る。30 分加熱後と同様に處理し 2', 9-Dichlor 化體 0.3g を得。i) の化合物と混融するに融點降下なし。

9-Acetyl-2'-oxychinin のクロル化

i) 2'-Oxychinin 1.0g, Benzoylchlorid 5.0g を油浴中 140~150° に 1 時間加熱する。反應後減壓で Benzoylchlorid を溜去し餘渣を數回水で溫浸しソーダで析出する鹽基を濾取しアセトンに溶かし(全溶)溶媒を溜去し無色樹脂狀物質 0.8g を得。Fp 127~130°。

ii) i) で得らるゝベンゾイル化體 0.5g, 酸鹽化磷 2.0g を水浴上 30 分加温後減壓で酸鹽化磷を溜去し水で分解する。水浴上加温して濾液を炭酸ソーダでアルカリ性とし析出する無晶形沈澱を濾取水洗乾燥する。Fp 85° 得量 0.4g エーテル・ベンゾールに易溶である。

2'-Butoxychinin

前項で得らるゝ粉末 1.0g に n-Butanol 10cc に溶解し之にナトリウム 0.5g を n-Butanol 10cc に溶かした溶液を加へ 120° に 2 時間加温する。加温後 5—10 分で NaCl の析出殆ど終る。反應後 Butoanol を減壓で溜去し残渣に水を加へ鹽酸酸性とし活性炭で處理し濾液をアンモニアアルカリ性とし析出する沈澱を濾取水洗後乾燥する。0.6g 之をベンゾールに溶し一度クロマトグラフ法でアルミナ層を透し濾液を濃縮し得らるゝ結晶をベンゾールから再結晶し無色針晶を得。

Fp 142—144°。

試料 2.941mg: CO₂ 7.777mg, H₂O 2.057mg, 試料 2.491mg: N₂ 149cc(15.1°, 760.9mm)

C₂₄H₃₂O₃N₂ 計算値 C 72.7, H 8.1, N 7.1

實驗値 C 72.17, H 7.83, N 7.10

鹽酸鹽: 無色微細針晶(水より), Fp 209~210°。

試料 2.979mg: CO₂ 7.108mg, H₂O 2.097mg

C₂₄H₃₂O₃N₂ · HCl · 1/2 H₂O 計算値 C 65.2, H 7.6

實驗値 C 65.11, H 7.88

Jodmethylat: 無色板晶(酒精より) Ep 145~146°。

(東京大學醫學部藥學科 (昭和 23 年 4 月 8 日受理))

Summary

2'-Hydrooxyquinine was benzoylated in order to protect the OH radical at 9-position and then chlorinated with PCl₅ and finally treated with Na-butoxide which resulted in the synthesis of 2'-butoxyquinine.

(Received April 8, 1948)

41. 濱名政和; キニーネの一新代謝産物の構造に就て

〔規那鹽基誘導體の合成 14〕

Masatomō Hamana: Syntheses of Quinine Derivatives. XIV.

On the Structure of a New Metabolic Derivative of Quinine.

(Pharmaceutical Inst., Medical Faculty, Tokyo Univ.)

落合, 岡本, 小林¹⁾ は規那鹽基の Ar-N-oxide を酸無水物と共に加熱すると酸素がキノリンの N から α 位に轉位して 2'-オキシ誘導體を生成する事實を發見した。此の研究續行中戰後新着の米國雜誌にこれと關連して興味深い二つの報告がある事を知つた。其の第一は 1944 年發表の Kelsey, Geling, O'dham, Dearborn²⁾ の報告で、彼等は家兔肝臓を碎磨して粥汁としこれに鹽基を加へ 38° で 5 時間空氣を通ずると約 37 % の得量で一新結晶性物質 (Fp 251° corr) 分子量 370 (Rast 法) を得る事を明かにしてゐる。第二は同年發表の Mead, Koepfli³⁾ の報告で彼等は Kelsey 等が得た キニーネの代謝産物を精査し、此の新化合物は Fp 247.5~248.5°

¹⁾ 落合, 岡本, 小林, 本誌, 68.109 [昭23]

²⁾ J. Pharm and Exp. Therap. 80, 391 [1944]: Chem. Abstracts 38, 4031.

³⁾ J. Biol. Chem. 154, 507 (1944): Chem. Abstracts 38, 6289.

