なお, 塩基 (II) のジクロロ酢酸塩は m. p. 177~178° を示す。

D-threo-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-3-methoxy-1-propanol (II') 1.1 g を 20 ml のメタノールにとかし methyl dichloroacetate 1.1 g と無水炭酸カリ微量を添加し, 還流煮沸 5 時間後反応液をこし別け濃縮し D-threo-1-*p*-nitrophenyl-2-dichloroacetyl-amino-3-methoxy-1-propanol (III') 結晶 1.4 g (83%), m. p. 108°, $[\alpha]_{D}^{20} +3.50$ ($c=6.0$, EtOH). *B. coli* に対し効果的抗菌性は見られなかった。

5. D, L-クロラムフェニコール (IV) 及びクロラムフェニコール (IV') D, L-threo-1-*p*-Nitrophenyl-2-dichloroacetyl-amino-3-methoxy-1-propanol (III) 1.0 g, 無水塩化亜鉛 4.0 g, アセチルクロリド 10 g を 2 時間還流煮沸後減圧下に濃縮しシラップ状残留物を氷冷しつつ約 20% のアンモニアメタノール 50 ml を加えると無機物が沈殿する。一夜放置後沈殿をこし別け, メタノールで洗った後, 濾液及び洗液を合せ濃縮すると無機物が沈殿する。水を加えてとかし酢酸エチルで抽出し酢酸エチル層を濃縮し少量のメタノールを加え結晶化させる。結晶を水より再結晶すると m. p. 149~150° の結晶 0.6 g (62%) を得た。別の方法で合成した D, L-threo-クロラムフェニコールと混融して融点降下しない。

D-threo-1-*p*-Nitrophenyl-2-dichloroacetyl-amino-3-methoxy-1-propanol (III') 0.5 g より同様処理によってクロラムフェニコール約 0.3 g を得た。 $[\alpha]_{D}^{20} +184^{\circ}$ ($c=1.1$, エタノール), m. p. 150°。

終りに当り御指導頂いた藪田先生, 試料を分与された池田博博士, 元素分析を担当された理研微量分析室古橋久三郎, 武藤 潔, 本間春雄, 大石隆一, 河原和子氏等に感謝する。本研究費の一部は文部省試験研究費によった。

(1) 藪田貞治郎, 江本 栄: 日特 231095.	(7) H. D. Dakin, R. West: <i>J. Biol. Chem.</i> , 78, 91, 745, 757 (1928).
(2) 藪田貞治郎, 江本 栄, 安藤 誠: 特公昭 35—16431.	(8) S. Searles, G. J. Cvejanovich: <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 72, 3200 (1950).
(3) A. Strecker: <i>Ann.</i> , 123, 363 (1862).	(9) L. M. Long, H. D. Troutman: <i>ibid.</i> , 71, 2473 (1949).
(4) 赤堀四郎, 桃谷嘉橋: <i>Proc. Imp. Acad. Tokyo</i> , 17, 506 (1941); 日化, 64, 608 (1943).	(10) L. P. Kyrides: <i>ibid.</i> , 55, 1209 (1933).
(5) 高木鋭一: 薬学雑誌, 71, 648 (1951); 72, 812 (1952); 73, 1086 (1953).	(11) "Org. Syn", J. Wiley and Sons, Inc. New York, Coll. Vol. 3, 774 (1955).
(6) H. Brockmann, H. Musso: <i>Chem. Ber.</i> , 89, 241 (1956).	

[農化 第 37 卷, 第 6 号, p. 667~671, 1961]

アミノ酸とアルデヒドの化学反応について (第 2 報)*

アミノ酸の脱炭酸に及ぼす溶媒の影響

江 本 栄 (理化学研究所)

昭和 35 年 12 月 14 日 受理

前報において⁽¹⁾, いわゆる赤堀反応を応用し O-メチルセリンと *p*-ニトロベンツアルデヒドからクロラムフェニコールに導く合成方法について述べた。しかしこのようなアミノ酸とアルデヒドの脱炭酸縮合反応によって生成するアミンの収量は一般に低く, またこの反応においてアミン生成に及ぼす溶媒の影響等についての研究は少いのでこの点について研究し若干の知見を得た。

まず, アミノ酸の脱炭酸に及ぼす溶媒の影響について述べる前にその反応機構を説明する。

アミノ酸とアルデヒドの化学反応の第一歩がシッフ塩基型カルボン酸 (第 1 図 III) の生成であることはすでに多くの人々によって認められている。芳香族アルデヒドの反応はカルボニル基の炭素原子の陽性と酸素原子の陰

* Chemical Reactions of Amino Acids with Aldehydes. Part II. Decarboxylation of Amino Acid in Various Solvents.

