定性試薬 Ehrlich 試薬; *p*-dimethylaminobenzaldehyde の 1% エタノール溶液 100 ml. に濃塩酸 1 ml を加える. *p*-(dimethylamino)cinnamaldehyde 試薬; 0.1%, 1*N* HCl 溶液. ジアゾ化液; 0.5%, 0.2*N* HCl 溶液で調製後直ちに使用. ヨウ素液; 0.5% CHCl₃ 溶液. *

芳香族アミン類の発色 検索した芳香族アミン中第 1 アミンは Ehrlich 試薬 (I) で黄色ないし赤色, *p*-(dimethylamino)cinnamaldehyde 試薬 (II) で紫紅色ないし紫色, ヨウ素液 (III) で黄色を呈する. 第 2 アミンは I ではほとんど呈色せず, II で橙赤色, 第 3 アミンは I, II では発色せず III で緑色ないし黄褐色を呈する. N-アセチル体はプレートに 4*N* HCl 噴霧後表面を他のガラス板でおおい乾燥器中 100°, 15 min. 加熱し, 冷後発色試薬を噴霧すれば呈色する.

本研究に当たり貴重な標品を分与戴いた放射線医学総合研究所 花木 昭博士, 東京化成工業株式会社 水谷三郎氏に深謝します. また御指導戴いた東大薬学部田村善蔵教授に感謝致します.

東京生化学研究所, 東京大学薬学部

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (6) 456 ~ 460 (1966)

UDC 547.94.02 : 582.657.4

76. 国友順一, 弓削税子, 永井嘉子: 防己科植物アルカロイド研究 (第222報^{*1})

コウトウツヅラフジ *Stephania Sasaki* HAYATA のアルカロイド

その 6^{*2} 一新水溶性第 4 級塩基 N-Methylpapaver-
aldinium (N-Methylxanthalinium) の単離

Jun-ichi Kunitomo, Etsuko Yuge, and Yoshiko Nagai: Studies on the
Alkaloids of Menispermaceous Plants. CCXXII. Alkaloids of
Stephania Sasaki HAYATA. (6). Isolation of N-Methyl-
papaveraldinium (N-Methylxanthalinium), a New
Water Soluble Quaternary Base.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University^{*3})

Alkaloids in Formosan *Stephania sasaki* HAYATA isolated to date include tertiary bases cepharanthine (I), crebanine (II), berbamine (III), and phanostenine (IV). Examinations for water-soluble quaternary bases in this plant afforded a new base as a chloride of m.p. 159.5~160°, $[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$ (MeOH), C₂₁H₂₂O₅NCl=C₁₅H₇(OCH₃)₄(N⁺CH₃)•(C=O)Cl⁻. Its reduction with sodium borohydride gave β -hydroxylaundanosine (IV). Comparison of ultraviolet, infrared, and NMR spectra of the original base with those of N-methyl-papaveraldinium (VII) chloride proved their identity. This is the first time that N-methyl-papaveraldinium (N-methylxanthalinium) (VII) was detected from a plant.

(Received August 14, 1965)

台湾産コウトウツヅラフジ *Stephania Sasaki* HAYATA のアルカロイドに関しては富田等^{*2,1)} により研究が行なわれ, 第 3 級非フェノール性塩基として cepharanthine (I), crebanine (II) を, 第 3 級フェノール性塩基として berbamine (III), phanostenine (IV) が単離証明されている. 今回著者等は本植物に当然存在が予想される水溶性第 4 級塩基について検討した結果, 以下のような知見を得た.

*1 第 221 報. 富田, 新宮, 古川: 本誌, 86, 373 (1966). 本研究は富田真雄: 防己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.

*2 その 5. 富田, 橋川: 本誌 77, 1015 (1957).

*3 Edagawa-cho, Nishinomiya, Hyogo-ken.

1) 近藤, 富田: 本誌, 59, 542 (1939); 富田, 白井: 本誌, 63, 233 (1942); 富田, 岸北: 本誌 64, 240 (1943); 富田, 橋川: 本誌, 77, 1011 (1957).

