229. 森本 浩：Kainic Acid の異性化ならびに異性体に関する研究 (9)

 α -Isokainic Acid その 2

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 23 報*)

Hiroshi Morimoto: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. XXIII. Isomerization and Isomers of Kainic Acid. (9). α -Isokainic Acid. (2).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報で述べたように α -kainic acid lactone (α -XV) の lactone 環をメタノール性水酸化カリウムまたは Na-メチレートで開環するとヒドロキシジカルボン酸と考えられる物質が得られる。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すると側鎖の isopropyl 基の分岐点にある炭素に結合する第 3 級水酸基が水となつて脱離し、二重結合が新生して α -dimethyl isokainate (α -XIX) が得られる。この diester 体 (α -XIX) を加水分解すると α - 及び β -kainic acid の異性体と思われる α -isokainic acid (α -XVIII) が得られる。本品はその諸性質を検討した結果すでに第 19 報で述べた α -kainic acid (α -I) を 20% 臭化水素酸で処理した際主反応生成物である α -kainic acid lactone (α -XV) に副生して得られた α -isokainic acid (α -XVIII) と同一物であることが明らかとなつた。そこで α - および β -kainic acid の新異性体と考えられる α -isokainic acid (α -XVIII) の構造を明らかにする目的で本実験を行つた。

まず α -isokainic acid (α -XVIII) の二重結合の位置を決定するため水溶液でオゾン酸化を行い、反応後揮発性留分についてニトロブルシッドナトリウム反応を行つたところ陽性を示し、ケトンまたはアルデヒドの反在が予想された。そこで留液に 2,4-dinitrophenylhydrazine を作用させたところ mp 125° の橙色針状晶の phenyl hydrazone が得られた。本品はその融点から acetone 2,4-dinitrophenylhydrazone と推定されたので、アセトンから造つた acetone 2,4-dinitrophenylhydrazone mp 125° と混融したところ融点降下は認められず、従つてオゾン酸化によつてアセトンの得られることが明らかとなり、 α -isokainic acid (α -XVIII) は側鎖に isopropylidene 基を持つことがわかつた。isopropylidene 基を持つ α -isokainic acid (α -XVIII) が isopropenyl 基を持つ α -kainic acid (α -I) を臭化水素酸で処理した際に得られる事実から α -isokainic acid (α -XVIII) の生成機構および構造をつぎのように推定した。即ち一般に非対称オレフィンにハロゲン化水素または硫酸が付加する際に経験則のあることが見出され “Markownikoff の法則” として知られている。それによると正常付加では水素が、すでに水素をより多く持っている方の炭素と結合する。従つて α -kainic acid (α -I) に臭化水素酸を作用させると一旦中間に水臭化物 (i) が生成すると考えられ、これを酸化銀で処理して臭素が臭化銀として脱離する際に分岐点の炭素が正荷電 (ii) し、この炭素に側鎖の酢酸アニオンが付加して α -kainic acid lactone (α -XV) となり、一方 pyrrolidine 環 4 位の炭素に結合する水素がプロトンとなつて脱離すると二重

