藥 學 雜 誌

第五百四號 大正十三年二月發行

〔 原 報 〕

脂肪體オキシ酸に關する研究補遺(其一)

M. Asano: Zur Kenntnis der aliphatischen Oxysäuren. I.

藥學士 淺 野 三 千 三

本誌第 479 號(大正 11 年 1 月發行)に於て朝比奈教授清水藥學士は牽牛子の樹脂配糖體ファルビチン Pharbitin のアグリコンなるイブロール酸 Ipurolsäure の構造を研究し次の式を與へたり。

斯の如きオキシ酸を合成する前提として予は稍高級のオキシ酸合成を試み又夫れに要する中間物の製造に多少の實驗を行へるを以て今之を一括して茲に報告せん。

先づイブロール酸はβ-オキシ酸なるを以て或るβ-オキシ酸製造の經驗を得んとしβ-オキシベラルゴン酸を造れり。

1910 年 Harding u. Weizmann (J. Chem. Soc. **97**, 299-304) はエナントールにレフォルマツキー氏反應を使用しβ-オキシベラルゴン酸を製造し、

其融點 57-59° なりといふ。之を殆んど時を同うして Haller u.

Brochet (Compt. rend. **150**, 496-503) は蓖麻子油酸メチルエステルオゾニドを分解して自然界より光學的有力なる d, l-オキシペラルゴン酸を得たり。

こは融點 47-48°, $[\alpha]_D = +2.26'$ なり。而して著者等が更にエナントールより次の如くして製造せる合成 β-オキシペラルゴン酸は光學的無力にて融點 61° なりき。

予はエナント酸クロリドをナトリウムアセト醋酸エステルと作用せしめエナントイールアセト醋酸エステルとなし之に Bouveault u. Bongèrt (Bull. soc. chim. [3] **27**, 1088-1095) の方法によりてアムモニアを作用せしめアセチル基を分離し生ぜるエナントイール醋酸エステルをナトリウムアマルガムにて還元して所要の β-オキシペラルゴン酸とせり。

此中間成績體たるエナントイール醋酸エステルは嘗て Moureu u. Delange (Compt. rend. **136**, 753-56 等) が次の方法により造れるものなり。

予の得たるエナントイール醋酸エステルは M. u. D. 兩氏のそれに比して稍不純なること實驗の部に示すが如きも之を還元して β-オキシノニール酸に變ずる原料とすには何等の差支なし。従て其製法の簡單なるによりプレバラチーフの方法として推薦するに足る。

次に予は Blaise u. Koehler (Compt. rend. **148**, 489-491 (1909)) のケトン酸

合成法を實驗せり。此方法はヂカルボン酸のモノエステルを造り之をクロリドとなし之に亞鉛アルキルヨーヂドを作用せしむるにあり。

此方法の第一の材料たるヂカルボン酸のモノエステルを造るに B. u. K. 兩氏は 1 モルのヂカルボン酸を 3 モルの酒精と 2 モルの水を攝るべき量の硫酸とにて温時にエステル化し成績物のソーダ液に溶解する部分を減壓蒸溜に附し最初に溜出する部分に半エステルを認めアデピン酸、ピメリン酸、コルク酸等に於て 50% の得量あるを記せり。予は此方法をアツェライン酸に應用し其 50g よりモノエステル 14g を得たるに過ぎずしてヂエステルは 37g に及べり。更に酒精及硫酸の量を多少變更して試めるも得量 50% より遙に少かりき。次に B. u. K. 兩氏はヂカルボン酸ヂエステルをナトリウムエチラート及計算量の水とに依り半鹼化せり。此方法を亦アツェライン酸ヂエチルエステルに試みたるに酸性物質は往々主としてアツェライン酸より成るこゝあり。茲に於て予はヂカルボン酸を計算量の 2.5 倍の無水酒精と混じ閉管中に 150° に 6 時間加熱せるにモノエステルの良好なる得量を與ふることを知れり。

