が [II] に変形する新しい知見につき, ポーラログラフの実験結果より推論を行った。

(1) (HCN)₄ 精製結晶中に [I] と [II] を識別する $\equiv\text{CH}$ 結合がわずかに存在することから, [II] の構造のあることが赤外吸収の結果から推定された。

(2) [I] の構造に属する NH_2 , $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{N}$ の赤外吸収が存在することが確かめられたほか, (HCN)₄ の [I] の構造が *cis* 型であることに対して, 1600 cm^{-1} における吸収が $\text{C}=\text{C}$, NH_2 の両吸収に区別して現われたことは, 1つの支持を与えるものと考え。

(3) 0.1N-KCl 中の (HCN)₄ のポーラログラフ還元波は2段波であることを知り, 前報⁽¹⁾の修正を行った。第1波は第2波の1/6以下の小さい波高(μA)を示すものであるが, 定量分析には合計値によることが望ましい。

(4) (HCN)₄ のポーラログラフは pH 7~3 の間は2段波, pH 3 以下は1段波を与えることを知った。

(5) pH 1 以下の強い酸性支持電解液中では還元電流が減少低下することから, (HCN)₄ 及び (HCN)₄·HCl 中の構造 [I] はともに 20% 以上が異性化し, 構造 [II] に変化することを推論した。

研究の実施並びに発表に当り懇切な御指導を賜った京都大学農学部館勇教授, 乙卯研究所長落合英二教授, 東京大学応用微生物研究所北原覚雄教授, 福井作蔵助教授並びにポーラログラフ赤外吸収の実験の1部を担当下さった名古屋大学武内次夫教授, 三共高峰研究所伊藤廣氏に感謝する。

(本研究は昭和27年4月3日, 日本農芸化学会大会において一部講演発表した。)

(1) 小野田潔: 本誌, **35**, 1323 (1961).

962.

(2) 小野田潔: 本誌, **35**, 1327 (1961).

(8) P. I. Elving, C. Teitelbaum: *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3916 (1949).

(3) L. E. Hinkel: *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1432.

(4) L. E. Hinkel: *ibid.*, **1940**, 1206.

(9) N. J. Leonard, V. W. Gash: *ibid.*, **76**, 2781 (1954).

(5) 小野田潔: 本誌, **36**, 255 (1962).

(6) 小野田潔: 本誌投稿中,

(10) 小野田潔: 本誌, **36**, 285 (1962).

(7) M. St. C. Flett: *J. Chem. Soc.*, **1951**,

[農化 第 36 卷, 第 4 号, p.374~377, 1962]

ニコチンの熱水溶液中における変化について*

木佐木卓郎, 松原由子, 玉置英之助 (日本専売公社中央研究所)

昭和 36 年 9 月 16 日 受 理

著者らはたばこアルカロイドの生合成をアルカロイドの旋光性の面から研究しているが^(1~3), その際天然に得られる *l*-ニコチン以外に *dl*-および *d*-ニコチンを必要とした。

dl- および *d*-ニコチンの合成法として Pictet と Rotschy⁽⁴⁾ はすでに 1900 年に報告している。すなわち彼等は *l*-ニコチンの塩酸, または硫酸塩溶液を封管中で 200° で 72 時間加熱してラセミ化した *dl*-ニコチンを得, さらに *d*- または *l*-酒石酸でこのラセミ体を処理してそれぞれ *l*- または *d*-ニコチンを分割している。またラセミ化の際, 硫酸塩の方が塩酸塩よりも有効であるが, 一酸塩基塩でも二酸塩基塩でも同じ効果であるとも報告している。

著者らはすでに常温におけるニコチンの空気酸化についても報告したところで^(14,15), これにも関連してさらに詳しい検討を加えるため塩酸, 硫酸の鉍酸のほか酢酸のニコチン塩について 200° で 70 時間の反応を試みるとともに, *l*-ニコチンおよび *dl*-ニコチンと光学的に活性な有機酸 (*d*-酒石酸, *l*-リンゴ酸) の塩の水溶液を 135° で 48 時間加熱を行った。

反応生成物の旋光性についてみると第1表にみられるように, *l*-ニコチンの塩酸塩はラセミ化に効果が少なく, むしろ酢酸の方が有効であり, さらに *l*-ニコチンは立体配位を同じくする *l*-リンゴ酸塩として加熱することに

* Racemization of Nicotine by Heat and its Transformation Products.

