える。

分離操作 試料約 30~40 mg を CHCl_3 少量に溶かし、カラムの上端に添加、管の内壁を CHCl_3 少量で数回洗う。移動相は初め CHCl_3 100 cc ついで NH_3 飽和 CHCl_3 を用い 2 cc/min の速度で溶離。溶離液は最初の 40 cc を捨て、つぎの溶離液 120 cc (コデインまたはヒドロコデイン) およびこれに続く溶離液 150 cc (エフェドリンまたはメチルエフェドリン) を集める。操作中外筒管に $20 \pm 1^\circ$ の水を通しカラムを恒温に保つ。

滴 定 各溶離液をビーカーに移し、コデインまたはヒドロコデインはそのまま水浴上で蒸発乾固。エフェドリンまたはメチルエフェドリンは水浴上で注意して加温濃縮し、完全に NH_3 ガスを除去 (リトマス紙で確認) した後、conc HCl 2~3 滴を加え、つづいて水浴上で蒸発乾固する。各残留物はいずれも約 80° で 15 min 乾燥後 AcOH に溶かし、コデイン、ヒドロコデインはそのまま、エフェドリン、メチルエフェドリンには $(\text{AcO})_2\text{Hg}$ 液適量を加え、0.01N HClO_4 で滴定 (指示薬: クリスタルバイオレット試液)。

$$\begin{aligned} 0.01N \text{ HClO}_4 \text{ 1 cc} &= 2.994 \text{ mg コデイン (C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N)} \\ &= 3.014 \text{ mg ヒドロコデイン (C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N)} \\ &= 1.652 \text{ mg エフェドリン (C}_{10}\text{H}_{15}\text{ON)} \\ &= 1.793 \text{ mg メチルエフェドリン (C}_{11}\text{H}_{17}\text{ON)} \end{aligned}$$

終わりに本研究に当たり、御指導を賜わった京都大学 宇野教授、御激励いただいた 加藤支店長、檜山工場長に感謝します。

大日本製薬株式会社大阪工場

UDC 547.94 : 582.675.4

153. 橘川郁男: 防已科植物アルカロイド研究 (第 181 報^{*1}) *dl*-Magnoflorine の Paper Chromatography による光学的分割

Ikuo Kikkawa: Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants. CLXXXI.
Optical Resolution of *dl*-Magnoflorine by Paper Chromatography.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.^{*2})

Tomita and Kikkawa^{1,2)} some time ago synthesized *d*-magnoflorine, a phenolic aporphine-type quaternary base contained in Menispermaceae plants and allied species, and *d*-laurifoline, a similar base contained in *Cocculus laurifolius* DC., both as racemic bases, the former as an iodide (I) and the latter as a chloride (II). The racemic bases of (I) and (II) produced two spots with different R_f values on paper chromatogram, one of which was in agreement with the spot of natural dextrorotatory base. It was assumed from these evidences that optical resolution of the racemic compound had occurred during paper chromatography.

In the present series of work, a large quantity of the synthesized racemic compounds of the two bases were submitted to chromatography. The separated two spots were each extracted and the two were isolated and identified as dextro- and levo-rotatory magnoflorine iodide (Table I) and laurifoline chloride (Table II). This has given experimental evidence that the two racemic compounds underwent optical resolution by paper chromatography.

(Received September 1, 1960)

さきに富田、橘川¹⁾は防已科植物をはじめこれと近縁な科の植物に広範囲にわたり含有される aporphine 型第4級塩基 magnoflorine の *dl* 体の iodide (I) を合成した。そしてこれを天然 *d*-magnoflorine iodide と赤外部吸収スペクトルによる同定を試みたが、両物質ともにクロロホルム等の溶媒に不溶であるため Nujol によって測定した。その結果は Fig. 1 に示すように異った吸収を示しているため両者の同一性を確証し得ず、したが

^{*1} 本研究は富田真雄: 防已科植物アルカロイド研究 (M. Tomita: Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants) の一部である。第 180 報; 富田、高野: 本誌 81, (1961)。

