(昭和53年1月30日受理)

ラクタアミドおよびマンデルアミドとアミノ酸 およびアミンとの融解反応

秋田 正*・顔 懿 文*・北川 幸己*・庄野美和子*

The Fusion Reaction of Lactamide and Mandelamide with Amino Acids and Amines

Tadashi AKITA*, Yih WEN Yan*, Kouki KITAGAWA* Miwako SHONO*

The fusion reaction of lactamide and mandelamide with amino acids or aromatic amines gave the acylated amide and two new compounds, 1,2-diacylhydrazine and diacylamine.

これまでアミン類とアミドの反応はボロントリフルオリド¹⁾や塩酸²⁾の存在下の反応または炭酸ガス気流中ジオキサン溶媒中の反応³⁾でアシル基の交換反応をおこさせ、カルボキサミド体を生成している。しかしながら水酸基をもつラクトアミドやマンデルアミドと各種アミノ酸(グリシン、 β -アラニン、 γ -アミノ- n -酪酸)やベンジルアミン、フェネチルアミンとの反応の報告は見当らない。著者らは上記化合物の反応をアミン塩を用いず融解反応を試みたところ、興味ある知見を得た。すなわちカルボキサミド結合をもつ酸アミド(3)およびそれ

らが2分子反応して生じた(4), (5)を得たので報告する。

表 1 に示す如く、ラクトアミド、マンデルアミド (1) を上記のアミノ酸類およびアミン類を混合比 1.5:1 モル比で 190~200℃ の油浴中、約 60 分間加熱し、アンモニアガス発生が止む点を反応終末として、アルミナカラムによる精製を行い、反応物を処理したところ、カルボキサミド結合をもつ酸アミドおよび 1,2-ジアシルヒドラジン (4) およびジアシルアミン (5) を得た。この反応は Scheme に示す如く、カルボキサミド結合をもつヒドロ

キシカルボン酸（中間体）を経て、酸アミドが生成し、これらの2分子が反応して（5）を、酸化的縮合により（4）を生成したと考えられる。このことは中間体と原料酸アミドおよび生成酸アミドの融解反応で確かめられ、その構造式は元素分析および IR および NMR スペクトル

*徳島大学薬学部 ( )
*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima
University ( )
( )

Table 1 Yields and Properties of Products

amide	amino acid or amine	acyl amide or amine	di-compound	mp or bp (°C/mmHg) (solvent)	Yield (%)
lactamide R''CONH ₂	glycine	R''CONHCH ₂ CONH ₂ (6)	(R''CONHCH ₂ CONH-) ₂ (7)	108~111 (AcOEt)	40
	β-alanine	R''CONH(CH ₂) ₂ CONH ₂ (8)		155~157 (EtOH)	18
	γ-aminobutyric acid	R''CONH(CH ₂) ₃ CONH ₂ (9)		120~122 (AcOEt)	15
	benzylamine	R''CONHCH ₂ C ₆ H ₅ (10)		95~97/3 mmHg	8
	phenethylamine	R''CONH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ (11)		39~40 (Et ₂ O)	65
mandelamide R'''CONH ₂	glycine	R'''CONHCH ₂ CONH ₂ (12)	(R'''CONH(CH ₂) ₂ CO-) ₂ NH (14) (R'''CONH(CH ₂) ₃ CO-) ₂ NH (15)	84~86 (EtOH)	77
	β-alanine	R'''CONH(CH ₂) ₂ CONH ₂ (13)		117~119 (AcOEt)	25
	γ-aminobutyric acid			152~154 (EtOH)	10
	benzylamine	R'''CONHCH ₂ C ₆ H ₅ (16)		118~120 (AcOEt)	14
	phenethylamine	R'''CONH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ (17)		120~122 (benzene)	8
				95~97 (dil. EtOH)	53
				90~93 (Et ₂ O)	85

で証明された。以上反応生成物の収率、性状は表1の通りである。また表1からわかる通り、反応経路については、ラクトアミドとアミノ酸類との反応はルート[A], マンデルアミドとの反応ではルート[B]を経、芳香族アミンとの反応ではルート[C]を経るものと考えられる。

実験

1. *N*-ラクトイルグリシンアミド(6)と1,2-ビス(*N*-ラクトイルグリシル)ヒドラジン(7) ラクトアミド13.35g(0.15モル)とグリシン7.5g(0.1モル)を混合し、油浴上190~195℃に50~60分間加熱還流し、冷後30mlの酢酸エチルで抽出し、残りを50mlのエタノールに溶解、脱色し、80gのアルミナカラムを通し、エタノール:酢酸エチル(1:1)混合溶媒200mlで溶出した部分(6)(7)を取る。これを酢酸エチルから再結晶すると、mp 108~111℃(収率40%)の白色粉末結晶(6)を得、酢酸エチル不溶物をエタノールから再結晶してmp 155~157℃(収率18%)の白色リン片状結晶(7)を得た。(6)の元素分析値 C 40.92, H 6.79, N 19.28%; C₅

