

カイネチン誘導体の合成的研究 (第四報)

奥村重雄* 倉石 晋** 宇多 昭*** 中瀬博文**** 鎌田廷明*** 菅村忠弘*****

Synthesis of Kinetin-Analogues IV

Shigeo OKUMURA, Susumu KURAIISHI, Akira UDA, Hirobumi NAKASE,

Nobuaki KAMADA, Tadahiro SUGAMURA

In previous paper of this series it was reported that the kinetin-analogues which have an aromatic or heterocyclic ring instead of furane ring have almost the same activity as kinetin on leaf growth.

In this paper a study was made to ascertain by what kinds of ring the furane ring might be replaced and the same activity as kinetin be still retained. Another study also was made to investigate the effect of carbon numbers between purine nucleus and attached benzene ring on the leaf-growth promoting activity of phenyl alkylamino-purine. The kinetin-analogues having 0, 1 and 2 carbon atoms have almost the same activity as kinetin. In the case of $n=4$ or 5 it has almost inactive.

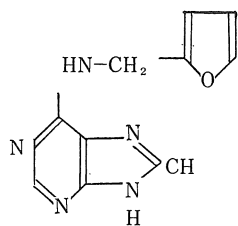
The analogues, having naphthalene, biphenyl, phenanthrene or anthracene ring, have lower activity than kinetin.

著者の一人奥村はかつて化学構造とカイネチン作用 (leaf-test⁴) による緑葉生長促進作用) との関係を検討する目的で多数の 6-N-置換アミノプリン類を合成し次の結論を得た^{1), 2), 3)}

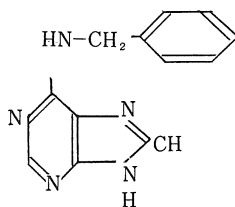
- 1) カイネチン [I] のフラン核の代りにベンゼン核 [II] またはチオフェン核 [III] を代用してもカイネチン作用は殆んど低下しない。
- 2) ベンゼン核上に各種置換基を導入した場合オルト位の置換基は作用増強的に作用するが、メタ、パラ位の順に作用を減退する。
- 3) フラン核の代りにアルキル基が結合してもカイネ

チン作用は保持される。この際アルキル基の長さは C 6 に於て極大に達し、6-N-ヘキシルアミノプリンは実にカイネチンに匹敵する作用を有することは極めて興味深い。

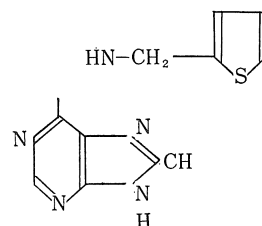
本報に於ては著者は (i) フラン核の代りにナフタリン [IV], ビフェニル [V], フェナントレン [VI] 及びアントラセン [VII] 等の多核環を含むカイネチン誘導体及び (ii) [II] に於けるアミノ基とベンゼン核の間に C₁ より C₅ に至るメチレン基を導入した 6-(N- ω -Phenylalkyl) amino-purine [VIII] 類を合成し化学構造と生理作用の関係を検討した。



Kinetin [I]



[II]



[III]

