〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (7) 615 ~ 618 (1965)

UDC 581.19 : 582.572.4 : 547.94

97. 上尾庄次郎,*¹ 大和 譲*²: ヒガンバナの新塩基ラジアチンの構造について*³

Shojiro Uyeo*¹ and Yuzuru Yamato*²: The Structure of Radiatine,
A New Alkaloid occurring in *Lycoris radiata* HERB.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University*¹ and Research
Laboratory, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.*²)

A new amorphous alkaloid, radiatine (IV), has been isolated from the bulbs of *Lycoris radiata* as its crystalline ethyl ether, ethylradiatine hydrochloride. Ethylradiatine gave an oxime and was converted into hippeastrine by oxidation with chromic acid in dil. sulfuric acid, proving its structure as IV. Finally radiatine was synthesized from hippeastrine by its treatment with lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran at -50° .

(Received February 15, 1965)

ヒガンバナ (*Lycoris radiata* HERB.) の鱗茎中のアルカロイドとしてはいまままでに種々の構造のものが単離されているが, 著者等はさらにこれに新塩基を追加することができたのでここに報告する。

今回著者等が実験の部に記載の方法で新しく単離したアルカロイドはちょうど homolycorine (I)¹⁾ に対する lycorenine (II)¹⁾ のように, ラクトン型の hippeastrine (III)²⁾ に対応するヘミアセタール型の構造 (IV) をもつものである。著者等はこれを植物名にちなんで radiatine と命名した。radiatine は結晶とはならないが著者等はこれをエチルエーテル (V) 塩酸塩 m.p. 259° (decomp.) として結晶状に分離した。この塩酸塩を遊離させると m.p. $171 \sim 172.5^{\circ}$, $[\alpha]_D +237.4^{\circ}$ (エタノール) の結晶を得る。これが ethylradiatine と称すべきものである。ethylradiatine (V) は分子式 $C_{19}H_{23}O_6N$ を示しメチレンジオキシ基の存在が Gaebel 反応および IR スペクトル ($1032, 927\text{ cm}^{-1}$) より推定され, $290\text{ m}\mu$ に極大を有する単純な UV スペクトルはメチレンジオキシベンゼン核に共役した不飽和原子団がないことを明らかにしている。またアルコキシ定量 (福田法)³⁾ によって ethoxyl 基が1個あることが判明した。さらに IR スペクトルから水酸基の存在が推定されるがカルボニル基の吸収は認められない。しかるに ethylradiatine (V) を塩酸ヒドロキシルアミンと反応させると oxime (VI), $C_{17}H_{20}O_6N_2$, m.p. $194.5^{\circ} \sim 196^{\circ}$ を与える。その UV スペクトルは 271 および $310\text{ m}\mu$ に吸収極大を示すことからオキシムの不飽和結合はベンゼン核に共役していることがわかる。この事実は ethylradiatine (V) が lycorenine の ethyl-acetal (VIII) に類似することを示すものである。すなわち lycorenine はそのベンゼン溶液に塩酸ガスを通じて無晶形の lycorenine 塩酸塩としてのちメタノールまたはエタノールから再結晶を行なうと容易にそれぞれに対応する結晶状のアセタール型化合物 methyllycorenine (VII), ethyllycorenine (VIII) の塩酸塩となるのである。また逆にこのアセタール類を 5% 硫酸と少時間加熱すると脱アルキル化して容易にもとの lycorenine (II) にもどる。これらの事実および天然には ethoxyl 基をもった化合物がないことから ethylradiatine の ethoxyl 基は抽出の途中で導入されたもので, 実際植物中にあるのはその脱エチル体であると推定される。しかるに ethylradiatine を硫酸と加熱すると脱エチル化が起こるがここに得られた塩基 radiatine は無晶形にしか得られない。しかしこれを再びエタノールに溶かし塩酸ガスを通ずると容易に前述の ethylradiatine 塩酸塩を析出するから単一の化合物であることに疑問はない。このように radiatine が結晶化しないことがヒガンバナ鱗茎中から直接これを単離することができずにその誘導体 ethylradiatine としてのみ単離し得た原因と思われる。

*¹ Yoshida-Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

*² Ebie-kami-2-chome, Fukushima-ku, Osaka.

*³ 第9回日本薬学会近畿支部総会において発表 (1959年11月)。

1) T. Kitagawa, W. I. Taylor, S. Uyeo, H. Yajima: J. Chem. Soc., 1955, 1066; S. Uyeo, H. Yajima: *Ibid.*, 1955, 3392.

2) H. Irie, Y. Tsuda, S. Uyeo: *Ibid.*, 1959, 1446.

