12. 故 淺野三千三, 相原 傳: 山椒の成分に就て

(Late) Mitizo Asano and Tutou Aihara: Studies on the Components of *Semen Xanthoxylis*.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo)

Rutaceae に屬するサンセウ *Xanthoxylum piperitum* DC, の果實(山椒)は古來蛔蟲驅除藥とされているが、その局所麻醉性辛辣成分は村山, 篠崎兩氏¹⁾ によつて初めて研究され、そのエーテルエキスを 30% 苛性アルカリで處理して得た黄色水飴様、味苛烈な物質を粗サンシヨオール (Roh Sanshool) と名付けた。このものを接觸還元して得られるヒドロサンシヨオール (Kp₃ 192—194°, Fp 61°) に $C_{12}H_{25}ON$ 又は $C_{12}H_{27}ON$ なる組成を与え、アルカリ又は鹽酸で分解してラウリン酸とアンモニアを得たところから、これをラウリン酸アミド又はドデチルヒドロキシルアミンの異性體であらうと想像した。

その後淺野, 兼松²⁾ は同様の方法で粗サンシヨオールを作り、精製不能の爲直に還元してヒドロサンシヨオール (Fp 54°) とした。その分析値は $C_{16}H_{44}ON$ に略一致し、閉管中にてブローム水素酸と加熱分解すればラウリン酸、イソブチルアミン並びにアンモニアが生成することを確認した。先に朝比奈, 淺野は粗サンシヨオールと同じ味及び知覺麻醉作用を持つキバナオランダセンニチ (*Spilanthes olracea* Jacq.) の成分スピラントール (Spilanthol) の還元成績體ヒドロスピラントールが N-イソブチルカプリン酸アミドであり、酸で分解すればイソブチルアミンとカプリン酸が得られることを認めたが、この事實よりヒドロサンシヨオールがヒドロスピラントールの高級同族體なる N-イソブチルラウリン酸アミドであらうと豫想し、合成 N-イソブチルラウリン酸アミド (Fp 51°) と混融した所 2-4° の融點の降下を認めたが、これは他に分解によりアンモニアを放出する物質が混在している爲と考えた。

今回著者等はこの推定の下に研究を行い、その豫想の誤りでないことを證明し得た。著者等は粗サンシヨオールが熱及び試薬に對して不安定な點に留意し、實驗の部に記載した様な方法で注意して山椒のエーテルエキスを取扱い強烈な麻醉性辛辣を有する粗サンシヨオールを得たが、その製造の途中 Fp 111° の無味、麻醉性なき白色針狀晶を單離し、これをサンシヨアミド (Sanshoamid) と命名した。

粗サンシヨオールは種々の精製法を試みたが何れも得られたものは麻醉性を失ひ、サンシヨオールを純粹に取出すことは出来なかつた。粗サンシヨオールを加熱下に酸化白金で接觸還元すると還元中に多量の結晶 I (Fp 68—69°) を析出する。更に還元を繼續して酒精に難溶性の結晶 II, $C_{16}H_{32}O_2$ (Fp 68—69°) (結晶 I と混融すれば融點降下する) とリグロインに難溶性の結晶 III, Fp 56-57°, 及び何れにも易溶性の白色板狀晶としてヒドロサンシヨオール $C_{16}H_{35}ON$ (Fp 49-50°) を得た。これを合成した N-イソブチルラウリン酸アミド (Fp 50-51°) と混融により同一物質なることを確認した。ヒドロサンシヨオールを閉管中でブローム水素酸と加熱すれば酸性物質としてラウリン酸 (Fp 43°) を得、ラウリン酸アミド (Fp 99°) として確認し、鹽基性物質としてイソブチルアミンを得、そのベンツオアート (Fp 57°) として確認した。尙粗サンシヨオールを閉管中ブローム水素酸で加熱分解を試みたところ、酸性物質は得られず、鹽基性物質としてアンモニアとイソブチルアミンを確認した。

