

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)

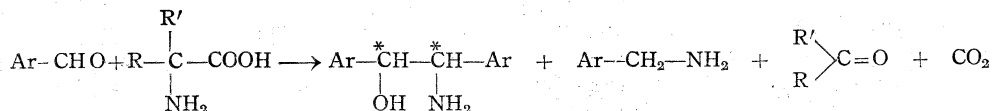
187. 高木銳一：芳香族アルデヒドと  $\alpha$ -アミノ酸類に関する研究 (第3報)

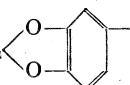
1,2-デフェニルエタノールアミン系アルカミンの一新生成反応に就いて その2

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

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

第1<sup>1)</sup>及び第2<sup>2)</sup>報で述べた通り benzaldehyde と第一級アミノ基を有する脂肪族の  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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)-ethanolamine<sup>3)4)</sup>, acetaldehyde, CO<sub>2</sub>, (2) の場合は piperonylamine, *dl*-1,2-di-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethanolamine<sup>4)5)</sup>, acetaldehyde, CO<sub>2</sub>, (3) の場合は piperonylamine, *dl*-1,2-di-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethanolamine<sup>4)5)</sup>, acetone, CO<sub>2</sub>, 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 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-; ; *p*-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- 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  $\alpha$ -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*- $\alpha$ -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*- $\alpha$ -aminoisobutyric acid の塩酸塩及び pyridine を混合加熱したが、何れの場合にも CO<sub>2</sub> 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  $\alpha$ -アミノ酸は他の第一級及び第二級アミノ基を有する  $\alpha$ -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*- $\psi$ -norephedrine を得られる事が、赤堀、桃谷<sup>6)</sup>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  $\alpha$ -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).

ではアミノ酸のアミノ基の型により其の反応性は次の通り異なるといえる。即ち (1) アミノ基が第一級の場合には新反応, (2) アミノ基が第二級の場合は赤堀反応, 等が主反応として起り, (3) アミノ基が第三級の場合には反応しない。

### 実 験 の 部

(1) **Anisaldehyde と *dl*-Alanine の反応** *dl*-alanine 9.4 g, anisaldehyde 37 cc を混合し油浴で 140~150° に 2 時間加熱反応させる。反応中に発生する CO<sub>2</sub> ガス中より acetaldehyde を 2,4-dinitrophenylhydrazone (mp 164~165°) として証明し得た。加熱終了後、猶一部未反応の *dl*-alanine (4.3 g) を残留したので、これを濾別し 40 cc のメタノールで洗滌する。反応液をメタノール洗液と合し 10% HCl を加えて強酸性とし、湯浴上に時々振盪しつつ 1 時間加熱する。anisaldehyde を使用した場合の反応生成物は benzaldehyde の場合よりも不安定の様と考えられたので、上記溶液からメタノールを減圧で除去し、残留液を冷却して黒色油状物を除去した。淡黄色水溶液をエーテルと振り水層を分離する。水層に含まれる少量のエーテルを減圧で除去し水冷しつつ濃苛性曹達溶液を加え強アルカリ性にする。冷蔵庫中に放置する際最初白濁していた液から固体塩基を析出する。これを濾別しエーテルで洗滌し、塩基 (mp 95~113°) 0.75 g を得。濾液は油状物と共にエーテル抽出を行い、抽出液を無水炭酸加里で乾燥後エーテルを除去して油状物を得。これを真空蒸溜し bp<sub>8</sub> 96~97° で殆んど純粋な anisylamine 約 1.25 g を得。その benzenesulfonyl-誘導体は mp 107~108°。次に mp 95~113° の無色結晶はエーテルと煮沸し、不溶物を熱時濾別する。エーテル不溶物はアルコールから再結晶を繰返し mp 134~136° の針状晶。本塩基は J. Read, I. G. M. Campbell<sup>3)</sup> 等の方法で合成した mp 135~136° の塩基と混融して融点降下を示さず。mp 107~108° の benzenesulfonyl-誘導体 C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>NS (benzenesulfonyl-anisylamine) 計算値 C 60.67, H 5.45, N 5.06, 実験値 C 60.45, H 5.39, N 5.06。mp 134~136° の塩基 C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N (*dl*-1,2-di-(*p*-methoxyphenyl)-ethanolamine) 計算値 C 70.31, H 7.01, N 5.1, 実験値 C 70.53, H 7.29, N 5.43。mp 164~165° の 2,4-dinitrophenylhydrazone C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (acetaldehyde 2,4-dinitrophenylhydrazone) 計算値 C 42.84, H 3.59, N 25.00, 実験値 C 42.79, H 3.41, N 24.81。

