銜液を用いて CHCl_3 溶液と 1 分間ふりまぜた場合にはアザサイクロノールの損失も少く尿中の呈色物質が最もよく除かれることを認めたので pH 9.0 のクラーク・ラブス緩衝液を用いることとした。

実測例 アザサイクロノールを散剤として経口的に 20 mg 投与したもの 2 例, 30 mg 投与したもの 1 例について 24 時間に排泄された尿を時間的に分けて採取し, アザサイクロノールの尿中排泄量を求めた。Fig. 4 および 5 は 20 mg 内服 (成人男子) の場合で 24 時間にそれぞれ 13.3 mg, 10.8 mg のアザサイクロノールの排泄を認めた。Fig. 6 は 30 mg 内服 (成人男子) の場合で 24 時間に 16.8 mg の排泄を認めた。

京都大学医学部薬学科

UDC 547.918 : 582.937

96. 高野忠義： テイカカヅラ成分の研究 (第 4 報¹⁾)

Tracheloside の構造について その 3

Tadayoshi Takano: Studies on the Components of *Trachelospermum asiaticum* NAKAI var. *intermedium* NAKAI. IV. Studies on the Structure of Tracheloside. (3).

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

It was assumed that the structure of trachelogenin is different from known lignans because of the reaction products of its oxidation with sodium hypobromite and reaction with lead tetraacetate, and non-formation of naphthalene ring in spite of the presence of a 3,4-dimethoxyphenyl group. It was found that on warming trachelogenin with alkali, the corresponding iso-compound is formed. Oxidation of methyltrachelogenin with chromium trioxide afforded a γ -keto ester, which showed the presence of a secondary hydroxyl in γ -position to the carbonyl in γ -lactone, and it was found from its infrared absorption spectrum, the carbon bearing the secondary hydroxyl is not directly bonded to an aromatic ring. Based on these facts and considering the general type of lignans, an assumed structure was proposed for trachelogenin.

(Received September 15, 1958)

前報¹⁾において trachelogenin は次の構造式であると報告した。

そこで, trachelogenin がリグナンの一種である tsugalactone²⁻⁴⁾ の如く, tetrahydronaphthalene 核を持つ物質ならば, sodium hypobromite の酸化によつて, ケトカルボン酸またはジカルボン酸が得られ, cubebinol⁵⁾ の如く, 開環性の物質ならば, モノカルボン酸が得られるはずである。ところが, methyltrachelogenin を同じく sodium hypobromite で酸化を試みた結果, モノカルボン酸すなわち 3,4-dimethoxybenzoic acid が得られた。また arctigenin methyl ether⁶⁾ の如く, 3,4-dimethoxyphenyl 基 2 個を有する物質は, 四酢酸鉛による脱水素化で, 3 分子の水素を失うと同時に容易に閉環して, ナフタリン核を生成する。それで methyltrachelogenin を同じく四酢酸鉛で脱水素化すると, まったく変化を受けずに, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_8$, mp 215° の isomethyltrachelogenin が得られた。本物質の赤外部吸収スペクトルを測定すると, Fig. 1 の如く, 1760 cm^{-1} に飽和五員環ラク톤の $\nu_{\text{C=O}}$ の吸収が認められる。(もしナフタリン核になつていれば, ラク톤のカルボニル基は, 二重結合と共軛する故, その $\nu_{\text{C=O}}$ は 1751 cm^{-1} に認められる⁷⁾。

* Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

2) Holmberg: C. A. **14**, 3230(1920).

4) 川村: Bull. Imp. Forestry Expt. Sta., Tokyo, **31**, 73(1932).

5) 吉木, 石黒: 本誌 **53**, 73(1933); 慶松, 石黒: Ibid. **55**, 96(1935), *ibid.* **56**, 399(1936).

6) 篠田: 本誌 **49**, 565(1929).

1) 高野: 本誌 **78**, 885(1958).

