U. D. C. 547.747 : 582.275.54

133. 本庄美喜男 : α -Allokainic Acid の合成 その 2-ii

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 45 報*)

Mikio Honjo : Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. XLV. Synthesis of α -Allokainic Acid. (2-ii).

(Research Laboratories, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

Heating of diethyl 1,2-diethoxycarbonyl-4-(1-methyl-2-ethoxyethyl)-3-pyrrolidine-malonate (I) with hydrobromic acid results in the transfer of the 1-methyl-2-ethoxyethyl group to an isopropenyl group and treatment of its reaction product gives methyl 2-methoxycarbonyl-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetate (II) and its 1-ethoxycarbonyl compound (IV). The presence of an isopropenyl group was confirmed by ozonolysis of (II) or catalytic reduction of (IV). Hydrolysis of (IV) afforded DL- α -allokainic acid (VI), which was optically resolved and the L-ephedrine salt (VII) of L- α -allokainic acid agreed with the salt derived from natural L- α -allokainic acid, one of the active components of *Digenea simplex* Ag. Heating of (I) with hydrobromic acid under more drastic conditions and similar treatment as before gave DL- α -isokainic acid (IX), which was optically resolved to a compound (XII) that agreed with L- α -isokainic acid derived from natural L- α -kainic acid. The foregoing facts have shown that the heating of (I) with hydrobromic acid partly changes the isopropenyl group to isopropylidene group and that the formation ratio of the two differs with reaction conditions.

(Received February 14, 1957)

第 44 報¹⁾で methyl 1-acetyl-4-(1-methyl-2-ethoxyethyl)-2-pyrrolidinecarboxylate を臭化水素酸と長時間熱すると、アシル基およびエステル加水分解と同時に 1-methyl-2-ethoxyethyl 基が一挙に isopropenyl 基に変化して 4-isopropenylproline になる事を見出した。そこでさきに著者ら²⁾が合成した diethyl 1,2-diethoxycarbonyl-4-(1-methyl-2-ethoxyethyl)-3-pyrrolidinemalonate (I) について本反応を試みた。ここに報告する。

(I) を第 44 報¹⁾に準じ臭化水素酸とともに 28 時間熱し、その蒸発残留物にメタノール中で臭化水素を飽和させ、反応成績体を炭酸銀で処理して脱臭化水素反応を行わせたのち蒸留すると、少量ではあるが bp₃ 115~118° の無色液体が得られた。本品は臭素を脱色し、オゾン分解により formaldehyde を生ずるばかりでなく、その赤外線スペクトルは 6.10 μ に 2 重結合に相当する吸収を示すとともに、dimethyl L- α -kainate³⁾ あるいは新たに作った dimethyl L- α -allokainate のそれらに酷似しているので、少なくとも平面構造は methyl 2-methoxycarbonyl-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetate (II) であろうと推定した。また (I) を臭化水素酸とともに 20 時間熱し、反応成績体にメタノール中塩化水素を作用させ、ついで ethyl chloroformate でイミノ基を ethoxycarbonyl 化して保護したのち蒸留すると、bp_{0.4} 146~149° の留分と bp_{0.4} 162~165° の強粘性の留分とにわかれた。後者が 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-4-hydroxy-4-isopropyl-3-pyrrolidineacetic acid γ -lactone (III) であることは後報⁴⁾で詳述するが前者およびこれを接触還元して得た (V) の赤外線スペクトルはそれぞれ dimethyl N-ethoxycarbonyl-L- α -kainate (L- α -kainic acid から新たに作った)、dimethyl N-ethoxycarbonyl-L- α -dihydrokainate⁵⁾ に酷似するので methyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetate (IV) であろうと考え、(IV) を水酸化カリウムで加水分解すると沱紙電気泳動法で二塩基性アミノ酸の挙動を示す mp 236~239°(decomp) の無色長柱状結晶 (VI) が得られた。本物質を第 41 報⁶⁾で dimethylamino

* 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) の一部であり、その要旨は日本学士院 1 月例会 (1957 年 1 月 12 日) で発表。Proc. Japan Acad. 33, 47(1957).