で Zp 267~277° (corr) のモノヨードメチラート, Fp 180~181° の Benzenesulfonyl 誘導體を形成する事を記載してゐる。又種々の點から其の構造を検討しキヌクリヂン核及び9位の炭素に變化なく、ビニル基を保持してゐる事、一次鹽基解離恒数はキニーネと同等であるが二次恒数が小さい事、酸化によつてキニン酸が得られず 2-Hydroxy-4-methyl-6-methoxyquinoline と同型の吸収スペクトルを示す事等から其の構造を左旋性の 2'-Hydroxy-6'-methoxy-3-vinyl-9-rubanol と推定してゐる。Mead 等の記載と落合等の記載とを比較すると第1表の様に極めてよく一致してゐる。著者は兩者の異同を明かにするために Kelsey 等の記載に従つてキニーネを家兎肝臓と處理し約 10 % の得量で Fp 245~247° ($[\alpha]_D^{11}$: -64.2° の結晶を得、落合等の合成した 2'-オキシキニーネと直接比較して兩者が全く同一物である事を確認した(第1表参照)。

第 1 表

	落合, 周本, 小林	Mead, Koepfli	著 者
遊離鹽基 Fp	245~247°	247.5~248.5° (corr)	245~247°
$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D^{11}$: ~67.7°	$[\alpha]_D^{25}$: ~65.5±0.5°	$[\alpha]_D^{11}$: 64.2°
モノヨードメチラート Zp	275°	276~277°	275~276°

念の爲めキノリンを全く同様の條件下で家兎肝臓と處理し約 20% の得量で Carbostyryl を得た。外に約 57 % の原料キノリンを回収し、綠色螢光 (CHCl₃ 溶液) を示す黄色物質極めて少量を得たが、後者は其の得量極めて小なため精査出来なかつた。更にキノリン-N-オキシドを同様處理してみたが、此の場合は約 59% の原料を回収したのみで、2-オキシキノリン-N-オキシドも、Carbostyryl も得られなかつた。

以上から Kelsey 等の得たキニーネの一新代謝産物の構造は Mead 等の推定通り 2'-オキシキニーネである事が確認された。同時に落合等がキニーネの ar-N-oxide の酸無水物の轉位で合成した 2-オキシキニーネは反應中ヒメクリヂン部も 9 位の水酸基の立體的配位も全く變化のなかつた事を確かめる事が出来た。

本稿執筆中昭和 23 年 2 月発行の日本化學會誌に伊藤、北浦兩氏の注目すべき報告⁴⁾が發表されてゐる事を知つた。此の論文は既に昭和 22 年 5 月に投稿されたものであつて、これは長門英氏の研究に關連するもので、これによると長門氏⁵⁾は既に 1942 年 Thunberg のメチレン青脱色試験法によつて吟味した結果、家兎肝臓中にキニーネの脱水素酵素が存在する事を明かにしキノリン、アクリヂンも同試験に陽性である事を發表してゐるのである、伊藤氏等は此の研究を繼續し同反應をキノリン、3-メチル、4-チメルー、キノリンには吟味し、代謝成績體として夫々 2-オキシ體を捕捉し、アクリヂンからアクリドンを得てゐる。その酵素反應機構を次の様に推定してゐる。

即ち長門氏が Kelsey 等に先行する事 2 年キニーネが家兎肝臓中酸化される事を發見し、伊藤、北浦兩氏は著者に先行する事 1 年キノリンが家兎肝臓中カルボステリールに變化する事を明かにしてゐる事が判る。キニーネが肝臓中 2'-オキシキニーネに酸化される事實はキニーネの藥理作用の吟味の上極めて重要な事實と考へられよう。

本研究は終始落合英二教授の御懇切なる指導によるもので茲に厚く感謝の意を表するものである。又實驗上種々便宜を與へられた東大醫學部藥理學教室及び生化學教室に對し感謝するものである。

實 驗 之 部

1. 家兎肝臓汁によるキニーネの酸化

新鮮な家兎肝臓 85g を肉引で處理後海砂と共に乳鉢でよくすりつぶしリンゲル溶液 340 cc と混ず、これに鹽酸キニーネ 1.2g 葡萄糖 0.34g, 重曹 0.34g を加へ 33°±1° で 5 時間空氣を通ずる。反應混合物をアムモニアル

⁴⁾ 日化 68, 61 [1948].

⁵⁾ 福醫; 35, 1111.

カリ性とし *n*-Butanol で抽出（遠心分離）後 Butanol 溶液を減壓濃縮して約 200 cc とし、等量の Ligroin を加へて稀硫酸と数回振盪する。硫酸溶液を NaOH アルカリ性としてエーテル抽出するとエーテル層に原料キノエネが移行する。約 0.5g (51%) これは *Fp.* 227—228° (Zerz) のモノヨードメチラートとして混融確認した。上のエーテル抽出の残液に NH_4Cl を加へてアムモニアアルカリ性とし析出する白色の物質を濾取、水洗、乾燥後一度酒精にとかして不溶性の灰雑物を濾別後酒精を溜去すると帯黄色の結晶性物質が得られ、これをベンゾールで温浸すると殆んど無色となる。これを CHCl_3 に温時溶解し冷後 1 滴の水を加へ放置すると水滴の周囲から無色板状晶が析出する。得量 0.1g (10%) *Fp.* 245—47°; 落合等の合成品 *Fp.* 245—47°) と混融して融點降下を示さない。木精、酒精、稀酸、クロロホルム、*n*-Butanol に可溶、ベンゾール、アセトン、エーテルに難溶、11°C で 7.16mg を 94% 酒精 10cc 溶液として 1dm の管で施光度を測定すると $\alpha = -0.046$ 、即ち $[\alpha]_D^{11}$: -64.2° ($C=0.0716$, Temp=11°C) モノヨードメチラート：無色針状晶 *Zp.* 275—76° (酒精から)。落合等の合成品と混融して變化なし。

