On the Rupture of Cholesterol Oxide. II¹⁾

by

Jungo HATTORI

[From the Scientific Laboratory of Ch. Takeda & Co. Ltd., Osaka.]

(Received, May 2nd. 1940.)

According to the technique of Ruzicka²⁾, the author obtained a substance Fp 198–200°, in addition to 3-acetoxy-5-hydroxy-6-chlor-cholestane (I) Fp 190–191°, by the reaction of dry HCl gas on β -cholesterol-acetate oxide (Fp 114–115°, $[\alpha]_D^{25}$: -22.5). When this compound is acetylated by the usual method, it gave 3,6-diacetoxy-5-chlor-cholestane³⁾. This shows that the compound is 3-acetoxy-5-chlor-6-hydroxycholestane (II). If α -cholesterol-acetate oxide (Fp 99°, $[\alpha]_D^{25}$: -42.5°) is treated with dry HCl gas in the same manner, compound (I) alone is formed. In order to study the reason why two kinds of chlor-compound are formed from β -oxide, the author prepared β -oxide from cholestanetriol according to Windaus⁴⁾.

3,6-Diacetoxy-5-hydroxycholestane (Fp 167.5–168.5°) was saponified by alcoholic KOH to obtain cholestanetriol. The latter was treated with HCl-methanol, and then

(I)

(II)

R = C₁₆H₃₃

acetylated to obtain 3,6-diacetoxy-5-chlorcholestane. The point which should be emphasized in this reaction is the fact that the compound (I) is obtained as a by-product. The reason for this has not as yet been studied.

The above chlorhydrine was repeatedly recrystallized from alcohol to obtain a

¹⁾ The first paper: this Journal 59, 129 [1939].

²⁾ Helv. Chim. Acta 20, 809 [1937].

³⁾ Ber. 70, 1947 [1937].

⁴⁾ Z. physiol. Chem. 117, 146 [1922].

substance melting at 112–113°, $[\alpha]_D$: -45.0° . By treating this compound with 10% alcoholic KOH, β -cholesterol oxide, needles, Fp 136° (not sharp), $[\alpha]_D$: -10.4° was obtained. By the usual method of acetylation, it gave the acetate, Fp 112–113°, $[\alpha]_D$: $\pm 0^\circ$. By assuming that this is a pure β -oxide, the rupture of the oxide-ring was investigated.

When the above β -cholesterol-acetate oxide was treated with dry HCl gas, the compound (II) was obtained in almost quantitative yield, but no formation of compound (I) was observed. When the acetate oxide was ruptured with glacial acetic acid, 3,5-diacetoxy-6-hydroxycholestane was obtained.

In the light of these facts, it became clear that the claim that Ruzicka made of having obtained the compound (I) from β -oxide, or that the reason the present author obtained 3,6-diacetoxy-5-hydroxycholestane from the same compound was found to be due to the presence of α -oxide, mixed with the raw material, β -oxide.

Judging from the examination of the X-ray pictures of the powder, the substance spoken of as β -oxide is not a simple mixture of α -oxide and β -oxide, but appears to be a molecular compound of the two substances.

On the Chromic Acid Oxidation of Typha-Sterol.

by

Jungo HATTORI and Katutaro NAKAMURA

[From the Scientific Laboratory of Ch. Takeda and Co. Ltd., Osaka.]

(Received, May 2nd. 1940.)

When the acetate (Fp 125–126°) of the sterol of typha was brominated, a dibromide, Zp 124–125° was obtained. This compound was oxidized with CrO_3 in glacial acetic acid, and trans-dehydroandrosteron was isolated from the neutral oxidation products. From the acidic fraction of the oxidation products, a substance, platelets, Fp 249° (with decomposition) was isolated. The Fp of this substance corresponds roughly to

コレステリン・オキシドの開裂に就て (第 II 報)¹⁾

服 部 順 五

株式会社武田長兵衛商店研究部 (昭和 15 年 5 月 2 日受理)

