— ノ — ト —

(日本化学会誌, 1975, (7), p. 1249~1251)

コハク酸，グルタル酸，マレイン酸と数種の α -アミノ酸との固体複合体の形成

(1975 年 3 月 3 日 受理)

西 庄 重 次 郎*

1 緒 言

著者はこれまでにシュウ酸¹⁾，マロン酸²⁾，アミノマロン酸⁴⁾⁵⁾などの構造および pK_a の異なる有機酸と数種のアミノ酸との相互作用を分子間相互作用としてとらえてとくに固体複合体の形成に関して研究し，すでに報告した。

その結果によると有機酸の pK_a がアミノ酸の pK_a より小さいときには固体複合体は形成されやすく，一方，有機酸の pK_a がアミノ酸の pK_a より大きくなると固体複合体が形成されにくくなると推定された。そこでさらに有機酸とアミノ酸の固体複合体の形成におよぼす要因を検討するために有機酸としてコハク酸，グルタル酸，アジピン酸，マレイン酸，フマル酸，安息香酸，フタル酸，グルタミン酸，アスパラギン酸を用いて数種の α -アミノ酸との固体複合体の形成について研究した。

2 実 験

2.1 固体複合体の形成

いろいろのモル比の有機酸（特級試薬）と α -アミノ酸（特級試薬）の混合物に水を加えて溶解したのち，浴温 60°C，減圧下（30~40 mmHg）にロータリーエバポレーターを用いて濃縮する。そのさい容易に結晶化する場合とアメ状の残留物を残す場合がある。アメ状の残留物を残す試料についてはこれを室温に放置すると徐々に結晶化する。結晶化物を 60°C で 3 日間乾燥後，メノウの乳鉢でよくすりつぶして用いた。

2.2 分 析

X線分析，示差熱テンピン分析，IR スペクトルおよび pH の測定は既法の装置および方法で行なった⁶⁾。

3 実験結果と考察

3.1 固体複合体の形成

有機酸（コハク酸，グルタル酸，アジピン酸，マレイン酸，フマル酸，安息香酸，フタル酸，グルタミン酸，アスパラギン酸）と α -アミノ酸（グリシン，(±)- α -アラニン，(±)- α -アミノ-

n -酪酸， α -アミノイソ酪酸，(±)-バリン，(±)-ノルバリン，(±)-イソロイシン，(±)-ノルロイシン，(±)-ロイシン）を種々のモル比で反応させ得られる粉末状結晶の X 線回折図形を調べた。その結果，アジピン酸，フマル酸，安息香酸，フタル酸，グルタミン酸，アスパラギン酸と α -アミノ酸からなる試料では成分の有機酸と α -アミノ酸の回折図形を与え，これらの有機酸は α -アミノ酸と固体複合体を形成しないことが判明した。一方，コハク酸と α -アミノ酸からなる試料では，(±)- α -アミノ- n -酪酸，(±)-バリン，(±)-ノルバリンとモル比 1:2 でそれぞれの成分の回折図形と異なる新しい回折図形を与えモル比 1:2 付近で固体複合体を形成することが判明した。他の α -アミノ酸とはコハク酸は複合体を形成しなかった。以下同様に検討してつぎのような結果を得た。グルタル酸はグリシン，(±)- α -アミノ- n -酪酸とはモル比 1:1 付近で複合体を形成するが，アラニン， α -アミノイソ酪酸，(±)-イソロイシン，(±)-ノルロイシン，(±)-ロイシンとは複合体を形成しない。また (±)-バリン，(±)-ノルバリンとは複合体を形成すると推定される。これまである種の複合体に相当する一定の回折線は有機酸と α -アミノ酸のモル比を変化させて得た試料においてもつねに保持されていたが，グルタル酸と (±)-バリン，(±)-ノルバリンの系においてはモル比を変化させると複合体に相当する回折線が変化した。マレイン酸と α -アミノ酸からなる試料ではマレイン酸はグリシン，(±)- α -アラニン，(±)- α -アミノ- n -酪酸，(±)-バリン，(±)-イソロイシン，(±)-ロイシンとはモル比 1:1 付近で固体複合体を形成する。また α -アミノイソ酪酸，(±)-ノルバリン，(±)-ノルロイシンとも固体複合体を形成すると推定されるがグルタル酸と (±)-バリン，(±)-ノルバリンの系にみられたのと同様複合体に相当する一定の回折線は保持されずモル比が変化するすると複合体に相当する回折線は変化した。