上記第3級塩基を単離した水溶液を実験の部に述べるように reineckate として精製後, chloride として単離, さらにクロロホルムで抽出し, クロロホルム可溶性第4級塩基と, これに不溶性の第4級塩基に分離, 前者の chloride は種々結晶化を試みるも結晶状に単離することはできなかったが, これを picrate として沈殿集後, メタノールで分別再結晶したところ m.p. 129.5~131° を示す一新第4級 picrate を単離することができた. 本 picrate は元素分析の結果, $C_{21}H_{22-24}O_6N \cdot C_6H_2O_7N_3 \cdot CH_3OH$ に一致し, これより誘導される chloride はメタノールより m.p. 159.5~160° を示す淡黄色針状晶として得られる. 本物質はその組成 $C_{21}H_{22-24}O_6NCl \cdot CH_3OH \cdot 2H_2O^{*4}$ に一致し, IR スペクトルにおいて 3550 cm^{-1} 附近に OH band ならびに 1660 cm^{-1} に $>C=N^{\oplus}$ あるいは α, β -不飽和ケトンにもとづくと考えられる吸収が見られ (Fig. 1 参照), UV スペクトルは Fig. 2 に示すように $257\text{ m}\mu$ ならびに $330\text{ m}\mu$ に最大吸収を有し, ベンゼン核に共役する不飽和結合の存在が明らかである. また, $[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$ (MeOH) である.

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra

(1) base chloride, m.p. 159.5~160° (Nujol)
(2) hydrobase (in $CHCl_3$)

Fig. 2. Ultraviolet Absorption (95% EtOH)

— base chloride, m.p. 159.5~160°
--- hydrobase

つぎに本物質の IR スペクトルよりその存在が予想される $-C=N^{\oplus}$ あるいは α, β -不飽和ケトンを確認する目的で $NaBH_4$ による還元反応を行なったところ第3級非フェノール性塩基として m.p. 108~109° を示す無色針状晶を単離した. 本物質の元素分析の結果は $C_{21}H_{27}O_5N$ に一致し, IR スペクトルはすでに $-C=N^{\oplus}$ あるいは α, β -不

*4 NMR スペクトル (Fig. 3) より結晶メタノール 1 個存在.

Fig. 3. Nuclear Magnetic Resonance Spectra

- (1) base chloride, m.p. 159.5~160° (D₂O)
(2) hydrobase (CDCl₃)

飽和ケトンにもとずくと考えられる吸収は見られず (Fig. 1 参照), UV スペクトルも Fig. 2 のごとく原塩基とは異なり 284 mμ に最大吸収を示し benzyltetrahydroisoquinoline 型塩基が予想される. これらのデータより原塩基に比べて明らかに窒素原子周辺に還元反応が行なわれたものと考えられる. また NMR スペクトル^{*5} (Fig. 3) より 4 個のメトキシ基 (6.15, 6.18, 6.29, 6.54 τ), 1 個の N-メチル基 (7.34 τ) の存在を示し, 重水を加えると消失する proton 1 個が 6.67 τ に存在する. また aromatic proton 領域には ABC 型の 3 個の proton (3.22 τ に 2 個, 3.45 τ に 1 個) の signal がみられる以外に benzyltetrahydroisoquinoline 型の 5 位, 8 位の 2 個の proton の signal が 3.45, 4.19 τ に現われている.²⁾ さらに 4.93 τ に coupling constant 3.5 c.p.s. の doublet が存在し, これは ushinsunine (V)³⁾ と同様に第 3 級水素とアルコール性水酸基が同じ炭素原子に存在しているものと考えられる.

以上のことより本還元塩基は示性式 C₁₆H₁₁(OCH₃)₄•NCH₃•

(OH) で示される laudanose 型塩基で, しかも benzyl 基部にアルコール性水酸基が存在しているものと推定される. そこでこれを積極的に証明する目的で β-hydroxylaudanosine (VI) を合成した.

