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.

然し乍ら之等の合成された物質と (I) との間には何れの場合も混融によつて異同が確證されていないし、更に (IV) はそれ自身の融点の記載もない。尙之等の物質以外にも上記の事実を満足すべき dihydroflavoglaucin の構造式として 2,5-dihydroxy-4-*n*-heptylisocaprophenone (V) が考えられる。

何となれば Raistrick, Robinson は (I) をピリジン中で過マンガン酸カリ酸化を行い *n*-octonic acid $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COOH}$ を得、之は (IV) 式から生ずるものと解釈しているが著者等が rapanone のアルカリ性過マンガン酸カリ酸化によつて myristic acid を得た事実⁴⁾ から考えると (V) 式からも又 *n*-octonic acid が生成する可能性があるからである。

著者等は (I) と比較する目的を以て Raistrick 等の方法に準じ (IV) 及 (V) を合成した。然し乍ら第2表に示す様に之等の合成品は何れも天然品を還元して得た dihydroflavoglaucin とは一致せず従つて此構造を合成的に決定し様とした目的は達し得なかつた。合成経過及び中間生成体は次の通りである。

我々は天然品が僅少の爲分解成績物等を徹底的に分析證明する事が出来なかつたが今後此構造を研究するに當つては合成を計画するに先立つて先ず此事を行ふべきであらう。

本研究は山口が東京大学傳染病研究所第七研究部在職当時恩師 故浅野三千三教授の御指導によつて行つたものである。発表に當つて校閲をいただいた同所助教授浮田忠之進博士及元素分析を御願ひした鈴木静江氏及入江佐和子氏に感謝を表する。

實 験 の 部

1) Dihydroflavoglaucin *Aspergillus glaucus* から抽出された auroglaucin (遠藤氏による) 0.12 g を精製醋酸エチル 30 cc にとかし $\text{Pd} \cdot \text{CaCO}_3$ (2.5%) 0.2 g を触媒となし常温常圧で接触還元を行つた。2時間40分で24 ccの水素を吸収したが翌日更に触媒 0.2 g, 醋酸エチル 10 cc を追加し続行すると3時間で水素 11 cc を

4) 浅野, 山口: 本誌 60, 585 [昭15].

第 2 表 実験成績一覧表

Extracted from Fungi				Synthesized			
Experimental Results	Substance	I	II	III	IV	V	VI
	b. p.	—	m.p. 92~93°	b.p. 143~144° /0.4	m.p. 105~ 106°	b.p. 171°/0.5	m.p. 74~ 75°
	Mixed mp	—	75~82°				67~71°
	Color, properties	—	Lemon yellow fine needles	Pale yellow oil	Pale yellow scales	Yellow oil	Pale yellow scales
	Solubility in EtOH	—	Soluble	—	Sparingly soluble	—	—
	EtOH + NaOH	—	Orange-red	Bright yellow	Orange	Bright yellow	Orange-red
	EtOH + FeCl ₃	—	Green	Blue	Dark blue	Dark blue-green	Dark blue
	2,4-Dinitrophenylhydrazone m. p.	—	203°	140~142°	130~131°	134~136°	142~143°
	Color, properties	—	Orange, fine needles	Red scales	Dark red needles	Dark red scales	Dark red scales
References	mp	—	98°(89°)	—	—		
	Color, properties	Yellow oil	Yellow needles	Dark oil	Pale yellow solid		
	EtOH + NaOH	Yellowish brown	—	Bright yellow	—		
	EtOH + FeCl ₃	Dark green	—	Green	Positive		
	2,4-Dinitrophenylhydrazone m. p.	193°	203°	146°			
	Color, properties	Deep red, fine needles	Deep red, fine needles	Deep red, needles	Forms		
Remarks	I Dihydroflavoglaucin monomethyl ether				V 2-Hydroxy-5-methoxy-4- <i>n</i> -heptyl-isocaprophenone		
	II Dihydroflavoglaucin				VI 2,5-Dihydroxy-4- <i>n</i> -heptylisocaprophenone.		
	III 2-Hydroxy-5-methoxy-4-isoamyloctophenone						
	IV 2,5-Dihydroxy-4-isoamyloctophenone						