^{*2} Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

1) 富田、橘川: 本誌 77, 195(1957)。

つて paper chromatography (PPC) を行なつたところ天然 *d*-magnoflorine iodide は Dragendorff 試薬によつて 1 個の spot を生ずるのみであるが *dl*-magnoflorine iodide (I) の場合には 2 個の spot を生じ、それぞれの spot の大きさおよび濃さは殆んど同じであり、かつそのうちの一つの spot は *d* 体のそれに全く一致している。またこれと全く同じ現象が富田、橘川²⁾ により同じく防已科植物コウシウヤク *Cocculus laurifolius* DC. の第 4 級塩基 laurifoline の *dl* 体 chloride (II) の PPC の場合においても認められた。一方すでに小竹等³⁾ は *dl*-tyrosine, *dl*-tyrosine-3-sulfonic acid 等のアミノ酸についてこれらの *dl* 体が PPC により 2 個の spot に分割されることを認め、これに対して同氏等はラセミ分割が行なわれたものであろうことを指摘している。したがつて *dl*-magnoflorine iodide (I), *dl*-laurifoline chloride (II) の場合も植物塩基の例ははじめてではあるが PPC により *dl* 体が分割されて 2 個所に spot を生じたものであろうことを推定した。その後 Klingmüller 等⁴⁾ の *dl*-tryptophan hydrochloride, *dl*-histidine hydrochloride の場合、さらに Uffellie 等⁵⁾ の *dl*-canadine の場合等の全く同一現象を示す例が追加報告された。しかし上述の例においてはすべて *dl* 体が PPC により *d* 体と *l* 体の spot に分割されたものであろうとの推定だけで、実際に分割された *d* 体、*l* 体の結晶を取り出してそれについての精査の結果の実験的証明はなされていない。

Fig. 1.
Infrared Spectrum of Synthetic *dl*-(I) (a), Natural *d*-(I) (b), Synthetic *d*-(I) (c) and *l*-(I) (d) (Nujol)

2) 富田、橘川：Pharm. Bull. (Japan) **4**, 230(1956).

3) 小竹、目、中村：J. Am. Chem. Soc. **73**, 2973(1951).

4) V. Klingmüller, L. Maier-Sihler：Z. physiol. Chem., Hoppe-Seyler's **308**, 49(1957).

5) O.F. Uffellie, M.M. Nijland：Pharm. Weekb. **93**, 1045(1958) (C. A. **53**, 5593(1959)).

Fig. 2.

今回著者は PPC によるラセミ分割の可能性を検証証明するため *dl*-magnoflorine iodide (I) について実験の部記載のごとく大スケールで PPC を行なつて分割された 2 個の spot (Fig. 2) を処理した結果, *d* 体と *l* 体の antipode に分割された各々の部分を結晶状に捕捉した. これを表示すれば Table I のとおりである.

Table I. Magnoflorine Iodide (I)

	Synthetic			Natural <i>d</i> -(I)
	<i>dl</i> -(I)	<i>d</i> -(I)	<i>l</i> -(I)	
m.p. (°C) (decomp.)	243	262	262	262
$[\alpha]_D$ (MeOH)	$\pm 0^\circ$	$+171^\circ$	-161°	$+185^\circ$
Rf	0.51, 0.59	0.51	0.59	0.51

このうち *d* 体は天然 *d*-magnoflorine iodide と物理化学的性質が全く一致することを認めた. また *d* 体と合成 *l* 体の紫外外部吸収スペクトルは同一, また合成 *d* 体の赤外部吸収スペクトル (Nujol) (Fig. 1) も天然 *d*-magnoflorine iodide と全く一致している. したがって今回 PPC により合成 *dl*-magnoflorine iodide (I) のラセミ分割が行なわれる事実を実験的に証明し, かつ天然 *d*-magnoflorine iodide が (I) 式を以て表示されることをここに積極的に確認証明することができた.

