出する結晶を濾取，水洗，乾燥すると mp 218~222° の結晶 1.5 g (90%) が得られる。本品を 10% 水酸化ナトリウム溶液 7.5 cc と 1 時間加熱後 15 cc の水を加え酢酸で中和，析出する結晶をアルコールから再結晶し mp 214° の無色針状結晶。本品は *N*¹-(*o*-xyloyl)-sulfanilamide と混融しても融点降下せず。C₁₅H₁₆O₂N₂S 計算値 C 59.19, H 5.30, N 9.21, 実験値 C 58.90, H 5.58, N 9.35.

*N*¹,*N*⁴-Diacetyl-sulfanilamide (VI) 2.1 g, phenyl acetate 1.3 g 及び無水炭酸カリウム 2 g の混合物を 190~200° に 2 時間加熱，冷後 15 cc の水に溶解し酢酸酸性として析出する結晶を希アルコールから再結晶し mp 252~253° (decomp) の無色針状結晶。収量 1.3 g (60%)。C₁₀H₁₂O₄N₂S 計算値 C 46.86, H 4.71, N 10.93, 実験値 C 46.78, H 4.87, N 10.95.

*N*¹-Acetyl-sulfanilamide (VII) 1.7 g (0.01 モル)，phenyl acetate 1.3 g 及び無水炭酸カリウム 3 g (0.023 モル) の混合物を 140~150° に 2 時間加熱，冷後水 10 cc に溶解，酢酸で中和し析出する結晶を濾取して熱湯から再結晶し mp 181~183° の無色稜柱状結晶。収量 1 g (50%)。 *N*¹-acetyl-sulfanilamide と混融しても融点降下せず。C₈H₁₀O₃N₂S 計算値 C 44.84, H 4.70, 実験値 C 44.58, H 5.01.

*N*¹-(Dimethyl-acrylyl)-sulfanilamide (VI) 2.1 g, phenyl dimethylacrylate 1.7 g 及び無水炭酸カリウム 2.5 g の混合物を 160~170° に 2 時間加熱，冷後水に溶かし，エーテルで洗い，酢酸で中和，析出する結晶を濾取すると，mp 215° 附近の結晶 1.5 g (60%) を得。この粗結晶を 10% 水酸化ナトリウム溶液で鹼化し mp 171~173° の無色柱状結晶。C₁₁H₁₄O₃N₂S 計算値 C 51.95, H 5.54, 実験値 C 51.64, H 5.51.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Heating aromatic sulfonamides with phenyl or naphthyl esters of carboxylic acids in the presence of alkali carbonate gives easily and in a good yield *N*-acyl derivatives of sulfonamides.

(Received July 23, 1951)

403. 上柳次三郎：クロルアンフェニコール合成研究（第8報*） 有機酸による 1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol のアシル化

Jisaburo Ueyanagi: Studies on Chloramphenicol. VIII. Acylation of
1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol with Organic Acids.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

著者は先に新方法によるクロルアンフェニコール(II)の合成に当り 1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol (I) (以下 aminodiol (I) と略す) の *N*-ジクロルアセチル化を確立するため，先ず *threo* 系 *dl*-aminodiol (I) をブタノール中，過剰のジクロル酢酸と加熱して *dl*-クロルアンフェニコール (II) を合成し，¹⁾ 本法を更に光学的活性体即ち *d*-及び *l*-aminodiol (*d*-I), (*l*-I) にも拡張して，それぞれから天然型クロルアンフェニコール (*d*-II) 及びその対掌体 (*l*-II) を収得した。²⁾ しかし，この際ブタノールが単に溶媒としての効果を現わすに止まらないことが予想されたので，この種反応について多少研究を進め，若干の知見を得たので茲に報告する。

aminodiol (I) の *N*-アシル化についてはエステルによる方法^{3,4)} 及び酸無水物又は酸塩化物を反応させ其の際副生する *O*,*N*-アシル体を選択的に加水分解して *N*-アシル体に到達する方法があるが，有機酸によるアシル化については未だ報告されていない。

* 日本薬学会近畿支部 12 月例会 1950 年 12 月 16 日発表 (京都大学)：第 7 報 本誌 71, 781 (1951).

