173. 立岡末雄, 上柳次三郎, 宮本益雄, 樹下友治: クロルアンフェニコール
の合成研究 (第3報) 光学活性クロルアンフェニコールの合成*

Sueo Tatsuoaka, Jisaburo Ueyanagi, Masuo Miyamoto and Tomoji

Kinoshita: Studies on Chloramphenicol. III. Synthesis of
Optically Active Chloramphenicol.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

酵法で得られるクロルアンフェニコールは光学的には $d(-)$ -*threo* 体であり, これを合成的に得るには通常 dl -*threo* 体を光学的に分割する必要がある。Crooks¹⁾は合成的に得た dl -*threo*-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propane-diol を d -樟脳スルホン酸を用いて分割し, その d -系化合物をジクロル酢酸メチルと縮合させて活性のクロルアンフェニコールを収得した。著者らは先ず Crooks¹⁾の方法を追試したが, 樟脳スルホン酸塩の溶解度がかなり大きく, 両系分離の効率があまり良好でなかつたのでその改良を企て, d -酒石酸で比較的満足な結果を得たので報告する。 d -酒石酸を水溶液あるいはメタノール溶液で当量の dl -*threo*-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propane-diol^{2,3)}と結合させると先ず白色の結晶が析出する。これを精製すると mp 193° となり, 分析値から酸性酒石酸塩であることも知つた。このものから酒石酸を離脱させると白色の鱗片状結晶, mp 162° となり, その組成及び比旋光度 ($[\alpha]_D^{20} = -19.3^\circ$) からこれが $d(-)$ -*threo*-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol であることが分つた。他方, 原母液を減圧濃縮して得られる粗結晶をメタノールで処理して少量の難溶性物質(これは $d(-)$ -*threo* 体である)を除き, その母液を冷却すると別種の結晶が得られる。本品は精製すると mp 163° で固定する。このものから酒石酸を離脱させると mp 162° で, 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +21.7^\circ$ を與える塩基が得られ, $l-(+)$ -*threo*-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol であることが分つた。かくして得られた $d(-)$ -*threo* 系アミノ・ジオールに前報²⁾に於けると同様の操作で無水ジクロル酢酸またはジクロル酢酸でアシル化するとラセミ化を起すことなく酵法で得られるものと同一のクロルアンフェニコールが収得された。

終りに当り終始御指導と御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生, 武田二郎博士及び研究所長桑田智博士に謹謝し, また元素分析並びに旋光度測定を実施された菅, 伊藤, 鈴木, 小林の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

$d(-)$ -*threo*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol の酸性酒石酸塩 d -酒石酸 1.5 g を水 15 cc に溶解し, 微温時に dl -*threo*-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol 2.12 g を加え, 均質な溶液にして放冷すると白色の顆粒状結晶 2.1 g が析出する。約 5 容量の熱湯から再結晶すると白色柱状結晶, mp 193° (decomp), 収量 1.4 g, $C_9H_{12}O_4N_2 \cdot C_4H_6O_6$ 計算値 C 42.98, H 4.70, 実験値 C 43.09, H 5.01。溶媒としてメタノールを用いてもほぼ同様の結果を得る。

$l-(+)$ -*threo*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol の酸性酒石酸塩 上記 d -系結晶を分取した原母液を減圧濃縮すると粗製の結晶を得。これを 10 倍量のメタノールに加温溶解し, 不溶物 (d -系化合物) を除去して濾液を冷却すると白色柱状結晶, mp 159~162° (分解) を得。熱湯から再結晶し白色針状結晶, mp 163°。

$d(-)$ -*threo*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol 上で得た d -系酒石酸塩 1.4 g を温水 14 cc に溶かし, これに 20% NaOH を加えてアルカリ性 (pH 9.0~10.0) にすると白色の鱗片状結晶, mp 162° を得。収量 0.7 g (66%)。比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -19.3$ (メタノール)。

$l-(+)$ -*threo*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol 上で得た l -系酒石酸塩を d -系化合物に於けると同様に処理し白色の鱗片状結晶, mp 162° を得。 $[\alpha]_D^{20} = +21.7^\circ$ (メタノール)。

クロルアンフェニコール ($d(-)$ -*threo*-1-*p*-Nitrophenyl-2-dichloroacetamino-1,3-propanediol)

