

A2 TELNET REQUEST

B COPY

R.D.
18-Dec-98025

P.D.
18-Dec-98070

Customer Code No.
46-0327

Shelfmark
4840.000000

OGATA

J. PHARM. SOC. JAPAN

(1919)NR.451,S. (751-764)

Om

URBAN AVIERFJARD
 JUNGMANSOATAN 95
 S-621 52 VISBY
 SWEDEN

方 章

公二六年度の本誌(参照)其
 、アルコホル性水酸基及メ
 グ、カリウス、フルノー氏等
 H-Cl₂
 HCH₃ ならむとの見解を
 中には未だ徹底的に此れを
 然るに發見以來一意其構造
 を應用して遂に其合成及立
 たり。

七五一

751

分子量測定(滴定法)
 フェノールフタレインを標示薬とし十分定規アルカリ液にて滴定す。

七・二一七 cc
 二〇四・五
 二一〇・〇

分子量測定(滴定)
 物質をベツヘルに入れ適宜水を加へて煮沸して溶解し元の酸となし冷後フェノールフタレインを標示
 薬として十分定規アルカリ液にて滴定す。

物 質	〇・一〇四〇	十分定規アルカリ消費量	一〇・六七 cc
實 驗 數	(元の二鹽基酸として)	分子量	一九五・〇
理 論 數	$C_{10}H_{13}O_4 + H_2O$	分子量	二一四・〇

六、 γ ・四水素アネモン酸オキシムに對する硫酸の作用(ベツクマン轉位)、充分乾燥し細末となせるオ
 キシム五瓦を硬壁圓底コルベン中に投じ之に五十瓦の濃硫酸を注意して加へ此混液を沸騰水浴上に約
 一時間時々振盪しつゝ放置すれば液は次第に淡黄褐色を呈するに至り全く溶解す、然る後之に三百cc
 の水を冷却しつゝ加へて硫酸の濃度を約十四%とし再びアスベスト板上に加熱して沸騰を繼續せしむ
 ること約二時間、冷後醋酸エステルにて振盪す、此溶媒を蒸餾し去る時は結晶析出す、之を水より再
 結晶し融點を測定すれば百八十五度を示す、琥珀酸の融點と一致するを以てカールバウム社製品と混
 融法を行ひたるに融點の降下を認めず、尙滴定法により分子量を測定し琥珀酸なることを確定せり。

分子量測定(滴定)

濃すれば樹脂様物質のみ除去せられ純白の結晶を得べし、得量定量的なり、無水アルコホルより再結晶すれば融點百三十五度の板片晶を得べく水より再結晶する時は分解して元の酸となる。

元素分析			
物質	〇・一八〇三	炭酸	〇・四〇三一
實驗數	C		六〇・九七%
理論數	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	C	六二・二二%
		H	六・一三%
		H	六・一二%

分子量測定(滴定)
物質をベツヘルに入れ適宜水を加へて煮沸して溶解し元の酸となし冷後フェノールフタレインを標示薬として十分定規アルカリ液にて滴定す。

物質	〇・一〇四〇	十分定規アルカリ消費量	一〇・六七cc
實驗數	(元の二鹽基酸として)	分子量	一九五・〇
理論數	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ +H ₂ O	分子量	二二四・〇

六、 Ψ ・四水素アネモン酸オキシムに對する硫酸の作用(ベツクマン轉位)、充分乾燥し細末となせるオキシム五瓦を硬壁圓底コルベン中に投じ之に五十瓦の濃硫酸を注意して加へ此混液を沸騰水浴上に約一時間時々振盪しつゝ放置すれば液は次第に淡黄褐色を呈するに至り全く溶解す、然る後之に三百ccの水を冷却しつゝ加へて硫酸の濃度を約十四%とし再びアスベスト板上に加熱して沸騰を繼續せしむること約二時間、冷後醋酸エステルにて振盪す、此溶媒を蒸餾し去る時は結晶析出す、之を水より再結晶し融點を測定すれば百八十五度を示す、琥珀酸の融點と一致するを以てカールバウム社製品と混融法を行ひたるに融點の降下を認めず、尙滴定法により分子量を測定し琥珀酸なることを確定せり。