著者は嘗て 3-Oxy-cholansäure-5,6-oxyd の研究²⁾に當り一つの疑問に逢着した。即ち Cholesterin の場合には圖示したやうに α -Cholesterin-oxyd (I) から Triol (II) 及び Chlorhydrin (III) を經て β -Cholesterin-oxyd (IV) が生成すると報告されて居るが、 α -3-Oxy-cholansäure-5,6-oxyd に就て同様の反應を行つた場合には依然として α -Oxyd が復生し、 β -Oxyd への轉位は認められなかつた。一方 Ruzicka 等³⁾は β -Cholesterin-acetat-oxyd に乾燥鹽酸瓦斯を作用させた場合 3-Acetoxy-5-oxy-6-chlor-cholestan (V) が生成する事を報告して居る。著者は同氏等の實驗を追試した結果上述の疑問を解決し得たと同時に 2~3 の新事實を見出したので其等に就て此處に報告する。

先づ β -Cholesterin-acetat-oxyd (Fp 114~115°) にクロロホルム中で乾燥鹽酸瓦斯を作用させた後アルコールから再結晶して細針狀晶 (Fp 190~191°) を得た。本品は無水醋酸で醋化されない故、Ruzicka 等の記載した 3-Acetoxy-5-oxy-6-chlor-cholestan (V) である事が分る。

次に (V) を濾別したアルコール母液から現れる結晶を醋酸エステルで再結晶して薄い板狀晶 (Fp 198~200°) を得た。本品と (V) とを混融すれば顕著な融點降下を起し、元素分析値は兩者共 $C_{29}H_{49}O_3Cl$ に一致する。従つて兩者は互に異性體をなすものと推定される。本品をアセチル化すると既知の 3,6-Diacetoxy-5-chlor-cholestan ((III) の Diacetat, Fp 112~113°)⁴⁾

1) 第 I 報, 本誌 59, 411 [昭 14]. 2) 本誌 59, 32 [昭 14].

3) Helv. Chim. Acta 20, 809 [1937]. 4) Ber. 70, 1947 [1937].

が生成する。此の事實から本物質が 3-Acetoxy-5-chlor-6-oxy-cholestan (VI) である事を知る。之に反して α -Cholesterin-acetat-oxyd を同様に乾燥鹽酸瓦斯で処理した場合には、細針狀晶 (Fp 190~191°) 唯 1 種のみが得られ、混融試験の結果、本品は (V) と全く同一物質である事が分つた。⁵⁾

如斯 β -Oxyd に乾燥鹽酸瓦斯を作用させた場合 2 種のクロル化合物が生成する理由として、オキシド環の開裂に際し、(V) 2 (VI) の反應が行はれる事も一應考へられるが、實驗の部に記す如く此の反應は事實行はれて居ない事が分明した。従つて原料に用いた β -Oxyd を吟味する必要を生じたので、著者は冒頭に記した如く Cholestan-triol (II) から純料な β -Oxyd を製して此の點を究明した。

Petrow の記載に従つて製した 3,6-Diacetoxy-5-oxy-cholestan (Fp 167.5~168.5°) をアルコール性苛性カリで鹼化して得た Triol (II) に鹽酸瓦斯-メタノールを作用させた後アセチル化して文獻記載の 3,6-Diacetoxy-5-chlor-cholestan ((III) の Diacetat) を得た。茲に注意すべき事は、此の際針狀晶 (Fp 190~191°) が副生する事であつて、混融試験の結果本品は (V) に一致する。(此のやうに Triol から 2 種のクロル化合物が生成する原因が原料の不純性に歸せられる可きか否かは未だ確めて居ない)。⁶⁾

上述の 3,6-Diacetoxy-5-chlor-cholestan を充分に精製して Fp 112~113°, $[\alpha]_D = -45.0^\circ$ の純度のものとなし、之を 10% アルコール性苛性カリで處理して β -Cholesterin-oxyd の針狀晶 (Fp 136° (不鋭敏), $[\alpha]_D = +10.4^\circ$) を得た。本品と α -Cholesterin-oxyd (Fp 141.5~142°) とを混融すれば顯著な融點降下を起す。常法に従つて無水醋酸でアセチル化すれば、板狀晶をなしたアセタート (Fp 112~113°, $[\alpha]_D = \pm 0^\circ$) が生ずる。著者は本品を純粹な β -Oxyd と見做して、オキシド環の開裂を検した。