By Takuro KISAKI, Yoshiko MATSUBARA and Einosuke TAMAKI (Central Research Institute, Japan Monopoly Corporation, Japan)

第 1 表 反応条件および反応後のニコチンの旋光度

No.	ニコチン (g)	酸	反応時間 (hr)	反応温度 (°C)	反応後のニコチン 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$	b. p. 200°/16 mm 以下 塩基の収量 (g)
1	8.0	硫酸 2.7 ml	72	200	— 0.08	1.0
2	8.0	塩酸 4.3 ml	72	200	— 67.67	2.7
3	8.0	酢酸 2.9 ml	72	200	— 7.26	2.9
4	33.0	l-リッゴ酸 26.8 g	48	135	—110.36	25.2
5	33.0	d-酒石酸 30.0 g	48	135	—168.21	22.0
6	33.0	硫酸 10.4 ml	48	135	—163.20	24.1
7	4.0	l-リッゴ酸 3.4 g	48	135	0	—
8	4.0	d-酒石酸 3.8 g	48	135	0	—

第 2 表 分解生成物および生成比

分解生成物	生成比			相対保持 時間
	No. 1	2	3	
ニコチン	100	100	100	1.00
3-ピリジル プロピルケトン	3.6	—	8.0	1.24
ジヒドロメタニコチン	4.1	6.5	5.0	2.00
ノルニコチン	36.4	35.0	3.3	2.30
ミオスミン	1.5	—	3.0	2.47
メタニコチン	—	—	11.5	2.8~2.9
アセチルノルニコチン	—	—	64.1	—
アセチルジヒドロ メタニコチン	—	—	10.6	—

より, d-酒石酸および硫酸塩を加熱するのに比べて, いっそうすみやかにラセミ化が進行することを認めた一方, dl-ニコチンを光学的に活性な酸 (d-酒石酸, l-リッゴ酸) と加熱しても不斉化は認められない. ニコチンおよびその同族体のラセミ化を行う場合, 鉍酸塩と高温で処理するより, むしろ同系列の光学的に活性な酸を用いて, 比較的低温で塩基の熱分解をさけながらおこなうのがよい方法であろうと考えられる.

ニコチン塩の分解は 180° 程度の温度では 70 時間程度加熱してもわずかししか認められないが, 200° をこえ

ると樹脂化が著しくなる. 封管中で 200° で加熱した l-ニコチンの硫酸塩, 塩酸塩および酢酸塩の熱分解産物についてみると, 第 2 表にみられるように塩酸および硫酸, いずれも同じ生成物を与え, 生成比も似ている. 酢酸の場合は前二者の場合の生成物のほかに, ノルニコチンおよびジヒドロメタニコチンのアセチル体が多量に生成してくる点異なる. Woodward, Eisner および Haines⁽⁵⁾ らがニコチンの pyrolysis について研究し, ミオスミンやピニールピリジンのごとき不飽和体が生成することを報告している. 本研究と彼等の研究とは条件を全く異にしているが, 200° 程度の低温度ではピロリジン環の 1, 2 位の C-N 結合が開裂したジヒドロメタニコチンおよびピロリジンの N-メチルの C-N 結合が切断したノルニコチンのごとき飽和体が分解物の主成分をなしている. そのうちでノルニコチンが過半量を占めている点興味がある. Pinner⁽⁶⁾ はニコチンに塩化ベンゾイルを作用させることによりピロリジン環の開裂したベンゾイルメタニコチンが得られることを報告しているが, 本条件のような熱分解ではむしろ N-メチル基に関係した C-N 結合の方が切断されやすいことがわかる.

大規模な実験で分解物の単離をおこなった結果, l-ニコチンの硫酸塩の加熱反応物からノルニコチンを単離確認することができた. しかもその旋光度は $[\alpha]_D = -50.24^\circ$ を示したが, 反応後のニコチンは $[\alpha]_D = -2.28^\circ$ であった. 純 l-ノルニコチンは $[\alpha]_D = -88.8^\circ$, l-ニコチンが $[\alpha]_D = -169^\circ$ であることを考えると, 本実験ではノルニコチンはニコチンに比較してラセミ化を受けにくいことがわかる. 得られたノルニコチンは l 体が多いので Späth⁽⁷⁾ の方法に従ってこれから純粋な l-ノルニコチンを得ることができた. 酢酸の場合に得られたアセチル体から加水分解して得られるノルニコチンは $[\alpha]_D = -29.10^\circ$ を示し, 回収ニコチンは $[\alpha]_D = -18.61^\circ$ を示した. 硫酸塩の場合と同じく著しくノルニコチンの左旋性が保持されている. Späth, Marion および Zajic⁽⁸⁾ は l-ニコチンを過マンガン酸カリで注意深く酸化すると, ラセミ化の少ないノルニコチンが得られることを報告している. また Braun と Weißbach⁽⁹⁾ はヒドロ桂皮酸と l-ニコチンを加熱することにより一部ラセミ化したノルニコチンが得られることを報告している. ニコチンからノルニコチンを直接得る方法としてはある種のたばこの葉中で脱メチルさせて得る方法⁽¹⁰⁾ もあるが, 現在のところ以上述べた以外に化学的方法でノルニコチンを得る良好な方法はないようである.