分子量測定(滴定法)

フェノールフタレインを標示薬とし十分定規アルカリ液にて滴定す。

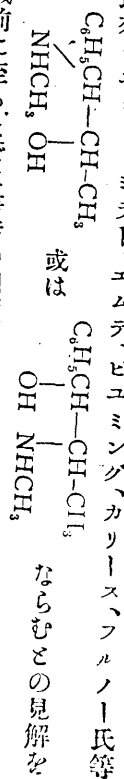
物質	〇・一四七六	十分定規アルカリ消費量	七・二一七cc
實驗數	(一鹽基酸として)	分子量	二〇四・五
理論數	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 2/2	分子量	二一〇・〇

〇デスオキシエフエドリンに就て

(エフエドリンの構造論)

藥學士 緒 方 章

教授長井長義氏が漢藥麻黄中にエフエドリンを發見せられ(明治二十五年及二十六年度の本誌参照)其分子中にベンツォール核を有すること、炭素三原子の連續せる側鎖あること、アルコホル性水酸基及メチールアミノ基ある事を證明して以來シユミット、ミラー、エムデ、ビュミング、カリース、フルノー氏等は其構造に就て研究し其構造式は



得就中後式に重きを置きたりしも戦前に至るまでに著者の閲讀したる文献中には未だ徹底的に此れを合成して天然品と比較し此式の確實なることを證明したるものなかりき、然るに發見以來一意其構造研究に没頭せられたる長井教授は同氏の創案による芳香列アルカミン製法を應用して遂に其合成及立體異性體の分離を完成し大正七年四月の東京化學會總會席上に發表せられたり。

斯くして既にエフェドリンの構造確定したる上は尙是に就て論をなすの必要なも著者は數年以前同教授指導の下にあつて同教授がエフェドリンよりヨード水素酸還元によりて得たるデスオキシエフェドリンを

$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{NHCH}_3 \end{array}$$

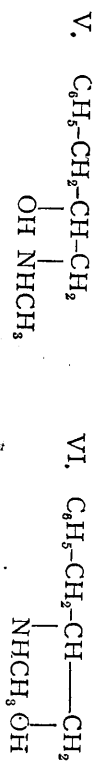
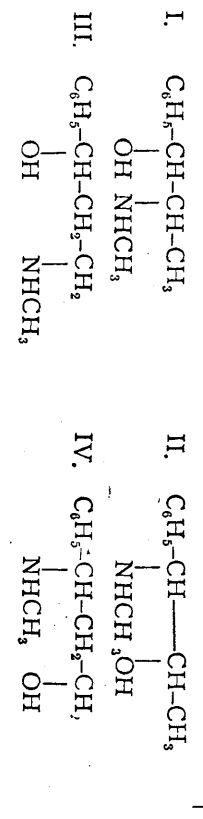
なりと假定し之れを合成し其天然品より得たるものと果して同一物なるや否やを確め以てエフェドリン研究の内残れる問題なる OH 及 -NHCH₃ の位置が側鎖中ベンツォール核より第一

位及第二位の炭素にありや又第二位及第一位の炭素にありやを決定せむとせり、然して當時既に余はラセミ體の合成を完了したるも未だ其左右兩旋光性體の分離にまでは研究を進捗せざりし間に他の研究問題に移り一時デスオキシエフェドリンの研究を中止して今日に至りしがそのまゝ此れを匣底に葬るに忍びず研究を續行して其結末を見るに至りたれば之れを報告せむとするものなり、則ち此研究はエフェドリンの構造が

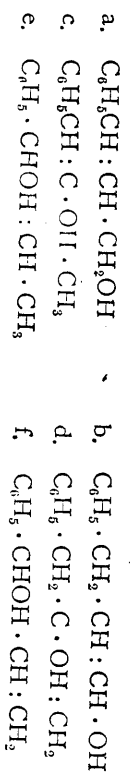
$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{NHCH}_3 \end{array}$$

