acid lactone (β -XVI), whose methylation yields methyl β -N-acetylkainate lactone (β -XVII). (β -XVI) is also obtained by the lactonization of N-acetylkainic acid (β -II) and its hydrolysis gives (β -XV).

(Received April 8, 1955)

227. 森本 浩：Kainic Acid の異性化ならびに異性体に関する研究 (7)

α 系化合物と β 系化合物の相互関係

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 21 報*)

Hiroshi Morimoto: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. XXI. Isomerization and Isomers of Kainic Acid. (7). Relationship between α - and β -Compounds of Kainic Acid Series.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

著者はすでに第 15 報から第 18 報にわたつて kainic acid の α 系化合物が酸無水物を經由する際に“カイニン反転”を起して β 系化合物に異性化し、 β 系化合物は熱によつて“逆カイニン反転”を起して α 系化合物になることを報告した。また第 19, 第 20 報では α - および β -kainic acid を鉍酸で処理すると、それぞれの lactone 体が得られることについて報告した。このような lactone 体においても前述の“カイニン反転”ならびに“逆カイニン反転”が起るかどうかが明らかになれば、これらの異性化反応を解明する有力な手がかりが得られると思われたので lactone 体について実験を行つた。まず α -kainic acid lactone (α -XV) について“カイニン反転”が起るかどうかを見るために α -kainic acid (α -I) の場合と同様に (α -XV) を無水酢酸と煮沸したところ、mp 199°, 無色板状晶の N-acetyl 体が収量 67% で得られ、混融によつて α -N-acetylkainic acid lactone (α -XVI) であることが判つた。この結果から 1 個の遊離カルボキシル基しか持っていない lactone 体では、無水酢酸のような脱水剤と処理しても N-acetyl 化されるだけで酸無水物は生成せず、“カイニン反転”の起らないことが明らかとなつた。このように“カイニン反転”が起るためには 2 個の遊離カルボキシル基が酸無水物になることが必要と思われる。したがつてこの反転は酸無水物の形成にあずかるカルボキシル側鎖の結合する不斉炭素において起るものと推定される。つぎに β -kainic acid lactone (β -XV) の水溶液を封管中で約 200° に加熱すると、60% の収量で mp 276° (decomp), $[\alpha]_D^{25}$: -10.0° (H₂O) の微細な無色針状晶が得られた。本品は α -kainic acid lactone (α -XV), mp 276° (decomp) と混融しても融点の降下が認められないが、念のためアセチル化して N-acetyl 体とし、第 19 報で得た α -N-acetylkainic acid lactone (α -XVI) mp 199° と混融して同一物であることを確認した。また β -N-acetylkainic acid lactone methyl ester (β -XVII) を真空蒸留しても α -N-acetylkainic acid lactone methyl ester (α -XVII) に異性化することが赤外部吸収曲線によつて確認された。以上の結果から lactone 体でも“逆カイニン反転”の起ることが明らかとなつた。これら lactone 体の場合では lactone 環形成にあずかっているアルキル側鎖と 1 個のカルボキシル側鎖は生成した lactone 環のため立体的に固定されていると考えられるので、“逆カイニン反転”は lactone 環の形成にあずかっていないカルボキシル側鎖の結合する不斉炭素において起つたと考えられる。前報¹⁾で言及しておいたように、“カイニン反転”と“逆カイニン反転”とは同一の不斉炭素で起る反転であるから“カイニン反転”も lactone 環の形成にあずかっていないカルボキシル側鎖の結合する不斉炭素において起るものであろう。 α -kainic

* 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) 第 18 報：森本；本誌 75, 913 (1955)。

