

58.97, H 7.13, N 10.32, 実験値 C 58.90, H 7.49, N 10.91. 塩酸塩 Zp 332° 砂状晶 (メタノール・醋エス)  $C_{20}H_{25}O_4N_3 \cdot HCl$  計算値 C 57.90, H 6.38, N 10.31, 実験値 C 58.28, H 6.71, N 10.07. ビクラート Zp 270° 黄色針晶 (水)  $C_{20}H_{25}O_4N_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$  計算値 C 52.00, H 4.67, N 14.00, 実験値 C 52.24, H 5.10 N 15.51.

**5-( $\alpha$ -Pyridyl)-5-methylhydantoin (IV)**  $\alpha$ -Acetylpyridin 1.4 g, チアン加里 (純度 80%) 7.2 g, 炭酸アムモン 5.2 g を 50% アルコール 25 cc と合せ, 60° に 49 時間次いで 90° に 1 時間加熱し, 反応液を濾過し濾液を HCl で中和して析出する結晶を集め, 水より再結し Fp 171~172°, プリズム晶 1.5 g を得. 収率 70%.  $C_9H_9O_2N_3$  計算値 C 56.54, H 4.71, N 22.00, 実験値 C 56.78, H 4.77, N 22.16. 塩酸塩 Zp 214~215° (メタノール・醋エス)  $C_9H_9O_2N_3 \cdot HCl$  計算値 C 47.47, H 4.40, N 18.47, 実験値 C 46.93, H 3.89, N 18.86.

**5-( $\beta$ -Pyridyl)-5-methylhydantoin (V)**  $\beta$ -Acetylpyridin 3.9 g をアルコール 25 cc に溶し, チアン加里 (純度 80%) 3.4 g, 炭酸アムモン 14.5 g を 20 cc の水に溶かせるものと合せ 60° に 38 時間加熱, 次いで 90° に 1 時間加熱し, 反応液を HCl にて中和し, 減圧下に蒸発乾燥しアセトンで熱時抽出し, アセトン濃縮し 3.5 g の結晶を得. 之をアセトンと醋エスより再結し 110~118° で発泡しつつとける結晶 2 g を得.  $C_9H_9O_2N_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  計算値 C 54.0, H 5.0, N 21.0, 実験値 C 53.35, H 4.80, N 21.42. 此のものを少量のメタノールに溶しベンゾールを加え若干溜去して放置する時は Fp 143~144° のプリズム晶を得.  $C_9H_9O_2N_3$  計算値 C 56.54, H 4.71, N 22.00, 実験値 C 57.20, H 4.40, N 22.22. 塩酸塩 Zp 251~253° プリズム晶 (メタノール・醋エス)  $C_9H_9O_2N_3 \cdot HCl$  計算値 C 47.47, H 4.40, N 18.47, 実験値 C 47.65, H 3.97, N 18.72. ビクラート Fp 233~234°, 黄色針状晶  $C_9H_9O_2N_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$  計算値 C 42.9, H 2.8, N 20.0, 実験値 C 43.99, H 3.10, N 19.75.

**5-( $\alpha$ -Chinoly)-5-methylhydantoin (VI)**  $\alpha$ -Acetylchinolin 4.2 g をアルコール 20 cc に溶し, チアン加里 (純度 50%) 3.6 g と炭酸アムモン 11.7 g を 15 cc の水に溶せるものと合せ, 60° に 15 時間, 後 90° に 2.5 時間加熱後, 濾過し濾液を HCl にて中和して析出結晶を集めアルコールより再結し Fp 206°, 針状晶 5.2 g を得.  $C_{13}H_{11}O_2N_3$  計算値 C 64.82, H 4.37, N 17.80, 実験値 C 64.73, H 4.56, N 17.43. 塩酸塩 Zp 250° (アルコール)  $C_{13}H_{11}O_2N_3 \cdot HCl$  計算値 C 56.22, H 4.32, N 15.14, 実験値 C 56.50, H 4.91, N 15.22.

東京大学医学部薬学科

### Summary

A few hydantoin derivatives containing pyridine or quinoline nucleus were synthesized by the Bucherer's reaction.

