1-(4-Bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII) 上記 tetrahydroisoquinoline (VI) oxalate 1g を温湯に溶解し, NH_4OH アルカリ性として Et_2O 抽出し, Et_2O 液を無水 K_2CO_3 で乾燥, Et_2O を留去して得た遊離塩基に 83% 義酸 12cc, 37% ホルマリン 2.5cc を加え, 水浴上 4 時間加熱反応, 反応終了後減圧下にて濃縮して過剰のホルマリンを除き, 水を加えて溶解し, Et_2O と振盪洗浄した後, 水層を NH_4OH アルカリ性とし白濁するを Et_2O にて抽出. Et_2O 溶液を再び HCl 酸性の水と振盪して塩基を水層に移行せしめた後更に水層を NH_4OH アルカリ性として Et_2O 抽出. Et_2O 液を無水 K_2CO_3 で乾燥後, Et_2O を留去し, 残渣を EtOH に溶解し, ピクリン酸 EtOH 飽和溶液を加えて析出する沈澱を濾取, EtOH から再結晶数回を繰返す. 黄色ブリズム晶, mp $183\sim 183.5^\circ$ (decomp). $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NBr}\cdot\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$. 計算値 C 49.60, H 4.16, N 9.26, 実験値 C 49.70, H 4.41, N 9.54. 遊離塩基は活性アルミナによる精製, その他種々の溶媒との処理をしたが結晶化し得なかつた. また HCl 塩, HBr 塩も結晶しない.

京都大学医学部薬学科

UDC 547.833.9.07

248. 富田真雄, 新美仁作: Biscoclaurine 型塩基の合成研究 (第2報)

液安ナトリウム開裂反応による *dl*-Armepavine の合成並びに Bis 型塩基の合成

Masao Tomita and Jinsaku Niimi: Syntheses of Biscoclaurine Alkaloids. II.

Synthesis of *dl*-Armepavine by Sodium-Liquid Ammonia

Cleavage Reaction and Synthesis of Bis-type Base.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

dl-1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IX) was prepared from 3,4-dimethoxyphenethylamine (V) and 3,4-methylenedioxyphenylacetyl chloride (VI), and (IX) was decomposed with metallic sodium in liquid ammonia. The phenolic base obtained by this cleavage was proved to be *dl*-armepavine (X) from its Rf value, melting point, and infrared spectral data. The Ullmann condensation of (X) and 1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XI) to effect diphenyl ether bonding successfully afforded 4,4'-bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolylmethyl) diphenyl ether (XII) by purely synthetic means, and the compound was identified through its oxalate and styphnate.

(Received April 19, 1958)

benzyl-tetrahydroisoquinoline 塩基の Ullmann 反応により biscoclaurine 型塩基を合成する目的を以つて前報に於いてはその1個の component である *dl*-1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XI) を合成したが, 更に引きつづき他の component の *dl*-armepavine(*dl*-1-(4-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline)(X) を合成した. armepavine (X) はすでに数種の biscoclaurine 型塩基の液安ナトリウム開裂反応¹⁾に於いてその分解塩基としてその光学的活性体が得られ, またその *dl* 体も常法²⁾により合成されている塩基である. しかしながら著者等は *dl*-armepavine を他の方法, 即ち methylenedioxy 基を有する benzyl-tetrahydroisoquinoline 型塩基の液安ナトリウム開裂反応により同一物質の合成を試みた.

一般に従来の研究によればアルカロイド類は液安ナトリウムの作用によつて, methylenedioxy 基は還元的開裂を受け水酸基を1個残すが, その水酸基が methylenedioxy 基の2個の酸素原子の何れの位置に残るかは, 化合物によつて異なることが報告されている. 且つ切断反応がほとんど一方的に進行して唯1種のフェノール性塩

1) 富田, 藤田, 村井: 本誌 **71**, 301, 1035 (1951); 藤田, 村井: 本誌 **71**, 1043 (1951); 藤田: 本誌 **72**, 213, 217 (1952); 富田, 犬伏, 丹羽: 本誌 **72**, 220 (1952); 犬伏, 丹羽: 本誌 **72**, 762 (1952).

2) 富田, 山口: Pharm. Bull. (Tokyo) **1**, 10 (1953).

