溶液は 0.5N NaOH 液, EtOH 溶液は EtOH 性 N KOH 液で, それぞれ pH 10 とした.

蛍光エネルギー相対強度の経時変化 10 γ /cc アルカリ性 EtOH 溶液について検討した経時変化は, 蛍光光度計付属の測定用試験管のため 2~3% の誤差を生じたが, 事実上はほとんど変化ないものと認められる. しかしアルカリ液添加後, 相当時間放置したものには変化が見られる.

Table II.

放置時間	アルカリ添加	蛍光強度 (%)
溶解直後	測定時	61.0
5 時間 (暗室)	"	59.5
5 " (室内)	"	62.0
5 " "	5 時間後	36.0
1 " (室内)	1 "	60.5
1 " "	測定時	61.5

pH と蛍光強度 pH メーターは東亜電波製 HM-5 型で, EtOH 性 0.1N KOH で pH を変化させて測定し各点とも pH 値は 3 分後に測定した.

濃度と蛍光エネルギー相対強度 1 cc 中, それぞれ 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 γ の Warfarin を含有する EtOH 溶液を作成し, KOH 液でアルカリ性 (pH 一定) とし, 蛍光光度計により, その蛍光相対強度を数回測定し, 濃度 (γ /cc) と蛍光相対強度の間に直線関係の成立することを確認した.

国立衛生試験所

UDC 547.94 : 582.675.1

224. 藤田栄一, 富松利明: アキカラマツ *Thalictrum Thunbergii* DC. のアルカロイド
研究 (第3報*) タカトグサ第四級塩基 Takatonine の構造

Ei-ichi Fujita and Toshiaki Tomimatsu: Studies on the Alkaloids of
Thalictrum Thunbergii DC. III. On the Structure of Takatonine,
a Quaternary Base of "Takato-gusa".

(Pharmaceutical Faculty, University of Tokushima**)

Commercial crude drug, 'Takato-gusa', the dried leaves and stems of *Thalictrum minus* from Nagano Prefecture was examined and a new quaternary base, takatonine, was isolated in a good yield as its iodide (I). Reduction of takatonine iodide with zinc dust and acetic acid afforded 1,2,3,4-tetrahydrotakatonine (II), which was oxidized with potassium permanganate and gave anisic acid (IV). Hofmann degradation of 1,2,3,4-tetrahydrotakatonine methiodide (V) and permanganate oxidation of the resultant methine base afforded anisic acid (IV) and an amino acid (VII). The second Hofmann degradation of this amino acid and subsequent permanganate oxidation of its product afforded 3,4,5-trimethoxyphthalic anhydride (X). Comparison of infrared spectra and Rf values in paper chromatography showed tetrahydrotakatonine to be identical with the synthesized *dl*-O-methylcorpaverine (*dl*-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6,7,8-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline) (II). Ultraviolet spectrum of takatonine iodide was very similar to that of papaverine iodide but entirely different from that of 1,2-dehydrolaudanosine iodide, from which it was certain that takatonine molecule contained a true isoquinoline ring. Thus, the structure formula (I) was proposed for takatonine iodide.

(Received February 12, 1959)

先に著者等はキンポウゲ科 (Ranunculaceae) 植物アキカラマツ *Thalictrum Thunbergii* DC. (*Thalictrum*

* 本報告は著者等の一人富松が文部省内地研究員として京大医学部薬学科に派遣中, 富田教授指導のもとに行なった研究である. 第2報: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 6, 107(1958).

** Sho-machi, Tokushima.

minus L. var. *hypoleucum*) の第四級塩基について検索の結果, 根部, 葉茎部共に *magnoflorine* の存在を確認し報告したが^{1,2)}, 今回 *Thalictrum minus*^{*1} の乾燥葉茎部を主原料とし長野地方において, タカトグサと称して民間薬に使用されている市販生薬を入手し^{*2}, その第四級塩基について検索の結果新知見を得たので報告する.

