UDC 615.41[612.398.145]-011

2. 中谷弘実：オロチン酸の製剤学的研究（第2報^{*1}） オロチン酸-アミン反応体の
単離と反応体の水に対する溶解性^{*2}

Hiromi Nakatani : Studies on Pharmaceutical Preparations of Orotic
Acid. II. Isolation of Reaction Products of Orotic Acid
and Amines, and their Solubility in Water.

(Technical and Process Developing Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.^{*3})

Water soluble products were isolated as crystals, when orotic acid and equimolar monoamine were reacted in the concentrated water solution. All of 16 sorts of the product obtained were colorless prisms and the analytical values were coincided with the theoretical ones calculated as the binding ratio of orotic acid to amine to be 1:1. When either nicotinamide or ammonia was reacted with orotic acid by the same method, a similar product was obtained in the ratio of 1:1. The products were very soluble in water and the solubilities were varied with the kind of amine and the structure. There is an interrelative correlation between the solubility and the melting point, that is, the product having lower melting point possesses a larger solubility.

(Received May 18, 1962)

著者は第1報^{*1}でオロチン酸の溶解補助剤を検討し、各種のアミンが著明な溶解補助作用を示すことを明らかにした。とくにその際二、三の例を除いた第1級、第2級および第3級のモノアミン類においては、オロチン酸の溶解度がアミン濃度に比例して直線的に増加すること、この場合の両者のモル比が1:1を示すことなどから、オロチン酸がアミン溶液に溶解するのは complex を形成するためと推定した。

本報ではこれらのモノアミン類をオロチン酸に作用させてその反応体の分離を試みたが、両者の結合した反応体は結晶として得られ、前報での推定を確認することができた。

反応体の合成法は対象とするアミンの種類によって若干異なるが、オロチン酸とアミンの当量を濃厚な水溶液中で温時または冷時に反応させ、しかる後に反応液を冷却するかあるいはこれをエタノール、アセトンのような溶媒中に注加することによって容易に得られる。このような方法で合成した16種類の反応体はいずれも無色の柱状晶で、その元素分析値は Table I に示したようにオロチン酸とアミンが1:1の比率で結合したときの理論値に一致する。

Table I. Analytical Data of Reaction Products of Orotic Acid and Amines

Reaction products (amine)	m.p. (°C) (decomp.)	Formula	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
Methylamine	284~286	C ₆ H ₉ O ₄ N ₃	38.50	4.81	22.46	38.24	4.98	22.42
Ethylamine	263~265	C ₇ H ₁₁ O ₄ N ₃	41.79	5.47	20.90	42.01	5.45	20.84
Allylamine	259~262	C ₈ H ₁₁ O ₄ N ₃	45.07	5.16	19.72	45.11	5.08	19.63
n-Butylamine	276~277	C ₉ H ₁₅ O ₄ N ₃	47.16	6.55	18.5	47.02	6.57	18.58
Cyclohexylamine	284~285	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N ₃	51.76	6.67	16.47	51.58	6.62	17.00
Benzylamine	260~263	C ₁₂ H ₁₃ O ₄ N ₃	54.75	4.94	15.97	54.30	4.95	15.64
2-Aminoethanol	217~218	C ₇ H ₁₁ O ₅ N ₃	38.71	5.06	19.35	38.92	4.75	19.27
2-Amino-2-methyl-1-propanol	247~249	C ₈ H ₁₅ O ₅ N ₃	44.08	6.12	17.14	44.38	6.23	17.04
2-Amino-2-methyl-1,3-propanediol	214~215	C ₈ H ₁₅ O ₆ N ₃	41.38	5.75	16.09	41.59	5.86	15.95

^{*1} 第1報：本誌，83，1 (1963).

^{*2} 本報の一部は第80回日本薬学会年会で講演 (1960).

^{*3} Juso, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.

Diethylamine	192~194	$C_8H_{15}O_4N_3$	47.16	6.55	18.34	47.05	6.26	18.32
2,2'-Iminodiethanol	154~155	$C_8H_{15}O_6N_3$	41.38	5.75	16.09	41.43	5.95	16.40
Methylglucamine	184~186	$C_{12}H_{21}O_9N_3$	41.03	5.98	11.97	40.98	6.31	11.62
Morpholine	289~291	$C_6H_{13}O_5N_3$	44.44	5.35	17.28	43.75	5.35	17.44
2,2',2''-Nitrilotriethanol	104~108	$C_{11}H_{19}O_7N_3$	43.28	6.23	13.77	43.21	6.12	13.46
Choline	102~104	$C_{10}H_{19}O_6N_3$	43.32	6.86	15.16	43.11	6.78	15.45
Triethylamine	200~202	$C_{11}H_{19}O_4N_3$	51.36	7.39	16.34	51.61	7.67	16.31

つぎに第1報において溶解補助作用を示した formamide, nicotinic acid, nicotinamide および pyridine のほかに、アンモニアなどについても同様な実験を行ない、formamide および nicotinic acid 以外の化合物ではアミン類の場合と同様に反応体が形成されることが判った。ここで得られる nicotinamide, pyridine またはアンモニアとオロチン酸との反応体は無色の柱状晶で、Table II のように pyridine 以外の反応体の分析値はオロチン酸と 1:1 で結合したときの値に一致する。

