UDC 581.19 : 615.32 : 582.736

160. 柴田承二, 村上孝夫, 西川嘉広: 和漢薬成分の研究 (第1報*)

葛根成分の化学的研究 その1

Shoji Shibata, Takao Murakami, and Yoshihiro Nishikawa: Studies on the
Constituents of Japanese and Chinese Crude Drugs. I.
On the Constituents of Pueraria Root. (1).

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo**)

Methanolic extract of the root of *Pueraria Thunbergiana* BENTH. (Japanese origin), and of *P. pseudo-hirsuta* TANG et WANG, and *P. Thomsonii* BENTH. (Chinese origin) was treated by the lead salt method and the portion precipitating with basic lead acetate afforded daidzein, m.p. 320°(decomp.), daidzin, m.p. 215~217°(decomp.), substance-e as needles, m.p. 187°(decomp.), $C_{21}H_{20}O_6$, and substance-f as hygroscopic prisms. Substances e and f were assumed to be hitherto unknown isoflavone derivatives from their coloration characteristics and ultraviolet spectral examinations.

(Received December 19, 1958)

葛根は古来漢方処方中の主薬として用いられ, 特に葛根湯は葛根に麻黄, 生姜, 桂枝, 芍薬, 甘草, 大棗等を配した処方であるが, 項背の強急を治すとされそのような症状を呈する感冒等に用いられている. その他葛根には鎮咳, 解熱, 止瀉等の薬能もあるといわれているが, このような作用には一種の筋弛緩あるいは鎮座作用があずかっているように解される. 葛根はわが国ではクズ (*Pueraria Thunbergiana* BENTH. (*P. hirsuta* BENTH.)) (Leguminosae) の根を用いているが, 中国では *P. pseudo-hirsuta* TANG et WANG (葛), *P. Thomsonii* BENTH. (甘葛) の根を当てているようである。

クズの地上部からは kaempferol rhamnoside²⁾, robinin (kaempferol 3-galactorhamno-7-galactoside)³⁾ が得られたという報告があるが, その根は多量の澱粉に富みその製造原料に用いられることが知られているのみで, 薬効に関する特殊成分についてはこれまでなんら報告されていない. 著者等は葛根の漢方的薬能よりみてその薬効の本態を究明する目的で, 薬理試験と併行しつつ成分の研究に着手し, 今回数種の成分を分離することができた.

市販の葛根を熱メタノールで抽出し, その濃縮液を実験の部に記載したごとく鉛塩法にしたがつて処理し, 塩基性酢酸鉛で沈殿する黄色吸湿性の粉末を乾燥生薬に対して 4~5%の収量で得ることができた. 市販の葛根のほかに, 長野県八重津で採集した生葛根についても同様に処理して, 黄色吸湿性の粉末を得た. 中国産の輸入葛根についても同様に処理したが, 日本産葛根の場合と異なり黒色樹脂状の物質を得た. ついで塩基性酢酸鉛で沈殿する部分を水飽和ブタノールに溶解し, Brockmann のアルミナを吸着剤として, カラムクロマトグラフィーを行い, 水飽和ブタノールで展開し, 紫外線下で観察すると青紫色の螢光帯が9個みられた. 螢光帯を下端から a, b, d, e, f, g, h, i, j とし b と d の間にあらわれる螢光のない部分を c とする. a および d はその含量甚だ少なく精査することは出来なかつたが, そのほかの部分の乾燥生薬に対する収量は b 0.13%, c 0.13%, e 2.3%, f 0.07%, g 0.08%であつた. すなわち e は 2.3%の好収量で得られ, 塩基性酢酸鉛で沈殿する部分の殆んど半分をしめる. 採集した生葛根および中国産輸入葛根の塩基性酢酸鉛沈殿部分についても, 同様にカラムクロマトグラフィーを行なつて, 収量に若干の変動はあつたが成分については全く同様の結果を得た.

これらは g を除いていずれも結晶化することが出来た. すなわち b は mp 320°(decomp), 分子式 $C_{15}H_{10}O_4$

* 予報: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 7, 134(1959).

** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) 胡先驥: 經濟植物手冊 下冊, 第1分冊 p. 780 (1957 北京) 参照.

2) 大平: 農化 9, 337(1933); 佐々木: 同誌 3, 1183(1927) 参照.

