〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (8) 773 ~ 775

UDC 547.94 : 582.682

田口平八郎, 今関和泉: 延胡索成分の研究 (第3報^{*1}) エゾエンゴサクのアルカロイド その2 第三級塩基 (補遺) および第四級塩基について

Heihachiro Taguchi and Izumi Imaseki: Studies on the Components of *Corydalis* spp. III. Alkaloids of *Corydalis ambigua* CHAM. et SCHLECHT. var. *amurensis* MAXIM. (2). On Tertiary Alkaloids (suppl.) and Quaternary Alkaloids.

(Tsumura Laboratory^{*2})

Examinations were made on the nonphenolic tertiary bases in the rhizome of *Corydalis ambigua* CHAM. et SCHLECHT. var. *amurensis* MAXIM. (Japanese name, Ezoengosaku) and base (VI), $C_{20}H_{21}O_4N$, m.p. 171~172°, (possibly sinactine), and *dl*-tetrahydropalmatine were isolated. Presence of canadine was suggested from the result of thin-layer chromatography. Base (I), isolated earlier, was identified by mixed fusion with *d*-corybulbin, kindly supplied by Dr. Manske. Examinations were also made on quaternary bases in this rhizome and dehydrocorybulbine, dehydrobase (II), dehydrocorydaline, and palmatine were isolated as the protoberberine-type bases. All the alkaloids found in the rhizome of *Corydalis ambigua* CHAM. et SCHLECHT. var. *amurensis* MAXIM. are listed in Table I.

(Received February 24, 1964)

前報^{*1}で著者等はエゾエンゴサク *Corydalis ambigua* CHAM. et SCHLECHT. var. *amurensis* MAXIM. の第3級塩基を検索し *d*-corydaline, protopine, 塩基 (I) (*d*-corybulbine と推定), 塩基 (II), 塩基 (V) を単離したことを報告した。今回さらに 2, 3 の第3級塩基の存在を認め, また第4級塩基について検索した結果を報告する。すなわちエゾエンゴサク 10 kg. のエキスをより実験の部記載のように処理し, 第3級非フェノール性塩基を得, アルミナを用いてベンゼン, ベンゼン-エーテル (2:1), ベンゼン-エーテル (1:2) でクロマトグラフィーを行ないベンゼン溶出部より塩基 (II), ^{*1} ベンゼン-エーテル (2:1) 溶出部より *d*-corydaline を得, それぞれ標品と混融により同定した。ベンゼン-エーテル (1:2) 溶出部よりは m.p. 171~172° の無色小柱状晶 (塩基 (VI), 粗結晶 60 mg., 0.0006%) と m.p. 147~149° の無色板状晶 (塩基 (VII), 100 mg., 0.001%) を得た。塩基 (VI) は $C_{20}H_{21}O_4N$, λ_{max}^{MeOH} 285 m μ (log ϵ 3.299) で protoberberine 型塩基の吸収を示し, Labat のメチレンジオキシ反応青色, 濃硫酸-氷酢酸で紫色, 濃硝酸で黄色を呈する。同一組成を有する *dl*-canadine (m.p. 171~172°) と混融の結果融点は降下する。恐らく塩基 (VI) は sinactine $C_{20}H_{21}O_4N$ m.p. 178~179°¹⁾ と思われるが微量のため精査していない。塩基 (VII) は *dl*-tetrahydropalmatine (m.p. 149~150°) と混融, IR スペクトルにより同定した。なお塩基 (VI), 塩基 (VII) の分離母液を thin-layer chromatography^{*3} (以下 TLC と略記する) を行なうと 0.28, 0.45, 0.50 に spot を認め, 0.28 は塩基 (VII) に 0.45 は塩基 (VI) に一致した。0.50 の spot は *dl*-canadine と一致し, また Labat のメチレンジオキシ反応で緑色を呈するため恐らく canadine に間違いはないと思われる。

また前報^{*1}で塩基 (I) を *d*-corybulbine と推定したが今回 Manske より恵与された *d*-corybulbine と混融, IR スペクトルで同定確認した。

つぎに第3級塩基を分離した母液から第4級塩基を iodide として得てこれを $NaBH_4$ で還元し, 常法により

^{*1} 第2報: 本誌, 83, 578 (1963).

^{*2} 8-Chome, Kamimeguro, Meguro-ku, Tokyo.

^{*3} Kieselgel G nach Stall (Merk), benzene-Et₂O (1:1) dragendorff reagent.

1) K. Goto, Z. Kitazato: J. Chem. Soc., 1930, 1234; Späth, et al.: Ber., 64, 2048 (1931).

