267. 岡田正志, 山田 厚: Gitoxigenin のアセチル誘導体の
ペーパークロマトグラフィー

Masashi Okada and Atsushi Yamada: Paper Chromatography
of Acetyl Derivatives of Gitoxigenin.

(Iatrochemical Institute of the Pharmacological Research Foundation,* Tokyo, and
Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo**)

gitoxigenin (I) は C_3 に β -配位, C_{16} に α -配位¹⁾ の第二級アルコール基を有し, 従つてその monoacetyl 体は2種存在すると考えられる. 16-acetylgitoxigenin (II) は oleandrinen と呼ばれ, 最初セイヨウキョウチクトウ (*Nerium oleander* L.) 中に発見された強心配糖体 oleandrin の aglycone であることが明らかにされ^{2,3)} その後数種の強心配糖体, 例えば hongheloside A 及び C⁴⁾, cryptograndoside A 及び B⁵⁾ 等の aglycone であることが判明した. oleandrinen は gitoxigenin をビリジン中 0° で無水醋酸でアセチル化すれば得られるが天然の oleandrin の加水分解によつて得られたものに比し融点が少し低い²⁾.

3-acetylgitoxigenin (III) に相当すると考えられるものは Neumann より diacetylgitoxigenin (IV) の部分的加水分解により得られていた²⁾. (IV) を 50%アルコール中 0.1 N NaOH で処理して mp $236\sim 238^\circ$ の物質を得たが, その分析値は monoacetylgitoxigenin に一致し, 又 oleandrinen, 更に diacetylgitoxigenin, gitoxigenin と混融の結果 (Table I), この物質は oleandrinen とは異なる monoacetylgitoxigenin なることを知つたが, 当時は oleandrinen が 16-acetylgitoxigenin であることが確定していなかつたから isomeric-monoacetyl gitoxigenin として報告した. しかし, oleandrinen が 16-acetylgitoxigenin と確定したから³⁾ この物質を 3-acetylgitoxigenin と考えてよからう.

* Nishigahara, Kita-ku, Tokyo.

** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) C_{16} の水酸基が α -配位であることについての確実な証明は見当らぬ様であるが, 最近の T. Reichstein の
綜説 [Angew. Chem. **63**, 418 (1951)] には α -配位が採用されているのでそれに従つた.

2) W. Neumann: Ber. **70**, 1547 (1937).

3) R. Tschesche: Ber. **70**, 1554 (1937).

4) H. Hunger, T. Reichstein: Helv. Chim. Acta **33**, 76 (1950).

5) A. Aebi, T. Reichstein: Helv. Chim. Acta **33**, 1013 (1950).

Meyer⁶⁾ は gitoxigenin の構造研究に際し diacetylgitoxigenin (IV) を分解して得た 3,16-diacetyl-etiocholanolic acid methyl ester (V) は K_2CO_3 によつて部分的加水分解をうけ C_{16} アセチル基のみが脱離した (VI) を生ずることを示したが、これは以下の分解反応によつて (VII) が得られたことから明らかに証明されている。従つて又 diacetylgitoxigenin の部分的加水分解によつて得られたものが 3-acetylgitoxigenin であることは間違いないと思われる。Meyer の得た 3-acetylgitoxigenin は mp 227~232° で oleandrigenin, diacetylgitoxigenin, gitoxigenin との混融結果 (Table I) より Neumann の isomeric monoacetyl-gitoxigenin と同一物と考えてよからう。

石館、竹本氏は *Digitalis purpurea* 及び *D. lanata* 葉より配糖体 digicorin を分離し、その aglycone の digicorigenin は oleandrigenin とは異なる monoacetylgitoxigenin であるところから、これを 3-acetylgitoxigenin であるとして報告した⁷⁾。digicorigenin は mp 175~176° で Neumann, Meyer の 3-acetylgitoxigenin のそれと著しく相違する。この点 digicorigenin の構造について更に詳細な吟味が必要と思われる⁸⁾。