すなわち実験の部記載の分別処理法により, 水溶性第四級塩基を *iodide* として結晶状に単離した. 本物質は mp 192~193° の黄色小葉状結晶で, 文献未記載の一新塩基であり, 分析の結果その組成は $C_{21}H_{24}O_4NI$ に相当し, OCH_3 基 4 個, NCH_3 基 1 個を検出する. またこのものは光学的不活性体で, 紫外外部吸収スペクトルは *papaverine methiodide* のそれに類似する. (Fig. 1 A および B). 著者等は本塩基がタカトグサ (地方名) より単離された新塩基なるに鑑み *takatonine* と命名した.

さて *takatonine* の構造を明らかにするため, 先ず *iodide* の亜鉛末および酢酸による還元を実施したところ, エーテル可溶性の非フェノール性第三級塩基に誘導することができ, その塩酸塩, ブロム水素酸塩, およびピクラートを結晶状に捕捉した. すなわち塩酸塩は mp 186~187° の無色針状結晶で, その分析結果は $C_{21}H_{27}O_4N \cdot HCl$ に一致し, OCH_3 基 4 個を検出し, 光学的不活性である. また紫外外部吸収スペクトルは Fig. 2 D に示すように 280 mμ に吸収の極大 ($\log \epsilon = 3.57$) を有し *benzyltetrahydroisoquinoline* 型塩基を思わせる曲線である. またブロム水素酸塩は mp 184~185° を示す無色針状結晶で $C_{21}H_{27}O_4N \cdot HBr$ に相当し, 同じく OCH_3 基 4 個, NCH_3 基 1 個を検出する. またピクラートは mp 141.5~143° の黄色骰子状結晶で, その組成は $C_{21}H_{27}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$ に一致する. 以上により *takatonine* は非フェノール性第四級塩基であり, その分子中に容易に還元される不飽和二重結合を有することは明白であり, したがって示性式はつぎの如く書き表わすことが出来る.

ついで著者等は本塩基の骨格を究明するために, その分解反応を行なつた. すなわち上記還元によつて得た *hydrotakatonine* を室温において過マンガン酸カリで酸化し酸性物質として mp 180~181° を示す一種の酸を好収量で捕捉した. 本物質はその分析結果, $C_8H_8O_3$ に一致しこれを *anisic acid* (IV) (mp 180~182°) の標本と比較の結果同一物質であることを確認した. 一方中性物質として淡橙色粘稠油状物を捕捉したが結晶化困難で, さらにこれを過マンガン酸カリで酸化したが酸性物質は殆んど得られず微量のため精査することは困難であつた. すなわち以上の実験結果から考察するに, 酸化生成体として *anisic acid* のみを好収量で得てフタル酸系統の酸化成績体を全く得られなかつた事実から *takatonine* が *protoberberine* 型ではなく *benzylisoquinoline* 型塩基に属するものとの推定はさらに強力となるに至つた.

そこでさらに常法により *methine base* の過マンガン酸カリ酸化を実施したところ, つぎの如き結果を得た. すなわち *hydrotakatonine* の *methiodide* (V), mp 180~181°, $C_{21}H_{27}O_4N \cdot CH_3I$ の無色針状結晶を苛性カリ液と煮沸することにより第一段の *Hofmann* 分解を行ない, *methyl methine* (VI) に誘導した. その遊離塩基は結晶化困難なるも, そのブロム水素酸塩は mp 166~167° の無色針状結晶で, その分析値は $C_{22}H_{29}O_4N \cdot HBr$ に一致し光学的不活性である (紫外外部吸収スペクトルは Fig. 2 E). この *methyl methine* (VI) を *coclanoline*³⁾ あるいは *homoarmepavine*⁴⁾ 等の例にならい低温で過マンガン酸カリ酸化を行なつて酸性物質とアミノ酸に誘導した. 酸性物質は mp 180~181° の無色針状結晶で, その組成は $C_8H_8O_3$ に一致し, 本品を *anisic acid* (IV) と比較の結果同一物質であることを確認. 一方アミノ酸部分は直ちにジメチル硫酸で処理しメトスルファート (VIII) とした後, 第二段 *Hofmann* 分解を行ない, ここに生成する *vinyl-carboxylic acid* (IX) は淡橙色針状結晶で, mp 70~75° を示すがさらに再結精製せずそのまま過マンガン酸カリ酸化して酸性物質を捕捉し減圧昇華により精製し, mp 143~145° の無色針状結晶に誘導した. 本物質は 3,4,5-trimethoxyphthalic anhydride (X) (mp 147°) と混融するも融点降下を認めず, 赤外吸収スペクトルをクロロホルム溶液において比較の結果同一物質であることを確認した.

