層クロマトグラフィー^{*5a,b)}で比較した結果 stepharotine (II) と一致する spot を認めたが, stepharine (I) の dienone-phenol 転位成績体と考えられる tuduranine (III) に一致する spot は認められなかった. しかしいずれも塩基微量のため精査できなかった. また水溶性第4級塩基性成分は得られなかった.

以上の実験より台湾産ホウライツヅラフジの茎部には proaporphine 型第2級塩基 stepharine (I) が存在することを証明した. stepharine (I) の単離は *Stephania rotunda* LOUREIRO につぐ第2の例である.

実 験 の 部^{*6}

ホウライツヅラフジ茎部よりアルカロイドの抽出および単離 風乾茎部 1685 g. を MeOH 温浸抽出して得た浸液を減圧下溶媒を留去. ここに得られた MeOH エキスを 3% クエン酸水溶液約 3 L. に溶解, 不溶物を汙去, 汙液はエーテルで抽出して中, 酸性物質を除去. クエン酸酸性水溶液は NH_4OH アルカリ性としてまずエーテルで繰返し抽出, ついでクロロホルムで抽出する. エーテルおよびクロロホルム抽出液はそれぞれ 4% NaOH 水溶液とふりまぜて常法により非フェノール性塩基部とフェノール性塩基部を分離, 非フェノール性塩基部はエーテル抽出液より 52 mg., クロロホルム抽出液より 200 mg. を得. フェノール性塩基部はエーテル抽出液より 82 mg., クロロホルム抽出液より 120 mg. を得た.

Stepharine (I) このうちクロロホルムより得られた非フェノール性塩基部は benzene に溶解し, アルミナ・カラム・クロマトグラフィーを行ない benzene 溶出部を集め溶媒留去後, 残渣をアセトンより再結晶, 白色柱状結晶 m.p. 179~181°, $[\alpha]_D^{25} +194^\circ$ (c=5.0, CHCl_3). $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 72.70; H, 6.44. Found: C, 72.65; H, 6.42. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1665. stepharine (I) の標品と混融するも融点降下を認めず. また IR (Nujol) も完全に一致した.

本研究にあたり元素分析を施行された京都大学元素分析センターの諸氏に感謝致します.

京都大学薬学部, 京都薬科大学, 高雄医学院薬学系

^{*6} 融点はすべて未補正, 微量融点測定器 (柳本製作所製) により測定.

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (3) 316 ~ 318 (1967)

UDC 547.94.02 : 582.657.4

富田真雄,^{*1} 小塚睦夫,^{*2} 盧 盛徳^{*3}: 防已科植物アルカロイド研究 (第229報^{*4})

シマハスノハカズラ *Stephania tetrandra* S. MOORE

のアルカロイド 補遺その 1

Masao Tomita,^{*1} Mutsuo Kozuka,^{*2} and Sheng-Teh Lu^{*3}: Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants. CCXXIX. Alkaloids of *Stephania tetrandra* S. MOORE (Suppl. 1).

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,^{*1} Kyoto College of Pharmacy^{*2} and Pharmaceutical Institute, Kaohsiung Medical College^{*3})

A quaternary protoberberine-type base, cyclanoline (II), was isolated from the tuber of Formosan *Stephania tetrandra* S. MOORE (Japanese name "Shima-hasunohakazura"), in addition to tetrandrine (Ia) and fangchinoline (Ib). The terrestrial portion of this plant also yielded Ia and Ib.

(Received June 16, 1966)

シマハスノハカズラ *Stephania tetrandra* S. MOORE は一名カンボウイとも称し台湾および中国大陸南部に野生するツヅラフジ科植物でその塊根は中国では倒地拱あるいは粉防己と称し消炎, 利尿剤として用いられる. そ

^{*1} Yoshida-shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

^{*2} Yamashina-misasagi, Higashiyama-ku, Kyoto.

^{*3} Shih-chuan 1 Road, Kaohsiung, Taiwan.

^{*4} 第 228 報. 富田, 小塚, 盧: 本誌, 87, 322 (1967).

のアルカロイド成分については近藤、矢野¹⁾により台湾産本植物の塊根から第3級 bisbenzylisoquinoline 型塩基 tetrandrine (L, L)³⁾ (Ia)³⁾ が単離され、また Chuang 等⁴⁾は上海市場の粉防己から fangchinoline (L, L)²⁾ (Ib)⁵⁾ を単離した。今回著者等は本植物を入手することができたのでそのアルカロイド成分について再検討を企て若干の知見を得たので報告する。

