〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
86 (10) 874 ~ 877 (1966)

UDC 547.466.6 : 582.275

142. 竹本常松, 醍醐皓二, 近藤嘉和, 近藤一恵: ハナヤナギの成分研究
(第8報^{*1}) Domoic Acid の構造論 その1

Tsunematsu Takemoto, Koji Daigo, Yoshikazu Kondo, and Kazue Kondo:

Studies on the Constituents of *Chondria armata*. VIII.^{*1}

On the Structure of Domoic Acid. (1).

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

The NMR spectrum of domoic acid (in CF_3COOH) indicates signals for a methyl at 1.43 p.p.m. (d; $J=6.6$ c.p.s.) and at 1.94 p.p.m. (a broad singlet), and no signal for an ethyl group. The methyl signal at 1.94 p.p.m. shows a long-range I-I coupling due to spin decoupling.

The NMR spectrum of trimethyl domoate (in CDCl_3) shows a doublet methyl ($J=7.0$ c.p.s.) at 1.29 p.p.m., a methyl signal which indicates an allylic coupling at 1.79 p.p.m., and an olefinic proton signal corresponding to 3H at 5.5~6.6 p.p.m. From its first-order analysis, the configuration of the 1,3-hexadienyl side chain was determined as *trans:trans:S-trans*. The infrared spectra of both domoic acid and trimethyl domoate show absorption due to the *trans*-double bond.

The NMR spectrum of tetrahydrodomoic acid (in CF_3COOH) shows signals for a methyl bonded to a secondary carbon at 1.12 p.p.m. (d; $J=6.0$ c.p.s.) and at 1.22 p.p.m. (d; $J=6.6$ c.p.s.).

It was concluded from these observations that the structure of domoic acid would be more appropriately represented as L_s -arabo-2-carboxy-4-(1-methyl-5-carboxy-*trans:trans:S-trans*-1,3-hexadienyl)-3-pyrrolidineacetic acid (VII) rather than the previously proposed L_s -arabo-2-carboxy-4-(1-methyl-2-carboxy-1,3-hexadienyl)-3-pyrrolidineacetic acid (I).

(Received October 25, 1965)

醍醐は先にハナヤナギ *Chondria armata* (Kützinger) Okamura の駆虫成分として domoic acid を単離し,¹⁾ オゾン分解により propionaldehyde (II) および L_s -arabo-2-carboxy-4-acetyl-3-pyrrolidineacetic acid (III) を与えることおよび紫外吸収スペクトル (以下 UV と略記) 所見などからその構造を L_s -arabo-2-carboxy-4-(1-methyl-2-carboxy-1,3-hexadienyl)-3-pyrrolidineacetic acid (I) と推定²⁾ した。

その後著者等は domoic acid, tetrahydrodomoic acid および trimethyldomoate の核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR と略記) を検討した結果, domoic acid の構造としては先に提出された I 式よりもむしろ IV 式の方がより妥当であるとの結論に達した。^{*3}

^{*1} 第7報. 竹本, 崔: 本誌, 85, 33 (1965).

^{*2} Kita-4-bancho, Sendai.

^{*3} 一応の知見はすでに 1961~1962 年に得られていたが, いずれ化学的な知見も揃えた上で公表すべく今日まで未発表にしておいた。

1) 醍醐: 本誌, 79, 353 (1959).

2) 醍醐: 本誌, 79, 356 (1959).

すなわち, domoic acid (IV) のトリフルオロ酢酸中における NMR は Fig. 1 に掲げるように $\delta = 1.43$ p.p.m.*⁴ と $\delta = 1.94$ p.p.m. にそれぞれメチル基1個に相当するシグナルを示し, エチル基の存在はみとめられない. 高磁場側のメチル基は $J = 6.6$ c.p.s. の vicinal coupling にもとづく doublet を示し, その chemical shift より $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{COOH}$ の部分構造が推定され, また $\delta = 1.94$ p.p.m. のシグナルは2重結合についたメチル基の存在を示し, しかもそのシグナルがややブロードなること (TMS の半値巾 1.9 c.p.s., $\delta = 1.94$ p.p.m. の半値巾 5.1 c.p.s.) から2重結合を介して long-range I-I coupling していると考えられる.

