114. 竹本常松, 近藤一恵, 近藤嘉和: 延胡索の成分研究(第1報^{*1})

朝鮮産延胡索の成分 その1

Tsunematsu Takemoto, Kazue Kondo, and Yoshikazu Kondo: Studies on the Constituents of Corydalis. I. Constituents of Korean Corydalis. (1).

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

An extract of Korean corydalis was processed as shown in Chart 1, and protopine, α -allocryptopine, berberine (chloride and iodide), palmitic acid, and stigmasterol were isolated and identified. Two kinds of phenolic bases (picrate, m.p. 172~173°(decomp.), $C_{26}H_{28}O_{11}N_4$, and of m.p. 275~277°(decomp.) (*in vacuo*)), yellow needles, m.p. 290~290.5°, $C_{20}H_{14}O_8$, and colorless microneedles, m.p. above 300°, assumed to be a glycoside (acetate, m.p. 156~158°), were isolated. A liquid fatty acid was derived to its methyl ester, and the presence of oleic, linoleic, and linolenic acids was confirmed by gas chromatography.

(Received February 22, 1964)

延胡索は corydalis 属植物を基原とする生薬で, わが国の市場には中国産, 朝鮮産および南方産が出まわっている. これらはいずれも同じ目的に使用されるが, その含有塩基とくに三級塩基および四級塩基の多寡によって薬効にも差異が認められるという.¹⁾

著者等が本研究において取扱った朝鮮産延胡索は *Corydalis bulbosa* DC. var. *typica* REGEL (= *C. remota* MAXIM.) および *C. Nakaii* ISHIDOYA を基原とするもの²⁾ で, 三級塩基として *l*-corydaline, protopine, α -allocryptopine, *l*-canadine, *l*-corydine, isocorydine, *l*-glaucine, tetrahydrocoptisine の8種が単離されているが^{3,4)} 四級塩基, フェノール性塩基および非塩基性成分はまだ検索されていない.

著者等はこれらの成分分解を企て, まず生薬をメタノールで温浸してエキスを製し, Chart 1 に掲げる行程にしたがって処理した. すなわち常法にしたがい酢酸水でアルカロイド部を抽出した. 残渣は石油エーテルで抽出し, ついでこれを苛性アルカリで加水分解し酸性部分と中性部分(不鹼化物)に分けた. 石油エーテル抽出残渣はアセトン処理後酢化した. 酢酸水溶液はエーテルで洗浄後アンモニアアルカリ性となしはじめエーテルで, ついでクロロホルムで振り取りこれらをそれぞれ苛性アルカリで振ってフェノール性塩基を抽出した. 苛性アルカリ層はいったん塩酸で中和し, 再びアンモニアアルカリ性に戻してエーテル抽出を行なった. 非フェノール性塩基を含むエーテル層を濃縮放置して結晶(A)を得た. Aはクロロホルム-メタノール混液より再結晶すると m.p. 205~206° の無色柱状晶となり, 組成は $C_{20}H_{19}O_5N$ に一致した. この結晶成分は N-メチル基1個を有し, メトキシ基は検出されない.^{*3} 濃硫酸で紫色を呈し, protopine と考えられたのでその標品と混融し, 融点降下を認めず, IR スペクトルも一致し, また picrate, m.p. 262~263°(decomp.) を作って確認した. Aを除いたエーテル層をアルミナクロマトグラフィーで精製し, m.p. 158~160°, 組成 $C_{21}H_{23}O_5N$ の無色柱状晶(B)を得た. Bも濃硫酸で紫色を呈し, メトキシ基2個, N-メチル基1個を検出し,^{*3} α -allocryptopine と考えられたので, その標品と混融試験, IR スペクトル比較ならびに picrate, m.p. 203~204°(decomp.) を作って確認した. Bを除いたアルミナカラムをさらにクロロホルムで展開して著しく緑色螢光を発する画分が得られた. これをクロロホルム-メタノール混液より再結晶して m.p. 290~290.5° の黄色針状晶(C)を得た. Cは組成 $C_{20}H_{14}O_8$ に一致し,

*1 日本薬学会第83年年会で発表(1963).

*2 Kita-4-banchō, Sendai-shi, Miyagiken.

*3 Labat 反応および Gaebel 反応は A および B が濃硫酸で呈色するので明確な判定が困難であった.

1) 今関, 北畠, 田口: 本誌, 81, 1281 (1961).

2) 石戸谷: 朝鮮博物誌, 6, 88 (1928).

3) 呉: 本誌, 49, 801, 814, 821 (1929).

4) 呉: 本誌, 50, 933, 940 (1930).

Chart 1. Isolation Process
MeOH extract of korean corydalis
5% AcOH

IR スペクトル (KBr) では水酸基の吸収が認められず, 1653 cm^{-1} に γ -pyrone 環に基づくと思われる吸収が認められた. また UV スペクトルでは $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 222 (4.66); 350 (4.34); 375 (4.19) が認められた.

