薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (6) 531～533 (1965)

UDC 547.466.2.04

83. 須山　正，金尾清造： アミノ酸の脱炭酸 (第4報*1)

Tadashi Suyama und Seizo Kanao: Decarboxylierung der Aminosäuren. IV.

(*Zentral-Forschungslaboratorium, Ajinomoto A. G.**2)

Decarboxylation of amino acids was carried out with tetralin and cyclohexanol. 1-Amino-2-methylbutane obtained from L-isoleucine was found to be the DL-compound by the measurement of optical rotatory dispersion. This reaction of L- and D-threonine respectively afforded (−)-and (+)-1-amino-2-propanol, which formed dioxalate of m.p. 141°, $[\alpha]_D$ to +22°. 2-Amino-1-ethanol was obtained from L-serine. The yield of these compounds was around 80%. DL-Tryptophan gave tryptamine hydrochloride, m.p. 249～250° (acetate, m.p. 136°, yield 65%), L-proline gave pyrrolldine (picrate, yield 36%), L-lysine gave cadaverine dihydrochloride, m.p. 257° (36%), and L-hydroxyproline gave L-3-hydroxypyrrolidine (hydrochloride yield 32%), which was identified as 1,1-dimethiodide of m.p. 230°, $[\alpha]_D^{24}$ −8.02°.

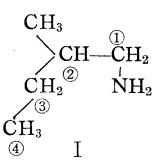
(Received December 26, 1964)

さきに Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Phenylalanin, Tyrosin, Methionin の脱炭酸について報じたが，今回は Isoleucin, Serin, Threonin, Tryptophan, Prolin, Oxyprolin, Lysin について行なった経過をまとめてみようと思う．L-Isoleucin, D- および L-Threonin, DL-Tryptophan はテトラリンを用いて，DL-Serin, DL-Threonin, L-Prolin, L-Oxyprolin, L-Lysin はシクロヘキサノールによって比較的スムーズに脱炭酸することを認めた．(収量約 40～80%)．

この際生成するアミン類の中で Isoleucin よりの 1-Amino-2-methylbutan (I), Threonin よりの 1-Amino-2-propanol は脱炭酸と同時にアミノ基の置換していた α 位炭素の不斉解消にかかわらず，なお β 位に不斉炭素を存するから立体上の問題が残る．Markwald[1] によれば 1-Amino-2-methylbutan の左旋体は塩基 $[\alpha]_{5461}^{25}$ −2.46°．塩酸塩水溶液 $[\alpha]_D^{25}$ −0.124° で，ことに後者は誤差と紛らわしいから念のため旋光分散にかけてみて ± と解った．日本分光 Model ORD/UV-5 を用い 700～260 mμ 範囲の旋光度を測定した結果 1-Amino-2-methylbutan-oxalat は誤差範囲内で旋光性を示さなかった．本物質の旋光性がないことは 250 mμ 以下の短波長側に紫外吸収をもつにかかわらず，旋光度の増大を示さぬことより明らかと思われる．

Markwald によれば 1-Amino-2-methylbutan はラセミ化しやすく，とくに塩酸塩はその最たるものといわれる．なお筆者などの得た塩基につき Falkenhausen[2] の作った DL- 塩基 *d*- 重酒石酸塩 (Fp. 126～127.5°) を試みて融点を比較したところほぼ同一の Fp. 127.5～128° を見た．

1-Amino-2-methylbutan-oxalat の NMR スペクトルは 4 位の Methylproton のシグナルが 9.10 τ に，また 2 位の CH_3 基の Dublett (J=6.0 Hz) が 9.02 τ に現われる．1 位の $-CH_2-$ と 2 位の Methinproton との間で 典型的な "ABX 型" の "AB" 部分の分裂を示し，二つの Quartett ($|J_{AB}|$ 10.3 Hz) として 7.12; 7.02 τ に現われる．2 位の Methin-, 3 位の Methylen-proton は非常に複雑なシグナルを 9.0～7.98 τ に与える．



I

一方左旋 1-Amino-2-propanol は Oxalat として Fp. 139°, $[\alpha]_D^{29}$ −31.5° を示し，L-Threonin の Hydroxyl 置換不斉炭素をそのまま踏襲せるものと考えられる．なお Levene *et al.*[3] は左旋 1-Amino-2-propanol-hydrochlorid に $[\alpha]_D^{20}$ −33.5° (c=4, H_2O) を記載している．

L-Threonin よりの左旋 1-Amino-2-propanol は Oxalat よりも Binoxalat の方が結晶しやすいことがわかり，Fp. 141°, $[\alpha]_D^{27}$ −22.5°, これに対して D-Threonin よりの右旋 1-Amino-2-propanol-binoxalat は Fp. 141°,

*1 第3報： 本誌 **84**, 1014 (1964).
*2 Suzuki-cho, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken.