** Jyuso-Nishino-machi, Osaka.

1) 立岡他：本誌 71, 604 (1951).

2) 立岡他：本誌 71, 612 (1951).

3) J. Controulis, M. C. Rebstock, H. Crooks: J. Am. Chem. Soc. 71, 2463 (1949).

4) M. C. Rebstock: J. Am. Chem. Soc. 72, 4800 (1950).

以上の結果を他の酸に應用することを企てて、先ずアシル化で最も普通なアセチル化を検討する目的で酢酸の作用を見た。最初に対照として aminodiol (I) を 20 モルの酢酸と溶媒なしで加熱した所、殆んど *N*-*O*-diacetylaminodiol (VIII) が生成した。次に aminodiol (I) 1 モルに 1~5 モルの酢酸とともにブタノール中で加熱した所 *N*-acetylaminodiol (VII) が酢酸の量に無関係に 50~60% の収量で得られ *O*,*N*-diacetylaminodiol (VIII) は単離されなかつた。ブタノールをトルエンに代え酢酸 1 モルを反應させると *N*-acetylaminodiol (VII) が生成するが、酢酸 5 モルの場合には *N*-acetylaminodiol (VII) の外に *N*,*O*-diacetylaminodiol (VIII) が副生するためか、ブタノールの場合に比較して純品を得難い。

以上の結果ブタノールは前記ジクロール酢酸の場合に同様に溶媒としての効果を現わすに止らず *O*-アセチル化を妨げる作用があるとしなくてはならない。

更にこの反應の普遍性を調べるために aminodiol (I) を義酸、メントキシ酢酸、マンデル酸とともに夫々ブタノール中で加熱したところ各々から *N*-formylaminodiol (IX) mp 180°, *N*-menthoxyacetylaminodiol (X) mp 138~140° 及び *N*-mandelylaminodiol (XI) mp 182~184° が得られた。この際 7 時間加熱した場合の収量は酸の種類によつて異なり、義酸の場合には約 90% の収率でホルミル体が得られるが、メントキシ酢酸の場合には 30%, マンデル酸の場合には 15% の収率で夫々のアシル体が得られ、残余の aminodiol (I) は夫々の塩 (XII), (XIII) として回収された。

更に芳香族の酸の例として安息香酸をとり aminodiol (I) とブタノール中で加熱したところ、この場合には aminodiol の安息香酸塩 (XIV) が得られたのみで *N*-benzoylaminodiol (XV) の生成は認められず、aminodiol (I) を安息香酸と 130~140° (外温) に加熱熔融することにより初めて *N*-benzoylaminodiol (XV) が生成し、一部の aminodiol (I) は安息香酸塩 (XIV) として回収された。

これらの結果を考察すると、aminodiol (I) を酸 1 モルと加熱する場合には溶媒の如何に拘らず先ずそれぞれの酸の塩が生成し、次に塩の脱水が起つて *N*-アシル化が行われ、酸が過剰の場合には溶媒を用いない場合又はトルエンのような溶媒を用いた場合には酸の種類によつて更にアシル化が進行して *N, O*-ジアシル化又は *N, O, O*-トリアシル化が起り、ブタノールの存在においては酸が過剰の場合にも *O*-アシル化が防止されて常に *N*-アシル体のみ生成すると考えられる。*O*-アシル化の行われ難い原因がブタノールの存在によつて安息香酸の場合のようにアシル化の作用が、減弱されるためか、あるいはジクロル酢酸の場合のようにブタノールが aminodiol (I) よりもエステル化され易い為、先ずブチルエステルが生成されて、ジクロル酢酸を消費してしまうためであるかは直ちに結論出来ない。

