得た製品と混融しても融点降下せず。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

p-Nitroacetophenone oxime was prepared by the application of sodium hydroxylamine disulfonate to *p*-nitroacetophenone. Corresponding *p*-tosyl ester was obtained by the reaction of *p*-tosyl chloride on the oxime under the presence of sodium alcoxide or hydroxide. The rearrangement of this ester, as described in the previous report, yielded *p*-nitro- α -aminoacetophenone hydrochloride which, upon reaction with dichloroacetyl chloride, gave *p*-nitro- α -dichloroacetaminoacetophenone. The addition of formalin to the latter yielded *p*-nitro- α -dichloroacetamino- β -hydroxypropiofenone and its Ponderfreduction, *dl*-chloramphenicol. (Received November 20, 1950)

227. 立岡末雄, 森本 皎, 三宅 彰, 宮本益雄, 上柳次三郎, 島田恒男,

宮崎博茂: クロルアンフェニコールの合成研究 (第5報¹⁾)

erythro-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol の合成*

Sueo Tatsuoka, Akira Morimoto, Akira Miyake, Masuo Miyamoto,

Jisaburo Ueyanagi, Tsuneo Shimada and Hiroshige Miyazaki:

Studies on Chloramphenicol. V. Synthesis of *erythro*-1-*p*-

Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

著者らは前報¹⁾で、クロルアンフェニコールの数種の新合成法を報じたが、今回それらと異なる経路の合成法を試み、二、三の知見を得たので報告する。

文献²⁾によると *p*-nitrobenzaldehyde はアルカリの存在でアセトアルデヒドと縮合して β -*p*-nitrophenyl- β -hydroxy-propion-aldehyde を生成する。このことからアセトアルデヒドの代りにアシルアミノアセトアルデ

ヒドを用いるとクロルアンフェニコール合成の中間体が得られることが予想される。即ち次式に示すように、縮合生成物 (I) を還元すると種々の 1-*p*-nitrophenyl-2-acylamino-1,3-propanediol (II) に到達できることになる。アシル基としてジクロルアセチル基を選ぶと一挙にクロルアンフェニコールが得られる可能性もある。

このような考察から今回とりあえずベンズアミノ体及びフェニルアセチルアミノ体で行った。文献³⁾には Phenylacetylaminooacetaldehyde (即ち benzylpenilloaldehyde) をベンズアルデヒドと縮合させている例があるが、この際 5-benzylidene-3-phenyl- Δ^3 -pyrrolinone-2 (III) が得られている。これはクロトン縮合と閉環反応を伴ったものと考えられる。また benzoylaminoacetaldehyde をベンズアルデヒ

* 日本ベニシリン学術協議会第 43 回研究会 (1950, 6, 23. 傳研) において発表。

1) 第1~3報: 本誌 71, 604~613(1951); 第4報: 本誌 71, 774(1951). 2) Göhring: Ber. 18, 372 (1885).

ドや *m*-nitrobenzaldehyde と縮合させた例もあるが、この場合にはタール様物質が得られたに過ぎず、何れの場合も現在の著者の目的には副わない反応例である。

著者らはアルドール縮合を実現させるため次のように行つた。原料の benzaminoacetaldehyde 及び phenyl-acetyl-amino-acetaldehyde は前記文献³⁾に従つて造つた。これらをアルカリ例えばトリエチルアミン、水酸化バリウム等を縮合剤として *p*-nitrobenzaldehyde と反応させると前者からは mp 141~142°, 後者からは mp 152~154° の生成物が得られ、組成から目的物 (I) ($R = -C_6H_5$ 並に $-CH_2C_6H_5$) に一致することが分つた。この際理論的には更に一つの立体異性体の生成も可能であるのでその単離を試みたが、確認するに至らなかつた。