1) 藤田, 富松: *Pharm. Bull.* (Tokyo) **4**, 489(1956).

2) 藤田, 富松: *Ibid.* **6**, 107(1958).

3) 楠田: *Ibid.* **1**, 189(1953).

4) 富田, 菊池: 本誌 **77**, 998(1957).

*1) タカトグサに対して *Thalictrum minus* に属するアキカラマツあるいはオオカラマツであるという説があるが今後究明する予定である.

*2) 刈米博士の御紹介によるもので, ここに記して謝意を表する.

Ultraviolet Absorption Spectra

Fig. 1.

- A : Takatonine iodide (in MeOH)
 B : Papaverine methiodide (in EtOH)
 C : 1,2-Dehydrolaudanosine iodide (in EtOH)

Fig. 2.

- D : 1,2,3,4-Tetrahydrotakatonine hydrochloride (in EtOH)
 E : 1,2,3,4-Tetrahydrotakatonine methyl methine hydrobromide (in EtOH)

一方 Manske⁵⁾ は *Corydalis aurea* より *corpaverine* を単離しその構造について究明の結果 (XI) 式を提出している。しかしそのフェノール性 OH 基の位置に関しては 5 位あるいは 8 位のいずれに存在するかは積極的な証明を欠いているが、天然 *trialkoxoisoquinoline* における *alkoxyl* 基がすべて 6,7,8 位に存在することと, *protoberberine* との *biogenesis* の見地より 8 位にあるとすることが最も至当であるとしている。またその後これとは全く別個の立場から富田, 奥井⁶⁾ は *dl*-O-methylcorpaverine (II) を合成し報告している。今回上記合成 *dl*-O-methylcorpaverine (II) と *hydrotakatonine* について赤外部吸収スペクトル (クロロホルム溶液), ならびにペーパークロマトグラフィーによる Rf 値比較の結果同一物質であることを確認し, ここに *hydrotakatonine* は *dl*-O-methylcorpaverine (II) すなわち 1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6,7,8-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline にほかならないことを証明することが出来た。

さて最後に未解決の問題は *takatonine* における *isoquinoline* 核が真正の *isoquinoline* か, 3,4-dihydroisoquinoline に属するかにあるが, その紫外外部吸収スペクトルより, 例えば Fig. 1 に示す如く *papaverine methiodide* のそれに極めて類似し, 1,2-dehydrolaudanosine iodide のそれ^{*3} とは相違していること, また *takatonine iodide* の赤外部吸収スペクトルにおいて 3,4-dihydroisoquinoline 核における C=N 結合による吸収が現われていないことより *takatonine* が 1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6,7,8-trimethoxyisoquinoline であり (I) 式で示されるべき構造を有することは明白である。

従来 *benzylisoquinoline* 型塩基において真正 *isoquinoline* 型に属するものに *papaverine* 一種のみが存在していたが, 今回初めて第四級塩基として新しい型式を *takatonine* (I) において証明し得たこと, また *corpaverine* (XI) につづいて 8 位に置換基を有する *benzylisoquinoline* 型塩基が発見されたことは *biogenesis* の見地より誠に興味ある事実である。また徳島産アキカラマツの葉茎部は *magnoflorine* のみを少量含有しており, 本生薬にも当然 *magnoflorine* の存在を予想したのであるが予期に反し, *takatonine* 一種のみを, しかも多量に含有していることを確認した。この含有成分の相違が何に起因するものか植物学的見地よりも興味深いものがある。本塩基の薬理作用, 本生薬の第三級塩基についての報告は後報にゆずる。