3) 福田: 本誌, 80, 25 (1960).

さて ethylradiatine をクロロホルム中活性二酸化マンガで酸化した生成物 (IX) は不安定でまだ純粋に単離することはできないが、その UV スペクトルは $235 \text{ m}\mu$ に α, β -不飽和ケトンに相当する極大吸収を示し、また IR スペクトルは 1669 cm^{-1} に α, β -不飽和カルボニルの吸収を示すのでこの生成物が α, β -不飽和ケトンであり、したがってもとの ethylradiatine はアリルアルコール型の部分構造をもつものであることが推定される。

つぎに ethylradiatine を硫酸酸性でクロム酸酸化を行なった結果、すでにヒガンバナより単離されている hippeastrine (III)²⁾ を得ることができた。この反応はおそらく ethylradiatine (V) の ethoxyl 基が硫酸で加水分解されてヘミアセタール型の radiatine (IV) となり、それが酸化されてラクトン型の hippeastrine (III) となったものと考えられる。hippeastrine の構造および立体配位⁴⁾ はすでに確定しているのでこの酸化反応によって、radiatine の構造およびその立体配位 (X) を確定することができたのである。すなわちはじめに述べたとおり radiatine は hippeastrine に対応するヘミアセタール型アルカロイドである。

つぎに著者等は radiatine (IV) を hippeastrine (III) より部分合成しようとして、まずモデル実験として homolycorine (I) から lycorenine (II) への部分還元⁵⁾ を試みた。すなわち homolycorine をテトラヒドロフラン溶液とし、 -50° に冷却して LiAlH_4 で還元すると tetrahydrohomolycorine (XI) のかわら低収率ながら lycorenine (II) を得ることができた。そこで同じ条件で hippeastrine (III) を LiAlH_4 で緩和に還元すると、tetrahydrohippeastrine (XII) とともに約 26% の収率で radiatine (IV) を得ることができた。これは結晶とならないのでその IR スペクトルを標準品と比べることならびに IV を ethoxyl 化して結晶性の ethylradiatine (V) に導くことによって同定した。

4) T. Kitagawa, S. Uyeo, N. Yokoyama : J. Chem. Soc., 1959, 3741.

5) M. Stoll : Helv. Chim. Acta, 37, 1866 (1959); G.E. Arth : J. Am. Chem. Soc., 75, 2413 (1953).

実験の部

Ethylradiatine (V) の単離 ヒガンバナ (*Lycoris radiata* HERB.) の鱗茎アルカロイド総エキスを 260 g. より lycorine, lycorenine, homolycorine をできるだけ除いたエキスの塩酸性溶液を K_2CO_3 で順次 pH を高めながら AcOEt で抽出する. pH 7.0~7.5 で得られたエキス 50 g. をアルミナクロマトグラフィーにかけ, ベンゼン溶出部分より油 20 g. を得, 精製して galanthamine, lycorenine および少量の homolycorine を得る. さらに AcOEt-ベンゼン (1:1) 溶出部分 (4 g.) は結晶しないのでふたたびアルミナクロマトグラフィーにかけ, AcOEt-ベンゼン (1:1) 溶出部分から少量の油状物を得る. これを EtOH に溶解し dil. HCl を少量加えて放置すると徐々に結晶が析出する. 濾取して EtOH から再結晶, プリズム晶の ethylradiatine hydrochloride 200 mg. を得る. m.p. 259°(decomp.), $C_{19}H_{23}O_5N \cdot HCl$ Anal. Calcd.: C, 59.76; H, 6.29; N, 3.67. Found: C, 59.47; H, 6.02; N, 3.72. IR ν_{max}^{NaJol} cm^{-1} : 3268, 1033, 927.

上に得た ethylradiatine hydrochloride 60 mg. を水に溶解し, NH_4OH アルカリ性として $CHCl_3$ で抽出, $CHCl_3$ 層を水洗後 Na_2SO_4 で乾燥, $CHCl_3$ を留去, 粗結晶 50 mg. を得る. アセトンより再結晶, m.p. 171~172.5°, 無色板状晶, $[\alpha]_D^{20} +237.4^\circ$ ($c=1.28$, EtOH). $C_{19}H_{23}O_5N$ Anal. Calcd.: C, 66.07; H, 6.71; N, 4.06; $O-C_2H_5$, 13.05. Found: C, 65.77; H, 6.49; N, 3.84; $O-C_2H_5$, 13.27. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ ($\log \epsilon$): 239 (3.55), 290 (3.55). IR ν_{max}^{NaJol} cm^{-1} : 3125, 1042, 936.