なることを確證すべしとの證明をなすものなり。

却説文献を案するにエフェドリンの構造研究に當りて最後に残りし問題は -NHCH₃ と -OH の位置が

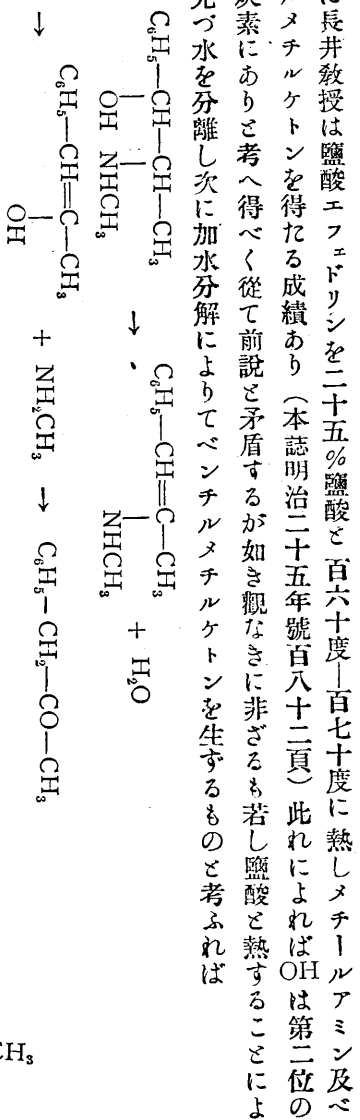


の六種の中何れなるを以てする。
 ミラー氏 (Arch. d. Pharm. 1902, 481) は究盡的メチル化法によりてメチルエフェドリンメチルピロキシム C₆H₅(OH)N(CH₃)₂CH₂OH より一種のアルコホル C₆H₅O を得 (沸騰點二百十度) たり、及 OH の位置如何によりて茲に生じ得べき不飽和アルコホルを列記せば



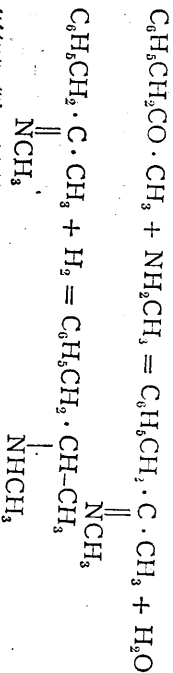
の六種なるが其緩和なる酸化によりてメンツアルデヒド或は安息香酸を生ずる點より考ふるときは此内此等二種の化合物を先づ生じ得べきものは a, c, e, f なり、a はチンムトアルコホルにして沸騰點二百五十度にして全く別物なり (Arch. d. Pharm. 1905, 74) f は既にクラীগス氏によりて文献に記載せられたるものにして沸騰點二百十四度且つ其他の性質にも相違あり然らば c, e の内何れかならざる可からず従て原體なるエフェドリン前式中 I 或は II の内の何れかに限定せらる、其後シユミット氏及ビユミング氏は (Arch. d. Pharm. 1909, 141, u. 1914, 102) 鹽酸エフェドリンを乾溜してミラー氏がメチルエフェドリンメチルピロキシムより得たるアルコホルと同一の無窒素化合物 C₆H₅O を得たり然るに此化合物は不飽和アルコホルの性質を有せずしてケトンの反應を呈し其プロピオフェノン

$C_6H_5COCH_2CH_3$ なることを證明せり、是れエフェドリン分解體なる不飽和アルコール(假に次式とす)
 $C_6H_5-C=CH-CH_3$
 が安定なるケト型に移變して $C_6H_5CO-CH_2CH_3$ を生じたるものなることを明なり、此結果より考ふればOHの位置はエフェドリンに於てベンツォール核に接する側鎖炭素に附着するものとせざる可からず。