C_{16} のアセチル基はアルミナ的作用によつて一部脱醋酸を受けて Δ^{16} 化合物を生ずる。例えば diacetylgitoxigenin をアルミナによるクロマトグラフィーにかけると一部 3-acetyl- Δ^{16} -gitoxigenin (VIII) を生じ⁹⁾、oleandrigenin を aglycone とする配糖体の分離に際し、アルミナによるクロマトグラフィーを利用すると常に一部 Δ^{16} -化合物が得られており⁴⁾、従つて 16-acetyl 体のクロマトグラフィーにはアルミナの代りに珪酸マグネシヤが推奨されている⁵⁾。 Δ^{16} 化合物はその極紫外吸収スペクトルの極大が 270 m μ である¹⁰⁾ ことからその混在を定性、定量的に決定可能である⁵⁾。

著者等は gitoxigenin 及び 4 種の gitoxigenin のアセチル誘導体をつくり、これらのペーパークロマトグラフィー (以下 P. C. と略記) による分離確認を行つた。その融点及び 3-acetylgitoxigenin と gitoxigenin, diacetylgitoxigenin, oleandrigenin との混融結果は Table I の如くである。

oleandrigenin は二重融点を示すことにより他と容易に区別出来るが、混融によるこれらの決定はやや確実性を欠くうらみがあるのみならず、その溶解度は互に極めて類似し再結晶を繰返し行つたたとえ元素分析値が合つても、夫々の計算元素分析値には大した相違はないから尙不純物として他のものが混入しているおそれが多分であり、その不純物が何であるかは決定困難である。

gitoxigenin 及びこれを aglycone とするジギタリス強心配糖体は濾紙上でトリクロル醋酸と加温すれば紫外線下に極めて著しい青色の螢光を呈し、gitoxigenin は 0.25 γ で確認可能である¹¹⁾。

著者等は東洋濾紙 No. 3 を用い展開溶媒としてベンゼン：クロロホルム (9:1) に水を飽和したものを使用し、上記呈色法により Rf 値を決定した (Table I)。

gitoxigenin をピリジン中、(1) 0°, 40 分。(2) 約 15°, 40 分。(3) 約 20°, 15 時間無水醋酸でアセチル化し、反応物を再結晶することなくそのまま P. C. にて吟味すると、(1) の場合は oleandrigenin を主とし、gitoxigenin, diacetylgitoxigenin (僅か) を、(2) の場合は diacetylgitoxigenin と oleandrigenin を (3) の場合は diacetylgitoxigenin のみを認めた。しかし何れの場合にも 3-acetylgitoxigenin は認められなかつた。再結晶により夫々天然品より融点の低い oleandrigenin, 可成り融点の低い diacetylgitoxigenin, 純粋な diacetylgitoxigenin を得たが、前二者には夫々 gitoxigenin, oleandrigenin が混在することが P. C. により確認された。

diacetylgitoxigenin を Meyer 法に従つて加水分解を行い、その反応物を再結晶することなくそのまま P. C.

6) K. Meyer: Helv. Chim. Acta **29**, 1580 (1946).

7) 石館、竹本: 医学総覧 **1**, No. 2, 16 (1944). 本誌 **65**, 521 (1945); M. Ishidate, T. Takemoto: Acta Phytochimica **15**, 201, 207, 213 (1949).

8) M. Cloetta は digitaligenin と名づけた gitoxigenin に相当するものを無水醋酸でアセチル化して mp 170° の monoacetate を得たと報告しているが [Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **112**, 264 (1926)], Neumann が追試した結果によれば diacetylgitoxigenin の外に oleandrigenin が得られたに過ぎなかつた。

9) K. Meyer: Helv. Chim. Acta: **29**, 722 (1946).

10) Digitalis-Strophanthus 型 aglycone は 217 m μ に吸収極大を示す。

11) A. B. Svendsen, K. B. Jensen: Pharm. Acta. Helv. **25**, 241 (1950).

Table I

Compound	m. p.			Admix. 3-Acetylgitoxigenin			Rf
	Neumann	Meyer	Authors	Neumann	Meyer	Authors	
Gitoxigenin		220~226° (cor.)	221° (incor.)	198~207°	205~230°	200~210°	0.06*
Diacylgitoxigenin		260~263° (cor.)	247° (incor.)	208~213°	220~245°	220~235°	0.74
Oleandrigenin	110~115°/ 223°	223~227° (cor.)	110/221° (incor.)	198~203°	200~215°	200~205°	0.36
3-Acetylgitoxigenin	236~238°	227~232° (cor.)	223~225° (incor.)	—	—	—	0.08*
3-Acetyl-4 ¹⁶ -gitoxigenin		207~208° (cor.)	202~204° (incor.)	—	—	—	0.57

* gitoxigenin と 3-acetylgitoxigenin は Rf 値近似し展開溶媒ベンゼン, クロロホルム (9:1) では区別不能であるが別報の如く, クロロホルム, メタノール, 水 (10:2:5) を用いれば夫々 Rf 値は 0.73, 0.85 で区別できる¹²⁾.