サンシヨアミド (Fp 111°) は $C_{15}H_{29}O_2N$ の組成を持ち、數日間でガラス器壁に觸れた部分から樹脂化する極めて不安定な物質でその氷醋酸溶液は多量のカメレオンを脱色する。パラジウム炭を觸媒として接觸還元すれば二重結合 4 個に相當する水素を吸収して安定なオクタヒドロサンシヨアミド $C_{15}H_{31}O_2N$ (Fp 56-57°) となる。これはヒドロサンシヨオール精製の際に得られた結晶 III Fp 56-57° と同一物質である。

オクタヒドロサンシヨアミドをブローム水素酸と加熱分解すれば、酸性物質としてラウリン酸鹽基性物質としてアンモニアが得られ、それぞれラウリン酸アミド (Fp 99°), ベンツアミド (Fp 126°) として合成品と混融

1) 村山義温, 篠崎始三: 本誌, 51, 379 [昭 6] 2) 淺野三千三, 兼松鐵雄: 本誌, 51, 384 [昭 6]

3) 朝比奈泰彦, 淺野三千三: 本誌, 40, 503 [大 9], 本誌, 42, 85 [大 11]

確證した。

以上の事實から純粋なヒドロサンシヨオールは N-イソブチラウリン酸アミドであつて、從來ヒドロサンシヨオールとして取扱われた物質はオクタヒドロサンシヨアミド及び前記結晶 I, II (各 Fp 69°) 等を混有し、そのため合成 N-イソブチラウリン酸アミドとの混融の際の融點降下やブローム水素酸分解の際のアミノアの發現を見たものと考えられる。従つてサンシヨオールが C₂₁ の不飽和脂肪酸のイソブチラアミドであることは確實であり山椒の麻醉性がこれに起因することはスピラントール、*Anacyclus pyrethrum* の麻醉成分⁴⁾ 及び、ファガラアミド⁵⁾ 等の例に徴して疑いないところである。

スピラントール

ファガラアミド

サンシヨオール

尙スピラントールが一定の沸點を示して蒸溜出来るのに反しサンシヨオールの場合それが不可能なのは加熱に際して、共存する不安定なサンシヨアミドを重合を起すことによると解釋される。

サンシヨアミド、2 種の Fp 68-69° の結晶に就いては材料の不足の爲未だ精査していない。本研究の研究費の一部は文部省科學研究費を當て、元素分析は澤野喜代氏に依頼した。併せて謝意を表する。

實 験 之 部

山椒の浸出 新鮮な山椒 3 kg を室温にて 10 日間エーテルで浸漬す。エーテル抽出液は低温でエーテルを溜去し、減壓水蒸氣蒸溜を施して揮発油分を除く。殘溜分はエーテルに溶解し芒硝で乾燥後約 100 g のマグネシアを加えて 2 時間振盪し、エーテルを溜去す。之に大量のメタノールを加え 2 回冷浸してメタノール溶液を得。減壓でメタノールを溜去して暗綠色粘稠流動性、爽快強烈な感覺麻醉性辛味を有するエキスを 45 g を得。これを 1 夜放置するに白色結晶を析出する。

サンシヨアミドの單離 前項にて得られた白色結晶をリグロインより再結晶するに Fp 110-111° の白色針狀晶となる。これをサンシヨアミドと呼ぶことにする。窒素を含有しその氷醋溶液は瞬時に多量の KMnO₄ 水溶液を脱色す。一般有機溶媒に可溶である。辛味及び感覺麻醉性を有さず。極めて不安定な物質であつて數日後には全く樹脂化する。得量約 2 g, C₁₅H₂₅O₄N 計算値 C 72.29 H 9.24 N 5.62 實驗値 C 72.31, H 8.97 N 5.93。

粗サンシヨオール サンシヨアミドを濾去せる綠色透明流動性エキスを放置すれども固化せず。冷却すればゼラチン狀に固化し室温にて再び溶解す。強烈な辛味及び麻醉性を有す。長く放置すれば無晶形物質を生じて辛味を失ひ苦味を生ず。その氷醋溶液は KMnO₄ 水溶液を瞬時に脱色す。一般溶媒に冷時易溶。得量 43 g。これを粗サンシヨオールと呼ぶことにする。