1) 本庄：本誌 77, 593(1957). 2) 宮本他：本誌 77, 586(1957). 3) 森本：本誌 75, 929(1955).

4) 本庄：未発表. 5) 上農他：本誌 75, 813(1955). 6) 宮本他：本誌 77, 580(1957).

Fig. 1.
Infrared Absorption
Spectra of L- α -Allokainic
Acid l-Ephedrine
Salt (VII)
(Nujol Mull, Perkin-
Elmer Model 21 Spectro-
photometer)

Fig. 2.
Infrared Absorption
Spectra of L- α -Isokai-
nic Acid (XII)
(Nujol Mull, Perkin-
Elmer Model 21 Spectro-
photometer)

水素酸と 24 時間熱し, 反応成績を前述のようにエステル化, ついで N-ethoxycarbonyl 化したのち蒸留すると $bp_{0.5}$ 143~147° (VIII) と $bp_{0.5}$ 160~170° (III) の 2 留分に分離, その低沸点留分 (VIII) を加水分解して得られる結晶 (IX) の一部を *l*-ephedrine 塩 (X) としたところその融点は mp 190~193°(decomp) で, さきに得られた *L*- α -allokainic acid の *l*-ephedrine 塩 (VII) の融点 (mp 210~212°(decomp)) とは異り, むしろ *L*- α -kainic acid から導かれた *L*- α -isokainic acid の *l*-ephedrine 塩 (mp 191~193°(decomp)) に一致した. また同じ結晶 (IX) から *d*-ephedrine 塩 (XI) を造るとその分解点も 191~193°を示した. そこで *l*-ephedrine 塩, *d*-ephedrine 塩をそれぞれ銅塩として分解し硫化水素で処理すると前者からは mp 247~249°(decomp), $[\alpha]_D^{25}$: +4°(c=2.0, H₂O) の無色針状結晶 (XII) が得られ, これは *L*- α -isokainic acid^{7,9)} (Fig. 2) と全く一致し, 後者からはその対掌体である *D*- α -isokainic acid (XIII) が mp 247~249°(decomp), $[\alpha]_D^{25}$: -5°(c=2.0, H₂O) の無色針状結晶として得られた.

以上の諸事実から (I) の C₄ の 1-methyl-2-ethoxyethyl 基は臭化水素酸の作用により, まず isopropenyl 基になり, さらに isopropylidene 基に変化し, しかも反応条件によつて両者の生成比を異にするものであり, したがつてその反応成績体の処理過程において (IV) と (VIII) および (VI) と (IX) とが混在し, これらを ephedrine 塩とする際に多量に含まれる成分が優先的に晶出, 分離されたことが明らかになった. 臭化水素酸の作用により isopropenyl 基が isopropylidene 基に変わることはさきに森本⁹⁾ が *L*- α -kainic acid を臭化水素酸で処理して *L*- α -isokainic acid を得たことによつて実証されている.

なお第 42 報²⁾ で合成した diethyl 3-hydroxy-4-(1-methyl-2-ethoxyethyl)-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (XIV) において C₄ の 1-methyl-2-ethoxyethyl 基をあらかじめ isopropenyl 基に変えたのち以後の反応を進める目的で (XIV) を臭化水素酸と熱し, 炭酸銀で処理するとニンヒドリン反応で黄色を呈する 1 種のアミノ酸が得られた. 本品をアセチル化してイミノ基を保護し diazomethane でエステル化すると $bp_{0.1}$ 142° の淡黄色液体となつた. その元素分析値は C₁₁H₁₇O₄N に一致し, 赤外線スペクトルの知見ならびに一層激しい条件下においてもアセチル化されない事実から水酸基はすでに存在しないものとみられ, また接触還元で水素を吸収しないこととあわせて, 本品は pyrrolidine 環と tetrahydrofuran 環とから成る双環化合体であろうと推定しているが, 後日機会を得てこれを確かめたいと考えている.