Table II. Analytical Data of Reaction Products of Orotic Acid and Nicotinamide, Pyridine or Ammonia

Reaction Products	m.p. (°C) (decomp.)	Formula	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
Nicotinamide	252~253	$C_{11}H_{10}O_5N_4$	47.48	3.60	20.14	47.19	3.86	20.28
Pyridine	—	$C_{10}H_9O_4N_3$	51.06	3.83	17.87	47.40	4.53	17.02
Ammonia	300<	$C_5H_9O_5N_3$	31.41	4.71	22.00	31.50	4.78	22.10

pyridine 反応体は不安定で、融点の測定時には容易に pyridine を放出してオロチン酸の融点をあたえるが、分析値が理論値に一致しないのはおもにこの理由によるものと考えられる。

Table III. Solubility of Reaction Products in Water and pH of their Solutions

Reaction products	Solubility (M)			pH ^{a)}
	$-4 \pm 1^\circ$	$16 \pm 1^\circ$	$25 \pm 1^\circ$	
Methylamine	0.342	0.684	0.834	5.5
Ethylamine	0.194	0.324	0.398	5.6
Allylamine	0.178	0.300	0.371	5.9
n-Butylamine	0.057	0.096	0.118	6.1
Cyclohexylamine	0.075	0.110	0.133	6.2
Benzylamine	0.046	0.087	0.118	5.9
2-Aminoethanol	0.180	0.346	0.447	5.6
2-Amino-2-methyl-1-propanol	0.420	0.706	0.841	5.7
2-Amino-2-methyl-1,3-propanediol	0.345	0.586	0.697	5.7
Diethylamine	—	—	2.939	5.6
Methylglucamine	0.447	0.709	0.815	6.1
Morpholine	0.440	0.650	0.745	5.4
2,2',2''-Nitrilotriethanol	1.315	1.882	2.187	5.1
Choline	—	—	2.697	4.5
Triethylamine	—	—	2.261	5.6
Nicotinamide	—	—	0.068	3.0
Pyridine	—	0.120	—	3.5
Ammonia	0.012	0.025	0.035	4.5
Monosodium orotate	0.006	0.011	0.013	—
Monopotassium orotate	0.004	0.007	0.009	—

a) 1% aqueous solution

Table III は各種反応体の水に対する溶解度を示したものであるが、いずれも水によく溶ける。この測定結果を総括して考察を加えると、

- (1) 反応体の溶解度はオロチン酸アルカリ金属塩のそれよりも大きい。
- (2) 反応体間ではアンモニア<nicotinamide<pyridine<amine 類の順に溶解度が大きくなる。
- (3) モノアルキルアミンの反応体では、アミンの炭素数の増加にしたがって溶解度が次第に減少し、*n*-butylamine, cyclohexylamine, benzylamine の反応体ではかなり溶解度が小さくなる。第1報の溶解度測定実験において、これらのアミンがオロチン酸に対して 1:1 のモル比で溶解補助作用を示さなかったのは、これら反応体自身の溶解度が小さいことに帰因するものと思われる。
- (4) ethylamine および ethanolamine 反応体での例のように、第2級、第3級アミンとの反応体は第1級アミンの反応体に比較して溶解度が著しく大きい。
- (5) 反応体の溶解度は温度に比例して直線的に増加するが、この場合水に溶けやすい反応体ほどその直線の傾斜が大きい。
- (6) アミン反応体の融点と 25°における溶解度の関係を図示すると Fig. 1 のようになる。いま反応体の融点と溶解度の相関係数 $r^{(1)}$ を求めると、 $r = -0.769$ 、また相関係数の有意性をみるために、 r から t を算出すると、 $t = 4.34$ となる。数値表²⁾ から求めた自由度 13 における t 値はそれぞれ 2.160 (有意水準 5%)、3.012 (有意水準 1%) であるから、上で得られた r は高度に有意と判定される。すなわち、融点と溶解度の間には相関々係があり、低い融点をあたえるアミン反応体ほど溶解度が大きいといえる。

Fig. 1. Relationship between Solubility and Melting Point of Reaction Products of Orotic Acid and Amines

実 験 の 部

オロチン酸-アミン反応体の合成 **Allylamine 反応体** オロチン酸 7.8 g., allylamine 2.85 g. を蒸留水 25 cc. に加え加温して溶解。濾過して濾液を冷所に放置すると無色の柱状晶を得。収量 7.2 g. (68%)。温湯から再結晶。本反応体は水に可溶，EtOH，有機溶媒に不溶。

同様な方法で methylamine, ethylamine, *n*-butylamine, cyclohexylamine, benzylamine および pyridine の反応体が得られる。

2,2',2''-Nitrilotriethanol 反応体 オロチン酸 15.6 g., 2,2',2''-nitrilotriethanol 14.9 g. を蒸留水 50 cc. に溶解。濾過して濾液を EtOH 1 L. に注加すると無色の菱柱状晶を得。収量 21.5 g. (71%) H₂O-EtOH 混液から再結晶。本反応体は水に易溶，EtOH，有機溶媒に不溶。

