くなる迄注加し (試薬の消費量約 100~110 cc), 橙赤色の沈澱を遠心分離し, 0.5% 硫酸で洗滌後, 直ちに消石灰 15 g を練合すれば分解して褐色になる。ここへ酢酸アミル 150 cc を 4 回に分けて加え, 毎回振盪して遊離アルカロイドを抽出する。次に合併した抽出液を 5% 硫酸水溶液 50 cc を 3 回に分けて加え, よく振つてアルカロイドをこれに移してから, 分取した酸性抽出液に 50% 炭酸カリ水溶液を白濁の生じなくなるまで加え, 放置すると殆ど無色の結晶が析出する。ここへ四塩化炭素 10 cc を加え, 全内容を動搖洗滌すれば結晶は全く無色となる。吸濾し, 水, 次に四塩化炭素で洗う。収量 2.25 g. 理論 (総アルカロイド) 量の 83%, ロート根の 0.225%. Fp 102° (乾燥物)。これを四塩化炭素より再結晶すれば無色絹糸状結晶を得。1.95 g (理論の 70%). Fp 106°. 乾燥物を分析する。C₁₇H₂₃O₃N 計算値 C 70.6, H 8.0, N 4.8, 実験値 C 70.1, H 8.2, N 5.3.

旋光度: 試料 0.5 g (溶媒無水アルコール), $v=15$ cc, $l=2$ dm, $\alpha=-1.4^\circ$, $t=8^\circ$, $[\alpha]_D^{25}=-21^\circ$. 故に純ヒヨスチアミンである。

硫酸塩 (硫酸ヒヨスチアミン): ヒヨスチアミンのアセトン溶液に 20% 硫酸アセトン溶液を加え, リトマス弱アルカリ性まで中和すると直ちに結晶析出する。これをアルコール-アセトンより再結晶する。無色微細針状結晶, Fp 206° (110° 乾燥)。ピクラート: 黄色鱗片状結晶 (水より), Fp 166°.

ラセミ化 (アトロピンの生成): 本品 0.5 g を 0.2% アルコール性苛性ソーダ溶液 5 cc に溶し, 1.5 時間室温 (10°) に放置してラセミ化を行い, 硫酸で中和後, 減圧下でアルコールを除き, 残渣を水に溶し, アンモニアでアルカリ性にすれば無色細針状結晶析出する。収量 0.45 g, Fp 114°. アトロピンである。アセトン-石油エーテルで再結晶すれば無色細針状結晶。Fp 115°. 乾燥物を分析する。C₁₇H₂₃O₃N 計算値 C 70.6, H 8.0, 実験値 C 70.4, H 8.2.

硫酸塩 (硫酸アトロピン): 硫酸ヒヨスチアミンと同様にして造る。無色針状結晶 (アルコール-アセトンより), Fp 194° (110° 乾燥)。ピクラート: 黄色板状晶 (水より), Fp 176°.

岐阜薬科大学, 国産薬品工業株式会社

Summary

The total alkaloid of the *Scopolia* root was precipitated from its cold extract of 0.5% H₂SO₄ by the Dragendorff reagent and the bismuth compound of the alkaloid obtained by its filtration was decomposed by calcium hydroxide. The free alkaloid thus obtained was extracted with amyl acetate, shaken with diluted sulfuric acid and again precipitated by potassium carbonate. The precipitate was recrystallized from carbon tetrachloride and *l*-hyoscyamine, m.p. 102°, was obtained in an yield of 83% of the total alkaloid. *l*-Hyoscyamine easily underwent racemization by cold 0.2% sodium hydroxide solution to atropine.

(Received January 29, 1951)

238. 中沢浩一, 松浦 信: レゾルシンを母体とする薬剤の合成に関する研究 (第7報¹⁾)

γ-ブチリル酪酸エステルの新合成法

Kōichi Nakazawa and Shin Matsuura: Syntheses of Medicaments derived from Resorcinol. VII. A New Synthesis of Ethyl γ-Butyrylbutyrate.

(Gifu College of Pharmacy*)

γ-アチル酪酸エステル (γ-アルキルβヒドロレゾルシンの原料) の新しい合成法を確立するため, 前報告¹⁾では γ-アセチル酪酸エステル (II) を対象にアセト酢酸エステル (I) を主原料とする 7 種の合成法を研究し, 結局次の 2 種の新合成法²⁾ が最も効果的であることを発表した。これら両方法の収率 (%) を各工程順及び全工程 (括弧内) について再録すれば,

* Kokonoe-cho, Gifu.

1) 中沢, 松浦: 本誌 71, 178 (1951).