粗サンシヨオールのクロマトグラフの處理 粗サンシヨオールをベンツオール溶液としてアルミナ層に滴下し、アルコール、ベンツオール (1: 1) を用い展開し、アルミナ層を四部に分ちアルコールにて溶出せるに何れの部分にも初めの如き激しい麻醉性を失ひ、エーテル不溶物質を生じた。

重合阻止劑を用いての減壓蒸溜 重合阻止劑としてヒドロヒノンを加え蒸溜した。Kp_{0.5} 130-150° で一部溜出するかそれ以上温度を上げてても残りは溜出しない。且つ溜液、蒸溜殘渣ともにその味は苦く麻醉性を持たない。窒素を含有す。

粗サンシヨオールの分子蒸溜 ボツトステイル型蒸溜コルベンを用い水銀柱 1/10,000 mm の減壓で蒸溜した。浴温 90-200° で黃色粘稠を液體を溜出するが味苦く麻醉性はない。窒素を含有す。

粗サンシヨオールの接觸還元 粗サンシヨオール 40 g を氷醋溶液とし、これに酸化白金 5.5 g を加へ外部より水蒸氣にて加温しつつ水素を吸収せしむ。約 10 時間後 4515 cc の水素を吸収し。放冷後析出する夥しい無晶

4. Ott, Behr : Ber. 60, 2284 5) Thoms, Thumen: Ber. 44, 3717

形物質を濾去し、濾液を再び酸化白金 0.2 g を加えて還元を繼續するに最初より合計 5685 cc の水素を吸収して停止せり。氷醋酸溶液を常法通り扱い残渣 25 g を得。辛味なし。減壓蒸溜に附し Kp_4 140-180° で溜出する部をとり稀アルコールに溶解し冷却して析出する結晶を 70% アルコールより再結晶すれば Fp 68-69° の白色針状晶となる。窒素を含有せず、得量 0.4 g $KMnO_4$ を瞬時に脱色せず。 $C_{16}H_{32}O_2$ 計算値 C 75.39 H 12.15 実験値 C 75.61, 75.40 H 12.37, 12.40.

還元中析出せる無晶形物質をアルコールより再結晶するに 55° で半融する Fp 68-69° の白墨様結晶となる。(前記 68-69° の白色針状晶と混融すれば、Fp 53-57° となり異物である)

ヒドロサンシヨオール 前項の Fp 68-69° の結晶を濾去せる母液のアルコールを濾去し橙色結晶性物質を得。3.5 g. 一般有機溶媒に易溶。リグロインに溶解し 5° 附近で析出する白色針状晶を除き、濾液は更に強冷して再び析出する白色板状晶を集む。これを冷却下リグロインより再結晶して Fp 49-50° の白色板状晶を得。本物質は無味窒素を含有し $KMnO_4$ を脱色せず。得量 0.8 g. 合成せるラウリン酸イソブチルアミド (Fp 50-51°) と混融するに Fp 49-50° を示し融點の降下なし。 $C_{16}H_{33}ON$ 計算値 C 76.23 H 12.94 N 5.49 実験値 C 76.05, H 13.14, N 5.56.

