U.D.C. 547.91

35. 藤田 穆, 廣瀬良男: リモニンの研究 (第 7 報*)

リモニンの部分構造に関する二,三の新知見

Atsushi Fujita and Yoshio Hirose: Studies on Limonin. VII. Some Observations on the Partial Constitution of Limonin.

(Pharmaceutical Faculty, University of Kumamoto**)

Some attempts were made to elucidate the partial structure of limonin by the summarization of known facts and reexaminations were made on few points. Starting with etiolimononic acid, the ozonolytic product of limonin, desoxyetiolimononic acid and dihydroetiolimononic acid were newly prepared in crystalline state. Examination of the infrared absorption spectra of limonin derivatives reconfirmed the presence of a lactone, carbonyl, and an oxime, and the presence of a hydroxyl group in dihydroetiolimononic acid and dihydrolimonin.

(Received October 3, 1955)

リモモンが広く柑橘類の種子に含有されるため従来数多の研究者によつてその化学構造を解明せんとする試みがなされたが未だ全貌を明かにする段階に達しない。その中で最も多くの収獲を得たのは Koller, Czerny¹⁾ で彼等はリモモン (I) のアルカリ熔融によつて得た成績体を更にゼレン乾留したものからそのピクラート (mp 138°) を製し, Ruzicka の標品と混融して 1,2,5-トリメチルナフタリン (II) を確認し, 別に二酸化マンガんと硫酸とによる酸化によつて得たカルボン酸を更にメチルエステル化してベンゾールペンタカルボン酸 (III) のペンタメチルエステル (mp 146~147°) (IV) を捕捉確証し, リモニンの部分骨核を Fig. 1 (I) のように提唱した。

Fig. 1.

著者等も追試によつてこれを確認したが, リモニンの炭素環はこれ迄の種々の結果から推して 2 環性のようである。しかし 2 環性とすれば完全水素加した種々の誘導体が総てカメレオンに対して不安定であるから二重結合以外のカメレオンに対し薄弱な部分を有するに違いない。

著者の 1 人 (藤田) は先に第 5 報²⁾ においてリモニンのオゾン酸化によつてエチオリモン酸と命名した新物質を得たが今回更に追試して製法を改良することができた。この酸は $C_{23}H_{25}O_9$ なる組成を有し, 融点附近で分解する際炭酸ガスを放出する。滴定によればジラクトン, モノカルボン酸の性格を有し Labat³⁾, Gaebel⁴⁾ の反応は陰性で, リモモンと同じくメチレンジオキシ基は存在せず, ただリモモンと著しく異なる点は Molisch の含水炭素試験が陰性なることと熱湯に易溶性なることとである。この酸の組成は元のリモモン $C_{26}H_{30}O_8$ に比して C_3H_2 だけ少く, その代りに酸素 1 原子増加してそれが 1 つのカルボキシル基の新生を来しているのだから, Molisch 反応の陰性化その他の事情と総合して第 5 報において, リモモン分子中に 1 つの突き出たフラン環の存在を予想した訳であつたが, リモモンオゾニドを窒素気流中で水と熱して分解する際には, 単に炭酸ガスの発生のみが検出されたに止り, 独立フラン環より予想されるアルデヒド, 揮発酸, 蓚酸等は捕捉或いは検出

* 第 6 報: 本誌 74, 365(1954).

** Ōe-machi, Kumamoto.

1) Koller, Czerny: Monatsh. 67, 248(1936).

2) 藤田, 赤塚: 本誌 69, 322(1949).

3) Labat: Bull. soc. chim. France (4) 5, 745(1909); H. Leohardt, K. Fay: Arch. Pharm. 273, 58(1935).

4) G. O. Gaebel: Ibid. 248, 225(1910).

