U. D. C. 547.747:615.733

40. 高橋酉藏, 岡田壽太郎*, 刈米和夫**: 蛔虫駆除薬の研究 (第1報)

カイニン酸誘導体の合成 その 1

Torizo Takahashi, Jutaro Okada*, and Kazuo Kariyone**: Studies on Insecticides. I.
Synthesis of Kainic Acid Derivatives. (1).(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto,* and Research Laboratory,
Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd**.)

By the reaction of ammonia and hydrazine hydrate with diesters (III, V) of α -kainic acid (I) and α -dihydrokainic acid (II), and their N-acyl derivatives (VIII to XII), corresponding diamides and dihydrazides (XIII to XX) were prepared. The reaction of (I) and diazomethane in hydrous methanol affords a monoester which can be derived further to a monoamide compound. These were proved from the measurement of their pK' to be γ -derivatives (XXI, XXII). By the reaction of (I) and potassium cyanate, (IV) and alkyl α -haloacrylate, and (III) and ethyl acrylate and methyl crotonate, the corresponding N-carbamoyl and N-alkoxycarbonylalkyl derivatives (XXIII to XXVI) were obtained.

(Received November 22, 1956)

驅虫薬海人草の有効成分たるカイニン酸は 2-carboxy-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetic acid なる構造式が与えられ¹⁾, 次いで L_s -arabo-2-carboxy-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetic acid (通称 α -カイニン酸, 以下本報に於いてはカイニン酸と称す) なる立体構造が推定された²⁾. その誘導体の驅虫作用については二, 三の報文があるが³⁾, 著者等は更に広範囲のカイニン酸誘導体について驅虫作用を検討する目的で研究を企て, 先ずカイニン酸の N-acyl, -carbamoyl, -alkoxycarbonylalkyl 置換並びに N の α , γ 位にある carboxyl 基を ester, amide, hydrazide に変化して 10 余の新誘導体を得た.

即ちカイニン酸 (I) 或いはジヒドロカイニン酸 (II) を塩酸冷時飽和メタルによりエステル化し⁴⁾, 次いで

* Yoshida-konoe-cho, Sakyoku, Kyoto.

** Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 宮崎: 本誌 75, 695 (1955); 上農他: 本誌 75, 840 (1955).

2) 森本: 本誌 76, 294 (1956).

3) 村上他: 本誌 73, 1055 (1953); 田村他: 本誌 74, 454 (1954); 竹本他: 本誌 74, 107 (1954); 田村: 本誌 74, 1291 (1954); 羽野他: 日薬理誌 50, 1508 (1954); 田村: 日寄生虫誌 3, 88 (1954); 竹本他: 日寄生虫誌 3, 123 (1954); 田村: 日寄生虫誌 4, 152 (1955); 高村他: 日寄生虫誌 4, 213 (1955).

4) 宮崎他: 本誌 75, 215 (1955); 上農他: 本誌 75, 807 (1955); 村上他: 本誌 75, 869 (1955).

酸無水物, 或いは酸ハライドと処理すれば, dimethyl N-acylkainate⁵⁾ 或いは dimethyl N-acyldihydrokainate⁵⁾ を得る. またこのものは (I) 或いは (II) を Schotten-Baumann 法により先ずアシル化し, 次いで diazomethane 或いは塩酸飽和メタノールによつてエステル化しても合成出来る. ここに得た diester 体を 28% NH_4OH , 或いは 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ と処理して目的とする kainic acid の diamide, 或いは dihydrazide, dihydrokainic acid diamide, N-acylkainic acid diamide⁵⁾ 及び N-acyldihydrokainic acid diamide⁵⁾ (XIII)~(XX) を得た.

また (I) を水性メタノール中, 懸濁下, diazomethane を反応せしめて monomethyl kainate のみを得た. これをアンモニア水と処理し kainic acid monoamide を得た. これ等は Table I に於ける pK' の各数値より比較して γ -monoester (XXI) 及び γ -monoamide (XXII) なる事は明らかである.