さらに *dl*-laurifoline chloride (II) について同様な方法により PPC を行なつたところ Table II に示す分割された 2 種の結晶を捕捉した.

Table II. Laurifoline chloride (II)

	Synthetic			Natural <i>d</i> -(II)
	<i>dl</i> -(II)	<i>d</i> -(II)	<i>l</i> -(II)	
m.p. (°C) (decomp.)	247	253	253	253
$[\alpha]_D$ (H ₂ O)	$\pm 0^\circ$	$+18^\circ$	-21°	$+34^\circ$ a)
Rf	0.39, 0.47	0.39	0.47	0.39

a) $+26^\circ$ (富田, 楠田: Pharm. Bull. (Japan) 1, 1(1953)).

Table II において分割された laurifoline chloride の *d* 体, *l* 体の比旋光度が天然 *d* 体と比較して少し小さいが, これは実際に PPC により分割後濾紙を切断する時検体量の関係から濾紙の中間部分を充分切断除去しなかつたため, *d* 体と *l* 体との分離が多少不充分であつたためと思われる. また合成 *d* 体と合成 *l* 体は天然 *d*-laurifoline chloride と紫外外部吸収スペクトルは同一, さらに合成 *d* 体と天然 *d* 体の Nujol による赤外部吸収スペクトルも全く一致している. したがって合成 *dl*-laurifoline chloride (II) も PPC によりラセミ分割が行なわれ, かつ同時に天然 *d*-laurifoline chloride が (II) 式で表示されることがここに実験的に証明されたわけである.

以上の実験結果 *dl*-magnoflorine iodide (I) ならびに *dl*-laurifoline chloride (II) の 2 種の aporphine 型第 4 級塩基について paper chromatography によりラセミ分割が行なわれることが実験的に証明されたが, 最近さらに京大薬学部 富田研究室において北村⁶⁾ は他の合成された *dl*-aporphine 型塩基についても同様な現象を経験している. しかし一般の大多数の aporphine 型ならびに他の系統の *dl*-塩基にはこのような現象は見られない場合が多く, この実験的事実は特に限られた塩基の特異性によるように思われる. この現象の解釈について Uffellie⁵⁾ は使用する濾紙に存在する繊維素の物理化学的な特性により *dl* 体が濾紙に対して異なる吸着能を示しその結果 *dl* 体のラセミ分割が行なわれるものであると推論しているが, 精細に関しては今後の研究に待たなければならない.

6) 北村: 本誌 79, 997(1957).

