(第4報) α-オキシイミノアセト酢酸エステルより DL-スレオニンの合成

DL-スレオニンの合成原料である α-オキシイミノアセト酢酸エステルの合成法を改良して従来より高収率で安価に得ることができた。そこで，このものを原料とし，α-アセトアミノアセト酢酸エステルを経て α-アセトアミノ-β-オキシ酪酸エステルに還元し，ついでチオニルクロリドにより反転させる DL-スレオニンの合成を追試した。原料および中間に生成するエステルはいずれも減圧蒸留によって簡単に精製される。原料を精製すれば還元生成物の収量は従来の報告よりよくなる。とくに α-アセトアミノアセト酢酸エステルは無水酢酸中では定量的に還元される。また，α-オキシイミノアセト酢酸エステルはしばしば熱分解を起すので，この危険をさけるため，このもののアセチル化を行い，α-アセトキシイミノアセト酢酸エステルの還元を試みた。

第3報では，α-アセチルフェニルヒドラツォノアセト酢酸エステルから簡単に DL-スレオニンが得られることを述べた。この方法では中間に不安定な α-アミノ-アセト酢酸エステルを生ずるため還元条件の選択に多少の制約を受けることはまぬがれない。したがって安定な α-アセトアミノアセト酢酸エステル (Ⅱ) の還元が考えられる。Ⅱの合成原料としては α-オキシイミノアセト酢酸エステル (Ⅰ) が安価である。

Ⅰは従来 Adkins ら[1]がアセト酢酸エステルを氷酢酸に溶解し，亜硝酸ナトリウムの飽和溶液を加えてイソニトロソ化し，エーテルで抽出して 63% の収率で得ている。また Albertson ら[2]は Adkins らの方法の抽出操作をやや改良してⅠの収率を 75% に高めることができた。しかしⅠは酢酸の存在で水によく溶解するためこれらの方法では抽出が完全に行われない。そこでわれわれはアセト酢酸エステルをソープレスソープで亜硝酸ナトリウムの水溶液中に乳化させ，希硫酸を加えてイソニトロソ化した。このようにすれば水層は硫酸ナトリウムで飽和されるためⅠは油滴として析出し，抽出はほぼ完全に行われる。また抽出液の重炭酸ナトリウム溶液による洗浄はⅠが水溶性のナトリウム塩を形成するのでさけた。このようにして生成物を減圧蒸留で精製してⅠが 85～95% の収率で得られた。

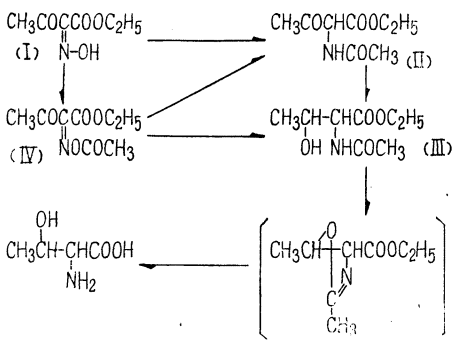
つぎにⅠを中性溶媒中で一挙に α-アミノ-β-オキシ酪酸エステル (Ⅲ) に還元することを試みた。しかし約 2 mole の水素を吸収すると水素の吸収が止り，溶媒や添加物を変えてもⅢの収率は 15～36% に過ぎない。また，この還元で Adkins ら[3]が述べているように 2,5-ジメチル-3,6-ジカルベトキシピラチンが生成することを認めた。そこで Luré ら[4]の報告にあるように無水酢酸中での還元を試みたが，一挙にⅢを高収率で得ることは困難であった。しかし中間体のⅡは少量の触媒で収量よく得られた。

Ⅰは Albertson ら[2]も指摘するように加熱の際，しばしば発熱的に分解する。したがってⅠを大量に減圧蒸留で精製することは危険である。しかしⅠを減圧蒸留で精製しなければラネーニッケル触媒で還元の際，Ⅱの収率が減少する。この危険はⅠをアセチル化することによってさけられ，α-アセトキシイミノアセト酢酸エステル (Ⅳ) は安全に蒸留できる。アセチル化は無水酢酸でもケテンでも簡単に行われる。ⅣはⅠと同様に無水酢酸中で容易にⅡに還元される。Ⅳはまた無水酢酸中で一挙にⅢに還元され，加水分解後 52% の収率で α-アミノ-β-オキシ酪酸が得られた。この酸のアロ型とスレオ型の比は 90 : 10 であった。

Ⅱの還元についてはすでに Albertson[2], Pfister[5], Luré[4] らの報告があり，これに類似したものに Ehrhart[6] の報告がある。われわれはこれらの還元を追試した。すなわちⅡをまずメタノール，エタノール，ベンゼン中で還元して見たが 110°～120°C に加熱しても理論量の水素を吸収させるのは困難であった。しかし無水酢酸中では 80°～90°C で比較的短時間にほとんど定量的に還元が行われ，アロ型の生成比も 80% に達した。

最後にⅢの反転は Pfister ら[5]の報告に述べられているようにチオニルクロリドを加えてオキサツォリンと

1) H. Adkins, E. W. Reeve, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 1329 (1938).
2) N. F. Albertson, B. F. Tuller, J. A. King, B. B. Fishburn, S. Aricher, *ibid.* **70**, 1151 (1948).
3) C. F. Winans, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 4169 (1933).
4) S. I. Luré, G. A. Revdel, E. S. Chaman, *Zhur. Obschei. Khim.* **22**, 20～4 (1952); *Chem. Abst.* **1953**, 8649.
5) K. Pfister 3rd, C. A. Robinson, A. C. Shabica, M. Tischler, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1101 (1949).
6) G. Ehrhart, *Ber.* **82**, 60 (1948).



