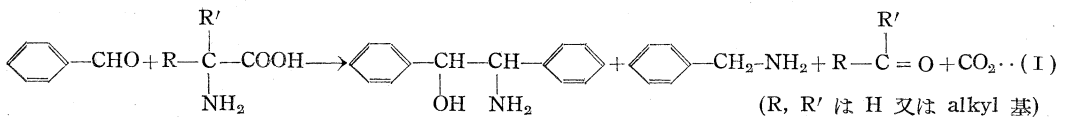


186. 高木鋭一, 市川 公, 遠坂 勳: 芳香族アルデヒドと α -アミノ酸類の
 反應に関する研究 (第2報) 1,2-ジフェニルエタノールアミン系
 アルカミンの一新生成反應に就いて その1

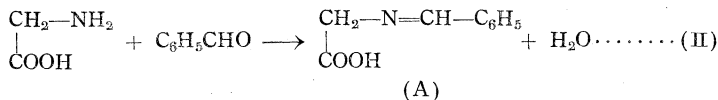
Eiichi Takagi, Hiroshi Ichikawa and Isao Ensaka: Studies on Reactions
 between Aromatic Aldehydes and α -Amino Acids. II. A New Reaction
 giving Alkamines and 1,2-Diphenylethanolamine Series. (I).

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

著者等の一人¹⁾ は先に赤堀反應²⁾ に関する研究中 benzaldehyde と *dl*-alanine の反應に於て, ピリヂンを使用せずに直接加熱反應させると, benzylamine, 1,2-diphenylethanolamine (*dl*-体 2 種類), acetaldehyde, CO₂ 等と與える新反應が起る事を見出した. 此の benzaldehyde と *dl*-alanine の新反應は他の α -アミノ酸類を使用しても, 得られる塩基類は同様のものであり, 唯副生する carbonyl 化合物のみが, 使用した α -アミノ酸の種類により夫々異なるものと解せられるので, 今回数種の α -アミノ酸に就き本反應を試みた結果, 推定の正しかつた事を認めた. 即ち α -amino-isobutyric acid, α -aminobutyric acid 及び glycine 等と benzaldehyde との反應に於ては, 何れも生成する塩基は *dl*-alanine の場合と同様であり, 副生する carbonyl 化合物は α -aminoisobutyric acid の場合はアセトン, α -aminobutyric acid の場合は propionaldehyde が夫々得られる事を認めた. 上例中, 唯 glycine の場合のみは, 他の α -アミノ酸と異なり, 反應が特に緩慢であり, 且つ予想される formaldehyde の生成を証明し得なかつたが, 此の事は後述する如く Curtius,³⁾ Erlenmeyer jun.⁴⁾ 等の報告と一致して居り本反應の特例と考えられる. これ等の結果から, 此の反應は α -アミノ酸の一般反應であると考え得る. 即ち第1報¹⁾ で推定した通り, アミノ酸 (脂肪族*) のアミノ基が第二級の場合は赤堀反應²⁾, 第一級の場合は新反應が主反應として起る事を例証し得たと考える. 本報告の実験事実を一般式で示すと (I) 式で表わされる.



尙新反應の一例である benzaldehyde と glycine の反應に就いては古く Curtius³⁾ 及び Erlenmeyer jun.⁴⁾ が試みた例があるが両者とも此の場合 CO₂ の発生する事と benzylamine の生成する事は認めたのであるが, 1,2-diphenylethanolamine 類に就いては報告していない. 然し, Erlenmeyer jun. は benzaldehyde と glycine の反應の機構を考察し, formaldehyde の生ずべき事を推定して居り, これを検出し得ないのは, 生じた formaldehyde が反應系内で, 樹脂化を起すために消費されたのであらうと説明した. Erlenmeyer jun. の試みた本反應の機構の説明は興味あるものであつたが, 今回著者等の報告した反應例中には, 其の機構では説明困難な場合を生じたので, 其の点に少し触れたいと考える. Curtius³⁾ 等は最初に本反應を実施したが反應機構に就いては考察を加えていない. Erlenmeyer jun.⁴⁾ は Curtius 等の實際を追試して, 本反應を 130° で行わせている. 其の際の反應機構を次の様に説明した.