acid (α -I) および β -kainic acid (β -I) は pyrrolidine 骨格の 2 位の炭素にカルボキシル基 (以下カルボキシル基と略す), 3 位の炭素にカルボキシメチル基 (以下酢酸基と略す) を持つイミノ酸の一種であり²⁾, この酸基のどちらが lactone 環の形成にあずかっているかを明らかにすることができれば, これらの反転の起る不斉炭素が決ることになる. これを決定する一つの手段として各種誘導体の解離定数をしらべると Table I に示すように α -kainic acid (α -I) および β -kainic acid (β -I) では 3 個の解離基のそれぞれの pK' が見られるが, N-acetyl 体ではイミノ基の pK_3' は消滅しているし, また β -monomethyl N-acetylkainate (β -V) では pK_2' を示す弱い方の酸基 1 個が認められるのみで, 強い方の酸基はエステル化されていることがわかる. このことは一般に酸無水物がアルコール分解される場合に強酸がエステル化される事実から妥当なことから考えられる. また β -monomethyl N-acetylkainate (β -V) をラクトン化すると β -N-acetylkainic acid lactone methyl ester (β -XVII) が得られることから³⁾, (β -V) において残っていた pK_2' を示す弱い方の酸基がラクトン化にあずかったことが判る. このことはまた β -kainic acid lactone (β -XV) や β -N-acetylkainic acid lactone (β -XVI) において強い方の酸基の pK_1' が認められ弱い方の酸基の pK_2' は認められないことから判る. 以上の結果からラクトン化にあずかる酸基は弱い方の酸基であり, したがって “カイニン反転” および “逆カイニン反転” は強い方の酸基が結合する不斉炭素において起ることが明白である. そこでカルボキシル基および酢酸基がいずれの pK' を示すかを決定すれば, これら反転の起る不斉炭素が決ることになる. 一般に α 位にカルボキシル基を持つアミノ酸の解離定数は Table II に表示するように酸基の示す pK_1' と塩基の示す pK_2' が認められ, α 位カルボキシル基の pK_1' は例外なく 2 付近の値を与えるし, proline, hydroxyproline 等のイミノ酸においても同様である. α 位のカルボキシル基以外になお 1 個のカルボキシル基を持つ aspartic acid, glutamic acid では Table III に示すように α 位カルボキシル基の pK_1' の他に第 2 のカルボキシル基の pK_2' を与え, pK_2' は pK_1' よりも常に大きい値を示す. 例えば Table IV に示すように glutamic acid で γ 位カルボキシル基の amide 体である glutamine の pK_1' は 2.17 であり, α 位カルボキシル基の amide 体である isoglutamine の pK_1' は 3.81 である. すなわちカルボキシル基がアミノ基から遠ざかるにしたがい, 解離定数が大きくなる傾向を示す. この関係は Table V に示すように数種の aminovaleric acid の pK_1' から判る. すなわち α -aminovaleric acid の pK_1' が最も小さく β -, γ -, δ - とアミノ基とカルボキシル基が離れるにしたがって pK_1' は大きくなる. これらの事実と Table I を比較検討すると Table I の pK_1' はカルボキシル基

Table I

Compounds		pK_1' (COOH)	pK_2' (COOH)	pK_3' (NH ₃ ⁺)
α -Kainic acid	α -I	2.05	4.30	10.08
α -N-Acetylkainic acid	α -II	3.17	4.65	
β -Kainic acid	β -I	2.09	4.58	10.21
β -N-Acetylkainic acid	β -II	3.58	5.05	
β -Monomethyl N-acetylkainate	β -V		4.6	
β -Kainic acid lactone	β -XV	2.27		9.0
β -N-Acetylkainic acid lactone	β -XVI	3.17		

Table II⁴⁾

Compounds	pK_1' (COOH)	pK_2' (NH ₃ ⁺)
Glycine	2.34	9.60
Alanine	"	9.69
Valine	2.32	9.62
Leucine	2.36	9.60
Isoleucine	"	9.68
Norleucine	2.39	9.76
Serine	2.21	9.15
Proline	2.00	10.60
Hydroxyproline	1.92	9.73

2) 第 1~9 報: 上農 他; 本誌 **75**, 807~840(1955). 3) 第 20 報: 森本; 本誌 **75**, 920(1955).

4) L. A. Schmidt, S. Miyamoto: J. Biol. Chem. **90**, 165(1931).

Table III⁴⁾

Compounds	$pK_1'(\text{COOH})$	$pK_2'(\text{COOH})$	$pK_3'(\text{NH}_3^+)$
Aspartic acid	1.88	3.65	9.60
Glutamic acid	2.19	4.25	9.66

Table IV⁵⁾

Compounds	$pK_1'(\text{COOH})$	$pK_2'(\text{NH}_3^+)$
Glutamine (γ -amide)	2.17	9.13
Isoglutamine (α -amide)	3.81	7.88

Table V⁵⁾

Compounds	$pK_1'(\text{COOH})$	$pK_2'(\text{NH}_3^+)$
α -Aminovaleric acid	2.4	9.6
β -Aminovaleric acid	3.6	10.1
γ -Aminovaleric acid	4.0	10.3
δ -Aminovaleric acid	4.2	10.6

