

**L- α -Tosylamido- β -propiolactone の反応 (第1報¹⁾) L- α -Tosylamido- β -propiolactone
の合成およびアミン類との反応ならびに L-Serine への誘導**

米田直人, 藤井利幸, 梅田昌昭, 安尾悠紀, 田口善彦, 奥村健太郎

田辺製薬株式会社化成研究所²⁾

**Reactions of L- α -Tosylamido- β -propiolactone. I.¹⁾ Synthesis, Reactions with
Amines and Derivation to L-Serine**

NAOTO YONEDA, TOSHIYUKI FUJII, MASAOKI UMEMA, HARUNORI YASUO,
YOSHIHIKO TAGUCHI, and KENTARO OKUMURA

Chemical Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.²⁾

(Received July 13, 1968)

L- α -Tosylamido- β -propiolactone (V) was obtained by diazotization of L-2-tosylamido-3-aminopropionic acid (III), which was derived from L-asparagine (I), in aqueous organic acid solution at low temperature. N-Tosyl-L-serine (IV) and L-2-tosylamido-3-chloropropionic acid (VI) were selectively prepared from III in the other proper diazotization conditions. V was quantitatively hydrolyzed with water to yield IV, which afforded L-serine (VII) by the usual detosylation.

Treatment of V with amines afforded the corresponding three type products, which were amino acid types (A), amide types (B) and betaine types (C).

β -Propiolactone 誘導体の合成および反応についてはすでに多くの報告があり, それについての総説も発表されている.³⁾ しかし β -propiolactone の α 位にアミノ基または置換アミノ基を有する化合物についてはこれまでに報告が少なく, たとえば Sheehan 等が N-trityl-L-serine を N,N'-diisopropylcarbodiimide で処理して L- α -tritylamino- β -propiolactone を得た報告,⁴⁾ および Williams が N-benzyloxycarbonyl-C-methyl-DL-serine を tosylchloride で処理して α -benzyloxycarbonylamino- α -methyl- β -propiolactone を合成した報告⁵⁾ などが知られているに過ぎない.

さきに著者等の 1 人藤井等は acrylonitrile を原料として, その中間体である O-methylserinamide で光学分割を行ない, L-および D-serine を得た.⁶⁾ 著者等はさらに L-serine の合成について検討し Chart 1 に示すように L-asparagine (I) より L-serine (VII) の合成⁷⁾ に成功したが, その際中間体である L-2-tosylamido-3-amino-propionic acid (III) がジアゾ化の条件によって容易に L- α -tosylamido- β -propiolactone (V) を生成することを見出し, さらに V が通常の β -propiolactone 誘導体と同様に求核試薬によって容易に開環して, 相当す

1) 日本薬学会第 88 年会で発表, 東京, 1968 年 4 月.

2) Location: *Kashima-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.*

3) H. E. Zaugg, "Organic Reactions," Vol. 8, John Wiley & Sons, Inc. N.Y. 1954, pp. 305—363; G. Machell, *Industrial Chemist*, **36**, 13 (1960); H. Kröper, "Methoden der Organischen Chemie," Band VI/2, Houben-Weyl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, pp. 511—559; Y. Etienne, N. Fischer "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Heterocyclic Compounds with Three- and Four-membered Rings," Part II, ed. by A. Weissberger, Interscience Publishers a division of John Wiley & Sons, Inc., 1964, pp. 729—884.