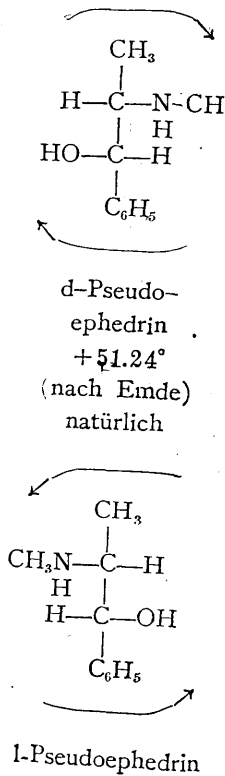


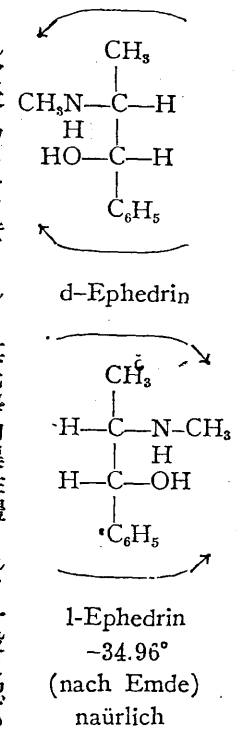
OHの位置は側鎖第一位にあるものと定むるも矛盾を來すことなし、然らば次に定むべき問題はOHの位置なり既にOHの位置確定したる上はOHの位置は第二位の炭素にある事疑を容れざる所なるも假りに第三位の炭素に附着するものとせば第一位の炭素よりOHを去りて其炭素が光學的に不齊性を失ひたるデスオキシエフェドリンは不旋光性とならざる可からざるに事實右旋性なり又プロピオフェノンを生ずべき

事實とも矛盾す第一位の炭素にOHと共に附着する事も考へ難き事實なり第二位の炭素に附着すとせば余が茲に報告せむとするフェニルインプロピルメチルアミンと一致すべきものならざる可からず然して實驗の結果は豫想と一致せり。此證明に用ゐしデスオキシエフェドリンはベンチルメチルケトンとメチルアミンとの縮合體を還元して製したり。



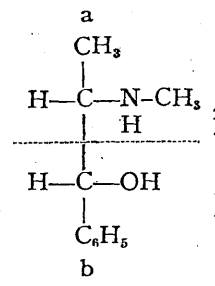
是れを左右兩旋光性體に分離したるに其比旋光度はシュミットのデスオキシエフェドリンに就ての記載(Arch. d.Pharm. 1913. 320)と異り又其誘導體に就ても長井教授記載の性質と相違あることを認めたるを以て再び長井教授の記載に從て天然品より是れを製して比較し合成品の全く天然品と一致すべきことを知り文献に誤記あることを訂正せり。次にエフェドリンの光學的構造式を考ふるにエフェドリンは二箇の不齊炭素を有するが故に次式によりて表さるゝ四種の旋光性異性體の存する事を知るべし。



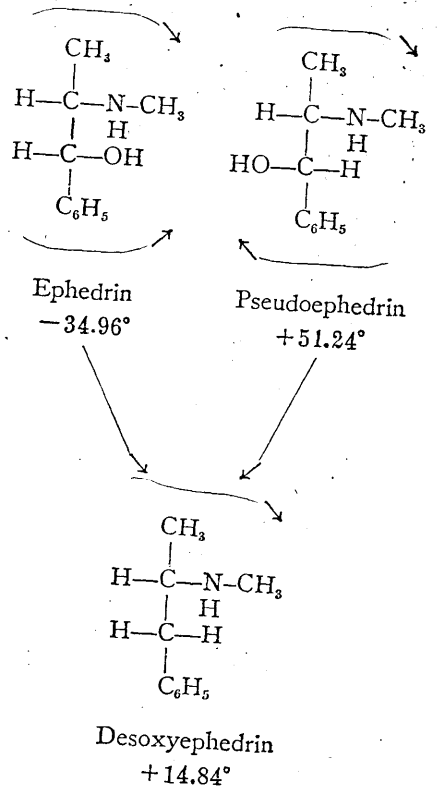


七五六

此式によれば容易にエフェドリンと其光學的異性體として一般に認めらるゝブノイドエフェドリンとの構造關係並に比旋光度の關係を窺ふ事を得べし、今エフェドリン分子中にある二箇の不齊炭素の間よりエフェドリン分子を二分して考へ上半をa下半をbとせば



ブノイドエフェドリンに於てはa bは同一方向の旋光性を有しエフェドリンにありては互に反對の旋光性を有し然もaよりもbの方旋光性強きためブノイドエフェドリンはエフェドリンと實體及像の關係にある如き比旋光度を有せざるなり、然してデオキシエフェドリンに於てはbに於けるOHがHと置換し爲めにbの不齊炭素が其旋光性を失ひ従て左旋性のエフェドリンよりも右旋性のデオキシエフェドリンを生じブノイドエフェドリンよりも同一のデオキシエフェドリンを生じたるなり則ち次式の如し。



