the volatile matter, and saponification of the non-volatile portion afforded $C_9H_{13}O_5N$ (IX), m.p. 205° (decomp.). Ozonization of (VII) yielded formaldehyde (identified as the dimer) and $C_{11}H_{15}ON$ (VIII), m.p. 185° , whose saponification gave a product (IX), identical with that obtained with formaldehyde by the ozonization of (I). (IX), m.p. 205° (decomp.), forms a polymorphic crystals of m.p. over 280° . It gives yellow coloration by the ninhydrin reaction, does not discolor bromine, gives a positive iodoform reaction, and shows single ketone absorption in the ultraviolet region. It absorbs 1 mole of hydrogen on catalytic reduction and forms a semicarbazone (X), m.p. $235\sim 236^\circ$ (decomp.), $C_{10}H_{16}O_5N_4$. From the foregoing results, it was concluded that (I) and (VII) possessed an isopropenyl side chain and formed (IX) and (VIII) possessing the methyl ketone group, together with formic acid or formaldehyde, by the oxidation. It follows, therefore, that (I) is 2-carboxy-4-isopropenylpyrrolidine, with $-CH_2-COOH$ group outside the ring.

(Received April 8, 1955)

208. 上農義雄, 那波速男, 上柳次三郎, 森本 浩, 中守律夫, 松岡敏郎: Kainic Acid の構造研究 その 5 (海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 5 報*)

Yoshio Ueno, Hayao Nawa, Jisaburo Ueyanagi, Hiroshi Morimoto, Ritsuo Nakamori, and Toshiro Matsuoka: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. V. Studies on the Structure of Kainic Acid. (5).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

著者等は本研究の第 3, 4 報で kainic acid の構造は 2-carboxy-4-isopropenylpyrrolidine の核に $-CH_2-COOH$ 基が結合したものであろうと推定した. 今回その位置を決定する方法として kainic acid の諸誘導体について Hofmann 分解を行い若干の知見を得た. 以下本報より第 8 報にわたり報告するが, 混乱をさけるため化合物はすべて通し番号をつけて記載する.

まず dihydrokainic acid (I) から次の方法で dimethyl N-methyldihydrokainate methiodide (IV) を合成し, これについて Hofmann 分解を試みた. すなわち dihydrokainic acid (I) をホルマリンの存在下でパラジウム炭を触媒として接触還元して N-メチル化するとすみやかに 1 mol の水素を吸収し, mp $100\sim 110^\circ$ (decomp) の吸湿性の強い N-methyldihydrokainic acid (II) $C_{11}H_{16}O_4N \cdot 1/2 H_2O$ が得られる. これを無水メタノールと塩化水素でエステル化すると bp₁ 124° の dimethyl N-methyldihydrokainate (III) $C_{13}H_{23}O_4N$ となる. これにヨウ化メチルを作用させると mp $159\sim 161^\circ$ の dimethyl N-methyldihydrokainate methiodide (IV) $C_{14}H_{26}O_4NI$ となる. 本品は dimethyl dihydrokainate¹⁾ に直接ヨウ化メチルを作用させても得られる. ここに得た (IV) を水に溶かし, 常法に従つて炭酸銀または酸化銀で処理したのち水を留去し残留物を蒸留したところ生成物は (III) であつた. このように目的とする pyrrolidine 環の開裂は起らないことがわかつたのでこの反応経過を吟味した. まず (IV) の水溶液に炭酸銀を加えて振りまぜると液性はただちにアルカリ性を示しアンモニウムハイドロキサイド (V) の生成を予想させるが, 短時間のうちに酸性側にかたむく. 炭酸銀を汙し去つた母液を濃縮

* 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: 本誌 75, 807 (1955).

すると mp 104° の結晶が得られ、これは 1 mol の結晶水を持つ dihydrokainic acid betaine (VI) の組成 $C_{13}H_{23}O_4N \cdot H_2O$ に一致する。これを減圧下で 200° に加熱すると一般の α -betaine と同じく第 3 級アミノ酸エステルである (III) に転位することがわかつた。以上の経過を Fig. 1 に示す。

Fig. 1

上述の結果は dimethyl tropinate methiodide²⁾ あるいは dimethyl N-methylgranatate methiodide³⁾ の 2 者がともに炭酸アルカリを用いた温和な条件で容易に開環して Fig. 2 のように Hofmann 分解を受けるのに比べると奇異に感じられる。

Fig. 2

つぎに二重結合を有する dimethyl N-methylkainate methiodide¹⁾ では或いはその二重結合と共軛して二重結合が生成し、環がより容易に開裂するかもしれないと考え、dimethyl N-methylkainate methiodide (VII) mp 188~194° を炭酸銀で処理し、アンモニウムハイドロキシドにかえ、水溶液を減圧下で濃縮したところ、やはり betaine (VIII) と推定される白色の結晶が得られ、これを真空蒸留し bp₁₄ 156° の液体を得た。本品は dimethyl N-methylkainate (IX) $C_{13}H_{21}O_4N$ に一致し、その methiodide は mp 189° で (VII) と混融して融点降下しないことから dihydro 体の場合と同様 Fig. 3 に示されるように pyrrolidine 環は開裂されなかつたことがわかる。

Fig. 3

2) R. Willstätter: Ber. 28, 3271 (1895).

