た. phenol を使用した場合を除き, 2 つの spot があらわれた. 即ち isoamyl acetate : 0.36 (緑黄) 0.55 (紫), isoamyl alcohol : 0.56 (緑黄) 0.71 (輝紫), chloroform : 0.05 (青) 0.46 (青), isoamyl alcohol + acetic acid + 水 : 0.71 (緑黄) 0.81 (青) である. これ等 2 つの Rf 値の内小さい値は, esculetin の Rf 値即ち isoamyl acetate : 0.39 (青), isoamyl alcohol : 0.53 (輝青紫), chloroform : 0.05 (青), isoamyl alcohol + acetic acid + 水 : 0.76 (青) と一致を示す. 但し若干の色の相違が認めらる. 従つてトチノキ *Aesculus turbinata* Bl. には fraxin 又は fraxetin 以外に esculin 又は esculetin を含有するものと考えられる. 尚, 以上の結果は, 高知市内に植栽されたものも, 高知県大幡営林署管内に自生するものも全く同一であつた.

高知大学文理学部

Summary

Paper chromatography was carried out on natural coumarin derivatives, umbelliferone, hernianin, daphnetin, citropten, esculetin, fraxetin, umbelliferone glycoside, daphnine, aesculin, and fraxin, using the simple descending method, with water-saturated isoamyl acetate, isoamyl alcohol, phenol, chloroform, and 4:1:2-mixture of isoamyl alcohol, acetic acid, and water, as the developing agents, to determine their Rf values. Applying the present method, components of the tree bark of *Aesculus turbinata* Bl. were examined and it was pointed out that esculin or esculetin could be present besides fraxin or fraxetin.

(Received June 4, 1953)

230. 山田 肇, 岡本喜八郎, 岡本悟一, 門脇宏和: 抗痙攣薬の合成研究 (第2報¹⁾)

Hajime Yamada*, Kihachiro Okamoto**, Goichi Okamoto*, and Hirokazu

Kadowaki** : Syntheses of Antispasmodics. II.

(Pharmacological Institute*, Medical Faculty, University of Kyoto, and Research Laboratory, Kyoto-yakuhin Industries, Ltd.**)

余等は前報¹⁾でマイアネシンより優れた作用を有する化合物を得る目的で8種のフェノール類の glycerol ether を合成し, それ等の中で, 3-(1,2,3,4-tetrahydro-7-naphthyloxy)-1,2-propanediol (以下 β -TNP と記す) がマイアネシンに比し, 筋肉弛緩麻痺作用強く, 毒性少く, 且つ作用時間が長い化合物であることを報告した.

引続き本報ではこれに関連した glycerol ether 類, 並びにブロム, 窒素を含む次の化合物 13 種を合成し, それ等の合成法及び薬理試験の結果につき報告する.

* Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

** Nishinokyo-Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, Kyoto.

1) 第1報: 本誌 72, 1545 (1952).

Heidelberger⁸⁾ 及び Bentley 等⁹⁾, (X) は Schmidt¹⁰⁾, Renshaw, Armstrong¹¹⁾ のそれぞれ類似構造及び類似反応を有する化合物の合成法を参照して合成した。(XI) は合成法文献未記載であるため此処に記載した。以上の内(I), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) の9種は新化合物である。

薬理試験法は前報と同様。

動物試験

	LD ₅₀ mg./10 g.	PD ₅₀ mg./10 g.	LD ₅₀ PD ₅₀
(I) 3-(<i>p</i> -Cyclohexylphenoxy)-1,2-propanediol	2.9	—	—
(II) 3-(<i>o</i> -Cyclohexylphenoxy)-1,2-propanediol	1.85	0.83	2.22
(IV) 1,3-bis(1,2,3,4-Tetrahydro-7-naphthyloxy)-2-propanol	14.4	—	—
(V) 1-Methylamino-3-(1,2,3,4-tetrahydro-7-naphthyloxy)-2-propanol hydrochloride	2.95	—	—
(VI) 1-Dimethylamino-3-(1,2,3,4-tetrahydro-7-naphthyloxy)-2-propanol hydrochloride	2.15	—	—
(VII) 2-Hydroxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-7-naphthyloxy)-propyl-trimethylammonium iodide	0.77	—	—
(VIII) 3-(<i>o</i> - β -Bromoethoxyphenoxy)-1,2-propanediol	7.1	2.3	3.08
(IX) bis(<i>o</i> -2,3-Dihydroxypropoxyphenoxy)ethane	11.3	—	—
(X) β -(<i>o</i> -2,3-Dihydroxypropoxyphenoxy)-ethyltrimethylammonium bromide	0.29	—	—
(XI) 3-(<i>o</i> -Carbamylphenoxy)-1,2-propanediol	19.5	—	—
(XII) <i>o</i> -2-Brmoethoxybenzamide	2.3	—	—
(XIII) Salicylamide ethylene ether	17.5	—	—
Myanesin	4.85	0.98	4.9
β -TNP	5.1	0.53	9.6

