123°,¹⁾ welcher sich mit Eisenchlorid rotviolett färbt. Hieraus folgt, daß dem Hydrangenol-Glykosid die Konstitution (I) zukommt.

Einwirkung von Säureton auf Sterine. (II. Mitteilung)

Bildung von Necholesten aus Cholestanol.

von

Kenzo HATTORI und Tikataro KAWASAKI

[Aus dem hygienisch-chemischen Laboratorium der pharmaceutischen

Abteilung der Kaiserl. Universität Tokyo]

(Eingegangen am 29. April 1937)

Erhitzt man die Benzollösung von Cholesterin mit Säureton zum Kochen, so entsteht Dicholesteryl-äther¹⁾; behandelt man jedoch die benzolische Lösung von Cholestanol in gleicher Weise mit Säureton, so bildet sich kein Dicholestyl-äther. Hierbei geht Cholestanol in ein Öl über, das keine Fällung mit Digitonin gibt. Da den Verfassern gelungen ist, aus diesem Öle zwei Kohlenwasserstoffe zu isolieren, so möchten sie darüber berichten.

Eine Lösung von 5 g Cholestanol in 500 ccm Benzol wird nach Zusatz von 50 g aktiviertem Säureton von Nippon Kassei Hakudo Kaisya und unter Einleiten trockner Luft zum Kochen erhitzt. Ab und zu entnimmt man eine Probe der Lösung, um sie zu prüfen, ob sie mit Digitonin eine Fällung gibt und man setzt das Kochen solange fort, bis diese Reaktion negativ geworden ist. Darauf wird die Lösung abfiltriert und der Säureton wird mit heissem Benzol sorgfältig ausgewaschen. Die vereinigte Benzollösung wird zur Trockne verdampft, wobei ein farbloses Öl hinterbleibt. Destil-

¹⁾ Hattori u. Kawasaki: dieses Journal 57, 38 (1937).

liert man dasselbe bei vermindertem Drucke, so geht bei 180–184°/0,3 mm ein Öl (etwa 4 g) über und der Rückstand von etwa 1 g kristallisiert sich sofort.

Durch Umkristallisieren des Rückstands aus Aceton erhält man Büschel von Prismen. Bei 113° schmilzt die Substanz, wobei sie undurchsichtig (flüssiger Kristall) wird und ein prachtvolle Fluoreszenz gibt, dann bei 126° wird sie vollständig durchsichtig. Diese Substanz ist ein Kohlenwasserstoff, über dessen Konstitution später berichtet werden wird.

Kühlt man die Äther-Aceton-Lösung von Destillat stark ab, so bekommt man Nadeln vom Fp. 73–75°. Die Analysenzahlen stimmen auf $C_{27}H_{46}$; $[\alpha]_D^{24} = +63,9^\circ$.

Subst.	2.708 mg	CO ₂	8.681 mg	H ₂ O	3,066 mg	C	87,43%	H	12,67%
				Ber.	als $C_{27}H_{46}$	C	87,43%	H	12,51%

Durch Bromierung erhält man das Dibromid $C_{27}H_{46}Br_2$. Fp. 122°. Tafeln. $[\alpha]_D^{16} = +81,1^\circ$.

Durch katalytische Reduktion entsteht Cholestan. (Fp. 80°).

Da diese Substanz mit dem von Mauthner²⁾ aus Chlorcholestan erhaltenen Neocholesten (Fp. 69°; $[\alpha]_D = 64,1^\circ$. Dibromid Fp. 125°; $[\alpha]_D = 75,3^\circ$) sehr ähnlich ist, haben auch Verfasser Neocholesten (Fp. 74–76°; Dibromid Fp. 120°) aus Chlorcholestan hergestellt und die beiden Substanzen verglichen. Bei eingehendem Vergleich der Schmelzpunkte etc. stellte es sich heraus, dass der aus Cholestanol erhaltene Kohlenwasserstoff mit Neocholesten vollständig übereinstimmt. Berücksichtigt man jedoch seine Bildungsweise, so muss seine Konstitution entweder Δ^2 -Cholesten (I) oder Δ^3 -Cholesten (II) sein:

Später werden Verfasser berichten, welche Entscheidung sie darin getroffen haben.* Neocholesten-dibromid zersetzt sich nicht, wenn man es auch über seinen Schmelz-

²⁾ M. 30, 643 (1909).

