總 説

第三級アミン-N-オキシド基の分類*

落 合 英 二**

Classification of Tertiary Amine-N-Oxides. By Eiji Ochiai.

首題の第三級アミノキシドの問題に入る前若干の豫備的事項に觸れる事を許され度い。

§1. 有機化合物の分類

今日我々が目的の化合物の合成を企畫し、或は其性質を豫測し得るのは之を構成する原子團即ち基の性質が多數の化合物で吟味され其一般的性質が或程度明かにされてゐる點に負ふ處多大である。

由來有機化合物はメタン及び其同族體即ちパラフィンの誘導體と見做す事が出来る。之に不飽和結合を生ずればオレフィン、アセチレン等となり、又閉環すれば脂環狀又は芳香環狀炭化水素を形成する。之等炭化水素の H 又は炭素をハロゲン、O, S, N 等を含む各種の基で置換する事により多種多様の有機化合物が生成すると考へる事が出来る。

パラフィン分子では炭素間及び炭素水素間の單結合が大體同様の安定さを持つ爲パラフィンは比較的の不活性であるが之に不飽和結合、置換基が導入されれば基個有の活性を帯び來ると同時に置換基と殘基間の干涉により分子構造の限定する性質を發揮するに至る。従つて有機化合物の研究に當つては之を置換基の種類に従つて分類し置換基の一般的性質を中心に吟味する事が定石である。例へばアルコール、フェノール、アルデヒド、ケトン等と分類し、各々に個有の水酸基、カルボニル基等の活性を中心に其一般的性質を吟味するが如き之れである。

§2. 置換基の性質

置換基の性質を吟味する上に重要な因子は基を構成する元素及び其結合様式と基と殘基間の干涉である。右表はアルコール水酸基とチオアルコール基との性質を水と硫化水素の性質を對照として例示

したもので構成元素の性質と結合様式が置換基の性質に重大なる影響ある事を示すに充分である。

置換基と殘基との干涉は置換基の極性効果を主體とするが其影響最も大なる場合は置換基と殘基が共軛し兩者の間に電子對の共鳴が存在する場合である。之れは首題の問題に關係大なので若干の場合に就き例示する。

水酸基 OH 基が飽和結合に直結してゐる場合と芳香環に結合する場合を比べると其活性は共通性を有する反面少からざる差異が認められる。即ち兩者共に活性水素を有し共にアチル化可能であるが後者は活性で酸性 (Proton Donator) 大である。他面前者は炭素-酸素間の結合が反應性に富み他の基と置換される傾向大なるに對し、後者は其結合安定化し、斯る置換反應に抵抗を示す。

我々は兩者を夫々 Alkohol 又は Phenol 水酸基として區別してゐる。Alkohol-OH 基はアルキルの飽和結合に感應効果(-I)のみを及ぼすに對し Phenol-OH

	H ₂ O	H ₂ S	C ₂ H ₅ OH	C ₂ H ₅ SH
Kp.	100°	-60.2°	78°	37°
μ×D	1.9	1.1	1.69	1.39
水溶性	∞	2.5vol (20°)	∞	1.5 g/100 cc
酸性	中性	弱酸性	$C_2H_5ONa \xrightarrow{H_2O} C_2H_5OH + NaOH$	$C_2H_5SNa + H_2O \rightleftharpoons C_2H_5SH + NaOH$
酸化	Peroxyd labil	→(S)x→ H ₂ SO ₄	Peroxyd lahil	Disulfid Stabil

* 日薬協會學術部大會 (京都昭和 23 年 10 月) に
おける講演

** 東京大學醫學部藥學科

基は酸素の遊離電子對が芳香環の二重結合の電子對と共鳴する結果之にメゾメル効果 (+M) が加はり酸素-炭素間の結合の強化を來す反面水酸基の水素が Proton

を解離する傾向を増すからである。Phenol-OH 基は -I 効果の外核に +M 効果を及ぼす結果核の o 及び p 位は求電的試薬（ニトロ化剤，ハロゲン化剤等）の置換反應に對する活性が顯著に増大する。