(Received July 16, 1950)

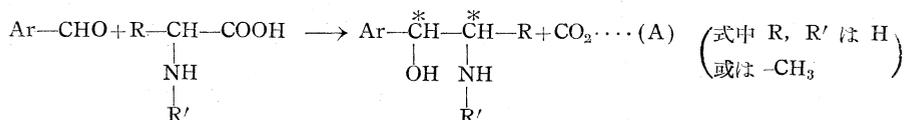
#### 185. 高木鋭一: 芳香族アルデヒドと $\alpha$ -アミノ酸類の反応に関する研究

(第1報) 赤堀反応<sup>1)</sup>に関する新知見に就いて

#### Eiichi Takagi: Studies on Reactions between Aromatic Aldehydes and $\alpha$ -Amino Acids. I. New Facts on Akabori Reaction.

(Research Laboratory, Nippon-Kasei Chemical Industries, Ltd.\*)

赤堀, 桃谷<sup>1)</sup> は先に benzaldehyde 及びそのアルコキシ誘導体と  $\alpha$ -アミノ酸とをピリジンの存在下に加熱反応させて ephedrine 系の alkamine 類を生成する新反応を発表した. 同反応 (以下赤堀反応と呼ぶ) を一般式で示せば (A) 式に示された通りである.



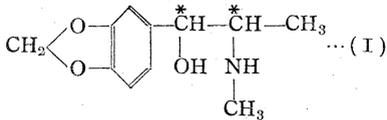
上記の一般式で, R が alkyl 基の場合は, 一般に不斉炭素原子 2 箇を生ずる. かかる場合には理論的に 2 種類の *dl*-体の存在が可能であるが, 赤堀氏等の報告では  $\psi$ -型の *dl*-体 1 種類を得られたことを報告されている.

この点に著者は, 理論的興味を感じると共に, 工業的な狙いとしてピリジンを使用しない場合に就き, 主に検討したいと考えて本研究に著手した. 其の結果若干の新知見を得たので茲に報告する. 新事実と考えられる要点は, (I) ピリジンを使用せずに benzaldehyde と *dl*-*N*-methylalanine の反応を行い, 反応後水蒸気蒸溜で未反応

\* Kawasaki, Kanagawa-ken.

1) 赤堀, 桃谷: 日化 **64**, 608 (1943); C. A. **41**, 3774 (1947).

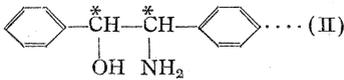
の benzaldehyde を除去し塩基を追求した結果、*dl*-ephedrine 及び *dl*- $\psi$ -ephedrine の2種類を分離し得た。(2) ピリジンを使用して(1)項と同様の反応を行つた場合も後処理を(1)項に準じ、水蒸気蒸溜を行つて、やはり、*dl*-ephedrine 及び *dl*- $\psi$ -ephedrine を得た。(3) piperonal と *dl*-*N*-methylalanine の反応に於いても、上例同様 1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-methylaminopropane-1-ol の2種類の *dl*-体塩酸塩を分離し得た。(4) benzaldehyde と *dl*-alanine をピリジンを使用せずに反応させた場合には前記赤堀反応と稍々異なる benzylamine, 1,2-diphenylethanolamine (*dl*-体2種類), acetaldehyde 等を生ずる新反応と考えられる反応が起る事を認めた。等である。以上の事実に対し更に説明するに、(1)項及び(2)項で新たに分離し得た *dl*-ephedrine の証明には、E. Merck の特許<sup>2)</sup>の方法で *dl*- $\psi$ -ephedrine から酸化及び接触還元工程を経て得た *dl*-ephedrine との混融に依つた。(1)及び(2)項の事実から赤堀反応ではピリジンの存否に拘らず、*dl*-体2種類が生成するものと推定される。(3)項の事実も之を裏書きしている。次に(3)項の反応で得られる 1-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-2-methylaminopropane-1-ol (I) は従来諸種<sup>3)4)</sup>の合成法が試みられているに拘らず、Knoll A. G. の特許<sup>5)</sup>に醸酵法による原料を使用して得た(I)の1体の塩酸塩(mp 225°)が記載



