[農化 第 35 卷, 第 11 号, p.1030~1033, 1961]

アミノ酸とアルデヒドの化学反応について (第 7 報)*

アルデヒドによる N-アシルアミノ酸の脱炭酸反応

(オキサゾール環生成反応)

江 本 栄, 安 藤 誠 (理化学研究所)

昭和 36 年 2 月 24 日 受 理

N-ジアルキルアミノ酸及び N-アシルアミノ酸は芳香族アルデヒドとピリジン中で煮沸しても脱炭酸しないとわれ、確かに N-benzoyl-O-methyl serine (I) はこの条件で脱炭酸しなかった。これは前者は N-ベンザル型縮合物の生成が不可能であったり、後者は N-アシル基の存在で窒素原子のプロトン受容性が弱められることによると説明されてきた。一方、ピコリン酸やキナルジンは脱炭酸反応を受けるから、窒素原子がプロトン受容性を高めカルボ・アニオンを生成しやすいような誘導体では脱炭酸の可能性がある。このため、窒素原子と二重結合をつくる次のような化合物を合成し、それ自身または *p*-nitrobenzaldehyde と共にピリジン中で煮沸したが脱炭酸反応は見られなかった。

Oxazoline 化合物⁽¹⁾ (II) ではプロトン受容性が不十分であり, guanidine 化合物 (III) は creatine の解離度 (pK_1 2.62; pK_2 14) で知られるようにきわめて強い対称的な共鳴型によって安定化されているために、構造 (III') によるシッフ塩基は共役二重結合生成による安定化が弱められ、脱炭酸の期待が成立しなかったであろう。

また、フタル酸イミド、*p*-トルエンスルホン酸アミドは安定なアルカリ金属塩を作ることからも知られるようにこれらの窒素原子に結合する水素は解離しやすくなり、事実 α -benzenesulfonamidopropionic acid はピリジン中無水酢酸と煮沸すると脱炭酸し diphenylsulfide とピペラジン化合物が生成する例⁽²⁾が知られているが、N-phthaloyl-DL-alanine⁽³⁾ (IV) (m. p. 160~161°) 又は N-(*p*-toluenesulfonyl)-O-methylserine (V) のピリジン溶液を単独に加熱しても *p*-nitrobenzaldehyde を加えて煮沸しても脱炭酸しなかった。

しかしながら、ピルビン酸とアセトアミドから作った α -acetamino-acrylic acid (VI)⁽⁴⁾ (m. p. 202° dec.) は N-アシルアミノ酸の一種であるが、これまでの通説を破りピリジン中で *p*-nitrobenzaldehyde と加熱すると、ゆるやかに脱炭酸し融点 168~169° の弱塩基性質が生成した。この脱炭酸を伴う縮合生成物は元素分析の結果、 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$ の組成を示し、反応に関与した化合物から考え次の四構造の可能性はある。

* Chemical Reactions of Amino Acids with Aldehydes. Part VII. Decarboxylation of N-Acyl Amino Acids with Aldehydes. (A New Reaction of Oxazole Ring Formation)
By Sakae EMOTO and Makoto ANDO (The Institute of Physical and Chemical Research)

これらの諸性質はさきに大杉⁽⁵⁾, Alberti^(5f) らが *p*-nitro- α -acetamino- β -hydroxypropiofenone (XII) の脱水によって得た *p*-nitro- α -acetamino-acrylophenone (XIII) から合成した 2,4-dimethyl-5-(*p*-nitrophenyl)oxazole (IX) と一致する。

芳香族アルデヒドと α -アシルアミノアクリル酸からオキサゾール化合物が生成する反応は新しい型式の反応であるから念のため類似化合物を合成した。すなわち α -benzoylaminoacrylic acid (VII)^(1,5) (m. p. 163~164° dec.) と *p*-nitrobenzaldehyde をピリジン中で脱炭酸反応して得られた化合物 (XI) は融点 164~165°, $\lambda_{\max}$. 289 m μ , $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 406.9, $\epsilon=11,404$ 及び $\lambda_{\max}$. 353 m μ , $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 939.7, $\epsilon=26,337$ を示した。これは Sicher⁽⁷⁾ が α -クロラムフェニニール合成の中間体である *p*-nitro- α -benzoylamino-acrylophenone (XV) の Meerwein-Ponndorf 還元⁽⁸⁾の副産物として得た 2-phenyl-4-methyl-5-(*p*-nitrophenyl)oxazole (XI) と一致した。

次にこのような脱炭酸縮合反応に及ぼす溶媒の影響を検討した。 *p*-Nitrobenzaldehyde と α -acetaminoacrylic acid (Ⅴ) の微粉末を混合し加熱すると約 160° で溶融すると同時に二酸化炭素を発生するがビッチ状物質となりオキサゾール化合物を分離することには成功しなかった。 ブタノール中で煮沸する時は、アシルアミノ酸(Ⅴ) とアルデヒドの場合もラジカル源となる過酸化ベンゾイルや azoisobutyronitrile 共存の場合もガスの発生が認