吸収した(合計 35 cc 計算量 36 cc)触媒を濾過後溶媒を蒸発すると黄色油状残渣物を得。放置すると全部結晶となる。之を少量の石油エーテル次に 50%アルコールから再結晶すれば mp 92~93° の黄色の細かい鱗片晶となる。常法で 2,4-dinitrophenylhydrazone を製しアルコールから再結晶するに mp 203° の橙色針状晶を得る。

2) 2-Hydroxy-5-methoxyisovalerophenone. isovaleryl chloride (bp 113~119°) 26 g, 無水塩化アルミニウム 36 g を二硫化炭素 40 cc に溶かしたものと及び hydroquinone dimethyl ether 28 g を二硫化炭素 970 cc に溶かしたものを氷冷下に反応させる。一夜放置後水浴上に 4 時間加温し反応を完結する。溶媒の蒸発残渣に 10% 塩酸 100 cc を少量づつ加え析出する油をエーテルに抽出し、水洗後蒸発残渣に水蒸気を通じ揮発物(hydroquinone dimethyl ether)を除いた後再びエーテルに抽出し蒸発残渣の油状物を減圧蒸溜するに 2 溜分に分かれる。

A 部分: bp 155~163°/15 mm (20 g) 再溜 bp 156°/15 mm 黄色油状物, 苛性ソーダ溶液を加えると黄色透明にとけ又其アルコール溶液に塩化第二鉄液を加えると深青色となる。分析値は求むるものに一致する。

C₁₂H₁₆O₃ 計算値 C 69.19, H 7.75, 実験値 C 68.96, H 8.33.

B 部分: bp 188~195°/18mm (5 g) 再溜 bp 181~187°/15 mm 粘稠な黄色油状物で放置すると一部結晶化する。2.0 g の結晶部分を吸引濾過乾燥し淡黄色結晶 0.7 g が得られる。50%アルコールから再結晶すると mp

108~109° の黄色針状晶塩化第二鉄で深青色を呈し、苛性アルカリに黄色にとける。分析値は 2,5-dihydroxy-isovalerophenone に一致する。

$C_{11}H_{14}O_3$ 計算値 C 68.00, H 7.27, 実験値 C 68.07, H 7.76.

3) **2-Hydroxy-5-methoxyisoamylbenzene** 亜鉛屑 20 g, 水 30 cc, 昇汞 2 g, 濃塩酸 1 cc より製した亜鉛アマルガム, 水 25 cc, 濃塩酸 35 cc, トルオール 20 cc, 2-hydroxy-5-methoxyisovalerophenone (A 部分) 10 g を直火上に盛んに沸騰させること 26 時間, 此間に濃塩酸 40 cc を 4 回に分け補充する。亜鉛が殆んど消失した後エーテルで抽出, 蒸発残渣は減圧でトルオールを除いた後 (10 g) 減圧蒸溜すると bp 147~152°/15 mm 溜分 6 g を得。再溜 bp 152°/15 mm 淡黄色粘稠の油である。空气中に放置すると赤味を帯び苛性ソーダ液に淡黄色に溶け其アルコール溶液は塩化第二鉄液でわずかに黄色を呈する。

4) **2,5-Dimethoxyisoamylbenzene.** 2-hydroxy-5-methoxyisoamylbenzene 15 g にアセトン 50 cc, 20% 苛性ソーダ液 15 cc, デメチル硫酸 8 g を加え, 1 時間水浴上に沸騰してメチル化を行う。成産物を蒸溜するに少量の bp 112~137°/15 mm の初溜物の後に bp 138~141°/15 mm の殆んど無色粘稠の油 12 g を得る。本品は苛性ソーダに不溶, 其アルコール溶液は塩化第二鉄液で呈色しない。

5) ***n*-Caprylic acid の精製及びその Chloride** 粗製 *n*-caprylic acid 100 g を注意深く蒸溜し次の 3 部分に分けた。(15 mm) 第 1 溜分: bp 107~123° 無色油状 9 g; 第 2 溜分: bp 123~126° 同 17 g; 第 3 溜分: bp 127~128° 無色油状直ちに結晶化 66 g.

