

尿酸よりカイネチンの合成 II

西真田浩・奥村迪雄・奥村重雄・立木次郎

Synthesis of Kinetin from Uric Acid II

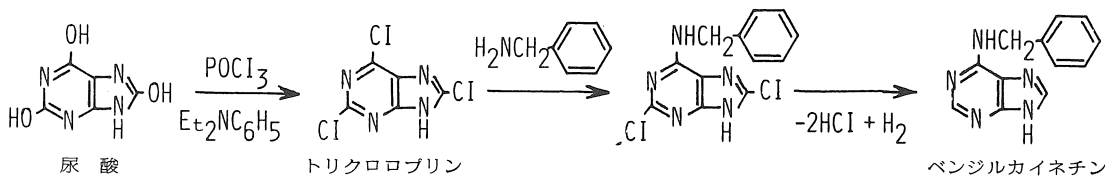
Hiroshi NISHIMATA, Michio OKUMURA, Shigeo OKUMURA
and Jiro TATSUGI

The second synthetic method of kinetin from uric acid was reported in this paper. Uric acid was chlorinated by phosphoroylchloride in the presence of various amines to 2,6,8-trichloropurine, which was aminated by benzylamine to yield 2,8-dichloro-6-benzylaminopurine. Catalytic hydrogenation of the latter compound gave 6-N-benzylaminopurine.

緒言

前報告では尿酸よりヒポキサンチンを経てカイネチンを合成する方法について報告したが本報告では尿酸をト

リクロロプリンに導き次いでカイネチンに到達する方法についての実験結果を報告する。



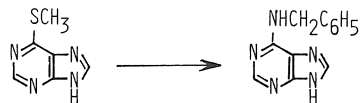
第 1 図

尿酸よりトリクロロプリンの合成に関しては J. Davoll¹⁾, S.R. Breshears²⁾及び H. Brederick³⁾らの報文が見られるが、Davoll らは尿酸をジメチルアニリンの如き第 3 級アミンの存在下にオキシ塩化磷と還流加熱して塩素化することによりアンモニウム塩として 16~25% 収率にて合成している。

吾々は Davoll の実験条件に若干の改良を加え特に酸化マグネシウムを添加することにより収率を一段と向上させることに成功した。

トリクロロプリンを常法によりフルフリルアミン (或はベンジルアミン) を以てアミノ化して得られる 2,7-ジクロロ-6-フルフリルアミノプリンをパラジウム触媒の存在下に常圧下に接触還元を行って脱塩酸に付して目的とするカイネチン (6-N-フルフリルアミノプリン) を得んとしたが得られなかった。しかし吾々がベンジルカイネチンと名付ける 6-N-ベンジルアミノプリンは可成りの好収率で得ることができた (70% 収率)。融点 227~228°C (エタノールより再結晶) 奥村がかつて 6-

メチルメルカプトプリンより合成した最初の所謂ベンジルカイネチン融点、228~229°C と混融しても融点の降下を示さず同一物であると判定された。



6-メチルメルカプトプリン

6-N-ベンジルアミノプリン

第 2 図

元素分析： 計算値： C%63.98, H%4.92,
N%31.09 (C₁₂H₁₁N₅としての)

実験値： C%63.80, H%4.67, N%32.01

紫外吸収スペクトルの吸収極大 λ_{max}は 271.5 mμ を示し 6-メチルメルカプトプリンよりの合成品のそれに一致した。

次に吾々はパラジウム還元の前ヨウ化フォスフォニウム還元を上記ジクロロベンジルアミノプリンについ

て行ったところパラジウム還元による好収率 78.3% で 6-N-ベンジルアミノプリンを得ることができたが、工業的製法としての価値は乏しい。

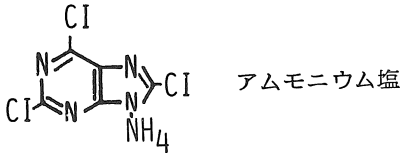
実験の部

〔I〕尿酸の塩素化：

A) 標準処方：

尿酸：400 g ジメチルアニリン：91 ml, オキシ塩化
 磷：200 ml 酸化マグネシウム：0 ~ 6 g

上記混合液を次表に示す温度に 20 時間還流して尿酸の塩素化を完了し生成物をエーテルで抽出後エーテル抽出液を溜去してオキシ塩化磷を回収して得られるエーテル濃縮残渣を 3 規定アムモニヤ水 100~120 ml に加温溶解して黄色の不溶分を濾別する(註 1)。アムモニヤ可溶分を濃縮すれば目的とする 2, 6, 8-トリプロプリンのアムモニウム塩が得られる。



