228. 森本 浩: Kainic Acid の異性化ならびに異性体に関する研究 (8)

 α -Isokainic Acid その 1

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 22 報*)

Hiroshi Morimoto: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. XXII. Isomerization and Isomers of Kainic acid. (8). α -Isokainic Acid. (1).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

第 19 報から第 21 報にわたって述べたように α -kainic acid (α -I) を濃硫酸で処理すると pyrrolidine 環の 3 位の不斉炭素に結合する酢酸基と isopropenyl 基の分岐点にある炭素との間で δ -lactone 環を形成し α -kainic acid lactone (α -XV) になる。また α -kainic acid (α -I) を 20% 臭化水素酸で処理しても α -kainic acid lactone (α -XV) が得られるが、この場合には (α -XV) 以外に mp 256°(decomp), $[\alpha]_D^{20} + 6.0^\circ$ (H₂O) の無色柱状晶 (α -XVIII) が少量得られる。本品は α -kainic acid (α -I) と同様 C₁₀H₁₅O₄N に相当する分析値を与え、その性質が α -kainic acid (α -I) に酷似するので、これに α -isokainic acid という名称を与えた。 β -kainic acid (β -I) を濃硫酸で処理しても α -kainic acid (α -I) の場合と同様に 3 位の不斉炭素に結合する酢酸基が δ -lactone 環を形成して β -kainic acid lactone (β -XV) になる。 β -kainic acid lactone (β -XV) を水溶液中で熱処理するときの場合も“逆カイエン反転”が起り、2 位の不斉炭素で異性化し、 α -kainic acid lactone (α -XV) になる。しかしこのようなラクトン化の場合ラクトン化にあずかる isopropenyl 基あるいは酢酸基の立体配位が原物質と同一の立体配位を保つて lactone 環となつていくかどうかは明らかでない。もし立体配位に変化が起つておれば lactone 環を開裂することによつて新しい立体配位を持つ物質の得られることが期待される。このような点が明らかにできれば α -kainic acid (α -I)、 β -kainic acid (β -I) およびそれらの誘導体の立体構造はより詳細に解明されることになる。そこでまず α -kainic acid lactone (α -XV) を還元的に開裂する目的で (α -XV) を亜鉛末と酢酸による還元および酸化白金触媒の接触還元を試みたが、いずれの場合も原物質 (α -XV) の回収に止つたので、アルカリによる加水分解を行うことにした。まず α -kainic acid lactone (α -XV) を水酸化バリウム溶液と封管中 180° に加熱し、希硫酸でバリウムを正確に中和して得られる酸性溶液から得られるものは原料であつた。この結果からアルカリ分解によつて生成する遊離ヒドロキシジカルボン酸は閉環して元の lactone 環を造りやすい性質を有するものと思ふ。したがつて反応生成物を捕捉するためには分解してできたヒドロキシジカルボン酸の水酸基が酢酸基のいずれかを保護する必要がある。そこで α -kainic acid lactone (α -XV) を 2% メタノール性水酸化カリウムで分解し、反応液につき Theorell 緩衝液 (pH 7) で汎紙電気泳動を行いニヒドリン試薬で呈色させて調べると、Fig. 1 に示すように対照の α -kainic acid (α -I) は陽極側へ、原料の α -kainic acid lactone (α -XV) は陰極側へ泳動しているに対し反応液では陽極側に α -kainic acid (α -I) と同一距離のところに 1 個の黄色の分別帯が認められる。従つてメタノール性水酸化カリウムによる反応で原物質 (α -

Fig. 1

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。

XV) はすでに存在していないことが判る. また lactone 環がメタノール分解され, 酢酸基がエステル化されているとすると, もとの lactone 体と同様一塩基性酸であるので陰極に泳動するはずである. この事実からこの分別帯を示す物質は α -kainic acid (α -I) のような二塩基性酸であり, lactone 環がそのまま開環したヒドロキシジカルボン酸のカリウム塩と考えられる. この 2 個の酸基をエステル化することにした. 反応液を減圧下で完全に蒸発乾固し, 残留物を純メタノールにとかし, 乾燥塩化水素を飽和させてエステル化し, 反応液を試料とし Theorell 緩衝液 (pH 7) を用いて沝紙電気泳動を行つてみると, Fig. 1 に示すように α -kainic acid lactone (α -XV) よりさらに陰極側にニンヒドリン試薬で鮮黄色を呈する 1 個の分別帯が認められる. このことから 2 個の酸基がエステル化されて塩基性物質の生成していることが推定される. そこで反応液を常法により炭酸カリウムで処理したところ遊離のヒドロキシジカルボン酸の diester 体と思われる油が得られた. 精製する目的で真空蒸留すると bp_3 127°, $[\alpha]_D^{20}$: +32.5° (EtOH) (α -XIX) の無色の油が得られた. 本品は水に可溶, メタノール, エタノール, 酢酸エチル, ベンゼン等の有機溶媒に易溶で, ニンヒドリン反応黄色, Dragendorff 試薬で橙色を呈する. 分析値はヒドロキシジカルボン酸の diester 体 $C_{12}H_{21}O_5N$ よりも 1 分子水の少い α -dimethyl kainate, $C_{12}H_{19}O_4N$ によく一致し, 赤外部吸収曲線は Fig. 2 に示すように 6.08μ に二重結合の吸収が見られるので, 真空蒸留中にヒドロキシジカルボン酸の第 3 級水酸基が水となつて脱離し, 二重結合が新生したものと考えられる. しかしその赤外部吸収曲線は Fig. 2 に示すように α -dimethyl kainate (α -III) あるいは β -dimethyl kainate (β -III) とは異つている. このような性質から, この油 (α -XIX) は α -dimethyl kainate (α -III) や β -dimethyl kainate (β -III) の新異性体と思われたので, 水酸化バリウムで加水分解したところ mp 256° (decomp), $[\alpha]_D^{20}$:

