232. 森本 浩：Kainic Acid の異性化ならびに異性体に関する研究 (12)

Kainic Acid およびその諸異性体の立体構造 その 1

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 26 報*)

Hiroshi Morimoto: Studies on the Active Components of *Digenea simplex*

Ag. and Related Compounds. XXVI. Isomerization and Isomers of

Kainic Acid. (12). Stereochemical Configuration of Kainic

Acid and its Derivatives. (1).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

著者はすでに前数報にわたつて kainic acid およびその数種の異性体の相互関係について述べたが、それらの立体構造についてはふれていない。そこでこの問題について考察し一応の推定を得たのでここに報告する。

(A) α 位炭素の立体配位 天然アミノ酸は一般に α 位の炭素に関して同一の立体構造を有し、いずれも L 系に属することが判っている。Lutz¹⁾ はアミノ酸の中性、酸性およびアルカリ水溶液における旋光度を測定し、天然系アミノ酸の水溶液は常に中性で最低の旋光度を示し、溶液に強酸または強アルカリを加えると旋光度は常に正の方向に変化し、酸またはアルカリが一定量以上に達するとその量に無関係に一定の旋光度を示すことを認め、各種アミノ酸についてしらべた結果その所説の正しいことを確認し、天然系アミノ酸は L 系に属することを立証した。この“Lutz の法則”によると、いま直角座標の横軸に比旋光度の大きさを表わし (+) を右側に (-) を左側にとり、酸およびアルカリの mol 濃度を縦軸に求め、酸を原点の上方にアルカリを下方にとり、種々の濃度の塩酸および水酸化ナトリウム溶液におけるアミノ酸の比旋光度をこの直角座標に点綴し、ここに得られる比旋光度曲線を見ると、L 系ならびに D 系物質は各系に共通の一定の走向を持つ曲線としてあらわれる。そこで α -kainic acid (α -I)、 α -allokainic acid (α -allo-I) および β -kainic acid (β -I) の 3 つの立体異性体について比旋光度曲線を求めると Fig. 1 にみられるように天然から得られた α -kainic acid (α -I) と α -allokainic acid (α -allo-I) は中性付近で最低の比旋光度を示し L 系物質特有の走向がみられ、L 系に属することが判るし、 α -kainic acid (α -I) から誘導して得た β -kainic acid (β -I) においては中性付近で最高の比旋光度を与え D 系物質特有の走向を示し D 系に属することが判る。この場合最低、最高値がやや塩基性側にあるのはこれらが酸性アミノ酸であるためと思われる。この例は対照の L-glutamic acid にも見られる。また以上 3 つの異性体と平面構造を異にする α -isokainic acid (α -XVIII) は第 23 報²⁾ および第 25 報³⁾ で得た知見からカルボキシル基の立体配位が α -kainic acid (α -I) と同じであるから L 系に属し、 β -isokainic acid (β -XVIII) は

Fig. 1

1. α -Kainic acid (α -I)
2. β -Kainic acid (β -I)
3. α -Allokainic acid (α -allo-I)
4. Hydroxyproline
5. Glutamic acid

* 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) C. Lutz: Ber. **62**, 1916 (1929); O. Lutz, B. Jirgensons: Ibid. **63**, 448 (1930); **64**, 1221 (1931).

2) 第 23 報：森本；本誌 **75**, 932 (1955).

3) 第 25 報：森本；本誌 **75**, 937 (1955).

カルボキシル基の配位が β -kainic acid (β -I) と同じであるから D 系に属することが明らかである。

(B) カルボキシル基と酢酸基との関係 cyclopentane は環が平面をなし、水素原子はこの環の上下に配列していると考えられる。これに cyclohexane 環が hydrindane 型に結合する場合 *cis* 結合と、*trans* 結合の 2 様があり、両者のうち *cis* 結合の方が *trans* 結合よりも安定なことが知られている。例えば *cis*-hydrindanone-4 (I) は *trans*-hydrindanone-4 (II) にくらべてはるかに安定であり⁴⁾、また *cis*-hexahydrophthalic anhydride (III) も *trans*-hexahydrophthalic anhydride (IV) よりも安定である⁵⁾。このように 6 員環と 5 員環が hydrindane 型結合をする場合には *cis* 結合の方が *trans* 結合よりも安定であると考えられる。

(I)

(II)

(III)

(IV)

α -kainic acid (α -I) を無水酢酸で処理すると“カイニン反転”を起して β -N-acetylkainic anhydride (β -VII) を与えるが、この反転は第 21 報⁶⁾ で詳報したように α -kainic acid (α -I) のアミノ基は第 2 級であり oxazolone 環を形成し得ず、また α -kainic acid lactone (α -XV) では“カイニン反転”が起らないことから α -kainic