* 愛知工業大学応用化学教室

** 東京大学教養学部植物学教室

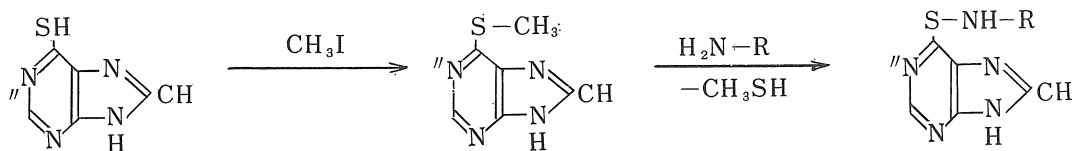
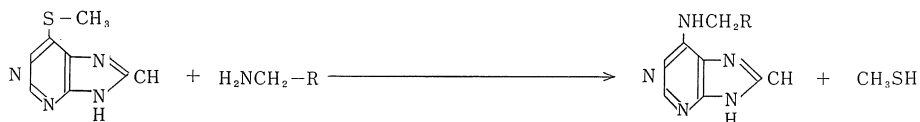
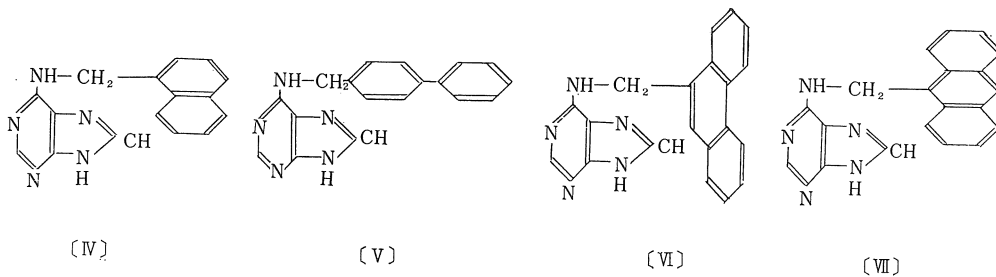
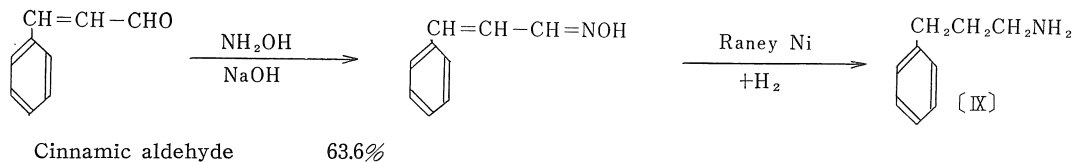
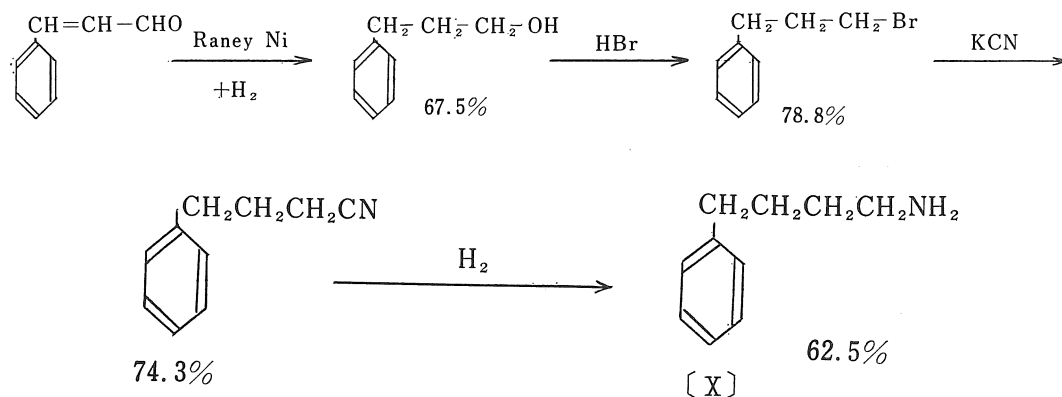
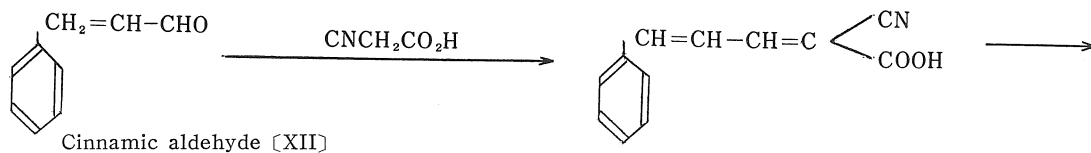
*** 関西ペイントK.K.