同様な方法で 2-aminoethanol, 2-amino-2-methyl-1-propanol, 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol, diethylamine, 2,2'-iminodiethanol, methylglucamine, morpholine, triethylamine の反応体得られる。

Choline 反応体 50% choline 水溶液 88 g. にオロチン酸約 60 g. を加えて溶解。濾過して濾液を 50° 以下で減圧濃縮乾固すると結晶性残留物を得。収量 95 g. (89%) EtOH から再結晶。本反応体は水に易溶，EtOH に可溶，有機溶媒に不溶。

Ammonia 反応体 オロチン酸 15.6 g., 28% NH₄OH 6.1 g. を蒸留水 300 cc. に加え加温して溶解する。濾過して濾液を冷所に放置すると無色の針状晶を得。収量 17 g. (98%)。温湯から再結晶。本反応体は水に難溶，EtOH，有機溶媒に不溶。反応体を 100°, 3 hr., 3 mm.Hg で乾燥すると、9.32% の減量をおこして恒量に達するが、この減量は結晶水 1 分子の量 (9.42%) に相当する。乾燥物についての元素分析値はつぎに示すように無水物の理論値に一致する。C₆H₇O₄N₃ Anal. Calcd.: C, 34.68; H, 4.05; N, 24.28. Found: C, 34.50; H, 3.98; N, 24.34.

Nicotinamide 反応体 nicotinamide 4% 水溶液 100 cc. にオロチン酸 3 g. を加え、室温で 6 hr. 振りまぜる。濾過して濾液を冷所に放置すると無色の柱状晶を得。本反応体は水に可溶，有機溶媒に不溶 (以上 Table

1) 寺田: “推測統計法”, 108 (1958) 朝倉書店。 2) “数値表 A”, 20 (1960) 日本科学技術連盟。

I, II).

反応体の溶解度の測定 蒸留水 10 cc. をバイレックス共栓試験管にとり, 過剰量の反応体を加えて密栓し, $16 \pm 1^\circ$, $25 \pm 1^\circ$ の恒温水槽中で 7 hr. 機械的に振りまぜて飽和溶液とする. $-4 \pm 1^\circ$ の場合には電気冷蔵庫に入れて時々振りまぜ, 7 日間放置して飽和溶液とする. 検体を各温度に保ちつつガラスフィルターで濾過し, その濾液 1 cc. を重量既知の小型はかりびんにはかり取って室温, P_2O_5 上で恒量に達するまで乾燥. monosodium orotate, monopotassium orotate および ammonia 反応体では, 濾液を pH 8.0 の Clark-Lubs' Buffer で適宜に希釈し, UV $\lambda_{\max}$ 278 m μ における吸光度を測定, 検量曲線 (Fig. 2) から溶解度を算出 (Table III).

Fig. 2. Calibration Curves

- potassium orotate
- △ sodium orotate
- × reaction product
(orotic acid-ammonia)

終りに御指導と御鞭撻を賜った大阪大学 青木教授, 鎌田助教授, 武田薬品技術本部 藤田, 村上両部長, 石井, 寺尾両課長に深甚の謝意を表します。また元素分析を担当された武田薬品研究所分析室の諸氏に深謝します。

武田薬品工業株式会社技術本部

UDC 547.727.07

3. 西海枝東雄, 田中 昭: フラン誘導体の合成化学的研究 (第30報^{*1})

α -Halogeno-5-nitro-2-furanacrylic Acid の合成

Haruo Saikachi and Akira Tanaka: Synthesis of Furan Derivatives. XXX.

Preparation of α -Halogeno-5-nitro-2-furanacrylic Acid.

(Institute of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, Kyushu University^{*2})

α -Chloro-5-nitro-2-furanacrylic acid was synthesized by the condensation (Perkin reaction) of 5-nitrofurfural and potassium monochloroacetate. α -Bromo-5-nitro-2-furanacrylic acid was obtained by hydrolysis of ethyl α -bromo-5-nitro-2-furanacrylate obtained by dehydrobromination of ethyl α, β -dibromo-5-nitro-2-furanpropionate. On the other hand, dehydrobromination of α, β -dibromo-5-nitro-2-furanpropionic acid gave β -bromo-5-nitro-2-furanacrylic acid. Heat treatment of α -bromo and β -bromo compounds was found to result in geometrical isomerization from the α -form (low m.p.) to β -form (high m.p.) and these facts were confirmed by suitable chemical reactions.

(Received May 23, 1962)

著者等は前報^{1,2)}で α -phenyl-5-nitro-2-furanacrylic acid (A), α -(*p*-substituted phenyl)-5-nitro-2-furanacrylic acid (B) および α -phenyl-5-nitro-2-furan-2,4-pentadienoic acid (C) ならびにそれ等に相当する酸アミド体の合成を行なった。

^{*1} 第29報: 本誌, 82, 1558 (1962).

1) 西海枝, 田中: 本誌, 80, 1584 (1960).

^{*2} Katakasu, Fukuoka.

2) 西海枝, 田中: 本誌, 81, 1512 (1961).