about 10% yield and the yield of morpholine becomes extremely small. Passage of a mixed vapor of morpholine and alcohol (methyl, ethyl, isopropyl, or butyl) over silica-alumina catalyst gives N-alkylmorpholine in about 30% yield.

(Received July 5, 1954)

306. 西川正元, 森田 桂, 萩原彦一, 井上道隆: ステロイドの研究 (第2報)

オニドコロの新サボゲニン “トコロゲニン” について

Masamoto Nishikawa, Katsura Morita, Hikoichi Hagiwara, and Michitaka

Inoue: Steroids. II. Tokorogenin, a New Sapogenin Isolated from *Dioscorea tokorō*.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.*)

ヤマノイモ科植物の根茎中に含有されるサボゲニンは diosgenin を主成分とし, その他に yamogenin, kryptogenin の存在することが Marker¹⁾ によつて指摘されているが, 後の2物質はおそらく diosgenin から二次的に生成したものと考えられる。

本邦産ヤマノイモ科植物については塚本等²⁾の研究があるが, diosgenin のみが分離されているにすぎない。

さてステロイド系サボゲニンの単離法として従来一般に行われている方法は先ず原料植物の乾燥品からエタノールエキスをつくり, これをエタノール塩酸と煮沸加水分解して粗サボゲニンを得るのであるが, 著者等はオニドコロ根茎から diosgenin を得るにあたり, 原料根茎を希塩酸で直接加水分解し, 不溶性の残渣を乾燥しベンゼン等で抽出し極めて簡単に粗ジオスゲニンを得た。このようにして得た粗ジオスゲニンを精製の目的でアセタートとして再結晶を行つた母液から少量の未知物質結晶を単離した。本品について以下述べるごとく種々検討を行つた結果, 新サボゲニンであることを確認したので本物質に対し tokorogenin という名称をあたえる。tokorogenin [mp 266~268°, $[\alpha]_D^{25} : -49.6^\circ$ (alc.)] は無色針状結晶でリーベルマン反応, ジギトニン沈澱反応, テトラニトロメタンによる呈色等はいずれも陰性であるが, ステロイド系サボゲニン特有の次の諸性質を有す(以下図表参照)。(i) tokorogenin (I) 及びそのアセタート (II) の元素分析値は trihydroxysapogenin およびそのトリアセタートによく一致する。(ii) 赤外線吸収スペクトルにおいてイソサボゲニン特有の次の吸収帯を示す³⁾。980 cm^{-1} , 917 cm^{-1} , 895 cm^{-1} , 862 cm^{-1} (tokorogenin acetate Nujol)。(iii) tokorogenin acetate はクロロホルム中で容易に臭素を消費してブロム水素を発生する。(iv) tokorogenin acetate を無水酢酸と加熱(200°, 10 時間), のち加水分解すると ψ -tokorogenin (IV) を与え, これをエタノール塩酸と 30 分間煮沸すると tokorogenin に戻る。(v) tokorogenin acetate をプソイド化後酢酸溶液中でクロム酸酸化に附し, 酸化成績体を鹼化後アセチル化して Δ^{10} -pregnentirol-one-(20) triacetate (VI) に元素分析値並びに紫外線吸収スペクトルの一致する結晶を単離した。(ii), (v) の結果から tokorogenin の側鎖の構造はイソスピロケタール型であ

* Jusonishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) R. E. Marker: J. Am. Chem. Soc. **69**, 2167 (1947).

2) 塚本, 上農: 本誌 **56**, 802, 939 (1936).

3) C. R. Eddy et al.: Anal. Chem. **24**, 1337 (1952).

ることは明らかである。また (i) から tokorogenin は容易にアセチル化される3個の水酸基を有し、しかもこれらの基はいずれもステロイド核に直結しているものと考えられる。

最近数年間に Marker およびその他により発見されたステロイド系サポゲンは二十数種の多きに及ぶが、その中で trihydroxysapogenin は agavogenin, magogenin, digitogenin の3種にすぎない。その物理恒数および構造の要領は下の表に示す通りであるが、tokorogenin はこれら三者のいずれとも異なることは明らかで、水酸基の位置および C₅ 位の水素の配位を異にする異性体であると考えられる。

Sapogenins	m.p. (°C)	Acetate m.p. (°C)	Position of OH	Config. at C ₅	Side chain
Agavogenin	242	228	2, 3, 12	<i>trans</i>	<i>iso</i>
Digitogenin	283	—	2, 3, 15 (?)	<i>trans</i>	<i>iso</i>
Magogenin	284	214	2, 3, 6	<i>trans</i>	<i>iso</i>
Tokorogenin	266~268	255	?	?	<i>iso</i>

本研究にあたり御指導を賜った朝比奈泰彦先生、御鞭撻を戴いた研究所長桑田智 博士、第一部長松川泰三博士に深謝する。また材料採集に協力された富樫 誠氏、理化学的測定を担当された神尾英雄、伊藤徳蔵の両氏、元素分析の労をとられた分析室の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

