chromosorb W(AW), 2.0 m×3 mm, 175°, He 0.8 kg/cm²) に付し, t_R が 2.5 min, 4.2 min のピークはそれぞれ市販の酢酸 (特級) および酪酸 (特級) に一致した。

謝辞 本研究にあたり御援助を賜った本学 武田秀雄氏, 伊藤秀雄氏, NMR を取扱われた本学薬品製造学教室 本郷弘司氏, 元素分析を取扱われた東北大学医学部薬学科 元素分析室の諸氏またマスペクトルを取扱われた東北大学理学部化学科 佐藤年男氏に深謝の意を表します。

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
91 (7) 778—781 (1971)

UDC 547.94.04.05 : 582.682

台湾産 *Corydalis* 属植物のアルカロイド研究 (第 1 報) タイトウケマンのアルカロイド¹⁾

盧 盛徳, 王 三吉, 蘇 燦隆
高雄医学院薬学系²⁾

Studies on the Alkaloids of Formosan *Corydalis* Species. I. Alkaloids of *Corydalis campulicarpa* HAYATA¹⁾

SHENG-TEH LU, SAN-JYI WANG and TSANN-LONG SU
Pharmaceutical Institute, Kaohsiung Medical College²⁾

(Received March 30, 1971)

Seven alkaloids were isolated from *Corydalis campulicarpa* HAYATA, and four of these were identified with ophiocarpine (I), protopine (II), α -allocryptopine (III), and berberine (IV).

ケシ科 (Papaveraceae) *Corydalis* 属植物のアルカロイド成分に関する研究は古くから各国においておこなわれ tetrahydroisoquinoline, benzyloisoquinoline, cularine, aporphine, protoberberine, protopine, phthalideisoquinoline など諸型塩基に属する多数の塩基が単離証明報告され, 多くの成書にも収載されている³⁾ が台湾産 *Corydalis* 属植物のアルカロイド成分についてはほとんど研究例が見られない。

著者らは台湾産本属植物のアルカロイド成分に興味をもち, 台湾の植物誌にも記録されている⁴⁾ 本属植物数種のうちタイトウケマン (中国名: 台東紫堇) *Corydalis campulicarpa* HAYATA (*Corydalis omphalocarpa* Hook. et Arn.) を入手することができたのでその塩基成分について検索し, 若干の知見を得たので報告する。タイトウケマンは台湾中央山脈に自生する多年生草本で高さ 0.3—1 m に達し, 葉は薄質で数回羽状に分裂, 地上茎は多角形, 葉および茎はともに白みがかった緑色, 花は黄白色, 長さ 2—3 cm の曲りくねった果実をつける。根は柔軟, 外部暗褐色, 内部橙褐色を呈し, 塊茎はない。

本植物の葉, 茎, 根はいずれもマイヤー試薬に強い陽性を示す。そこで全草を採取し, 実験の部に詳述した方法により処理し, Table I に示すごとく数種の塩基を単離することができた。

Table I で明らかなごとく base A は本植物の主塩基である。本塩基はアセトンから無色プリズム状結晶として得られ, mp 188—189°, $[\alpha]_D^{25}$ —305° (エタノール), -290° (クロロホルム), 分子式は $C_{20}H_{21}O_5N$ である。紫外外部吸収スペクトル (以下 UV と略) は 215—219 m μ および 292—295 m μ に極大吸収があり, その吸収位

1) 台湾薬学会 59 年度年会で発表, 台北, 1970 年 12 月。

2) Location: No. 19, Shih-chuan 1st Road, Kaohsiung.

3) Hans-G. Boit, "Ergebnisse Der Alkaloid-Chemie bis 1960," Akademie-Verlag, Berlin, 1961, pp 210—360.

4) a) 佐々木舜一, "台湾植物名彙," 台湾博物学会出版部, 1928, p. 197; b) 謝 阿才, 楊 再義, "新撰台湾植物名彙," 国立台湾大学印行, 1969, p. 475.