又酸の種類とアシル体の収率との関係は酸の強度と平行性が見出されない。例えば上例で水溶液及びブタノール溶液における酸の強度は、酢酸<安息香酸<ジクロル酢酸の順に大であるが、¹⁰⁾ アシル化の程度はこれと平行していない。今のところ予想されることは、酸による *N*-アシル化については、アミン体と酸との塩の形成ということとその塩の脱水ということとはそれぞれ別な因子で支配されているだろうと云うことである。

終りに本研究に当り終始御指導と御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生、武田二郎博士に深厚な謝意を捧げるとともに、本研究の機会を與えられ終始御指導と御激励を賜り本文の御校閲を賜つた研究所長桑田智博士並びに主任研究員立岡末雄博士に深甚な感謝を捧げる。尙元素分析の勞を執られた管、鈴木、小林、中田、柏木の諸氏に深謝する。

実 験 の 部

dl-N, O, O-Tri(dichloroacetyl)-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol(IV) (*dl-N, O, O*-Tri (dichloroacetyl)-aminodiol (IV)) i) aminodiol (I) 3 g にジクロル酢酸 10 cc を加え、外温 130~140° に 7 時間加熱し、冷後水に注入すると橙色の油状物が析出する。之を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル溶液を順次水、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄後芒硝を加えて乾燥し、酢酸エチルを留去すると淡黄色飴状物 6.5 g を得。之をメタノールに溶解し、脱色後濃縮して放置すると白色の針状晶が析出する。之を濾取し、ベンゼンから 2 回再結晶し白色針状晶 mp 143~144° を得。C₁₅H₂₂O₇N₂Cl₆ 計算値 C 33.06, H 2.22, N 5.14, Cl 39.03, 実験値 C 33.06, H 3.00, N 5.70, Cl 39.63。

ii) *dl*-aminodiol (I) 0.5 g (1/400 モル) にジクロル酢酸 1 g (3/400 モル) とトルエン 5 cc を加え、8 時間煮沸すると均一な溶液を得。トルエンを減圧下に留去し残留物に少量のメタノールを加えると白色針状晶が析出する。ベンゼンから再結晶し白色針状晶 mp 142~143°。i) で得た *dl-N, O, O*-tri(dichloroacetyl)-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol (IV) (mp 142~143°) と混融して融点降下せず。

dl-1-p-Nitrophenyl-2-dichloroacetamino-1,3-propanediol (II) (*dl*-Chloramphenicol (II)) i) *dl*-aminodiol (I) 1.1 g (1/200 モル) にジクロル酢酸 0.7 g (1/200 モル) を加え、ブタノール 5 cc 中で 8 時間煮沸した後減圧でブタノールを留去すると飴状物が残留する。之を酢酸エチルに溶解し、3 回水洗後芒硝で乾燥する。酢酸エチルを留去し、残留物を熱湯から再結晶すると白色の短針状晶 mp 150~151° を得。収量 0.75 g (47%)。尙水洗を強アルカリ性にするると *dl*-aminodiol (I) 0.55 g (回収率 50%) を回収する。

ii) *dl*-aminodiol (I) 1.1 g (1/200 モル) にジクロル酢酸 1.0 g (1.5/200 モル), 1.3 g (1/100 モル), 2.0 g (3/200 モル) を加え、夫々ブタノール 5 cc 中で 8 時間煮沸後減圧でブタノールを留去するとジクロル酢酸ブチルエステル臭を有つ油状物が残留する。之を酢酸エチルに溶解し、順次水、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、芒硝で乾燥後酢酸エチルを留去して得られる油状物に石油ベンゼンを加えると白色の固形物が沈澱する。熱湯から再結晶しジクロル酢酸の量に關係なく白色の短針状晶 mp 150~151° を 0.75 g (47%) 得。尙水洗液をアルカリ性にするると *dl*-aminodiol (I) を回収する。0.55 g (回収率 50%)。

iii) *dl*-aminodiol dichloroacetate (III) 0.7 g (1/500 モル) にブタノール 4 cc を加え、7 時間煮沸後 i) と同様に処理し白色短針状晶, mp 150~151° を得。収量 0.3 g (46.5%)。i) と同様にし *dl*-aminodiol (I) を回収する。