Table I.

$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{COOH} \\ \\ \text{CH-COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$	pK_1	pK_2	pK_3	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	pK_1	pK_2	pK_3
	2.19	4.28	9.66	(I)	2.05	4.30	10.08
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH-COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$	2.15	—	9.12	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CO} \\ \\ \text{CO} \\ \\ \text{H} \end{array}$	1.95	—	9.52
				(XXI)			
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CONH}_2 \\ \\ \text{CH-COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$	2.17	—	9.13	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CO} \\ \\ \text{CO} \\ \\ \text{H} \end{array}$	2.01	—	9.47
				(XXII)			

一方 (I) をエーテル懸濁下, diazomethane によりエステル化する際水を少量加えると dimethyl ester (III) を主として生ずるが, 加える水を多くするに従い γ -monomethyl ester (XXI) の副生量を増す事実より, 一般に両性イオンを形成しているアミノ酸の carboxyl 基は diazomethane でエステル化されないものと思われる.

次に (I) に水中, シアン酸カリを縮合せしめて N-carbamoylkainic acid (XXIII) を得た⁶⁾.

また dimethyl kainate (III) 或いは diethyl kainate (IV) に ethyl α -haloacylate 或いは ethyl acrylate, methyl crotonate を作用してそれぞれ対応する diethyl N-(1-ethoxycarbonyl-ethyl)kainate (XXIV), dimethyl N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)kainate (XXV), dimethyl N-(2-ethoxycarbonyl-1-methylethyl)kainate (XXVI) を合成した⁷⁾.

5) 上農他: 本誌 **75**, 811(1955); 村上他: 本誌 **75**, 869(1955).

6) H. D. Dakin: Am. Chem. J. **44**, 48(1910).

7) G. R. Clemo, et al.: J. Chem. Soc **1935**, 1743; R. Adams, et al.: J. Am. Chem. Soc. **66**, 257 (1944).

以上合成した各誘導体の蛔虫駆除作用に対する薬理学的研究は続報に於いて発表する予定である。

本研究に御便宜を賜わった藤沢薬品工業株式会社社長藤沢友吉氏及び会社各位、並びに元素分析を担当された京大元素分析センターの方々に深謝する。

実 験 の 部

N-*p*-Nitrobenzoylkainic acid (2-Carboxy-4-isopropenyl-1-*p*-nitrobenzoyl-3-pyrrolidineacetic acid) (VI) kainic acid (I) 1.0 g を 10 cc の水に溶解し NaHCO_3 2.5 g を加え、氷冷撹拌下、1.1 g の *p*-nitrobenzoyl chloride を少量ずつ加え、更に 3 時間撹拌後濃塩酸で酸性とする。析出する結晶性物質を水より数回再結晶、得量 0.6 g、淡黄色立方晶、mp 164°. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{N}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 50.12, H 5.65, N 6.88, 実験値 C 49.92, H 5.61, N 7.18.

Dimethyl N-*p*-nitrobenzoylkainate (Methyl 4-isopropenyl-2-methoxycarbonyl-1-*p*-nitrobenzoyl-3-pyrrolidineacetate) (VII) (VI) 0.7 g をエーテルに懸濁し、これに diazomethane のエーテル溶液を撹拌しながら徐々に加える。発泡が止んで後暫時放置、次いで濃縮後残渣をメタノールより再結晶。得量 0.6 g、微細針状晶、mp 126.5°. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{N}_2$ 計算値 C 58.45, H 5.68, N 7.21, 実験値 C 58.28, H 5.80, N 7.33.