TABLE I. Alkaloids of *Corydalis campulicarpa* HAYATA

			mp (°C)	Fresh herb 5.9 kg yield	
Base				(g)	(%)
Tertiary base	A	ophiocarpine (I)	188—189	4.0	0.068
	B	unknown	121—122 (decomp.)	0.038	0.0006
	C	protopine (II)	199—200	0.446	0.008
	D	α -allocryptopine (III)	155—157 (decomp.)	0.147	0.0025
Quaternary base	E	unknown	chloride: >270	0.04 ^{a)}	0.0007 ^{a)}
	F	berberine (IV)	chloride: 205—208	0.20 ^{a)}	0.0034 ^{a)}
	G	unknown	picrate: 283—284 (decomp.)	0.04 ^{b)}	0.0007 ^{b)}

a) The yield is shown as chloride.

b) The yield is shown as picrate.

置および強度から tetrahydroberberine 型塩基が推定される。赤外部吸収スペクトル (以下 IR と略) (Nujol) は 3180 cm^{-1} に幅広い吸収帯があり, アルコール性水酸基の存在が推定され, また 1037 および 938 cm^{-1} に methylenedioxy 基による吸収が認められる。核磁気共鳴スペクトル⁵⁾ (以下 NMR と略) は $2.77\text{--}3.41\tau$ の領域に aromatic proton 4 個, 4.09τ に methylenedioxy 基 1 個, 6.17τ にメトキシル基 2 個に相当する signal があり, methylimino 基の signal は認められない。また base A は希苛性アルカリに不溶であることおよび分子式, IR, NMR, UV などから酸素 5 個のうち 2 個は methylenedioxy 基, 2 個はメトキシル基, 残り 1 個はアルコール性水酸基として存在する tetrahydroberberine 型塩基であることが推定され, さらにまた融点, 比旋光度などから本塩基は ophiocarpine に相当することが考えられたので直接 ophiocarpine (I) の標品と混融同定し, IR (Nujol) 比較の結果も両者は完全に一致することが認められた。

Ophiocarpine (I) は 1939 年 Manske⁶⁾ により *Corydalis ophiocarpa* Hook. fil. et THOMS からはじめて単離証明された塩基であるが, 今回台湾産同属植物であるタイトウケマンから主塩基として単離証明されたことは興味ある事実である。なお ophiocarpine (I) が天然に存在が証明されたのは今回が第 2 の例である。

Base C はアセトンから無色顆粒状に結晶し, mp $199\text{--}200^\circ$, $[\alpha]_D^{25} \pm 0^\circ$ (クロロホルム), 分子式 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$ の第 3 級非フェノール性塩基である。UV は $293\text{ m}\mu$ に極大吸収があり protopine 型塩基が推定される。IR (Nujol) は 1660 cm^{-1} に共役カルボニル基, 1040 および 940 cm^{-1} に methylenedioxy 基に起因するピークがあらわれている。NMR は aromatic proton 4 個, methylenedioxy 基 2 個, methylene 基 4 個, methylimino 基 1 個に相当する signal が認められる。以上のごとく base C の諸データは protopine にきわめてよく類似しているので直接 protopine (II) の標品と混融して融点の降下を認めず, また NMR, IR (クロロホルム) など比較の結果も両者は完全に一致することが認められた。

5) Varian A-60 を用い, CDCl_3 中で TMS を内部基準として測定。

6) R.H.F. Manske, *Can. J. Res.*, **B17**, 51 (1939); **B20**, 57 (1942).