なし，加水分解することにより簡単に収量よく行われる。

実　験　の　部

α-オキシイミノアセト酢酸エステル (I) の合成

85 g の亜硝酸ナトリウムを 425 cc の水に溶解し，130 g のアセト酢酸エステルを加え，それに 1.3 g のソープレスソープを加えて強くかきまぜてよく乳化させる。外部から氷冷しつつ 20% の硫酸 300 g を徐々に，液温を 5°～10°C に保ちながら加える (約 3 時間を要す)。硫酸を加え終ってからなお 45 分かきまぜ，析出するボウ硝をロ過して除く。沈下する油層を分離 (145～165 g)，水層を 50 cc のイソプロピルエーテルで 5 回抽出する。油層と抽出液を合わせ，水洗後塩化カルシウムで脱水し，溶媒を蒸留後，残留物を注意して減圧蒸留すれば 130°～137°C/5～7 mmHg で I が黄色の液体として流出し，冬季はしばらくして固化する。収量 135～151 g (85～95%)。トルエンから再結晶したものは mp 56°～57°C。分析試料はさらに 1 回減圧蒸留をくり返した。bp_7 135°C。

分析値　C 45.09%，H 5.47%，N 8.29%
　　C 44.65%，H 5.97%，N 8.46%

$C_6H_9NO_4$ としての

計算値　C 45.28%，H 5.70%，N 8.80%

α-アセトキシイミノアセト酢酸エステル (IV) の合成

a) ケテンによるアセチル化：I 10 g をイソプロピルエール 20 cc に溶解し 0.1 mole のケテンを通じた後，溶媒を蒸留し，残留物を減圧蒸留すれば 155°～165°C/40 mmHg で IV が微黄色の液体として流出する，収量 10.7 g (85%)。

b) 無水酢酸によるアセチル化：I 10 g を 14 cc の無水酢酸と水浴中で 4 時間加熱後減圧蒸留すれば 158°～160°C/40 mmHg で IV が流出する。収量 10.5～11.4 g (84～90%)。

α-アセトアミノアセト酢酸エステル (II) の合成

a) α-オキシイミノアセト酢酸エステル (I) の還元：I 100 g を 150 cc の無水酢酸に溶解し，3 g のラネー合金から調製した触媒を加え，初圧 100 kg/cm² の水素で還元すれば約 2 時間で理論量の水素を吸収する。触媒を除き，減圧下に溶媒を留去後，残留物を減圧蒸留すれば 138°～143°C/6～8 mmHg で II がほとんど無色の液体として流出し，冬季はしばらくして固化する。収量 100～109 g (85～93%)。mp 44°～47°C。分析試料はさらに 1 回減圧蒸留をくり返した。bp_7 143°C。

分析値　C 50.82%，H 7.34%，N 7.60%

$C_8H_{13}NO_4$ としての

計算値　C 50.28%，H 7.01%，N 7.48%

エタノールから再結晶した 2,4-ジニトロフェニルヒドラツォンは黄色針状晶，mp 199°～200°C。

分析値　C 45.67%，H 4.35%，N 19.29%

$C_{14}H_{17}N_5O_7$ としての

計算値　C 45.77%，H 4.69%，N 19.07%

粗 α-オキシイミノアセト酢酸エステルの還元では黒色タール状物質が蒸留フラスコの底に相当残り，II の収率は約 60% であった。

b) アセトキシイミノアセト酢酸エステル (IV) の還元：IV 70 g を 50 cc の無水酢酸に溶解し，5 g のラネー合金から調製した触媒を加え，初圧 100 kg/cm² の水素で還元すれば 40°～50°C，約 40 分で理論量の水素を吸収する。生成物を減圧蒸留すれば II 52～56 g (80～85%) が得られる。$bp_{2\sim3}$ 125°～132°C。

α-オキシイミノアセト酢酸エステル (I) のメタノール中の還元の 1 例

I 10 g，メタノール 80 cc，水 20 cc，酢酸 6 cc の混合物に 5 g のラネー合金から調製した触媒を加え，初圧 100 kg/cm² の水素で 50°～60°C で還元すれば 90 分で約 3 mole の水素を吸収する。触媒を除き，母液を減圧下に濃縮乾固し，残留物に 25 cc の濃塩酸と 30 cc の水を加え還流冷却器を付して 2 時間煮沸後減圧下に乾固する。残留物をエタノールに溶解し過剰のアニリンを加えよくかきまぜて放置すれば無色の結晶が析出する。氷室中に一夜放置後ロ過し，エタノールで洗い乾燥する。収量 2.7 g (36%)。ペーパークロマトグラフでスレオニンと同一の R_f 値を有する単一のスポットを示す。