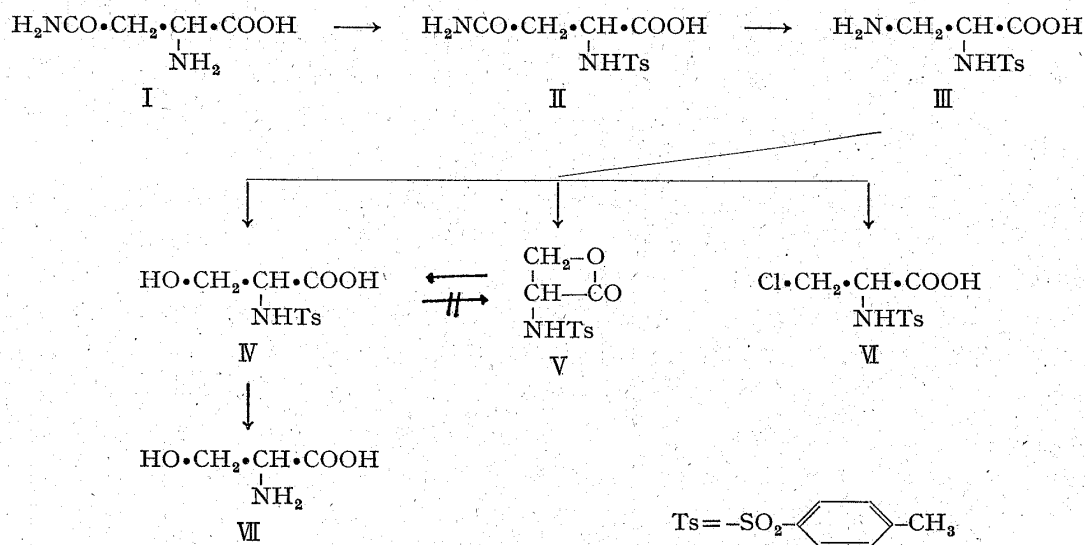
4) J.C. Sheehan, K. Hasspacher, Y.L. Yeh, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6086 (1959); J.C. Sheehan, *Ann. New York Acad. Sci.*, **88**, 665 (1960).

5) M.W. Williams, U.S. Patent 3287 325 (1966).

6) 藤井利幸, 藤田公司, 薬誌, **87**, 95 (1967).

7) L-Asparagine より L-serine の合成については Schneider の報告があるが工程が長く低収率である. F. Schneider, *Ann.*, **529**, 1 (1967).

る生成物を与えることを知った。以下 V の合成およびアミン類との反応，ならびに L-serine への誘導について報告する。



まず原料化合物 III は I を Kjaer 等の方法⁸⁾ でトシル化して tosyl-L-asparagine (II) とし，ついで II の Hofmann 反応^{8,9)} を行なうことによって合成した。III のジアゾ化は使用する酸の種類および反応温度によって異なった生成物を与え適当な条件を用いることによって N-tosyl-L-serine (IV), V および L-2-tosylamido-3-chloropropionic acid (VI) をほぼ選択的に得ることができた。III のジアゾ化の条件および生成物の関係を Table I に示す。

TABLE I. Diazotization of III

NaNO ₂ (mole ratio)	Acids	Reaction temp. (°C)	Yields of products (%)		
			IV	V	VI
5.0	10% H ₂ SO ₄	0—5	13.0	33.0	—
2.5	10% H ₂ SO ₄	50—60	52.1	—	—
2.5	10% H ₂ SO ₄	90—95	73.0	—	—
2.5	30% H ₂ SO ₄	90—95	81.0	—	—
1.3	20% HCl	50—60	10.0	—	61.6
1.3	20% HCl-KCl	50—60	2.7	—	81.7
2.5	25% AcOH	0—5	—	58.0	—
2.5	10% tart. acid	0—5	—	48.5	—
2.5	15% citric acid	0—5	—	55.5	—
2.5	10% TsOH	0—5	7.7	33.3	—

すなわち，硫酸酸性下低温でジアゾ化反応を行なうと V とともに IV の副生が認められるが，反応温度を上昇させるにつれて V の生成が認められなくなり，90—95° では選択的に IV が生成した。塩酸酸性下のジアゾ化反応では VI が優先して生成し，あらかじめ反応液中に塩化カリを添加してクロルイオンの濃度を高めた場合は，ほとんど選択的に VI が生成した。一方無機酸の代わりに有機酸酸性下低温でジアゾ化反応を行なうと 50—60% の収率で V を得ることができた。有機酸として酢酸，酒石酸，クエン酸およびパラトルエンスルホン酸を使用した，カルボン酸類，とくに酢酸の場合がもっとも好結果が得られた。なおジアゾ化反応による β-プロピ

8) A. Kjaer, E. Vesterager, *Acta Chem. Scand.*, **14**, 961 (1960).

9) J. Rudinger, K. Poduška, M. Zaoral, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **25**, 2022 (1960).