* In der Hauptversammlung der Japanischen Pharmaceutischen Gesellschaft (im April 1937) haben Verfasser mitgeteilt, dass Neocholesten Δ^2 -Cholesten ist.

punkt erhitzt; erhitzt man es jedoch über 175° , so lagert es sich in das Dibromid (Nadeln vom Fp. $143-144^{\circ}$; $[\alpha]_D^{16} = -52,6^{\circ}$) um. Daher wurde das erstere α -Dibromid das letzere β -Dibromid genannt und unterschieden. Da kocht man α - oder β -Dibromid mit $\text{Zn} + \text{CH}_3\text{COOH}$, so werden sie gleich zu Necholesten reduziert. Aber durch Erhitzen mit 2 n-KOH im Einschmelzrohr oder durch Behandeln mit Natriumacetat in Eisessig ändern sie sich nicht.

Ferner haben Verfasser Toluol bzw. Hexan als Lösungsmittel genommen und durch gleiche Einwirkung von Säureton auf Cholestanol Necholesten isoliert.

ステリン類に對する酸性白土の作用 (第二報) Cholesterol より Necholesten の生成

服 部 健 三

川 崎 近 太 郎

(昭和 12 年 5 月 6 日受理)

(東京帝大藥學科衛生化學教室)

著者等は第一報に於て酸性白土の作用により Cholesterol より Dicholesteryl-äther を生ずる事を報告せり。今回同様の條件の下に Cholesterol に酸性白土を作用せしめたるに對應する Dicholestyl-äther を生成せずして二種の炭化水素を得たり。即 Cholesterol ベンゾール溶液に酸性白土(活性白土)を加へ乾燥空氣を通じつつ煮沸加熱する時は Cholesterol は次第に油狀物質に變化し遂に Digitonin にて全く沈澱せざる物質に變化す。この際 Cholesterol の場合と反對に白土は毫も著色せず。Digitonin による沈澱性が全く消失するに至り白土を濾別し、白土は熱ベンゾールにて數回洗滌しベンゾール溶液を合し之を蒸發乾涸すれば油狀物質を殘留す。之をアルコールより再結晶するに少量の結晶 (Fp. 116°) 析出するも油狀物質と分離し難し。依つて蒸發殘渣を減壓にて蒸溜せるに Kp 0.3 mm 180-4° の油狀物質溜出し、蒸溜殘渣は直に結晶化せり。

上の溜液はエーテル、アセトン混液に溶解せしめ氷室に永く放置するか、固形炭酸にて強く冷却すれば結晶析出す。之を更にエーテル、アセトンより再結晶すれば長針狀の結晶析出し Fp. 71-4° を示す。本物質は分析値 $C_{27}H_{46}$ に一致し即 Cholesten の Isomer なり。Benzopersäure による滴定の結果は二重結合一個の存在を示す。

本物質をブロム化すれば Fp. 122° 板狀晶の Dibromid $C_{27}H_{46}Br_2$ を生じ母液より Fp. 143-4° の針狀晶の Dibromid $C_{27}H_{46}Br_2$ を生ず。Fp. 122° の Dibromid は融點以上に加熱するも分解せず 175° 以上に熱すれば Fp. 143-4° の針狀晶に轉移す。Fp. 122° の物質を α -Dibromid, Fp. 143-4° の物質を β -Dibromid と呼ばんとす。蓋し α -Dibromid 及 β -Dibromid を夫々氷醋酸溶液にて亞鉛末と煮沸し脱ブロムを行へば再び原炭化水素を收得したるを以て兩 Dibromid は互に立體異性體たる事明かなればなり。

