46. 小田 武： ペニシリン産生菌の菌体成分の研究 (第4報)

Fungus Cerebrin について その3

Takeshi Oda: Studies on the Components of Penicillin-producing
Molds. IV. On Fungus Cerebrin. (3).

(Department of Chemistry, Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo)

前報で著者は塩基アセトン体を酸化して pentadecanoic acid $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CO}_2\text{H}$ の生ずることより, $\text{C}_{18}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}$ なる塩基は酸素3個は OH 基であり N は NH_2 であるから, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}$ なる基を有し3個の OH 基 NH_2 基を有する炭素4個は隣接して存在することを証明したが直鎖状であるとすれば其の構造は次の4種が考えられる。

直鎖状でないとなれば次の4種が考えられる。

之等の構造式から塩基の構造式を確定させる為には過ヨード酸酸化を塩基の *N*-benzoate について行つた。過ヨード酸で酸化すれば $-\text{CHOHCH}-$ は過ヨード酸を1モル消費するし, $-\text{CHOHCH}-$ は過ヨード酸を消費 NHCOC_6H_5

せぬが、塩基の *N*-benzoate を過ヨード酸で酸化するに1モルの過ヨード酸を消費した。I, IV, V, VI の *N*-benzoate は2モル消費すべきであるから除外出来る。従つて II, III, VII, VIII が残る訳であるが、塩基の *N*-benzoate を過ヨード酸で酸化すれば pentadecanal $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CHO}$ を semicarbazone として捕促し得る。該 pentadecanal を更に臭素水で酸化して pentadecanoic acid となし続いて *p*-bromophenacyl ester として証明することが出来た。II, III, VII, VIII の内此の事実を満足する式は II だけである。従つて II が塩基の構造として最も確実であると言ひ得る。若し之が事実となれば、II なる塩基の *N*-benzoate は glycol 開裂の際に、pentadecanal と同時に 2-benzamino-3-hydroxypropionaldehyde $\text{CH}_2\text{OHCH}(\text{NHCOC}_6\text{H}_5)-\text{CHO}$ がとれる可き筈である。そこで塩基の *N*-benzoate を glycol 開裂以外の副反応をさけるため1モルの四醋酸鉛を反応せしめ、硫化水素で脱鉛し臭素水で glycol 開裂によつて出来た pentadecanal と 2-benzamino-3-hydroxypropionaldehyde の CHO を CO_2H に逆酸化し、pentadecanoic acid をとり去つた残部を改めて塩酸で加水分解して benzoyl 基を外してから、この benzoyl 基の除去された物質について Ninhydrin 反応を行つたところ (+) であつた。即ち茲に生成した α -アミノ酸は serine であるべきなので、之を結晶として得ようとしたが不成功に終つたが paper chromatography によつて serine の存在を確認し得た。

Reindel¹⁾ によれば酵母 cerebrin はメタノール性塩酸で加水分解する際、酸塩基の他に anhydrocerebrin 及び anhydrobase を生じ共に cerebrin 及塩基の脱水によつて出来たもので其際二重結合は出来ておらぬと言つてゐるが著者の加水分解のとき用いた 10%メタノール性硫酸では anhydrocerebrin は得られず、anhydrobase のみであつたが、*N*-benzoyl anhydrobase は臭素を脱色しないので二重結合は存在せぬことを示した。高等動物

1) Reindel: Ann. 480, 76 (1930); Reindel, Weickmann, Picard, Luber, Tutala: Ann. 544, 116 (1940).

の sphingolipide を 10% メタノール硫酸で加水分解すれば sphingosine の OCH_3 誘導体を副成するが²⁾、かかることは *N*-benzoyl anhydrobase では $-\text{OCH}_3$ が証明されないから加水分解の際にメタノールを溶剤として使用した為に $-\text{OCH}_3$ が入ったことを否定する。 *N*-benzoyl anhydrobase はピリジンと無水醋酸とでアセチル化すれば monoacetate を與え、diacetate を與えないから、anhydrobase $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}$ の 2 個の酸素のうち 1 個は不活性なることを示し、エーテル環の存在を思わせる。II が塩基の構造であるから 1,4 のアルコール基が稀硫酸によつて分子内脱水を起してエーテル環を生じたとすれば anhydrocerebrin に IX, anhydrobase に X の構造を與えても不合理はないと信ずる。