3.2 温度-組成図の作製による回折複合体の組成の決定

固体複合体を形成することが判明した有機酸と α -アミノ酸の系において種々のモル比より固体複合体を形成させ得られる試料に対して空气中，2.5°C/min で示差熱分析を行ない，さきに報告したのと同様にして温度-組成図を作製した。結果の一部を図 1 に示す。さきに報告したのと同様に系の完全な融解が起こる前に有機酸が分解して系外に去る組成の試料に対しては完全な融解が起こる温度を仮想して点線で図中に示した。このような不完全な温度-組成図であるがさきの報告⁶⁾ から明らかなように共融混合物の融解に起因する吸熱ピークの消失する組成からモル比の決定は可能であるので今回も同様にしてモル比を決定した。その結果，

* 神戸女子薬科大学，658 神戸市東灘区北山北町

1) 西庄重次郎，今西 勇，橋詰源蔵，衣笠俊男，日化，1973，442。

2) J. Nishijo, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 47, 1539(1974)。

3) 西庄重次郎，日化，1975，224。

4) T. Kinugasa, J. Nishijo, G. Hashizume, I. Imanishi, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 44, 2035(1971)。5) J. Nishijo, I. Imanishi, G. Hashizume, *ibid.*, 45, 2070(1972)。

Fig. 1 Temperature-composition diagram of organic acid- α -amino acid systems

- : Succinic acid-($\pm$)-norvaline-systems
 —●— : Glutaric acid-glycine system
 —◐— : Maleic acid-($\pm$)- α -alanine system

X線回折から推定したようにコハク酸は α -アミノ- n -酪酸, バリン, ノルバリンとモル比 1:2 で, グルタル酸はグリシン, α -アミノ- n -酪酸とモル比 1:2 で, マレイン酸はグリシン, ($\pm$)- α -アラニン, ($\pm$)- α -アミノ- n -酪酸, ($\pm$)-バリン, ($\pm$)-イソロイシン, ($\pm$)-ロイシンとモル比 1:1 で固体複合体を形成することが判明した。なお温度-組成図からコハク酸と($\pm$)- α -アミノ- n -酪酸, ($\pm$)-バリン, ($\pm$)-ノルバリン, グルタル酸とグリシン, ($\pm$)- α -アミノ- n -酪酸, マレイン酸とグリシンの固体複合体は非調和融点をもつ包晶化合物であった。

3.3 固体複合体の融点および包晶点

固体複合体の示差熱テンビン分析を昇温速度 2.5°C/min, 空気中で行なった。融解あるいは包晶融解反応に起因する吸熱ピークの立ち上がり温度を表 1 に有機酸とともに示す。重量減少は吸熱ピークの開始とほぼ同時に起こり始めるが, 融解あるいは包晶融解反応に起因する吸熱ピークの大半が終了しても多くはなかった。

3.4 IR スペクトル

有機酸と α -アミノ酸の固体複合体の IR スペクトルは一般的にそれぞれの有機酸で類似に近い傾向を示した。コハク酸と($\pm$)- α -アミノ- n -酪酸, ($\pm$)-ノルバリンの複合体では -COOH に起因する吸収がコハク酸単独の 1690 cm^{-1} 付近よりも低波数側の 1660 cm^{-1} 付近に現われる。(±)-バリンとの複合体では -COOH の吸収はコハク酸より高波数の 1710 cm^{-1} 付近に中心をもつ幅広い吸収であるが重水素化により 1680 cm^{-1} 付近に移動した。一方, コハク酸の -COOH の吸収は重水素化により変化しなかった。グルタル酸とグリシン, ($\pm$)- α -アミノ- n -酪酸の複合体では -COOH に起因する吸収がグルタル酸単独の 1690 cm^{-1} 付近の幅広い 1 本の吸収と異なり 1710~1660 cm^{-1} に 2 本の吸収で観測された。マレイン酸と($\pm$)- α -アラニン, ($\pm$)- α -アミノ- n -酪酸, ($\pm$)-バリン, ($\pm$)-イソロイシンの複合体では -COOH の吸収はマレ