其第 3 溜分を用い acid chloride (後述) 及 acid amide を製した結果此溜分は *n*-caprylic acid に相違ないものと判定し, 次回反応の原料とした。*n*-caprylic acid (bp 127~128°/15 mm) 30 g と thionyl chloride 28 g から製した acid chloride は bp 181~183° (18 g).

第 3 溜分恒数の文献との比較

実 験	物 質	mp, bp	acid chloride	acid amide
	第 3 溜 分	bp 127~128/15	bp 181~183°	mp 104~105°
文 献	<i>n</i> -capronic acid	bp 101/10 mp -1.5°, 8°	bp 154~156°	mp 100°
	<i>n</i> -caprylic acid	bp 123.5~124.5/10 mp 16.5°	bp 194~196°	mp 105~106°, 110°
	<i>n</i> -capric acid	bp 160~164°/12 mp 31.5°	bp 114°/15	mp 98°, 108°

6) **2-Hydroxy-5-methoxy-4-isoamylloctophenone** *n*-caprylic acid chloride 6 g, 無水塩化アルミニウム 5 g を二硫化炭素 75 cc に溶かしたものと及び 2,5-dimethoxyisoamylbenzene 7.5 g を二硫化炭素 50 cc に溶かしたものを氷冷下に反応させる。一夜放置後 2 時間水浴上に加温し反応を完結する。溶媒の蒸発残渣に氷冷し乍ら 10% 塩酸 30 cc を加え析出した油をエーテルに抽出し蒸発後水蒸氣を通じて揮発物を除いた後エーテル抽出残渣を真空蒸溜すると bp 170~174°/1.2 mm の黄色粘稠油 8 g を得, 再溜すると bp 143~144°/0.4 mm の淡黄色余り粘稠でない油となる。本物質のアルコール溶液に塩化第二鉄液を加えると深青色を呈し, 又水に浮かせたものに苛性ソーダ液を加えるも液が黄色を呈するだけで油滴の大部分は溶解しない。此物のアルコール溶液に苛性ソーダ液を加えると鮮黄色となる。

$C_{20}H_{32}O_2$ 計算値 C 74.94, H 10.07, 実験値 C 74.68, H 9.91.

2,4-dinitrophenylhydrazon: 物質 0.5 g より, Brady の試薬⁵⁾を以て製する。アルコールから再結晶したものは mp 140~142° の赤色鱗片晶。

7) **2,5-Dihydroxy-4-isoamylloctophenone** 還流冷却器を附した乾燥フラスコに無水臭化アルミニウム 6 g,

5) O. Brady: J. Chem. Soc. 1931, 756.

乾燥ベンゼン 40 cc を入れ, 常温で 2-hydroxy-5-methoxy-4-isoamyloctophenone (bp 170~174°/1.2) 2 g を乾燥ベンゼン 20 cc に溶かしたものを加え, 水浴上で加温沸騰させると褐色の沈澱を生ずる. 3 時間 30 分後放冷し氷冷下に 10% 塩酸を攪拌し乍ら加えると褐色沈澱は黄色に変ずる. 更に多量のベンゼンに溶解しベンゼン層を水洗乾燥後減圧で蒸発すると残渣は結晶化する. 濾過乾燥し mp 100~102° の細かい結晶 1.5 g を得. 之を 75% アルコールから, 2 回再結晶すると mp 105~106° の淡黄色鱗片品となる. 本物質のアルコール溶液は苛性ソーダ液で橙赤色, 塩化第二鉄液で深青色を呈するが auroglaucin の接触還元で得られた dihydroflavoglauцин (mp 92~93°) と混融すると 75~82° に融点降下を示す.

$C_{19}H_{20}O_3$ 計算値 C 74.45, H 9.88, 実験値 C 74.10, H 10.35.

