328. 豊田 猛, 須山 正, 金尾清造: Homoleucinol 誘導体 (第2報^{*1})

Takeshi Toyoda, Tadashi Suyama, and Seizo Kanao:

Homoleucinol Derivatives. II.

(Central Research Laboratory, Ajinomoto Co., Inc.^{*2})

Attempt was made to prepare N-dimethyl and N-monoisopropyl derivatives of homoleucinol. *p*-Nitrobenzoyl derivative of the OH group in N-isopropylhomoleucinol was obtained but not that of the NH group. 1-Compound of N,N-diethylleucinol *p*-aminobenzoate was obtained as an oil of b.p. 170°, $[\alpha]_D^{25} +15^\circ$. Infrared spectrum of 2,5-dimethyl-4-isobutyloxazole was measured and the absorptions at 1646 and 1586 cm^{-1} were considered to be those of conjugated C=C and C=N, respectively.

(Received June 30, 1959)

Homoleucinol (α)¹⁾ を N-ジメチル化しようとし, ホルムアルデヒドの存在下 Raney Ni または PtO_2 触媒による水素還元, あるいはホルマリン, 義酸を用いた還元でいずれも 80% の収率を見た. また塩酸 3-Amino-5-methyl-2-hexanon より直接ホルムアルデヒドの存在下 Raney Ni を用いて水素還元して 63% の N-ジメチル塩基を得た. N,N-Dimethylhomoleucinol は Kp 192~196°, 蓚酸塩 Fp 176° を示す. N,N-Dimethylhomoleucinol の *p*-Nitrobenzoat 塩酸塩は Fp 172°, PtO_2 を用いた還元塩基は Fp 128°, その塩酸塩は Fp 142~143° である. この塩酸塩はコカインとはほぼ同等の局所麻酔作用を有する²⁾.

Homoleucinol 誘導体として異色あるのは N-Isopropyl 体であろう. 例えば Homoleucinol に Isopropylbromid とアルカリを作用させると主として Monoisopropyl base Kp 205~206° を得たのみで二置換体は生成し難い. N-Isopropylhomoleucinol (I) に Schotten-Baumann 法により *p*-Nitrobenzoylchlorid を作用させたが N-Acyl 体 (II) を生ぜず, 直接水酸基に入り *p*-Nitrobenzoat (III) となる. 従来のアミノアルコールにおける慣例を破るようである. したがってその *p*-Nitrobenzoat 塩酸塩 (Fp 192~193°) の水溶液はアンモニア水によりエステル塩基を遊離するのみで容易には N-(*p*-Nitrobenzoyl)-N-isopropylhomoleucinol (II) に移行しない.

(III) の還元物 *p*-Aminobenzoessäureester は Fp 231~232° の塩酸塩を生ずる.

3-Acetamido-5-methyl-2-hexanon に脱水剤を作用させると 2,5-Dimethyl-4-isobutyloxazol (IV) となり, Fp 94~95° のピクラートを作る. 遊離塩基は相当不安定である. IR スペクトルは Fig. 1 のごとくで

Fig. 1.

*1 Part 1: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 939(1960).

*2 Suzuki-cho, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken.

1) T. Toyoda, T. Suyama, S. Kanao: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 939(1960).

2) N. Katsuda: Folia Pharmacol. Japon. XLVIII Fasc. II 81(1952).

1646, 1586 cm^{-1} , に共役せる $\text{C}=\text{C}-\text{N}^{3,4)}$ の吸収が現われ, 1465, 1452 (肩) に CH_3 の縮重変角, 1435 に CH_2 のはさみ振動, 1382, 1367 に $\text{CH}_3-\text{CH}-$ の CH_3 による変角が見られる. Meyers, Ritter³⁾ の 2,5,5-Tri-methyl-3-isopropylidenpyrrolin における共役を参照されたい.