By Sakae EMOTO (The Institute of Physical Chemical Research)

以上述べたことによってアルデヒド-アミノ酸脱炭酸反応及びその生成アミンの割合は、反応に与えるアミノ酸及びアルデヒドの構造ではほぼ決定されるように見える。しかしアラニンとベンツアルデヒドを無溶媒で反応させると B コースであるが、ピリジン中では脱炭酸温度も低下し、A コース生成物も得られたから溶媒の影響も期待された。

アミノ酸とアルヒドの脱炭酸縮合反応と類似のプロトトロピー反応をする Hammick の反応⁽⁸⁾、すなわち α -ピコリン酸とカルボニル化合物の脱炭酸縮合反応の溶媒効果に関しては Tilford 等⁽⁹⁾によると *p*-cymene が最も好収量であるといわれ、Cantwell 等⁽¹⁰⁾も *p*-cymene の使用が無溶媒の 2 倍以上の収率を示し、またピコリン酸の脱炭酸反応を炭酸ガス発生量及び速度測定による反応論的研究によって、酸性(フェノール類)、塩基性(アニリン類、トリブチルアミン)溶媒では酸度塩基度の増加と共に速度は低くなり、活性化エネルギーは高くなることは知ったが、中性溶媒については極性と速度の間にも簡単な関係が発見されず *p*-cymene のすぐれた理由は説明されなかった。

ここで取り上げたいのは反応速度を論ずることではなく、生成可能の四種のアミン類のうち欲するアミンの生成割合が運命づけられた出発物質の構造以外に溶媒等で変化させ得るかということである。さて先に述べた反応機構によると、第一段のシッフ塩基型アミノ酸の生成に対する溶媒の影響は、アミノ酸アミノ基が非解離型又はアミノ陰イオン濃度が高いことが必要であるから、塩基性溶媒中ではアミノ陽イオンが減少し付加反応が増大する。酸性溶媒ではアミノ陽イオンが増大し付加反応は減少する。中性溶媒では透電率の小さい溶媒中でアミノ酸双極子イオン型が減少し無電荷型分子が増大する。一方、塩基性が強過ぎるとアミノ酸と塩基が塩を造り双極性シッフ塩基(IV)の生成が妨害されて脱炭酸反応の進行が減少する。透電率の低い溶媒では第二段以下のプロトトロピー反応速度がおそくなり、早くするため温度を高めると不安定な生成物が存在する時は樹脂状生成物等分離を妨げる物質を生ずるから反応時間の短縮を計る必要がある。一方四種のアミンの塩基性が異なるから酸性溶媒では塩基性の強いアミンが最も安定化される可能性があるが、中間体(VI, XI)に対するアルドール反応はアルデヒド基上の電子吸引基が反応を遅くするであろう。これら種々の効果の強弱及びその他未知の溶媒効果が存在するかも知れず、一方性質の類似するアミンを定量的に正確に取出すことも極めて困難であったから、アミノ酸とアルデヒドを溶媒中で反応させた後ペーパークロマトグラフィー上のニンヒドリン発色斑点の定性的比較によって溶媒効果を判断することとした。