OH 基がカルボニル基に結合する場合も同様にして酸性を増す。此場合はアニオン基が大なる共鳴のエネルギーにより安定化する結果更に酸性大となる。我々は之をカルボキシル基として區別する。

カルボニル基 カルボニル基が水素又は飽和炭素鎖と結合する場合カルボニル炭素は酸素の極性効果（-M）により求核的試薬（Hydroxyl amin, Hydrazin, 肟酸等）に對する活性顯著で Oxim, Hydrazon 又は Cyanhydrin 等を形成し，Aldehyd, Keton として區別されてゐる。然し之が芳香環と結合する場合カルボニル炭素の活性は其二重結合の芳香環との共軛により若干の減退を示し，+M 効果大なる OH, NH₂ 基等と結合する場合殆ど消失する。

カルボニルの二重結合がエチレン結合と Allen 型に直結する場合カルボニル基の活性はカルボキシル基に於けるが如く變退し β 位炭素の Proton に對する活性特に顯著となる。我々は之をケテン基として區別してゐる。

ハロゲン基 ハロゲンも飽和結合に直結する Halogen-alkyl と不飽和結合に直結する Halogenaryl とでは基活性の差大である。前者は其大なる感應効果によりイオン反應に活性で OH, NH₂, CN 等各種のアニオン基と置換する傾向大であるが後者に於ては Halogen の遊離電子對が芳香環と共鳴する結果 Cl-C の結合強化し，特別の場合（他の置換基の極性効果で活性化される場合）を除き同様の条件下の交換分解に抵抗し，觸媒の存在下強烈な条件下に於てのみ交換分解する。

斯様にして置換基の性質及び其殘基との干涉による變化が吟味され現在主要の置換基の殆ど全部が明かにされ有機化學運行上の基本を形成するに至つた。最近數年間私の研究室に於ける第三級アミノキシドを中心とする研究の結果新しい置換基の尙存在する點に氣付き之を二つの型即ち al.-N-oxyd 基と ar.-N-oxyd 基とに分類す可きものなる事が明かにされた。

§3. 第三級アミノキシドに就て

議論を進める前從來の第三級アミノキシドに就き研究された文献を通覽する。

第三級アミノキシドは，第三級アミンと過酸化物（H₂O₂, CaO₂, R·COO₂H 等）との作用で合成されるが他面 Hydroxylamin と Jodalkyl との作用で其ヨード

水素酸鹽を形成する。

其構造はアミン窒素の遊離電子對に酸素が配位的に單結合で結合したものなる事が明かにされた。

之を立證する第一の論據は光學活性體の分離である。即ち Meisenheimer¹⁾ は N に結合する三つの R 基が異なる場合光學活性體に分割し得る事を明かにした。此事は O 及び 3 個の基が N に對し四面體對稱を有し N-O 間の結合が單結合なる事を示すものである。