Dimethyl N-propionyl (or butyryl, benzoyl) kainate (or dihydrokainate) (VIII)~(XII) dimethyl kainate (III) または dimethyl dihydrokainate (V) を無水ベンゼン 5 cc に溶解し、氷冷下プロピオン酸 (酪酸) 無水物の小過剰を加え、密栓して一夜放置後分留する。或いは benzoyl chloride の小過剰を加えて、100° に 2 時間加熱、冷後 5% Na_2CO_3 で洗滌、脱水 Na_2SO_4 で乾燥後分留する。結果は Table II に示す。

Table II. Dimethyl N-acyl-kainate (or dihydrokainate)

番号	名 称	原 料 (g)	得量 (g)	性 状	分 子 式	計 算 値		
						実 験	算 値	値
						C	H	N
(VIII)	Benzoylkainate	(III) 2.0	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ 1.5	2.1 黄色粘稠液 bp _{0.06} 180°	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$	66.08 65.66	6.66 6.95	4.06 3.64
(IX)	Propionylkainate	(III) 0.7	$(\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CO})_2\text{O}$ 2.0	0.5 同 上 bp _{0.6} 195°				
(X)	Propionyl-dihydrokainate	(V) 0.5	$(\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CO})_2\text{O}$ 1.3	0.3				
(XI)	Butyrylkainate	(III) 0.7	$(\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}$ 0.9	0.25 黄色粘稠液 bp _{0.58} 190°				
(XII)	Butyryl-dihydrokainate	(V) 0.5	$(\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}$ 0.6	0.15				

Kainic (or Dihydrokainic) acid diamide (XIII, XIV) 及び N-propionyl (or butyryl, benzoyl) kainic (or dihydrokainic) acid diamide (XV~XIX) (III), (V) 或いは (VIII)~(XI) に約 15 倍量の 28% アンモニア水、或いはアンモニア冷時飽和メタノールを加え、密栓して 5 日間放置後減圧濃縮、残留物を水より再結晶。結果を Table III に示す。

番号	R†	R'	原 料 エステル (g)	得量 (g)	性 状	分 子 式	計 算 値			実 験 値		
							C	H	N	C	H	N
(XIII)	C_6H_5	H	(III) 0.7	0.5	白色立方晶 mp 135°	$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	52.38	8.35	18.33	52.51	8.50	18.69
(XIV)	C_6H_7	H	(V) 0.5	0.3	同 上 mp 123°	$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	51.95	9.09	18.17	52.11	9.33	18.32

(XV)	C_3H_5	CH_3CH_2CO	(IX)	0.5	0.3	白色微針状品 mp 282° (decomp)	$C_{13}H_{21}O_3N_3$	58.12	7.87	15.73	58.15	8.05	15.50
(XVI)	C_3H_7	CH_3CH_2CO	(X)	0.3	0.2	同上 mp 274° (decomp)	$C_{13}H_{23}O_3N_3$	57.97	8.61	15.60	58.16	8.45	15.78
(XVII)	C_3H_5	$\begin{matrix} CH_3CH_2- \\ \\ CH_2CO \end{matrix}$	(XI)	0.25	0.15	同上 mp 227° (decomp)	$C_{14}H_{23}O_3N_3$	59.78	8.19	14.91	59.41	8.36	15.21
(XVIII)	C_3H_7	$\begin{matrix} CH_3CH_2- \\ \\ CH_2CO \end{matrix}$	(XII)	0.2	0.08	同上 mp 223° (decomp)	$C_{14}H_{25}O_3N_3$	59.76	8.24		59.30	8.05	
(XIX)	C_3H_5	C_6H_5CO	(VIII)	0.5	0.09	同上 mp 78°	$C_{17}H_{21}O_3N_3 \cdot 1.5H_2O$	59.65	7.01	12.28	60.11	7.10	12.30

† Table 中 C_3H_5 は propenyl, C_3H_7 は isopropyl を示す.

Kainic acid dihydrazide (XX) (III) 0.5 g に 80% $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ 5 cc を加え, 2 日間放置後減圧濃縮し, 析出する結晶を 80% $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ より再結晶. 得量 0.3 g. 白色稜柱状品, mp 135.5°. $C_{10}H_{19}O_2N_5$ 計算値 C 49.79, H 7.88, N 29.04, 実験値 C 49.86, H 7.89, N 29.18.