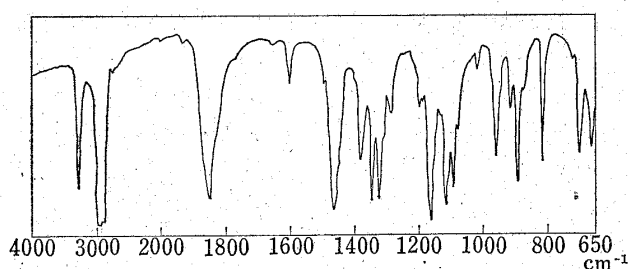


Fig. 1. Infrared Absorption Spectrum of L- α -Tosylamino- β -propiolactone (V) (Nujol)

V の生成を確認することができなかった。

つぎに V の反応について検討した。まず V を水に懸濁し 50—60° に短時間加温すると容易に加水分解的に開環して定量的に IV が得られた。ここに得られた IV, および III のジアゾ化反応によって生成した IV は L-serine のトシル化によって得た標品とすべての恒数が一致し、前述の一連の反応の間にラセミ化を伴わなかったものと推定される。IV は常法による脱トシル化、たとえば臭化水素酸-フェノールによる加熱¹¹⁾あるいは金属ナトリウム-液体アンモニア処理¹²⁾によって約 60% の収率で L-serine (VII) を生成した。かくして得られた VII は標品と融点, IR, 旋光度, 浮紙電気泳動および薄層クロマトグラフィーで完全に一致した。

β -Propiolactone とアミン類との反応についてはすでに Gresham 等¹³⁾によって広く研究され、 β -propiolactone 環の酸素-カルボニル間の開裂、あるいは酸素-メチレン基間の開裂によってそれぞれ hydracrylamide 誘導体および β -alanine 誘導体が生成することが知られているが、V も各種 1 級, 2 級アミンと反応して a) および b) より開裂したアミノ酸型誘導体 (A) およびアミド型誘導体 (B) を、さらに 3 級アミンと反応してペタイン型誘導体 (C) を生成した (Chart 2)。

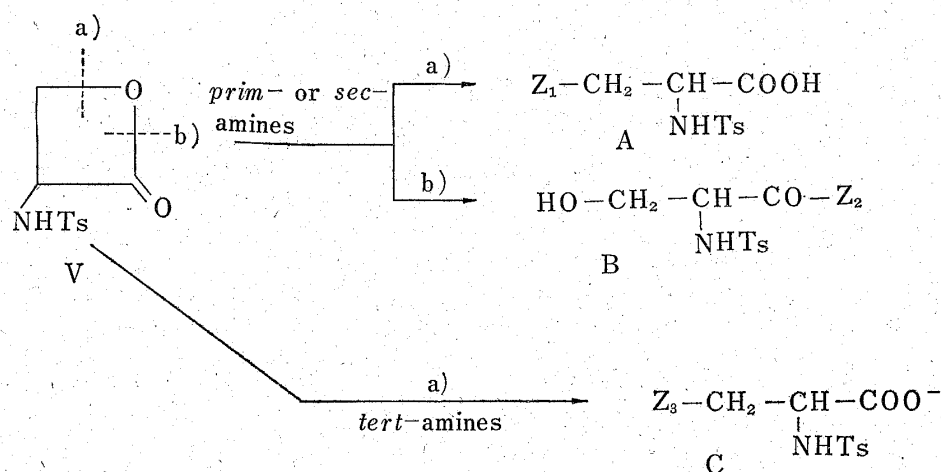


Chart 2

V とアミン類との反応結果を Table II に示す。一般的に B が優先して生成し、とくに水を溶媒とした場合は選択的に B が得られる。しかしアミンの種類、溶媒の種類および添加方法の相異によって A および B の生成比率が変わる場合もあり、Gresham 等¹³⁾による β -propiolactone の場合と同様に A, B の生成についての選択性を左右する一般的要因を見出すことは困難と思われる。

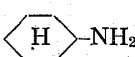
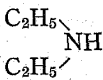
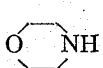
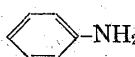
10) E. Testa, L. Fontanella, G. Cristiani, F. Fava, *Ann.*, **619**, 47 (1958); *idem, ibid.*, **626**, 121 (1959); **639**, 166 (1961).

11) T. Perlotto, M. Vignolo, *L. Farmaco Ed. Sci.*, **21**, 30 (1966).

12) J. Kovacs, U.R. Ghatak, *J. Org. Chem.*, **31**, 119 (1966).

13) T.L. Gresham, J.E. Jansen, E.W. Shaver, R.A. Bankert, F.T. Fiedorek, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3168 (1951).

