



Title	テラナフトールの合成研究
Author(s)	二宮, 一彌
Citation	大阪大学, 1959, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27727
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

テラナフトールの合成研究

二 宮 一 彌

テラナフトールの合成研究

二 宮 一 彌

目 次

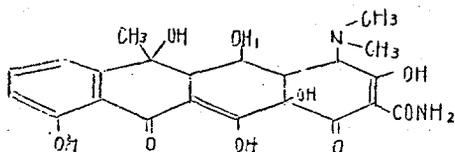
総 論	1
第 一 章	<i>Terranaphthol</i> の合成.....	12
第 一 節	<i>Desoxy terranaphthol</i> の合成.....	13
第 二 節	<i>Terranaphthol</i> の合成.....	18
第 二 章	実 験 の 部.....	25
第 一 節	第 一 章、第 一 節 の 実 験.....	25
第 二 節	第 一 章、第 二 節 の 実 験.....	30
引 用 文 献	37

テラナフトールの合成研究

総論

Oxytetracycline (1) が *Streptomyces rimosus* の代謝産物の中から発見され、^{1), 2), 3)} その著しい抗菌性が注目されて以来、同じ *Actinomyces* に属する菌から *chlorotetracycline* (3)^{4), 5)}, *tetracycline* (2)⁶⁾ および *demethyltetracycline* (4)⁷⁾ など一群の代謝産物が次々と見出され、有機化学に“テトラサイクリン”という新しい分野が展開されるに至った。

これらのテトラサイクリン類はグラム陽性およびグラム陰性の一般細菌はもちろんのこと、ある種の原虫類、リケツチャ、ビールスなどに対しても著しく発育を阻止する力を示し、近年抗生物質の代表的医薬品の一つとして不可欠の地位を占めている。



(1)

就中、*Oxytetracycline* (1) は最も早く発見され、

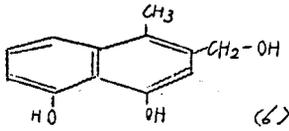
Hochstein, Woodwardらの驚異的な努力によって、いち早くその推定構造式が提出され、^{8), 9)} 以来、テトラサイクリン類の中で最も重要な物質の一つとなっている。

推定構造式； 4-dimethylamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,6,10,12,12a-hexahydro-6-methyl-1,11-dione-2-naphthacene-carboxamide (1) の提出には、^{8), 9), 10)} *Oxytetracycline* の分解反応^{11)~14)} および *tetracycline acid*¹⁴⁾ *terrannaphthol*,^{9), 14)} *terrinolide*⁹⁾ などの分解生成体の構造が重要な鍵となっている。

今回、著者は、*Oxytetracycline* の構造と、合成研究に関連して、

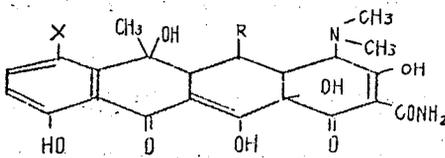
(1)

C. およびD環*を代表し、かつ(1)の合成上重要な中間体の一つと考えられる *terrannaphthol* の合成を意図し、4,5-dihydroxy-2-hydroxymethyl-1-methylnaphthalene



2-hydroxymethyl-1-methylnaphthalene (6) を合成して、*terrannaphthol* の構造を決定する事が出来た。(15)

この結果、*Oxytetracycline* の C, D 環の構造は推定式の通りである事がわかるとともに、ここに行つた *terrannaphthol* の比較的容易な合成法が、テトラサイクリン類の合成研究に極めて有用なものであるという確信が得られた。



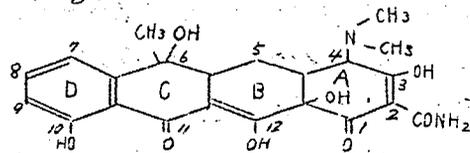
- | X | R |
|----------|------|
| (1) -H, | -OH, |
| (2) -H, | -H, |
| (3) -Cl, | -H, |
| (4) -Br, | -H, |

Oxytetracycline (1) に続いて、発見された一群のテトラサイクリン類において、*chlorotetracycline* (3) から還元反応によって

tetracycline (2) が得られる事(16) *chlorotetracycline* (3) の培養液中に臭化ナトリウムを加えると *bromotetracycline* (4) が得られる事(17) などによってテトラ

サイクリン類相互間の関係が明かとなり、又 A 環の置換基 dimethylamino-基の立体配置の変化による *tetracycline* から *epi-tetracycline* (*guatrimycin*) の異性化反応(18)~(21) さらに 10, 11, 12, および 1 位に並んだケトンまたは水酸基を含む β -ケトン類の示す反応(22) などいずれもその抗菌性と直接関係して注目すべき問題である。

* *Tetracycline* 骨格の numbering



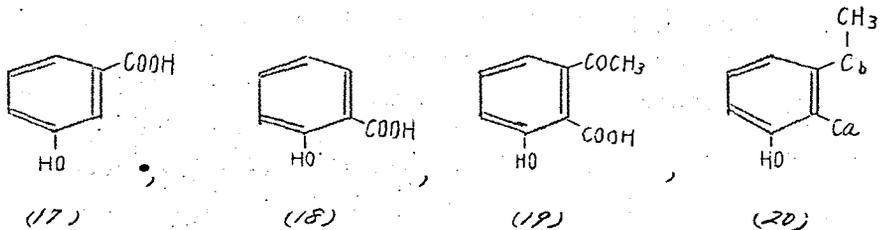
(2)

この様にテトラサイクリン類が注目されるに至ったのは、第一にその優れた抗菌作用によるものであるが、また一方には、Hochstein, Woodwardらによつて、その特異な構造が一挙に解明されたためにもよるであらう。(8), (9)

Hochstein, Woodwardらの構造研究⁹⁾は主にそのアルカリ、酸および還元分解反応を利用して行われ、アルカリ分解では 7-hydroxy-3-methylphthalide (7), terracinoic acid (8), および terranaphthol (6) を、酸分解では, terrinalide (9), decarboxamidoterrinalide (10); 2 および β -apoterramycin (11), anhydroterramycin (12), および二次的分解成積体である, terranaphthoic acid (13) を、また亜鉛と酢酸による還元分解反応によつては, desoxydesdimethylaminoterramycin (14), desdimethylaminoterramycin (15) や, terrarubsein (16) などの分解成積体が得られそれぞれ、その構造を、更に二次的分解反応、その他で推定し、oxytetracycline からの生成過程を考察した後、この抗生物質の構造式 (1) に到達したのである。

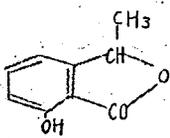
しかしながら、彼等のこの研究においてはその鑿をにぎる各分解成積体の構造については殆んど合成的証明を与えていない。

Woodwardら⁹⁾は oxytetracycline (1) をアルカリ融解すると *m*-hydroxybenzoic acid (17), salicylic acid (18), および 6-acetylsalicylic acid (19) が得られる事¹²⁾ から oxytetracycline の \square 環は 2, および 3 位に置換基 -Ca, -Cb-CH₃ を有するフェノール核 (20) であると推定したが、この事はより緩和な条

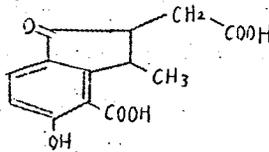


件下でのアルカリ分解によつて 7-hydroxy-3-methylphthalide (7), (3)

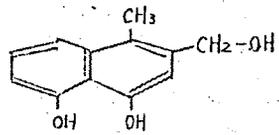
アルカリ分解成續体



(7)

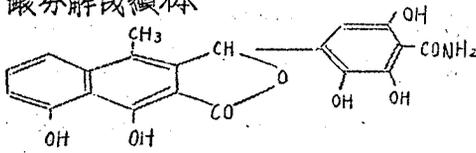


(8)

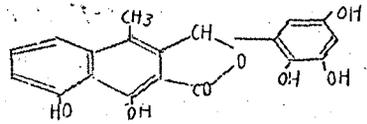


(6)

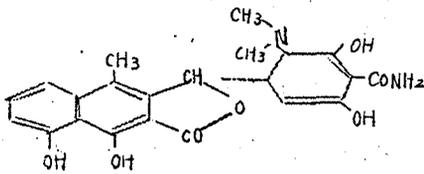
酸分解成續体



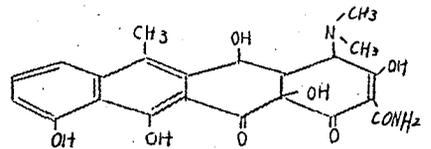
(9)



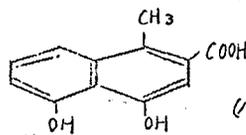
(10)



(11)

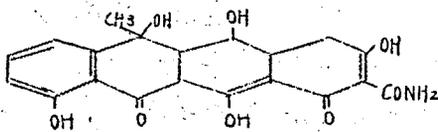


(12)

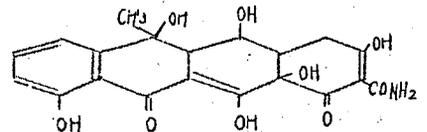


(13)

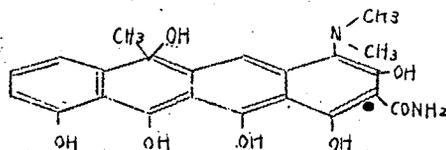
還元分解成續体



(14)

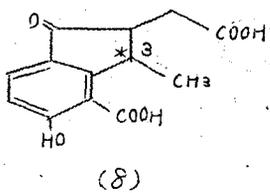


(15)



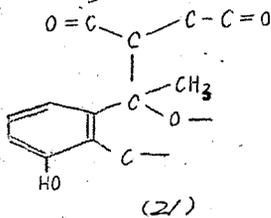
(16)

terracinic acid (8), * *terrannaphthol* (6) が得られる事からも確かめられた。



こゝに於いて *terracinic acid* (8) の生成は *oxytetracycline* (1) の C, D 環そのまゝの姿ではなく、二次的に生成したものと考えられる。即ち、(8) に存在する 5 員環構造は *oxytetracycline* にはなく、又、

terracinic acid (8) の不斉炭素 C_3^* は光学的に不活性でありさらに C_3^* は酸素と結合していないのに、(7) ではラク톤の C-O 結合が存在する事などを考え、(20) の構造から *oxytetracycline* の構造は、(21) なる部分構造を有する事が明かとなる。



以上の推論は堀井らによる

terracinic acid (8) の合成によつて証明が与えられた。(22)

ついで、微量のアルカリ分解生成体として *terracinic acid* と同時に得られる *terrannaphthol* の構造は、*oxytetracycline* の C, D 環の構造を更に明かなものにしてゐる。(9, 14)

