テル抽出を行う。この抽出物を減壓蒸溜に附して沸點 157—158°/5mm を示す淡黄色の油狀物質を 1.5g 得た。試料 0.2320g: n/10 H_2SO_4 7.41cc $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 N 4.81, 實驗値 N 4.47.

b. 金屬ナトリウム 0.8g を無水アルコール 20g に溶解し、これに 3-Allyl-salicylaldehyde 6g, β -Oxy- γ -diethylamino-propylchlorid 7.5g 及びヨードカリ 0.1g を添加して水浴 (100°) 上に 7 時間加温する。冷却後アルコールを溜去し、殘留物に濃鹽酸を加えて酸性となし、エーテルと共に振る。この場合の水層を分ち、これに濃ナトリオン滴液を注加してアルカリ性となし、再びエーテル抽出を行う。無水炭酸カリを用いて乾燥後エーテルを溜去し、殘渣を減壓蒸溜して沸點 157—159°/5mm を示す淡黄色の油狀物質 1g を得た。試料 0.2857g: n/10 H_2SO_4 9.25cc $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 N 4.81, 實驗値 N 4.53.

(4) *symm.*-Bis-diethylamino-*iso*-propylchlorid チオニルクロリド 22g をクロロフォルム 100g に溶解し、これを -5° に冷却、攪拌下に、これに *symm.*-Bis-diethylamino-*iso*-propylalkohol 16g をクロロフォルム 30g に溶解したるものを 1 時間を消費して滴下する。次でクロロフォルムを溜去し、殘留物に少量の無水アルコールを注加してこれを蒸溜し去り、この場合の殘渣に濃炭酸カリ水溶液を加えて微弱アルカリ性となし、エーテルと共に振る。無水芒硝で脱水後エーテルを溜去し、殘渣を減壓蒸溜して沸點 116°/15mm を示す無色の油狀物質 4g を得た。これは元素分析を行わずに次項の原料に用いた。

(5) [*symm.*-Bis-diethylamino-*iso*-propyl]-[2-formyl-6-allyl-phenyl]-äther 金屬ナトリウム 0.45g を無水メタノール 10cc に溶解し、これに 3-Allyl-salicylaldehyd 3.5g, *symm.*-Bis-diethylamino-*iso*-propylchlorid 4.5g 及びヨードカリ 0.1g を加え、水浴上に 5 時間煮沸する。冷却後メタノールを溜去し、殘留物にナトリオン滴液 (10%) を注加してアルカリ性となし、エーテル抽出に附する。無水炭酸カリで乾燥後エーテルを蒸溜し去り、殘留物を減壓蒸溜して沸點 197°/7mm を示す淡黄色の油狀物質 2g を得た。

試料 0.2677g: n/10 H_2SO_4 14.50cc. $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2$ 計算値 N 8.07, 實驗値 N 7.59.

京都大學醫學部藥學科教室 (昭和24年2月8日受理)

Summary

β -Hydroxy- γ -chloropropyl 2-formyl-6-allylphenyl ether was prepared from 3-allylsalicyl aldehyde to which diethylamine was applied and β -hydroxy- γ -diethylaminopropyl 2-formyl-6-allylphenyl ether was obtained. The latter can also be obtained [by the condensation of 3-allylsalicylic acid and β -hydroxy- γ -diethylaminopropyl chloride.

Application of *symm.*-bis-diethylamino-*iso*-propyl chloride on 3-allylsalicyl aldehyde gave *symm.*-bis-diethylamino-*iso*-propyl 2-formyl-6-allylphenyl ether. (Received February 8, 1949)

52. 桑田 智, 伴 彰一: ヒトデの含むPatirasterol (ステロイドの研究 第28報)

Satoru Kuwada and Shoichi Ban: Studies on Steroids. XXVIII.

