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).

体であつて、(β-Ⅷ)を生ずる際に(α-I)にある不斉炭素のいずれかが反転し、異性化されたものであろう。しかして(α-I)にある isopropenyl 側鎖の二重結合の存在がこの異性化に必要な条件であるかどうかを明らかにするために、α-dihydrokainic acid (α-X) について α-kainic acid (α-I) の場合と同様な反応を試みた。すなわち(α-I)を還元して得られる α-dihydrokainic acid (α-X), [mp 272°(decomp), $[\alpha]_D^{19}$: -34.0°(H₂O)]²⁾を無水酢酸およびベンゼンとともに煮沸すると mp 183°, $[\alpha]_D^{17}$: +38.7° (ピリジン)³⁾の無色板状晶(β-XIV)³⁾が得られる。本品の分析値は N-acetyldihydrokainic anhydride の組成 C₁₂H₁₇O₄N に一致し、その赤外部には Fig. 1 に示すように 5.52, 5.68 μ に酸無水物 (-CO-O-CO-) 特有の吸収が認められる。これを水で処理すると加水分解を受けて mp 135°, $[\alpha]_D^{19}$: +56.0° (H₂O) の無色針状晶 (または無色板状晶) の β-N-acetyldihydrokainic acid (β-XI) C₁₂H₁₉O₅N·H₂O が好収量で得られる。本品は β-N-acetylkainic acid (β-II) を接触還元して得られる(β-XI)と全く一致した。さらに(β-XI)を 5%硫酸で加水分解したところ mp 230°(decomp), $[\alpha]_D^{19}$: +24.0° (H₂O) の無色板状晶(β-X)が得られた。これはさらに β-kainic acid (β-I) を還元して得た β-dihydrokainic acid (β-X)¹⁾と全く同一の物質である。本品はすでに述べたように、ニヒドリン反応黄色を呈し、もはや臭素、過マンガン酸カリウム溶液を脱色しない。また赤外部には Fig. 2 に示すように 5.90 μ (-COOH), 6.19 μ (-COO⁻) に酸性アミノ酸特有の吸収が認められるが、α-dihydrokainic acid (α-X) とは全く異なる吸収曲線を示す。このように α-dihydrokainic acid (α-X) においても α-kainic acid (α-I) と全く同様な異性化の起ることが明らかとなった。

Fig. 1

β-N-Acetyldihydrokainic
Anhydride (β-XIV)

Fig. 2, i

α-Dihydrokainic Acid (α-X)

Fig. 2, ii

β-Dihydrokainic Acid (β-X)

2) 第 1 報: 上農 他; 本誌 75, 807(1955).

3) 宮崎 他: 本誌 74, 215(1954); 75, 72(1955).

つぎにその 2, 3 の誘導体について述べる。β-dihydrokainic acid (β-X) を水に溶かし、60° で無水酢酸を作用させると β-N-acetyldihydrokainic acid (β-XI) が得られる。また (β-XI) をジアゾメタンでメチル化すると mp 56~66° または bp₃ 178° の無色針状晶の β-dimethyl N-acetyldihydrokainate (β-XII) C₁₄H₂₃O₅N, [α]_D¹⁸: +27.5° (EtOH) が得られる。本品はニンヒドリン反応陰性、Dragendorff 試薬には橙色を呈し、これを水酸化バリウム溶液で加水分解すると (β-XI) にもどる。また酸無水物 (β-XIV) をメタノールで処理すると容易にメタノール分解を受け好収量で mp 188° の無色針状晶, β-monomethyl N-acetyldihydrokainate (β-XIII) C₁₃H₂₁O₅N, [α]_D¹⁹: +41.1° (H₂O) が得られる。本品は β-monomethyl N-acetylkainate (β-V)¹⁾ を接触還元して得られる monoester 体と一致するので (β-V) と (β-XIII) とはいずれも同一カルボキシル基のエステル化されていることがわかる。ただしその位置については後報で述べるつもりである。β-monomethyl N-acetyldihydrokainate (β-XIII) をジアゾメタンでエステル化すると β-dimethyl N-acetyldihydrokainate (β-XII) となり、また水酸化バリウムで加水分解すると N-acetyldihydrokainic acid (β-XI) が得られる。また (β-XIII) を希硫酸で加水分解すると β-dihydrokainic acid (β-X) となる。なお β-dihydrokainic acid (β-X), または β-N-acetyldihydrokainic acid (β-XI) を無水酢酸と乾燥ベンゼンとで処理すると酸無水物 (β-XIV) になることは β-kainic acid (β-I), または β-N-acetylkainic acid (β-II) の場合と同様である。このようにすでに二重結合のない α-dihydrokainic acid (α-X) の場合でも、無水酢酸と処理することによつて (α-X) にある不斉炭素のいずれかで反転が起つて異性化することが判り、二重結合の存在が必要な条件でないことが明らかとなった。