表に示す様に著明な筋弛緩作用を示すものは (II), (VIII) であつて, 特に (II) はマイアネシンに比して強力な筋弛緩を示すが, 何れも安全率 LD₅₀/PD₅₀ は小さい。(VII), (X) については Waser の方法にて Head-Drop 量を調べてみたが効力は極めて強いが有効量では何れの場合も呼吸麻痺にて斃死した。

本研究に際し懇篤な御指導を賜つた京都大学薬学科刈米教授に深甚な謝意を表すると共に元素分析を担当された岩田秀子氏に厚く感謝する。尙本研究費の一部は文部省科学研究費によつた。ここに深く感謝する。

実験の部

3-(*p*-Cyclohexylphenoxy)-1,2-propanediol (I) 前報に於ける α -TNP と同様の方法により *p*-cyclohexylphenol 3.7 g を原料とし反応終了後, 上層の油状物をエーテルにて抽出し, 脱水後エーテル留去すれば, 残渣は固化する。最初石油エーテル, エーテル混液より, 次にベンゼンより 2 回再結晶すれば mp 103.5~104.5° の白色結晶 2 g を得。収率 35.4%。C₁₅H₂₂O₃ 計算値 C 71.97, H 8.86, 実験値 C 72.13, H 8.68。

3-(*o*-Cyclohexylphenoxy)-1,2-propanediol⁵⁾ (II) 反応終了後ベンゼン抽出液よりベンゼンを留去し, 減圧蒸留に附し bp₅ 195° にて留出する部分を冷却放置すれば白色結晶塊となり, ベンゼンより再結晶を繰返せば, mp 76~77° の白色結晶を得。収率 38.6%。C₁₅H₂₂O₃ 計算値 C 71.97, H 8.86, 実験値 C 72.24, H 8.97。

Glycide β -tetralyl ether (III) 苛性ソーダ 15.5 g を水 230 cc に溶解し, 之に *ar*-tetrahydro- β -naphthol 46 g を加え溶解し, epichlorohydrin 30 g を注加振盪すれば, 均一な溶液となる。常温にて 50 時間放置, 析出した油状物をエーテルにて 3 回抽出, エーテル層を水洗, エーテルを脱水, 留去, 減圧蒸留に附す。(蒸留残渣は glycerol ditetralyl ether を含む故, 別に処理し, 次項に記載する)。bp₆ 158~170° の留分を集め, クロール化合物を除くため粉末苛性ソーダを加え, 水浴中にて 30 分間, よく振盪加熱し, 冷後エーテルにて抽出, アルカリ性反応の無くなるまで, 水にて洗滌, 脱水, エーテル留去, 減圧蒸留に附し, bp_{5.5} 156~159° の留分を集め, 更に精留すれば bp₆ 160~161° にて留出する無色粘稠性の液体 15 g を得。収率 23.7%。C₁₃H₁₆O₂

8) Jacobs, Heiderberger: J. Biol. Chem. **21**, 444 (1915). 9) Bentley: J. Chem. Soc. **69**, 165 (1896).

10) Schmidt: Ann. **337**, 50 (1904). 11) Renshaw, Armstrong: J. Biol. Chem. **103**, 187 (1933).

計算値 C 76.44, H 7.90, 実験値 C 76.83, H 8.13.

1,3-Bis(1,2,3,4-tetrahydro-7-naphthoxy)-2-propanol (IV) 前項の実験に於ける蒸留残渣を無水アルコールに溶解し、冷却すれば、白色結晶 10 g を得。之を減圧蒸留に附し bp_4 254~255° の留分を集め、アルコールに溶解水冷却し、析出した結晶を更にベンゼンより数回再結晶を繰返せば mp 91~93° の白色結晶 4 g を得。C₂₃H₂₈O₃ 計算値 C 78.3, H 8.01, 実験値 C 78.54, H 7.48.

1-Methylamino-3-(1,2,3,4-tetrahydro-7-naphthoxy)-2-propanol hydrochloride (V) (III) 3 g を無水アルコール 14 g に溶解し、之に 25% モノメチルアミン水溶液 7.4 g を加え、密栓し、時々振盪し乍ら室温にて 5 日間放置し、減圧にて低沸点部を除き、水を加え析出した油状物をエーテル抽出、脱水、エーテルを留去すれば、粘稠性液体 2.8 g を得。之を無水エーテル中にて塩酸塩となし、無水アルコール、エーテルより 3 回、無水アルコールより 3 回再結晶を繰返せば mp 137~138.5° の吸湿性白色針状結晶 1.5 g を得、収率 37.5%。C₁₄H₂₁O₂N·HCl 計算値 C 61.87, H 8.16, N 5.15, 実験値 C 62.10, H 7.96, N 4.89.

