験の部⁷⁾

塩基の抽出および分離 1967年8月台湾省屏東県墾丁において採集したオオバアワダンの生葉 17.5 kg をエタノールで毎回 3 hr, 7 回浸漬, 浸液は減圧下にエタノールを留去, 残渣は 3% AcOH で塩基を浸出, 浸出液は Chart 1 のごとく処理す.

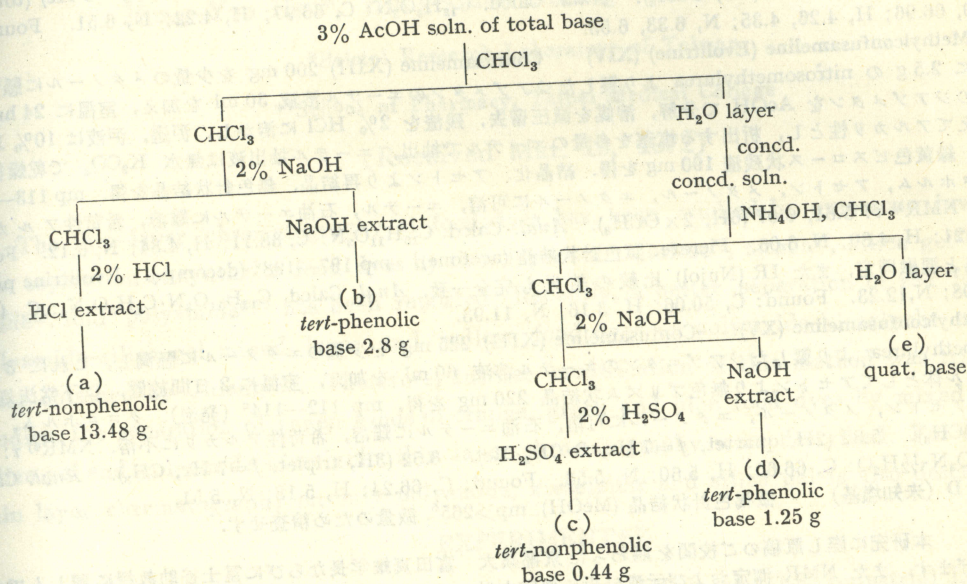


Chart 1

(a) 第3級非フェノール性塩基部: 結晶析出. アセトンより再結晶, mp 176—177° の淡橙色プリズム状結晶 (塩基 A) を得. 収量 10.5 g. 塩基 A の分離残渣はアルミナカラムクロマト⁸⁾ にかけて精製後ピクリン酸塩とし mp 213—214° の黄色針状結晶 260 mg を得. 本ピクリン酸塩の結晶はアルミナカラムクロマト⁸⁾ で脱ピクリン酸し, 流出する塩基のクロロホルム溶液は溶媒留去, 残渣は結晶析出, メタノールより再結晶, mp 167—168° (decomp.) の無色プリズム状結晶 (塩基 B) を得. 収量 90 mg.

(b) 第3級フェノール性塩基部: 結晶析出. メタノールより分別再結晶, mp 239—240° の微褐色針状結晶 (塩基 C) 1.0 g および mp > 265° の微褐色針状結晶 (塩基 D) 10 mg を得.

(d) 第3級フェノール性塩基部: 結晶析出. メタノールより再結晶, mp 239—240° の微褐色針状結晶 300 mg を得. 本結晶は混融法および IR (Nujol) 比較により塩基 C に一致することを確認.

(c) 第3級非フェノール性塩基部および (e) 第4級塩基部については研究続行中である.

塩基 A (Skimmianine (II)) 淡橙色プリズム状結晶 (acetone). mp 176—177°. $[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$ ($c=1.5$, CHCl₃). アセトン, メタノール, エタノール, ベンゼンには冷時溶けにくいが温時可溶, クロロホルムに溶け易い. UV $\lambda_{max}^{25\%EtOH}$ m μ (log ϵ): 253 (4.47), 320 (3.86)—333 (3.85). $\lambda_{min}^{25\%EtOH}$ m μ (log ϵ): 277 (3.18). NMR⁴⁾ τ : 1.98 (1H, doublet, $J=9$ Hz), 2.45 (1H, doublet, $J=3$ Hz), 2.81 (1H, doublet, $J=9$ Hz), 3.00 (1H, doublet, $J=3$ Hz) (total 4H, aromatic proton). 5.61, 5.88, 5.98 (9H, 3×OCH₃). Skimmianine の標品と混融同定, また IR (Nujol) 比較の結果も完全一致. Anal. Calcd. C₁₄H₁₃O₄N: C, 64.86; H, 5.06; N, 5.41. Found: C, 64.62; H, 5.26; N, 5.40. Picrate: 黄色針状結晶 (acetone). mp 193—194°. Anal. Calcd. C₁₄H₁₃O₄N·C₆H₅O₇N₃: C, 49.18; H, 3.31; N, 11.47. Found: C, 49.29, 49.32; H, 3.41, 3.21; N, 11.38, 11.57.

