理論數	C 52.79 %	H 8.24 %	N 8.80 %
實驗數	„ 52.55 „	„ 7.96 „	„ 9.00 „
	„ 52.66 „	„ 7.90 „	„ 8.98 „

(昭和3年6月於富山藥學專門學校)

β-アラニン誘導體の研究 (第三報) アチル-β-アラニンアミド誘導體 のメタディアチン環構成

藥學士 宮 道 悦 男

E. Miyamichi: Zur Kenntnis der β-Alaninderivaten (III)
Pyrimidinringschluss von Acyl-β-alaninamidderivaten.

最初 Erlenmeyer 氏次いで Mohr 氏はアチル-α-アミノ酸アミド Acyl-α-aminosäureamid をナトロン溶液にて處理し Glyoxalon 化合物を得たり [B. 33, 2040, (1900); J. Pr. [2], 80, 521, (1909); ibid 81, 49, 473, (1910); ibid, 82, 60, 322, (1910)].

次いで Karrer 竝に Gränacher 氏はアチル-α-アミノ酸アミド誘導體に五鹽化磷、五酸化磷を作用せしむる時は同様 Imidazolon 化合物を生成する事實を報告せり [Helv. 7 763, (1924); ibid. 8, 873, (1925); ibid. 8, 865, (1925)].

引續き Gränacher 氏は本問題に就き研究を繼續しアチル-α-アミノ酸アミド誘導體は單に眞空中にて其融點より 稍々高き溫度にて暫時注意して加熱する事に依り既に水一分子を脱し Imidazolon 環を構成する事を實證せり [Helv. 10, 246 (1927)]

而して著者は斯くの如き閉環作用は β-アミノ酸誘導體に於ても亦同様生起し得可しとの推則の下に曩に Benzoyl-asparaginsäure-α-ester-β-amid の Metadiazin 閉環を試み 2-Phenyl-6-keto-tetrahydro-pyrimidin-4-carbonsäureäthylester を得たるが (本誌 548, 866) 今回更に他の二三の例證としてベンゾイル-β-アラニン・エチラミドを合成し之れに 上記減壓加熱熔融の方法、竝に五酸化磷、五鹽化磷に依る脱水反應を施行せり。此際五鹽化磷を用ゆれば 1-エチル-2-フェニール-6-ケト・テトラヒドロ・ピリミジン 1-Aethyl-2-phenyl-6-keto-tetrahydro-pyrimidin を生成し 0.5mm の減壓にて蒸溜すれば 145-155° の間に溜出し淡褐黃色濃稠の半流動體なり。微にアルカリ性を呈し鹽酸溶液より金複鹽を析出す。

元素分析分子量の測定の結果は上式に一致す。

然るに同物質に五鹽化磷を作用せしめて脱水せしむる場合には前記と状況少々異なり割合に安定なる鹽基性ハロゲン化合物を得可し。本物質は鹽化金と複鹽を造り鹽酸とは白色針狀の結晶を生成す。其融點 $171\text{--}173^\circ$ なり。

此 1-エチル-2-フェニール-6-クロル・デヒドロ・ピリミジン 1-Aethyl-2-phenyl-6-chlor-dihydropyrimidin に相當する物質の收得率は不良且つ少量の爲め精製困難なりしを以て止むなく鹽酸鹽として精製し元素分析を行へり。

而して同物質を減壓の下に熔融し脱水せしむる方法は不成效に終れり。即ち 6mm 減壓下にて該物質を試験管中にて油浴を以て暫時熔融せしむる時は最初多少氣泡を發生するも其成績體の熔融點は元物質の熔融點と同一且つ混融試験に於ても變化を認め得られず。

又ベンゾイル-β-アミノプロピオンゾイレアミド Benzoyl-β-alaninamid 融點 88° を合成し五鹽化磷を作用せしめて一閉環體を得たり。本物質は金複鹽を造りハロゲン含有の反應なく恐らくは次式の如く脱水して閉環し 2-フェニール-6-ケト・テトラヒドロ・ピリミジン 2-Phenyl-6-ketotetrvhydropyrimidin を生成せしものならん。

而して Nukleoproteid の組成成分なる Nukleinsäure の分解成績體中には Cytosin, Uracil, Thymin 等の Pyrimidin 系化合物を事實發見するを以て本研究に於て蛋白質の基礎をなすアミノ酸の誘導體より單なる脱水反應に依り Pyrimidin 環を構成

