

오메가 아미노산 誘導體의 分子構造에 關한 研究

金良培 · 羅雲龍 · 兪炳高 · 金鍾國

서울대학교 藥學大學

Study on the Molecular Structures of ω -Amino Acid Derivatives

Yang Bae Kim, Woon Lyong Lah, Byung Sul Yu, and Chong Kook Kim

(Received June 8, 1982)

Molecular structures of ω -amino acids, ω -aminosulfonic acids and their β -hydroxy substituted compounds were determined by X-ray diffraction method, and the similarities and differences between their molecular structures or between related compounds were discussed.

末梢神經系의 抑制性 synapse에 있어서 chemical transmitter로서 알려져 있는 ω -아미노산의 結晶構造와 그 作用과의 關聯성에 對하여서는 Tomita¹⁾가 報告한 바 있으며, 그 誘導體中에서 carboxyl基를 sulfonyl基로 置換한 一連의 ω -aminosulfonic acids (γ -amino propane sulfonic acid, γ -guanidino propane sulfonic acid, γ -guanidino- β -hydroxy propane sulfonic acid)의 分子構造에 對하여서는 著者²⁾가 報告한 바 있다.

本報에서는 γ -hydroxy- β -amino butyric acid (GOBAB)와 γ -amino- β -hydroxy propane sulfonic acid(GABOPSA)의 分子構造 및 이들 關聯物質과의 類似點 및 相異點에 對하여 比較 檢討하고자 한다.

ω -아미노산 및 誘導體의 結晶構造

結晶構造解析이 되어 있는 一連의 ω -아미노산誘導體에 對한 結晶學的 데이터는 Table 1에 表示하였으며 그들의 構造에 對하여서는 좀 더 詳細히 檢討하고자 하며 GGBOPA에 대한 構造解析은 進行中이므로 完了時 發表하고자 한다.

實驗 및 結果

γ -Hydroxy- β -amino butyric acid (GOBAB)의 分子構造——試料를 水溶液中에서 再結晶시켜 얻은 無色透명한 結晶을 computer-controlled four circle diffractometer

本 研究은 1981年度 文敎部 學術研究造成費에 依하여 이루어진 것임.
College of Pharmacy, Seoul National University

Table I—Crystal Data

Compounds*	Density (g/cm ³)	Crystal System	Space Z Group	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	Structure
GGPSA	1.522	Monoclinic	P2 ₁ /c 8	10.080	8.013	19.176	90.0	98.17	90.0	determined ³⁾
GGBOPSA	1.617	Monoclinic	P2 ₁ /c 4	7.44	9.89	11.11	90.0	97.45	90.0	determined ^{4,5)}
GAPSA(α)	1.605	Orthorhombic	Pmn2 ₁ 2	7.059	5.492	7.428	90.0	90.0	90.0	determined ⁶⁾
GAPSA(β)	1.599	Orthorhombic	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ 4	14.12	5.50	7.43	90.0	90.0	90.0	in progress
GABOPSA	1.686	Orthorhombic	Pbca 8	9.909	12.032	10.251	90.0	90.0	90.0	determined ⁷⁾
GGBOBA	1.504	Triclinic	P $\bar{1}$ 2	8.46	9.89	4.86	91.9	111.6	70.3	in progress
GABOB	1.459	Monoclinic	P2 ₁ /c 4	7.43	8.29	9.34	90.0	110.9	90.0	determined ⁸⁾
GOBAB	1.43	Orthorhombic	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ 4	10.220	8.257	6.556	90.0	90.0	90.0	determined
GGBA·HCl	1.433	Triclinic	P $\bar{1}$ 2	7.41	9.12	7.25	101.5	112.4	65.2	determined ⁹⁾
GGBA·HBr	1.654	Triclinic	P $\bar{1}$ 2	7.94	9.36	7.78	103.2	115.5	61.5	determined ¹⁰⁾
GABA	1.226	Monoclinic	P2 ₁ /c 4	7.18	10.18	8.26	90.0	111.4	90.0	determined ¹¹⁾
GABA·HCl	1.362	Monoclinic	P2 ₁ 2	5.93	6.54	9.09	90.0	100.0	90.0	determined ¹²⁾
Carnitine	1.301	Monoclinic	P2 ₁ /c 4	6.77	11.41	15.10	90.0	120.1	90.0	determined ¹³⁾

