Koyto ausgeführt. Darnach haben von den 27 Pyrazolonderivaten, die Verfasser synthetisiert hat, die folgenden eine stark antipyretische Wirkung:

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-sec. butyl-5-pyrazolon,

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-allyl-5-pyrazolon und

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isoamyl-5-pyrazolon.

Die folgenden Verbindungen haben eine stark analgetische Wirkung:

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-n-butyl-5-pyrazolon,

1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-4-isobutyl-5-pyrazolon,

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-sec. butyl-5-pyrazolon,

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isoamyl-5-pyrazolon und

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-allyl-5-pyrazolon.

Beim 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-sec. butyl-5-pyrazolon ist die Toxizität am schwächsten, die analgetische Wirkung am stärksten und die antipyretische Wirkung am vorzüglichsten.

Untersuchungen über Sterine, XII. Mitteil.:

Über die Synthese der Glykoside der

3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-derivaten.

von

Satoru KUWADA und Masanobu YAGO

[Aus dem Wissenschaftlichen Laboratorium der Firma Takeda-chôbei, Osaka.]

(Eingegangen am 4. November 1937.)

Die Verfasser beschäftigten sich mit den Synthesen der Glykoside der 3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-derivaten, um einige neue Beispiele der Glykoside von Sterinreihe hinzuzufügen.

Der Cholensäuremethylester wurde im Äther mit Acetobromglukose und Silberoxyd, das aus Silbernitrat und Natriumamid dargestellt worden ist, 8 stundenlang bei Zimmertemperatur geschüttelt und über Nacht Stehengelassen. Löst man den Rückstand des Äther-Filtrats in Alkohol und versetzt mit einer Digitonin-Alkohollösung

so tritt die Abscheidung von Digitonid des unveränderten Cholensäuremethylesters ein. Das vom letzteren befreite, alkoholische Filtrat wird abgedampft und das ausgeschiedene aus Methanol umgelöst. Die so erhaltene Substanz bildet schöne Nadeln vom Schmp. 139° (korr.) und vom $[\alpha]_D^{30} : -30$. Sie reduziert die Fehlingsche Lösung nicht, wohl aber nach Hydrolysieren durch Mineralsäure. Die Analysen-Zahlen dieses Acetyl-Glykosids entsprechen der Formel $C_{39}H_{58}O_{12}$. Wird das durch Verseifen mit alkoholischer Kalilauge erhaltene Cholensäure-Glykosid aus konz. absoluten Alkohol durch Äther gefällt, so bildet es weisses Pulver vom Zp. 254° (korr.).

Behandelt man Acetylcholensäure mit Thionylchlorid, so erhält man Säurechlorid vom Schmp. 154° (unkorr.). Das rohe Chlorid wurde durch Einwirkung von Diäthylamin zum 3-Acetoxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-diäthylamid vom Schmp. $110-112^{\circ}$ (korr.) umgewandelt, welches durch Verseifen dieser Acetoxydiäthylamid-Verbindung 3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-diäthylamid vom Schmp. $170-171^{\circ}$ (korr.) liefert. Beim Aufarbeiten wie oben erhielten die Verfasser daraus das Tetraacetyl-3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-diäthylamid-Glykosid sowie dessen entacetyliertes Produkt. Das letztere $C_{34}H_{57}O_7N$ bildet ein amorphes Pulver, das bei 237° (korr.) unter Zersetzung schmilzt.

Alle oben beschriebene Glykoside der Cholensäure-derivaten lösen sich nicht in Wasser, sodass sie fast keine biologische Bedeutung haben. (Autoref.)

Eine Modifikation der Bangerschen Molekulargewichtsbestimmung.

von

Sitiro AKIYA

[Aus dem Laboratorium der Pharmazeut. Fachschule-
Frauen Abteilung zu Ueno (Tokio).]

(Eingegangen am 4. November 1937.)

Bei der Molekulargewichtsbestimmung nach der Bangerschen Methode¹⁾ klagen

¹⁾ Barger, G.: B. 37, 1754 (1904) u. Soc. 85, 286 (1904).

ステリン類の研究 (第 XII 報)

3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure 誘導體の配糖質合成について

桑 田 智

矢 後 政 信

(株式会社武田長兵衛商店研究部)

(昭和 12 年 11 月 4 日受理)

S. Kuwada und M. Yago: Untersuchungen über Sterine. XII. Mitteil.

Über die Synthese der Glykoside der 3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-Derivaten.