すなわち文献の方法にしたがい市販 papaverine を二酸化セレン⁴⁾ あるいは重クロム酸ナトリウム⁵⁾ で酸化し papaveraldine とした後, その methosulfate を NaBH₄ で還元し m.p. 108~109° の β-hydroxylaudanosine (VI) を得た.⁶⁾ これをさきの還元塩基と UV スペクトル, IR スペクトル (in CHCl₃) ならびに NMR スペクトルなどを比較して両者同一物質であることを確認した.

*5 Varian Associates recording spectrometer (A-60) により測定. a) 溶媒: CDCl₃, chemical shift は TMS を内部基準とした τ 値. b) 溶媒: D₂O, chemical shift は DSS を内部基準とした τ 値.

2) 富田, 新宮, 富士谷, 古川: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **13**, 921 (1965).

3) 楊: 本誌, **82**, 804 (1962).

4) K. N. Menon: Proc. Indian. Acad. Sci., **19A**, 21 (1944).

5) M. I. Kabachnik, A. I. Zitser: J. Gen. Chem. (U. S. S. R.), **7**, 162 (1937).

6) K. W. Bentley, A. W. Murray: J. Chem. Soc. **1963**, 2487.

以上のことより原塩基としては UV スペクトルならびに IR スペクトルより VII~X の構造が考えられる。しかし NMR スペクトルより第3級水素の signal が消失していることならびに 1.29 τ , 1.51 τ に重心を持ち coupling constant 7.0 c.p.s., の AB 型の2個の proton の signal が quartet にあらわれていることより 3,4-dihydro-isoquinoline 型 (K, X) でなく, 真正 isoquinoline 型のしかも第3級水素を有しない VII 式が推定される。これを証明するため上記合成した papaveraldine methosulfate を常法にしたがい chloride とし, 原塩基と比較したところ Table I のとおり全く同一物質であることを確認した。

したがって今回台湾産コウトウツヅラフジ *Stephania Sasakii* HAYATA より得られた水溶性第4級塩基は N-methylpapaveraldinium (N-methylxanthalinium) (VII) に他ならないことを明らかにした。なお, 本物質は植物成分としてはこれが最初である。

TABLE I.

	Quat. base, chloride from <i>Stephania Sasakii</i> HAYATA	N-Methylpapaveraldinium (VII) chloride
Appearance	yellow prisms	yellow prisms
m.p. (°C)	159.5~160°	159~160°
Rf	0.42 $\pm$ 0.01	0.43 $\pm$ 0.01
IR (Nujol, CHCl ₃)	identical	
UV (95% EtOH)		
NMR (D ₂ O)		

実験の部*

水溶性第4級塩基の分離 第3級塩基をエーテルで抽出した母液を塩酸酸性とし NH₄-reineckate の飽和水溶液を加え, 析出する沈殿を濾集, 水洗後これを風乾。この粗製 reineckate 150 g. をアセトンに溶かし不溶物を濾去し, 同溶媒で Al₂O₃ クロマト (27 $\times$ 6 cm.) を流出して精製, 流出液に Ag₂SO₄ 熱飽和水溶液を加え分解, さらに当量の BaCl₂ を加え chloride として不溶物を濾去。濾液を約 100~150 ml. 程度まで減圧濃縮。濃縮水溶液は CHCl₃ で数回抽出 (水溶液はなお Meyer 試薬陽性)。抽出 CHCl₃ は水洗後, 減圧で溶媒を留去。残渣は種々結晶化を試みるも結晶せず, これをできるだけ少量の水に溶かし Na-picrate を加えるに沈殿析出。沈殿はいったん水洗, 乾燥後, MeOH より再結晶。