3) Erdtman: Ann. **516**, 162(1935).

7) Hartwell: J. Am. Chem. Soc. **75**, 235(1953).

Fig. 1. Infrared Absorption Spectrum of Isomethyltrachelogenin (in Nujol)

すなわち以上の四酢酸鉛および sodium hypobromite の反応により, methyltrachelogenin が tetrahydronaphthalene 核をもたず, また 3,4-dimethoxyphenyl 基を持つにもかかわらず, 閉環してナフタリン核を生成しないことは, 現在迄に報告されたリグナンの一般的性質と一致しない点であり, この点から, リグナンとは異なつた構造であろうと推察される。

なお前報⁸⁾において, trachelogenin を常温でアルカリで処理すると, mp 160° の trachelogenic acid が得られ, これをジメチル硫酸でメチル化すると, mp 93° の methyltrachelogenic acid, さらにこれを鉍酸と加温して閉環すると mp 127° の methyltrachelogenin が得られることを報告したが, 今回, trachelogenin をアルカリと加熱することによつて, イソ体を生成することが判明した. すなわち trachelogenin は, アルカリと加温すると, mp 150° の isotrachelogenic acid となる. このイソ酸はまた trachelogenin をアルカリの存在下に過酸化水素と一夜放置したところ, 同じく isotrachelogenic acid が得られた. つぎにこのイソ酸をメチル化すると, mp 137° の isomethyltrachelogenic acid となり, これを鉍酸で閉環すると, mp 215° の isomethyltrachelogenin が得られた. これは上述の methyltrachelogenin を四酢酸鉛で処理して得た物質と, 赤外部吸収スペクトルならびに混融の結果, 同一物質であることも判明した. その旋光度は, methyltrachelogenin の $[\alpha]_D^{25}$: -170° ($c=0.1$, 95% EtOH) に対し, isomethyltrachelogenin は $[\alpha]_D^{25}$: $0 \pm 2.4^\circ$ ($c=0.1$, 95% EtOH) であつた. 以上のイソ化を図示すると Chart 1 の如くである.

Chart 1.

なお, trachelogenin は (I) 式の構造を有し, メトキシ基 4 個を持つので, ($C_7H_{10}O_4$) の酸素原子は, メトキシ基 1 個, 第二級アルコール性水酸基 1 個, 飽和五員環ラクトン 1 個によつてつくされる. しかも, trachelogenic acid の赤外部吸収スペクトルで, そのカルボン酸のカルボニル基が 1697 cm^{-1} に吸収を示し, 標準カルボン酸の 1720 cm^{-1} より, -23 cm^{-1} だけ長波長にずれていることは, カルボン酸の付く α 位の炭素が, メチレン基でなくて, $\begin{smallmatrix} R \\ | \\ R' \end{smallmatrix} > CH-COOH$ の型であると考えられる⁹⁾.

また methyltrachelogenin をクロム酸化して第二級アルコール性水酸基をケトンとなし, つぎにアルカリでラクトン環を開き, ジアゾメタンでエステル化して, $C_{26}H_{34}O_9$, bp₃ 195° のケトエステル体をうることができた. 本ケトン体は, 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン磷酸液で赤黄色の沈殿を生じ, その紫外部吸収スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 280 m μ ($\log \epsilon$ 1.50) のケトンの吸収を示す. その赤外部吸収スペクトルは, Fig. 2 に示す如く, 1725 cm^{-1} にケトンの $\nu_{C=O}$, 1770 cm^{-1} にメチルエステルの $\nu_{C=O}$ の吸収を示し, これは, γ -ケトエステルの吸収に良く

8) 渡辺, 高野: 本誌 78, 882(1958).

9) Gillette: J. Am. Chem. Soc. 58, 1143(1936).