同様にヂカルボン酸ヂエチルエステルを計算量の 2.5 倍の水と共に 150° に 6 時間加熱する時は良好なる得量を以てモノエステルを得べき事を實驗せり。

此加壓半鹼化法と前の加壓半エステル化法とを併用する時は半エステル以外の生成物質は精製を要せずして反覆交互に原料

として使用し得るの便あり。

次に予は亞鉛アルキルヨーヂッドを造る際 Blaise に従て亞鉛銅の混合末を使用するに當り予の造れる合金末が果して使用に堪ふるや否やを知らんとして先づエチル亞鉛ヨーヂッドを造り之をラウリン酸クロリドを作用せしめてエチル・ウンデチルケトンを造れり。

此成績物の融點 34° , セミカルバツォーンの融點 92° を示し Blaise u. Guérin (Bull. soc. chim. [3] **29**, 1208-11)の別法により造れるエチルウンデチルケトンに一致す。

以上の豫備實驗の後予はアツェライン酸モノエチルエステルにチオニールクロリドを作用せしめ酸クロリドをなし之に n -プロピールヨーヂッドを亞鉛銅混合末より造れる亞鉛プロピールヨーヂッドを作用せしめ ω -ブチロイルカプリル酸を造れり。

此酸は未だ文獻になき新物質にして融點 56° を示し其セミカルバツォーンは融點 131° なり。此際1種の結晶性中性物質を傍生す。こはヂケトン $(\text{CH}_2)_7 \begin{matrix} \text{CO}\cdot\text{C}_3\text{H}_7 \\ \diagup \\ \text{CO}\cdot\text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix}$ (ω, ω' -ヂブチロイル・ヘプタン)にて融點 71° , 其ヂセミカルバツォーンは融點 166° なり。此物質の生ずるはアツェライン酸モノエステルをクロリドに變ずる際ヂクロリドを生じ之に亞鉛プロピールヨーヂッドの作用したるものなるべし。

予は更に進て ω -ブチロイル・カプリル酸をクロリドに變じ之をナトリウムアセト醋酸エステルに結合せしめんとしたるに其第一段に於て既にクロリドの生成滑ならず一時中止の已むなきに至れり。

本實驗は東大生藥學教室朝比奈教授の指導の下に施行せるものなり。記して謝意を表す。

實驗之部

1. エナントイールクロリドにナトラセト醋酸

エステルの作用 (Claisen, Ann. **291**, 65, (1896))

エナント酸 35g, 五鹽化磷 56g より常法に依り酸を殆んど同量のエナントイールクロリドを得たり。沸點 77° (23mm), 83.5° (34mm), 91° (50mm)なり。

約 300cc の無水エーテルにアセト醋酸エステル 31.2g を溶解し之にナトリウム 5.5g を薄片として投じよく攪拌するときは水素を發生しつつ黃色泥狀の物質となる。一夜放置氷冷して 17.5g のエナントイールクロリドを滴下して振盪す。更に之に 2.75g のナトリウムの薄片を加へ殆んど反應し終る迄放置し更に冷却して 8.7g のエナントイールクロリドを加ふ。以下かくの如く前回の半量宛のナトリウムミクロリドミを加ふるにナトリウムの反應緩漫にて約 1 週間を要す。かくしてゲラチン様の反應塊に少許の酒精を加へ尙多少殘留せるナトリウムを分解し次に水を加へナトロン滷液にてアルカリ性をなし、エーテル層を分別し水層をこりて鹽酸酸性をなし茲に析出する油狀物質をエーテルにこり燒芒硝にて乾燥す。エーテルを蒸發せる殘滓を減壓蒸溜せるに大部分 $150-151^{\circ}$ (12mm) にて溜出せり。得量 25g なり。沸點 $123-124^{\circ}$ (4mm), $162-163^{\circ}$ (18mm)。此際アルカリ性にてエーテル可溶部分は 9g あり。こは O-化合物と認め得べきも其酒精溶液は過クロール鐵液にて血紅色を呈するこも恰も C-化合物の如し。よりにて再び之をナトロン滷液にて處理せるに殆んど全部溶解せるを以て之も亦粗製 C-化合物と認定して次操作に使用せり。

2. エナントイールアセト醋酸エステルに乾燥アム

モニア瓦斯の作用——エナントイール醋酸エステル
の生成 (Bouveault et Bongèrt, Bull. (3) **27**, 1088-1095)