Reindel¹⁾ の酵母 cerebrin の塩基は同氏の報告から見て、著者のペニシリン糸状菌 cerebrin の塩基と同系列のもので C_2H_4 だけ多いものであろう。唯 glycol 開裂以外の副反応の多い四醋酸鉛を使用して、酵母 cerebrin を分解せるため複雑な反応を起して其の構造を確定出来ずに終つたものであろうと著者は推定する。即ち著者は四醋酸鉛を室温に於て *N*-benzoyl base を酸化せしに、其の四醋酸鉛の消費量は glycol 分解以上の消費量を示し pentadecanal の外に pentadecanoic acid の生ずることを *p*-bromophenacyl ester として証明し得た。又 glycol 分解以上の反応によつて terminal の $-\text{CH}_2\text{OH}$ から formaldehyde を生ずることを, dimedon 誘導体として証明し得た。以上の結果により著者はペニシリン産生糸状菌の産出する oxycerebrin 及び cerebrin に夫々の構造を與える。

前報に於て報告した如く有馬株タンク培養菌体より得られた粗 cerebrin を 10% メタノール性硫酸で加水分解する際に得られる脂肪酸は主としてセレブロン酸であつて、此の外に tetracosanoic acid (リグノセリン酸) $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_2$ も相当にあるから tetracosanoic acid の塩基 $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}$ に結合した次の如き構造の物質がタンク培養有馬株菌体中に存在することを予想せられる。

尙最近 Carter 等³⁾ は高等動物から得られた sphingosine は $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}=\text{CHCHOHCHNH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ なる構造を有し、其の dihydro 体も混在していることを証明しているが下等植物から sphingosine に類似した塩基に C_{24} の脂肪酸の結合した化合物を得たことは興味あることである。

終りに臨み終始御懇篤な御指導と御鞭撻を賜つた秋谷七郎教授並びに浮田忠之進助教授に謹謝する。本研究中終始絶大な御支援と御激励を賜つた八洲化学株式会社社長高島則一氏に衷心より感謝の意を捧げる。paper chromatography を施行された予防衛生研究所化学部大津毅氏に深謝し、元素分析を担当せられた太田、栗原、近藤の諸氏に深く感謝する。本研究の研究費の一部は文部省科学研究費によつた。ここに謹んで感謝の意を表する。

実 験 の 部

***N*-Benzoyl base の HIO_4 による酸化** (1) *N*-benzoyl base 35.1 mg に KIO_4 溶液 (3g KIO_4 を 1L の H_2O にとかす) 20 cc と 2 N- H_2SO_4 2 cc を加え、メタノールを加えて全量を 60 cc にせるものを室温に放置し、24, 40, 48 時間後 6 cc 宛とり KI 液を加え N/50 ($f=5/5.05$) ナオ硫酸ソーダで滴定した。同時に control を滴定して其差を消費した KIO_4 として計算した。以上の試験で使した液及び残液を合して石油エーテルで抽出

2) Carter, Nalbandov, Tavormina: J. Biol. Chem. **192**, 197 (1951).

3) Carter, Norris, Glick, Phillips, Harris: J. Biol. Chem. **170**, 269~283 (1947); Carter, Glick, Norris, Phillips: J. Biol. Chem. **170**, 285 (1947).

時間	消費 N/50 Na ₂ S ₂ O ₃ (f=5/5.05)cc	消費 KIO ₄ モル
24	1.02	1.2
40	0.98	1.2
48	0.84	1.0

たが合成 pentadecanal semicarbazone mp 166.5° と混融して融点降下を認めない。

N-Benzoylbase の H₅IO₆ 及び臭素水酸化 (2) 140 mg の N-benzoylbase に 380 mg の H₅IO₆ と水 5 cc メタノール 20 cc を加え 1 夜放置した。減圧で蒸発して醋酸エステル及びエーテルで抽出する。醋酸エステル及びエーテル抽出液を水洗し、減圧蒸発して残留物を氷醋 5 cc に溶かし水 1 cc 加え臭素 0.5 g を氷醋 5 cc に溶した溶液を徐々に加え 1 夜放置した。減圧で臭素、氷醋を蒸発し水を加え減圧蒸留して残れる HBr を除き残留物を石油エーテルで抽出した。石油エーテル溶液を 5% NaOH 液で分液漏斗で振って不溶の塩を得た。Na-塩を濾過して集め水洗後乾燥すれば 70 mg. 之を *p*-bromophenacyl bromide とアルコール中で水浴上 3 時間熱して *p*-bromophenacyl ester となし、アルコールから再結晶すれば mp 77~78°。pentadecanoic acid の *p*-bromophenacyl ester mp 78° と混融して、78° でとけて融点降下は認められなかつた。C₂₃H₃₅O₃Br 計算値 C 62.87 H 8.04, 実験値 C 63.09, H 8.08. 石油エーテル不溶物を醋酸エステルで抽出し、醋酸エステル液を水洗、蒸発して残留物を 20% HCl 5 cc と 5 時間水浴上で熱した。冷後石油エーテルで抽出し、石油エーテル液は水洗して蒸発すれば結晶が残る。昇華すれば mp 120° となる。安息香酸 mp 122° と混融すれば 121~122° でとけて融点降下せず。石油エーテルで抽出せる後の HCl 溶液に水 5 cc を加えて CO₂ の出なくなるまで PbCO₃ を加え少時水浴で熱して冷後濾過して、濾液に Ag₂O を加えて残る halogen を除き、濾過して濾液に H₂S を通じて残れる metal を除き、減圧で蒸発して H₂O 1 cc を加えて其少量をとり ninhydrin 反応を検するに強陽性であつた。