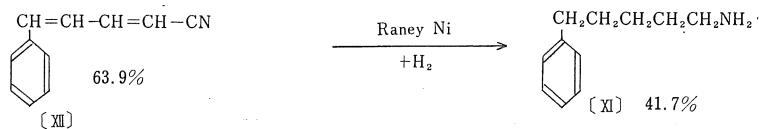
**** 日清紡績KK美合工場

***** 積水化学KK中央研究所

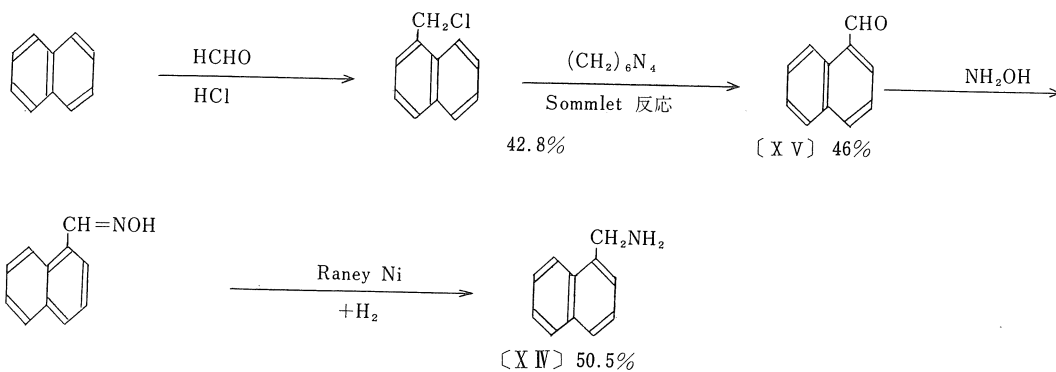
これらカイネチン誘導体は常法により 6-メチルメルカプトプリンと対応するアミン類との縮合により合成した (第2表)。

尚原料アミン類は次の諸反応により合成した。

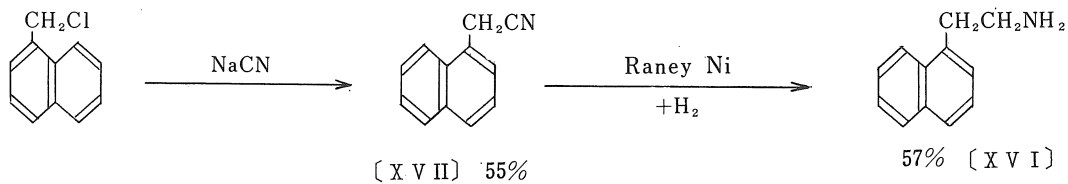
a) ω -Phenyl-propylamine (IX)b) ω -Phenyl-n-butylamine (X)c) ω -Phenyl-n-amylamine (XI)



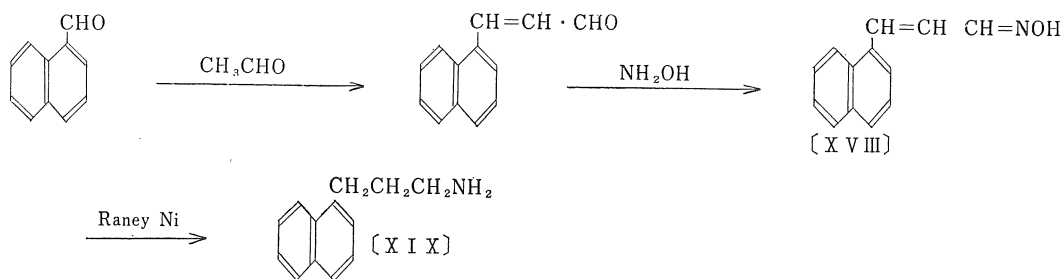
d) α -Naphthyl methylamine [XIV]