TABLE II. Reactions of V with Amines

Amine	Solvent ^{a)}	Method ^{b)}	Reaction temp. (°C)	Reaction time (hr)	A%	B%
NH ₃	a	1	25	1	—	77.5
	b	3	10—30	4	—	85.0
C ₂ H ₅ NH ₂	b	1	20—30	1	—	91.0
	a	1	25	4.5	—	81.4
<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH ₂	b	1	25	4.5	—	83.5
	b	2	25	4.5	6.7	80.0
	d	1	25	4.5	—	67.4
 -NH ₂	a	1	25	4.5	—	81.0
	b	1	25	4.5	14.7	57.3
	b	2	25	4.5	5.9	67.7
	a	2	25	0.5	—	84.0
	b	3	25	1.5	—	70.0
	a	1	25	3	—	89.0
	b	1	25	3	51.5	6.4
	b	2	25	3	32.0	19.0
	a	1	25—30	2	—	85.3
	b	1	25	4.5	27.4	67.0
	b	2	25—30	2	58.0	39.6
	c	1	25	5	33.0	51.7
 -NH ₂	a	1	25	2	—	86.0
	d	1	30	2	—	71.0
 -NH ₂	c	1	25	5	—	73.0
H ₂ N·NH ₂	a	1	10—20	0.5	—	95.0
HONH ₂	a	1	10	0.5	—	94.2
	e	1	25	4	—	95.0

Amine	Solvent ^{a)}	Method ^{b)}	Reaction temp. (°C)	Reaction time (hr)	C%
(CH ₃) ₃ N	b	3	25—30	0.5	93.0
	b—d	1	25	4.5	93.0

a) a: H₂O; b: CH₃CN; c: CHCl₃; d: ether; e: THF

b) 1: amine added to V solution 2: V added to amine solution 3: gaseous amine passed into V solution

実 験 の 部

Tosyl-L-Asparagine (II) Kjaer 等⁸⁾ の方法 (D-asparagine の tosyl 化) に準じ L-asparagine (I)·H₂O を MgO の存在下 TsCl で tosyl 化して合成した。収率 91%, mp 187—188 (decomp.), $[\alpha]_D^{25} + 9.81^\circ$ ($c=2$, H₂O—1 eq. KOH). [文献値, mp 182°, $[\alpha]_D^{25} - 10.7^\circ$ ($c=2$, H₂O—1 eq. NaOH)⁸⁾, mp 191° $[\alpha]_D^{20} + 9.7 \pm 0.5^\circ$ ($c=5.4$, H₂O—1 eq. KOH)¹⁴⁾].

L-2-Tosylamido-3-aminopropionic Acid (III) Kjaer 等⁸⁾ および Rudinger 等⁹⁾ は NaOBr による II の Hofmann 反応によって III を得ているが NaOCl に代えて実施した。NaOH 28.6 g, 水 120 ml, Cl₂ ガス 7.4 g より調製した NaOCl 溶液中に氷冷かくはん下 II 28.6 g (0.1 mole) の 10% NaOH 80 ml 溶液を約 5 min で注入する。ついで反応液を氷浴上 70° に 15 min 加温し再び氷冷する。反応液に希 H₂SO₄ を加えて中和し、析出晶をろ取する。氷水にて洗浄後水より再結晶し III·½H₂O 19.0 g (71.2%) の無色プリズム晶を得る。mp 215—218° (decomp.). $[\alpha]_D^{25} + 19.8^\circ$ ($c=2.5$, 5 N HCl), $[\alpha]_D^{25} - 60.6^\circ$ ($c=1$, 1 N NaOH). [文献値,⁹⁾ mp 218—219°, $[\alpha]_D^{25} 17.1 \pm 0.5^\circ$ ($c=2.4$, 5 N HCl), $[\alpha]_D^{25} - 52.5 \pm 0.5^\circ$ ($c=4$, 1 N NaOH)].

III の Diazo 化 i) 希 H₂SO₄ 中 NaNO₂ との反応——N-Tosyl-L-serine (IV) の生成: III 26.7 g (0.1 mole) を 30% H₂SO₄ 120 g に溶解し 90—95° に加熱かくはんする。これに NaNO₂ 18.0 g (0.25 mole) 水 30 ml の

14) M. Zaoral, J. Rudinger, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **24**, 1993 (1959).