Tokorogenin の単離 オニドコロの生根茎 (大阪府下産) 6 kg を水 3 L, 塩酸 1.7 L と共に 3 時間煮沸。冷後不溶解物をヌツチェ上に浮取、水洗し、更に 3% 水酸化ナトリウム液で温浸、浮過、水洗、乾燥し褐色残渣 370 g を得。本品 260 g をソクスレット抽出器を用いてエーテル抽出、49 g のエキスを得。これを再びエーテルに加温溶解、室温に放置し析出する沈澱を浮取して乾燥し、やや着色した粉末状結晶 15 g を得。これを無水酢酸とピリジンでアセチル化し溶媒を留去後アセトンを加えると先ず diosgenin acetate が析出、12 g, mp 180~190°。母液を濃縮し、酢酸エステルを加えて溶解し、2 日間室温に放置すると若干の結晶が析出。アセトンからくり返し再結晶し mp 245~250° の針状結晶 100 mg を得。これを加水分解して得られる粗 tokorogenin を希エ

* 本研究中の融点はすべて非補正值である。

タノールからくり返して再結晶し無色針状の tokorogenin を得. 収量 50 mg, mp 266~268°. $C_{27}H_{44}O_5$ 計算値 C 72.28, H 9.89, 実験値 C 72.7, H 9.49. $[\alpha]_D^{25} : -49.6^\circ$ (エタノール). 本品はリーベルマン反応, ジギトニン沈澱反応, テトラニトロメタン呈色反応いずれも陰性.

Tokorogenin acetate tokorogenin (mp 266~268°) 500 mg を 10 cc の無水酢酸と 30 分間煮沸して放冷すると無色針状結晶が析出する. 460 mg, mp 255°, アセトンから再結. $C_{33}H_{50}O_8$ 計算値 C 68.98, H 8.76, 実験値 C 68.93, H 8.65. $[\alpha]_D^{25} : -8.2^\circ$ (クロロホルム).

Tokorogenin acetate のブロム化 tokorogenin acetate (mp 253~257°) 500 mg を 50 cc のクロロホルムに溶かしこれに 0.35 g のブロムを 5 cc のクロロホルムに溶解して徐々に加える. 約 1 分後にブロムの褐色が認められ, 同時に臭化水素を発生する. もはやブロムを消費しなくなつてから数分間放置し, 減圧下にクロロホルムを留去し, 残留物をエーテルに溶かし濃縮して放置すると無色の結晶性物質になる. これを 20 cc の石油エーテルに溶解, 濃縮して放置すると無色針状結晶が析出. mp 210~212° (decomp), Beilstein 反応陽性であるが, モノブロマイドとしては未だ不純であるがこれ以上精製せず. $C_{33}H_{49}O_8Br$ 計算値 C 60.5, H 7.5, 実験値 C 59.1, H 7.0.

ψ -Tokorogenin tokorogenin acetate 2.0 g と無水酢酸 8 cc とを封管中で 200° に 10 時間加熱すると殆んど結晶は溶解して淡褐色透明となる. 減圧下に無水酢酸を留去し残留する油状体をエタノール性水酸化カリウム液で加水分解し冷却後 200 cc のエーテルを加え, エーテル液を水洗後炭酸カリウム上で脱水, 濃縮し残留油状体を放置すると結晶塊となる. 50%酢酸から 2~3 回再結晶し, さらにエタノールから再結晶し無色針状結晶 0.5 g を得. mp 225~227°. $C_{27}H_{44}O_5 \cdot H_2O$ 計算値 C 69.49, H 9.94, 実験値 C 69.74, H 10.11.

Tokorogenin ψ -tokorogenin 100 mg を 25 cc のエタノールと 1.3 cc の塩酸との混液に溶かして 30 分間煮沸, 後約半量まで濃縮し少量の水を加えると無色針状結晶が析出. mp 264~267°. エタノールから再結晶し mp 266~268° で tokorogenin と混融しても融点降下せず.

Δ^{16} -Pregnatriol-one-20 triacetate tokorogenin acetate 2.0 g を無水酢酸 12 cc と封管中 200° に 10 時間加熱, 後減圧下に溶媒を留去し残留物を 35 cc の水酢酸にとかし, これに無水クロム酸 1.2 g, 80%酢酸 12 cc の混液をかきまぜながら液温を 20° 以下に保ち約 10 分間に滴下. 1.5 時間後水で希釈しエーテルで 2 回抽出し, エーテル液を水洗, 乾燥しエーテルを留去し残留物を 50 cc の希エタノールに溶解し, 1 g の水酸化カリウムを加えて 30 分間煮沸し, エノタールを留去してエーテルで抽出し, エーテル液を水洗, 乾燥後エーテルを留去し, 残留物に 5 cc の無水酢酸を加えて 30 分間煮沸し, 減圧下に無水酢酸を希メタノールから再結晶し無色板状の結晶を得. 収量 220 mg, mp 210~212°. $C_{27}H_{40}O_7$ 計算値 C 68.33, H 8.07, 実験値 C 68.17, H 8.16. λ_{max} 240 m μ (log ϵ 4.05) (alc).

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Diosgenin, kryptogenin, and yamogenin are known as the sapogenins obtained from the plants of Dioscoreaceae but only diosgenin alone has been found in *Dioscorea tokoro* Makino. A small amount of crystals of m.p. 266°, $[\alpha]_D : -49.6^\circ$ (EtOH), was isolated from the rhizome of *D. tokoro*, besides diosgenin, and various reactions were carried out on this substance. As a result, it has been confirmed that this substance is an unknown *iso*-type trihydroxysteroidal sapogenin and was designated as tokorogenin.

(Received July 5, 1954)