UDC 547.756.07

239. 富野耕一：Sodium 1-Methyl-5-semicarbazono-6-oxo-2,3,5,6-tetrahydroindole-2-sulfonate の合成 (Adrenochrome 誘導体の研究 第9報*)

Koichi Tomino : Studies on Adrenochrome Derivatives. (IX). Synthesis of 1-Methyl-5-semicarbazono-6-oxo-2,3,5,6-tetrahydroindole-2-sulfonate.

(Osaka Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd**)

With the purpose of obtaining water-soluble derivatives of adrenochrome monosemicarbazone, epinephrine was reacted with sodium hydrogen sulfite with heating and white prismatic crystals, decomposing at 259°, were obtained, whose analytical values indicated $C_9H_{13}O_5NS$. This substance was oxidized with potassium ferricyanide and semicarbazide was applied to the oxidized solution, from which yellowish orange crystals, m.p. 227~228°(decomp.), were obtained. This substance showed the same decomposition point and elemental analytical values as those of sodium 1-methyl-5-semicarbazono-6-oxo-2,3,5,6-tetrahydroindole-3-sulfonate (tentatively designated as AC-17),¹⁾ but its infrared and ultraviolet spectra did not agree with those of the latter. This substance was extremely labile to alkali and immediately underwent decomposition. Its solubility in water was 5 mg./cc. (0°), about 1/3 of that of AC-17 and about 15 times that of adrenochrome monosemicarbazone, clearly different from AC-17. Its clinical and pharmacological tests showed that it had about the same degree of styptic effect as AG 17.

(Received June 14, 1957)

第6報で sodium 1-methyl-5-semicarbazono-6-oxo-2,3,5,6-tetrahydroindole-3-sulfonate (仮称 AC-17) の合成並びにその構造決定を述べたが, 更に水溶性 adrenochrome monosemicarbazone 誘導体を合成する目的で, adrenaline と酸性亜硫酸ナトリウムの反応を試みた。即ち adrenaline と酸性亜硫酸ナトリウム水溶液を約1時間煮沸反応せしめたり。反応後水を留去し酢酸にて中和すれば mp 259° (decomp) の白色結晶が得られた。本物質の分析値は $C_9H_{13}O_5NS$ に良く一致し, 塩化第二鉄により暗緑色を示す。また重炭酸ナトリウム液に易溶であり, 酸によりもとの物質に還り sulfonic acid の生成を認めた。本品は有機溶媒及び石油系溶媒に不溶で, 水には若干溶解する (Fig. 2)。次いで本物質を常法により赤血塩酸化して得た暗血赤色の水溶液に, semicarbazide を加え橙黄色小針晶の monosemicarbazone を得た。本物質は分析値 $C_{10}H_{11}O_5N_4NaS \cdot 3H_2O$ に良く一致し mp 227~228° (decomp) で AC-17 と同一の分解点を示した。併し Table I 及び赤外及び紫外線吸収スペクトル (Fig. 1 及び Fig. 3) に示す如く同一物質でないことが明らかとなった。以下本物質 (III) を AC-44 と仮称する。

Chart 1.

* 本研究は岩尾順一：Adrenochrome 誘導体の研究 (J. Iwao : Studies on Adrenochrome Derivatives) の一部である。第8報, 本誌 76, 1408(1956)。

** Honjo-kawasaki-cho, Oyodo-ku, Osaka. 第77回日本薬学会年会発表 (1957)。

1) R-OH → R-SO₃Na 反応例は第6報に述べた。J. Iwao : Pharm. Bull. (Japan) 4, 251(1956)。

Fig. 1.

Infrared Absorption Spectrum of (III)

Fig. 2.

Infrared Absorption Spectrum of (II)

Fig. 3. Ultraviolet Absorption Spectrum of AC-44 (III)

— pH 11.0
 ---- pH 2.8

Fig. 4. Ultraviolet Absorption Spectrum of Ethyl 1-methyl-5-semicarbazono-6-oxo-2,3,5,6-tetrahydroindole-2-carboxylate pH 11.0

Table I.

	AC-44	AC-17
m.p. °C (decomp.)	227~228	227~228
Rf ^{a)}	0.075	0.078
Solubility ^{b)}	5.1 mg./cc.	15 mg./cc.

a) By paper chromatography developed with H₂O·AcOH·BuOH (5 : 1 : 4) at 20°C for 17 hrs.

b) In water at 0°C.

以上のことより adrenaline と酸性亜硫酸ナトリウムの反応により得られた sulfonic acid は α 位の -OH 基と置換した構造 (I) 式と異なることになる (Chart 1).

一般に酸性亜硫酸ナトリウムの反応は, 1) resorcinol と酸性亜硫酸ナトリウムを 2 週間反応せしめ, sodium *m*-hydroxybenzenesulfonate の合成²⁾, 2) ROH→RSO₃Na, 3) 二重結合への付加反応, a) styrene の如き -C=C-への付加反応³⁾, b) carboxyl 化合物の如き C=O への付加反応, c) acetone semicarbazone の如き C=N への付加反応⁴⁾, 4) Piria reaction 即ち nitrobenzene より sulfanilic acid の合成⁵⁾ 等少数例を知るのみであるが, sulfonic acid (II) の -SO₃Na 基は adrenaline の β 位の炭素に結合しているか, 或いは核に導入された物質と想像され興味ある新しい反応機構をもつものと思われるが, 本物質の構造に付いて次報に述べる.