この研究に使用したアミノ酸は研究の発端がクロラムフェニコールの合成であったために O-メチルセリンを選んだが、一般的中性アミノ酸とその性質上大差なく、アルデヒドは最も反応性に富む電子吸引性の強い *p*-ニトロベンツアルデヒドを選んだ。生成可能のアミンは A₁ (β -methoxyethylamine), A₂ (1-*p*-nitrophenyl-2-amino-3-methoxy-1-propanol), B₁ (*p*-nitrobenzylamine), B₂ (α, β -bis-(*p*-nitrophenyl)-ethanolamine) で展開液はブタノール・酢酸・水(水飽和ブタノール 50 ml と氷酢酸 2.5 ml)を用い、その R_F 値は別に造った各アミン試料で決定した。 R_F 値は B₂ (0.57~0.58), A₂ (0.44~0.45), B₁ (0.34~0.37), A₁ (0.21~0.24) 未反応アミノ酸 (0.02~0.09) で塩基強度の強いものが低い R_F 値を示し水溶性も大きいことを示し、このことは四種のアミンがある程度中和による分別沈殿が可能であることを教えるものである。次に各アミンについて発色点の大きい順にアミン生成に使用した溶媒をあげると、A₁アミンは酢酸>*p*-cymene>ピリジン(CuCl₂)>ブタノールの順となり、A₂アミンはブタノール(BaO)>ブタノール>ピリジン>ピリジン(HgCl₂>CuCl₂>AcOAg)>*p*-cymene, B₁アミンは酢酸>ピリジン(HgCl₂)>酢酸(ピペリジン)>*p*-cymene(HgCl₂)>ピリジン>ブタノール(BaO), B₂アミンは反応液から水蒸気蒸溜後沈殿する B₂ 塩酸塩を除くので発色点の大きさで比較はできないが、酢酸、*p*-cymene が最も少なかった。未反応アミノ酸は *p*-cymene 及び酢酸に多く認められた。金属イオンは Cu²⁺, Hg²⁺ はアミンに、Ag⁺ は炭素二重結合に親和性を持ち BaO はアルドール縮合にそれぞれ触媒効果を期待したが BaO を除いては著しい効果が見られなかった。

以上の結果を参考に酸性溶媒としては酢酸、中性溶媒はブタノール、*p*-cymene、塩基性溶媒としてはピリジンを用い A₂ 及び B₂ アミンを主として分離することを試みた。それらの結果は第 1 表の通りである。

次に各溶媒について概略説明する。

酢酸は透電率が *p*-cymene に次いで低く⁽⁶⁾酸性であるが、B₁, A₁ アミンの生成量が多いことが特徴であった。これがアルドール縮合の触媒作用がないためか、酸のプロトンによって妨害した結果であるかは明かでない。未

第 1 表

溶媒の種類	ア用 ミ ノ 酸 使 量 (g)	ア使用 ル デ 量 ヒド (g)	ア回 収 デ 量 ヒド (g)	反 間 終 了 時 (分)	炭 生 量 ガ ス (%)	質 量 状 物 (g)	B ₂ ア ミ ン 量		B ₂ 計 ア 収 率 (%)	A ₂ ア ミ ン		B ₁ ア ミ ン	A ₂ ・B ₁ ア ミ ン 合 計 量 ^{b)}	
							塩 酸 塩 g	遊 離 塩 g		収 量 g	収 率 %		収 量 g	収 率 %
C ₆ H ₅ N	10.0	50.0	23.3	4~5	—	12.0	2.7	11.2	73.2	3.1	17.4	+		
C ₆ H ₅ N(HgCl ₂)	2.4	9.0	2.6	6	71	3.4	0.65	1.8	39.0	0.6	13.2	+	0.3	6.6
AcOH	2.4	9.0	3.0	9	60	4.3	0.2					0.25	1.5	32.9
<i>p</i> -cymene	2.4	9.0	—	20	71	1.6	0.23	2.8	49.6	0.6	13.2	+	1.5	32.9
<i>n</i> -BuOH(BaO)	2.4	9.0	2.45	9	74	1.3	1.4	2.3	58.1	0.75	16.4	+	1.5	32.9
(CH ₃) ₂ SO(150°)	2.4	9.0	2.8	4	(65)	2.1	1.2	1.0	33.9	1.3	28.5	+	1.7	37.2
(CH ₃) ₂ SO(90°)	2.4	9.0	2.4	4	(65)	0.8	3.2	1.6	73.0	1.1	24.5	—	1.2	26.3
(CH ₃) ₂ SO(118°)	1.2	3.0	0.6	4	(80)	0.5	0.1	1.3	45.4	0.45	19.7	+	0.8	35.1

