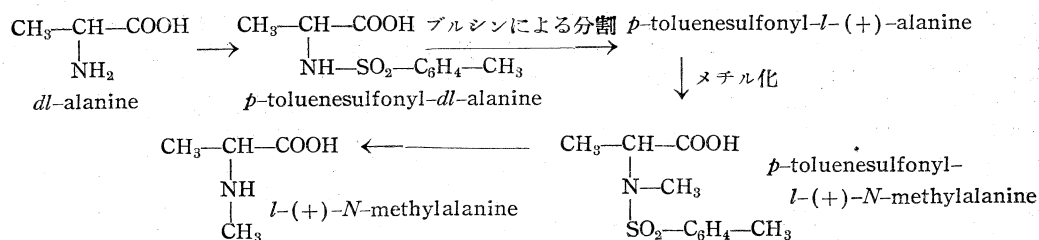


188. 高木鋭一：芳香族アルデヒドと α -アミノ酸類の反應に関する研究（第4報）Eiichi Takagi: Studies on Reactions between Aromatic Aldehydes and α -Amino Acids. IV.

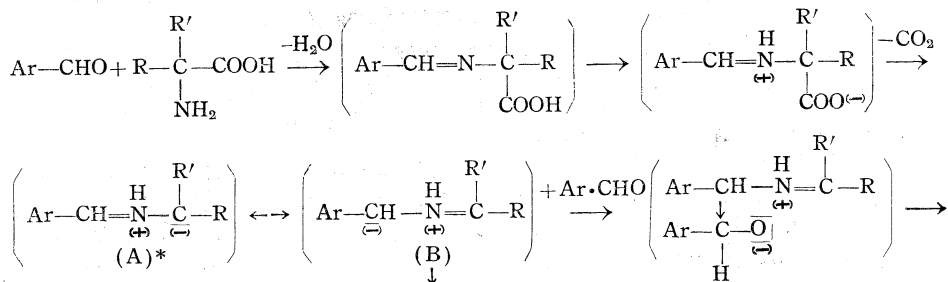
(Research Laboratory, Nippon-Kasei Chemical Industries, Ltd.)

1. 赤堀反応¹⁾に光学活性アミノ酸を使用する場合に就いて 第3報²⁾で芳香族アルデヒドと脂肪族の α -アミノ酸との反應では、使用するアミノ酸のアミノ基の型により主反應が異なる事を述べた。そこで、これ等の反應で光学活性アミノ酸を使用する場合を考察すると、アミノ基が第1級の場合には新反應を起すので、当然アミノ酸の不齊整炭素原子は立体構造に変化を受けると考えられる。従つて反應生成物中に光学活性体が得られぬ事は問題ないと考えられる。次にアミノ基が第2級の場合は赤堀反應を起すが、脱炭酸の起る際やはりアミノ酸の不齊整炭素原子に立体構造の変化が起り得ると予想されるので、生ずるアルカミンも恐らくラセミ体であるうと考えられる。然し赤堀反應の場合は新反應の場合ほど明確でないので、benzaldehyde と *l*-(+)-*N*-methylalanine の反應に就き此の問題を検討した。その結果、予想した通り光学活性体を得る事は出来なかつた。この反應に使用した *l*-(+)-*N*-methylalanine の合成は E. Fischer³⁾の方法に準じて次式で示される工程で行つた。



2. 反応機構に対する考察 第2報⁴⁾で述べた通り Erlenmeyer jun.⁵⁾は benzaldehyde と glycine の反應に就いて反應機構を考察しているが、著者の試みた benzaldehyde と *dl*- α -aminoisobutyric acid の場合には、Erlenmeyer jun.の機構では説明困難であつた。しかし著者も Erlenmeyer jun.が考察した様に反應の第1段階で芳香族アルデヒドが α -アミノ酸と結合して benzal-誘導体となると仮定したい。しかし斯かる中間体は遊離の状態では極めて不安定であるらしく、文献にはその Na 塩並びにエステルが知られているのみである。そこで著者は斯かる物質が何故容易に変化するかを考察してみた。そして前記の *dl- α -aminoisobutyric acid の場合を含む一般の場合に対し次に記する如く prototropy で容易に説明する事ができた。尙、赤堀反應も新反應と同様にこの考え方で説明する事ができ、且つ両反應の差異も極めて合理的に説明できる事を知つた。*