尚上記リグロインに稍難溶の白色針状晶はリグロインより再結晶すれば Fp 56-57° となり後述するオクタヒドロサンシヨアミドと同一物質なり。

ヒドロサンシヨオールのブローム水素酸による分離 ヒドロサンシヨオール 0.6 g をブローム水素酸 ($d=1.49$) 6.5 g と混じアルコール 5 cc を加えて閉管中に 8 時間 150-160° に加熱す。冷後内容物を取りエーテル可溶の部分を稀アルコールより再結晶して、Fp 42-43° の板状晶を得。既製ラウリン酸 (Fp 42-43°) と混融して融點の降下なく、そのアミドは Fp 98-99° にして合成ラウリン酸アミド (Fp 98-99°) と混融して融點の降下なし。上記エーテル可溶部を除ける水溶液は KOH 水溶液とし水蒸気蒸溜して溜出する鹽基物質を鹽酸中に捕集する。乾固すれば白色結晶性残渣を得。クロロフォルム不溶。Fp 170-175°。ショットテンバウマン氏法にて製したベンツオアートは Fp 56-57° にして合成ベンツオイルイソブチルアミド (Fp 56-57°) と混融して融點の降下なし。 $C_{11}H_{19}ON$ 計算値 C 74.57, H 8.47, 実験値 C 74.75, H 8.50.

サンシヨアミドの接觸還元 サンシヨアミド 2 g を水醋 60 cc に溶解しパラジウム炭の存在にて水素を吸収せしむ。約 2 時間で 720 cc 吸収して停止する。二重結合 4 個としての計算値は 726 cc なり。稀アルコールより再結晶して Fp 56-57° の白色板状晶 1.35 g を得。ヒドロサンシヨオール精製の際得られた Fp 56-57° の白色板状晶と混融して融點降下なし。 $C_{15}H_{31}O_2N$ 計算値 C 70.04, H 12.06, N 5.45, 実験値 C 70.06, H 12.16, N 5.57.

オクタヒドロサンシヨアミドのブローム水素酸による分解 オクタヒドロサンシヨアミド 0.7 g をブローム水素酸 ($d=1.49$) 8 g と閉管中に 5.5 時間 150-160° に加熱す。ヒドロサンシヨオールの場合と同様に処理し酸性物質として Fp 42-43° の白色板状晶 (稀アルコールより再結晶) を得。既成ラウリン酸 (Fp 42-43°) と混融し融點降下なし。 $C_{12}H_{24}O_2$ 計算値 C 72.00, H 12.00, 実験値 C 78.07, H 12.33.

そのアミドは Fp 99.5-100.5° でラウリン酸アミド (Fp 98-99°) と混融して融點の降下を示さず。鹽基性物質は鹽酸鹽として捕集しベンツオアートとして證明す。稀アルコールより Fp 125-126° の白色板状晶を得。合成ベンツアミド (Fp 125-127°) と混融して融點の降下なし。 C_7H_7ON 計算値 C 69.42, H 5.79, 実験値 C 69.73, H 6.03.

粗サンシヨオールのブローム水素酸による分解 粗サンシヨオールをブローム水素酸 10 g と封管中 8 時間 150-160° に加熱後ヒドロサンシヨオールの場合と同様に処理し、鹽基性物質を鹽酸鹽として集む。之をクロロフォルムにて可溶部と不溶部に別ち各々ベンツオアートを作り前者よりベンツオイルイソブチルアミド (Fp 56-57°), 後者よりベンツアミド (Fp 125-126°) を得。既製品との混融により確認した。酸性物質は確認出来なかつた。

東京大學藥學科生藥學教室 (昭和 23 年 10 月 13 日受理)

Summary

A crude product possessing local anaesthetic properties was extracted from the seeds of *Xanthoxylum*

piperitum DC., which was named crude sanshool. Hydrosanshool obtained by its reduction was proved to be *N*-isobutyl-lauric amide from its decomposition and by mixed fusion with a synthetic product. It is certain that sanshool is an *N*-isobutylamide of unsaturated fatty acid with C_{12} and that the anaesthetic properties of *Semen Xanthoxylii* is derived from this compound. The latter fact can be endorsed by the examples found in spilanthol and fagaramide. During the purification of sanshool, a substance, $C_{15}H_{23}O_2N$, m.p. 111° , with 4 double bonds, was obtained which gave lauric acid and ammonia by decomposition. This compound was named sanshoamide.

(Received October 13, 1948)

13. 菅澤重彦, 伴義雄, 望月るり子: Sulfa-guanidin と 1,3-ケトアル
デヒドの反應 (*p*-Aminobenzolsulfonamidomethylpyrimidin の合成) I.