a) CO₂ 発生速度が早いときは吸収が完全でないで反応率より少い。 b) EtOAc 抽出アミンで便宜上 A₂ アミンとして収率計算した。

反応物も認められた。*p*-cymene は透電率が低く (2.243), アミノ酸の溶解度も少なく, アルドール縮合物を得るためには高温で反応させると分解するおそれがあるが, 140°, 20 分間では未反応物が多く, さらに長時間反応を行う必要があるようである。ビリジン* (HgCl₂) は quinaldinic acid に対する HCl 添加と同一効果⁽⁸⁾を期待したが効果は見られなかった。ブタノール (BaO) は透電率も高く (17.1), ピッチ状物質の生成も少なく粗製アミンの合計量も多かった。

定性試験は行わなかったがジメチルスルホキシドは弱い塩基性試薬⁽¹¹⁾であり, 塩類 (NaNO₂ 等) の溶解度も大きく⁽¹²⁾, 透電率も高く⁽¹³⁾ (46.6), マロン酸脱炭酸速度定数もグリセリンの 7 倍程度⁽¹⁴⁾であり, 興味のある溶媒であったので取り上げたが, 実験の結果もピッチ状物質の生成が少なく, A₂ アミン, B₂ アミンとも最高収率を示し, 反応速度も早い。90° において反応させた方が 150° 反応より B₂ アミンの収率が高く, このため A₂ アミンが B₂ アミン区分に混入し収率はやや低下したが, 合計収率は最高であった。アルデヒドを計算量使用するとアルドール縮合物 (A₂, B₂) は低下し B₁ アミンがやや増加した。

以上理論的根拠はともかく芳香族アルデヒドとアミノ酸の脱炭酸縮合反応においては, ジメチルスルホキシドはビリジン以上にすぐれた溶媒である。

実 験 の 部

1. アミン生成量と溶媒の定性的関係を調べるための試料作製法 O-メチルセリンの脱炭酸によるアミン生成反応において下記のような溶媒及び添加物の影響をみるため, 次に述べるような操作で試料を作った。

O-メチルセリン 0.5 g, *p*-ニトロベンツアルデヒド 1.8 g, 溶媒 25 ml を混合し室温で 5 分間かきまぜた後, かきまぜつつ 135° の油浴で加温すると約 5 分間で 100~110° となる。約 20 分間還流した後ビリジン使用のときは減圧濃縮し, その他の溶媒のときは濃縮することなく水 5 ml, 10% 塩酸 5 ml を加え 30 分間水蒸気蒸溜し約 200 ml 溜出させてから残留液中のピッチ状物質を分け, 水溶液分を減圧下に濃縮しほとんど液が無くなってから水を加え約 20 ml とし, 一夜冷室に放置し生成した沈殿をこし別け少量の冷水で洗い濾液を定容フラスコに移し洗液と合せ 25 ml とする。こし分けたピッチ状物質及び沈殿結晶 α, β -bis-(*p*-nitrophenyl) ethanolamine-

HCl はデシケーター中で乾燥した。これらをまとめて

第 2 表に示す。定容フラスコに移した試料をペーパークロマトグラフィーに用いた。

2. ペーパークロマトグラフィーによるアミン生成

量の比較 前記実験 (第 2 表) について東洋濾紙 No.

50 を用い実験 No. 1-1 はマイクロピペットで 0.0025

ml, No. 1-2 は同じ試料 0.005 ml を, No. 2 以下 No.

11 までは 0.0025 ml をつけ風乾後 10% Na₂CO₃ aq.

