U.D.C. 547.918 : 582.628

17. 富永敏夫, 仲田富士徳 : ふじばしで樹皮成分に関する研究 (第 5 報*)

配糖体 A 及び配糖体 B について その 2

Toshio Tominaga and Fujinori Nakada : Studies on the Constituents
of the Bark of *Engelhardtia formosana* Hay. V.
Glycoside A and B. (2).

(Dispensary, Tottori University Hospital**)

Paper chromatography of the glycoside A from *Engelhardtia formosana* with 20% methanol as the developing solvent gives two spots (cf. Table I). Isolation of the two substances was attempted by the chromatopile method by which they were separated into engelitin (I) and kaempferol 3-L-rhamnoside (II) as yellow plates, m.p. 172~174°, $C_{21}H_{20}O_{10} \cdot 2 H_2O$, which agreed with the properties of afzelin⁹⁾ except for the water of crystallization. Recrystallization of a mixture of (I) and (II) afforded a substance completely identical with the glycoside A, which was thereby confirmed as a mixed crystal.

(Received September 7, 1955)

配糖体 A と仮称した物質は前報でエンゲリチン (3,5,7,4'-テトラオキシフラバノン-3-L-ラムノシッド) (I) と ケムフェロール-3-L-ラムノシッド (II) との混晶であると考えられることを報告し, その際 (I) については単離報告したが (II) の単離を行うまでに至らなかった。今回ペーパークロマトグラフィー (以下 PC と略記) で検討し, 次の (I), (II) の単離を行つたので結果を報告する。

配糖体 A をフラボノイドの展開溶媒として常用されている各種の溶媒を用いて PC を行つても好結果は得られないが 20%前後のメタノール水溶液, 又は 10%前後のアセトン水溶液を用い PC にかけると 2 個のスポットが認められ, 特に 20%メタノール水溶液は最も好結果を与える。そのスポットの 1 つは (I) のスポットに一致する。他は (II) のスポットであると考えられるのでクロマトパイル法で両物質の単離を試み, (I) の他に $C_{21}H_{20}O_{10} \cdot 2 H_2O$, $[\alpha]_D^{25} : -183.5 \pm 4.5^\circ (C_2H_5OH)$, mp 172~174°, 淡黄色板晶 (II') を単離した。(II') は加水分解によりケムフェロールとラムノースが検出せられ, アグリコンの定量結果はモノラムノシッドに一致する。従つて (II') は前報の結果と総合して (II) であることは明らかである。(I) と (II) は物理的性状極めて類似し, 結晶形, 溶解度の関係より当然混晶を作ることが考えられる。そこで (I), (II) を混じり再結晶すれば単一の結晶が得られるが, これは全く既報の配糖体 A に一致する。

以上の結果より配糖体 A は (I), (II) の混晶であることが確証された。

最近 King, Ascheson¹⁾ は *Afzelia* 属の植物より ケムフェロール-3-ラムノシッド $C_{21}H_{20}O_{10} \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$ mp 172~174° を得て afzelin と命名しているが, この報告と (II) とを比較するに結晶水を除く外融点性状及び紫外外部吸収スペクトルは共に殆ど一致し, 両者の直接の比較は行っていないが恐らく同一物質であると考えられるので (II) に対してもアフゼリン (afzelin) と呼ぶことにしたい。

さてこのケムフェロール-3-ラムノシッドについて文献を調べてみるといろいろな混乱がある, 1933 年大平はくず (葛) (*Pueraria hirsuta* Matum.) の葉から一種の配糖体 (III) を分離してケムフェロール-3-ラムノシッドと推定していた²⁾ が, 最近中沖, 森田はこの推定を否定する結果³⁾ を得ている。1953 年 Zemplen, Gercs⁴⁾ はハリエンジュ (*Robinia pseudo-Acacia* L.) の花の配糖体ロビニンの研究の際, 酵素分解によつてケムフェロール-モノラムノシッド (IV) を得てははじめケムフェロール-3-ラムノシッドと推定していた。その後中沖⁵⁾ はアカツメ

