U. D. C. 547.747 : 615.733

41. 高橋酉藏, 岡田壽太郎, 刈米和夫: 蛔虫駆除薬の研究 (第2報)

カイニン酸誘導体の合成 その2

Torizo Takahashi, Jutaro Okada, and Kazuo Kariyone: Studies on Insecticides. II. Synthesis of Kainic Acid Derivatives. (2).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto, and Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd.)

By the application of amines, alcohols, and water to N-acylkainic anhydrides (III, IV) and N-acyldihydrokainic anhydrides (VI, VII), obtained from α -kainic acid (I) and α -dihydrokainic acid (II), the corresponding monoamides, monoesters, and N-acylkainic acids (VIII to XXXIII) were prepared. These mono-substituted compounds were proved to be α -substituted derivatives from the measurement of pK' of N-acetylglycine- and N-acylkainic derivatives. Further, (V) and (VIII) were derived to (XXXIV) and (XXXV) through N-acylkainic dichlorides.

(Received November 22, 1956)

前報¹⁾に於いて著者等は蛔虫駆除作用を目的とする α -カイニン酸誘導体の合成について報告した。本報に於いては β -カイニン酸誘導体の合成について報告する。 β -カイニン酸は所謂 α -カイニン酸の立体異性体の一つとして、 D_8 -ribo-2-carboxy-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetic acid (以下本報に於いてはカイニン酸と称す) なる構造を与えられた物質で²⁾, 本物質は, 所謂 α -カイニン酸を酢酸無水物で処理して得られる N-アセチルカイニン酸無水物を加水分解後脱アセチルして得られる³⁾。カイニン酸誘導体の蛔虫駆除作用については二, 三の報文があるが⁴⁾, 著者等は更に広範囲のカイニン酸誘導体の蛔虫駆除作用を検討する目的で, カイニン酸の N-acyl 置換並びに N の α 位または α, γ 位にある carboxyl 基を ester, 及び amide に変化して 30 余の新誘導体を合成した。

α -カイニン酸 (I) 或いは α -ジヒドロカイニン酸 (II) を酸無水物で処理して得た N-acylkainic anhydride⁵⁾ (III), (VI), 或いは N-acyldihydrokainic anhydride⁵⁾ (IV), (VII) に水, アルコール類またはアミン類を作用させて目的とする N-acylkainic acid^{6,7)} その α -monoester, α -monoamide 及び N-acyldihydrokainic acid α -monoamide (VII) ~ (XXXIII) を得た。

これらの反応の中アルコール類, アミン類で処理する際に起る N-acylkainic anhydride (III, VI) または N-acyldihydrokainic anhydride (IV, VII) の無水物の開裂は次の如く, α -位カルボン酸誘導体が生成する場合と γ

1) 高橋他: 本誌 77, 178 (1957).

2) 森本: 本誌 76, 294 (1956).

3) 森本: 本誌 75, 903 (1955).

4) 村上他: 本誌 73, 1055 (1955); 田村他: 本誌 74, 454 (1954); 田村: 本誌 74, 1291 (1954); 竹本他: 本誌 74, 107 (1954); 羽野他: 日薬理誌 50, 150 § (1954); 田村: 日寄生虫誌 3, 88 (1954); 4, 152 (1955); 竹本他: 日寄生虫誌 3, 123 (1954); 高村他: 日寄生虫誌 4, 213 (1955).

5) 宮崎他: 本誌 75, 72 (1955); 上農他: 本誌 75, 811 (1955); 村上他: 本誌 75, 869 (1955).

6) 宮崎: 本誌 75, 692 (1955).

7) 森本: 本誌 75, 901 (1955).

位カルボン酸誘導体が生成する場合と二様に考えられるが, 後記の実験事実より α 位の carboxyl 基が置換されると推定した。

即ち N-acetylglycine と数種の N-acylkainic acid の誘導体を希メタノールに溶解し, それ等の pK' を測定した処, Table I に示す如き結果を得たので, 上記の酸無水物の開裂に依つて得た誘導体は α -カルボン酸誘導体であると推定した。

Table I. pK' in dil MeOH

	pK_1	pK_2		pK_1	pK_2		pK_1	pK_2
	4.70	—		—	5.50		—	5.92
			(V)			(XII)		
	4.50	6.00		—	6.05		—	5.80
			(IX)			(XIII)		
	4.80	6.20		—	5.50		—	5.90
			(X)			(XIV)		
(VIII)								