1) W. Markwald: Ber. **37**, 1048 (1904).
2) F. v. Falkenhausen: Biochem. Z. **242**, 480 (1931).
3) P. A. Levene, H. I. Haller: J. Biol. Chem. **68**, 422 (1926).

$[\alpha]_D^{29}$ +22.9° を示している.

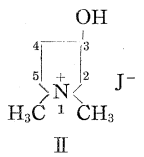
DL-Threonin より得た DL-1-Amino-2-propanol-oxalat は Fp. 141° である.

DL-Serin より得た 2-Aminoäthanol は Oxalat Fp. 200～201° で Keiser[4] の記載と一致し, また Shupe[5] の記載 (Fp. 205°) にも近い.

DL-Tryptophan より得た Tryptamin は塩酸塩として Fp. 249～250° を示す. Sigma 製品はまた Fp. 249～250° であり, 両者を混融するも融点降下を見ない. Manske[6] は Fp. 248° を記載している. さらに Acetat を試みたが Fp. 136°, 真島, 星野[7], 慶松, 菅沢, 粕谷[8] 諸氏の記載と一致している.

L-Prolin より得た Pyrrolidin-oxalat は結晶し難たく, Pikrat として Fp. 112° を示した. Gabriel[9] は Fp. 111～112°, Poutochin[10] は 111～113° を記載している. 市販の Pyrrolidin より作った Pikrat と混融確認した.

L-Oxyprolin の脱炭酸は相当困難である. 従って今まで試みたアミノ酸の中で最悪の結果しか得られなかった. 3-Oxypyrrolidin は文献ではちょっと見当らぬようであったが塩酸塩, Oxalat, Pikrat いずれも精製困難で 1,1-Dimethyl-3-oxypyrrolidiniumjodid を作り, NMR スペクトルにおいて 7.48 τ に 4 位の Methylen-proton の幅広い Multiplett, また 6.79～6.69 τ に N-Methyl-proton による 2 本の Singlett を示す. 2 および 5 位の $-CH_2-$ のシグナルは 6.43～6.00 τ に複雑な Multiplett, また 5.19 τ には 3 位の $-\overset{|}{C}H-$ による Multiplett がみられる. また旋光分散で負のカーブを示した.



II

L-Lysin より得た Cadaverin は Dihydrochlorid として Fp. 257°, Kanewskaja[11] の記載 Fp. 255° に接近している.

実 験 の 部

1) L-Isoleucin より DL-1-Amino-2-methylbutan L-Isoleucin 6.6 g. (0.05 Mol), 純 Tetralin 50 ml, Tetralinperoxyd 微量を小レトルト中溶媒の留出しない程度に加熱すること 20 分の後徐々に蒸留し, 水中にアミンを吸収せしめ, またアミン含有のテトラリンを捕集した. このようにして僅少の残留物をみる程度にて止め, 留分を分液しテトラリン分をさらに水と振盪し, 総水液分をシュウ酸で中和した. 減圧濃縮し abs. EtOH で処理して Fp. 223° の塩 5.3 g. を得た, 収量 80%, 70% EtOH より再結したシュウ酸塩は小葉晶, Fp. 228°, $C_{12}H_{28}O_4N_2$ Ber.: C, 54.51; H, 10.67; N, 10.56. Gef.: C, 54.27; H, 11.00; N, 10.61. $[\alpha]_D$ ±. NMR-Spektrum (D_2O): 9.10 τ (m), 7.07 τ (m), 9.02 τ (d; J=6.0 Hz), 9.00～7.98 τ (m). L-Isoleucin 3.93 g. (0.03 Mol), 純 Tetralin 50 ml, Tetralinperoxyd 微量より前文のように脱炭酸し, 留液を *d*- 酒石酸 4.5 g. (0.03 Mol), 水 20 ml と振盪分離し, 酸性水溶液を減圧濃縮した. abs. EtOH と沪取し, MeOH-EtOH (2 : 8) より再結晶した. 板状晶の重酒石酸塩を得た. Fp. 127.5～128°, 6.5 g, 収量 80%.

