尙上記液体クロマトグラフィーにおけるクロロホルム：メタノール (1:1) 溶出部で Legal 反応陽性, K.K-反応硫酸層紫紅色, 酢酸層無色→淡褐色のフラクションよりメタノール・エーテル再結により mp 234° (decomp) (uncorr) の digitalinum verum を得. これをアセチル化して mp 170°/228° (uncorr) の hexaacetate として確認.

薬理研究会研究所 東京大学医学部薬学科

Summary

From the seeds of *Digitalis purpurea* L., a new substance of m.p. 205° (uncorr.) was obtained. This substance gave positive Legal and Keller-Kiliani reactions, and its analytical values corresponded to $C_{32}H_{48}O_9$, with one methoxyl group. This substance is pharmacologically inactive and its properties are very similar to the substance isolated from the seeds of *Digitalis lanata* Ehrh. by Reichstein and others¹⁾.

(Received March 18, 1953)

堀井善一, 奥村健太郎, 田村恭光: テラマイシン及び関連化合物の研究 (第1報)

7-Hydroxy-3-methylphthalide の合成

Zen-ichi Horii, Kentaro Okumura, and Yasumitsu Tamura: Studies on

Terramycin and its Related Compounds. I. Synthesis of

7-Hydroxy-3-methylphthalide.

(School of Pharmacy, Osaka University**)

テラマイシンをアルカリで分解すると少量の phenolic lactone が得られる. Pfizer 社の研究者等¹⁻⁴⁾ はその構造が 7-hydroxy-3-methylphthalide であることをそのメチルエーテルを合成して証明した. この化合物に就いては Kuhn⁵⁾, Kushner⁶⁾ の研究があるが何れもメチルエーテルの合成で 7-hydroxy-3-methylphthalide を合成した文献はない. 我々はこの合成を志し文献を調査した処 Baker⁷⁾ が 7-acetylamino-3-methylphthalide を合成しているからこれを原料とし先ず加水分解して 7-アミノ体とし次いでジアゾ化して目的の hydroxy-3-methylphthalide を得ることが出来た. 7-amino-3-methylphthalide は又直接 methyl 6-acetylanthranilate を還元しても合成出来る. ここに得た 7-hydroxy-3-methylphthalide をテラマイシンのアルカリ分解生成体と直接

Authors	m.p. 109~110°	m.p. 73~75°	m.p. 89~90°	m.p. 188~189°
Pfizer Lab.	m.p. 109~110° ³⁾ 110~112° ⁴⁾	m.p. 69~72° (syn.) ¹⁾ 74~75° (nat.) ¹⁾	m.p. 90.2~90.8° ⁴⁾	m.p. 189.2~190.4° ⁴⁾

* 日本薬学会近畿支部例会 (1952 年 11 月 15 日) 講演.

** Hotarugaike, Toyonaka, Osaka-fu.

1) Pasternack, et al.: J. Am. Chem. Soc. **73**, 2400 (1951).

2) Hochstein, et al.: Ibid. **73**, 5008 (1951).

3) Pasternack, et al.: Ibid. **74**, 1926 (1952).

4) Hochstein, et al.: Ibid. **74**, 3905 (1952).

5) Kukun, Dury: Ber. **34**, 848 (1951).

6) Kushner, et al.: J. Am. Chem. Soc. **74**, 3710 (1952).

7) Baker, et al.: J. Org. Chem. **17**, 164 (1952).