基を生成する場合と, これに反して切断方向の異つた2種のフェノール性塩基を生成する場合とがある。

例えば 1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline³⁾ (I) では一方的に7位に水酸基が残るのに対し, hydrohydrastine⁴⁾ (II) では6-及び7-hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline の混合物が得られる. また aporphine 型に閉環した構造を有する bulbocapnine⁵⁾ (III) では isoquinoline 核の6位 (aporphine 核としては2位) に水酸基を生じ, また分子内に isoquinoline 核2個を有する cepharanthine^{3,6,7)} (IV) でも diphenyl ether 結合の開裂と共に methylenedioxy 基の開裂が行われて isoquinoline 核の7位に水酸基を生ずることが報告されている。

著者等は Ullmann 反応によつて biscoclaurine 型塩基を合成するための原料として *dl*-armepavine を得る目的で, また同時に上記の methylenedioxy 基の液安中に於ける金属ナトリウムの作用の研究を行う目的で, *dl*-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IX) を合成し, 液安中金属ナトリウムを作用させ, 予期した通り *dl*-armepavine (X) を得ることが出来た. 先ず *dl*-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IX) は Chart 1 の経路に従つて合成した. 即ち 3,4-dimethoxyphenethylamine (V) と 3,4-methylenedioxyphenylacetyl chloride (IV) とをそれぞれエーテル溶液として水酸化ナトリウムの存在で Schotten-Baumann 反応により縮合させ, N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3,4-methylenedioxyphenylacetamide (VII) とし, これをトルエン溶液中オキシン塩化リンの作用で Bischler-Napieralski 閉環を行つて, 1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (VIII) を得る. この dihydro 体は遊離させ, エーテル抽出し手早くメタノール溶液中 methyl iodide と反応させて methiodide となし, メタノール留去後直ちにメタノール溶媒で NaBH₄ で還元して 1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IX) を得る。

次に本物質 (IX) について実験の部記載のように液安ナトリウム開裂を行い, ここに得られるフェノール性塩基を集める. フェノール性塩基は修酸塩, mp 210~211° (decomp) として捕捉, 精製し, 次いでこれを遊離せしめれば mp 159~161.5° (decomp) の無色小プリズム晶を得る. 本物質を富田, 山口²⁾ が別法で合成した *dl*-armepavine mp 166° (decomp) (X) との混融試験を行つた結果融点の降下を認めず, また赤外部吸収スペク

3) 佐々木, 大西, 佐藤: Ibid **3**, 178 (1955).

4) D. B. Clayson: J. Chem. Soc. **1949**, 2016.

5) W. A. Ayer, W. I. Taylor: Ibid. **1956**, 472.

6) 富田, 佐々木: Pharm. Bull. (Tokyo) **1**, 105 (1953); **2**, 89, 375 (1954).

7) 佐々木: Ibid **3**, 250 (1955).

トルを比較の結果全く同一物質であることを確認した。なお両者の修酸塩についてペーパークロマトグラフィーを行い、やはり Rf 値の一致することも確めた。更にこの母液から液安ナトリウム開裂反応に於いて開裂方向を異にする生成物、即ち 3-hydroxybenzyl 体の存在を検索したが捕捉することが出来なかつた。即ち (IX) 物質の本反応に於いては methylenedioxy 基の開裂はほとんど一方向に起り 4 位に水酸基が残つて *dl*-armepavine (X) を生成するものなることを確認することが出来た。

次に著者等は上述の armepavine (X) と先に合成した 1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XI) とを銅粉の触媒下で Ullmann 縮合を行い、4,4'-bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)-1-methyldiphenyl ether (XII) を合成した。即ち実験の部に精述したように、本反応により得られた非フェノール性塩基性物質を集めその処理を行つた。ここに得られる油状物質はブタノール・氷酢酸・水混液でペーパークロマトグラフィーを行い Dragendorff 液で発色させると 2 種のスポットを認める。従つてこれを活性アルミナカラムを用い、無水ベンゼン及びメタノール溶媒で展開して各フラクションについて先と同じ溶媒を用いてペーパークロマトグラフィーを行い単一スポットを示すものをそれぞれに集