終りに御指導と御激励を賜つた朝比奈泰彦先生ならびに研究所長桑田 智博士に謹謝する. なお有益なる示唆を与えられた田中邦喜博士および上農義雄博士に御礼申し上げる. また適切な助言を与えられ実験データーの一部を提供された森本 浩博士, 内林政夫氏に深謝し, 赤外線スペクトル, 旋光度を測定された神尾英雄氏, 元素分析を担当された分析室の諸氏ならびに実験に協力された森山博規氏に謝意を表する.

実 験 の 部**

Methyl 2-methoxycarbonyl-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetate (II) (I) 14 g に臭化水素酸 (*d* 1.48) 150 cc を加え, 28 時間煮沸後減圧下に蒸発乾固. 残留物の 2.5 g にメタノール 30 cc を加え, 氷冷下に臭化水素を飽和したのち 2 日間放置し, 減圧下に蒸発乾固. これに水 10 cc を加え氷冷下に硝酸銀 6.8 g と炭酸ナトリウム 2.2 g とから新たに造つた炭酸銀を徐々に加え, 沈澱を汫去, 汫液を酢酸エチル 150 cc ずつで 2 回抽出. 抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, $bp_{0.3}$ 115~118° の無色液体を得. C₁₂H₁₉O₄N 計算値 C 59.73, H 7.94, N 5.81, 実験値 C 59.48, H 8.38, N 5.93.

(II) のオゾン分解 (II) 300 mg を水 60 cc に溶かし, 氷冷下にオゾン化した酸素を 1 分間 500 cc の流速で 4 時間通じ, 反応液を直火で加熱蒸留, 留出液を十分氷冷して捕集. 留出液はフクシン亜硫酸による呈色反応によりアルデヒドの存在が予想される. これに dimedone 100 mg をエタノール 10 cc に溶かした液を加え 1 時間加温したのち放冷すると結晶が析出. これを少量のエタノールから再結晶, mp 188° の無色針状結晶を得. 本品は formaldimedone の標品 (mp 188°) と混融, 融点降下を示さず.

Methyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetate (IV) (I) 29 g を臭化水素酸 (*d* 1.48) 500 g とともに 20 時間煮沸後減圧下に蒸発乾固, 五酸化リン上で十分乾燥後, メタノール 200 cc を加えて溶かし氷冷下に塩化水素を飽和, 一夜放置. 40° 以下で注意して減圧下に蒸発乾固, 残留物を冷水 200 cc に溶かし, 同容の酢酸エチルを加え氷冷下にかきまぜながら炭酸水素ナトリウム 22.2 g と ethyl chloroformate 9.6 g とを少量ずつ交互に加えた. 2 時間後酢酸エチル層を分取, 希塩化水素酸, ついで水で洗

7) 森本: 本誌 75, 931(1955).

8) 村上, 竹本, 鄭, 醍醐, 高木: 本誌 75, 1254(1955).

9) 森本: 本誌 75, 919(1955).

** 本研究における融点ならびに沸点はすべて未補正である.

浄, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, $bp_{0.3}$ 146~149° の淡黄色液体 5.7 g と $bp_{0.4}$ 162~165° の黄色塩粘性の液体 (III)⁴⁾ 5.0 g を得. 前者を再留, 分析試料 $bp_{0.6}$ 155~156°. $C_{15}H_{23}O_6N$ 計算値 C 57.49, H 7.40, N 4.47 実験値 C 57.57, H 7.34, N 4.56.

Dimethyl L- α -allokainate L- α -allokainic acid 1.1 g, メタノール 30 cc の混合物に氷冷しながら塩化水素を飽和したのち一夜放置, 減圧下に蒸発乾固, 得た残留物を水 20 cc に溶かし, 氷冷しつつ炭酸カリウムを飽和させ酢酸エチル 30 cc ずつで 5 回抽出. 抽出液を合して無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, $bp_{0.14}$ 110° の無色液体を得.