実 験

I. 実験方法 蒸留精製した l-ニコチン (b. p. 116~7°/13 mm, $[\alpha]_D^{25} = -169.01^\circ$), dl-ニコチン (b. p. 116°/13 mm, $[\alpha]_D^{25} = 0^\circ$) を倍量の水に溶解し第 1 表に掲げたように半当量の酸で一酸塩基塩を作成してこれを封管管に入れ, オートクレーブにより加熱した. 反応は 200°, 70 時間および 135°, 48 時間の二つについておこなった. 各反応生成物は 20% 苛性ソーダでアルカリ性にしたのちクロロホルムで数回抽出し, クロロホルム抽出

液は無水芒硝で脱水しクロロホルムを留去した。かくして得られた油状物質は下記のようにしてそれぞれ旋光度および生成物の同定, 生成比の決定に使用した。

II. 反応生成物の旋光度 クロロホルムで抽出して得た油状物質は蒸留により $200^{\circ}/16\text{ mm}$ 以下 (酢酸の場合を除いては蒸留される樹脂状物質以外の全ての油状物質) の留分を集め, あとで述べるように一部をガスクロマトグラフィーに供し, 残部はさらに精密分留して b. p. $116^{\circ}/13\text{ mm}$ のニコチン部分を分取した。得られたニコチンは $l=0.5\text{ dm}$ の測定管で希釈しない状態 ($d=1.004$) で Haensch and Schmidt 旋光計で測定した。測定値は第 1 表に掲げた通りである。

III. 反応生成物の同定および生成比 ペーパークロマトグラフィーおよびガスクロマトグラフィーをおこなって同定をおこなうとともに, 生成比を求める方法をとった。

(1) ペーパークロマトグラフィー⁽¹¹⁾: 0.2 N 酢酸ソーダをふきかけて乾燥したワットマン No. 1 濾紙を使用し, ターシャリーアミルアルコール: 酢酸バッファー (pH 5.6) = 1:1 の上層を展開液として下降法によりおこなった。展開した濾紙は乾燥したのち, パラアミノ安息香酸で処理後臭化シアンで蒸気で発色させた。

(2) ガスクロマトグラフィー: 小橋⁽¹²⁾の方法に従っておこなった。生成比はガスクロマトグラム上のニコチンの面積を 100 としたときに他の生成物の占める面積を比数で表示した。ガスクロマトグラフィーによる反応生成物の同定は相対保持時間が同じであること, および試料と単一既知標品を混ぜて Co-gas chromatography をおこない, 同一の保持時間で流出してくることをもって同定をおこなった。装置はすべて Perkin-Elmer Triple Stage Gasfractometer Model-188 型を用い, カラムは CW. 6000, カラムの長さ 2 m, 温度 210° , ヘリウムガス流速 40 ml/min の条件でおこなった。

(A) 硫酸塩と塩酸塩の分解物: b. p. $200^{\circ}/16\text{ mm}$ 以下の劃分について同定をおこない, 生成比を求めた。

(B) 酢酸塩の分解物: b. p. $80\sim 160^{\circ}/16\text{ mm}$ の劃分 1.8 g, およびそれ以上の劃分 1.1 g の二つの留分に分けた。前者はそのままガスクロマトグラフィーにかけ, 後者すなわちアセチル体は 5 N 塩酸で 5 時間湯浴上で加熱を続けて加水分解したのち, 苛性ソーダ溶液でアルカリ性にしてクロロホルムで抽出した。かくして得たクロロホルム溶液をガスクロマトグラフィーにかけ, ノルニコチンとジヒドロメタニコチンの量比を求めてそれぞれのアセチル体の量比を求めた。アセチル体の全体に対する量比は分留して得た前述二留分の重量に対して比例計算したものである。結果は第 2 表の通りであった。