比較することが出来なかつたので別表のような誘導体を合成してそれがよく文献と一致することを確認した。又紫外外部吸収スペクトルを測定すると波長 234 $m\mu$ 及び 298 $m\mu$ に吸収極大を示し、これは文献 4) のスペクトルに一致する。

実験の部

7-Acetylamino-3-methylphthalide methyl 2-acetylamino-6-acetylbenzoate (Baker⁷⁾ による。mp 87~88°) 1.1 g を水 30 cc と浮遊させこれに 3% Na-Hg 45 g を数回に分つて加えよく攪拌する。結晶は次第に溶解し一夜放置すると全く澄明な溶液となる。水銀を分離した後 30% 塩酸を加えて弱酸性にし氷水で冷却すると結晶が析出。石油ベンチンから再結晶。mp 106~107°。得量 0.7 g (73%)。本法は Baker⁷⁾ が採用した Cu chromite を触媒とする 高圧還元法に比べて好収率を与える。

7-Amino-3-methylphthalide (i) 7-acetylamino-3-methylphthalide 1.6 g に 10% 塩酸 30 cc を加え 30 分加熱した後少量の脱色炭を加えて濾過し濾液は冷却下 20% NaOH 液で殆んど中和した後飽和重曹水で pH 8 とするに油状物質が析出しこれは次第に結晶化する。石油ベンチンから再結晶。mp 76~76.5°。白色長針状晶。得量 0.96 g (75%)。C₉H₉O₂N 計算値 C 66.24, H 5.56, 実験値 C 66.21, H 5.42。 (ii) 2-acetyl-6-aminobenzoic acid⁷⁾ (mp 155~156°) 0.3 g を水 15 cc に懸濁しこれに 3% Na-Hg 17 g を数回に分つて加える。結晶は次第に溶解し一夜放置すると全く澄明な溶液となる。水銀を濾別し 10% 塩酸で殆んど中和した後重曹水で pH 8 とすると結晶が析出。mp 75~76° (i) の製品と混融して融点降下を認めない。得量 0.11 g (40%)。 (iii) methyl 6-acetyl-anthranilate⁷⁾ (mp 62~64°) 0.3 g を (ii) 同様に処理して mp 75~76° の結晶 0.1 g (39%) を得。 (i) の製品と混融して融点降下を認めない。

7-Hydroxy-3-methylphthalide hydrate 7-amino-3-methylphthalide 0.487 g を 10% 硫酸 20 cc に加温溶解し 0° に冷却した後 98% NaNO₂ 0.210 g を水 10 cc に溶解した液を 0~2° で滴下する。10 分放置後 92~95° の 1% 硫酸 50 cc 中へ少量宛加える。尚 15 分煮沸した後脱色炭を加え熱時濾過し、濾液を放冷すると結晶が析出。結晶を濾別し石油ベンチン又は稀メタノールから再結晶。mp 109~110°。得量 0.34 g (62%)。C₉H₉O₃·H₂O 計算値 C 59.33, H 5.53, 実験値 C 59.19, H 5.34 (検体は常圧 CaCl₂ に乾燥)。紫外外部吸収スペクトルは 234 $m\mu$ に $\epsilon=7280$, 298 $m\mu$ に $\epsilon=4600$ の吸収極大を示す。

7-Methoxy-3-methylphthalide 7-hydroxy-3-methylphthalide をジアゾメタンでメチル化して製した。白色プリズム状晶。mp 73~75°。C₁₀H₁₀O₃ 計算値 C 67.45, H 5.65, 実験値 C 67.73, H 5.55。

7-Acetoxy-3-methylphthalide 7-hydroxy-3-methylphthalide をピリジン及び無水酢酸で室温 14 時間放置して製した。mp 89~90°。

7-Hydroxy-3-methylphthalide のジニトロ化体 7-hydroxy-3-methylphthalide を濃硝酸と水浴上 1 時間加温して製した。mp 188~189°。C₉H₇O₇N₂ 計算値 C 42.53, H 2.38, 実験値 C 42.79, H 2.46。

大阪大学医学部薬学科

Summary

7-Hydroxy-3-methylphthalide, an alkaline degradation product of terramycin, was synthesized. Its identity was proved, indirectly, because of being unable to compare it directly with the phthalide derived from natural terramycin, by preparing its derivatives and comparing their physical and chemical properties with those of the known compounds.

(Received January 1, 1953)