Summary

1) As a new method of preparing chemically pure isovaleric acid, the following process was worked out: acetone→diacetone alcohol→mesityl oxide→ β,β -dimethylacrylic acid→isovaleric acid.

2) *dl*- α -bromoisovaleric acid, prepared from such isovaleric acid, was resolved into optical isomers by the use of optically active 1-phenyl-2-methylaminopropane, and D(-)- and L(+)- α -bromoisovaleric acids were obtained.

3) From these optical isomers the two isomeric bromovalerylurea were prepared by the ordinary method as D(-)-bromovalerylurea, m.p. 158.5-159.5°, $[\alpha]_D^{10}$ -26.0 (c=3, EtOH), and L(+)-bromovalerylurea, m.p. 158.5-159.5°, $[\alpha]_D^{10}$ +26.0° (c=3, EtOH).

(Received January 25, 1951)

237. 中沢浩一, 春日井 昇: トロピン系アルカロイドに関する研究 (第1報)
 ロート根より *l*-ヒヨスチアミンの一製造法

Koichi Nakazawa* and Noboru Kasugai**: Alkaloids of Tropine Series. I.
 A Preparation of *l*-Hyoscyamine from Scopolia Root.

(Gifu College of Pharmacy* and Kokusan Pharmaceutical Co., Ltd.**)

ロート根の生産地としての岐阜県に居住する著者等は、材料に恵まれているので、この重要国産生薬利用の立場から、その有効成分の能率的製造法及びそれら諸成分の加工による各種化合物 (例えばホマトロピン) の合成法の研究を目的としてこの研究に着手した。今回は *l*-ヒヨスチアミンの簡易な製造法を報告する。

生薬よりのトロピン系アルカロイドの製造法はこれまでに内外の研究者によつて多数発表されている。それら諸法の最初の工程はエキスの製造であるが、これには原料生薬をアルカリ性でエーテル、クロロホルム等で抽出するか、或は生薬を直接にアルコール、水、殊に稀硫酸等の弱酸性水溶液で抽出する。何れの場合でも溶媒を除去した残りのエキス中には樹脂、脂肪等の夾雑物が大量に含まれるから、これらを除くには混合溶媒による沈澱法、水と混和しない有機溶媒 (クロロホルム等) と酸性水溶液との間の轉溶法を適当に反覆しなければならない。このようにエキスを經由する方法では多量の有機溶媒と熱エネルギーを消耗し、又相当の時間と手数がかかる。エキス製造の手数を省く方法として酸性白土吸着法がある。この方法は生薬を酸性、例えば稀硫酸々性の水で浸出し、ここへ攪拌下に白土を加えてアルカロイドを吸着させ、次に白土に含まれるアルカロイドをアルカリ性で有機溶媒中に溶出する。これはエキスを經由する方法に比べると操作は余程簡単であるが、吸着されるアルカロイドは理論量の 50~70% に過ぎず、しかも白土にはアルカロイド以外の不純物も多少吸着される欠点がある。最近イオン交換樹脂がアルカロイドの濃縮、精製の目的に使われるようになった。例えばキニーネを抽出する方法が発表された¹⁾。また屑煙草の水浸液中に極めて稀薄な状態に含まれるニコチンを採取する²⁾ には、これを陽イオン交換樹脂に負荷させ、次にこれを苛性ソーダと交換して遊離状態とし、ベンゾール抽出し、ベンゾール溶液を硫酸で中和すれば硫酸ニコチン溶液が得られる。ロート根アルカロイドに関しては渡辺氏の研究発表がある³⁾。イオン交換樹脂を使うこれらの方法も浸出液濃縮の手数を省く一つの方法である。ロート根よりその主要ア

* Kokonoe-cho, Gifu.

** Gifu.

1) 松本: 薬学 2, 159 (1948); N. Applezweig, S. E. Ronzone: Ind. Eng. Chem. 38, 576 (1946).

2) A. W. Kingsburg, A. B. Mindler: Chem. Eng. Progress 44, 497 (1948).