Radiatine oxime (VI) ethylradiatine (V) hydrochloride 50 mg. を H_2O 5 ml. に溶解し, CH_3COONa 50 mg., $NH_4OH \cdot HCl$ 50 mg., EtOH 5 ml. を加え水浴上 2 hr. 加熱後, H_2O 100 ml. を加え NH_4OH アルカリ性として AcOEt で抽出する. AcOEt 層を水洗, Na_2SO_4 乾燥後 AcOEt を留去して粗結晶, 35 mg. を得る. AcOEt より再結晶, 無色針状晶, m.p. 194.5~196°. $C_{17}H_{20}O_5N_2 \cdot H_2O$ Anal. Calcd.: C, 58.27; H, 6.33; N, 8.00. Found: C, 58.37; H, 6.32; N, 7.51. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ ($\log \epsilon$): 271 (3.94), 310 (3.70).

また ethyllycorenine hydrochloride を同様に反応させて lycorenine oxime, m.p. 200~202° を得た. 本品は標品と混融しても融点降下を示さない.

Methyl および ethyl-lycorenine (VII), (VIII) lycorenine (II) を無水ベンゼンに溶解し, 乾燥塩酸ガスを通じて吸湿性の lycorenine hydrochloride を無晶形粉末状に得る. この hydrochloride を真空乾燥してのち, EtOH より再結晶, m.p. 230~231°(decomp.) の針状晶 ethyllycorenine hydrochloride を得る. また前記 hydrochloride を MeOH から再結晶 m.p. 230~231°(decomp.) の methyllycorenine hydrochloride を得る. さらにそれぞれの塩酸塩を NH_4OH アルカリ性で $CHCl_3$ 抽出して遊離塩基 (VII) m.p. 126~128° および VIII m.p. 94~95° を得る.

Methyllycorenine (VII) または ethyllycorenine (VIII) hydrochloride より lycorenine (II) の生成 (VII) または (VIII) の塩酸塩 20 mg. を 5% H_2SO_4 20 ml. に溶かし水浴上 30 min. 加熱する. 反応後 H_2O を加え NH_4OH アルカリ性として $CHCl_3$ で抽出, $CHCl_3$ 層を水洗, Na_2SO_4 乾燥後 $CHCl_3$ を留去し残渣 11 mg. を得る. アセトンより再結晶, m.p. 195~196.5°. II の標品と混融, 融点降下を示さない.

Ethylradiatine (V) hydrochloride より radiatine (IV) の生成 V の塩酸塩 20 mg. を 5% H_2SO_4 20 ml. に溶かし水浴上 40 min. 加熱する. 反応後上と同様に操作して残渣 12 mg. を得る. ベンゼンより結晶化を試みたが結晶化しなかった.

Ethylradiatine (V) の二酸化マンガン酸化 V 20 mg. を $CHCl_3$ 8 ml. に溶かし MnO_2 300 mg. を加え室温で 24 hr. 攪拌する. 反応後濾過, $CHCl_3$ 留去, 残渣 14 mg. を得る. アルミナクロマトグラフィーで精製を試みベンゼンで展開したが酸化物は分解して流出せず. X の粗製品は m.p. 162~165° で空気中に放置するとしだいに褐色に変わる. IR ν_{max}^{NaJol} cm^{-1} : 1669, UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$: 235, 290.

Ethylradiatine (V) の重クロム酸酸化 V の塩酸塩 10 mg. を 5% H_2SO_4 1 ml. に溶かし水浴上加熱しながら $K_2Cr_2O_7$ 7 mg. を加え 15 min. 保つ. 反応後ただちに NH_4OH アルカリ性として $CHCl_3$ 抽出, $CHCl_3$ 層を水洗, Na_2SO_4 乾燥後留去, 残渣 7 mg. を得る. アルミナクロマトグラフィーにかけ AcOEt-ベンゼン (1:1) より溶出した部分から m.p. 208~210° のプリズム晶を得, III の標品と混融, 融点降下を示さず, この条件で V のアリル型の -OH が酸化を受けないことを III の酸化で確認している.

Ethylradiatine (VIII) の重クロム酸酸化 VIII の塩酸塩 30 mg. を 5% H_2SO_4 3 ml. に溶かし水浴上加熱しながら $K_2Cr_2O_7$ 20 mg. を加える. 15 min. 加熱後上と同様に操作して残渣 17 mg. を得, EtOH より再結晶, m.p. 172~174°. 本品を I の標品と混融, 融点降下を示さず.