本品をクロロホルムに溶解し乾燥鹽酸瓦斯を作用させた所、殆んど定量的に 3-Acetoxy-5-chlor-6-oxy-cholestan (VI) を生じ、前に述べた如き 3-Acetoxy-5-oxy-6-chlor-cholestan (V) の副生は認められなかつた。次に本品を氷醋酸で開裂して得られる油狀物質をアセチル化して既知の 3,5,6-Triacetoxy-cholestan の針狀晶 (Fp 148.5~150°)¹⁾ を得た。従つて中間體として 3,5-Diacetoxy-6-oxy-cholestan が生成して居る事は容易に首肯し得る。之等の事實を参照すれば Ruzicka 等が β -Cholesterin-acetat-oxyd から (V) を得たと報告し又著者が前報¹⁾

5), 6) (前報告 (本誌 59, 32 [昭 14]) に於て著者は Cholesterin の場合から類推して 3,6-Diacetoxy-5-oxy-cholansäuremethylester 及び α -3-Oxy-cholansäuremethylester-5,6-oxyd から $\text{HCl} + \text{CH}_3\text{OH}$ の作用によつて 3,6-Dioxy-5-chlor-cholansäuremethylester が生成すると記したが、之等の成績から本品が實は 3,5-Dioxy-6-chlor-cholansäuremethylester であつた事が分る。従つて本品がモノアセタート、モノベンツォアートを與へる事及びアルカリの作用によつて α -Oxyd へ復歸する事は當然であつて冒頭に記した疑問も茲に氷解する)。

に於て同物質から 3,6-Diacetoxy-5-oxy-cholestan を得た如く考へたのは、何れも其の原料として用いた β -Oxyd の中に α -Oxyd が混在して居た事に原因して居たと思惟される。

然し、茲に原料に用いた β -Cholesterin-acetat-oxyd (a) ($[\alpha]_D = -22.5^\circ$) と、Chlorhydrin から製した β -Cholesterin-acetat-oxyd (b) ($[\alpha]_D = \pm 0^\circ$) 及び α -Cholesterin-acetat-oxyd (c) ($[\alpha]_D = -42.5^\circ$) とを比較して見ると、其等の旋光度から見て (a) の中にはほぼ半量に近い (c) が混在して居ると考へねばならない。果してさうだとすれば (b) が此のやうに多量の (c) を混じて居るにも關らず再結晶を繰り返しても融點は變化せず、且つ $114 \sim 115^\circ$ で鋭敏に熔融する事は奇異に感ぜられる。著者は此の點を明にするため、之等 3 者の X 線粉末寫眞を撮影した。末尾に附した圖の中で第 1 圖は (a)、第 2 圖は (b)、第 3 圖は (c) の X 線粉末寫眞である。之等を見れば明瞭に 3 者の相違が認められ、併も (a) の像は期待に反して (b) 及び (c) の像を重ねたものと一致しない。従つて上述した如く (a) が (b) と (c) との單なる混合物とは考へられず寧ろ分子化合物の如きものを造つて居るのではなからうかと推察される。試みに (b) と (c) との等量を熱メタノールに溶解後放冷して析出する結晶 (d) (Fp $113 \sim 114^\circ$) の X 線粉末寫眞 (第 4 圖) を撮影した所、(a) の像と全く一致する事を知つた。之等の結果だけから斷言するのは早計であるが、文獻上に記載された所謂 β -Oxyd なるものは α -Oxyd と純粹な β -Oxyd とから構成された一種の分子化合物であらうと思はれる。

尙次に圖示する如く、本報及び前報¹⁾に於て α -及び β -Oxyd を同一條件のもとに開裂して得た成績を比較對照する時、之等オキシド環の開裂に際し、其の立體配位を異にするに従ひ一定の法則のもとに Radical の導入が行はれる事實は興味深き事と考へられる。