Tetrahydropalmatine: $R_1, R_2, R_3, R_4 = \text{OCH}_3, R_5 = \text{H}$

Canadine: $R_1, R_2 = \text{OCH}_2\text{O}, R_3, R_4 = \text{OCH}_3, R_5 = \text{H}$

Sinactine: $R_1, R_2 = \text{OCH}_3, R_3, R_4 = \text{OCH}_2\text{O}, R_5 = \text{H}$

Corydaline: $R_1, R_2, R_3, R_4 = \text{OCH}_3, R_5 = \text{CH}_3$

Corybulbine: $R_1 = \text{OH}, R_2, R_3, R_4 = \text{OCH}_3, R_5 = \text{CH}_3$

フェノール性塩基を分取し, m.p. $214 \sim 215^\circ$ の無色小柱状晶 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ を得た (40 mg., 0.0004%). 本塩基は *d*-corybulbine と IR スペクトルが全く一致したので同一物質と認めた. 非フェノール性塩基は上述の第3級塩基と全く同様にアルミナカラムクロマトグラフィーを実施し, ベンゼン溶出部より m.p. $190 \sim 191^\circ$ の無色板状晶 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ を得 (140 mg., 0.0014%), IR スペクトルにより塩基 (II) と同定した. また 10% メタノール性沃素試液で酸化すれば m.p. 279° (decomp.) の dehydrobase iodide が得られ, 光学活性の塩基 (II) より得た dehydrobase と混融し IR スペクトルで同一物質と認めた. ベンゼン-エーテル (2:1) からは m.p. $135 \sim 136^\circ$ の corydaline (1330 mg., 0.0133%) を, ベンゼン-エーテル (1:2) からは tetrahydropalmatine (35 mg., 0.00035%) を得てそれぞれ混融, IR スペクトルで同定した. 以上エゾエンゴサクのアルカロイドを検索した結果は Table I のようである.

TABLE I. Alkaloids in the Tuber of *Corydalis ambigua* CHAM.
et SCHLECHT. var. *amurensis* MAXIM.

Base		Yield (%)
Tert. base	phenolic base <i>d</i> -corybulbine	0.0040
	base (II) ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$)	0.0058
	<i>d</i> -corydaline	0.0166
	protopine	0.0124
	non-phenolic base	
	base (V)	0.0002
	base (VI) ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$)	0.0006 ^{a)}
	<i>dl</i> -tetrahydropalmatine	0.0010
	canadine	—
Quat. base	phenolic base dehydrocorybulbine	0.0004 ^{b)}
	non-phenolic base dehydrobase (II)	0.0014 ^{b)}
	dehydrocorydaline	0.0133 ^{b)}
	palmatine	0.00035 ^{a, b)}

^{a)} Calcd. as crude product

^{b)} Calcd. as reduced product

実 験 の 部

塩基の抽出ならびに分離 エゾエンゴサク塊茎の風乾物 10 kg. を粗末状となし MeOH で 4 hr. ずつ 5 回温浸, 浸出液を減圧で濃縮し得られたエキスを 5% AcOH で塩基を抽出, 5% AcOH 溶液は NH_4OH アルカリ性とし遊離する第3級塩基を Et_2O に転溶, 第4級塩基と分離する.

TABLE II. Column Chromatographic Analysis of the Crude Non-phenolic Base

Fraction No.	Solvent	Eluted product (mg.)
1~4	benzene	trace
5~9	benzene	730
10~18	benzene	570
19~25	benzene- Et_2O (2:1)	760
26~32	benzene- Et_2O (1:2)	60 (base (VI))
33~39	benzene- Et_2O (1:2)	150 (base (VII))

Each fraction: 150 ml.

塩基 (VI) および塩基 (VII) (tetrahydropalmatine) の分離 第3級塩基の Et_2O 溶液を 5% NaOH で振盪し, フェノール性塩基を除去したのち水洗, Na_2SO_4 で乾燥後 Et_2O を留去し, 褐色飴状の粗塩基を得る. これを benzene 約 100 ml. に溶解 600 g. の Al_2O_3 を用いクロマトグラフィーを行なう.