次に接觸還元を行へば水素 1 モルを吸収して Fp. 80° の飽和炭化水素 $C_{27}H_{48}$ を生ず。本物質は Cholestan (Fp. 80.5°) と混融するも毫も融點降下を見ず、旋光度も亦 Cholestan と略一致す。且夫々 Sitostan と混融するに融點降下を見る點よりして本還元成積體は Cholestan と同一物と思惟す。

従つて以上の結果を綜合するに酸性白土の接觸的脱水作用により Cholesterol (I) 一分子より水一分子が脱除せられて炭化水素を生じたるものにして, 其脱水に際しては Δ^2 -Cholesten (II) 或は Δ^3 -Cholesten (III) の何れかを生ずべし. 文獻を按ずるに Mauthner²⁾ は Chlorcholestan

に Chinolin を作用せしめ Necholesten なる炭化水素を得たり. Necholesten を著者等の得たる炭化水素と比較せるに極めてよく一致するを以て Mauthner の方法に従ひ Necholesten を製し更に α -Dibromid としたるに融點, 結晶形其他に於て Cholesterol より得たる對應する化合物と一致するを観察せり. 夫々混融を行ひたるも毫も融點降下を來たさず. 従つて著者等が Cholesterol より得たる炭化水素は Necholesten と全く一致するものにして其構造が Δ^2 -Cholesten, Δ^3 -Cholesten のいづれなるかは目下研究中* なるも其決定に至るまでは Mauthner の稱呼 Necholesten を採用せんとす. 著者等の得たる物質と Mauthner の物質と比較表示すれば次の如し.

	Chlorcholestan より製したる物質		Cholesterol より製したる物質
	Mauthner	著者	著者
Necholesten	69° [+64.1°]	74-6°	73-5° [+63.9°]
Necholesten- α -dibromid	125° [+75.3°]	120°	120-2° [+81.1°]
Necholesten- β -dibromid		138-9° (未精製品)	143-4° [-52.6°]

括弧内は旋光度を示す

尙 Mauthner は α -Dibromid を記載せるのみにて β -Dibromid への轉位は著者等が始めて觀察せるものなり. α -Dibromid と β -Dibromid とを混融すれば融點降下す. 著者等は少量の Necholesten を用ひブロム化せるに融點低き (100° 以下) Bromid を得たり. ブロム定量の結果は $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{Br}_2$ に一致するを以て恐らく兩 Dibromid の混合物にして, 少量なりし爲完全に兩者を分離し得ざりしによるべし.

Necholesten は Lithocholsäure より得らるる Cholsäure に相似なるを以て Wieland³⁾ が Cholsäure-dibromid より Methoxycholsäure を得たる如く Necholesten- α -dibromid にメタノール製カリを作用せしめ Cholesten-ol-methyläther に導かんと試みたり. 其結果 Dibromid は一部分分解せる他は變化なく原 Dibromid を回収せるのみなり, 更に封管にてカリ滴液と加

* 第 57 回日本藥學會總會 (本年 4 月) に於て Necholesten は Δ^2 -Cholesten なる事を報告せり.

熱せるも變化なく溫度を高むる時は β -Dibromid に轉位せり。又氷醋酸溶液に醋酸カリを加へ 6 時間沸騰せしめたるも之れ亦 β -Dibromid に轉位せるのみなりき。

即 Necholesten-dibromid 中のブロムは甚だ安定にして容易に脱離せず。又 Necholesten のエーテル溶液に乾燥 HCl ガスを通じたるも HCl は付加せざりき。之を Cholesten の場合と比較するに Cholesten-dibromid は其熔融點以上に熱すれば分解し易く, Cholesten には容易に HCl 附加す。又 (5)-Chlor-cholestan は (3)-Chlor-cholestan に比し分子内より HCl 分離し易し。此等の事實を對照すれば Necholesten の二重結合は C_2-C_3 間又は C_3-C_4 間に在るを推定し得べし。