15g のエナントイールアセト醋酸エステルを同量の無水エー

テルに溶解し氷水にて冷却し乾燥アムモニア瓦斯を通導せば次第に白濁し更に繼續するに漸く透明となり黄色を呈す。2時間充分に飽和せるも Bouveault u. Bongert 兩氏報文の如く2液層を呈せず。よりて中止して氷中より取出し放置するに白色絮狀の結晶多量に析出せり。B. u. B. 兩氏は結晶は不安定にて室温にてアムモニアを放出して液化すこ靜せるも遂に溶消せざりき。一夜放置後エーテル及アムモニアを驅散し殘滓を冷却するもアセトアミドの如き結晶を析出するこなし。之を10%鹽酸にて振盪しアセトアミドを分離し黄色の油層をエーテルに振取し水洗し燒芒硝にて乾燥す。エーテルを蒸發せば殘滓は幾分結晶を混じ多少メチールヘキシールケトン様の臭氣あり。得量 12g. 之を醋酸銅にて處理し得たる銅鹽はエーテル、クロロフォルム、ベンツォールに青色に溶解す。溶劑を驅除して得たる粗銅鹽の融點 $81-82^{\circ}$ を示す。又エーテル殘滓少許をこり苛性カリ液に2液層たらしめ放置せば全部溶消す。之を酸性にせば板狀の結晶得らる。融點 $69-70^{\circ}$ 。こは過クロール鐵にて血紅色を呈し熱すれば直に液化しメチールヘキシールケトンの香顯著に認めらる。而して之より製せるセミカルバツォンは融點 118° にてメチールヘキシールケトンセミカルバツォンの融點に一致す。從て結晶は鹼化せられて生成せるエナントイール醋酸なるこ疑なし。次にエーテル殘滓の結晶含有の液體を減壓蒸溜せるに大部分 105° (5mm) にて溜出し初溜は極めてケトン臭強く後半は結晶を混ず。其融點は $91-92^{\circ}$ にて窒素を含有す。蓋し酸アミドなるべく深く追究せず。之を要するにエーテル殘滓はエナントイール醋酸エステルに之が鹼化を受けたるエナントイール醋酸及酸アミド等の混合物なり。從て蒸溜は徒にエナントイール醋酸をメチールヘキシールケトンに炭酸に分解するに過ぎざるを以て次回は精製を省略して直に次の還元作用に使用するこせり。

3. エナントイール醋酸エステルの還元

β -オキシペラルゴン酸の生成

12g の粗製エナントイール醋酸エステルをナトロン滴液にて中和溶解しナトリウムアマルガム(8%)を加へ水にて冷却しつゝ還元す。最初は水素を發生せずして水銀を析出し作用す。アマルガム約 300g を 4 日間に作用せしむ。水銀を分別し水溶液を酸性となしエーテルにこり乾燥す。エーテル残滓は結晶なり。得量 7g、再結晶するも融點 51° 附近にて幾分低し。一方減壓蒸溜せるエナントイール醋酸エステルの多少結晶を混在するものを其儘ナトロン滴液に溶解しナトリウムアマルガムにて還元せるに同様に多くの時間を要せるも生成せる β -オキシペラルゴン酸は石油エーテルより再結晶して融點 $59-60^{\circ}$ を示し Harding & Weizmann (J. Chem. Soc. **97**, 299-304) 及 Haller & Brochet. (Compt. rend. **150**, 496-503) 等の記載に一致す。本品は其酒精溶液全く過クロール鐵液にて紅色を呈せず。

滴定(融點 $59-60^{\circ}$ の物質)フェノールフタレインを標示薬として物質 0.3266g を $N/10$ ナトロン滴液にて中和せるに其 18.83cc を要せり。即モノカルボン酸として分子量 173.4 を得。而して $C_9H_{18}O_3$ としての理論數は 174.2 なり。又融點 51° の物質は其 0.2442g を中和するに 11.74cc の $N/10$ ナトロン滴液を要しモノカルボン酸としての分子量 203.1 を得