* GGPSA, γ -guanidino propane sulfonic acid, GGBOPSA; γ -guanidino- β -hydroxy propane sulfonic acid, GAPSA; γ -amino propane sulfonic acid, GABOPSA; γ -amino- β -hydroxy propane sulfonic acid, GGBOBA; γ -guanidino- β -hydroxy butyric acid, GABOB; γ -amino- β -hydroxy butyric acid, GOBAB; γ -hydroxy- β -amino butyric acid, GGBA; γ -guanidino butyric acid, GABA ; γ -amino butyric acid, Carnitine; Carnitine·HCl

(Rigaku Co. Ltd)로 廻折強度를 測定하여 MULTAN program¹⁴⁾으로 構造解析을 進行하였으며 最小自乘法에 依하여 精密化하였다. 最終 R値는 0.034이었다.

Fig. 1에는 (001)面에 投影한 分子의 基本骨格을, Fig. 2에 bond length와 angle을, Fig. 3에는 C1—C2, C2—C3, C3—C4 周圍의 torsion angle을, 그리고 Fig. 4에는 interatomic bonding을 表示하였다.

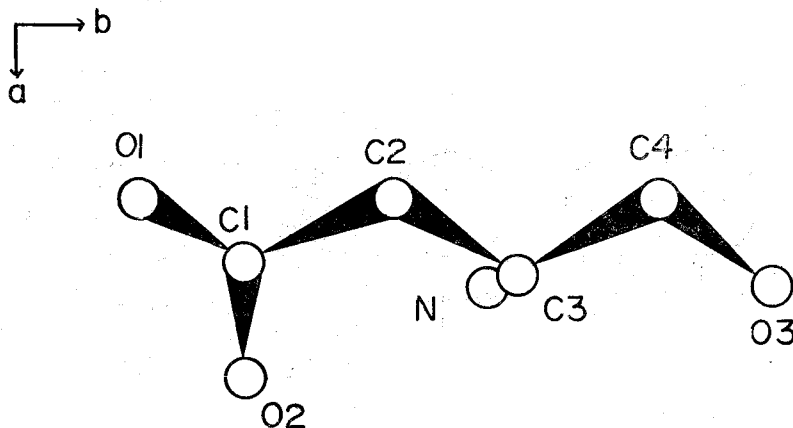


Figure 1—Skeletal backbone of GOBAB along (001) plane

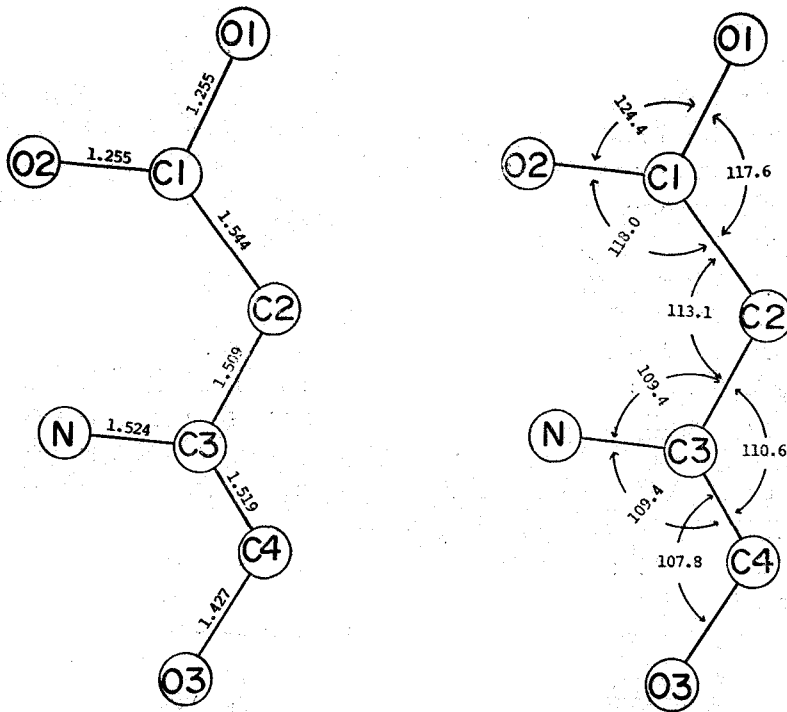


Figure 2—Bond lengths and angles in GOBAB

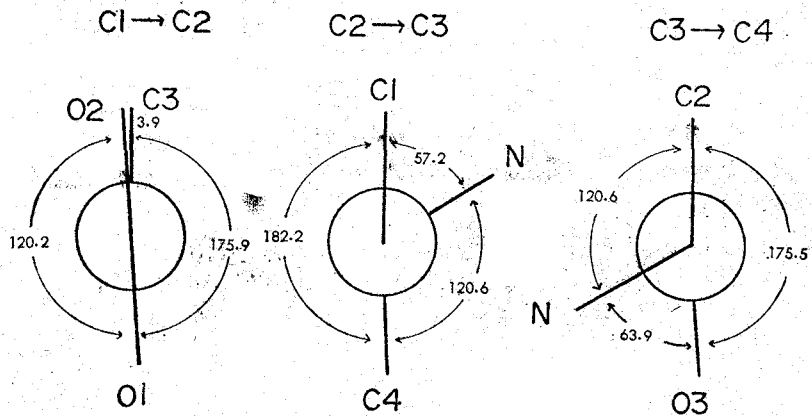


Figure 3—Torsion angles around three bonds in GOBAB

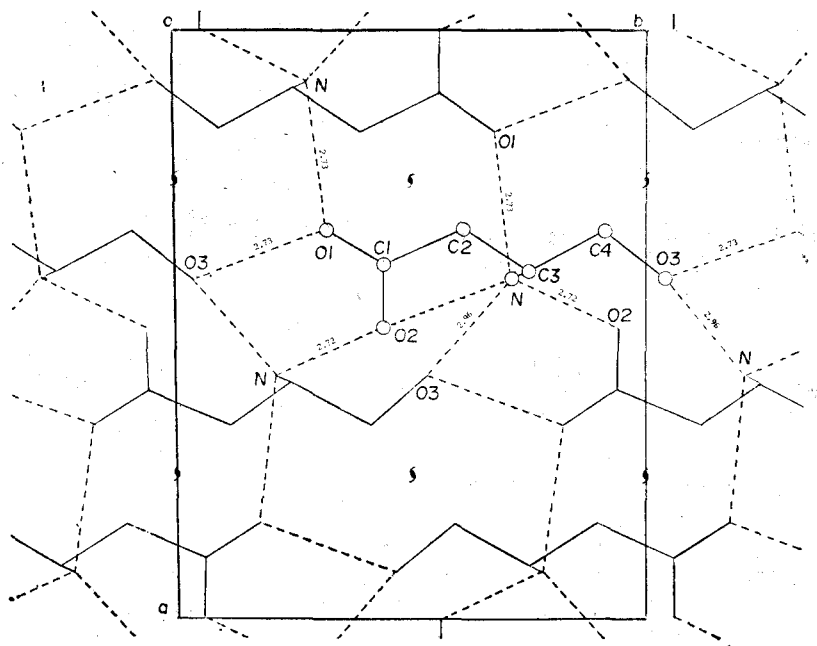


Figure 4—Hydrogen bondings around original molecule

構造上の 特徴은 다음과 같다.