すなわち 1965 年 12 月中華民国台湾省台北県観音山中腹(海拔 200~300 メートル)で採集した本植物を塊根と地上茎に分け、それぞれについて実験の部に述べたように分離精製を行なった。その結果、塊根の第3級塩基部分よりはすでに検索されている tetrandrine (Ia), fangchinoline (Ib) を単離証明し、水溶性第4級塩基部分より1種の塩基を chloride として結晶状に単離した。この chloride は m.p. 214~216°(decomp.) の無色正8面体状結晶で $[\alpha]_D^{25} -118^\circ$ (メタノール), 分析値は $C_{20}H_{24}O_4N \cdot Cl \cdot H_2O$ に一致する。またそのメタノール溶液中における UV スペクトルは 234, 287 m μ に極大吸収を有し、アルカリの添加により bathochromic shift を起こす。本塩基の picrate は m.p. 154~156° の黄色結晶で分析値は $C_{20}H_{24}O_4N \cdot C_6H_2O_7N_3$ に一致する。また本塩基の iodide は m.p. 185°(decomp.) の無色絹糸状結晶である。以上の事実から本塩基はかつて富田、菊池⁶⁾によりミヤコジマツラフジ *Cyclea insularis* (MAKINO) DIELS より単離されたフェノール性 protoberberine 型第4級塩基 cyclanoline (II) と推定され、cyclanoline (II) の chloride, picrate および iodide の標品とそれぞれ IR (Nujol) を比較、また picrate を混融した結果、同一物であることを確認した。また本植物の茎部も塊根の場合と同様に処理し第3級塩基部より tetrandrine (Ia), m.p. 220~221°, $[\alpha]_D^{25} +290^\circ$ (クロロホルム) および fangchinoline (Ib), m.p. 237~239°, $[\alpha]_D^{25} +275^\circ$ (クロロホルム) を単離し、それぞれ標品と IR (Nujol) 比較、混融の結果同定した。なお茎部の水溶性第4級塩基性成分は微量のため精査できなかった。

実験の部^{*5)}

塊根よりアルカロイドの抽出および単離 塊根 1.6 kg. を細切し MeOH で温浸抽出して得た MeOH エキスを 3% クエン酸水溶液 3 L. に室温で溶解し、これをエーテルで抽出して中、酸性物質を除去。クエン酸酸性水溶液は NH_4OH アルカリ性としてまずエーテルで繰返し抽出、ついで $CHCl_3$ で抽出する。エーテルおよび $CHCl_3$ 抽出液はそれぞれ 4% NaOH 水溶液とふりまぜて常法によりフェノール性塩基と非フェノール性塩基とに分離した。上記第3級塩基を分別した NH_4OH アルカリ性水層は HCl 酸性とし常法により reineckate とし、風乾、塩基の reineckate 31 g. を得た。

Tetrandrine (Ia) エーテル抽出液より得られた非フェノール性塩基部(約 51 g.)をアセトンより 5 回再結晶、無色柱状結晶, m.p. 220~221°, $[\alpha]_D^{25} +297^\circ$ (c=1.00, $CHCl_3$). $C_{38}H_{42}O_6N_2$ Anal. Calcd.: C, 73.29; H, 6.80. Found: C, 73.29; H, 6.83. NMR (τ)^{*6)}: 6.08, 6.26, 6.63, 6.82 (12H, $4 \times OCH_3$); 7.38, 7.67 (6H, $2 \times N-CH_3$); 2.57~4.00 (10H, aromatic H). 混融, IR (Nujol) 比較の結果 tetrandrine (Ia) と同定確認。上記

^{*5)} 融点はすべて未補正, 微量融点測定器(柳本製作所製)による。

^{*6)} Varian Associates recording spectrometer A-60 により $CDCl_3$ 溶液で測定し, chemical shift は TMS を内部標準として τ 値(すべて未補正)で表わした。

- 1) 近藤, 矢野: 本誌, **48**, 107 (1928).
- 2) 富田, 国友: 本誌, **82**, 741 (1962).
- 3) 藤田, 村井: 本誌, **71**, 1039 (1951).
- 4) C.-K. Chuang, C.-Y. Hsing, Y.-S. Kao, K.-J. Chang: Ber., **72**, 519 (1939).
- 5) C.-Y. Hsing, C.-H. Chang: Sci. Sinica, **7**, 59 (1958).
- 6) 富田, 菊池: 本誌, **77**, 69 (1957).

tetrandrine (Ia) 再結晶母液は薄層クロマトグラフィー (TLC)*7 で著明な spot 2 個を認めるが、このうち 1 個は tetrandrine (Ia) に相当する spot である。この混合物は再結晶では分別困難であるので multi-buffered paper chromatography*8 を行なったところ pH 5.0, 4.0 にそれぞれ固着 zone を認めた。そこで上記混合塩基を CHCl_3 に溶解し pH 5.0, 4.8, 3.8 の McIlvaine 緩衝液で順次抽出。各緩衝液抽出層はそれぞれ NH_4OH アルカリ性としてエーテル抽出,*9 各エーテル層は MgSO_4 で乾燥後、溶媒留去。このうち pH 3.8 の緩衝液抽出層から得られた塩基は tetrandrine (Ia) であることを標品と比較同定。また CHCl_3 可溶非フェノール性塩基部 (約 1.5 g.) も同様に処理して tetrandrine (Ia) を得た。tetrandrine (Ia) の total yield 19 g.