し得なかつた。従つてフラン環の存在はなお実験的の検討を要す。

次にエチオリモン酸 (V) を常法に従つて赤燐と沃化水素とで還元するとデスオキシエチオリモン酸 $C_{23}H_{28}O_7$ (VI) を得。これも滴定によつてモノカルボン酸、ジラクトンである。微かに不飽和性を有しカメレオンをアセトン中では脱色しないが氷酢酸中では脱色する、また元のエチオリモン酸と同様 Molisch 反応は陰性を示す。Geismann⁵⁾ はリモニン (I) を沃化水素と燐で還元してデスオキシリモニン $C_{26}H_{30}O_7$ (VII) 及びチトロリモニン $C_{26}H_{30}O_8$ (VIII) を得た。この変化を同氏は Fig. 2 (A) のように説明しているがデスオキシ化には種々の様式、例えば Fig. 2 (B) または Fig. 2 (C) のような変化も考え得るので、著者等の場合が果してどれであるかはなお今後の研究にまたねばならぬ。

エチオリモン酸をパラジウム炭で接触還元すれば困難に水素を吸収してジヒドロエチオリモン酸 $C_{23}H_{30}O_{10}$ (IX) を生成する。この酸は分析値よりすれば元のエチオリモン酸の一つのエーテル状酸素橋が開いて 1 分子の水が附加したような組成であり、その水分子は 0.1 mm の減圧下 110°, 3 時間乾燥しても減量を示さないから、これはエーテル状酸素が開裂して水酸基が新生したものとするとよく説明がつく。またこの新生は赤外吸収スペクトル Fig. 3 において水酸基の定位置 2.96 μ に吸収が見られることにより肯定される。

Fig. 3.
— Desoxyetioliimonic acid
--- Dihydroetioliimonic acid

リモニン誘導体の赤外線吸収で、リモニンそのものは 5.76 μ と 5.86 μ とに強い吸収が現われるが、これはそれぞれ γ -ラクトンとカルボニル基とを示すものと思われる (Fig. 4)。リモニンオキシムではオキシム性水酸基のため 2.82 μ に吸収しリモニンのカルボニル基による 5.86 μ の吸収は消失していて 5.76 μ のラクトン基の吸収はなおうかがわれる (Fig. 5)。ジヒドロリモニン (X) はナトリウムアマルガムでリモニンを還元して得たもので、このことによりリモニン分子中に共軛二重結合或いは二重結合に共軛する官能基が有ると推定されたが、赤外吸収で 2.94 μ のアルコール性水酸基の存在を示している (Fig. 6)。これはリモニンのケト基が還元さ

5) Geismann: J. Org. Chem. **11**, 765(1946).

量 212. 重曹水に易溶, 熱湯にも易溶, 冷水に少溶, Molisch 反応陰性, カメレオン液をアセトン中では消さないが氷酢中では脱色する。

リモニンオゾニドの分解産物 上記のオゾニド 0.056 g をとり, 水を加え窒素ガスを通じつつ軽く煮沸し逃げるガスを受器に導く, 炭酸ガスを検するときはバリタ水, カルボニルを検するときはジメドン水溶液及びパラニトロフェニルヒドラチンのエタノール溶液, 揮発酸は水で捕集した。バリタ水から炭酸バリウムの沈澱を見た。ただで他は陰性に終った。炭酸の場合には CO_2 1 mol としての計算値 2.0 cc に対し 0.1 N バリタ水の消費量実験値 3.8~3.9 cc (0.1 N 硫酸で逆測)。