(1) 新反応の反応機構



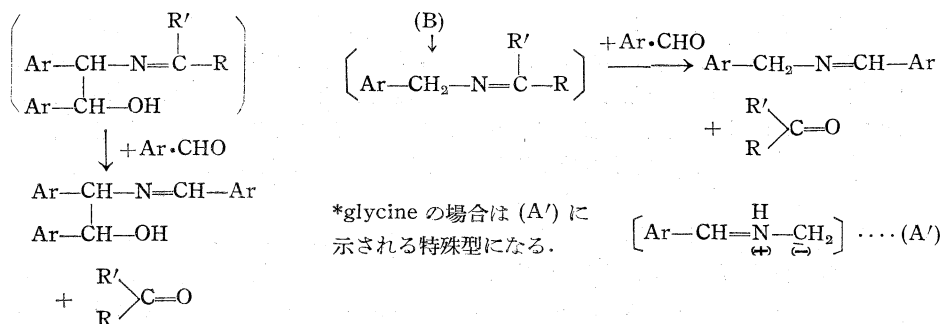
1) 赤堀, 桃谷: 日化 64, 608 (1943).

2) 高木: 本誌 71, 655 (1951).

3) E. Fischer, W. Lipschitz: Ber. 48, 360 (1915).

5) Erlenmeyer jun.: Ann. 307, 113 (1899).

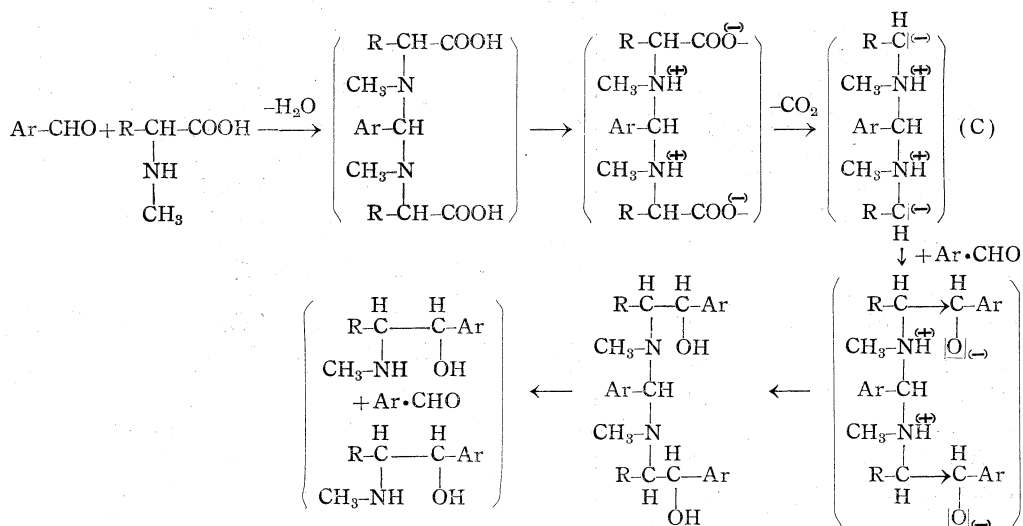
4) 高木, 市川, 遠坂: 本誌 71, 652 (1951).