Fig. 2

 α -Dimethyl kainate (α -III) β -Dimethyl kainate (β -III) α -Dimethyl isokainate (α -XIX)

+6.8° (H₂O) の無色プリズム晶 (または無色針状晶) が得られた。本品は水、酢酸に可溶、希硫酸、水酸化アルカリ溶液に易溶、メタノール、エタノールに難溶、エーテル、石油エーテル、ベンゼン等に不溶であり、ニンヒドリン反応は黄色を呈す。その分析値は α -kainic acid (α -I)、 β -kainic acid (β -I) と同じ値 C₁₀H₁₅O₄N を与え、赤外部には 5.87 μ (-COOH), 6.18 μ (-COO⁻) に酸性アミノ酸に特有な吸収が認められる。このような諸性質から本品はさきに α -kainic acid (α -I) を 20% 臭化水素酸で処理して α -kainic acid lactone (α -XV) を得た際に副生した α -isokainic acid (α -XVIII)¹⁾ と同一物であろうと推定された。両者を比較したところ混融しても融点降下せず。赤外部吸収曲線も Fig. 3 に示すように完全に一致し、両者は同一物であることが明らかとなった。したがって前述の油 (α -XIX) は α -dimethyl isokainate ということになる。なお α -kainic acid lactone (α -XV) を 2% Na-メチラートで lactone 環を開環しても加水分解されてヒドロキシジカルボン酸の生成していることが汎紙電気泳動の結果から判る。そこでメタノール性水酸化カリウムを用いた場合と同様に処理して α -dimethyl isokainate (α -XIX) が得られたが、この場合ヒドロキシジカルボン酸が生成するのは、原料の α -kainic acid lactone (α -XV) が含水していたか反応中に吸湿したのか明らかでない。しかしこの方法は以後のエステル化の操作に好都合である。以上の結果 lactone 体をメタノール性アルカリまたは Na-メチラートで開環させるとメチルエステル体は得られず、ヒドロキシジカルボン酸の得られることが汎紙電気泳動の結果から判った。これをエステル化してヒドロキシジエステル体とし蒸留したところ脱水を起しこれを加水分解して α -, β -kainic acid の新異性体²⁾が得られた。本品が α -kainic acid (α -I) の立体異性体であるか、また平面異性体であるかについては続報で述べるつもりである。

Fig. 3. α -Isokainic Acid (α -XVIII)

from (α -I)

from (α -XV)

実 験 の 部

α -Kainic acid lactone (α -XV) の還元: (α -XV) の回収 i) 酢酸と亜鉛 (α -XV) 0.2 g を水 5 cc に溶かし、これに氷酢酸 0.8 cc と亜鉛末 0.4 g とを加え、水浴上で 5 時間加温したのち亜鉛末を濾し別ける。亜鉛末を温湯で洗浄し、洗液を濾液と併せ減圧下で蒸発乾固すると白色の結晶性物質が得られる。これを水に溶かし硫化水素を通じると白色の硫化亜鉛が生ずる。これを濾別、濾液を減圧下で乾固して得られる白色結晶性物質を少量の水に溶かし、飽和状態になるまでメタノールを加えて放冷すると mp 276°(decomp) の微細な無色針状晶が析出。 α -kainic acid lactone (α -XV), mp 276°(decomp) と混融しても融点降下せず。また汎紙クロマトグラフィー (PPC) で同じ R_f 値を与える。

1) 第 19 報: 森本; 本誌 75, 916(1955).

ii) 接触還元 あらかじめ酸化白金を水 5 cc と水素気流中で還元したものに (α -XV) 210 mg を水 15 cc に溶かして加え、接触還元を試みたが全く水素を吸収しない。触媒を濾去し、母液を減圧下で約 1 cc まで濃縮放冷、mp 276°(decomp) の微細な無色針状晶 (α -XV) が析出する。 α -kainic acid lactone (α -XV) mp 276°(decomp) と混融しても融点降下せず。