Table 1 The peritectic points or the melting points of the solid complexes

	Meltig point (°C)	Peritectic point (°C)
Succinic acid :		
($\pm$)- α -Amino- n -butyric acid=1 : 2		184.2
Succinic acid : ($\pm$)-Norvaline=1 : 2		160.6
Succinic acid : ($\pm$)-Valine=1 : 2		193.5
Succinic acid	185.0	
Glutaric acid : Glycine=1 : 1	118.8	
Glutaric acid :		
($\pm$)- α -Amino- n -butyric acid=1 : 1	114.7	
Glutaric acid	91.6	
Maleic acid : Glycine=1 : 1		137.5
Maleic acid : ($\pm$)- α -Alanine=1 : 1	121.3	
Maleic acid :		
($\pm$)- α -Amino- n -butyric acid=1 : 1	105.6	
Maleic acid : ($\pm$)-Valine=1 : 1	140.4	
Maleic acid : ($\pm$)-Isoleucine=1 : 1	114.6	
Maleic acid : ($\pm$)-Leucine=1 : 1	127.5	
Maleic acid	132.2	

イン酸単独の 1705 cm^{-1} より少し高波数の 1725~1720 cm^{-1} 付近に 1 本の吸収で現われる。マレイン酸とグリシンの複合体では -COOH の吸収のピークは 1725 cm^{-1} 付近にあるが, 1690 cm^{-1} 付近にわずかに肩がある。また ($\pm$)-ロイシンの複合体では -COOH の吸収は 1740 cm^{-1} と 1690 cm^{-1} の 2 本で現われる。

3.5 考察

今回検討した有機酸の pK_{a1} , pK_{a2} 値⁶⁾は

マレイン酸 1.94, 6.22, コハク酸 4.00, 5.21, グルタル酸 4.14, 5.01, アジピン酸 4.43, 5.28, フマル酸 3.02, 4.39, フタル酸 2.76, 4.92, 安息香酸 4.01, グルタミン酸 4.28, 9.67, アスパラギン酸 3.70, 9.62

であり, この中で固体複合体を形成したのはマレイン酸, コハク酸, グルタル酸であった。マレイン酸の pK_a 値はこれまで検討した有機酸の中でシュウ酸の pK_1 1.37, pK_2 3.81 について小さく固体複合体が形成されやすいと推定され実験結果もこれを支持した。マレイン酸の pK_1 値がかなり小さいことから水溶液におけるいわゆる塩の形成はかなりの量になると推定されたので, マレイン酸と α -アミノ酸に対してそれぞれ 0.1 mol/l の混合溶液の pH を室温で測定し, 水溶液中における α -アミノ酸の $\{^+NH_3-CH(R)COO^-\} A^\pm$ と $\{^+NH_3-CH(R)COOH\} A^+$ の比をさきの報告と同様に求めたところ, $A^\pm/A^+ \approx 0.5 \sim 0.6$ で A^+ は $A^\pm$ より多く存在し, 固体複合体においてもマレイン酸の陽子が α -アミノ酸 $-COO^-$ へ移動している可能性があるとして推定される。IR スペクトルにおいて -COOH の吸収が 1725~1720 cm^{-1} に 1 本で現われる ($\pm$)- α -アラニン, ($\pm$)- α -アミノ- n -酪酸, ($\pm$)-バリン, ($\pm$)-イソロイシンおよびほとんど 1 本に近いグリシンの複合体ではメタノールで複合体を処理しても複合体の分解は起こらず安定であった。したがってこれらの複合体ではマレイン酸の -COOH の陽子が α -アミノ酸の $-COO^-$ へ移動しているのではな

6) マレイン酸, アジピン酸は日本化学会編, “化学便覧(基礎編Ⅱ)”, 丸善(1966) p. 1058. その他の有機酸は坂口武一, 上野景平, “金属キレートⅢ”, 南江堂(1970) p. 45 の値を用いた。