第1級アミノ基を有する α -アミノ酸は上式の如き経路で新反応を起すとすると、反応中に水分の出る事や carbonyl-化合物の生成及びアミン類の生成を説明し得る。且つ中間の (A) 及び (B) が共鳴状態にあるとする事に依り反応の経過は一層円滑に説明し得る。次に反応の特例と考えられた glycine の場合は、中間に (A) 式のかわりに (A') 式が考えられ (A) 式の alkyl-基の代りに H-原子の存在する事から Curtius 等の所見の如き methylamine の生成も考え得る。然し benzaldehyde と glycine の反応で benzylamine や、1,2-diphenylethanolamine が得られるに拘らず formaldehyde が検出されぬのは、樹脂生成に formaldehyde が消費されたためであろうとする Erlenmeyer jun.⁷⁾ の考えをも認めねばならぬ。

(ロ) 赤堀反応の反応機構

赤堀反応の場合も (イ) の反応機構と略々同様の考えで説明する事が出来る。即ち



赤堀反応の場合は (イ) の反応の場合と異なり、中間の (C) は (イ) の (A) の場合の如き共鳴は起り難いと考えられる。従つて反応は上記の経路の如く進行して ephedrine 系の alkamine 類を生成すると考えられる。

(ハ) *N*-dialkyl-型アミノ酸が反応しない理由に就いて 第3報²⁾ で述べた様に benzaldehyde と *dl*-dimethylalanine 或は *dl*- α -dimethylaminoisobutyric acid は脱炭酸反応を起さなかつた。これ等の場合、反応の起らぬ事は反応の第1段階に於て前記の如き aldehyde とこれ等のアミノ酸との benzal-結合が起り得ぬ事から説明される。

以上の説明に於ける (イ) 及び (ロ) の場合に就いては反応により得られた混合物にベンゼン (又はエーテル) を加えて塩酸と振つたのみでは塩基を簡単に全部塩酸中に移す事はできなかつた。これは反応機構で考えた様に反応により生じた塩基類が benzaldehyde と benzal-結合の状態に存在するためと解される。benzal-結合は一

6) Curtius, Lederer: Ber. **19**, 2462 (1886).

7) Erlenmeyer jun.: Ann. **307**, 113 (1899).

般に塩酸と処理する事に依り比較的容易に塩基と benzaldehyde に分解するが、著者も前記 (イ) 及び (ロ) の項の場合、塩酸と振つたのみで分離し得なかつた残部の塩基を、塩酸と加温する事により分離する事ができた。又次項で述べる様にアミノ酸の acyl-誘導体は脱炭酸反応を起さぬが、此の場合はアミノ酸の *N*-原子が proton acceptor としての性質を acyl-基の存在の為に弱められている事から説明し得る。尙是等の反應に於てビリジンは單なる溶媒としてのみでなく触媒的な作用を有するものの如く反應の進行は容易となり且つ反應温度も低められる。

3. 新反應並びに赤堀反應の拡大に関する知見 著者は以上現在迄に報告した以外に、若干の aldehyde と α -アミノ酸の組合せで定性的に脱炭酸を起すか否かを檢し、反應性の有無を試験した。その結果を第 1, 2, 及び 3 表に示す。第 1 表は benzaldehyde に対する諸アミノ酸の反應性、第 2 表は alanine 及び *N*-methylalanine に対する諸 aldehyde の反應性、第 3 表は以上に含まれぬ組合せに就いての反應性を示したものである。尙最近入手した Fawzy G. Baddar⁸⁾ の報告によると、*o*-, *m*- 及び *p*-nitrobenzaldehyde と alanine, α -aminoisobutyric acid 及び α -aminophenylacetic acid 等との反應例があるが、Fawzy G. Baddar の報告は dicarbonyl-化合物と α -アミノ酸類との反應即ちこれ等の研究者の所謂 “Strecker degradation^{9), 10)}” の研究から出発しているため反應条件及び観点が著者の場合と異つている。併し反應性の有無に就ては参考となり得るので表中に括弧を附して反應性を示した。

第 1 表 (表中の+は反應する事を示し、-は反應しない事を示す、* 印は著者の試みたものを表わす)

アルデヒド	アミノ酸	反應性	アルデヒド	アミノ酸	反應性
benzaldehyde	glycine	+*, ^{6),7)}	benzaldehyde	dimethylalanine	-*
	sarcosine	+ ¹⁾		α -dimethylamino isobutyric acid	-*
	alanine	+*, ¹⁾		phenaceturic acid	-*
	<i>N</i> -methylalanine	+*, ¹⁾		hippuric acid	-*
	α -aminoisobutyric acid	+		<i>p</i> -toluenesulfonyl- <i>dl</i> - <i>N</i> -methylalanine	-*
	α -aminobutyric acid	+		anthranilic acid	-*
	cysteine	+		<i>m</i> -aminobenzoic acid	-*
	aspartic acid	+		<i>p</i> -aminobenzoic acid	-*

