〔薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI 84 (8) 742～744〕

UDC 582.287.237 : 581.19

118. 吉岡一郎，山本忠宏*1：猪苓の成分研究 2-Hydroxytetracosanoic Acid

Itiro Yosioka and Tadahiro Yamamoto: The Constituents of Chuling. 2-Hydroxytetracosanoic Acid.

(*School of Pharmacy, Osaka University**2)

Acid component was isolated from Chuling (猪苓), the dried *Polyporus umbellatus* Fr. and was identified as 2-hydroxytetracosanoic acid.

(Received March 14, 1964)

猪苓は *Polyporus umbellatus* Fr. の菌体を乾燥したもので古くより利尿薬として水腫，尿道疾患に用いられてきた．その成分に関しては桜井[1]が粗センイ，糖分，灰分について報告しているがわれわれは今回猪苓より2-hydroxytetracosanoic acid を分離，証明したので報告する．

猪苓粉末のエーテル抽出液を5% 炭酸水素ナトリウム液と振り酸性部分を分離しメタノールより再結晶して m.p. 96～98° の結晶を収率 0.04～0.07% で得た．この酸はしかしこれ以上の精製が困難であったのでジアゾメタンでエステル化し，一度減圧蒸留により精製し，さらに再結晶を繰返し m.p. 68～68.5° の無色絹糸状結晶を得た．分析値は $C_{25}H_{50}O_3$ (Ⅱ) に相当し，$[\alpha]_D^{27}$ −9.6° ($CHCl_3$)，IR スペクトルで 3509 cm^{-1} に水酸基，1727 cm^{-1} にエステルの吸収が認められたのでもとの酸 (Ⅰ) は $C_{24}H_{48}O_3$ の飽和オキシ酸と考えられた．Ⅱ は常法によりアセチル化すると m.p. 53.5° のモノアセテートを生ずる．

Ⅱ をクロム酸，氷酢で酸化すると $C_{25}H_{48}O_3$，m.p. 69～69.5° のケトン (Ⅲ) を得る．Ⅲ は IR スペクトルで 1733 cm^{-1} (エステル)，1718 cm^{-1} (ケトン) の吸収を示し m.p. 96～99° のオキシムおよび m.p. 121° の 2,4-dinitrophenylhydrazone をつくる．

この酸が直鎖状であるか否かを知るために Ⅲ の Wolff-Kishner 還元を行なった後，反応生成物をジアゾメタンでエステル化すると m.p. 58° $C_{25}H_{50}O_2$ の結晶を得た．この物質の IR スペクトルは 1745 cm^{-1} (エステル)，1420 cm^{-1} (活性メチレン)，731 cm^{-1} (直鎖メチレン) の吸収を示し，さらに長鎖脂肪酸に特徴的な小吸収帯[2]が 1339～1176 cm^{-1} に 12 本見られることからこのものは methyl tetracosanoate であろうと考え標品との混融および IR スペクトルの比較により一致することを認めた．

この結果 Ⅰ は tetracosanoic acid に二級水酸基が存在していることが明らかになったのでその位置を決めるためにケト酸エステル (Ⅲ) のオキシムの Beckmann 転位を行なった．ここに得られる成績体を粗製のまま臭化水素酸あるいはアルコール製アルカリで加水分解すると酸性部より m.p. 78°，$C_{23}H_{46}O_2$ の酸 (Ⅳ) が得られた．Ⅳ は IR スペクトルでカルボキシル，直鎖メチレンの吸収の他に 1320～1180 cm^{-1} に 11 本の小吸収を示し tricosanoic acid と考えられるので tetracosanoic acid より Barbier-Wieland の方法により Chart 1 に示すように tricosanoic acid を合成し混融，IR スペクトルにより同定した．この結果 Ⅲ は α-ケト酸エステルであることがわかったので *o*-フェニレンジアミンを縮合させ m.p. 117～119° の quinoxaline 誘導体[3] (Ⅴ) をつくった．Ⅴ は IR スペクトルで 3165 (NH)，1661 cm^{-1} (アミド) に吸収を示すので Ⅴ 式の構造を持つと思われる．

*1 Present address: Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Takadaminami-cho, Toshimaku, Tokyo.