0.003 ml, No. 1-2 は 0.006 ml を同じスポット上に

つけて風乾した後に展開液上に 5 時間放置し展開用ガ

スで濾紙を飽和し展開液 (水飽和 *n*-ブタノール 50ml,

実験 No.	溶 媒	添 加 物 (g)	ピッチ 状物質 (g)	結晶 (g)
No. 1	C ₆ H ₅ N	なし	0.35	0.25
No. 2	C ₆ H ₅ N	AcOAg 0.15	0.55	0.35
No. 3	C ₆ H ₅ N	HgCl ₂ 0.15	0.75	0.15
No. 4	C ₆ H ₅ N	CuCl ₂ ·2H ₂ O 0.1	0.65	0.1
No. 5	AcOH	なし	0.6	痕跡
No. 6	AcOH	ビペリジン 0.5ml	0.75	痕跡
No. 7	<i>p</i> -cymene	なし	0.1	0.25
No. 8	<i>p</i> -cymene	HgCl ₂ 0.15	0.35	0.2
No. 9	<i>n</i> -BuOH	なし	0.35	0.4
No. 10	<i>n</i> -BuOH	BaO 0.15	0.45	0.2
No. 11	C ₆ H ₅ N	なし	0.4	0.2

* 透電率 12.3 である。

水酢酸 2.5 ml 混合後 1 日放置) につけ, 上昇法で 18 時間室温で展開し, 発色法はニンヒドリンを噴霧した。発色点の大きさ及び色の強さを考慮して各種のアミン生成量を定性的に比較すると次の通りとなった。

- (1) α, β -bis(*p*-nitrophenyl)-ethanolamine* (R_F 0.570~0.580) 赤紫色
No. 2>No. 1-2>No. 10>No. 9>No. 1-1>No. 11>No. 7>No. 4>No. 8>No. 3>No. 5>No. 6
- (2) 1-*p*-nitrophenyl-2-amino-3-methoxy-1-propanol (R_F 0.442~0.450) 紫色
No. 1-2>No. 10>No. 9>No. 11>No. 1-1>No. 3>No. 4>No. 2>No. 7>No. 8>No. 5>No. 6
- (3) *p*-nitrobenzylamine (R_F 0.337~0.372) 紫赤色
No. 1-2>No. 5>No. 3>No. 6>No. 8>No. 11>No. 1-1>No. 10>No. 4>No. 9>No. 2>No. 7
- (4) β -methoxyethylamine (R_F 0.212~0.237) 紫色
No. 6>No. 5>No. 8>No. 4>No. 10>No. 7>No. 1-2>No. 9>No. 11>No. 3>No. 1-1
- (5) 未反応 O-メチルセリン (R_F 0.02~0.09) 紫色
いずれも僅少である。

3. 各種溶媒中のアミノ酸の脱炭酸 前記定性実験において興味ある溶媒を用いてアミノ酸と *p*-ニトロベンツアルデヒドの脱炭酸反応を行いアミンの分離を行った。各種数値は第 1 表に示す通りである。

(1) ピリジン: 前報⁽¹⁾した。

(2) 水酢酸: O-メチルセリン 2.4 g (2 mM), *p*-ニトロベンツアルデヒド 9.0 g (6 mM), 水酢酸 40 ml を三口フラスコ中でかきまぜなが 130° の油浴で加温し, 発生ガスは冷却管を通り水酸化バリウム水溶液を通し炭酸ガス量を検知した。CO₂ は液温約 85° から発生し還流煮沸約 9 分間で終了した。水 40 ml と 10% HCl 5 ml を加え, 水蒸気蒸溜し溜出液より *p*-ニトロベンツアルデヒド 3 g を回収した。残留液よりビッチ状物質 4.3 g を濾別し濃縮した。ペーパークロマトグラフィーによるアミン発色点の大きさの順は B₁>A₁>B₂>A₂>アミノ酸であった。B₂ アミン-HCl 塩 0.2 g を分離した後, シラップ状に濃縮し少量のエタノールを加え葉状結晶の B₁ アミン-HCl 塩 (m. p. 255.7°) 0.25 g を分離した。濾液からエタノールを飛ばし水で薄め 10% NaOH でアルカリ性とし酢酸エチルで抽出し抽出液を濃縮すると A₂ アミンを主成分とし B₁ アミン少量の混合粗結晶 0.3 g を得た。