實驗之部

β-Phenylisopropylmethylamin C₆H₅.CH₂.CH₂.CH₂.NHCH₃

原料として先づ充分濃厚にして成る可く水分を含まざるメチルアミンのアルコール溶液を製せざる可からず其法次の如し。

充分乾燥せる鹽酸メチルアミン粉末を分溜コルベンに入れ是れに粉碎せる苛性カリの三倍量を加へ分液漏斗を貫通せるコルク栓を装し充分振盪混和せしめ豫め装置せる冷却器に直ちに連接せしむ冷却

器の末端には水と鹽との起寒劑中に收めたる廣口瓶を受器として備へ此内には無水アルコールを容れ冷却器とは中部の膨大して球を作るフールストースによりて連絡せしむ、是れメチールアミンの發生衰へたるときアルコールの蒸溜コルベン内へ逆流する事を防がむが爲めに外ならず、然して尙受器よりは瓦斯導出管を出して是れを苛性カリを充たせるU字管を経て鹽酸を盛れる吸收瓶に連結す、今分液漏斗より純アルコールを滴下せば盛にメチールアミンを發生しアルコールを伴ひて受器中に溜出すべし。

メチールアミンはアルコールに約二十五%の割合に溶解すべきを以て豫め兩者を其割合に秤取し置きアルコールの半量を受器中に收め他の半量を分液漏斗より滴下してメチールアミンの發生用に供すべし。

今前記のメチールアミンアルコール溶液百gにベンチールメチルケトン四十gを加へ密栓して約四週間室温に放置したる後百五十gのアルコールを追加し三十gの金屬ナトリウムにより劇しく還元せしむ此際還流冷却器の上端より多量のメチールアミンを放散するを以て是れを鹽酸中に捕捉すべし、還元終れる後水を加へてアルコールの大部分を蒸溜し次に水蒸氣蒸溜を行ひ溜液のアルカリ性を呈せざるに及びて蒸溜を止め鹽酸にて中和し不溶解の油分をエーテルにて抽出したる後蒸發濃縮し昇汞濃厚液を加へて結晶性復鹽を析出せしめアルコールにて洗滌したる後復鹽を水に浮遊せしめ硫化水素を通じて硫化水銀を沈澱せしめ濾液を蒸發するに鹽酸鹽十五gを得たり、是れを少量の純アルコールに溶解し無水エーテルを加へて沈澱せしむるに熔融點百三十四度乃至百三十五度の扁平針狀結晶を得又水より結晶せしむれば聚心狀に集合せる針狀結晶となりアルコールより徐々に結晶せしむれば透明板狀結晶となり析出す、此鹽酸鹽は是れを舌上に塗布するも局所麻醉作用を起さず、クロール含量定量結果次の如し。

(一) 試料	〇・二五七九	クロール銀	〇・一九六五
(二) 同	〇・三〇一九	同	〇・二三一九
$C_{10}H_{15}NCl$ の計算		クロール	一九・一三%
實驗		クロール	(一) 一八・八五%
			(二) 一九・〇〇%

是れより得たる遊離鹽基は無色透明強きアミン臭を有する液體にして二百九度—二百十度(七百六十mm)に於て蒸溜す(十五mmに於ては九十三度)是れを長井教授がエフドリンの還元によりて得られたるフェニールイソプロピールメチールアミンと比較するに沸騰點の頗る類似せるを見る(長井教授二百八度—二百十度)故に再び鹽酸鹽を復生せしめたるも依然として百三十四度の熔融點を示せり(長井教授百七十三度)遊離鹽基原素分析の結果次の如し。

