また黄色結晶 (VI) はその分子組成からみてもピロコール体と推定されるので, 乾留時に β または β' 位にイソプロピル基を有する α -ピロルカルボン酸が生成し, これがピロコール体となつたものと考えればよく, 従つてもともとカイニン酸 (I) の1個のカルボキシル基はピロリジン骨格の2または5位に結合していたものと考えて宜しかろう。

なおカイニン酸 (I) 及びジヒドロカイニン酸 (II) を Kuhn-Roth 法で $C-CH_3$ 基を測定すれば, 何れも1個以外には $C-CH_3$ 基の存在が考えられないような成績が得られる。即ち $C-CH_3$ 基1個として結晶カイニン酸では計算値 6.50, 実験値 4.54, ジヒドロカイニン酸では計算値 7.00, 実験値 2.37 となっている。従つて $C-CH_3$ 基は

$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ H_3C \end{array}$ 基の部位以外に存在しないことになり, 結局カイニン酸に $HOOC-CH_2-$ 基の存在を推定する

より他には考えようがない。なおカイニン酸 (I) をソーダ石灰と乾留すればピロコール体 (V) のみを生じ, ピロコール体の生成が認められない。また苛性カリ熔融により, ピロコール体以外に義酸 (IX), 酢酸 (X), イソワレリアン酸 (XI) 及び $C_{10}H_{16}O_6$ の組成を有する不明酸 (XII) が得られる。

以上カイニン酸の諸反応はカイニン酸の構造を Table I の (I) に示すようにすれば円滑に説明し得られる。

Table I. Reactions of Kainic Acid

本研究に当り赤外線吸収スペクトル測定の労をとられた武田薬工研究所及び大阪市立大学 理工学部赤外分析室, 元素分析を実施された本学薬学科福田 稔講師並びに武田薬工研究所分析室の方々に感謝する。

実験の部

ジヒドロカイニン酸 カイニン酸 4.5 g を 300 cc の水にとかし, 約 2 g の 10% パラジウム炭を 100 cc の水に浮遊させたものに加え, 水素気流中で接触還元する。約 30 分間で計算量 (436.4 cc) の 90% の水素を, 1 時間で 4.78 cc の水素を吸収して反応は終了。この汙液を水浴上で濃縮放冷して 3.8 g の結晶を得。水より再結晶, mp 278° (decomp) の無色針状結晶。 $[\alpha]_D^{25}$: -28.4° (c=5.0, 水)。本品は過マンガン酸カリ溶液及びブロム水を脱色せず, Rf 0.52±0.01 (ブタノール, 酢酸, 水=4:1:1, 東洋洋紙 No. 50), 結晶水を含有せず。C₁₀H₁₇O₄N 計算値 C 55.80, H 7.96, N 6.51, 実験値 C 55.60, H 8.13, N 6.45。

カイニン酸 (I) のオゾン酸化, メチルケトン体 (III) 及びホルムアルデヒド (IV) の生成 カイニン酸 1.5 g を 150 cc の水にとかし, 外部より氷冷しながらオゾンガス (2.58% のオゾン含有酸素) を約 2 時間導入する。反応液は直ちに 3 cc まで減圧濃縮し, 冷所に放置すると mp 189° の結晶約 0.8 g が析出。水から再結晶, mp 204~206° (decomp) の無色柱状結晶。本品は Legal 反応, ヨードホルム反応共に陽性でメチルケトン体であることを示している。結晶水を含有せず。C₉H₁₃O₅N 計算値 C 50.23, H 6.09, N 6.51, 実験値 C 50.03, H 6.29, N 6.47。留液には 10% ジメドン水溶液 15 cc を加え, 水浴中で暫時加温すれば結晶が析出。得量約 0.7 g。エタノールから再結晶, mp 188° の無色針状結晶。ホルムアルデヒドジメトン (mp 189°) と混融して融点降下せず。