次に Cholestanol の白土分解の際に Necholesten を溜取せる蒸溜殘渣はアセトン又はアセトン・エーテルより再結晶せるに柱狀の簇晶を生じ其融點は 113° にて半澄明に熔け同時に青、赤の螢光を放ち 126° に至り、全く澄明となる。冷時ブロムを吸収せず、分析値は C 88.14% H 11.42% にして Necholesten より C% 多き炭化水素なり。本物質に就ては目下實驗中なるを以て後報に於て述ぶべし。

最後に Hexan, 或は Toluol を溶媒として Cholestanol の白土處理を行ひて同様に Necholesten を分離せり。

本實驗に當り終始熱心に助力されたる 山村醇一君に深謝し併せて活性白土を提供せられたる日本活性白土株式會社に謝意を表す。

實 驗 の 部

Necholesten: Cholestanol 5 g を純 Benzol 500 cc に溶解せしめ酸性白土〔活性白土〔日本活性白土株式會社製品〕又はアドソルビン〕50 g を加へ乾燥空氣を通じつつ水浴上に煮沸す。時々 Benzol 溶液の一部分を採りて蒸發しアルコール溶液となして Digitonin にて沈澱するや否やを検す。酸性白土の種類により差あるも 1 時間乃至數時間、遅くとも十數時間後には Digitonin にて全く沈澱せざるに至る。Benzol 溶液を濾過し白土は熱 Benzol にて數回洗滌し濾液は合して減壓にて蒸發乾涸す。油狀殘渣を減壓にて蒸溜すれば 1 mm 以下にて $185-200^\circ$ にて油狀物質溜出す。殘渣は冷後直に結晶化するも溜液は結晶化せず。溜液を再溜するに $K_{p0.3}$ mm $180-184^\circ$ にして略々一定に溜出せり。13.5 g の Cholestanol を原料として溜液 8 g 殘渣 4 g を得たるも兩者の比は必ずしも一定せず。溜液はエーテル・アセトン溶液となし固形炭酸にて強く冷却すれば針狀結晶析出す。エーテル・アセトンより再結晶すれば Fp. $71-4^\circ$ の長針狀結晶 (Dibromid として精製後脱ブロムすれば Fp. $73-5^\circ$ となる) を得。

物質 2.708 mg CO_2 8.681 mg H_2O 3.066 mg $\therefore$ C 87.43% H 12.67% 物質 3.413 mg CO_2 10.986 mg H_2O 3.871 mg $\therefore$ C 87.79% H 12.69% ($C_{27}H_{46}$ として理論數 C 87.49% H 12.51%)

Benzopersäure による滴定 物質 0.09478 g $N_{1/10}$ $C_6H_5CO_3H$ 4.591 cc $\therefore$ Δ 數 = 0.90

旋光度 物質 0.4197 g in 10 cc $CHCl_3$ $l=1$ dm $\alpha_D = +2.68^\circ$ $\therefore$ $[\alpha]_D^{25} = +63.9^\circ$

Chlorcholestan より製せる Necholesten Fp. $74-6^\circ$ と混融; Fp. $73-4-6^\circ$

Necholesten- α -dibromid: Necholesten のエーテル溶液にブロム氷醋酸溶液を加ふ。氷室に放置後析出する板狀結晶をアセトンより再結晶す。板狀斜方結晶 Fp. $120-2^\circ$ 。

ブロム定量⁴⁾ 物質 21.173 mg $N/_{20}$ AgNO₃ 消費量 1.612 cc $\therefore$ Br. 30.42% ($C_{37}H_{46}Br_2$ として Br. 30.15%)
 旋光度 物質 0.0604 g in 5 cc CHCl₃ $l=1$ dm $\alpha_D=+0.98^\circ$ $\therefore [\alpha]_D^{16}=+81.1^\circ$
 Chlorcholestan より製せる Necholesten- α -dibromid Fp. 120° と混融; Fp. 121°