Fig. 3

実験の部

α-Dihydrokainic acid (α-X) に無水酢酸の作用：(β-XIV) の生成 (α-X) 5.6 g に無水酢酸 11.2 cc と乾燥ベンゼン 45 cc とを加え沸騰水浴上で加熱すると約 2 時間で結晶は溶ける。3 時間煮沸したのち溶媒を減圧下で留去し放冷すると板状晶が析出する。これを浮取、乾燥ベンゼンで洗浄後無水酢酸から再結晶し、無色の板状晶。mp 182~183°, 収量 2.5 g. [α]_D¹⁸: +38.7 ± 0.5° (c=1.03, C₅H₅N). C₁₂H₁₇O₄N 計算値 C 60.24, H 7.16, N 5.85, 実験値 C 59.97, H 7.05, N 5.76.

β-N-Acetyldihydrokainic anhydride (β-XIV) の加水分解：(β-XI) の生成 (β-XIV) 1 g を水 50 cc に溶かし 1 時間煮沸したのち、反応液を減圧下で蒸発乾固し、得られる残留物を少量の熱湯から再結晶すると無色針状晶または無色板状晶となる。mp 135°, 収量 1 g. 本品は 1 分子の結晶水を含みデシケター中 P₂O₅ 上で 24 時間乾燥して分析試料とした。[α]_D¹⁹: +56.0 ± 0.5° (c=1.0, H₂O). C₁₂H₁₉O₅N·H₂O 計算値 C 52.35, H 7.69, N 5.09, 実験値 C 52.62, H 7.82, N 4.98.

β-N-Acetylkainic acid (β-II) の接触還元：(β-XI) の生成 (β-II) 750 mg を水 20 cc に溶かし、酸

化白金を触媒とし水素気流中で接触還元すると水素 80 cc (理論量 1 mol として 65 cc) を吸収。反応液を減圧下で 1 cc となるまで濃縮して放冷すると結晶が析出。収量 750 mg. 少量の熱湯から再結晶, 無色針状晶または無色板状晶. mp 135°, 前記 (β -XI) mp 135° と混融, 融点降下しない。

β -N-Acetyldihydrokainic acid (β -XI) の加水分解: (β -X) の生成 (β -XI) 400 mg を 5%硫酸 10 cc に溶かし 5 時間煮沸する。反応液に 10%水酸化バリウム溶液を過剰にならぬように注意して加え, すべての硫酸を完全に硫酸バリウムとして沈澱させる。生じた硫酸バリウムを濾去, 得られる濾液を減圧下で蒸発乾固すると白色結晶性物質が得られる。これを少量の熱湯から再結晶, 無色板状晶. mp 230°(decomp), $[\alpha]_D^{20}$: +24.0 $\pm$ 0.5° (c=1.0, H₂O). 収量 200 mg. β -kainic acid (β -I) から得られた β -dihydrokainic acid (β -X) mp 230°(decomp) と混融, 融点降下しない。

β -Dihydrokainic acid (β -X) の水と無水酢酸によるアセチル化: (β -XI) の生成 (β -X) 600 mg を水 30 cc に溶かし, 約 60° に保ちかきまぜながら無水酢酸 4 cc を徐々に滴下する。滴下したのち約 1 時間かきまぜ反応液を減圧下で濃縮すると粘稠な物質が残留する。これを熱湯 1 cc に溶かして放冷すると結晶が析出。これを熱湯から再結晶, 無色の針状晶となる。mp 135°, 収量 700 mg. 前記 β -N-acetyldihydrokainic acid (β -XI) mp 135° と混融, 融点降下しない。

β -N-Acetyldihydrokainic acid (β -XI) のメチルエステル化: (β -XII) の生成 (β -XI) 1 g をメタノール 20 cc に溶かし, これに過剰のジアゾメタンのエーテル溶液を加えてエステル化する。溶媒を留去, 得られる油を真空蒸留すると無色の油を得。bp₃ 178°, 放置すると無色の針状晶を得。 $[\alpha]_D^{20}$: +27.5 $\pm$ 0.5° (c=1.0, EtOH). C₁₄H₂₃O₅N 計算値 C 58.93, H 8.13, N 4.91, 実験値 C 58.63, H 8.02, N 4.94.