すと云ふ結果は Nukleoproteid 中の Pyrimidin 環生成の由來を推知せしむるものにして蛋白質の構造研究上に大なる興味と深き意義あるものと信ずるものなり。

本研究に當り諸種の便宜を與へられたる 高橋校長に深謝す又富山藥學士山田秀夫君の熱心なる助力に對して併せて多謝す。

實 驗 の 部

ベンツォイル- β -アラニンエチラミドの製造

10g のベンツォイル- β -アラニン・エチルエステルを 30ccm の 33% エチラミン酒精溶液中に溶解し融閉管中にて約 24 時間室温に放置し後管を開き酒精エチラミンを水浴上にて驅逐し去り 残留する白色脂肪樣結晶物質を陶器板上にて處理して油狀物質を除き熱湯より數回再結晶をなし眞空乾燥にて乾燥す。收得量 7.2g.

本物質は白色光澤ある柱狀結晶にしてエーテルに難溶なれどクロロフォルム、酒精、溫湯に易溶、融點 138° 。

元素分析 $C_{12}H_{16}O_2N_2$

物質	0.00535 g	N_2	58 cc	(12° ; 755mm)
----	-----------	-------	-------	-------------------------

„	0.00500 g	„	53 cc	(10° ; 765mm)
---	-----------	---	-------	-------------------------

理論數 N 12.73%

實驗數	{ „ 12.90 „ „ 12.87 „
-----	--------------------------

1-エチル-2-フェニール-6-クロロ・デヒドロ・ピリミデインの製造

3g のベンツォイル- β -アラニンエチラミドを約 10ccm の無水クロロフォルムに溶解し 6g の五鹽化磷を注意して投入すれば熱を發して盛に反應し遂に溶液中に全く消失す。茲に於て還流冷却器を附し除濕裝置を接續し水浴上にて暫次加熱を續くれば鹽酸瓦斯を盛んに發生し容器の内容は漸次褐色を呈す可し。而して鹽酸瓦斯の發生殆んど停止すれば容器を冷却し コルベンの内容に乾燥エーテルを注意して徐々に注加す。さすれば 1-エチル-2-フェニール-6-クロロ・デヒドロ・ピリミデインの鹽酸鹽は淡黃色油狀を呈して析出す。之れを其儘冷處に放置すれば油狀物質は遂に微黃色の結晶物質に變じ器壁に密着す依りてクロロフォルムエーテル液を傾斜排除し器壁の結晶を乾燥エーテルにて洗滌し次に此結晶を再び乾燥クロロフォルムに溶解し此クロロフォルム溶液に乾燥エーテルを加ふれば直に白色の鹽酸鹽を析出す可し。爾後數回 クロロフォルムエーテルにて再結晶をなし眞空乾燥器中にて乾燥せり。收得量 3.2g. 本鹽酸鹽は白色粉末狀結晶にしてクロロフォルム、無水酒精に易溶、エーテルには不溶、水には極めて溶解し易く著しく吸濕性なり。融點 171° - 173° 。

上記鹽酸鹽を少量の水に溶解しナトロン滴液を加へてアルカリ性となせば黃色油狀物質を析出す。之れをクロロフォルムにて振盪し全く之れに轉溶せしめ此ク

クロロホルム溶液を水にて洗滌し燒芒硝にて乾燥し獸炭にて處理した後クロロホルムを蒸發驅逐すれば淡黄色油狀物質を殘留す。之れを冷處に放置すれば軟き針狀物質に變ず。之れ粗 1-エチル-2-フェニール-6-クロロ・デヒドロ・ピリミジンなり。本物質はアルカリ性を呈し水に割合に安全にして鹽酸溶液に鹽化金液を滴下すれば金復鹽を生成す。

元素分析: $C_{12}H_{14}N_2Cl_2$

物質	0.00639 g	CO ₂	0.01309 g	H ₂ O	0.00318 g
„	0.00542 „	„	0.01108 „	„	0.00259 „
„	0.00571 „	N ₂	0.52ccm	(13°; 767mm)	
„	0.00628 „	„	0.55 „	(10°; 765 „)	
„	0.02342 „	AgCl	0.02616 g		
理論數	C 56.02 %	H 5.49 %	N 10.90 %	Cl 27.59 %	
實驗數	„ 55.87 „	„ 5.58 „	„ 11.07 „	„ 27.63 „	
	„ 55.76 „	„ 5.35 „	„ 10.63 „	„ 27.63 „	

