

ノート

## 尿酸よりカイネチンの合成 I.

西真田浩・奥村迪雄・奥村重雄・立木次郎

## Synthesis of Kinetin from Uricacid I

Hiroshi NISHIMATA, Michio OKUMURA, Shigeo OKUMURA,  
and Jiro TATSUGI

The new synthetic procedure of kinetin from uricacid was established. Uricacid was converted into hypoxanthin by Leuckart reaction, which was chlorinated by phosphoroychloride to 6-chloropurine. This was aminated by furfurylamine (or benzylamine) to yield kinetin, 6-*N*-furfurylaminopurine (or 6-*N*-benzylaminopurine) in the excellent yield.

## 緒言

カイネチンは細胞分裂を促進する最初ホルモンとして1956年米国ウィスコンシン大学に於いて所謂カイネチングループによりD.N.A核酸の加圧分解物中より分離され、奥村によりその化学構造の決定、合成が完成されたもので<sup>1)</sup>、細胞分裂を意味するCytokinesisよりKinetinと命名されたが、最近サイトカイニンCytokininなる総称名が一般に使用されている<sup>2),3)</sup>。

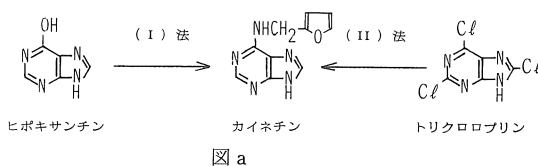
其後奥村、倉石<sup>4)</sup>はカイネチンに植物の葉の成長を促進するホルモンに作用あることを発見(leaf hormone)した結果、現在植物ホルモンは(i)インドール酢酸(ii)ギベレリン(iii)カイネチンの3群に分類されている。

カイネチンは最近増々生化学的に重要性を加えつつあり、即ちサイトカイニン分子がトランスRNAの遺伝暗号アンチコードに隣接して組み入れられていることがアメリカ及びドイツに於て夫々独立的に見出されたことである<sup>5)</sup>。細胞分裂促進作用を有するサイトカイニン分子が遺伝暗号の隣りに存在することの生物学的意義の解明は甚だ重要且つ興味ある問題であり今後の研究の発展が俟たれる。

以上の如くカイネチン(サイトカイニン)は生化学的にも遺伝工学的にも関心度の高まりつつある物質であつてカイネチンの工業的合成法の成功は極めて意義の深いことと思われる。

尿酸の誘導体の合成に関する文献は多数存在するがカイネチン合成の参考とたるものは数少ない。著者らは工業的に尿酸よりの合成法として反応工程の少い事、材料費の低廉、しかも収量の高いことを考慮に入れての工程選択を検討した結果次の2つの反応経路に就ての実験を進めた。

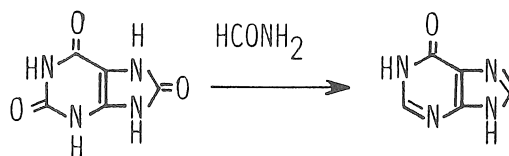
- I) 尿酸よりヒポキサンチンを経て合成する方法  
II) 尿酸よりトリクロロプリンを経て合成する方法



## (1) 尿酸よりヒポキサンチンを合成する方法

尿酸(I)からヒポキサンチン(III)の合成に関しては既にG. Scheuning及びW. Kongの報告が見られる<sup>7)</sup>。

当研究室に於ては従来ロイカルト反応の異常反応についての研究を続行して来たが同氏らは尿酸にロイカルト反応を適用してキサンチン(II)を経て一挙にヒポキサンチンに到達している。



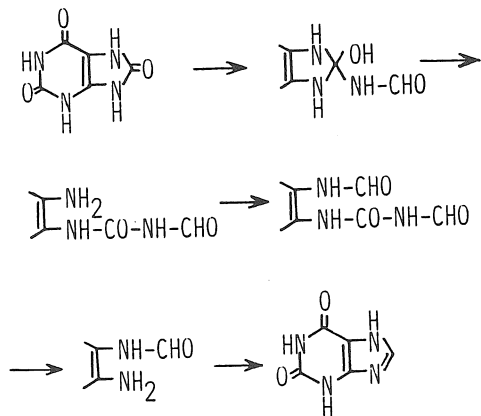
尿酸

ヒポキサンチン

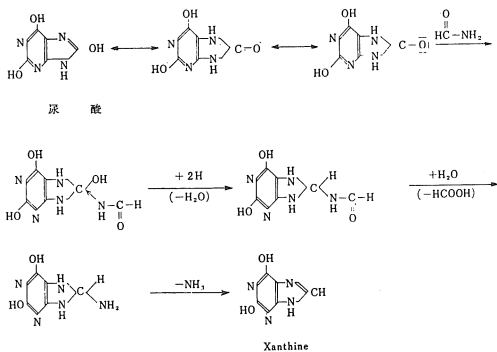
## 第 1 図

H. Brederck<sup>8)</sup>によれば尿酸(I)よりキサンチン(II)の生成は次の機構に従うものとされており、ヒポキサンチン(III)の生成は同一反応のC<sub>6</sub>カルボニル上での反覆に過ぎない。著者はむしろ第3図の型式に従うものと考えている。