第 2 表 (表中の記号は第 1 表に同じ)

aldehyde(carbonyl 化合物)	alanine	<i>N</i> -methylalanine	aldehyde(carbonyl 化合物)	alanine	<i>N</i> -methylalanine
benzaldehyde	+*, ¹⁾	+*, ¹⁾	<i>p</i> -sulfamidobenzaldehyde		-*
anisaldehyde	+	+	salicylaldehyde	+ ⁶⁾	
piperonal	+	+	<i>o</i> -nitrobenzaldehyde	+*, ^{6),8)}	
<i>p</i> -ethylsulfobenzaldehyde	+	+	<i>m</i> -nitrobenzaldehyde	(+) ⁸⁾	
cinnamic aldehyde	+	+	<i>p</i> -nitrobenzaldehyde	(+) ⁸⁾	
furfural		+	acetophenone		-*
5-nitrofurfural		+	benzoin	+	+
enanthaldehyde	+	+	paraldehyde	- ⁶⁾	
citral		+			

第 3 表 (表中の記号は第 1 表に同じ)

原	料	反應性
aldehyde	amino acid	
<i>o</i> -nitrobenzaldehyde	α -aminoisobutyric acid	(+) ⁸⁾

8) Fawzy G. Baddar: J. Chem. Soc. 1949, Suppl. Issue No. 1, 163~167.

9) Strecker: Ann. 123, 363 (1862).

10) A. Schönberg, R. Maubasher, A. Mostafa: J. Chem. Soc. 1948, 176~182.

<i>m</i> -nitrobenzaldehyde	α -aminoisobutyric acid	(+) ⁸⁾
<i>p</i> -nitrobenzaldehyde	α -aminobutyric acid	(+) ⁸⁾
<i>o</i> -nitrobenzaldehyde	α -aminophenylacetic acid	(+) ⁸⁾
<i>m</i> -nitrobenzaldehyde	α -aminophenylacetic acid	(+) ⁸⁾
<i>p</i> -nitrobenzaldehyde	α -aminophenylacetic acid	(+) ⁸⁾
anisaldehyde	sarcosine	+ ¹⁾
piperonal	sarcosine	+ ¹⁾

以上の表から見て、今迄に述べなかつた事柄の中で特に重視される点は第1表に就いては (1) α -アミノ酸の acyl-誘導体が反応しない事, (2) 芳香核にアミノ基を直結している場合には反応しない事, 第2表に就いては (1) cinnamic aldehyde の如き benzaldehyde の “vinylogous series” が反応する事, (2) enanthaldehyde の如き脂肪族アルデヒドも反応し得る事, (3) benzoin が反応する事, 等であり第3表中には第1及び第2表以外の重要事項は含まれていない。

終りに臨み御指導並びに御援助賜つた東京工業大学, 星野敏雄教授及び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。

実 験 の 部

***p*-Toluenesulfonyl-*dl*-alanine の brucine による光学分割** *dl*-alanine から Schotten-Baumann 反応で得た *p*-toluenesulfonyl-*dl*-alanine (mp 137~138°) 2.5 g と brucine 2.4 g とを 1 *n*-NaOH 5 cc 及び 10%アルコール 35 cc に加温溶解させ放冷する際美麗な菊花状結晶を析出する。氷冷後この結晶を吸引濾過し 10%アルコールで2回再結晶する。収量 2.5 g (mp 147.5~148.5°¹¹⁾) (理論量の 73%)。上記の如く NaOH を使用して, brucine の使用量を半減する事ができる。斯くして得た brucine 塩を水 50 cc に懸垂させ 45° に加温しこれに 1 *n*-NaOH 3.7 cc を加え速かに氷冷し約 20 分後生じた brucine を除去する。濾液に 1 *n*-HCl 3.7 cc を加え減圧下に浴温 45~50° で濃縮すると, *p*-toluenesulfonyl-*l*(+)-alanine (mp 131~131.5°)¹¹⁾ 0.65 g を得。(理論量の 84.5%)。本結晶は $[\alpha]_D^{19} = -46.41^\circ$ (Na-塩としての濃度 13.25%)。

