337. 橋本徳二, 尾山すみ: フタルアルデヒド酸と無水グリシン
縮合物について

Tokuji Hashimoto and Sumi Oyama: Condensation Product
of Phthalaldehydic Acid and Glycine Anhydride.

(The Medical Institute of Sasaki Foundation*)

Glycinanhydrid と Aldehyd の縮合による α -アミノ酸の合成法に従い¹⁾, 上田²⁾ は Glycinanhydrid と *o*-Nitrobenzaldehyd を縮合し, 縮合物の還元分解により 3-Aminohydrocarbostyryl が生成することを報告した. その後この物質が錐体路外神経系統に作用する³⁾ 興味ある物質であることが知られた. 著者等は Benzaldehyd の *o*-位に於けるニトロ基の代りにカルボキシル基をもつた *o*-Phthalaldehydsäure を用い Glycinanhydrid と縮合し, 縮合物を還元分解すれば Hydroisocarbostyryl 誘導体が生成されるや否や, 又その誘導体は無筋静毒作用に如何なる態度を示すかの研究目的でこの実験を行つた.

Glycinanhydrid と *o*-Phthalaldehydsäure を無水酢酸及び無水酢酸ソーダの存在の下, 加熱縮合すれば主として2種の縮合物を得る. その1は 3,6-Diphthalidyldiketopiperazin (I) にして, その母液より第二の物質 3,6-Bis-(*o*-carboxybenzal) diketopiperazin (II) を得る. この縮合に於いて Glycinanhydrid の代りに Diacetyl-glycinanhydrid を使用すれば縮合物の収量稍々良好である.

* 2, 2-Chome, Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo. 1) T. Sasaki: Ber. **54**, 163 (1921).
2) H. Ueda: Ber. **61**, 146 (1928). 3) T. Sasaki, I. Otsuka: J. Biochem. (Japan) **12**, 429 (1931).

縮合物 (I) は淡褐色結晶粉末にして炭酸アルカリに不溶, 又エステルを生成せず. 有機溶媒には殆んど不溶で適当な溶媒なきため分子量の測定は不能に終つたが, 次の反応及び元素分析の結果より考察して (I) の構造と考える. 即ち縮合物 (I) をヨード水素及び赤燐と煮沸すれば *o*-Toluylsäure (III) と Glycin (IV) を生ず. 著者等は分解生成物の *o*-Toluylsäure は混融により又 Glycin は Hippursäure として単離証明した. 更に縮合物 (I) をナトロソ鹵液と加熱して縮合物 (II) に導こうとしたが同時に Diketopiperazin 環の分解により Isocarbostryl-3-carbonsäure (V) を得た. この物質は Methylester となし, 他方 Bamberger⁴⁾ の文献により合成した同一物質との混融により証明した.

縮合物 (II) は微黄色針状結晶にして炭酸アルカリに発泡溶解し, 又エステルを生成することより -COOH 基の存在は確実でナトロソ鹵液と加熱すれば Diketopiperazin 環の分解により Isocarbostryl-3-carbonsäure (V) を生成し, 又ヨード水素と赤燐との煮沸により二重結合は還元されず NaOH 分解の場合と同様に Isocarbostryl-3-carbonsäure (V) を生ず. 生成物の構造証明のため Methylester となし, 又加熱脱炭酸して Isocarbostryl (VI) を得た. これ等両物質とも混融試験により確認した. 縮合物 (II) 及びその Methylester は共に適当な溶媒なきため分子量の測定は行なかつたが, 以上により (II) 式の構造であると考え.

縮合物 (II) の二重結合は氷酢酸, 亜鉛末との煮沸によつて還元されず, 氷酢酸溶液を Pt 又は Pd 触媒で 60° に温めつつ接触還元を行えば H₂ を吸収するが, その生成物は単離困難である. よつて氷酢酸の代りに無氷酢酸を用い, その溶液で同様接触還元を行えば反応生成物として *o*-Carboxy- α -acetaminosäure (VII) を得る. この物質は塩酸と加熱して, アセチル基を分解すれば定量的収量をもつて Isocarbostryl-3-carbonsäure (V) が得られる. 即ち二重結合に H₂ を吸収せず Diketopiperazin 環のみが加水分解されることを知つた. *m*-及び *p*-Phthalaldehydsäure を Glycinanhydrid 又は Diacetylglycinanhydrid と *o*- の場合と同様に加熱縮合すると *m*-Aldehydsäure よりは 3,6-Bis-(*m*-carboxybenzal) diketopiperazin (VIII), *p*-Aldehydsäure よりは 3,6-Bis-(*p*-carboxybenzal) diketopiperazin (X) を得. これら両縮合物は還元分解により, それぞれ *m*- (IX) 及び *p*-Carboxyphenylalanin (XI) が容易に得られる.

