58. 石館守三, 田村善藏 : *Nerium odorum* 葉の成分研究 (第2報)
オレアンドリンの分離

Morizo Ishidate and Zenzo Tamura : Components of *Nerium odorum*
Leaves. II. Isolation of Oleandrin.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo)

第1報¹⁾に於て著者等は本邦産夾竹桃 (*Nerium odorum*, Soland.) 葉中に多量のトリテルペノイドサボゲニンが含まれ, それは主成分としてウルゾール酸, 副成分としてオレアノール酸から成ることを報告し, 之等のサボゲニン体は遊離の形に於て存在し夾竹桃葉の有する利尿強心作用に重要な意義を持つべきことを附言した. 今回同植物の樹皮にも相当量のウルゾール酸 (約 0.2~0.3%) が存在することを認めた.²⁾

乾燥葉末の示す毒力 (平均 65 mg 対 Kg 猫) から考えて葉中には毒性に関係ある他のサボニン類の存在が予想されたので, 今回之を追究した結果本植物葉から西洋夾竹桃 (*Nerium Oleander*) の主成分である Oleandrin を分離し得たのでここに報告する.

夾竹桃乾燥葉末をメタノールで温浸し浸液を濃縮すれば難溶性のウルゾール酸及オレアノール酸を含む部分が析出する, その母液は強い毒性を示して葉の毒力を代表し又心臓毒配糖体に共通の Legal 及 Baljet 反應が強陽性である.

この母液に水を加えて濃縮すると水に難溶の樹脂状物質が析出する. 之を水酸化鉛で精製すると Legal 及 Keller-Kiliani 反應陽性の黄色粉末となり, 之は水及クロロホルムに難溶である. 樹脂状物質を除いたメタノール含有水溶液を醋酸鉛で精製し, その濃縮液にクロロホルムを加えて振り, クロロホルム, メタノール, 水に対する分配率によつて分離を試みた所, クロロホルム溶解部分と水性母液及両液の中間に析出する中間層とに分れた. このクロロホルム溶解部分と中間層も Legal 及 Keller-Kiliani 反應が陽性である.

クロロホルム割分は比較的純粹で黄色粉末として得られ, 之を稀アルコールから精製すれば遂に融点 249° の美しい柱狀晶が得られる. 之の溶解性, 呈色反應, 比旋光度及び分析値は総て Oleandrin³⁾ のそれと一致する. 薬理試験の結果⁴⁾ は蛙心絶体力測定による最小有効量は 2×10^{-8} g 対瓦, 蛙4時間法毒力は 1,000 單位 (1 mg につき) であり, 文献記載と略一致し, 其の毒力は Digitoxin より稍強く夾竹桃葉の毒力の主要な要素であることが解る.

この物質をメタノール性稀塩酸で加水分解して得られるゲニン体は稀アルコールで精製すると融点 221° (110°

Oleandrogenin

附近で一度熔融発泡) の針狀或は柱狀の結晶となる. 更にアセチル化すると融点 247° のアセチル化体となり, 之を Gitoxigenin から作つた既知の Diacetylgitoxigenin と混融した所融点は降下せず同一物質である事を確めた. 従つて上記のゲニン体は Oleandri-genin (Monoacetylgitoxigenin) である. 糖体は少量の爲精製出来なかつたが Oleandrose と同様の呈色反應を示す. 以上の結果から見ると, 我々の得た配糖体は Oleandrin に他ならない.

日本夾竹桃の配糖体に就いて古くは Bose⁵⁾, 本邦では河野氏⁶⁾ 等

1) 石館, 田村, 岡田 : 本誌 67, 206 [昭 23].

2) 当教室井井雅一郎君実験 (未発表).

3) Neumann : Ber. 70, 1545 [1937] ; Tschesche : Ber. 70, 1554 [1937].

4) 東大薬理学教室戸木田菊次氏実験.

5) R. C. L. Bose : Chem. Zentr. 1901, I, 1201.

6) 河野 : 日本特許 126338 [昭 13].