いかと考えられる。また IR スペクトルで $-\text{COOH}$ の吸収が明確に 2 本にわかれる (±)-ロイシンの複合体ではメタノールで複合体を処理するとマレイン酸と (±)-ロイシンに分解し結合力は強くなりマレイン酸の $-\text{COOH}$ の水素と (±)-ロイシンの $-\text{COO}^-$ との分子間水素結合によって固体複合体が形成されると推定した。コハク酸と (±)- α -アミノ-*n*-酪酸, (±)-バリン, (±)-ノルバリンのモル比 1:2 の複合体ではコハク酸の pK_a 値および複合体の IR スペクトルの $-\text{COOH}$ の吸収から考えてコハク酸の 2 個の $-\text{COOH}$ の水素と α -アミノ酸の $-\text{COO}^-$ との水素結合によって固体複合体を形成していると考えられる。またグルタル酸とグリシン, (±)- α -アミノ-*n*-酪酸のモル比 1:1 の複合体ではグルタル酸の pK_a 値および複合体の IR スペクトルなどから考えてグルタル酸の $-\text{COOH}$ の水素と α -アミノ酸の $-\text{COO}^-$ の分子間水素結合によって固体複合体が形成されると考えられる。

すでに報告したシュウ酸, マロン酸, アミノマロン酸, 今回検討した有機酸と α -アミノ酸の固体複合体の形成についての研究からつぎのようなことが結論される。

1) 有機酸と α -アミノ酸の固体複合体の形成は有機酸の pK_a が α -アミノ酸の pK_a より小さいときには, 有機酸の構造および α -アミノ酸の構造にほとんど関係なく固体複合体が形成される。有機酸の pK_a が α -アミノ酸の pK_a とほとんど同じ値か, あるいは少し大きくても固体複合体が形成される場合があるが,

このさいには有機酸の構造および α -アミノ酸の構造が固体複合体の形成の可否に大きな影響を与える。同一の有機酸と α -アミノ酸の複合体の形成においては α -アミノ酸の立体的な構造が重要な要因と考えられるが, α -アミノ酸の α 位の置換基の大きさによって必ずしも支配されなかった。有機酸の pK_a がさらに大きくなり α -アミノ酸の pK_a より 1.9 以上大きくなると複合体は生成しなかった。

2) これら固体複合体の結合様式を IR スペクトル, 水溶液中の $\{^+\text{NH}_3\text{-CH(R)COO}^-\}$ $\{^+\text{NH}_3\text{-CH(R)COOH}\}$ との比, メタノールに対する安定性から推定し, 有機酸の pK_a が α -アミノ酸の pK_a より小さいときにはほとんどの場合, 有機酸の $-\text{COOH}$ の陽子が α -アミノ酸の $-\text{COO}^-$ へ移動していると考えられ, 有機酸の pK_a が α -アミノ酸の pK_a とほとんど同じ値か少し大きい複合体では有機酸の $-\text{COOH}$ と α -アミノ酸の $-\text{COO}^-$ との間に分子間水素結合が形成され, これが固体複合体形成の推進力と考えられる。

本研究にさいして貴重な御助言をしていただきました大阪市立大学理学部藤代研究室の方々, X線回折の測定に便宜をはかっていただいた兵庫県立工業試験場橋詰源蔵博士, またたえず御理解と御支援をいただいた神戸女子薬科大学今西 勇教授, 神戸大学衣笠俊男教授に深謝いたします。

Solid Complex Formation of Succinic Acid, Glutaric Acid and Maleic Acid with Several α -Amino Acids

Juziro NISHIJO

Kobe Women's College of Pharmacy; Higashinada-ku,
Kobe-shi 658 Japan

Solid complex formation of organic acids with several α -amino acid was studied by X-ray powder diffraction, infrared spectroscopy and differential thermogravimetry.

Succinic acid forms solid complexes with (±)- α -amino-*n*-butyric acid, (±)-valine and (±)-norvaline in a molar ratio of 1:2, while glutaric acid forms solid complexes with glycine and (±)- α -amino-*n*-butyric acid in a molar ratio of 1:1. The complexes of succinic acid and glutaric acid have a peritectic point. Maleic acid forms solid complexes with glycine, (±)- α -alanine, (±)- α -amino-*n*-butyric acid, (±)-valine, (±)-isoleucine and (±)-leucine in a molar ratio of 1:1. The complex of glycine has a peritectic point.

It was inferred that that the solid complexes of succinic acid, glutaric acid and the complex of maleic acid with (±)-leucine were formed through intermolecular hydrogen bond between the carboxyl group in organic acid and the carboxyl group of amino acid, while the complexes of maleic acid with the amino acids except (±)-leucine were formed by proton-transfer from the carboxyl group in organic acid to the carboxylate ion of the amino acids.