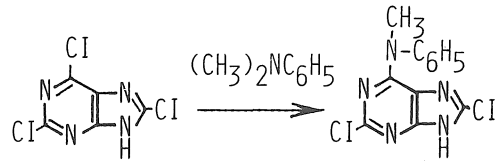
実験 No	反応時間 (hr)	油浴温度 (°C)	アムモニウム塩 収量 (g)	アムモニウム塩 収率 (%)	酸化マグネシウム 添加量 (g)
1	20	140-145	8.1	14.2	0
2	20	135-140	11.2	19.6	0
3	20	〃	7.1	12.4	0
4	20	〃	9.3	16.3	0
5	11	〃	15.1	26.4	2
6	20	〃	15.3	26.9	4
7	12	〃	19.4	33.7	6
8	0.83	〃	痕跡	—	2

註 1： アムモニヤ水に不溶の黄色粉末は氷酢酸から再結晶すれば M.p. 240~241°C (分解)。バイルシタインテスト陽性の微細白色結晶となる。

元素分析値から推定して次の 2, 8-ジクロロ 6-N-メチルアミノプリンと考えられる。

元素分析： C₁₂H₉Cl₂ としての計算値： C % 49.00, H % 3.08, N % 23.81, Cl % 24.11

実験値： C%49.28, H % 2.84, N % 23.71, Cl % 24.08



トリクロロプリン

第 3 図

B)：オキシ塩化磷量の変化のトリクロロプリンの収率に対する影響：

実験 No	尿酸 (g)	ジメチルアニリン (ml)	オキシ塩化磷 (ml)	液内温度		油浴温度 (°C)	反位時間 (hr)	収量 (g)	収率 (%)
				初	終				
1	5	11.4	16.7	118~120	127	145~150	24	0.5	7
2	〃	〃	〃	121	130	〃	〃	0.7	10
3	〃	〃	25.0	115	117	〃	〃	0.6	8
4	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	1.3	18
5	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	1.0	14
6	〃	〃	33.3	113	116	〃	〃	0.5	7
7	〃	〃	〃	114	115	〃	〃	0.4	6
8	〃	〃	41.7	113	116	〃	〃	0.8	11
9	〃	〃	50.0	111	113	〃	〃	0.5	7

C)：ジメチルアニリン量変化のトリクロロプリンの収率に対する影響：

実験 No	尿酸 (g)	オキシ塩化磷 (ml)	ジメチルアニリン (ml)	液内温度		油浴温度 (°C)	反位時間 (hr)	収量 (g)	収率 (%)
				初	終				
1	5	25	3.8(1モル)	112	116	145-150	24	0.3	4
2	〃	〃	7.6(2モル)	113	117	〃	〃	0.7	12
3	〃	〃	11.4(3モル)	—	—	〃	〃	1.3	18
4	〃	〃	15.2(4モル)	117	118	〃	〃	0.8	11

D)：ジメチルアニリン以外の各種第 3 級アミン使用のトリクロロプリン収率に対する影響

実験 No	尿酸 (g)	オキシ塩化磷 (ml)	第 3 級アミン (ml)	液内温度		浴温 (°C)	反位時間 (hr)	収量 (g)	収率 (%)
				初	終				
1	5	25	ピリジン (7)	—	—	140-145	20	0.1	1.4
2	〃	〃	〃 (7)	—	—	〃	24	0	0
3	〃	〃	αピュリン (8.7)	—	—	〃	20	1.0	14
4	〃	〃	〃	110	113	〃	24	0.8	11
5	〃	〃	アコリジン (11.8)	113	120	〃	〃	0.6	8
6	〃	〃	N,N-ジメチル,p-トルイジン (12.8)	—	—	〃	〃	1.2	17
7	〃	〃	キノリン (10.5)	—	—	〃	20	0.7	10
8	〃	〃	イソキノリン (10.5)	114	121	〃	24	0.1	14
9	〃	〃	ジメチルホルムアミド (7)	—	—	〃	20	0	0

以上 A), B), C), D), の検討結果を眺めて A) の標準処方によって酸化マグネシウムの共存下に反応温度

135~140°C, 反応時間 11~20 時間と言う条件下の塩素化が最も好ましい結果を与えていることが判る。

〔II〕 2, 6, 8-トリクロロブリンのアミノ化

S.R. Breshars²⁾によればアミノ化に際して水が共存する時は6位のクロールが選択的にアミノ化されることを報告しているの、次表に示す如く水量と収率の関係を検討した。