める. 先ず最初に流出して来る淡黄色の油状物質は Beilstein 試験によりブロムの反応陽生であり, その picrate は原料として用いたブロム化合物 (XI) の picrate と全く同一の性状を示し, mp 182~183°(decomp) で混濁試験も融点の降下を認めない. 次にベンゼンに少量のメタノールを加えて流出して来る部分もやはり油状を呈し結晶にならない. しかし修酸塩は結晶し, これを精製した後真空中無水磷酸上で加熱乾燥した結果 mp 205°(decomp) で安定し, その元素分析値は目的物の dioxalate monohydrate の計算値と一致する. 無色微針状晶. $C_{38}H_{44}O_5N_2 \cdot 2(COOH)_2 \cdot H_2O$ なる組成を示す. (文献⁸⁾ $C_{38}H_{44}O_5N_2 \cdot 2(COOH)_2 \cdot 2H_2O$ mp 164°(decomp). またこの styphnate も結晶し黄色小プリズム晶, mp 145~147°(decomp) を示しその組成 $C_{38}H_{44}O_5N_2 \cdot 2(C_6H_3O_8N_3)$ に一致する.

本研究に於ける研究費の一部は文部省科学研究費により支弁したものであり, ここに謝意を表する. 又原料 vanillin, piperonal を分与された高砂香料工業株式会社社長平泉貞吉博士, 同社蒲田工場長奥田 治博士, 並びに赤外部吸収スペクトルの測定を担当された塩野義製薬研究所成定昌幸氏, 元素分析を施行された本学元素分析センター穂積啓一郎博士並びにその協力者に感謝する.

実 験 の 部

3,4-Dimethoxyphenethylamine (V) vanillin を原料として $(CH_3)_2SO_4$ でメチル化し, veratraldehyde を経てニトロメタンを縮合させ, 3,4-dimethoxy- ω -nitrostyrene を得る. これをテトラヒドロフランに溶解した溶液を, 無水 Et_2O に懸濁した $LiAlH_4$ 中に滴下して還元. 3,4-dimethoxyphenethylamine を得, oxalate として精製する. oxalate: mp 175~178° (文献⁹⁾ mp 178°).

3,4-Methylenedioxyphenylacetyl chloride (VI) piperonal を MeOH に溶解し, 35%ホルマリンを加える. 別に MeOH に KOH を溶解しておき, この中へ上の混合液を 60~70° を保ちつつ滴下. 反応終了後 MeOH 及び過剰のホルマリンを除去し, Et_2O で抽出, 得られる piperonyl alcohol を減圧蒸留. bp₈ 150~153° (文献¹⁰⁾ bp₁₆ 157°). 無色針状晶, mp 51~51.5° (文献¹¹⁾ mp 51°). 次に piperonyl alcohol を十分に細末にして激しく攪拌しつつ, これに冰冷時飽和の conc HBr 水溶液を滴下, 混合物は一旦溶解した後, 帯淡褐色の固体となる. これに水を加えて吸引濾取し, 水洗, 濾紙の間にはさんで乾燥し, 石油エーテルから再結晶. piperonyl bromide は無色長針状晶, mp 46~49° (文献¹²⁾ mp 49°). 次にこれを EtOH に溶解し, これに KCN 溶液を加えて加熱還流し, 常法に従って処理, 3,4-methylenedioxyphenylacetonitrile を得, 蒸留により精製. bp₇ 140~144.5° (文献¹³⁾ bp₁₂ 150~160°). この cyanide は含水 EtOH 中 KOH で加水分解して, 3,4-methylenedioxyphenylacetic acid とする. 無色鱗片状晶, mp 125~127° (文献¹³⁾ mp 127°). 得られた酸を $CHCl_3$ の少量に溶解し, $SOCl_2$ を加えて暫時水浴上に加温反応せしめた後, $SOCl_2$ 及び溶媒を留去して黄色油状の 3,4-methylenedioxyphenylacetyl chloride (VI) を得.

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,4-methylenedioxyphenylacetamide (VII) 3,4-dimethoxyphenethylamine (V) Et_2O 溶液を 5% KOH 溶液と攪拌しつつ, これに 3,4-methylenedioxyphenylacetyl chloride (VI) Et_2O 溶液を滴下させて反応縮合せしめる. 白濁した水層から Et_2O 層を傾斜して分取, Et_2O を留去, 残渣を水層と共に $CHCl_3$ を用いて抽出. $CHCl_3$ 液は水, dil HCl, 水で順次振り洗浄した後, 無水 K_2CO_3 で乾燥, 溶媒を留去, 一夜デンケーター中に放置すると結晶固化する. ベンゼンまたは MeOH から再結晶. 無色針状晶, mp 134.5~135.5° (文献¹⁴⁾ mp 130~131°).