- 1) Fig. 1에 表示한 바와 같이 이 分子의 基本骨格은 GABOB GABOPSA, GGBOPSA 및 homotaurin에서 볼 수 있는 바와 같이 trans-trans conformation이다.
- 2) 이 物質의 結合距離 및 結合角은 Fig. 2에서 보는 바와 같이 GGBOPSA, GGPSA,

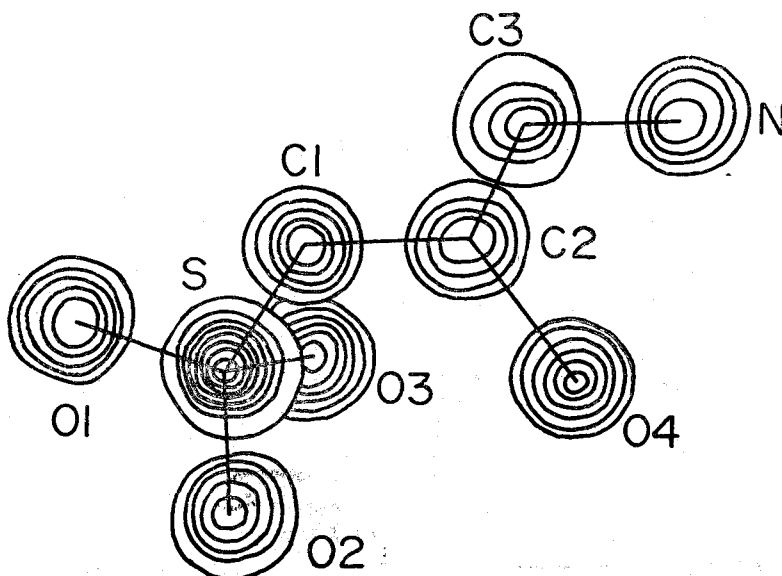


Figure 5—Electron density map of GABOPSA

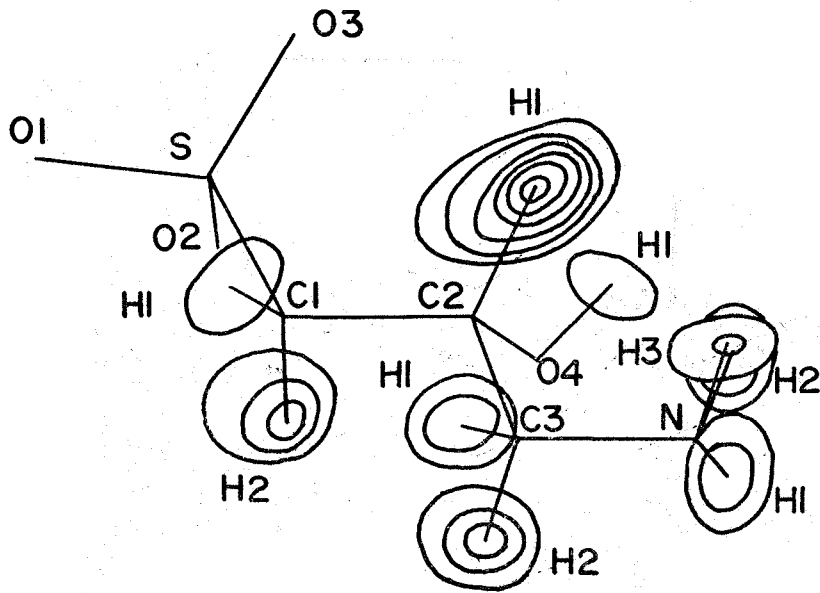


Figure 6—Difference Fourier map of GABOPSA

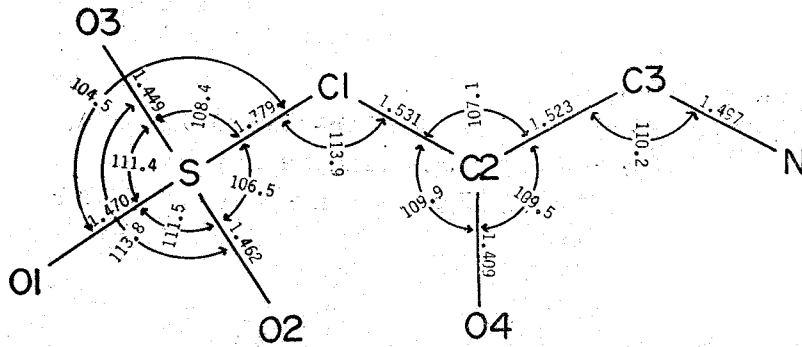


Figure 7—Bond distances and angles

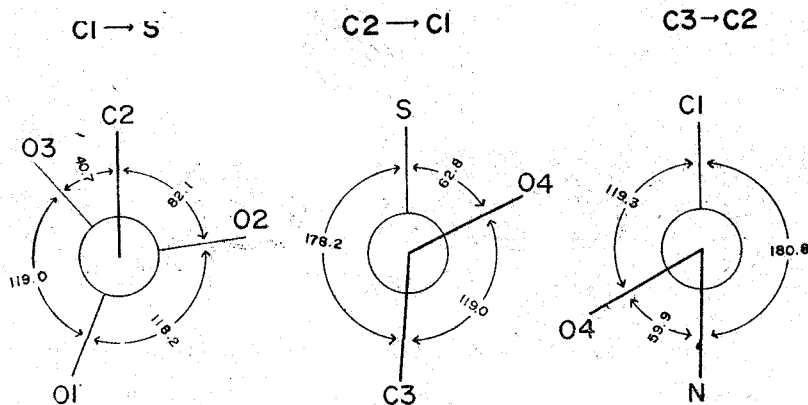