実験の部^{*3}

***dl*-Magnoflorine iodide (I) のラセミ分割** 底 25×30 cm, 高さ 50 cm のクロマト容器中に上より沓紙 (19×50 cm) 6 枚ずつ等間隔に懸垂し得るような柵を作つて入れておく。東洋沓紙 No. 51 A または Whatman No. 1 (19×50 cm) の下端より 9 cm の箇所に原線を引き、ここに原液 (*dl*-magnoflorine iodide (mp 243° (decomp)) 12 mg を水 0.9 cc に溶解) を塗布。沓紙 1 枚当たり *dl* 体 600 γ づつ用いるようにする。塗布後 20 min 乾燥。沓紙は 1 枚ずつ等間隔に柵に着けてクロマト容器の中に入れ密閉して上昇展開。この際の展開溶媒は BuOH·AcOH·H₂O (5:1:4) の混合溶媒の上層のみを移動層として入れ常に飽和状態に保つ。21~23 hr で 25~30 cm 上昇 (室温 20±5°) 後、沓紙は柵のまま 50~60° の蒸気乾燥器中で 1 hr 風乾。暗室で UV (253.7 mμ) 照射して螢光を発する部分 (Rf 0.51, 0.59) (Fig. 2) を別々に切断。切断された沓紙片は集めてそれぞれ MeOH で温時 6 回抽出。各抽出エキ스는少量の水に溶解し活性炭で脱色後、飽和昇汞水溶液を加えて昇汞塩を析出させて沓過、水洗。昇汞塩は 50% MeOH に溶解し H₂S ガスを導入して析出する HgS を沓去、水洗。沓液、洗液を合わせて濃縮乾固。残留する油状物質は少量の水に溶解し、これに飽和ヨウ化カリウム水溶液を加えてここに析出する結晶を沓別、少量の冷水で洗浄。ここに得られる粗結晶は MeOH·Me₂CO 混液より再結晶。それぞれ mp 262°(decomp) 無色柱晶を得。沓紙 165 枚 (*dl*-magnoflorine iodide 99 mg) より合成 *d* 体 (I) 17.6 mg, 合成 *l* 体 (I) 14.5 mg を得。天然 *d* 体 (I): $[\alpha]_D^{25} + 185 \pm 4^\circ$ (*l*=1, *c*=0.575, MeOH), $[\alpha]_D^{25} + 123 \pm 4^\circ$ (*l*=1, *c*=0.542, MeOH), UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ mμ (ε) 270 (12.075), 309 (6.932)。合成 *d* 体 (I): $[\alpha]_D^{25} + 172 \pm 4^\circ$ (*l*=1, *c*=0.534, MeOH), UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ mμ (ε) 270 (11.610), 309 (6.533)。なお IR (Nujol) は合成 *d* 体 (I) と天然 *d* 体 (I) は全く一致 (Fig. 1)。

***dl*-Laurifoline chloride (II) のラセミ分割** 東洋沓紙 No. 51 A または Whatman No. 1 (19×50 cm) を用いて沓紙 1 枚当たり *dl* 体 1 mg づつ塗布 (*dl*-laurifoline chloride (II) (mp 247°(decomp)) 18 mg を水 0.9 cc に溶解して用う)。BuOH·AcOH·H₂O (4:1:2) の混合溶媒を展開溶媒として前項と同様に操作。展開沓紙は UV (253.7 mμ) 照射して螢光を発する部分 (Rf 0.39, 0.47) を切断。切断した沓紙片は集めてそれぞれ温水で 7 回抽出。抽出エキ스는 MeOH·Me₂CO 混液より繰り返えして再結晶。それぞれ mp 253°(decomp) の無色短柱晶を得。沓紙 95 枚 (合成 *dl*-laurifoline chloride 95 mg) より合成 *d* 体 (II) 9.7 mg, 合成 *l* 体 (II) 8.7 mg を得。天然 *d* 体 (II): $[\alpha]_D^{25} + 34 \pm 3^\circ$ (*l*=1, *c*=0.647, H₂O), UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ mμ (ε) 282 (11.978), 308 (15.323)。合成 *d* 体 (II): $[\alpha]_D^{25} + 18 \pm 3^\circ$ (*l*=1, *c*=0.788, H₂O), UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ mμ (ε) 282 (11.900), 308 (15.180)。合成 *l* 体 (II): $[\alpha]_D^{25} - 22 \pm 3^\circ$ (*l*=1, *c*=0.723, H₂O), UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ mμ (ε) 282 (11.485), 308 (14.580)。なお IR (Nujol) は合成 *d* 体 (II) と天然 *d* 体 (II) は全く一致。

終わりに臨み本研究は京都大学薬学部 富田教授の御指導により実施したものであり、ここに厚く御礼申し上げます。なお本研究の便を賜つた当研究所長 武田健一博士、並びに赤外部および紫外部吸収スペクトル、旋光度測定の方をとりられた 田中、高順賀、岩田の諸氏に併せて感謝の意を表します。

塩野義製薬株式会社研究所

^{*3} 融点は Kofler Block Monoscopy IV 型 (Haus Bock Co., Ltd.), 旋光度は Rudolph polarimeter, 紫外部吸収は日立 Recording Spectrophotometer EPS II 型, 赤外部吸収は光研 DS-301 型によりそれぞれ測定。