dl-1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IX) phenylacetamide (VIII) 2.5 g, $POCl_3$ 5 cc, トルエン 15 cc を油浴上加熱 1.5 時間還流させた後, 過剰の $POCl_3$ 及びトルエンを減圧下留去. 残渣を dil HCl に溶解し, $CHCl_3$ と振り, 洗浄して原料 phenylacetamide を除いた後, NH_4OH アルカリ性となし, Et_2O にて抽出, Et_2O 液を無水 K_2CO_3 で乾燥後, Et_2O を留去. 直ちに MeOH 及び MeI 2 cc を加えて水浴上 2 時間還流. 次いで溶媒, MeI を留去, 再び MeOH に溶解して攪拌しつつ, $NaBH_4$ 2 g を徐々に加えて還元を行う. 液ははじめ黄褐色であるが, $NaBH_4$ を加えると発泡しつつ反応して徐々に褪色し, 反応終了時には無色となる. 一夜室温に放置し反応を完結させた後, MeOH を

8) H. Plieninger: Arch. Pharm. **286**, 285 (1953); D.R.P. 922827 (1955).

† 融点, 沸点はすべて未補正.

9) G. Barger, J. Eisenbrand, L. Eisenbrand, E. Schlittler: Ber. **66**, 453 (1933).

10) J. v. Braun, K. Wirz: Ibid. **60**, 102 (1927).

11) C. Mannich, O. Walther: Arch. Pharm. **265**, 1 (1927).

12) G. M. Robinson, R. Robinson: J. Chem. Soc. **195**, 1463 (1914).

13) P. Medinger: Monatsh. **27**, 237 (1906).

14) 北里: 本誌 **4**, 653 (1926).

減圧下留去し 2% KOH 液 200 cc を加え Et_2O にて抽出。 Et_2O 液を無水 K_2CO_3 で乾燥後、 Et_2O を留去すると白色結晶性粉末を得。 MeOH から再結晶，無色極微針状晶， mp 124~125°。 収量 1.2g. (文献¹⁵⁾ mp 122°). $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$. 計算値 C 70.08, H 6.46. 実験値 C 70.36, H 6.79.

液安中金属ナトリウムによる *dl*-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (IX) の開裂 (*dl*-armepavine (X) の生成) 液安中に Na を小片にして加え溶解させると青色を呈する。これに 1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (K) 1 g を無水トルエンに溶解した溶液を攪拌しつつ徐々に滴下。滴下によつて青色が消失すれば再び Na を加えて常に青色を呈せしめつつ滴下を続ける。全量滴下後，なお青色を相当時間保つに至る迄，Na を褪色に従つて加え続け，全量約 2.5g を加う。これを一夜ドラフト中に放置して NH_3 を揮散せしめた後残渣に水を加え，注意して HCl 酸性となし， Et_2O にて振り溶媒に用いたトルエンを除去。次に NH_4OH アルカリ性として全塩基を Et_2O にて抽出し， Et_2O 液を 5% KOH 液と振り，フェノール性塩基を水層に移行せしめ，この水溶液に NH_4Cl 結晶を加えつつ Et_2O にて抽出しフェノール性塩基を得る。非フェノール性塩基分，即ち原料塩基は計量不可能な程度を回収するにすぎない。フェノール性塩基 Et_2O 抽出液は脱水 Na_2SO_4 にて乾燥後， Et_2O を留去し非結晶性粉末約 640 mg を得。これを修酸塩として再結晶し mp 198~205°(decomp) の粗結晶約 530mg を得。この修酸塩は充分に再結晶を繰返えすと無色小針状晶， mp 210~211°(decomp) となる。これを富田，山口²⁾ の合成した純 *dl*-armepavine から得た修酸塩， mp 211°(decomp) と比較のため $\text{AcOH} \cdot \text{BuOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 : 63 : 27) (調製48時間後の上澄を使用) 混液を用いペーパークロマトグラフィ（東洋濾紙 No. 50）を行つた。呈色試薬 Dragendorff. Rf 値は純 *dl*-armepavine oxalate 0.71, sample oxalate 0.73 で一致。次いでこの修酸塩から再び塩基を遊離せしめ Et_2O にて抽出し， Et_2O 液を脱水 Na_2SO_4 で乾燥後， Et_2O を留去して得られる無晶形粉末を $\text{Me}_2\text{CO} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 混液にて数回再結晶を繰返えすと mp 159~161.5°(decomp) の無色小プリズム晶を得。真空中長時間乾燥するも融点の上昇を認めない。富田，山口の *dl*-armepavine 標品 mp 166°(decomp) と混融試験の結果融点の降下を認めず，赤外部吸収スペクトルを比較の結果も全く同一であり，得られたフェノール性塩基が *dl*-armepavine (X) であることを確認。