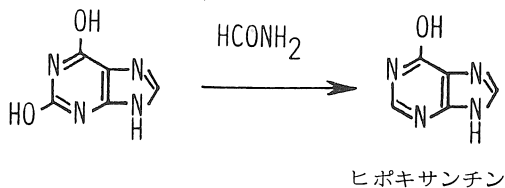
吾々はScheuningの実験を追試して少量のキサンチン(II)とヒポキサンチン(III)の生成を確認し得たが満足すべき収量を挙げることはできなかった。しかし条件



第 2 図



第 3 図



第 4 図

を種々改良してほぼ満足すべき好収率でヒポキサンチンを得ることに成功したので報告する。

#### 実験の部

##### (1)尿酸によりヒポキサンチンの合成<sup>7)</sup>

標準処方：	尿酸	100 g
	ホルムアミド	944 ml
	蟻酸アンモニウム	47 g
	塩化マグネシウム	6 g
	蒸溜水	130 ml

#### 実験操作

内容 3000 ml のステンレス製オートクレーブ(動力攪拌機 100 回/分, 圧力 250 kg/cm<sup>2</sup>, 温度 300℃)に上記材料を充填し N<sub>2</sub> 気流を通じて空気を遮断して第 1 表に示す各種条件下に加熱反応さす。反応終了後赤褐色の均一反応混合物を減圧下に蒸溜して過剰のホルムアミドを殆んど除去する。一夜冷所に放置して析出物を濾別し冷エタノール, アセトンの順で洗滌後乾燥する。

熱水から再結晶を反覆して精製品を得る。最高粗収量 65.3 % 精製収量 54.7 % 各種実験結果を第 1 表に示す。

同定は赤外吸収スペクトルで行い一致した。

第 1 表 反応条件と収率の関係

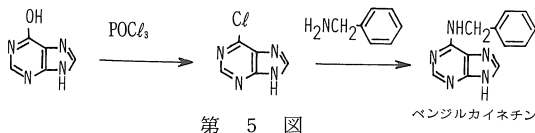
実験番号	反応温度℃	圧力 kg/cm <sup>2</sup>	時間分	ヒポキサンチン収率	備考
1	206	75	10	9 %	反応時間が短かすぎた
2	199~210	55	40	38	温度高く反応時間が短かった
3	191~208	51	40	0	圧力が低かった
4	196~200	58	45	49	
5	198~210	78	50	20	圧力が高すぎた
6	194~200	54	75	47	
7	193~198	60	80	50	
8	195~198	60	100	52	
9	193~197	55	104	58	
10	180~193	60	110	35	N <sub>2</sub> ガス導入直後反応温度が 190℃ 以下が 50 分も続いた
11	193~197	55	120	60	
12	193~212	56	108	47	一時的に温度が上昇し過ぎた

#### 考察

- 1) 反応温度が 200℃ を越すとヒポキサンチンの分解が起るため高収率を得るため 193~197℃ を保持することが望ましい。
- 2) 圧力は 55~56 kg/cm<sup>2</sup> 附近が好適である。
- 3) 反応時間は 110~120 分が適当と考えられる。
- 4) 反応をスムーズに行うため少くとも 100 回/分の攪拌が必要である。攪拌を困難にする原因となる炭酸アンモニウムの昇華の問題の解決は今後に残された重要課題である。

#### ヒポキサンチンより 6-クロロプリン合成

ヒポキサンチンより 6-クロロプリンの合成に関しては A. Bendick<sup>10)</sup>, G. Beamann<sup>11)</sup> らの報告が見られる。本報告ではこれらの報文に多少の改良を加えて収率向上に成功した。



## 実験操作

ヒポキサンチン 20 g, ジエチルアニリン 60 ml とオキシン塩化リン 300 ml の混液を 20 分間還流後減圧蒸溜に附して過剰のオキシン塩化リンを溜去して得られたシロップ状残渣を碎氷 1 kg 上に攪拌下にユツクリと注加する。かくして得られた暗色反応混合液を 10 規定の苛性ソーダ冷水溶液 120 ml にて pH 11.5 に調製して 30 分間攪拌して生ずる濁濁液を一度濾別した濾液を冷 10 規定苛性ソーダ水溶液にて pH 11.0 に再調整後冷トルエン 200 ml 宛で 2 回抽出してジエチルアニリンをトルエン層に移行させる。水層は冷濃塩酸 18 ml にて pH 1~1.5 に調整後酢酸エチル 5 l を用いて連続液体抽出器内にて 5 時間抽出を行ふ。抽出液を減圧濃縮して酢酸エチルを溜去すれば粗クロロプリンの結晶 19.5 g (85.9%) 得られる。熱水 160 ml より活性炭 2 g の存在下に再結晶を行って純クロロプリン 17.3 g (76.2%) 融点 173—175°C (分解) が得られる。

