として Et_2O 抽出, フロログルチンなどを除く. 酸性溶液は 20% NaOH でアルカリ性とした後, Et_2O 300 cc で抽出, 乾燥後 Et_2O を留去すると褐色油状物質が残る. $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ より結晶化し, MeOH より再結晶すると mp 136~137° の白色結晶 30 mg を得る. これは *dl*-thalictricavine より導いた *dl*-corydaline と混融の結果, 融点降下を示さず. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd. C 71.52, H 7.37, N 3.79. Found C 71.30, H 7.40, N 4.07.

神戸女子薬科大学

UDC 547.94 : 582.682 : 615.783.1

133. 谷 千秋, 高尾 檣雄: ケン科植物アルカロイドの研究 (第5報^{*1})

タケニグサのアルカロイド

Chiaki Tani and Narao Takao: Studies on the Alkaloids of Fumariaceae Plants. V. Alkaloids of *Bocconia cordata* (*Macleya cordata*).

(The Kobe Women's College of Pharmacy^{*2})

As the tertiary bases of *Bocconia cordata* (*Maclea cordata*), protopine and α -allocryptopine have been isolated and identified but no quaternary base has been isolated, although its presence had been presumed. For the purpose of isolating a quaternary base, extraction of the plant was carried out and chelerythrine and sanguinarine were isolated and identified, and oxysanguinarine was obtained. Three kinds of bases (A, B, and C), which had never been found from this plant, were also obtained.

(Received June 8, 1961)

タケニグサ *Bocconia cordata* (*Macleya cordata*) のアルカロイドに関しては Table I のように多数の人々によって研究され, 三級塩基として protopine および α -allocryptopine は単離証明されているが四級塩基についてはその存在が推定されている程度でいずれも純粋単離がなされていない。

Table I.

Eijkman ¹⁾	protopine
Hopfgartner ²⁾	α -allocryptopine (= β -homochelidonine)
Murill, Schlotterbeck ³⁾	protopine, α -allocryptopine, mp 203° base
渡辺 ⁴⁾	protopine, α -allocryptopine
桃谷 ⁵⁾	protopine, α -allocryptopine

一方 Henry,⁶⁾ Manske⁷⁾ はいずれも四級塩基の sanguinarine の存在に関して疑問の意を表わしている。そこで著者等は研究の主眼を特に四級塩基に置いて本研究を行なった。本研究の原料に供したタケニグサは兵庫県神戸市近郊で, その開花期 7~8 月に採集したものである。

*1 第4報: 本誌 82, 751(1962).

*2 Motoyama-cho, Higashinada-ku, Kobe, Hyogo-ken.

1) J.F. Eijkman: Rec. trav. chim 3, 182(1884).

2) K. Hopfgartner: Monatsh. 19, 198(1893).

3) P. Murill, J.O. Schlotterbeck: Ber. 33, 2806(1900);

4) 渡辺: 本誌 28, 759(1908).

5) 桃谷: 本誌 39, 110(1920).

6) T.A. Henry: "Plant Alkaloids," 169(1949) Churchill, London.

7) R.H.F. Manske, H. Holmes: "The Alkaloids," IV, 255(1954) Academic press, New York.

最初全草約 10 kg を抽出処理し、第二回目には着色著しい地下部のみ、約 100 kg を抽出処理した。その結果全草を抽出、処理の結果常法により三級塩基部と四級塩基部に分け、三級塩基部はアルミナクロマトグラフィーにより mp 207° の protopine, mp 159° の α -allocryptopine および carbinolamine 型となって三級塩基部に出現する benzophenanthridine 型塩基混合物の三者に分離することができた。また四級塩基部をライネッケアルカロイドを経由する方法で処理し、四級塩基クロリドとすると、橙赤色の針状晶 (塩基 A) 約 200 mg を得た。ここに得た四級塩基クロリドは、地下部のみを抽出処理した第二回目の実験では見出されなかったもので、地上部に存在するものと考えられる。この結晶性四級塩基クロリドは Gaebel 反応陽性、またメトキシ基 1 個を有し、N-メチル基を有していない。元素分析値より考えられる分子式は $C_{20}H_{16}O_4NCl \cdot 3H_2O$ に一致する。詳細は今後の研究にまたねばならない。第一回目の処理では benzophenanthridine 型塩基の精査は行なわなかった。

