23. 野々村 進 : Friedelin 及びその天然還元物質 Epifriedelinol に就いて (第1報)

Susumu Nonomura : Friedelin and Epifriedelinol. I.

(Pharmaceutical Faculty, University of Kumamoto*)

Friedelin は Drake¹⁾ 等により比較的詳細に研究せられたコルク中のトリテルペノイドで, mp 255~261° のケトン体で, 同氏等により一応化学構造式も提出されたものである, 又右田²⁾ 等によれば我国のアベマキ樹皮にも存在することが報告されている。

著者は, シイ *Shiia Sieboldi* Makino (Fagaceae), クサギ *Clerodendron trichotomum* Thunb. (Verbenaceae), ケヤキ *Zelkova serrata* Makino (Ulmaceae) 及びシバヤナギ *Salix japonica* Thunb. (Salicaceae) の樹皮中より, エーテル又はベンゾール抽出により, 同じく左旋性 friedelin を得て, 市販コルクより Drake 等に従つて実際に得たる左旋性 friedelin と混融して同定した, かくて friedelin は, コルク化の程度の著しからざる樹皮にも存在することを知り, 又植物界に広く存在するものであることを知つた。

次に上記植物中シバヤナギとケヤキより mp 274° の一新トリテルペノイドを分離した。但しケヤキよりは得量極めて悪く, わずかにシバヤナギより得たものと混融一致するを認めたに止まる故, その確証は後日にゆずり今回はシバヤナギより得たものにつき報告する。共存する friedelin はベンゾールに易溶なるに対して, 本物質はやや難溶であるので再結晶で分離出来る, friedelin につき Drake 等の指摘した様に本物質も亦, 不純の時はリベールマン反応で紫色に呈色するが, 精製すると却つて呈色弱くなり, 純品は極めて呈色微弱なものである。分析の結果 $C_{30}H_{52}O$ 式を与え, 無水酢酸と加熱すればアセタートを生じ, これはアルコールの OH を予想せしめる, そこで本物質を氷酢中, 無水クロム酸にて酸化せるに, 果然 friedelin を得て, オキシム誘導体を作り証し得た。かくて本物質は friedelin の天然の還元生成物であつて, 樹皮中にケトン体と共に, その還元されたるアルコール体の共存することを知つたのである。friedelin の還元生成物については上記 Drake³⁾ 等が既に アミルアルコール中金属ナトリウムにて還元して $C_{30}H_{52}O$ mp 301~304° を得て friedelinol と命名している。

然るに今回著者の得たる mp 274° のものは明かに上記 friedelinol とは異り, アルコールの部分の立体配置を異にする異性体と考えられるので, 新しく本物質を epifriedelinol と命名する。

此の epifriedelinol をナトリウムイソアミレートと加熱せるに, 果然 friedelinol を得た。これは friedelin を実際に Drake に従つてイソアミルアルコール中金属ナトリウムで還元して得た friedelinol と混融して一致することを認めた。

かくて epifriedelinol と friedelinol とは, epicholesterol と cholesterol 又は tropine と ψ -tropine の如く, ケトンが還元されて生ずる第二級アルコールの H と OH の立体配置の逆となれる幾何学的異性体である。

(II 及び III式)

* Oe-machi, Kumamoto.

1) N. L. Drake et al. : J. Am. Chem. Soc. 57, 1570, 1854 (1935); ibid 58, 1681, 1684 (1936).

2) 右田, 神田, 橋本 : 日本化学総覧第二集 25 卷 5 号 402.

3) N. L. Drake, W. P. Campbell : J. Am. Chem. Soc. 58, 1682 (1936).

Epifriedelinol	Friedelinol
mp 274°	mp 297° (Drake 301~304°)
$[\alpha]_D^{25}$: +8.7°	$[\alpha]_D^{25}$: +16.1°
同上アセタート	同上アセタート
mp 289°	mp 306° (Drake 316°)
$[\alpha]_D^{25}$: +24.7°	$[\alpha]_D^{25}$: -13.7°

Drake 等は friedelinol の旋光度を測定していないので、著者は実際に得たる friedelinol 及びそのアセタートにつき旋光度を測定し、epifriedelinol 及びそのアセタートの旋光度と比較したこれによると friedelinol と epifriedelinol は共に右旋性にして、そのアセタートは旋光性が逆になっている、故に両者は diastereo isomer である、両者の関係は以上の如し。