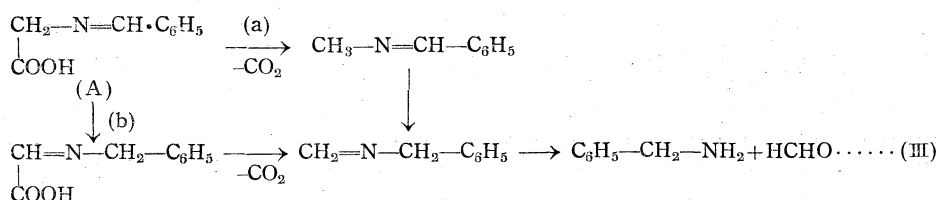


1) 高木: 本誌 71, 648 (1951). 1950 年 11 月 18 日, 日本薬学会例会で発表.

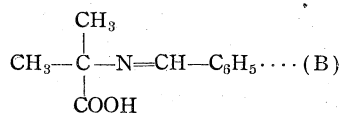
2) 赤堀, 桃谷: 日化 64, 608 (1943); C. A. 41, 3774 (1947).

3) Th. Curtius, G. Lederer. Ber. 19, 2462 (1886). 4) Emil Erlenmeyer jun.: Ann. 307, 113 (1899).

* 赤堀, 成田, 大野: 日化近畿支部講演 (1949. 11. 19) に報告された事実から新反應は現在の処, 脂肪族 α -アミノ酸に限られると考えられる.



即ち反応に際して、先づ (II) 式によりアミノ酸の benzal-誘導体 (A) を中間体として生じ、次にこれが (a) 又は (b) の経路を経て脱炭酸反応を起し (III) 式の如く benzylamine 及び formaldehyde を生ずると考えた。且つ経路 (a) に示された benzal-methylamine を Hans Zaunshirm⁵⁾ の方法で合成し、これを 130° に 1 時間加熱したが、benzylamine を得られなかつたので、(a) の経路は起らず (b) の経路で反応が行われると推定した。然るに本報告の実験例中の α -amino-isobutyric acid も他のアミノ酸と同様に反応して benzylamine, 1,2-diphenylethanolamine, 及び acetone 等と興える事が認められている。此の場合の反応機構を上例の説明と同様に考えると、(II) 式に示された中間体 (A) は次の (B) の如く示されるべきで (B) に対し (III) 式の (b) の経路の分析を考えると (B) の -COOH 基に対し α 位にある C-atom 中には移動し得べき H-atom は存在せず、従つて二重結合の移動は考えられぬ。即ち Erlenmeyer jun. の提案による反応機構の説明のみでは本反応を説明し得ぬ事となる。反応機構に就いては他の反応例と共に続報で考慮する。



実 験 の 部

本実験に使用した *dl*-alanine,⁶⁾⁷⁾ *dl*- α -aminoisobutyric acid⁸⁾⁹⁾ は Strecker の一般合成法に従つて合成し、glycine¹⁰⁾ 及び *dl*- α -aminobutyric acid¹¹⁾ は α -ハロゲン脂肪酸及び NH_4OH を用いて合成した。尙 benzaldehyde と *dl*-alanine の反応に就いては第 1 報に既に発表したが、反応の内容が判明したので後処理法を改めた。依つて改良操作から先ず述べる。

(1) Benzaldehyde と *dl*-alanine の反応 *dl*-alanine 6 g, benzaldehyde 20 cc を混合し還流冷却器を附して 150~160° に 3 時間加熱反応させる。反応中に発生する CO_2 ガス中に第 1 報同様に acetaldehyde を証明する事が出来た。反応液にアルコール 30 cc 及び 10% HCl 100 cc を加え水浴上時々振盪しつつ 1 時間加熱する。次に上記混合物を水蒸気蒸溜に附す。アルコール及び未反応の benzaldehyde を除去した残留液を冷却し濃苛性ソーダ溶液を徐々に加えて強アルカリ性にする。此の際油状物及び少量の結晶が生ずる。1 日水浴後結晶を濾別しエーテルで洗滌すると mp 110~140° の塩基 1.6 g を得。濾液は油状物を含ままエーテル抽出し、無水炭酸加里を加えて乾燥後エーテルを溜去すると、油状残渣を得。これを真空蒸溜し bp₁₇ 72~75° 附近で溜出する部分を集める。斯くして得た benzylamine は殆んど純粋で 2.5 g を得。塩酸塩に変えると mp 248~251° のものを興え、benzenesulfonyl-誘導体は mp 86~88°。次に mp 110~140° の塩基は第 1 報と同様に benzaldehyde を用い benzal-誘導体を経て分離を行う。以下の操作は同一であるから省略する。粗製の *dl*-1,2-isodiphenylethanolamine 0.5 g, *dl*-1,2-diphenylethanolamine 0.6 g を得。アルコールから再結晶し前者は、mp 129~130°, 後者は mp 163~164° のものを興えた。