3) 渡邊: イオン交換樹脂によるロート根アルカロイドの抽出 (1949年10月23日 北陸薬学会で発表)。

ルカロイドの製造に関しては柳沢博士の研究⁴⁾がある。その報告によれば、ロート根 112.5 kg より 0.15% 硫酸抽出によつて水製エキス 26.3 kg を造り、これに対しメタノール 150 kg, クロロホルム 17 kg エーテル 5 kg 等の溶媒を用い、多くの精製工程を重ねて結局ヒヨスチアミン 122 g (0.108%), アトロピン 51g (0.046%), ノルアトロピン 36 g (0.037%), スコポラミン 4.5 g (0.004%), 合計 0.213%の総アルカロイドを収得した。このようなエキス経由のアルカロイド精製法はアルカロイド製造の常法であるが、トロピン系アルカロイドのように熱やアルカリによつてラセミ化し易く⁵⁾、又熱時水溶液中で加水分解を受けるような不安定なアルカロイドに対しては安全で且つ能率のよい抽出法が要望される。アルカロイドは多くの試薬(沈澱試薬)によつて沈澱し、ある場合にはこれらの沈澱より純アルカロイドが再生できるので、この方法をアルカロイド研究の目的に利用できる。著者等はこの方法をヒヨスチアミンの製造法として應用するため、各沈澱試薬について其の鋭敏度、沈澱よりアルカロイドの再生能率、製品の純度、材料費等の諸点を比較検討した結果、ドラージェンドルフ試薬が最も理想的であり、ヒヨスチアミン、従つて又アトロピンの製造法として実地に應用できる見込がついたのでその経過をここに報告する。

ドラージェンドルフ試薬はアルカロイドの沈澱試薬としてその鋭敏度は極めて大きく、その沈澱の生成は定量的であると報告されている⁶⁾。著者等の調査でも例えば 0.002%の硫酸アトロピン溶液(溶媒 0.5%硫酸)は本試薬で明瞭に沈澱を生ずる。従つて溶存するアルカロイドは實際上完全に沈澱すると考えてよい。又此の沈澱は酸性では安定であるが、アルカリ性では容易に分解してアルカロイドを遊離する。故にこれを有機溶媒で抽出できる。本法を実施するには先ずロート根の稀硫酸酸性浸出液を作り、ここへ沈澱の生じなくなるまで沈澱試薬を加えて橙赤色の沈澱を作る。濾取した沈澱に消石灰を混和すれば直ちに変質分解する故、水と混和しない溶媒を使つて遊離アルカロイドを溶出する。この溶液を稀硫酸水溶液で振つてアルカロイドを水層へ轉溶し、分取した水層をアルカリ性となればアルカロイドは沈澱し、間もなく結晶化する。これを四塩化炭素で洗えば樹脂状物が除かれて無色の結晶となる。収率は理論量(定量によつて定めた生薬の総アルカロイド量)の約 85%であり、沈澱よりアルカロイドの再生能率は良好である。この粗結晶は F_p 102° (多少不鋭敏)を示し粗 *l*-ヒヨスチアミンである。これを四塩化炭素より再結晶すれば無色絹糸状の純 *l*-ヒヨスチアミンの結晶が得られる。 F_p 106°, $[\alpha]_D^{25}$ -21°。硫酸塩は無色微細針状結晶, F_p 206°。ピクラートは黄色鱗片状結晶, F_p 166°。*l*-ヒヨスチアミンは冷時アルコール性苛性アルカリによりラセミ化してアトロピンとなる。無色細針状結晶, F_p 115°。硫酸塩は無色針状結晶, F_p 194°。ピクラートは黄色板状結晶, F_p 176°。

以上の研究の結果、この方法によればロート根中に存在する自然のままの *l*-ヒヨスチアミンを少しも変質させることなく、極めて簡単な方法によつて、最も安全に、能率よく、抽出することができる。尙これに要する経費は従来のエキス経由の方法に較べ 30~50%である。最後にロート根に含まれるアルカロイドの殆ど大部分が *l*-ヒヨスチアミンであることも此の研究によつて明かになった。

本研究に種々便宜を與えられた学長宮道悦男博士、研究と工業化に協力せられた国産薬品工場長久保守正氏及び同社武藤幸村氏に深厚の謝意を表する。

実 験 の 部

岐阜縣飛騨地方で採取し6ヶ月を経過したロート根の風乾物(定量により総アルカロイド 0.28% 含有) 1 kg を約 0.3 cm の厚さに切り、硫酸 0.5%及びホルマリン 0.2% 含有の酸性水溶液 5 l 中に 24 時間浸漬後、自然滴下によつて浸出液を集め、同様の浸出を更に2回反覆し、全浸出液にドラージェンドルフ試薬⁹⁾を沈澱の生じな

4) 柳沢: 本誌 44, 425 (1924).

5) ロート根から抽出されるアトロピン (*dl*-ヒヨスチアミン) は生薬の貯藏中並びに抽出操作中に *l*-ヒヨスチアミンのラセミ化によつて生ずるものと云われる。

6) A. B. Prescott: J. Am. Chem. Soc. 20, 96 (1898) によればアトロピンは錯化合物 $(C_{17}H_{23}O_3N)_3(HI)_3 \cdot Bi_2I_9$ として定量的に沈澱する。

7) 坂口: 本誌 65, (甲) 3号 12 (1945), 坂口, 白木, 丸山: 局方生薬類中の植物塩基の定量法 (1948 年10月 23 日本薬剤師協会創立記念学術大会で発表)。