Dibromcholesterinacetat を CrO_3 で酸化し, 酸化成績體を Entbromieren した後, 之を Äther に溶し, 稀 Kalilauge と共に振盪すれば, Äther と Kalilauge との 2 液層間に石鹼様の不溶物が集積する. これを濾取し, 酸を遊離させて精製すれば, 文獻記載の 3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure に一致することは, 著者のステリン研究第 II 報に (本誌; 648, 75 [1935]) 既に誌して置いた. 其後著者等は本品を少々多量に入手する機会を得, 本品の Methylester, Acetat, Diäthylamin 誘導體を作り, 更に進んでそれらを Aglykon とする Glykosid の合成を試みたのである.

Sterin 體を Aglykon とする配糖體の合成は可成古くから試みられたやうであるが, 文獻となつて居るものは極めて尠い. A. H. Salway (Soc. 103, 1022 [1913]) は, 天然の Phytosterin-glykosid と比較するため Sitosterin, Cholesterin の *d*-Glykosid を合成した. Mac Corquodale, Steenbock 及び Adkins (Am. Soc. 52, 2512 [1930]) は, Ergosterin 及び Cholesterin 誘導體の Glykosid を合成し, 殊に Ergosterin の Glykosid を紫外線で照射すれば antirachitisch の物質が得られると報告した. O. Gisvold (J. Amer. Pharm. Ass. 23, 402 [1934]) は Mac Corquodale 氏等の方法に幾分の改良を加へて Ergosterin, Stigmasterin, Phytosterin, Cholesterin, 等の Glykosid を合成し, Lettré 及び Hagedorn (H. 242, 210 [1936]) も Ergosterin, Cholesterin, 3,5-Dioxy-6-acetoxy-cholestan, cholestantriol 等の Glykosid を合成した. Lettré 氏等の知見中興味ある點は, Ergosteryl-glykosid は Mac Corquodale 氏等が報告したやうに, 紫外線照射によつて antirachitisch の作用を現さぬこと, Cholestantriol-3-monoglykosid は幾分水に溶け, 水溶液は著明に泡起するが, Glykosid が水に可溶であるためには Polyglykosid

の形のものか、或は hydrophil の Gruppe を結合させる必要のあることを論じたところにある。其後、E. Dane 及び Th. Brady (H. 244, 241 [1936]) は Desoxycholsäure 及びその Methylester の Glykosid を合成し、Cholsäure 及び Trioxycholsäure の配糖體を合成する豫定であると言つて居る。

著者等は Cholensäure 或はその誘導體の *d*-Glykosid を合成して、上記文獻に一新例を追加すると共に Cholensäure の用途を拓かうと試みた。Cholensäure そのものは Aether に極めて難溶なため、先づその Methylester を採り、absolut Aether に溶し、Acetobromglukose 及硝酸銀と Natriumamid とから造つた酸化銀と共に 8 時間室温で振盪、更に一夜放置した。Aether の蒸溜殘渣を局方 Alkohol に溶し、Digitonin-Alkohol 溶液を加へて結合に参加しなかつた Cholensäuremethylester を除き、Fp. 139° (korr.) の Acetyl-glykosid を得た。本品は Hexan, Petroläther 等を除く多くの有機溶媒に易溶で、Methanol から美しい針狀晶となつて現れ、そのままでは Fehling 氏液を還元しないが、鹽酸で加水分解すると著明な還元性を示す。 $[\alpha]_D^{30} : -30^\circ$ で、元の Cholensäuremethylester の $[\alpha]_D^{30} : -34.9^\circ$ に比較して殆んど差異が認められない。分析の結果は Cholensäuremethylester の Acetyl-glykosid としての $C_{39}H_{58}O_{12}$ に極めてよく一致する。本品の鹼化體即ち Cholensäure-*d*-glykosid は種々なる溶媒で之を結晶に導かうとしたが遂に成功しなかつた。濃厚な Alkohol 溶液に absolut Aether を注加し、白色の粉末として沈降させた物質は Zp. 254° (korr.) を示した。

