〔薬 学 雜 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (4) 372 ~ 373

UDC 615.782-012

遠山輝子, 恩田政行: 光学活性 N²-Phthaloylaspartimide の合成

Teruko Tohyama and Masayuki Onda: Synthesis of Optically Active N²-Phthaloylaspartimide.

(Tokyo Research Laboratories, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.*1)

Optically active N²-phthaloylaspartimide was synthesized from pharmacological interest. The optically active N²-phthaloylasparagine, obtained by resolution of racemic compound with brucine, was found to undergo dehydrative cyclization by the action of acetyl chloride under a mild condition to form the optically active N²-phthaloylaspartimide.

(Received October 16, 1963)

N²-phthaloyl-DL-glutamimide は優秀な鎮静, 催眠剤としてひろく用いられたものであるが, 最近に至りその胎児におよぼす影響等が論じられている. 著者等はこの化合物と薬理作用を比較する目的でメチレン基が1個少ない N²-phthaloyl-DL-aspartimide および両光学活性体を合成したが, DL-体は著者等の合成研究中於勢等¹⁾により発表されたのでここには両活性体の合成のみを記載する.

著者等は N²-phthaloyl-DL-asparagine を L-体および D-体にラセミ分割して, それぞれを緩やかな条件で脱水閉環して目的物をうる方法を行なった. N²-phthaloyl-DL-asparagine (I) のラセミ分割では種々の光学活性塩基使用がされたが Chart 1 に示すごとく brucine が最もよい結果を与えた.

すなわち I と brucine を適量の水に加熱溶解して放置すれば 80% 近くの L-体が brucine 塩 (II) として析出する. 母液を減圧乾固後アセトンより再結晶すれば D-体 brucine 塩 (III) が得られ, II, III を塩酸で処理すると光学活性の N²-phthaloylasparagine (IV) および V が得られる. つぎに目的物 imide (VI), (VII) であるが, IV, V を加熱脱水する反応では好収量で imide をうるが完全にラセミ化している. しかしジメチルホルムアミド中塩化アセチルと室温で反応させると極めて好収量で N²-phthaloylaspartimide (VI), (VII) が得られた. なおこれ等化合物の薬理作用の詳細については担当者より近く発表される予定であるが, 腹腔内投与でのハツカ

*1 Toda-machi, Saitama-ken.

1) 特許出願公告 昭 36-16624.

ネズミ自発運動抑制作用および thiopental 睡眠増強作用はいずれも L-体が最も弱く, DL-体はやや強く, D-体に最も強い作用を認めた。

実験の部

N²-Phthaloyl-L-asparagine brucine salt (II) N²-phthaloyl-DL-asparagine (I) 50 g. brucine·4H₂O 90 g. を水 150 ml. 中に加熱溶解して一夜冷所に放置. 析出する結晶を水より再結晶. m.p. 240~241°(decomp.). $[\alpha]_D^{25}$ -38° (c=2, 50% Me₂NCHO) の淡黄結晶 51.5 g. を得. C₃₅H₃₄O₉N₄·1/2 H₂O Anal. Calcd.: C, 63.14; H, 5.6; N, 8.42. Found: C, 63.04; H, 5.61; N, 8.28.

N²-Phthaloyl-D-asparagine brucine salt (III) L-体塩 (II) を戸別した汚液を減圧乾固して 90% Me₂CO より再結晶. m.p. 164~168°(decomp.). $[\alpha]_D^{25}$ +17° (c=2, H₂O) の無色結晶 61.5 g. を得. C₃₅H₃₄O₉N₄·1/2 H₂O Anal. Calcd.: C, 61.49; H, 5.75; N, 8.2. Found: C, 61.34; H, 5.84; N, 8.32.

N²-Phthaloyl-L-asparagine (IV) brucine 塩 (II) 51.5 g. を 10% HCl 100 ml. に投入し, 析出する結晶を EtOH より再結晶. m.p. 207~209°(decomp.). $[\alpha]_D^{25}$ -89° (c=0.5, MeOH) の無色柱状晶 15.5 g. を得. C₁₂H₁₀O₅N₂ Anal. Calcd.: C, 54.96; H, 3.84; N, 10.68. Found: C, 54.87; H, 3.7; N, 10.82.

N²-Phthaloyl-D-asparagine (V) IV と全く同様に III 61.5 g. より m.p. 208~209°(decomp.). $[\alpha]_D^{25}$ +89° (c=0.5, MeOH) の無色柱状晶 18 g. を得. C₁₂H₁₀O₅N₂ Anal. Calcd.: C, 54.96; H, 3.84; N, 10.68. Found: C, 55.12; H, 3.7; N, 10.8.

N²-Phthaloyl-L-aspartimide (VI) IV 13.7 g. をよく精製したジメチルホルムアミド 13.7 ml. に浮遊せしめ, 攪拌下 15° 以下で AcCl 20.7 ml. を滴下. 1 hr. 室温で攪拌後水 200 ml. 中に投ずる. 析出する結晶を dil. NaHCO₃, 水で洗い乾燥後 Me₂CO-EtOH より再結晶. m.p. 243~246°, $[\alpha]_D^{25}$ -103° (c=2, Me₂CO) の無色柱状晶 10.5 g. を得. C₁₂H₈O₄N₂ Anal. Calcd.: C, 59.01; H, 3.3; N, 11.47. Found: C, 59.15; H, 3.15; N, 11.36.

N²-Phthaloyl-D-aspartimide (VII) VI と全く同様に V 28 g. より無色柱状晶 21 g. を得. m.p. 243~246° $[\alpha]_D^{25}$ +102° (c=2, Me₂CO). C₁₂H₈O₄N₂ Anal. Calcd.: C, 59.01; H, 3.3; N, 11.47. Found: C, 58.9; H, 3.26; N, 11.37.

本研究に際し御鞭撻を頂いた研究所長 阿部博士および薬理実験を担当された田辺製薬大阪研究所 甲和博士に感謝します。また, 実験の一部に協力された当研究所 野池美哉, 平倉 実, 真下喜世彦の諸氏および元素分析を担当された分析室の方々に感謝します。

田辺製薬株式会社東京研究所

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (4) 373 ~ 379

UDC 615.32-07:616-006-085

山口一孝, 木村碩志, 名取信策, 伊東 宏, 西本和光, 板東きみ子,*¹ 水野伝一,
石黒正子*²: アジア産薬用植物の抗腫瘍性スクリーニングテスト (第1報)

Kazutaka Yamaguchi, Hiroshi Kimura, Shinsaku Natori, Hiroshi Itō,
Kazumitsu Nishimoto, Kimiko Bandō, Den'ichi Mizuno, and
Masako Ishiguro: Screening Tests for Antitumor
Activity of Asian Medicinal Herbs. I.

(National Institute of Hygienic Sciences,*¹ Faculty of Pharmaceutical
Sciences, University of Tokyo*²)

Preliminary examination of the constituents and antitumor screening with mice were carried out on the extracts of 37 kinds of plants, chiefly Indian medicinal plants.

(Received October 8, 1963)

木村は 1962 年に東京新聞社, 日本熱帯医学会共催のインド学術探査隊員として, インドの未開発地域を含め,

*¹ Tamagawa Yoga-machi, Setagaya-ku, Tokyo.

*² Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.