カイニン酸 (I) の亜鉛末乾留 よく乾燥したカイニン酸 10 g を亜鉛末 80 g と混和し、レトルトに入れ砂浴中で加熱乾留する。浴温 300° 附近から水分の蒸留及び発煙が認められる。この発煙物は松材反応陽性。350° 附近から黄色乃至赤色の油状物が留出し、且つ黄色結晶が析出する。360~380°, 1 時間で留出完了。油状物をエーテルに採り過してエーテル難溶性の黄色結晶と分離。

a) 黄色結晶, ピロコロール体 (VI): エタノールから再結晶, mp 154~157° の黄色針状結晶。C₁₆H₁₅O₂N 計算値 C 71.09, H 6.71, N 10.30, 分子量 270.32, 実験値 C 71.28, H 6.58, N 10.35, 分子量 (Rast 法) 283.5. Ehrlich 反応陰性, テトラニトロメタンで黄色を呈し, 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン及びセミカルバゾンを生じせず。

b) 油状物, ピロロール体 (V): エーテル溶液を水層から分離し, 水洗後脱水芒硝で乾燥し, エーテルを留去, 残留物を減圧蒸留すれば bp₂₀ ~84° の淡黄色油 0.2 g, bp₂₀ 84~95° の淡黄色油 0.8 g を得。両留液共空気中で不安定で漸次赤褐色に変色し, 松材反応, Ehrlich 反応共に陽性。

ピロロール体 (V) のクロム酸酸化, イソプロピルマレインイミド (VII) の生成 bp₂₀ 84~95° の油状物質を Beckmann 混液 30 cc に攪拌しながら滴下し, 加温すれば樹脂状物となり, 次いで油状となる。エーテルで 3 回抽出し, エーテル層を水洗, 乾燥後, エーテルを留去し 1 昼夜放置すれば結晶が析出。これをろ取し, 昇華法により精製, mp 75~80° の無色板状結晶。石油エーテルから再結晶, mp 81~83° の無色板状結晶。C₇H₉O₂N 計算値 C 60.42, H 6.52, N 10.07, 実験値 C 60.84, H 6.76, N 10.13. イソプロピルマレインイミドの標品* と混融して融点降下せず。

カイニン酸 (I) のソーダ石灰乾留, ピロロール体 (V) の生成 よく乾燥したカイニン酸 15 g にソーダ石灰 75 g を混和し, レトルトに入れ砂浴中で加熱乾留。浴温 320° 附近より水と共に油状物質が留出して来る。この場合黄色結晶の生成は認められない。約 2 時間で留出は終了。油状物質をエーテルにとり, エーテル層を水洗乾燥した後溶媒を留去し, 残留物を減圧蒸留すれば bp₁₃ 60~63° で留出する淡黄色油状物質 3.5 g を得。松材反応, イサチン反応, Ehrlich 反応共に陽性。さきに亜鉛末乾留で得たものと同一物であるが, 得量はこの場合の方が良い。

ピロロール体 (V) と四酢酸鉛との反応, C₁₁H₁₅O₄N (VIII) の生成 bp₁₃ 60~63° の油状物質 3.5 g を水酢酸 150 cc に溶かし, 強く攪拌しながら反応温度を 20~25° に調節して四酢酸鉛 7.6 g を 20 分間に加え, 30 分間攪拌し, 更に四酢酸鉛 7.6 g を追加し, 1 時間攪拌を続ける。酢酸を減圧で留去し, 残留物をクロロホルムで抽出し, クロロホルム層を水洗, 乾燥後溶媒を留去, 残留物を減圧蒸留すれば bp₇ 63~100° で 0.2 g, bp₇ 100~117° で 0.5 g の無色油状物質を得。前者は全部結晶化し, 後者は大部分結晶化する。50% メタノールから再結晶, mp 81~83° の無色柱状または板状結晶。本品は Ehrlich 反応陰性。C₁₁H₁₅O₄N 計算値 C 58.65, H 6.48, N 6.22, CH₃CO- (2 個) 38.24, 実験値 C 58.90, 58.62, H 6.93, 6.76, N 6.06, 6.48, CH₃CO- (Kuhn-Roth 法) 41.06。