Patirasterol from Starfish in Japan.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

下等動物の含むステロールが、動物性のコレステロールよりも植物性のステロールに近い例は、著者の Pectsterol (Pectsterin)¹⁾ にもこれを見ることができる。ヒトデ類の含むステロールについては、Doëe²⁾, Mathews³⁾, Kossel と Edlbacher⁴⁾, Page⁵⁾, Bergmann⁶⁾ 等の報告があるが、その構造の全容が明かにされたものは、まだ一つもない。著者等は、北海道安達紋別の海岸で採集されたヒトデを試料としたが、それは主としてイトマキヒトデの Patiria pectinifera Müller & Troschel 類であるという、風乾した試料を碎き、エーテルで浸出、エーテルエキスを常法で不鹼化物を集め、メタノールから再結晶して Fp 120—130° のステロール反応を持つ物質を得た。ベンゾールとアルミナとによるクロマトグラフ吸着分析に附したが目的を達し得なかつたので、各種の溶媒を用いて分割結晶を行い、極めて多数のフラクションを作り、その中から、Fp がかなり鋭敏 [α], が右旋、リーベルマン反応陽性のものを選び出した。Fp 143—146° 附近のものを *m*-Dinitro-benzoate (Ep

204~205°) を経て精製すると, Fp 144~146°, $[\alpha]_D^{25} : +4.4^\circ$ を示す. 著者等は, これをヒトデ類に特有なステロールと認め, Patirasterol と命名した.

Patirasterol は極めて容易に Digitonide を造るから, その水酸基は, コレステロールと同一の性状と配位とを持つであろう. 接觸還元で1モルの水素をとり, 飽和性の Patirastanol を生成するから, 本品中の二重結合は1個だけであることが判る. 次に本品並にその誘導体の旋光度は, いづれも右旋性であるから, この點コレステロールと立體的構造の相違を暗示している. 前記ヒトデ類のステロールについての文献中, 本品に該当するものは見出し難い. Bernstein⁷⁾ 等によれば, ステロイドの旋光力からその構造を論じ得る. 著者等は, 此等の理論を Patirasterol に應用して, 次の結論を得た. Bernstein 等のステロイドの旋光力算出法に従い, 多數の構造式を想定して計算を試みた結果, Patirasterol が C_{28} 即エルゴステロール系のものと考え, C_3-OH が $C_{10}-CH_3$ に對して cis-配位をとり, 1個ある二重結合が側鎖中にあるとした場合, その分子旋光度 $[M]_D$ は +1.780 となる. そこで, 本品が圖示の構造を持つものとすれば $C_{28}H_{48}O$ 分子量 400 となる故, 上の $[M]_D$ を $[\alpha]_D$ に

直せば $+4.45^\circ$ となる. この値は實測値 $+4.4^\circ$ と完全に一致する. 同じようにして, Patirastanol の $[M]_D$ は, 理論上 $+8.090$ が算出され, 圖示の構造中 $C_{22}-C_{23}$ の二重結合が飽和されたものとすれば, $C_{28}H_{50}O$ 分子量 402, 従つて $[M]_D$ を $[\alpha]_D$ に直すと $+20.12^\circ$ となる. これまた Patirastanol の實測 $[\alpha]_D : +20.7^\circ$ に極めてよく一致している. C_5-H の配位を吟味するため, これが $C_{10}-CH_3$ に對して cis-

配位をとつた物質につき, その酯化物の旋光力を算出する要がある. しかるに, Bernstein 等は, こうした場合を報告していないので, 著者等は自らかかるときの $[\alpha]_D$ 變化の恒數から定めてかかる必要があつた.

コプロステロールの $[\alpha]_D$ は, Dorée 等⁸⁾ によるも Windaus⁹⁾ によるも $+23.5^\circ$ で, Grasshof¹⁰⁾ のひとり $+28^\circ$ としているので, 前者を採るのが當然だと思う. コプロステリル・アセテートの $[\alpha]_D$ は, 文献で見當らない故, 石黒氏から分與された標品¹¹⁾ で實測し, $[\alpha]_D^{10} : +20.9^\circ$ を得た. この2つの値から, コプロステロールがそのアセテートとなつた場合の $[M]_D$ 變化は -131 で表わされる. Patirasterol の A, B 環が前記の構造を持つと假定すれば, そのアセテートの $[M]_D$ は, Patirasterol の $[M]_D$ から 131 を減じたものに相當する筈である. こうして計算すると $[\alpha]_D : +3.7^\circ$ が得られ, 實測値 $+4.2^\circ$ と極めてよく一致するのを見る.