* 日本薬学会第 75 年会で発表 (1955); 第 4 報: 本誌 75, 1399 (1955)。

** Nishi-cho, Yonago, Tottori-ken.

1) F. E. King, R. M. Ascheson: J. Chem. Soc. 1950, 168. 2) 大平: 農化 9, 337 (1933)。

3) 中沖, 森田: 日本薬学会第 75 回年会で発表 (1955). 4) Zemplen, Gercs: Ber. 68, 2054 (1935)。

5) 中沖: 本誌 63, 444 (1943)。

クサ (*Trifolium pratense* L.) の成分トリフォリン (V) をケムフェロール-3-ラムノシッドと考え (IV) に一致すると考えた。しかるに (IV) はケムフェロール-7-ラムノシッド^{6,7)}, (V) はケムフェロール-3-ガラクトシッドである事が明かにせられている⁸⁾。従つて (III), (IV), (V) は何れもケムフェロール-3-ラムノシッドではない。

最近二, 三のフラボノール配糖体がこれは対応するフラボノール配糖体と共に同一植物中に同時に発見せられている^{9,10)} が (I), (II) の如く両配糖体が混晶の形で発見された例は恐らく最初の事であろうと思われる。

本研究に対し御指導, 御鞭撻を賜つた九州大学教授塚本赴夫先生, 御助言を賜つた東京薬科大学教授太田達男博士, 元素分析をお願いした京都大学元素分析センターの方々に御礼申し上げる。

実 験 の 部

ペーパークロマトグラフィー (I), (II) を分離するための展開液としては 20% メタノール溶液が最も優れているが, Rf 値に対しては温度の影響がかなり大である。呈色試薬としては FeCl_3 メタノール溶液が最も優れ, その他 (II) は塩基性酢酸鉛溶液による呈色 (黄色)。 (I) に対してはアンモニア銀溶液 (暗紫色) が適当であるが, 酢酸アルミニウム液¹¹⁾, LiAlH_4 ¹²⁾ の両者は不適当であつた。この他フラボノール体は紫外線による蛍光が顕著で適当な検出法である。

Table I.

	20% CH_3OH (21~22°)
Engelitin	0.56~0.58
Kaempferol-3-L-rhamnoside	0.29~0.30
Glycoside-A	0.29~0.30
	0.56~0.58

東洋沄紙 No. 50, 展開時間 6~7 時間, 上昇法。

エンゲリチン (I) とケムフェロール-3-L-ラムノシッド (II) の分離 配糖体 A 0.2 g を 10 cc の CH_3OH に溶解, 田形沄紙 (東洋沄紙 No. 2, 直径 7 cm) 25 枚に吸収乾燥, 上部 40 枚下部 900 枚を重ね上部より 20% メタノールを滴下浸透せしめて下部に達せしめ, 紫外線で褐色蛍光を発する沄紙と, その下部の FeCl_3 液で呈色する部分とに分離, 双方共メタノールで抽出, 抽出液を留去, 残渣を熱水処理, 可溶部を酢酸エチルで抽出し, 抽出液の蒸発残渣を少量のメタノールに溶解, これに 3 倍量の水を加え放置すれば結晶析出。下部より分離した部分はエタノールに溶解, 炭末脱色再結晶, mp 176~177° (急速上昇 mp 177~180° (発泡)), 無色鱗片状または板状結晶, 性状及び PC の結果は前報の (I) に一致。混融しても降下せず。上部の紫外線に褐色の蛍光を発する部分から得たものは淡黄色板状結晶。融点は 170° 附近から湿潤し 172° で融けはじめ 174° 附近で少しく発泡し乍ら全融する。水, 希メタノール, 希エタノールから再結晶しても融点は上昇しない。PC に附しても (I) のスポットは全く認められない。更にクロマトパイルを用い前記の方法を繰返すも性状及び融点の変化を認めない。