Acetylcholensäure を Thionylchlorid で處理すれば、Fp. 154° (unkorr.) の Acetylcholensäurechlorid が生成する。しかしこの物質は分解し易く、且つ次の反應を行ふに當り精製しなくてはならぬ必要も無いので、之に直ちに Diäthylamin を作用させて 3-Acetoxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-diäthylamid, Fp. 110-112° (korr.) なる鱗片狀の結晶を得た。本品を鹼化すれば、3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-diäthylamid, Fp. 170-171° (korr.) の鱗片狀結晶となる。Cholensäuremethylester の Glykosid を作つたと同様の方法で、この 3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-diäthylamid に Acetobromglukose を作用させ、Alkohol 中 Digitonin で未反應の Oxy-amid を除去し、Glykosid の Acetat を Aether で抽出した。Aether の蒸溜殘渣を結晶に導かうと種々の溶媒を以て再結晶を試みたが遂にその目的を達し得なかつた。よつて直ちに之を 3% の methylalkohol 性 Kalilauge で鹼化し、3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-diäthylamid-*d*-Glykosid を得たが、本品も亦結晶に導き得ず、濃厚な Alkohol から Aether の注加によつて沈澱させ、Zp. 237° (korr.) の白色粉末とした。本品はそのままでは Fehling 氏液を還元しないが、鹽酸と共に加熱すれば著明な還元性を示す。分析の結果は $C_{34}H_{57}O_7N$ に一致する。本品は期待に反し、水或は弱い酸性の水に不溶、Alkohol 類には易溶である。

植物から得られる強心性配糖體の多くがその Aglykon に Sterin 核を有して居ることが知られた今日, 種々なる Sterin 體の配糖體を合成してその性狀を検することは, 昔日に於ける合成の目的とは自ら異なるものがあらう. 殊に強心性配糖體の Aglykon 中その側鎖に含まれる Lacton 環の意義については將來最も多くの興味が掛けられるものと想像して居るが, 著者等の茲に得た配糖體が若し水に可溶性であり, 生理學的試験の標品たり得るものであつたならば, これらの點にも觸れた論議が企てられたかも知れない. 不幸にして著者等の合成品は水に殆んど不溶性であるため, その方面の研究を省き, 唯新化合體を得たことだけを報告するに留める.

實 験 の 部

3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure Dibrom-cholesterin-acetat を氷醋酸中 CrO_3 で酸化し, 酸化體を氷醋酸中亜鉛末で處理して Brom を除去し, 再び之を Aether に溶し, 2 N の Natronlauge と共に振盪し, Aether と Natronlauge との液層間に集つた鹽を集めて永く放置し, Natronlauge を傾瀉し, 更に遠心沈澱器にかけて不溶の鹽のみを集める. この鹽を鹽酸に懸垂し Aether と共に振盪, Aether を水洗後再び Natronlauge と共に振盪し Na-鹽を集める. この方法の場合によつては數回反覆し, 最後に遊離酸の Aether 溶液を水洗, 乾燥し, その蒸溜殘渣を Aceton で處理する. Aceton 難溶の砂狀結晶を吸引濾過し, Chloroform-Methanol から再結晶すれば, Fp. $237-239^\circ$ (korr.), 純白厚質の板狀晶が得られる.

分析 物質 3.680 mg CO_2 : 10.370 mg H_2O : 3.460 mg C% 76.85 H% 10.52 $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (374.3) として C% 76.94 H% 10.23

3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-methylester 2g の 3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure を 50 cc の Methanol と 8 滴の濃硫酸と共に水浴上に 1 時間加熱し, 冷後之を水中に投じ, 生成する沈澱を濾取, Aether にとり, 水, Alkalilauge で洗滌, 乾燥後 Aether を溜去する. この殘渣を Aceton 或は Methanol から再結晶させれば, 前者からは針狀に, 後者からは板狀に晶出する. いづれも Fp. $146-147^\circ$ (korr.). 收量: 1.7 g.

分析 物質 4.040 mg CO_2 : 11.410 mg H_2O : 3.670 mg C% 77.03 H% 10.16 $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_3$ (388.32) として C% 77.26 H% 10.38

旋光度 1 dm 管, 0.1031% の absolut Alkohol 溶液. $\alpha_D^{20}:-0.36^\circ$ $\therefore [\alpha]_D^{20}:-34.9^\circ$

Pentaacetylglukose. 10 g の乾燥葡萄糖末を 5 g の Natriumacetat, 50 g の無水醋酸と共に 2.5 時間水浴上に加温し, 温時水水中に投入, 析出した固形體を濾取して Aether に溶し, 水洗, 乾燥後 Aether を溜去する. その殘渣を Alkohol から再結晶すれば, Fp. 132° (korr.) の白色針狀結晶を得る. 得量約 15 g.

Acetobromglukose. 乾燥, 細粉とした上記 Ptaacetylglukose 10 g を氷冷しながら, 之に 40% Bromwasserstoff-氷醋酸溶液 20 g を和し, 時々振盪しつつ 2 時間室温に放置後, Chloroform 50 cc を加へて振盪し, 150 cc の氷水中に攪拌しながら傾瀉する. 次で之を分液漏斗に移し, Chloroform 層を分取し, 氷水で洗滌後 Chlorcalcium で乾燥し, 減壓下 50° 以下で濃縮, Petrolaether を加へて攪拌すれば針狀の結晶が析出する. この結晶を濾取し, Aether-Petrolaether の混液に溶し, 脱色, 濃縮して結晶を析出させる. Fp. $89-90^\circ$ (korr.), 光澤ある白色の針狀結晶約 7 g が得られた.