(2) Benzaldehyde と *dl*- α -aminoisobutyric acid の反応 (イ) 120~125° で反応させた場合 *dl*- α -aminoisobutyric acid 6.5 g, benzaldehyde 20 cc を混合し油浴上 120~125° に 4 時間加熱反応させる。反応中に発生する CO_2 ガス中から前と同様にして mp 126° の 2,4-dinitrophenylhydrazone を分離し得た。此の結晶は合成して得た acetone 2,4-dinitrophenylhydrazone と混融し融点降下を示さず。反応液にメタノール 30 cc 及び 10% HCl 100 cc を加えて水浴上 2 時間煮沸し、次に水蒸気蒸溜を行い、以下 (1) と同様に処理して 1,2-diphenylethanolamine の *dl*-体混合物 (mp 106~130°) 2.2 g 及び benzylamine 0.7 g を得。後者の塩酸塩は mp 248~250°。1,2-diphenylethanolamine 混合物は前報¹⁾ と同様 benzal-誘導体を経て分離精製した。即ち得られた benzal-*dl*-1,2-isodiphenylethanolamine は mp 132~133°, *dl*-1,2-diphenylethanolamine は mp 161~163°。これ等の試料は (1) で得た相当する結晶と混融して融点降下を示さず。mp 132~133° の benzal-誘導体 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ON}$ (benzal-*dl*-1,2-isodiphenylethanolamine) 計算値 C 83.68, H 6.36, N 4.65, 実験値

5) Hans Zaunshirm: Ann. 245, 279 (1888).

6) Zelinsky, Stadnikoff: Ber. 41, 2061 (1903).

7) 邦訳 "Org. Synth." 合冊 I. 22 頁.

8) Zelinsky, Stadnikoff: Ber. 39, 1726 (1906).

9) G. Helsing: Ber. 37, 1921 (1904).

10) 邦訳 "Org. Synth." 合冊 I. 320 頁.

11) E. Fischer, Mouneyrat: Ber. 33, 2388 (1900).

C 83.59, H 6.43, N 4.63. mp 161~163° の塩基 $C_{14}H_{15}ON$ (*dl*-1,2-diphenylethanolamine) 計算値 C 78.82, H 7.09, N 6.57, 実験値 C 78.32, H 7.15, N 6.57. mp 126° の 2,4-dinitrophenylhydrazone $C_9H_{10}O_4N_4$ (acetone 2,4-dinitrophenylhydrazone) 計算値 C 45.35, H 4.23, N 23.53, 実験値 C 45.28, H 4.46, N 23.53. mp 248~250° の塩基塩酸塩 $C_7H_{10}NCl$ (benzylamine 塩酸塩) 計算値 C 58.52, H 7.02, N 9.76, Cl 24.70, 実験値 C 58.77, H 6.54, N 9.68, Cl 24.12.

(ロ) 150~160° で反応させた場合 *dl*- α -aminoisobutyric acid 6.5 g, benzaldehyde 20 cc を混合し油浴に2時間加熱反応させる。反応中に発生する CO_2 ガスを塞剤で冷却したトラップを通過させる事により、アセトン 0.7 cc を得。これは匂いで直ちにアセトンである事が判定し得たが、前同様 2,4-dinitrophenylhydrazone として確認した。反応液は (イ) と同様処理して、1,2-diphenylethanolamine の *dl*-体混合物 (mp 114~139°) 0.5 g, benzylamine 2.0 g を得。