此場合 N-O が二重結合なら光學異性は成立しない。

第二の論據は Meisenheimer²⁾ が下記の方法で二種の異性體の合成に成功した事で之れも N-O が單結合なる事を示すものに外ならない。

文献上夫等の共通性と認められる事實は此 N $\rightarrow$ O 即配位的單結合の存在により或程度説明可能で之等を要約すれば次の二點に歸着する。

A. 極性大なる事 即ち一般に大なる双極子能率を有し、融點高くリポイドに難溶、水に易溶且つヒドラートを作る傾向(水素結合の形成)を有じ、又對應する第三級アミンに比べ鹽基性大である。

B. 窒素酸素間の結合の不安定性 2つの陰性原子團の結合は不安定で第三級アミノオキシドの化學性を支配する因子となつてゐる。之に起因する主なる現象は次の諸點である。

a. 第三級アミンに還元され易い事。即ち沃度カリ液を酸化してヨードを析出し、或は接觸還元、亜硫酸等により容易に第三級アミンに還元される。

b. 熱分解により Aldehyd と第二級アミンとに分解される傾向がある事。

c. Halogenalkylat が Hydroxyd 經由 Aldehyd と第三級アミンとに分解する事。

次表は之等の諸性質を二つの代表者としての Trimethylaminoxid と Dimethylanilinoxid とに就き比較したものである。

	$(\text{CH}_3)_3\text{N} \rightarrow \text{O}$	$(\text{CH}_3)_2\text{N} \begin{array}{c} \phi \\ \searrow \\ \text{O} \end{array}$
Zp	212° (無水)	152~53° (無水物)
$\mu \times D$	5.02	4.79
溶解性	水：易溶・ エーテル：難溶	水：易溶・ エーテル：難溶
pK _A	4.65	4.21
KJ	J ₂ ：-	J ₂ ：+(FeSO ₄ 共存)
H ₂ SO ₃	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	$(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \phi$
熱	$\text{CH}_3\text{O} + (\text{CH}_3)_3\text{N}$	$\text{CH}_3\text{O} + \phi \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2 + \phi \cdot \text{NHCH}_3, \phi \cdot \text{NH}_2$

此配位的單結合は N から P に移り陰性の差大となるに伴ひ安定化し、還元に對する抵抗を増し、形成も容易となり第三級アミンに於ては Peroxyd の作用で Aminoxyd が形成されるに對し第三級 Phosphin は空中容易に Phosphinoxid に酸化され又 N に於ては認められぬ S, Se 等との結合も可能である。例へば Phosphinoxid は Na, Zn, Mg 等と水中煮沸しても變化なく揮發性も比較的大である。

§ 4. Pyridin 系第三級アミノオキシドの特異性

以上の文献上のアミノオキシドの通性を念頭におき Pyridin N oxyd, Chinolin-N-oxyd 等 Pyridin 系アミノオキシドの性質を検討して少からざる差異ある事に氣付いた。

第一に其等の極性の顯著な減退である。次表は其双極子能率を對應第三級アミンと比較して示したものである。

Amin-N-oxyd	$\mu \times D$	Amin	$\mu \times D$
$(\text{CH}_3)_3\text{N} \rightarrow \text{O}$	5.02	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	0.65
$(\text{CH}_3)_2\text{N} \begin{array}{c} \phi \\ \searrow \\ \text{O} \end{array}$	4.79	$(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \phi$	1.58
Pyridin-N-oxyd	4.24	Pyridin	2.20

Pyridin-N-oxyd は水に易溶、リポイドに難溶ではあるが無水の狀態ではリポイドに可溶である。此事は Chinolin-N-oxyd, Isochinolin-N-oxyd に於ても同様に認める事が出来る。次表に其等の沸點を示すが斯く揮發性増大し、減壓蒸溜で精製可能なる事が判つたのは爾後記述の Pyridin 系アミノオキシドの合成を格段に容易化した。⁴⁾

第二に還元に對する抵抗の増大である。之等 Pyridin 系 N-oxyd は亜硫酸の還元に抵抗し、又接觸還元にも

	Pyridin-N-oxyd	Chinolin-N-oxyd	Isochinolin-N-oxyd
K _p	112~14°/3mm	165~68°/5 mm	179°/3 mm
エーテル溶解性	l.	l.	l.

比較的抵抗する事が判つて來た⁵⁾。次表は之をポーログラフで吟味したものであるが表中の還元電壓は甘汞電極に対する電壓を mvolt で示したもので、又ヒノリン系は pH: 3.0, 其他は pH: 3.5 の緩衝液で測定した⁶⁾。

Amin-N-oxyd	還 元 電 壓	Amin-N-oxyd	還 元 電 壓
Matrin-N-oxyd	-0.4562	4-NO ₂ -Pyr.-N→O	-0.2890, -1.6622
$(CH_3)_2\overset{\overset{O}{\parallel}}{N}\cdot\phi$	-0.7047	Chinolin-N→O	-1.0192
Pyridin N→O	-1.2786	4-OC ₂ H ₅ Ch-N→O	-1.1607
2,4,6-Collidin-N→O	-1.3924	4-NH ₂ -Ch-N→O	-1.3822
4-φO-Pyr-N→O	-1.2820	4-NO ₂ -Ch-N→O	-0.2802, -1.1192 -1.3722