3) S. Hattori, M. Shimokoriyama, M. Nakajima: Miscell. Rept. Res. Inst. Nat. Resources. No. 17~18, 52(1950).

の柱状晶, *c* は mp 215~217°(decomp), 分子式 $C_{21}H_{20}O_9$ *1 の針状晶, *e* は mp 187°(decomp), 分子式 $C_{21}H_{20}O_9$ 若干吸湿性の柱状晶, *f* は著しく吸湿性の柱状晶である。

これらの $FeCl_3$ 反応は *b, c* 以外は陽性。 $Mg \cdot HCl$ 反応, $Zn \cdot HCl$ 反応は特に顕著な呈色を示さないが, ナトリウムアマルガムによるアルカリ性の還元反応では $Mg \cdot HCl$ 反応, $Zn \cdot HCl$ 反応に比べて遙かに顕著な呈色を示した。すなわち *b* は濃橙色, *c* は鮮黄色, *e* は橙赤色, *f* は鮮黄色であつた。またこれらは水性アルカリに黄色, 濃硫酸に黄色に溶解する。以上の呈色反応によつて, これらはすべてフラボンまたはイソフラボンの誘導体ではないかと思われる。

つぎにこれらの acetate の UV スペクトルを比較すると, Fig. 1 の如くなる。すなわち *b, c, e, f* の各 acetate はいずれも 250, 305 $m\mu$ 付近に極大吸収を有し, 短波長部の極大吸収は長波長部のそれに比べて大きい。これは genistein (5,7,4'-trihydroxyisoflavone) の triacetate が 250, 305 $m\mu$ に極大吸収を有し, 短波長部の極大吸収が長波長部の極大吸収に比べて大きい事実と一致する。ちなみに flavone の UV スペクトルは Fig. 1 の apigenin (5,7,4'-trihydroxyflavone) の triacetate の吸収によつて示されるように, 250, 310 $m\mu$ 付近に極大吸収を有するが, 短波長部の極大吸収は長波長部のそれに比べて小さく, isoflavone のそれと明らかに区別出来る。

Fig. 1.

Ultraviolet Absorption Spectra (in EtOH)

- (1) *b* acetate
- (2) *c* acetate
- (3) *e* acetate
- (4) Genistein acetate
- (5) Apigenin acetate

上記呈色反応と UV スペクトルの比較によつて, *b, c, e, f* はいずれも isoflavone 誘導体と推定される。なかでも *b* は mp 320°(decomp), 分子式 $C_{15}H_{10}O_4$ で daidzein⁴⁾の記載と一致する。また *b* の diacetate mp 186°, dimethyl ether mp 160° も daidzein のそれらの記載と全く一致する。Baker, Robinson の法⁵⁾で合成した合成 daidzein と *b* の IR スペクトルの比較によつて, また合成 daidzein dimethyl ether mp 160°との混融によつて *b* は daidzein であることを確認した。

さらに *c* は鉍酸によつて熱時加水分解されて 1 mol の daidzein と 1 mol の *D*-glucose を与えるので, daidzein の monoglucoside と考えられる。*c* のヨードメチル, 炭酸カリによるメチル化で得られる monomethyl ether を鉍酸で熱時加水分解すると mp 255°の非糖部と *D*-glucose が得られる。mp 255°の非糖部はアルカリ性 H_2O_2 酸化によつて mp 183°(decomp)のアニス酸を与えるので, formononetin⁶⁾ (7-hydroxy-4'-methoxyisoflavone) である。したがつて *D*-glucose は daidzein の 7 位の水配基に結合する。すなわち *c* は daidzin (daidzein-7-glucoside) であることを確認した。

なお *e, f* はそれらの諸性質から文献未記載の新イソフラボン誘導体と思われる。

daidzein および daidzein dimethyl ether は東北薬科大学安藤利夫氏によつて合成された。感謝の意を表す。葛根の採集に協力された名城大学長沢元夫氏, 中国産葛根を寄贈された浅野正義氏, apigenin を恵与された富山大学中沖教授, また実験に協力した W. Budidarmo 氏に感謝の意を表す。また元素分析は薬理研究会大畑氏, 東京大学応用微生物研究所分析室, 予防衛生研究所分析室, 第一製薬株式会社研究所分析室, IR スペクトルは東京大学薬学部谷川, 二宮の両氏の労をわずらわした。あわせて感謝の意を表す。

*1 予報 Chem. & Pharm. Bull. 7, 134(1959). で *c* に対し $C_{22}H_{22}O_9$ の分子式を与えたが, その後の検討によつて $C_{21}H_{20}O_9$ に訂正する。

4) E. Walz : Ann. 489, 118(1931).