H₁₀O₃N₂として計算値 C 41.09, H 6.90, N 19.7%, IR (KBr): 1140 (OH), 1540 (NH), 1660 (C=O), 3300 (NH), 3385cm⁻¹ (NH₂); NMR (DMSO): δ 1.26 (d, 3H, J=4.5 Hz, CH₃), 3.72 (d, 2H, J=3.6 Hz, CH₂), 4.06 (P, 1H, J=3.6 Hz, CH), 5.56 (d, 1H, J=3.6 Hz, OH), 7.20 (d, 2H, J=12.6 Hz, CONH₂), 7.79 (t, 1H, J=3.6 Hz, CONH₂)。 (7) の元素分析値 C 41.37, H 6.25, N 19.30%; C₁₀H₁₈O₆N₄として計算値 C 41.44, H 5.77, N 20.01%, IR (KBr): 1130 (OH), 1550 (NH), 1660 (C=O), 3300 cm⁻¹ (NH); NMR (DMSO): δ 1.26 (d, 6H, J=4.5 Hz, 2CH₃), 3.73 (g, 4H, J=3.6 Hz, 2CH₂), 4.02 (P, 2H, J=3.6 Hz, 2CH), 5.58 (d, 2H, J=3.6 Hz, 2OH), 7.18 (d, 2H, J=3.6 Hz, CONHNHCO), 7.98 (t, 2H, J=3.6 Hz, 2CONHCH₂)。

2. *N*-ラクトイル-β-アラニンアミド(8) ラクトアミド13g(0.15モル)とβ-アラニン8.5g(0.1モル)を混合し、油浴上190~195℃に60分間加熱還流し、冷後エーテルで抽出し、残りをエタノールに溶解、脱色し、アルミナカラムを通し、200mlのエタノール:酢酸エチル(1:1)の混合溶媒で溶出し、溶出液を濃縮、残

留物を 100 ml の酢酸エチルから再結晶, mp 120~122°C (収率 15%) の白色粉末結晶 (8) を得た。元素分析値 C 44.61, H 7.45, N 17.27% : $C_6H_{12}O_3N_2$ として計算値 C 44.19, H 7.55, N 17.47%, IR (KBr) : 1100 (OH), 1540 (NH), 1660 (C=O), 3300 (NH), 3400 cm^{-1} (NH₂) ; NMR (DMSO) : δ 1.18 (d, 3 H, J=4.5 Hz, CH₃), 2.24 (t, 2 H, J=4.5 Hz, CH₂CH₂CONH), 3.32 (q, 2 H, J=4.5 Hz, CH₂CH₂CONH), 3.94 (P, 1 H, J=3.6 Hz, CH), 5.48 (d, 1 H, J=3.6 Hz, OH), 7.08 (d, 2 H, J=29.7 Hz, CONH₂), 7.68 (t, 1 H, J=3.6 Hz, CONH)。

3. N-ラクトイル- γ -アミノブチルアミド (9)

ラクタアミド 4.45 g (0.05 モル) と γ -アミノ-*n*-酪酸 4.28 g (0.06 モル) を混合し, 油浴上 195~200°C に 60 分間加熱還流した。黄色反応物をエタノールに溶解, アルミナカラムを通し, 150 ml の酢酸エチルで溶出し, 溶出液を濃縮, 残留物を減圧蒸留, bp 95~97°C (3 mmHg) (収率 8%) の留分をエーテルから再結晶し, mp 30~32°C の白色粉末結晶 (9) を得た。元素分析値 C 48.10, H 7.99, N 15.81% : $C_7H_{14}O_3N_2$ として計算値 C 48.26, H 8.10, N 16.08%。IR (KBr) : 1150 (OH), 1542 (NH), 1658 (C=O), 3300 (NH), 3400 cm^{-1} (NH₂)。

4. N-ラクトイルベンジルアミン (10)

ラクタアミド 4.45 g (0.05 モル) とベンジルアミン 5.35 g (0.05 モル) を混合し, 油浴上 180~200°C に 60 分間加熱還流し, 淡黄色反応液を温エーテルで抽出, 冷後析出した結晶を濾取, エーテルから再結晶して mp 39~40°C (収率 65%) の白色板状結晶 (10) を得た。元素分析値 C 66.82, H 7.53, N 7.56% : $C_{10}H_{13}O_2N$ として計算値 C 67.02, H 7.51, N 7.82%。