ケムフェロール-3-L-ラムノシッド (II) メタノール, アセトン, ビリジンに易溶, エタノール可溶, 熱水僅溶, 冷水, エーテルに難溶, エタノール溶液は FeCl_3 液に緑褐色, マグネシウムと塩酸で紫紅色。メタノール溶液は亜鉛と塩酸で紫紅色。エタノール, 水の混液に溶解したものは酢酸鉛溶液に沈澱せず。塩基性酢酸鉛溶液で黄緑色沈澱を生ず。結晶は濃硫酸で橙色に変わり, 黄緑色に溶け青緑色の蛍光を発し加熱すれば褐色→黒褐色。 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ((II) 風乾品) 計算値 C 53.84, H 5.14, 実験値 C 54.23, H 5.28。 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 H_2O 7.69, 実験値 (130° 減圧減量) H_2O 7.42。 $[\alpha]_D^{25} = -183.5 \pm 4.5^\circ (c=1.035, \text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$ 。

アセタート: (II) をビリジンに溶解, 無酢を加え 1 夜放置後氷水中に投入, 析出した白色沈澱を希メタノールから再結, 白色無晶形物質を得。エタノール溶液は FeCl_3 溶液に呈色せず。マグネシウムと塩酸で淡紅色を呈す。 mp 96~97°。 $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_{10}(\text{CH}_3\text{CO})$ 。計算値 C 57.89, H 4.66, 実験値 C 57.77, H 4.89。

加水分解: (II) 69.4 mg (無水物) に 2% H_2SO_4 3 cc を加え水浴上 2 時間加熱, 析出した黄色沈澱を冷後重量既知のグラスフィルターに沄別, 水洗乾燥 (100° 減圧) 45.4 mg ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10} \rightarrow \text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$ 計算値 66.20, 実験値 65.12), 50% メタノールから再結, mp 276~277° の黄色針晶を得。PC (ブタノール: AcOH : H_2O = 5:1:4) Rf 0.92, ケムフェロールに一致。ケムフェロール (mp 276~277°) と混融して降下せず。母液は BaCO_3 で硫酸を除き常法精製後, PC (ブタノール: AcOH : H_2O = 4:1:2) Rf 0.40, ラムノゼに一致。オサゾン: mp 176~178°, 自製のラムノオサゾン mp 182° と混融して 177~179° で融ける。

† ムラサキツメクサ, 牧野: 植物図鑑 (改訂版) 427。

6) Zemlen: C. A. 42, 171(1948); Math. u. naturw. Anz. ungar. Akad. Wiss. 60, 803(1941)。

7) Zemlen, Bogner: Ber. 74, 1783(1941)。 8) 服部等: Acta Phytochim. 13, 99(1943)。

9) 中林: 農化 27, 469(1953)。 10) Hasegawa, Shirato: J. Am. Chem. Soc. 75, 5507(1953)。

11) 刈米等: 本誌 71, 433(1951)。 12) 刈米等: 本誌 73, 1096(1953)。

紫外部吸収スペクトル† 溶媒 C₂H₅OH

ケムフェロール-3-	λ_{max} 266 m μ (log ϵ 4.36),	302 m μ (log ϵ 4.13),	345 m μ (log ϵ 4.20)
L-ラムノシッド (II)	λ_{min} 244 m μ (log ϵ 4.12),	283 m μ (log ϵ 4.09),	306 m μ (log ϵ 4.13)
ケムフェロール (III)	λ_{max} 268 m μ (log ϵ 4.14),	317 m μ (log ϵ 3.90),	371 m μ (log ϵ 4.16)
	λ_{min} 241 m μ (log ϵ 4.00),	286 m μ (log ϵ 3.84),	333 m μ (log ϵ 3.88)