5) W. Baker, R. Robinson, N.M. Simpson : J. Chem. Soc. 1933, 274.

6) Wessely, Kornfeld, Lechner : Ber. 66, 686(1933); Wessely, Lechner : M. 63, 201(1933).

実 験 の 部

葛根成分の抽出, 分離 市販の葛根 1.0 kg を MeOH で 3 回熱時抽出 (1 回 8 時間). 抽出液を合して濃縮. 濃縮液に $(\text{AcO})_2\text{Pb}$ の飽和水溶液を加え, 淡黄色の沈殿を除き, 母液に塩基性酢酸鉛の飽和水溶液を加え, 黄色沈殿を母液, MeOH 中に懸濁し, H_2S を通じて脱 Pb し母液を減圧下蒸発乾固させ, 黄色吸湿性の粉末 (A) を 40~50 g 得. 長野県八重津で採集した生葛根 2.0 kg からは同様に処理し 40 g の黄色吸湿性の粉末を得. 中国産輸入葛根を同様に処理し黒色粘稠物質を得. (A) を水飽和 BuOH に溶解し, Brockmann のアルミナを吸着剤とし, 水飽和 BuOH を展開剤としてカラムクロマトグラフィーを行い, 紫外線下観察すると青紫色の螢光帯が 9 個みられる. *e* が溶出された後, 水飽和 BuOH・ピリジン (10:1) の混合溶媒で展開. *g* が溶出された後水飽和 BuOH・AcOH (10:1) の混合溶媒で展開, *h*, *i*, *j* は一部溶出されるのみでなお螢光帯が残る. 収量 *a* 微量, *b* 0.13%, *c* 0.13%, *d* 微量, *e* 2.3%, *f* 0.07%, *g* 0.08%.

***b* の恒数および性質** 50% EtOH から再結. 無色柱状晶, mp 320°(decomp). $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_4$ 計算値 C 70.86, H 3.96, 実験値 C 70.44, H 3.59. MeOH, EtOH に熱時可溶. 熱湯, Me_2CO , AcOEt, CHCl_3 , ベンゼンに不溶. FeCl_3 反応は陰性. ジアゾ試薬によりピンク色. $\text{Mg}\cdot\text{HCl}$ 反応は淡橙黄色. $\text{Zn}\cdot\text{HCl}$ 反応は淡桃色. Na-Hg により濃橙色. Fehling 溶液を還元しない. PPC (20% KCl 溶液, 4 時間, 東洋汙紙 No. 50) Rf 0.04. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3257 (broad), 1630, 1611 (shoulder), 1601, 1585 cm^{-1} (shoulder).

***b* の acetate:** Ac_2O , ピリジンでアセチル化, EtOH から再結. 無色針状結晶, mp 186°. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2(\text{OCOCH}_3)_2$ 計算値 C 67.45, H 4.17, 実験値 C 67.84, H 4.39. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 252, 304m μ (log ϵ 4.26, 3.73).

***b* の methyl ether:** MeOH 中 MeI, K_2CO_3 でメチル化, EtOH から再結. 無色柱状晶, mp 160°. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{O}_2(\text{OCH}_3)_2$ 計算値 C 72.33, H 5.00, 実験値 C 72.14, H 4.92. 合成 daidzein dimethyl ether: EtOH から再結, 無色柱状晶, mp 160°. 混融の結果 mp の降下を認めず.

***c* の恒数および性質** MeOH から再結, 無色針状晶, mp 215~217°(decomp^{*2}). $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_9\cdot\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 58.06, H 5.11, 実験値 C 58.38, H 5.05. 水, MeOH, EtOH, Me_2CO に熱時可溶, ベンゼン, CHCl_3 に熱時不溶. FeCl_3 反応^{*3}は陰性. ジアゾ試薬によりピンク色. $\text{Mg}\cdot\text{HCl}$ 反応は淡黄色. $\text{Zn}\cdot\text{HCl}$ 反応は淡黄色. Na-Hg により黄色. Fehling 溶液を温時還元する. PPC (20% KCl 溶液, 4 時間, 東洋汙紙 No. 50) Rf 0.23. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3382 (broad), 1635 (shoulder), 1620, 1602, 1572 cm^{-1} .