により吟味したところ, 3-acetylgitoxigenin の他に diacylgitoxigenin が確認されたが oleandrigenin は認められなかつた. 再結晶により mp 223~225° (incor.) の 3-acetylgitoxigenin を得. その分析値は計算値によく一致するが, 尙 diacylgitoxigenin の混在が P. C. により確認された.

以上により gitoxigenin は先ず C₁₆ の α -配位第二級アルコール基がアセチル化を受け, diacylgitoxigenin の加水分解においては同じく C₁₆ のアセチル基が脱離することが明らかになったわけで, この事実は diacylgitoxigenin がアルミナ的作用により一部 3-acetyl-4¹⁶-gitoxigenin を生ずる事実と共に gitoxigenin の2つの第二級アルコール基の性状に相当の差異があることを示すものである.

本研究に当り御指導下さった石館教授, 並びに元素分析を行われた大畑氏に深謝する.

実 験 の 部

ペーパークロマトグラフィーの実施法 東洋汙紙 No. 3 (2×30 cm). 下降法. 展開溶媒: ベンゼン, クロロホルム, 水 (90:10:20) 振盪静置, 1週間後上層使用. 温度 13~15°. 展開時間は約2時間, 汙紙を風乾後, トリクロル酢酸の25%クロロホルム溶液を噴霧し, 約100°に4分間加熱後紫外線下の螢光により Rf 値を決定.

Gitoxigenin のアセチル化 gitoxigenin (mp 220~221° (incor.)) を10倍量の無水ピリジン及び無水醋酸でアセチル化し, 氷水中に投入し析出物を汙集し十分水洗乾燥して得た白色結晶性物質を A とし, これを再結晶したものをも B とす.

(1) 0°, 40分アセチル化した場合 A: Rf=0.35 を主とし, 僅かに Rf=0.73 及び 0.06 を認む.

展開溶媒としてクロロホルム, メタノール, 水 (10:2:5) を使用すれば Rf=0.95 と僅かに 0.73 を認む.

B: mp 107~110°/215~218° Rf=0.36 を主とし, 僅かに 0.06.

(2) 約15°, 40分アセチル化した場合 A: Rf=0.74, 0.36. B: mp 233~238° (incor.) Rf=0.74, 少し0.36.

(3) 約20°, 15時間アセチル化した場合 A: Rf=0.74. B: mp 245~247° (incor.) Rf=0.74. Diacylgitoxigenin C₂₇H₃₈O₇ 計算値 C 68.31, H 8.07, 実験値 C 68.16, H 8.09.

Diacylgitoxigenin の部分的加水分解 (K. Meyer 法) diacylgitoxigenin (mp 245~247° (incor.)) 0.1 g を10 cc の精製ジオキサンに溶解し, 0.2 N K₂CO₃ 6.7 cc を加え, 約20°に15時間放置後 0.2 N H₂SO₄ にて中和. 減圧濃縮しクロロホルムにて振出. クロロホルム溶液は水洗後脱水芒硝にて乾燥, クロロホルムを留去すれば白色結晶性物質が得られる. これは Rf=0.08 を主とし 0.73 を示すものが混在す. 展開溶媒としてクロロホルム, メタノール, 水 (10:2:5) を使用すれば Rf=0.85 と 0.98 を示し従つて前者は 3-acetylgitoxigenin, 後者は diacylgitoxigenin である. 含水アルコールより再結晶すれば mp 223~225° (incor.) の結晶で gitoxigenin, diacylgitoxigenin, oleandrigenin との混融結果は Table I に示す通りであつた. C₂₆H₃₆O₆ (3-acetylgitoxigenin) 計算値 C 69.41, H 8.39, 実験値 C 69.48, H 8.43.

本品の P. C. 結果は濃度を大にすれば Rf=0.08 以外に 0.72 を認む.

本品を更にピリジン中無水醋酸でアセチル化すれば diacylgitoxigenin が得られた.

3-Acetyl-4¹⁶-gitoxigenin (K. Meyer 法) diacylgitoxigenin (mp 238~243° (incor.)) 120 mg, アルミナ* 4.2 g.