実 験 の 部

(1) *o*-Phthalaldehydsäure と Glycinanhydrid の縮合 Glycinanhydrid 5.7 g, *o*-Phthalaldehydsäure 17.5 g, 無氷酢酸ソーダ 16.5 g, 無氷酢酸 20.5 g を油浴 (140~150°) で 5 時間加熱後熱湯にて不溶物と別つ. 樹脂状不溶分はエタノールで温浸, 淡褐色結晶末 (縮合物 I) 1.4 g を得. これは有機溶媒に殆んど不溶のため, 氷酢酸, 水, エタノールで温浸し不純物を溶去して精製す. C₂₀H₁₄O₆N₂ 計算値 C 63.49, H 3.96, N 7.41, 実験値 C 63.95, H 4.08, N 7.75. 水溶液は活性炭と煮沸後希塩酸で酸性となす. 淡黄色の結晶 (縮合物 II) 6.3 g. 氷酢酸にて再結晶. Fp 300° 以上. C₂₀H₁₄O₆N₂ 計算値 C 63.49, H 3.96, N 7.41, 実験値 C 63.80, H 3.85, N 7.62. メチルエステル: 上記縮合物 2 g, メタノール 200 cc に HCl ガスを飽和す. 収量 1.8 g. メタノールより再結晶, 無色針晶, Fp 218~219°. C₂₂H₁₈O₆N₂ 計算値 N 6.90, 実験値 N 6.81.

(2) Diacetylglycinanhydrid と *o*-Phthalaldehydsäure の縮合 Diacetylglycinanhydrid 10 g, *o*-Phthalaldehydsäure 17.5 g, 無氷酢酸ソーダ 16.5 g, Pyridin 1 cc. 油浴 (160~170°), 3 時間加熱. (I) と同様に処理. 収量縮合物 (I) 2.6 g, 縮合物 (II) 11.2 g.

(3) 縮合物 (I) の HI 分解 縮合物 (I) 5 g, 赤燐 2 g, HI (D=1.7) 50 cc を 5 時間煮沸. 冷却器に結晶昇華し来る. 冷後同量の水を加え戸別, 戸紙上の結晶は冷却器に附着せる結晶と共に炭酸ソーダに溶解, 希塩酸にて酸性となす. *o*-Toluylsäure 2.8 g, 水より再結晶, Fp 104°. 戸液は減圧蒸留後常法に従い Benzoyl 化す. Hippursäure 1.5 g, Fp 187°.

(4) 縮合物 (I) のアルカリ分解 縮合物 (I) 1 g, 2N NaOH 10 cc, 水浴中 30 分間加温溶解す. 冷後同量の水を加え戸過, 希塩酸酸性となす. 析出結晶 0.4 g. これをメタノール 20 cc と HCl にてエステル化す. 収量 0.4 g. メタノールより再結後 Fp 157~158° で Isocarbostryl-3-carbonsäuremethylester に一致.

(5) 縮合物 (II) の HI による分解 縮合物 (II) 5 g, 赤燐 2 g, HI (D=1.7) 50 cc と 5 時間煮沸, 冷後結晶析出, エタノールより再結晶, Fp 300° 以上. C₁₀H₇O₃N 計算値 C 63.54, H 3.70, N 7.40, 実験値 C 63.32, H 3.85, N 7.61. 本品を注意して加熱すれば Isocarbostryl を昇華. Fp 208°.

(6) 縮合物 (II) のアルカリ分解 縮合物 (II) 0.3 g, N NaOH 3 cc に溶解. 60° で約 5 日間放置. Na 塩 0.3 g 析出す. 之を少量の水に溶解 HCl で酸性となし, 結晶を戸取乾燥 0.25 g, Fp 300° 以上. C₁₀H₇O₃N 計算値 N 7.61, 実験値 N 7.59.

4) Bamberger, Kitchelt: Ber. 25, 1142 (1892).

(7) **Isocarbostyryl-3-carbonsäure-methylester** 上記 carbonsäure 5 g, メタノール 250 cc に HCl ガスを飽和. 収量 5 g. メタノールより再結晶, Fp 157~158°. $C_{11}H_9O_3N$ 計算値 N 6.89, 実験値 N 6.98.

(8) **縮合物 (II) の接触還元** 縮合物 1.9 g を無水酢酸 300 cc に温時溶解, Pd 1.9 g を加え 60° に於いて接触還元す. 450 cc の H_2 を吸収す. 濾過後溶媒を留去. 残留せる飴状物をエタノールに溶解, これより結晶せしむる. *o*-Carboxy- α -acetaminosäure 1.5 g を得. 無色結晶末, Fp 143~144°. $C_{12}H_{11}O_5N$ 計算値 C 57.83, H 4.41, N 5.62, 分子量 249, 実験値 C 57.61, H 4.21, N 5.75, 分子量 245.