次に N-acylkainic acid (V, VIII) に無水クロロホルム中五塩化リンを作用させて, N-acylkainic acid dichloride に変化させ, アニリンと処理して N-acylkainic acid dianilide (XXXIV, XXXV) を得た。

なおこれ等のカイニン酸誘導体の蛔虫駆除作用に関する薬理学的研究の結果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-Propionylkainic (or dihydrokainic) anhydride (VI, VII) α -kainic acid (I), 或いは α -dihydrokainic acid (II) に無水プロピオン酸の大過剰を加え, 130° に 3 時間加温後減圧濃縮し, 析出する結晶を濾取, 2 cc の無水ベンゼンで洗浄後無水酢酸より再結晶。結果を Table II に示す。

N-Propionylkainic acid (VIII) (VI) 0.5 g を 5 cc の熱蒸留水に溶解後減圧濃縮, 残留物を水より再結晶。得量 0.4 g, 白色針状晶, mp 172° . $C_{13}H_{19}O_5N$ 計算値 C 57.99, H 7.06, N 5.20, 実験値 C 58.13, H 7.20, N 5.48。

α -Monomethyl(or ethyl)N-acetyl(or propionyl)kainate [1-Acetyl(or piperonyl)-2-methoxycarbonyl (or ethoxycarbonyl)-4-isopropenyl-3-pyrrolidineacetic acid] (IX~XI) (VI) 或いは N-acetyl-L-kainic anhydride (III) に過剰のアルコール類を加えて加温し, 無水物の溶解後更に 15 分間加温, 次いで減圧濃縮, 残留物を再結晶。結果を Table III に示す。

N-Acetyl-L-kainic acid α -moneamide (1-Acetyl-2-carbamoyl-4-isopenyl-3-pyrrolidineacetic acid) (XII) (III) 0.5 g を液安約 3 cc に加え, ゆるく攪拌すると一旦溶解後固化する。これを一夜放置後少量の水に溶解 3 回減圧濃縮を繰返し, 後 5 cc の水に溶解し, 計算量の 1.5 倍量の Amberlite IRA 50 を通過せしめ, 減圧濃縮

Table II.

番 号	物 質 名	原 料 (g)	再結晶溶媒	得 量 (g)	性 状 mp(°C)	分 子 式	計 算 値			実 験 値		
							C	H	N	C	H	N
(VI)	N-Propionylkainic anhydride	(I) 3.0 (CH ₃ CH ₂ CO) ₂ O	10.0	2.5	白色顆粒状品 169.5	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ N	62.14	6.82	5.57	61.88	6.93	5.61
(VII)	N-Propionylkainic anhydride	(II) "	"	1.9	白色顆粒状品 166	C ₁₃ H ₁₉ O ₄ N	61.66	7.49	5.33	61.41	7.23	5.82

番 号	R	R'	原 料 (g)	再結晶溶媒	得 量 (g)	性 状 mp(°C)	分 子 式	計 算 値			実 験 値		
								C	H	N	C	H	N
(IX)	COCH ₃	C ₂ H ₅	(III) 1.0, EtOH	H ₂ O	0.8	白色粒状品 142.5	C ₁₄ H ₂₁ O ₅ N	59.35	7.47	4.94	59.62	7.34	4.86
(X)	COCH ₂ CH ₃	CH ₃	(VI) 0.5, MeOH	H ₂ O	0.3	白色顆粒状品 71.5	C ₁₄ H ₂₁ O ₅ N·H ₂ O	55.81	7.64	4.65	55.77	7.63	4.81
(XI)	"	C ₂ H ₅	" " EtOH	EtOAc+Et ₂ O	0.2	白色粒状品 47	C ₁₅ H ₂₃ O ₅ N·1/2H ₂ O	58.82	7.84	—	58.85	8.14	—