Terrannaphthol (6) は $C_{12}H_{12}O_3$ の組成をもつ弱酸性のフェニール性物質 (pK_a 7.5) であり、無水酢酸とピリジンを用いてアセチル化すると *triacetate* が得られる事から、3個の酸素原子は何れも遊離の水酸基として存在しており、Kuhn-Roth 法によると一個の C- CH_3 基が存在する。*terrannaphthol* の紫外部吸収スペクトルはナフタリン誘導体のそれによく近似している。この他弱酸性である事、元素分析値が $C_{11}H_6(OH)_3 \cdot CH_3$ に一致する事などからもナフタリン核の存在が推定され、これをアルカリ融解するとモノカルボン酸

(*terrannaphthoic acid*) を生じ、更にこれを重鉛末乾留すると、

1-*methyl naphthalene* が得られる事から、*terrannaphthol* は

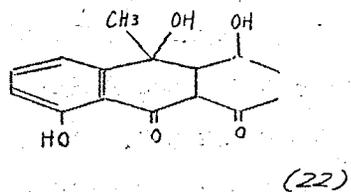
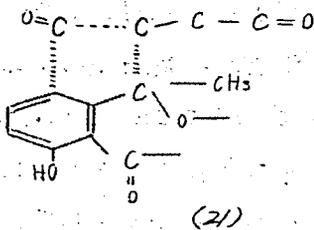
1-methylnaphthalene 骨格をもつことが明らかとなった。⁹⁾

塩化鉄反応は緑色を呈し、その紫外吸収スペクトルが 1,8- および 1,5-naphthalenediol のものとよく合致する事から、3個の -OH 基の中2個は 1-methylnaphthalene の 4:5-位か、4:8-位に存在している事が推定されたが、硼酸の酸度を着しく増大させ、更に多数の近縁化合物について硼酸の酸度を変化させる度合(ΔpH)を測定した結果、1,8-naphthalenediol と一致した。⁹⁾

以上の結果と oxytetracycline の他の分解産物を検討した結果とから、terrannaphthol に対して 4,5-dihydroxy-2-hydroxymethyl-1-methylnaphthalene (6) なる推定構造式が提出された。⁹⁾

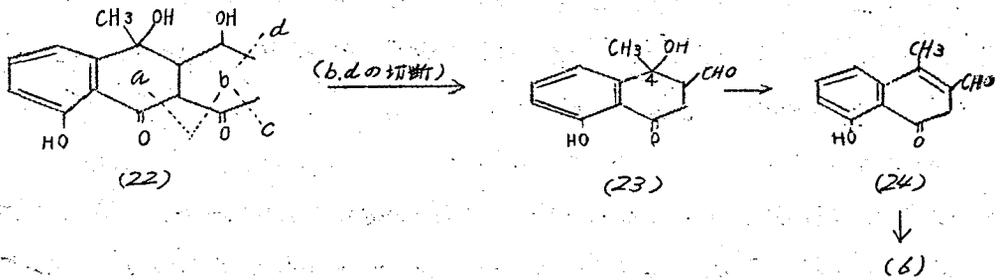
以上の様な構造をもつ terrannaphthol (6) と terracinoic acid (8) との組成から、その中ベンゼン核以外の5個の炭素も同一起源を有し、何れも oxytetracycline に唯一つしかない C-CH₃ 基をフェニル性水酸基のメタ位に有して居り、またこの水酸基のオルト位に結合している炭素は酸素と結合している、などの点から両者が oxytetracycline の同じ部分に由来する事は明らかである。

この terrannaphthol の生成を説明するために先に (21) の部分構造から一歩進んで (22) 構造を推定した。⁹⁾



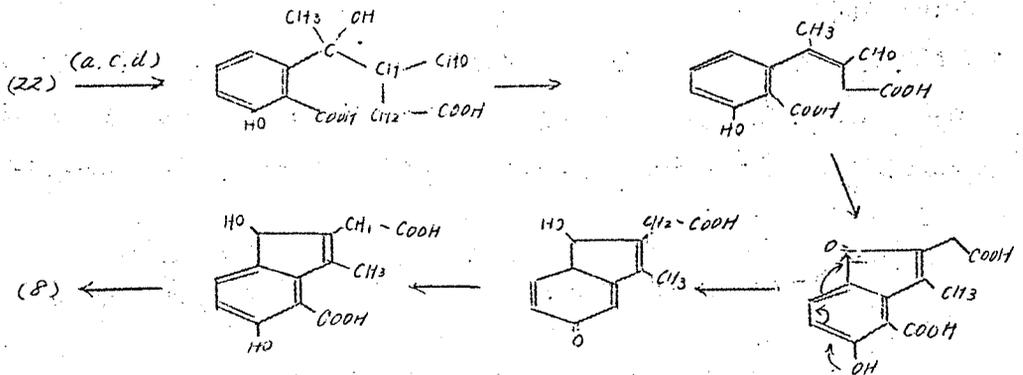
この部分構造式 (22) を用いると terrannaphthol, terracinoic acid の生成過程は容易に説明される。

* ΔpH 2.8 を与える。



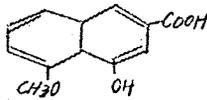
即ち、(22)に於いて、*b* および *d* に於ける C-C 結合の切断により (23) が生成する。このアルデヒドが生成すると同時に C₄ 位の水酸基が脱水をうける。こゝに生成した (24) の芳香化およびアルデヒドの亜鉛による還元によつて *terrananaphthol* (6) が生成する。⁹⁾

一方 *Terradinoic acid* (8) の生成過程も (22) から *a*, *c*, および *d* に於けるアルカリ切断反応を経て下図の如く示され得る。⁹⁾

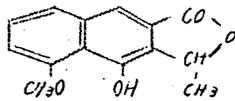


更にこの *terrananaphthol* の構造は酸および還元分解によるより高次の分解生成体の、C, D 環に由来した部分、および *terrananaphthol* からも算かれる *terrananaphthoic acid* にとつても共通のもので、極めて重要なものである。

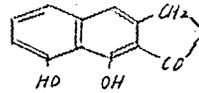
因に、*terrananaphthol* の基本骨格である 1,8-naphthalenediol 骨格を有する化合物には、*terrananaphthol* の他に、*eleutheric acid* (25),²³⁾ *eleutherol* (26),^{23, 25)} β -*sorogenin* (27)²⁴⁾ および α -*sorogenin* (28)²⁶⁾ などが知られて居り、



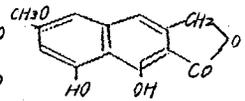
(25)



(26)



(27)



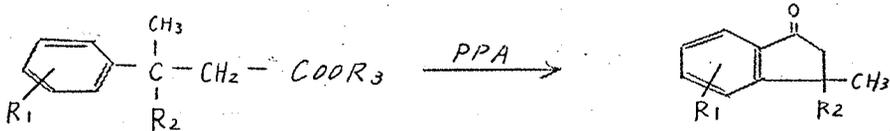
(28)

ペリ位に水酸基を有する化合物として生合成などの見地からも関心をもたれているが、その合成は(25)、(26)の他は行われておらず、今後の問題として残されている。

今回、著者は、oxytetracyclineの合成研究に関連してその基本化合物と考えられるterrnanaphthol(6)の合成法を検討して、Hauser転位を経る行程で比較的容易に合成出来る事を知ると共にterrnanaphtholに与えられていた推定式(6)の正しい事を証明する事が出来た。¹⁵⁾

尚、この方法は今後のoxytetracyclineの合成研究に有用なものであると期待出来る。

著者は、terracinoinic acidの合成に関連し、その予備実験としてβ-phenylbutyric acidおよびその誘導体のポリリン酸による3-methylindanone誘導体への閉環反応を検討し、²⁷⁾ 2>に得