つぎに benzophenanthridine 型塩基の探究を目的とし地下部のエキスを希酢酸で抽出、直ちにシアン化カリウムおよびシアン酸ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性とし、benzophenanthrine 型塩基を Ps-cyanide とする。混在してくる protopine および α -allocryptopine は希酢酸に溶解して分離する。Ps-cyanide は濃塩酸でクロリドとする。

文献によれば benzophenanthridine 型塩基混合物の分離は極めて困難である。たまたまチェコスロヴァキアの Slavík⁸⁾ はケン科植物中の benzophenanthridine 型塩基混合物を酢酸塩とし、塩酸で処理したアルミナ層を流下させる方法で巧みに分離できることを報告した。著者等はこの方法を適用したところ、流出順に無色、赤色、橙色、黄色の四部分に大別することができた。

黄色部分より得られるクロリドの黄色針状結晶はメタノールに溶かし $NaBH_4$ で還元すると mp 165~166° の無色針状結晶となる。本品は文献記載の dihydrochelerythrine の融点とよく一致し、元素分析値もその理論値とよく一致している。これを Manske 氏より送付して戴いた chelerythrine chloride を同様還元して得られる dihydrochelerythrine と混融するも融点の降下は認められず、IR スペクトルも全く一致した。したがってもとの黄色針状結晶は chelerythrine chloride (I) である。

また橙色部分よりはクロリドの橙色針状晶が得られ、同様 $NaBH_4$ で還元すると mp 188~189° の無色骸子状結晶となる。本品は文献記載の dihydrosanguinarine と融点を同じくし、元素分析の結果 $C_{20}H_{15}O_4N$ の理論値とよく一致する。したがってもとの針状結晶は sanguinarine chloride (II) である。ここにおいて現在まで存在が推定されていたに過ぎなかった chelerythrine および sanguinarine を単離、確認することができた。

赤色部分よりはクロリドの赤色針状晶 (塩基 B) が得られ、同様 $NaBH_4$ で還元すると mp 202° の無色骸子状結晶が得られる。本塩基のクロリドおよび還元誘導体の元素分析値はそれぞれ $C_{21}H_{16}O_5NCl$ および $C_{21}H_{17}O_5N$ に一致する。本塩基のクロリドの UV スペクトル (Fig. 1) ならびに還元成績体の UV スペクトル (Fig. 2) より本塩基は benzophenanthridine 型塩基であることが推定され、母核として benzophenanthridine 核 (III) があることは確実と考えられる。本塩基は Gaebel 反応陽性でメチレンジオキシ基を有し、メトキシ基、N-メ

(I)

(II)

(III)

(IV)

(V)

8) S. Slavík: Collection Czechoslov. chem. Commun. 20, 21(1955).

チル基各1個を有し,還元誘導体の IR スペクトルは水酸基の存在を示さず,分子式中の酸素5個はメチレンジオキシ基2個およびメトオキシ基1個によるものと考えられる. 本塩基は文献未記載の新塩基と考えられるが,その構造はクサノオウ *Chelidonium majus* から分離された methoxychelidonine (IV) の脱水素により生ずる塩基に近い構造を持つと推定し得るが,少量のため精査し得なかった.

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra (in MeOH)

— chelerythrine chloride
----- base B chloride

Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra (in CHCl_3)

— dihydrochelerythrine
----- dihydrosanguinarine
- · - · - dihydro-base B
-x-x- base C

Fig. 3.
Ultraviolet Absorption Spectra (in CHCl_3)

— oxysanguinarine
----- oxychelerythrine

無色部分よりは無色の塩酸塩の混合物が得られるが,遊離させてアルミナクロマトグラフィーにかけると mp 223~224° の無色柱状晶 (塩基 C) と mp 360° の無色針状晶が得られる. mp 223° の結晶の UV スペクトルは Fig 2 のように非常に dihydrochelerythrine と類似している. 本塩基は N-メチル基1個,メトオキシ基2個を有し, Gaebel 氏反応陽性でメチレンジオキシ基を有している. 元素分析値は $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{H}_2\text{O}$ に一致する. 本品の IR スペクトルは dihydrochelerythrine のそれとは異なっているが,その本体の詳細に関しては物質少量のため精査し得なかった.