幾分酸アミド様中性物質の混在を疑はしむ。

4. エチールウンデチールケトンの合成

100g の亞鉛末と 12g の純酸化銅の粉末とをよく混合し長さ 0.5m の燃焼管の半を満たし燃焼爐に架しアルカリ性過マンガン酸カリ液にて洗條せる乾燥水素を通じつゝ大ならざる焰にて加熱す。最初多量の水を排出し後次第に亞鉛の色調は淡薄となりて膨脹し來り殆んど管の上部に接せんす。遂に水分の排出止まば消火し尙水素氣流を通じつつ冷却す。約 1 時間を要す。之を乾燥瓶中に密閉して貯ふ。茲に得たる亞鉛銅混合末 16.1g をエチールヨード 19.5g を 3.8g の醋酸エステル及 7.6g のトルオール中に投じ少許のヨードを加へ油浴上に 80° に加熱し遂に最後には 100° ならしむ。最初劇しく反應して沸騰すれども約 1 時間後にはヨ

ードエチールの冷却器より滴下するこゝ停止しエチールチンク
 ヨーヂドの生成せるを思はしむ。一方に於て 23g のラウリン酸
 と 25g の五鹽化磷とより製せる 19g のラウリン酸クロリド(沸點
 163°(23mm))のトルオール溶液を氷冷せるエチールチンクヨーヂド
 中に滴下す。此際微に内容の褐變するを認むるのみにて甚しき
 反應の惹起する如きを認められず。全部加へ終らば一夜放置し
 て後内容を冷却しつつ稀硫酸を加へ複雑なる亞鉛化合物體を分解
 す。次にトルオール溶液をアムモニア水重曹並に次亞硫酸ナト
 リウム水溶液にて洗滌し之を燒芒硝にて乾燥す。後之よりトル
 オールを減壓にて蒸發し殘滓を冷却せば全部結晶す。之を素燒
 板上に壓して乾燥す。得量 10g. 之を酒精より再結晶せば銀白
 色葉狀の結晶となり融點 34°を示し其セミカルバツォーン亦融點
 92°酒精より再結晶)にて Blaise & Guérin (Bull. [3] 29, 1208-11) 兩氏の記
 載に一致す。

5. アツェライン酸モノエチールエステルの製造

(1)酒精硫酸法(Blaise & Koehler, Compt. rend. 148, 489-91) デオキシス
 テアリン酸の酸化に依りて得たるアツェライン酸 1 モル、酒精 3 モ
 ルをよく混合し之に濃硫酸(2 モルの水をこるべき計算にて)を加
 へ還流冷却器を附してよく振盪しつつ油浴上に 100°に 6 時間加
 熱す。一夜放置して冷却しつつ水を加へて酒精を稀釋し上層の
 油をエーテルに振取し次に之を炭酸ソーダ液にて振り酸性物質
 を溶取す。ソーダ溶液を酸性にして析出する油狀酸性物質をエ
 ーテルに振取し之を燒芒硝にて乾燥するなり。前のエーテル殘
 滓は中性エステルにて後のエーテル殘滓は減壓蒸溜に依りアツェ
 ライン酸モノエチールエステルをアツェライン酸と分別す。次の
 實驗表に示す如くハルプエステルの得量は B. & K. 兩氏の唱へ
 たる 50% より遙に少く尙酒精及硫酸の量温度時間等を増減して
 多くの實驗を試みざるべからず。

	アツェライ ン酸(g)	酒精(g)	濃硫 酸(g)	温度	時間	デエス テル(g)	モノエス テル(g)	同收アツェ ライン酸(g)
1.	50	37(9%)	54	100°	5	35	14	6

2.	50	30(無水)	60	105°	5	25	16	14.5
3.	50	45 (,)	55	105°	5	35	10	12
4.	60	36 (,)	66	105°	5	31	20	17
5.	38	25 (,)	45	水浴	6.5	20	17	5

(2)部分的鹼化法 (Blaise & Kochler, Compt. rend. **148**, 489-91) 100g の無水酒精に1gのナトリウムを作用せしめてナトリウムエチラートを造り之に12gのアツェライン酸ジエチルエステルの酒精(20g)溶液を加へよく混合し油浴上に煮沸せしむ。此際鹼化に要する計算量の水(0.8g)の酒精(3g)溶液を注加しよく振盪す。暫時にして濁濁し絮状の物質を析出し來り後約1時間沸騰を繼續せしめ冷却す。之に多量の水を投じ微アルカリ性の儘エーテルにて振り更にエーテル溶液を炭酸ソーダにて振りアルカリ性溶液を集めて鹽酸にて酸性となし生ぜる油層をエーテルにこりて乾燥す。エーテル残滓は油状の物質にて往々アツェライン酸様の結晶を混ず。得量7.5g, ジエステルの回収2gなり。本法は多く試みざれども水を加ふる際に局部的に鹼化を惹起し往々にしてアツェライン酸のナトリウム鹽を團塊に固結せしめ従て得たる酸性物質は大部分アツェライン酸に過ぎざるこゝあり。