終りに臨み終始御懇篤なる御指導を賜った京大富田真雄教授に謹んで感謝の意を表する。また植物分類学上の御教示を頂いた京大木村教授, 同理学部村田 源氏, IR スペクトル測定の方をとりられた塩野義製薬株式会社成定昌幸氏に厚く御礼申し上げる。なお本研究の研究費の一部は文部省科学研究費により支弁したものでありここに記して謝意を表する。また元素分析は京大微量分析センター穂積博士ならびにその協力者によって施行されたものであり, ここに記して謝意を表する。

実 験 の 部^{*4}

塩基の抽出および単離 長野県松本市マヌ薬局より入手したタカトグサ (細切乾燥葉茎部) 9.57 kg を MeOH で 3 回温浸, ついで減圧で溶媒を留去してエキスとする。ついでこれを 5% AcOH にて 60° で温浸, 攪拌, 冷後濾過し母液は Et₂O 抽出して Et₂O 可溶部を除く。ついで AcOH 酸性水溶液は NH₄OH アルカリ性とし, ここに析出する塩基を Et₂O で数回抽出 (第三級塩基)。Et₂O 抽出後の NH₄OH アルカリ性母液は dil HCl 酸性とし, NH₄-reineckate の水溶液を加えここに生成する沈殿を濾取, 風乾後 Me₂CO に溶解し不溶性の樹脂状物質を除き, Ag₂SO₄ 水溶液を加え分解後 BaCl₂ で chloride とし 60° で減圧下に濃縮, この濃厚水溶液に KI 水溶液を加え, 生成する樹脂状物質を MeOH より再結, 黄色小葉状晶, mp 192~193°. 収量 1.55 g. $[\alpha]_{5461}^{25}$: $\pm 0^\circ$ (c=2.194, l=1 dm, MeOH)^{*5}. C₂₁H₂₄O₄NI (*takatonine iodide* (I)) 計算値 C 52.40, H 5.03, N 2.91, OCH₃ 25.79, NCH₃ 3.10, 実験値 C 52.51, 52.50, H 5.21, 5.22, N 3.37, OCH₃ 26.57, NCH₃ 3.26. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 220, 265, 315~320 m μ (log ϵ 4.54, 4.54, 3.75), $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ 242, 296 m μ (log ϵ 4.31, 3.71) (Fig. 1 A). chloride: MeOH·AcOEt より無色絹糸状晶, 吸湿性のため単離困難。picrate, styphnate いずれも結晶化困難。

Takatonine iodide (I) の還元 *takatonine iodide* 1.51 g を 50% AcOH 60 cc に溶解し, Zn 末 3 g を加え水浴上 10 時間加熱。反応終了後 Zn 末を濾別, 母液は NaOH アルカリ性にて Et₂O 抽出, 水洗, 無水 K₂CO₃ 乾燥後 Et₂O を留去するに淡橙色粘稠油状残渣 1.2 g を得。このものは結晶化困難。hydrochloride:

5) R.H.F. Manske: J. Am. Chem. Soc. **67**, 95(1945); **74**, 2864(1952).

6) 富田, 奥井: 本誌 **76**, 632(1956).

^{*3} *papaverine methiodide*, 1,2-dehydrolaudanosine iodide の UV は富田, 渡辺(恭)による。(未発表)

^{*4} 融点はすべて未補正。

^{*5} 本旋光度は日本新薬株式会社小泉氏によつて, ルドルフの光電分光偏光計により測定されたものであり, ここに記して謝意を表する。なおこの iodide は紫外線下 (5461 Å) において不安定であり変化する。