Figure 8—Torsion angles around three bonds in GABOPSA

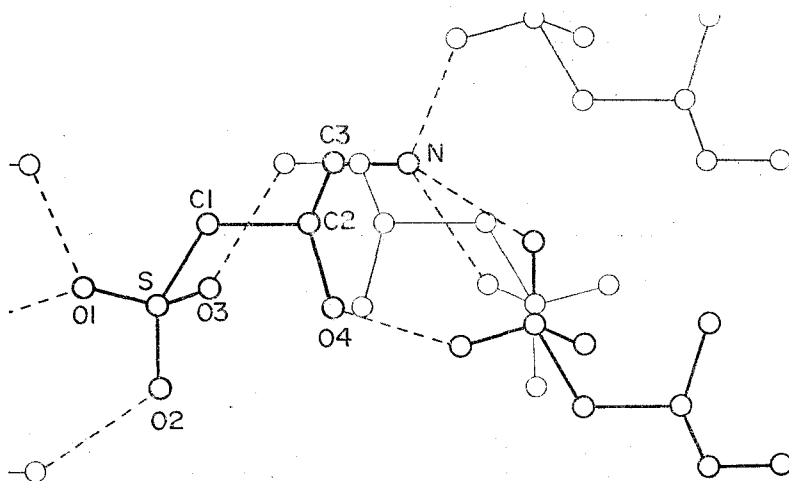


Figure 9—Hydrogen bondings around original molecule in GABOPSA

taurine¹⁵⁾, homotaurine, GABA, GABOB 및 GABOPSA 등의 關聯物質과 比較할 때 合理的인 값을 갖고 있다.

3) Fig. 3에서 보는 바와 같이 C1—C2와 C2—C3 周圍의 torsion angle은 各各 179.8°와 177.8°로서 이와 같이 fully extended structure는 GABOPSA와 homotaurine에서도 發見된다.

4) 結晶中에서의 分子間的 結合은 Fig. 4에 表示한 바와 같이 NH...O 및 OH...O型的 水素結合에 依하여 結合되어 있으며 分子內에는 NH...O型的 水素結合이 存在한다.