最後に考えられることは、Drake 等の friedelin を アミルアルコールと金属ナトリウムで還元する方法に於いて、その際一部分は epifriedelinol を生ずるも直ちに friedelinol に異性化せられたであろうと云うことで、酸性の還元でもやはり異性化が起るかどうかは今後の研究に待ちたい。

なおシバヤナギ樹皮よりは配糖体 picein を分離したので、刈米博士等の報文⁴⁾ にピセインの一例を加えたことになる。

原料植物の採集に当り御盡力戴いた久内清孝氏、児島佐代子氏、桑原達郎氏、山田博章氏に感謝し、又御助言御鞭撻を賜った恩師朝比奈泰彦先生並びに藤田穆先生に御礼申し上げる。又実験に協力された松本昌太郎氏、熊大薬学部四年生諸君及び元素分析を担当された矢島健也氏、木下美沙子氏に感謝する。又この実験の一部は、昭和 16 年日本薬学会総会に於いて講演発表し、その後戦災のため中絶していたものであることを附記する。

実 験 の 部

シイ Friedelin 約 20 kg の細挫切せるシイ樹皮を風乾し、朝比奈式コルベンでエーテルにて浸出、エーテルを濃縮すれば、緑色のエキス中に無色の針状結晶を生ず、これに少量の酢酸エチルを加え洗いつつ結晶を浮過し、これをベンゾール酢酸エチル混液 [2:1] で再結晶 mp 255~260°。エーテル、ベンゾール、クロロホルムに可溶、酢酸エチル、エタノールに難溶、水に不溶。本結晶を無水酢酸にとかし、濃硫酸を 1 滴加えるに界面紫色を呈すれど、再結晶を重ねると呈色は弱くなり、精製すれば、極めて微弱となる。これをコルクより同様にし抽出分離せる friedelin と混融して降下を見ず。

得量 2.5 g. $C_{30}H_{50}O$ 計算値 C 84.51, H 11.74, 実験値 C 84.39, H 11.62. なお母液より融点低き結晶を得。cerin mp 245~250° らしきも追及せず。シイ friedelin benzoate: 上記フリーデリン 0.2 g を 10 cc のベンゾイルクロリドと共に油浴上 150~180° に 45 分間反応せしむ。やや放冷後エタノールを加え一晚放置し、生ずる沈澱を浮取し、数回エタノールで温浸したる後、残渣をベンゾール・酢酸エチル混液より再結晶す。片状結晶。mp 262°。 $C_{37}H_{54}O_2$ 計算値 C 83.71, H 10.26, 実験値 C 83.74, 83.72, H 10.12, 10.08. シイ friedelin oxim: 上記フリーデリン 0.1 g をベンゾール 20 cc に溶解し 5 cc のエタノールを加う。これに 0.1 g の塩酸ヒドロキシアミンを 2 cc のエタノールに溶解したるものに加え、更に 0.1 g の苛性加里を 2 cc のエタノールに溶解したるものを加う。1 時間水浴上に加温したる後、多量の水にかけると白沈を生ずる。これを硫酸で酸性にしたる後浮取し、乾燥後ベンゾール・酢酸エチル混液より再結晶す。葉晶 mp 294° (Drake mp 290~294°) $C_{30}H_{51}ON$ 計算値 C 81.63, H 11.56, N 3.1, 実験値 C 81.53, H 11.28, N 3.62.

クサギ Friedelin 熊本市城内産クサギの約 5 kg の樹皮を風乾したる後、朝比奈式コルベンにてベンゾールで抽出。浸液を濃縮すれば結晶性の緑色エキスを残す。これを少量の酢酸エチルにて洗いて得たる無色針晶をベンゾール・酢酸エチル混液より再結晶す。mp 250~260°。コルクより得たるフリーデリンと混融して融点降下を見ず。得量 0.5 g $C_{30}H_{50}O$ 計算値 C 84.51, H 11.74, 実験値 C 84.60, H 11.67. クサギ friedelin benzoate: 前記シイのフリーデリンの場合と同様の操作により得。無色針晶 mp 262°。 $C_{37}H_{54}O_2$ 計算値 C 83.77, H 10.19 実験値 C 83.69, H 10.46. クサギ friedelin oxime: 前記シイのフリーデリンの場合と同様の操作にて得。無色針晶 mp 294°。 $C_{30}H_{51}ON$ 計算値 C 81.63, H 11.56, 実験値 C 81.56, 81.60, H 11.61, 11.49.