***p*-Toluenesulfonyl-*l*(+)-*N*-methylalanine の合成** 内容 100 cc の耐圧壺中に *p*-toluenesulfonyl-*l*(+)-alanine 3.8 g, *n*-NaOH 32 cc, CH₃I 4.6 g を混じり 65~68° で 20 分間振盪して後, 68° に猶 20 分間保つ。反應液を氷冷しつつ, 5 *n*-HCl で酸性とし, 沈降する淡黄色油状物を冷蔵庫に1夜放置して, 油状物を結晶化させる。これを濾別し, 250 cc の沸騰水から再結晶し無色針状晶 mp 117~119°¹¹⁾ 2.0 g を得。(理論量の 50%)。

***l*(+)-*N*-Methylalanine の合成** 封管中に *p*-toluenesulfonyl-*l*(+)-*N*-methylalanine (mp 117~119°) 3 g と conc. HCl 11.4 cc とを混じり, 沸騰水中で8時間加熱反應させる。1 夜氷冷後析出した無色針状の *p*-toluenesulfonic acid を濾別し, 10 cc の氷冷した conc. HCl で洗滌する。濾液を 10% Na₂CO₃ 及び NaHCO₃ で注意して中和し, オクチルアルコール数滴を加え浴温 49° 以下で減圧濃縮する。乾涸して得られた残渣に無水アルコール 30 cc を加え加熱抽出を2回行う。淡黄色のアルコール抽出液を活性炭で脱色処理して後1/3容に濃縮し放冷すると無色の *l*(+)-*N*-methylalanine の結晶を析出する。収量 0.75 g (理論量の 62.3%)。本試料は Schotten-Baumann 法で, 再び *p*-toluenesulfonyl 誘導体に変え, 其の融点が 117~119° である事から光学活性体*である事を確かめた。尙本操作の如く *N*-methylalanine は熱アルコールには易溶であるが冷アルコールには難溶であるため斯かる分離操作が, このアミノ酸には極めて有利である。

Benzaldehyde と *l*(+)-*N*-Methylalanine の互反応 *l*(+)-*N*-methylalanine 6 g, benzaldehyde 40 cc を混合し, 125~130° に 50 分間加熱反應させ終了後エーテル 50 cc を加え, 5% HCl 90 cc を使用し, 塩基を HCl 中に移す。塩基塩酸溶液に 5% NaOH 及び 5% Na₂CO₃ をよく冷却しつつ徐々に加えアルカリ性にする。毎回 80 cc のエーテルを使用し3回塩基を抽出する。次に再び 5% HCl を用い, 塩基を HCl 中に移し, 之を再び 5% NaOH 及び 5% Na₂CO₃ でアルカリ性にし, 塩基をエーテルで抽出する。脱水芒硝を加えて乾燥後エーテルを溜去し, 淡黄色飴状の塩基約 2.0 g を得。真空乾燥器に1週間放置した際, 一部結晶化したので, これを濾

11) Gibson, Simonsen: J. Chem. Soc. 107, 801 (1915).

* *p*-toluenesulfonyl-*dl*-alanine の methylation 又は *dl*-*N*-methylalanine に対し Schotten-Baumann 法で得られた *p*-toluenesulfonyl-*dl*-*N*-methylalanine は mp 104° であつた。mp 104° の *dl*-*N*-methylalanine-誘導体, C₁₁H₁₅O₄NS (*p*-toluenesulfonyl-*dl*-*N*-methylalanine), 計算値 C 51.33, H 5.88, N 5.45, 実験値 C 51.56, H 5.71, N 5.88.

