UDC 615.711.5:547.918

佐藤大助, 石井 宏: ジギタリス配糖体に関する研究 (第9報^{*1})

16-Anhydrogitoxigenin のパラジウム炭による接触還元

Daisuke Satoh and Hiroshi Ishii: Studies on Digitalis Glycosides. IX.

Catalytic Reduction of 16-Anhydrogitoxigenin
over Palladium-Carbon.(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.*²)

Catalytic reduction of 16-anhydrogitoxigenin and its acetate over palladium-carbon results in preferential reduction of the double bond between 16- and 17-positions and α,β -unsaturated lactone ring remains unhydrogenated. In these cases, the yield of 17 α -digitoxigenin is far greater than that of digitoxigenin. 17 α -Digitoxigenin was found to be without cardiotonic action.

(Received November 16, 1959)

gitoxin は digitoxin と共にジギタリス葉の主成分をなす強心配糖体であるが, 精製品は水や有機溶媒に極めて難溶のため, 現在のところ実用には供されていない. そこで gitoxin から digitoxin への変換の端緒として, gitoxigenin から得られる 16-anhydrogitoxigenin acetate (Ib)¹⁾ の C-16~C-17 間二重結合についての部分接触還元を試みた.

既に Meyer¹⁾ は (Ib) を酸化白金で接触還元して 2 種の tetrahydro-16-anhydrogitoxigenin acetate を得て, これらがいずれも dihydrodigitoxigenin acetate と一致しないことにより両者共 17 α 体であると推定した.

著者等は酸化白金の代わりにパラジウム炭を触媒として接触還元したところ, 水素 1 mol を吸収して 2 種の結晶 (A), (B) を得た. (A), (B) 共に Legal 反応陽性, UV スペクトルはそれぞれ 218 m μ , 220 m μ に吸収極大を有するので不飽和ラクトンを残している. (A) は mp 222~225° で digitoxigenin acetate (IIb) の標品と混融して融点降下を見ないので (IIb) と確認した. (B) は mp 239~242° で Kraus の呈色反応²⁾ が陽性であることから 17 α -digitoxigenin acetate (IIIb) と推定された.

Chart 1.

*¹ 第9回日本薬学会近畿支部総会で発表 (1959年10月). 第8報: 塩野義年報 **9**, 21(1959).

*² Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

1) K. Meyer: Helv. Chim. Acta **29**, 718(1946).

2) J. Kraus: Z. physiol. Chem., Hoppe-Seyler's **292**, 21(1953).

そこで Hunziker 等の方法³⁾ に準じて (B) を KMnO_4 で酸化してエチアン酸に導き、そのメチルエステルとして mp 205~206°, $[\alpha]_D^{25} -17.5^\circ$ の結晶を得た。これは 3 β -acetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β ,17 α -etianic acid methyl ester (IV)⁴⁾, mp 205~206°, $[\alpha]_D^{25} -20.1^\circ$ に一致するので、その標品^{*3} と混融したところ融点降下を認めなかつた。すなわち (B) の C-17 位の側鎖は α 位にあり、したがって (B) が (IIIb) であることが証明された。

最近 Reichstein 等⁵⁾ は uzarigenin を 17 α -uzarigenin に異性化する方法を見出し、Frèrejacque⁶⁾ はこれに応用して (IIa) から 17 α -digitoxigenin (IIIa) を得て、彼が *Menabea venenata* の根から得た menabegenin が (IIIa) であることを証明した。(B) をこの menabegenin acetate⁷⁾ の標品 (mp 240~242°)^{*3} と混融しても融点降下しないので、同一物質であることが確認された。

母液を濾紙クロマトグラフィーにかけても (IIb), (IIIb) 以外のスポットは認められず、したがってパラジウム炭による (Ib) の接触還元では C-16~C-17 間の二重結合が不飽和ラクトンに優先して還元されることがわかるが、収量は (IIb) 4%, (III-b) 75% で Meyer の場合¹⁾ と同じく、17 α 体の方が圧倒的に多い。これは C/D 環が cis 結合という立体構造上己むを得ないことと考える。

