24. 荒田義雄, 大橋力: 川骨成分の研究 (第2報)

Yoshio Arata and Tsutomu Ohashi: Studies On the Constituent of *Rhizoma Nupharis*. II.

(Pharmaceutical Coll, attached to Kanazawa Medical Univ.)

小竹氏等はさきに Desoxynupharidin の究極メチル化 (Proc. Imp. Acad. (Tokyo) 19, 490) を余等とは別の方法で行つた. 余等はその追試を試みたのでその結果に就て報告する尤も小竹氏の報文中には実験上の記録が収載されてゐなかつた爲に実験の細部に就ては判らないが兎も角次の様な順序に従つて実験を行つた.

即ち Desoxynupharidin にヨードメチルを作用させて得られる Desoxynupharidinjomethylat を酸化銀で処理した後加熱分解すると Kp_4 135° の無色油状體が得られる. その集成は $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ON}-\text{CH}_3$ (I) に相當しその過鹽素酸鹽は Fp 185~187° の無色鱗片狀晶である. (I) をパラジウム炭を觸媒として還元を行へば 1 モルの水素を吸収してそのデヒドロ化合物 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ON}-\text{CH}_3$ (II) なる Kp_6 144° の無色液體が得られる. (II) のヨードメチラートは Fp 120° の無色鱗片狀晶でその集成は $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ON} \begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \\ \diagdown \\ \text{J} \end{array}$ (III) である. (III) を酸化銀で処理の後加熱分解して得られる Kp_5 151° の無色の液體 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ON}-(\text{CH}_3)_2$ (IV) をパラジウム炭を用ひて還元して Kp_4 137° の無色油状物質 $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{ON}-(\text{CH}_3)_2$ (V) を得る. そのヨードメチラートは白色の結晶性に得られるが引濕性である爲元素分析を行はなかつたがその集成は $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{ON} \begin{array}{c} (\text{CH}_3)_3 \\ \diagdown \\ \text{J} \end{array}$ (VI) に相當するものと考えてよいと思ふ. (VI) を酸化銀で処理の後加熱分解して Kp_3 116° の無色油状の無窒素物 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ (VII) を得る. 本物質に對し小竹氏等は Kawahonin と命名されて居る.

(VII) をオゾン酸化してその酸化成績體をエーテル可溶部及び水溶部に分けた. 水層は減壓で濃縮すると無色シロップ狀物質を殘溜する. この溜液は酸性を呈しその *p*-Br-phenacylester は Fp 137° の白色の針晶で蟻酸のそれと混融して融點の降下を示さない. シロップ狀殘渣も同様 *p*-Br-Phenacylbromid を作用させて Fp 211° の白色鱗片狀のエステルを得たが之は琥珀酸の *p*-Br-phenacylester と混融して何等融點降下を認めない.

エーテル可溶部は更に酸性部と中性部に分ち, 酸性部は減壓で蒸溜して 25mm 浴温 180° 迄の溜液及び 4mm, 浴温 170~210° の溜液を得る. 初溜はアニリドとなし減壓蒸溜を行ひ 24mm 浴温 150° 及び 6mm 浴温 170~200° の溜液を得る. 前者は Fp 114° の白色鱗狀結晶でアセトアニリドと混融して融點の降下を認めない. 後者は半ば固化しこの結晶分は Fp 111° でイソゾアレリアン酸アニリドと混融するも融點降下しない. 4mm 浴温 170~210° の溜分は無色の液體で, 之にセミカルバチッドを作用させて Fp 99~102° の白色の微細な結晶を得たが本部質に就ては今後の精査をまたねばならない.

エーテル可溶の中性部はクロム酸々化を行ひ, エーテル可溶性部 A' と水溶性部 B' とに分け, A' は更に中性部と酸性部に分けその酸性部はアニリドとして減壓蒸溜を行ひ 6mm 浴温 170~200° の溜液中からイソゾアレリアン酸アニリドを捕捉した. 又エーテル可溶部 A' の一部は減壓蒸溜を行ひ 3mm, 浴温 150~200° の無色の溜液を得る. 之はセミカルバチッドの作用によつて Fp 99~102° の白色微細な結晶が得られる. 本品は上記のセミカルバチッドとの反應成績體と混融するも融點降下を示さない.

小竹氏等は Kawahonin (VII) の酸化によつて α -ゾアレリアン酸, β -Oxypropionsäure 並に Kawahoninsäure $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\cdot\text{COOH}$ を捕捉したと報告してゐる.

余等は本實驗で $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ の酸化 (本誌甲號 66, 55) の場合と同様イソゾアレリアン酸を得たが β -Oxypropionsäure 及び Kawahoninsäure に相當するものを殘念乍ら捕捉し得なかつた.

これは小竹氏等の行つた $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ のオゾン酸化と余等の場合との條件の相違に基因したものかも知れない.

最近川長廣河氏の本實驗の記録 (理研 (化學) 23, 147~151, 210~214 (1944)) を知つたが後日この方法に従つて再追試を行ひ度いと考へて居る.