(一) 試料	〇・〇九一四	炭酸	〇・〇八〇二	窒素	—
(二) 同	〇・二〇五〇	炭酸	(二十九度七百六十mm)	—	—
$C_{10}H_{15}N$ の計算		炭素	八〇・四七	水素	一〇・一四
實驗		同	八〇・六三	同	九・八二
		同	同	同	九・三八
クロール金復鹽、クロール金濃厚溶液と合成鹽基の鹽酸鹽濃厚水溶液を混和し攪拌するに忽ち結晶す、是れを鹽酸を加へたる水より再結晶するに星狀に聚合せる扁平針狀結晶を析出す、水にて洗滌後苛性アルカリ及煖性石灰を盛れる真空デシケトル中に放置したる後其金含量を定量せり。		同	同	同	同
試料	(一) 〇・三〇五九	金	〇・一二二四		
同	(二) 〇・一四七〇	同	〇・〇五九〇		

$C_{10}H_{16}N_2ClH.AuCl_3$ 計算數

金 四〇・三二%

(一) 實驗數

四〇・〇一%

(二) 同

四〇・一四%

熔融點百八度—百九度なり此クロール金複鹽を得たる母液を放置するに竹葉狀に集合せる束針狀の結晶及粒狀結晶を得たり、其熔融點百三十七度—百三十八度なるも未だ少量なるを以て精檢せず。

クロール白金複鹽、クロール白金及鹽酸鹽を共に濃厚溶液となして混和するに忽ちにして結晶す、此沈澱は光輝なき橙黄色を有し鹽酸を加へたる水よりは容易に再結晶せしむる事を得、斯して得たる結晶は全く再結晶以前のものと同物物の如き外觀を呈し光輝ある羽毛狀に集合せる稜柱狀結晶なり、是れを苛性カリ及煨性石灰上に減壓乾燥して熔融點を測るに二百五度を示す。

白金含量定量結果次の如し。

試料 〇・一九二二 白金 〇・〇五二二

$(C_{10}H_{16}N_2ClH)_2.PCl_5$ 計算數 白金 二七・五六%

實驗數 同 二七・三〇%

昇汞複鹽、昇汞及アミン鹽酸鹽の濃厚水溶液を混和すれば始め油狀に析出し忽ち硼酸の如き結晶となる、是れを水より再結晶せしむるに熔融點百二十八度—百三十度を示す。

ビクリン酸鹽、ビクリン酸ナトリウム濃厚溶液とアミンの鹽酸鹽水溶液とを混和し放置するに長方形板柱狀結晶を析出す、水より再結晶して精製したるもの、熔融點は百二十八度なり。

ラセミ體鹽基より旋光性體鹽基の分離法

○左旋性鹽基

酸性酒石酸鹽の分離結晶により比較的容易に左右兩旋光性體に分離し得たり。

乾燥せる純酒石酸(右旋性)一四・二gを無水アルコール七〇・gに溶解し澄明なる液に沸騰點二百八度—二百十度の非旋光性デスオキシエフェドリン一四gを注加し混和す然るときは漸次強く發熱し來り酸性酒石酸鹽を生ず然して液の冷却するに従ひ結晶し始め遂に全液固結するに至る是れを一夜放置後吸引濾過し乾燥秤量せしに殆んど全部の酒石酸鹽を析出したる。

是れを數回水より再結晶するに熔融點は漸次に上昇して遂に百六十五度—百六十六度に至りて一定不變となれり、故に此れより鹽基を遊離せしめ其沸騰點を測定するにラセミ體と大差なく二百十度に於て溜出したり。

鹽酸鹽、遊離鹽基を無水エーテルに溶解して乾燥鹽酸瓦斯を通じ析出せし鹽酸鹽を無水アルコールに溶解し無水エーテルを加へ結晶せしむる事再三にして熔融點百七十度—百七十一度を示せり(結晶形板片狀)。

旋光度測定、此鹽酸鹽5gを水に溶解して全量二五ccとなし是れを二dm管にて檢定せしに平均五・九二度を左旋したり則ち $[\alpha]_D^{20} = -14.8$ なり。

昇汞複鹽、白色薄葉針狀結晶にして熔融點百五十二度—百五十三度なり。

クロール金複鹽、黄色薄葉針狀結晶にして熱湯に溶解し冷水に難溶性なり、鹽酸々性の水より再結晶したるもの、熔融點百二十七度—百二十八度なり、黄金含量定量結果次の如し。