(9) ***o*-Carboxy- α -acetaminosäure の HCl 分解** 前記酸 0.9 g, 5*N* HCl 10 cc と 1 時間煮沸, 冷後 0.8 g を得. 乾燥物を (7) と同様に処理してメチルエステルとなす. mp 157~158° にして Isocarbostyryl-3-carbonsäure-methylester に一致.

(10) **Glycinanhydrid と *m*-Phthalaldehydsäure の縮合** Glycinanhydrid 2.3 g, *m*-Phthalaldehydsäure 7 g, 無水酢酸ソーダ 6.6 g, 無水酢酸 8.2 g, 油浴 (140~150°) にて 4 時間加熱. 冷後, 水, エタノールで温浸. 黄色結晶末 5.1 g. $C_{20}H_{14}O_6N_2$ 計算値 C 63.49, H 3.96, N 7.41, 実験値 C 63.61, H 4.05, N 7.56.

(11) **Diacetylglycinanhydrid と *m*-Phthalaldehydsäure の縮合** Diacetylglycinanhydrid 2 g, *m*-Phthalaldehydsäure 3.5 g, 無水酢酸ソーダ 3.3 g, Pyridin 5 滴, 油浴 (160~170°) にて 3 時間加熱後 (10) と同様に処理. 収量 3.1 g.

(12) **縮合物 (VIII) の還元分解** 縮合物 5 g, 赤磷 2 g, HI (D=1.7) 50 cc を 5 時間煮沸後, 同量の水を加え濾過後減圧蒸留. 蒸留物を少量の水に溶解ナトロン滴液をコンゴレッド酸性の消失迄加える. *m*-Carboxy-phenylalanin (IX) 4.9 g を得. 水より再結晶, Zp 176~177°. $C_{10}H_{11}O_4N$ 計算値 C 57.42, H 5.26, N 6.69, 実験値 C 57.38, H 5.51, N 6.80. **Benzoyl 化合物:** 上記物質 1 g を常法に従い Benzoyl 化す. 希エタノールより再結晶, Zp 203~204°. $C_{17}H_{15}O_5N$ 計算値 N 4.47, 実験値 N 4.21.

(13) **Glycinanhydrid と *p*-Phthalaldehydsäure の縮合** Glycinanhydrid 2.3 g, *p*-Phthalaldehydsäure 7 g, 無水酢酸ソーダ 6.6 g, 無水酢酸 8.2 g を (10) の場合と同様に操作す. 縮合物 (X) 5.3 g. $C_{20}H_{14}O_6N_2$ 計算値 C 63.49, H 3.96, N 7.41, 実験値 C 63.18, H 4.12, N 7.58.

(14) **Diacetylglycinanhydrid と *p*-Phthalaldehydsäure の縮合** Diacetylglycinanhydrid 2 g, *p*-Phthalaldehydsäure 3.5 g, 無水酢酸ソーダ 3.3 g, Pyridin 5 滴を (10) と同様に処理. 縮合物収量 3.2 g.

(15) **縮合物 (X) の還元分解** 上記縮合物 5 g, 赤磷 2 g, HI (D=1.7) 50 cc を (12) の場合と全く同様に処理. *p*-Carboxyphenylalanin (XI) 5.0 g を得. ナトロン滴液に溶解し HCl にて沈澱して精製, Zp 304~305°. $C_{16}H_{11}O_4N$ 計算値 C 57.42, H 5.26, N 6.69, 実験値 C 57.31, H 5.51, N 6.72. **Benzoyl 化合物:** 上記のアミノ酸を常法に従い Benzoyl 化す. 希エタノールより再結晶, Zp 258~259°. $C_{17}H_{15}O_5N$ 計算値 N 4.47, 実験値 N 4.62.

佐々木研究所

Summary

Condensation of *o*-phthalaldehydic acid and glycine anhydride in the presence of acetic anhydride and sodium acetate results in the formation of 3,6-bis(*o*-carboxybenzal)dioxopiperazine (II), with 3,6-diphthalidylidioxopiperazine (I), as a by-product. The chief condensate (II) decomposes into isocarbostyryl-3-carboxylic acid when heated with sodium hydroxide and also forms this acid when boiled with hydriodic acid and red phosphorus, instead of the double bond alone being reduced. The by-product (I) decomposes into *o*-toluic acid and glycine when treated with hydriodic acid and red phosphorus and into isocarbostyryl-3-carboxylic acid with sodium hydroxide. The same condensation of *m*- and *p*-phthalaldehydic acid as in the case of the *ortho*-compound results in the respective formation of bis (*m*- and *p*-carboxybenzal) dioxopiperazine which form *m*- and *p*-carboxyphenylalanine on being treated with hydriodic acid and red phosphorus.

(Received June 9, 1954)