以上の所論から, Patirasterol は, $C_{28}H_{48}O$ の組成を持ち, C_3-OH は $C_{10}-CH_3$ に cis, C_5-H は $C_{10}-CH_3$ に cis の配位をとり, エルゴステロールと同一の側鎖を持つものであることが推定される. このような構造のステロイドが既に發見されているか, 著者等は未だこれを知らない. 検討の餘地がなお残されていることは承知しているが, ステロイドの構造を研究する新方法を應用した一例として, 本稿を草した.

本研究に當り, 實驗の一部を擔當された田村豐子氏, 木村千代子, 那波速男氏に謝意を表す. コプロステリルアセテートを分與された京都大學石黒教授には特に深謝する. 尙, 旋光度の測定, 元素分析等の實施に従事された當研究所理化學研究室, 微量分析室の諸氏にも厚く感謝の意を表す.

- 1) 桑田, 吉城: 本誌 61, 407 [昭16]
- 2) C. Dorée: Biochem. J., 4, 86 [1909].
- 3) A. P. Mathews: J. Biol. Chem., 14, 465 [1613].
- 4) A. Kossel, S. Edlbacher: Z. physiol. Chem., 94, 264 [1915].
- 5) I. H. Page: J. Biol. Chem., 57, 471 [1923].
- 6) W. Bergmann: J. Biol. Chem., 117, 777 [1937].
- 7) S. Bernstein, W. I. Kauzmann, E. S. Wallis: J. Org. Chem., 6, 319 [1941]; S. Bernstein, E. J. Walson, E. S. Wallis: J. Org. Chem., 7, 103 [1942].
- 8) C. Dorée, J. A. Gardner: J. Chem. Soc., 93, 1625 [1908]; Dorée: J. Chem. Soc., 95, 638 [1909].
- 9) A. Windaus: Ber. 49, 1724 [1916].
- 10) H. Grasshof: Z. physiol. Chem., 225, 197 [1934].
- 11) この標品は, 石黒, 渡邊兩氏(本誌 58, 790 [昭13])が, 龍延香から抽出した epi-Coprosterol を Coprosterol に誘導し, 更にアセチル化して得た Fp 87~88° の美しい無色針狀晶である.

實 験 の 部

ヒトデからステロールの抽出： 常法により、試料 3 kg から 10 l のエーテルを用い、30時間の浸出で得たエキスを 170 g を、2 l のアルコールに溶かし、90 g の NaOH と共に 8 時間煮沸、脂肪酸を Ca 鹽に變え、アルコール濾液を濃縮し、エーテルと共に振盪、エーテルエキスをメタノールから再結晶し、Fp 120~130°, 淡黄色の結晶約 9 g を得た。Liebermann 及び Liebermann-Burchard 反應：紫紅色—紫青色—汚綠色。Hager-Salkowski 反應：濃硫酸層は徐々に黄變、遂に橙黄色となり、クロロホルム層は始め僅に濁るだけ。Rosenheim 反應：陰性。トリクロルアンチモンの反應：淡紅色。2~3 分後褪色。テトラニトロメタンの反應：淡黄色。デギトニンの反應：直ちに結晶性沈澱を生成する。

分割結晶： 上記の結晶をメタノール、エタノール、醋酸エチル、アセトン、クロロホルム及びそれらの混合溶媒で分割結晶を反復し、多數のフラクションを作り、その中から Fp がかなり鋭敏で、Liebermann 反應のはつきり出るものを分析し、且つ $[\alpha]_D^{25}$ を測定し、Fp 143~145° 前後のものが量もかなり多く、 $[\alpha]_D^{25}$ も +3~5° を示すことを知った。