(3) *p*-Cymene: *p*-Cymene 50 ml と前記と同様操作で反応を行う。温度はやや高く 138° で CO₂ の発生が認められ, 138~142°, 20 分間で CO₂ の発生が止った。10% HCl 15 ml と水蒸気蒸溜に付し, 残留液のペーパークロマトグラフィーによるアミン発色点の大きさの順はアミノ酸>B₁>A₂>B₂>A₁ であった。濃縮し B₂ アミン-HCl 塩 0.23 g を分離した後に 10% NaOH を滴々加え分別沈殿法を行う。pH 6.4 までは B₂ アミンを主成分とし僅かに A₂ アミンが混入する。pH 9 までの区分に沈殿を生じないので強アルカリ性とし酢酸エチル抽出し酢酸エチルを濃縮すると A₂ アミンと B₁ アミンの混合物が得られ (1.5 g), 酢酸エチルで洗うと A₂ アミンも一部流出するが純 A₂ アミン 0.6 g が残存する。

(4) ピリジン (HgCl₂): アミノ酸, アルデヒドは前記の通り。ピリジン 50 ml, HgCl₂ 0.27 g の混合液をかきまぜると HgCl₂ が溶解するのでアミノ酸, アルデヒドを混合しかきまぜながら直火で加温する。90° 付近で CO₂ 発生し, 112°, 6 分間で CO₂ 発生が停止する。ピリジンを留去し *n*-BuOH を加えもう一度減圧濃縮しピリジンを追出し 10% HCl 20 ml を加え水蒸気蒸溜。B₂ アミン-HCl 塩を濾別し 10% NaOH で分別沈殿, pH 7.4 までに B₂ アミンを沈殿せしめ, アルカリ性とし酢酸エチル抽出し以下操作前記の通り。

(5) *n*-ブタノール (BaO): *n*-ブタノール 50 ml に BaO 粉末 0.3 g を加え, 60 分間 80° に加温かきまぜた後にアミノ及び酸アルデヒドを前記通り加え加温すると 85° で CO₂ 発生し 112°, 9 分間で停止する。塩酸を加え直ちに水蒸気蒸溜し残留液から B₂ アミン-HCl 塩を分離後 B₂ アミンを NaOH で沈殿 (pH 6.4 以降沈殿なし) させアルカリ性で酢酸エチル抽出する。以下の操作は前記の通り。

(6) ジメチルスルホキシド: ジメチルスルホキシド 50 ml とともに 150° の油浴上でアミノ酸 2.4 g, アルデヒド 9.0 g をかきまぜ反応させると 75° で CO₂ が発生する。3 分間で 150° まで上昇させるとその間に CO₂ の発生はほとんど終り, 4 分で停止する。冷却し 250 ml の水中にかきまぜつつ注ぐ。一夜氷室に放置し沈殿をこし取り水洗し乾燥すると黄褐色粉末 11 g を得た。母液を酢酸エチルで抽出すると *p*-ニトロベンツアルデヒド

* ただしこのアミンは先に一度塩酸塩をこし分けたから, 発色の順は必ずしも生成量の順序とは一致しない。

0.4 g が回収できる。黄褐色粉末は 5% HCl 40 ml とともに水蒸気蒸溜し *p*-ニトロベンツアルデヒドを追出し残溜液から前記に従ってアミンを分離した。B₂ アミンは HCl 塩として 1.2 g 分別沈殿により 0.75 g (pH 6.5 まで), 0.25 g (pH 7.4 まで) を得たがペーパークロマトグラフィーで検出される程度の A₂ アミンを含有している。濾液から酢酸エチル抽出によって純 A₂ アミンを 1.3 g 得た。

(7) ジメチルスルホキシド: アミノ酸 2.4 g, アルデヒド 9.0 g, ジメチルスルホキシド 40 ml とともに直火で 78~91° に加温かきませ反応させると 5 分間で CO₂ 発生停止し, 低温のためビッチ状物質 (0.8 g) は少ない。水蒸気蒸溜残液中ペーパークロマトグラフィーで B₁ アミンが検出されなかった。B₂ アミン量が多い。