フェノール性三級塩基画分は、ろ紙クロマトグラフィー*4 (以下 PPC と略記) にかけると Rf 0.45 に主成分を, Rf 0.55~0.56 と Rf 0.36 に副成分の存在を示した. これを種々取扱ったが遊離塩基の結晶化に成功しなかった. ため, picrate に導き, メタノールで分別再結晶して m.p. $172\sim 173^\circ(\text{decomp.})$ (*in vacuo*), $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_{11}\text{N}_4$ の黄色柱状晶 (D) と少量の m.p. $275\sim 277^\circ(\text{decomp.})$ (*in vacuo*) の黄色サイコロ状晶 (E) を得た.

三級塩基を除いた水層を苛性アルカリ性となしエーテルで連続抽出を行ない, 得られたエーテル層を濃塩酸で振り, 両層の間に黄色針状晶の析出を認めた. この結晶成分をメタノールより再結晶して 220° 付近で徐々に分解する黄色針状晶 (F) を得た. F は一定の融点を示さないが, iodide に導くと m.p. $265\sim 266^\circ(\text{decomp.})$ (*in vacuo*) の黄色針状晶となり組成 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{NI}$ に一致した. UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 225 (4.60); 270 (4.45); 350 (4.45) を示し, 明らかに berberine 型四級塩基と考えられた. F はメトキシ基 2 個を有し, メチレンジオキシ基の反応も陽性であった. F をメタノール中 NaBH_4 で還元して m.p. $167\sim 168^\circ$ (*in vacuo*), 組成 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ の無色サイコロ状晶を得, tetrahydroberberine の標品と混融して融点降下を示さず, また IR スペクトルも一致することを認めた. 溯ってさきの iodide を berberinium iodide の標品と IR スペクトルで比較した結果全く一致したので, 四級塩基 (F) は berberinium chloride と同定した. 酸性画分を放置して析出した乳白色結晶 (G) を分離, これをメタノールより再結晶して m.p. $58\sim 60^\circ$ の白色針状晶を得, IR スペクトル比較により palmitic acid と同定, さらにメチルエステルに導いてガスクロマトグラフィー*5 で確証した. G を分別した液状脂肪酸混合物はジアゾメタンを用いてメチル化しガスクロマトグラフィー*5 で oleic acid, linoleic acid および linolenic acid を増量法により確認した.

中性画分 (不鹼化物) はエーテル溶液となし, アルミナクロマトグラフィーで精製, 次いでメタノールから再

*4 東洋ろ紙 No. 51, BuOH-AcOH-H₂O (63:10:27), 上昇法, Dragendorff 試薬で顕色.

*5 Column DEGS 2 m., Gas Flow 50 ml./min.

結晶して m.p. 166~167°, $[\alpha]_D -50.3^\circ$ (CHCl_3), 組成 $\text{C}_{20}\text{H}_{46}\text{O}$ の無色針状晶 (H) を得た。H は Liebermann-Burchard 反応 (以下 L-B 反応と略記) 青緑色を呈し, その性状が stigmasterol に類似していたので, stigmasterol の標品と混融試験, IR 比較および acetate, m.p. 136~137° を製して同定した。

石油エーテルに不溶の中性成分はいったんビリジイン-無水酢酸で酢化して無色針状晶に導き, つぎにエタノール性カリで加水分解して m.p. >300° の無色微細針状晶 (I) を得た。I は L-B 反応青色を呈する。加水分解により glucose を生成することから配糖体の一種と考えられたが, 詳細については目下検討中である。

実験の部^{*6}

各成分の分離 朝鮮産延胡索 (東京市場品) 10 kg. を粗末となし, Meyer 反応陰性となるまで MeOH を用いて繰返し温浸, 浸液を減圧濃縮してエキスを製造。Chart 1 に示した経路で各成分を分離。

Cryst. A (protopine) Et_2O 抽出液より析出した A と Al_2O_3 クロマトグラフィーにより得た A を合し, CHCl_3 -MeOH 混液より再結晶。無色柱状晶。m.p. 205~206°. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 67.98; H, 5.42; N, 3.96; N-CH₃, 4.25. Found: C, 68.16; H, 5.39; N, 3.99; N-CH₃, 3.98. IR (KBr) cm^{-1} : 1658; 1616. UV $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 290 (3.96). 本品は conc. H_2SO_4 により紫色を呈し, protopine の標品と混融し m.p. 降下を示さず, IR も一致。picrate: 常法にしたがって製造。MeOH より再結晶。m.p. 262~263°(decomp.). $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_{12}\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 53.60; H, 3.81; N, 9.62. Found: C, 53.30; H, 4.43; N, 9.41. 本品は protopine picrate と IR 一致。perchlorate: 常法にしたがって製造。MeOH より再結晶。無色針状晶。m.p. >270°. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{NCl}$ Anal. Calcd.: C, 52.93; H, 4.44; N, 3.09. Found: C, 52.85; H, 4.51; N, 3.19. UV $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 240 (3.81 肩); 290 (3.75).