一致する。

Fig. 2. Infrared Absorption Spectrum of γ -Ketoester (Oil)

更にこの γ -ケトエステルをクロム酸々化すると、半流動性の物質が得られ、これはフクシン亜硫酸試薬を赤色に変化して、アルデヒドの存在を示しかつオキシムを生成するので、ラクトン環に關与するアルコール基は第一級アルコール性水酸基であることが判明した。

この γ -ケトエステルのケトンの $\nu_{C=O}$ が 1725 cm^{-1} に示されることは、 C_6H_5-CO- ($\nu_{C=O}\ 1680\sim 1700\text{ cm}^{-1}$) の型でなくて、 $-CH_2-CO-$ ($\nu_{C=O}\ 1725\sim 1705\text{ cm}^{-1}$) の型であることを示す。このことは、picropodophyllone (II)^{10,11} において、そのエステルの $\nu_{C=O}$ が 1770 cm^{-1} 、 C_6H_5-CO- の $\nu_{C=O}$ が 1700 cm^{-1} に吸収を示すことから判定しうる。

これらのことから、trachelogenin のもつ第二級アルコール性水酸基は、五員環ラクトンのカルボニル基の γ 位にあり、このアルコール性水酸基のつく炭素は、芳香核に直結するものでないことも判明した。従つて $[C_7H_{10}O_4]$ は、リグナンの一般型式から考慮して、次の型と考え、

trachelogenin の構造を次の (III) または (IV) のいずれかでであると推定した。

本研究に際し御助言を賜つた刈米達夫博士、発表を許可された藤沢友吉社長に謹謝する。なお赤外部吸収スペクトル測定の労をとられた大阪大学理学部の方々、元素分析を担当された当研究所太田茂輝氏に厚く感謝する。

実 験 の 部

Sodium hypobromite の酸化 methyltrachelogenin 0.5 g を 0.5 N NaOH 10 cc に溶解し、さらに NaOH 1 g を水 10 cc に溶解せるものと、 Br_2 0.4 cc との混液を加え、水浴上に 3 時間加温。反応液はシッフ試薬でみるもアルデヒドの検出は認められなかつたので、これを H_2SO_4 酸性とし、 Et_2O で抽出、 Et_2O 抽出液

10) Gensler : J. Am. Chem. Soc. **77**, 3674(1955).

11) Schrecker : *Ibid.* **75**, 5916(1953).

は充分に水洗後、脱水 Na_2SO_4 で乾燥、 Et_2O を留去すると、得られた残渣は漸次結晶固化。これを 95% EtOH より再結晶し、mp 178° の針状晶を得。本物質は、先に得た 3,4-dimethoxybenzoic acid と混融するも融点降下を示さない。 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ 計算値 C 59.33, H 5.53, 実験値 C 58.98, H 5.60.

Pb(OAc)₄ による反応 methyltrachelogenin 180 mg を約 1 cc の AcOH に溶解、これに新しく製した $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 360 mg を 8 cc の AcOH にとかした液を加え、 $70\sim 75^\circ$ に 15 分間水浴上に加温。冷後これを氷水中に注加し、析出物を Et_2O にとり、 Et_2O 液を水洗、脱水 Na_2SO_4 で乾燥後 Et_2O を留去すると、顆粒状晶を析出。これを少量の 95% EtOH から再結し、mp 215° の結晶を得。 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_8$ 計算値 C 65.20, H 7.00, 実験値 C 65.10, H 6.74.

Isotrachelogenic acid 1) trachelogenin を 10% NaOH 液と水浴上に 1 時間加温し、冷後 Et_2O で未分解物を除去、水層部を氷で冷却しながら 5% H_2SO_4 で酸性とし、 Et_2O で抽出、脱水 Na_2SO_4 で乾燥後 Et_2O を留去、残渣を冷所に放置すると、mp 149° の針状晶を得。 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_9$ 計算値 C 62.05, H 6.94, 実験値 C 62.00, H 6.83.