ケヤキ Friedelin 人吉産ケヤキ樹皮約 10 kg を風乾しベンゾールにて抽出し得たエキスより生じた無色針晶をベンゾール・酢酸エチル混液より再結晶。mp 255~260° シイより得たるフリーデリンと混融し降下を見ず。得量 0.5 g. ケヤキはクルク層厚きにかかわらず得量極めて少し。又ベンゾールにやや難溶の mp 274° 結晶少量を得たるも追及せず。 $C_{30}H_{50}O$ 計算値 C 84.51, H 11.74, 実験値 C 84.15, H 12.43. ケヤキ friedelin benzoate: 前記シイのフリーデリンの時と同様にし得らる。mp 262° $C_{37}H_{54}O_2$ 計算値 C 83.77, H 10.19, 実験値 C 83.77 H 10.50. ケヤキ friedelin oxime: 前記シイのフリーデリンの場合と同様にし得らる。mp 294°。 $C_{30}H_{51}ON$

4) 刈米, 田中, 有吉: 本誌 62, 514 (1942).

計算値 C 81.63, H 11.56, 実験値 C 81.38, H 11.65.

シバヤナギの抽出 神奈川県産シバヤナギ約 20 kg の樹皮を風乾し朝比奈式コルベンにてエーテルで浸出。エーテルを濃縮するに、無色の針晶を析出し(結晶 A 部)。その母液より又無色の針晶(結晶 B)を得。結晶 A 部は、ベンゾールより再結晶せるに針状又は葉状結晶となり mp 274° を示し、リーベルマン反応は、僅かに紫色を呈す。エーテル、ベンゾール、クロロホルムに可溶、酢酸エチル、エタノール、氷酢にはやや難溶、水に不溶。これを epifriedelinol と命名。結晶 A 部をベンゾールにて再結晶しイソフリーデリノールを得たる母液に酢酸エチルを少量加え放置するに mp 255~260° の結晶を得た。これをシイのフリーデリンと混融するに降下を見ず。結晶 B は、エタノールより再結晶せるに mp 194° を示し、配糖体 picein に相当する。恐らくエーテルに植物体の水分が移り配糖体が溶出したものと認む、そこで改めて原植物を常法によりエタノールにて浸出して、濃縮後、鉛糖を加え生ずる沈澱を除き、H₂S にて脱鉛後、濃縮放置するに、同じく mp 194° の picein を得。得量 イソフリーデリノール 2 g, フリーデリン 2 g, ビセイ 1 g。シバヤナギ friedelin mp 255~260° C₃₀H₅₀O 計算値 C 84.51, H 11.74, 実験値 C 84.70, H 11.99. $[\alpha]_D^{25}$: -27.2° (c=0.5520, クロロホルム) (Drake 測定値 $[\alpha]_D$: -29.4°) シバヤナギ friedelin benzoate: mp 262°. C₃₇H₅₄O₂ 計算値 C 83.77, H 10.19, 実験値 C 83.44, H 10.44. シバヤナギ friedelin oxime: mp 294° 前記シイのフリーデリンの場合と同様にして得。C₃₀H₅₁ON 計算値 81.63, H 11.56, 実験値 C 81.81, H 12.06. picein: 針晶 mp 194~195° (エタノールより再結) C₁₄H₁₈O₇ 計算値 C 56.38, H 6.04, 実験値 C 56.01, 56.44, H 6.09, 5.93. piceol mp 109° 上記ビセイの水溶液に、エムルジンを作用せしめ 2 昼夜放置せるに、piceol (パラオキシシアセアセトフェノン) を得。又別にビセイに 5% 硫酸を温時作用せしめビセオールを得。これを合成したるパラオキシフェノンと混融して降下を見ず。C₈H₉O₂ 計算値 C 70.59, H 5.88, 実験値 C 70.37, H 5.89.