γ -Amino- β -hydroxy propane sulfonic acid (GABOPSA)의 分子構造—試料를 水溶液中에서 再結晶하여 無色透明한 單一結晶을 얻어서 回轉 및 Weissenberg 寫眞法에 依하여 空間群을 決定하였고, 自動回折機에 依하여 格子定數를 測定하였으며 computer controlled four-circle diffractometer로 1749個의 獨立된 回折強度를 測定하여 MULTAN program으로 構造解析을 進行하여 block-diagonal least square法으로 精密化하였다. 最終 R-値는 0.087이다.

Fig. 5에 (001)面에 投影한 電子密度圖를 表示하였으며 Fig. 6에 difference Fourier圖를 表示하여 水素의 位置를 表示하였다. Fig. 7에는 結合距離와 結合角을 表示하였고 Fig. 8에는 C1—S, C2—C1 및 C3—C2 周圍의 torsion angle을, 그리고 Fig. 9에는 原子間的 結合狀態를 表示하였다. GABOPSA 分子의 構造上의 特徵은 다음과 같다.

1) Fig. 5에 表示한 바와 같이 分子骨格은 GABOB, GGBOPSA, GOBAB, homotaurine 등과 같은 trans-trans conformation이다.

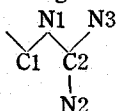
2) Fig. 7에서 보는 바와 같이 이 分子의 結合角과 結合距離는 類似한 他物質에서 보는 바와 같이 合理的인 값을 갖고 있다.

3) Fig. 8의 Newman 投影圖에서 보는 바와 같이 C1—C2와 C2—C3 周圍의 torsion angle

Table II—Bond Lengths (Å) and Angles (°) of Guanidyl Group in Various Compounds

Compounds	C1-N1	C2-N1	C2-N2	C2-N3	∠C1-N1-C2	∠N1-C2-N2	∠N2-C2-N3	∠N1-C2-N3
GGPSA(A)	1.464	1.360	1.318	1.310	122.9	119.6	122.0	118.4
GGPSA(B)	1.443	1.345	1.327	1.323	122.9	119.3	120.9	119.8
GGBOPSA	1.456	1.332	1.353	1.298	124.9	117.3	119.6	123.1
GGBA HBr	1.477	1.317	1.338	1.318	123.7	120.9	118.7	120.3
Arginine* ²¹⁾	1.471	1.351	1.340	1.322	123.2	121.0	120.2	118.9

* Arginine; L-arginine dihydrate

**Table III**—Configuration of Related Compounds

Compounds	C1—C2 (°)	C2—C3 (°)
GAPSA(α)	T 180.0	T 180.0
GGBOPSA	T 161.9	T 177.8
GABOB	T 173.7	T 168.8
GGBA·HCl	T 180.0	T 180.0
GGBA·HBr	T 180.0	T 180.0
GOBAB	T 180.2	T 182.2
GABOPSA	T 178.2	T 180.8
Carnitine	T 156.7	T 166.2
AcSch ¹⁶⁾	T 129.0	T 171.0
AcSeCh ¹⁷⁾	T 124.0	T 175.0
GGPSA(A)	G 82.3	T 176.6
GABA	G 73.4	T 175.3
GGPSA(B)	T 172.2	G 69.3
Muscarine ¹⁸⁾	T 144.0	G 73.0
AcCh·Cl ¹⁹⁾	T 167.0	G 85.0
AcCh·Br ²⁰⁾	G 79.0	G 77.0

T; trans, G; gauche

AcSch; Acetylthiocholine

AcSeCh; Acetylselenocholine

AcCh; Acetylcholine

Muscarine; L(+)-Muscarine iodide

은 各各 178.2°와 180.8°로서 fully extended 分子骨格을 이루고 있으며 이러한 構造는 GO BAB와 homotaurine에서도 發見된다.

4) 結晶中에서의 分子間的 結合은 Fig. 9에서 보는 바와 같이 NH...O 및 OH...O型의 水素 結合에 依하여 三次元的으로 結合되어 있다.