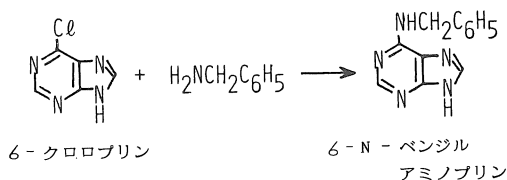
元素分析： 計算値：C%38.85 H%1.96 N%36.25  
Cl%22.96  
実験値：C%38.80 H%2.10 N%36.83  
Cl%22.96

## 考察

- 1) Bendick 及び Beaman 法に於ける溶液の pH を 1.0~1.5 に調整することによるクロロプリン折出法に酢酸エチル抽出法を組み合わせることにより純クロロプリンを得ると共に収率の向上をも達成することに成功した。
- 2) 還流後得られたシロップ状反応液を碎氷上に注加後 10 規定ソーダ液にて pH 11.5 に調整する際攪拌を充分行ひ且つ時間をかけることが肝要である。
- 3) トルエンによる脱アニリン操作に際しても充分攪拌することが重要である。

## (III) 6-クロロプリンより 6-N-

ベンジルアミノプリン (サイトカイニン) の合成



## 実験操作：

還流冷却器を備えてフラスコ中にクロロプリン, ベンジルアミンの混合物を水の共存下に有機溶媒を使用することなく油浴上にて反応温度 130°C に保ちながら下表の条件下で処理すれば, 反応生成物の冷却することなく容易に目的物の結晶の析出が見られた。析出物を濾過後少量の水：エタノール=1：1 の混液で洗滌して純粋な白色板状結晶, 6-N-ベンジルアミノプリンが得られた。融点 230~231°C。

元素分析： 計算値：C%63.98 H%4.92 N%31.09  
実験値：C%64.24 H%4.92 N%31.55

## 考察

2,3 及び 4 表に有機溶媒に代る添加量及びベンジルアミンの添加量が収率に及ぼす影響, さらに反応時間と収率の関係について検討を行った結果を示す。

第 2 表 水の添加量と収率

実験番号	6-クロロプリン	ベンジルアミン	水量	反応温度	還流時間	収率
1	2 g	3.4モル比	2ml	130°C	23分	79.6%
2	〃	〃	6	〃	〃	87.9
3	〃	〃	10	〃	〃	94.6
4	〃	〃	14	〃	〃	90.0
5	〃	〃	18	〃	〃	93.0

第 3 表 ベンジルアミンの添加量と収率

実験番号	6-クロロプリン	ベンジルアミン	水量	反応温度	還流時間	収率
6	2 g	1.2モル比	10ml	130°C	23分	58.0%
7	〃	3.4	〃	〃	〃	94.6
8	〃	5.2	〃	〃	〃	88.2

第 4 表 反応時間と収率

実験番号	6-クロロプリン	ベンジルアミン	水量	反応温度	還流時間	収率
9	1 g	3.4モル比	5 ml	130°C	5分	89.3%
10	〃	〃	〃	〃	25	94.6

上表より明らかな如く 6-クロロプリン 1 モルに対してベンジルアミン 2.4 モル比, 水 5 倍量を加え, 反応温度 130°C に於て 25 分間還流することが最上条件 (94.6% 収率) と判定される。

## 文献

- 1) C.O. Miller, F.Skoog, F.S. Okumura, M. Van Saltza and F.M. Strong, J. Amer. Chem. Soc.,

- 78, 1375 (1956) : 77, 2662 (1955)
- 2) 奥村：科学, 25, 477, (1955)
  - 3) Bot. Mag. Tokyo, Japan, 69, 300 (1956)
  - 4) 奥村：有機化学の進歩, 12 輯；153, 昭33
  - 5) S. Okumura, Van Saltza, F.M. Strong, O. Miller, F. Skoog, Chem. Eng. News, 33, 3298, (1955)
  - 6) コーン・スタンプ (田宮・八木訳)  
生化学 (1963) 433 東京化学同人
  - 7) G. Scheuing & W.Kong, D.B.P. 806670 (Chem. Zbl. 1951 11,2080)D.B.P.804210 (Chem. Zbl., 1 9 5 1 1 1 , 2 6 6 2 )
  - 8) Chem. Ber., 91, 583 (1959)
  - 9) Angew. Chem., 71, 755 (1959)
  - 10) A. Bendick, J. Russell, J. Am. Chem. Soc., 76 6073 (1954)
  - 11) G. Beamann et al, J. Appl. Chem. London, 12, 432 (1962)
- (受理 昭和55年1月16日)