U.D.C. 547.743.1 : 542.943.6

71. 中守律夫：Kainic Acid およびその異性体のオゾン酸化成績体に関する研究 (iii)

N-Acetyl Methyl Ketone 体

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 33 報*)

Ritsuo Nakamori: Studies on the Active Components of *Digenea simplex*

Ag. and Related Compounds. XXXIII. Studies on the Ozone

Oxidation Products of Kainic Acid and Its Isomers. (iii).

N-Acetyl Methyl Keton Compounds.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

Ozonolysis of N-acetyl- α -kainic acid (α -II) afforded N-acetyl- α -methyl ketone compound (α -IV) which was also derived from α -methyl ketone compound (α -III) by acetylation. On the other hand, ozonolysis of N-acetyl- α -allokainic acid (α -allo-III) gave N-acetyl- α -allomethyl ketone compound (α -allo-IV) which was also derived from α -allomethyl ketone compound (α -allo-III) by acetylation. Heating of (α -IV) with mineral acids or water resulted in concurrent isomerization and hydrolysis to form (α -allo-III), which was also obtained on the hydrolysis of (α -allo-IV). (α -IV) underwent isomerization to (α -allo-IV) when heated with glacial acetic acid.

(Received November 17, 1955)

著者等は前報で kainic acid (I) の 4 個の偏異性体からそれぞれに相当する methyl ketone 体 (III) を造り、それ等の相互関係を明らかにすることが出来たが、その際述べたように α -methyl ketone 体 (α -III) および β -methyl ketone 体 (β -III) はいずれも極めて不安定な化合物で容易に異性化を起すので果してこの両者が単一であるかどうかという疑問が生じて来る、従つてこの二者に相当する立体配位を有しかつより安定な化合物に誘導し、これらについて前報でのべたような相互関係が成立するかどうかを確かめたならばより効果的であると思われる。しかし (α -III), (β -III) はいずれも熱、酸、アルカリに対して不安定であるのでこれらから諸種の誘導体を造る際にその種類が極めて限定されるわけで種々の実験を試みた結果 N-acetyl 体について所期の目的を達した。先に上農等¹⁾は N-acetyl- α -kainic acid (α -II) のオゾン酸化によつて mp 185°, $[\alpha]_D^{20}$: -6° (H₂O) の N-acetyl methyl ketone 体 C₁₁H₁₅O₅N を得たと報告したが、この際もオゾン酸化したのち加熱処理を施しているので異性化が予測される。そこで著者は N-acetyl- α -kainic acid (α -II) をオゾン酸化し、(α -I) から α -methyl ketone 体 (α -III) を得たと同じ条件で処理したところ mp 185°, $[\alpha]_D^{20}$: -4° (H₂O) の無色針状晶 C₁₁H₁₅O₅N (α -IV) (Fig. 1 の ii) が得られた。本品は予期に反し先に得られた化合物 [C₁₁H₁₅O₅N, mp 185°, $[\alpha]_D^{20}$: -6° (H₂O), (Fig. 1 の i)] と酷似しているので混融したところ融点降下を認めず、また赤外吸収スペクトルも Fig. 1 に示すように一致する化合物であつた。

このように N-acetyl- α -kainic acid (α -II) をオゾン酸化したのち短時間の場合には加熱の有無にかかわらず同一物質が得られることから N-acetyl 体 (IV) は (III) に比べて熱およびその他の条件に対して安定な化合物であることが判つた。

一方 N-acetyl- α -allokainic acid (α -allo-II) を同様にオゾン酸化したところ mp 135°, $[\alpha]_D^{20}$: -27° (H₂O) の無色針状晶 (α -allo-IV) が得られた。本品は水に極めて易溶、メタノール、エタノールにも易溶、ブタノール、酢酸エチル、ベンゼン、エーテル、石油エーテル等に不溶で、ニヒドリソ反応は陰性で、その元素分析値、Rf 値は (α -IV) に一致し赤外部に Fig. 1 (iii) に示すように 6.32 μ (=N-COR) に特有な吸収がみとめられることより所期の N-acetyl- α -allomethyl ketone 体 (α -allo-IV) であることがわかる。