EtOH・石油エーテルより無色針状晶, mp 186~187°, $[\alpha]_D^{25} : \pm 0^\circ$ ($c=0.356$, $l=0.5$ dm, MeOH). $C_{21}H_{27}O_4N \cdot HCl$ (1,2,3,4-tetrahydrotakatonine (II) hydrochloride) 計算値 C 64.03, H 7.16, OCH_3 31.51, 実験値 C 64.16, H 7.11, OCH_3 30.78. UV λ_{max}^{EtOH} 280 m μ ($\log \epsilon$ 3.57), λ_{min}^{EtOH} 255 m μ ($\log \epsilon$ 3.18) (Fig. 2 D). hydrobromide: EtOH・石油エーテルより無色針状晶, mp 184~185°. $C_{21}H_{27}O_4N \cdot HBr$ 計算値 C 57.65, H 6.44, OCH_3 28.32, NCH_3 3.43, 実験値 C 57.97, H 6.41, OCH_3 28.00, NCH_3 3.40. picrate: $Me_2CO \cdot Et_2O$ より黄色駝子状晶, mp 141.5~143*⁶. $C_{21}H_{27}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$ 計算値 C 55.28, H 5.15, 実験値 C 55.52, H 5.16. free base および picrate を合成 *dl*-O-methylcorpaverine (II) のそれと IR スペクトル ($CHCl_3$ 溶液および Me_2CO) 比較して同一物なることを確認. とともに free base の R_f 0.75*⁷ にて一致.

1,2,3,4-Tetrahydrotakatonine (II) の $KMnO_4$ 酸化 tetrahydrotakatonine hydrochloride 0.5 g を 30 cc の水に溶解し, 室温 (20°) で激しく攪拌しつつ 2% $KMnO_4$ 水溶液 60 cc を 6.5 時間を要し滴下, ついで水浴 70~80° で 1 時間加熱攪拌を続けさらに 2% $KMnO_4$ 45 cc を追加. 冷後 SO_2 ガスを通じ褐石を溶解し $AcOEt$ で抽出, 抽出液は 5% Na_2CO_3 で酸性物質を転溶後 dil HCl にて弱酸性にし, 再び $AcOEt$ で抽出, 無水 Na_2SO_4 で乾燥後濃縮すると無色針状晶析出, mp 174° (sint 168°) 0.17 g を得, これを EtOH・石油エーテルより再結, mp 180~181°, さらにこれを減圧昇華, 0.25 mm Hg, 浴温 150~160° の昇華物, mp 180~181° を得. $C_8H_5O_3$ 計算値 C 63.15, H 5.30, 実験値 C 63.44, H 5.34. 本物質を合成 anisic acid (IV) の標本 (mp 180~182°) と混融, 融点降下示さず同一物と確認. なお試みに *m*-hemipic anhydride の標本 (mp 172~178°) と混融すれば mp 145~156°, *O*-hemipic anhydride (mp 166~168°) とは mp 142~157°, veratric acid (mp 177~178°) とは mp 145~147° を示し明らかに融点降下する. 一方 5% Na_2CO_3 で酸性物質を除いた $AcOEt$ 液は無水 Na_2SO_4 で乾燥後留去するに淡橙色粘稠油状物 0.15 g を得. これを減圧昇華 (0.25 mm Hg, 浴温 250°) したが昇華物は得られなかった. またこれを Me_2CO にとかし温時 $KMnO_4$ 酸化を行なつたが樹脂状物を得るのみで結晶性の物質は得られなかった.