酸化銀 10 g の硝酸銀を蒸留水で 10% に溶し, 温時之に Natriumamid の 2.3% 温水溶液を盛な振盪下に注加し, 生成した沈澱を熱湯で 5 回洗滌, 更に absolut Alkohol で洗ひ, 吸引濾過し, 空中で乾かした後無水磷酸の乾燥器中減壓下に乾燥した. 次の反應には總て本品の新製品 48 時間以内のものを使用した.

3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-methylester-tetraacetyl-glykosid-(3). よく乾燥した 3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-methylester 1 g, Acetobromglukose 1.5 g と酸化銀 1.5 g とを absolut Aether 約 100 cc と共に 8 時間振盪し、一夜放置した。Aether を濾取、水洗し、その蒸發殘渣を局方 Alkohol に溶し、1% の Digitonin-Alkohol 溶液を加へ、Digitonid がより以上生成しなくなつたとき、Alkohol 溶液を濾取し、減壓下に濃縮し、殘渣を Aether で抽出する。Aether 溶液を水洗、乾燥後蒸溜し、殘留した油状の物質を Methanol から反覆再結晶させると綿絲様の純白な針狀結晶が得られる。Fp. 139° (korr.)。本品は多くの有機溶媒に易溶、Hexan, Petroläther には難溶、Methanol には熱時易溶であるが冷時稍々難溶である。本品はそのままでは Fehling-氏液を還元しないが、鹽酸と共に煮沸すれば著明な還元力を現す。得量 0.2 g.

分析 (70°, 減壓下に 4 時間乾燥した) 物質 4.410 mg CO_2 : 10.490 mg H_2O : 3.150 mg C% 64.87 H% 7.99 $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_{12}$ (718.46) として C% 65.14 H% 8.14

旋光度 1 dm 管, 1% の absolut Alkohol 溶液について觀測。

$$\alpha_D^{30}:-0.30^\circ \therefore [\alpha]_D^{30}:-30^\circ$$

3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-d-glykosid-(3). 上記の酯化配糖體を methylalkoholische Kalilauge で鹼化し、稍々多量の水を加へると白濁する。これを Essigester と共に振盪し、Ester を洗滌、乾燥、蒸溜し、殘渣を種々なる溶媒で結晶させやうとしたが成功しないので、濃厚な Alkohol 溶液に absolut Aether を加へ、白色の粉末として沈降させた。Zp. 254° (korr.)。

3-Acetoxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure. 3-oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure 10 g を無水醋酸と Pyridin との等量混液 100 cc と共に Asbest 上に 5 分間軽く沸騰させ、室温に 2 時間放置後冷稀硫酸中に投じ、析出した沈澱を濾取、Aether に溶し、水洗、乾燥後、その蒸溜殘渣を Chloroform-Methanol の混液から反覆再結晶し、Fp. 190° (korr.) の光輝ある鱗片狀晶を得た。Aether, Chloroform に易溶、Aceton, Methanol には稍々難溶。得量 8 g.

分析 物質 3.375 mg CO_2 : 9.280 mg H_2O : 2.890 mg C% 74.99 H% 9.58 $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4$ (416.32) として C% 74.94 H% 9.68

3-Acetoxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäurechlorid. よく乾燥した 3-Acetoxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure 5 g を Acetylkalben に容れ、25 g の Thionylchlorid を和し、防濕して室温に放置すれば、物質は發泡しつつ反應する。物質が悉く溶消するに至り、常温で減壓下に過剰の Thionylchlorid を溜去すれば、Säurechlorid は針狀となつて器壁に現れる。この結晶を Petroläther から再結晶すれば Fp. 154° (unkorr.)、厚質板狀の結晶となり、焰色反應によつて Halogen の存在を示し、明に元の酸とは異なる。然し、再結晶を反覆して居ると空中濕氣のため Chlorid の分解を招く虞がある。次の反應を行ふには再結晶の必要を認めない。

3-Acetoxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-diäthylamid. 5 g の 3-Acetoxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure から得た上記の粗製 Säurechlorid に Diäthylamin 12 g を加へると發熱して反應し、Diäthylamin の鹽酸鹽を析出する。過剰の Diäthylamin を蒸散させ、殘渣を Aether にとり、水、稀鹽酸で洗ひ、更に稀 Alkalilauge で洗ひ未反應の Säurechlorid を除去する。Aether の蒸溜殘渣を Hexan から反覆再結晶すれば、Fp. 110-102° (korr.) の鱗片狀結晶を得る。本品は多くの有機溶媒に溶解するが、Hexan, Petroläther 等には冷時難溶である。3-Acetoxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure からの得量 5.2 g