3) A. Piccinini: Gazz. chim. ital. [II], 29, 104 (1899); Chem. Zentr. II, 808 (1899).

実 験 の 部

N-Methyldihydrokainic acid (II) dihydrokainic acid (I) 0.8 g を水 80 cc に溶かし, 35%ホルマリ ン 0.9 cc を加え, パラジウム炭の存在下で接触還元するとすみやかに水素 1 mol を吸収. 触媒を濾し分けた 汚 液を減圧下で濃縮し, 得られる残留物に水を加え減圧下で蒸発乾固. 同じ操作を繰り返しホルムアルデヒドを完 全に除く. 残留物は飴状を呈するが, 純エタノールで煮沸抽出し移行物を除いたのち, メタノールに溶かし酢酸 エチルを加えて濃縮すると結晶化する.

本品は極めて吸湿性で空气中に放置すると直ちに潮解し, 無水磷酸上で常温乾燥したものは $100\sim 110^\circ$ で発泡 する. $[\alpha]_D^{20}$: -8° ($c=0.45$, H_2O). $C_{11}H_{19}O_4N \cdot 1/2 H_2O$ 計算値 C 55.44, H 8.46, N 5.88, 実験値 C 55.23, H 8.66, N 5.34.

Dimethyl N-methyldihydrokainate (III) 上記 (II) 4.8 g を無水メタノール 60 cc に溶かし, 氷冷下 に乾燥塩化水素を飽和し 1 夜室温で放置後, 減圧下に低温でメタノールを留去, 淡橙赤色, 飴状の塩酸塩を得. これを少量の水に溶かし, 炭酸ナトリウムを飽和してエーテルにふりとる. エーテル液を硫酸ナトリウムで乾燥 し, エーテルを留去して得られる残留物を減圧蒸留, bp_4 $124\sim 126^\circ$ の無色透明な油状物質を得. 収量 4 g (75%). $[\alpha]_D^{20}$: $-16.6\pm 0.5^\circ$ ($c=1.05$, C_2H_5OH). $C_{13}H_{23}O_4N$ 計算値 C 60.68, H 9.01, N 5.44, 実験値 C 60.63, H 8.82, N 5.41.

Dimethyl N-methyldihydrokainate methiodide (IV) i) 上記 (III) 0.6 g をアセトンに溶かし過剰の ヨウ化メチルを加え少しく加温したのち放冷結晶析出. これを濾しとりアセトンから再結晶, 無色のプリズム 晶 mp $159\sim 161^\circ$ を得. 収量 0.6 g. $[\alpha]_D^{20}$: $-16.2\pm 0.5^\circ$ ($c=1.02$, H_2O). $C_{14}H_{26}O_4NI$ 計算値 C 42.11, H 6.56, I 31.79, $-OCH_3$ 15.54, 実験値 C 42.10, H 6.67, I 32.14, $-OCH_3$ 15.79.

ii) dimethyl dihydrokainate 0.5 g をアセトンに溶かし, 過剰のヨウ化メチルを作用させ i) と同様に処理, 無色のプリズム晶, mp $158\sim 160^\circ$ 0.4 g を得. i) で得たものと混融して融点降下せず.

Dimethyl N-methyldihydrokainate methiodide (IV) の Hofmann 分解 i) (III) の生成 (IV) 0.2 g を水 20 cc に溶かし, 新鮮な酸化銀 1 g とともに 2 時間かきまぜたのち, ヨウ化銀および炭酸銀を濾し去り, 汚 液を 12 時間煮沸してから減圧下で水を留去し, 残留物を減圧蒸留すると bp_3 138° の無色の液体を得. 赤外吸収 スペクトルは (III) に一致し, ヨウ化メチルを働かせると mp $156\sim 158^\circ$ の無色プリズム晶を得. (IV) mp $159\sim 161^\circ$ と混融したが融点は降下せず.

ii) dihydrokainic acid betaine (VI) の生成 硝酸銀 1 g と炭酸カリウム 0.5 g から常法で炭酸銀を造り, これを (IV) 1 g の水溶液に加えてふりまぜると液性は最初アルカリ性を示すが, しばらくすると酸性側に傾く. 約 1 時間ふりまぜたのちヨウ化銀を濾し分け, 汚液を減圧下で蒸発乾固白色結晶性物質が残留, これをアセトン から再結晶, 白色の板状晶 mp 104° を得. $C_{13}H_{23}O_4N \cdot H_2O$ 計算値 C 56.70, H 9.15, N 5.10, 実験値 C 56.39, H 8.89, N 4.91.

iii) betaine (VI) から (III) の生成 上記 betaine (VI) を 25~30 mm Hg の減圧下油浴中に加熱するとま ず結晶水が揮散して白色粉末となり, 浴温 200° になると熔融して徐々に淡黄色の油状物が留出. 浴温 $200\sim 210^\circ$ で約 30 分間加熱すると留出が終る. こうして得た全留出液をアセトンに溶かし, ヨウ化メチルを加えて少しく 加温したのち放置し無色のプリズム晶 mp $159\sim 160^\circ$ を得. (IV) mp $159\sim 161^\circ$ と混融して融点降下せず.