本研究に當り御懇篤な御教示を辱くした恩師朝比奈泰彦先生、御指導と本稿の御校閲を賜つた桑田智博士に謹謝し、元素分析を施行せられた笠原榮三、今井晃久兩氏竝に旋光度測定及び X 線粉末寫眞の撮影を實施せられた神尾英雄氏に深謝する。

實 驗 之 部

(本報告中に記載する融點は總て補正值である)

本實驗に供した試料は既に前報¹⁾に記したもので次の熔融點及び旋光度を示す。

α -Cholesterin-oxyd; Fp $141.5 \sim 142^\circ$, $[\alpha]_D^{150} = -42.2^\circ$ Acetat; Fp 99° (不鋭敏) $[\alpha]_D^{170} = -42.5^\circ$

β -Cholesterin-oxyd; Fp $102 \sim 112^\circ$ Acetat; Fp $114 \sim 115^\circ$, $[\alpha]_D^{150} = -22.5^\circ$

β -Cholesterin-acetat-oxyd に乾燥鹽酸瓦斯の作用

A) 3-Acetoxy-5-oxy-6-chlor-cholestan (V) の生成 β -Cholesterin-acetat-oxyd 1 g をクロロホルム 30 cc に溶解し、氷冷しつつ乾燥鹽酸瓦斯を 1.5 時間導入後 1 夜放置する。然る後減壓下にクロロホルムを溜去し、残渣をエーテルに溶解し稀 NaOH 溶液、水で洗滌、乾燥後エーテルを溜去し、残渣にアルコールを加へると針狀晶（約 170° で不鋭敏に熔融する）が析出する。之をアルコールから反覆再結晶して Fp 190~191° の細針狀晶を得た。Liebermann 反應は桃→紫→青→綠色に移行する。本品を無水醋酸と 1 時間煮沸したが原料を回収したのみであつた。

試料 (90~100°, 6 時間真空乾燥) 3.330 mg: CO₂ 8.830 mg, H₂O 3.140 mg — 試料 4.045 mg: AgCl 1.260 mg.

C ₂₉ H ₄₉ O ₅ Cl	計算値	C 72.37,	H 10.27,	Cl 7.37.
	實驗値	C 72.32,	H 10.55,	Cl 7.71.

B) 3-Acetoxy-5-chlor-6-oxy-cholestan (VI) の分離 前記 (V) を分離したアルコール母液を再びエーテルに溶解し、水洗、乾燥後エーテルを溜去し、残渣を醋酸エステルから反覆再結晶して Fp 198~200° の薄い板狀晶を得た。本品は顯著的なクロールの焰色反應を現し、Liebermann 反應は呈色しない。本品と前述の (V) (Fp 190~191°) とを混融すれば 165° で熔融し始め 175° で澄明となる。

試料 (100°, 6 時間真空乾燥) 4.225 mg: CO₂ 11.280 mg, H₂O 3.855 mg — 試料 4.440 mg: AgCl 1.405 mg.

C ₂₉ H ₄₉ O ₅ Cl	計算値	C 72.37,	H 10.27,	Cl 7.37.
	實驗値	C 72.81,	H 10.21,	Cl 7.83.

アセチル化; 本品を無水醋酸と煮沸後常法に従つて處理した後アルコールから再結晶して Fp 112~113° の針狀晶を得た。本品と Cholestan-triol から製した 3,6-Diacetoxy-5-chlor-cholestan (Fp 112~113°)⁴⁾ とを混融しても融點降下は起らない。

α -Cholesterin-acetat-oxyd に乾燥鹽酸瓦斯の作用 β -Cholesterin-acetat-oxyd に乾燥鹽酸瓦斯を作用させた場合の A) の部に記述した如く處理して得たエーテル蒸溜残渣にアルコールを加へると Fp 188° の針狀晶が析出する。之をアルコールから 1 回再結晶する事により Fp 190~191° となる。本品と前述した (V) とを混融しても融點降下を示さない。

試料 (100°, 6 時間真空乾燥) 3.085 mg: CO₂ 8.215 mg, H₂O 2.845 mg — 試料 3.725 mg: AgCl 1.160 mg.