acid (α -I) のカルボキシル基と酢酸基が酸無水物となる場合にカルボキシル基が enol 化を経て安定な β 系配位になったものと考えられ、生成した β -N-acetylkainic anhydride (β -VII) は 5 員環と 6 員環とからなる双環化合物となるので、上に述べた諸例から類推すると *cis* 型結合であろうと思われる。したがってカルボキシル基と酢酸基は β 系では *cis*、 α 系では *trans* の関係にあるのだろう。pyrrolidine 環も cyclopentane と同様その環は平面に近く cyclopentane の場合と同様側鎖は環の面の上下に配列すると考えられ、 β -kainic acid (β -I) のようにカルボキシル基と酢酸基のような大きい原子群が pyrrolidine 環の形成する面の同じ側に配列することは互に反撥して環に歪を正じて不安定となるのに反し、 α -kainic acid (α -I) ではカルボキシル基と酢酸基とが互に面の反対側にあり比較的安定であると考えることができる。 β 系から α 系に“逆カイニン反転”するのは不安定な *cis* 配位から安定な *trans* 配位に異性化するものと説明することができる。以上の結果を総合すると Table I に示すようになる。このことから α -allokainic acid (α -allo-I) およびその誘導体に“カイニン反転”を行えば、これらが β -allo 系の諸物質に誘導され、 β -allo 系物質に“逆カイニン反転”を行えばこれらは α -allo 系物質に異性化することが当然期待される。これについては機会を得て実施するつもりである。なお isopropenyl 側鎖の立体配位については後報で述べるつもりである。

Table I

Form	Absolute configuration of carboxyl group	Carboxyl group / Carboxymethyl group
α	L	<i>trans</i>
β	D	<i>cis</i>
α -allo	L	<i>trans</i>
α -iso	"	"
β -iso	D	<i>cis</i>

終りに臨み第 15 報から第 26 報にわたる一連の研究に御指導御鞭撻を賜った朝比奈泰彦先生、研究所長桑田智博士に深甚なる感謝を捧げる。また御好意ある御援助を下された大阪大学村上信三教授、竹本常松博士、有益なる御示唆を賜った第一研究室主任研究員上農義雄博士に厚く御礼申し上げる。なお適切な御助言を賜った田中

4) W. Hückel, L. Schnitzspahn: Ann. **505**, 274 (1933); W. Hückel, E. Goth: Ber. **67**, 2104 (1934); W. Hückel, R. Schlüter: Ber. **67**, 2107 (1934).

5) A. Baeyer: Ann. **258**, 217 (1890).

6) 第 21 報: 森本; 本誌 **75**, 923 (1955).

邦喜博士，上柳次三郎博士，那波速男博士，実験に協力下さった木全清一氏に御礼申し上げる。また赤外部吸収スペクトルを担当された神尾氏，元素分析を実施された菅，鈴木，塚本，柏木，中田，岡本の諸氏，旋光度を測定された伊藤，仲町の両氏，紫外部吸収スペクトルを測定された島氏，解離定数を測定された朝日氏，ならびに沪紙電気泳動を実施された増田氏に謝意を表する。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

1) The specific rotation curves of α -kainic acid (α -I), β -kainic acid (β -I), and α -allokainic acid (α -allo-I) suggest that (α -I) and (α -allo-I) are L-series substance peculiar to natural amino acids, while (β -I) is a compound of D-series. It therefore follows that α -isokainic acid (α -XVIII) is the L-series and β -isokainic acid (β -XVIII), D-series substance.

2) Since in general when a five-membered and six-membered rings are bonded in hydrindane-type, the *cis*-bonding is more stable than the *trans*-bonding, it is known that β -N-acetylkainic anhydride (β -VIII) is an acid anhydride of the β -series compounds in which the carboxyl and the acetic acid groups take the *cis*-configuration and that the compounds of the β -series derived from it possess the *cis*-configuration of the two acid groups, while they are in the *trans*-configuration in the compounds of the α -series.

(Received April 8, 1955)

233. 森本 浩：Kainic Acid の異性化ならびに異性体に関する研究 (13)

Kainic Acid およびその諸異性体の立体構造 その 2

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 27 報*)

Hiroshi Morimoto: Studies on the Active Components of *Digenea simplex*

Ag. and Related Compounds. XXVII. Isomerization and Isomers of

Kainic Acid. (13). Stereochemical Configuration of

Kainic Acid and its Derivatives. (2).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報¹⁾で kainic acid およびその諸異性体について α 位のカルボキシル基の立体配位およびこのカルボキシル基と酢酸基との関係をつたえた。すなわち“Lutz の法則”に基づく比旋光度曲線法を用いると α 位カルボキシル基の立体配位は天然から得られた α -kainic acid (α -I) および α -allokainic acid (α -allo-I) では L 系配位であり， α -kainic acid (α -I) の α 位カルボキシル基が“カイニン反転”をして得られた β -kainic acid (β -I) では D 系配位であることが判る。したがって α -isokainic acid (α -XVIII) では L 系配位， β -isokainic acid (β -XVIII) では D 系配位ということになる。また一般に 5 員環と 6 員環が hydrindane 型結合をする場合には *cis* 結合の方が *trans* 結合よりも安定な事実から 5 員環と 6 員環の双環化合物である β -N-acetylkainic anhydride (β -VIII) は *cis* 結合と考えられ，(β -VIII) から誘導される β 系物質ではカルボキシル基と酢酸基が *cis* の関係にあり， α 系物質では *trans* の関係にあることが判る。したがって α -allokainic acid (α -allo-I)， α -

* 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 26 報：森本；本誌 75, 941 (1955)。