222. 森本 浩: Kainic Acid の異性化ならびに異性体に関する研究 (2)

Kainic Acid の無水酢酸による異性化: β -Kainic Acid その 2

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 16 報*)

Hiroshi Morimoto: Studies on the Active Components of *Digenea simplex*

Ag. and Related Compounds. XVI. Isomerization and Isomers of

Kainic Acid. (2). Isomerization of Kainic Acid by Acetic

Anhydride: β -Kainic Acid. (2).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報¹⁾で α -kainic acid (α -I) あるいは α -N-acetylkainic acid (α -II) を無水酢酸とともに煮沸し、得られる β -N-acetylkainic anhydride (β -VIII) を経由して β -kainic acid (β -I) ならびに種々の β 系誘導体を合成した。この β -kainic acid (β -I) は 1 個の二重結合, 2 個のカルボキシル基, 第 2 級アミノ基を有し, その構造が α -kainic acid (α -I) と酷似していることが推定された。isopropenyl 基を持つ化合物において, 二重結合が容易に移動して異性体を生成することは一般によく知られている。そこで β -kainic acid (β -I) の二重結合の位置を明らかにするためオゾン酸化を試みた。すなわち β -kainic acid (β -I) を水溶液でオゾン酸化すると揮発性分解物としてホルマリンが得られ, これは formaldehyde dimedone として捕捉される。他方 $mp > 280^\circ$ (decomp), $[\alpha]_D^{25} : -25.0^\circ$ (H_2O) の無色針状晶 (β -VI) が得られる。本品の分析値はすでに α -kainic acid (α -I) をオゾン酸化して得られた 2-carboxy-3-carboxymethyl-4-acetylpyrrolidine (α -methyl ketone 体) (α -VI)²⁾ $C_9H_{13}O_5N$ と同一の値を与える。本品は水に易溶, メタノール, エタノールにやや溶解し, (α -VI) と同様ヨウドホルム反応陽性, コンヒドリン反応は黄色を呈し, もはや臭素, 過マンガン酸カリウム溶液を脱色しない。その紫外吸収曲線は Fig. 1 に示すように単独ケトンの存在を示す。しかし (α -VI) および (β -VI) の赤外部吸収曲線は Fig. 2 に示すように全く異なるので (β -VI) は α -methyl ketone 体 (α -VI) の異性体 β -methyl ketone 体 (β -VI) と思われる。 β -methyl ketone 体を酢酸カリウム, 塩酸セミカルバジドで処理すると $mp > 300^\circ$ (decomp), $[\alpha]_D^{25} : -20.0^\circ$ (H_2O) の無色針状晶 (または無色柱状晶) の semicarbazone $C_{10}H_{16}O_5N$ が得られ α -methyl ketone 体 (α -VI) の semicarbazone²⁾ $mp\ 235\sim 236^\circ$ (decomp) と異なる。また β -N-acetylkainic acid (β -II) を同様にオゾン酸化すればホルマリンと β -methyl ketone 体 (β -VII) の N-acetyl 体 (β -VII) とが得られる。本

Fig. 1. β -Methyl Ketone Compound(β -VI)

* 本研究は立岡末雄: 海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 (Sueo Tatsuoka: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds) の一部である。

1) 第 15 報: 森本; 本誌 75, 901 (1955)。

2) 第 4 報: 上農 他; 本誌 75, 821 (1955)。 α -methyl ketone 体 (α -VI) のアセチル基が α -kainic acid (α -I) の isopropenyl 基と同じ立体配位であるか否かについては後報で述べる。

Fig. 2

α -Methyl ketone Compound
(α -VI)

β -Methyl ketone Compound
(β -VI)

品は白色無晶形粉末で結晶化が困難だったので、5%硫酸で加水分解し(β -VI)に誘導して証明した。 α -kainic acid(α -I), β -kainic acid(β -I) および両者のオゾン酸化生成物(α -VI), (β -VI) のペーパー・パーティション・クロマトグラフィーの結果は Table I に示すように極めてよく似た Rf 値を与える。

Table I

Developer : AcOH·BuOH·H ₂ O (1 : 4 : 5)		Detection : Ninhydrin reagent	
Compounds		Rf value	Color
α -Kainic acid	(α -I)	0.57	yellow
β -Kainic acid	(β -I)	"	"
α -Methyl ketone compound	(α -VI)	0.21	"
β -Methyl ketone compound	(β -VI)	"	"