2) W. M. Lauer : J. Am. Chem. Soc. **56**, 1628(1934).

3) M. S. Kharash : Ibid. **61**, 3092(1939); J. Org. Chem. **3**, 175(1939).

4) 本反応は著者が酸性亜硫酸ナトリウムの付加反応を研究中見出す (実験の部記載).

5) M. M. Sprung : J. Am. Chem. Soc. **53**, 1432(1931); ibid. **58**, 225(1936).

次に赤血塩酸化して得られた AC-44 の構造に就いては、第2報に述べた ethyl 1-methyl-5-semicarbazono-6-oxo-2,3,5,6-tetrahydroindole-2-carboxylate のアルカリ性溶液の紫外吸収スペクトル (Fig. 4) の傾向が本物質と非常に良く似ている点から構造的に相似しているものと想像される。即ち AC-44 の紫外吸収スペクトルに於いては $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}(\text{pH } 11.0)}$ 450 m μ ($\log \epsilon$ 4.31) が1時間後の測定により ($\log \epsilon$ 4.00) に、また ethyl 1-methyl-5-semicarbazono-6-oxo-2,3,5,6-tetrahydroindole-2-carboxylate に於いては $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}(\text{pH } 11.0)}$ 440 m μ ($\log \epsilon$ 4.32) が ($\log \epsilon$ 4.19) に低下し、アルカリ性水溶液中にては非常に不安定なることである。

なお AC-44 の臨床及び薬理作用は AC-17 と同程度の止血効果をもつ優秀なる薬剤であるが、溶解度に於いて adrenochrome monosemicarbazone に優るも、AC-17 の $\frac{1}{2}$ 程度である。

本研究に当り終始御懇篤なる御指導を賜わった東京大学 菅沢重彦教授に厚く御礼申し上げる。また御鞭撻、御教示を賜わった田辺製薬研究部長藤沢正男博士、山田俊一博士に御礼申し上げる。また赤外吸収スペクトルを実施せられた小寺啓司氏、元素分析を実施された久道富美子、依田貞治男両氏に感謝する。

実 験 の 部

Adrenaline と NaHSO_3 の反応物 (snlfonic acid (II)) adrenaline 15 g を酸性亜硫酸ナトリウム水溶液 (NaHSO_3 10 g, H_2O 90 cc) 中1時間還流反応せしめる。反応後約 20 分にて adrenaline は完全に溶解。反応後乾固すれば褐色の飴状の物質が残る。これをメタノールにて温浸し無機物を除去し、メタノールを留去すれば吸湿性の白色粉末を得。本物質は高融点を有し、また精製困難なるため少量の水に溶解、酢酸にて中和すれば白色結晶を得。これを水より再結晶、白色プリズム状の結晶 19 g を得。mp 259° (decomp). $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5\text{NS}$ 計算値 C 43.69, H 5.30, N 5.67, 実験値 C 43.48, H 5.28, N 5.33。

Sulfonic acid の赤血塩酸化 (AC-44) sulfonic acid (II) 10 g を水 90 cc に溶解し、赤血塩 53 g, 重炭酸ナトリウム 17 g, 水 20 cc の水溶液を 15° 以下にて加え酸化、酸化液は暗赤色になる。これに塩酸セミカルバジド 5.8 g, 酢酸ナトリウム 7.2 g, 水 15 cc の水溶液を加えれば漸次橙黄色の結晶析出。これを沝取、水より再結晶、橙黄色小針状晶の結晶 10 g を得。mp 227~228° (decomp). $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}_4\text{NaS} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 31.92, H 4.52, N 14.89, Na 6.12, S 8.51, 実験値 C 32.37, H 4.10, N 14.73, Na 5.72, S 8.06. U. V. $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}(\text{pH } 2.8)}$ 365 m μ ($\log \epsilon$ 4.70), $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}(\text{pH } 11.0)}$ 450 m μ ($\log \epsilon$ 4.31)。

同様に重炭酸ナトリウムの代りに炭酸カリウムを使用する時は、mp 300° の橙黄色針状のカリウム塩を得。 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}_4\text{KS} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 32.06, H 4.04, N 14.97, K 10.45, S 8.57, 実験値 C 31.61, H 3.94, N 15.37, K 10.21, S 8.10。

Acetone semicarbazone の NaHSO_3 付加物 acetone semicarbazone 2 g と酸性亜硫酸ナトリウム水溶液 (NaHSO_3 3.6 g, H_2O 3 cc) を室温にて2日間振盪後、減圧にて乾固し残留する白色粉末を少量の水に溶解し、メタノールを加え析出する酸性亜硫酸ナトリウムを除去する操作を繰返し、完全に除去し最後に残った飴状の物質にメタノールを加え放置すれば高融点の白色プリズム状の結晶を得。本物質は希アルカリ溶液にて原料の acetone semicarbazone に還り、また希鉍酸にて処理すれば SO_3 ガスを発生し同様に原料を回収する。

更に本付加物は acetone- NaHSO_3 付加物を少量の水に溶解し、遊離のセミカルバジドを作用させることにより更に高収率にて純度良き物質が得られる。これら両方法により得られた付加物の分析値は次の如くである。 $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_3\text{NaS} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 21.05, H 4.82, N 18.42, 実験値 C 20.86, H 4.53, N 18.79。

田辺製薬株式会社大阪研究所