133. 吉田 茂, 今木克己, 赤木三郎: *p*-Aminobenzoyl-*l*(+)-glutamic acid の合成について

Shigeru Yoshida, Katsumi Imaki and Saburo Akagi: Synthesis of

p-Aminobenzoyl-*l*(+)-glutamic Acid.

(Takamine Laboratory, Sankyo Co., Ltd.)

グルタミン酸鹽酸鹽と *p*-nitrobenzoyl chloride を結合させて *p*-nitrobenzoyl-*l*(+)-glutamic acid の合成に關しては次の二方法がある。即ち Landsteiner¹⁾は Emil Fischer の方法²⁾に従い重曹の存在下で *l*(+)-glutamic acid 1モルに對して 2~3 モルの *p*-nitrobenzoyl chloride のエーテル溶液を作用させて製して居るが此の場合の收量は良好でない。又 Spensley³⁾は收量増加のために *p*-nitrobenzoyl chloride の dioxane 溶液を用い 2 N-NaOH の存在で結合せしめて 70~80% の收量を得て居る。

著者等は Knoop⁴⁾の方法に倣い酸化マグネシウムの存在で作用せしめて見た所良好なる結果を得た。此の場合 *l*(+)-glutamic acid 1モルに對して *p*-nitrobenzoyl chloride のベンゾール溶液を 2~3 モルを作用させると收量は悪く且つ黄色色素を副生するも1モルを用うると收量は良好で且つ黄色色素は生じない。酸化マグネシウムで良好なる結果を得たのでアルカリ土類金屬の同性質の物質、酸化カルシウム及水酸化バリウムについて實驗したる所前者は酸化マグネシウムと同様の結果を與えたるも後者は全く作用しなかつた。

次に *p*-nitrobenzoyl-*l*(+)-glutamic acid の還元については Landsteiner¹⁾はアンモニア性アルカリにて硫酸第一鐵を用いて居る。Spensley³⁾は *p*-nitrobenzoyl-*l*(+)-glutamic acid ethylester の接觸還元後加水分解して目的物を得て居る。著者等は先づ Pd-炭素末で常壓接觸還元し、又硫化アンモニア溶液で容易に還元し得た。

實 験 の 部

p-Nitrobenzoyl-*l*(+)-glutamic acid A. 酸化マグネシウムの場合:

1. *l*(+)-glutamic acid 鹽酸鹽 10g を水 70cc にとかし MgO 6g を加え激しく攪拌しながら *p*-nitrobenzoyl chloride 10.1g をベンゾール溶液 18cc としたるものを約 30 分間に滴下し、温度は 40°C をこえざる如くにする。液色は白色→桃色→紫紅色→白色と變化し最後の白色になるまで約 4 時間を要する。反應後過剰の MgO を濾過し去り、更に benzol を分別し水溶液を濃鹽酸にて酸性にすれば、目的物は油狀に析出する。油狀物は冷却すれば直ちに結晶する。結晶し難き時には冷蔵庫に放置するか或は硝子棒にて壁面をこすりて結晶化せしむ。之を熱水より再結する。Fp 113~114° 收量 15~15.5g. $C_{12}H_{12}N_2O_7$ 計算値 N 9.45, 實驗値 9.35.

$[\alpha]_D^{25} = +14.36$ (1N-NaOH 溶液)

2. (1) と全く同様の條件の下唯 *p*-nitrobenzoyl chloride 20.2g をベンゾール 36cc にとかししたる溶液を(即ちグルタミン酸 1 モルに對し 2 モルの鹽化物)用いると全く同様に處理して收量は 9g に減少する。濾過したる MgO を濃鹽酸にて處理して MgO をとかし去ると 0.7g の黄色物質を得る。アセトンより再結。分解點 233~235°.

本物質はアルコール、エーテル、ベンゾール、クロロフォルム共に不溶にしてアセトン、ヒリデンに少量とける濃鹽酸と煮沸するに分解せずアルカリ液にはとけざるも長時間煮沸すると分解し酸性にすれば *p*-nitrobenzoic acid を回收する。

B. 酸化カルシウムの場合: 酸化マグネシウムのかわりに酸化カルシウム 10g (8.5g) を用ひて A (1) の時と同様に反應せしむ。液色の變化は Mg の時と同様なり。反應の進行につれて液は泥狀になる。約3時間攪拌する。生成物の Ca 鹽を作り泥狀となると考えられる故に、過剰の鹽酸を加えて Ca-鹽を分解すると同時に過剰の CaO をとかし去る。析出する油狀物は攪拌して居る内に結晶化する。融點 111~113°, 收量 15g.