實測の結果明かな點は Pyridin 系 Aminoxyd の還元電壓が 1 mvolt 以下で在來の第三級アミノキシドである Matrin-N-oxyd, Dimethylanilin-N-oxyd に比べ著しく低い事である。然も此電壓は Pyridin 核の *p* 位に NH₂, OC₂H₅ 等 +M 効果大なる基ある場合更に低下せる事を示す。我々は此性質を利用して 2 種の Hydrochinin-mono-N-oxyd の合成に成功した⁷⁾。即ち Hydrochinin-N,N'-dioxyd を亜硫酸で處理すれば Mono-N-oxyd に還元されるが此者は Hydrochinin を 3% H₂O₂ で處理して得られる Mono-N-oxyd と明かに異なり後者は H₂SO₃ で Hydrochinin に還元される。此事は前者が Chinolin 部のみの N-oxyd, 後者がロイボン部の N-oxyd なる事を示す。

他面 Pyridin-N-oxyd は一般第三級アミノキシドと下記の點で共通性を示す。

- Diphenylamin-H₂SO₄ で青く呈色する事。
- Halogenalkylat が Hydroxyd 經由 Aldehyd と Pyridin 系第三級アミンとに分解する事⁸⁾。
- 加熱により Aldehyd を第二級アミンとには分解せぬが Pyridin 系第三級アミンに脱酸素化される。此事は Pyridin 核の芳香性に起因するもので N→O 結合の若干の不安定性を示すものである⁹⁾。

§5. Pyridin 系第三級アミノキシドの考察

今 Pyridin-N-oxyd の構造を考へると第三級アミンの核窒素に酸素が配位的に結合した點正に第三級アミノキシドであるが N→O 基が *α* 位のメチン炭素と

二重結合をなす點一種の Nitron 即ち Isooxim とも見做す事が出来る。Nitron に一致する事實として Colonna¹⁰⁾ は Pyridin 又は Chinolin-N-oxyd が SO₂Cl₂ で 2- 及び 4-Cl-pyridin 又は chinolin に移行する事實を指摘した。此反應は Meisenheimer¹¹⁾,

Bobrauski¹²⁾ 等により明かにされた事であるが Colonna は中間に Isoxim の Beckmann 轉位を假定して説明した。此事は私共の教室¹³⁾ で Pyridin-N-oxyd, Chinolin-N-oxyd を無水醋酸と加熱する事により *α*-Pyridon 又は Carbostyryl を生成する事を發見したのに一致するが此の反應を更に吟味すれば中間に 1, 3-Addition を伴ふものと考えられる。

私共は此反應を利用して Chinin の Chinolin 部だけを Carbostyryl に誘導する事に成功した¹⁴⁾。戦時中 Geiling¹⁵⁾ 等は Chinin を家兎 Leber と處理して結晶性物質を得 Koepfli¹⁶⁾ 等は之を化學的に吟味して 2-Oxychinin なる事を推定してゐる事を知つた。私共は兩者を直接比較により同一物なる事を確證した¹⁷⁾。Koepfli の報文によれば米國では本物質の生成は一種の解毒作用でマラリヤに効果を失ふ様推察してゐるから 2' 位を他の基で封鎖し此生體內酸化を防止する事

により新しい抗マラリヤ劑への道が展開する様に思はれる。

同様の 1,3-Addition は Reissert 反應にも認められ其あるものは脱酸素と同時に α 位に CN 基を置換する事が明かとなつた¹⁸⁾。

斯る 1,3-Addition は Nitron に通有の性質であるが Beckmann 轉位に類する變化はアミノオキシドにも認められ Dimethylanilin-N-oxyd を硫酸と加熱すれば O- 及び P-Oxyanilin に轉位する事が知られてゐる。