1. 無水ジクロル酢酸による方法 $d(-)$ -*threo*-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol 20 g をベンゼン 60 cc と混じ, これに無水ジクロル酢酸 23 g をベンゼン 60 cc で稀釋したものを常温で徐々に加えると発熱して反応し, 少時のうち粗製の目的物が析出する。収量 16.0 g (55%)。水から再結晶し白色の柱状結晶 mp

* 日本ベニシリン学術協議会第 43 回研究会 (昭和 25, 6, 23 傳研) に於て発表。

1) Crooks, Rebstock, Controulis: J. Am. Chem. Soc, **71**, 2463 (1949)。

2) 本誌 **71**, 604 (1951)。

3) 本誌 **71**, 608 (1951)。

150~151°, $[\alpha]_D^{25} = +19.07^\circ$. ($c=1.52$, アルコール) となり, 醱酵法によつて得られたクロルアンフェニコールと混融しても融点降下せず, またそれと同一の抗菌力をもっている。

2. ジクロル酢酸による方法 アミノ体 5 g, ジクロル酢酸 25 cc 及びブタノール 50 cc からなる溶液を 3 時間煮沸したのち減圧下でブタノール及び過剰のジクロル酢酸を溜去すると油状の生成物が残留する。これを 2 容量の酢酸エチルに溶解し, 順次稀塩酸, 炭酸水素ナトリウム, 水で洗い, つぎに酢酸エチルを溜去すると粗製の目的物を得。これに石油ベンジンを加えると淡褐色の結晶が得られ, さらに水から再結晶し白色の柱状品, mp 150~151°, $[\alpha]_D^{25} = +19.05^\circ$ ($c=1.51$, アルコール) となり, 醱酵法によつて得られた製品と混融しても融点降下せず, またそれと同一の抗菌力をもっている。収量 4.05 g (53%)。 武田薬品工業株式会社研究所

Summary

By the combination of *d*-tartaric acid with *dl*-threo-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol in water or methanol, its tartrate insoluble in water was collected. This salt was freed by alkalis to *d*-(-)-threo-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol, and acylated by dichloroacetic anhydride or dichloroacetic acid to optically active chloramphenicol.

(Received October 26, 1950)

174. 上柳次三郎: α -Chloro-*d*-camphor Sulfonic Acid の一異性体について*

Hisaburo Ueyanagi: An Isomer of α -Chloro-*d*-camphor Sulfonic Acid.

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

α -chloro-*d*-camphor のスルホン酸には古くから 2 系統の化合物が知られている。一つは Kipping, Pope¹⁾²⁾ が, α -chloro-*d*-camphor のクロロホルム溶液に塩化スルホン酸を作用させて得たもので, 後年 Kipping によつて之が *trans*- π -スルホン酸であり³⁾, 且 α -chloro 及び α' -chloro-*d*-camphor- π -sulfonic acid (I) 及び (II) の混合物⁴⁾ である事が明かにされた。但しこの立体異性体の両者とも純粋には得られていない⁵⁾。他の一つは Armstrong, Lowry⁶⁾ が α -chloro-*d*-camphor の無水酢酸溶液に硫酸を作用させて得たもので諸家の研究就中 Wedekind, Schenk, Stüsser⁷⁾ によつて β -スルホン酸 (III) である事が証明されている。

従つてこのスルホン酸基を順次に変化して誘導し得られる諸化合物は当時 *trans* 系統と β -系統に限られていた。然るに 1933 年に至り朝比奈, 石館両氏⁸⁾ がカンフェロールの酸化成績体中から isoketopinic acid と ketodihydroteresanalic acid を分離し, 之等兩酸が diastereomer である事を証明し, 更に之等から夫々当該オキ

* 日本薬学会学術大会 (1947, 5, 15. 金沢医大) で発表。

** Jyusonishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) Kipping, Pope: J. Chem. Soc. **63**, 548 (1893).

2) Kipping, Pope: J. Chem. Soc. **67**, 354 (1895).

3) Kipping, Pope: J. Chem. Soc. **69**, 913 (1896).

4) Kipping, Pope: J. Chem. Soc. **87**, 628 (1905).

5) Kipping, Pope: J. Chem. Soc. Proc. **21**, 293 (1905).

6) Armstrong, Lowry: J. Chem. Soc. **81**, 1451 (1902).

7) Wedekind, Schenk, Stüsser: Ber. **56**, 640 (1923).