塩基 B (Kokusaginine (IV)) 無色プリズム状結晶 (MeOH). mp 166—167° (decomp.). $[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$ ($c=0.35$, CHCl₃). UV $\lambda_{max}^{25\%EtOH}$ m μ (log ϵ): 256 (4.40), 310 (4.39), 323 (4.38). $\lambda_{min}^{25\%EtOH}$ m μ (log ϵ): 211 (3.41), 266 (3.43), 316 (4.35). NMR⁴⁾ τ : 2.43 (1H, doublet, $J=3$ Hz), 2.52 (1H, singlet), 2.66 (1H, singlet), 2.96 (1H, doublet, $J=3$ Hz) (total 4H, aromatic proton). 5.57 (3H, OCH₃), 5.97 (6H, singlet, 2×OCH₃). 本塩基を kokusaginine の標品と混融同定. IR (CHCl₃) も完全一致. Anal. Calcd. C₁₄H₁₃O₄N: C, 64.86; H, 5.06; N, 5.41. Found: C, 64.62; H, 4.93; N, 5.33. Picrate: 黄色針状結晶 (MeOH). mp 213—214°. Anal. Calcd. C₁₄H₁₃O₄N·C₆H₅O₇N₃: C, 49.18; H, 3.31. Found: C, 49.31; H, 3.15.

7) 融点はすべて未補正.

8) 和光製活性アルミナを使用. 溶媒: クロロホルム.

塩基 C (Confusameline (XIII)) 微褐色針状結晶 (MeOH). mp 239—240°. $[\alpha]_D^{25} \pm 0^\circ$ ($c=0.8$, MeOH). 水, クロロホルムに難溶, 希苛性アルカリ, 希酸, ピリジンに可溶, アセトン, メタノール, エタノールには冷時溶けにくい, 温時可溶. Gibbs test 陰性. UV $\lambda_{\max}^{0.5\%EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 255 (4.16), 314 (4.05), 325 (4.05). $\lambda_{\min}^{0.5\%EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 271 (3.31), 320 (4.04). NMR^d (in C_6D_5N) τ : 1.64 (1H, doublet, $J=9$ Hz), 2.14 (1H, doublet, $J=3$ Hz), 2.26 (1H, doublet, $J=3$ Hz), 2.44 (1H, doublet, $J=2$ Hz), 2.88 (1H, doublet, $J=3$ Hz) (total 5H, aromatic proton). 5.73 (3H, OCH_3). Anal. Calcd. $C_{12}H_9O_3N$: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51. Found: C, 67.09, 66.96; H, 4.26, 4.35; N, 6.33, 6.53.

O-Methylconfusameline (Evolitrine) (XIV) Confusameline (XIII) 200 mg を少量のメタノールに懸濁し, これに 2.5 g の nitrosomethylurea より製したジアゾメタンのエーテル溶液 30 ml を加え, 室温に 24 hr 放置, 過剰のジアゾメタンを AcOH で分解, 溶媒を減圧留去, 残渣を 2% HCl に溶かし, 濾過, 濾液は 10% NaOH を加えてアルカリ性とし, 析出する塩基を多量のエーテルで抽出, エーテル抽出液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒留去, 緑黄色ビスコース状残渣 190 mg を得. 結晶化. アセトンより再結晶. 無色針状結晶を得. mp 113—114°. クロロホルム, アセトン, メタノール, エタノールに可溶, エーテル, 石油エーテルに難溶, 希苛性アルカリに不溶. NMR^d τ : 5.61, 6.07 (6H, $2 \times OCH_3$). Anal. Calcd. $C_{13}H_{11}O_3N$: C, 68.11; H, 4.84; N, 6.12. Found: C, 68.21; H, 4.80; N, 6.06. Picrate: 黄色針状結晶 (acetone). mp 197—198° (decomp.). Evolitrine picrate の標品と混融同定, また IR (Nujol) 比較の結果も完全一致. Anal. Calcd. $C_{13}H_{11}O_3N \cdot C_6H_3O_7N_3$: C, 49.79; H, 3.08; N, 12.23. Found: C, 50.06; H, 3.16; N, 11.93.

O-Ethylconfusameline (XV) Confusameline (XIII) 225 mg を少量のエタノールに懸濁し, これに 3 g の nitrosoethylurea より製したジアゾエタンのエーテル溶液 60 ml を加え, 室温に 2 日間放置, 以下常法処理, O-エチル体としてアセトンより無色プリズム状結晶 220 mg を得. mp 112—114° (発泡). クロロホルム, エーテル, アセトン, メタノール, エタノールに可溶, 石油エーテルに難溶, 希苛性アルカリに不溶. NMR^d τ : 5.61 (3H, OCH_3). 5.82 (2H, quartet, $J=7$ Hz, $O \cdot CH_2 \cdot Me$). 8.52 (3H, triplet, $J=7$ Hz, CH_3). Anal. Calcd. $C_{14}H_{13}O_3N \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 66.65; H, 5.60; N, 5.56. Found: C, 66.24; H, 5.18; N, 5.51.

塩基 D (未知塩基) 微褐色針状結晶 (MeOH). mp >265°. 微量のため精査せず.

謝辞 本研究に際し原稿のご校閲を賜った京都薬大 富田真雄学長ならびに富士谷助教に謹んでお礼申し上げます。また NMR 測定および元素分析に便宜を計っていただいた京大薬学部 犬伏康夫教授, 新宮徹朗博士, 大河美都子嬢, 分析センターの諸氏, 貴重なサンプル skimmianine, kokusaginine, dictamnine を分与された Sydney 大学 E. Ritchie 教授, evolitrine picrate を分与された東京薬大 森陽助教授, 植物を鑑定された台湾大学 森林系廖日京副教授に厚くお礼申し上げます。