Desoxyetiolimonic acid エチオリモニン酸 0.3 g 赤燐 0.75 g ヨード 1.5 g に水 1.5 cc 氷酢 18 cc を加え油浴中 6 時間還流後赤燐を濾別し濾液を減圧濃縮, 残留物に水を加え析出物を濾取, 脱ヨードの目的で亜鉛 0.3 g 氷酢 20 cc と共に 30 分間還流。爾後常法の如く処理して水を徐々に加うれば初め析出する油状物は半柱状結晶性に固結。アセトン水より再結, mp 157°. 水, 熱湯, メタノールに不溶, アセトンに可溶。 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7$ 計算値 C 66.33, H 6.78, 中和当量 416, 鹼化当量 138, ラクトン当量 208, 実験値 C 66.57, 66.21, H 6.86, 6.70, 中和当量 423, 鹼化当量 128, ラクトン当量 190, $[\alpha]_D^{18}$: -36° ($c=0.0505$, アセトン)。カメレオン液をアセトン中では脱色せず, 氷酢中では脱色する。

Dihydroetiolimonic acid エチオリモニン酸 0.5 g を 40 cc のエタノールまたは氷酢に溶かし, これに 10% のパラジウム炭末 2 g と共に水素気流中で常温常圧で振盪, 最初 30 分で約 1 mol 分 20 cc, 次の 30 分で約 0.5 mol 分 10 cc, 更に 2 時間で 0.5 mol 分を徐々に吸収して止む。濾過して水少量を加え減圧で濃縮すると結晶性ブロックを残す。これを水より再結。mp 175°. 110°, 1 mm, 3 時間真空恒温乾燥器で乾燥してもやはり mp 175°. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ 計算値 C 59.22, H 6.48, 中和当量 466, 鹼化当量 155, ラクトン当量 233, 実験値 C 59.60, H 6.49, 中和当量 450, 鹼化当量 150, ラクトン当量 220, $[\alpha]_D^{18}$: -104° ($c=0.38$ エタノール)。カメレオン液をアセトン及び氷酢中脱色する。

熊本大学薬学部

U.D.C. 615.782:547.822.3

36. 田村三郎, 田中彬夫: Dimethylpethidine 及びその Alkylsulfone 置換体の

薬理作用に就いて*

Saburo Tamura and Akio Tanaka: On the Pharmacological Effect of Dimethylpethidine and its Alkylsulfone Substituentes.

(Pharmacological Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

Analgesic, sedative, and anticonvulsant activities and toxicity of ethyl 1-methyl-4-(3', 4'-dimethylphenyl)piperidine-4-carboxylate (Dimethylpethidine) and 1-methyl-4-(3', 4'-dimethylphenyl)piperidyl-4-methyl(or ethyl) sulfone were compared with those of Pethidine. Analgesic action of Dimethylpethidine was slightly weaker than that of Pethidine but the anticonvulsant action was about equal, analgesic action was stronger, and toxicity was weaker, LD_{50} being 0.29 mg./g. mouse by subcutaneous injection. The compound obtained by the substitution of ethoxycarbonyl group in Dimethylpethidine with methyl(or ethyl)sulfone possessed weaker analgesic and anticonvulsant action than those of Pethidine, with equal or stronger analgesic action, and weaker toxicity.

(Received October 3, 1955)

Eisleb 及び Shaumann¹⁾ によつて 1939 年に始めて報告せられた Pethidine hydrochloride はモルヒネ様の鎮痛作用を持ち, アトロピン様の副交感神経末梢麻痺作用とババベリン様の平滑筋の痙攣を緩解する作用があるので鎮痛, 鎮痙の目的に使用せられている。Eisleb 以後 Pethidine 以上の効力を持つたモルヒネ代用品の合成の試みは盛んに行われたが, その中でも Pethidine 類似の phenylpiperidine 誘導体は多数合成せられ, その薬理作用も検討された。Fellow 及び Cunningham²⁾ は数種の phenylpiperidine 誘導体の薬理作用をしらべ, この系列の化合物は一般に平滑筋の緊張を緩解し histamine, oxytocin 及び, barium による痙攣を抑制すると

* 第 74 回日本薬学会年会 (1954) 講演。

** Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) Eisleb, Schaumann: Deut. med. Wochschr. **65**, 967(1939).

2) Fellow, Cunningham: Federation Proc. **1**, 151(1942).