山田 厚*: Digitoxigenin, Gitoxigenin および Oleandrigenin の Succinoyl, Phthaloyl 誘導体について**

Atsushi Yamada*: Synthesis of Succinoyl and Phthaloyl Derivatives of Digitoxigenin, Gitoxigenin, and Oleandrigenin.

(Iatrochemical Institute of Pharmacological Research Foundation)

In order to examine whether dibasic organic acids bonded to an aglycone would play the same role as the sugar moiety in cardiotonic glycosides, 3-O-succinoyldigitoxigenin (III), 16-O-succinoylgitoxigenin (VII), 3-O-succinoyloleandrigenin (VIII) 3-O-phthaloyldigitoxigenin (IV) and 3-O-phthaloyloleandrigenin (IX) were prepared. Considering the lethal dose tested with pigeons, succinoylation failed to increase accumulation and toxicity. Phthaloylation resulted in decrease of solubility and marked decrease in lethal dose.

(Received April 25, 1959)

強心配糖体の特異な生理作用の本質はその aglycone にあるけれども, aglycone 自体には痙攣性中枢興奮作用が著しくかつその生理作用は一過性で蓄積性を示さない. aglycone に種々の糖体が結合して始めて心筋への親和性を増し, したがって蓄積性並びに毒性が増大するものと考えられる. この場合 digitalis-strophanthus 型 (cardenolide-type) においては分子量の増大を考慮すれば aglycone に比し概して配糖体特に monoglycoside の毒性が最も強く, かつまた同一 aglycone からなる monoglycoside においては糖体の種類が強心配糖体の毒性の強弱に対してかなりの影響を与えることは認められているが, それは本質的なものではない. したがって強心配糖体の種類による生理作用の変化とそれを構成する糖体との間には現在はずきりした相互関係は認められていないが, 糖体はつまるところ強心配糖体の薬物としての性状と価値 (水に対する溶解性, 心筋に対する親和性, 生体内における安定度, 吸収の難易など) に重大な影響を与えるものと考えられる¹⁾. そこで aglycone に対して上述のごとき影響を与え得るものはただ糖体に限られるものかどうかを検討するために糖以外のたとえば水に可溶性にすることを考慮して二塩基性有機酸 (コハク酸およびフタル酸) との化合物を合成し, それらの生理作用をしらべることを企てた^{*1}.

digitoxigenin (I) をピリジン中無水コハク酸と室温で長時間反応せしめ 3-O-succinoyldigitoxigenin (III) を好収量で得た. 本物質は Legal 反応, Kedde 反応ともに陽性で紫外吸収スペクトルには α, β -不飽和ラクトン 5 員環に基づく 217 m μ (log ϵ 4.20) の吸収極大が認められた. (III) の鳩静脈内注射致死量を Table I に掲げる^{*2}. (III) は (I) および 3-O-acetyldigitoxigenin (II) に比べ毒力はかなり減弱している. また水溶性 (III)-Na 塩の毒性は (III) と殆んど変らない^{*3}.

つぎに gitoxigenin (V) と無水コハク酸をピリジン中室温で 7 日間放置反応せしめ mp 198~203° の mono-succinoyl 誘導体を得たが, これが 16-O-monosuccinoyl 体 (VII) であることはつぎの事実から明らかである. (1) (V) はピリジン中無水酢酸により 16 β -OH が部分的にアセチル化されて oleandrigenin (VI) を生ずる²⁾.

* 26, 1-Chome, Nishigahara, Kita-ku, Tokyo.

** 日本薬学会関東支部例会 (1958年6月第1例会) にて発表.

1) 岡田: “強心配糖体の生化学” 生物化学最近の進歩 第3集 p. 239(1957) (技報堂).

2) 岡田, 山田: 本誌 72, 933(1952).

*1 K. Meyer ちも時を同じくし筆者と同一目的で 3-O-succinoyldigitoxigenin, 3-O-acetyl-16-O-succinoylgitoxigenin, 3-O-succinoyloleandrigenin の合成を報告している. M. Zingg, K. Meyer: Pharm. Acta Helv. 32, 393(1957).

*2 薬理試験を実施された当研究所の菊地氏に深謝する.

*3 (III)-Na 塩の鳩 5 分間隔注射致死量は注射液濃度によりかなりの差異を示しやはり速効性である.