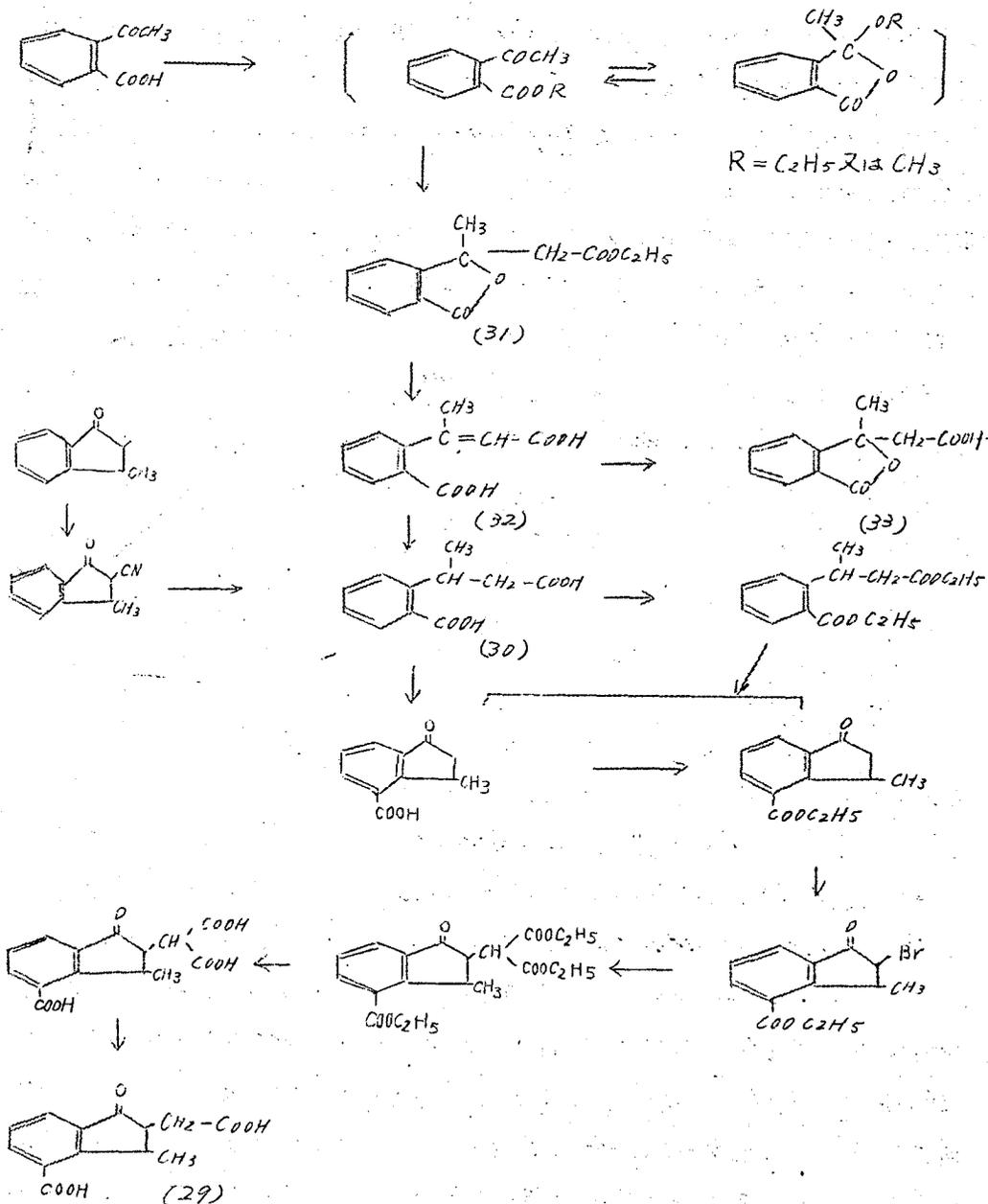


$R_1, R_2, R_3 \text{ 7 } H, CH_3 (OCH_3) \text{ など}$

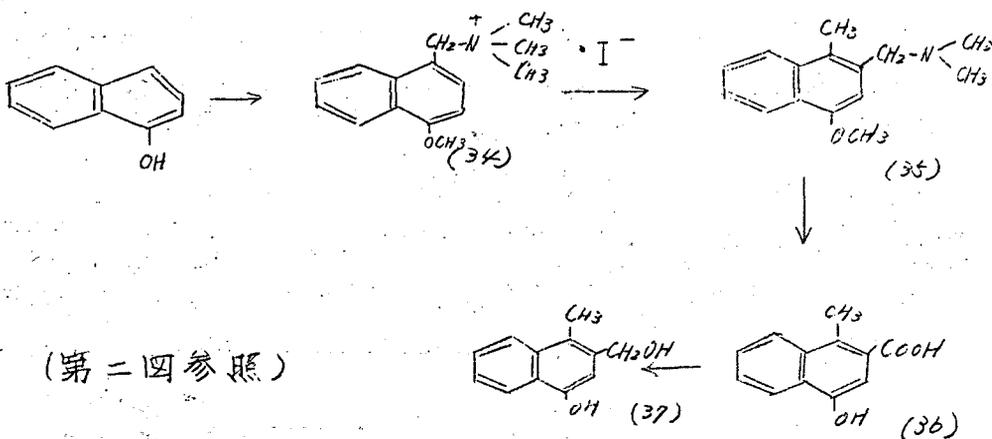
られた知見をもとにして desoxy terracinoinic acid (4-carboxy-5-hydroxy-3-methylindanone-2-acetic acid) (29)の合成を3-methylindanoneから出発して、β-(2-carboxyphenyl)-butyric acid (30)を経て行ったが、²⁸⁾ この中間体(30)は別途、2-acetylbenzoateとブロム酢酸エチルとのReformatsky反応を経て、より容易に収率よく合成出来る事を知り、その上にこの反応の成績体はethyl 3-methylphthalide-3-acetate (31)という構造を有し、これを加水分解して得られるシカルボン酸(32)は加熱すると異性化してラクトンカルボン酸(33)となり、この間の構造の変化は

その赤外および紫外吸収スペクトルによって明確に識別する事が出来た。(29)
 (以上第一図参照)

第一四 (28), (29)



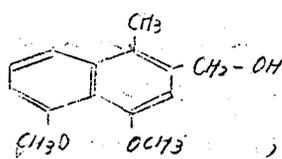
次いでアルカリ分解成價体中残された *terrannaphthol* の合成を行い、それが前述のように 1,8-naphthalenediol 骨格を有する事に着目して、これを出発原料として、これに Hauser の発見したナトリウムアミドの存在下、液体アンモニア中での Sommelet 転位* を応用して合成する計画を立てた。まずその予備実験として 1-naphthol から出発して、1-dimethylaminomethyl-4-methoxynaphthalene methiodide を合成、ついで、これをナトリウムアミド存在下、液体アンモニア中での 2-dimethylaminomethyl-4-methoxy-1-methylnaphthalene (35) への Hauser 転位を行い、更に 1-hydroxy-4-methyl-3-naphthoic acid (36) を経て 4-hydroxy-2-hydroxymethyl-1-methylnaphthalene (desoxyterrannaphthol) (37) を合成する事が出来た。(15)



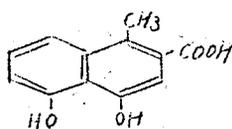
この結果を、1,8-naphthalenediol に応用して、同様に Hauser 転位を経て、4,5-dimethoxy-2-hydroxymethyl-1-methylnaphthalene (38), 4,5-dihydroxy-1-methyl-2-naphthoic acid (39) および 4,5-dihydroxy-2-hydroxy-methyl-1-methylnaphthalene およびその triacetate (40) を合成して

* 最近、Hauser 転位といわれている。

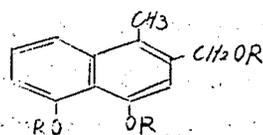
それらがそれぞれ対応する *oxytetracycline* の分解生成体 *terrnanaphthol dimethylether* (38), *terrnanaphthoic acid* (39) および *terrnanaphthol* とその *triacetate* (40) と同一物質である事を確認, *Pasternack* (14) の報告せる, *terrnanaphthol* および *terrnanaphthoic acid* に対する推定構造式の正しさを証明する事が出来た。(オ四四参照)



(38)



(39)



(40) (R=H又はAc)

尚オニ、オ四四に示した合成過程は何れも収率よく操作も簡便で、今後の *oxytetracycline* の合成研究に資するものと思われる。

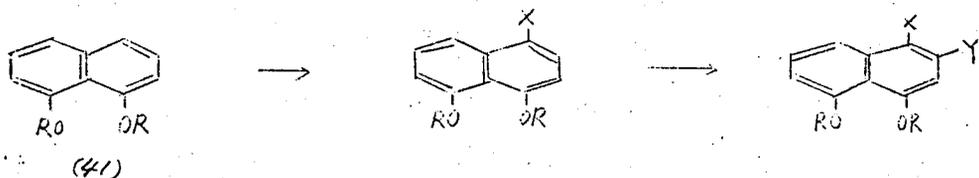
本研究に際して、終始懇切なる御指導を賜りました堀井喜一先生に心から御礼申し上げます。

又本研究に御協力、御指導下さった田村恭光博士はじめ、大阪大学薬学部薬品製造学教室の諸氏、元素分析、赤外スペクトル測定を担当された方々に厚く御礼申し上げます。

第一章 テラナフトールの合成

Oxytetracycline のアルカリ分解生成体の一つ *terra naphthol* に提出されている推定構造式、4,5-dihydroxy-2-hydroxy methyl-1-methyl naphthalene (6) の合成による証明を行い、4,5-dimethoxy-1-naphthaldehyde から出発して、dimethylamino-methyl 基の導入、ついでナトリウムアミドの存在下、液体アンモニア中での *Hauser* 転位を経て (6) を合成し、その推定式の正しい事を証明する事が出来た。*Terranaphthol* はその基本骨格が 1,8-naphthalenediol である所から、これを用いて、その4位にメチル基を3位にヒドロキシメチル基を導入する方針をたてた。

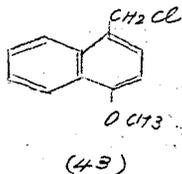
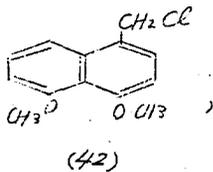
1-Naphthol 系化合物に於ける核置換反応は、主として4位に起り、3位には導入する方法は知られていない。従つて (41) の4位にX基



を導入し、次いで3位にY基を導入する必要があるが、オニ酸のY基の導入反応にも、直接入れる方法がないため適当な転位反応を利用する事が考えられた。

芳香核上の隣接位置への転位反応中、合成反応として有用なものには *Tiffeneau* 転位³⁰⁾ と *Hauser* 転位^{31), 32), 33)} の二つが知られている。*Gilman*^{34), 35)} は *Tiffeneau* 転位を利用し、1-chloromethyl-naphthalene の *Grignard* 試薬にクロル炭酸エテルを作用させてβ位に転位した ethyl 1-methyl-2-naphthoate を得ているが、

1-naphthol の核に核のα位にメトキシル、水酸基が存在する場合には、その chloromethyl 体 (42) および (43) は極めて不安定で合

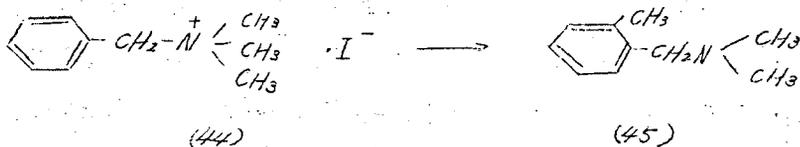


成する事は出来なかつた。

一方 Hauser^{36)~39)} は Sommelet 転位反応を検討してナトリウムアミドの存在

下液体アンモニア中で、この反応が極めて好収率で進行する事を見出し、(以来 Hauser 転位といわれる様になつた。)

benzyltrimethyl-ammonium iodide (44) は好収率で転位して (2-methyl benzyl)-dimethyl amine (45) を得。この反応



が隣接位置にメチル基を有する化合物の有用な合成法である事を報告している。

著者はこの方法をオニ段のX基からY基を導入するために用いて以下に述べる様に desoxyterrnanaphthal, terrnanaphthoic acid および terrnanaphthol を合成する事が出来た。

第一章 第一節

Desoxyterrnanaphthol の合成

Terrnanaphthol 合成の手備実験として、3-hydroxymethyl-4-methyl-1-naphthol (37) を Hauser 転位反応を応用する方法で合成した。

合成行程は転位原料である 1-dimethylaminomethyl-4-methoxy naphthalene methiodide (34) の合成、Hauser 転位反応、および 4-hydroxy-1-methyl-2-naphthoic acid