5. N-ラクトイルフェネチルアミン (11)

ラクタアミド 4.45 g (0.05 モル) とフェネチルアミン 6 g (0.05 モル) を混合し, 油浴上 195~200°C に 3 時間加熱還流, 冷後析出した結晶をエタノールから再結晶して mp 84~86°C (収率 77%) の白色粒状結晶 (11) を得た。元素分析値 C 68.23, H 7.98, N 7.20% : $C_{11}H_{15}O_2N$ として計算値 C 68.37, H 7.82, N 7.25%。

6. N-マンデロイルグリシンアミド (12)

マンデルアミド 8.6 g (0.07 モル) とグリシン 4.28 g (0.06 モル) を混合し, 油浴上 190~195°C に 60 分間加熱還流し, 次にエーテルで抽出, 残留物をエタノールに溶解, アルミナカラムを通す。まず 200 ml の酢酸エチルで溶出し, さらに 200 ml のエタノールで溶出, エタノール溶出液を濃縮, ベンゼンで洗う。残留物を酢酸エチルから再結晶し, mp 117~119°C (収率 25%) の白色粉末結晶 (12) を得た。元素分析値 C 57.19, H 5.81, N 13.42% : C_{10}

$H_{12}O_3N_2$ として計算値 C 57.68, H 5.81, N 13.46%。IR (KBr) : 700 (NH), 1450 (C_6H_5), 1530 (NH), 1620 (NH₂), 1660 (C=O), 3270 cm^{-1} (NH) ; NMR (DMSO) : δ 3.62 (d, 2 H, J=3.6 Hz, CH₂), 4.90 (d, 1 H, J=2.7 Hz, CH), 6.22 (d, 1 H, J=2.7 Hz, OH), 7.07 (S, 2 H, J=O, (ONH₂)), 7.28 (P, 5 H, J=2.7 Hz, (C_6H_5)), 8.06 (t, 1 H, J=3.6 Hz, CONH)。

7. N-マンデロイル- β -アラニンアミド (13) とビス (N-マンデロイル- β -アラニル) アミン (14)

マンデルアミド 7.55 g (0.05 モル) と β -アラニン 4.45 g (0.05 モル) を混合し, 油浴上 195~200°C に 60 分間加熱還流し, 褐色反応液をエーテルで抽出し, 残りを酢酸エチルから再結晶して mp 152~154°C (収率 10%) の白色粉末結晶 (13) を得, 酢酸エチル不溶物をエタノールから再結晶して, mp 118~120°C (収率 14%) の白色粒状結晶 (14) を得た。(13) の元素分析値 C 58.44, H 6.33, N 12.07% : $C_{11}H_{14}O_3N_2$ として計算値 C 58.45, H 6.35, N 12.60%。IR (KBr) : 700 (NH), 1100 (OH), 1480 (C_6H_5), 1538 (NH), 1640 (NH₂), 1660 および 1715 (C=O), 3040 (C_6H_5), 3360 cm^{-1} (NH₂) ; NMR (DMSO) : δ 2.48 (t, 2 H, J=4.5 Hz, CH₂CH₂CONH₂), 3.22 (g, 2 H, J=4.5 Hz, CH₂CH₂CONH₂), 4.78 (d, 1 H, J=3.6 Hz, CH), 6.10 (d, 1 H, J=3.6 Hz, OH), 6.78 (S, 2 H, J=O, CONH₂), 7.26 (d, 5 H, J=3.6 Hz, C_6H_5), 7.94 (t, 1 H, J=3.6 Hz, CONH)。(14) の分析値 C 62.26, H 5.90, N 9.84% : $C_{22}H_{25}O_6N_3$ として計算値 C 61.81, H 5.96, N 9.83%。IR (KBr) : 1060 (OH), 1480 (C_6H_5), 1535 (NH), 1660 および 1710 (C=O), 3040 (C_6H_5), 3300 cm^{-1} (NH) ; NMR (DMSO) : δ 2.26 (t, 2 H, J=4.5 Hz, CH₂CH₂CONHCO), 3.30 (g, 2 H, J=4.5 Hz, CH₂CH₂CONH₂), 4.90 (d, 1 H, J=3.6 Hz, CH), 6.18 (d, 1 H, J=3.6 Hz, OH), 6.84 (S, 1 H, J=O, CONHCO), 7.30 (d, 5 H, J=3.6 Hz, C_6H_5), 7.94 (t, 1 H, J=3.6 Hz, CONH)。