Dimethyl N-ethoxycarbonyl-L- α -kainate dimethyl L- α -kainate 4 g に水 10 cc を加え, 氷冷下にかきまぜながら ethyl chloroformate 4 cc を滴下, さらに炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性とし約 1 時間反応. 反応液をベンゼンで抽出, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, bp_1 165° の無色液体 4.4 g を得. 本品はニンヒドリン反応陰性. $C_{15}H_{23}O_6N$ 計算値 C 57.49, H 7.40, N 4.47, 実験値 C 57.56, H 7.39, N 4.80. $[\alpha]_D^{25}$: -26° ($c=1.0$, C_2H_5OH).

Methyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-4-isopropyl-3-pyrrolidineacetate (V) (IV) 0.2 g, メタノール 20 cc, 触媒 (酸化白金 20 mg) の混合物を水素気流中でふりまぜた. 反応成績体を処理, $bp_{0.3}$ 143~144° の無色液体を得. $C_{15}H_{23}O_6N$ 計算値 C 57.13, H 7.99, N 4.44, 実験値 C 57.13, H 7.74, N 4.43.

DL- α -Allokainic acid (VI) (IV) 3.9 g を水酸化カリウム 3.0 g, 水 0.8 cc およびエタノール 16 cc とともに 20 時間煮沸後濃縮, エタノールを留去, さらに水 20 cc を加えて 15 時間煮沸. 水 400 cc でうすめ Amberlite IRC-50 (H 型) の塔を通し, 流出液がニンヒドリン反応で呈色しなくなるまで水で洗った. 流出液を 40 cc に濃縮, これに酢酸銅 3.0 g を加え加温すると銅塩が析出. 沈澱を濾し取り水洗したのち少量の水を加え硫化水素で処理, ほとんど蒸発乾固後エタノールを加えて mp 225~227°(decomp) の白色粉末 0.4 g を得. これを水から再結晶, mp 236~239°(decomp) の無色長柱状結晶. $C_{10}H_{15}O_4N$ 計算値 C 56.32, H 7.09, N 6.57, 実験値 C 56.21, H 7.10, N 6.33.

L- α -Allokainic acid $\cdot$ l-ephedrine 塩 (VII) (VI) 130 mg を l-ephedrine 110 mg とともにメタノール 10 cc に温時溶かし減圧下に蒸発乾固. ここに得られる白色粉末をエタノール約 4 cc に温時溶かし放置, 次第に粒状結晶 (mp 195~200°(decomp)) が析出した. これをエタノールから再結晶 (mp 209~212°(decomp)), $[\alpha]_D^{25}$: -15° ($c=0.4$, H_2O) の赤外線スペクトルは L- α -allokainic acid $\cdot$ l-ephedrine 塩⁶⁾ (mp 210~212°(decomp), $[\alpha]_D^{25}$: -16° ($c=1.0$, H_2O)) のそれに全く一致.

Methyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-4-isopropylidene-3-pyrrolidineacetate (VIII) (I) 29 g, 塩化水素酸 (d 1.19) 170 cc, 水 55 cc の混合物を 10 時間煮沸後蒸発乾固, 残留物をさらに臭化水素酸 (d 1.48) 500 g とともに 24 時間煮沸. 以後は (IV) の場合と同様にエステル化および ethoxycarbonyl 化を行つたのち分留, $bp_{0.5}$ 143~147° の淡黄色液体 3.8 g を得.