番 号	R	R'	R''	原 料 (g)	得 量 (g)	性 状 mp °C(decomp)	分 子 式	計 算 値			実 験 値		
								C	H	N	C	H	N
(XIII)	C ₃ H ₅	COCH ₃	NH-	(III) 0.5 NH ₂ -	0.5	白色針状品 228	C ₁₈ H ₂₂ O ₄ N ₂	65.44	6.71	8.48	65.49	6.46	8.48
(XIV)	"	COCH ₂ CH ₃	"	(VI) "	"	同	C ₁₉ H ₂₄ O ₄ N ₂	66.26	7.02	8.13	66.54	7.26	8.35
(XV)	C ₃ H ₇	COCH ₃	"	(IV) "	"	同	C ₁₉ H ₂₄ O ₄ N ₂	65.04	7.28	8.43	65.16	7.52	8.49
(XVI)	* C ₃ H ₅	"	NH-	(III) " NH ₂ -	1.0	白色無晶形粉末 207	C ₂₄ H ₄₁ O ₄ N ₃ ·H ₂ O	63.57	9.49	9.27	63.16	9.57	9.37
(XVII)	* "	COCH ₂ CH ₃	"	(VI) "	"	同	C ₂₅ H ₄₃ O ₄ N ₃ ·H ₂ O	64.23	9.70	8.99	64.16	9.75	9.04
(XVIII)	* C ₃ H ₇	COCH ₃	"	(IV) "	"	同	C ₂₄ H ₄₃ O ₄ N ₃ ·H ₂ O	63.26	9.96	9.22	63.23	10.01	8.97
(XIX)	* C ₃ H ₅	"	NHCH ₂ -	(III) " NHCH ₂ -	"	同	C ₂₆ H ₃₃ O ₄ N ₃ ·H ₂ O	69.15	7.37	9.31	68.68	7.21	8.91

* γ-mono ammonium salt を示す.

(XX)*	COCH ₂ CH ₃	"	(VI)	"	"	"	同	上	C ₂₇ H ₃₅ O ₄ N ₃	69.65	7.58	9.03	69.62	7.73	8.76
(XXI)*	C ₃ H ₇	COCH ₃	(IV)	"	"	"	同	上	C ₂₆ H ₃₅ O ₄ N ₃ •½H ₂ O	67.20	7.79	9.19	67.49	7.95	8.82
(XXII)	C ₃ H ₅		(III)	"	0.5	0.2	白色微針状品 210.5		C ₁₉ H ₂₄ O ₄ N ₂	66.26	7.02	8.13	66.25	7.17	8.20
(XXIII)	"		"	"	"	0.3	同	上	"	"	"	"	66.49	7.07	7.81
(XXIV)	COCH ₂ CH ₃	"	(VI)	"	"	0.2	同	上	C ₂₀ H ₂₆ O ₄ N ₂	67.02	7.31	7.82	67.30	7.52	7.58
(XXV)	COCH ₃		(III)	"	"	0.1	同	上	C ₁₉ H ₂₄ O ₄ N ₂	63.32	6.71	7.77	62.89	7.06	8.07
(XXVI)	"		"	"	"	0.3	同	上	"	"	"	"	63.03	6.89	7.74
(XXVII)	COCH ₂ CH ₃	"	(VI)	"	"	0.2	同	上	C ₂₀ H ₂₆ O ₄ N ₂	64.15	7.00	7.48	64.43	7.31	7.53
(XXVIII)	COCH ₃		(III)	"	"	0.3	同	上	"	"	"	"	63.96	7.23	7.73
(XXIX)	COCH ₂ CH ₃	"	(VI)	"	"	0.2	同	上	C ₁₈ H ₂₁ O ₄ N ₂	64.93	7.23	7.21	64.83	7.33	6.92
(XXX)	COCH ₃		(III)	"	"	"	同	上	C ₁₈ H ₂₁ O ₄ N ₂ Cl	59.27	5.76	7.68	59.46	5.94	7.59
(XXXI)	COCH ₂ CH ₃		(VI)	"	"	"	同	上	C ₁₈ H ₂₁ O ₄ N ₂ Br	53.90	5.44	6.62	54.06	5.57	6.84
(XXXII)	COCH ₃		(III)	"	"	0.1	同	上	C ₁₈ H ₂₁ O ₄ N ₂ Cl	59.27	5.76	7.68	58.98	5.96	7.68
(XXXIII)	"		"	"	"	"	同	上	C ₂₂ H ₂₉ O ₄ N ₂	69.45	6.36	7.36	69.16	6.47	7.24

Table V.

番号	R	原料 (g)	得量 (g)	性 mp °C (decomp)	状 mp °C (decomp)	分子式	計算値			実験値		
							C	H	N	C	H	N
(XXXIV)	COCH ₃	(V) 0.5	0.2	白色針状品	231	C ₂₄ H ₂₇ O ₃ N ₃	71.09	6.71	10.36	71.07	6.74	10.57
(XXXV)	COCH ₂ CH ₃	(VIII)	0.08	"	236	C ₂₅ H ₂₉ O ₃ N ₃	71.57	6.97	—	70.92	7.25	—

し水より再結晶。得量 0.3 g. 白色細立方晶, mp 207° (decomp). $C_{12}H_{18}O_4N_2$ 計算値 C 56.68, H 7.14, N 11.02, 実験値 C 56.35, H 7.40, N 10.99.