(2) **Piperonal と *dl*-Alanine の反応** *dl*-alanine 6 g, piperonal 20 g を混合し、油浴上 150~160° に 1 時間加熱反応させる。反応の際発生する CO<sub>2</sub> ガス洗滌液は Fehling 溶液を還元し、acetaldehyde の存在を 2,4-dinitrophenylhydrazone (mp 164~166°) として証明し得た。反応後、未反応の *dl*-alanine (1.5 g) を残留したので濾過しアルコールで洗滌した。濾液とアルコール洗滌液を合わせ、conc. HCl 20 cc を水で倍に稀釈して加え水浴上 1 時間加熱する。次いで水蒸気蒸溜を行いアルコールを除去し、一部の piperonal が溜出するに至らしめる。生じた樹脂状物を除去後エーテルと振り、未反応の piperonal を除去する。水層を濃苛性曹達溶液で強アルカリ性にする。この際黒褐色油状物と濁った小豆色の液を與えるが黒褐色油状物を分離し、アルコールに溶解し、活性炭処理後濃縮して放冷すると無色塩基結晶を析出する。醋酸エチルから再結晶し mp 159~160°, 更にベンゾールから再結晶し mp 162°, 無色結晶。先に油状物を除去した小豆色の液はエーテル抽出を行い、無水炭酸加里で乾燥後一部のエーテルを溜去し、乾燥 HCl ガスを通ずると微黄色鉛状の沈澱を與えた。エーテルを傾斜除去し、少量のアセトンを加えると無色の結晶を生じて来る。結晶を濾過し、アルコール及びアセトンの混合溶媒から再結晶する際、絹絲光沢の無色結晶 (mp 228~230°) を得られた。mp 164~166° の 2,4-dinitrophenylhydrazone C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (acetaldehyde-2,4-dinitrophenylhydrazone) 計算値 C 42.84, H 3.59, N 25.00, 実験値 C 42.77, H 3.59, N 25.12。mp 162° の塩基の分析値 C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N (*dl*-1,2-di-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethanolamine) 計算値 C 63.78, H 5.02, N 4.65, 実験値 C 63.63, H 5.11, N 4.49。mp 228~230° の塩基塩酸塩 C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>NCl (piperonylamine 塩酸塩) 計算値 C 51.19, H 5.37, N 7.47, Cl 18.90, 実験値 C 51.24, H 5.45, N 7.43, Cl 19.03。

(3) **Piperonal と *dl*- $\alpha$ -Aminoisobutyric acid の反応** *dl*- $\alpha$ -aminoisobutyric acid 8 g, piperonal 20 g を混合し油浴上 160~170° に 1 時間 20 分加熱反応させる。反応中発生する CO<sub>2</sub> ガス中からアセトンを、2,4-dinitrophenylhydrazone (mp 126°) として証明し得た。反応液にアルコール 20 cc 及び 10% HCl 30 cc を加え、水浴上に 1 時間加熱する。以下の操作は (2) の場合と同様にして粗製遊離塩基 (mp 156~159°) 2.2 g を得。醋酸エチル及びベンゾールから再結晶し mp 161~162°, 無色針状晶 1.8 g。(2) 同様エーテル抽出液から得た粗製塩基塩酸塩 (mp 225~227°) 0.2 g をアルコール及びアセトンの混合溶媒から再結晶し無色絹絲光沢を有する mp 229~230° の結晶を得。mp 126° の 2,4-dinitrophenylhydrazone C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (acetone 2,4-dinitrophenylhydrazone) 計算値 C 45.35, H 4.23, N 23.53, 実験値 C 45.21, H 3.96, N 23.54。mp 161~162° の塩基 C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N (*dl*-1,2-di-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethanolamine) 計算値 C 63.78, H 5.02, N 4.65, 実験値 C 63.92, H 5.06, N 4.90。mp 229~230° の塩基塩酸塩 C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>NCl (piperonylamine 塩酸塩) 計算値 C 51.19, H 5.37, N 7.47, Cl 18.90, 実験値 C 51.10, H 5.52, N 7.42, Cl 19.10。

(4) **Benzaldehyde と *dl*-Dimethylalanine の反応** 本反応を試みるための *dl*-dimethylalanine の合成は R. E. Bowman, H. H. Stroud<sup>7)</sup> の方法により、*dl*-alanine にフォルマリンを加え Pd-炭酸媒で接触還元して得た mp 184~185° のものを使用した。*dl*-dimethylalanine 3 g, benzaldehyde 30 cc を混合し、還流冷却器

の先端にガスビュレットを連結して、150~160° 附近に加熱した。最初温度の上昇と共に、*dl*-dimethylalanine は benzaldehyde 中に溶解したが、実験誤差程度で、殆んど CO<sub>2</sub> ガスの発生を認める事は出来なかつた。2 時間加熱後も、ガスビュレットの読みに殆んど変化が無かつたので加熱を中止し、放冷した処 *dl*-dimethylalanine の結晶と思われる物質を再び析出して来た。