mp 360° の針状結晶は文献記載の oxysanguinarine (V) の融点と一致しており, Gaebel 反応陽性でメトオキシ基を有さない. 元素分析値は $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ すなわち oxysanguinarine の理論値とよく一致している. また chelerythrine を赤血塩で酸化して得られる文献未記載の oxychelerythrine の UV スペクトルを比較してみると Fig. 3 のように類似の吸収を示している. IR スペクトルも 1641 cm^{-1} に吸収を示し,ラクタムの吸収を示している. したがって本品が oxysanguinarine であることは殆んど確定である.

以上のようにタケノグサより推定の域を脱しなかった chelerythrine, sanguinarine を単離確認し, oxysanguinarine を証明し,地上部よりは従来発見されていない塩基 (塩基 A),地下部よりは benzophenanthridine 型の塩基 (塩基 B) および dihydrobenzophenanthridine 型の塩基 (塩基 C) 各1種を分離した.

実験の部

塩基の抽出分離 I) 全草エキスの処理 タケノグサ全草約 10 kg を常法で MeOH エキスとし, ついでこれを 5% AcOH で抽出, 減圧濃縮後 NH_4OH アルカリ性とし, $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{CHCl}_3$ で抽出, NH_4OH アルカリ性母

液は HCl 酸性にして、ライネッケアンモニウムで四級塩基を沈殿させる。

$\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{CHCl}_3$ 層は 5% NaOH で抽出したが三級フェノール性塩基はほとんど認められない。

三級非フェノール塩基部は $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{CHCl}_3$ を留去すれば褐色あめ状物質約 12 g を残す。これをベンゼンに溶解、 Al_2O_3 クロマトグラフィーを行なうとまず mp 207° の protopine (6 g) が、ついで mp $159 \sim 160^\circ$ の α -allo-cryptopine (3 g) が流出してくる。引き続き CHCl_3 で溶出すれば着色性塩を形成する塩基が流出してくる (1.3 g)。

第四級塩基ライネッケイトは常法によりクロリド水溶液として濃縮放置すると橙赤色針状晶が析出してくる。本品は含水 MeOH より再結晶すると mp 260° 付近で分解的に熔融する褐赤色の針状晶 200 mg を得る (塩基 A)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{NCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd. C 56.80, H 5.2, OCH_3 7.3. Found C 56.59, 56.24, H 5.40, 5.35, OCH_3 7.93.

このクロリドを水溶液とし、ピクリン酸ナトリウムを加えて析出する picrate を $\text{MeOH} \cdot \text{Me}_2\text{CO}$ から再結晶すると mp 270° (decomp) の橙赤色骸子状結晶となる。 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ Anal. Calcd. C 55.32, H 3.54. Found C 55.28, H 3.50.

II) 地下部エキスの処理 地下部約 100 kg を MeOH エキスとし、5% AcOH で抽出、これに NaCN または KCN の濃厚液を加えてアルカリ性とする。生じた沈殿を濾別して冷時 5% AcOH で抽出 (protopine, allocryptopine)。

不溶物 (benzophenanthridine 型塩基の Ps-cyanide) を $\text{CHCl}_3 \cdot \text{EtOH}$ に溶かして汙過、汙液に conc HCl を加えて水浴上で 2 hr 加熱、クロリドにした後、 $\text{CHCl}_3 \cdot \text{EtOH}$ を可及的に留去、conc NH_4OH でアルカリ性とした後、 CHCl_3 抽出、 CHCl_3 を乾燥後留去、飴状残渣を残す。これを再び 5% AcOH に溶解、前記の操作を繰り返し benzophenanthridine 型塩基の混合物を得る。

Benzophenanthridine 型塩基の分離 benzophenanthridine 型塩基混合物を、水と振盪して水を飽和したベンゼンに 1% になるように AcOH を加えた溶液に溶かす。これを 5% HCl に一昼夜浸し、 300° で 1 hr 加熱した Al_2O_3 で展開、溶出を行なう。最初水飽和ベンゼンに 1% の割合で AcOH を加えた溶媒で流出を行ない、溶媒を留去すれば無色の針状、骸子状結晶の混合物を得る (無色部分)。次に前記の溶媒に 1% になるよう MeOH を加えて流出を続けると Al_2O_3 層に赤色帯、橙色帯、黄色帯が分離していくのが明瞭に認められる。1~2% MeOH 含有の上記溶媒で赤色部分は流出し、橙色、黄色帯はやや下方に移動する。次に MeOH 含量を 3~5% にして行なうと橙色部分が流下し最後に黄色部分が残る。MeOH 含量を 5~10% にすれば黄色部分を流出する。