2) DL-Serin より 2-Aminoäthanol DL-Serin 10.5 g. (0.1 Mol), Cyclohexanol 50 ml, Tetralinperoxyd 微量を前文に準じて脱炭酸を行なった. 以下前同様に処理し無水 EtOH よりシュウ酸塩 8.5 g. を得た. 収量 80%, 稜柱晶 (v. EtOH), Fp. 200～201°. 市販のアミノエタノールより作ったシュウ酸塩と混融するも融点降下をみない. $C_6H_{16}O_6N_2$ Ber.: C, 33.95; H, 7.60; N, 13.20. Gef.: C, 33.86; H, 7.83; N, 13.38.

3) DL-Threonin より DL-1-Amino-2-propanol DL-Threonin 11.9 g (0.1 Mol), Cyclohexanol 50 ml, Tetralinperoxyd 微量を上記のように加熱して炭酸を放出せしめた. 留出した Cyclohexanol を水と振盪分取し, シュウ酸にて中和し水溶液を減圧濃縮し, abs. EtOH で処理した. 9.0 g, 収量 75%. 菱板晶 (v. EtOH), Fp. 141°. これを市販の 1-Amino-2-propanol より作ったシュウ酸塩と混融するも融点降下を示さない. $C_8H_{30}O_6N_2$ Ber.: C, 39.99; H, 8.39; N, 11.66. Gef.: C, 39.90; H, 8.50; N, 11.61.

4) L-Threonin より (−)-1-Amino-2-propanol Oxalat: L-Threonin 6 g (0.05 Mol), Cyclohexanol 40 ml, Tetralinperoxyd 微量を上記のように処理して得たシュウ酸塩水溶液を減圧濃縮した. EtOH より再結の際寒天状となる. これを v. EtOH より 6～7 回再結晶し, 小葉晶 Fp. 135°, 1.6 g. を得た. 水に易溶性, $C_8H_{20}O_6$

4) Keiser: Ind. eng. Chem. Anal., **13**, (1940) (Beilstein IV 2. Erg. 641).
5) I.R. Shupe: J. Assoc. agric. Chemists, **25**, 228 (1942) (C.A., **1942**, 2345).
6) H.F. Manske: J. Am. Chem. Soc., **51**, 1204 (1929).
7) R. Majima, T. Hoshino: Ber., **58**, 2045 (1925).
8) 慶松, 菅沢, 粕谷: 本誌, **48**, 766 (1928).
9) S. Gabriel: Ber., **24**, 3234 (1891).
10) N.J. Poutochin: Ber., **55**, 2745 (1922).
11) Kanewskaja: Zhur. Obshchei Khim. **59**, 652; Beilstein, IV 3. Erg. 589.

N_2 (Vak. 80° 乾燥) Ber.: C, 39.99; H, 8.39; N, 11.66. Gef.: C, 39.70; H, 8.63; N, 11.67. $[\alpha]_D^{29}$ −31.52° (c=1.840, H_2O). Binoxalat: L-Threonin 11.9 g, Tetralin 150 ml, Tetralinperoxyd 微量を上記のように脱炭酸を行ない，いったんシュウ酸水溶液で中和後同量のシュウ酸を追加し，重シュウ酸塩として減圧濃縮する．v. EtOH より再結晶した．細稜柱晶，Fp. 141°, 12.9 g, 収量 78%. $C_5H_{11}O_5N$ Ber.: C, 36.36; H, 6.71; N, 8.48. Gef.: C, 36.28; H, 6.89; N, 8.51. $[\alpha]_D^{27}$ −22.55° (c=1.773, H_2O).

5) D-Threonin より (+)-1-Amino-2-propanol　Binoxalat: D-Threonin 11.9 g, Tetralin 150 ml, Tetralinperoxyd 微量より上記と同様に処理して得た減圧濃縮物を v. EtOH より再結晶した．細稜柱晶，Fp. 141°, 12.3 g, 収量 74.5%. $C_5H_{11}O_5N$ Ber.: C, 36.36; H, 6.71; N, 8.48. Gef.: C, 36.44; H, 6.91; N, 8.51. $[\alpha]_D^{27}$ +22.96° (c=1.785, H_2O).