の報告があるがその本体は不明であつた。今回この植物中に西洋夾竹桃と同一の Oleandrin が存在する事を確め得たわけである。

尙上述した浸出エキスの他の劃分に、Oleandrin 以外の Legal 反應陽性の配糖体が存在すると考えられるが、之等については將來の研究に譲ることとする。研究材料の製造に協力された武田薬品工業株式会社東京工場研究部の長谷川斉君に厚く謝意を表す。

實 験 の 部

夾竹桃乾燥葉末 10 kg をメタノールで溫浸し、浸液を約 10 l に濃縮すると淡褐色難溶性の サボゲニンの大部分が析出沈澱する。その濾液に水を加えて更に約 5 l に濃縮すると不溶性の樹脂狀物質 (I) 約 125 g が析出する。次にその母液に醋酸鉛溶液を沈澱の生じなくなる迄加え、脱鉛後濾液を更に濃縮し、之をクロロホルムで三回良く振出す。この時クロロホルム層と水層との中間に褐色粘稠の液層 (II) 約 300 g が分離する。クロロホルム浸液は脱水後溶媒を溜去すると黄色粉末 (III) 25 g が得られる。之等三つの劃分はいづれも Legal 反應強陽性で、Keller-Kiliani 反應に於て硫酸層は淡紅色からバラ紅色、醋酸層は徐々に綠色に呈色し、從つて心臟毒配糖体の存在が推定される。

樹脂狀物質 (I) 精製の試み I 劃分 125 g をアルコールに溶し活性炭で脱色、之に新に製した水酸化鉛を加えて暫時煮沸した後 CO_2 と Na_2SO_4 とで脱鉛し濾液を約 30 cc に濃縮する。ここに褐色の樹脂狀物質が分離し、之を減圧乾燥すると黄色の粉末 (35 g) となる。之はアルコールに可溶、水及クロロホルムに難溶、Legal, Keller-Kiliani 反應陽性である。

中間層劃分 (II) 上記劃分 II を先づクロロホルム及メタノール各 100 cc に溶解し不溶の無機物質を去り、之に水 60 cc クロロホルム 30 cc を加えて振る。メタノール層を蒸発乾涸すると約 90 g の残渣を得る。更に精製のため之をメタノールに溶解し、水酸化鉛を用いて精製後、蒸発乾涸すると黄色の粉末 (60 g) となる。この粉末を更に 10 倍量の水に溶解しクロロホルムで数回振り、ここに生じた中間層を減圧で乾涸すると 35 g の粉末を得る。この物質は水、アルコールに可溶、クロロホルムに不溶である。Legal, Keller-Kiliani 反應は陽性で、塩化鉄、フェーリング液には呈色せず、配糖体の性状を示す。強い苦味を持ち、粉末は強いクシヤミ性を有する。

(I) 及 (II) の本体は將來の研究に俟つ。

Oleandrin の分離 クロロホルム劃分から得た黄色粉末 25 g (III) を数回溫水で洗い、之を約 5 倍量のアルコールに溶解し、水を加えて放置すると、徐々に小柱狀晶が析出する。得量 1 g, 融点 $242\sim 248^\circ$ 。更に之を 50% アルコールから再結晶すると、融点 249° の柱狀晶となる (Oleandrin の融点 250°)。クロロホルムに易溶、水に殆ど不溶、アルコール、メタノールに可溶。Legal 反應は強陽性、硫酸とブロム水醋酸溶液とで紅色、Keller-Kiliani 反應は硫酸層赤色、醋酸層は徐々に綠色を呈し、之等の性質は Oleandrin の記載と一致する。

旋光度：物質 140.0 mg をメタノール 10 cc に溶解， $\alpha_D^{11} = -0.68^\circ \pm 0.02^\circ$

從つて $[\alpha]_D^{11} = -48.6^\circ \pm 2.0^\circ$ (文献： $[\alpha]_D^{18} = -52.1^\circ$)

$\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_9$ 計算値 C 66.62, H 8.39, 實驗値 C 66.83, H 8.76.