* 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。

結合が新生して α -isokainic acid (α -XVIII) が生成する。しかしこの反応で水臭化物 (i) は捕捉されていないので果して臭素が付加したかどうかは不明であり、 α -kainic acid (α -I) の isopropenyl 基の 2 個の水素原子と結合している末端の炭素にプロトンが付加して (ii) が生成し、これから α -kainic acid lactone (α -XV), α -isokainic acid (α -XVIII) になると説明することもできる。このように考えると (α -XV) および (α -XVIII) の生成が合理的に説明できるし、また α -isokainic acid (α -XVIII) の構造についてもカルボキシル基および酢酸基の立体配位は α -kainic acid (α -I) と同じ配位を保ち、ただ二重結合が isopropylidene 基に移った構造 (α -XVIII) として一応の推定が可能であり、またこの推定構造は後報で述べる化学的事実からも支持される。したがって α -isokainic acid (α -XVIII) は α - および β -kainic acid 等の一平面異性体である。このような isopropylidene 基を側鎖に持つ α -isokainic acid (α -XVIII) を還元すると側鎖は isopropyl 基となり、側鎖の結合する pyrrolidine 環 4 位の炭素は新たに不斉中心となるので理論上は 2 種の dihydro 体が得られるはずである。そのうちの 1 つは α -dihydrokainic acid (α -X) であり、他の 1 つは (α -X) と isopropyl 基の立体配位を異にする立体異性体である。実際に α -isokainic acid (α -XVIII) を水溶液で酸化白金を触媒として接触還元すると 1 mol の水素を吸収し極めて好収量で mp 249°(decomp), $[\alpha]_D^{25}$: -26.5° (H₂O) の無色プリズム晶 (α -XX) が得られた。本品の分析値は dihydro 体に相当する値 C₁₀H₁₇O₄N を与え、ニン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 α -dihydrokainic acid (α -X) mp 272°(decomp), β -dihydrokainic acid (β -X) mp 230°(decomp) 等と混融すると融点降下し、赤外部吸収曲線は Fig. 1 に示すように相違している。従つて本品は α -dihydrokainic acid (α -X) と isopropyl 基の立体配位を異にし、後報で詳述するようにカルボキシル基と酢酸基の立体配位は α -dihydrokainic acid (α -X) と同じ配位を保

つている 1 立体異性体である。なお反応母液について精査したが α -dihydrokainic acid (α -X) を捕捉することができなかった。以上の結果から α -isokainic acid (α -XVIII) は 2-carboxy-3-carboxymethyl-4-isopropylidenepyrrolidine で示される α - および β -kainic acid の新平面異性体であることが明らかとなり、前報 (第 22 報) および本報で述べた諸反応経過を構造式で示すと Fig. 2 のようになる。

Fig. 2

実 験 の 部

α -Isokainic acid (α -XVIII) のオゾン酸化：アセトンの生成 (α -XVIII) 800 mg を水 50 cc に溶かし氷冷下にオゾン化した酸素を 1 分間 250 cc の流速で 2 時間通ず。反応液を直火で加熱し内容液の約半量を留出させ留液を充分氷冷して捕捉。本液はニトロプルシッドナトリウム反応陽性。一方 2,4-dinitrophenylhydrazine 300 mg をエタノール 10 cc に懸濁させ、濃硫酸を加えて鮮黄色澄明液を造り、さきに得た留液に加えるとただちに鮮黄色微細な mp 117~120° の針状晶が析出。収量 300 mg (34%)。エタノールから再結晶, mp 125° の橙色針状晶。acetone から造った acetone 2,4-dinitrophenylhydrazone mp 125° と混融して融点降下せず。

α -Isokainic acid (α -XVIII) の接触還元： α -Dihydroisokainic acid (α -XX) の生成 酸化白金約 20 mg をあらかじめ水素気流中で接触還元し、これに (α -XVIII) 290 mg を水 30 cc に溶かして加え、接触還元を行うと 3 時間で水素 42 cc (理論量 1 mol として 30 cc) を吸収し止る。触媒を濾し去つて得られる汚液を減圧下で 1 cc まで濃縮放冷、無色のプリズム晶が析出、少量の熱湯から再結晶, mp 249° (decomp) の無色プリズム晶となる。収量 270 mg。本品はニンヒドリン反応黄色、臭素、過マンガン酸カリウム溶液を脱色せず。 $[\alpha]_D^{25}$: $-26.5 \pm 0.5^\circ$ ($c=1.0$, H_2O)。C₁₀H₁₇O₄N 計算値 C 55.80, H 7.96, N 6.51, 実験値 C 55.59, H 8.06, N 6.35。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Ozonolysis of α -isokainic acid (α -XVIII) produces acetone from which (α -XVIII) is found to possess an isopropylidene group. The fact that the treatment of α -kainic acid (α -I), possessing an isopropenyl side chain, yields α -kainic acid lactone (α -XV) and α -isokainic acid (α -XVIII) with an isopropylidene side chain suggests that the steric configuration of the carboxyl and the acetic acid groups in (α -XVIII) is the same as those in (α -I) but that the position of the double bond alone differs in the two compounds, forming structural isomers. Catalytic reduction of (α -XVIII) gives α -dihydrokainic acid (α -X) and a dihydro compound with an isopropyl side chain of different steric configuration in good yields.

(Received April 8, 1955)