実験操作

イ) 粗 2, 6, 8-トリクロロブリンのアモニウム塩より精製トリクロロブリンの作製——アモニウム塩 8.0 g を蒸溜水 600 ml に加温溶解し希塩酸にして酸性とし少量の活性炭を加えて熱時濾過する。濾液を冷却すると 2, 6, 8-トリクロロブリンの 5 水和物の微細な針状結晶が析出する。これを 110°C で減圧乾燥 (P₂O₅ 使用) すると 5.9 g の 2, 6, 8-トリクロロブリンが得られる。M.p. 177~178°C, 回収率 80%。

ロ) アミノ化標準操作——2, 6, 8-トリクロロブリン 9 g, ベンジジンアミン 18 g (4 モル) と蒸溜水 27 ml の混液を 120~125°C の油浴中にて 1.5 時間還流する。反応終了後蒸溜水 360 ml 中に注加し氷酢酸で pH 4.2 に調節する。一夜放置後 (冷蔵庫) 析出した結晶を濾過し冷水で洗滌後乾燥する。粗収量 14.0 g M.p. 165~200°C。

上記粗結晶 14 g を多量の氷酢酸 (24 倍量) から再結晶する。収量 9.8 g 収率 92.4 % M.p. 213~216°C 三度再結晶を行って M.p. 219~221°C の結晶 8.7 g (73.1 %) 得られる。エタノールより 2 度再結晶を反覆すれば M.p. 225~226°C の純白針状結晶となる。

元素分析: 計算値: C % 49.33, H % 4.14, N % 21.31, Cl % 21.57

(C₁₂H₉N₅Cl₂ · $\frac{3}{4}$ C₂H₅OH としての)

実験値: C % 49.08, H % 3.66, N % 21.08, Cl % 21.60

2, 6, 8-トリクロロブリンのベンジルアミノ化

実験 No	2, 6, 8-トリクロロブリン (g)	ベンジルアミン (g)	水 (ml)	反位時間 (hr)	油浴温度 (°C)	粗収量 (g)	再結晶 * I (g); (%); (m.p.)	II	III
1	9	18 (4 モル)	27	1.5	120~125	14.0	9.8; 82.4; 213~216	8.7; 73.1; 219~221	
2	6	27 (9 モル)	19	1	130~135	13.1	7.4; 93.4; 220~222		
3	9	18 (4 モル)	50% エタノール 70	0.5	115~120		8.1; 68.1; 225~226		
4	3	{ 1.5 (1 モル) 2.0 (デメチル アニリン)		0.5	130~135	2.1	1.4; 35.4; 166~169	0.7; 17.7; 214~216	222~223
5	2	{ 1.0 (1 モル) 0.8 (ピリジン)	6	0.42	125~130	2.1	0.7; 17.7; 166~170	0.4; 10.1; 207~210	0.2; 5.1; 213~215

* 再結晶は氷酢酸より行った。

2, 6, 8-トリクロロブリンのフルフリルアミノ化

実験 No	2, 6, 8-トリクロロブリン (g)	フルフリルアミン (g)	水 (ml)	反位時間 (hr)	油浴温度 (°C)	粗収量 g. (m.p.)	再結晶 I* g. %; (m.p.)	II **
1	6	60 (24 モル)	90	1	135~140	8.4 (150~190)	4.4; 57.5 (227~230)	3.2; 41.8 (234~235)
2	9	45 (12 モル)	27	1.25	130~135	13.3 (210~212)	9.0; 78.4 (231~232)	7.0; 61.0 (230~231)
3	9	22.5 (6 モル)	27	2.25	130~135	12.3 (207~209)	9.8; 85.3 (228~229)	8.1; 70.5 (234~235)