之に加ふるに Nitron も比較的容易に還元される事が知られてゐる¹⁹⁾。

以上を綜合するに Pyridin 系アミノオキシドは單なる Nitron と見做す事も妥當でない。

今 Pyridin 核の α 位のメチン基と核窒素間の二重結合を考へると單なる二重結合と異なり芳香性大なるピリジン核を構成する二重結合で二つの主共鳴系を以て初めて現し得るものなる事に氣付く。

従つて Pyridin-N-oxyd の Oxyd 酸素の遊離電子對は芳香環の應對電子と密に共鳴し、斯る共鳴を缺く

Aminooxyd に比べ夫れだけ N-O 結合は安定化し還元抵抗性を増すと同時に極性も減退す可き事がよく了解出来る。又此共鳴の結果 $N \rightarrow O$ 基は核に +M 効果を及ぼし核窒素の O 及び p 位は求電約試薬の置換反應に活性を呈す可き事が推定される、私共は此推定を先づニトロ化反應で實證する事が出来た。即ち Pyridin-N-oxyd を硫酸又は濃硫酸硝石と 100° に加熱すれば約 70~80% の得量で 4-Nitropyridin-N-oxyd を生成し 1% 以下の 2-Nitropyridin-N-oxyd を副生する事が確められた²⁰⁾。

温度を $120 \sim 30^\circ$ に高めれば 2-NO₂-Pyridin の得量

は 7.6% に増加するが同時に 27% の 4-Nitropyridin を生成する事が確められた。4-Nitropyridin-N-oxyd を硫酸と加熱すると 4-Nitropyridin に脱酸素化される事が確められたので 2-Nitropyridin の副生も 2-Nitropyridin-N-oxyd を經由した事明かである。同様のニトロ化反應は p 位の封鎖なき Picolin, Lutidin, Chinolin, Alkylchinolin に於ても確められ壓倒的好收量でニトロ化合物を生成する事が確められた²¹⁾。唯 p 位の封鎖された Alkyl-pyridin, chinolin は頑強にニトロ化に抵抗し、又 Isochinolin-N-oxyd²²⁾ は Isochinolin と同様 C_5 位がニトロ化される點が注目される。

之等の事實は $N \rightarrow O$ 基の極性効果としてメゾメル効果(+M)と同時に感應効果(-I)が強く干涉する事を示す。即ち感應効果最大な O 位ではメゾメル効果を抑壓してニトロ化に抵抗を示すに對し p 位では感應効果弱まり主としてメゾメル効果に支配されニトロ化が促進するものと考へられる。又 m 位が不活性で 3-ニトロ化體の得られぬ事は注目に値し、 $N \rightarrow O$ 基の感應効果が m 位にも相當作用する事が推定される。例へば

之等兩極性効果の關係は Chlorbenzol の Cl 基の極性効果に對應するものである。即ち ϕ -Cl はベンゾールに比ベニトロ化に抵抗を示し、條件を強化すれば p 及び o 位がニトロ化される。Ingold²³⁾等は無鹵中 18° Acetylnitrat による ϕ -Cl のニトロ化を吟味し反應速度比が ϕ -H : ϕ -Cl = 1 : 0.33 なる事及び ϕ -Cl の o : m : p に對するニトロ化反應速度がベンツォールを 1 とすれば 0.033 : 0 : 0.14 なる事を近似的に確めてゐる。即ち m -化合物は全く生成せず o : p = 1 : 5 の比で生成する事を知る。

之を Pyridin-N-oxyl のニトロ化反應と對照して顯著な點は Pyridin が頑強にニトロ化に抵抗 (300°, m : 15%) するに對し Pyridin-N-oxyl が著しくニトロ化容易となる事及び o : p の生成比が壓倒的に p に傾ける事である。之れは $N \rightarrow O$ 基の +M 効果が Cl 基に比ベ著しく大なる事 $N \rightarrow O$ 基の -I 効果が Cl 基に比ベ著しく大なる事を示すに充分である。此事は基能率の比較により充分吟味出来る。次表は之等の μ 値から +M 及び -I 効果に對應する部分を換算したものである。