- (I) (R=H) Digitoxigenin
 (II) (R=Ac) 3-O-Acetyldigitoxigenin
 (III) (R=Suc) 3-O-Succinoyldigitoxigenin
 (IV) (R=Phtha) 3-O-Phthaloyldigitoxigenin

Ac. = CH_3CO Suc. = $\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}$ Phtha. = $\text{HOOC} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO}$

- (V) ($\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$) Gitoxigenin
 (VI) ($\text{R}_1=\text{H}$; $\text{R}_2=\text{Ac}$) Oleandrigenin
 (VII) ($\text{R}_1=\text{H}$; $\text{R}_2=\text{Suc}$) 16-O-Succinoylgitoxigenin
 (VIII) ($\text{R}_1=\text{Suc}$; $\text{R}_2=\text{Ac}$) 3-O-Succinoyloleandrigenin
 (IX) ($\text{R}_1=\text{Phtha}$; $\text{R}_2=\text{Ac}$) 3-O-Phthaloyloleandrigenin

Table I. Toxicity by Pigeon Method

	LD (mg./kg.)		LD (mg./kg.)
Digitoxigenin (I)	0.55	Gitoxigenin (V)	6.37
3-O-Acetyldigitoxigenin (II)	1.00	Oleandrigenin (VI)	1.07
3-O-Succinoyldigitoxigenin (III)	3.60	16-O-Succinoylgitoxigenin (VII)	7.60
3-O-Succinoyldigitoxigenin-Na	3.64	3-O-Succinoyloleandrigenin (VIII)	6.60
3-O-Phthaloyldigitoxigenin (IV)	12.6	3-O-Phthaloyloleandrigenin (IX)	13.9

Table II. Molecular Rotation Differences of the Aglycones and Their Succinoylderivatives

	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	
3-O-Succinoyldigitoxigenin (III)	+ 8 (EtOH)	+ 38	- 33
Digitoxigenin (I)	+ 19 (MeOH)	+ 71	
3-O-Succinoyloleandrigenin (VIII)	- 12 (EtOH)	- 64	- 21
Oleandrigenin (VI)	- 10 (MeOH)	- 43	
16-O-Succinoylgitoxigenin (VII)	+ 35 (EtOH)	+ 172	+ 43
Gitoxigenin (V)	+ 33 (MeOH)	+ 129	

(2) 前述の (I) とその succinoyl 体 (III) 並びに (VI) と次に示す 3-O-succinoyloleandrigenin (VIII) の分子旋光度をそれぞれ比較すれば 3-OH の succinoyl 化がいずれもマイナスに寄与しているに反し, (VII) においては (V) に新たに導入された succinoyl 基が (V) に対し Table II に示すごとくプラスに寄与している。

(3) (VI) と無水コハク酸をピリジン中室温で 7 日間反応しても原料回収に終つた。

(VI) と無水コハク酸をピリジン中 3 日間 24° に放置後 2 時間 100° に加温反応せしめ求める化合物 3-O-succinoyloleandrigenin (VIII) を得た。本物質は紫外吸収スペクトルで 217 mμ に極大 (log ε 4.20) を認め butenolide 環の存在を示し, また tetranitromethane により呈色せず, したがって加温によつて anhydro 化が起らなかったことを示している。(VII) および (VIII) の鳩法による致死量を Table I に示す*4。

以上の結果から aglycone を succinoyl 化しても元の aglycone より蓄積性並びに毒性を増大することは出来なかつた。

つぎに芳香族二塩基性酸を導入した場合の生理作用の変化を検討するためフタル酸を選んだ。aglycone として (I) および (VI) を用い, ピリジン中無水フタル酸を加え 3~4 日室温で放置後 100° で 2~3 時間加温して反応せしめ (I) および (VI) の phthalate を結晶に得た。両化合物 (IV) および (IX) の鳩法による致死量を Table I に示す。明らかにジギタリス作用を有するが, 溶解度の低下とともにその生理作用も著しく減弱している。

本研究にあたり終始御鞭撻を賜つた石館教授に謹謝する。また $[\alpha]_D$ 測定に御便宜を与えられた武田薬品工業株式会社研究所の方々に深謝する。

*4 (VII) および (VIII) の致死量は濃度と注射間隔によりかなり変化する。

実 験 の 部

3-O-Succinoyldigitoxigenin (III) digitoxigenin 115 mg, 無水コハク酸 224 mg をピリジン 3.5 cc に溶解, 約 20° で 3 カ月間放置. 反応物をごく少量の H_2SO_4 を含んだ氷水中に投入, 生ずる白色析出物をろ集, 充分水洗, 乾燥後 $\text{CHCl}_3 \cdot \text{MeOH}$ (2:1) 75 cc に溶解, この溶液を $N \text{H}_2\text{SO}_4$, 次に水で洗浄後 Na_2SO_4 で乾燥. 溶媒を減圧留去すれば残渣は結晶となる. CHCl_3 , MeOH , Et_2O から再結晶. mp 223~225.5°, 板状晶, さらに含水 EtOH から再結晶 mp 224~227°, 鱗片晶 (III) 143 mg を得. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7$ 計算値 C 68.33, H 8.07, 実験値 C 68.40, H 8.28, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 217 m μ (log ϵ 4.20), $[\alpha]_D^{18}$: +8° (c=1.0, EtOH).