IV を Pt 触媒を用いて水素化して得られる tetrahydrodomoic acid (VI)¹⁾ のトリフルオロ酢酸中における NMR は $\delta = 1.12$ p.p.m. ($J = 6.0$ c.p.s.) と $\delta = 1.22$ p.p.m. ($J = 6.6$ c.p.s.) にそれぞれ doublet を示し, メチル基のついた2重結合が水素化されたことを示し, 先の IV の NMR の事実とよく一致する (Fig. 1).

Fig. 1. Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Domoic Acid (IV) and Tetrahydrodomoic Acid (VI) in CF_3COOH

Fig. 2. Ultraviolet Spectrum of Trimethyldomoate (V) in 95% Ethanol

Fig. 3. Infrared Spectrum of Trimethyldomoate (V) in Film

*⁴ tetramethylsilane (TMS) を内部基準とし, 低磁場の方向へ chemical shift (δ) をあらわした.

IV を含水メタノール中ジアゾメタンでメチル化すると trimethyldomoate (V), $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 245 m μ ($\log \epsilon$ 4.41) (Fig. 2) を生ずる. V の赤外線吸収スペクトル (以下 IR と略記) を Fig. 3 にかかげる. V はもはや炭酸アルカリ液に溶けず, Feigl test 陽性であり, かつ有機溶媒に可溶なので deuteriochloroform 中で NMR を測定した. Fig.

Fig. 4. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of Trimethyl Domoate (V) in Deuteriochloroform

4 に掲げるように 5.5~6.6 p.p.m. にわたり 3H に相当する olefinic proton, $\delta=1.79$ p.p.m. に allylic coupling, homoallylic coupling のため複雑な split を有するメチル基および $\delta=1.29$ p.p.m. に $J=7$ c.p.s. を有する doublet メチル基のシグナルを示す. この doublet signal は 3.19 p.p.m. を irradiate すると singlet signal になるので vicinal coupling の存在は確実である. $\delta=1.79$ p.p.m. の methyl signal は Fig. 1 の IV のトリフルオロ酢酸中での NMR に比し, split がはっきりとみとめられ long-range I-I coupling の存在を示している. 1.79 p.p.m. を irradiate すると 5.91 p.p.m. にセンターをもつ doublet signal の半値巾が幾分小さくなることから, この long-range I-I coupling の一部には allylic coupling が含まれていると考えられる.

domoic acid の構造が I 式でないことは olefinic proton signal によってもさらに確実になった. V の olefinic proton は 3H に相当し, その first order の解析から 1,3-hexadienyl 側鎖の C_3 -H と C_4 -H の coupling constant が 15 c.p.s. であることから 2 置換 2 重結合は *trans* でなければならない. このことは IV および V がともに IR でそれぞれ 970 cm^{-1} (in KBr) および 966.2 cm^{-1} (in film) に *trans* 2 置換 2 重結合の吸収を示し, tetrahydro 体 (VI) に導くとこの吸収が消失することからも, 一層支持される.

domoic acid の構造で pyrrolidine 部分の構造は IV のオゾン酸化で得られた III が, すでに絶対配位の決定されている α -kainic acid のオゾン酸化により得られるメチルケトン体と一致することから問題はない. 先に述べたように 1,3-hexadienyl 側鎖の 2 置換 2 重結合は *trans* であるが, diene 部分については *s-trans* (a) と *s-cis* (b) の 2 つが可能である. 鎖状 diene においては一般に *s-trans* 型が安定型とされており, 立体的に *s-trans* 型をとり得ない

diene においては UV の $\lambda_{\max}$ が bathochromic shift を示し, ϵ の低下をとまなう. IV, V とともに $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 245 m μ で Woodward 則より算出した値より bathochromic shift をしている. しかし V の iodomethylate¹⁾ は $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ 236 m μ ($\log \epsilon$ 4.47) を示し予想値に近似している. なおこれらの ϵ 値より考えても *s-cis* の可能性はすくないものと考えられる. さらに V の NMR において C_4 -H の chemical shift は 5.65 p.p.m. にセンターをもつ quartet として観察される. もし *s-cis* form をとるとするならば C_4 -H および double-bond につくメチル基は double-bond の paramagnetic shielding を受け low field ヘシフトするはずである.³⁾ しかしいずれの chemical shift もそれぞれに相当する値を示していることから *s-trans* form が妥当である.