さらに共役した $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ の一例として 2-Acetamido-4-äthoxycarbonyl-5-oxazolesäure-äthylester (V)⁴⁾ のスペクトルは 1640, 1585 cm^{-1} にやはり $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ の吸収を有する. なお, 1640 cm^{-1} に Amid の (I) Band が現われるので, 1640 cm^{-1} の $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ に関与する吸収帯と幾分紛らわしくなっているが, 1585 cm^{-1} の方は 1600 cm^{-1} に Amid の (II) Band が見られるので Amid の (II) Band ではなくて明らかに $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ に関する振動と考え得る. UV スペクトルは Fig. 2 の通りである.

Fig. 2.

なお L-Leucinäthylester に LiAlH_4 を作用して L-Leucinol を得ることは先年 Karrer 等⁵⁾ の報じたところである. これをジエチル化して得た N,N-Diäthyl-L-leucinol は $\text{Kp}_4 \quad 76\sim 83^\circ$, $[\alpha]_D^{25} + 29.9^\circ$, さらに p-Nitrobenzoyl 化して $\text{Fp} \quad 160^\circ$, $[\alpha]_D^{25} + 17.7^\circ$ の塩酸塩を得. つづいて接触還元して N,N-Diäthyl-L-leucinol-p-aminobenzoessäureester を作った. 塩酸塩は $\text{Fp} \quad 170^\circ$, $[\alpha]_D^{25} + 15.9^\circ$ を示す.

実 験 の 部

N,N-Dimethylhomoleucinol a) Homoleucinol 13.1 g (0.1 Mol), $\text{HCHO} \quad 17 \text{ g}$ (0.2 Mol), 45% EtOH 100 cc, Raney Ni 10 cc を H_2 中に振盪し 6 Std 後 5200 cc を吸収した (計算量の $\text{H}_2 \quad 4989 \text{ cc}$). Ni を汙別し, HCl で中和し減圧濃縮, 塩酸塩は難結晶性のため塩基を遊離し Et_2O にとり KOH で乾燥し蒸留. $\text{Kp} \quad 192\sim 195^\circ$, 13 g を得. 収量 80%.

b) Homoleucinol 2.6 g (0.02 Mol), 35% $\text{HCHO} \quad 3.4 \text{ g}$, 45% EtOH 20 cc, $\text{PtO}_2 \quad 0.06 \text{ g}$ を H_2 中 3 Std 振盪 $\text{Kp} \quad 192\sim 196^\circ$, 塩基 2.5 g, 収量 73%.

c) Homoleucinol 52.4 g (0.4 Mol), 35% $\text{HCHO} \quad 88 \text{ cc}$, 75% $\text{HCOOH} \quad 120 \text{ g}$ を還流下 135° に 8 Std 加熱, その際烈しく CO_2 発生, 減圧濃縮し遊離塩基とする. $\text{Kp} \quad 192\sim 196^\circ$, 51.5 g, 収量 80%.

d) 3-Amino-5-methyl-2-hexanon-HCl 3.3 g (0.02 Mol), EtOH 35 cc, 水 15 cc, Raney Ni 3 cc を H_2 中で振盪し, 中途に 35% $\text{HCHO} \quad 3.5 \text{ g}$, NaOH 0.9 g, EtOH 10 cc を添加し, $\text{Kp} \quad 192\sim 196^\circ$ の塩基 2.0 g を得. 収量 63%. ややメント類似の微臭を有する液体 $\text{Kp}_{14} \quad 85\sim 87^\circ$, $d_4^{30} \quad 0.8600$, $n_D^{30} \quad 1.4400$, $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{ON}$ 計算値 C 67.84, H 13.29, N 8.80, 実験値 C 67.95, H 13.28, N 9.06. Oxalat: abs EtOH より薄板晶, $\text{Fp} \quad 175.5\sim 176^\circ$ (発泡).

N,N-Dimethylhomoleucinol-p-nitrobenzoessäureester ジメチル塩基 8.0 g (0.06 Mol), ピリジン 32 g 溶液に p-Nitrobenzoylchlorid 10 g を加えて一夜放置, abs Et_2O を添加し結晶を汙取, abs EtOH より再結する. 微黄色扁平針晶 $\text{Fp} \quad 152\sim 153$ (sint), 172° で全融. 収量 10 g (57%). $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$ 計算値 C 55.70, H 7.31, N 8.12, Cl 10.29, 実験値 C 55.26, H 7.33, N 8.08, Cl 10.41.