本研究に終始御指導並に御鞭撻を賜はつた鶴飼貞二先生に深謝する. 又川骨採集に協力された長浦菊夫, 安田由郎

金友昭一, 岩木昭一, 大島正一, 西田久男, 森谷榮司, 玉川英一, 増永茂, 大橋堯の諸君に感謝の意を表する。

實 験 之 部

$C_{15}H_{22}ON \cdot CH_3$ (I)

Desoxynupharidin のヨードメチラート 72g を 50% メタノールに溶解し之に過剰の酸化銀を攪拌しながら加へる。反應完結後吸濾し、濾紙上の銀鹽は溫メタノールで洗滌して洗液は濾液と合併して之を減壓で溜去する。殘溜液は $150 \sim 160^\circ$ の油浴中に 1 時間加熱し後減壓蒸溜する。本品は $Kp_4 135^\circ$ の無色液體である。得量 44g

試料 $4.129 CO_2 11.930 H_2O 3.700$ —試料 $4.180 N_2 0.203c.c. (762mm 9^\circ)$

$C_{15}H_{22}ON \cdot CH_3$ 計算値 C 70.67 H 10.19 N 5.67

實驗値 C 77.62 H 9.88 N 5.78

過鹽素酸鹽: 上記物質少許を試験管内にとり 30% 過鹽素酸水を加へ攪拌するに直ちに全部固化する。メタノールから再結晶する。本品は融點 $185 \sim 187^\circ$ の無色鱗片狀晶である。

試料 $3.790 CO_2 7.612 H_2O 2.413$

$C_{15}H_{22}ON \cdot CH_3HClO_4$ 計算値 C 55.26 H 7.48

實驗値 C 54.78 H 7.12

$C_{15}H_{24}ON \cdot CH_3$ (II)

(I) 44g をエタノール 70 cc に溶解し之にパラジウム炭 (2% 鹽化パラジウム溶液 25 cc に動物炭 4.5g を加へ水素を通じよく振盪して飽和後吸濾して得たもの) を加へて水素氣流中で振盪すれば 3300 cc (1 モル) の水素を吸収して止む。之を吸濾して濾紙上の炭は再三熱アルコールで洗滌し濾液は合して減壓でアルコールを溜去する。殘渣には苛性ソーダ液を加へ析出の油狀物質はエーテル中に振取る。エーテル層は水洗、芒硝で乾燥の後エーテルを溜去する。殘溜物質は無色油狀物質で減壓蒸溜を行へば $Kp_6 144^\circ$ の無色油狀の物質を得る。得量 40g

$C_{15}H_{24}ON \cdot (CH_3)_2$ J (III)

上記物質 40g をアセトン 60cc, ヨードメチル 40g の混液に溶解し水浴上に 1 時間加熱後溶媒を溜去する。殘渣を醋酸エチルから再結晶すると融點 120° の無色鱗片狀晶となる。

試料 $3.890 CO_2 7.350 H_2O 2.675$ 試料 $3.000 N_2 0.099cc (29^\circ, 762mm)$

$C_{15}H_{24}ON \cdot (CH_3)_2$ 計算値 C 52.15 H 7.61 N 3.58

實驗値 C 51.53 H 7.69 N 3.74

$C_{15}H_{28}ON (CH_3)_2$ (IV)

上記ヨードメチラートを 50% メタノールに溶解し過剰の酸化銀で處理する。反應完結後吸濾し、濾紙上の銀鹽は溫メタノールで洗滌して洗液は濾液と合併し之を減壓で溜去する。殘溜液は $150 \sim 160^\circ$ の油浴中に 1 時間加熱の後減壓蒸溜を行ふ。 $Kp_5 151^\circ$ の無色液體を得る。得量 33.5g

$C_{15}H_{28}ON (CH_3)_2$ (V)

上記物質 33.5g をエタノール 100cc に溶解し之にパラジウム炭 (2% 鹽化パラジウム溶液 20 cc に動物炭 4g を加へ水素を通じて振盪し飽和後吸濾して得たもの) を加へ常溫で 3150cc (1 モル) の水素を吸収して止む。之を吸濾して濾液は合して減壓の下でアルコールを溜去する。殘渣には苛性ソーダ液を加へ析出の油狀物質はエーテル中に振取る。エーテル層は水洗、芒硝にて乾燥後エーテルを溜去する。殘溜物は無色油狀物質で減壓蒸溜を行へば $Kp_4 137^\circ$ の無色油狀物質 29g を得る。

試料 $4.080 N_2 0.197cc (755mm 24^\circ)$

$C_{15}H_{28}ON (CH_3)_2$ 計算値 N 5.28

實驗値 N 5.40

$C_{15}H_{28}ON (CH_3)_2$ J (VI)

上記物質 29g をアセトン 60cc ヨードメチル 30g の混合液に溶解し 1 時間水浴上で加熱後溶媒を溜去する。本品は結晶化するも吸濕性である。

$C_{15}H_{24}O$ (VII)