められず、ブロームベンゾール中で加熱しても反応は進行しなかった。ブロームベンゾールとピリジン混液(1:1)中ではオキサゾール化合物が得られたが収量は少い。

これらの結果から考えると、この脱炭酸縮合反応はラジカル反応でなく広義のイオン反応であると推定される。この反応の詳細な機構は明かでなく、一般に不飽和脂肪酸の脱炭酸反応は β , γ 不飽和酸でおこりやすく、 α , β 炭素原子間の二重結合は妨害するといわれているが、Hammick 反応⁽⁹⁾ と類似の反応でピリジンがプロトトロピー反応の陰性試薬として作用すると考えられる。

既にアミノ酸と酸無水物の脱炭酸反応によってオキサゾール環形成を行う Wrede 反応⁽¹⁰⁾ が知られているが、この反応は互に異った 2 及び 5 置換基を自由に選ぶことが困難であり、環縮合に五塩化リンを使用するので収率も良くない。

これらの点でここに述べた N-アシルアクリル酸とアルデヒドからオキサゾール化合物を合成する新縮合反応は収率も良く、互に異った 2, 5 置換オキサゾール化合物を合成することができる。

実 験 の 部 (融点は未補正)

N-Benzoyl-O-methyl serine (I) O-メチルセリン 12.0 g を Na_2CO_3 15 g を含む水 95 ml 中に溶解しよくかきまぜつつ塩化ベンゾイル 16 g を滴下する。反応終了後濃塩酸を加え pH 1 とし沈殿をこし取り水洗しアセトンより再結晶化し析出した結晶をよくエーテルで洗いもう一度アセトンより再結晶した。m. p. 146~147°. 15.6 g (70.6%).

分析値: C 58.87, H 5.93, N 6.33%

計算値: C 59.18, H 5.87, N 6.28% ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$; M. W. 223.22)

α -Guanido- β -methoxypropionic acid (III) O-メチルセリン 6.0 g と S-メチルチオ尿素 HI 塩 11 g を 15 ml の水にとかし粒状水酸化ナトリウム 2 g を加えかきまぜる。上層にエーテル 5 ml を加え室温 20 時間放置した後濃縮し結晶が析出するまでジオキサンを加える。結晶をこし分けメタノールで洗ったのち、含水メタノールより再結晶する。m. p. 215~216° (dec.), 5.0 g (61%).

分析値: C 37.33, H 7.03, N 26.06%

計算値: C 37.26, H 6.88, N 26.08% ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_3$; M. W. 161.16)

N-(*p*-Toluenesulfonyl)-O-methyl serine (V) O-メチルセリン 6.0 g を Na_2CO_3 13 g を含む水 60 ml に加え 60° に加温かきまぜつつ *p*-toluene sulfochloride 結晶 12 g を約 20 分間で加え、かきまぜつつ温度を 75° に上げ全体透明となった後冷却すると結晶が析出する。濃塩酸 20 ml を加え 1 時間かきまぜた後こし取り水洗する。含メタノール水 (1:4) より再結晶。m. p. 141~142°, 9.5 g (69%).

分析値: C 48.23, H 5.41, N 5.13%

計算値: C 48.35, H 5.53, N 5.13% ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{NS}$; M. W. 273.30)

2,4-Dimethyl-5-(*p*-nitrophenyl) oxazole (IX) α -Acetamino-acrylic acid (VI) 0.8 g, *p*-nitrobenzaldehyde 1.0 g を 20 ml のピリジン中にとかし、油浴上でゆるやかに沸騰すると約 10 分後に二酸化炭素が発生し始め 2 時間で終る。さらに 2 時間反応を続けた後冷却し約濃塩酸 25 ml を含む氷水 100 ml 中によくかきまぜながら注ぎ、約 2 時間後に沈殿をこし取り水洗する。アルコールより再結晶すると m. p. 167~168° の結晶 1.2 g (89%) を得た。アセトンより再結晶。m. p. 168~169°, 淡黄色結晶。

分析値: C 60.24, H 4.43, N 12.71%

計算値: C 60.54, H 4.62, N 12.84% ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$; M. W. 218.21)

2-Phenyl-4-methyl-5-(*p*-nitrophenyl) oxazole (XI) α -Benzoylamino acrylic acid (VII) 2.4 g, *p*-nitrobenzaldehyde 2.0 g をピリジン 25 ml 中にとかし、前記と同様沸騰し反応させる。約 5 分後に二酸化炭素が発生し 2.5 時間で終る。約 100 ml の氷水中に注ぎ、氷冷しかきまぜつつ濃塩酸を Congo Red に感ずるまで加え放置。約 4 g の沈殿をアセトンにとかし活性炭で脱色後結晶が析出し始めるまで溶媒を追出しメタノールを加え黄色羽毛状結晶を得た。アセトン-メタノール等量混合液より再結晶。m. p. 162~163° の結晶 2.4 g (68.2%) を得た。アルコールより再結晶。m. p. 164~5°.