1-エチル-2-フェニール-6-ケト・テトラヒドロ・ピリソミジン

小丸底コルベンに鹽化カルチウム管を備へたる還流冷却器を附し之れに 3g のベンツォイル- β -アラニンエチラミドを 10ccm の乾燥クロロホルムに溶解したる溶液を流入し更に約 10g の五酸化燐を添加し水浴上にて約 8 時間加熱し反應を終結せしむ。其後コルベン内容物を水にて冷却せるアンモニア水中に投入し此アルカリ性液をエーテルにて數回浸出し浮遊せる油狀物質を全くエーテルに移行せしめ少量の水にてエーテル溶液を洗滌し燒芒硝にて乾燥後エーテルを蒸發揮散せしむさすれば濃褐色濃稠物質を殘留す可し。此濃稠物質を 0.5mm の減壓下にて蒸溜せしに大部分 143°-145° の間に溜出せり。收得量 0.8g。

本物質は微に芳香ある淡褐色濃稠半流動體をなし冷處に放置すれば軟き結晶性物質となる。微アルカリ性を呈し其鹽酸溶液より金復鹽を造る。エーテル、酒精、クロロホルム、メチルアルコールに易溶、水に不溶其エーテル液はブロムを吸収す。

元素分析: $C_{12}H_{14}ON_2$

物質	0.01170 g	CO ₂	0.03055 g	H ₂ O	0.00780 g
„	0.00654 „	„	0.01708 „	„	0.00425 „
„	0.00704 „	N ₂	0.80 ccm	(11°; 768mm)	
„	0.00694 „	„	0.78 „	(„ ; „)	
理論數	C 71.24 %	H 6.98 %	N 13.86 %		
實驗數	„ 71.21 „	„ 7.46 „	„ 13.80 „		
	„ 71.23 „	„ 7.27 „	„ 13.65 „		

分子量 (ラスト法)

物質 0.01039 g

カンフェル	0.13019 g	融點降下度	15.63
理論數	202.13		
實驗數	204.24		

ベンゾイル-β-アラニン・エチラミドの減壓熔融に據る脱水

ベンゾイル-β-アラニンエチラミドを少量試験管に入れ 6mm 減壓下にて油浴中に加熱し漸次温度を上昇せしめて遂に熔融せしめ 170-180° の間に保つ事 2 時間、此間最初少しく氣泡の發生を認め得るもやがて停止し漸次褐色を帯び来る。而して之れを冷却すれば帶褐白色に凝固し精製後其融點を測定するに變化なし更に原物質と混融試験を行ひしも亦變化を認めず即ち脱水は行はれざりし證なり。

ベンゾイル-β-アミノプロピオン酸アミドの製造

新に蒸留せるアセチルクロリッド 50g 中によく細末となせるベンゾイル-β-アミノプロピオン酸 5g と五鹽化磷約 7g とを混入し常溫にて二三時間振盪後水浴上にてアセチルクロリッドを蒸溜し去り 茲に残留する黃色粘潤性物質を其儘乾燥エーテル中に浮遊せしめ絶えず振盪しつつ乾燥アンモニア瓦斯を充分導入す。アンモニア瓦斯の導入終ればエーテル液を少量の水にて處理し鹽化アンモニア其他の水に可溶性物質を之れに轉溶せしめエーテル層を分離し尙燒芒硝にて脱水し其後エーテル分を揮散せしむれば黃色油狀物質を残留す。此粘潤殘渣を長く放置すれば針狀結晶油分と混じ析出するを以て陶器板上にて油分を去り板上の白色針狀結晶を更に少量の無水酒精に溶解し之れに約 10 倍容の石油エーテルを加へて冷蔵庫中に一夜放置すれば美麗なる透明無色短柱狀結晶を析出す。此結晶を熱湯より數回再結晶を行へば融點 88° の透明短柱狀結晶を得可し。本物質は殆んど中性エーテル、クロロフォルム、酒精、石油エーテル、ベンチンに不溶なり。

元素分析 $C_{10}H_{12}O_2N_2$

物質	0.00516 g	CO ₂	0.01182 g	H ₂ O	0.00334
„	0.00615 „	„	0.01424 „	„	0.00356
„	0.00359 „	N ₂	0.80ccm	(12; 767mm)	
„	0.00591 „	„	0.71ccm	(„; „)	
理論數	C 62.464 %	H 6.293 %	N 14.583 %		
實驗數	{ „ 62.270 „	„ 6.570 „	„ 14.670 %		
	„ 63.150 „	„ 6.480 „	„ 14.520 %		

(昭和 3 年 6 月於富山藥學專門學校)