薬理試験 (戸木田氏による)：1000 倍酒精溶液を水で薄めて試験し

マウス致死量：2000 倍溶液 0.5 cc 対 10 g, 從つて 0.025 mg/g,

蛙 4 時間法致死量：20000 倍 溶液 0.02 cc/g, 從つて 1 mg につき蛙 1000 單位,

蛙 1 絶対力測定による最小有効量： 2×10^{-8} (g) 対瓦

Oleandrigenin 上記の結晶 0.15 g をメタノール 3.5 cc に溫溶し、N/10 塩酸 3 cc を加えて水浴上で 2 時間煮沸、冷後アルカリで中和、濃縮放置すれば淡黄色の沈澱を得る。之を 50% アルコールから再結晶する。針狀或は柱狀晶となり、得量 0.04 g. 融点 221° (110° 附近で一度熔融発泡して結晶溶媒を放出)。

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_6$ 計算値 C 69.41, H 8.39, 實驗値 C 69.14, H 9.11.

この物質 0.02 g を常法により無水醋酸と醋酸ソーダと 140° , 30 分加熱してアセチル化し、水を加えると微細針狀晶が析出する。之を稀アルコールから再結晶すると融点 247° の柱狀晶となり、デギタリス葉から分離した

Gitoxin をアセチル化して得た Diacetylgitoxigenin (融点 248°) と混融した所融点の降下を認めなかつた。

東京大学薬学科 (昭和 24 年 8 月 1 日受理)

Summary

A study was made on cardiac glycosides in the methanolic extract of the leaves of *Nerium odorum* cultivated in Japan. From the chloroform-soluble fraction, oleandrin, one of the components of *Nerium Oleander*, was isolated and identified. (Received August 1, 1949)

59. 故 浅野三千三, 山口一孝: デヒドロフラボグラウシンの構造に就いて

(Late) Mitizo Asano and Kazutaka Yamaguchi: Constitution of Dihydroflavoglaucin.

(National Hygienic Laboratory, Tokyo)

1934 年 Gould, Raistrick¹⁾ はアオコウジカビ (*Aspergillus glaucus*) 及其他の同系の糸状菌を Czapeck-Dox 培地に培養し得た菌体を軽石油エーテルで抽出して mp 94° の黄色素 flavoglaucin, mp 152~153° の橙赤色素 auroglaucin 及び其他に anthraquinone 系の赤色素 rubroglaucin を得ている. flavoglaucin C₁₉H₂₈O₃ (F₁) 及 auroglaucin C₁₉H₂₂O₃ (F₄) の構造に関して Raistrick, Robinson, Todd²⁾ 及 Cruickshank, Raistrick, Robinson³⁾ 等は分析的研究の結果を綜合して, それらの共通の還元成績体である dihydroflavoglaucin C₁₉H₃₀O₃ に対し

の構造を有するものと推定した。

Cruickshank, Raistrick, Robinson 等³⁾ は此推論を確證し様として次の様な種々の物質を合成し之等を dihydroflavoglaucin と比較したが未だ完全に一致する物質を得ていない。

第 1 表 Raistrick, Robinson の実験成績概要 (J. Chem. Soc. 1938, 2064)

Substances	Dihydroflavoglaucin	2,5-Dihydroxy-3- <i>n</i> -amyloctophenone	2,5-Dihydroxy-4- <i>n</i> -amyloctophenone	2,5-Dihydroxy-4-iso-amyloctophenone
Structure	I	II	III	IV
m.p., Color & Form	98° yellow needles	68° colorless needles	94° pale yellow needles	pale yellow solid
2,4-Dinitrophenylhydrazone	203°, needles	none	112°	none
Monomethyl ether	yellow oil	bp _{b.p.} 180~190° colorless oil	42° pale yellow needles	dark oil
-ditto-2,4-Dinitrophenylhydrazone	193° dark red needles	103° dark red, long needles	117°	146°

1) Gould, Raistrick: Biochem. J. 28, 1640 [1934].

2) Raistrick, Robinson, Todd: J. Chem. Soc. 1937, 80.

3) Cruickshank, Raistrick, Robinson: J. Chem. Soc. 1938, 2056.