(3)加壓半エステル化法 1モルのジカルボン酸を2.5モルの無水酒精と共に閉管中6時間150°に加熱する方法にしてピメリン酸及アツェライン酸に就きて行へる結果を表記せば下の如し。

	ジカルボン酸(g)	無水酒精(g)	温度	時間	ジエステル(g)	モノエステル(g)	回収ジカルボン酸(g)
1.	10(ピメリン酸)	8.6	110-140°	10	5	4.5	2
2.	10 (,)	7.1	150°	6	6	4.5	1
3.	10(アツェライン酸)	7	110-140°	8	4	5.5	2
4.	15 (,)	9	150-170°	5	10	7.5	1

(4)加壓半鹼化法 1モルのジカルボン酸ジエチルエステルを2.5モルの水と共に閉管中によく振盪し乳状となし直に爐内にて150°に6時間加熱する方法なり。アツェライン酸ジエチルエステルにつきて行へる成績を表示せば下の如し。

	アツェライン酸 ジエステル(g)	水(cc)	温度	時間	アツェライ ン酸(g)	モノエス テル(g)	回収ジエス テル(g)
1.	32	5	150-160°	6	2	15	10

2.	36	7.5	135-140°	8	6	15.5	13
3.	45	9	120-130°	8	2	14	30
4.	70	14	135-140°	7	9	32	27
5.	18	3.8	140-150°	7	1.5	8	6

以上(3)(4)の新法は反應緩和にて得量は50%を超へざるも樹脂狀物質の生成無くモノエステル以外の回收物質は精製の要なく直に(3)(4)法の原料となすことを得

ピメリン酸モノエチルエステルは沸點 166°(5mm), 155°(2mm) の液體なり。

アツェライン酸モノエチルエステルは沸點 169-170° (2mm), 178° (4mm), 193°(9mm) にして冬期は固結し其融點 26-27° を示す白色臘様の物質となる。

滴定 フェノールフタレインを標示薬として沸點 178° (4mm) の物質 0.4118g を $N/10$ ナトロソ鹼液にて中和せるに其 19.11cc を要せり。即ちモノカルボン酸としての分子量 215.4 を得。 $C_{27}H_{48}OOC \cdot (CH_2)_7 \cdot COOH$ としての理論数は 216.2 なり。

6. アツェライン酸モノエチルエステルクロリドの製造

アツェライン酸モノエチルエステル 12g をチオニールクロリド 15g と共に水浴上に加温し反應完結せば減壓にて鹽酸、亞硫酸並に過剰のチオニールクロリドを蒸散せしむ。残滓を減壓蒸溜に附するに多少の脂化物を残して大部分 160°(16mm) 又は 176°(50mm) に溜出す。得量 12g なり。

7. アツェライン酸モノエチルエステルのクロ

リドに亞鉛プロピールヨーヂッドの作用

α -ブチロイルカプリール酸の合成

n-プロピールヨーヂッド(9.8g)と亞鉛銅混合末(8.1g)とを醋酸エステル(1.9g)を混ぜるトルオール(3.8g)中に加へ少許のヨードを反應促進劑として投じ油浴中に 100° に加熱すること約 1 時間にして最初の如き沸騰靜まり終に浴温を 110° ならしむ。此處に得たる亞鉛プロピールヨーヂッドを氷冷しつつアツェライン酸モノエチルエステルクロリド(12g)のトルオール溶液を滴下す。反應大に甚し