Cryst. B (α -allocryptopine) MeOH より再結晶。無色柱状晶。m.p. 158~160°. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 68.28; H, 6.28; N, 3.79; O-CH₃, 8.14; N-CH₃, 4.07. Found: C, 68.67; H, 6.33; N, 3.88; O-CH₃, 8.46; N-CH₃, 3.71. IR (KBr) cm^{-1} : 1649, 1613, 1582, 920. UV $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 285 (3.65). 本品は conc. H_2SO_4 で紫色を呈し, α -allocryptopine の標品と混融して m.p. 降下を示さず, IR も一致。picrate: 常法にしたがって製造。MeOH より再結晶。黄色針状晶。m.p. 203~204°(decomp.). $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_{12}\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 54.18; H, 4.38; N, 9.36. Found: C, 54.35; H, 4.53; N, 9.47. 本品は α -allocryptopine picrate と IR 一致。

Cryst. C Al_2O_3 柱で cryst. A と B を Et_2O で流出させた後, CHCl_3 で展開流出させ著しく緑色螢光を発する部分を分取。溶媒を減圧留去, CHCl_3 -MeOH 混液より再結晶。黄色針状晶。m.p. 290~290.5°. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_6$ Anal. Calcd.: C, 68.57; H, 4.03. Found: C, 68.65; H, 3.96. IR (KBr) cm^{-1} : 1653. UV $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 222 (4.66), 350 (4.34), 375 (4.19).

Cryst. D および E phenol 性塩基を含む Et_2O 層と CHCl_3 層はそれぞれ Na_2SO_4 乾燥後溶媒を留去。黄褐色粘稠物質。PPC^{*4} で Rf 0.45 に主成分を, Rf 0.55~0.56 に副成分の存在を示す。酸, アルカリ転溶により精製したが, 結晶化せず。ピクリン酸の MeOH 溶液を加え放置してはじめて結晶析出。MeOH より再結晶。黄色柱状晶。m.p. 172~173°(decomp.) (*in vacuo*). $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{11}\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 54.54; H, 4.93; N, 9.79. Found: C, 54.40; H, 4.83; N, 9.56. 本品の Me_2CO 溶液を Al_2O_3 柱に通導し, 遊離塩基とするも結晶化せず。Feigl test (-), FeCl_3 呈色反応 (+), Gibbs test (+). さきの picrate の再結晶母液を濃縮放置すれば黄色サイコロ状晶析出。MeOH より再結晶。m.p. 275~277°(decomp.) (*in vacuo*).

Cryst. F (berberinium chloride) MeOH より再結晶。黄色針状晶。m.p. 220° 付近で徐々に分解。 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{NCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 58.90; H, 5.44; N, 3.43. Found: C, 59.34; H, 5.44; N, 3.69. iodide: chloride を常法にしたがって iodide に変え MeOH より再結晶。黄色針状晶。m.p. 265~266°(decomp.) (*in vacuo*). $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{NI}$ Anal. Calcd.: C, 51.84; H, 3.91; N, 3.02; O-CH₃, 6.49. Found: C, 51.58; H, 3.96; N, 3.21; O-CH₃, 6.11. UV $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 225 (4.60), 270 (4.45), 350 (4.45). 本品は Gaebel test (+). 本品は berberinium iodide と IR 一致。

Cryst. F の還元, tetrahydroberberine の生成 cryst. F 0.5 g. を MeOH 10 ml. に溶かし NaBH_4 0.3 g. を加えて還元。溶媒を留去後 Et_2O 抽出。 CHCl_3 -MeOH 混液より再結晶。無色サイコロ状晶。m.p. 167~168° (*in vacuo*). $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13. Found: C, 70.64; H, 6.00; N, 4.25. 本品は tetrahydroberberine と混融して m.p. 降下を示さず, IR も一致。

Cryst. G (palmitic acid) および脂肪酸混合物のガスクロマトグラフィーによる確認 脂肪酸画分を含む Et_2O 層を Na_2SO_4 乾燥後, Et_2O 留去, 冷所に長く放置して析出した乳白色結晶を汙取, MeOH より再結晶。無色針状晶。m.p. 58~60°. $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$ Anal. Calcd.: C, 74.94; H, 12.58. Found: C, 75.10; H, 12.79. 本品は palmitic acid の標品と混融して m.p. 降下を示さず, IR も一致。cryst. G を EtOH に溶かし CH_2N_2 でメチル化, GC^{*5} により methyl palmitate と確認。G を除いた液状脂肪酸混合物は MeOH 中 CH_2N_2 でメチル化

*6 融点は総て未補正。

し, GC^{*5} を実施, 4 個のピークを認めた. Rt の短い方から palmitic acid, oleic acid, linoleic acid, linolenic acid を増量法により確認.