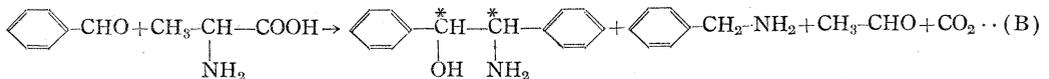
されいてるのみの様である。著者の得た塩基塩酸塩は mp 166~168° 及び mp 205~207° の2種類であるが、(I)の2種類の *dl*-体の塩酸塩と考えられる。(4)項の反応では、先ず融点の高い benzylamine 塩酸塩が分離確認された。次に固体の遊離塩基として

mp 100~135° のものが分離されたが、石油エーテルからの再結晶により、mp 116~119° 及び mp 156~159° の2種類の塩基に分離された。これ等の塩基は猶不純の為か明確な組成を示す分析値を與えなかつたが両者に対し次の事実を知り得た。即ち i) 両塩基は異性体らしい事。ii) van Slyke 法による窒素定量結果から、全窒素は第一級アミノ基であると推定された事。iii) 融点以上に加熱すると分解して benzaldehyde 及び benzylamine を與える事。従つて分子中に  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH(OH)-}$  及び  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH(NH}_2\text{-)}$  型の結合の存在が推定し得る事、等である。

以上の事柄は両塩基が 1,2-diphenylethanolamine (II) の2種類の *dl*-体であるとするによく説明し得る。また、融点の不良な点も分析値の悪い事から考えて猶兩者が(II)の異性体である可能性を残した。(II)の熱分解は文献<sup>6)</sup>にも知られているところである。本反応で得られた以上の事実及び推定に基いて更に考察を進めると、



alanine 分子中の  $\text{-NH}_2$  基及び、 $\text{-COOH}$  基の行方は考え得るが、 $\alpha$ 、 $\beta$ -の両 C-atom の行方が問題となる。ここに一番考え易いのは、acetaldehyde となつて、 $\text{CO}_2$  ガスと共に反応系外に逃れたのではないかと云ふ事であつた。依つて反応中発生する  $\text{CO}_2$  ガス中に acetaldehyde の存否を追求した結果 acetaldehyde の存在する事を証明し得た。次に前述の(II)の2種類の *dl*-体の混合物であると考えられた mp 100~135° の固体塩基に相当する物質は、更に別途に合成した mp 100~130° の試料を使用して Erlenmeyer jun.<sup>7)</sup> の行つた分離法を此の塩基に対し試みた結果、2種類の(II)の *dl*-体を分離証明する事が出来た。(II)の確認に使用した混融試料は Erlenmeyer jun.<sup>8)</sup> の反応で合成した試料を用いた。以上の如く benzaldehyde と *dl*-alanine の反応はピリジンを使用しないと、反応生成物として benzylamine, 1,2-diphenylethanolamine (*dl*-体2種類), acetaldehyde,  $\text{CO}_2$  等を與える事が判明したわけで本反応は(B)式で示される新しい型の反応と考えられる。



(A)式の赤堀反応と(B)式の新反応とを比較すれば、明かな様に反応に使用したアミノ酸のアミノ基が、第一級の時は新反応、第二級の時は赤堀反応が起る様に想像される。目下、新反応の他の例を追求中である。

2) E. Merck: D. R. P. 495534.

3) C. Mannich: Arch. Pharm. 248, 127~171 (1910).

4) J. v. Braun, E. Anton, K. Weissbach: Ber. 63, 2847~2861 (1930).

5) Knoll, A. G.: D. R. P. 585667.

6) Erlenmeyer jun.: Ann. 307, 135 (1899).

7) Erlenmeyer jun.: Ann. 307, 99 (1899).

8) Erlenmeyer jun.: Ann. 284, 36 (1895); 307, 85, 134 (1899); 337, 222 (1904).