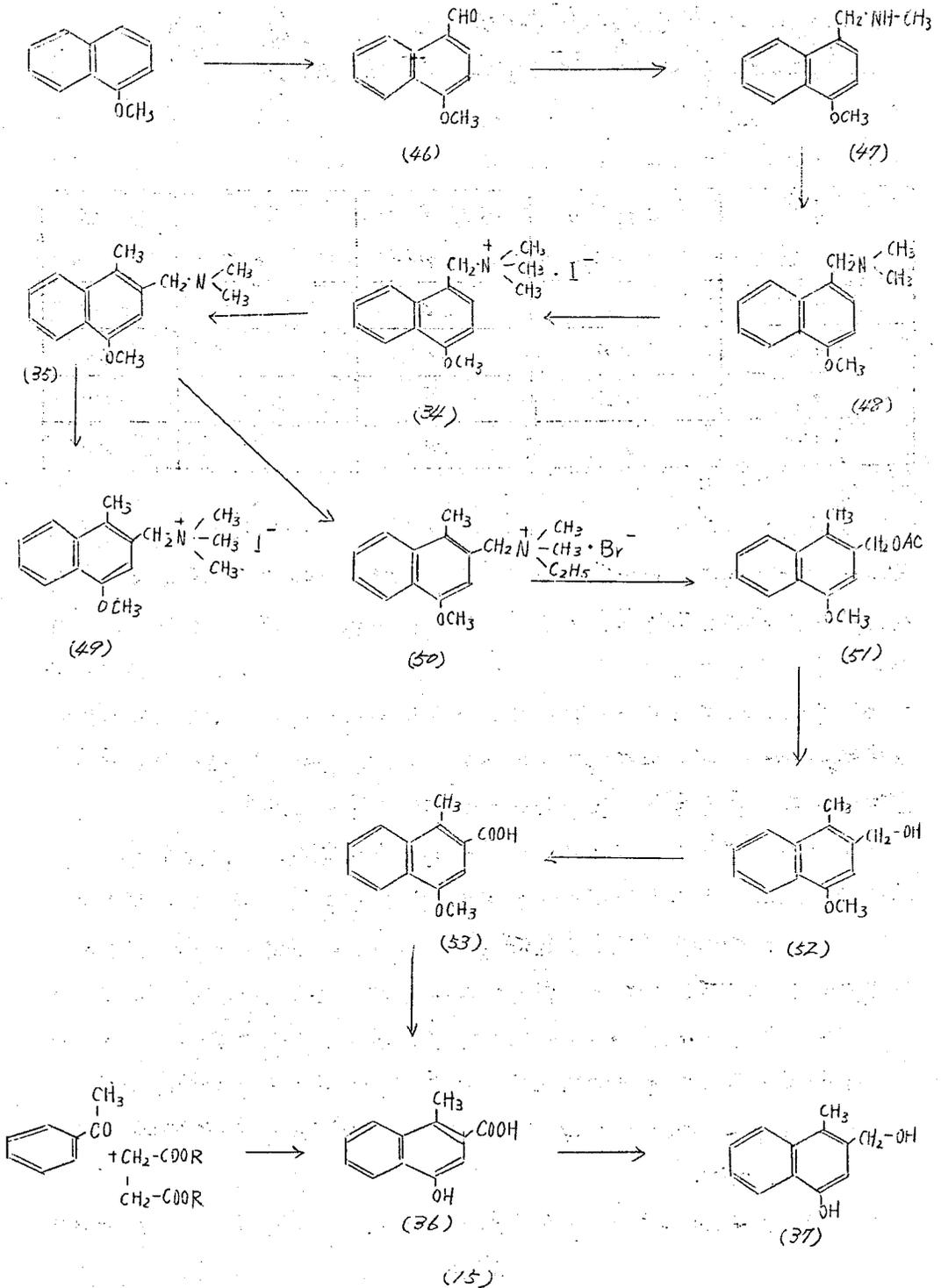
(36)への誘導とその還元反応とからなっている。

1-Methoxy naphthalene にオキシ塩化銅の存在下、
dimethylformamide を作用させて得られる 4-methoxy-1-
naphthaldehyde (46) (40, 41, 42) を出発原料とする。(46)にメチルア
ミンを加えてメタノール中 Raney-nickel の存在下、オートクレー
ブ中、水素圧約4気圧、温度60°Cで振盪をはじめると30分間で大
部分の水素ガスの吸収は終り、反応は殆んど完了する。ここに91%
の収率で 4-methoxy-1-methylamino methyl naphthalene (47)
が得られる。(47)に Clarke-Eschweiler 法⁴³⁾により、90%ギ
酸と35%ホルムアルデヒド水溶液とを反応させて N-メチル化し、3
級アミン、1-dimethyl aminomethyl-4-methoxy naphthalene
(48)を得る。この methiodide (34) は (48)に沃化メチルを作用させて
得られ、これは融点 198.5~200°C の白色針状結晶である。

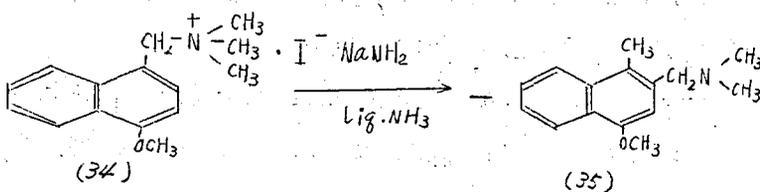
Benzyltrimethyl ammonium 塩 (44) の (2-methylbenzyl)-
dimethyl-amine (45) への転位反応は初め Sommelet によつて発
見されたが³²⁾ 後 Hauser はこの反応がナトリウムアミドの存在下、液
体アンモニア中で極めて容易に進行して、隣接位にメチル基を有する芳
香族化合物の合成に極めて有用な方法である事を見出している^{36)~38)}

著者は、この Hauser 転位反応を上記の4級アンモニウム塩 (34)に
適用してみた。すなわち、予め液体アンモニアに金属ナトリウムを加え
て、ナトリウムアミドの懸濁液を調製しておき、これに4級塩 (34) を
一度に加える。一定時間が過ぎた後、塩化アンモニウムを加えてナト
リウムアミドを分解して反応を停止させる。反応時間と収率はオ三回の
通りで反応時間20分で87%の好収率が得られる。

第二四



第三四



(34) g 数	金属ナトリウム g 数	反応時間 min	(35) g 数	収率 %
5.4	1.2	60	1.2	34.5
4.0	1.0	30	1.2	46.5
5.4	1.2	25	2.7	77.5
5.4	1.2	20	3.0	87.0

この転位反応で得られた成積体の3級アミン(35)に沃化メチルを作用させて得られる。4級塩(49)は融点 $205\sim 206^\circ\text{C}$ で、転位反応原料の(34)と混融して融点の降下(184°C)を示し、明かに転位の進行した事がわかった。

ついで、この転位したアミン(35)をオニ固の行程により文献既知の4-hydroxy-1-methyl-2-naphthoic acid(36)⁴⁴⁾に誘導して転位した位置を図示の通り明確に証明する事が出来た。

Kantor ら³⁶⁾はこの種の3級アミンの4級塩の加酢酸分解は *methiodide* では反応中に沃素を析出し操作が厄介な上に収率も悪いが、*ethobromide* にすると良好な結果が得られる事を報告している。

着者は、この方法に従い、転位アミン(35)に臭化エチルを作用させて87%の収率で *ethobromide* (50)となし、これを無水酢酸ナトリウムと氷酢酸中で30時間加熱還流して得られる中性物質を蒸留して2-acetoxy methyl-4-methoxy-1-methylnaphthalene(51)を得ることが出来た。

ついでこの *acetate* (51)を水酸化ナトリウムの30%アルコール水

溶液と水浴上 12 時間加熱還流して加水分解を行くと、冷時、反応液から白色針状晶のアルコール体、*2-hydroxy methyl-4-methoxy-1-methylnaphthalene* (52) が析出した。

(52) は *5-desoxyterranaphthal methyl ether* であるからこれを直接、脱メチル化反応を経て目的物質、*desoxyterranaphthal* (37) を得ようと試みたが、ピリジン塩酸塩、48% 臭化水素酸などを用いる方法では何れも樹脂状物質の生成を見るだけで、フェノール性物質は得られなかつた。

従つてまず、側鎖の *hydroxy methyl* 基を酸化してカルボン酸とした後、脱メチル化して (36) に遷する方法をとる事にした。

Kantor ら³⁶⁾ が *2-methyl benzyl alcohol* の *2-methyl benzoic acid* への酸化に用いた方法に従つて、アルコール体 (52) の水 + アセトン混液に過マンガン酸カリウムをとかりて室温 (10~15°C) で 5 時間かきまぜると容易に反応は進行して *4-methoxy-1-methyl-2-naphthoic acid* (53) が得られる。このカルボン酸は熱に比較的安定で、48% 臭化水素酸と 12 時間加熱還流すると脱メチル化をうけて融点 202~5°C (dec) の *4-hydroxy-1-methyl-2-naphthoic acid* (36) を生じる。この化合物は Haworth らによつて *acetophenone* とコハク酸エチルとの *Stobbe* 反応により既に合成されて (49)、その試料 [融点 203~207°C (dec)] と混融して融点の降下を示さず又掘弁らが別途合成した試料とも一致した物質である事がわかつた。

ここに於て先の Hauser 転位の起つた位置が図示の通り、1 位から隣の 2 位に遷行したものである事が証明された。

最後にこのカルボン酸 (36) はテトラヒドロフラン溶液中、水素化リチウムアルミニウムと水浴上に加温すると容易に還元されて、*3-hydroxy-methyl-4-methyl-1-naphthal* (*desoxy-terranaphthal*) (37) の白色結晶を生じ、この結果、オニ四に示した方法が *Terranaphthal* 合成に有効である事を確認出来た。¹⁵⁾

第一章 第二節

Terranaphthol の合成¹⁵⁾

Pasternack^{ら^{9), 14)}}は、*oxytetracycline* 塩酸塩を25%水酸化ナトリウム水溶液ととし、亜鉛末を加えて窒素ガス気流中24時間加熱還流して分解し、反応液を酸性にしてエーテル抽出し、これをpH. 5.5の磷酸緩衝液と振つて *terracyclic acid* を、重曹水で酸性物質をのこした後の中性分から *triacetate* を経て得られる微量のフェニル性成分に *terrannaphthol* という名称を与え、 $C_{12}H_{12}O_2$;

4,5-dihydroxy-2-hydroxymethyl-1-methyl-naphthalene (6) 式を推定している。この物質は Hochstein, Pasternack, Woodward^らによつて提出された *oxytetracycline* の構造推定に最も重要な鍵の一つとなっている。

著者は、前節で述べた *desoxy terrannaphthol* の合成研究を基礎として *terrannaphthol* の合成研究を行い、この化合物およびその誘導体を合成する事が出来、それが Pasternack の方法を追試して直接 *oxytetracycline* より分解して得た *terrannaphthol* およびその誘導体 (*triacetate*, *dimethyl ether*) と同一物質である事を確認して、彼等の提出した構造式の正しい事を証明する事が出来た。

1,8-naphthalenediol (56) は伊藤の方法⁴⁵⁾によりペリ酸(1-naphthylamine-8-sulfonic acid) (54) から、1,8-naphth-asultone (55) を経て、アルカリ融解⁴⁶⁾して得られる。