また IV をピリジン中で測定しても同様な結果が得られた.

3) R. H. Wiley, T. H. Crawford, C. D. Staples: J. Org. Chem., 27, 1535 (1962); 29, 2986 (1964).

以上の事実より domoic acid の構造として *L*₈-arabo-2-carboxy-4-(1-methyl-5-carboxy-*trans-trans*-s-*trans*-1,3-hexadienyl)-3-pyrrolidinacetic acid (VII) がもっとも妥当と考えられる。

domoic acid のオゾン分解で propylaldehyde (II) を得たことも methylmalonic half-aldehyde (VIII) を経て脱炭酸により生じたものと解釈すればよい。

また VII は isoprene rule にも適合する。

実験の部

NMR は Varian V-4311 型 Spectrometer (60 Mc) および日立 H-60 型 Spectrometer (60 Mc) を使用し

た。sampling はすべて真空装置 ($10^{-5.3}$ ~ $10^{-4.7}$ mm. Hg) 中で脱ガスして行なった。濃度は 0.5 mole とし、内部基準として TMS を使用、その濃度は 0.5~0.25 mole% とした。shift の測定は日立 H-60 型では標準チャート法により、また Varian V-4311 型では記録紙上の separation を benzene-cyclohexane 等容量溶液のそれと比較し、benzene-cyclohexane の separation を 5.75₀ p.p.m. とし算出した。

UV は EPV-2A 型日立分光光度計を、IR は EPI-2 型日立赤外分光光度計を用いて測定した。

Trimethyl domoate (V) IV 800 mg. を 50% MeOH 12 ml. に溶かし、N-nitroso-*p*-toluenesulfonic methylamide 8 g. より発生させた CH_2N_2 -エーテル溶液を氷冷下に加え室温で1夜放置。溶媒をアルゴン気流中で留去し、アルゴン気流中ミクロ蒸留器を用いて減圧 (10^{-3} ~ 10^{-4} mm. Hg) 下で2回蒸留。淡黄色油状。 $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 61.17; H, 7.70; N, 3.96. Found: C, 61.05; H, 7.91; N, 3.86. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ μm (log ϵ) $\cdot$ 245 (4.41). IR cm^{-1} (film): 3344 (NH); 1739 ($-\text{COOCH}_3$); 1645, 1613 (double bond); 966.2 ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

本研究にあたり NMR の測定で協力していただいた本学非水溶液化学研究所 池上恒男助教授に感謝致します。

東北大学医学部薬学科

[薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (10) 877 ~ 882 (1966)]

UDC 615.78[582.677]-092.259

143. 木村正康, 長田永三郎, 本家忠治, 吉崎正雄, 志甫伝逸: 和漢薬作用に関する 薬学的基礎研究 (第3報^{*1}) 漢薬牛黄の水溶性分画における 平滑筋収縮性物質の薬理学的態度について^{*2}

Masayasu Kimura, Eizaburo Osada, Tadaharu Honke, Masao Yoshizaki, and
Den-itsu Shiho: Fundamental Research for the Pharmacological
Activity of Oriental Drugs. III.^{*1} On the Pharmacological
Property of the Smooth Muscle Contracting Substances
obtained from the Aqueous Soluble Fraction of
the Crude Drug "Bezoar Orientale."

(Research Institute for Oriental Drugs, University of Toyama^{*3})

The water-soluble fraction of the Chinese drug, "Bezoar Orientale" was deproteinized with trichloroacetic acid, the glacial acetic acid solution of its fraction was extracted with ether, and the ether extract was decolorized with animal charcoal. The ether extract was purified by ethanol and a crude peptide-like substance was obtained. The aqueous solution of this substance showed pH 5. The thin-layer chromatogram of the substance gave two Ninhydrin-

^{*1} 第2報: 本誌, 86, 366 (1966).

^{*2} 日本薬理学会第16回北部会 (盛岡) で発表 (1965.7.28).

^{*3} Gofuku-3190, Toyama.