1-Dimethylamino-3-(1,2,3,4-tetrahydro-7-naphthoxy)-2-propanol (VI) (III) 7 g を 30% デメチルアミンベンゼン溶液 27 g に溶解し、封管中にて 100°, 12 時間加熱、冷後過剰のデメチルアミン及びベンゼンを除き、減圧蒸留に附し bp_6 186~187° の留分 6.6 g の粘稠性液体を放冷すれば固化。希アルコールより再結晶を繰返せば mp 52.5~53.5° の白色針状結晶 5.8 g を得。収率 68%。塩酸塩は最初無水アルコール、エーテル混液より、次に無水アルコールより再結晶を繰返せば mp 141.5~142.5° の吸湿性白色結晶を得。ピクレート: mp 144°, 黄色針状結晶。C₁₅H₂₃O₂N·C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 52.71, H 5.48, N 11.71, 実験値 C 52.94, H 5.48, N 12.00.

2-Hydroxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-7-naphthoxy)-propyltrimethylammonium iodide (VII) (VI) 3 g を無水エーテル 40 cc に溶解し、之に沃度メチル 1.8 g を 20 cc の無水エーテルに溶解せるものを加え、密栓、1 昼夜置後 10 分間煮沸し、冷後析出せる白色結晶性物質を最初アルコール、エーテルより、次に無水アルコールより再結晶を繰返せば mp 134~135° の白色結晶 2.6 g を得。収率 55%。C₁₆H₂₁O₂NI 計算値 I 32.35, 実験値 I 32.59.

3-(α - β -Bromoethoxyphenoxy)-1,2-propanediol (VIII) 3-(α -hydroxyphenoxy)-1,2-propanediol¹²⁾ 30 g, ethylene dibromide 45 g, 水 20 cc を油浴中にて還流、よく攪拌し乍ら苛性ソーダ 6.4 g を水 24 cc に溶解した液を 1 時間かかり滴下する。滴下後 7 時間攪拌還流を続け、次に水蒸気蒸留にて過剰の ethylene dibromide を除き、残液より油状物質を分離し、之に苛性ソーダ溶液を加え、よく振盪し、未反応のフェノール物質を除き、クロロホルムにて油状物を抽出し、少量の水にて洗滌、クロロホルム留去、析出せる結晶を 150 cc のベンゼンに熱時溶解し、放冷すれば ethylene diether 化合物の白色結晶を析出。之を濾取し精製は次項に記載す。母液のベンゼン溶液よりベンゼンを殆んど留去し、石油ベンゼンを加え、析出せる結晶を濾取、大量の石油ベンゼンより再結晶すれば白色結晶 4.6 g を得。収率 10%。更にアルコールより再結晶を繰返せば mp 66.5~67.5° の白色結晶を得。C₁₁H₁₅O₄Br 計算値 C 45.38, H 5.19, 実験値 C 45.66, H 5.45.

Bis(α -2,3-Dihydroxypropoxyphenoxy)ethane (IX) 前項に於ける白色結晶の ethylene diether 化合物を最初アルコール、エーテル、次いでアルコールより再結晶を繰返せば mp 107~108° の白色針状結晶 9.3 g を得。C₂₀H₂₆O₈ 計算値 C 60.90, H 6.64, 実験値 C 60.59, H 6.49.

β -(α -2,3-Dihydroxypropoxyphenoxy)-ethyltrimethylammonium bromide (X) (VIII) 2.3 g を 7 cc の無水アルコールに溶解し、之に 47% trimethylamine 無水アルコール溶液 1.22 g を加え封管中に室温にて 10 日間放置し、析出せる結晶を無水アルコールより再結晶を繰返せば、mp 125~126.5° の白色結晶 1 g を得。収率 36.2%。C₁₄H₂₄O₄NBr 計算値 Br 22.82, 実験値 Br 22.62.