シバヤナギ Epifriedelinol 本物質をベンゾールより再結晶すれば、無色針状又は葉状に結晶す。mp 274° エーテル、ベンゾール、クロロホルムに可溶、エタノール、酢酸エチル、氷酢にやや難溶、水に不溶、リーベルマン反応僅かに紫色を呈す。C₃₀H₅₂O 計算値 C 84.11, H 12.15, 実験値 C 84.50, H 12.30. $[\alpha]_D^{25}$: +8.7° (c=1.1448, クロロホルム) epifriedelinol acetate: 上記イソフリーデリノール 0.5 g を 50 cc の無水酢酸と油浴上 2 時間加熱微に沸騰せしむ。これを放冷するに無色針晶を析出、濾取し、ベンゾール・酢酸エチル混液より再結晶。mp 289° C₃₂H₅₄O₂ 計算値 C 81.70, H 11.49, 実験値 C 81.22, H 11.76. $[\alpha]_D^{25}$: +24.7° (c=0.4048, クロロホルム)。

Epifriedelinol acetate の鹼化 (エピフリーデリノールの再生) 上記イソフリーデリンアセタート 0.1 g を 30 cc のベンゾールに溶かし、10% エタノール性加里 10 cc を加え、水浴上 1 時間加熱、溶媒を濃縮後、10% 硫酸を加え、生ずる白沈を濾取、乾燥後ベンゾール・酢酸エチル混液より再結晶。針晶 mp 273°。これを元のエピフリーデリノールと混融するも降下を見ず、故にこの処理にては異性化は起らず鹼化されて原アルコールが再生せるを知る。

Epifriedelinol の酸化 (フリーデリンの生成) イソフリーデリノール 0.5 g を 100 cc の氷酢に熱時溶解し、40~50° に保ちつつ 0.3 g の無水クロム酸を 30 cc の氷酢に溶解せるものを徐々に加う、加え終つたら直ちに多量の水にあげ生ずる沈澱を濾取、乾燥し、ベンゾール・酢酸エチル混液より再結晶す。mp 255~260° 得量 0.1 g。これをシイより得たるフリーデリンと混融して降下を見ず。溶解度、呈色反応はすべてフリーデリンと異ならず。なお酸化の際、温度高きにすぎ、又酸化剤多量の時は、水にあげるも白沈を生ぜず、注意を要す。酸化生成 friedelin mp 255~259°. C₃₀H₅₀O 計算値 C 84.51, H 11.74, 実験値 C 84.91, H 12.39. friedelin oxim: 上記フリーデリンより常法によりオキシムを製するに mp 290° にして既知のフリーデリンオキシムと混融して降下を見ず。C₃₀H₅₁NO 計算値 C 81.63, H 11.56, N 3.1, 実験値 C 81.59, 81.70, H 11.56, 11.58, N 4.6.

シバヤナギ Friedelin の還元 (フリーデリノールの生成) Drake に従い 1 g のフリーデリンを 100 cc のイソアミルアルコール中 7 g の金属ナトリウムにて、油浴上微に沸騰せしめつつ 2 時間保ちて還元、水蒸気蒸留にてアミルアルコールを追い、残渣を乾燥後、ベンゾール・酢酸エチル混液より再結晶す。無色針晶, mp 297°. (Drake 301~304°) やや融点低けれど、フリーデリノールである。還元生成 friedelinol mp 297°. C₃₀H₅₂O 計算値 C 84.11, H 12.15, 実験値 C 84.38, H 12.28. $[\alpha]_D^{25}$: +16.1° (c=0.6216, クロロホルム) friedelinol acetate: Drake に従って、上記還元生成フリーデリノール 0.5 g を 50-cc の無水酢酸と 2 時間微に沸騰せしむ。冷後析出する結晶をベンゾール・酢酸エチル混液より再結晶す、針晶, mp 306° (Drake 316°) C₃₂H₅₄O₂ 計算値 C 81.70, H 11.49, 実験値 C 81.71, H 11.43. $[\alpha]_D^{25}$: -13.7° (c=0.7264, クロロホルム)。

Epifriedelinol のナトリウムイソアミラートに依る変化: エピフリーデリノール 1 g を 3 g の金属ナトリウムと 50cc イソアミルアルコールとより製せるナトリウムイソアミラートの溶液へ加え 2 時間油浴上に微に沸騰せしむ。これを水蒸気蒸留によりイソアミルアルコールを追い、残渣を乾燥後、ベンゾール・酢酸エチル混液より再結晶す。針晶 mp 297°。これをフリーデリンを還元して製せるフリーデリノールと混融して降下を見ず、生成 friedelinol mp 297°. C₃₀H₅₂O 計算値 C 84.11, H 12.15, 実験値 C 83.69, H 12.36. friedelinol acetate: 上記フリーデリノールを常法により酢化す。mp 306°。フリーデリンを還元して得たるフリーデリノールのアセタートと混融して降下を見ず。C₃₂H₅₄O₂ 計算値 C 81.70, H 11.49, 実験値 C 81.41, H 11.67.