iv) *dl*-aminodiol 1.1 g (1/200 モル) にジクロル酢酸 0.7 g (1/200 モル) を加え、トルエン 5 cc 中で 8 時間油浴中で加熱し、冷後傾瀉してトルエンと油状物を分ち i) と同様に処理し白色短針状晶, mp 150~151° を得。収量 0.7 g (44%)。以上 i)~iv) で得られる白色短針状晶 mp 150~151° は何れも Crooks の方法で得られる *dl*-chloramphenicol (mp 150~151°) と混融しても融点降下せず。

dl-1-p-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol dichloroacetate (III) (*dl*-Aminodiol dichloroacetate (III)) *dl*-aminodiol (I) 1.1 g (1/200 モル) を少量のアルコールに懸濁し、之にジクロル酢酸 0.7 g を加えると

10) L. A. Wooten, L. P. Hammett: J. Am. Chem. Soc. 57, 2293 (1935).

一旦溶解して均一な溶液となる。之を放置すると白色短針晶 mp 141~142° が析出する。dl-aminodiol (I) (mp 141~142°) と混融すれば融点降下を示す (混融温度 113~125°)。C₁₁H₁₄O₆N₂Cl₂ 計算値 C 38.72, H 4.14, N 8.21, 実験値 C 38.54, H 4.16, N 8.075。

dl-1-*p*-Nitrophenyl-2-acetyl-amino-3-acetoxypropane-1-ol (VIII) (dl-*O,N*-diacetylaminodiol (VIII)) dl-aminodiol (I) 0.85 g (1/250 モル) に酢酸 5 cc を加え、7 時間煮沸後減圧下で酢酸を留去する。残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗した後芒硝で乾燥し、酢酸エチル溶液を濃縮、冷却すると白色結晶性粉末 mp 145~158° 0.5 g を得。dl-*N*-acetylaminodiol (VII) (mp 162~163°) と混融すると融点降下を示す (混融温度 136~151°)。更にメタノールから再結晶し白色針状晶 mp 164~168° を得。dl-*O,N*-diacetylaminodiol (VIII) (mp 170°)¹¹⁾ と混融しても融点降下せず。

dl-1-*p*-Nitrophenyl-2-acetyl-amino-1,3-propanediol (VII) (dl-*N*-Acetylaminodiol (VII)) i) 酢酸 1 モルの場合 a) dl-aminodiol (I) 1.1 g (1/200 モル) に酢酸 0.3 g (1/200 モル) を加え、ブタノール 5 cc と 7 時間煮沸した後、減圧でブタノールを留去すると白色結晶性粉末を得。之を酢酸エチルで処理し、不溶物を集めると mp 158~160° を示し dl-*N*-acetylaminodiol (VII) (mp 162~163°)¹²⁾ と混融しても融点降下せず。収量 0.7 g (55%)。

b) dl-aminodiol (I) 1.1 g (1/200 モル) に酢酸 0.3 g (1/200 モル) を加えトルエン中で 7 時間煮沸し、冷後トルエンを傾瀉して飴状物と分ち、飴状物を酢酸エチルから再結晶し淡黄色柱状晶 mp 159~160° を得。収量 0.65 g (51%)。

ii) 酢酸 5 モルの場合 a) dl-aminodiol (I) 0.4 g (1/500 モル) に酢酸 0.6 g (1/100 モル) を加え、ブタノール 5 cc と 7 時間煮沸後減圧下にブタノール及び酢酸を留去し、残留物を酢酸エチルで処理し淡黄色結晶性粉末 mp 159~160° を得。dl-*N*-acetylaminodiol (VI) (mp 162~163°) と混融しても融点降下せず。収量 0.3 g (60%)。