β -Dimethyl N-acetyldihydrokainate (β -XII) の加水分解: (β -XI) の生成 (β -XI) 700 mg を 9%水酸化バリウム溶液 14 cc に溶かし, 2 時間煮沸すると白色物質が析出。水 20 cc を加えて 10%硫酸を過剰にならぬように注意して滴下し, すべてのバリウムを硫酸バリウムとして沈澱させる。生じた硫酸バリウムを濾去, 得られる濾液を減圧下で濃縮し, その残留物を約 1 cc の熱湯に溶かして放冷, 無色の針状晶が析出。mp 135°, 収量 250 mg. (β -XI) mp 135° と混融, 融点降下しない。

β -N-Acetyldihydrokainic anhydride (β -XIV) のメタノール分解: (β -XIII) の生成 (β -XIV) 200 mg を純メタノール 20 cc に溶かし, 水浴上で 1 時間加熱。反応液を減圧下で濃縮, 得られる残留物を少量の熱湯から再結晶, mp 188° の無色針状晶が析出。収量 220 mg. $[\alpha]_D^{20}$: +41.1 $\pm$ 0.5° (c=1.056, H₂O). C₁₃H₂₁O₃N 計算値 C 57.55, H 7.80, N 5.16, OCH₃ 11.44, 実験値 C 57.27, H 7.58, N 5.15, OCH₃ 11.42.

β -Monomethyl N-acetylkainate (β -V) の接触還元: (β -XIII) の生成 (β -V) 1.5 g を水 70 cc に溶かし酸化白金を触媒として水素気流中で接触還元を行うと水素 153 cc を吸収 (理論量 1 mol として 123 cc). 触媒を濾去, 得られる濾液を減圧下で約 3 cc まで濃縮, 放冷, 微細な無色綿状晶が析出。mp 187~188°, 収量 1.5 g. 少量の熱湯から再結晶, 微細な無色綿状晶. mp 188°. 前記 (β -XIII) mp 188° と混融, 融点降下しない。 $[\alpha]_D^{20}$: +45.0 $\pm$ 0.5° (c=1.0, H₂O). C₁₃H₂₁O₃N 計算値 C 57.55, H 7.80, N 5.16, 実験値 C 57.31, H 7.69, N 4.83.

β -Monomethyl N-acetyldihydrokainate (β -XIII) のメチルエステル化: (β -XII) の生成 (β -XIII) 248 mg をメタノール 5 cc に溶かし, これを冷却しながら過剰のジアゾメタンのエーテル溶液を加えると窒素ガスを発生して反応。反応液を減圧下で蒸発すると淡黄色の粘稠な物質が残留。これを無水ベンゼンに溶かし無水硫酸ナトリウムで乾燥, ベンゼンを留去, 得られる残留物を真空蒸留, bp₃ 171° の無色粘稠な油を得。放置すると無色の針状晶. mp 56~66°. $[\alpha]_D^{20}$: +24.3 $\pm$ 0.5° (c=1.026, EtOH). C₁₄H₂₃O₅N 計算値 C 58.93, H 8.13, N 4.91, OCH₃ 21.75, 実験値 C 58.55, H 8.21, N 5.01, OCH₃ 21.33.

β -Monomethyl N-acetyldihydrokainate (β -XIII) の水酸化バリウムによる加水分解: (β -XI) の生成 (β -XIII) 1 g を 10%水酸化バリウム溶液 40 cc に溶かし加熱するとしばらくして白色結晶性物質が析出, 2 時間煮沸したのち反応液に水 20 cc を加え, 10%硫酸を過剰にならぬように注意して滴下し, すべてのバリウムを硫酸バリウムとして沈澱させる。生じた硫酸バリウムを濾去, 得られる濾液を脱色炭で脱色したのち減圧下で蒸発乾固, 白色粉末を得。これを熱湯から再結晶, 無色針状晶が析出。mp 135°, 収量 500 mg. 前記 β -N-acetyldihydrokainic acid (β -XI) mp 135° と混融, 融点降下しない。

β -Monomethyl N-acetyldihydrokainate (β -XIII) の希硫酸による加水分解: (β -X) の生成 (β -XIII) 1 g を 5%硫酸 20 cc に溶かし, 5 時間煮沸する。反応液に水酸化バリウム溶液を過剰にならぬように注意して滴下し, すべての硫酸を硫酸バリウムとして沈澱させる。生じた硫酸バリウムを濾去, 得られる濾液を脱色炭で脱色し, 減圧下で約 0.5 cc となるまで濃縮すると無色の板状晶が析出。mp 230°(decomp), 収量 700 mg. 前記 β -dihydrokainic acid (β -X) mp 230°(decomp) と混融, 融点降下しない。