Summary

1) Friedelin was obtained from the bark of *Shiia Sieboldii* Makino (Fagaceae), *Clerodendron trichotomum* Thunb. (Verbenaceae), *Zelkova serrata* Makino (Ulmaceae), and *Salix japonica* Thunb. (Salicaceae).

2) A new triterpenoid of m.p. 274° was obtained from the bark of *Salix japonica* and was designated as epifriedelinol, $C_{30}H_{52}O$. Epifriedelinol is oxidized to friedelin by chromic oxidation and undergoes isomerization to friedelinol on heating with sodium isoamyloxide.

3) Epifriedelinol and friedelinol are diastereomers with reverse steric configuration of the hydrogen and hydroxyl in their secondary alcohol.

4) Optical rotation of epifriedelinol and friedelinol and their acetates are as follows: Epifriedelinol, m.p. 274°, $[\alpha]_D^{25}$: +8.7°, and epifriedelinol acetate, m.p. 289°, $[\alpha]_D^{25}$: +24.7°. Friedelinol, m.p. 297° (Drake, m.p. 301~304°), $[\alpha]_D^{25}$: +16.1°, and friedelinol acetate, m.p. 306° (Drake, m.p. 316°), $[\alpha]_D^{25}$: -13.7°.

5) Picein was obtained from the bark of *Salix japonica*.

(Received October 7, 1954)

24. 渡邊 武：生薬中の微量成分の研究 (第8報*)

蜂蜜並びに蜂蜜関係物中のアセチルコリンについて その2**

Takeshi Watanabe: Minute Constituents of
Crude Drugs. VIII. On Acetylcholine and Related Substances in Honey. (2).

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

蜂蜜に含まれているアセチルコリン (以下 AC) が、どのような経路で現われるかは蜂蜜中の他の微量成分とも関係のある重要な問題である。AC についてこの経路を考えると Fig. 1 に示す 4 つのものがあげられる。すなわち (1) 蜂蜜が集める花蜜の中に AC が含まれており、これが蜜蜂によつて巣の中に運びこまれる。(2) 蜂蜜中に混在している花粉中に AC が含まれていて、これが蜂蜜中に溶けこむ。(3) 蜜蜂が花蜜、花粉を食い体内で生合成し蜜嚢から蜜を出す時に一緒に分泌する。(4) 蜜蜂が分泌する物質 (王乳のようなもの) の中に AC が含まれていて、これが蜂蜜中に混入してくる、本報ではこれらのうち花蜜並びに花粉についてしらべたところを報告する。ミツバチは色々の植物から花蜜を集めるが、その一種であるツバキの花蜜を採集し常法によりマグヌス法でリンゲル液中のモルモットの小腸に対する作用をしらべたが、花蜜の 10 倍希釈溶液 1 cc を加えて何等の作用を示さず従つてツバキ花蜜中には AC、ヒスタミンを含まないことを認めた。次ぎにヒメガマ、ヤシヤブシの花粉にそれぞれ 100 倍量の水を加え加熱抽出して得た液を検液とし、同様にマグヌス法でしらべたところ、これらの検液によつてもモルモットの小腸はほとんど収縮を示さなかつた、著者等は最初花粉中には極めて多くの AC が含まれ、蜂蜜中の AC は花粉から溶出したものと想像していたが、Marquardt 等¹⁾は花粉中のヒスタミンに関して報告し蜂蜜中の AC は花粉中には存在しないと報じたので、著者等は更に日本産の花粉 7 種類について、ペーパー・バーナシヨクロマトグラフィー (以下 PPC) とマグヌス法とを併用して実験を試みた。

この結果それぞれの花粉のモルモットの小腸に対する収縮作用には強弱があり、カボチャの花粉は最も強く、

* 第7報：本誌 74, 527 (1954)。

*** Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

** 第5回日本ビタミン学会総会講演 (1953)。