なお 16-anhydrodigitoxigenin (Ia) を同様接触還元して (IIIa), mp 162~165°/195~205° を得た。このものは鳩法による致死量測定では 26 mg/kg を投与しても効力を認めなかつた。

実 験 の 部

16-Anhydrodigitoxigenin acetate (Ib) の部分接触還元 (Ib) 1.5 g を MeOH 50 cc にとかし、5% Pd-C 100 mg を加えて接触還元すると、 H_2 1 mol を吸収。Pd-C を濾別、MeOH 留去、残渣 1.53 g. AcOEt から再結晶して、(B) 1.12 g を得。母液にリグロインを加えて (A) 60 mg を得。その母液を PPC にかけて Rf 0.57, 0.70 で (IIb) 0.70, (IIIb) 0.57 に一致する。(濾紙にはホルムアミドを浸した東洋濾紙 No. 51, 展開溶媒にはヘプタン・メチルエチルケトン (1:1) にホルムアミドを飽和したものをを用い、Raymond 試薬で呈色した)。

(A) (IIb) の性質 AcOEt から再結晶。プリズム状晶。mp 222~225°. $[\alpha]_D^{30} +14.6^\circ$ (c=0.756, MeOH). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 218 m μ (log ϵ 4.18). $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (digitoxigenin acetate) 計算値 C 72.08, H 8.71, 実験値 C 72.13, H 8.70.

(B) (IIIb) の性質 AcOEt から再結晶。細長い板状晶。mp 239~242°. (IIIb) の標品 (mp 240~242°)⁷⁾ と混融して融点降下しない。 $[\alpha]_D^{30} +35.4^\circ$ (c=0.916, MeOH) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 220 m μ (log ϵ 4.18). $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (17 α -digitoxigenin acetate) 計算値 C 72.08, H 8.71, 実験値 C 72.13, H 8.72.

(B) より 3 β -acetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β ,17 α -etianic acid methyl ester (IV) の生成 Hunziker, Reichstein³⁾ による。 $\text{Me}_2\text{CO} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ より再結晶。柱状晶。mp 205~206°. (IV) の標品 (mp 203~206°)⁴⁾ と混融しても融点降下しない。 $[\alpha]_D^{25} -17.5^\circ$ (c=0.948, CHCl_3). $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (3 β -acetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β ,17 α -etianic acid methyl ester) 計算値 C 70.37, H 9.24, 実験値 C 69.98, H 9.14.

17 α -Digitoxigenin (IIIa) 含水 MeOH より再結晶。針状晶。mp 162~165°/195~205°. アセチル化すると mp 239~242° で (IIIb) と混融して融点降下しない。 $[\alpha]_D^{31.5} +31.9^\circ$ (c=0.690, MeOH). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 220 m μ (log ϵ 4.17). $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (17 α -digitoxigenin) 計算値 C 73.76, H 9.15, 実験値 C 73.44, H 9.17.

本研究に当たり、御鞭撻を頂いた武田研究所長に深謝し、元素分析を担当された元素分析室の諸氏、旋光度、紫外外部吸収スペクトルを測定された中川(俊)研究室の諸氏に謝意を表します。

塩野義製薬株式会社研究所

3) F. Hunziker, T. Reichstein: *Helv. Chim. Acta* **28**, 1472(1945).

4) K. Meyer: *Ibid.* **30**, 1976(1947).

5) A. Kritzkies, J. v. Euw, T. Reichstein: *Ibid.* **42**, 1502(1959).

6) M. Frèrejacque: *Compt. rend.* **248**, 3027(1959).

7) M. Frèrejacque: *Ibid.* **248**, 2382(1959).

*3 これらの標品を分与された Reichstein 教授に深謝する。