β -Dihydrokainic acid (β -X) に無水酢酸の作用: (β -XIV) の生成 (β -X) 300 mg を無水酢酸 2 cc と乾燥ベンゼン 2 cc とともに加熱すると結晶は約 20 分で溶ける。3 時間煮沸したのち反応液を減圧下で約 1 cc になるまで濃縮して放冷, 結晶が析出。これを濾取, ベンゼンで洗浄し, 少量の無水酢酸から再結晶, 無色の板状晶. mp 182~183°, 収量 300 mg. 前記 (β -XIV) mp 182~183° と混融, 融点降下しない。 $[\alpha]_D^{20}$: +43.2 $\pm$ 0.5° (c=0.96, C₅H₅N). C₁₂H₁₇O₄N 計算値 C 60.24, H 7.16, N 5.85, 実験値 C 60.59, 60.27, H 7.12, 7.09, N 5.74.

β -N-Acetyldihydrokainic acid (β -XI) に無水酢酸の作用： (β -XIV) の生成 (β -XI) 300 mg を無水酢酸 2 cc と乾燥ベンゼン 2 cc とともに 2 時間加熱し、反応液を減圧下で 1 cc となるまで濃縮して放冷、結晶が析出。これを濾取、ベンゼンで洗浄し乾燥する。mp 182~183°, 収量 200 mg. 前記 (β -XIV) mp 182~183° と混融、融点降下しない。 $[\alpha]_D^{25}$: 39.0° $\pm$ 0.5° ($c=1.0$, C_5H_5N). $C_{12}H_{17}O_4N$ 計算値 C 60.24, H 7.16, N 5.85, 実験値 C 60.10, H 7.41, N 6.01.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Reduction of α -kainic acid (α -I) gives α -dihydrokainic acid (α -X) which, on boiling with acetic anhydride, yields β -N-acetyldihydrokainic anhydride (β -XIV) and this is hydrolysed by water to β -N-acetyldihydrokainic acid (β -XI). Further hydrolysis of (β -XI) with diluted sulfuric acid yields β -dihydrokainic acid (β -X), a stereoisomer of (α -X). Such isomerization of α -dihydrokainic acid (α -X) by treatment with acetic anhydride suggests that the double bond in the kainic acid molecule does not take part in the isomerization.

(Received April 8, 1955)

224. 森本 浩：Kainic Acid の異性化ならびに異性体に関する研究 (4)

β -Kainic Acid ならびにその誘導体の α 系への異性化

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 18 報*)

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

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

Kainic Acid. (4). Isomerization of β -Kainic Acid and its

Derivatives to α -Compounds.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

一般に知られているように、天然のアミノ酸は無水酢酸やアルカリ等でラセミ化する場合がある¹⁾。すでに前報^{2,3,4)}で述べたように、例えば α -kainic acid (α -I) または α -dihydrokainic acid (α -X) を温湯中無水酢酸または水酸化ナトリウムと無水酢酸でアセチル化すると α -N-acetyl 体 (α -II, α -XI) を得るが、これらの α 系化合物を無水酢酸とともに煮沸すると容易に異性化して β 系の酸無水物 (β -VIII, β -XIV) になる。この酸無水物 (β -VIII, β -XIV) から α -kainic acid (α -I) の異性体である β -kainic acid (β -I) およびその誘導体が造られ、これらの β 系化合物は無水酢酸と煮沸しても前述の酸無水物 (β -VIII, β -XIV) になるのみで異性化は認められない。また無水酢酸以外に一般にアミノ酸のラセミ化に用いられている水酸化バリウムはすでに α 系および β 系のエステル体を加水分解した場合に用いられており、このような弱い条件では異性化しないことが判つている^{2,5)}。そこでさらに劇しい条件で異性化を試みることにした。まず α -kainic acid (α -I) を濃厚な水酸化バリウムと封管中 200° に加熱したところ、なんら変化を起さず原料が回収されたが、 α -N-acetylkainic acid (α -II) はこの反応で加水分解を受け、極めて好収量で α -kainic acid (α -I) を与えた。また α -N-acetylkainic acid

* 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) M. Bergmann, L. Zervas: Biochem. Z. 203, 280 (1928); H. Leuchs, H. Filser: Ber. 41, 1726 (1908).

2) 第 15 報：森本；本誌 75, 901 (1955)。

3) 第 16 報：森本；本誌 75, 905 (1955)。

4) 第 17 報：森本；本誌 75, 909 (1955)。

5) 第 1 報：上農他；本誌 75, 807 (1955)；第 2 報：上農地；本誌 75, 811 (1955)。