(3) Benzaldehyde と *dl*- α -aminobutyric acid の反応 *dl*- α -aminobutyric acid 6.5 g, benzaldehyde 20 cc を 155~160° に2時間加熱反応させる。反応中発生する CO_2 ガスを水を充した洗壺を通過させる。此の洗液は Fehling 溶液を還元し、2,4-dinitrophenylhydrazone 溶液により橙色沈澱を得。これをアルコールから再結晶し mp 152~153°。此の融点は propionaldehyde-2,4-dinitrophenylhydrazone に相当する。反応液を (1) と同様処理して、1,2-diphenylethanolamine の *dl*-体混合物 (mp 119~150°) 2.0 g 及び benzylamine 1.5 g を得。前者は第1報¹⁾ の alanine の場合と同様に benzaldehyde と処理し、benzal-*dl*-1,2-isodiphenylethanolamine の針状晶 (mp 122~125°) 2.0 g を得。アルコールから再結晶し mp 132~133°。これは (1) で得た同一誘導体及び Erlenmeyer jun.¹²⁾ 法により得た試料と混融して融点降下を示さず。この誘導体から得られた *dl*-1,2-isodiphenylethanolamine は mp 127.5~128° であつた。先に benzal-*dl*-1,2-isodiphenylethanolamine を濾別した濾液から得られた *dl*-1,2-diphenylethanolamine は mp 162~163°。又 benzylamine から常法により得た benzenesulfonyl 誘導体は mp 86~87°。mp 152~153° の 2,4-dinitrophenylhydrazone $C_9H_{10}O_4N_4$ (propionaldehyde-2,4-dinitrophenylhydrazone) 計算値 C 45.35, H 4.23, N 23.53, 実験値 C 45.08, H 4.23, N 23.26. mp 132~133° の benzal-誘導体 $C_{21}H_{19}ON$ (benzal-*dl*-1,2-isodiphenylethanolamine) 計算値 C 83.68, H 6.36, N 4.65, 実験値 C 83.29, H 6.10, N 4.71. mp 162~163° の塩基 $C_{14}H_{15}ON$ (*dl*-1,2-diphenylethanolamine) 計算値 C 78.82, H 7.09, N 6.57, 実験値 C 78.57, H 7.08, N 6.80. mp 86~87° の benzenesulfonyl-誘導体 $C_{13}H_{13}O_2NS$ (benzenesulfonyl-benzylamine) 計算値 N 5.66, 実験値 N 5.57.

(4) Benzaldehyde と glycine の反応 glycine 7.5 g, benzaldehyde 25 cc を混合し油浴上 120~130° に26時間加熱反応させる。glycine の場合は特に反応が遅く26時間加熱後にも猶少量 (1.4 g) の未反応 glycine を残留した。又反応中に発生する CO_2 ガス中には予想された formaldehyde を検出する事が出来なかつた。加熱終了後、メタノール 40 cc を加え未反応物を濾別し、濾液に 10% HCl を加えて、強酸性とし、湯浴上2時間加熱する。続いて水蒸気蒸溜を行い、メタノール及び benzaldehyde を溜去する。残留液に濃苛性曹達溶液を加え強アルカリ性にする際得られる沈澱を濾別しエーテルで洗滌する。斯くして 1,2-diphenylethanolamine の *dl*-体2種類の混合物 (mp 109~132°) 0.5 g を得。又先に固体塩基性物質を濾去した強アルカリ性の濾液はエーテルで抽出し抽出液を無水炭酸加里で乾燥後エーテルを溜去して、油状物を得。これに 10% HCl を加え酸性として活性炭処理後濃縮し、粗製 benzylamine 塩酸塩 1.0 g を得。アルコールから再結晶したものは、mp 246~249°。又 mp 109~132° の塩基混合物は前と同様にして benzal-誘導体を経て2種類の *dl*-体に分ち *dl*-1,2-diphenyl-ethanolamine (mp 160~162°) 及び *dl*-1,2-isodiphenylethanolamine (mp 127~129°) を得。mp 160~162° の塩基 $C_{14}H_{15}ON$ (*dl*-1,2-diphenylethanolamine) 計算値 C 78.82, H 7.09, N 6.57, 実験値 C 78.72, H 7.29, N 6.49. mp 127~129° の塩基 $C_{14}H_{15}ON$ (*dl*-1,2-isodiphenylethanolamine) 計算値 C 78.82, H 7.09, N 6.57, 実験値 C 78.36, H 7.29, N 6.56. mp 246~249° の塩基塩酸塩 $C_7H_{10}NCl$ (benzylamine-塩酸塩) 計算値 C 58.52, H 7.02, N 9.76, 実験値 C 58.42, H 7.01, N 9.84.

終りに臨み、御支援賜つた東京工業大学星野敏雄教授並び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及び次長兼室長 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

It has been found that the new reaction that took place as a result of reacting benzaldehyde and *dl*-alanine was a common reaction among the allied aliphatic α -amino acids. The basic substances obtained by reacting benzaldehyde with *dl*- α -aminoisobutyric acid, *dl*- α -aminobutyric acid and glycine, respectively, were found to be benzylamine and two kinds of *dl*-compounds of 1,2-diphenylethanolamine. The carbonyl

12) Erlenmeyer jun.: Ann. 284, 36 (1905); ibid. 307, 85, 134 (1899); ibid. 337, 222 (1904).

compounds obtained as their by-product, were found to be acetone and propionaldehyde in the first two cases, but the third was not the formaldehyde expected. From the considerations of the present and the previous experiments on *dl*-alanine, it seems that these reactions follow the general reaction as represented by equation (I).