No. 5~9 より得られた結晶を $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (1:1) から再結晶 m.p. 144~146° の無色柱状晶を得て塩基 (II) と混融同定した. 19~25 の結晶は MeOH で再結晶 m.p. 134~136° の無色柱状晶を得て *d*-corydaline と混融同定. No. 10~18 は TLC により塩基 (II) と *d*-corydaline の混合物と認めた. No. 26~32 の塩基 (VI) は MeOH から数回再結晶をくり返せば m.p. 171~172° の無色柱状晶となる. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13. Found: C, 70.57; H, 6.19; N, 3.89. Labat のメチレンジオキシン反応で青色, conc. $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-AcOH}$ 紫色, conc. HNO_3 で黄色を呈し UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 285 m μ (log ϵ 3.219). 同一組成の *dl*-canadine (m.p. 171~172°) と混融, 融点は降下する. No. 33~39 の塩基 (VII) は MeOH から再結晶 m.p. 147~149° の無色板状晶を得. $[\alpha]_D^{25} \pm 0^\circ$ ($c=0.5$), *dl*-tetrahydropalmatine と混融, IR で同定した. 塩基 (VI) と (VII) の分離母液について TLC を行なうと 0.28, 0.45, 0.50 に spot を検出, 0.28 は塩基 (VII) に 0.45 は塩基 (VI) に一致する. 0.50 は *dl*-canadine に一致し Labat のメチレンジオキシン反応緑色を呈するところから canadine と思われる.

第4級塩基の分離 第3級塩基を除去した NH_4OH アルカリ性水溶液 (約 2.5 L.) を減圧で濃縮し約 1.5 L. とし, HCl 酸性としたのち 25% KI 水溶液を加え塩基を iodide として得る (8.5 g.). これを一度 MeOH で再結晶し, 金茶色針状晶 5.35 g. を得, MeOH 50 ml. に溶解し, NaBH_4 の MeOH 溶液を加えると淡黄色結晶が析出, これを濾取. 母液を濃縮し得られた結晶を合併し (3.0 g.) benzene 200 ml. に溶かし, 5% NaOH で振盪, フェノール性塩基を抽出, 5% NaOH 溶液は NH_4Cl で NH_4OH アルカリ性とし析出する塩基を CHCl_3 で抽出, 抽出液は水洗, Na_2SO_4 で乾燥後 CHCl_3 を減圧留去, 残留物を $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (1:1) で結晶化, 同溶媒で再結晶を行ない m.p. 214~215° の無色柱状晶を得る. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 70.96; H, 7.09; N, 3.94. Found: C, 71.05; H, 7.15; N, 3.97. *d*-corybulbine と IR が一致するので同一物質と認めた.

非フェノール性塩基の benzene 溶液は水洗後 Na_2SO_4 で乾燥し, 約 100 ml. に濃縮, Al_2O_3 250 g. を用いて同様にクロマトグラフィーを行なう.

TABLE III. Column Chromatographic Analysis of the Crude Non-phenolic Base

Fraction No.	Solvent	Eluted product (mg.)
1~5	benzene	trace
6~8	benzene	165
9~12	benzene	370
13~16	benzene- Et_2O (2:1)	1080
17~24	benzene- Et_2O (2:1)	trace
25~41	benzene- Et_2O (1:2)	35
42~53	Et_2O	trace
54~61	$\text{Et}_2\text{O-MeOH}$ (4:1)	—
62~80	$\text{Et}_2\text{O-MeOH}$ (1:1)	—

Each fraction: 150 ml.

No. 6~8 の結晶を $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (1:1) で再結晶 m.p. 190~191° の無色板状晶 140 mg. を得. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 71.37; H, 6.56; N, 3.96. Found: C, 71.27; H, 6.48; N, 4.13. 本塩基の IR は塩基 (II) と全く一致した. また本塩基 50 mg. を MeOH 10 ml. に溶解し, 2% $\text{I}_2\text{-MeOH}$ 10 ml. を加え水浴上 4 hr. 加温後過剰の I_2 を 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で分解し MeOH を留去 dehydrobase を得る. これを MeOH から再結晶すれば m.p. 279°(decomp.) となり光学活性の塩基 (II) より同様にして得た dehydrobase $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NI}^{*4}$ と混融および IR で同一物質と認めた. No. 9~12, 13~16 を MeOH から再結晶 m.p. 133~135° の無色柱状晶を得 *dl*-corydaline と混融, IR で同定. No. 25~41 の結晶は MeOH から再結晶し無色板状晶 m.p. 147~149° を得 *dl*-tetrahydropalmatine (149~150°) と混融同定した.

終わりに臨み本研究に対し御便宜を下された東大薬学部 柴田承二博士, 北海道大学医学部薬学科 三橋 博博士, IR の測定をしていただいた国立予防衛生研究所 中沢 敏博士, 元素分析をしていただいた東大応用微生物研究所元素分析室の方々ならびに *d*-corybulbine の標品を恵与された Manske 博士に深謝するとともに本研究の機会を与えられかつ御助力を戴いた社長 津村重舎氏, 専務取締役 津村重孝氏, 当研究所 佐々木一郎氏に厚く感謝致します.

津村研究所

*4 未発表. Anal. Calcd.: C, 52.84; H, 4.22. Found: C, 52.36; H, 4.24.