溶液を約 1.5 hr を要して液面下に滴下する。同温度で 1 hr 反応後放冷し析出晶を回収、氷水洗浄、乾燥する。IV 21.0 g (81%), mp 224—225° (decomp.) を得る。水より再結晶すれば mp 230—232° (decomp.), $[\alpha]_D^{25} -52.5^\circ$ ($c=1$, 1 N NaOH) の無色針状晶が得られる [文献値,¹¹⁾ mp 230—232°, $[\alpha]_D^{25} -54^\circ$ (5% NaOH)]。

ii) 希 HCl 中 NaNO_2 との反応——L-2-Tosylamido-3-chloropropionic Acid (VI) の生成: III 26.7 g (0.1 mole) を 20% HCl 100 g に溶解し, KCl 7.5 g (0.1 mole) を加え, 50—60° に加温かくはん下, NaNO_2 9.0 g (0.13 mole) 水 100 ml の溶液を 20 min を要して液面下に滴下する。同温度で 1 hr 反応後放冷し析出晶を回収水洗し AcOEt に溶解する。ScOEt 不溶物は NaHCO_3 水に溶解し, HCl 酸性となし析出する IV 0.7 g (2.7%) をろ取する。IV 標品と融点, IR により同定。一方 AcOEt 層を水洗, Na_2SO_4 乾燥後濃縮し残渣を AcOEt-benzene 混液より再結晶する。VI 22.7 g (81.7%) の無色針状晶が得られる。mp 164—166°, $[\alpha]_D^{25} +45.6^\circ$ ($c=1$, dioxane). Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{NClS}$: C, 43.25; H, 4.35; N, 5.04. Found: C, 43.65, H, 4.44; N, 4.94.

iii) 希 AcOH 中 NaNO_2 との反応——L- α -Tosylamido- β -propiolactone (V) の生成: III 26.7 g (0.1 mole) に 25% AcOH 270 ml を加え氷冷かくはん下 5° 以下で, NaNO_2 18.0 g (0.25 mole) 水 50 ml の溶液を 1 hr を要して液面下に滴下する。この際若干の発泡がみられる。同温度で 3 hr かくはん後析出晶を回収し AcOEt に溶解する。AcOEt 層を NaHCO_3 水ついで水で洗浄, Na_2SO_4 乾燥後濃縮し残渣を CHCl_3 より再結晶する。V

TABLE III. A

Z ₁	mp (°C)	Formula	Analysis (%)								IR (Nujol) ν _{COO⁻} (cm ⁻¹)	[α] _D ²⁵ (c=1, EtOH)
			Calcd.				Found					
			C	H	N	S	C	H	N	S		
n-C ₃ H ₇ NH-	203—205	C ₁₃ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	—	—	9.33	—	—	—	9.08	—	1630	—
 NH-	205—207	C ₁₆ H ₂₄ O ₄ N ₂ S	56.44	7.11	8.23	9.42	56.40	7.13	8.04	9.38	1625	+97.3 ^{a)}
(C ₂ H ₅) ₂ NH-	165—167	C ₁₄ H ₂₂ O ₄ N ₂ S	53.48	7.05	8.91	10.20	53.41	7.12	8.89	10.21	1620	+116.6
 N-	189—191	C ₁₄ H ₂₀ O ₅ N ₂ S	51.20	6.14	8.53	9.77	51.48	6.21	8.52	10.41	1615	+31.1

a) 60% EtOH

TABLE IV. B

Z ₂	mp (°C)	Formula	Analysis (%)								IR (Nujol) ν _{C=O} (cm ⁻¹)	[α] _D ²⁵ (c=1, EtOH)
			Calcd.				Found					
			C	H	N	S	C	H	N	S		
—NH ₂	174—176	C ₁₀ H ₁₄ O ₄ N ₂ S	46.50	5.46	10.86	12.42	46.22	5.49	10.66	12.60	1675	— 3.5
—NHC ₂ H ₅	128—130	C ₁₂ H ₁₈ O ₄ N ₂ S	50.32	6.33	9.77	11.19	50.25	6.41	9.75	11.22	1650	—16.6
—NH— <i>n</i> -C ₃ H ₇	140—142	C ₁₃ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	51.96	6.71	9.33	10.67	51.79	6.75	9.14	10.67	1650	—24.6
—NH— 	154—156	C ₁₆ H ₂₄ O ₄ N ₂ S	56.44	7.11	8.23	9.42	56.24	7.01	7.89	9.55	1645	—13.1
—N(CH ₃) ₂	138—140	C ₁₂ H ₁₈ O ₄ N ₂ S	50.32	6.33	9.77	11.19	50.17	6.30	9.62	11.09	1625	+25.2
—N(C ₂ H ₅) ₂	111—113	C ₁₄ H ₂₂ O ₄ N ₄ S	53.48	7.05	8.91	10.20	53.38	7.09	8.90	10.26	1620	+18.3
—  O	145—146	C ₁₄ H ₂₀ O ₅ N ₂ S	51.20	6.14	8.53	9.77	50.13	6.06	8.00	9.74	1620	+38.3
—NH— 	158—160	C ₁₆ H ₁₈ O ₄ N ₂ S	57.46	5.43	8.38	9.51	57.39	5.45	8.33	9.60	1665	—60.9
—NH—  Cl	166—168	C ₁₆ H ₁₇ O ₄ N ₂ ClS	52.10	4.65	7.59	—	52.08	4.63	7.64	—	1665	—62.0
—NHOH	167—168	C ₁₀ H ₁₄ O ₅ N ₂ S	43.79	5.14	10.21	—	44.02	5.29	10.37	—	1665	—23.1
—NHNH ₂ ^{a)}	173—175	C ₁₀ H ₁₅ O ₄ N ₃ S	43.94	5.53	15.38	11.74	43.63	5.57	15.38	11.78	1650	—35.1

