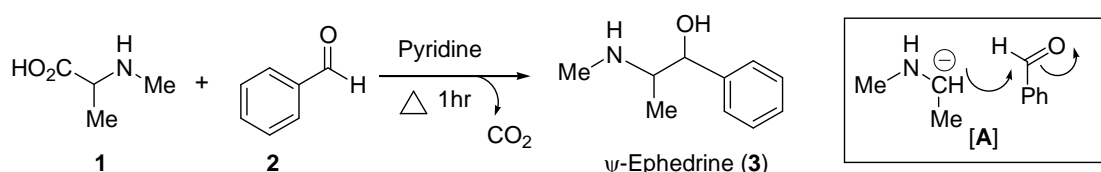


無保護アミノ酸の反応：赤堀反応 Part 2

東邦大・薬 ○横山祐作、椿なつめ、熊谷修一、奥野洋明

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ψ-エフェドリン (**3**) が得られることを報告した (Scheme 1)。¹ その後高木、江本等によってこの反応は詳細に検討された。^{2,3} しかし、エフェドリンは異性体の混合物として収率 29% で得られたのみで、依然低収率のままであった。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]であるばかりでなく、重要な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ことから、非常に興味ある反応であると考えられる。

Scheme 1 赤堀反応 (1942)



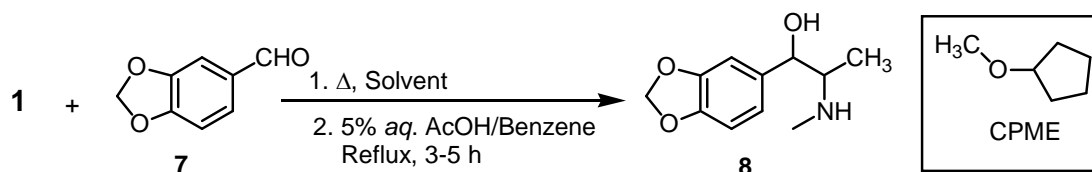
我々はこの反応に注目し、再検討を行った所、中間体としてオキサゾリジン (**5**) が生成していることを見出し、この **5** を単離することなく、5%AcOH で加水分解することによって、アミノアルコール体 (**6**) をジアステレオマーの混合物として収率良く得ることに成功した (Table 1)。すなわち、**1** と 6.5 倍モルのベンズアルデヒド (**4**) と無溶媒で 130°C に加熱した後、中間体を取り出すことなく直接反応液に 5%AcOH 水溶液を加え加熱した所、最高 84% の収率で目的物が得られた。昨年の本討論会でこれらの結果を報告した。⁴ 今回は、さらにこの反応の反応条件を詳細に検討したので報告したい。

Table 1 One-Step Synthesis of Amino Alcohols

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

ベンズアルデヒド誘導体として最も収率の良かったピペロナル (**7**) を用いて、溶媒、反応温度、**7** のモル数、反応時間を変えて反応を行った (Table 2)。プロトン性の溶媒である水や EtOH では反応は全く進行しなかったが (Run 1, 2)、極性溶媒である DMF, DMSO あるいはエーテル系の溶媒である CPME で反応は進行した (Run 3-9)。最も収率良く得られた溶媒は DMSO で 78% であった (Run 4)。また、DMSO, DMF の場合には、反応温度を 85°C まで下げても反応は進行し (Run 3, 4)、アルデヒドは 2 当量でもほぼ同様な収率で反応は進行することがわかった (Run 7, 9)。いずれの反応条件でも、ジアステレオ選択性はなかった。無溶媒で

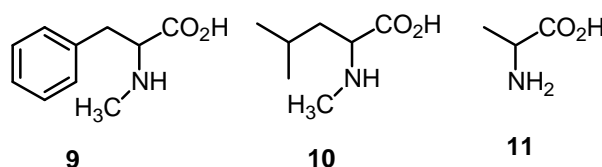
Table 2 Reaction of N-Methylalanine (**1**) with Piperonal (**7**) under Various Conditions

Run	Aldehyde (7) (Mol. eq.)	Solvent	Temp. ($^{\circ}$ C)	Time (h)	Amino Alcohol (8) (%)	d. s.
1	6.5	H ₂ O	85	4	No Reaction	-
2	6.5	EtOH	85	4	No Reaction	-
3	6.5	DMF	85	4	40	1.6 : 1.0
4	6.5	DMSO	85	4	78	1.0 : 1.3
5	6.5	DMSO	130	1	67	1.0 : 1.5
6	3.0	DMSO	130	1	71	1.0 : 1.0
7	2.0	DMSO	130	1	72	1.0 : 1.4
8	6.5	CPME	130	1	57	1.0 : 1.3
9	2.0	CPME	130	1	59	1.0 : 1.7

d. s. = diastereoselectivity

反応を行った時には 87%で得られている (Table 1, Run 6) ので、若干の収率の低下は見られたが、今回得られた結果は、ジアステレオ選択的あるいは立体選択的に反応を進行させるための条件を見出す上では、非常に有用な知見であると考えている。

さらに、N-メチルフェニルアラニン (**9**)、N-メチルロイシン (**10**) りいはアラニン (**11**) などの反応も検討したところ、NMR 上は、目的物が得られていることは確認で来るのであるが、生成が困難であり、現在、分離方法を検討しているところである。



- 1) 赤堀四郎、日本化学会誌 **64**, 608-611 (1943).
- 2) 高木等、薬学雑誌 **71**, 648-662 (1951), **72**, 712-715 (1952), **73**, 1086-1092 (1953)
- 3) 江本等、日本農藝化学会誌 **35**, 663-671, 957-967, 1027-1033 (1961).
- 4) 横山祐作、椿 なつめ、山口智嗣、奥野洋明、反応と合成の進歩シンポジウム **2006** (広島)