

無保護アミノ酸とアルデヒドの反応： アミノアルコールの一行程合成(赤堀反応)

東邦大学薬学部

○横山祐作、椿なつめ、山口智嗣、奥野洋明

Reaction of Free Amino Acids with Aldehydes; One-Step Synthesis of Amino Alcohol (Akabori Reaction)

Yuusaku Yokoyama,* Natsume Tsubaki, Tomotsugu Yamaguchi, Hiroaki Okuno

Department of Pharmaceutical Sciences, Toho University

2-2-1, Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan

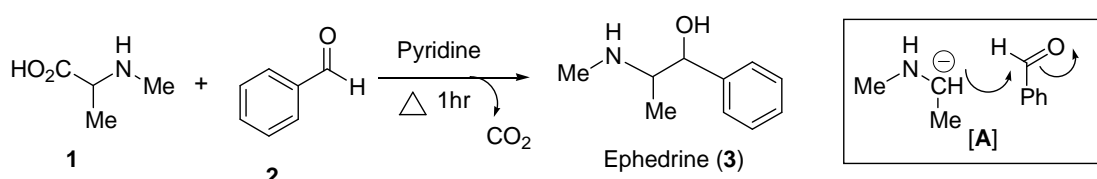
yokoyama@phar.toho-u.ac.jp

We established the one-pot synthesis of ephedrine by the reaction of N-methylalanine with benzaldehyde by improvement of the reported reaction by Akabori in 1942. The formation of unstable oxazolidine was newly detected based on NMR analysis. After the reaction, the mixture was directly heated with aqueous AcOH to give ephedrine in 48% yield. The reaction of benzaldehyde having electron donating group on benzene ring gave excellent yield (87%). This reaction is a new type of the reaction of amino acid that is involved a decarboxylative C-C forming reaction on the asymmetric carbon atom.

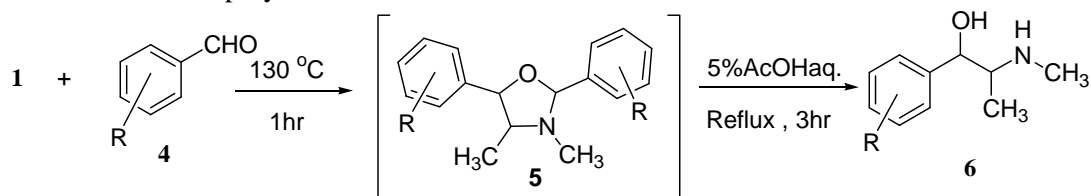
アミノ酸は、安価な不斉源として有用な合成原料である。しかし、副反応の抑制や有機溶媒への可溶化のために、アミノ酸を保護してから変換反応を行うことが常識であった。我々は、これまでほとんど、検討されてこなかった無保護アミノ酸を合成原料として用いることにより、アミノ酸の新しい性質や反応をみいだし、¹ また保護、脱保護の行程を必要としない短行程での天然物の合成も可能であることを示してきた。² 今回我々は、無保護アミノ酸の脱炭酸を伴う炭素-炭素結合形成反応を利用したアミノアルコール類の実用的合成法を開発したので報告する。

赤堀等は、1942年にN-メチルアラニン(1)とベンズアルデヒド(2)をピリジン中加熱することにより、低収率(16%)ながらエフェドリン(3)が一行程で得られることを報告した(Scheme 1)。³ この反応はアミノ酸の不斉炭素上において脱炭酸を伴って炭素-炭素結合を生じるというユニークな反応形式[A]であるため、その後も、1951年から1961年にかけて高木、江本等によって詳細に検

Scheme 1 赤堀反応 (1942)



Scheme 2 One-Step Synthesis of Amino Alcohols



Table

Run	Aldehyde (4)	Amino Alcohol Yield 6 (%)	Run	Aldehyde (4)	Amino Alcohol Yield 6 (%)
1	R = H	48 (1:1)	4	R = 4-Me	55 (1:1.3)
2	R = 4-Br	43 (1:1)	5	R = 4-OMe	83 (1:1.3)
3	R = 4-NO ₂	45 (1:1)	6	R = 3,4-OCH ₂ O-	87 (1:1.6)

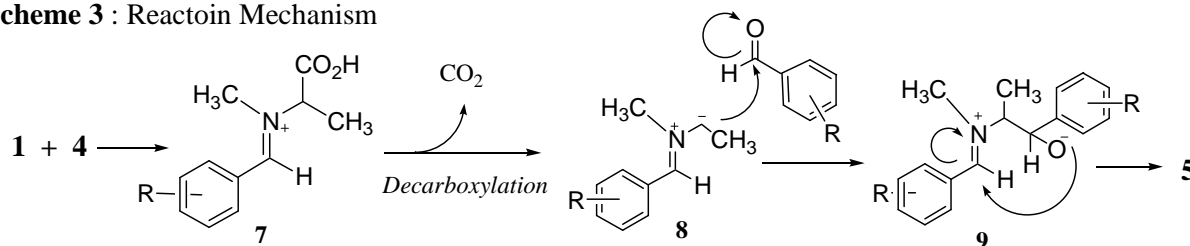
() : Diastereomeric Ratio Determined by ¹H-NMR

討されたが、収率の向上には成功しなかった。⁴ この反応は、医薬品の基本骨格として多く含まれるアミノアルコールが無保護アミノ酸から一行程で得られるため、有用な合成反応になる可能性を秘めている。

我々は、無保護アミノ酸の反応という観点からこの反応に興味を持ち、再検討を行った(Scheme 2)。N-メチルアラニン(1)とベンズアルデヒド(4, R=H)を無溶媒で 130°C、1hr 加熱したところ、エフェドリン(6, R=H)は赤堀等の報告と同様に低収率でしか得られなかったが、反応混合物を精査したところ、Oxazolidine 体 (5) が生成していることが、NMR の測定から明らかとなった。この化合物 (5) は、不安定で単離が困難であることから、反応液を直接 AcOH 水溶液で加水分解したところ、収率は大幅に改善しジアステレオマーの混合物として、6 が 48% の収率で得られた。さらにこの反応を、種々の置換基を有するベンズアルデヒドで行ったところ、電子供与基を有するベンズアルデヒドの方がよい収率を与え、最高 87% の収率が向上した(Table, Run 6)。Oxazolidine 体 (5) の生成は、中間体としてシッフ塩基(7)の生成を強く示唆している。すなわち、シッフ塩基 (7) の生成を引き金として脱炭酸がおこり、Zwitter Ion (8)を生じ、続いて、ベンズアルデヒドとのアルドールタイプの反応の後、生成した 9 の分子内閉環反応が起こり、5 が生成したと考えられる(Scheme 3)。

発表では、N-メチルアラニン以外のアミノ酸を用いた場合や、溶媒の検討、光学活性体を用いた場合の結果等も合わせて報告する予定である。

Scheme 3 : Reaction Mechanism



1) Y. Yokoyama, et. al., *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, *54*, 1715-1719; Y. Yokoyama, et. al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1431-1434. 2) Y. Yokoyama, et. al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1244-1253. 3) 赤堀四郎, 日本化学会誌 **64**, 608-611 (1943). 4) 高木等, 薬学雑誌 **71**, 648-662 (1951), **72**, 712-715 (1952), **73**, 1086-1092 (1953); 江本等, 日本農藝化学会誌 **35**, 663-671, 957-967, 1027-1033 (1961).