なお寒天斜面培養及びカルボキシメチルセルローズ1%を混じた半固型培地にて試験した結果は液体培養のときと異ならなかった。

東京大学薬学科生薬学教室・東京大学医学科生化学教室 (昭和24年8月1日受理)

Summary

1) Following were newly synthesized: β -Methylmyristic acid, γ -methylpalmitic acid, γ -ethylpentadecic acid, γ -methyl- γ -myristolactone, γ -methyl- γ -palmitolactone, γ -ethyl- γ -palmitolactone, ϵ -methylauric acid, ϵ -ethylauric acid, ϵ -methylmyristic acid and ϵ -ethylmyristic acid.

2) Growth inhibitory action of 31 kinds of branched-chain and saturated or unsaturated straight-chain fatty acids were tested in vitro against avian type tubercule bacilli and following results were obtained:

- Maximum antibacterial actions were noticed in myristic acid derivatives with branched side-chains in all substitutions at α , β , γ and ϵ positions.
- In saturated, straight-chain fatty acids, lauric, myristic and palmitic acids showed great antibacterial power.
- In unsaturated, straight-chain fatty acids, linolenic acid gave remarkable results.
- Lactone compounds listed above also showed somewhat a fair amount of antibacterial action.

(Received August 1, 1949)

51. 藤田 穆, 吉川利善: パラアミノフェノール誘導体の研究 (第1報)

パラオキシフェニール尿素の高級脂肪酸誘導体の研究

Atsushi Fujita and Toshiyoshi Yoshikawa: Researches on
p-Aminophenol Derivatives. I.

Synthesis of Fatty Acid Derivatives of *p*-Hydroxyphenylurea.

(Pharmaceutical Faculty, University of Kumamoto)

薬効は化学構造にも勿論よるが、案外其の物理化学的性質、就中溶解性分配率等が大なる役割を演ずるので著者等は表題の例に於てアミノ基をカルバミノ基、チオカルバミノ基等に換え一方水酸基を次第に高級酸残基で置換してリポイドに対する分配率を漸次に遞増することが薬効に如何なる変化を來すか就中桿狀菌に対する抗菌性を目標として研究した。茲には先ずパラオキシフェニール尿素の高級脂肪酸誘導体を作り、其の性質を研究した際得た製造上の新知見と新化合物とを第1報として報告する。

先ず出発点たるパラアミノフェノールは化学的或は電解的方法による報告が多数あるが著者等はニトロベンツオールの電解によつた。化学的方法ではパラニトロフェノールを錫と塩酸¹⁾或は硫化ソーダ²⁾による還元、或は塩酸と亜鉛末³⁾、鉄と醋酸⁴⁾による還元、バラクロールフェノールを硫酸銅及びアンモニア水と共に加圧下140°Cに加熱する方法⁵⁾、4-オキシアゾベンツオールをアルカリ性に硫化ソーダ⁶⁾と共に加熱するか、或は醋酸及び亜鉛末⁷⁾により還元する等其の方法少なからず。電解方法としては Elbs⁸⁾、Gattermann⁹⁾、Clement¹⁰⁾、Bayer¹¹⁾、等の諸

1) Baeser: Ber. 7, 965.	2) Vidol: Chem. Zentr. 1905, I, 1316.
3) Bamberger: Ber. 28, 251.	4) Ann. 110, 116.
5) D. R. P. 205415.	6) D. R. P. 95755. 7) Ber. 36, 4110.
8) Elbs: J. prakt. Chem. [2], 42, 43.	9) Gattermann: Ber. 38, 2755.
10) Clement: Ber. 26, 990.	11) Bayer: D.R.P.75260.

氏及び本邦に於ては河田氏¹²⁾による錫鍍金を施せる銅電解槽を陰極とし硫酸中パラニトロフェノールを電解還元しパラアミノフェノールを得ている。Darmstädter, D. R. P. 150800¹³⁾, 154086¹⁴⁾, に於ては白金極の代りに炭素電極を使用し D. R. P. 295841¹⁵⁾, に於ては硫酸中銅陰極を使用しニトロベンツォールを還元してパラアミノフェノールを製し、庄司氏¹⁶⁾は硫酸中白金陰極を使用しニトロベンツォールを電解還元しパラアミノフェノールを得たと報告している。

著者等は誘導体の合成が主眼なりしを以て白金網状電極を使用して硫酸中ニトロベンツォールの電解還元を行い反應條件を吟味し、操作簡易に可及的純粹にパラアミノフェノール硫酸塩を得た。尚收量極めてよく條件のみ具備せしむれば初学者にして原料に対し 92%以上の收量を得る事は極めて容易で方法としては有利であると思ふ。