3) A. I. Meyers, J. J. Ritter: J. Org. Chem. **23**, 1918(1958).

4) 熊代, 泉: 有機合成化学講演会で発表, (1959.10.20); 日化, 投稿中.

5) P. Karrer, P. Postmann, M. Suter: Helv. Chim. Acta **31**, 1617(1948), $[\alpha]_D^{18} + 4.2^\circ$ (abs EtOH).

N,N-Dimethylhomoleucinol-*p*-aminobenzoësäureester 前項の *p*-Nitrobenzoësäureester·HCl 2.9 g (約 0.008 Mol), abs EtOH 25 cc, H₂O 10 cc, PtO₂ 0.07 g を H₂ 中で 15 Min 振り, 予定量を吸収, 汙過し, abs EtOH より再結, 無色板状晶, Fp 142~143°, 収量 2.5 g (94%). C₁₆H₂₇O₂N₂Cl 計算値 Cl 11.27, 実験値 Cl 10.93. 遊離塩基: C₆H₆+石油エーテル, またはリグロイン・石油エーテルより無色針状晶 Fp 128°, C₁₆H₂₆O₂N₂ 計算値 C 69.00, H 9.41, N 10.07, 実験値 C 68.85, H 9.21, N 9.88.

N-Isopropylhomoleucinol (I) Homoleucinol 26.2 g (0.2 Mol), Isopropanol 30 cc, KOH 20 g, KI 8 g, iso-PrBr 37 g (0.3 Mol) および少量の水を還流水浴上 5 Std 温浸し, HCl で中和の後減圧下濃縮し, 強アルカリ性において Et₂O 抽出, これを修酸の EtOH 溶液で中和し修酸塩 13.4 g を得, 90% EtOH より再結晶したものは柱状晶 Fp 188°, これを塩基として約 10 g を得. ニンヒドリン反応陰性. Kp 205~206°, d_4^{24} 0.8499, n_D^{24} 1.4369. C₁₀H₂₃ON 計算値 C 69.28, H 13.29, N 8.08, 実験値 C 69.65, H 13.36, N 7.96. Oxalat: 稜柱状晶 Zp 189°, 水にとけ, Cu(OH)₂ により紫色を呈し, CuO 化合物は結晶し難い. Au 複塩: 初め油状, ついで黄色方板状晶, 熱湯より再結したものは Fp 112°. C₁₀H₂₃ON·HCl·AuCl₃ 計算値 Au 37.54, 実験値 Au 37.60.

N-Isopropylhomoleucinol-*p*-nitrobenzoësäureester (III) 前項 N-Isopropylhomoleucinol 2.15 g, (約 0.012 Mol), abs Et₂O 液に *p*-Nitrobenzoylchlorid 2.8 g を加えて還流水浴上 10 Std 煮沸すれば漸次晶出. アルカリ性で Et₂O 抽出, Et₂O を留去, 黄色残液に HCl を加え, abs EtOH より再結, 微黄色稜柱状晶 Fp 192~193°, 1.5 g. 水溶液は NH₄OH により塩基を遊離し verd HCl に溶解する. C₁₇H₂₇O₄N₂Cl 計算値 C 56.87, H 7.58, Cl 9.88, 実験値 C 55.91, H 7.72, Cl 9.82. 遊離塩基: 微黄葉状晶 (verd EtOH), Fp 65~66°. C₁₇H₂₆O₄N₂ 計算値 C 63.31, H 8.13, N 8.69, 実験値 C 63.14, H 8.07, N 9.04.