8. ビス (N-マンデロイル- δ -アミノブチリル) アミン (15) マンデルアミド 5.03 g (0.03 モル) と δ -アミノ-*n*-酪酸 3.43 g (0.03 モル) を混合し, 油浴上 210°C に 60 分間加熱還流し, 褐色反応液をベンゼンから再結晶し, mp 120~122°C (収率 8%) の白色結晶 (15) を得た。元素分析値 C 63.22, H 6.02, N 8.91% : $C_{24}H_{29}O_6N_3$ として計算値 C 63.28, H 6.42, N 9.23% ; IR (KBr) : 1070 (OH), 1490 (C_6H_5), 1542 (NH), 1590 (C_6H_5), 1660 (C=O), 3030 (C_6H_5), 3410 cm^{-1} (NH₂) ; NMR (DMSO) : δ 1.80~3.60 (Oct, 6 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 4.86 (d, 2 H, J=1.36 Hz, 2 CH), 6.00 (d, 2

H, J=3.6 Hz, 2 OH), 7.00~8.20 (Oct, C₆H₅, CONH, CONHCO)。

9. *N*-マンデロイルベンジルアミン (16) マンデルアミン 2 g (0.013 モル) とベンジルアミン 2.82 g (0.026 モル) を混合し、油浴上 2 時間加熱還流、冷後析出した結晶を稀エタノールから再結晶し、mp 95~97 °C (収率 53 %) の白色粉末 (16) を得た。元素分析値 C 74.72, H 6.25, N 5.83 % : C₁₅H₁₅O₂N として計算値 C 74.66, H 6.27, N 5.81 %。

10. *N*-マンデロイルフェネチルアミン (17) マンデルアミド 2.16 g (0.014 モル) とフェネチルアミン 1.73 g (0.014 モル) を混合し、油浴上 195~200 °C に 60 分間加熱還流し、冷後固化した残留物をエーテルから再結晶して、mp 90~93 °C (収率 85 %) の白色粉末結晶 (17) を得た。元素分析値 C 75.19, H 6.83, N 5.22 % : C₁₆H₁₉O₂N として計算値 C 75.27, H 6.71, N 5.49 %。IR (KBr) : 1080 (OH), 1560 (C₆H₅), 1640 (C=O), 3120 (C₆H₅), 3300 cm⁻¹ (NH) : NMR (DMSO) : δ 2.74 (t, 2H, J=4.5 Hz, CH₂CH₂C₆H₅), 3.30 (g, 2H, J=4.5 Hz, CH₂CH₂C₆H₅), 4.88 (d, 1H, J=3.6 Hz, CH), 6.14 (d, 1H, J=3.6 Hz, OH), 7.26 (P, 10H, J=3.6 Hz, 2C₆H₅), 7.98 (t, 1H, J=3.6 Hz, CONH)。

11. *N*-ラクトイルグリシンアミド (6) の融解反応 さきに得た (6) を油浴上 190~195 °C に 60 分間加熱するとアンモニアガスを発生、冷後固化、熱酢酸エチル不

溶物をエタノールから再結晶すると mp 154~156 °C の白色リン片状晶を得た。本品はさきに得た (7) と一致し、混融するも融点降下を示さず。

12. *N*-マンデロイル-β-アラニンアミド (13) の融解反応 さきに得た (13) を油浴上 195~200 °C に 60 分間加熱するとアンモニアおよび少量の水を生成した。冷後固化、熱酢酸エチル不溶物をエタノールから再結晶、mp 116~119 °C の白色粉末を得、本品はさきに得た (14) と元素分析値、IR とともに同一であった。

13. *N*-ラクトイルグリシンとラクトアミドの反応 *N*-ラクトイルグリシンとラクトアミドの等モル混合物を油浴上 190~195 °C に 60 分間加熱後、1. の方法で処理したところ、(6) および少量の (7) を得た。

文 献

- 1) F. J. Sowa, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 5052 (1933)
- 2) T. L. Davis, H. W. Underwood, *J. Am. Chem. Soc.*, **44**, 2595 (1922)
T. L. Davis, K. C. Blanchard, *J. Am. Chem. Soc.*, **45**, 1816 (1923) ;
T. L. Davis, K. C. Blanchard, *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 1710, 1801, 1806 (1929) ;
A. Galat, G. Elion, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1566 (1943)
- 3) Y. Otsuji, et. al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 1566 (1943)

勤務先・住所などの変更についてお願い

最近会誌の返送がとみに多くなっております。住所、勤務先などの移動のあった場合は下記ひな型に従い「はがき」でご連絡下さるようお願い致します。変更通知のない場合は当協会からの諸通知や、会誌などがとどきません。会員諸氏のご協力を願ひ上げます。

会 員 No.	氏 名
勤務先(所在地) 新 " 電話番号ならびに郵便番号	旧
住 所(自宅) 新 " 電話番号ならびに郵便番号	旧
◎連絡先は○を付けご指定下さい。	

あて先 有機合成化学協会 会員係 106 東京都港区麻布台 2-2-12 三貴ビル

特にお願ひ!!

会社の寮、公営住宅等の入居者は名称、棟号、室番号まで所在を細記して下さい。