Fangchinoline (Ib) 上記 pH 5.0 緩衝液抽出層から得られた塩基ならびにフェノール性塩基部 (収量約 8 g.) はアセトンより再結晶, m.p. 237~239°, 無色砂状結晶, $[\alpha]_D^{25} +275^\circ$ ($c=0.57$, CHCl_3). $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 73.00; H, 6.62. Found: C, 72.79; H, 6.66. NMR (τ)*6: 6.08, 6.26, 6.67 (9H, $3 \times \text{OCH}_3$); 7.42, 7.67 (6H, $2 \times \text{N-CH}_3$); 2.50~3.97 (10H, aromatic H); 4.1~5.0 (1H, broad, D_2O 添加により消失-OH). 標品と混融, IR (Nujol) 比較の結果 fangchinoline (Ib) であることを確認。収量 4.88 g. なお pH 4.8 緩衝液抽出層から得られた塩基は TLC*7 の結果 fangchinoline (Ib) と tetrandrine (Ia) の混合物であることが明らかとなったので再び CHCl_3 に溶解し、上記のように buffer extraction を行ない可及的に fangchinoline (Ib) と tetrandrine (Ia) を分離した。

Cyclanoline (II) 塩基の reineckate 31 g. をアセトン 500 ml. に溶解, 不溶物を汙別しアルミナクロマトで精製, アセトン流下液 (約 1 L.) に Ag_2SO_4 の熱飽和水溶液を加えて分解。さらに加えた Ag_2SO_4 と当量の $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の水溶液を加えて chloride に導き, 生成した沈殿を汙別, 減圧で約 50 ml. に濃縮, 放置すると結晶析出。収量約 4.1 g. 熱湯より再結晶。無色正 8 面体状結晶, m.p. 214~216°(decomp.), $[\alpha]_D^{25} -118^\circ$ ($c=0.67$, MeOH). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 234, 287 m μ . MeOH 性 KOH の添加により λ_{max} 253, 302 m μ に shift. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 60.67; H, 6.62. Found: C, 60.43; H, 6.87. IR (Nujol) は cyclanoline (II) chloride のそれに一致。ついで chloride の熱水溶液に Na-picrate 飽和水溶液を加え放置, 析出した結晶を汙取。MeOH から再結晶, m.p. 154~156°, 黄色結晶。 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_2\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 54.73; H, 4.59. Found: C, 54.47; H, 4.86. また chloride の水溶液に KI を加えて iodide を得た。MeOH より再結晶, 無色絹糸状結晶, m.p. 185°(decomp.). 上記 picrate および iodide の IR (Nujol) はそれぞれ標品の cyclanoline (II) picrate および cyclanoline (II) iodide のそれと一致し, picrate を混融するも融点降下を認めず。

茎部よりアルカロイドの抽出, 単離 塊根の場合と同様に処理し, 乾燥茎部 231 g. から tetrandrine (Ia) 1.03 g. を得た。アセトンから再結晶, m.p. 220~221°, $[\alpha]_D^{25} +290^\circ$ ($c=0.62$, CHCl_3). tetrandrine (Ia) の標品と比較同定。また塊根の場合と同様に処理して fangchinoline (Ib) 1.81 g. を得た。アセトンから再結晶, m.p. 237~239°, $[\alpha]_D^{25} +275^\circ$ ($c=0.94$, CHCl_3). fangchinoline (Ib) の標品と比較同定。

本研究にあたり原料植物の採集に協力され中華民国台湾省榮民總醫院薬剤部, 藍碧貴氏他六名の方々, fangchinoline の標品を分与されたアメリカ合衆国 University of Wisconsin, Prof. S.M. Kupchan, NMR スペクトルを測定された京都大学薬学部 新宮徹朗博士, 元素分析を施行された京都大学元素分析センターの諸氏に感謝致します。

京都大学薬学部, 京都薬科大学, 高雄医学院薬学系

*7 Aluminiumoxid G nach Stahl; solvent: CHCl_3 -acetone (1:1). Dragendorff 試薬で発色, 検出。

*8 McIlvaine buffer solution を pH 6.8 から 2.2 まで 0.2 間隔に使用, 溶媒 CHCl_3 , 東洋汙紙 No. 50. Dragendorff 試薬で発色, 検出。

*9 pH 5.0 緩衝液抽出層のみはエーテル抽出後, CHCl_3 で抽出。