## 実 験 の 部

本実験に使用した *dl-N*-methylalanine<sup>9)</sup>10) 及び *dl*-alanine<sup>9)</sup>10) の合成は Strecker の一般合成法に従つて行つた。

(1) Benzaldehyde と *dl-N*-methylalanine の反応 *dl-N*-methylalanine 5 g, benzaldehyde 15 cc を混合し還流冷却器を附し、油浴上 150~160° に1時間半加熱する。加熱終了後反応液を冷却し、エーテル 20 cc を加え 10% HCl 90 cc と振る。得られた塩基塩酸溶液を水蒸気蒸溜に附し、少量のエーテル及び benzaldehyde を溜去後、残溜液をよく冷却しつつ徐々に濃苛性曹達水溶液を加え強アルカリ性とする。生じた結晶を濾別し、水で洗滌後リグロインから再結晶し、mp 110~113° の *dl*-ψ-ephedrine 1.5 g を得。石油エーテルから再結晶し mp 116~117° の結晶。此の塩基はピリジンをを用いた場合に得られる *dl*-ψ-ephedrine と混融し融点降下を示さず、其の塩酸塩は mp 163.5~164° を示した。先に粗製 *dl*-ψ-ephedrine を濾別した強アルカリ性の濾液につき、エーテル抽出を行い、抽出液は無水炭酸加里で乾燥後一部のエーテルを溜去し、残りの溶液に乾燥 HCl ガスを通ずる。この際得られる無色結晶を濾別し、アセトンから再結晶し mp 175~183° の粗製塩酸塩 1.1g を得。アルコールから再結晶を繰り返して mp 184~185° の結晶。又粗製の *dl*-ψ-ephedrine を再結晶した際のリグロイン中からも、少量の *dl*-ephedrine を塩酸塩として回収し得。これ等の塩酸塩からは常法により、mp 74~75° の遊離 ephedrine が得られ、これは Merck の特許<sup>2)</sup>の方法で *dl*-ψ-ephedrine から得られた *dl*-ephedrine と混融しても融点降下を示さず。尙最初、反応液を 10% HCl と振つた際のエーテルを含む未反応 benzaldehyde 層に対し 10% HCl を加えて水蒸気蒸溜を行い、エーテル及び benzaldehyde を除去した残液からも若干の塩基混合物を分離し得。*dl*-ephedrine 塩酸塩 (mp 184~185°) C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ONCl 計算値 C 59.55, H 7.99 N 6.95. Cl 17.58, 実験値 C 59.48, H 7.91, N 6.99, Cl 17.70. *dl*-ψ-ephedrine (mp 116~117°) C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON 計算値 C 72.69, H 9.10, N 8.48, 実験値 C 72.54, H 9.08, N 8.21.

(2) ピリジンを使用する Benzaldehyde と *dl-N*-methylalanine の反応 *dl-N*-methylalanine 6 g, benzaldehyde 18 g, ピリジン 105 cc を混合し 150~160° に油浴上1時間半加熱反応させる。反応液に 60 cc の水を加えピリジン臭の無くなる迄水蒸気蒸溜を行い、次に 10% HCl 100 cc を加え強酸性とし、再び水蒸気蒸溜によつて benzaldehyde を除去する。残溜液を活性炭で処理した後、冷却しつつ濃苛性曹達溶液を加えて強アルカリ性とする際、乳濁し沈澱を生ずる。此の沈澱はリグロインから再結晶し mp 95~97° 粗製塩基 0.7 g を得。更にリグロインから再結晶を繰り返して mp 113~115° の *dl*-ψ-ephedrine を得。先に沈澱を濾別した強アルカリ性の濾液はエーテルで抽出し、抽出液は無水炭酸加里で乾燥後エーテルを溜去すると無色の結晶を得。此の粗製塩基は mp 85~90° で、リグロインから再結晶を繰り返して mp 117° の塩基 0.7 g を得。再結晶に使用したリグロイン母液からリグロインを溜去し餾状残渣を得。これをエーテルに溶かし、乾燥 HCl ガスを通ずると粗製塩基塩酸塩を生ずる。これをアセトンから再結晶し mp 184~185° の *dl*-ephedrine 塩酸塩 0.2 g を得。本塩酸塩から得た *dl*-ephedrine は (1) と同様合成品と混融して融点降下を示さず。*dl*-ephedrine 塩酸塩 (mp 184~185°) C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ONCl 計算値 C 59.55, H 7.99, N 6.95, Cl 17.58, 実験値 C 59.24, H 8.17, N 6.86, Cl 17.37.