カイニン酸 (I) の苛性カリ熔融, 義酸 (IX), 酢酸 (X), イソワレリアン酸 (XI) 及び不明酸 (XII) の生成 カイニン酸に 5 倍量の苛性カリを混和し, 250~350° に熱してアルカリ熔融を行う。留出物は水及び油状物で著しいピロロール臭及びアンモニア臭を放ち, Nessler 試液に対し強陽性, Legal 反応は弱い紫色を呈する。油状物はエーテルで抽出, エーテルを留去後減圧蒸留。a) bp₂₅ 59°, n_D²⁰: 1.4686, b) bp₂₅ 82°, n_D²⁰: 1.4699 のピロロール体を得。a), b) 共に松材反応, Ehrlich 反応陽性。アルカリ熔融の残留物は少量の水にとかし, 冷却しながら 40% 硫酸で酸性となし, 水蒸気蒸留, 留出液の一部をとり Kennedy-Barker 法⁴⁾ に従い PPC するに Rf 0.46, 0.12 にスポットが認められる。なお 0.12 のスポットはアンモニア性銀液を還元する。Rf 0.46 のスポットはイソワレリアン酸に, 0.12 のスポットは義酸及び酢酸の混合スポットに一致する。留出液の大部をアルカリで中和濃縮し, 30% 硫酸銅液を加えて銅塩を形成させ, エーテルで振り取り, エーテル可溶部と不溶部に分ける。藍色を呈するエーテル層は希硫酸と振り, 脱銅した後エーテルを留去, 残留物を蒸留すれば bp 170~172° で大部分は留出する。p-ブロムフェナシルエステル: mp 67~68° の無色針状結晶。イソワレリアン酸の p-ブロムフェナシルエステル mp 68° の標品と混融して融点降下せず。C₁₃H₁₅O₃Br 計算値 C 52.19, H 5.05, 実験値 C 52.48, H 4.87. また常法に従い銀塩も得られる。C₉H₉O₂Ag (イソワレリアン酸銀として) 計算値 Ag 51.62, 実験値 Ag 51.89. エーテル不溶部は希硫酸酸性とした後水蒸気蒸留する。留液をアンモニアアルカリ性とし濃縮。クロモトロポ酸で検するに紫赤色を呈し, また常法に従い銀塩を製する際著量の金属銀を析出する点よりみて義酸の存在はほぼ確実である。C₂H₃O₃Ag (酢酸銀として) 計算値 Ag 64.63, 実験値 Ag 64.87. 水蒸気蒸留残渣は蒸発乾固後熱エーテルで抽出する。エーテル抽出液から溶媒を留去すれば結晶性物質が得られる。水から再結晶, mp 201~203° の粒状結晶。水, メタノールに易溶, 酢酸エステル, アセトンに難溶。トルエン, ベンゼン, 石油エーテルに不溶。ニンヒドリン反応陰性。C₁₀H₁₀O₆ 計算値 C 51.72, H 6.94, 分子量 232.23, 実験値 C 51.66, H 7.01, 分子量 (Rast 法) 257.9。

大阪大学医学部薬学科

* 武田薬工研究所から恵与された。ここに感謝する。

4) E. P. Kennedy, H. A. Barker: Anal. Chem. **23**, 1033 (1951).

Summary

If the structure of kainic acid, the anthelmintic principle of *Digenea simplex* Ag., is as shown below, various reactions listed in Table I would be explained well.

(Received April 8, 1955)

219. 村上信三, 竹本常松, 鄭 然昌, 醍醐皓二: 海人草有効成分の研究 (第9報)

カイニン酸の構造について その2

Shinzo Murakami, Tsunematsu Takemoto, Zensho Tei, and Koji Daigo:

Studies on the Effective Principles of *Digenea simplex* Ag. IX.

Structure of Kainic Acid. (2).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Osaka)

著者等は先にカイニン酸の構造を

と推定したが、これで考えられる可能な平面的構造式を列举すれば Table I に示すようになる。

Table I. Assumed Structures of Kainic Acid

著者等は実験の部に記載するような各種誘導体を検討した結果、カイニン酸について次のような事実を明らかにした。即ち (i) 無水酢酸で処理すれば容易に酸無水物が得られ、このものは赤外線吸収スペクトルでは 5.51μ と 5.65μ に吸収が認められるので六員環無水物であると考えられる*。(ii) カイニン酸を塩酸で処理すればその異性体と思われる仮称 N 酸 (VII) と $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ の組成を有するラクトン体 (VIII) が得られる。このラクトン体は

* N-phenylacetylglutamic anhydride は 5.50μ と 5.60μ に吸収が認められる [J. A. King et al.: J. Am. Chem. Soc. **74**, 5202 (1952)].