UDC 547.94 : 582.675.4

富田真雄, 上田伸一: 防已科植物アルカロイド研究(第174報*) *Stephania*
hernandifolia WALP. を原植物とするインド産生薬のアルカロイド

Masao Tomita and Shin-ichi Ueda: Studies on the Alkaloids of Menispermaceous
Plants. CLXXIV. Alkaloids of Indian Drug which originates from
Stephania hernandifolia WALP.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

Examinations were made on an Indian crude drug found in the Bombay market, which was said to originate in *Stephania hernandifolia* WALP. Isotrilobine (I) was obtained as the non-phenolic base and a new base of m.p. 205~206°; $[\alpha]_D^{25}$: +268°(c=0.312, CHCl₃), was isolated as a phenolic base. This new base corresponded to the formula of C₃₅H₃₄O₆N₂, containing one methoxyl and two N-methyl groups. Its ultraviolet spectrum agreed with that of trilobine- or hydromenisarine-type bases (Fig. 1). It colored blue to sulfuric and nitric acid mixture and is positive to the dibenzo-*p*-dioxin reaction. It was therefore assumed that the new base belonged to the menisarine-type, and formulated as (II), one of R₁, R₂, and R₃ being a methyl, and the other two, hydrogen. β -Sitosterol was isolated and identified from the neutral portion. This crude drug did not contain magnoflorine, the aporphine-type quaternary base found in a large number of plants of the Menispermaceae family and related species. Presence of two kinds of different water-soluble, quaternary bases was assumed from the result of paper chromatography.

(Received January 6, 1959)

中国南部, インド, 東インド諸島, オーストラリア東部にわたり広く分布しているツヅラフジ科植物の *Stephania hernandifolia* WALP.¹⁾ の成分に関しては古く Rennie, Turner²⁾ によりその根より picrotoxin 様の物質が得られ, またその葉にはサポニンを含有すると報告されている³⁾. ついで近年にはオーストラリア産の同植物からアルカロイド混合物の他に *l*-quercitol を得, picrotoxin の存在は確認できなかったとの報告⁴⁾ がある.

著者等は今回本学薬学科木村康一教授がインド Bombay 市場で入手した *Stephania hernandifolia* WALP. を原植物とするというインド産生薬を同教授の好意により分与されたので, その含有アルカロイドならびにその他の成分について検索した結果得た知見について報告する. なお本生薬の生薬学的考証に関しては木村教授より報告されるはずである.

すなわち実験の部記載の分別処理法により, 非フェノール性塩基として isotrilobine (I) を, またフェノール性塩基として mp 205~206° の一新塩基を単離した. この新塩基は元素分析の結果その組成式はほぼ C₃₅H₃₄O₆N₂ に相当し OCH₃ 基1個, NCH₃ 基2個を検出する. $[\alpha]_D^{25}$: +268° (CHCl₃). このものの UV スペクトルは trilobine あるいは hydromenisarine の如き, その分子中に dibenzo-*p*-dioxin (diphenylene dioxide) 骨格を有するアルカロイドのそれに類似する (Fig. 1 参照). また本塩基の濃硫酸溶液に硝酸カリの薄片を加える時は鮮かな青色を呈する (dibenzo-*p*-dioxin 反応). この塩基をジアゾメタンでメチル化しさらにヨードメチラートとすることを試みたが微量のため結晶化せしめるに至らなかった.

したがって以上の実験結果より mp 205~206° の一新フェノール性塩基は biscoclaurine 型のうち dibenzo-*p*-dioxin 核をその分子中に含み, かつ trilobine 型の O₅ 塩基にあらずして menisarine 型の O₆ 塩基である

* 第173報. 菊池, 別所: 本誌 79, 262(1959).

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) A. Engler: "Das Pflanzenreich" 46 Heft, 279(1910).

2) F. Czapek: "Biochemie der Pflanzen" 2 Aufl., Bd. III, 570(1921).

3) C. Wehmer: "Die Pflanzenstoffe" 2 Aufl., Bd. I, 330(1929).

4) J. Ewing, G.K. Hughes, E. Ritchie: Australian J. Sci. Research 3A, 514(1950) (C.A. 45, 4409 (1951)).