Necholesten- β -dibromid: 上述の Necholesten- α -dibromid の製造の際母液より Fp. 137° の針狀結晶析出す。又 Necholesten- α -dibromid を 175° 以上に熱すれば針狀結晶に轉位す。いづれもアセトン・エーテルより再結晶すれば Fp. 143-3° となる。

ブロム定量⁴⁾ 物質 21.588 mg $N/_{20}$ AgNO₃ 消費量 1.617 cc Br. 29.94% ($C_{27}H_{46}Br_2$ として Br. 30.15%)
 旋光度 物質 0.0304 g in 5 cc CHCl₃ $l=1$ dm $\alpha_D=-0.16^\circ$ $\therefore [\alpha]_D^{16}=-52.6^\circ$

Necholesten の接觸還元: Necholesten の氷醋・エーテル溶液に白金黒を觸媒として還元を行へり。エーテル・アセトンより再結晶せるに Fp. 80° にして結晶細小にして柱狀なれど明確ならず。

物質 3.085 mg CO₂ 9.818 mg H₂O 3.474 mg C 86.79% H 12.60% 物質 3.669 mg CO₂ 11.681 mg H₂O 4.275 mg $\therefore$ C 86.83% H 13.04% ($C_{27}H_{48}$ として理論數 C 87.01% H 12.99%)
 旋光度 物質 0.0344 g in 5 cc CHCl₃ $l=1$ dm $\alpha_D=+0.23^\circ$ $\therefore [\alpha]_D^{18}=+33.4^\circ$
 物質 1.067 mg + Cholestan [Fp. 80.5°] 1.064 mg 混融融點 80°
 物質 0.858 mg + Sitostan [Fp. 82-3°] 1.028 mg 混融融點 61° より sintern 65° にて不透明に熔け 69-71° にて全く澄明。

混融試験其他より本物質は Cholestan Fp. 80.5° $[\alpha]_D=+24^\circ-+43^\circ$ に一致するものと認む。

Hexan 又は Toluol を溶媒として Cholestanol より Necholesten の生成: Benzol 溶液の場合と全く同様に Cholestanol の Hexan 又は Toluol 溶液を酸性白土と共に煮沸するに Hexan の場合は約 30 時間を要するも Toluol の場合は極めて短時間に Digitonin 沈澱性消失す。上述の場合の如く蒸發殘渣を減壓にて蒸溜し溜液をエーテル・アセトン溶液となし強く冷却し Necholesten を析出せしむ。Benzol を溶媒とせし場合に比し得量悪し。(Toluol の場合は特に甚し) いづれもブロム化して證明せるも Toluol の場合には Dibromid の Fp. は 80° で軟化, 114° にて熔融し明瞭ならず。然れども 200° に加熱する事により Fp. 130° 以上即 β -Dibromid に變化する事及脱ブロム化により針狀結晶 Fp. 74° の Necholesten に還元される事より考へて本物質は α -及 β -の Dibromid の混合物と認む。如何となれば純 Necholesten- α -dibromid と Necholesten- β -dibromid を混融すれば 100° 付近より軟化し始め徐々に熔融し夫々の Fp. よりも低し。且混融後 175° 以上に熱し再び熔融點を測定すれば 133° にして比較的明瞭に熔融す。従つて此場合は檢體少量なりしたため再結晶により α -及 β -dibromid を完全に分離し得ざりしなり。

文 獻

- 1) 本誌: 56, 697 (1936).
- 2) M. 30, 643 (1909).
- 3) Z. physiol. Ch. 241, 47 (1936).
- 4) 木村; 工化 37, 1310 (1934).
- 5) Dorée & Petrow; Soc. 1934, 1129.