Cryst. H (stigmasterol) 不鹼化物を Et₂O に溶かし, 不溶物を汙別. Al₂O₃ 柱に通導, Et₂O で展開溶出. Et₂O-MeOH 混液より再結晶. 無色針状晶. m.p. 166~167°. $[\alpha]_D^{25} -50.3^\circ$ ($c=0.92$, CHCl₃). C₂₉H₄₈O Anal. Calcd.: C, 84.40; H, 11.72. Found: C, 84.61; H, 11.73. IR (KBr) cm⁻¹: 3361, 1639. 本品は L-B 反応青緑色. stigmasterol の標品と混融して m.p. 降下を認めず, IR も一致. acetate: cryst. H 200 mg. に pyridine と Ac₂O を加え水浴上 1.5 hr. 加熱. 常法により処理. 粗結晶を Et₂O に溶かし Al₂O₃ 柱に通導. Et₂O で展開溶出. Et₂O を留去. MeOH より再結晶. 無色鱗片状晶. m.p. 136~137°. C₃₁H₅₀O₂· $\frac{1}{2}$ H₂O Anal. Calcd.: C, 81.27; H, 10.99. Found: C, 81.01; H, 11.18. 本品は stigmasteryl acetate の標品と混融して m.p. 降下を示さず, IR も一致.

Cryst. I 石油エーテルで抽出した残渣を Me₂CO で洗い, EtOH で再結晶して粉末を得. pyridine-Ac₂O で酢化. EtOH で再結晶, 無色針状晶, m.p. 156~158°. この acetate を 5% EtOH 性 KOH で加水分解. HCl を加えて析出した結晶を EtOH より再結晶. 無色微細針状晶. m.p. >300°. 本品は L-B 反応青色を呈し, 加水分解により glucose を生成することから配糖体の一種と考えられたが, 詳細については目下検討中.

本研究において元素分析, IR を施行された本学薬学科中央分析室の方々, およびガスクロマトグラフィーを実施して頂いた本学薬学科 内山充助教授, 水柿道直氏にあわせて感謝いたします.

東北大学医学部薬学科

〔薬 学 雜 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (8) 724 ~ 728

UDC 615.78[612.816.7]-015

115. 小澤 光, 五味保男, 渡辺精子: 筋弛緩薬およびその拮抗薬の研究 (第2報^{*1}) モノグアニジノ化合物のカエル骨格筋に対する作用

Hikaru Ozawa, Yasuo Gomi, and Seiko Watanabe: Studies on Muscle Relaxants and their Antagonists. II. Effects of Monoguanidino Compounds on Frog Skeletal Muscle.

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

Effect of several monoguanidino derivatives was tested on the electrically elicited contraction of frog sciatic nerve-sartorius muscle preparation and following results were obtained:

β-Guanidinoethyl phosphate (II) is guanidine-like compound and promoted the muscle contraction at 10⁻²~10⁻³M and depressed it at 10⁻¹M. Creatine (III) and arginine (IV) did not affect the contraction. Benzyl-(VI), phenethyl-(VII), [2-(N-methyl-N-phenylamino)ethyl]-(VIII), [2-N,N-diphenylamino)ethyl]-(K), [2-(hexahydro-1-azepinyl)ethyl]-(X), and [2-(octahydro-1-azocinyl)ethyl]-guanidine (guanethidine) (XI) showed neuromuscular block as reported on 1,1'-decamethylenediguanidine (V) previously.^{*1} Antagonism between these neuromuscular-blocking monoguanidines and potassium chloride, neostigmine, and edrophonium was tested and it was found that the neuromuscular blocking action of these monoguanidines were antagonized by potassium ion but not by anticholinesterases. From these results, it is concluded that these monoguanidines are neither competitive- nor depolarizing-type muscle relaxants. Guanidine and II antagonized against all these neuromuscular blocking monoguanidines, d-tubocurarine chloride, and succinylcholine chloride. The mode of action of II would differ from that of guanidine, since prior to its antagonistic action, II showed a transient potentiation of neuromuscular blocking action of compounds mentioned above, while guanidine showed only an antagonistic action.

(Received February 29, 1964)

前報^{*1} で小澤等は 1 分子中に guanidino 基 2 個を有する化合物数種の骨格筋に対する作用をスクリーニング試験し, 3 種の化合物, 特に 1,1'-decamethylenediguanidine がかなり強力な筋弛緩作用を有することを確認し,

^{*1} 第1報: 本誌, 82, 1274 (1962).

^{*2} Kita-4-bancho, Sendai-shi, Miyagi-ken.