16-O-Succinoylgitoxigenin (VII) gitoxigenin 126 mg, 無水コハク酸 157 mg をピリジン 3.5 cc に溶解, 約 18° で 7 日間放置, 上記と同様処理後 Me_2CO , Et_2O から再結晶を繰返し mp 198~203° のプリズム晶 82 mg を得る. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_8$ 計算値 C 66.10, H 7.81, 実験値 C 66.28, H 8.40, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 218 m μ (log ϵ 4.19), $[\alpha]_D^{18}$: +35° (c=1.0, EtOH).

3-O-Succinoyloleandrogenin (VIII) oleandrogenin 104 mg, 無水コハク酸 188.5 mg をピリジン 2 cc に溶解, 24° で 3 日間放置後, 2 時間 100° で加温. 上記と同様処理して得た成績体を少量の Et_2O で還流洗浄し Et_2O 不溶の結晶性物質を得. これをさらにベンゼンで処理後含水 EtOH から再結晶 mp 200.5~202.5°, 菱形晶 113 mg を得. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_9$ 計算値 C 65.39, H 7.57, 実験値 C 65.37, H 7.47, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 217 m μ (log ϵ 4.20), $[\alpha]_D^{20}$: -12° (c=2.0, EtOH).

Phthaloyldigitoxigenin (IV) digitoxigenin 105 mg, 減圧乾燥微細粉末とした無水フタル酸 333 mg をピリジン 3.5 cc に溶解, 約 20° で 72 時間放置後さらに 2 時間 100° に加温. 上記と同様処理して得た粗生成物 162 mg を含水 EtOH , Me_2CO から再結晶 mp 238~242°, 含水 MeOH から 2 度再結晶 mp 245~247°, $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_7$ 計算値 C 71.24, H 7.33, 実験値 C 71.12, H 6.96, $[\alpha]_D^{20}$: +57° (c=0.31, Me_2CO), Na 塩は水に難溶.

Phthaloyloleandrogenin (IX) oleandrogenin 73 mg, 無水フタル酸 198 mg をピリジン 3 cc に溶解, 約 20° で 97 時間放置さらに 3 時間 100° に加温. 粗生成物 95 mg を Me_2CO , Me_2OH , Et_2O から 2 度再結晶, mp 153~158°, 板状晶 87 mg を得. $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 66.20, H 7.07, 実験値 C 66.21, H 7.09, $[\alpha]_D^{20}$: +13° (c=0.35, Me_2CO).

薬理研究会研究所

UDC 547.826.8.07

荒田義雄, 浅井 武: Ethyl 2-Ethoxycarbonyl-4-(5-methyl-2-pyridyl)-
valerate の合成

Yoshio Arata and Takesi Asai: Synthesis of Ethyl 2-Ethoxycarbonyl-
4-(5-methyl-2-pyridyl)valerate.

(Pharmaceutical Faculty, Kanazawa University*)

Reaction conditions for the formation of monomethylol (II) and dimethylol (III) compounds by heating 2,5-lutidine (I) and formaldehyde were examined. The monomethylol compound (II) was derived to the dimethylol compound (III), which formed a monoacetate (IV) (yield, 78.1%) and a diacetate (V) (yield, 6.3%) on heating with acetic anhydride. The acetate (IV) was reacted with ethyl malonate in the presence of sodium ethoxide and the product was catalytically reduced to the malonate derivative (VIII). On the other hand, the ester²⁾ (IX) was reduced with lithium aluminium hydride, chlorinated with thionyl chloride, and reacted with ethyl malonate in the presence of sodium ethoxide to form the objective (VIII). The picrates of the ester (VIII) obtained by both routes were found by mixed fusion to be identical.

(Received April 30, 1959)

さきに荒田等^{1,2)} は川骨アルカロイド desoxynupharidine に対し 1,7-dimethyl-4-(3-furyl)octahydroqui-

* Tsuchitoriba-naga-machi, Kanazawa.

1) 荒田: 本誌 76, 1447(1956).

2) 荒田, 大橋: 本誌 77, 236(1957).