

展開溶媒: EtOAc: *n*-BuOH: Ethyleneglycol=8: 5: 3

展開時間: 6~7時間. その他は前報と同じ.

配糖体の加水分解生成物 (アグリコン) のPPC

Fig I により spot を検出した試料は更にメタノールで抽出して浸液を合併し, メタノールを溜去し, エキスに10倍量の5%硫酸を加えて15時間煮沸, 加水分解し, 冷後析出物を水洗後ベンゼンに溶解する. 着色の著しいものは活性炭を用いて脱色する. 得られたベンゼン溶液について遊離トリテルペノイドをPPCにより検出する. 操作法は第2報と同じ, Fig II に示すように○ (Rf 0.72) の spot はオレアノール酸● (Rf 0.82) は Hederagenin である. ○ (Rf 0.32) の spot は黄色でアグリコンの構造は不明である.

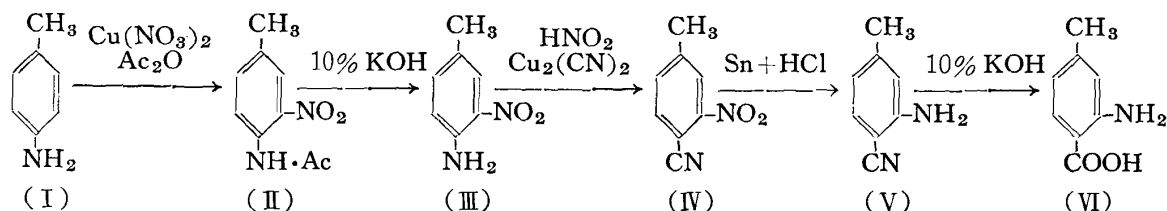
高取吉太郎, 浅野進吾, 白井文夫: 4-メチルアントラニル酸の合成

### Kichitarō Takatori, Shingo Asano and Fumio Usui: Synthesis of 4-Methylantranilic Acid for Oncostatica.

Improved method for the synthesis of 4-methylantranilic acid is reported. To test the effect of oncostatica, we preexamined the lifeprolonged effect to Yoshida-Sarcoma of this compound, and gained some promisable results.

著者の一人高取は先に本誌上「癌化学療法の展望」なる綜説<sup>1)</sup>において, Sanamycin “Bayer” すなわち Actinomycin c の構造に関連して, Brockmann の明らかにしたこの Actinomycin 類の母核 Phenoxazone 部<sup>2)</sup>が3-オキシ-4-メチル-アントラニル酸誘導体の酸化的縮合により *in vitro*, *in vivo* ともに生成し得る可能性に注意すべきこと, DAB 肝癌抑制物質として政山<sup>3)</sup>がアントラニル酸を, 橋田<sup>4)</sup>が Phenoxazone 核を有する色素 Nilblau をそれぞれ発見していることにも注意すべきことを指摘した. これらの思考から著者等は悪性腫瘍に対する効果を検討するために4-メチルアントラニル酸を合成し, 予試験的に吉田肉腫に対する効果を検討して若干の知見を得たのでここに報告する.

4-メチルアントラニル酸は既知の化合物であるが, 著者等は次の径路により市販パラトルイジンから収量よく本物質を得ることができた.



1) 本誌 6, 1 (1956).

2) *Angew. Chem.* 68, 70 (1956).

3) 癌 34, 187-188 (1940); 35, 300-301 (1941).

4) 癌 35, 152-156, 296-299 (1941); 36, 257-259 (1942).

5) *Beilstein* 14, 485.

市販パラトルイジン (I) を硝酸銅+無酢法でニトロ化すると好収量に 3-nitro-*p*-acetotoluide (II)<sup>6)</sup>、これをアルコール性水酸化カリウムで加水分解して 3-nitro-*p*-toluidine (III) をそれぞれ得る。(III) をジアゾ化後塩化第一銅と反応させる Sandmeyer 反応により 3-nitro-*p*-tolunitrile (IV) を得る反応は原法<sup>7)</sup>では収量不良であるから、著者等は反応条件を吟味して次のような改良法によつた。すなわち (II) を 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> と加熱溶解後急冷し、微細な析出結晶を寒剤で強く冷却して -10° を保ちながら計算量の NaNO<sub>2</sub> 水溶液を滴下、攪拌し、滴下終了後 5° となるまで室温に放置して得られる赤褐色液を吸濾 (残渣殆どなし)、この濾液を Sandmeyer 反応にかけた。水より再結晶して精製した (IV) の収量は 76% に達した。(IV) を錫と塩酸で還元して *p*-aminotolunitrile (V) となし、(V) を 10% KOH と 5~6 時間煮沸して 4-メチルアントラニル酸 (VI) を得ることができた。4-メチルアントラニル酸は 175° で発泡し始め、177-178° で熔融する白色小板晶で、熱時アルコール、エーテル、ベンゼンなどによく溶け、水、石油エーテル、二硫化炭素には冷熱時難溶、また本物質のアルコール溶液は淡い紫色の螢光を有する。

本学生化学教室石黒助教授の御協力により吉田肉腫延命試験を予試験的に施行した。体重 85-90g のラツテに吉田肉腫接種、第 3 日目から 1 日量 0.5g/kg の薬物を当量の稀 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> に溶解後筋注した場合 3 匹の中 1 匹が対照より 2 日、0.005g/kg の薬物を腹腔内注射した場合 2 匹の中 1 匹が対照より 3 日、1 匹が 1 日延命した。勿論これは予試験的性格のものであるが、投与方法の改良によりもつとよい結果が期待されるように思われる。更に研究を継続する予定で、その結果は続報として報告したい。