b) dl-aminodiol (I) 0.4 g (1/500 モル) に酢酸 0.6 g (1/100 モル) を加え、トルエン中で 7 時間煮沸後減圧下でトルエン及び酢酸を留去し、残留物に酢酸エチルを加えると融点の不鮮明な結晶を得。更に酢酸エチルから再結晶し淡黄色柱状晶 mp 152~158° を得。dl-*N*-acetylaminodiol (VII) (mp 162~163°) と混融しても融点降下せず。

dl-1-*p*-Nitrophenyl-2-formylamino-1,3-propanediol (IX) (*N*-Formylaminodiol (IX)) dl-amino-diol 0.3 g (0.3/200 モル) に義酸 0.3 cc (1/150 モル) を加え、ブタノール 2 cc 中で 5 時間煮沸後減圧下にブタノールを留去し、残留物に酢酸エチルを加えると白色結晶性粉末 mp 178~180° を得。収量 0.3 g (88 %) 熱湯から再結晶し白色柱状晶, mp 180°。C₁₀H₁₂O₅N₂ 計算値 C 50.00, H 5.04, N 11.66, 実験値 C 50.38, H 5.17, N 11.78。

dl-1-*p*-Nitrophenyl-2-menthoxyacetyl-amino-1,3-propanediol (X) (*N*-Menthoxyacetylaminodiol (X)) dl-aminodiol *l*-menthoxyacetate (XII) 1 g にブタノール 5 cc を加えて 7 時間加熱した後、ブタノールを減圧で留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、順次水、希塩酸、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄後芒硝で乾燥し、酢酸エチルを濃縮し白色柱状晶, mp 138~140° 0.3 g (30%) を得。C₂₁H₃₂O₈N₂ 計算値 C 61.74, H 7.90, N 6.86, 実験値 C 61.15, H 8.22, N 6.84。尚ブタノールを留去した残留物を酢酸エチルに溶解し、上述の洗浄操作を施さずに放置すると先ず未反応の dl-aminodiol *l*-menthoxyacetate (XII) を回収する。之を熱湯から再結晶し白色毛状晶 mp 152~153°。C₉H₁₂O₄N₂ · C₁₂H₂₂O₃ 計算値 C 59.13, H 8.04, N 6.57, 実験値 C 59.48, H 7.92, N 6.34。之を *N*-menthoxyacetylaminodiol (X) (mp 138~140°) と混融すると融点降下を示す (混融温度 122~128°)。

dl-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol-dl-mandelate (XIII) (dl-Aminodiol-dl-mandelate (XIII)) dl-aminodiol (I) 0.5 g (1/400 モル) に dl-マンデル酸 0.4 g (ca. 1/400 モル) を加え、アルコール 5 cc と水浴上に加温すると白色の結晶性粉末が析出する。冷後結晶を濾取し熱湯から再結晶し白色柱状晶 mp 190~193° を得。C₉H₁₂O₄N₂ · C₈H₈O₃ 計算値 C 56.04, H 5.53, 実験値 C 55.83, H 5.21。

dl-1-*p*-Nitrophenyl-2-mandelylamino-1,3-propanediol (XI) (*N*-Mandelylamino-diol (XI)) dl-aminodiol (I) 0.5 g (1/400 モル) に dl-マンデル酸 0.8 g (1/200 モル) を加え、ブタノール 5 cc 中で 7 時間煮沸したが、結晶性物質は不溶解のまま残留する。冷後溶液を濾別すると mp 184~187° を示し、熱湯から再結晶し白色柱状晶 mp 190~193° を得。上記の dl-aminodiol dl-mandelate (XIII) (mp 190~193°) と混融しても融点降下せず。回収量 0.6 g (66.6%)。上記の結晶を濾別した濾液から減圧でブタノールを留去し、残留

11) 標品として混融に使用した dl-*O,N*-diacetylaminodiol (VIII) は Crooks 等³⁾ が 1-phenyl-2-acetyl-amino-3-acetoxypropane-1-ol を製した方法に準拠して dl-1-*p*-nitrophenyl-2-acetyl-amino-1,3-propanediol (VII) (dl-*N*-acetylaminodiol (VII)) を無水酢酸により 70° でアセチル化して製した。白色針状晶 mp 170° (森本氏未発表)。