(3) 既知標品

β -ピリジールプロピルケトン⁽¹³⁾: La Forge の方法に従って合成。

ジヒドロメタニコチン⁽¹⁴⁾: シュドオキシニコチンを Wolfkischner 還元により合成。

ノルニコチン⁽¹¹⁾: 紅葉たばこから抽出。

ミオスミン⁽¹⁵⁾: Späth の方法に従って合成。

メタニコチン⁽¹⁶⁾: Späth と Bodenberger の方法で合成。

IV. 部分ラセミ *l*-ノルニコチンの分離確認 *l*-ニコチン (b. p. $102^{\circ}/12\text{ mm}$, $[\alpha]_D^{25}=-168.3^{\circ}$) 200 g をモノ硫酸塩とし, 倍量の水を加えてオートクレーブ中で 200° で 70 時間加熱後, 常法に従って得た粗塩基 135 g を精密分留塔で分留し, b. p. $83^{\circ}/1.5\text{ mm}$ のニコチン部 $[\alpha]_D^{25}=-2.28^{\circ}$, 42.0 g とそのほかに 4 つの劃分を得た。5 番目の劃分は b. p. $105^{\circ}/1.5\text{ mm}$ で, ペーパークロマトグラム上でイサチン⁽¹⁷⁾により青色に呈色するスポットが一つだけを認められたことからノルニコチンであることがわかった。収量 8.5 g, $[\alpha]_D^{25}=-50.24^{\circ}$, 3~5 番目の劃分 14.2 g の塩基に過塩素酸 20.6 ml を加えて過塩素酸塩を作成しメタノール-エーテルで再結して, m. p. 183° の無色の結晶を得た。

元素分析値 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2 \cdot 2\text{ HClO}_4$ として 計算値: C 30.96, H 4.04, N 8.02%。

実験値: C 30.83, H 4.23, N 7.89%。

この結晶をアルカリ水溶液に溶かしクロロホルムで抽出し, 常法にしたがって抽出液から塩基 3.5 g を得た。これを蒸留して b. p. $128\sim 130^{\circ}/11\text{ mm}$, $[\alpha]_D^{25}=-87.41^{\circ}$ の純粋な *l*-ノルニコチンを得た。収量 2.12 g。

V. N-アセチルノルニコチンおよび N-アセチルジヒドロメタニコチンの分離確認 *l*-ニコチン 340 g を同量の水に溶かし酢酸 114 ml を加え上と同じように 200° で 72 時間オートクレーブ中で反応後常法によって得た塩基を分留し, b. p. $80\sim 120^{\circ}/22\text{ mm}$ のもの 127.9 g と b. p. $120\sim 200^{\circ}/22\text{ mm}$ のもの 44.6 g を得た。前劃

分はペーパークロマトグラフィーとガスクロマトグラフィーによりニコチンであることを確認した。 $[\alpha]_D^{25} = -18.61^\circ$ 。後割分は多数の 3-ピリジール化合物の混合物で、このうち A, B の二成分が主成分を占めていることが PPC により確認された。この留分を倍量の水に溶解し塩酸で pH 5.0 に調整後、クロロホルムで抽出すると A, B 二成分だけが抽出できた。本抽出物 2 g に 5 N 塩酸 50 ml を加え 5 時間加熱後、濃苛性ソーダ溶液でアルカリ性にしたのちクロロホルムで抽出し、抽出物のガスクロマトグラフィーをおこなった結果 A, B の加水分解物はそれぞれノルニコチンの相対保持時間(ニコチンに対する)、およびジヒドロメタニコチンの相対保持時間(ニコチンに対する)と一致した。

A 物質 : A, B 混合割分を 5 N 塩酸で 2 時間加水分解したのち pH 5.0 で未加水分解物をクロロホルムで抽出する。残液はさらに pH 10.0 にして加水分解物をクロロホルムで抽出する。かくして得られた加水分解物 0.7 g を 2.1×20 cm のアルミナカラムで 2% のメタノールを含むエーテルで液体クロマトグラフィーをおこなって単一成分部分を分取し、減圧蒸留した。b. p. $124^\circ/6$ mm, $[\alpha]_D^{25} = -29.1^\circ$ ($c=1.93$, β -ジオキサン), ピクレート(水から再結)は m. p. 187° で標品のノルニコチンジピクレートと混融しても融点降下を認めなかった。