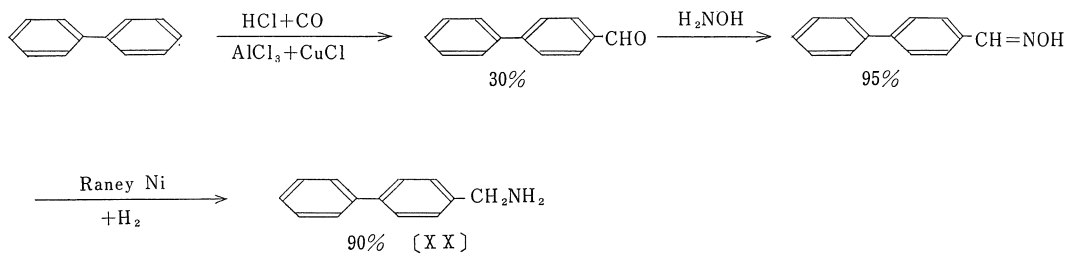
e) α -Naphthyl ethylamine [XVI]



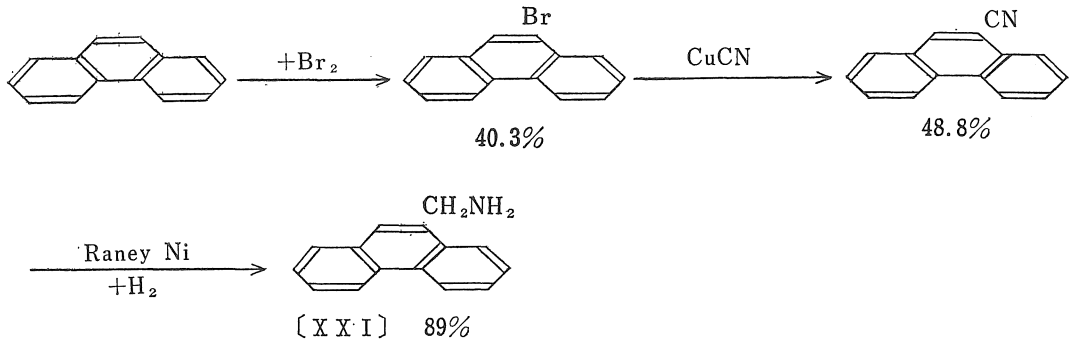
f) α -Naphthyl propylamine [XIX]



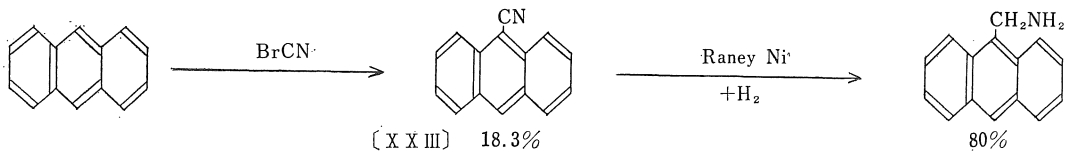
g) 4-Phenyl benzylamine [XX]



h) 9-Aminomethyl-phenanthrene [XXI]



i) 9-Aminomethyl-anthracene [XXII]



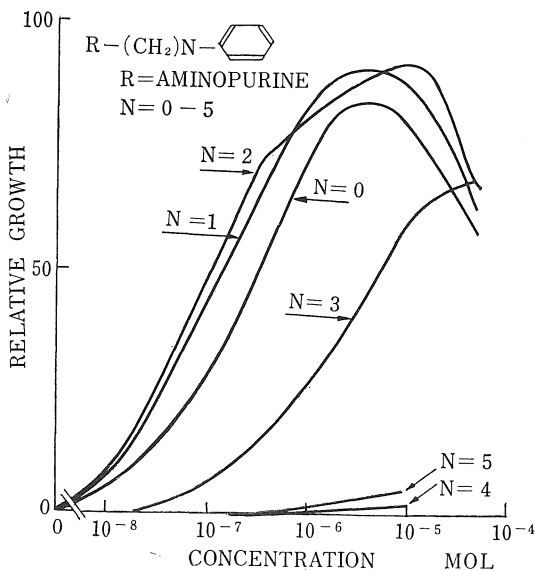
以上の如くに合成されたカイネチン誘導体について leaf test 法⁹⁾によるカイネチン作用を試験した結果を表1、及び図1、2に示す。