a) K. Hofmann, A. Jöhl, A.E. Furlenmeier, H. Kappeller, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1636 (1957)
mp 179—181°

TABLE V. C

Z ₃	mp (°C)	Formula	Analysis (%)								IR (Nujol) ν _{coo⁻} (cm ⁻¹)	[α] _D ²⁵ (c=1, 90% EtOH)
			Calcd.				Found					
			C	H	N	S	C	H	N	S		
(CH ₃) ₃ N ⁺ —	153—155	C ₁₃ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	51.96	6.71	9.33	10.67	51.53	6.97	9.05	10.57	1625	+80.4
 N ⁺ —	157—159	C ₁₅ H ₁₆ O ₄ N ₂ S	56.05	5.02	8.72	9.98	55.44	5.00	8.46	10.08	1620	+117.5

14.0 g (58.0%), mp 125—127° の無色針状晶を得る。さらに CHCl₃ より再結晶すれば mp 127—129°, [α]_D²⁵ −14.4° (c=1, dioxane) の結晶が得られる。Anal. Calcd. C₁₀H₁₁O₄NS: C, 49.78; H, 4.59; N, 5.81; S, 13.29. Found: C, 49.78; H, 4.66; N, 6.08; S, 12.92. IR spectrum (Fig. 1) 参照。

V と H₂O の反応——IV の生成: V 2.41 g (0.01 mole) を水 24 ml に懸濁し水浴上約 60° に 30 min かくはん後結晶を回収する。IV 2.51 g (97%) を得る。融点, 旋光度, IR 吸収は標品と一致。

IV の脱 tosyl 化反応——L-Serine (VII) の生成: Perlotto 等¹¹⁾ の方法により IV を 47% HBr-PhOH 混液と加熱, 常法処理後, 得られる粗結晶を 50% 含水 EtOH より再結晶し VII 無色プリズム晶 (59.0%) を得た。mp 208° (decomp.), [α]_D²⁵ +14.26° (c=1, 1N HCl). IR 吸収, PEP (浜紙電気泳動), TLC (薄層クロマトグラフィ) も L-serine 標品と一致した。同様に IV を液体アンモニア中金属ナトリウムで常法処理し VII (53.0%) を得た。

V とアミン類との反応——アミノ酸型誘導体 (A), アミド型誘導体 (B), およびペタイン型誘導体 (C) の生成: 一般操作: Table II 中に記載の Method 1, 2 および 3 の方法により氷冷かくはん下, V およびアミンを添加し表記の条件でかくはん反応する。結晶 (B) が析出する場合は回収し, 母液は濃縮後残渣を有機溶媒に溶解し, 水または希 HCl で洗浄する。溶媒より B を, 水洗液または希 HCl 液より A または A-塩酸塩を得る。反応液より結晶が析出しない場合は溶媒を留去し, 残渣について上記の処理を行なう。3 級アミンの場合は反応液より析出した C を回収する。得られた A, B および C の恒数を Table III, IV および V に示す。

謝辞 終りに本研究に当り, 御指導, 御鞭撻を賜った化成研究所長 藤井輝一博士に深謝致します。また, 実験の一部に協力された, 近藤康三氏ならびに元素分析の労をとられた, 分析センターの諸氏に感謝致します。