一新水溶性第4級塩基の性状 picrate: 黄色針状晶。m.p. 129.5~131°. 収量 2.1 g. C₂₁H₂₂O₅N $\cdot$ C₆H₂O₇N₃ $\cdot$ CH₃OH *Anal.* Calcd.: C, 53.50; H, 4.49; N, 8.91. C₂₁H₂₄O₅N $\cdot$ C₆H₂O₇N₃ $\cdot$ CH₃OH *Anal.* Calcd.: C, 53.33; H, 4.80; N, 8.91. Found: C, 53.61; H, 4.56; N, 8.89. 本 picrate を常法により chloride とする。MeOH より再結晶。淡黄色プリズム状晶。m.p. 159.5~161°. [α]_D²⁰: $\pm$ 0° (c=0.20, MeOH).^{*7} C₂₁H₂₂O₅NCl $\cdot$ CH₃OH $\cdot$ 2H₂O *Anal.* Calcd.: C, 55.99; H, 6.41. C₂₁H₂₄O₅NCl $\cdot$ CH₃OH $\cdot$ 2H₂O *Anal.* Calcd.: C, 55.75; H, 6.81. Found: C, 56.08; H, 6.54. UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ m μ (log ϵ): 257 (4.70), 330 (4.31), $\lambda_{\min}^{95\% \text{ EtOH}}$ 217 (4.35), 277 (3.99) (Fig. 2). IR $\lambda_{\text{Nujol}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3550 (-OH), 1660 ($\text{C}=\text{N}^{\oplus}$ あるいは α,β -不飽和ケトン) (Fig. 1). NMR スペクトル (D₂O): 6.42 τ (3H, 結晶 CH₃OH); 6.10, 5.95, 5.90, 5.70 (12H, 4 $\times$ OCH₃); 5.53 (3H, NCH₃); 3.07~2.22 (5H, aromatic-

H); 1.51, 1.29 τ (2H, quartet, J=7.0 c.p.s., (Fig. 3) Rf: 0.42 $\pm$ 0.01.^{*8}

別途合成した N-methylpapaveraldinium (VII) chloride (m.p. 159~160°) と IR (CHCl₃, Nujol), UV (95% EtOH), NMR (D₂O), Rf 値で同定。

Dihydrobase: 上記 base chloride 0.2 g. を EtOH 10 ml. に溶解し, 攪拌しながら常温で NaBH₄ 0.1 g. を徐々に加える, 0.5 hr. 後, さらに 40~50° で 1.5 hr. 攪拌を続け, 1 夜放置後濾過, 水を加えて過剰の NaBH₄ を分解し, 50° 以下で減圧濃縮すると淡黄色粘稠油状物質が残る。これを 5% HCl に溶解し, 1 度エーテルで洗浄, 10% NaOH でアルカリ性とし, エーテルで数回抽出, 抽出エーテル層は水洗後, 溶媒を留去, 無色油状物質が残

*6 m.p. はすべて未補正。

*7 Photo-magnetic Direct Reading Polarimeter Model OR-10 (柳本製作所) で測定。

*8 溶媒: BuOH-AcOH-H₂O (63:10:27) を混和し, その上層を用いる。東洋濾紙 No. 50, Dragendorff 試薬で顕色。

る。これを Al_2O_3 クロマト ($0.8 \times 2.0 \text{ cm.}$) を absol. ペンゼンで流出後, *n*-hexane より再結晶。無色針状晶。m.p. $108 \sim 109^\circ$ 。収量定量的。 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 67.54; H, 7.29. Found: C, 67.68; H, 7.51. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{95\% EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 284 (3.91), $\lambda_{\text{min}}^{\text{95\% EtOH}}$ 255 (3.44) (Fig. 2). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3500 ($-\text{OH}$) (Fig. 1). NMR スペクトル (CDCl_3): 7.34 τ (3H, NCH_3); 6.67 τ (1H, $-\text{OH}$); 6.54, 6.29, 6.18, 6.15 τ (12H, $4 \times \text{OCH}_3$); 4.93 τ (1H, doublet, $J=3.5 \text{ c.p.s.}$, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{OH}$); 4.17 $\sim$ 3.22 τ (5H, aromatic-H) (Fig. 3).