† 測定は京都薬科大学小原 晃氏にお願いした。謝意を表する。

配糖体 A の製造 (I), (II) を 3:2 の割合に混じメタノールと水との混液から再結、単一な淡黄色板状品, Kofer 法: 155° 附近湿潤, 163° 軟化温度の上昇と共に漸次不明瞭に熔融する。常法: 165° 附近から軟化明瞭な融点を示さない。この際殆んど発泡を伴わず, 温度をやや急速に上昇させると 177~180° で発泡熔融する。性状配糖体 A に全く一致。混融しても変化を認めない。呈色反応も同一である。

鳥取大学医学部附属病院薬局

U.D.C. 615.782:547.592.1/.2

18. 高橋西蔵, 堀 幹夫, 鶴羽 肇: 除痛剤の合成 (第 9 報*)

アミノクロヘキサン誘導体について その 5

Torizo Takahashi, Mikio Hori, and Hajime Tsuruha: Syntheses of Analgesics. IX. Aminocyclohexane Derivatives. (5).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

A series of 1-alkyl(or aryl)-2-dialkylaminocyclohexanones (III to X) were prepared by the reaction of the Grignard reagents of methyl, ethyl, propyl, butyl, benzyl, and phenyl halides with 2-dialkylaminocyclohexanones (I and II) obtained from 2-halocyclohexanone and dialkylamines. (X) gives 1-phenyl-1-benzoyloxy-2-dimethylaminocyclohexane hydrochloride (XI) on the application of benzoyl chloride but (IV), (VI), and (VII) only afford their own hydrochlorides. Treatment of (X) with formic acid or dry hydrogen chloride gas affords 1-phenyl-2-dimethylaminocyclohex-1- or -6-ene (XII). The use of sodium as the condensation agent in the reaction of 2-ethoxycarbonylcyclohexanone and dialkylaminoethyl chloride gives 2- β -dialkylaminoethyl-2-ethoxycarbonylcyclohexanones (XI and XII). Further treatment of these with barium hydroxide to 2- β -dialkylaminoethylcyclohexanones (XIII and XIV) and application of the Grignard reagents of methyl, ethyl, butyl, and phenyl halides afford the corresponding 2- β -dialkylaminoethyl-1-alkyl(or aryl)cyclohexanols (XV to XXI).

(Received September 8, 1955)

前報迄に著者等は各種の 2-*tert*-aminomethylcycloalkanol 誘導体に就いて報告した¹⁾。この等の化合物は、テクロ環-(CH₂)_n-N<^R_R の関係に於いて n=1 の状態に在り、これがモルフィン構造との関係に就いては既に記述した。今回はテクロ環-窒素間或いは酸素間の距離を増減せしめてこれが薬理作用に及ぼす影響を解明せんがため、上記関係に於いて更に n=0, n=2 である dialkylaminocyclohexanol 並びに dialkylaminoethylcyclohexanol 誘導体を合成した。

dialkylaminocyclohexanol 誘導体の合成には次の 2 法が考えられる。すなわち、i) 1-alkyl(aryl)-1,2-epoxycyclohexane に対する第 2 級アミンの加圧附加反応、ii) dialkylaminocyclohexanone に対する Grignard 試薬の作用。i) 法に就いては既に Lévy 等²⁾ により 1-phenyl-1,2-epoxycyclohexane より 1-phenyl-2-dimethylaminocyclohexanol が合成されている。著者等は数種の同族体を必要とする事から、ii) 法を試み一連の目的物を得た。すなわち cyclohexanone にハロゲンを作用せしめて得られる 2-halocyclohexanone^{3,4)} をベンゼン中、過剰のジアルキルアミンと封管内で 1 日放置、或いは水浴 (100°) 内で 3 時間反応

* 第 8 報 (アンチピリン誘導体について その 1): 本誌 75, 1439(1955)。

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

1) 本誌: 74, 52,354,1141(1954); 75, 714,1431(1955)。

2) G. Lévy et al.: C. A. 24, 5293(1930)。

3) K. Grethe: J. prakt. Chem. [2] 80, 487(1910)。

4) Org. Syntheses 25, 22(1945)。