以上のようにオゾン酸化の結果から β -kainic acid (β -I) の二重結合は α -kainic acid (α -I) と同様に isopropenyl 基として側鎖にあることが明らかとなり (β -I) は (α -I) の一立体異性体であると推定される。なお (β -I) あるいは (β -II) と無水酢酸を乾燥ベンゼンで処理しても同一の酸無水物 (VIII) を与える。前述のように (α -I), (α -II) が無水酢酸の作用で酸無水物 (VIII) となり、これを水またはメタノールで分解するとそれぞれ (β -II) および (β -V) が生成するのであるが、これらの反応において α 系から β 系への異性化がいずれの過程で起つたかは明瞭でない。しかし水またはメタノールで分解する緩やかな反応で異性化したと考えるよりも、酸無水物 (VIII) を生成する際に α -kainic acid (α -I) にある不斉炭素が反転を起したと考える方が妥当であろう。従つて酸無水物 (VIII) は β -N-acetylkainic anhydride (β -VIII) であると推定される。以上得られた β -kainic acid の諸誘導体を α -kainic acid のそれらと対比して Table II に表示し、前報および本報でのべた諸反応経過を Fig. 3 に示す。

Table II

Compounds		α -Form		β -Form	
		m.p. or b.p.	$[\alpha]_D^{25}$	m.p. or b.p.	$[\alpha]_D^{25}$
Kainic acid	I	251°(decomp.)	-14.8°(H ₂ O)	244°(decomp.)	+46.5°(H ₂ O)
N-Acetylkainic acid	II	161~162°	-53.4°(H ₂ O)	197°	+54.5°(H ₂ O)
Dimethyl kainate	III	b.p. 145°	+23.0°(EtOH)	b.p. 143~144°	+33.6°(EtOH)

Dimethyl N-acetylkainate IV	b.p. 191~193°	-34.5°(EtOH)	65~67°	+29.7°(EtOH)
Dihydrokainic acid X	272°(decomp.)	-34.0°(H ₂ O)	230°(decomp.)	+25.0°(H ₂ O)
Methyl ketone compound VI	205°(decomp.)	-20.0°(H ₂ O)	>280°(decomp.)	-25.0°(H ₂ O)
Semicarbazone of (VI) VII	235~236° (decomp.)		>300°(decomp.)	-20.0°(H ₂ O)

Fig. 3

実 験 の 部

β-Kainic acid (β-I) のオゾン酸化: i) ホルマリンの生成 β-kainic acid (β-I) 870 mg を水 50 cc に溶かし、これにオゾン化した酸素を 1 分間 300 cc の流速で 3 時間通ずる。反応液を 1 時間ゆるやかに加温したのち内容液が 20 cc となるまで加熱して濃縮、留出液を充分水冷して捕捉する。留出液にジメドン 400 mg をエタノール 10 cc に溶かして加え、沸騰水浴上で約 1 時間加熱すると mp 188° の微細な無色針状晶が析出するので、これをろ取、乾燥。収量 300 mg (25%)。ホルマリンから造った formaldehyde dimedone mp 188° と混融し融点降下せず。

ii) β-Methyl ketone 体 (β-VI) の生成 前記のホルマリンを留去させたあとの褐色の残留液を脱色炭で脱色し、減圧下で蒸発乾固すると粘稠なシロップが得られる。これを水、メタノールの混液から再結晶し mp >280° (decomp) の微細な無色針状晶が析出。収量 400 mg。水に易溶、メタノール、エタノールにやや溶解し、ヨウドホルム反応陽性、ニンヒドリン反応は黄色を呈し、臭素、過マンガン酸カリウム溶液を脱色しない。紫外吸収曲線で単独ケトンの存在が認められる。[α]_D²⁵: -25.0±0.5° (c=1.0, H₂O)。C₉H₁₃O₅N 計算値 C 50.23, H 6.09, N 6.51, 実験値 C 50.05, H 6.27, N 6.51。

(β-VI) の Semicarbazone (β-VII) の生成 (β-VI) 150 mg を水 2 cc に溶かし、これに酢酸カリウム 100 mg、塩酸セミカルバジド 100 mg を水 2 cc に溶かして加え、1 夜放置する。反応液を 1 cc となるまで減圧下で濃縮して放冷すると結晶が析出。収量 100 mg。少量の熱湯から再結晶、mp >300°(decomp) の無色針状晶または無色柱状晶。[α]_D²⁵: -20.0° (c=1.0, H₂O)。C₁₀H₁₆O₅N₄ 計算値 C 44.11, H 5.92, N 20.58, 実験値 C 44.45, 44.43, H 5.51, 5.90, N 20.00, 19.93。

β-N-Acetylkainic acid (β-II) のオゾン酸化: i) ホルマリンの生成 (β-II) 1 g を水 50 cc に溶かし、これにオゾン化した酸素を 1 分間 250 cc の流速で 2.5 時間通じる。反応液を 1 時間水浴上でゆるやかに加温したのち直火で加熱し反応液の 2/3 を留出させ、留出液を充分水冷して捕捉する。留出液にジメドン 500 mg を