図1に明らかな様にカイネチンに於けるフラン核をナフタリン、ビフェニル、フェナンスレン及びアンスラセンなどの多核環で置換すればカイネチン作用はこれらの

順に減退する。即ちベンゼン核に第2、第3のベンゼン環の縮合はカイネチン作用に negative に作用するもの様である。

表1 (VIII)

kinetin 誘導体	炭素数 (n)	濃 度	最高活性
kinetin		5×10^{-5}	200
6-phenylamino-purine	0	5×10^{-7}	180
6-benzylamino-	1	5×10^{-7}	185
6-phenylethylamino-	2	1×10^{-5}	190
6-phenylpropylamino-	3	5×10^{-6}	165
6-phenylbutylamino-	4	1×10^{-5}	20



第1図

6-(N- ω -Phenyl alkyl)-amino purine [VIII] に関しては表2及び図2に明らかなようにアルキル基の炭素数 $n=0, 1$ 及び 2 の同属体の作用強度はカイネチンのそれと大差はないが $n=3$ の 6-(N- ω -phenyl propyl) amino-purine に至って稍弱まり、 $n=4$ に於て急激に作用が減退して殆んど inactive になることを見出した。

表2 Kinetion 誘導体一覧表

6-(N-substituted) Aminopurine	反応温度 °C	反応時間 hr	収率 %	再結溶媒	熔点 °C	N %	
						実験値	計算値
6-(N-phenylpropyl) amino-	130~135	15	72.4	無水エタノール	192.5	27.66	27.66
6-(N-phenylbutyl) amino-	120~130	19	43.5	同上	184~185	26.31	26.21
6-(N-phenyl-amyl) amino-	135	16	32.5	酢酸エチル	156~166.5	24.89	24.90
6-(N-naphthylmethyl) amino-	130	8	53.0	無水エタノール	258	25.17	25.45
6-(N-naphthylethyl) amino-	130	8	91.0	同上	227	24.40	24.22
6-(N-naphthylpropyl) amino-	130~140	18	41.0	同上	186~187	22.97	23.10
6-(N-4-phenylbenzyl) amino-	120~130	6	79.6	同上	263~265	23.34	23.24
6-(N-9-anthryl-methyl)-amino-	120~130	8	50.2	30%エタノール	193~194	21.41	21.53
6-(N-9-phenanthryl-methyl)-amino-	120~130	6	68.5	D. M. F.	318~320	21.20	21.53

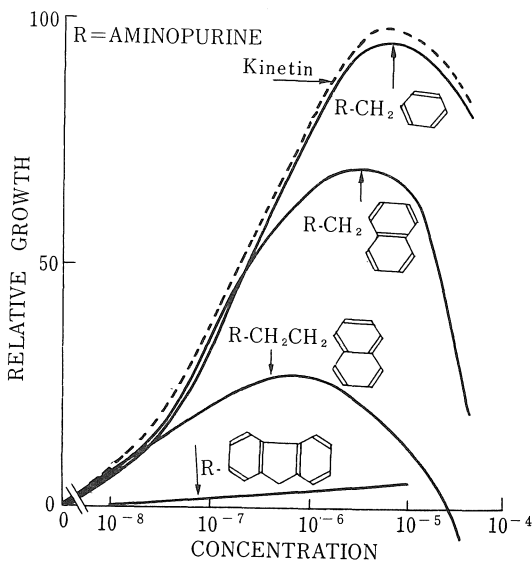


図 2

実験の部

1) 6-(N- ω -Phenyl propyl)-amino-purineの合成

Phenyl propylamine [IX] — 肉桂アルデヒド 26.4 g (0.2モル) を95%エタノールに溶解した溶液中にヒドロキミルアミン塩酸塩 6.68 g (0.24モル) を加え、次いで NaOH 13.3 g の水 25 ml の水溶液を攪拌しながら徐々に加える。氷室に3時間放置すると白色結晶が析出するが、氷片 100 g をこれに加えて炭酸ガスを導入して肉桂アルデヒドオキシムを完全に析出させる。粗収量率 63.6