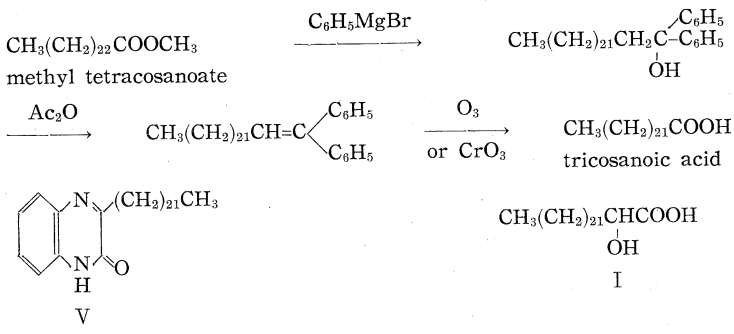
*2 Hotarugaike, Toyonaka, Osaka.

1) 桜井：日本薬学会第57年年会で講演 (1937).

2) R. A. Meiklejohn, R. J. Meyer, S. M. Aronovic, H. A. Schnette, V. W. Meloch: Anal. Chem., **29**, 329 (1957).

3) D. C. Morrison: J. Am. Chem. Soc., **76**, 4483 (1954).

Chart 1.



以上の諸反応により猪苓に含まれる酸（I）は 2-hydroxytetracosanoic acid であることが明らかとなった．

この酸（I）は 1939 年 Müller[4] により合成されており，また Bergmann[5] 等により海綿の一種 *Suberites compata* から単離され，その他脳，神経組織の cerebroside, phrenosin[6] にも含まれているが植物より単離されたのははじめてである．

実　験　の　部

猪苓の抽出　細切した猪苓 4 kg. を連続抽出器で Et_2O で一週間抽出し，Et_2O 液を 5% $NaHCO_3$, 5% NaOH で順次振り酸性部，フェノール性部，および中性部に大別した．酸性部は塩となって析出したので沪取，水洗，酸性として Et_2O で抽出，Et_2O 蒸留残渣を MeOH より再結晶し m.p. 96～98° の結晶を 0.04～0.05% の収量で得たがこの酸はクロマトグラフィー，再結晶などによりこれ以上精製できなかったのでエステルとして精製した．中性部よりはリーベルマン反応陽性のステロイドを分離したが追及しなかった．

メチルエステル (II)　上述の酸の粗結晶を Et_2O に溶かしジアゾメタンでメチル化し，減圧蒸留すると $b.p._2$ 170～190° で帯黄色の油を留出し固化する．これをベンゼン溶液でシリカゲルを通して後石油ベンジン-EtOH (3 : 1) より再結晶を繰返し m.p. 68～68.5° の無色絹糸状結晶を得た．$[\alpha]_D^{27}$ −9.5° (c=1.26, $CHCl_3$), IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3509, 1127 (OH), 1727 ($-CO_2CH_3$). $C_{25}H_{50}O_3$ (methyl 2-hydroxytetracosanoate) *Anal.* Calcd. : C, 75.32; H, 12.64. Found : C, 75.21; H, 12.48.

Methyl 2-acetoxytetracosanoate　メチルエステル（II）を Ac_2O-AcONa でアセチル化した．m.p. 53.5° (EtOH). IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1745 ($-CO_2CH_3$ および OAc). $C_{27}H_{52}O_4$ *Anal.* Calcd. : C, 73.58; H, 11.89. Found : C, 73.70; H, 11.92.