3-(α -Carbamylphenoxy)-1,2-propanediol (XI) 無水メタノール 10 cc に金属ナトリウム 7.55 g を溶解せしめ、油浴中に還流、攪拌し乍ら、サリチル酸メチルエステル 50 g を少量ずつ滴下し、次にグリセロール- α -モノクロルヒドリン 36.2 g を滴加、4 時間還流、攪拌し、冷後析出せる食塩を濾別、メタノール留去、300 cc の水を加え 5% 塩酸にて中和後、水蒸気蒸留にて未反応のサリチル酸メチルエステルを除き、残留せる油状物をベンゼンにて抽出、脱水、ベンゼンを留去すれば粘稠性の液体、即ちサリチル酸メチルエステルの glycerol ether 48 g を得。此の粗製の glycerol ether 15 g に 35% アムモニア水 85 cc を加え、密栓、10 日間放置後、過剰のアムモニア水を減圧にて留去すれば、白色の結晶を得。アルコール、エーテル混液及びアルコールより再結晶すれば mp 138~138.5° の白色結晶 5.6 g を得。C₁₀H₁₃O₄N 計算値 C 56.86, H 6.20, N 6.63, 実験値 C 56.82, H 6.41, N 6.91.

又此の化合物は次の如くして簡単に合成出来る。市販 salicylamide 及び他の原料各々 1 mol を使用し、 α -TNP と同様に反応し、冷後倍量の水を加え、水冷却すれば、白色結晶を析出、水洗後熱湯又はアルコールより再結晶を繰返せば mp 138~139° の前記の場合と同様の白色結晶を得。収率 38%。前記の物質と混融するも融点降下せず。

京都大学医学部薬理学教室 京都薬品工業株式会社研究部

Summary

In the previous paper, it was reported that 3-(1,2,3,4-tetrahydro-7-naphthyloxy)-1,2-propanediol was a better compound than Myanesin from the point of its action in relaxing the muscles and in inhibiting convulsant poisons, toxicity, and action time. Thirteen kinds (including 9 new compounds) of allied compounds containing bromine or nitrogen, and the glycerol ethers were prepared and their pharmacological action examined. Of these compounds, 3-(*o*-cyclohexylphenoxy)-1,2-propanediol and 3-(*o*- β -bromoethoxyphenoxy)-1,2-propanediol were found to relax the muscles, the former showing stronger action than that of Myanesin, but these two compounds were found to possess a small safety margin. Examination of the head-drop dose of 2-hydroxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-7-naphthyloxy)-propyltrimethylammonium iodide and β -(*o*-2,3-dihydroxypropoxyphenoxy)-ethyltrimethylammonium bromide with Waser's method showed that although these were extremely effective, they caused death by respiratory paralysis at the effective dose.

(Received June 6, 1953)

231. 川谷豊彦, 藤田早苗之助, 大野忠郎, 片柳益二郎: ルチン原料蕎麦の栽培試験 (第1報)

Toyohiko Kawatani*, Sanaenosuke Fujita*, Tadaro Ohno*, and Masujiro Katayanagi**: Studies on the Cultivation of Buckwheat as a Source of Rutin. I.

(Experimental Farm for the Cultivation of Medicinal Plants, National Hygienic Laboratory*, and Osawa Experimental Therapeutic Research Institute**)

1944年 Griffith 等¹⁾により flavonol glucoside たるルチン rutin が脆弱化血管の恢復剤としてその作用が認められて以来ルチン製造原料が問題となつて来た。もともとルチンは 1842年 Weiss によりヘンルーダ *Ruta graveolens* L. より初めて抽出れて以来, 多数の科及び属にまたがり数十種の植物に次々と発見されたがルチン製造原料として考察する場合には, 収草量, 含量, 抽出法, 栽培の難易等について新たに検討すると共に如何にして含量の最も高い時に収穫するか問題となる。Couch 等²⁾はルチンを初めタバコより得ていたが経済的でないので, 種々の植物を探索の結果蕎麦 *Fagopyrum esculentum* Moench が最もよい事を見出し³⁾, 次いで韃靼蕎麦⁴⁾

* 30 Kasukabe-machi, Saitama-ken.

** 822, 6-chome, Komagome-machi, Toshima-ku, Tokyo.

1) Griffith Jr., Couch, Lindauer: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 55, 228 (1944).

2) Couch, Krewson: Bur. Agr. and Indus. Chem., U. S. Dept. of Agriculture Processed Circ. AIC-52 (1944).

3) Couch, Naghski, Krewson: Science 103, 197 (1946); Couch, Krewson, Naghski, Copley: Bur. Agr. and Indus. Chem., U. S. Dept. of Agriculture AIC-115 (1946); Couch, Krewson, Naghski: Ibid. AIC-160 (1947); Couch: Ibid. AIC-192 (1948); Couch, Krewson, Naghski: Ibid. AIC-202 (1948); Eskew, Phillips, Griffin Jr., Shaines, Aceto: Ibid. AIC-114 Revision 1 (1948); Naghski, Brice, Krewson: Am. J. Pharm. 124, 297 (1952).

4) Couch, Naghski, White, Taylor, Sando, Street: Bur. Agr. and Indus. Chem., U. S. Dept. of Agriculture AIC-222 (1949).