(3) Piperonal と *dl-N*-methylalanine の反応 *dl-N*-methylalanine 8 g, piperonal 20 g を混合し油浴中 160~180° に1時間加熱反応させる。加熱終了後、冷却し、エーテル 30 cc を加え、10% HCl 135 cc と振る。此の塩基塩酸溶液を水蒸気蒸溜に附し、残存するエーテル及び piperonal を除去し濃苛性曹達溶液を加え強アルカリ性にする。生じた沈澱を濾別し、少量のエーテルに溶解し乾燥 HCl ガスを通ずると粗製塩酸塩 (mp 180~187°) 2.0 g を得。先に本塩基を除去した濾液はエーテル抽出し、無水炭酸加里で乾燥後一部のエーテルを溜去し、乾燥 HCl ガスを通ずると粗製塩酸塩 (mp 160~170°) 1.6 g を別に得。mp 180~187° の粗製塩はアセトンから再結晶し、アセトン易溶性の部分は mp 166~168°、難溶性の部分は、mp 205~207° の結晶。又別の mp 160~170° の粗製塩からも同様にして、mp 166~168° 及び mp 203~206° の結晶を分ち得。これ等の塩酸塩は何れも無色針状晶。1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-methylaminopropane-1-ol 塩酸塩 (mp 166~168°) C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>NCl 計算値 C 53.75, H 6.56, N 5.70, 実験値 C 53.92, H 6.69, N 5.69. 1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-methylaminopropane-1-ol 塩酸塩 (mp 205~207°) C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>NCl 計算値 C 53.75, H 6.56, N 5.70, 実験値 C 53.43, H 6.78, N 5.62.

(4) Benzaldehyde と *dl*-alanine の反応 *dl*-alanine 6 g, benzaldehyde 25 cc を混じり、油浴で 150~160° に2時間半加熱反応させる。加熱終了後、過剰の 10% HCl と振り benzaldehyde 層 (A) と塩酸層に分ち、塩酸溶液を水蒸気蒸溜に附し少量の benzaldehyde を溜去する。残溜液は濃苛性曹達溶液を加え強アルカリ性にする。此の際油状物を上層に分離して来るが約 2 時間よく冷却して生じた結晶を濾別し、リグロインから再結晶し mp 100~135° の結晶 (B)。先の濾液を更に 2 日間放置して得られる第 2 の結晶 (C) を濾別し、濾液はエーテルで抽出し無水炭酸加里で乾燥後塩酸塩に変わると無色の塩酸塩 (D) を得。上記の如く分離した各部分に就き、得られた実験結果は次の通りである。(A) の benzaldehyde 層は更に 10% HCl 100 cc を加えて、水

9) 邦訳 "Org. Synth" 合冊 I. 22 頁.

10) Zelinsky, Stadnikoff: Ber. 41, 2061 (1908).