ここに得られた I ($R = C_6H_5$) をボンドルフ還元 に附すると mp 207~209° の結晶 II ($R = C_6H_5$) が得られ、これが前報¹⁾で得た *erythro*-1-*p*-nitrophenyl-2-benzamino-1,3-propanediol と同一であることを確認した。また I ($R = CH_2C_6H_5$) を同様に処理して還元生成物 II ($R = CH_2C_6H_5$) を得たが、本品は今のところ結晶とならず、これを加水分解すると前報¹⁾で得た *erythro*-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol になつたので、I 及び II ($R = CH_2C_6H_5$) は *erythro* 系化合物であることが明かとなつた。

threo 系化合物の単離を目的で種々条件を変じて検討しているが、今迄のところ不成功に終つている。

なお $R = -CH_2Cl_2$ として一挙にクロルアンフェニコールへ到達する目的で、アミノアセタールに塩化ジクロルアセチルを反応させて dichloroacetamino-acetal, mp 54~55° を得、之れを加水分解して, dichloroacetaminoacetaldehyde を得たが、本品と *p*-nitrobenzaldehyde との縮合はいまのところ達成されていない。將來機会を得てこの反応を検討したいと考えている。

終りに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、また元素分析の労をとられた菅、鈴木、小林の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

α -Benzamino- β -*p*-nitrophenyl- β -hydroxy-propionaldehyde (I: $R = C_6H_5$) *p*-nitrobenzaldehyde 15.1 g (0.1 モル), benzamino-acetaldehyde 16.3 g. (0.1 モル) をメタノール 40 cc に溶し、これにトリエチルアミン 0.5 cc を加え約 40° に数分間加温すると淡赤褐色の均質な溶液となる。1 夜放置後 40° 以下で減圧濃縮し、残留物にアセトンを加えると、淡黄色結晶性物質, mp 141~142°。収量 14 g (44.6%)。 $C_{16}H_{14}O_5N_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 計算値 C 59.43, H 4.68, 実験値 C 58.84, H 4.88。この反応において縮合剤として水酸化バリウム、水酸化ナトリウムを用いても略同様に目的を達する。

***erythro*-1-*p*-Nitrophenyl-2-benzamino-1,3-propanediol (II: $R = C_6H_5$)** アルデヒド体 (I: $R = C_6H_5$) 20 g にアルミニウム・イソプロポキシaid 25 g 及びイソプロピルアルコール 250 cc を加え、水浴中で加熱しアセトンを溜出させたのち、反応液に水 25 cc を加えてアルミニウム体を分解し温時濾過する。残留物を 80% イソプロピルアルコールで温浸し、全抽出液を合せて濃縮すると粗製の目的物を得。メタノールから再結晶し白色柱状晶, mp 207~209° となり、前報で得た標本と混融しても融点降下せず。収量 2 g (10%)。 $C_{15}H_{16}O_5N_2$ 計算値 C 60.75, H 5.10, 実験値 C 61.41, H 5.36。

α -Phenylacetyl-amino- β -*p*-nitrophenyl- β -hydroxy-propionaldehyde (I: $R = -CH_2C_6H_5$) *p*-nitrobenzaldehyde 5.3 g, phenylacetyl-aminoacetaldehyde 7 g 及びメタノール 26 cc の混液を 5° に冷却し、これに水酸化ナトリウム 0.04 g を水 2 cc に溶した溶液を滴下すると少時に均質な溶液となる。約 3 時間後反応液を氷水中に注ぎ、目的物を酢酸エチルに轉溶し、減圧で酢酸エチルを溜去すると粗製品を得。アセトン・エーテルから再結晶し白色の結晶性粉末, mp 152~154°, 収量 4.5 g (39%)。 $C_{17}H_{16}O_5N_2$ 計算値 C 62.19, H 4.91, 実験値 C 61.82, H 5.28。

***erythro*-1-*p*-Nitrophenyl-2-phenylacetyl-amino-1,3-propanediol (II: $R = -CH_2C_6H_5$)** 上で得たアルデヒド化合物 I ($R = -CH_2C_6H_5$) 5 g にアルミニウム・イソプロポキシaid 6 g 及びイソプロピル・アルコール 50 cc を加え、ベンズアミノ体 (I) ($R = C_6H_5$) の場合と同様に処理し、抽出液を濃縮すると飴状物質を得。収量 5 g。本品はいままでのところ結晶となつていない。

***erythro*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol hydrochloride** 上で得たアシル体 (II) ($R = -CH_2C_6H_5$) の油状物 5 g を 10 倍量の 5% 塩酸と 1 時間水浴上加温したのち不溶物を酢酸エチルで抽出し、水液を濃縮すると白色平板状晶, mp 208~210° となり、前報¹⁾で得た製品 (mp 209~210°) と混融しても融点降下せず。収量 0.3 g (7.9% 2 行程通算)。

3) Clarke, Johnson, Robinson: "The Chemistry of Penicillin" (Princeton University Press, Princeton, N. J., 1949) 473.