N-Acetyl(or Propionyl)kainic(or dihydrokainic) acid α -monoamide [1-Acetyl(or Propionyl)-2-carbamoyl-4-isopropenyl(or isopropyl)-3-pyrrolidineacetic acid] 及び N-Acetyl(or Propionyl)kainic(or dihydrokainic) acid α -amide γ -ammonium salt (Ammonium 1-acetyl(or propionyl)-2-carbamoyl-4-isopropenyl(or isopropyl)-3-pyrrolidineacetate) (XIII~XXXIII) (III), (VI) 或いは N-acetyldihydrokainic anhydride (IV) にアミン類の過剰を加え, 130~150° に 20~60 分間加熱, 原料無水物が溶解後放冷, 可及の少量のメタノールに溶解しやや多量の脱色炭末を加えて処理後, メタノールの 15~20 倍量のエーテルを加え氷室に放置, 析出する球状の集針晶をメタノール・エーテルより再結晶。結果を Table IV に示す。

N-Acetyl(or Propionyl)kainic acid dianilide (XXXIV, XXXV) N-acetylkainic acid (V) または (VIII) を無水クロロホルムに浮遊させ, 氷冷下小過剰の五塩化磷を少量ずつ加え, 一夜放置後減圧濃縮, 残留物を無水ベンゼン 5 cc ずつ 5 回抽出し, 粗 N-acetyl(or propionyl) kainic acid dichloride 溶液とし, これを冷却下, 小過剰のアニリンを注意して滴下一夜放置。希塩酸にて処理, 水洗, 脱水芒硝で乾燥後減圧濃縮。残留する粘稠性物質をメタノール・エーテルより再結晶。結果を Table V に示す。

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

U. D. C. 547.833.9

42. 富松祥郎: 含窒素共軛系ジエンに関する Diels-Alder 反応 (第2報*)

1-Cyclohexenyl-3, 4-dihydro-6, 7-dimethoxyisoquinoline と無水マレイン酸の反応

Yoshio Tomimatsu: Diels-Alder Reaction of Diene Systems containing Nitrogen. II. Reaction of 1-Cyclohexenyl-3, 4-dihydro-6, 7-dimethoxyisoquinoline with Maleic Anhydride.

(Meiji College of Pharmacy**)

Following the previous report on the reaction of 1-styryl-3, 4-dihydroisoquinoline derivatives, as diene component of a $C=C-C=N$ system, with maleic anhydride, a reaction of 1-cyclohexenyl-3, 4-dihydro-6, 7-dimethoxyisoquinoline, possessing a cyclohexenyl group in place of styryl, with maleic anhydride was carried out under practically identical conditions. A compound (IV), identical in analytical values with that anticipated, was isolated as its picrate. In order to establish its structure, Hofmann degradation of the methiodide of the substance obtained by reduction and saponification of (IV), was carried out. Repeated three degradations resulted in the liberation of trimethylamine to form a neutral substance. Such a fact confirms the benzoquinolizine structure of the product and thereby indicates that this is a regular reaction. It was concluded from the result of the present and the preceding experiments that the diene component of $C=C-C=N$ system including the $C=N$ bond in 1-2 positions of the 3, 4-dihydroisoquinoline compound can take part in the Diels-Alder type reaction.

(Received December 3, 1956)

著者は前報で $C=C-C=N$ 系の diene component として 3, 4-dihydro-1-styrylisoquinoline 誘導体を取りこれと無水マレイン酸の反応について報告したが今回はその styryl の代りに cyclohexenyl 基を有する標記化合物 (III) と無水マレイン酸の反応を試みほぼ同様の結果を得た。原料 (III) は Darzens¹⁾ の方法に従い cyclohexanone より下式の如くして製した。

1-cyclohexenecarboxylic acid (I) を chloride に変え 3, 4-dimethoxyphenethylamine と Schotten-Baumann 法で結合して amide 体 (II) (mp 71~72°) としこれを閉環して (III) を好収量で得, ピクラート [mp

* 第1報: 本誌 77, 7(1957)。

** Tanashi-machi, Kitatama-gun, Tokyo.

1) Darzens: Compt. rend. 144, 330(1907)。