Methyl 2-oxotetracosanoate (III)　メチルエステル（II）(0.2 g.) を AcOH (20 ml.) に溶解し 40° で CrO_3 (0.2 g.) の AcOH (10 ml.) 溶液を加え酸化した．無色葉状結晶 (AcOH), m.p. 69～69.5°. IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1733 ($-CO_2CH_3$), 1718 (>C=O), 731 (直鎖メチレン). $C_{25}H_{48}O_3$ *Anal.* Calcd. : C, 75.70; H, 12.20. Found : C, 75.35; H, 11.93. oxime, m.p. 98～100° (EtOH). $C_{25}H_{49}O_3N$ *Anal.* Calcd. : C, 72.94; H, 12.00; N, 3.40. Found : C, 72.93; H, 12.32; N, 3.13. 2,4-dinitrophenylhydrazone, m.p. 120.5～121° (ベンゼン-EtOH), 黄色針状晶．$C_{31}H_{52}O_6N_4$ *Anal.* Calcd. : C, 64.55; H, 9.09; N, 9.71. Found : C, 64.38; H, 8.97; N, 9.61.

Methyl 2-oxotetracosanoate oxime のベックマン転位　オキシム (0.5 g.) を conc. H_2SO_4 (5 g.) と水浴上 20 min. 加熱し反応液を水中に注ぎ沈殿を集めベンゼンより一度再結晶して m.p. 95～105° の粗結晶を得た．これは IR スペクトルで 1645, 1631 cm^{-1} にアミドの吸収を示すので 5% KOH-EtOH と 3 hr. 半加熱加水分解し酸性部より無色板状結晶，m.p. 77～78° (Me_2CO) 100 mg. を得，合成した tricosanoic acid と混融，IR で同定した．IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1708～1685 (CO_2H), 1320～1180 (11 本の小吸収帯), 728 (直鎖メチレン).

Quinoxaline 誘導体 (V)　II 50 mg. の AcOH 温溶液 (5 ml.) に *o*-フェニレンジアミン 50 mg. の AcOH-水 (3 : 2) (5 ml.) を加え加温後 1 夜放置，析出物を $CHCl_3$ に溶かしシリカゲルで精製．m.p. 117～119° (EtOH) の無色針状結晶 50 mg. を得た．IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 3165 (NH), 1661 (アミド), 753 (オルト置換ベンゼン). $C_{30}H_{50}ON_2$ *Anal.* Calcd. : C, 79.24; H, 11.08; N, 6.16. Found : C, 79.09; H, 10.81; N, 6.16.

Methyl 2-oxotetracosanoate (III) の Wolff-Kishner 還元　III 200 mg. をジエチレングリコール (10 ml.) に溶解し 80% ヒドラジンヒドラート (1 ml.) および KOH (30 mg.) を加え 8 hr. 加熱し，つぎに KOH (100 mg.) とジエチレングリコール (5 ml.) を追加し 195～200° に 15 hr. 加熱する．冷後反応液を水中に注ぎ中和し粗製

4) A. Müller : Ber., **72**, 615 (1939).
5) W. Bergmann, A. N. Swift : J. Org. Chem., **16**, 1206 (1951).
6) A. C. Chibnall, S. H. Piper, E. F. Williams : Biochem. J., **55**, 707, 711 (1953).

の酸を得た．これをジアゾメタンでメチル化しシリカゲルを通して精製し無色葉状結晶を得た．m.p. 57～57.5° (Me_2CO)．methyl tetracosanoate の標品と混融および IR の比較により同一であることを認めた．IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}：1745 (CO_2CH_3)，1339～1176 (12 本の小吸収帯)，731 (直鎖メチレン)．$C_{25}H_{50}O_2$ *Anal.* Calcd.：C, 78.47; H, 13.17. Found：C, 78.22; H, 13.06.

Tetracosanoic acid より tricosanoic acid の合成 **α-Tricosylbenzhydrol** C_6H_5MgBr の Et_2O 溶液を氷冷下 methyl tetracosanoate (0.3 g.) の Et_2O 溶液に滴下し，後 3 hr. 加熱する．1 夜放置後 2*N* H_2SO_4 で分解し Et_2O 抽出，Et_2O 蒸留残渣を 5% KOH-EtOH と加熱し未反応の原料を加水分解し，中性部を Et_2O 抽出，アルミナで精製 (石油ベンジン) して m.p. 69° の無色針晶 (石油ベンジン) 0.3 g. を得た．$C_{36}H_{58}O$ *Anal.* Calcd.：C, 85.31; H, 11.53. Found：C, 85.37; H, 11.41.