N-Isopropylhomoleucinol-*p*-aminobenzoësäureester 前項の HCl 塩 (III) 1.5 g (0.004 Mol) EtOH 25 cc 溶液に PtO₂ 0.03 g を加え H₂ 中で振盪し計算量の H₂ 288 cc を約 30 Min で吸収させた後減圧濃縮, abs EtOH より再結, Fp 231~232° 1.1 g, 収量 80%. 水に少し溶解する. C₁₇H₂₉O₂N₂ 計算値 C 62.03, H 8.89, N 8.52, Cl 10.78, 実験値 C 61.36, H 9.14, N 8.78, Cl 10.92.

2,5-Dimethyl-4-isobutyloxazol (IV) 3-Acetamido-5-methyl-2-hexanon 30 g (約 0.16 Mol), KHSO₄ 末 85 g を混合して乾留する. 留出液を Et₂O で希釈し, NaOH 液と振り, K₂CO₃ で乾燥蒸留する. Kp 175~177°, 収量 17.2 (69%). ピクラートとして 10% EtOH より再結晶, 結晶性粉末 Fp 94~95°. C₉H₁₅ON·C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 47.11, H 4.76, N 14.66, 実験値 C 47.29, H 5.05, N 14.66. 遊離塩基, 無色液体. C₉H₁₅ON 計算値 C 70.53, H 9.87, N 9.15, 実験値 C 70.11, H 9.88, N 9.35.

L-Leucinol L-Leucinäthylester 50 g (0.316 Mol), LiAlH₄ 10 g, 無水 Et₂O 350 cc より 75% の収率で L-Leucinoloxalat を得. 50% EtOH より再結晶, 鱗片状晶 Fp 215°, C₁₄H₃₂O₆N₂ 計算値 C 51.81, H 9.94, N 8.63, 実験値 C 51.51, H 9.81, N 8.49. $[\alpha]_D^{25} +15.34^\circ$ (c=1.108, H₂O), また L-Leucinäthylester 40 g (約 0.25 Mol), Isopropanol 160 cc. Raney Ni 60 g を展開使用, 125°, 初圧 97 Atü 6 Std で Leucinol 66% を得た.

N,N-Diäthyl-L-leucinol L-Leucinol 5.5 g (0.047 Mol), C₂H₅Br 20.5 g, K₂CO₃ 10 g, 50% EtOH 16 cc, 数時間水浴に温浸し, 塩基の Et₂O 液を KOH で乾燥し蒸留, 収量 84%. Kp₄ 76~83, d_4^{23} 0.8526, n_D^{23} 1.4383. C₁₀H₂₃ON 計算値 C 69.29, H 13.38, N 8.08, 実験値 C 69.48, H 13.58, N 8.24. $[\alpha]_D^{24} +29.94^\circ$ (in abs EtOH, c=2.304).

N,N-Diäthyl-L-leucinol-*p*-nitrobenzoësäureester N-Diäthylbase 4.4 g (0.03 Mol), *p*-NO₂·C₆H₄COCl 4.5 g より 7 g のエステル HCl 塩を得. abs EtOH より短稜柱状晶を得. Fp 160°. C₁₇H₂₇O₄N₂Cl 計算値 C 56.87, H 7.58, N 7.81, 実験値 C 56.60, H 7.46, N 8.04. $[\alpha]_D^{27} +17.71^\circ$ (in abs EtOH, c=1.1016).

N,N-Diäthyl-L-leucinol-*p*-aminobenzoësäureester Nitroester HCl 塩 5.0 g (0.014 Mol), MeOH 50 cc, PtO₂ 0.08 g を H₂ 中で振り H₂ 960 cc を吸収する. 汙液を減圧濃縮し, abs EtOH より再結晶. 稜柱状晶, Fp 170°, C₁₇H₂₉O₄N₂Cl 計算値 C 62.06, H 8.89, N 8.52, 実験値 C 61.79, H 8.81, N 8.90. $[\alpha]_D^{24} +15.97^\circ$ (c=1.064, H₂O).

鹿児島大学長 福田得志教授, 久留米大学 勝田信夫助教授の薬理学的研究および当所員 竹西忠男氏の赤外および紫外吸収スペクトル測定に対し深く感謝の意を表します.