2,4-dinitrophenylhydrazon: 物質 0.2 g より Brady の試薬によつて製した. アルコールから再結晶したものは mp 130~131° の暗赤色針状品.

8) **Oenantic acid chloride** oenantic acid (bp 151~157/80 mm) 27 g, thionyl chloride 30 g より bp 169~172° の溜分 20 g を得た (之より製した oenantic acid amide は mp 95~96°).

9) **2-Hydroxy-5-methoxyoenantophenone** oenantic acid chloride 20 g, 無水塩化アルミニウム 24 g, hydroquinone dimethylether 19 g, 二硫化炭素 135 cc より (2) の場合と同様な条件で反応を行う. エーテル抽出残渣油状物を減圧蒸溜するに主溜分は bp 177~184°/15 mm (21 g) 再溜 182.5°/15 mm の黄色粘稠の油であるが放置すると全部結晶化する. 少量の石油エーテルから氷冷下に再結晶するに mp 33~33.5° の巨大な淡黄色稜状品で, 其アルコール溶液は塩化第二鉄液で深青色を呈する.

10) **2-Hydroxy-5-methoxy-*n*-heptylbenzene** (9) 20 g を (3) の場合と同条件で Clemmensen 還元を行い, 成績体を減圧蒸溜すると主溜分として bp 175~180°/13 mm (10 g) 再溜 bp 179~180°/13 mm 無色油で塩化第二鉄及苛性ソーダ液で呈色しない.

11) **2,5-Dimethoxy-*n*-heptylbenzene** (10) を (4) に準じメチル化を行う. 主溜分 bp 176~181°/15 mm (8.0 g) 再溜 bp 179~180°/15 mm 無色油, 其アルコール溶液は塩化第二鉄及苛性ソーダで呈色しない.

$C_{15}H_{24}O_2$ 計算値 C 76.21, H 10.24, 実験値 C 75.70, H 10.57.

12) **Isocaproic acid chloride** isocaproic acid (武田化学製を再溜し bp 195~199° をとる) より製す. bp 141~145°.

13) **2-Hydroxy-5-methoxy-4-*n*-heptylisocaprophenone** (11) 8 g, 無水塩化アルミニウム 5 g, isocaproic acid chloride 5.4 g, 二硫化炭素 90 cc を用い (6) と同様の条件で Friedel-Crafts 縮合を行う. 油状物質 11 g を減圧蒸溜し, bp 170~172°/0.5 mm (9 g) 再溜 bp 171°/0.5 mm 鮮黄色油状物質, アルコール溶液は塩化第二鉄で深緑色, 苛性ソーダ液でレモン黄色を呈する.

$C_{20}H_{32}O_3$ 計算値 C 74.94, H 10.07, 実験値 C 74.41, H 9.54.

14) **2,5-Dihydroxy-4-*n*-heptylisocaprophenone** (13) 2 g をベンゼン 20 cc にとかし無水臭化アルミニウム 6 g を用い, (7) と同様の条件で反応を行い, 鱗片品 1.9 g を得た. 之を 75% アルコールから 2 回再結晶すると mp 74~75° の淡黄色鱗片品で, 此物と dihydroflavoglauцин (mp 92~93°) と混融する時融点は 67~71° に降下する. 本品のアルコール溶液は塩化第二鉄液で濃青色, 苛性ソーダ液で橙黄色を呈する.

$C_{19}H_{30}O_3$ 計算値 C 74.45, H 9.88, 実験値 C 74.29, H 10.09.

2,4-dinitrophenylhydrazon: 物質 0.3 g より Brady の試薬によつて製した. アルコールから再結晶したものは mp 142~143° の暗赤色鱗片品である.

厚生省国立衛生試験所 (昭和 24 年 8 月 29 日受理)

Summary

In order to define the structure of dihydroflavoglauцин, 2,5-dihydroxy-4-isoamyloctophenone and 2,5-dihydroxy-4-*n*-heptylisocaprophenone were synthesized according to Raistrick's method. However, both compounds were proved to be not identical with dihydroflavoglauцин by mixed fusion.

(Received August 29, 1949)