Kalkhoff¹⁷⁾は塩酸パラアミノフェノールとチアン酸カリよりパラオキシフェニール尿素の合成を報告し、本邦に於いては村山氏¹⁸⁾が硫酸パラアミノフェノールとチアン酸カリよりパラオキシフェニール尿素を、原料硫酸アミノフェノールに対し 90%を得たと報告している。D. R. P. 224107¹⁹⁾にオキシフェニール尿素誘導体の報告が収載されている外は尿素を直接アミノフェノールと結合せしめたる報告が見当たらないので、著者等は此の実験を試み触媒の存在下で結合反應に成果を得た。触媒に錫粒を使用し尿素と硫酸パラアミノフェノールを水浴上長時間加熱することによりパラオキシフェニール尿素が得られる。副生する硫酸アンモニウムと溶解度が非常に近接し両者を分離する困難さは溶液に酸化カルシウムを加え、硫酸カルシウムの沈澱を除いた母液を濃縮する際、アンモニウムは飛び去りパラオキシフェニール尿素の結晶のみを得ることで克服した。チアン酸カリの製法に煩雜を極めるに比し操作簡潔に純度高く製し得て極めて有利だと信ずる。

此の反應操作では硫酸パラアミノフェノール 1 モルに対し尿素 2 モルを必要とする。尿素の量 1 モルでは *N,N'*-Bis-[4-oxyphenyl]-harnstoff の不溶性化合物の生成が起る。

パラオキシフェニール尿素を常法によつて最高ステアリン酸迄の脂肪残基で水酸基をアシル化した。之等の化合物は簡單なものであるに拘らず文獻に見当たらないので茲に製法性状を列記する事とした。之等の薬効上の試験は今尚進行中であつて追つて報告の機会があると思ふ。

本研究に当り分析の勞を頂いた京都大学富田眞雄教授並に中江、大野両氏に深謝す。

實 験 の 部

1) **パラアミノフェノールの電解製造** ニトロベンツォール 60 g を 82% 硫酸 (d 1.75) に溶解し素焼円筒内に入れ陰極液とす。75%硫酸 (d 1.68) を外部に採り陽極液とし隔膜で隔離して置き陰極液に白金網状電極 (51.94 cm²) 陽極液に金板を挿入し攪拌器を附し充分攪拌出来るようにし、陽極液面を陰極液面より高くし電流密度 19A/dm², 攪拌速度 200 回轉/分、陰極液の温度 50—60° C に保ち電解還元を行ふ。理論生成量は 1 A.S に付 1.02 g のパラアミノフェノールの生成につき理論時数は 5 時間 53 分であるが、更に 1 時間 47 分通電後陰極液をビーカーに採り放置すれば結晶粥に固化する。終末点近くになると陰極より水素ガスの発生盛となり結晶の一部は析出し同時に陰極液側が陽極液面より上る。液は青色を呈し銀白色結晶析出する。硝子綿を用い吸引濾過後素焼板上に塗布し母液を吸着させると美麗な銀白色鱗片状結晶のパラアミノフェノール硫酸塩が得られる。收量 55g. 50%アルコールより再結晶せるものは淡黒紫色針状結晶、無水亜硫酸ソーダを加え遊離させたパラアミノフェノールは無色針状結晶にして Fp 184°. ニトロベンツォールは 85%硫酸に完全に溶解するけれど 82%硫酸には一部不溶部分が残るから充分攪拌を行い通電時間を理論時間より過大にした。85%硫酸を使用するとパラアミノフェノールスルホン酸の生成を招き結果良好でない。尚 80%硫酸中では分子内轉位が行われず收量至極不良なる結果を得る。故陰極液硫酸濃度は 82%を最適濃度と思考する。

2) **パラオキシフェニール尿素** 硫酸パラアミノフェノール 62 g, 尿素 48 g を水 310 g に溶解しコルベンに採り錫粒 2 g を加え水浴中 100° C に 7 時間加熱する。溫時細末とせる酸化カルシウムを加え硫酸アンモンを硫

12) 河田：衛試彙。46. [昭 10].

14) Chem. Zentr. 1904, II, 1012.

16) 庄司：工化。117, [大正 7].

18) 村山：本誌 467, 99 [大正 10].

13) Chem. Zentr. 1904, I, 1235.

15) Chem. Zentr. 1917, I, 295.

17) Kalkhoff：Ber. 16, 376.

19) Chem. Zentr. 1910, II, 514.