Tricosanoic acid α-tricosylbenzhydrol (0.3 g.) を AcOH (10 ml.) と 4 hr. 加熱し，冷後析出する Diphenylene 誘導体 (0.25 g.) を $CHCl_3$ (20 ml.) に溶解し氷冷下 3 hr. オゾンを通じて酸化し，つぎに水および 3% H_2O_2 (1 ml.) を加えオゾニドを分解，$CHCl_3$ 層をアルカリで抽出，析出する Na-塩を中和後 Et_2O にとり乾燥し Et_2O を蒸留すると粗酸 50 mg. を得る．$CHCl_3$ より再結晶，無色葉状晶，m.p. 77° の tricosanoic acid を得る．酸化剤として CrO_3 を用いても同じ結果を得た．$C_{23}H_{46}O_2$ *Anal.* Calcd.：C, 77.90; H, 13.08. Found：C, 77.87; H, 13.11.

本研究に際し tetracosanoic acid を分与下さった富山大学薬学部 長谷純一教授に厚く感謝します．また IR スペクトル測定の労をとられた本学部 鈴木技官および元素分析を担当された中央分析室の諸氏に感謝します．

大阪大学薬学部

〔薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI 84 (8) 744～751〕 UDC 615.782-012

119. 入倉 勉，増澤国泰，北川守通，内田博章*1：鎮痛剤の研究*2 (第 2 報*3) 1-Acetylpiperazine および 1,4-Bis(aryloxyacetyl)-piperazine 誘導体の合成

Tsutomu Irikura, Kuniyoshi Masuzawa, Morimichi Kitagawa, and Hiroaki Uchida：Studies on Analgesics. II. Syntheses of 1-Acetyl-piperazine and 1,4-Bis(aryloxyacetyl)piperazine Derivatives.

(*Kyorin Chemical Laboratory*[*1])

Methods were examined for the syntheses of 1-acetylpiperazine (Ⅳ) and 1-[(2-methoxy-4-propylphenoxy)acetyl]piperazine hydrobromide (Ⅹ), the intermediate for obataining asymmetric 1,4-disubstituted piperazine derivatives which are interesting as antipyretic-analgesic. Compounds Ⅺ to ⅩⅢ were obtained. Over 20 kinds of 1,4-bis(aryloxyacetyl)-piperazine derivatives were obtained by the reaction of 1,4-bis(haloacetyl)piperazine and phenols, as shown in Table Ⅱ.

(Received March 18, 1964)

先に N,N-diethyl-2-(2-methoxy-4-propylphenoxy)acetamide 誘導体について報告[1] したがその後 1-[(2-methoxy-4-propylphenoxy)acetyl]pyrrolidine (b.p_1 200～204°, $C_{16}H_{23}O_3N$ *Anal.* Calcd.：C, 69.28; H, 8.36; N, 5.05. Found：C, 69.16; H, 7.96; N, 4.89), 1-[(2-methoxy-4-propylphenoxy)acetyl]piperidine (b.$p_{0.4}$ 180～183°, $C_{17}H_{25}O_3N$ *Anal.* Calcd.：C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81. Found：C, 69.88; H, 8.45; N, 4.88), N,N′-[(2-methoxy-4-propylphenoxy)acetyl]ethylenediamine (m.p. 153～154°, $C_{26}H_{36}O_6N_2$ *Anal.* Calcd.：C, 66.08; H, 7.68; N, 5.93. Found：C, 66.12; H, 7.67; N, 5.82) などを合成し麻酔作用を調べたが特筆すべ

*1 1-3, Ukima, Kita-ku, Tokyo. *2 第 1 報：本誌，**83**, 785 (1963).

*3 本報の一部は日本薬学会第 83 年年会において中枢神経抑制剤の研究 (第 2 報) として発表したがこれを鎮痛剤の研究 (第 2 報) と改める．