	R-Cl	ϕ -Cl	$R_3N \rightarrow O$	
$\mu \times D$	2.0	1.55	5.04	4.24
-I	2.0	2.0	4.38	4.38
+M	0	0.45	0	2.34

以上はニトロ化反應による吟味であるが私共は之を Chinolin-N-oxyl のブロム化反應でも立證する事に成功してゐる²⁴⁾。即ち Chinolin-N-oxyl を Br_2 水と對管中室溫で作用すれば 4-Bromchinolin-N-oxyl を生成する。其收量は約 30% に過ぎないが此反應中 4-Bromchinolin-N-oxyl が對應する Carbostyryl に轉位

し、更にブロム化が進行し、3,4,6,8-Tetrabromcarbostyryl を生成する事が其原因と考へられる。

§6. 芳香族第三級アミノキシド

私は以上の實驗的試料に基き Pyridin 系第三級アミノ-N-オキシドの $N \rightarrow O$ 基が在來の第三級アミノオキシドの $N \rightarrow O$ 基と異なる新しい置換基なる事に氣付いた。第三級アミノ-N-オキシド基は芳香族 ($Ar-N \rightarrow O$) と脂肪族 ($Al-N \rightarrow O$) とに分類せらる可き事恰も同様の OH 基を Alkohol と Phenol 水酸基に分類すると全く同様である。

在來の文獻上普通記載されてゐるアミノオキシドの性質は $Al-N \rightarrow O$ 基に關するものである。之等 $Al-N \rightarrow O$ 基に於ては O の遊離電子對と共鳴する電子對を缺き $N \rightarrow O$ 結合は不安定且つ其強い感應効果 (-I) のみを及ぼし兩者の綜合が $Al-N \rightarrow O$ 基の性質を限定する。

$Ar-N \rightarrow O$ 基は芳香族第三級異項環鹽基に固有のもので $N \rightarrow O$ 基の N は直接芳香環の形成に關與し $N \rightarrow O$ 結合は芳香環の二重結合系との共鳴により著しく安定化し且つ環に +M 効果を及ぼす反面 -I 効果をも

及ぼし之等の綜合が $Ar-N \rightarrow O$ 基の性質を限定する。

茲に忘れてはならぬ事は $Ar-N \rightarrow O$ 基は芳香環の構成項で置換基ではない事である。例へば Dimethylanilin-N-oxyl の $N \rightarrow O$ 基は脂肪族で芳香族ではない。既知の芳香族第三級アミノオキシドの数は僅少で Pyridin-, Chinolin-, Isochinolin-N-oxyl を其最初の代表者と見做す可きものである。文獻上 $Ar-N \rightarrow O$ と見做し得るものは前記のアミノオキシドの外に Acridin-N-oxyl, Phenazin-N-N'-dioxyl を見出し得るに過ぎないが芳香族第三級異項環鹽基の種類と数の多い點を考へれば極めて多數存在し得る事が豫想出来る。現に私共の教室

では多數の Pyridin 系-N-オキシドを合成せるのみならず Thiazol, Pyrimidin, Pyrazin 系のアミノオキシドを加へる事が出来た²⁵⁾.