分析 物質 4.045 mg CO_2 : 11.350 mg H_2O : 3.695 mg C% 76.53 H% 10.22 物質 4.050 mg N_2 -Volum: 0.127 cc (765 mm, 24.5°) N% 3.62 $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{N}$ (471.37) として C% 76.37 H% 10.47 N% 2.97

3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-diäthylamid. 3-Acetoxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-diäthylamid 5.2 g を約 1% の methylalkoholische Kalilauge 250 cc と共に水浴上で 1 時間加熱し鹼化する。冷後之を水中に投じ、鹽酸々性にし且つ鹽析し、析出する沈澱を Aether にとり、その蒸溜殘渣を Aceton-Hexan から再結晶すれば、Fp. 170-171° (korr.) の光澤ある鱗片狀の結晶となる。Hexan, Petroläther には依然として難溶。收量 4 g.

分析 物質 3.588 mg CO₂: 10.330 mg H₂O: 3.510 mg C% 78.52 H% 10.94 物質 4.670 mg N₂-
Volum: 0.142 cc (754 mm, 23°) N% 3.48 C₂₈H₄₇O₂N(429.38) として C% 78.25 H% 11.04 N% 3.26

3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-diäthylamid-glykosid-(3). よく乾燥した 3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-di-
äthylamid 1 g, Acetobromglukose 1.5 g 及び酸化銀 1.5 g を absolut Aether 約 300 cc と共に 8 時間振盪,
更に一夜放置後 Aether 溶液を濾取し, その蒸發殘渣を局方 Alkohol に溶し, 1% の Digitonin-Alkohol
溶液を加へ Digitonid を生成を見ないやうにする. Digitonid を濾別し, 濾液を減壓下に濃縮, 殘渣を Ae-
ther で抽出し, 水洗, 乾燥後, Aether を溜去すれば油狀の殘渣を生ずる. 本品は Hexan, Petroläther に
は難溶であるが, 他の多くの有機溶媒には易溶, 結晶狀に析出させることは不可能であつた.

そこで上記油狀體を 3% の methylalkoholische Kalilauge 20 cc と共に一夜室温に放置し, 水中に注加
し, Essigäther に振取し, 水洗, 乾燥後減壓下に Essigester を溜去し, 殘渣を種々なる溶媒で結晶させや
うとしたが, この企も亦不成功に終つた. よつて之を absolut Alkohol の濃厚溶液となし, 之に乾燥 Aether
を加へ, 生成した白色の沈澱を濾取, 乾燥した. Zp. 237° (korr.), 但し 170° 附近で少々褐變し始める.
收量 0.08 g. 本品はそのままでは Fehling 氏液を還元しないが, 鹽酸と共に煮沸すれば明かな還元性を示
す. Alkohol 類には極めて易溶であるが, Aether, Petroläther 等には難溶, 水には殆んど不溶, 弱酸性の
水にも殆んど溶解した狀を認めない.

分析 物質 4.060 mg CO₂: 10.210 mg H₂O: 3.605 mg C% 68.58 H% 9.93 物質 3.665 mg N₂-
Volum: 0.088 cc (763 mm, 30.5°) N% 2.71 C₃₄H₅₇O₇N(591.46) として C% 68.98 H% 9.71 N% 2.37

本實驗中の微量分析は笠原, 今井兩氏の努力による. 謹んで謝意を表す.

(昭和 12 年 9 月上旬稿)

Barger 氏分子量測定法の一改良法

秋 谷 七 郎

(東京藥學專門學校女子部)

(昭和 12 年 11 月 4 日受理)

S. Akiya: Eine Modifikation der Bargerschen Molekulargewichtsbestimmung.

著者は砂糖化學研究途上 Polysaccharide の分子量の測定に屢々遭遇し沸點上昇融點降下法
等種々周知の方法を用ひたが所期の結果を得ぬ. 更に滲透壓及ラウールの法則等を原理とした
Barger 法¹⁾ 及 Rast の變法²⁾ を行つたが餘りに技術を要し未練習の儘行ふ事が出來ぬので此
等 Barger 法に改良を加へて一新方法を案出した. 該法は二三の點に留意することに依つて容
易に且つ正確な結果を得ることを數多の實驗で確認したので茲に報告する.

溶液に於て溶質の分子量と其の濃度との間に次式の關係がある.