結論 및 考察

Guanidyl基의 原子間距離 및 結合角에 對하여 類似物質과의 比較를 명확히 하기 위하여 Table II에 比較한 바와 같이 서로 대단히 비슷한 값을 갖고 있다.

ω -아미노酸 및 그 誘導體의 分子構造上的 特徵에 對하여 檢討하기 爲하여 configuration에 對한 data를 Table III에 表示하였다. β -OH基의 影響으로 GABOB, GGBOPSA 및 GABOPSA에 있어서 分子骨格의 configuration이 trans-trans로 어는 것이나 다 安定되어 있다. 또 ω -아미노酸과 ω -아미노설펜酸과의 configuration의 類似點과 相異點에 對하여 檢討하여 보면 GABA와 GAPSA(α), GABOPSA, GABOB에서 GAPSA(α), GABOB 및 GABOPSA는 trans-trans로서 같지만 GABA는 gauche-trans로서 틀리며, guanidyl基의 影響에 對하여 考察하여 보면 GGPSA(A), GGBOPSA 및 GGBA·HBr에 있어서 guanidyl基에 가까운 쪽의 C2-C3 結合周圍의 configuration은 거의 모두가 trans-trans form이나 單 하나의 例外는 GGPSA(B)의 configuration이 gauche이나 溶液狀態에서는 A分子처럼 trans form으로 되어 安定化될 것으로 생각된다.

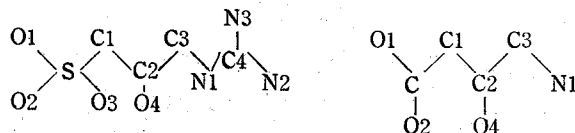
한편, 藥物이 作用을 하기 위하여서는 藥物과 receptor와의 相互作用이 必須的으로서 그 中

Table IV—Distances of N—O and O—O of Related Compounds in Å

	GA-PSA	GG-BO-SPA	GA-BOB	GG-BA-HCl	GG-BA-HBr	GG-PSA(A)	GA-BA	GG-PSA(B)	Muscari- car- ne	Ac- Ch- Cl	Ac- Ch- Br	GA-BO-PSA	GO-BAB
N1—O1	6.35	6.31	5.03	5.15	5.16	5.09	4.24	5.36	—	—	—	6.32	4.10
N1—O2	5.36	5.52	6.06	6.11	6.09	6.06	5.60	5.38	5.65	4.80	4.42	5.72	2.76
N1—O3	5.36	5.20	—	—	—	4.50	—	4.57	—	—	—	5.32	—
N1—O4	—	2.79	2.91	—	—	—	—	—	3.07	3.26	3.29	2.79	—
N2—O1	—	8.50	—	—	7.11	6.66	—	7.50	—	—	—	—	—
N2—O2	—	7.11	—	—	7.54	7.16	—	7.06	—	—	—	—	—
N2—O3	—	7.64	—	—	—	5.26	—	6.29	—	—	—	—	—
N2—O4	—	4.86	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N3—O1	—	7.61	—	—	7.34	7.31	—	7.30	—	—	—	—	—
N3—O2	—	7.40	—	—	8.38	8.33	—	7.36	—	—	—	—	—
N3—O3	—	6.60	—	—	—	6.60	—	6.84	—	—	—	—	—
N3—O4	—	4.98	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
O1—O4	—	4.55	4.21	—	—	—	—	—	—	—	—	4.51	—
O2—O4	—	3.06	2.77	—	—	—	—	—	—	—	2.27	3.11	—
O3—O4	—	3.82	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.41	—

* T—T T—T T—T T—T T—T T—T G—T G—T T—G T—G T—G G—G T—T T—T

* Configuration around C1—C2 and C2—C3



에는 ion 結合, van der Waals 結合과 함께 水素結合이 重要한 因子가 된다고 생각되므로 ω -아미노산誘導體의 分子內의 水素結合能力을 갖는 原子間의 距離를 比較檢討코져 Table IV에 그 距離를 表示하였다. Table IV에서 보는 바와 같이 GAPSA(α), GGBOPSA, GABOPSA에 있어서 γ 位置의 N原子와 sulfonyl基의 O原子 사이의 距離는 各各 거의 비슷하며 이것은 fully extended structure를 갖는 關係로 β 位置의 OH基의 影響에 關係없이 一定하리라고 생각된다.