(I)

(II)

ことから当然 menisarine 型塩基の水素加された hydromenisarine 型と推定され、その構造は (II) 式をもつて表示されかつ $R_1R_2R_3$ のうち 1 個が CH_3 他の 2 個は H として存在するものと思われる。

従来 dibenzo-*p*-dioxin 核を有する biscoclaurine 型塩基のうち trilobine 型はツヅラフジ科 Menispermaceae に属する日本産アオツヅラフジ *Cocculus trilobus* DC., コウシュウウヤク *Cocculus laurifolius* DC. ならびに台湾産ホウザンツヅラフジ (鉄牛入石) *Cocculus sarmentosus* Diels 等に trilobine あるいは isotrilobine として含有され、また menisarine 型はアオツヅラフジ、ホウザンツヅラフジの menisarine, normenisarine ならびにオーストラリア連邦産の Monimiaceae に属する *Daphnandra micrantha* Benth. における micranthine として含有されていることが証明されている⁵⁾。

今回インド Bombay 市場における本生薬よりアルカロイド成分として trilobine 型ならびに menisarine 型 2 種の biscoclaurine 型塩基を確認したことは本生薬の植物学的考証上有力な手がかりを与えるものと言えることが出来る。

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra (in EtOH)

———— Phenolic base (mp 205~206°)
 - - - - - Trilobine

また第四級塩基について検索した結果、一般にモクレン科、ツヅラフジ科、メギ科、キンボウゲ科、ミカン科ならびにウマノスズクサ科等の植物に広範囲にわたり含有されている aporphine 型水溶性第四級塩基の magnoflorine⁶⁾ は存在せず、ペーパークロマトで鑑識の結果他の二種の水溶性第四級塩基を含有するようであるが検体微量のため精査出来なかつた。

さらに中性物質として Liebermann-Burchard 反応陽性の物質を得て精製の結果 β -sitosterol であることを単離確認した。

本研究にあたり原料生薬を分与された本学薬学科木村康一教授、赤外部吸収スペクトル測定の手をうけた塩

- 5) 富田: “近藤平三郎 アルカロイド研究の回顧”, 59(1953); M. Tomita: Fortsch. Chem. Org. Naturstoffe, Bd. IX, 175(1952); R.H.F. Manske, H.L. Holmes: “The Alkaloids” Vol. IV, 237(1954).
- 6) T. Nakano: Pharm. Bull. (Tokyo) 2, 321, 326, 329(1954).

野義製薬研究所成定昌幸氏, 元素分析を施行された本学元素分析センター穂積啓一郎博士ならびにその協力者の各位に謝意を表する。

実 験 の 部^{*1}

塩基の抽出および分離 乾燥生薬の茎部および根茎部 1.8 kg を細切し, MeOH で4回温浸, 減圧濃縮し 3% HCl で Mayer 試薬に感じなくなるまで抽出して酸に不溶の黄褐色油状物および黒褐色樹脂状物質と分離。塩基の HCl 酸性溶液は Et₂O で中性および酸性部分を可及的に除き, NH₄OH アルカリ性とし Et₂O で三級塩基を抽出。この Et₂O 溶液を 3% NaOH 水溶液で抽出してフェノール性塩基と非フェノール性塩基を分離。

Isotrilobine (I) の単離 三級非フェノール性塩基の Et₂O 溶液は 3% HCl で処理し, ついで 3% NaOH でアルカリ性とし再び Et₂O に転溶。無水 K₂CO₃ で乾燥。Et₂O を留去, 淡黄色油状物を得。このものは conc H₂SO₄ と KNO₃ で濃青色を呈する (dibenzo-*p*-dioxin 反応)。BuOH・AcOH・H₂O (63:10:27) を振盪し 2 日間放置した上層を用いてペーパークロマトグラフィー (以下 PC と略記) を行なえば R_f 0.58 に単一のスポットを示す。呈色試薬は Dragendorff 試薬。濾紙は東洋濾紙 No. 50。ベンゼンを展開溶媒として Al₂O₃ 柱 (1×10 cm) クロマトグラフィーを行なう時, 下端よりそれぞれ白色, 淡黄色, 黄褐色および褐色の 4 層に分かれる。Al₂O₃ 柱を切断し, それぞれを MeOH で温浸, MeOH を留去し, Me₂CO・Et₂O 混合溶媒より再結晶を試みるに, 上記の淡黄色層より抽出した部分から無色プリズム状結晶 10 mg を得。Me₂CO・Et₂O 混合溶媒で再結晶。mp 212°. conc H₂SO₄ と KNO₃ で濃青色～藍色を呈する。[α]_D²⁵: +343° (c=0.303, CHCl₃)。isotrilobine の標本 (mp 215°) と混融するに融点降下しない。上記と同様の方法により PC を行なう時, 同時に行なつた isotrilobine と同じく R_f 0.58 に単一のスポットを認めた。IR スペクトルを CHCl₃ 溶液にて isotrilobine と比較する時まったく一致。