α -Kainic acid lactone (α -XV) と水酸化バリウムとの加熱: (α -XV) の回収 (α -XV) 400 mg を水 10 cc に溶かし、これに水酸化バリウム 1.2 g を加え封管中 170~180° に 8 時間加熱する。生じた微量の沈澱を濾去し、母液に 10% 硫酸を過剰にならぬように注意して加え、すべてのバリウムを硫酸バリウムとして沈澱させる。生じた沈澱を濾去し、母液を減圧下で約 1 cc となるまで濃縮放冷すると結晶が析出。収量 100 mg。これを少量の熱湯に溶かし、多量のアセトンを加えて放冷すると mp 276°(decomp) の無色毛状晶が析出する。 α -kainic acid lactone (α -XV) mp 276°(decomp) と混融、融点降下せず。PPC も同じ Rf 値を与える。 $[\alpha]_D^{25}$: -12.0 $\pm$ 0.5° (c=1.0, H₂O)。

α -Kainic acid lactone (α -XV) から α -dimethyl isokainate (α -XIX) の生成 i) メタノール性水酸化カリウムによる反応 (α -XV) 1 g を 2% メタノール性水酸化カリウム 40 cc に溶かし 2 時間煮沸したのち溶媒を減圧でできるかぎり留去。残留物をメタノール 20 cc に溶かし、氷冷しつつ乾燥塩化水素を飽和するまで通じて一夜放置する。反応液を減圧下 40° 以下で留去し多量の塩化カリウムとともに得られる残留物を水 20 cc に溶かし、これに炭酸カリウムを飽和させる。析出した塩化カリウムを濾去し、母液を酢酸エチル 20 cc で 10 回抽出。酢酸エチルを併せて無水硫酸ナトリウムで乾燥、酢酸エチルを減圧留去すると油が得られる。これを真空蒸留すると bp₄ 137~141° の無色の油が得られる。収量 600 mg。 $[\alpha]_D^{20}$: +32.5 $\pm$ 0.5° (c=1.01, EtOH)。C₁₂H₁₉O₄N 計算値 C 59.73, H 7.94, N 5.81, 実験値 C 60.32, 60.38, H 8.34, 8.35, N 5.15。

ii) Na-メチラートによる反応 (α -XV) 1 g を 2% Na-メチラート 50 cc に溶かし 2 時間煮沸したのち、氷冷しつつ乾燥塩化水素を導入すると塩化ナトリウムが析出。塩化水素を飽和させたのち、1 夜放置。反応液を減圧下 40° 以下で濃縮、多量の塩化ナトリウムとともに得られる残留物を水 20 cc に溶かし、炭酸ナトリウムを飽和させて析出した塩化ナトリウムを濾去し、母液を酢酸エチル 20 cc で 10 回抽出すると抽出液はニンヒドリン試薬によつて最早黄色を呈しなくなる。酢酸エチルを合併し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去すると油が得られる。これを真空蒸留すると bp₃ 127° の無色の油が得られる。収量 600 mg。C₁₂H₁₉O₄N 計算値 C 59.73, H 7.94, N 5.81, 実験値 C 59.64, 59.49, H 8.59, 8.49, N 6.20, 5.96。

α -Dimethyl isokainate (α -XIX) の加水分解: α -Isokainic acid (α -XVIII) の生成 (α -XIX) 2.7 g を 12% 水酸化バリウム溶液 140 cc にとかし 2 時間煮沸する。反応液に希硫酸を注意して滴加しバリウムを正確に中和する。生じた硫酸バリウムを濾去し、母液を減圧下で濃縮すると粘稠な飴状物質が得られる。これを少量の熱湯から 2 回再結晶、mp 256°(decomp) の無色プリズム晶または無色針状晶。本品は水、酢酸に可溶、希硫酸、水酸化アルカリに易溶、メタノール、エタノールに難溶、エーテル、石油エーテル、ベンゼン等に不溶、ニンヒドリン反応は黄色を呈する。また水に難溶性のバリウム塩を形成する。 $[\alpha]_D^{25}$: +6.8 $\pm$ 0.5° (c=1.19, H₂O)。C₁₀H₁₅O₄N 計算値 C 56.32, H 7.09, N 6.57, 実験値 C 56.25, 56.34, H 7.10, 7.23, N 6.89, 6.81。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Hydrolysis of the lactone ring in α -kainic acid lactone (α -XV) with 2% methanolic potassium hydroxide or 2% sodium methoxide results in the formation of hydroxydicarboxylic acid. The hydroxy diester obtained by its esterification liberates the hydroxyl group as water by vacuum distillation to form dimethyl α -isokainate (α -XIX), whose hydrolysis gives α -isokainic acid (α -XVIII). This compound is identical with the substance obtained as a by-product by the lactonization of α -kainic acid (α -I) with mineral acids, together with its chief reaction product, α -kainic acid lactone (α -XV).

(Received April 8, 1955)