* 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) 上農他：第 4 報 本誌 75, 821(1955)。

Fig. 1. (i)
N-Acetyl- α -methyl ketone
compd. (α -IV)

Fig. 1. (ii)
N-Acetyl- α -methyl ketone
compd. (α -IV)

Fig. 1. (iii)
N-Acetyl- α -allomethyl ketone
compd. (α -allo-IV)

ここに新たに得られた (α -allo-IV) は先に得た (α -IV) と同一の組成を有するが、融点、旋光度を異にし赤外吸収スペクトルも Fig. 1 に示すように全く異なることから互に立体異性体の関係にあり、かつ (α -IV) が比較的熱に安定なことから両者はそれぞれ (α -I), (α -allo-I) の配位を保つ単一な化合物と考えられる。従つて前報で得た (α -III) および (α -allo-III) が単一であるか否かをしらべる目的で次の実験を行つた。(α -III) の水溶液に約 50° で無水酢酸を作用させると定量的に (α -IV) が得られる。同様にして (α -allo-III) をアセチル化すると (α -allo-IV) が高収率で得られた。このことから (α -III), (α -allo-III) がそれぞれ (α -IV), (α -allo-IV) と同じ配位を有する純品であることが判つた。

ここに得られた (α -IV) および (α -allo-IV) を加水分解してそれぞれ (α -III) および (α -allo-III) を得る目的で希鉱酸あるいは水と長時間加熱したところ (α -allo-IV) からは (α -allo-III) が得られたが、(α -IV) からは目的の (α -III) は得られず (α -allo-III) が得られた。このことは (α -IV) が加水分解されて一旦 (α -III) になり更にこの化合物が前報で述べたように直に異性化を起して (α -allo-III) になつたものとして説明出来る。

つぎに前報で述べた α -methyl ketone 体 (α -III) から α -allomethyl ketone 体 (α -allo-III) への異性化と同様に N-acetyl- α -methyl ketone 体 (α -IV) が果して N-acetyl- α -allomethyl ketone 体 (α -allo-IV) に異性化するかどうか明らかにするために (α -III) が (α -allo-III) に異性化した条件にならない諸種の実験を行つた。

まず水溶液あるいは希鉱酸溶液中での加熱では上述のように異性化は起るが加水分解を伴うので目的の (α -allo-IV) は得られない。さらにアルカリの作用を試みたがこの場合も冷時アルカリの希薄溶液では全然変化が認められなかつた。そこで加水分解を伴わない異性化の条件を種々検討した結果氷酢酸溶液中で長時間加熱したところ所期の目的が達せられた。即ち (α -IV) を氷酢酸にとかし 15 時間煮沸したところ高収率で (α -allo-IV) に異性化することが判つた。

一方 N-acetyl- β -methyl ketone 体 (β -IV) および N-acetyl- β -allomethyl ketone 体 (β -allo-IV) を

造り、同様にその相互関係を検べる目的で実験を行つたがこの両者はいずれも結晶し難く、目的は達せられなかつたのでさらに機会を得て検討するつもりである。

以上の結果 α -methyl ketone 体 (α -III) および α -allomethyl ketone 体 (α -allo-III) にそれぞれ相当する N-acetyl- α -methyl ketone 体 (α -IV) および N-acetyl- α -allomethyl ketone 体 (α -allo-IV) が得られ、しかも (α -IV) は (α -III) に比べて熱等に対し比較的安定なため立体構造上純粋な化合物であると思われる。かつ (α -III) が (α -allo-III) に異性化するように (α -IV) も (α -allo-IV) に異性化することが明らかとなり α -kainic acid (α -I) に相当する methyl ketone 体 (α -III) が α -allokainic acid (α -allo-I) に相当する methyl ketone 体 (α -allo-III) に異性化する事実が確認されたわけである。以上本報で述べた実験経過を Fig. 2 に示す。