フェノール性塩基 (mp 205~206°) の単離 3% NaOH 水溶液に転溶した三級フェノール性塩基は一旦 HCl 酸性とした後 NH₄OH アルカリ性として Et₂O に転溶, 無水 K₂CO₃ で乾燥。Et₂O 溶液を濃縮すると針状晶析出。Me₂CO・Et₂O 混合溶媒から再結。無色針状晶 50 mg を得。mp 205~206°. C₃₅H₃₄O₆N₂ 計算値 C 72.64, H 5.92, N 4.84, OCH₃ 5.37, NCH₃ 5.32, 実験値 C 73.68, 73.56, H 5.88, 6.08, N 4.99, 4.95, OCH₃ 5.98, 5.68, NCH₃ 4.42, 4.12。前述の方法により PC を行なう時 R_f 0.46 に単一のスポットを有する。[α]_D²⁵: +268° (c=0.312, CHCl₃)。UV λ_{max}^{EtOH} 290 mμ (log ε 3.69), λ_{min}^{EtOH} 261 mμ (log ε 3.39) (Fig. 1)。本塩基 20 mg を MeOH にとかし, nitrosomethylurea 7 g から発生させた CH₃N₂ の Et₂O 溶液に加え室温で 3 日間放置。Et₂O を留去し, 3% AcOH および 3% HCl 抽出。3% NaOH でアルカリ性とし Et₂O 抽出。無水 K₂CO₃ で乾燥。Et₂O 留去。結晶化せず。過剰の CH₃I を塩基のメチル化体の MeOH 溶液に加え水浴上 3 時間還流後 CH₃I および MeOH を留去。黄色鉛状物を得。種々試みるも結晶化せず。

第四級塩基の検索 三級塩基を Et₂O に転溶せしめて除いた四級塩基の NH₄OH アルカリ性水溶液は直ちに HCl で弱酸性とし, NH₄-reineckate 飽和水溶液を加え一夜放置後 reineckate を濾取。風乾後 Me₂CO に溶解し, Al₂O₃ クロマト (展開溶媒 Me₂CO) を行ない樹脂状物質を除く。ついで 0.6% Ag₂SO₄ 水溶液を加えて reineckate を分解し一夜放置後濾取。この塩基の sulfate 塩水溶液を減圧濃縮後スチフニン酸 Na 水溶液を加え styphnate とする。粗塩基として約 1 g を得。種々結晶化を試みたが結晶化せず。この無晶形の styphnate を BuOH・AcOH・H₂O (63:10:27) の上層を展開溶媒として前述の方法で PC を行なう時 R_f 0.80 および 0.75 の 2 個のスポットを有し, 同時に行なつた magnoflorine styphnate の R_f 0.50 とまったく異なる。この styphnate を HCl で処理して chloride とし, 遊離のスチフニン酸を Et₂O で除き減圧乾固。MeOH にとかし脱色炭処理。微黄色液を得。種々試みたが結晶化せず。この塩基の chloride を magnoflorine styphnate から同様にして製した magnoflorine chloride の溶液と同時に前述の方法で PC を行なうに, magnoflorine chloride の R_f 0.50 と異なる R_f 0.61 および 0.34 の 2 個スポットを認めた。またこの塩基の chloride 水溶液に KI 末を加え iodide とする時黄褐色油状物を得。種々試みるも結晶化せず。したがって本生薬には magnoflorine は存在しないものと認められるが他の 2 種の水溶性第四級塩基を含有するものと思われる。

β-Sitosterol の単離 生薬の MeOH エキスを 3% HCl で抽出して塩基性を除いた残留物を Et₂O で温浸。Et₂O 溶液を 3% K₂CO₃ で処理して酸性部を除き, Al₂O₃ 柱 (1.5×7 cm) で Et₂O を展開溶媒としてクロマトグラフィーを行ない無色針状結晶を得。これを再び Al₂O₃ 柱 (1.2×7 cm) により同様にクロマトグラフィーを行ない溶出部を EtOH 再結。mp 136~137° の無色針状結晶 130 mg を得。Liebermann-Burchard 反応陽性。[α]_D²⁵: -44.2° (c=0.998, CHCl₃) C₂₉H₅₀O 計算値 C 83.99, H 12.15, 実験値 C 83.53, H 12.17。Ac₂O とピリジンでアセチル化。MeOH より再結。無色針状結晶 mp 132°. β-sitosteryl acetate C₃₁H₅₂O₂ 計算値 C 81.52, H 11.48, 実験値 C 81.25, H 11.26。なお両者の IR スペクトルは nujol mull にて β-sitosterol ならびに β-sitosteryl acetate のそれにそれぞれ一致。

酸性部の検索 中酸性部の Et₂O 溶液から酸性部を 3% K₂CO₃ で抽出し, このアルカリ性水溶液を Et₂O で洗浄し一旦濾過, HCl 酸性とし Et₂O 抽出。Et₂O 溶液を水洗。5% NaOH で抽出。赤褐色のアルカリ性水溶液を得。再び HCl 酸性とし Et₂O 抽出。無水 MgSO₄ で乾燥。溶媒を留去。褐色油状物少量を得たが種々試みるも結晶化せず。

京都大学医学部薬学科

*1 融点はすべて未補正。