N-Benzoyl base の四醋酸鉛による酸化 (3) (A) N-benzoyl base 174.5 mg を N/10 Pb (CH₃CO₂)₄ 溶液 30 cc に加えてとかし、室温に放置し下記時間毎に 2 cc をとり、KI-Na-acetate 液を加え N/50 Na₂S₂O₃ (f=5/4.95) で測定し、control を各時間毎に測定し其差を反應に使用された Pb (CH₃CO₂)₄ として計算した。

時間	消費 N/50 Na ₂ S ₂ O ₃ (f=5/4.95)cc	消費 Pb(CH ₃ CO ₂) ₄ mol
1) 24	3.43	1.25
2) 30	4.71	1.72
3) 48	6.405	2.34
4) 54	6.91	2.53
5) 70	7.61	2.78
6) 78	7.84	2.86
7) 96	8.3	3.14
8) 101	8.26	2.98

1)~8) の測定液と残液を KI-Na-acetate 液を加えて N/50 Na₂S₂O₃ にて中和したものを合し、石油エーテルで振り残液を水蒸氣蒸留して留液 100 cc をとり dimedon 0.3 g を加え少時水浴上に熱してとかし放置すれば 47.4 mg の mp 189° の針晶を生ず。formaldimedon mp 189° と混融して融点の降下を認めず。B) N-benzoylbase 97.3 mg に Pb(CH₃CO₂)₄ の N/10 (f=1.2) 液 12.7 cc を加え 50° に 3 時間温めて反應液を dry ice と acetone で冷却せる受器に減圧蒸留し、留液に 50 mg の dimedon を水 40 cc にとかせるものを加え少時温めて冷却すれば 15 mg の mp 187~188° の針晶を析出した。mp 189° の formaldimedon と混融すれば 188~189° にとけた。反應液を蒸留せる後残るものを石油エーテルで抽出し水洗せる後 Na₂CO₃ 液で振ると不溶性 Na 塩は析出した。Na 塩を濾過して集め水洗して乾燥し *p*-bromophenacyl ester となし methanol から再結晶すれば mp 77~78° で、pentadecanoic acid の *p*-bromophenacyl ester mp 77~78° と混融して融点降下を認めず。微量の為分析せず。Na₂CO₃ 液で酸性部を除いた石油エーテル液は水洗後蒸発し、残部に塩酸セミカルバチッドと醋酸ソーダの水溶液を加えアルコールを加えて溶し水浴上 2 時間熱し水に投じ、析出物を集めて乾燥後、石油エーテルで次いでメタノールで再結晶すれば mp 106.5° となる。C₁₆H₃₃ON₃ 計算値 C 67.79, H 11.68, N 14.82, 実験値 C 67.76, H 11.39, N 14.18. 合成 pentadecanal semicarbazone mp 106.5° と混融して融点の降下を認めず。

Serine の証明 (4) N-benzoyl base 84 mg を N/10 Pb (CH₃CO₂)₄ 5 cc (1.25 モル) と 50° に 2 時間熱し、氷醋 2 cc を加えて、H₂S を通じて出来た硫化鉛を濾過して除き、臭素を 0.5 g 加え水を濁濁する迄加えて放置すると 3~4 時間で結晶が出始める。1 夜放置して、水を析出物が増えぬまで加え、濾過して析出物を除く。析出物を石油エーテルに溶し、NaOH 液で振ると不溶性の Na 塩が出る、Na 酸を濾過してとり稀塩酸々性にしてエーテルに遊離酸として轉溶し、エーテルを水洗後、芒硝乾燥し、蒸発すると 52 mg の酸を得る。此の酸を *p*-bromophenacyl ester となすに mp 78° で合成せる pentadecanoic acid の *p*-bromophenacyl ester mp 78° と混融して融点の降下を認めず。pentadecanoic acid を除いた母液は減圧蒸留して、残部に 20% HCl 5 cc