元素分析値 $C_{21}H_{18}O_{14}N_8$ として 計算値 : C 41.58, H 2.97, N 18.48%。

実験値 : C 41.88, H 3.23, N 18.68%。

B 物質 : pH 5.0 で抽出した未加水分解物は b. p. $179^\circ/2$ mm で旋光性がない。ピクレートは油状になり良好な結晶をあたえない紫外線吸収は $\lambda_{max} = 260$ m μ で長波長へのシフトが認められないので、ピリジン環と共轭した二重結合もカルボキシルも存在しないことがわかる⁽¹⁸⁾。ジヒドロメタニコチンを無水酢酸でアセチル化して得たアセチルジヒドロメタニコチンの赤外線吸収スペクトルと本物質のスペクトルは完全に一致した。したがって本物質は 1-(3-ピリジル)-4-アセチルメチルアミノブタンであることを確認した。

A, B 物質の生成比 : ノルニコチンとキノリンの面積比が既知であることを基にして⁽¹²⁾, A, B 混合物の完全加水分解物 95.9 mg とキノリン 56.1 mg を少量のメタノールに溶解しガスクロマトグラフィーで定量をおこなった結果, A : B = 86 : 14 であった。

要 約

(1) *l*-ニコチンのラセミ化は塩の水溶液を加熱することにより進行するが、塩酸塩は硫酸塩、酢酸塩に比べて効果が少くない。そして *d*-酸との塩を加熱する方が効果的に進行する。

(2) *l*-ニコチンの塩を 200° で加熱すると、分解物として樹脂状物質のほかにもノルニコチン、ジヒドロメタニコチンなどの C-N 結合の切断した飽和体を主に生成する。酢酸塩ではそれらのアセチル体を多量に生成する。

(3) 生成したノルニコチンはニコチンより旋光性が高いことから、生成ノルニコチンはニコチンよりも加熱によるラセミ化は受けにくいものと考察される。

ガスクロマトグラフィーについて御援助下さった当研究所喫煙科学研究室小橋研究室の皆さんに感謝いたします。

(1) T. Kisaki, E. Tamaki : <i>Arch. Biochem. Biophys.</i> , 92 , 351 (1961).	(8) E. Späth, L. Marion, E. Zajic : <i>ibid.</i> , 69 , 251 (1936).
(2) T. Kisaki, E. Tamaki : <i>Naturwiss.</i> , 47 , 540 (1960).	(9) J. von Braun, K. Wei Bbach : <i>ibid.</i> , 63 , 2018 (1930).
(3) T. Kisaki, E. Tamaki : <i>Arch. Biochem. Biophys.</i> , 94 , 252 (1961).	(10) R. F. Dawson : <i>Advances in Enzymology</i> ,
(4) A. Pictet, A. Rotschy : <i>Ber.</i> , 33 , 2353 (1900) ; 37 , 1225 (1904).	(11) E. Wada, T. Kisaki, M. Ihida : <i>Arch. Biochem. Biophys.</i> , 80 , 258 (1959).
(5) C. F. Woodward, A. Eisner, P. G. Haines : <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 66 , 911 (1941).	(12) 小橋友助 : 日化誌, 82 , 1260, 1265 (1961).
(6) A. Pinner : <i>Ber.</i> , 27 , 1058, 7858 (1894).	(13) F. B. La Forge : <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 50 , 2477 (1928).
(7) E. Späth, E. Zajic : <i>Ber.</i> , 68 , 1667 (1935).	(14) T. Kisaki, M. Ihida, E. Wada : <i>Bull. Agr. Chem. Soc. Japan</i> , 24 , 719 (1960).
(8) E. Späth, L. Marion, E. Zajic : <i>ibid.</i> , 69 , 251 (1936).	(15) E. Späth, L. Mamoli : <i>Ber.</i> , 69 , 757 (1936).
(9) J. von Braun, K. Wei Bbach : <i>ibid.</i> , 63 , 2018 (1930).	(16) E. Späth, G. Bodenberger : <i>ibid.</i> , 77 , 362 (1944).
(10) R. F. Dawson : <i>Advances in Enzymology</i> ,	(17) R. L. Stephenson, J. A. Weybrew : <i>Tobacco April</i> , 10 (1959).
	(18) M. L. Swain, A. Eisner, C. F. Woodward, B. A. Brice : <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 71 , 1341 (1949).
	(19) E. Wada, T. Kisaki, K. Saito : <i>Arch. Biochem. Biophys.</i> , 79 , 124 (1959).