実験の部

N-Acetyl- α -kainic acid (α -II) のオゾン酸化：N-acetyl- α -methyl ketone 体 (α -IV) の生成 (α -II)
 2 g を水 100 cc に溶かし、氷冷しながら過剰のオゾン化した酸素を導入したのち、反応液を減圧下で浴温 40° 以下で約 1 cc となるまで濃縮放冷、結晶析出。これを希メタノールから出来るだけ加熱をさけるように注意して速やかに再結晶、mp 185° の無色プリズム晶。収量 1 g。本品は上農等が N-acetyl- α -kainic acid のオゾン酸化で得た N-acetyl methyl ketone 体 [mp 185°, $[\alpha]_D^{25}$: -6° (H₂O)] と混融、融点降下せず。またその赤外線吸収スペクトルも全く一致。[$\alpha]_D^{25}$: -4.0 ± 0.5° (c=1.0, H₂O)。C₁₁H₁₅O₆N 計算値 C 51.36, H 5.88, N 5.45, 実験値 C 51.44, H 6.03, N 5.81。

N-Acetyl- α -allokainic acid (α -allo-II) のオゾン酸化：N-acetyl- α -allomethyl ketone 体 (α -allo-IV) の生成 (α -allo-II)
 700 mg を水 30 cc に溶かし、氷冷しながら過剰のオゾン化した酸素を導入したのち、反応液を減圧下で浴温 40° 以下で水を留去、飴状物を得。酢酸エチルを加えて冷処に放置すると結晶化、これをブタノールから速やかに再結晶、mp 135° の無色針状晶。収量 300 mg。本品は水に極めて易溶、メタノール、エタノールに易溶、ブタノール、酢酸エチルに難溶、アセトン、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陰性で、その赤外部には (=N-COR) の吸収が認められる。[$\alpha]_D^{25}$: -27.0 ± 0.5° (c=1.0, H₂O)。C₁₁H₁₅O₆N 計算値 C 51.36, H 5.88, N 5.45, 実験値 C 51.36, H 6.18, N 5.72。

α -Methyl ketone 体 (α -III) のアセチル化：N-acetyl- α -methyl ketone 体 (α -IV) の生成 (α -III)
 1 g を水 40 cc に溶かし、45~50° でかきまぜながら無水酢酸 3 cc を徐々に滴下。約 2 時間かきまぜたのち、反応液を減圧下で出来るだけ低温で濃縮、結晶析出。これを希メタノールから速やかに再結晶、mp 185° の無色プリズム晶となる。収量 1 g。本品は上記 N-acetyl- α -methyl ketone 体 (α -IV) mp 185° と混融、融点降下せず。またその赤外線吸収スペクトルも全く一致。[$\alpha]_D^{25}$: -4.0 ± 0.5° (c=1.0, H₂O)。C₁₁H₁₅O₆N 計算値 C 51.36, H 5.88, N 5.45, 実験値 C 51.35, H 5.85, N 5.33。

α -Allomethyl ketone 体 (α -allo-III) のアセチル化：(α -allo-IV) の生成 (α -allo-III)
 1 g を水 40 cc に溶かし、45~50° でかきまぜながら無水酢酸 3 cc を徐々に滴下。引続き 2 時間かきまぜたのち反応液を減圧下で濃縮飴状物を得。これに酢酸エチルを加えて冷処に放置、結晶化。これをブタノールから再結晶、mp 135° の無色針状晶。収量 1.1 g。本品は N-acetyl- α -allokainic acid のオゾン酸化によつて得られる N-acetyl-

α -allomethyl ketone 体 (α -allo-IV) mp 135° と混融, 融点降下せず。またその赤外線吸収スペクトルも全く一致する。 $[\alpha]_D^{20}$: $-27.0 \pm 0.5^\circ$ ($c=1.0$, H_2O)。 $C_{11}H_{15}O_6N$ 計算値 C 51.36, H 5.88, N 5.45, 実験値 C 51.10, H 6.15, N 5.23。