試料

$C_{10}H_{16}N_2ClH.AuCl_3$ 計算數 〇・二〇五三 金 〇・〇八三〇

實驗數 同 四〇・三二% 金 四〇・三二%

同 四〇・四三%

クロール白金複鹽、熱湯より再結晶するに熔融點二百十四度にして熔融と同時に分解す、其白金含量定量結果次の如し。

試料 ○・二〇二二 白金 ○・〇五五四
 (C₁₀H₁₅N·CH)₂·PtCl₅ 計算數 白金 二七・五六%
 實驗數 同 二七・四〇%
 ビクリン酸鹽、熔融點百四十四度—百四十五度の黄色板柱狀結晶にして稀アルコールより再結晶し得べし。

○右旋性鹽基

左旋性酒石酸鹽を再結晶によりて精製したる際に得たる母液の中最初の三回分を聚め蒸發して結晶せしめたるに非常に不鋭敏なる熔融點(百三十度—百五十度)を有する結晶の若干量を得其母液は最早や濃稠となすも結晶を析出せずして粘性を有し熱に對して弱きが如きを以て低温にて減壓乾燥せしめたる後無水アルコールに溶解し無水エーテルを加へて析出せしめ此操作を再三行ひて遂に熔融點百十八度—百十九度の小葉片狀結晶を得たり。
 是れより遊離鹽基を製し沸騰點を測定するに二百八度—二百十度なり。
 鹽酸鹽は板片狀結晶にして熔融點百七十・五度—百七十一・五度なり。
 旋光度測定 $[\alpha]_D^{20} = +14.815^\circ$
 昇汞複鹽、左旋性のときと同様に白色薄葉針狀結晶にして百五十二—百五十三度にて熔融す。
 クロール金複鹽、黄色薄葉針狀結晶にして鹽酸々性の熱湯より再結晶し得べし熔融點百二十七度—百二十八度、金含量定量結果次の如し。

試料	○・二二三九	金	○・〇八九二
C ₁₀ H ₁₅ N·CH·AuCl ₅	計算數	金	四〇・三一%
	實驗數	同	三九・八四%

クロール白金複鹽、橙黄色稜柱狀結晶にして鹽酸々性の水より再結晶したるものは熔融點二百十四度—二百十五度にして熔融と同時に分解す、其白金定量結果次の如し。

試料	○・一九五八	白金	○・〇五四〇
(C ₁₀ H ₁₅ N·CH) ₂ ·PtCl ₅	計算數	白金	二七・五六%
	實驗數	同	二七・五八%

ビクリン酸鹽、熔融點百四十四度—百四十五度の黄色板柱狀結晶。

以上の左右旋性鹽分離の結果右旋性鹽の諸種鹽類の示す物理的恒數は長井教授のエンフェドリンより得られたるデスオキシエンフェドリンに頗る類似せるも又全く差違なしと云ふ可からず則ち此れを表示せば次の如し。

遊離鹽基	ラセミ體	左旋性	右旋性	長井教授
遊離鹽基	K.P. 209—210°	210.°	208—210°	208—210
酒石酸鹽	S.P. 134°—135.°	170—171.°	170.5—171.5.°	173.°
昇汞複鹽	128—130.°	165—166.°	118—119.°	119.°
クロール金複鹽	108—109.°	152—153.°	153—153.°	136.°
クロール白金複鹽	205.°	127—128.°	127—128.°	126.°
ビクリン酸鹽	133.°	214.°	214—215.°	再結晶不可能
		144—145.°	144—145.°	

$[\alpha]_D^{20} = -14.8^\circ$

$[\alpha]_D^{20} = +14.815^\circ$

$[\alpha]_D^{20} = +19.14^\circ$ (シユミット氏)

則ち長井教授の記載によれば鹽酸鹽は合成右旋性鹽よりも約二度高く昇汞複鹽は約四度低くクロール金複鹽は約二度低くクロール白金複鹽に至りては其溶解性に大差あり又 $[\alpha]_D$ はシユミット氏がエンフェドリンの水酸基をプロームと置換したるものを還元して得たるデスオキシエンフェドリンに就て試験したるもの $[\alpha]_D = +19.14^\circ$ (Arch. d. Pharm. 1913, 320.) と近似せず故に長井教授の記載に従てデスオキシエ