黄色部分 (Chelerythrine) 溶媒留去後、残渣に 5% HCl を加えて放置すると黄色針状晶が析出する。これを濾別して乾燥後 MeOH に溶かし、 NaBH_4 の MeOH 溶液 (クロリド 1 g に NaBH_4 0.5 g) を加えて水浴上 1 hr 加熱、溶媒を留去後、5% HCl を加え、次いで NH_4OH アルカリ性として Et_2O で抽出、 Et_2O 層を K_2CO_3 で乾燥後、 Et_2O を留去すれば、殆んど無色の結晶性残渣を得る。本品を $\text{CHCl}_3 \cdot \text{MeOH}$ より再結晶すれば mp $165 \sim 166^\circ$ の無色針状晶を得る。還元の出量は平均 65% である。本品は dihydrochelerythrine の標品と混融するも融点降下を示さない。 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd. C 72.19, H 5.48. Found C 72.00, H 5.39.

橙色部分 (Sanguinarine) 上と同様に処理して得たクロリドの橙色針状晶を MeOH に溶かし、 NaBH_4 で還元、還元成績体を $\text{CHCl}_3 \cdot \text{MeOH}$ から再び結晶すると mp $188 \sim 189^\circ$ の無色骸子状結晶を得る。 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd. C 72.06, H 4.54, N 4.20. Found C 72.05, H 5.53, N 4.26.

赤色部分 (塩基 B) 上と同様に処理してクロリドの赤色針状晶 230 mg を得る。本クロリドは MeOH に可溶、水に難溶。含水 MeOH より再結晶したが明確な融点を示さない。 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{NCl}$ Anal. Calcd. C 63.39, H 4.02, N 3.52. Found C 63.10, H 4.32, N 3.90.

この赤色クロリドを NaBH_4 で還元、前記と同様の方法で処理して得た還元成績体を $\text{CHCl}_3 \cdot \text{MeOH}$ から再結晶すると mp $201 \sim 202^\circ$ の無色骸子状結晶となる。還元出量は 50% である。この dihydro 体は CHCl_3 、 Et_2O に可溶、石油エーテル、MeOH、EtOH に難溶、Gaebel 反応陽性。 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd. C 69.41, H 4.72, N 3.86, OCH_3 8.88, N-CH_3 4.13. Found C 69.42, 69.68, H 4.58, 4.69, N 3.93, OCH_3 9.04, N-CH_3 3.51.

無色部分 (塩基 C および oxysanguinarine) 無色部分は溶媒留去後、残渣に 5% HCl を加えて放置すると無色針状晶および無色骸子状晶の混合物を得た。これを NH_4OH アルカリ性で CHCl_3 で抽出、 CHCl_3 層を K_2CO_3 で乾燥後、溶媒を留去、残渣をベンゼンに溶かし Al_2O_3 クロマトグラフィーを行なう。

塩基 C 最初の流出部より得られた結晶を $\text{CHCl}_3 \cdot \text{MeOH}$ から再結晶すると mp $223 \sim 224^\circ$ の無色柱状晶 380 mg を得る。本品は常法では methiodide を生成せず原料を回収する。Gaebel 反応陽性。 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd. C 68.65, H 5.76, N 3.81, $(\text{OCH}_3)_2$ 16.89, N-CH_3 4.08. Found C 69.15, H 5.92, N 3.76, OCH_3 18.01, N-CH_3 3.41.

Oxysanguinarine 無色部分を更にベンゼンで溶出し、溶出液より白色針状の残渣を得る。本品は Et_2O 、MeOH、EtOH、 Me_2CO に難溶、 $\text{CHCl}_3 \cdot \text{MeOH}$ に可溶より再結晶すると mp 360° の無色針状晶となる。本品は Gaebel 反応陽性、文献記載の oxysanguinarine の融点と同じ融点を示す。 $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd. C 69.16, H 3.77, N 4.03. Found C 69.19, H 3.75, N 3.93.