2) trachelogenin 0.5 g を 5% NaOH 10 cc に溶解、10 cc の H_2O_2 を徐々に加え、反応液を一夜冷所に放置後、水浴上に加温して、過剰の H_2O_2 を分解する。これを冷却し、dil HCl で酸性にすると、白色物が沈殿するので、これを濾取、dil EtOH から再結して、mp 150° の結晶体を得。 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_9$ 計算値 C 62.05, H 6.94, 実験値 C 62.33, H 6.94.

Isomethyltrachelogenic acid isotrachelogenic acid を等 mol の NaOH を含む溶液に溶解し、これに NaOH の 3 倍量の Me_2SO_4 を先ず半量加えて良く振盪すると漸次発熱して反応するので、さらに残量の Me_2SO_4 を加えて振盪して反応は終了する。液は酸性となり、油状物が析出するので、 Et_2O で抽出し、水洗後脱水 Na_2SO_4 で乾燥後 Et_2O を留去すると、mp 137° の結晶を得。 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_9$ 計算値 C 62.75, H 7.16, 実験値 C 62.70, H 7.15.

Isomethyltrachelogenin 1) isomethyltrachelogenic acid を Me_2CO に溶解し、これに 5% H_2SO_4 を白濁しなくなる迄加え、水浴上に 2 時間加温後 Et_2O で抽出し、 Et_2O 液を希 NaHCO_3 液で次に水で洗浄後、脱水 Na_2SO_4 で乾燥、 Et_2O を留去すると結晶析出。これを 95% EtOH から再結して mp 215° の針状晶を得。 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_8$ 計算値 C 65.20, H 7.00, 実験値 C 65.12, H 6.99.

2) methyltrachelogenin を 10% NaOH と水浴上に 2 時間加温し、冷後 Et_2O で未分解物を除去、水層部を H_2SO_4 酸性にすると、mp 135° の isomethyltrachelogenic acid が沈殿する。これを濾取し、閉環反応は 1) と全く同法で、mp 215° の結晶を得。 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_8$ 計算値 C 65.20, H 7.00, 実験値 C 65.08, H 6.95. $[\alpha]_D^{25} : 0 \pm 2.4^\circ (c=0.1, 95\% \text{ EtOH})$.

Methyltrachelogenin のクロム酸酸化 methyltrachelogenin を Me_2CO に溶解し、 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 1 mol と conc H_2SO_4 の混液 (1:4) を室温で徐々に滴下し、その後水浴上に 30° で 2 時間加温して酸化を終了する。この反応液を Et_2O で抽出し、水洗後脱水 Na_2SO_4 で乾燥、 Et_2O を留去すると、淡黄色油状物を得。これを 5% NaOH と水浴上に 3 時間加温し、冷後反応液を Et_2O で抽出して未分解物を除去、水層部を冷却しながら 5% H_2SO_4 で酸性とし、 Et_2O で抽出、水洗、少量になる迄 Et_2O を留去し、これに CH_3N_2 の Et_2O 液を加え、発泡が終れば一旦 Et_2O を留去した後再び Et_2O に溶解し、脱水 Na_2SO_4 で乾燥、 Et_2O を留去、残渣を真空蒸留する。 bp₃ 195° . $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_9$ 計算値 C 63.66, H 6.99, 実験値 C 63.51, H 6.90.

ここに得た γ -ケートエステルを AcOH に溶解し、これに 1 mol の CrO_3 を含む水溶液を加え、水浴上に漸時加温して反応液が緑色になれば中止し、冷後 Et_2O で抽出、 Et_2O 液を NaHCO_3 液次に水で洗浄し、脱水 Na_2SO_4 で乾燥、 Et_2O を留去すると、半流動性物質少量が得られる。本物質はフクシン亜硫酸試薬を赤色にする。本ケートアルデヒドは EtOH 中で、常法により mp 152° のジオキシムを生成する。 $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_9\text{N}_2$ 計算値 C 60.2, H 6.56, N 5.41, 実験値 C 59.90, H 6.32, N 5.40.