粗修酸塩 mp 198~205°(decomp) の再結晶の際母液から mp 192~195° の殆ど無色の小針状晶を第二次結晶として得たが，Rf 値等に armepavine oxalate との差異がなく，またこれから得た遊離塩基は淡褐色を帯び，無晶形粉末となつて結晶し難いので不純物を含むものと考え，修酸塩~遊離塩基~修酸塩の操作を繰返えすことにより精製した。その結果徐々に融点の上昇を示し mp 203~205°(decomp) に達した。しかしこれから得た遊離塩基はなお淡褐色を帯び融点も低い。 mp 140~150°(decomp)。試料少量のためペーパークロマトグラフィ（濾紙，展開溶媒上記）を行つて比較した結果，Rf 値は純 armepavine 0.71 sample 0.72 を示すのでやはり少量の不純物を含有する armepavine であると考えられる。

dl-4,4'-Bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl-1-methyl)-diphenyl ether (XII) 金属 K 40 mg を約 3 cc の無水 MeOH に溶解し，これに上に得た *dl*-armepavine (X) 300mg を加えて加温溶解し，次いで MeOH を減圧留去して乾固せしめ，K 塩となす。次に著者らが先に合成した *dl*-1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XI) picrate (mp 183~183.5°) 680mg から遊離させた塩基 (XI) を Et_2O 溶液として加え再び減圧にて溶媒を充分に留去する。更に Cu (Natur Kupfer C) 50 mg, 無水 $(\text{AcO})_2\text{Cu}$ (真空中 P_2O_5 上乾燥したもの) 30mg を加えてよく混和，これを油浴中，最初油浴温度 180~185° で30分間，次いで 185~195° で25分間，最後に 195~200° にかけて10分間加熱する。反応内容物は最初暫くの間，僅かに発泡を示すがその後は殆ど激しい反応は認められない。加熱時間中適宜に数回内容物をよく混和，反応終了後，内容物を冷却（濃茶褐色固体），出来るだけ粉砕し Et_2O を加えて10数回温浸を繰返えし Et_2O 浸出液を合し濾過して無機物を除去後， Et_2O 液を適量に濃縮。 Et_2O 液は 2% KOH 液にて 3 回振り洗浄してフェノール性塩基を除く。このアルカリ洗液を常法に従つて処理し原料 armepavine を oxalate として約 120mg 回収した。一方 2% KOH 液で洗浄した非フェノール性塩基を含む Et_2O 液は dil HCl (7%) と振り塩基を水層に移行させた後，この HCl 酸性溶液を 10% KOH 液にてアルカリ性となし，析出する塩基を Et_2O にて充分に抽出。 Et_2O 抽出液は更に 2% KOH 液，及び水にて振り洗浄後，無水 K_2CO_3 で乾燥し Et_2O を留去すれば黄褐色粘稠の油状物として塩基混合物約 520mg を得。このものは Beilstein test の結果ハロゲン弱陽性を示す。ここに得た塩基混合物を次記の如くペーパークロマトグラフィによりその含有物の Rf 値を検した。即ち東洋濾紙 No. 50 を使用し，上昇法により， $\text{BuOH} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{AcOH}$ (63 : 27 : 10) の調製後 48 時間の上澄液を分取しこれを用いて展開を行つた。塩基の spot の検出には Dragendorff 試薬を使用し，その結果次に示す如き Rf 値を得た。

	Rf	
	1.	2.
Ullmann 反応の結果得た非フェノール性塩基混合物	0.75	0.57
1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XI)	0.73	

このペーパークロマトグラムから Ullmann 反応によつて得た非フェノール性塩基混合物には原料ブROM化合物 (XI) の他にそれよりも小さい Rf 値を示す fraction の存在することを知つた. ここに於いて上に得た非フェノール性塩基混合物を少量の無水ベンゼンに溶解し, 同じベンゼンを展開溶媒として Brockmann アルミナ (Merck) を用いてクロマトグラフィーを行つた. 先ず最初の部分から 1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XI) の Rf 値に相当する Rf 値を示す黄色油状物質約 30mg を得, 次いで第 1 及び第 2 の 2 種の spot を示す混合物約 170mg を得, 更に展開溶媒をベンゼンに少量の MeOH を加えた混液として第 2 の spot のみを示す部分を約 110mg 帯褐色油状物質として得.