Oxychelerythrine の生成 chelerythrine chloride 0.2 g を水 40 cc に溶解, 赤血塩 0.8 g, KOH 0.4 g を水 20 cc に溶解した溶液を加えて, 水浴上 3 hr 加熱, 反応終了後ベンゼンで抽出, Na_2SO_4 乾燥後ベンゼンを留去, 残渣をベンゼン・MeOH から再結晶すると mp 197~198° の無色針状晶となる. 得量 60 mg. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd. C 69.41, H 4.72, N 3.86. Found C 69.41, H 4.59, N 3.62.

神戸女子薬科大学

UDC 615.778.25-092.21

134. 宇野豊三,*¹ 上田道広*²: スルファチアゾールの体内変化に関する研究 (第2報*³)
スルファチアゾール内服時の尿中排泄物の分離定量について

Toyozo Uno and Michihiro Ueda: Studies on the Metabolism of Sulfathiazole. II.
Quantitative Separation of Excrements in the Human Urine
After Administration of Sulfathiazole.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University*¹, and College of Pharmacy, University of Toyama*²)

Excretion of sulfathiazole, N^4 -acetylsulfathiazole, sulfathiazole- N^4 -sulfonate, sulfathiazole- N^4 -glucuronide, and sulfathiazole-glucuronic acid conjugates into human urine was separatory determined by paper chromatography by the following method.

Urine obtained after oral administration of sulfathiazole was adjusted to pH 7.6 with *N* sodium hydroxide, 1 ml. of this urine was spotted on a filter paper (Toyo Roshi No. 51, 40×40 cm.) in several portions and developed ascendingly with a solvent system of butanol-methanol 0.1*N* ammonium hydroxide (3:1:1) for 24 hours. The paper was dried in air, portions corresponding to the products were cut out, and eluted descendingly with 0.2*N* sodium carbonate for sulfathiazole and N^4 -acetylsulfathiazole, and with 0.02*N* sodium carbonate for others. Each of these substances was hydrolyzed with hydrochloric acid or sodium hydroxide by the usual process to form sulfathiazole and determined by the Bratton-Marshall method. The content was calculated from a calibration curve prepared before-hand.

The amount excreted 48 hours after oral administration of 1 g. of the sulfa drug was 970.7 mg. calculated as sulfathiazole, including 626 mg. of sulfathiazole, 294 mg. of N^4 -acetylsulfathiazole, 38 mg. of sulfathiazole-glucuronic acid conjugate, 4.8 mg. of sulfathiazole- N^4 -sulfonate, and 7.9 mg. of sulfathiazole- N^4 -glucuronide.

(Received September 22, 1961)

sulfathiazole 服用後の人尿中排泄量については, すでに種々報告があるが,¹⁻⁴⁾ これらは Bratton-Marshall 法^{5,6)} により測定を行なったもので, sulfathiazole および N^4 -acetylsulfathiazole 以外の体内変化物については考慮がなされていない。

著者等は第1報^{*3}において, sulfathiazole 内服後の尿中排泄物として, sulfathiazole (ST), N^4 -acetylsulfathiazole (AST), sulfathiazole- N^4 -sulfonate (STS), sulfathiazole- N^4 -glucuronide (STN⁴G), sulfathiazole の glucuronic acid 結合物 (STGC) の存在することを知ったので, これらの量的関係を明確にすることが必要となってきた。

*¹ Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

*² Okuda, Toyama.

*³ 第1報: 本誌 80, 1785(1960).

1) M. H. Simeson: Arch. exptl. Pathol. Pharmacol. 197, 429(1941).

2) A. H. Andersen, K. O. Moller, M. H. Simeson: Ibid. 199, 528(1942).

3) A. R. Frisk: Acta Med. Scand., Suppl. 142, 88(1943).

4) A. D. Welch, P. A. Mattis, E. S. Koelle, A. R. Latven: Am. J. Med. Sci. 208, 187(1944).

5) E. K. Marshall: J. Biol. Chem. 122, 263(1937).

6) A. C. Bratton, E. K. Marshall: Ibid. 128, 537(1939).