分析値: C 68.40, H 4.24, N 10.02%

計算値: C 68.56, H 4.32, N 10.00% ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$; M. W. 280.27)

4-Methyl-5-(*p*-nitrophenyl) oxazole (X) α -Formylamino acrylic acid (VIII) 1.2 g, *p*-nitrobenzaldehyde 1.6 g をピリジン 25 ml に溶解し沸騰させると約 7 分後に二酸化炭素発生し始め, 2.5 時間で終了. 100 ml の氷水にかきまぜつつ注ぎさらに氷冷して濃塩酸を pH 3 になるまでかきまぜつつ加え氷冷し放置. 沈殿をこし取りアルコール約 22 ml より再結晶 (活性炭脱色). m. p. 118~119°, 1.4 g (66%) アセトンより再結晶し淡黄色結晶 (m. p. 118~119°) を得た.

分析値: C 58.43, H 4.04, N 13.73%

計算値: C 58.82, H 3.95, N 13.72% (C₁₀H₈O₃N₂; M. W. 204.18)

本研究の微量元素分析は理化学研究所の本間春雄, 山本俊策, 大石隆一, 河原和子, 山田寿子, 河野哈子氏等によって担当されたことに感謝する.

(1) E. M. Fry: <i>J. Org. Chem.</i> , 14, 887(1949); 15, 438 (1950).	(6) B. H. Nicolet: <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 57, 1073 (1935).
(2) R. H. Wiley, N. R. Smith: <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 73, 4719 (1951).	(7) J. Sicher, M. Svoboda, J. Farkas, F. Sorm: <i>Chem. Listy</i> , 47, 1819 (1953).
(3) J. H. Bilman, W. F. Harting: <i>ibid.</i> , 70, 1473 (1948).	(8) M. Frankel, M. E. Reichmann: <i>J. Chem. Soc.</i> , 1952, 289.
(4) E. Rothstein: <i>J. Chem. Soc.</i> , 1949, 1968.	(9) P. Dyson, D. L. Hammick: <i>ibid.</i> , 1937, 1724.
(5) 大杉邦三: 薬学誌, 72, 459 (1952).	(10) F. Wrede, G. Feuerriegel: <i>Z. physiol. Chem.</i> , 218, 129 (1933).
(5') C. G. Alberti, L. Bernardi, B. Camerino, S. Redaelli, A. Vercellone: <i>Gazz. Chim. ital.</i> , 83, 922 (1953).	

[農化 第 35 卷, 第 11 号, p. 1033~1037, 1961]

Penicillium roqueforti による乳蛋白の変化 (第 6 報)*

他菌種との比較及び揮発性脂肪酸の影響

今 村 経 明, 片 岡 啓 (岡山大学農学部)

昭和 36 年 2 月 18 日 受 理

著者はこれまで *Penicillium roqueforti* の性質とその乳成分に対する作用を調べ, ロックホール型チーズの熟成に関連して考察を加えてきた. 特にアミノ酸の消費並びにその酸化に関する実験では⁽¹⁾, *Penicillium chrysogenum*, *Neurospora crassa* 及び *Penicillium notatum* についてなされた報告と比較することによって, ロックホール型チーズの熟成中の遊離アミノ酸の変化に若干の示唆を得た. よって, ほかの乳成分についても他菌種的作用と比較すれば, この種チーズの熟成に際して *P. roqueforti* の果す役割の特異性が明らかになると考えた. そこで醸酵学的に代表的な菌種である *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger* 並びにロックホールチーズとは著しく風味を異にするカメンパーチーズの熟成に用いられる *Penicillium camemberti* を対照として乳糖, 蛋白及び乳脂肪に対する作用の特徴を検討した.

実 験 の 方 法

1) 使用菌株: 本学農学部・醸酵化学研究室保管の *Asp. niger* Van Tieghem No. 4414, *Asp. oryzae* (AHLB) Cohn No. 4290 (いずれも武田醸酵研究所より分譲されたもの) 及びカメンパーチーズより分離した *P. camemberti* を用いた.

2) 酵素標品の調製: 菌体量の測定, 蛋白分解度の測定, 脂肪分解度の測定, 揮発性脂肪酸の定量, 乳糖消費度の測定, アミノ酸酸化速度及びアミノ酸脱炭酸速度の測定はいずれも既報の如く行なった^(1~3).

* Studies on the Changes of Milk Proteins by *Penicillium roqueforti*. Part VI. Comparison with the Action of other Fungi and Effects of Volatile Fatty Acids.
By Tsuneaki IMAMURA and Kei KATAOKA (Faculty of Agriculture, Okayama University)