1,2,3,4-Tetrahydrotakatonine methiodide (V) の Hofmann 分解 tetrahydrotakatonine (II) 0.6 g を少量の MeOH にとかし MeI 3 cc を加え, 水浴上 3 時間軽く加熱, 反応後過剰の MeI, MeOH を留去し放置すると淡橙色針状晶析出. MeOH より再結. mp 180~181° の無色針状晶 0.75 g を得. $C_{21}H_{27}O_4N \cdot CH_3I$ (1,2,3,4-tetrahydrotakatonine methiodide (V)) 計算値 C 52.91, H 6.06, 実験値 C 52.67, H 6.31. 本 methiodide 0.73 g に KOH 9 g と水 38 cc を加え水浴上 2.5 時間加熱. 冷後 Et_2O 抽出, 母液は再び 2.5 時間加熱, 同じく Et_2O 抽出. Et_2O 抽出液を合して 5% HCl に塩基を転溶, この酸性液を NaOH アルカリ性にして Et_2O 抽出, 無水 K_2CO_3 乾燥後留去, 淡橙色粘稠油状の methyl methine (VI) 0.45 g を得. 本品は結晶化困難. hydrobromide: MeOH より再結, mp 166~167° の無色針状晶. $C_{22}H_{29}O_4N \cdot HBr$ 計算値 C 58.41, H 6.69, 実験値 C 58.54, H 6.73. $[\alpha]_D^{25} : \pm 0^\circ$ ($c=0.271$, $l=0.5$ dm, MeOH). UV λ_{max}^{EtOH} 320 m μ ($\log \epsilon$ 4.38), λ_{min}^{EtOH} 258 m μ ($\log \epsilon$ 3.70) (Fig. 2 E).

1,2,3,4-Tetrahydrotakatonine methylmethine (VI) の $KMnO_4$ 酸化 上記 methyl methine (VI) 0.41 g を Me_2CO 15 cc にとかし水 15 cc, 0.5% H_2SO_4 12 cc を加えよく攪拌しつつ 0~1° で 3% $KMnO_4$ 水溶液 22 cc を 2 時間を要し滴下, 後 30 分間攪拌を続ける. 反応後常法により SO_2 処理後 Et_2O 抽出, mp 180~181° の無色針状晶 0.13 g を得. 本物質を合成 anisic acid (IV) と混融して融点降下を認めず同一物と確認. $C_8H_5O_3$ 計算値 C 63.15, H 5.30, 実験値 C 63.15, H 5.29. 一方 Et_2O 抽出母液は Na_2CO_3 でアルカリ性とし析出する $MnCO_3$ を濾去, 濾液を減圧下 65 cc に濃縮. これに Me_2SO_4 8 cc を加え, 1 時間よく振盪後, 過剰の Me_2SO_4 を Et_2O で除去. この溶液に KOH 15 g を加え水浴上 3 時間煮沸後水で希釈し HCl 酸性とし $CHCl_3$ で抽出, 水洗, 無水 Na_2SO_4 乾燥後 $CHCl_3$ を留去, 淡橙色針状晶の vinylbenzoic acid (IX) mp 70~75° (粗製品) 0.09 g を得. 再結精製せずただちに下記の反応に使用.

Vinylbenzoic acid (IX) の $KMnO_4$ 酸化 上記粗結晶 0.09 g を Me_2CO 10 cc にとかし室温 (15°) でよく攪拌しつつ 2% $KMnO_4$ 水溶液 3 cc を 2 時間を要し滴下酸化し, 反応終了後常法通り SO_2 にて褐石を溶解後, $AcOEt$ で抽出. 抽出液を 5% Na_2CO_3 で抽出, 酸を転溶後再び dil HCl 酸性として $AcOEt$ 抽出, 無水 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去し淡橙色粘稠油状残渣を得. これを放置するに微細針状晶析出. 減圧昇華 (0.25 mm Hg, 浴温 200°). 昇華物を集め Me_2CO より再結. 無色針状晶, mp 143~145° を得. 本品を 3,4,5-trimethoxyphthalic acid より同じく減圧昇華, 再結により製した 3,4,5-trimethoxyphthalic anhydride (X), mp 147° と混融の結果, 融点降下を認めず, IR スペクトル ($CHCl_3$) の比較により同一物と確認.

徳島大学薬学部

*⁶ *dl*-O-methylcorpaverine picrate に対し富田, 奥井 (本誌 76, 633(1956)) は mp 80° (sint 74°) を記載しているが, 今回同標本を精査の結果なお不純品であることが認められた. 本 picrate の融点は mp 141.5~143° と訂正する.

*⁷ $BuOH \cdot AcOH \cdot H_2O$ (63 : 10 : 27) を振盪後 2 日放置して上層を使用. 上昇法, Dragendorff reagent.