2. 家兎肝臓粥汁によるキノリン酸化

家兎肝臓 100g, リンゲル溶液 400cc, キノリン 1.2g, 葡萄糖 0.4g, 重曹 0.135g を (1) と同様に處理する。反應混合物をアムモニアアルカリ性として *n*-Butanol で抽出し Butanol 溶液を減壓濃縮後 Ligroin を加へて稀鹽酸と振盪する。Butanol-Ligroin 溶液を減壓下に出来るだけ濃縮して放冷すると無色柱晶が析出する。これをエーテルで洗滌し夾雑せる脂様性物質と分けクロロホルム溶液としてアルミナ層に吸着させ CHCl_3 , CHCl_3 - $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ で展開溶離すると吸着能の小さい部分から結晶性物質が得られ、吸着能の比較的大きい部分から CHCl_3 溶液が黄綠色螢光を示す黄色物質極めて少量が得られるが、後者は其の量小なるため精査出来なかつた。前者を酒精から再結晶すると *Fp.* 195—197° の無色柱晶となり、Carbostyryl と混融して融點降下せず。得量約 0.25g, Butanol-Ligroin 溶液と振盪して得られた上記鹽酸溶液を NaOH アルカリ性としてエーテル抽出するとエーテル層に原料キノリンが移行する。Pikrat *Fp.* 202—03° として混融確認した。回収率は 0.68g 約 57% である。NaOH 溶液を CHCl_3 で抽出してみたが CHCl_3 溶液からキノリン-N-オキシドは得られない。ついでこの溶液を NH_4Cl でアムモニアアルカリ性として CHCl_3 抽出すると約 0.05g の Carbostyryl が得られた。従つて Carbostyryl の得量は約 0.3g (22%) である。

3. 家兎肝臓粥汁によるキノリン-N-オキシドの處理

家兎肝臓 130g, リンゲル溶液 500cc, キノリン-N-オキシド 1.5g, 葡萄糖 0.5g, 重曹 0.17g を (1), (2) と同様に處理。此の場合は反應混合物をアムモニアアルカリ性として CHCl_3 で抽出したが、 CHCl_3 溶液を水洗すると乳濁して水と分れないため一度溶液を減壓乾涸し、エーテルで夾雑脂様性物質を除き再び CHCl_3 溶液とした。此の CHCl_3 溶液を稀鹽酸と振盪し、 CHCl_3 層から CHCl_3 を溜去しても何等 Carbostyryl は得られなかつた。HCl 溶液を NaOH アルカリ性としてエーテル抽出、ついで CHCl_3 抽出するとエーテル層には何物も移行しないが、 CHCl_3 層からは褐色油状物質が得られこれは水を吸収して結晶化する。得量約 0.7g, 50%, pikrat 淡黄色柱状晶で *Fp.* 142—43° として原料 N-オキシドなる事を確認した。 CHCl_3 抽出の残液をアムモニアアルカリ性として CHCl_3 抽出したが CHCl_3 層に移行するものなく 2-オキシキノリン-N-オキシドとおぼしきものは何等得られなかつた。

(東京大學藥學科教室 23年3月21日受理)

Summary

Direct comparison of 2'-hydroxyquinine synthesized by Ochiai and others, with the new metabolic product of quinine obtained by treating quinine with rabbit liver as experimented by Kelsey et al., proved two compounds to be identical. Similar treatment of quinoline with rabbit liver gives carbostyryl with yield of ca 20%. No metabolic product was obtained from quinoline-N-oxide.

(Received, March 21, 1948)

42. 高木敬次郎：昆虫の黒焼成分（第三報）

Keijiro Takagi: Components of Charred Insect. III.
(Pharmaceutical Inst., Med. Faculty., Tokyo Univ.).

前報¹⁾に於て著者等は赤トンボ及び蝗の黒焼に鎮座作用を有する物質が存在し且つこれが鹽基性を有することを確認し各種の精製法を試みて鹽酸ババベリンと同等の効力を示すものを得た。其他効力は劣るがノルハルマン、

1) 第1報。緒方、高木、水谷：本誌。甲號 66, 44 [昭 21]

第2報。緒方、高木、飯島：本誌。甲號 66, 45 [昭 21]