別途合成した β -hydroxylaudanosine (VI) (m.p. 108°) と混融, IR (in CHCl_3), NMR (CDCl_3), 薄層クロマト Rf 値^{*9} より同定。

N-Methylpapaveraldinium (VII) chloride ならびに β -hydroxylaudanosine (VI) の合成 文献にしたがい市販 papaverine HCl 塩より得られる遊離塩基を AcOH 溶媒中, $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ あるいは SeO_2 で酸化し, papaveraldine とする。m.p. 210.5° (文献,⁴⁾ m.p. $209 \sim 211^\circ$ 。これを Me_2SO_4 で処理し papaveraldine methosulfate を得る。m.p. 125° (文献,⁶⁾ m.p. $129 \sim 130^\circ$ 。これを水に溶かし, KCl を加えるに chloride の結晶析出, 濾過後, MeOH より再結晶。淡黄色プリズム状晶。m.p. $159 \sim 160^\circ$ 。

一方, 上記 papaveraldine methosulfate を MeOH 溶媒中, NaBH_4 で還元すると β -hydroxylaudanosine が得られる。m.p. 108° (文献,⁶⁾ m.p. 108° 。

終わりに臨み終始御懇篤なる御指導をいただいた京都大学薬学部 富田真雄教授, 本学薬学部長 池田鉄太郎教授ならびに御援助をいただいた本学 公江喜市郎学長に深謝するとともに NMR スペクトル測定を担当された京都大学薬学部 新宮徹郎博士, 元素分析を担当された本学 坂本敦子氏にあわせて感謝致します。

武庫川女子大学薬学部

*9 0.1N K_2CO_3 , Silica Gel D-5 (camag), 展開溶媒 MeOH, Dragendorff 試薬で顕色。

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (6) 460 ~ 466 (1966)

UDC 547.94.02:582.675.4

77. 富田真雄,^{*1} 小塚睦夫,^{*2} 上尾庄一郎^{*1}: 防已科植物アルカロイド研究 (第223報^{*3})

Stephania rotunda LOUREIRO のアルカロイド (補遺 その 1)

Masao Tomita, Mutsuo Kozuka, and Shoichiro Uyeo: Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants. CCXXIII. Alkaloids of *Stephania rotunda* LOUREIRO. (Suppl. 1).

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University^{*1} and Kyoto College of Pharmacy^{*2})

From the root tuber of *Stephania rotunda* LOUREIRO, (–)-tetrahydropalmatine (I) and stepharine (IIa) were isolated together with a new phenolic base of tetrahydroprotoberberine type, stepharotine (hydrobromide, m.p. $227 \sim 229^\circ$, $[\alpha]_D^{25} -203^\circ$ (MeOH), $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N} \cdot \text{HBr}$). The structure of O-methylstepharotine (m.p. $133 \sim 135^\circ$, $[\alpha]_D^{25} -270^\circ$ (CHCl_3), $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$) was identified by comparison with the synthesized 2,3,9,10,11-pentamethoxytetrahydroprotoberberine (VIa). The mass spectrum of stepharotine trideutero-O-methyl ether (VIb), revealed that the phenolic hydroxyl in stepharotine is present in either 9-, 10-, or 11-position.

Cleavage reaction of stepharotine O-phenyl ether (VIc) with metallic sodium in liquid ammonia gave (–)-tetrahydropalmatine (I) and (–)-tetrahydropalmatrubine (Vc). These experiments revealed that stepharotine is represented by formula III.

(Received August 9, 1965)

Stephania rotunda LOUREIRO のアルカロイド成分については近藤, 松野¹⁾により仏印産本植物の塊根から rotundine なる塩基が単離され, 松野²⁾はその推定構造式を提出したが最近川西, 菅沢³⁾によりこれが (–)-tetra-

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

*2 Yamashina-misasagi, Higashiyama-ku, Kyoto.

*3 第222報. 国友, 弓削, 永井: 本誌, 86, 456 (1966).

1) 近藤, 松野: 本誌, 64B, 113 (1944).

2) 松野: 本誌, 64B, 274 (1944).

3) M. Kawanishi, S. Sugawara: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 522 (1965).