C ₂₉ H ₄₉ O ₅ Cl	計算値	C 72.37,	H 10.27,	Cl 7.37.
	實驗値	C 72.62,	H 10.32,	Cl 7.70.

脱鹽酸; 本品 0.7 g に 20% アルコール性 KOH 20 cc を加へ水浴上で 2 時間煮沸後水を加へ、エーテルと共に振盪し、エーテル層を水で洗滌、乾燥後エーテルを溜去し、残渣を醋酸エステルから再結晶して Fp 141~141.5° の鱗片狀晶を得た。 α -Cholesterin-oxyd (Fp 141.5~142°) と混融しても毫も融點降下を起さない。諸性質も亦よく一致する。

(V) ⇌ (VI) の吟味 前述の (VI) 0.3 g をクロロホルム 30 cc に溶解し、氷冷しつつ乾燥鹽酸瓦斯を 3 時間導入後 1 夜放置し、然る後既述したやうに處理して、アルコールから得られる結晶は Fp 198~200° を示し (V) の生成は認められなかつた。

次に (VI) 0.2 g をクロロホルム 20 cc に溶解し、水浴上に沸騰させながら乾燥鹽酸瓦斯を 1.5 時間導入後前述の如く處理したが、アルコールから析出する結晶は初めから Fp 196° を示し (V) への轉位は認

められなかつた。

更に (V) に就ても同様の反応を行つたが此の場合にも只原料を回収したに止まる。

Cholestan-triol (II) に鹽酸瓦斯—メタノールの作用

A) 3-Acetoxy-5-oxy-6-chlor-cholestan (V) の生成 前報に記載した 3,6-Diacetoxy-5-oxy-cholestan (Fp 167.5~168.5°) 10 g をアルコール性 KOH で鹼化した後水を加へ多量のエーテルと振盪し、エーテル層を水洗、乾燥後エーテルを溜去し、残渣を乾燥鹽酸瓦斯含有のメタノール (20%) 100 cc と水浴上で 2 時間煮沸する。然る後多量の水を加へてエーテルと振盪しエーテル層を稀 NaOH, 水で洗滌、乾燥後エーテルを溜去し、残渣を無水醋酸と煮沸してアセチル化を行ふ。其の後常法に従つて處理した後アルコールから再結晶して Fp 190~191° の細針狀晶を得た。本品と前述した (V) とを混融しても融點降下は起らない Liebermann 反應も全く同様である。

B) 3,6-Diacetoxy-5-chlor-cholestan ((III) の Diacetat) の分離 上述の (V) を除去したアルコール母液を濃縮して後放置すれば針狀晶が析出する。之を更にアルコールから 3 回再結晶して Fp 112~113° の太い針狀晶を得た。

試料 (80°, 6 時間真空乾燥) 4.035 mg: CO₂ 10.530 mg, H₂O 3.540 mg — 試料 5.450 mg: AgCl 1.490 mg.

C₃₁H₅₁O₄Cl 計算値 C 71.15 H 9.83 Cl 6.78.

實驗値 C 71.17 H 9.82 Cl 6.76.

試料 0.0210 g をクロロホルム 3 cc に溶かし 2 dm 管で觀測; $[\alpha]_D^{17} = -45.0^\circ$

本品を後述する純粋な β -Oxyd を製造する原料に用ひた。

純粋な β -Cholesterin-oxyd の製造 上記 3,6-Diacetoxy 5-chlor-cholestan 5 g を 10% アルコール性 KOH 150 cc と共に 2 時間水浴上に煮沸後水を加へ、多量のエーテルと振盪し、エーテル層を水洗、乾燥後エーテルを溜去し残渣をメタノールから再結晶して 136° で不銳敏に熔融する針狀晶を得た。Liebermann 反應は桃→紫→青→綠色に移行し、本品と α -Cholesterin-oxyd (Fp 141.5~142°) と混融すれば、102° で熔融し始め 125° で澄明に熔融する。

試料 (100°, 6 時間真空乾燥) 3.465 mg: CO₂ 10.210 mg, H₂O 3.540 mg.