Patirasterol の m-Dinitrobenzoate： 上記のステロール 1 g をピリジン 10 cc に溶かし、1 g の m-Dinitrobenzoyl chloride でエステルにし、成績體をクロロホルム・メタノール (1:1) から 2 回再結晶。Fp 204~205°, 黄色調を帯びた針狀晶である。C₂₈H₄₇O·COC₆H₃(NO₂)₂ としての計算値 C 70.66, H 8.44, N 4.74。實驗値 C 70.47, 70.87; H 8.30, 8.10, N 5.05, 5.34。試料 20 mg, CHCl₃ 2 cc, 1 dm 管。α_D¹⁷: +0.12°, $[\alpha]_D^{17}$: +6.0°。

Patirasterol： 上記の m-デニトロベンゾエートを 3% アルコール性カリ液で鹼化し、鹼化體をクロロホルム・メタノール (1:1) から再結晶。Fp 144~146°。C₂₈H₄₈O·½H₂O としての計算値 C 82.15, H 11.82。實驗値 C 81.71, H 11.84。試料 20.4 mg, CHCl₃ 3 cc, 2 dm 管。α_D¹⁵: +0.06°, $[\alpha]_D^{15}$: +4.4°。

Patirasteryl Acetate： ステロール 1 g, ピリジン 10 cc, 無水醋酸 3 cc を直火上に 5 分間煮沸、2 時間放置、醋酸體をアルコールから再結晶。Fp 160~162°, 無色の板狀結晶。C₂₈H₄₇O·COCH₃ としての計算値 C 81.37, H 11.39。實驗値 C 81.41, H 11.59。試料 23.6 mg, CHCl₃ 2 cc, 1 dm 管。α_D¹⁷: +0.05°, $[\alpha]_D^{17}$: +4.2°。

Patirasteryl Benzoate： ピリジン中ベンゾイルクロライドでベンゾイル化し、反應體をクロロホルム・メタノールから再結晶して、Fp 175~176° の針狀晶を得た。C₂₈H₄₇O·COC₆H₅ としての計算値 C 83.27, H 10.39。實驗値 C 83.14, H 10.49。試料 22.44 mg, CHCl₃ 2 cc, 1 dm 管。α_D¹⁷: +0.08°, $[\alpha]_D^{17}$: +7.1°。

Patirastanol： Patirasterol 1.5 g を精製氷醋酸 25 cc に溶かし、酸化白金 0.5 g を加えて接觸還元すれば、約 30 分で水素の吸収が終る。更に 1.5 時間水添を續行、吸収水素の全量 90 cc (8.8°, 760.6 mm)。これは物質に對し 1 モルの水素に相當する。氷醋酸の蒸溜残渣をメタノールから再結晶すると Fp 122° に固定し、テトラニトロメタンの反應陰性。Liebermann 反應の極めて微弱な還元體が得られる。C₂₈H₅₀O としての計算値 C 83.50, H 12.52。實驗値 C 83.97, H 11.96。試料 21.8 mg, CHCl₃ 3 cc, 2 dm 管。α_D¹²: +0.30°, $[\alpha]_D^{12}$: +20.7°。

Patirastanol Benzoate： 1) Patirastanol をピリジン中ベンゾイルクロライドでベンゾイル化し、反應體をメタノール及びアセトンから再結晶したが、Fp 112~113°, 126° で透明となり、精製困難である。C₂₈H₄₉O·COC₆H₅ としての計算値 C 82.94, H 10.75。實驗値 C 82.55, H 9.83。

2) Patirasteryl benzoate Patirastanol を造つたと同様の方法で水添し、還元體をメタノールから再結晶して、Fp 119° の結晶を得た。元素分析値 C 82.63, H 11.43。

Patirastanyl chloride： Patirastanol 0.6 g を石油エーテル 100 cc に溶かし、PCl₅ 0.5 g を反應させ、反應體をエーテルに取り、その蒸溜残渣をクロロホルム・メタノール (1:3) から再結晶して、Fp 93° の針狀晶を得た。C₂₈H₄₉Cl としての計算値 C 79.83, H 11.73, Cl 8.42。實驗値 C 80.01, H 11.93, Cl 8.78。

武田薬品工業株式会社研究所 昭和 24 年 1 月 28 日受理)

Summary

A crude, free sterol was extracted, by an ordinary method, from a dried powder of *Patiria pectinifera* Müller and Troscher, a kind of starfish collected in the Hokkaido, Japan. Purification by fractional recrystallization and formation of m-dinitrobenzoate, a specific sterol, m.p. 144-6°, $[\alpha]_D^{15}$ = +4.4°, was isolated and designated as "patirasterol". This substance easily gives digitonide and absorbs 1 mol.