%, M.P. 132°. この結晶 7.4 g を 98%エタノール 60 ml にとかし、アムモニヤガスを飽和後 Raney Ni を以って15時間接触還元を行う。Ni を河別後エタノールを溜去した残渣を蒸溜して ω -Phenyl-n-propylamine, B.P. 123.5~125.5°C (塩酸塩 M.P. 213.5~214.5°C) が得られる。

6-(N- ω -Phenyl-n-propyl)-aminopurine — 6-メルメルカプトプリン 0.3 g と上記アミン [IX] 0.5 g の混合物を封管中で 130~135°C に15時間加熱後氷室に2~3日放置すれば完全に結晶が析出する。開管してアセトンで結晶を洗い出し無水エタノールより再結晶して融点 189.5°C の白色結晶 0.24 g (収率 52.5%, 最高収率 72.4%) が得られる。数回再結晶後 M.P. 192.3~192.5°C.

2) 6-(N-4-Phenylbutyl)-aminopurine の合成

Phenylbutylamine [X] — 肉桂アルデヒド 39 g を常法によりエタノール中で Raney Ni で還元して 3-phenyl propylalcohol 27 g (67.5%) B.P. 90~93°C (5 mm) が得られる。常法により 3-Phenyl propylbromide B.P. 82~83°C (5 mm) とし、その 31.5 g を KCN 21 g を 30 ml の水に溶解した水溶液と2時間加熱すれば 3-Phenyl propylcyanide が 74.5% 収率で得られる (黄色液体。B.P. 92~98° (5 mm)).

その 7 g を無水エタノールに溶解し金属 Na 14 g を攪拌下に20分を要して加え、さらに1時間攪拌後塩酸酸性 (Congo-red) とし水蒸気蒸溜を行う。常法により減圧濃縮して 4-Phenyl butylamine 塩酸塩を析出させる。常法により遊離アミンとする。B.P. 75~78°C (7

mm), 収量4.4g (62.5%). Picrate の結晶, M.P. 125°C.

6-(N-4-Phenyl butyl)-amino purine——6-メチルメルカプトプリン0.3gと上記アミン[X] 0.5gの混合物を封管中19時間120~130°Cに加熱反応させる. 常法によりこれを処理して6-(N-4-Phenylbutyl)-amino purine 0.21g (43.5%) 得られる. 酢酸エチルより再結晶してM.P. 166~166.5°C元素分析: C₁₈H₁₇N₅: N%: 計算値, 26.21, 実験値26.31

3) 6-(N-4-Phenylamyl)-amino purine の合成

Phenyl amyl amine [XI]——(i) Cinnamylidene cyano acetic acid [XII] — 新しく蒸溜した肉桂アルデヒド 13.2g (0.1モル) とシアン酢酸 15g (0.18モル) の氷酢酸10mlの溶液を130°Cに4時間還流後氷室内に数時間放置後結晶を濾別し氷酢で洗う. 橙黄色の結晶 12.3g (61.8%) を氷酢から再結晶(10g)すればM.P. 205~208°C. (ii) Cinnamylideneacetonitrile [XIII] 上記結晶 8gに銅粉 3gを加えて 180~185°Cに炭酸ガスの発生止むまで加熱を続けた後黒色油状の反応物質をエーテルに溶解する. エーテルを溜去後減圧蒸溜(水流ポンプ)してB.P. 165~170°Cの液体3.9g (63.9%) 得られる.

上記ニトリル[XIII] 3.9gのエタノール溶液にアムモニヤ飽和後常法により Raney Ni で還元して目的アミン[XI] を41.7%収率で得た. B.P. 90~100°C (5~10mm). ピクラー M.P. 152~153°C.