酸カルシウムとアンモニアに分解せしめた後濾別し、濾液を水浴上に濃縮しアンモニアを飛ばした 後放冷すると帯褐灰色のオキシフェニール尿素の粗結晶が得られる。アルコールより再結晶する。本実験に於いてはイソ化合物の副生を認めなかつた。原料硫酸アミノフェノール 62 g よりパラオキシフェニール尿素 26 g を得た。Fp 168°.

3) 各種飽和脂肪酸の分溜 苛性カリ 120 g を水に溶解し 10.9% 溶液 (d. 1.12) とし水浴上 70° C に加温し椰子油 200 g を滴加し充分攪拌を行い鹼化の終るに二時間を要した後、過剰の塩酸を加え酸性となし良く攪拌後油層を分取する。尚再度温水と混攪し温時油層を採り ホーベンコルベンを用い 10—11 mm の減圧下で分溜し下記の飽和脂肪酸を得た。

脂肪酸	760 mm (t°C)	15 mm (t°C)	10—11 mm (t°C)	収量 (g)
Caprylsäure	236		105	1
Caprinsäure	267—269.		125	10
Laurinsäure	325		166	26
Myristinsäure		196.5	172	32
Palmitinsäure		215	190	13.5
Stearinsäure		232	212	18.5

4) [N-Capriloxy-phenyl]-harnstoff カブリン酸 10 g を茄子型コルベンに採りカルシウム管を附した硝子管を塩化水素ガス導出管とし水面上に保ち水に吸収せしむる様に装置し、チオニールクロリド 11.8 g を注加し数時間放置すると赤紫色の溶液となり反應完結する。カブリン酸クロリド 11 g が得られる。パラオキシフェニール尿素 8.83 g を苛性ソーダ 5.3 g (30%) に溶解し 500 cc 茄子型コルベンに入れ 0—2° に氷冷し之にカブリン酸クロリドのエーテル溶液を滴加しつつ充分振盪攪拌すれば結晶析出する。数時間氷冷後多量の水中に投じ攪拌後吸濾乾燥すると粗製品が得られる。二十倍量の熱アルコールより再結晶せるものは白色粉末性結晶。キシロールより再結晶せるものは Fp 118—119°. 収量 16 g. $C_{17}H_{23}O_3N_2$ 計算値 C 66.67, H 8.50, N 9.15. 実験値 C 65.86, H 7.79, N 8.86.

5) [N-Lauriloxy-phenyl]-harnstoff ラウリン酸 26 g にチオニールクロリド 15.34 g を加え、上記 4) と同様にしてラウリン酸クロリドを作りパラオキシフェニール尿素 10.67 g を苛性ソーダ 5.2 g に溶解せる液にラウリン酸クロリドのエーテル溶液 28.5 g を加えて氷冷攪拌すると結晶析出する。熱アルコールより再結晶すると白色粉末性結晶となる。キシロールより再結晶せるものは Fp 122—123°. 収量 28 g. $C_{19}H_{25}O_3N_2$ 計算値 C 68.26, H 8.98, N 8.35, 実験値 C 67.96, H 9.49, N 7.52.

6) [N-Myristiloxy-phenyl]-harnstoff ミリスチン酸 32 g をチオニールクロリド 16.56 g と反應せしめ上記 4) と同様にしてミリスチン酸クロリドを作りパラオキシフェニール尿素 21.32 g を苛性ソーダ 5.61 g (30%) に溶かせる溶液にミリスチン酸クロリドのエーテル溶液を 34.52 g 注加し 0—2° に氷冷しながら振盪攪拌すると塊状結晶析出する。数時間放冷後吸濾し再度水中に投じ充分洗滌後吸濾乾燥する。収量 46 g. 二十倍量熱アルコールより再結晶すると白色粉末性結晶となる。キシロールより再結晶せるものは Fp 124—125°. $C_{21}H_{27}O_3N_2$ 計算値 C 69.61, H 9.39, N 7.73, 実験値 C 69.97, H 9.16, N 7.69.

7) [N-Palmitiloxy-phenyl]-harnstoff チオニールクロリド 14.05 g をパルミチン酸 13.5 g に加えるとパルミチン酸クロリドが生じ赤紫色の溶液となる上記 4) と同様にしてパラオキシフェニール尿素 7.7 g を苛性ソーダ 7.72 g に溶解せる液にパルミチン酸クロリドのエーテル溶液 14.05 g を 0—2° に冷却しながら注加すると淡黄褐色結晶析出する。収量 30 g. 熱アルコールより再結晶すると白色粉末性結晶となる。Fp 125—126° キシロール、ピリジンに熱時溶解する。 $C_{23}H_{35}O_3N_2$ 計算値 C 70.77, H 9.74, N 7.18, 実験値 C 66.67, H 8.90 N 5.79.