β 位置에 OH基를 갖는 物質인 GGBOPSA, GABOB, GABOPSA의 경우에는 N原子와 OH基의 O原子와의 距離는 各各 2.79, 2.91 및 2.79Å으로서 거의 비슷한 값을 가지며, OH基의 O原子와 sulfonyl基의 O原子와의 距離도 各各 비슷한 값을 갖고 있다.

또 guanidyl基를 갖고 있으면서 sulfonyl基를 갖고 있는 GGBOPSA와 GGPSA(A, B)의 경우는 各各의 N2—O2와 N3—O3의 거리는 비슷한 값을 갖고 있다.

以上の 檢討를 綜合하여 보면 藥作用의 發顯에는 N原子와 O原子 사이의 距離가 重要한 因子라고 생각되나 이들 物質의 生體內作用이 明確하게 될 때 構造와 作用과의 關係가 밝혀질 것으로 생각된다.

感謝의 말씀

本 研究를 遂行함에 있어서 많은 協力을 아끼지 않은 日本國 大阪大學 藥學部 藥品物理化學 教室의 富田研一, 藤原隆二 教授께 深甚한 感謝를 드린다.

文 獻

- 1) K. Tomita, *Jap. J. Brain Physiol.*, **112**, 110(1972)
- 2) Y. B. Kim, *Korean Biochem. J.*, **6**, 73(1973)
- 3) Y. B. Kim, A. Wakahara, T. Fujiwara, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 2543(1973)
- 4) Y. B. Kim, A. Wakahara, T. Fujiwara, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 2194(1973)
- 5) Y. B. Kim, A. Wakahara, T. Fujiwara, K. Tomita, *Chemistry Letters*, 891(1972)
- 6) S. Ueoka, T. Fujiwara, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 3634(1972)
- 7) Y. B. Kim, S. Bando, T. Hombo, T. Fujiwara, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 2010(1979)
- 8) M. Harada, H. Higashi, T. Fujiwara, K. Tomita, *Abst. Ann. Meeting of Pharm. Soc. of Japan*(1971)
- 9) T. Maeda, T. Fujiwara, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 3628(1972)
- 10) T. Maeda, T. Fujiwara, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 3628(1972)
- 11) K. Tomita, H. Higashi, T. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 2199(1973)
- 12) K. Tomita, *Jap. J. Brain Physiol.*, **61**, 1(1965)
- 13) Y. B. Kim, K. Urabe, T. Fujiwara, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 1988 (1974)
- 14) P. Main, M. M. Woolfson, L. Lessinger, G. Germain, J. P. Delerco, MULTAN 74. A System of Computer programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data. *Univs. of York, England and Louvain-la-Neuve, Belgium*
- 15) Okaya, *Acta Cryst.*, **21**, 726(1966)

- 16) E. Schefter, H.G. Mautner, *Proc. N. A. S.*, **63**, 1253(1969)
- 17) E. Schefter, O. Kennard, *Science*, **153**, 1389(1966)
- 18) R. W. Baker, C. H. Chothia, P. Pauling, T. J. Petcher, *Nature*, **230**, 439(1971)
- 19) R. W. Baker, C. H. Chothia, P. Pauling, T. J. Petcher, *Nature*, **230**, 439(1971)
- 20) F. G. Capena, P. Pauling, H. Soerum, *Nature*, **210**, 907(1966)
- 21) I. L. Karle and J. Karle, *Acta Cryst.*, **17**, 835(1964)