6-(N-4-Phenylamyl)-amino purine——常法により封管中で上記アミン[XI] を6-メチルメルカプトプリンと縮合させる. 収率32.5%, 酢酸エチルより再結晶して無色結晶. M.P. 166~168°C.

4) 6-(N-Naphthylmethyl)-amino purine の合成

Naphthyl methyl amine [XIV]— α -Naphthaldehyde [XV] —— α -クロロメチルナフタリン 27g, ヘキサメチレンテトラミン 42g, 氷酢 63ml, 水 36mlの混合液を140°Cに6時間還流後, 濃塩酸 50mlを加へ, さらに15分間還流する. 室温に冷却後エーテルで抽出し, エーテル層を水, 10%重曹水, 水の順で洗い, エーテル蒸溜残渣を蒸溜する. α -ナフトアルデヒド[XV] B.P. 91~92°C (0.3~0.4mm) 11g (46%) が得られる.

上記アルデヒド11gにヒドロキシルアミン塩酸塩 6.95gの水50mlの水溶液を常法によって作用して得られるオキシムの2.5gをエタノール中で Raney Ni 還元を行うと50.5% (1.1g) 収率で目的アミン B.P. 123~124°C (2~3mm) が得られる. 塩酸塩の M.P. 161°C, 元素分析, N%: C₁₁H₁₁N·HCl として計算値 7.23, 実験値 6.98.

6-(N-Naphthylmethyl)-amino purine——上記アミン [XIV] 0.51g, 6-メチルメルカプトプリン0.37gの

混合物を120~130°Cに8時間還流後常法に従って処理する. エタノールより再結晶して無色針状晶 (M.P. 257~258°C) 0.372g (53%) 得られる. 元素分析, N%: C₁₈H₁₃N としての計算値25.45, 実験値25.17.

5) 6-(N- α -Naphthylethyl)-amino purine の合成

α -Naphthyl ethyl amine [XVI] α -クロロメチルナフタリン33g, NaCN 20g, メタノール100ml, 水 30mlの混液を室温で15分間攪拌後2時間還流する. 反応後, 約90mlに濃縮すると白色沈澱が析出するから, これを濾別し油状残渣をエーテルで抽出する. エーテルを溜去し蒸溜すれば Naphtho-acetonitrile [XVII] が55%収率で得られる (B.P. 145~149°C/5mm).

上記 Acetonitrile [XVII] を常法により Raney Ni 還元して α -Naphthyl ethylamine が57%収率で得られた.

6-(N- α -Naphthlethyl)-amino purine——上記アミン 0.74gを6-メチルメルカプトプリン 0.43gと5時間120~130°Cに加熱して90.9%収率で目的物を得た. 生成物は酢酸エチルで洗滌後エタノールより再結晶すると白色針状晶 M.P. 227°Cが得られる. 元素分析, N%: C₁₇H₁₅N₅ としての計算値24.22, 実験値24.40.

6) 6-(N- α -Naphthyl propyl)-amino purine の合成

α -Naphthyl propyl amine [XIX]—Naphthaldehyde とアセトアルデヒドのアルドール縮合により⁶⁾得られた Naphthyl acrolein を常法によりオキシム M.P. 165°Cとした後, その1.5gをアムモニヤの存在下に Raney Ni 還元して目的とする α -Naphthyl propyl amine 0.9g (74%) を得た.

上記アミン 0.7gを6-メチルメルカプトプリン 0.54gと130~140°Cに18時間還流して41%収率で精製 Naphthyl propyl amino-purine を得た. 分析値, N%: C₁₈H₁₇N₅ としての計算値23.10, 実験値22.97.

7) 6-(N-4-Phenylbenzyl)-amino purine の合成

Gattermann-Koch 反応により Biphenyl より合成した Biphenyl-4-aldehyde⁶⁾を常法により95.0%収率で Biphenyl-4-aldoxime M.P. 143~145°C とし, ついでエタノール中 Raney Ni 還元により 4-Phenyl-benzylamine [XX] B.P. 170~173°C (5mm), 収率89%塩酸塩M.P. 305~306°C (分解) を得た. 元素分析, N%: C₁₈H₁₈N としての計算値N%: 7.65, 実験値7.39.