Protopine (II) はケシ科に属する多くの植物に広く分布し、このほかメギ科 (Berberidaceae) 植物に属するナンテン *Nandina domestica* THUNB. から分離証明されている塩基である³⁾ が、今回台湾産タイトウケマンからも同様に単離証明することができた。

Base D はメタノールから無色顆粒状結晶として得られ、mp 155—157° (decomp.), $[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$ (クロロホルム), 分析およびマススペクトルデータは $C_{21}H_{23}O_5N$ に一致し、UV は 283 m μ に極大吸収があり、protopine 型塩基が推定される。NMR⁵⁾ は aromatic proton 4 個, methylenedioxy 基 1 個, メトキシ基 2 個, methylimino 基 1 個に相当する signal が検出される。以上の諸データは α -allocryptopine (III) にきわめてよく類似しているので標品と混融同定、また IR (Nujol) 比較の結果も両者は完全に一致することが認められた。

Base F chloride はメタノールから黄色針状結晶として得られた第 4 級塩基の chloride で、mp 205—208°, UV は 230, 266, 351, 431 m μ に極大吸収があり、その吸収曲線は berberine 型塩基が推定される。そこで base F chloride を亜鉛末と H_2SO_4 で還元し、tetrahydro 体として mp 170—171° のプリズム状結晶を得た。本結晶は混融法および IR (Nujol) 比較により tetrahydroberberine に一致することを確認した。したがって、base F は berberine (IV) に一致することを証明することができた。

以上のごとくタイトウケマンは tetrahydroberberine 型塩基に属する ophiocarpine (I) を主塩基とし、そのほかに副塩基として protopine 型塩基に属する protopine (II), α -allocryptopine (III), berberine 型塩基に属する berberine (IV) を含むことを明らかにすることができた。

Base B, E, G, はいずれも微量のため精査せず、またフェノール性塩基部は微量で結晶化に成功しなかった。

実 験 の 部⁷⁾

塩基の抽出および分離 1968 年 7 月台湾省南投県翠峰より合歡山にいたる路傍において採集したタイトウケマンの全草 5.9 kg (生) を細切、エタノールで毎回 4 hr, 9 回温浸、浸液は減圧下に溶媒留去、水性残渣は 3% AcOH を加えてかきまぜたあと一夜静置、汙過、総塩基の AcOH 酸性溶液はクロロホルム抽出する。クロロホルム抽出液: 2% H_2SO_4 - NH_4OH で精製後 2% NaOH と振り、常法処理、フェノール性塩基部 (0.1 g) および非フェノール性塩基部 (6 g) に分ける。フェノール性塩基部は暗褐色ビスコース状でいかように操作するも結晶化困難、また量も少なくさらに追求せず、非フェノール性塩基部は結晶析出、アセトンで繰り返し再結晶、mp 188—189° の無色プリズム状結晶 (base A) を得。収量 4 g。Base A 分離残渣はアセトン溶液とし、濃塩酸数滴を加え、放置、結晶析出、メタノールより再結晶、mp 206—209° (decomp.) の橙黄色針状結晶を得。本塩酸塩を常法処理、塩基はアルミナカラムクロマト処理 (和光製活性アルミナ使用、1.5×2 cm. 溶媒: クロロホルム, アセトン, メタノールの順に使用)、クロロホルム留出部 (200 ml) から mp 121—122° (decomp.) の淡灰褐色砂状結晶 (base B) 38 mg を得。アセトン留出部 (50 ml) およびメタノール留出部 (50 ml) はともに量少なく精査せず。また塩酸塩の結晶を分離した母液は常法処理、塩基はいかように操作するも結晶化に成功せず、さらに追求しなかった。AcOH 酸性水性母液: エーテルを積層、 NH_4OH アルカリ性として振り、析出する塩基をエーテルに転溶、エーテル溶液は H_2SO_4 - NH_4OH で精製後 2% NaOH で振り、フェノール性塩基部 (0.2 g) および非フェノール性塩基部 (0.94 g) に分ける。フェノール性塩基部は橙褐色ビスコース状塩基で種々操作するも結晶化に成功しなかった。非フェノール性塩基部は結晶析出、アセトンより再結晶、mp 199—200° の無色顆粒状結晶 (base C) 0.4 g を得。Base C 分離残渣はクロロホルム溶液とし、 H_2SO_4 - NH_4OH で精製後溶媒留去、残渣は結晶析出、メタノールより分別再結晶、mp 155—157° (decomp.) の無色顆粒状結晶 (base D) 147 mg および mp 199—200° のほとんど無色の顆粒状結晶 46 mg を得。後者は混融法および IR (Nujol) の比較により base C に一致することを認めた。一方、 NH_4OH アルカリ性としてエーテルで上記第 3 級塩基部を分離したあとの NH_4OH アルカリ性水性母液は汙過、汙液は塩酸酸性とし、アンモニウムライネツケ酸塩の温水溶液 (60°) をもはや沈殿が析出しなくなるまで加え、一夜放置、吸汙、風乾、黒褐色風乾物をアセトンに溶解、黒色不溶物を汙去、汙液は常法により Ag_2SO_4 溶液で分解後 $BaCl_2$ 溶液を加えて振る。吸汙、汙液は減圧下にアセトンおよび水を完全留去。暗橙褐色結晶性残渣 (3.8 g) を得。メタノールを加え、メタノールに難溶性の部から mp > 270° の橙色針状結晶 (base E chloride) 40 mg, 可溶性の部から mp 205—208° (decomp.) の黄色針状結晶 (base F chloride) 200 mg を得。Base E chloride および base F chloride を分離した残渣は溶媒留去後残渣を水に溶かし、Na-picrate の飽和水溶液を加え、析出する沈殿を汙取風乾、アセトンより再結晶、mp 283—284° (decomp.) の黄色プリズム状結晶 (base G picrate) 40 mg を得。