Bun-Hoi^{ら⁴⁷⁾}によると、(56) を水酸化ナトリウム水溶液中ジメチル硫酸でメチル化して、1,8-dimethoxy naphthalene (57) とし、更にオキシ塩化磷の存在下 *dimethyl formamide* を反応させて、4位にホルミル基を導入し、4,5-dimethoxy-1-naphthaldehyde (58) を得ている。

この物質を出発原料として、メチルアミンと Raney-nickel の存在

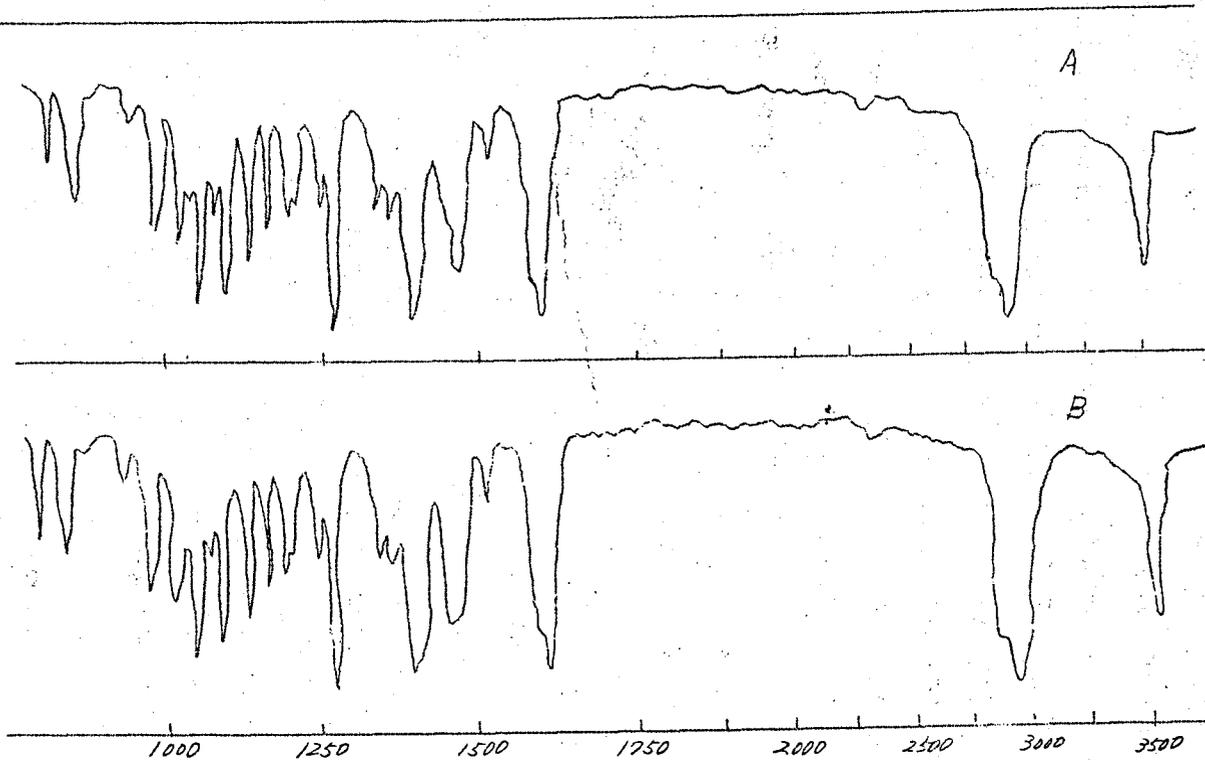
下オートクレーブ中で加圧下還元的縮合を行い、2級アミン；4,5-dimethoxy-1-methylamino methyl-naphthalene (59)を得る。

予備実験通りギ酸とホルムアルデヒドとを用いてN-メチル化する試みは成功しなかつたため、炭酸カリウム存在下、アセトン溶液中で大過剰の沃化メチルを作用させて転位原料である4級塩, 4,5-dimethoxy-1-dimethylaminomethyl naphthalene methiodide (60),

融点 $193 \sim 4^{\circ}\text{C}$ (dec), を得た。前節に於ける反応条件を用いてナトリウムアミドの存在下、液体アンモニア中で20分間反応させると75%の収率で転位した3級アミン, 4,5-dimethoxy-2-dimethylaminomethyl-1-methyl naphthalene (61) が得られる。これに沃化メチルを作用させて得られる4級塩 (62) は融点 $204 \sim 5^{\circ}\text{C}$ (dec) で転位原料 (60) と混融して融点降下 (約 185°C) を示し、転位の進行した事が確かめられた。

次いで転位アミン (61) に臭化エチルを作用させて ethobromide (63) とし、これを無水酢酸ナトリウムとともに氷酢酸中で長時間還流させて 2-acetoxymethyl 体 (64) を得。直ちに水酸化ナトリウムの30%アルコール性水溶液で加水分解して冷却すると反応液から 4,5-dimethoxy-2-hydroxymethyl-1-methyl naphthalene (65) を析出する。これは融点 102°C の白色針状晶で、若者が terranaphthol に無水炭酸カリウム存在下、アセトン溶液中で沃化メチルを作用させて得た terranaphthol dimethylether (65), 融点 $101 \sim 101.5^{\circ}\text{C}$, と混融して融点の降下を示さず、その Nujol 中で測定した赤外吸収スペクトルも両者が完全に同一物質である事を示した。(Fig I 参照)

Fig I



Wave number (cm⁻¹)

Fig I Infra-red Spectra of Tetrahydronaphthalene Dimethyl ether (65)

A. natural sample

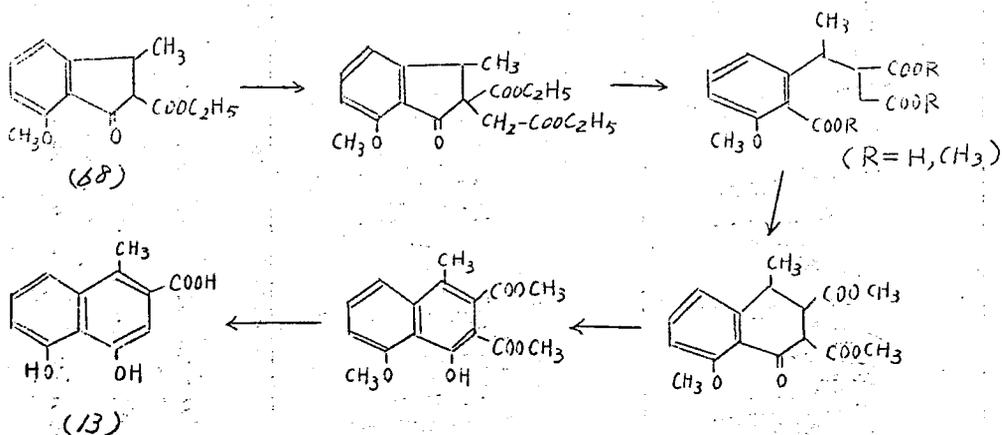
(Nujol)

B. synthetic sample

(21)

前節の実験と同様にこれを直接、脱メチル化する事には困難が予想されたので、アセトン中室温で過マンガン酸カリウム酸化して 4,5-dimethoxy-1-methyl-2-naphthoic acid (66) 融点 171.5 ~ 175°C, を 70% の収率で得た。これを窒素ガス気流中新に精留した 48% 臭化水素酸と 130°C に 1 時間加熱還流すると極めて容易に脱メチル化が起り、45% の収率で 4,5-dihydroxy-1-methyl-2-naphthoic acid (13), 融点 234 ~ 235.5° (dec), を得る事が出来た。この化合物は別途堀井ら (48, 49) が 7-methoxy-3-methyl-indanone-2-carboxylate (68) から五回の行程を経て合成したもの、融点 232 - 235.5° (dec), と混融して融点の降下を示さず、その dioxane 中で測定した赤外吸収スペクトルは terranaphthol をアルカリ融解し

第五回



て得た terranaphthoic acid (13) のそれと一致し、terrannaphthoic acid に与えられていた推定構造式 (13) の正しい事を証明する事が出来ると共に (60) から (61) への Hauser 転位反応も前節の場合と同じく、才四回に示した通り、1 位から 2 位へ進行したものである事を確認出来た。

次いでこのカルボン酸 (13) をエーテル中、水素化リチウムアルミニウムで還元すると、白色結晶性のアルコール体、4,5-dihydroxy-2-

hydroxymethyl-1-methylnaphthalene (6) が得られたが、そのまゝでは不安定で精製困難なため、直ちに無水酢酸とピリジンを用いる方法でアセチル化して triacetate (67), 融点 $143.2-144^\circ$, を得た。こゝに合成した triacetate (67) と、先に terranaphthol をアセチル化して得た triacetate, 融点 $145.5-146^\circ$, とは混融して融点の降下を示さず, Nujol 中に於ける両者の赤外吸収スペクトルは (Fig. II) に示した如く、全領域に於いて完全な一致を見た。

Fig II

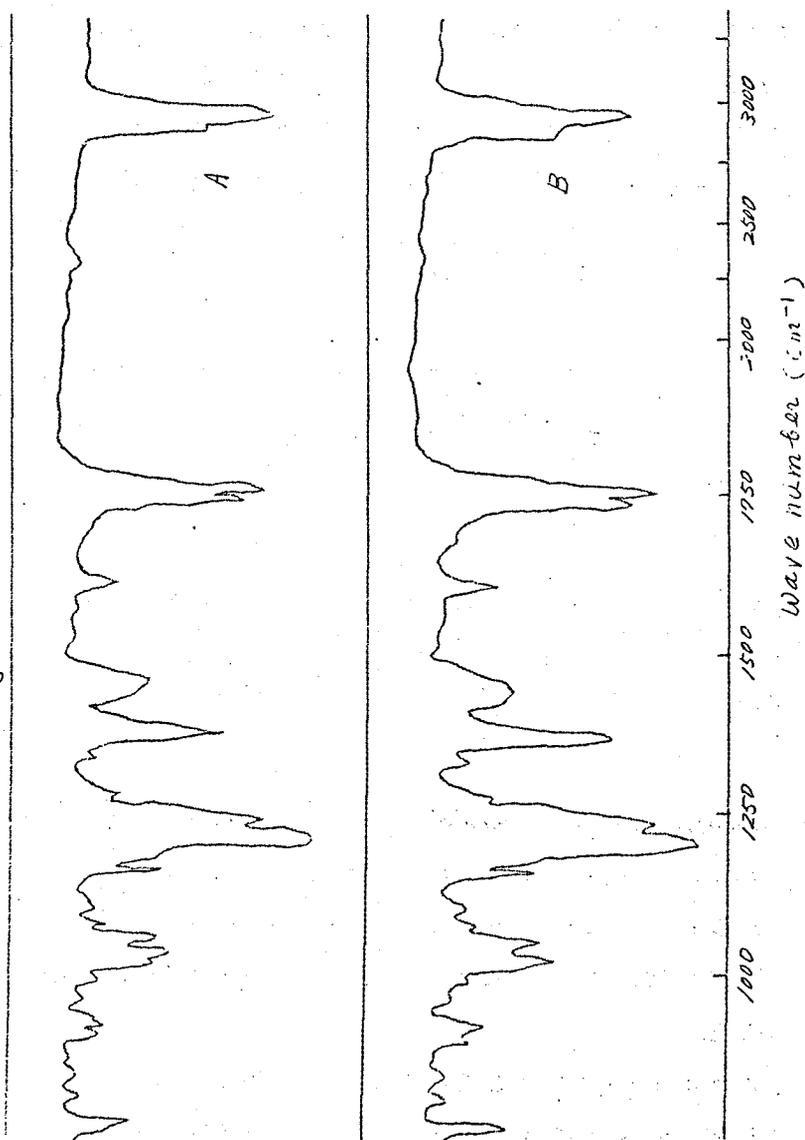


Fig II: Infra-red Spectra of Terranaphthol Triacetate (67)