γ -Monomethyl kainate (Methyl 2-carboxy-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetate) (XXI) (I) 5.0 g を 90% メタノールに浮遊, 氷冷攪拌下, これに diazomethane のエーテル溶液の過剰量を徐々に滴下, 窒素ガスの発生が終れば直ちに常温で減圧濃縮. 微黄色の結晶が析出. これをメタノールより再結晶. 得量 3.9 g. 白色微針状品, mp 220° (decomp). $C_{11}H_{17}O_4N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 計算値 C 55.70, H 7.63, N 5.93, 実験値 C 56.21, H 7.85, N 6.10.

Kainic acid γ -monoamide (2-Carboxy-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetamide) (XXII) (XXI) 0.3 g に 28% アンモニア水 10 cc を加え, 5 日間密栓放置後減圧濃縮, 残留物に水 5 cc を加え更に 2 回減圧濃縮. 後水 10 cc に溶解, 計算量の 2.5 倍量の Amberlite IRA 50 を通過せしめる. 減圧濃縮後析出する結晶を水より再結晶. 得量 0.15 g. 白色微針状品, mp 262° (decomp). $C_{10}H_{16}O_3N_2$ 計算値 C 56.59, H 7.60, N 13.20, 実験値 C 56.43, H 7.83, N 12.94.

N-Carbameylkainic acid (XXIII) (I) 1.0 g, 細末シアン酸カリ 1.0 g を水 15 cc に溶解. これを沸騰水浴上に完全に乾涸し, 少量の水を加えて溶解後 10% 塩酸にて酸性とすれば塩化カリと目的物の混合物が析出する. これをメタノールにて抽出. 含水メタノール次いでメタノール・エーテル混合溶媒より再結晶. 得量 0.2 g. 白色針状品, mp 195° (decomp). $C_{11}H_{16}O_5N_2$ 計算値 C 51.56, H 6.29, N 10.93, 実験値 C 51.41, H 6.08, N 10.99.

Ethyl 2-ethoxycarbonyl-1-(1-ethoxycarbonylethyl)-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetate (XXIV) diethyl kainate (IV) 5.0 g, ethyl 1-bromopropionate 5.2 g 及び K_2CO_3 12.0 g を封管内で 18 時間水浴中に加熱後エーテル各 20 cc を用い 7 回抽出. 抽出液を K_2CO_3 にて乾燥後分留. 得量 3.5 g. 淡黄色粘稠性物質, bp_{0.02} 170°. $C_{19}H_{31}O_6N$ 計算値 C 61.76, H 8.46, N 3.79, 実験値 C 61.94, H 8.69, N 3.76.

Methyl 1-(2-ethoxycarbonylethyl)-4-isopropenyl-2-methoxycarbonyl-3-pyrrolidineacetate (XXV) (III) 5.0 g, ethyl acrylate 12.0 g 及び痕跡のヒドロキノンに封管内で 24 時間水浴中に加熱後分留. 得量 3.0 g. 淡黄色粘稠性物質, bp₂ 174°. 本品は空気中に放置すれば徐々に赤褐色に変化し, 結晶を析出する. $C_{17}H_{26}O_6N$ 計算値 C 59.81, H 7.97, 実験値 C 59.43, H 8.27.

Methyl 4-isopropenyl-2-methoxycarbonyl-1-(2-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-3-pyrrolidineacetate (XXVI) (III) 5.0 g, methyl crotonate 17.0 g を水浴中 48 時間加熱後分留. 得量 2.5 g. 黄色粘稠性物質, bp_{0.01} 132°. $C_{17}H_{27}O_6N$ 計算値 C 59.64, H 8.19, N 4.09, 実験値 C 59.33, H 7.93, N 4.11.

京都大学医学部薬学科
藤沢薬品工業株式会社大阪研究所