上記ヨードメチラートを 50% メタノールに溶解し過剰の酸化銀で處理の後吸濾し、濾紙上の銀鹽は溫メタノールで洗滌して洗滌液は濾液と合併し之を減壓で溜去する。殘溜液は $150 \sim 160^\circ$ の油浴中に 1 時間加熱すれば Trimethylamin を發生する。後に減壓蒸溜を行ひ溜液 25g を得る。之をエーテルに溶解し稀鹽酸と振盪して鹽基性物質と分離する。中性部は減壓で蒸溜する。 $Kp_3 116^\circ$ の無色液體である。得量 8g

試料 $3.690 CO_2 11.020 H_2O 3.525$

$C_{15}H_{24}O$ 計算値 C 81.75 H 10.98

實驗値 C 81.45 H 10.69

$C_{15}H_{24}O$ のオゾン分解

$C_{15}H_{24}O$ 8g をクロロホルム 50cc に溶解して氷冷しながらオゾンを 4 時間通じた後減壓で溶媒を溜去して後水を加へ 4 時間水浴上に振盪し乍ら加温する。

反應液はエーテルと共に振盪してエーテル溶性部と水溶性部とに分け、エーテル可溶性部は更に重曹水で酸性部 A と中性部 B とに分けた。

水溶性部の處理

水溶性部は減壓で蒸溜すると無色シロツプ状物質を残溜する。之れに再三蒸溜水を加へて減壓で蒸溜した。溜液は酸性でこの *p*-Br-Phenacyl ester はアルコールから再結晶すると、融點 137° の白色針狀晶を得る。本品は蟻酸の *p*-Br-Phenacyl ester と混融しても融點降下しない、シロツプ狀酸性物質も同様 *p*-Br-Phenacyl ester となし之を醋酸エチルから再結晶すると Fp 211° の白色鱗片狀晶を得る。本品は琥珀酸の *p*-Br-Phenacyl ester と混融しても融點降下を示さない。

試料 3.540 CO₂ 6.050 H₂O 1.100
 C₂₀H₁₆O₆Br₂ 計算値 C 46.88 H 3.15
 實驗値 C 46.61 H 3.48

エーテル可溶性酸性部 A の處理

エーテル可溶性酸性部 A は減壓で蒸溜して 25mm で浴溫 180° 迄の溜液及び 4mm 浴溫 170~210° の溜液を得る。初溜液はアニリンと加壓反應させてアニリドとなし、之を減壓蒸溜して 24mm で浴溫迄 150° の溜液及び 6mm 浴溫 170~200° 迄の溜液を得る。前者は Fp 140° の白色鱗片狀晶でアセトアニリドと混融しても融點降下を認めない。又後者は半ば固化し結晶部は Fp 111° で Isovaleriansäureanilid と混融しても融點降下を認めない。4mm, 浴溫 170~215° の溜液は無色の液體でセミカルバチッドを作用させると固化する。醋酸エチルから再結晶すると Fp 99~102° の白色微細な結晶となる。

エーテル可溶性中性部 B の處理

エーテル可溶性中性部 B を氷醋酸は溶解し 35° に保ち之に 5% のクロム酸水醋酸液を滴下して數日に亘つて酸化を續行する、反應液から氷醋酸を減壓で溜去の後に水を加へエーテルで振盪してエーテル可溶性部 A' と水溶性部 B' とに分ける。エーテル可溶性部 A' は重曹水と振盪して酸性部と中性部に分ける。エーテル可溶性酸性部の一部はアニリドとして減壓蒸溜する。初溜 24mm 浴溫 140~160° の溜液は間もなく固化する。本品はアセトアニリドに一致し 6mm 浴溫 170~200° の溜液は一部固化し、その融點は Fp 107~109° で Isovaleriansäureanilid と混融しても融點降下を示さない。残りの酸性部は減壓蒸溜を行ひ 3mm 浴溫 150~200° で蒸溜する無色液體を得。之にセミカルバチッドを作用させると Fp 99~102° の白色微細な結晶が(醋酸エチルより)得られる。之は上記のセミカルバチッドの反應成績體と混融しても融點降下を示さない。水溶性部 B' はエーテル抽出器にかける。エーテル蒸發残渣から常法によつて作製した *p*-Br-Phenacyl ester は醋酸エチルから再結晶すると Fp 211° の白色鱗片狀晶を得る。之は琥珀酸の *p*-Br-Phenacyl ester と混融しても融點降下を示さない。

金澤醫科大學附屬藥學專門部 (昭和 23 年 3 月 11 日受理)

SUMMARY.

Kotake et al. have previously applied exhaustive methylation to desoxynupharidine (Proc. Imp. Acad. (Tokyo) 19, 490) in a different way from the authors. The authors attempted to trace the process as described by Kotake, which runs as follows:

By oxidizing (A) with ozone were formed formic acid, acetic acid, isovaleric acid, succinic acid and an acid substance whose semicarbazone melted at 99-102°.

Kotake et al. reported to have obtained by the oxidation of Kawahomin (A) *n*-Valeric acid, β hydroxypropionic acid and a Substance corresponding to Kawahonic acid. They were not obtained, however, by the authors. the discrepancy may be ascribable to the difference in the conditions under which C₁₅H₂₄O was Oxydized with Ozone. (Received, March 1948)