からず僅に内容の褐變を認むるのみ。反應終らば之に冷却しつゝ氷水に數滴の硫酸を加へたる稀硫酸を注加して含亞鉛化合物を分解しトルオール溶液をアムモニア水重曹溶液にて洗滌し燒芒硝にて乾燥す。後トルオールを減壓にて溜去し殘滓の油狀物質を減壓にて蒸溜せるに 148-9°(4mm)又は 152-3°(5mm)の溜分 6g あり。但し最後に沸點さして上昇せずして溜去し來るものは針狀の結晶を析出す。蓋しデケトンか。よりて最初より反應成績體を酒精製カリにて鹼化し之に水を加へ冷却するに少からざる結晶析出し來る。是鹼化を拒めるデケトンなるべく之を吸引濾過し濾液をこりて醋酸々性とせば葉狀結晶を析出す。粗晶は 52° 附近にて軟化し暫らく軟化狀態にて 100° 附近に到り全く熔融す。即ちアツェライン酸の夾雜を疑はるるを以てエーテルにて處理し可溶部分を石油エーテルより再結晶せるに融點 56° を示す(アツェライン酸はエーテルに難溶なり)。本品は多少水に可溶性なるを以て水より本品を析出せしめたる時は其母液は食鹽を飽和して再三エーテルにて振出するを要す。

	アツェライン酸モノエ チールエステル(g)	プロピールヨ ーデッド(g)	ω-ブチロイル カプリール酸(g)	デケトン(g)
1.	20	21	9	少許
2.	21.5	20	10.5	”
3.	20	21	9	1
4.	30	23	5	1
5.	30	23	5	1.5
6.	15	11.5	9	1
7.	23	21	10	0.5
物質	0.0850g	CO ₂ 0.2110g	H ₂ O 0.0838g	C% 66.93 H% 10.90
理論數	C ₁₂ H ₂₂ O ₃ (214.2)		67.24	10.35

滴定 フェノールフタレインを標示藥として N/10 ナトロソ鹼液にて中和せるに物質 0.4060g は 18.83cc を要せり。即ちモノカルボン酸としての分子量 215.4 を得。

Blaise はアルキールブロミッドを使用すべからずとせるも (Bull. Soc. Chim. de France (4) 9, I-XXVI), 予のプロピールブロミッドにて施行せるに得量不良なりしも生成せる物質は豫期の如きケトン酸

なること疑なかりき。本物質より常法に依りセミカルバツォーンを製し無水酒精より再結晶せるに融點 131° の白色粉末狀の結晶を得たり。

物質 0.0924g N 13.1cc(26° , 761mm) 實驗數 N% 15.67
理論數 $C_{13}H_{25}O_3N_3$ (271.3) 15.49

滴定 フェノールフタレインを標示藥として N/10 ナトロン鹼液にて中和せるに物質 0.3764g は 13.85cc を要せり。即ちモノカルボン酸としての分子量 271.65 を得。

又傍成せる中性物質は稀酒精より再結晶せるに融點 71° の六角板狀晶となる。分析の結果は次の如くヂケトン $C_{15}H_{28}O_2$ に該當す。即ち ω, ω' -ヂブチロイルヘプタン $C_3H_7 \cdot CO \cdot (CH_2)_7 \cdot CO \cdot C_3H_7$ なり。

物質 0.082 g CO_2 0.2256g H_2O 0.0814g C% 74.87 H% 11.08
理論數 $C_{15}H_{28}O_2$ 74.94 11.75

本品より常法に依り製せるヂセミカルバツォーンは稀酒精より再結晶せるに融點 166° を示せり。

物質 0.0800g N 17.1cc(28.5° , 760mm) 實驗數 N% 23.34
理論數 $C_{17}H_{34}O_2N_6$ 23.72

ネルソン氏のヘノボヂウム油中 アスカリドール定量法に就て

T. Kariyone u. Y. Kimura: Über Ascaridolbestimmung nach Nelson.

藥學士 刈 米 達 夫
木 村 雄 四 郎

ヘノボヂウム油中アスカリドールの定量には從來分溜法 (Bericht von Schimmel Co. April, 1908) によるの他無かりしも其蒸溜は必ず減壓の下に行ふを必要とし然も往々アスカリドールの急激なる分解により爆發の危険あり且試料を多量に要するの缺點ありて實際上の不便尠なからず。

近年ネルソン氏 (E. K. Nelson: J. Am. Pharm. Assoc. **11**, 836, 1921) はアスカリドールがテルペン等に比し著しく稀醋酸に溶解する性