### 実験の部

(1) **3-Nitro-*p*-acetotoluide (II)** 硝酸銅 200g、無水酢酸 400g、氷酢 200g 混液を攪拌し、30-40° を保つよう外部を氷水で冷却しながらパラトルイジン (市販品) 100g、無水酢酸 120g、氷酢 80g 混液 (結晶析出する場合は加温溶解) を滴下し、滴下終了後は水浴上加温してこの温度を保つてなお 1 時間攪拌を続ける。反応成績体を氷水中に明けると mp 82-86° の黄色結晶析出、吸濾、水洗する。粗結晶の収量は殆ど定量的、40% アルコール 220cc より再結晶して mp 93-94° の黄色結晶 164g (理論量の 91%) を得た。

(2) **3-Nitro-*p*-toluidine (III)** (I) 30g をアルコール 60cc、10% 水酸化カリウム 90cc 混液と 1 時間加熱還流し、冷後析出する橙色粗結晶を吸濾、水洗。粗結晶 (mp 98-105°) の収量は殆ど定量的、粗結晶を 60% アルコール 250cc より再結晶して mp 113-114° の橙色柱晶 23g (97%) を得た。再結晶溶媒としてリグロインも適当。

(3) **3-Nitro-*p*-toluenediazoniumsulfate** 最良の条件は次のようであつた。(III) 50g を 50% 硫酸 135cc に加熱溶解した後攪拌しながら寒剤で冷却し、析出した汚黄色泥状物に亜硝酸ナトリウム 25g、水 70cc 混液を -10° を保つて滴下、攪拌する。滴下終了後寒剤を除き、室温で攪拌を継続し、5° に達したとき速かに吸濾、残渣殆どなく赤橙色ジアゾ化液を得る。

(4) **3-Nitro-*p*-tolunitrile (IV)** Sandmeyer 反応に使用する シアン化第一銅溶液は Org. Syntheses Coll. Vol. I (2nd. Ed.), 514 (1948) の方法によつた。

(3) の反応で得られた 3-Nitro-*p*-toluenediazoniumsulfate 溶液を 50° に加温したシアン化第一銅溶液に

6) G. Bacharach: J. Am. Chem. Soc. **49**, 1525 (1927).

7) Morgan, Coulson: Soc. **1929**, 2556.

徐々に加えて振盪すると盛んに発泡して褐色固形物を析出, 全部加え終つてからなお20分間加温して50°に保つ, 冷後吸濾, 濾取した褐色の粗ニトリルをベンゼンで抽出, 硫酸ナトリウムで乾燥後ベンゼンを溜去し, 黒褐色残渣を水から再結晶, mp 96—98°の白色~淡黄色針晶40g (76%)を得た. 本物質はアルコール, エーテル, クロロホルム, ベンゼン易溶, 水およびリグロインには難溶.

(5) 3-Amino-*p*-tolunitrile (V) (IV) 20g, 氷酢 20g を混じ水浴上加温溶解後, 攪拌しながら冷却すれば微細な結晶が析出する. 濃塩酸 90cc を此の中へ入れ, 再び加熱して55—60°を保ちながら, 葉状錫 200g を少量ずつ加えて攪拌を継続, (IV) は次第に溶解し褐色溶液となる. 錫が殆んど溶消, ニトリルが完全に溶解したときに吸濾, 濾液を倍量に蒸留水で稀釈する. 冷却しながら稀釈濾液に濃水酸化ナトリウム溶液を加えれば, 3-amino-*p*-tolunitrile は白沈として析出する故硝子フィルターで吸濾水洗, 充分乾燥後粉末となし, 円筒濾紙に詰めて Soxhlet 抽出器中に入れエーテルで6時間抽出した後, エーテル中に析出した mp 80—83°粗結晶を吸濾, 30%アルコールから再結晶, mp 92—94.5°の白色板晶(精製品)の収量7g (43%). 本物質はアルコール, アセトン, ベンゼン, クロロホルム易溶, 水には難溶.

(6) 4-メチルアントラニル酸 (VI) (V) 10gに, 10%水酸化カリウム 50cc を加え油浴あるいは空気浴中2時間煮沸すれば(V)は全溶する. 全溶後更に5時間煮沸, NH<sub>3</sub> 臭を認めなくなつてから放冷し, 冷後稀酢酸で中和して酸性とする析出白沈を吸濾, 水洗し, アルコールから再結晶して mp 177—178°の白色柱晶7.5g (67%)を得た. 本物質のアルコール溶液は紫色の螢光を発する. なお10%水酸化カリウムと2時間煮沸で打切つて中和すると mp 144—147°白色板晶として 2-amino-*p*-toluamide を得る.

---

加藤好夫, 杉浦 衛, 山田鋪義: ビタミンCの安定性の研究 (第3報)

ビタミンC水剤の検討

Yoshio Katō, Mamoru Sugiura and Haruyoshi Yamada:

Studies on the Stability of Ascorbic Acid III.

On the Solution of Ascorbic Acid.

It is important that ascorbic acid solution should be preserved in stabilized conditions.

For testing of the stability of the solution meta-phosphoric acid, thiourea, sodium thioglycolate, sodium sulfite, sodium meta-bisulfite (0.2%), disodium EDTA (0.05%), methylparaben, ethylparaben and sodium dehydroacetate (0.02% ~0.2%) were added as the stabilizer to the ascorbic acid solution (100mg in 100ml) and analysed ascorbic acid in these solutions on elapsed days.

We examined further the relationship of pH and temperature to the stability of the solutions.

As the results of these experiments, we have found that EDTA, sodium meta-bisulfite and parabens were excellent stabilizers and that ascorbic acid solution was stable at pH of 5~6, at the temperature of less than 10°C and in 0.1% of the optimum concentration for EDTA.