***c* の pentaacetate:** Ac_2O , ピリジンでアセチル化. AcOEt から再結, 無色針状晶, mp 186~187°^{*4}. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_4(\text{OCOCH}_3)_5$ 計算値 C 59.42, H 4.79, 実験値 C 59.40, H 4.81. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 252, 294, 305m μ (log ϵ 4.48, 3.97, 3.94).

***c* の monomethyl ether:** MeOH 中 K_2CO_3 , MeI でメチル化. 希 MeOH から再結. 無色針状晶, mp 214~215°^{*5}. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_8(\text{OCH}_3)\cdot\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 58.92, H 5.40, 実験値 C 59.45, H 5.29. FeCl_3 反応は陰性. ジアゾ試薬に呈色しない.

***c* の tetraacetyl monomethyl ether:** *c* の monomethyl ether を Ac_2O , ピリジンでアセチル化. ベンゼンまたはベンゼン・AcOEt の混合溶媒から再結, 無色針状晶. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_4(\text{OCH}_3)(\text{OCOCH}_3)_4$ 計算値 C 60.20, H 5.02, 実験値 C 60.23, H 4.92.

***c* の加水分解:** *c* 500 mg を MeOH 性 conc HCl と水浴上 2 時間煮沸. 常法により処理. 非糖部は 50% MeOH から再結. 無色針状晶, 280 mg を得. mp 314°(decomp). IR スペクトルは daidzein と全く一致する. 糖部は常法により osazone を製す. 希 EtOH から再結. 黄色針状晶, mp 206°(decomp), PPC (BuOH・AcOH・ H_2O 4:1:5, 13 時間, 東洋汙紙 No. 51, アニリン・フタル酸) Rf 0.17 (D-glucose 0.17, D-fructose 0.22).

***c* の monomethyl ether の加水分解:** *c* の monomethyl ether 500 mg を MeOH 性 conc HCl と水浴上 2 時間煮沸. 常法により処理. 非糖部 (A) は希 MeOH から再結. 無色針状晶, 285 mg を得. mp 255°. FeCl_3 反応は陰性. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_3(\text{OCH}_3)$ 計算値 C 71.63, H 4.51, 実験値 C 71.50, H 4.23. 糖部は D-glucose.

非糖部 (A) の H_2O_2 酸化: 非糖部 (A) 300 mg を 10% KOH 溶液にとかし 6% の H_2O_2 水 70 cc を加え一夜放置後過剰の H_2O_2 を MnO_2 で分解し, 10% H_2SO_4 で酸性にして Et_2O で抽出. 5% NaHCO_3 水溶液に可溶性部分より, 水から再結晶して mp 183°(decomp) の無色針状晶を得. IR スペクトルは anisic acid と全く一致する.

***e* の恒数および性質** 95% AcOH から再結, 無色柱状晶, mp 187°(decomp). $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_9$ 計算値 C 60.57, H 4.84, 実験値 C 60.17, H 4.87. 水, MeOH, EtOH に熱時可溶. AcOEt, CHCl_3 , ベンゼンに熱時不溶. FeCl_3 反応は橙褐色. ジアゾ試薬によりピンク色. $\text{Mg}\cdot\text{HCl}$ 反応は黄色. $\text{Zn}\cdot\text{HCl}$ 反応は橙褐色. Na-Hg により橙赤色. Fehling 溶液を温時還元する. PPC (20% KCl 溶液, 4 時間, 東洋汙紙 No. 50) Rf 0.50. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3372 (broad), 1634, 1615, 1584 cm^{-1} .

*2 E. Walz の daidzin は mp 235°(decomp).

*3 E. Walz の daidzin は FeCl_3 反応紫色, 大量の FeCl_3 により黄褐色を呈す.

*4 E. Walz の daidzin pentaacetate は mp 203°.