の、また pK_2' は酢酸基の示す見かけの解離定数であることがわかる。したがって反転にあずかる酸基は pK_1' を示す pyrrolidine 骨格の 2 位の不斉炭素に結合する“カルボキシル基”であり、ラクトン化する酸基は酢酸基であることが明らかになった。以上第 15 報から本報までにわたって述べた諸事実を総合すると、(1) “カイニン反転”は α 系化合物を無水酢酸で処理することによって起り、その際カルボキシル基と酢酸基両者が遊離している必要があり、カルボキシル基のみ遊離している lactone 体では無水酢酸で処理しても N-アセチル化が起る以外に変化が認められないこと、(2) 窒素が第 2 級であることから従来の α -アミノ酸のアセチル化によつて起るラセミ化とは機構を異にすると考えられること、(3) “逆カイニン反転”は β 系化合物を加熱することによつて起り、この際反転が lactone 体でも起ることから反転の起る不斉炭素は pyrrolidine 骨格の 2 位の不斉炭素であることが明らかになり、したがって α -kainic acid (α -I) と β -kainic acid (β -I) はカルボキシル基の立

Fig. 1

5) E. J. Cohn, J. T. Edsall: "Proteins, Amino Acids, and Peptides," Reinhold Publishing Co., 84 (1943).

Fig. 2

Fig. 3

体配位を異にする立体異性体であることが確実になった。これらの側鎖の立体配位については後報で述べるつもりであるが、本報では α 系および β 系化合物の平面構造に区別をつけて第 15 報から第 21 報に述べた諸種の反応経過を構造式をもつて Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3 に示す。

実験の部

α -Kainic acid lactone (α -XV) に無水酢酸の作用： α -XVI の生成 α -kainic acid lactone (α -XV) 1 g を無水酢酸 3 cc に溶かし 1 時間煮沸する。反応液を水でうすめて減圧下に蒸発留去し、できるだけ酢酸を

除去して得られる残留物を少量の熱湯から再結晶, mp 199° の無色板状晶. 収量 800 mg. α -N-acetylkainic acid lactone (α -XVI) mp 199° と混融, 融点降下しない.

β -Kainic acid lactone (β -XV) の “逆カイニン反転” : α -Kainic acid lactone (α -XV) の生成 (β -XV) 500 mg を水 20 cc に溶かし封管中 180~200° で 8 時間加熱する. 冷後かなり炭化が認められる反応液を脱色炭で脱色したのち減圧下で蒸発乾固, 白色の結晶を得. 収量 300 mg. これを少量の水に溶かしメタノール 30 cc を加えて 1 夜放冷すると微細な無色針状晶, mp 276°(decomp) が析出. $[\alpha]_D^{25}$: $-10.0 \pm 1.0^\circ$ ($c=0.5$, H_2O). α -kainic acid lactone (α -XV) mp 276°(decomp) と混融, 融点降下しない.

上記 (α -XV) 100 mg を水 5 cc に溶かし 50° に保ち, かきまぜながら無水酢酸 0.8 cc を徐々に滴下, 1 時間かきまぜたのち反応液を減圧下で濃縮し, できるだけ酢酸を除くと粘稠な残留物が得られる. これを極く少量の熱湯に溶かして放冷す. 無色のプリズム晶, mp 199° が析出. α -N-acetylkainic acid lactone (α -XVI) mp 199° と混融, 融点降下しない.

β -N-Acetylkainic acid lactone methyl ester (β -XVII) の蒸留による “逆カイニン反転” : (α -XVII) の生成 (β -XVII) 400 mg を真空蒸留すると bp₃ 210° の油が得られ, 常温で結晶化する. $[\alpha]_D^{25}$: $+14.7 \pm 0.5^\circ$ ($c=1.02$, EtOH). $C_{13}H_{19}O_5N$ 計算値 C 57.98, H 7.11, N 5.20, 実験値 C 57.88, H 7.02, N 5.19.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Since α -kainic acid lactone (α -XV) does not undergo kainic inversion on being boiled with acetic anhydride, it is assumed that this inversion occurs through the formation of an acid anhydride by the compounds of α -series. Treatment of an aqueous solution of β -kainic acid lactone (β -XV) at a high temperature results in retrokainic inversion to form (α -XV) that such inversion is found to occur at the asymmetric carbon bonded to the carboxyl group indifferent to the lactonization. Comparative examination of the pK' of β -kainic acid (β -I), monomethyl β -N-acetylkainate (β -V), β -kainic acid lactone (β -XV), and β -N-acetylkainic acid lactone (β -XVI) and of various amino acids showed that the acid group taking part in lactonization is the acetic acid group and that not participating in it is the carboxyl group bonded to the asymmetric carbon at 2-position of the pyrrolidine ring, so that the inversion occurs with this asymmetric carbon.

(Received April 8, 1955)