12) Troutman の方法に従い *p*-nitro-β-hydroxy-α-acetylaminopropiophenone をボンドルフ還元に附して製つた。

物を酢酸エチルで抽出し、順次水、希塩酸、炭酸水素ナトリウム溶液で洗滌した後、芒硝で乾燥し、溶液を濃縮し mp 180~184° の結晶が析出する。収量 0.12 g (14%)。メタノールから再結晶し白色板状晶, mp 182~184° を得。マンデル酸塩 (XIII) (mp 190~193°) と混融すると融点降下を示す。(混融温度 163~172°)。C₁₄H₁₈O₆N₂ 計算値 C 58.95, H 5.24, 実験値 C 59.31, H 5.24.

dl-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol benzoate (XIV) (*dl*-Aminodiol benzoate (XIV)) *dl*-aminodiol (I) 0.5 g (1/400 モル) に安息香酸 0.6 g (1/200 モル) を加えブタノール 5 cc 中で 7 時間加熱し、酢酸エチルを加えて放置すると殆んど定量的に mp 168~170° の結晶性粉末が析出する。30 倍量の酢酸エチルから再結晶し白色針状晶 mp 169~171° を得。C₉H₁₂O₄N₂・C₇H₆O₂ 計算値 C 57.48, H 5.43, 実験値 C 57.48, H 5.75.

dl-1-*p*-Nitrophenyl-2-benzoylamino-1,3-propanediol (XV) (*N*-Benzoyl-aminodiol (XV)) *dl*-aminodiol (I) 1.1 g (1/200 モル) に安息香酸 1.5 g (1.2/100 モル) を加え攪拌しつつ外温 130~140° に 3 時間加熱し、冷後酢酸エチル 6 cc を加え、更に攪拌を続けると淡褐色の結晶が析出する。濾取した結晶は mp 167~168° で先に得た *dl*-aminodiol benzoate (XIV) (mp 169~171°) と混融しても融点降下せず。回収量 0.6 g (35%)。濾液を酢酸エチルでうすめ、順次水、炭酸水素ナトリウム溶液で洗滌後芒硝で乾燥し、酢酸エチル溶液を濃縮し白色柱状晶 mp 155~157° を得。収量 0.3 g (20%)。本品を別法¹⁾で作った *dl*-1-*p*-nitrophenyl-2-benzoylamino-1,3-propanediol (XV) (mp 157~159°) と混融しても融点降下せず。

武田薬品工業株式会社

Summary

By heating 1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol (aminodiol) (I) with an excess of dichloroacetic acid by themselves at 130~140° or in toluene, *N,O,O*-tri(dichloroacetyl)-aminodiol, m. p. 142~143°, is obtained. In the case of heating in butanol, *N*-dichloroacetylaminodiol (chloramphenicol), m. p. 150~151°, is obtained in a 47% yield irrespective of the amount of dichloroacetic acid used. Boiling aminodiol with an excess of acetic acid gives *N,O*-diacetylaminodiol, m. p. 170°, while heating with equimolar amount of acetic acid in toluene, or with 1-5 molar quantity of acetic acid in butanol gives *N*-acetylaminodiol, m. p. 162~163°, in 50~60% yield. Heating (I) in butanol with formic, menthoxyacetic and mandelic acids in butanol gives, respectively, *N*-formylaminodiol, m. p. 180°, in 80~90% yield, *N*-menthoxyacetylaminodiol, m. p. 138~140°, in 30% yield, and *N*-mandelylaminodiol, m. p. 182~184°, in 15% yield. Heating (I) with excess of benzoic acid at 130~140° gives *N*-benzoylaminodiol. From these results, it is seen that, although the yields vary according to the acid used, heating aminodiol with organic acid in butanol results in selective *N*-acylation, the reaction mechanism of which is assumed to be dehydration of organic salts of aminodiol.

(Received July 26, 1951)