* K. Meyer の処方に従い製した.

- (1) ベンゼン：クロロホルム (9:1) 溶出部. $R_f=0.74$. (mp 247~248°(incor.)) diacetylgitoxigenin.
 (2) ベンゼン：クロロホルム (4:1) 溶出部. $R_f=0.74$ と 0.56.
 (3) ベンゼン：クロロホルム (1:1) 溶出部. $R_f=0.57$, 醋酸エステル-エーテルより再結晶すれば mp 202~204° (incor.) 3-acetyl- Δ^{16} -gitoxigenin.

薬理研究会研究所
 東京大学医学部薬学科

Summary

Separatory identification of gitoxigenin, diacetylgitoxigenin, oleandrigenin, 3-acetylgitoxigenin and 3-acetyl- Δ^{16} -gitoxigenin was carried out by paper chromatography. Developing agent used was a mixture of chloroform, benzene and water in 1:9:2 ratio, and in the coloration the fluorescence by trichloroacetic acid was utilized under ultraviolet ray. It was thereby confirmed that partial acetylation of gitoxigenin yielded oleandrigenin alone, while partial hydrolysis of diacetylgitoxigenin yielded 3-acetylgitoxigenin alone. Therefore, the secondary alcohol groups in C_3 and C_{16} were found to possess different properties, the latter being more reactive. (Received April 17, 1952)

268. 小原正郎：医薬品原料としてサフロールの利用研究（第5報¹⁾）

イミダゾール及びチアゾール誘導体の合成

Masao Ohara*: Studies on the Utilization of Safrrole as Medicinal Raw Material. V. Syntheses of Imidazole and Thiazole Compounds.

(Institute of Pharmaceutical Resources)

題記化合物を合成する目的で、先づサフロールよりブソイドニトロシット (I) を経て、その還元によりデアミンを得ようとしたが接触還元により塩酸塩が結晶性の構造不明の物質を得たのみで目的を達しなかつた。次に α -methyl- β -methoxy- β -(3,4-methylenedioxypheyl)-ethylamine (II) にフェナセトイミノエーテルを縮合する事により、塩酸塩が非常によく結晶する (III) を得て、この脱メタノール反応を行いイミダゾール環を形成する目的で (III) 塩酸塩の熔融、或いはナトリウムアルコラート、塩化亜鉛、五酸化リン等を用いて閉環を計つたがいづれも適当な条件を見出す事が出来なかつた。ところが (IV)²⁾ はその臭素が非常に反応性に富むので之にアセトアミゼン、或はフェナセトアミゼンを酢酸ソーダ存在の下に熔融反応させるとき容易にイミダゾール環を形成する。但しフェナセトアミゼンの場合生成物としてベンゼン基を脱離したものを得た。次に (IV) にチオ尿素を反応させるとき常温に放置するのみで殆んど定量的にチアゾール体 (VII) を得た。(VII) の 2-アミノ基を利用してスルファミン誘導体 (IX) 及びデエチルアミノエチル誘導体 (X) を合成した。更に (IV) にメチルイソチオ尿素を縮合して 2-メチルチオ体 (XI) を得て、このメチルチオ基の反応性を利用して種々の誘導体を合成しようとしたが Dodson 等の報告³⁾ の如く反応中酢酸々性でもメチルメルカプタンの脱離を起すため (XI) と思われるものの得量は極めて悪く且つ分解生成物を混じて精製が困難であつた。以上の内 (V), (VI), (X) は水に易溶性の (VII) は難溶性の塩酸塩を作るので (IX) 及び (X) メトブロミドと共に薬理試験を依頼した。

本研究に当り終始御指導を賜つた東大菅沢教授、並びに御鞭撻を戴いた森所長に感謝する。尚分析を施行された東大薬学科山本、梶間両氏、伝研栗原、近藤両氏、及び田辺東研分析室の方に感謝する。亦本研究費の一部は文部省科学研究費で支弁した。厚く御礼申し上げる。

* Present Address: Kyoto Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd., Hiwadama-cho, Nishioji-7-jo, Shimokyo-ku, Kyoto.

1) 第4報: 本誌 72, 145 (1952).

2) 本誌 71, 1245 (1951).

3) Dodson, Seyler: J. Org. Chem. 16, 461 (1951).