(Received October 2, 1950)

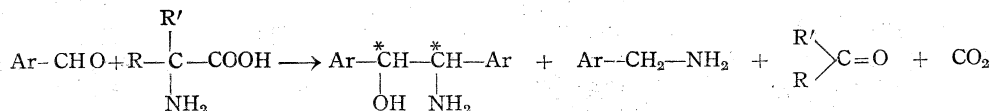
187. 高木銳一：芳香族アルデヒドと α -アミノ酸類に関する研究 (第3報)

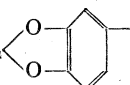
1,2-デフェニルエタノールアミン系アルカミンの一新生成反応に就いて その2

Eiichi Takagi: Studies on Reactions between Aromatic Aldehydes and α -Amino Acids. III. A New Reaction giving Alkamines and 1,2-Diphenylethanolamine Series. (2).

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

第1¹⁾及び第2²⁾報で述べた通り benzaldehyde と第一級アミノ基を有する脂肪族の α -アミノ酸類との反応では、従来の赤堀反応と異なる新反応の起る事を認めた。依つて今回は更に aldehyde を換えて、anisaldehyde, piperonal 等と第一級アミノ基を有する脂肪族 α -アミノ酸類との反応を試みたが、やはり此の場合にも新反応の起る事を認めた。しかしここに試みた aldehyde 類の場合は benzaldehyde を使用した場合に比し、一般に反応生成物の分離は困難であつた。且つ是等の反応では前同様 1,2-diphenylethanolamine 系のアルカミン類は *dl*-体 2 種類を生じていると考えられるが何れの場合も *dl*-体を 1 種類しか分離し得られなかつた。今回実施した反応の組合せは、(1) anisaldehyde と *dl*-alanine, (2) piperonal と *dl*-alanine, (3) piperonal と *dl*-aminoisobutyric acid 等である。その結果 (1) の場合は anisylamine, *dl*-1,2-di-(*p*-methoxyphenyl)-ethanolamine³⁾⁵⁾, acetaldehyde, CO₂, (2) の場合は piperonylamine, *dl*-1,2-di-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethanolamine⁴⁾⁵⁾, acetaldehyde, CO₂, (3) の場合は piperonylamine, *dl*-1,2-di-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethanolamine⁴⁾⁵⁾, acetone, CO₂, 等を夫々與える事が判明した。即ち本反応は次の一般式で示し得る。



(式中 Ar は C₆H₅-; ; *p*-CH₃O-C₆H₄- 等を示し, R 及び R' は H 又は alkyl 基を示す.)

次に第三級アミノ基を有する α -アミノ酸を aldehyde と加熱する場合、如何なる挙動を示すかを、(4) benzaldehyde と *dl*-dimethylalanine, (5) benzaldehyde と *dl*- α -dimethylaminoisobutyric acid 等の組合せで試みてみた。その結果 (4) の場合は benzaldehyde と *dl*-dimethylalanine を直接加熱し、又 (5) の場合は benzaldehyde, *dl*- α -aminoisobutyric acid の塩酸塩及び pyridine を混合加熱したが、何れの場合にも CO₂ ガスの発生を認める事は出来なかつた。依つて第三級アミノ基を有する α -アミノ酸は他の第一級及び第二級アミノ基を有する α -アミノ酸の場合と異なり、脱炭酸反応を起さないものと考えられる。又既報の benzaldehyde と *dl*-alanine の反応では pyridine の存在下に反応をさせると *dl*- ψ -norephedrine を得られる事が、赤堀、桃谷⁶⁾両氏により報告されているが、著者は此の場合に就いても追試した結果、同時に新反応も起つている事を認めた。以上第1, 2, 3報等で著者の得た実験結果の結論として芳香族アルデヒドと脂肪族 α -アミノ酸の反応

1) 高木：本誌 71, 648 (1951).

2) 高木, 市川, 遠坂：本誌 71, 652 (1951).

3) J. Read, I. G. M. Campbell: J. Chem. Soc. 1930, 2674~2681.

4) J. Read, I. G. M. Campbell: J. Chem. Soc. 1930, 2682~2685.

5) 金尾, 篠塚：本誌 68, 83~87 (1948).

6) 赤堀, 桃谷：日化 64, 608 (1943).