*5 E. Walz の daidzin monomethyl ether は mp 206°.

e の acetate: Ac_2O , ピリジンでアセチル化. $\text{EtOH} \cdot \text{AcOH}$ の混合溶媒から再結. 無色柱状晶, mp 129~130°(decomp). $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_3(\text{OCOCH}_3)_6$ 計算値 C 59.28, H 4.78, 実験値 C 58.88, H 5.05. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 249, 307 m μ (log ϵ 4.47, 3.94).

f の性質 BuOH から再結. 無色菱形結晶. 著しく吸湿性のため融点は測定出来ない. 水, EtOH, MeOH に熱時可溶. Me_2CO , CHCl_3 , ベンゼンに不溶. FeCl_3 反応は淡黄褐色. ジアゾ試薬によりピンク色. $\text{Mg} \cdot \text{HCl}$ 反応は淡黄色. $\text{Zn} \cdot \text{HCl}$ 反応は淡褐色. Na-Hg により黄色. Fehling 溶液を温時還元する. PPC (20% KCl 溶液, 4 時間, 東洋濾紙 No. 50) Rf 0.68.

f の acetate: Ac_2O , ピリジンでアセチル化. Me_2CO . 水の混合溶媒から再結, 無色針状晶, mp 162~167°(decomp), 実験値 C 57.37, H 5.31. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 250, 308m μ (E 0.907, 0.267).

東京大学薬学部

UDC 547.564.3-564.4

161. 井川健二: Diphenyl Ether を基核とする Acid Hydrazide 誘導体の合成研究 (第 10 報*) Nitro-aminodiphenyl Ether 誘導体の合成 その 1

Kenji Ikawa: Syntheses of Acid Hydrazide Derivatives Containing Diphenyl Ether Nucleus. X. Syntheses of Nitro-aminodiphenyl Ether Derivatives. (1).

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.**)

Mononitrodiphenyl ether-monocarboxylic acids, possessing a nitro and a carboxyl groups in each benzene ring, were submitted to the Curtius and Hofmann reactions, as indicated in Chart 1, and a series of corresponding nitro-aminodiphenyl ethers were prepared. In general, the Curtius reaction gave a comparatively better yield than the Hofmann method.

(Received December 20, 1958)

既に著者は nitrodiphenyl ether 誘導体において NO_2 基を含まない他方のベンゼン核上に CH_3 基, COOH 基, COOCH_3 基, Cl , NO_2 基等の種々の置換基を有する一連の化合物を合成して報告¹⁾した. 本報においては NO_2 基を含まない他方のベンゼン核上に置換基として NH_2 基を有し, その置換位置をそれぞれ異にする一連のつぎの 9 種類の nitro-aminodiphenyl ether 誘導体の合成を行なった. 4-nitro-4'-aminodiphenyl ether (1), 4-nitro-3'-aminodiphenyl ether (2), 4-nitro-2'-aminodiphenyl ether (3), 3-nitro-4'-aminodiphenyl ether (4), 3-nitro-3'-aminodiphenyl ether (5), 3-nitro-2'-aminodiphenyl ether (6), 2-nitro-4'-aminodiphenyl ether (7), 2-nitro-3'-aminodiphenyl ether (8), 2-nitro-2'-aminodiphenyl ether (9). これ等誘導体のうち Ray 等²⁾は 4-nitro-1-chlorobenzene と 4-acetamidophenol, 苛性カリ, 銅粉を用いて Ullmann の反応により 4-nitro-4'-acetamidodiphenyl ether を合成し, 鹼化して 4-nitro-4'-aminodiphenyl ether を得ており, また Scarborough³⁾は 2,2'-dinitrodiphenyl ether をエタノール性アンモニア中硫化水素により部分還元を実施して 2-nitro-2'-aminodiphenyl ether を得ておるが, 他の誘導体 7 種類については未だ報告を見ない. 著者は先に合成した nitrodiphenyl ether-carboxylic acid¹⁾を原料として Chart 1 に示す如く Curtius 反応並びに Hofmann 反応により nitro-aminodiphenyl ether を合成した. このうち Curtius 反応において $-\text{COOCH}_3 \rightarrow -\text{CONHNH}_2$ の工程で NO_2 基が methoxycarbonylphenoxy に対して *o*-位にある場合は hydrazine hydrate により hydrazinolysis を起し殆んど目的物の nitrodiphenyl ether-carbohydrazide 誘導体を得られないことは既に報告¹⁾した通りであつて, 本法で得られる nitrodiphenyl ether-carbohydrazide 誘

* 第 9 報: 本誌 79, 273(1959).

** Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

1) 富田, 井川: 本誌 75, 449, 453, 457(1955); 井川: 本誌 79, 269, 273(1959).

2) F. E. Ray, L. Soffer: J. Org. Chem. 15, 1037(1950).

3) H. A. Scarborough: J. Chem. Soc. 1934 716.