8) [N-Steariloxy-phenyl]-harnstoff 上記 4) と同様にしてステアリン酸 28.4 g とチオニールクロリド 11.8 g よりステアリン酸クロリド 27.1 g を得。パラオキシフェニール尿素 13.5 g を苛性曹達 12.5 g (30%) に溶解せる液にステアリン酸クロリドのエーテル溶液を注加し 0—2° で反應せしむれば淡黄褐色の結晶が得られる。収量 45 g. アルコールより再結晶すると白色粉末性結晶となる。キシロールより再結晶したものは Fp 127—

128°. $C_{25}H_{42}O_3N_2$ 計算値 C 71.77, H 10.05, N 6.70, 実験値 C 72.1, H 9.88, N 8.28.

熊本大学薬学部 (昭和 24 年 8 月 1 日受理)

Summary

- 1) Electrolytic reduction of nitrobenzene in 82% H_2SO_4 resulted in the formation of *p*-aminophenol sulfate in a pure state with fairly good yield.
- 2) *p*-Hydroxyphenylurea was obtained with a good yield by heating together *p*-aminophenol sulfate and 2 mol. urea over a water bath with Sn as a catalyst.
- 3) Several kinds of new compounds were obtained by the acylation of the OH-radical in *p*-hydroxyphenylurea with higher fatty acid residues. (Received August 1, 1949)

52. 田中邦喜：アルカミン類の立体転移に関する研究 (第 1 報)

dl-エフェドリンと *dl*-ψ-エフェドリンとの相互転移について (その 1)*

Kuniyosi Tanaka : Studies on the Steric Inversion of Alkamines. I.

On the Reciprocal Inversion between *dl*-Ephedrine and *dl*-ψ-Ephedrine. (Part 1).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

エフェドリンはその分子中に 2 つの不斉炭素原子を有しているから理論上 4 種の光学的活性体と 2 種のラセミ体とが存在し、エフェドリンを合成する場合にはその合成経路、反應条件によつて *dl*-ephedrine と *dl*-ψ-ephedrine とが種々の割合で生成する。しかも *dl*-ψ-ephedrine には治療効果がないから、之を *dl*-ephedrine に轉移させることが實際上要望されるのである。エフェドリンの偏異性体間の轉移に関しては長井¹⁾, Schmidt²⁾, Emde³⁾ 等の五塩化磷による水酸基の置換に際して起る ワルデン反轉の研究及び Calliess⁴⁾, 金尾⁵⁾, Mitchel⁶⁾, Welsh⁷⁾ 等によるアチル基の $N \rightarrow O$ 移動と立体轉移との関係についての報告がある。しかし之等はすべてエフェドリンからプソイドエフェドリンへの轉移を取扱つたもので、その逆のプソイド系からノルマル系の轉移に関しては僅かに Schmidt⁸⁾ の研究並びに Merck の特許⁹⁾ があるに過ぎず、且之等も実用的價值に乏しいので本研究に着手した。

先ず *dl*-ephedrine, *dl*-ψ-ephedrine から夫々誘導されるクロール置換体に関しては文献上にその記載を見ないので、之を検討する目的で両者の塩酸塩に五塩化磷を作用させた處、二種の異つたクロール置換体が得られ、之等は互に diastereoisomer の関係にあることが推定された。不斉炭素原子に結合する水酸基をクロールに置換する場合に五塩化磷を用いるとワルデン反轉を伴うことは従來から多くの反應例によつて認められているから、この場合も *dl*-ephedrine から得られたものが pseudo 系、*dl*-ψ-ephedrine から得られたものが normal 系の 1-phenyl-1-chloro-2-methylaminopropane hydrochloride と考えられる。尙 thionyl chloride を用いると何れからも主として pseudo 系クロール置換体を得られたが、normal 系クロール置換体も副生していることを確めた。

* 日本薬剤師協会学術部西部例会 (昭 24. 1. 22. 大阪) に於て発表。

1) 長井：本誌 13, 901 [明 26].

2) E. Schmidt : Arch. Pharm. 251, 320 [1914].

3) H. Emde : Helv. Chim. Acta 12, 384 [1929].

4) F. W. Calliess : Arch. Pharm. 250, 162 [1912].

5) 金尾：本誌 48, 1070 [昭 3].

6) W. Mitchel : J. Chem. Soc. 1940, 1153.

7) L. H. Welsh : J. Am. Chem. Soc. 69, 128 [1947].

8) E. Schmidt : Arch. Pharm. 246, 210 [1908].

9) D. R. P. 495534 : Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 16, 2467 [1929].