蒸気蒸溜を行い, benzaldehyde を除去する際, 少量の樹脂を生ずるが, 黄色透明の溶液となるので活性炭処理後濃苛性曹達溶液で強アルカリ性になると少量の油状物及び結晶を得たが, 之等は前記 (B), (C), (D) 等の部分と同様の物質である事が判明したので, ここには繁を避けるため省略する. 次に (B) の結晶は更に石油エーテルから再結晶し mp 116~119° 及び mp 156~159° の結晶に分ち得たが, 「理論之部」に記した様な理由から 1,2-diphenylethanolamine の 2 種類の *dl*-体であるらしい事が推定されたので, 1,2-diphenylethanolamine と仮定して分離を試みた. 試料が少なかつたので別途に合成した (B) に相当する結晶 (mp 110~130°) 5 g を用い. 之に benzaldehyde 2.5 g, 純アルコール 50 cc を加え水溶上に加熱溶解させ, 約 30 分間加熱後放冷すると容易に針状結晶を析出して来る. 1 夜放置後結晶を濾過する. 本結晶 (2.4 g) は mp 124~127° であつたがアルコールから再結晶し mp 132~134° となり, Erlenmeyer jun.<sup>5)</sup> 法により, benzaldehyde 及び glycine から得られた benzal-*dl*-1,2-isodiphenylethanolamine と混融しても融点降下を示さず. 本誘導体から常法により塩基に戻すと粗製塩基 1.5 g が得られたがアルコールから再結晶し mp 127~129° の *dl*-1,2-isodiphenylethanolamine を得, 又先に benzal-*dl*-1,2-isodiphenylethanolamine を濾過した濾液はアルコールを溜去後同様に塩基にもどすと粗製塩基 1.8 g を與えたがアルコールから再結晶し mp 161~164° の *dl*-1,2-diphenylethanolamine を得. (C) は量が少なかつたので常法により塩酸塩に変え mp 200~240° の結晶を得. (D) は (C) の塩酸塩同様 mp 200~240° で定性的試験の結果, 類似のものと考えられたので (C), (D) を合しアセトン及びアルコールから再結晶し mp 244~246° の板状結晶を得. 常法により benzenesulfonyl 誘導体に変えた結晶は mp 86~87° を示し benzenesulfonylbenzylamine と混融し融点降下せず. 尙反應の際発生する CO<sub>2</sub> ガスを水を充した洗壺 2 ケに導く. 2 番目の洗壺の洗液は Fehling 溶液を還元し, 明かに acetaldehyde 様の臭氣を有し, 2,4-dinitrophenylhydrazine 溶液を加えると橙黄色の沈澱を與えた. 此の沈澱を濾別し, アルコールから再結晶を繰り返して mp 165~166.5° の結晶を得. benzal-*dl*-1,2-isodiphenylethanolamine (mp 132~134°) C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ON 計算値 C 83.68, H 6.36, N 4.65, 実験値 C 83.64, H 6.49, N 4.77. *dl*-1,2-isodiphenylethanolamine (mp 127~129°) C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ON 計算値 C 78.82, H 7.09, N 6.57, 実験値 C 78.57, H 7.37, N 6.41. *dl*-1,2-diphenylethanolamine (mp 161~164°) C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ON 計算値 C 78.82, H 7.09, N 6.57, 実験値 C 78.66, H 7.03, N 6.31. benzylamine 塩酸塩 (mp 244~246°) C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NCl 計算値 C 58.52, H 7.02, N 9.76, Cl 24.70, 実験値 C 58.67, H 6.40, N 9.83, Cl 24.11. acetaldehyde 2,4-dinitrophenylhydrazone (mp 165~166.5) C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> 計算値 C 42.84, H 3.59, N 25.00, 実験値 C 42.69, H 3.39, N 25.09.

終りに臨み御指導並びに御援助を賜つた東京工業大学星野敏雄教授及び御助言を賜つた大阪大学赤堀四郎教授に深甚なる感謝の意を表すると共に, 本研究の発表を許可せられた日本化成工業株式会社研究所長高橋益雄氏並びに本研究発表に当り御支援御鞭撻賜つた次長兼室長 長沢不二男氏に深謝する.

日本化成工業株式会社研究所

### Summary

As a result of studies on Akabori reaction (A formula), the following facts were found: (1) In the reaction between benzaldehyde and *dl*-*N*-methylalanine, *dl*-ephedrine and *dl*- $\varphi$ -ephedrine are obtained irrespective of the use of pyridine. (2) Similarly, two kinds of *dl*-compounds of 1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-methylaminopropane-1-ol are obtained by heating directly piperonal and *dl*-*N*-methylalanine. (3) A new reaction (B formula), differing from the Akabori reaction, takes place by heating directly benzaldehyde and *dl*-alanine by which benzylamine, 1,2-diphenylethanolamine (2 kinds of *dl*-compounds), acetaldehyde and carbon dioxide are formed. From above results, it has been assumed that, when the amino radical in the amino acids used is primary, the reaction of B-type occurs, while when it is secondary, the A-type reaction occurs.

(Received October 2, 1950)