Shigehiko Sugasawa, Yoshio Ban and Ruriko Mochizuki:

Reaction between Sulfaguanidine and 1,3-Ketaldehydes (Synthesis of
p-Aminobenzene:sulfonamido-methylpyrimidine). I.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo).

p-Aminobenzolsulfonamido-methylpyrimidin は比較的新しく米國に於て作られ一般にサルファメラゼンなる名稱で知られて居る。其の合成法として知られて居る所は *p*-Acetaminobenzolsulfochlorid と Aminomethylpyrimidin を縮合させ後鹼化によつて目的を達する。一般法であるが本法は特許の見地からも亦縮合劑として可及的純度の高いピリヂンを必要とする點に於ても現在我國の狀態から云つても必ずしも適當なる法とは斷じ難く當ピリヂンは使用後其回收が容易でない點も考慮さるべき事であろう。そこで我等は容易に得られる 4-Acetamino-又は 4-Amino-benzolsulfonamido-guanidin を原料としてサルファメラゼンの合成を企て先づ上記化合物中のグアニジン殘基の反應性を檢する目的で α -Formyl-cyclohexanon と此等化合物間の反應を検討した。

先づ Acetysulfa-guanidin (I) と α -Formylcyclohexanon (II) を純ピリヂン中加熱すると得量は良好とは云ひ難いが容易に Fp $252-3^\circ$ (分解) の物質を得る。本品は別に *p*-Acetaminobenzolsulfochlorid と 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (III) とを純ピリヂン中で反應させて得られた物質 (IV) と同一物である事から其の構造が (IV) である事に間違ひはない。苛性アルカリ水溶液に可溶で其脱アセチル化體は Fp $245-6^\circ$ (V) である。

次は Sulfaguanidin (I') と (II) との反應は誠に興味のあるものである。兩者對應モルを純酒精溶液中加熱すると兩原料は徐々溶解し後程なく黃白色結晶が全液を充するに到る。本品は精製すると 228° にて激しく發泡分解する微細な顆粒狀結晶 (VI) で得量良好苛性アルカリに不溶、醋酸酸性溶液にてジアツオ化可能、 β -ナフトールに對し著明な呈色反應がある事から *p*-位アミノ基は反應に干與して居ない事が推定される。濃鹽酸には冷時溶解するが 10% 程度の鹽酸には溫時可溶、之れをアンモニア・アルカリ性にすると再び原物質を復生する事から *p*-位 NH_2 基が (II) のアルデヒド基と少くともアニル型縮合によつて居ない事は明白で上の第一級アミン反應の陽性事實とから *p*- NH_2 基は本物質中には元の儘存在して居る事は間違ひない。N-分析の結果は (I') + (II) - H_2O = (VI) に相當する。次に (I') と (II) との反應を純酒精中ナトリウムエチラートの存在で行ふと Fp $245-6^\circ$ の物質が直接得られる。本品は上に得た物質 (V) と混融して Fp 降下なく從て目的物と斷定される。試みに上記分解點 229° の物質 (VI) を更に $C_2H_5ONa + C_2H_5OH$ で處理すると Fp $245-246^\circ$ の (V) となる。從て本品の構造は恐らく (VI) として誤りなかるべく唯 (IV) に到る第一段階縮合が -CHO 基で行はれて居るか、又は -CO-基によるかは確證はないが銀鏡反應なき事及兩基の一般反應性の差異から今假りに (VI) を提出する。當分解點 228° にて發泡した物質は冷えると固るが之れは苛性アルカリに可溶、精製すると Fp 245° を示し又 (VI) を無水醋酸に加へ濃硫酸 1-2 滴を加へ冷時精製すると脱水とアセチル化が起り物質 (IV) を生ずる事が何れも (VI) によつてよく説明出来る。*p* 位遊離アミノ基が反應に與らない事は誠に注目し値する様思はれる。