別し石油エーテルから再結晶し mp 108~115° の塩基を得。本塩基は融点から考え当然 ψ -ephedrine と考えられたがこれを塩酸塩に変え旋光性の有無を検し、旋光性の無い事を認めた。次に本塩基を濾去した油状塩基は計算量の HCl を加え液量 2 cc の水溶液として旋光度を測つたが、この場合も旋光性を認められなかつた。

日本化成工業株式会社研究所

Summary

In connection with the reaction of aromatic aldehydes and α -amino acids, Akabori reactions of optically active amino acids were examined in the case of benzaldehyde and *l*(+)-*N*-methylalanine, and it was found that no optically active product could be obtained. As a general summarization of the experimental results obtained to date, the differences in reactions due to primary, secondary and tertiary amino groups were considered from the reaction mechanism and explanations reached through the electronic theory. In addition, from a qualitative observations on the reactions between aromatic aldehydes and α -amino acids, the following were found to be true: (i) The acyl derivatives of α -amino acids do not react; (ii) compounds such as anthranilic acid in which the amino group is directly attached to the aromatic nucleus also fail to react; and (iii) special kinds of carbonyl compounds, such as enanthaldehyde, cinnamaldehyde and benzoin, also react as aldehydes.

(Received October 2, 1950)

189. 山本 讓: ピリドチアゾール類の合成

(高橋西蔵: 含硫黄ピリデン誘導体について (第 32 報)¹⁾)

Yuzuru Yamamoto: Sulfur-Containing Pyridine Derivatives. XXXII. Synthesis of Pyridothiazoles.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto*)

既に吾々は本研究第 31 報¹⁾ でピリデン核の 2-位置にアミド基, 5-位置に置換基を有する 2-amino-5-bromo-pyridine²⁾, 2-amino-5-iodo-pyridine³⁾, 及び 2-amino-5-nitro-pyridine⁴⁾ は酸の存在下に dithiocyanogen と作用してピリドチアゾール環を生じないが, 同条件で 2,6-diamino-pyridine⁵⁾, 2,5-diamino-pyridine⁶⁾, 2-chloro-5-amino-pyridine⁷⁾, 2-hydroxy-5-amino-pyridine⁸⁾, 2-methoxy-5-amino-pyridine⁹⁾¹⁰⁾, 2-ethoxy-5-amino-pyridine¹⁰⁾, 2-*iso*-propoxy-5-amino-pyridine, 2-*n*-butoxy-5-amino-pyridine¹⁰⁾ 及び 2-*iso*-amyloxy-5-amino-pyridine¹⁰⁾ は dithiocyanogen と反應してピリドチアゾール類を生ずることを述べた。

今回は dithiocyanogen に対する 2-, 3- 及び 4-アミノピリデンの挙動を探り, 更に 2-位置に置換基を含む 5-アミノピリデン類に dithiocyanogen を作用せしめてピリドチアゾール類の合成を進めた。

先ず合成原料に就いて述べる。2-hydroxy-5-nitro-pyridine⁴⁾¹¹⁾ を赤燐及び臭素で処理して 2-bromo-5-nitro-pyridine (I) を造り, これを塩化第一錫及び塩酸で還元して 2-bromo-5-amino-pyridine (II) を得た。

Räth⁹⁾ は 2-methoxy-5-nitro-pyridine (III) を塩化第一錫及び塩酸で還元して 2-methoxy-5-amino-pyridine (IV) を合成した。而してこれは融点 135~136° を示す淡黄色の結晶であると報告されている。又 Hinstone 及び Friedmann¹⁰⁾ は β -トロ化合物 (III) を鉄粉及び酢酸で還元して沸点 108~112° (6 mm) を示すアミン (IV) を得たと発表している。吾々は (III) 物質を塩化第一錫及び塩酸或は鉄粉及び酢酸を用いて還元を行い沸点 148~150° (21 mm) を示す淡黄色の油状物質を得た。

尙 2-chloro-5-nitro-pyridine⁴⁾¹²⁾ に夫々ナトリウムイソプロピルアルコール並びに炭酸カリウム及びアリ