上記アミン [XX] 0.459gを常法により6-メチルメルカプトプリン 0.847gと120~130°Cに5時間加熱縮合させた. 最初の1時間で白色結晶の析出が始まる. 生成物はエーテルで洗滌後無水エタノールより再結晶する. M.P. 263~265°C, 収量0.632g (79.6%), 元素分析, N%: C₁₈H₁₅N₅ としての計算値23.24, 実験値23.34.

8) 6-(N-9-Phenanthryl methyl)-amino purine の合成

9-ブロムフェナントレンとシアン化銅の反応により 48.8% 収率で合成⁷⁾した 9-Cyanophenanthrene を常法によりエタノール中で Raney Ni 還元を行って 9-Aminomethyl phenanthrene [XXI] M.P. 104~105°C を 89% 収率で得た。塩酸塩 M.P. 294~295°C, Picrate M.P. 239~240°C, 元素分析, N% : C₁₅H₁₃N としての計算値 6.76, 実験値 6.44.

上記アミン 0.648 g を 6-メチルメルカプトプリン 0.368 g と 120~130°C に 6 時間還流反応させる。反応中既に結晶が一部析出し始める。常法により生成物をエーテルで洗滌後 6-メチルホルムアミドより再結晶して白色プリズム状結晶, Phenanthryl methylamino-purine M.P. 318~320°C (分解) 0.493 g を (68.5%) を得た。元素分析, N% : C₂₀H₁₅N₅ としての計算値 21.53%, 実験値 21.20%.

9) 6-(N-9-Anthrylmethyl)-amino-purine の合成

アントラセン 9.5 g, 無水二硫化炭素 750 g, 新しく調製した臭化シアン 14 g の混合物に無水塩化アルミニウム 40 g を少量宛加える。30 分間室温に放置次いで 2 時間還流後冷却し氷上に注加して得られる黒色の生成物を石油エーテル (B.P. 70~80°C) より再結晶して 9-Cyanoanthracene [XXIII] 1.5 g (18.3%) M.P. 168°C が得られる。元素分析, N% : C₁₅H₉N としての計算値 6.89, 実験値 6.86.

上記ニトリル [XXIII] を Raney Ni を触媒として加圧還元 (初圧 56 気圧, 終圧, 33 気圧, 温度 100°C) すると 9-Aminomethyl anthracene [XXII] の塩酸塩が 80% 収率で得られる。M.P. 298~300°C. 元素分析, N% : C₁₅H₁₄NCl としての計算値 5.74, 実験値 5.23.

上記アミン [XXII] 0.42 g, 6-メチルメルカプトプリン 0.311 g を 120~130°C で 8 時間反応させる。反応後エーテルで生成物を洗滌し稀アルコールより再結すると 50.2% 収率で Anthrylmethyl amino purine. M.P. 193~194°C が得られる。元素分析, N% : C₂₀H₁₅N₅ としての計算値 21.53, 実験値 21.41.

本研究は文部省科学研究費の援助により行った。此処に厚く感謝の意を表す。

文 献

- 1) 奥村, 増村, 元木, 高橋, 倉石 : Bull. Chem. Sor. Japan. 29 194 (1957)
- 2) 奥村, 小谷, 有可, 増村, 倉石 : 同上, 32 886 (1959)
- 3) 奥村, 江西, 伊藤, 増村, 倉石 : 同上, 32 889 (1959)
- 4) 倉石, 奥村 : Bot. Map. (Tokyo) 69 300 (1956)
- 5) Gottlieb et al ; J. Org. Chem., 1522 (1951)
- 6) J. Chem. Soc., 1931 2476
- 7) Organic Syntheses ; 28 19