(8) ジメチルスルホキシド: アミノ酸 1.2 g (1 mM), アルデヒド 3.0 g (2 mM) を溶媒 30 ml 中 90~118° で 4 分間反応させる。B₂ アミン収量及び A₂ アミン収量ともにアルデヒド量の多い前記実験の方が多い。

(1) 江本 栄, 安藤 誠: 本誌, 35, 663(1961).	Soc., 1937, 1724; 1939, 809; 1949, 173.
(2) F. G. Baddar: <i>J. Chem. Soc.</i> , 1949, 163; 1950, 136; 1954, 203.	(9) C. H. Tilford, R. S. Shelton, M. S. van Campen: <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 70, 4001 (1948).
(3) B. R. Brown, D. L. Hammick: <i>ibid.</i> , 1949, 659.	(10) N. H. Cantwell, E. V. Brown: <i>ibid.</i> , 75, 1489 (1953).
(4) N. H. Cantwell, E. V. Brown: <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 75, 4466 (1953).	(11) P. Nylén: <i>Z. anorg. allgem. Chem.</i> , 246, 227 (1941).
(5) C. W. Shoppee: <i>J. Chem. Soc.</i> , 1931, 1225; 1932, 696; 1933, 1117.	(12) N. Kornblum, J. W. Powers: <i>J. Org. Chem.</i> , 22, 455 (1957).
(6) K. F. Bonhoeffer, W. D. Walters: <i>Z. physik. Chem.</i> , 181, 441 (1938).	(13) P. G. Sears, G. R. Lester, L. R. Dawson: <i>J. Phys. Chem.</i> , 60, 1433 (1956).
(7) A. P. Phillips, J. G. Murphy: <i>J. Org. Chem.</i> , 16, 954 (1951).	(14) L. W. Clark: <i>ibid.</i> , 60, 825 (1956).
(8) D. L. Hammick, P. Dyson: <i>J. Chem.</i>	

〔農化 第35巻, 第7号, p. 672~677, 1961〕

ステロイドの微生物変換に関する研究 (第1報)*

細菌類によるハイドロコーチゾンの 4'-脱水素作用

磯野正雄, 阿部又三 (武田薬品工業株式会社研究所)

昭和35年12月16日受理

緒 言

ステロイド化合物 A 環の C₁~C₂ 間に二重結合を導入して 4'-デヒドロ化合物とする反応は有効な副腎皮質ホルモンの製造, ならびにエストロゲン系の性ホルモン合成中間体の製造に重要な反応である。このため近時合成的方法と相まって微生物の脱水素作用を利用する方法が種々検討され, 4'-脱水素作用を有するものとして *Fusarium*^(1,2), *Calonectria*⁽²⁾, *Ophiobolus*⁽²⁾, *Alternaria*⁽²⁾, *Didymella*⁽³⁾, *Cylindocarpon*⁽³⁾, *Pseudomonas*⁽⁵⁾, *Protaminobacter*⁽⁶⁾, *Alkaligenes*⁽⁷⁾, *Corynebacterium*⁽⁸⁾, *Bacillus*^(9,10), *Mycobacterium*^(7,11), *Nocardia*⁽¹²⁾, *Micromonospora*⁽¹³⁾, *Streptomyces*⁽⁴⁾ などに属する各種の微生物が見出されるに至った。

著者らは国内各地の土壌から多数の菌株を分離し, それぞれのハイドロコーチゾン (I) に対する 4'-脱水素作用をしらべてプレドニソロン (II) 生成菌株の選択を行なった。

その結果供試の細菌類が I に対する酸化性から A 系, B 系および C 系の 3 群に大別されることを知った。A 系細菌群に属する菌株は I に対する酸化分解性が強く, I から II を生成するが, その II をもさらに酸化分解して消失させてしまい, B 系細菌群に属する菌株は I に対する酸化分解性をほとんど示さず, 基質として添加した I の大部分を培地中に残存させる。また C 系細菌群に属する菌株は A 系細菌株と同様 I から II を生成するが, その II

* Microbial Transformation of Steroids. Part I. 1-Dehydrogenation of Hydrocortisone by Bacteria. By Masao ISONO and Matazo ABE (Research Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd.)