Base A (Ophiocarpine (I)) 無色プリズム状結晶 (acetone). mp 188—189°. $[\alpha]_D^{20} - 305^\circ$ ($c=1.0$, EtOH), $[\alpha]_D^{20} - 290^\circ$ ($c=1.0$, $CHCl_3$). メタノール, エタノール, アセトン, ベンゼンなどには冷時溶けにくい、温時可溶、クロロホルムには冷時でも溶けやすい。希苛性アルカリに不溶。UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 215—219 (4.07), 292—

7) 融点はすべて未補正。

295 (3.50). $\lambda_{\min}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 258—263 (2.99). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3175 (broad) (OH), 1037 および 938 ($\text{CH}_2\text{<O}^-$)

NMR⁵) τ : 2.91, 3.07, 3.23, 3.41 (total 4H, aromatic proton); 4.09 ($2\text{H}, \text{CH}_2\text{<O}^-$); 6.17 (6H, $2 \times \text{OCH}_3$). 本塩基を ophiocarpine の標品と混融同定. また IR (Nujol) 比較の結果も両者完全一致. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$: C, 67.59; H, 5.96; N, 3.95. Found: C, 67.99; H, 5.92; N, 3.95.

Base B (未知塩基) 淡灰褐色砂状結晶 (MeOH). mp 121—122° (decomp.). $[\alpha]_D^{20} - 302^\circ$ ($c=0.34$, MeOH). 微量のため精査せず.

Base C (Protopine (II)) 無色顆粒状結晶 (acetone). mp 199—200°. $[\alpha]_D^{27} \pm 0^\circ$ ($c=1.5$, CHCl_3). メタノール, エタノールに冷時, 温時ともに溶けにくい. アセトンには冷時やや溶けにくいが温時可溶, クロロホルムに易溶. UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 223 (3.98), 293 (3.57). $\lambda_{\min}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 270—275 (3.47). IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1660 ($>\text{C}=\text{O}$), 1040 および 940 ($\text{CH}_2\text{<O}^-$). NMR⁵) τ : 3.11 (1H), 3.33 (2H), 3.36 (1H) (total 4H, aromatic proton); 4.07 (2H), 4.09 (2H) ($\text{total } 4\text{H}, 2 \times \text{CH}_2\text{<O}^-$); 6.21 (2H), 6.41 (2H), 7.10 (2H, broad), 7.46 (2H, broad) (total 8H, $4 \times >\text{CH}_2$); 8.07 (3H, $>\text{N}-\text{CH}_3$). 本塩基は protopine の標品と混融一致, また IR (CHCl_3), NMR 比較の結果両者完全一致. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$: C, 67.98; H, 5.42; N, 3.96. Found: C, 68.02; H, 5.42; N, 3.99.