N-Acetyl- α -allomethyl ketone (α -allo-IV) の加水分解: (α -allo-III) の生成 i) 希硫酸による加水分解 (α -allo-IV) 500 mg を 5%硫酸 10 cc とともに 2 時間煮沸したのち, 10%水酸化バリウム溶液を滴下して正確に硫酸を中和する。析出した硫酸バリウムを濾去, 得られる濾液を減圧下で約 1 cc まで濃縮, 放冷, 結晶析出。これを熱湯から再結晶, mp 205°(decomp) の無色柱状晶。収量 350 mg。本品は α -allomethyl ketone 体 mp 205°(decomp) と混融して融点降下せず。またその赤外線吸収スペクトルも全く一致。 $[\alpha]_D^{20}$: $-18.0 \pm 0.5^\circ$ ($c=1.0$, H_2O)。 $C_9H_{13}O_5N$ 計算値 C 50.23, H 6.09, N 6.51, 実験値 C 50.57, H 6.44, N 6.31。

ii) 水溶液の加熱による加水分解 (α -allo-IV) 500 mg を水 5 cc とともに直火で 15 時間加熱後, 脱色炭で処理, 減圧下で濃縮すると結晶が析出。これを熱湯から再結晶, mp 205°(decomp) の無色柱状晶となる。収量 320 mg。本品は上記 α -allomethyl ketone 体 (α -allo-III) mp 205°(decomp) と混融して融点降下せず。赤外線吸収スペクトルも全く一致。 $[\alpha]_D^{20}$: $-17.5 \pm 0.5^\circ$ ($c=1.0$, H_2O)。 $C_9H_{13}O_5N$ 計算値 C 50.23, H 6.09, N 6.51, 実験値 C 50.34, H 6.07, N 6.25。

N-Acetyl- α -methyl ketone 体 (α -IV) の加水分解を伴う異性化: (α -allo-III) の生成 i) 希硫酸との加熱 (α -IV) 500 mg を 5%硫酸 10 cc とともに 2 時間煮沸したのち, 脱色炭で処理, 得られる硫酸溶液に 10%水酸化バリウム溶液を滴下して硫酸を正確に中和, 析出した硫酸バリウムを濾去, 得られる濾液を減圧下で濃縮, 放冷すると結晶が析出。これを熱湯から再結晶, mp 205°(decomp) の無色柱状晶。収量 350 mg。本品は上記 α -allomethyl ketone 体 mp 205°(decomp) と混融して融点降下せず。また赤外線吸収スペクトルも全く一致。 $[\alpha]_D^{20}$: $-17.5 \pm 0.5^\circ$ ($c=1.0$, H_2O)。 $C_9H_{13}O_5N$ 計算値 C 50.23, H 6.09, N 6.51, 実験値 C 50.53, H 6.16, N 6.83。

ii) 水溶液の加熱 (α -IV) 500 mg を水 5 cc とともに直火で 15 時間加熱したのち, 脱色炭で処理して得られる水溶液を減圧下で濃縮すると結晶が析出。これを熱湯から再結晶, mp 205°(decomp) の無色柱状晶。収量 300 mg。本品は上記 α -allomethyl ketone 体 mp 205°(decomp) と混融して融点降下せず, また赤外線吸収スペクトルも全く一致する。 $[\alpha]_D^{20}$: $-18.5 \pm 0.5^\circ$ ($c=1.0$, H_2O)。 $C_9H_{13}O_5N$ 計算値 C 50.23, H 6.09, N 6.51, 実験値 C 50.32, H 6.10, N 6.42。

N-Acetyl- α -methyl ketone 体 (α -IV) の異性化: N-acetyl- α -allomethyl ketone 体 (α -allo-IV) の生成 (α -IV) 500 mg を氷酢酸 5 cc とともに 15 時間直火で煮沸したのち, 減圧下で酢酸を留去して得られる淡黄褐色の飴状物を少量の水に溶かし, 脱色炭で処理し, 再び減圧下で水を留去して得られる飴状物に酢酸エチルを加えて冷処に放置, 結晶化。これをブタノールから再結晶, mp 135° の無色針状晶。収量 400 mg。本品は N-acetyl- α -allomethyl ketone 体 mp 135° と混融して融点降下せず。また赤外線吸収スペクトルも全く一致。 $[\alpha]_D^{20}$: $-26.5 \pm 0.5^\circ$ ($c=1.0$, H_2O)。 $C_{11}H_{15}O_6N$ 計算値 C 51.36, H 5.88, N 5.45, 実験値 C 51.04, H 5.98, N 5.31。

武田薬品工業株式会社研究所