2) 前報告投稿後 b) 法の第 1 工程が既知であることを知った (Wiest, Glaser: U. S. P. 2, 396, 626, C. A. 40, 3771 (1946)). 従つて a) 法では第 1 工程, b) 法では第 2 工程だけが新工程である。

a) 53.0, 58.1, 37.9 (11.7), b) 50.0, 35.4 (17.7) であつた。然しその後 b) 法の第2工程が 69.0% に改良され、その全工程の収率は 34.5% に向上したため、本法は工程、操作、収率の諸点で a) 法に遙かに勝ることが明かになった。

よつて今回は γ -ブチリル酪酸エステルの合成を b) 法に従つて実施したが、前回の (II) の合成のときより一層好成績を得たので、ここにその経過を報告する。

n -ブチリル酪酸エステル (IV) — アセチル酪酸エステルの合成に数種の方法³⁾ があるが、ここでは最も実施し易い酸クロリドと (I) より方法について研究した。

この反応の第1工程では EtONa によつて (I) をその Na 化合物 (IV') に変えてからクロリドを反応させるのが常法であるが、Na の溶解に多量のアルコールを必要とし、反応の完結にも相当の時間がかかり、しかもアルカリによる鹼化のためその収率は良好でない。故に著者等はマグネシウムエチラート法⁴⁾ を應用して見た所、好成績を得た。即ち少量の CCl_4 存在下に、(I) に対する計算量の Mg に、ほぼエチラートの生成に必要な分量のアルコールを加えると容易に溶けてエチラートを生ずる。ここへ (I) のベンゾール溶液を加えれば (I) はエチラートと反応し、そのエトキシマグネシウム化合物 (IV) となつてベンゾールに溶解する。この溶液中へブチリルクロリド (III) を滴下すれば、低温で反応して直ちにブチリルアセト酪酸エステル (V) となる。結局このマグネシウム法では溶媒はベンゾールであり、各反応は円滑に、短時間に完結し、反応物の処理も容易であり、しかも収率は良好である (理論の 67.5%) 等の点で常法 (ナトリウム法: 収率 40~50%) に較べかなり有利な方法である。

第2工程の (V) の脱アセチル化法としては、普通には微温時 NH_4Cl 存在下にアンモニア水と振盪する方法が行われる。然しその際、内容物が2層に分れ、反応が均一に進まないから、殊に大量操作のときには、収率の低下を免れない。然し著者等は、微量の EtONa 存在下にアルコールと煮沸する所謂アルコール分解によつて、円滑に、且つ理論の 85.4% に相当する好収率でブチリル酪酸エステル (VI) を造ることができた。従つて以上の両工程を通じての収率は理論の 57.6% となる。このようにこの両工程の結合による (VI) の製法は既知の何れの方法³⁾ よりも能率的であるが、他のアセチル酪酸エステルもこの方法によつて容易に製造できるであろう。

γ -ブチリル酪酸エステル (VIII) — (VI) のシアンエチル化も、生成物のエステル化も前報告 (I) のときと同様に行つた。

今その各工程の収率 (%) を示し、比較のため前報告 (II) の合成のときの各該当化合物の収率を括弧内に附記すれば 63.1 (50.0), 78.0 (69.0), 又両工程を通じて 49.2 (34.5) であり、その各工程共、前回のときより一層好成績であつた。以上を綜合すればアセト酪酸エステル (I) より n -ブチリル酪酸エステル (VI) までの収率は 57.6%, 又 (VI) より γ -ブチリル酪酸エステル (VIII) までの収率は 49.2% であるから、最初的主原料 (I) より最終製品 (VIII) に至る4つの全工程を通じての収率は理論の 28.3% に相当する。ニトリル (VII) を 25% HCl で鹼化すれば γ -ブチリル酪酸 (IX) を生ずる。収率は理論の 70%。

かつて R. Robinson, R. C. Shah⁵⁾ が γ -エチルデヒドロレゾルシンの原料としての (VIII) を合成するために用いた方法は、既知の γ -アセチル酪酸エステルの合成法に従い、

3) "Organic Reactions" 1, 297.

4) H. Lund: Ber. 67, 935 (1934).

5) R. Robinson, R. C. Shah: J. Chem. Soc. 1934, 1491.

α -アセトグルタル酸エステル (X) と (III) とより α -アセト- α -ブチリルグルタル酸エステル (XI) を造り、アルカリ鹼化によつて遊離酸 (IX) へ導き、これをエステル化して目的物を得る方法であるが、原料エステル (X) 139 g より各工程の化合物の収量は 75 g, 20 g, 14 g であつて、この全工程を通じての収率は僅かに理論の 12.4% に過ぎない。然し本研究による (VIII) の新合成法は工程短く、操作簡易、収率良好の諸点でこの既知の方法に遙かに勝る。