C. 水酸化バリウムの場合: 水酸化バリウム $(BaOH)_2 \cdot 8H_2O$ 50g を用いて實施したるに少しも反應しなかつた。

D. 重曹の場合: (1) *l*(+) グルタミン酸鹽酸鹽 10g 重曹 24g を水 150cc にとかして *p*-nitrobenzoyl

1) K. Landsteiner: Immunology 371 29 [1935]. 2) E. Fischer: Ber. 32, 2451.

3) Spensley, King: Nature 74 July [1948]. 4) F. Knoop: Z. Physiol. Chem. 170, 186~211 [1927]

chloride 10.1g のベンゾール 18cc の溶液を約 30 分間に滴下し、約6~8時間攪拌す。反應後過剰の重曹を濾過して、濾液を酸性にして pH 4 位にて *p*-nitrobenzoic acid を沈澱せしめて除き次に酸性にして目的物を析出せしむ。熱水より再結、融點 110~112° 収量 7g.

(2) (1)の場合の 1 モルの *p*-nitrobenzoyl chloride の代りに3モルを用うると収量 6g、黄色物質 0.5g を得る。

***p*-Aminobenzoyl-*l*(+)-glutamic acid** (1) *p*-nitrobenzoyl-*l*-glutamic acid 10g を濃アンモニア水 (23%) 30cc に溶し H_2S gas を飽和せしめ飽和後徐々に加熱反應せしむ。反應の進行につれて硫黄を析出し溶液の色は淡黄色になる。過剰の $(NH_4)_2S$ を追出してから硫黄を濾過し鹽酸にて pH 2.8 位にして放置せば、目的物が析出する。之を熱水より再結す。淡黄色針晶、融點 173°, 収量 7g.

$C_{12}H_{14}N_2O_5$ 計算値 C 54.13, H 5.26, N 10.56. 實測値 53.83, H 5.42, N 10.52.

$[\alpha]_D^{24} = +26.91$ (1N-NaOH 溶液)

(2) 40% $(NH_4)_2S$ 溶液 35g に *p*-nitrobenzoyl-*l*(+)-glutamic acid 10g をとかし (1) の場合と同様に處理して目的物 7g を得、融點 171~173°.

三共高峰研究所

Summary

In the synthesis of *p*-nitrobenzoyl-*l*(+)-glutamic acid, MgO or CaO was used as neutralizing reagent and 1 mol. each of *p*-nitrobenzoyl chloride and glutamic acid were used. The yield was very good. Nitro radical was then reduced by the use of $(NH_4)_2S$, thereby obtaining *p*-aminobenzoyl-*l*(+)-glutamic acid.

134. 松川泰三, 白川研藏: *N*-Aryl-glycamin 誘導體の研究(第 4 報)

Isoalloxazin 誘導體の新合成法

Taizo Matsukawa and Kenzo Shirakawa: *N*-Aryl-glycamine Derivatives. IV.

Synthesis of Iso-alloxazines.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

最近 Tishler 等¹⁾は *N*-モノ置換 orth-Phenylendiamin 化合物と Chlor-barbitursäure 或は Dichlorbarbitursäure とを縮合させて Isoalloxazin 誘導體を合成する方法を發表した。然し著者等は既に 1941年に殆んど之と同様の方法によりその合成を行つて居た²⁾ので此處に改めて報告する。

第 2 報³⁾で合成した 2-Nitro-4-methyl- β -oxyäthylaminobenzol を氷醋酸中亜鉛末で還元し、2-Amino-4-methyl- β -oxyäthylaminobenzol となし、之に Dibrombarbitursäure 及び脱酸劑として醋酸ソーダ、硼酸ソーダ、ピリジン等を加えて加熱すると反應を起して 6-Methyl-9- β -oxyäthyl-isoalloxazin を生成する。本品は Zp 303° を示し、彙に得たもの³⁾とよく一致する。此方法を應用する事により、2-Amino-4-methyl-*d*-arabitylaminobenzol,

1) Tishler, Wellman, Ladenburg: J. Am. Chem. Soc. 67, 2165 [1945].

2) 日特 155208; 157988. 3) 松川, 白川: 本誌 63, 370 [1943].