§7. Pyridin 及び Chinolin の γ 置換體の合成

以上の記述は私共の Pyridin 又は Chinolin の γ 置換體の新合成法研究途上の副産物であるが之により一つの新合成路が開拓されるに至つた。

元來 Pyridin は求電的試薬の置換反應に頑強に抵抗を示し、其誘導體合成法の化學は非常におくれてゐる。例へばベンツオールは硫酸で容易にニトロ化されるが Pyridin は頑強な抵抗を示し 300° の高温で始めて 3-Nitropyridin の合成に成功したが収量は今尚 15% 以下である。Chinolin をニトロ化すれば其 Benzol 部の C₆ 又は C₈ がニトロ化される事は知られてゐるが Pyridin 部を直接ニトロ化する方法は未知であつた。然るに前記の研究の示す如く之を N-Oxyd としてニトロ化すれば極めて好収量で N の ρ 即ち γ 位が容易にニトロ化される事が明かとなつた。斯くして得られる 4-Nitropyridin-N-oxyd, 4-Nitrochinolin-N-oxyd 等を還元して Azoxy-, Azo-, Hydrazo- 又は Amino 基に誘導する方法が開拓された²⁶⁾。又 Amino 基はデアゾ化可能で之をアゾ色素に誘導し、又 Gattermann 又は Sandmeyer 法により Halogen, CN, SCN 等の基に誘導する事に成功した²⁷⁾。又 γ 位のニトロ基は p-Dinitrobenzol に於けると同様イオン反應に活性²⁸⁾で之を OR, O ϕ , S ϕ 等の基と容易に置換する事が發見された。其 Benzyloxy 誘導體を酸化し或は接觸還元すれば之を OH 基にする事も容易である²⁷⁾。又ニトロ基は酸クロリドとの處理により容易にハロゲンとも置換する²⁹⁾。斯くして得られた γ 位の Halogen, S ϕ , O ϕ 等の基も極めて活性で第一級又は第二級アミンと

交換分解し、容易にアミン基と置換する事も明かとなつた。現在之等各種の誘導體の置換反應に對する置換基の影響が種々吟味されてゐて第二の置換基の置換を支配する方則も次第に明かにされつゝある。之等の結果は時間の關係上省略するが Pyridin 及び Chinolin 誘導體の全く新しい合成の領域が開拓される事を期待してゐる。

文 獻

- 1) Ber., 41, 3966; Ann., Ann., 385, 117; 428, 252;
449, 191 2) Ann., 397, 273; 399, 371 3)
Linton: J. Am. Chem. Soc., 62, 1945 4) 落合,
崔: 本誌, 65(甲), 73 5) 落合, 堅田: 本誌, 63,
180; 落合, 鈴木: 本誌, 67, 30; 落合, 内藤: 本誌,
64, 206. 6) 落合: Proc. Imp. Acad. (Tokyo).
19, 309, 575. 7) 落合, 小林, 長谷川: 本誌, 67,
3. 8) 落合, 堅田, 内藤: 本誌, 64, 210 9)
堅田: 本誌, 67, 17; 67, 20. 10) C. 1940, II,
1719. 11) Ber., 59, 1852. 12) Ber., 71, 2285.
13) 堅田: 本誌, 67, 15; 落合, 岡本: 本誌, 68, 88.
14) 落合, 岡本, 小林: 本誌, 68, 109. 15) J.
Pharmacol. and exp. Therap., 80, 394; C.A. 38, 4031.
16) J. Biol. chem., 154, 507; C. A. 38, 6289.
17) 濱名: 本誌, 68, 113. 18) Henze: Ber., 69,
1566; 落合, 中山: 本誌, 65(甲), 7. 19) Bam-
berger, Leyden: Ber., 34, 12. 20) 落合, 石川,
有馬: 本誌, 63, 79; 英合, 林, 堅田: 本誌, 67; 15.
21) 落合, 石川, 有馬: 本誌, 63, 81; 石川: 本誌,
65(3), 6; 落合, 石川, 崔: 本誌, 63, 280; 石川: 本
誌, 65(3), 4. 22) 落合, 崔: 本誌, 65(4), 17.
23) J. Chem. Soc., 1938, 918. 24) 落合, 岡
本: 本誌, 67, 87. 25) 落合, 石川, 崔: 本誌,

65 (甲), 73; 落合, 林: 本誌, 67, 34. 26) 本誌, 63, 186; 67, 30; 64, 206. 27) 落合, 勅使川原; 本誌, 65 (甲), (5~6), 1; 落合, 内藤: 本誌, 65, (甲), (5~6), 3. 28) 落合, 堅田: 本誌, 63,

265; 67, 59; 落合, 池原: 本誌, 68, 139. 29) 落合, 板井, 吉野: Proc. Imp. Acad. (Tokyo), 20, 141; 板井: 本誌, 65 (甲) (9~10), 8.