DL- α -Isokainic acid (IX) (VIII) 3.8 g, 水酸化カリウム 17 g, 水 68 cc の混合物を 34 時間煮沸したのち水 700 cc でうすめた少量の不溶物を濾去, 濾液を Amberlite IRC-50 (H 型) の塔を通し, さらに流出液がニンヒドリン反応で呈色しなくなるまで水で洗った. 流出液を合して減圧下に約 50 cc に濃縮, これに酢酸銅 8.0 g を加えて加温, 冷後析出する沈澱を濾し取り十分水洗. これに水 200 cc を加え硫化水素で処理, 減圧下に濃縮, 白色粉末 1.2 g を得. 水から再結晶, mp 237~240°(decomp) の無色柱状結晶 0.8 g を得.

L- α -Isokainic acid $\cdot$ l-ephedrine 塩 (X) i) (IX) から: (IX) 400 mg と l-ephedrine 310 mg とをメタノール 30 cc に温時溶かしたのち減圧下に蒸発乾固. その残留物をエーテルで十分洗ったのちブタノール 4.5 cc に溶かし, 2 日間冷所に放置, mp 185~189°(decomp) の白色粉末 130 mg を得. これをエタノールから再結晶, mp 190~193°(decomp) の無色柱状結晶 70 mg を得. ii) L- α -isokainic acid から: L- α -isokainic acid (mp 248~249°(decomp)) 100 mg, l-ephedrine 80 mg をメタノール 5 cc に加温溶解, 減圧下に蒸発乾固, 残留物をエタノールから再結晶, mp 191~193°(decomp), $[\alpha]_D^{25}$: -8° ($c=1.0$, H_2O) の無色針状結晶を得. 本品は L- α -allokainic acid $\cdot$ l-ephedrine 塩 (mp 204~207°(decomp)) と混融, 融点降下 (mp 182~187°(decomp)) し, 両者の赤外線スペクトルもまた相異なる.

L- α -Isokainic acid (XII) (X) 70 mg と酢酸銅 0.3 g とを水 5 cc に溶かして加温し, 一夜放置したのち沈澱を濾し取り少量の水で洗浄. これに水 5 cc を加え硫化水素で処理, 減圧下に蒸発乾固, mp 247~249°(decomp) の無色針状結晶 10 mg を得. $[\alpha]_D^{18}$: +4° ($c=2.0$, H_2O). 本品の赤外線スペクトルは L- α -isokainic acid ($[\alpha]_D^{18}$: +6.8 $\pm$ 0.5° ($c=1.19$, H_2O)⁷⁾ あるいは $[\alpha]_D^{18}$: +5.8° ($c=2.0$, H_2O)⁸⁾ のそれに一致.

D- α -Isokainic acid $\cdot$ d-ephedrine 塩 (XI) (IX) 400 mg と d-ephedrine 310 mg とから (X) i) の場合と同様に処理, mp 191~193°(decomp) の無色柱状結晶 60 mg を得.

D- α -Isokainic acid (XIII) (XI) 60 mg と酢酸銅 0.2 g とを水 3 cc に溶かし (XII) の場合と同様に処理, mp 247~249°(decomp) の無色針状結晶 20 mg を得. $[\alpha]_D^{18}$: -5° ($c=2.0$, H_2O). 本品の赤外線スペクトルは L 体 (XII) のそれに一致.

Diethyl 3-hydroxy-4-(1-methyl-2-ethoxyethyl)-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (XIV)²⁾ に対する臭化水素の作用 i) (XIV) 20 g を臭化水素酸 (d 1.48) 500 g とともに 8 時間煮沸後減圧下に蒸発乾固, 残留物 17 g を