I の還元を種々の条件で試みたが粗 α-アミノ-β-オキシ酪酸の収率は 15～30% に過ぎなかった。

2,5-ジメチル-3,6-ジカルベトキシピラチン

I 10 g をイソプロピルエーテル 30 cc に溶解し，5 g

のラネー合金から調製した触媒を加え，100 kg/cm² の水素で 30°～40°C で還元すれば 2 時間で約 2 mole の水素を吸収して水素の吸収が止る。触媒を除き母液を減圧下に濃縮乾固し，残留物に 100 cc の水を加え 4 時間加熱後一夜放置すれば無色の結晶が析出する。これを水，メタノールから 3 回再結晶して mp 85.5°C。

分析値　C 57.42%，H 6.11%，N 10.78%

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ としての

計算値　C 57.13%，H 6.39%，N 11.11%

赤外吸収スペクトルからもエステルおよび C=N 結合の存在が確認された。

α-アセトキシイミノアセト酢酸エステル (IV) の無水酢酸中の還元

Ⅳ 15 g を無水酢酸 30 cc に溶解し，3 g の無水酢酸ナトリウムと 5 g のラネー合金から調製した触媒を加え，初圧 100 kg/cm² の水素で 80°～90°C で還元すると 2 時間で約 3 mole の水素を吸収する。触媒を除き，減圧下に溶媒を除き，残留物を塩酸で 3 時間加水分解後，減圧下に乾固する。内容をエタノールに溶解し，食塩を分離し，母液に過剰のアニリンを加えて一夜氷室中に放置する。無色の結晶を口取しメタノールで洗い乾燥する。収量 4.6 g (52%)。ペーパークロマトグラフで前と同様の単一のスポットを示し，アロ型とスレオ型の比は 90:10 である。

α-アセトアミノアセト酢酸エステル (II) のエタノール中の還元

Ⅱ 60 g を 120 cc のエタノールに溶解し，6 g のラネー合金から調製した触媒を加え，初圧 80 kg/cm² の水素で 100°～110°C で還元すれば 6 時間で約 1 mole の水素を吸収する。生成物を減圧蒸留すれば 160°～169°C/12 mmHg で Ⅲ が微黄色のきわめて粘稠な液体として流出する。収量 45～50 g (74～82%)。塩化鉄反応陰性。同量の酢酸エチルに溶解し強く冷却すれば無色の微小な針状晶となる。mp 64°～68°C。

分析値　C 51.04%，H 7.75%，N 7.41%

$C_8H_{15}NO_4$ としての

計算値　C 50.80%，H 8.00%，N 7.40%

α-アセトアミノ-β-オキシ酪酸エステル (III) の加水分解

Ⅲ 4.5 g を濃塩酸 20 cc，水 20 cc と共に還流冷却器を付して 3 時間煮沸後減圧下に乾固する。残留物を 30 cc のエタノールに溶解し，過剰のアニリンを加え，以下前と同様に処理し無色の結晶 2.7 g (95%) を得る。mp 221°C (分解)。ペーパークロマトグラフで前と同様の単一のスポットを示し，アロ型とスレオ型の比は 69:31 である。

III のチオニルクロリドによる反転と加水分解

Ⅲ 9.7 g を 10 cc のベンゼンに溶解し冷却しつつ 10 g のチオニルクロリドを徐々に加え (約 30 分を要す)，加え終って，その温度に 45 分，さらに 30°C に 1 時間保って後，冷却し 10°C 以下で 30 cc の水を加えて過剰のチオニルクロリドを分解する。水層を分離し，ベンゼン層を 10 cc の水で 2 回抽出する。水層を合わせ還流冷却器を付して 2.5 時間煮沸後，減圧下に乾固する。以下前と同様に処理。収量 5.2 g (85%)。mp 226°C (分解)。ペーパークロマトグラフで単一のスポットを示し，アロ型とスレオ型の比は 30:70 であった。

II の無水酢酸中の還元

Ⅱ 50 g を 100 cc の無水酢酸に溶解し，10 g のラネー合金から調製した触媒を加え，初圧 60 kg/cm² の水素で 60°～90°C で還元すれば 2 時間で 1 mole の水素を吸収する。生成物を減圧蒸留すれば Ⅲ 49 g (97%) が無色粘稠な液体として得られ，冬季は一夜放置すると固化する。bp_4 148°～153°C。塩化鉄反応陰性。

1 部を塩酸で加水分解すれば α-アミノ-β-オキシ酪酸を得る。収率 85～92%。ペーパークロマトグラフで単一のスポットを示し，アロ型とスレオ型の比は 80:20 である。

終りに臨み，終始御懇篤な御指導を賜わった赤堀四郎教授，適切な助言をいただいた泉　美治氏に深く感謝する。