6) DL-Tryptophan より Tryptamin　DL-Tryptophan (純度 98%) 10.2 g (0.05 Mol), Tetralin 100 ml. Tetralinperoxyd 微量を窒素気流中蒸留に付し，v. HCl で処理し酸性水溶液を減圧下に蒸発し，v. EtOH より再結晶した．板晶，Fp. 249～250°, 収量 64.5%. Hopkins-Cole 反応は陰性．他のインドール系反応はすべて陽性．Sigma 製品は Fp. 249～250°, 両者の混融を試みたが融点降下を認めなかった．$C_{10}H_{13}N_2Cl$ Ber.: C, 61.06; H, 6.66; N, 14.24; Cl, 18.02. Gef.: C, 61.10; H, 6.88; N, 14.21; Cl, 18.16. Acetat: 上記の場合希塩酸の代わりに計算量の酢酸で振盪し，沪過，減圧濃縮して MeOH より 精製．Fp. 136°. $C_{12}H_{16}O_2N_2$ Ber.: C. 65.43; H, 7.32; N, 12.71. Gef.: C, 65.29; H, 7.45; N, 12.38.

7) L-Prolin より Pyrrolidin　L-Prolin 2.3 g (0.02 Mol), Cyclohexanol 20 ml, Tetralinperoxyd 微量を 30 分煮沸し漸次蒸留した．受器中の氷水を振盪後 Cyclohexanol より分液し，エーテル抽出し，ピクリン酸飽和水溶液を加え減圧下に少しく濃縮し晶出せしめた．Fp. 113°, 2.2 g, 収量 36%. 沸湯より再結晶して Fp. 112°. 市販の Pyrrolidin より作った Pikrat もやはり Fp. 112° で，両者の混融で融点降下を認めなかった．$C_{10}H_{12}O_7N_4$ Ber.: C, 40.00; H, 4.02; N, 18.66. Gef.: C, 39.92; H, 3.99; N, 18.81.

8) L-Oxyprolin より (−)-3-Oxypyrrolidin　L-Oxyprolin 6.6 g, Cyclohexanol 170 ml, Tetralinperoxyd 微量より上記と同様に処理して粗塩酸塩 2.0 g を得た (収量 ca. 32%)．融点を定めがたいから，これを MeOH 溶液中計算量の KOH と CH_3J を還流下3時間温浸し．析出した無機物を除き，沪液を減圧濃縮し EtOH より再結晶した．(−)-1,1-Dimethyl-3-oxypyrrolidiniumjodid は鱗片晶，Fp. 225～230°. $C_6H_{14}ONJ$ Ber.: C, 29.64; H, 5.80; N, 5.76. Gef.: C, 30.06; H, 6.06; N, 5.61. $[\alpha]_D^{24}$ −8.02° (c=0.3116, H_2O). NMR-Spektrum (D_2O): 7.48 τ (m); 6.79 τ, 6.69 τ (s); 6.43～6.00 τ (m); 5.19 τ (m). その後の実験で鱗片晶 Fp. 259～260° の DL 体を得たが Mannich *et al.*[12] の Fp. 260° に一致した $C_6H_{14}ONJ$ Ber.: J, 52.20. Gef.: J, 51.86.

9) L-Lysin より Cadaverin　L-Lysin 10 g, Cyclohexanol 150 ml および Tetralinperoxyd 微量より上記と同様に処理した．希塩酸と振盪し水溶液を減圧濃縮し v. MeOH より再結晶した長稜柱晶 Fp. 257°, 7.3 g, 収量 60%. $C_5H_{16}N_2Cl_2$ Ber.: C, 34.29; H, 9.21; N, 16.00; Cl, 40.49. Gef.: C, 34.27; H, 9.38; N, 15.81; Cl, 40.40.

終わりに NMR スペクトル，ORD の測定は当所第 13 研究室 中村朝郎，甲斐荘正恒，岩下雄二氏等によりました．元素分析は当所分析課 阿部ひろみ，川上早苗氏等が担当しました．

味の素株式会社中央研究所

12) C. Mannich, T. Gallash: Ber. **61**, 266 (1928).