H₂ by catalytic reduction. By the application of the relationship between steroid structure and the optical rotation developed by Bernstein et al. (J. Org. Chem. 6, 319 [1941]), the following structure, yet unknown in literature, is forwarded.

(Received January 28, 1949)

53. 塚本起夫, 大瀧武雄: 臺灣産デギタリス葉の力價 (第2報)

小標本論に基けるフォツケ数の検討

Takeo Tsukamoto and Takeo Ohtaki: The Standard Potency of the Leaves of Digitalis produced in Formosa. II. Discussion of Focke-Value with Small Sample Theory.

(Chemical Dept., Research Institute for Tropical Medicine, University of Taipei, Formosa.)

私等は前報¹⁾に於て、臺灣でデギタリス葉のフォツケ氏法に依る力價の検定を行ふ。水蛙(水鶏)とプランシー蛙のうち後者が適當なる旨、並に熱帯醫學研究所藥用植物試作園で種々の組合せの肥料を與へて栽培したデギタリス葉(9種)の力價をプランシー蛙を用ひて検定した處、何れも比較的大なるフォツケ數を示し充分藥局方の規格に合格するものを得られると報告した。元來我國ではフォツケ數の検定に雄のトノサマガヘルの體重25~30gのものをを用ふる習慣があるが、私等の實驗では該體重に相當する動物が少なかつたので16~40gの雌雄の動物から得られたフォツケ數の平均値から上述の如き結論を抽出したのであつた。この際そもそもフォツケ數は何例位から求めればよい、又動物の個體差に由來すると考へられる並はづれた數値を如何に考察し且計算上處理すべきか、更に10數乃至數10例から得たフォツケ數を以て直ちに該被檢葉の力價と見做す事は數理統計學上誤ない事であるか等々の諸疑問を残していた。近來我國に小標本論的統計學²⁾が普及して來たので私等は之に基いて前報で報告した數値を検討した處興味ある結果を得たのでここに報告する次第である。

小標本論に基く検討は次の項目について行つた。

〔Ⅰ〕 **プランシー蛙** (1) 各標本について體重がフォツケ數に及ぼす影響。 (2) 母集團平均値の信頼限界。 (3) 雄と雌の標本平均値の比較。 (4) 雌雄合したものを標本とした時、(i) 母集團に於ける標本平均値の信頼限界。 (ii) F5葉とF4.5葉の標本平均値の比較、(iii) 夏期と秋期の標本平均値の比較。

〔Ⅱ〕 **水蛙** 水蛙については上記(4)の(ii)を除いたほか次の項目の検定をも加へ行つた。 (1) 30分不正例の標本百分率の母集團に於ける信頼限界。 (2) 30分不正例の標本百分率の雄と雌の比較。 (3) 雌雄合したものを標本とした時、30分不正例の標本百分率の母集團に於ける信頼限界。 (4) 雄、雌、雌雄合したものを標本とした時、各々30分不正例の標本百分率の夏期と秋期の比較。

〔Ⅲ〕 **臺灣産デギタリス葉** 各標本につき (1) トンプソンの棄却検定、(2) 標本平均値の母集團に於ける信頼限界、(3) 雄の標本平均値と雌の夫との比較、(4) 雌雄合したものを標本とした時の標本平均値の信頼限界。

上記諸項目を検討した結果は次表の通りであつた。

1) 本誌: 64, 21 (昭19)

2) 統計科學研究會編: “統計數値表 I” (河出書房) 第1版, 昭和18年 増山元三郎: “少數例の纏め方と實驗計畫の立て方” (河出書房) 第1版, 昭和18年。