A. natural sample (Nujol)

B. synthetic sample

以上の結果から *oxytetracycline* のアルカリ分解生成体中、
 $C_{12}H_{12}O_3$ なる組成をもつフェノール性物質 *terrannaphthol*、
およびその二次的分解生成体 *terrannaphthoic acid* に与えられ
ていた推定構造式が正しい事を証明する事が出来るとともに *Hauser*
転位が α -*naphthol* 系化合物に於いても極めて容易に進行する事を明
かにする事が出来た。

第二章 実験の部

第一節 第一章、第一節の実験

4-Methoxy-1-methylaminomethyl naphthalene (47)

4-Methoxy-1-naphthaldehyde (46) (本物質は1-Methoxy-naphthalene から dimethylformamide と POCl_3 を作用させて 81% の収率で得られる)⁴⁰⁾ 9.2g, メチルアミン塩酸塩 20g より得たメチルアミンのメタノール溶液および Raney Ni 3g を autoclave (内容 500 cc) に入れ全量 250 cc とする。水素気圧 4 気圧 (10°C) にして温度を 60°C に上げる (肉圧は 5.2 気圧になる)。振盪を始める。最初の 30 分以内に肉圧は 1 気圧 (60°C) に減少し次の 30 分間には圧力の変化は僅かに 0.1 気圧だけである。1 時間で反応を終了し冷後触媒を濾取し、メタノールを除去して残留した油を蒸留する。6_{pas} 158-163 $^\circ\text{C}$ の無色油状物質、収量 8.9g (91%)。

油の一部を乾燥エーテルにとかし乾燥塩化水素ガスを飽和すると白色結晶性の塩酸塩を析出、アルコールより再結晶して無色結晶 mp 234-236 $^\circ$ を得る。

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ONCl}$ 計算値 C 65.61, H 6.78

実験値 C 65.75, H 6.71

1-Dimethylaminomethyl-4-methoxynaphthalene (48)

前記 2 級アミン (47) 7g に氷冷下、90% ギ酸 4.5g を加え発熱が終ってから更に 38% ホルムアルデヒド水溶液 3.5g を注加する。反応液は直ちに発泡し始めるため時々振盪して一夜放置する。次いで油浴 (約 130°C) 上に 10 時間加熱還流させる。反応液に濃 HCl 1.7cc を加えて濃縮し過剰のギ酸、ホルムアルデヒドなどを除去放置すれば固化する

残留分に 25% NaOH を加えて強アルカリ性とし水蒸気蒸留する。
溜出液に KOH 未を加えてエーテル抽出し無水 Na₂SO₄ で乾燥後減圧蒸留する。

bp₃ 147~148° の原料アミン (47) よりはるかに粘稠な無色油状物質を得る。収量 7.7g (99%)。

C₁₄H₁₇ON 計算値 C 78.10, H 7.96

実験値 C 78.41, H 7.84

(48) を乾燥エーテルにとかし乾燥 HCl ガスを通じてその塩酸塩を析出させ、アルコールとエーテルの混液より再結晶して mp 233-234°(dec) の白色結晶を得る。

C₁₄H₁₈ONCl 計算値 C 66.80, H 7.15

実験値 C 66.52, H 7.40

1-Dimethylaminomethyl-4-methoxynaphthalene methiodide (34)

3級アミン(48) 8.3g を乾燥メタノール 50cc にとかし、氷冷下沃化メチル 20g を少量づつ加えてかき混ぜる。次に発熱して反応し、水浴上にて 30 分間ゆるやかに加熱還流させる。放冷すれば白色結晶を析出する。濾取して少量のメタノールで洗うと殆んど純品の 4級塩が得られる。メタノールより再結晶して mp 198.5~200°(dec) の白色針状晶となる。再結晶母液にエーテルを加えると更に少量の methiodide を析出する。収量 12.5g (90%)。

C₁₅H₂₀ONI + ½ H₂O 計算値 C 49.18, H 5.74

実験値 C 49.44, H 5.71

2-Dimethylaminomethyl-4-methoxy-1-methylnaphthalene (35)

空気冷却器を付しその先をガス吸収管に連結した三頸フラスコに液体 NH₃ 約 200 cc をとり、かき混ぜながら金属 Na の少片を加える。直ちに青色になる故 Fe(NO₃)₃ の少片を加えると金属 Na ははげしく反

応して NaNH_2 となりとけて液は無色となる。次いで金属 Na 合計 1.2g を順次加え、後更に 30 分間かきまぜて NaNH_2 の液体 NH_3 溶液を得る。これに前記 methiodide 粉末 (34) 5.4g を出来るだけ早く加える。20 分間かきまぜて NH_4Cl 約 1g を一茂に加えて NaNH_2 を分解して反応を停止せしめる。 NH_3 を追出した残渣物に水およびエーテルを加え水層をエーテル抽出し全エーテル抽出液を合して水洗して無水 Na_2SO_4 で乾燥後蒸留する。

bp 4. 158-160° の無色油状物質 3.0g (86%) を得る。

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ON}$ 計算値 C 78.54, H 8.35

実験値 C 78.61, H 8.24

尚この転位反応の収率は反応条件によって著しく相違する (オ三四参照)

2-Dimethylaminomethyl-4-methoxy-1-methylnaphthalene methiodide (49)

上記転位した 3級アミン (35) を少量のメタノールにとかし沃化メチルを過剰に加えて水浴上ゆるやかに 1 時間還流する。溶媒を蒸去して得られる白色固体をメタノールとエーテルの混液より再結晶を繰返えし、

mp 205~6° (dec) の無色針状晶を得る。

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ON I}$ 計算値 C 51.78, H 5.93

実験値 C 51.60, H 5.77

本品は転位原料の methiodide (34), mp 198.5~200° (dec), と混融の結果 184~6° C (dec) に融点の降下を認めた。

2-Dimethylaminomethyl-4-methoxy-1-methylnaphthalene ethobromide (50)

転位した 3級アミン (35) 3g および臭化エチル 10g を無水メタノール 20cc にとかし水浴上ゆるやかに 1 時間加熱還流する。反応後、減圧下落媒を完全に蒸去し、残った白色鉛状物質に少量のエーテルを加えて減圧蒸去すると白色固体を得る。収量 3.9g (87%)、メタノール-エ

ーテル混液より再結晶すると $mp\ 179.5\sim 181^\circ$ (dec) の無色結晶を得る。

$C_{17}H_{24}ON\ Br$ 計算値 C 60.36 , H 7.10

実験値 C 60.11 , H 6.96

2.- Acetoxymethyl-4-methoxy-1-methylnaphthalene (51)

上記 ethofromide (50) 3.9g および新に融解精製した酢酸ナトリウム 3g を氷酢酸 20cc にとかし、この無色透明な溶液を油浴 (温度 $150\sim 160^\circ$) 上に 30 時間加熱還流させる。幾分赤味を帯びた溶液に水を加え $NaHCO_3$ 粉末を注意して加えて中和しアルカリ性となしエーテルで抽出する。エーテル層を水洗、ついで希 HCl でよく振って塩基性物質を除き、水、飽和 $NaHCO_3$ 水、最後に水で洗って無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去して高圧真空蒸留を行い、 $bp_{0.1}\ 151\sim 153^\circ$

(油浴 $180\sim 190^\circ$) の無色油状物質 1.5g (54%) を得る。

$C_{15}H_{16}O_3$ 計算値 C 73.75 , H 6.60

実験値 C 73.95 , H 6.41

2-Hydroxymethyl-4-methoxy-1-methylnaphthalene (52)

油状の acetate (51) 1.4g を $NaOH$ 0.37g (1:1.5モル) の 30% アルコール性水溶液に加え (均一系にならない) 水浴上 12 時間加熱還流させる。反応後大部分のアルコールを留去し放冷すれば熱時の油層は固化し水層からも白色針状晶を析出する。これを濾取し、水洗して乾燥後ベンゼン、石油ベンジン、または酢酸エーテル、石油ベンジン混液より再結晶して $mp\ 80\sim 81^\circ$ の無色針状晶 1.1g (95%) を得る。これは真空中 P_2O_5 上で乾燥すれば $mp\ 101\sim 102^\circ$ となる。

$C_{13}H_{14}O_3$ 計算値 C 77.20 , H 6.98

実験値 C 77.13 , H 6.83

2-Hydroxymethyl-4-methoxy-1-methylnaphthalene (52) の
脱メチル化反応

上記メチルエーテル (52) を次の諸法によつて脱メチル化しようとしたが何れも不成功におわつた。

a) Buu-Hoii の方法によりメチルエーテル (52) 0.2g を5倍量のピリジン過酸塩 1g (bp 218~9°) と油浴上に還流させる。反応時間 15分および 30分の何れの場合にも樹脂状物質を生じるだけで $FeCl_3$ 反応陰性であつた。

b) メチルエーテル (52) 0.2g をニトロベンゼン 10cc にかし無水 $AlCl_3$ 0.4g を加えると直ちに黒褐色になり水浴上 3 時間加熱すると次第に緑色を呈して来る。水蒸気蒸留によりニトロベンゼンをのぞき処理したが、 $FeCl_3$ 反応陰性であつた。

c) メチルエーテル (52) 0.2g を 48% HBr 5cc と油浴上 5 時間還流させた所、黒褐色の樹脂状物質 ($FeCl_3$ 反応陰性) を得るのみで、フェノール性物質は得られなかつた。

4. - Methoxy-1-methyl-2-naphthoic acid (53)