* 再結晶 I は氷酢酸より行った。

** 再結晶 II はメチルセロゾルブ+エタノールより再結晶を行った。

上表に見る如くベンジルアミノ化に於てはNO.2条件が、フルフリルアミノ化に於てはNO.3条件が何れも最高収率を与えた。

〔III〕2, 8-ジクロロ6-アミノプリンの接触還元(サイトカイニンの生成)。

Bredereck³⁾は2, 8-ジクロロ6-アミノプリンを苛性ソーダ水溶液中でパラジウム-炭素触媒で接触還元して6-アミノプリン即ちアデニンに導いている。

吾々はBredereckの方法に準じてカイネチン(6-N-フルフリルアミノプリン)及び6-N-ベンジルアミノプリンの合成を試みた結果について報告する。

イ) 2, 8-ジクロロ6-N-ベンジルアミノプリンの接触還元——2, 8-ジクロロ6-N-ベンジルアミノプリン1.5gを冷時苛性ソーダ水溶液50ml(0.65gのNaOHを含む)に溶解し、使用直前に調製した15%Pd-C触媒(Org. Syntheses. Coll. Vol. III, 687 (1955))を流し入れ全量150mlに希釈しほぼ理論量の水素の吸収されるまで室温、常圧にて水素ガスを通じながら5時間振とうを続ける。

反応終了後析出する白色沈澱を冷時、希苛性ソーダ水溶液を加えて溶解し、触媒を濾別し少量の蒸留水で洗滌して濾液に合する。濾液は希塩酸にて中和し一夜冷蔵庫に放置後濾過、水洗、乾燥する。粗収量0.1gエタノールより再結晶してm.p. 235~236°C(分解)。6-メチルメルカプトプリンよりの合成品M.p. 227~230°Cと混触しても融点の降下は認められない。

元素分析: 計算値: C% 63.98, H% 4.92,
N% 31.09 (C₁₂H₁₁N₅としての)

実験値: C% 63.80, H% 4.67, N% 32.01

紫外吸収スペクトルの吸収極大λ_{max}は271.5mμにて6-メチルメルカプトプリンよりの合成品のそれに一致した。

	2.8-ジクロロ 6-フルフリル アミノプリン (g)	触媒 Pd-C (g)	苛性ソー ダ液量 (ml)	粗収量 (g)	収率 (%)	再結晶* 収量(g)	混融 m.p.
1	1.5	7% 2	0.65 125	0.7 (225 —227)	60.9	0.4 227—228	227 —228
2	1.5	3.5% 2	0.98 200	0.8 (208 —212)	69.6	0.5 221—223	222 —224

* エタノールより再結

ロ) 2, 8-ジクロロ6-N-ベンジルアミノプリンの沃化フォスホニウム還元——2, 8-ジクロロ6-N-ベンジルアミノプリン2gを沃化水素酸(比重1.7)40g中に加えて水浴上で約30分加熱するとほとんど溶解して濃褐色溶液が得られる。これに過剰の沃化フォスホニウムを加えると沃素の着色は消失する。室温で数時間攪拌を継続後水浴上で加温すると黄色の透明液となるので直ちに減圧濃縮し蒸留水50mlを加え放置する。析出した沃化水素を加温して溶解後アモニヤ水を滴加して中和すれば目的物が析出する。冷後濾過、水洗、乾燥して粗収量1.2g(78.3%)。M.p. 228~229°C標準試料と混触してMixed M.p. 228~229°C赤外吸収も標準試料のそれに完全に一致する。

(1) 2, 8-ジクロロ6-N-フルフリルアミノプリンの接触還元(カイネチンの生成)

イ), ロ), に報告した如く2, 8-ジクロロ6-N-ベンジルアミノプリンはパラジウム——炭素による接触脱クロル反応並びに沃化フォスホニウム還元何れにあっても目的とするサイトカイニン体——6-N-ベンジルアミノプリンに導くことができたに抱らずベンジルアミノに代るフルフリルアミノ誘導体に於ては成功するに至らなかった。この点に関しては今後の検討に譲ることとする。

2.8-ジクロロ 6-フルフリル アミノプリン (g)	触媒 Pd-C (g)	苛性ソー ダ液量 (ml)	粗収量 g m.p.	再結晶* I 収量g m.p.	再結晶 II 収量g m.p.	再結晶 III 収量g m.p.
3	7% 4	1 250	1.5 210 —214	0.7 220 —221	0.3 230 —231	0.1 231 —232

* エタノールより再結晶

生成物は微細針状結晶であるが、奥村の合成にかゝるカイネチンの融点270°Cと比較して著しく低く目的物を捕捉するに至っていない。尚N-ベンジルアミノプリンの場合に準じて沃化フォスホニウム還元を試みたが、同様にカイネチンを得ることはできなかった。

文献

- 1) J. Davoll et al., J. Amer. Chem. Soc., 73 2936 (1951).
- 2) S. R. Breshears et al., *ibid.*, 81 3789 (1959).
- 3) H. Bredereck et al., Chem. Ber., 95 54 (1962).

(受理 昭和55年1月16日)