エメチン及類似化合物の合成に関する研究

菅 澤 重 彦**

Studies on the Syntheses of Emetine and Its Allied Compounds.

By Shigehiko Sugasawa.

吐根の主鹽基 Emetine がアメーバ赤痢に對する特效薬である事は今日衆知の事であるが此の事實は Rogers が 1912 年發見した事である。吐根鹽基はずつと古くから其の原產地南米ブラジル地方で民間薬として用ひられて居たものが某オランダ醫師によつて歐洲に送られたものと聞く、現今産地としてはブラジル以外印度マレー等が知られて居る、此等の點はキナ鹽基と極めてよく似た生ひ立ちを持つて居るがキナ鹽基の對象がマラリヤであるに對し吐根鹽基が特種なアメーバ赤痢である事、更に其の作用は上述の如く 1912 年になつて漸く發見されたものである事等の爲キナ鹽基化學の各方面に於ける華々しい發達に比べると吐根鹽基の化學は誠に淋しいものがある。

Emetine の來歴 Emetine は前世紀初めに發見されたものであるが之を始めて純粹に取り出す事に成功したのは 1894 年 Paul 及 Corovley¹⁾ であらう。同氏等は其分子式として $C_{29}H_{40}O_4N_2$ を提出した。引き續いて同氏等は第二鹽基として (Cephaeline²⁾ 及び Psychotrine³⁾ を發見した。Emetine がアメーバ赤痢に對し有効である事を認めたのは前記 Rogers の發見に基くもので間もなく第一次歐洲大戰の勃發により英國は其遠征軍中のアメーバ赤痢患者の處置に此のものを取り上げ其の化學の究明にのり出したのが有名な Pyman 教授である。同教授は一方に於て Emetine の化學の研究に従事すると同時に他方に於て Emetine がある種アメーバ赤痢に對し効力弱く其の治癒に先ち患者がその副作用の爲めになやまされる事實から他に有効なる薬劑の發見に努力したが此の方では記載すべき

程の成功をおさめなかつた。而しその化學に對しては其の後も引きつゞき偉大なる貢獻をなした。

Emetine の化學構造 Pyman は先づ Emetine 及其の種々なる鹽類を結晶性純粹に作り其れ等の分析結果より Emetine は P. C. 南氏等の式とは異り $C_{29}H_{40}O_4N_2$ が妥當なる事を提議し⁴⁾ 後此の式は Karrer 教授等⁵⁾ の支持を受け今日 Pyman によるものが一般に採用されて居る。其の後暫くして Pyman は更に各種吐根より二つの新しい鹽基 O-Methylpsychotrine 及 Emetamin を發見し⁶⁾ 從て今日では合計五種の吐根鹽基が知られて居るが此等は何れもお互に近縁化合物で Pyman 始め多數化學者の研究に依て此等の關係は次の如く説明されて居る。從て主鹽基 Emetine の化學を鮮明する事によつて萬事は解決する譯である。

Emetine の化學構造の研究者は相當數に上つて居るが 1927 年殆んど時を同じくして英國の Pyman 等⁷⁾、オーストリーの Späth 等⁸⁾ 及スキスの Staub⁹⁾ が各何等の關聯なく三様の推定構造式 (I), (II) 及 (III) を提出して居る。何れも分子式 $C_{29}H_{40}O_4N_2$ が採用されて居る次第である。此等三式に共通な點は 1) Emetine が 4- CH_3O -基を有する事、2) N_2 の中 1 個は第二級、他は第三級窒素である事及び 3) 少くとも一個の 6, 7-Dimethoxytetrahydro-isoquinoline 環を有する事等である。

1929 及 1931 年 Pyman 等は自己の構造式 (I) に基き此れと關係ある 1, 1-Polymethylene-diisoquinoline

* 日薬協會學術部大會 (京都 '23 年 10 月) における講演。

** 東京大學醫學部藥學科