上記 carbinol (52) 0.2g および $KMnO_4$ 0.3g をアセトン 7cc. および水 3cc. にかした均一溶液を室温 (10°) で 5 時間かきまぜると次第に褐色を呈し MnO_2 の沈澱を析出して来る。ホルマリン溶液を加えて過剰の $KMnO_4$ を完全に分解し、濾過して無灰塩をのぞき、無灰塩をアセトンで洗う。全アセトン液を含して大部分のアセトンを留去し、残留した淡黄色水溶液に少量の $NaHCO_3$ を加えてアルカリ性となし濾過して澄明な黄色液を得る。ついでこれを HCl 酸性にすれば白色結晶を析出する。これを濾取し多量の水より再結晶して mp 162-163° の無色結晶を得る。

$C_{13}H_{12}O_3$	計算値	C, 72.21	H 5.59
	実験値	C, 71.67	H 5.56

1-Hydroxy-4-methyl-3-naphthoic acid (36)

上記メトキシカルボン酸 (53) 200 mg を新に蒸留した 48% HBr 水

10 cc に泉注させ油浴上 (170°) 12 時間加熱還流させる。熱時濾過して放冷すれば析出する白色結晶 mp 198~202° (dec) を水より再結晶して無色針状晶 mp 202~205° (dec) を得る。収量 150 mg (80%)

$C_{12}H_{10}O_3$	計算値	C	71.28	H	4.99
	実験値	C	71.44	H	5.04

本品は別途 Haworth から アセトフェノン から Stobbe の反応を経て合成した試料, mp 202~205 (dec), と混融して融点降下を示さぬ。⁽⁴⁵⁾

4-Hydroxy-2-hydroxymethyl-1-methylnaphthalene (37)

上記カルボン酸 (36) 80 mg を無水テトラヒドロフラン 20 cc にとかし $LiAlH_4$ 粉末 100 mg を加える。盛んに発泡発熱して反応する。その時室温に放置後、水浴上又時間加熱還流させる。冷却後少量の水を加えて過剰の $LiAlH_4$ を分解し減圧下溶媒を蒸出す。水を加え HCl 酸性にしてエーテル抽出する。エーテル抽出液を飽和 $NaHCO_3$ 水で洗い、水洗して無水 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を蒸去して残った白色固体 (融点は 100° 以下) を水から再結晶して無色結晶 mp 197-138° を得る。

$C_{12}H_{12}O_2$	計算値	C	76.57	H	6.43
	実験値	C	76.32	H	6.38

第二節

第一章・第二節の実験

Terranaphthol の合成 に用いた出発原料 4,5-Dimethoxy-1-naphthaldehyde (58) は、ペリ酸 (1-naphthylamine-8-sulfonic acid) (54) から 1,8-naphthoquinone ⁽⁴⁵⁾ を

經てアルカル融解⁴⁶⁾して得られる 1, 8-naphthalenediol (56) を Bau-Ho⁴⁷⁾等の方法より NaOH水溶液中ジメチル硫酸でメチル化して 1, 8-dimethoxynaphthalene (57) とし最後に同じく Bau-Ho⁴⁷⁾等の方法により オキシ塩化銅存在下ジメチルホルムアミドを作問させて 4位にホルミル基を導入する事によつて合成される。⁴⁷⁾

4,5-Dimethoxy-1-methylaminomethyl naphthalene (59)

上記の方法によつて合成した 4,5-dimethoxy-1-naphthaldehyde (58) 5g を無水メタノールにとかし Raney nickel 3g を新に展開して加え、更にメチルアミン塩酸塩 12g から得たメチルアミンのメタノール溶液を合して、全量 250cc を autoclave 中に入れ水素圧 4気圧をかけた温度 50~60° に加熱する。(圧力は 6気圧に達す)。振盪を始めると 30 分以内に大部分の吸収がおわり反応は 1 時間で終了する。冷却してから触媒を濾別、アルコールを留去し、残つた油状分を高度真空蒸留に付す。b.p.o. 155~160° の無色油状物質 4.6g (86%) が得られる。

本品を無水エーテルにとかし冷却下乾燥 HCl ガスを通ずると淡褐色固体を析出、これをアルコール、エーテルの混液から再結晶して mp 228~229° (dec) の無色結晶性の塩酸塩を得る。

$C_{14}H_{18}O_2NCl$	計算値	C, 62.92, H, 6.74
	実験値	C, 62.92, H, 6.76

4,5-Dimethoxy-1-dimethylaminomethyl naphthalene methiodide (60)

上に得られた 2級アミン (59) 2g を乾燥メタノールにとかし無水 K_2CO_3 6g づいで沃化メチル 10g を加えると次第に発熱してはげしく反応する。水浴上 4 時間加熱還流すると次第に KI を析出し、反応進行するにつれて水の生成のため結晶状の K_2CO_3 は次第に細粉化し、器壁に methiodide を析出する。反応後多量の無水メタノールを加えて成體体をとか

して濾し濾液を濃縮乾燥して得られる白色固體は可成りの量の無機塩を含む乾燥アセトンにとかしてアルミナの *column* を通し無機塩を除く。濾出液を放置すれば無色針状晶をなす *methiodide* が純粹に得られる。mp 192~194° (dec), アセトンを尚去し乾燥すれば計29 (53%) の *methiodide* が得られる。メタノール、エーテル混液より再結晶して mp 193~194° (dec) の無色針状晶を得る。

$C_{16}H_{22}O_2NI$	計算値	C. 49.61, H. 5.68
	実験値	C. 49.30, H. 5.67

4.5-Dimethoxy-2-dimethylaminomethyl-1-methylnaphthalene (61)

オズ節に述べた予備実験と同様に $NaNH_2$ の液体 NH_3 溶液を造り上記の *methiodide* (60) 1g を加えて20分間かき混ぜて反応させる。20分後 NH_4Cl を加えて反応を停止させ、 NH_3 を尚去した後、水、エーテルを加え、エーテル層を取って無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を除去すると淡褐色油状物質を得、放置すれば固化して白色結晶となる mp: ca 83~85° 収量 0.5g (75%)

4.5-Dimethoxy-2-dimethylaminomethyl-1-methylnaphthalene *methiodide* (62)

転位して得られた3級アミン(61)を無水メタノールにとかし沃化メチルを加えて水浴上5時間加熱還流する。溶媒を尚去して得られる白色結晶をメタノール、エーテル混液より再結晶して mp 204~205° (dec) の無色結晶を得る。

$C_{17}H_{24}O_2NI$	計算値	C. 50.87, H. 5.98
	実験値	C. 51.39, H. 5.92

本品(62) mp 204~205° (dec) を転位の原料(60), mp 193~4° (dec), と混融すると 183~4° (dec) に融点降下を認める。

4,5-Dimethoxy-2-dimethylaminomethyl-1-methylnaphthalene ethobromide (63)

転位した3級アミン(61) 1.5g を無水メタノール 10cc にかし臭化エチル 5g を加えて水浴上に3時間加熱還流させる。溶媒を除去し減圧乾燥して得られる白色固体 2.3g をメタノール、エーテルの混液より再結晶して mp 182~183° の無色針状晶を得る。

$C_{18}H_{26}O_2NBr$ 計算値 C. 58.69, H. 7.06

実験値 C. 58.37, H. 6.82

2-Acetoxy methyl-4,5-dimethoxy-1-methylnaphthalene(64)

Ethobromide (63) 2.2g と新に融解精製した無水酢酸ナトリウム 1g とを合し氷酢酸 10cc にかし油浴 (150~170°) 上30時間加熱還流させる。冷却後、少量の水を加え、更に $NaHCO_3$ 粉末を加えてアルカリ性と反し、エーテル抽出する。エーテル層をよく希HClで洗って塩基性物質をのぞき、飽和 $NaHCO_3$ 水、水で洗って無水 Na_2SO_4 乾燥する。溶媒を除去すると澄明な淡褐色油状物質 0.8g (50%) を得る。

4,5-Dimethoxy-2-hydroxymethyl-1-methylnaphthalene (65)

上に得られた油状の酢酸エステル体 (64) 0.8g を、 $NaOH$ 0.3g をかした30%アルコール性水溶液 10cc に加えて水浴上15時間加熱還流する。冷却すれば析出する白色結晶および固化する油層を濾取して多量の水より再結晶する。mp 78-80° の無色針状晶 0.5g (71%) が得られる。 P_2O_5 上真空乾燥すると mp 102° となる。

$C_{14}H_{16}O_3$ 計算値 C 72.39, H. 6.94

実験値 C 72.29, H 6.72

Terranaphthol dimethylether (65)

Pasternack の方法に従って oxytetracycline より分解して得た粗製の terranaphthol 100mg を沃化メチル 4.5cc とともに乾

乾燥アセトン 50 cc にとかし無水 K_2CO_3 3.5 g の存在下水浴上に 90 時間加熱還流させる。淡黄褐色の反応液から K_2CO_3 を濾別し、よくアセトンで洗う。全アセトン液を濃縮して残った褐色鉛状物質を熱湯で抽出し放冷すれば白色微細な針状晶が得られる。mp 73~74°。再にも水より再結晶すると mp 77.5~80° となる。P₂O₅ 上真空乾燥すると mp 101~101.5° となる。

$C_{14}H_{16}O_3$ 計算値 C. 72.39, H. 6.94

実験値 C. 72.25, H. 6.95

本品は前記合成した 4,5-dimethoxy-2-hydroxymethyl-1-methylnaphthalene (65)。mp 102° と混融して 101~102° の融点を示し降下を認めず、両者の Nujol 中で測定した赤外吸収スペクトルも全領域に於いて完全なる一致を見た。(Fig. I. 参照)

4.5-Dimethoxy-1-methyl-2-naphthoic acid (66)

Carbinol 体 (65) 200 mg, $KMnO_4$ 300 mg をアセトン 7 cc, 水 3 cc. にとかし室温でかき混ぜる。5 時間後褐色を呈する反応液にホルマリン液を加えて、残っている $KMnO_4$ を分解。濾過して MnO_2 を除きよくアセトンで洗う。全アセトン抽出液を合し、大部分のアセトンを尚去、残液に水を加え $NaHCO_3$ 粉末によりアルカリ性として洗滌する。得られた透明な黄色溶液を濃 HCl で酸性にするとカルボン酸の結晶を析出する。多量の水より再結晶して mp 171.5~173° の淡黄色結晶 148 mg (70%) を得る。

$C_{14}H_{14}O_4$ 計算値 C. 68.28, H. 5.73

実験値 C. 68.40, H. 5.56

4.5-Dihydroxy-1-methyl-2-naphthoic acid (13)

メトキシカルボン酸 (66) 140 mg を新に精留した 48% HBr 水 10 cc に溶解させて N_2 ガスを通ずる。充分に N_2 を通じた後、尚ガスを通じるから油浴 (120~130°) 上に 60 分間加熱還流させる。反応が