を加え水浴上に 10 時間熱する。之を石油エーテルで振り、石油エーテル液を NaOH 液で振つて不溶性の Na 塩と可溶性の Na 塩に分ける。可溶の Na 塩を含む NaOH 液を稀塩酸酸性にしてエーテルで振り、エーテル液を少量の水で水洗して蒸留すると結晶を残す。昇華すれば mp 120°。安息香酸 mp 122° と混融して mp 121~122°。前述の石油エーテルで振つて残った液に水 10 cc を加え炭酸鉛を加え放置し、濾過して水部に Ag₂O を加え少時水浴上に熱し冷後濾過して、濾液に H₂S を通じて残れる金属塩を硫化物として濾過して除き、濾液を減圧蒸発して残部に水 0.5 cc を加えてとかした。之は ninhydrin 反応強陽性。之を 80% phenol, 東洋濾紙 2 号で paper chromatography せるに Rf 0.30。同時に control として alanine Rf 0.55~0.57, glycine 0.38~0.41, serine 0.30, glutaric acid 0.17~0.28, aspartic acid 0.09 であつた。ninhydrin 反応陽性のアミノ酸は serine なることを証明した。

東京大学傳染病研究所第七研究部

Summary

The chemical structure of the base, C₁₈H₃₉O₃N, obtained by the hydrolysis of cerebrins, was confirmed to be CH₃-(CH₂)₁₃-CHOH-CHOH-CHNH₂-CH₂OH, from the data obtained by the glycol cleavage of the *N*-benzoylated base. (Received October 26, 1951)

47. 小原正郎：医薬品原料としてのサフロールの利用研究(第 4 報*)

3-アミノ及び 3-アミノメチルイソキノリンの合成

Masao Ohara: Utilization of Safrol as Medical Raw Material. IV.

Syntheses of 3-Amino- and 3-Aminomethyl-isoquinolines.

(Institute of Pharmaceutical Resources**)

先に第 1 報¹⁾として 1 位にアミノアルキル置換基を有するイソキノリン類の合成並びにその薬理作用について報告したが、今回は 3 位にアミノ基及びアミノメチル基を有するイソキノリンを合成したので報告する。合成法の大略はサフロールより製造した粗製ビベロナール(蒸留による精製のみを行つたもの)を原料として之にアセチルグリシンを縮合しアズラクトン²⁾を得て、次に之を開環³⁾して(II)を得た。(II)をそのまま常法によりイソキノリン閉環を行ふ事により直接(V)を得ようとしたが脱水剤としてオキシ塩化磷を用うときは樹脂化し、五酸化磷を用うときは逆に脱アルコール反応が起つて(I)を再生した。そこで(II)に水素添加してデヒドロ体(III)を経て後閉環し、3,4-デヒドロイソキノリン(IV)を得た。この脱水素はパラデウム黒を用うる時(桂皮酸エステルを併用するときも同様)は常に組成不明の副産物を生ずるのでアセトン中計算量の過マンガン酸カリを用いて酸化する事により得量が良好となつた。次に之よりヒドラチッド(VI)を得て Curtius 分解改良法⁴⁾により 3-アミノ体を得た。一方(VI)より phenylsulfohydrazide(X)を経て Mc Fayden 法^{5,6)}によりアルデヒドを得たが、6,7-dimethoxy-体では容易に得量よくアルデヒドが得られるのに反して、(X)の場合は構造不明の物質を相当量副生し(XI)の得量は極めて悪い。次にアルドキシム(XI)に塩酸を添加して接触還元⁷⁾に附して(XII)を得た。第 1 報に対応する(C)型の化合物を得るため 3-halogenomethyl 体(A)の製造を計り、別法として(B)に Ziegler の反應を應用する試み、及び(B)にベンツアルデヒドを縮合しようとする試みは未だ成功していない。更に(IX)を常法によりデアゾ化反應に附するときは(IX)が有つ 2 型の内イミノ体として反應するためニトロソ体 mp 133~134°のみが得られる。所が(IX)に Craig⁸⁾の方法を應用するときは(XIII)が得られる。然し(XIII)のブロムは不活性のため封管中ジエチルアミンと 150°に加熱しても原料の回収に終つた。(IX)は水に難溶性の、(XII)は易溶性の塩酸塩をつくるので之等の鎮痙作用を試験した結果、(IX)はババベリンの約

* 第 3 報：本誌 71, 1244 (1951)。

1) 第 1 報：本誌 71, 575 (1951)。

3) 菅沢，掛見：本誌 55, 1285 (1935)。

5) Mc Fayden, Stevens: J. Chem. Soc. 1936(1), 584.

7) Walter, Hartung: J. Am. Chem. Soc. 1928, 3370.

** Koganei, Kitatama-gun, Tokyo.

2) 菅沢，津田：本誌 55, 1050 (1935)。

4) 菅沢，斎藤：本誌 64, 20 (1944)。

6) Panizzon: Helv. Chim. Acta XXIV, 24(1941)。

8) Craig: J. Am. Chem. Soc. 1934, 231.