(5) **Benzaldehyde と *dl*- $\alpha$ -Dimethylaminoisobutyric acid の反応** 本実験に使用した *dl*- $\alpha$ -dimethylaminoisobutyric acid 塩酸塩は H. T. Clarke, H. B. Gillespie, S. Z. Weissshaus<sup>7)</sup> の方法で、*dl*- $\alpha$ -aminoisobutyric acid を原料として、蟻酸及びフオルマリンを加え、加熱して合成して得たものを醋酸から再結晶した mp 260~262° (decomp) の結晶を使用した。*dl*- $\alpha$ -dimethylaminoisobutyric acid 塩酸塩 5 g, benzaldehyde 15 cc, ピリジン 50 cc を混合し、油浴で 160° 附近に 1 時間加熱したが、此の間、反応器に連結したガスビュレットの読みは殆んど増加を示さず、脱炭酸反応は認められなかつた。

(6) **Benzaldehyde と *dl*-Alanine の反応 (pyridine を使用する場合)** *dl*-alanine 8.9 g, benzaldehyde 27.4 g, 及び pyridine 82 cc を混合し、130~140° 附近に 2 時間加熱反応させる。反応の際発生する CO<sub>2</sub> ガス洗滌水は acetaldehyde 様の臭氣を有し、Fehling 溶液を還元し、且つ 2,4-dinitrophenylhydrazone (mp 165~166°) を與えた。依つて新反応も起つていていると考えられたので此の点に留意して後処理を行った。反應液に 80 cc の水を加え pyridine 臭の無くなる迄、水蒸氣蒸溜を行い、次に conc. HCl 30 cc を水で 100 cc に稀釈して加え、再び水蒸氣蒸溜を行い、benzaldehyde を除去した。この際生じた樹脂状物を除去し、活性炭処理後、30%苛性曹達溶液を冷却しつつ加え強アルカリ性にする。生じた結晶を濾過しエーテルで洗滌する。得られた粗製固体塩基は 2.8 g。これを塩酸塩に変えアセトン及びアルコールから再結晶し mp 212~216°。その一部をとり苛性曹達溶液を加え生じた遊離塩基を濾別し、アルコールから再結晶し mp 161~163°。本塩基は第 2 報の benzaldehyde と *dl*-alanine との反應で得られた *dl*-1,2-diphenylethanolamine と混融して融点降下を示さず。先に固体塩基を濾過した強アルカリ性の濾液は、エーテルで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。生じた塩基塩酸塩を分離し、アセトン易溶の部分と稍難溶の部分とに分離した。前者の粗製結晶は mp 125~170° であつたがアセトン及びアルコールから再結晶し mp 180~186°。少量であつた為、これ以上の精製は出来なかつた。又後者の粗製結晶は mp 210~243°、アセトン及び少量のアルコールから再結晶して mp 248~250°、無色結晶。mp 165~166° の 2,4-dinitrophenylhydrazone C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (acetaldehyde 2,4-dinitrophenylhydrazone) 計算値 C 42.84, H 3.59, N 25.00, 実験値 C 42.72, H 3.32, N 24.87。mp 161~163° の塩基 C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ON (*dl*-1,2-diphenylethanolamine) 計算値 C 78.82, H 7.09, N 6.57, 実験値 C 78.65, H 7.32, N 6.42。mp 180~186° の塩基塩酸塩 C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>ONCl (norephedrine 塩酸塩) 計算値 C 57.58, H 7.52, N 7.47, 実験値 C 57.62, H 7.78, N 7.35。mp 248~250° の塩基塩酸塩 C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NCl (benzylamine 塩酸塩) 計算値 C 58.52, H 7.02, N 9.76, 実験値 C 58.27, H 7.27, N 9.80。

終りに臨み御鞭撻を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

The new reaction previously found<sup>1)2)</sup> was tested with (i) anisaldehyde and *dl*-alanine; (ii) piperonal and *dl*-alanine, and (iii) piperonal and *dl*- $\alpha$ -aminoisobutyric acid, and in these cases, also, the new reactions were found to take place. A reaction of aliphatic  $\alpha$ -amino acids possessing a tertiary amino group, such as *dl*-dimethylalanine and *dl*- $\alpha$ -dimethylaminoisobutyric acid, with benzaldehyde was tried but decarboxylation failed to take place in these cases. It has been known that the reaction of benzaldehyde and *dl*-alanine in the presence of pyridine yields *dl*- $\psi$ -norephedrine<sup>3)</sup> but, in this case too, the new reaction was found to have taken place. Summarizing the results obtained in the past three reports, it can be said that the reaction between aromatic aldehydes and aliphatic  $\alpha$ -amino acids proceed in three different ways according to the kind of the amino group present: (i) The new reaction occurs with primary amino group; (ii) Akabori reaction chiefly takes place with secondary amino group; and (iii) no reaction occurs in the case of tertiary amino group.

(Received October 2, 1950)

7) R. E. Bowman, H. H. Stroud; J. Chem. Soc. 1950, 1342.

8) H. J. Clarke, H. B. Gillespie, S. Z. Weissshaus; J. Am. Chem. Soc. 55, 4581 (1933).

\* 此の融点は nor-ephedrine の 2 種類の *dl*-体の塩酸塩混合物を想像させる。