得. このうちの 12 g を水 100 cc に溶かし炭酸銀を加えて中和したのち沈澱を濾去, 赤色透明な濾液を硫化水素で処理, 蒸発乾固, 赤褐色残留物 4.7 g を得. 本品はエンヒドリン反応で黄色を呈する. これを氷酢酸 56 cc に溶かし無水酢酸 4.3 cc を加え室温で 3 時間かきまぜたのち蒸発乾固. 残留物をメタノール 60 cc に溶かし nitrosomethylurea 20 g から造つた diazomethane のエーテル溶液でエステル化し蒸留, bp_{0.1} 142° の淡黄色液体を得. C₁₁H₁₇O₄N 計算値 C 58.13, H 7.54, N 6.16, OCH₃ 13.21, 実験値 C 57.79, H 7.62, N 6.39, OCH₃ 13.66. 本品は吸湿性で四塩化炭素溶液中における赤外線スペクトルは水酸基の吸収を示さない. また本品 2.1 g, 無水酢酸 5 cc, 溶融酢酸カリウム 0.1 g の混合物を 5 時間煮沸しても, あるいは無水酢酸のみと 12 時間煮沸しても原料を回収. さらに本品 0.8 g を触媒 (酸化白金 0.5 g) の存在下還元したが水素を吸収しなかつた.

ii) 前記 i) の臭化水素酸を減圧下に蒸発乾固, 得た残留物のうちの 5 g を水 100 cc に溶かし Amberlite IR-45 (OH 型) の塔を通し, さらに水で洗い全流出液 (約 700 cc) を蒸発乾固, 黒褐色残留物 1.5 g を得. これを前記 i) の場合と同様に処理, bp_{0.5} 143° の黄色液体を得たが, その赤外線スペクトルは i) の場合のそれに一致.

iii) (XIV) と臭化水素酸との煮沸時間を 32 時間に延長しても同様の結果を得.

武田薬品工業株式会社研究所

U. D. C. 547.747 : 582.275.54

134. 上柳次三郎, 那波速男, 中守律夫, 松岡敏郎, 上農義雄: α -Dihydrokainic Acid の合成 その 1

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 46 報*)

Jisaburo Ueyanagi, Hayao Nawa, Ritsuo Nakamori, Toshiro Matsuoka, and Yoshio Ueno: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. XLVI. Syntheses of α -Dihydrokainic Acid. (1).

(Research Laboratories, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

As an intermediate in the synthesis of dihydrokainic acid, diethyl 2-oxo-5-isopropyl-4-piperidinemalonate (VIII-i, -ii) was prepared by the process shown in Chart 2. Ethyl 2-cyano-3-methylbutyrate (I) was hydrolyzed to the carboxylic acid compound (II), then to its chloride (III), and condensed with diethyl malonate in the presence of magnesium ethoxide to the butyroylmalonate compound (IV). Decarboxylation of (IV) by heating gave butyroylacetate compound (V) which was reduced to two kinds of hydroxy-piperidones (VI-i and -ii). Each of these was boiled with acetic anhydride and both afforded the same dihydropyridone compound (VII) which was submitted to the Michael condensation with diethyl malonate to give two kinds of piperidone compound (VIII-i and -ii). (VIII-i) was derived to its half ester (IX-i), ethoxycarbonylmethyl compound (XI-i). (VIII-ii) was also derived through its dicarboxylic acid compound (X-ii) to the carboxymethyl compound (XII-ii), thereby confirming the structure of (VIII-i) and (VIII-ii), and proved that these compounds are stereoisomers with regard to the C₄-C₅ position. It was assumed that the configuration of the side chain in C₄-C₅ is in *trans* in the product (VIII-i) with overwhelmingly large yield and *cis* in the other product (VIII-ii).

(Received February 14, 1957)

海人草有効成分の 1 つ α -kainic acid は L₈-arabo-2-carboxy-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetic acid の構造を有し, その置換基の配位は C₂-C₃ 位 *trans*, C₃-C₄ 位 *cis* である。著者等は α -kainic acid の合成に先立ち, まず α -dihydrokainic acid の合成を試みた。

Albertson 等²⁾ は piperidone 体をハロゲン化して pyrrolidine 環に誘導する方法で proline を合成してい

* 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 Compound) の一部であり, その要旨は日本学士院 1 月例会 (1957 年 1 月 12 日) で発表. Proc. Japan Acad. 33, 53(1957).

1) 森本, 中守: 本誌 76, 294(1956); Proc. Japan Acad. 32, 41(1956).