Base D (α -Allocryptopine(III)) 無色顆粒状結晶 (MeOH). mp 155—157° (decomp.). $[\alpha]_D^{30} \pm 0^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3). UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 283 (3.80). $\lambda_{\min}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 270—274 (3.78). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1652 ($>\text{C}=\text{O}$), 1042 および 940 ($\text{CH}_2\text{<O}^-$). NMR⁵) τ : 3.07 (1H), 3.14—3.28 (2H), 3.38 (1H) (total 4H, aromatic proton); 4.09 (2H, $\text{CH}_2\text{<O}^-$); 6.23 (3H), 6.17 (3H) (total 6H, $2 \times \text{OCH}_3$); 8.13 (3H, $>\text{N}-\text{CH}_3$). Mass Spectrum m/e : 369 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$: C, 68.27; H, 6.28; N, 3.80. Found: C, 68.25, 68.37; H, 6.11, 6.14; N, 3.68, 3.58. 本品を α -allocryptopine の標品と混融同定. また IR (Nujol) の比較により両者全く同一物質であることを確認.

Base E (未知塩基) Chloride: 橙色針状結晶 (MeOH, EtOH 混液). mp $>270^\circ$. 冷時メタノール, エタノール, 水に溶けにくい. 微量につき精査せず.

Base F (Berberine (IV)) Chloride: 黄色針状結晶 (MeOH). mp 205—208° (decomp.). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 230 (4.46), 266 (4.44), 351 (4.42), 431 (4.16). $\lambda_{\min}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 250 (4.26), 303 (3.79), 382 (3.42). Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{NCl} \cdot 1\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C, 60.23; H, 5.31. Found: C, 60.28; H, 5.40.

Tetrahydroberberine: Base F. chloride 150 mg を 20% H_2SO_4 30 ml に懸濁, 亜鉛末 2 g を加え, 黄色結晶が溶消してほとんど無色の溶液となるまで約 70° で 2 hr 攪拌, 冷後吸沬, 水洗, 沬液および洗液を合併, NH_4OH アルカリ性としてエーテル抽出, エーテル抽出液は H_2SO_4 -NaOH で精製後無水 K_2CO_3 で乾燥, 溶媒留去, 淡緑黄色結晶性残渣 116 mg を得. メタノールより再結晶. mp 170—171° の微黄褐色プリズム状結晶を得. UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 237 (3.81), 291 (3.76). $\lambda_{\min}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 255 (2.95). 4H-Berberine の標品と混融一致, また IR (Nujol) 比較の結果も両者完全一致.

Base G (未知塩基) Picrate: 黄色プリズム状結晶 (acetone). mp 283—284° (decomp.) 量少なく精査せず.

謝辞 本研究に際し原稿の御校閲を賜った京都薬大 富田真雄学長ならびに富士谷憲徳助教授に謹しんでお礼申し上げます. また元素分析, NMR, mass spectrum の測定について御協力いただいた京大薬学部 犬伏康夫教授, 新宮徹郎博士, 大河美都子嬢, 分析センターの諸氏, 武田薬工研究開発本部, 貴重なサンプル ophiocarpine, protopine, α -allocryptopine を分与された UniRoyal Co., Ltd., R.H.F. Manske 博士, 神戸女子薬 大谷千秋教授に厚くお礼申し上げます.