Homolycorine (I) の部分還元 I 315 mg. (0.001 mole) を無水テトラヒドロフラン (以下 THF と表わす) 5 ml. に溶解して -50° に冷却し, $LiAlH_4$ 25 mg. (6.6×10^{-4} mole) を含む THF 20 ml. を 30 min. で滴下する. 滴下後反応液を -50~-40° に 1 hr. -30~-20° に 4 hr. 保ちながら攪拌を続けついで 1.5 hr. でしだいに室温まで上げる. 反応後過剰の $LiAlH_4$ を水で分解し濾過, THF を留去残渣 337 mg. を得, アルミナクロマトグラフィーにかけベンゼン溶出部分から I を 240 mg., AcOEt-ベンゼン (1:1) 溶出部分から m.p. 195~197° の結晶 7 mg. を得る. 本品は混融試験, IR によって II の標品と一致した. さらに AcOEt-ベンゼン (1:1) 溶出の後半部分から m.p. 150~152° の tetrahydrohomolycorine (XI) を 4 mg. 得た. XI の標品と混融試験, IR によって同定確認した.

Hippeastrine (III) の部分還元 III 300 mg. (9.5×10^{-4} mole) を THF 20 ml. に溶解して -50° に氷冷し, LiAlH_4 44 mg. (1.16×10^{-3} mole) を含む THF 20 ml. を 20 min. で滴下する. 滴下後反応液を $-50 \sim -20^\circ$ に 40 min., $-20 \sim 10^\circ$ に 1 hr. 保つ. 過剰の LiAlH_4 を水で分解したのち汙過, THF を留去すれば油状残渣 330 mg. を得る. アルミナクロマトグラフィーにかけ AcOEt -ベンゼン (1:1) 溶出部分から III を 80 mg. 得る. AcOEt 溶出部分から油状物 78 mg. を得, これにベンゼンを加えたと無晶形粉末となるのみで結晶化しないが, IR スペクトルは IV とまったく一致した. ここに得た IV を EtOH に溶かして乾燥塩酸ガスを導入して析出した結晶を EtOH から再結晶, m.p. $259^\circ(\text{decomp.})$. 本品は V の塩酸塩と混融しても融点降下を示さず, IR スペクトルも一致した. また本塩酸塩の遊離塩基も混融試験, IR で V の標品に一致した.

さらに AcOEt , CHCl_3 , アセトン MeOH から溶出した油状物 158 mg. を EtOH に溶かし乾燥塩酸ガスを導入して得られた結晶を EtOH より再結晶して m.p. $168 \sim 178^\circ(\text{decomp.})$ の tetrahydrohippeastrine (XII) の塩酸塩を得た. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 54.61; H, 6.42; N, 3.75. Found: C, 54.72; H, 6.50; N, 3.84. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$: 241, 242, 288. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaJol}}$ cm^{-1} : 3378, 3268, 1034, 926.

京都大学薬学部, 大日本製薬株式会社研究所

薬 学 雜 誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (7) 618 ~ 623 (1965)

UDC 542.941.7 : 541.12.03

98. 三宅良一, 矢島 尚: 無攪拌下の液相接触水素化反応速度論^{*1}
(攪拌の意義とガス, 液界面の役割)

Ryoichi Miyake and Hisa Yajima: Kinetics of Heterogeneous Liquid
Hydrogenation under Non-agitation (Significance of Agitation
and the Role of Gas-liquid Interface).

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Chiba^{*2})

It was confirmed that even when not applying forced agitation, the rate determining step is the catalytic hydrogenation of ester on a nickel-kieselguhr catalyst and not a spontaneous transportation of the reactants, since the reaction is faster, being zero order with respect to the consumption of substrates, and there is preferential hydrogenation of ethyl linoleate to ethyl oleate. A far faster consumption of hydrogen was observed by the use of a platinum catalyst.

State of the catalyst in liquid, suspension, or sedimentation, did not give any effect on the rate. No difference was found in the above phenomena under agitation, except for higher hydrogenation rate.

Under this transferral equilibrium, the agitation effect is illustrated in terms of the role of liquid surface, where extra high concentration of hydrogen exists as the surface excess.

The rotational agitation used in the present experiment may cause closer approach of more catalysts to the enlarged liquid surface region.

Hydrogenation of *p*-nitrophenol over nickel-catalyst was also controlled by catalysis even under non-agitation.

(Received April 30, 1965)

銅クロム酸化物触媒を用いてナガス鯨油を水添した場合, 不飽和油の濃度に関して零次であるが, 反応中にできる可逆毒のためときに擬一次反応様式を示す. 従来, これを真の一次反応と見誤っていた.¹⁾ そのため反応速

*1 本報告の一部は日本化学会第 17 年会で発表した (1964, 4, 2).

*2 Yahagi-cho, Chiba.

1) 三宅, 岡田: 本誌, 84, 733 (1964).