8) 試薬調製法: 次硝酸蒼鉛 8 g を 18%塩酸 40 cc に溶解し、これにヨードカリ 28 g の水溶液を加え全容を 100 cc とする。

くなる迄注加し (試薬の消費量約 100~110 cc), 橙赤色の沈澱を遠心分離し, 0.5% 硫酸で洗滌後, 直ちに消石灰 15 g を練合すれば分解して褐色になる。ここへ酢酸アミル 150 cc を 4 回に分けて加え, 毎回振盪して遊離アルカロイドを抽出する。次に合併した抽出液を 5% 硫酸水溶液 50 cc を 3 回に分けて加え, よく振つてアルカロイドをこれに移してから, 分取した酸性抽出液に 50% 炭酸カリ水溶液を白濁の生じなくなるまで加え, 放置すると殆ど無色の結晶が析出する。ここへ四塩化炭素 10 cc を加え, 全内容を動搖洗滌すれば結晶は全く無色となる。吸濾し, 水, 次に四塩化炭素で洗う。収量 2.25 g. 理論 (総アルカロイド) 量の 83%, ロート根の 0.225%. Fp 102° (乾燥物)。これを四塩化炭素より再結晶すれば無色絹糸状結晶を得。1.95 g (理論の 70%)。Fp 106°。乾燥物を分析する。C₁₇H₂₃O₃N 計算値 C 70.6, H 8.0, N 4.8, 実験値 C 70.1, H 8.2, N 5.3。

旋光度: 試料 0.5 g (溶媒無水アルコール), $v=15$ cc, $l=2$ dm, $\alpha=-1.4^\circ$, $t=8^\circ$, $[\alpha]_D^{25}=-21^\circ$ 。故に純ヒヨスチアミンである。

硫酸塩 (硫酸ヒヨスチアミン): ヒヨスチアミンのアセトン溶液に 20% 硫酸アセトン溶液を加え, リトマス弱アルカリ性まで中和すると直ちに結晶析出する。これをアルコール-アセトンより再結晶する。無色微細針状結晶, Fp 206° (110° 乾燥)。ピクラート: 黄色鱗片状結晶 (水より), Fp 166°。

ラセミ化 (アトロピンの生成): 本品 0.5 g を 0.2% アルコール性苛性ソーダ溶液 5 cc に溶し, 1.5 時間室温 (10°) に放置してラセミ化を行い, 硫酸で中和後, 減圧下でアルコールを除き, 残渣を水に溶し, アンモニアでアルカリ性にすれば無色細針状結晶析出する。収量 0.45 g, Fp 114°。アトロピンである。アセトン-石油エーテルで再結晶すれば無色細針状結晶。Fp 115°。乾燥物を分析する。C₁₇H₂₃O₃N 計算値 C 70.6, H 8.0, 実験値 C 70.4, H 8.2。

硫酸塩 (硫酸アトロピン): 硫酸ヒヨスチアミンと同様にして造る。無色針状結晶 (アルコール-アセトンより), Fp 194° (110° 乾燥)。ピクラート: 黄色板状晶 (水より), Fp 176°。

岐阜薬科大学, 国産薬品工業株式会社

Summary

The total alkaloid of the *Scopolia* root was precipitated from its cold extract of 0.5% H₂SO₄ by the Dragendorff reagent and the bismuth compound of the alkaloid obtained by its filtration was decomposed by calcium hydroxide. The free alkaloid thus obtained was extracted with amyl acetate, shaken with diluted sulfuric acid and again precipitated by potassium carbonate. The precipitate was recrystallized from carbon tetrachloride and *l*-hyoscyamine, m.p. 102°, was obtained in an yield of 83% of the total alkaloid. *l*-Hyoscyamine easily underwent racemization by cold 0.2% sodium hydroxide solution to atropine.

(Received January 29, 1951)

238. 中沢浩一, 松浦 信: レゾルシンを母体とする薬剤の合成に関する研究 (第7報¹⁾)

γ-ブチリル酪酸エステルの新合成法

Kōichi Nakazawa and Shin Matsuura: Syntheses of Medicaments derived from Resorcinol. VII. A New Synthesis of Ethyl γ-Butyrylbutyrate.

(Gifu College of Pharmacy*)

γ-アチル酪酸エステル (γ-アルキルβヒドロレゾルシンの原料) の新しい合成法を確立するため, 前報告¹⁾では γ-アセチル酪酸エステル (II) を対象にアセト酢酸エステル (I) を主原料とする 7 種の合成法を研究し, 結局次の 2 種の新合成法²⁾ が最も効果的であることを発表した。これら両方法の収率 (%) を各工程順及び全工程 (括弧内) について再録すれば,

* Kokonoe-cho, Gifu.

1) 中沢, 松浦: 本誌 71, 178 (1951)。

2) 前報告投稿後 b) 法の第 1 工程が既知であることを知った (Wiest, Glaser: U. S. P. 2, 396, 626, C. A. 40, 3771 (1946))。従つて a) 法では第 1 工程, b) 法では第 2 工程だけが新工程である。