進行するにつれて初め淡黄色の反応混合液は次第に暗色を呈し、少量の黒色樹脂状物質を析出する。原料は熱時 HBr 水にとけないが反応終了後では完全に溶解するようになる。反応液を熱時 glass filter を通して濾過すれば、濾液から直ちに結晶を析出する。これを濾取して水洗し水から2回再結晶する。細い淡黄色針状晶 mp 234~235.5° (dec) (浴温 200° から加熱する) 56 mg (45%) を得る。

$C_{12}H_{10}O_4$ 計算値 C. 66.05, H 4.62

実験値 C. 66.03, H 4.72

本品 (13) は別途に合成せる試料, mp 232~235.5° (dec)⁽⁴⁰⁾ と混融して融点の降下を認めない。

又この物質と、*terrannaphthol* をアルカリ融解して得られる *terrannaphthoic acid* (mp 233-235°) (dec) とのジオキサン中で測定した赤外吸収スペクトルは全領域に於いて両者が同一物質であることを示している。

4,5-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-1-methylnaphthalene (6) およびその triacetate (67)

上記カルボン酸 (13) 100 mg を無水エーテル 30 cc にとかし室温で LiAlH₄ 粉末 250 mg を加える。初めはげしく発泡して黄色塩を析出し室温に放置すれば次第に色は消えて白色ゲル状となる。2時間後、水浴上に2時間加熱還流させる。反応終了後水を加え冷却下 HCl を加えて酸性となし、エーテル抽出する。エーテル層を飽和 NaHCO₃ 水で洗い原料を回収する。水洗して無水 Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を蒸去し減圧乾燥すると白色針状の 2-hydroxymethyl 体 (6), mp 169-172° (Lit. mp 172.4-174°) を得たが、不安定で精製困難なため、そのままアセチル化を行った。

再結晶のアルコール体 (6) にピリジン 0.2 cc を加えてとかし無水酢酸 0.2 cc を加え一夜放置する。反応液の色は初め淡黄色から次第に緑色を帯びて来る。少量の水を加えて放置すれば白色結晶を析出する。

濾取し水洗して乾燥する。多量のシクロヘキサン (bp 81) より再結晶すると微黄色粉末 (mp 142-143°) が得られ、これを更に高度真空蒸留すると 0.001 mm Hg 油浴温度 150~200° で得られる留分を更にシクロヘキサンより再結晶すれば mp 143.2-144° の無色針状晶 (67) を得る。

$C_{18}H_{18}O_6$ 計算値 C. 65.44, H 5.49.

実験値 C. 65.85, H 5.50.

Terranaphthol triacetate (67)

Pastermack の方法に従つて oxytetracycline 塩酸塩をカルカリ分解して得られる terranaphthol の粗結晶にピリジンおよび無水酢酸を作用させて得られる。シクロヘキサンより再結晶を行い、0.001 mm Hg の高度真空下油浴 (130°-200°) に加熱して得られる留分を更にシクロヘキサンより再結晶して mp 145.5~146° の無色針状晶を得る。

$C_{18}H_{18}O_6$ 計算値 C. 65.44, H 5.49

実験値 C. 65.71, H 5.51

65.41 5.55

本品は別途合成した 4,5-dihydroxy-2-hydroxymethyl-1-methylnaphthalene triacetate (67), mp 143.2-144°, と混融して mp 143.2-144.5° を示し降下は認めず。又両者 Nujol 中で測定した赤外スペクトルは全領域に於いて完全な一致を見た。(Fig II 参照)

引用文献

- 1) A.C. Finlay, G.L. Hobby, S.Y. Pan, P.P. Regna, J. B. Routier, D.B. Sheeley, G.M. Shuel, B.A. Sofin, I.A. Solomons, J.W. Vinson, J.H. Kane, *Science*, 111, 85 (1950)
- 2) P.P. Regna, I.A. Solomons, K. Murai, A.E. Timreck, K.J. Brunings, W.A. Lazier, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 4211 (1951)
- 3) 梅沢純夫, 奥田朝晴, 有機合成最近の進歩, 第2集, p286 校報堂 (1955)
- 4) C.W. Waller, B.L. Hutchings, R.W. Braschard, A.A. Goldman, W.J. Stein, C.F. Wolf, J.H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 4981 (1952)
- 5) A.P. Doerschuk, B.B. Bitler, J.R.D. McCormick, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 4687 (1955)
- 6) C.R. Stephens, L.H. Conover, R. Pasternack, F.A. Hochstein, W.T. Moreland, P.P. Regna, F.J. Pilgrim, K.J. Brunings, R.B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 3568 (1954)
- 7) J.S. Webb, R.W. Braschard, D.B. Cosulich, W.J. Stein, C.F. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 4563 (1957)
J.H. Boothe, A. Green, J.P. Petisi, R.G. Wilkinson, C.W. Waller, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 4564 (1957)
- 8) F.A. Hochstein, C.R. Stephens, L.H. Conover, P.P. Regna, R. Pasternack, K.J. Brunings, R.B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3708 (1952)

- 9) F. A. Hochstein, C. R. Stephens, L. H. Conover, P. P. Regna, R. Pasternack, P. N. Gordon, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5455 (1953)
- 10) 佐本諭介, *化学* 8, (1) 89 (1953)
平田義正, 柿沢寛, *化学の領域*, 9 (7), 442 (1955)
- 11) R. Pasternack, P. P. Regna, R. L. Wagner, A. Bavley, F. A. Hochstein, P. N. Gordon, K. J. Brunings, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 2400 (1951)
- 12) R. Pasternack, A. Bavley, R. L. Wagner, F. A. Hochstein, P. P. Regna, K. J. Brunings, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1926 (1952)
- 13) F. A. Hochstein, R. Pasternack, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5008 (1951)
- 14) R. Pasternack, L. H. Conover, A. Bavley, F. A. Hochstein, G. B. Hess, K. J. Brunings, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1928 (1952)
- 15) Z. Horii, I. Ninomiya, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.*, 7 (4), 444 (1959)
- 16) J. R. D. McCormick, P. A. Miller, J. A. Growick, N. O. Sjolander, A. P. Doerschuk, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 5572 (1958)
J. H. Boothe, J. Morton, Jr., J. P. Petisi, R. G. Wilkinson, J. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4621 (1953)
L. H. Conover, W. T. Moreland, A. R. England, C. R. Stephens, F. J. Pilgrim, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4622 (1953)
T. André, S. Ullberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 494 (1957)
- 17) P. Sensi, G. A. De Ferrari, G. G. Gallo, G. Roland, *Chem. Abstr.*, 49, 13597^h (1955)

- 18) J. R. D. McCormick, S. M. Fox, L. L. Smith, B. A. Bitler, J. Reichenthal, V. E. Origoni, W. H. Muller, R. Winterbottom, A. P. Doerschuk, J. Am. Chem. Soc., 79, 2849 (1957)
- 19) J. R. D. McCormick, N. O. Sjolander, U. Hirsch, E. R. Jensen, A. P. Doerschuk, J. Am. Chem. Soc., 79 4561 (1957).
- 20) C. R. Stephens, L. H. Conover, P. N. Gordon, F. C. Penington, R. L. Wagner, K. J. Brunings, F. J. Pilgrim, J. Am. Chem. Soc., 78, 1515 (1956) A. P. Doerschuk, B. A. Bitler, J. R. D. McCormick, J. Am. Chem. Soc., 77, 4687 (1955)
- 21) E. E. Smitsman, R. B. Galbard, J. Am. Chem. Soc., 79, 3203 (1957)
- 22) Z. Horii, Y. Tamura, Pharm. Bull., 4, 74 (1956) 田村恭光 ; 薬誌 26, 739 (1956)
- 23) R. G. Haber, A. Ebnötter, H. Schmid, Helv. chim. Acta, 39, 1529 (1956)
- 24) H. Schmid, Th. M. Meijer, A. Ebnötter, Helv. chim. Acta, 31, 595 (1950)
- 25) H. Schmid, A. Ebnötter, M. Burger, Helv. chim. Acta, 31, 609 (1950)
- 26) R. G. Haber, Z. Nikuni, H. Schmid, K. Yagi, Helv. chim. Acta, 39, 1654 (1956)
- 27) 堀井善一, 二宮一弥, 田村恭光, 薬誌, 26, 163 (1956)
- 28) 堀井善一, 田村恭光, 二宮一弥, 釘田博至, 薬誌, 26, 736 (1956)
- 29) Z. Horii, I. Ninomiya, Y. Tamura, Pharm. Bull., 5, 284 (1957)
- 30) 村上増雄, 湯川泰秀; 人名有機及応集 (続) p 233. 朝倉書店 (昭30)
- 31) 村上増雄, 湯川泰秀; 人名有機及応集 (続) p 237. 朝倉書店 (昭30)

- 32) 湯川泰彦; 実験化学講座 18. II. 上 p498. 丸善 (昭32)
- 33) J. F. Bunnett, *Quart. Revs.*, 12. 1 (1958)
- 34) H. Gilman, J. E. Kirby, *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 3475 (1929)
- 35) S. Siegel, W. M. Boyer, R. R. Jay, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 3237 (1951)
- 36) S. W. Kantor, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4122 (1951)
- 37) W. R. Brasen, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, 18, 806 (1953)
- 38) C. R. Hauser, A. J. Weinheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 1265 (1954)
- 39) C. R. Hauser, D. N. van Allan, P. C. Bayless, *J. Org. Chem.*, 23, 354 (1958)
- 40) Ng. Ph. Bun-Hoi, D. Lavit, *J. Chem. Soc.*, 1955, 2776.
- 41) S. Israelashvili, Y. Zottlieb, M. Imber, A. Habas, *J. Org. Chem.*, 16, 1579 (1951)
- 42) J. A. van Allan, *J. Org. Chem.*, 16, 999 (1951)
- 43) M. L. Moore, "Organic Reactions" 5, 323 (1949)
- 44) R. D. Haworth, B. Jones, Y. M. Way, *J. Chem. Soc.*, 1943, 10
- 45) 伊藤英夫; 日本特許 昭26 4927 (昭26)
- 46) H. Erdmann, *Ann.*, 247, 357 (1888)
- 47) Ng. Ph. Bun-Hoi, D. Lavit, *J. Chem. Soc.*, 1956, 2412
- 48) Z. Horii, Y. Tamura, K. Tanaka, T. Momose, *Chem. Pharm. Bull.*, 7 (3) 281 (1959)
- 49) Z. Horii, K. Tanaka, Y. Tamura, *Pharm. Bull.*, 5, 284 (1957)

昭和34年 7月