本研究に対し不断の激励を与えられた学長宮道悦男博士に謹謝する。尙本研究費の一部は 1950 年度文部省科学研究費によつて支拂つた。謝意を表す。

実 験 の 部

ブチリルアセト酢酸エステル (V) Mg バンド 12.2 g (0.5 原子), 無水アルコール 11 cc 及び CCl_4 2 cc を混和して室温に放置すれば約 5 分後に反応起り, Mg が溶け始める。急激な反応が和いだら、無水アルコール 46 cc (0.8 モル) 及び乾燥ベンゾール 100 cc の混液を、適度の還流を保ちながら、約 30 分に加え、反応不活潑になつてから水浴上に加熱する。Mg が大部分溶けてから一旦火を去り、アセト酢酸エステル (I) 65 g (0.5 モル) 及び乾燥ベンゾール 50 cc の混液を、過度の沸騰にならないように注意しながら加え、更に未反応の Mg が完全に溶けるまで加熱する。ここに得られた灰緑色の粘稠な液体を 25° に冷し、攪拌しながら n -ブチリルクロリド (III) 54 g (0.5 モル) 及び乾燥ベンゾール 50 cc の混液を、 $30\sim 35^\circ$ を保ちながら約 30 分間に加え、なお同温度に 40 分攪拌後冷水 200 cc でうすめ、50% 硫酸でコンゴローート酸性とし、ベンゾール層を分取し、水洗、乾燥後蒸溜すれば $\text{bp}_{11} 103\sim 107^\circ$ の溜分 67.5 g を得 (収率 (理論) の 67.5%。微に芳香ある無色の液体。 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 計算値 C 60.0, H 8.0, 実験値 C 59.6, H 8.2。

n -ブチリル酢酸エステル (VI) Na 0.25 g (0.01 原子) を無水アルコール 30 cc に溶し、(V) 20 g (0.1 モル) を混和して水浴上に 3.5 時間煮沸する。冷後水でうすめ、硫酸々性とし、ベンゾール抽出し、水洗、乾燥後蒸溜すれば $\text{bp}_{11} 82\sim 86^\circ$ の溜分 13.5 g を得。収率 (理論) の 85.4%。無色芳香性の液体。 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ 計算値 C 60.8, H 8.8, 実験値 C 60.2, H 9.0。アミドは無色の鱗片状結晶 (ベンゾールより), mp 79° 。 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 N 10.9, 実験値 N 10.9。

α -ブチリル- γ -シアン酪酸エステル (VII) Na 0.9 g (0.04 原子) を無水アルコール 5 cc, 乾燥ベンゾール 30 cc 及び (VI) 38 g (0.24 モル) の混液に、低温で混和して溶解し、ここへアクリルニトリル 10.6 g (0.2 モル) 及び乾燥ベンゾール 40 cc の混液を攪拌しながら $30\sim 35^\circ$ で 1 時間に加え、なお同温度に 30 分間攪拌してから水浴上に 20 分間煮沸する。冷後水でうすめ、塩酸々性とし、ベンゾール層を分取し、水洗、乾燥後蒸溜すれば $\text{bp}_9 152\sim 158^\circ$ の無色の溜分 26.5 g を得。収率 (理論) の 63.1%。 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 62.6, H 8.1, 実験値 C 62.2, H 8.3。

γ -ブチリル酪酸 (IX) (VII) 21 g (0.1 モル) を 25% 塩酸 90 g と共に 5 時間軽く煮沸し、冷後ベンゾール抽出し、蒸溜すれば $\text{bp}_7 147\sim 148.5^\circ$ の溜分 11 g を得。寒冷時には溜出後直ちに結晶化する。mp $29\sim 31^\circ$ 。収率 (理論) の 69.6%。 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ 計算値 C 60.8, H 8.8, 実験値 C 60.4, H 9.0。セミカルバゾンは無色稜柱状結晶 (稀酢酸より), mp $190\sim 191^\circ$ decomp。 $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3$ 計算値 N 19.5, 実験値 N 19.9。

γ -ブチリル酪酸テストル (VIII) VII 21 g (0.1 モル) を 50% アルコール性硫酸 40 g と共に水浴中に 3 時間煮沸する。冷後水でうすめ、ベンゾール抽出し、水洗、乾燥後蒸溜すれば $\text{bp}_{10} 115\sim 118^\circ$ の溜分 14.5 g を得。収率 (理論) の 78.0%。無色芳香性の液体。 $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 計算値 C 64.5, H 9.7, 実験値 C 63.9, H 9.9。アミドは無色の鱗片状結晶 (ベンゾールより), mp 84° 。 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 N 8.9, 実験値 N 8.8。

γ -アセチル酪酸エステル (II) 第 6 報の方法を改良し、収率を高めた。内容 200 cc の丸底コルベンに α -アセチル- γ -シアン酪酸エチル 36.5 g (0.2 モル) 及び 50% アルコール性硫酸 80 g を加え、水浴中 3 時間加熱、還流する。冷後水でうすめ、ベンゾール抽出し、水洗、乾燥後蒸溜する。 $\text{bp}_{14} 100\sim 102^\circ$ のもの 22 g を得。収率理論の 69.0%。

岐阜薬科大学

Summary

Ethyl butyrylacetoacetate, prepared from the ethoxymagnesium compound of ethyl acetoacetate with n -butyryl chloride, was alcoholized to obtain ethyl butyrylacetoacetate and its cyanoethylation by acrylonitrile yielded ethyl α -butyryl- γ -cyanobutyrate. Esterification of this compound gave the desired ethyl γ -butyrylbutyrate with an overall yield of 28.3% of the theoretical amount calculated from ethyl acetoacetate.

(Received January 29, 1951)