C₂₇H₄₆O₂ 計算値 C 80.52, H 11.52. 實驗値 C 80.36, H 11.43.

試料 0.0202 g をクロロホルム 3 cc に溶し 2 dm 管で觀測; $[\alpha]_D^{17} = +10.4^\circ$.

アセチル化: 上記物質を無水醋酸と煮沸後常法に従つて處理し、メタノールから Fp 100~101° の鱗片狀晶を得た。メタノールで再結晶を繰り返しても之以上融點は上昇しないが、アセトンから再結晶すると Fp 112~113° の板狀晶となる。本品と α -Cholesterin-acetat-oxyd (Fp 99°, 不銳敏) とを混融すれば、85° で熔融し始め 112° で澄明となる。本品 0.0200 g をクロロホルム 3 cc に溶解し 2 dm 管で觀測したが旋光度は $\pm 0^\circ$ であつた。

試料 (80°, 6 時間真空乾燥) 3.975 mg: CO₂ 11.445 mg, H₂O 3.900 mg.

C₂₉H₄₈O₃ 計算値 C 78.33, H 10.89 實驗値 C 78.53, H 10.98

本品をアルコール性 KOH で煮沸して鹼化すると元の β -Cholesterin-oxyd (Fp 136°, 不銳敏) が再生する。

純粋な β -Cholesterin-acetat-oxyd の開裂に就て

A) 乾燥鹽酸瓦斯を用ひた場合 物質 2 g をクロロホルム 50 cc に溶解し氷冷しつつ乾燥鹽酸瓦斯を 1.5 時間導入して後既述した如く處理してメタノールから Fp 198~200° の鱗片狀晶を得た。本品と前述

した 3-Acetoxy-5-chlor-6-oxy-cholestan とを混融しても融點降下は起らない。

本品を濾別したメタノール母液は減壓下に濃縮し、析出する結晶を醋酸エステルから再結晶したが

第 1 圖

第 2 圖

第 3 圖

第 4 圖

Fp 198~200° の鱗片狀晶を得たのみであつた。更に (V) の副成を吟味するため醋酸エステルの母液を減壓下に溜去し、残渣をエーテルに溶解し、水洗、乾燥後エーテルを溜去する。此處に得た残渣を無水醋酸と煮沸してアセチル化して後常法に従つて處理して、メタノールから Fp 112~113° の太い針狀晶を得た。本品と 3,6-Diacetoxy-5-chlor-cholestan とを混融しても融點降下を示さない。(V) の副生は認められなかつた。

B) 氷醋酸を用ひた場合 物質 1g を氷醋酸 20 cc と共に石棉板上で 1.5 時間煮沸後多量の水

を加へて析出する結晶を濾別し、之をエーテルに溶解する。エーテル層を稀 NaOH、水で洗滌、乾燥後エーテルを溜去すると油狀物質が残留する。之を無水醋酸と煮沸後常法に従つて處理した後エーテル残渣をメタノールから再結晶して Fp 148.5~150° の針狀晶を得た。本品と既知の 3,5,6-Triacetoxy-cholestan と混融しても毫も融點降下を示さない。

C) メタノールと濃硫酸とを用ひた場合 物質 0.2g をメタノール 10 cc、濃硫酸 1 滴と共に水浴上に 1.5 時間煮沸して後前報¹⁾に記載した如く處理して Fp 203~204° の鱗片狀晶を得た。3,6-Dioxy-5-methoxy-cholestan と混融しても融點降下を起さない。

X 線粉末寫眞 上圖參照

蒲黄ステリンのクロム酸酸化に就て

服部順五 中村勝太郎

株式會社武田長兵衛商店研究部 (昭和 15 年 5 月 2 日受理)

蒲黄のクロロホルム-エキス中から木村¹⁾によつて分離された α -Typhasterin は桑田等²⁾の研究によると高等植物に廣く分布する Sitosterin, $C_{29}H_{50}O$, と同一物質であると云ふ。著者等

¹⁾ 本誌 50, 843 [昭 5]. ²⁾ 本誌 57, 246 [昭 12].