Dimethyl N-methylkainate methiodide (VII) の Hofmann 分解: Dimethyl N-methylkainate (IX) の生成 dimethyl N-methylkainate methiodide (VII) 1 g を水 50 cc に溶かし, これに硝酸銀 3 g と炭酸 カリウム 6 g から造った新鮮な炭酸銀を加え約 2 時間ふりまぜる. 生成したヨウ化銀および過剰の炭酸銀を濾 し去つて得られる汚液を減圧下で濃縮すると白色の結晶が残る. これを減圧蒸留すると bp_4 156° の無色の油状 物質が得られる. $[\alpha]_D^{20}$: $-25.2\pm 0.5^\circ$ ($c=1.03$, C_2H_5OH). $C_{13}H_{21}O_4N$ 計算値 C 61.15, H 8.29, N 5.49, 実験値 C 61.43, H 8.08, N 5.60.

上記の油状物にヨウ化メチルを働かせると無色の鱗片状晶. mp 189° を得. 本品を (VII) mp 189° と混融し て融点降下せず.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Catalytic reduction of dihydrokainic acid (I) was carried out under the presence of formaldehyde to prepare N-methyldihydrokainic acid (II), m.p. $100\sim 110^\circ$, $C_{11}H_{19}O_4N \cdot 1/2 H_2O$, whose esterification afforded dimethyl N-methyldihydrokainate (III), b.p. 123° , $C_{13}H_{23}O_4N$. (III) or dimethyl dihydrokainate¹⁾ was derived to the methiodide (IV), m.p. $159\sim 161^\circ$, $C_{14}H_{26}O_4NI$, by the application of methyl iodide. The Hofmann degradation

of (IV), using either silver carbonate or oxide, afforded dihydrokainic acid betaine (VI), $C_{13}H_{23}O_4N \cdot H_2O$, as an intermediate which underwent rearrangement to (III) on heating. The Hofmann degradation of dimethyl N-methylkainate methiodide¹⁾ only gave N-methylkainate.

(Received April 8, 1955)

209. 上農義雄, 那波速男, 上柳次三郎, 森本 浩, 中守律夫, 松岡敏郎: Kainic Acid の構造研究 その 6 (海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 6 報*)

Yoshio Ueno, Hayao Nawa, Jisaburo Ueyanagi, Hiroshi Morimoto, Ritsuo Nakamori, and Toshiro Matsuoka: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. VI. Studies on the Structure of Kainic Acid. (6).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報で報告したように kainic acid および dihydrokainic acid の Hofmann 分解では betaine を形成し所期の目的を達することが出来なかつた。そこで betaine の生成を防止するために kainic acid の 2 個の $-COOH$ 基を $-CH_2OH$ 基に還元して diol 体とするならば目的を達し得るのではないかと考えた。

すなわち Fig. 1 に示す方法で N-methyldihydrokaininediol methiodide (XI) を合成した。dimethyl N-

Fig. 1

methyldihydrokainate (III) を $LiAlH_4$ で還元すると bp_2 141° の N-methyldihydrokaininediol (X) $C_{11}H_{23}O_2N$ が得られる。本品はまた dihydrokaininediol¹⁾ をホルマリンの存在下パラジウム炭触媒で接触還元し N-メチル化しても得られる。(X) にヨウ化メチルを作用させると mp 194° の N-methyldihydrokaininediol methiodide (XI) $C_{12}H_{26}O_2NI$ となる。本品はまた dihydrokaininediol¹⁾ に直接ヨウ化メチルを働かせても得られる。

上記 methiodide (XI) を炭酸銀、酸化銀あるいは水酸化ナトリウム液を用いて Hofmann 分解すると bp_{19} $153 \sim 156^\circ$ の N-methyldihydrokaininediol methine (XII) $C_{12}H_{25}O_2N$ が得られ、これにヨウ化メチルを働かせると mp $179 \sim 180^\circ$ の N-methyldihydrokaininediol methine methiodide (XIII) $C_{13}H_{28}O_2NI$ を生ずる。本品を原料 (XI) と混融すると明らかに融点降下する。また (XII) の沸点、組成、赤外吸収スペクトルは明らかに原料の N-methylkaininediol と異なり、その組成は (XI) が一旦アンモニウムハイドロキサイドとなり、続いて脱水を起したものに一致する。しかしながら本品をエタノール溶液とし酸化白金の存在下で接触還元したところ水素の吸収は認められず、またオゾン酸化に付しても未反応の原料を好収量で回収するにとどまつたことから、二重結合の生成していないことがわかつた。一方 conhydrine のような環状アミノアルコール体の methio-

* 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: 本誌 75, 821(1955).