第 1 の spot を示す部分は Beilstein test 陽性でハロゲン含有を示し, その picrate は再結晶すると mp 183~184° (decomp) で原料に用いた 1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XI) picrate と混融しても融点の降下を示さず回収塩基と考えられる.

第 2 の spot を示す部分も種々の溶媒と処理を行つたが結晶化させることが出来なかつた. この遊離塩基を MeOH に溶解し修酸を加えて溶解させ, Me₂CO を加えて析出する白色沈澱を濾取する. mp 120~128°. これを MeOH・Me₂CO から, 更に MeOH から再結晶数回を繰返えし, 真空中 P₂O₅ 上で 90° に加熱乾燥を長時間続けると mp 205° (decomp) になる. 無色微針状晶. C₃₈H₄₄O₆N₂·2(COOH)₂·H₂O. 計算値 C 62.52, H 6.25, 実験値 C 62.19, H 6.44 (文献⁸⁾ C₃₈H₄₄O₆N₂·2(COOH)₂·2H₂O mp 164° (decomp)).

またこの修酸塩から遊離させた塩基に MeOH 溶液中 styphnic acid をほぼ対応量加えて得る黄色沈澱を MeOH から再結晶し黄色小プリズム晶を得. mp 144~147° (decomp). C₃₈H₄₄O₆N₂·2(C₆H₃O₆N₃). 計算値 C 54.64, H 4.59, 実験値 C 54.73, H 4.88.

京都大学医学部薬学科

UDC 577.173.7

249. 石原義雄, 藤野政彦, 伊藤裕三, 斎藤恒行: 鯨膵臓中の血糖低下持続性物質に就いて

Yoshio Ishihara, Masahiko Fujino, Yasuzo Ito, and Tsuneyuki Saito:

Studies on the Protein in Whale Pancreas showing a Prolonged Hypoglycemic Effect.

(Fisheries Chemistry Department, Faculty of Fisheries, Hokkaido University*)

During the purification of whale insulin, a substance was obtained by fractional precipitation at pH 5.9 and acetone concentration of 40%. This substance effected a lasting hypoglycemia and this effect was found to be caused by mixing of insulin and a special protein in the pancreas. The protein itself had no physiological action and only conferred lasting properties on being mixed with insulin, but no such activity was found in other protein fractions of the pancreas. The protein fraction in question may have some physiological activities. Animal test with rabbits indicated that this fraction can be used clinically.

(Received April 21, 1958)

インシュリンの皮下注射による血糖低下作用は一過性であり糖尿病の治療の目的にその作用を持続させようとの研究は多く試みられ, Hagedorn 等¹⁾ によるプロタミン・インシュリン, Reiner 等²⁾ のグロビン・インシュリン, Scott 等³⁾ のプロタミン・亜鉛・インシュリン, 更に Hallas-Møller 等⁴⁾ の Lente インシュリン (インシュリン亜鉛塩) などが一応その目的を達している. しかしその後も多くの研究者により自然な生理条件に於けるインシュリンの作用の持続化が試みられ, 最近 Mirsky, Perisutt⁵⁾ の insulinase-inhibitor 系の研究が一応

* Minato-machi, Hakodate, Hokkaido.

- 1) H. C. Hagedorn, B. N. Jensen, N. B. Krarup: J. Am. Med. Assoc. **106**, 177 (1936).
- 2) L. Reiner, D. S. Searle, E. H. Lang: J. Pharm. Exptl. Therap. **67**, 330 (1939).
- 3) D. A. Scott, A. M. Fisher: Ibid. **58**, 78 (1936).
- 4) K. Hallas-Møller, K. Peterson, J. Schlichtkrull: Science **116**, 394 (1952).
- 5) I. A. Mirsky, G. Perisutt: Ibid. **122**, 559 (1955).