メタノール 15 cc に溶かして加え、約 1 時間沸騰水浴上で加熱すると mp 188° の微細な無色針状晶が析出。この結晶を濾取、乾かすと収量 130 mg. ホルマリリンから造った formaldehyde dimedone mp 188° と混融し融点降下せず。

ii) β -N-Acetylmethyl ketone 体 (β -VII) の生成 ホルマリリンを留去した残留液を脱色炭で脱色し、減圧下で蒸発乾固すると白色の無晶形粉末が得られる。種々結晶化を試みたが目的を達し得なかつた。

β -N-Acetylmethyl ketone 体 (β -VII) の加水分解：(β -VI) の生成 (β -VII) を 5% 硫酸 20 cc に溶かし 4.5 時間煮沸する。反応液に 10% 水酸化バリウム溶液を注意して滴加し、硫酸を正確に中和する。生じた硫酸バリウムを濾去、得られる濾液を減圧下で 1 cc まで濃縮、微細な無色針状晶が析出。少量の水・メタノールから再結晶し mp > 280° (decomp) の微細な無色針状晶。収量 500 mg. $[\alpha]_D^{20}$: $-21.8 \pm 0.5^\circ$ ($c=1.0$, H_2O). $C_9H_{13}O_5N$ 計算値 C 50.23, H 6.09, N 6.51, 実験値 C 50.21, H 5.94, N 6.34.

β -Kainic acid (β -I) に無水酢酸の作用：(β -VIII) の生成 (β -I) 400 mg を無水酢酸 2 cc および乾燥ベンゼン 2 cc とともに煮沸すると結晶は溶解。2 時間煮沸したのち不溶物を濾去、濾液を減圧下で 0.5 cc に濃縮すれば結晶析出。無水酢酸から再結晶し mp 186° の無色プリズム晶。収量 300 mg. β -N-acetylkainic anhydride (β -VIII) mp 186° と混融し融点降下せず。 $[\alpha]_D^{20}$: $+38.0 \pm 0.5^\circ$ ($c=1.0$, C_5H_5N). $C_{12}H_{15}O_4N$ 計算値 C 60.75, H 6.37, N 5.90, 実験値 C 60.60, H 6.33, N 5.68.

β -N-Acetylkainic acid (β -II) に無水酢酸の作用：(β -VIII) の生成 (β -II) 500 mg を無水酢酸 1 cc および乾燥ベンゼン 2 cc とともに沸騰水浴上で加熱すると 10 分間で結晶は溶ける。2 時間煮沸したのち減圧下で 0.5 cc に濃縮、mp 186° の無色プリズム晶が析出。この結晶を濾取しベンゼンで洗滌したのち乾かす。収量 350 mg. (β -VIII) mp 186° と混融し融点降下せず。 $[\alpha]_D^{20}$: $+38.5 \pm 0.5^\circ$ ($c=1.0$, C_5H_5N). $C_{12}H_{15}O_4N$ 計算値 C 60.75, H 6.37, N 5.90, 実験値 C 60.98, H 6.24, N 5.85.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Ozonization of β -kainic acid (β -I) yields formaldehyde and β -methyl ketone compound (β -VI) which is an isomer of α -methyl ketone compound (α -VI) obtained by the ozonolysis of α -kainic acid (α -I). It follows, therefore, that (β -I) also possesses an isopropenyl side chain, as in (α -I), and the two are assumed to be steric isomers.

(Received April 8, 1955)

223. 森本 浩：Kainic Acid の異性化ならびに異性体に関する研究 (3)

Dihydrokainic Acid の無水酢酸による異性化： β -Dihydrokainic Acid

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 17 報*)

Hiroshi Morimoto: Studies on the Active Components of *Digenea simplex*

Ag. and Related Compounds. XVII. Isomerization and Isomers of

Kainic Acid. (3). Isomerization of Dihydrokainic Acid by

Acetic Anhydride: β -Dihydrokainic Acid.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報¹⁾で述べたように α -kainic acid (α -I) または α -N-acetylkainic acid (α -II) を無水酢酸で処理すると好収量で β -N-acetylkainic anhydride (β -VIII) が得られる。これを水で処理すると β -N-acetylkainic acid (β -II) が、またメタノールで処理すると β -monomethyl N-acetylkainate (β -V) がいずれの場合も好収量で得られる。ここに得られた (β -II) および (β -V) を水酸化カリウム溶液で加水分解すると、いずれも β -kainic acid (β -I) となる。本品はその諸性質、誘導体ならびにオゾン酸化の結果から α -kainic acid (α -I) の立体異性

* 本研究は、立岡末雄：海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 (Sueo Tatsuoka: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds) の一部である。

1) 第 15 報：森本；本誌 75, 901 (1955).