Dichloroacetaminoacetal アミノアセタール 13.3 g (0.1 モル) をエーテル 80 cc に溶し、冷却しながら水酸化カリウム溶液 (KOH 16.8 g と水 30 cc からなる) と塩化ジクロル・アセチル 14.8 g (0.1 モル) を少量ずつ交互に注加する。約 15 分で全量を加えたのちなお 30 分反応させ、エーテル層を分取し、飽和塩化ナトリウム水 20 cc で数回洗浄し、乾燥後エーテルを溜去すると粗製品を得。石油エーテルから再結晶し白色稜柱状晶, mp 54~55°。収量 15.5 g (63.9%)。C₈H₁₅O₃Cl₂ 計算値 C 39.65, H 6.38, 実験値 C 39.36, H 6.19

2,4-Dinitrophenylhydrazone 2,4-dinitrophenylhydrazine の酢酸とアルコール (50%) の溶液にアセタールを加えると黄色の沈澱を得。アルコールから再結晶し黄色針状晶 mp 205~207° (分解)。C₁₀H₉O₅N₃Cl₂ 計算値 C 34.64, H 2.65, 実験値 C 34.46, H 2.59。

Dichloroacetaminoacetaldehyde 上で得たアセタール 15.2 g を 10% H₂SO₄ 70 cc とともに室温でかきまぜると約 3 時間で均質な淡褐色溶液となる。これを炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチル 100 cc ずつで 3 回抽出する。酢酸エチル溶液を濃縮すると褐色の飴状物質 10 g を得。本品はいままでのところ結晶とならない。これをアセタールの場合と同様に 2,4-dinitrophenylhydrazone に導くと全く同一物質が得られる。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

1. Aldol condensation of *p*-nitrobenzaldehyde with benzaminoacetaldehyde or phenylacetylaminacetaldehyde yielded α -benzamino- or α -phenylacetylaminacetaldehyde, whose Pondorf's reduction and subsequent hydrolysis yielded *erythro*-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol.

2. Reaction of aminoacetal and dichloroacetyl chloride yielded dichloroacetal whose hydrolysis gave dichloroacetaminoacetaldehyde.

(Received November 20, 1950)

228. 立岡末雄, 大杉邦三, 三宅 彰, 本庄美喜男, 中守律夫: クロルアンフェニコールの合成研究 (第6報*) *dl*-*threo*-1-Phenyl-2-acylamino-1,3-propanediol の合成**

Sueo Tatsuoka, Kunizo Osugi, Akira Miyake, Mikio Honjo and Ritsuo Nakamori: Studies on Chloramphenicol. VI. Synthesis of *dl*-*threo*-1-Phenyl-2-acylamino-1,3-propanediol.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

threo-1-Phenyl-2-acetyl-(または benz)-amino-1,3-propanediol (VIII または IX) は顕著な抗リケッチア性作用を有つクロルアンフェニコール合成の中間体である。従来これらは α -acetyl-(または benz)-aminoacetophenone (IV または V) に炭酸水素ナトリウムを縮合剤とし、ホルマリンを反応させて α -acetyl-(または benz)-amino- β -hydroxy-propiophenone (VI または VII) となし、次にこれをラネーニツケルによる接触還元で附して製造されている。¹⁾

著者等は前報²⁾ において *p*-nitroacetophenone oxime または 2-phenyl-5(4H)-oxazolone を出発物質とするクロルアンフェニコールの新合成法を報じたが、その基礎的研究として題記化合物の合成法を検討し、二、三の知見を得ていたのでここに報告する。

従来 α -amino-acetophenone (I) の 1 合成法として Neber 等³⁾ の反応がある。それは acetophenone oxime

* 第5報: 本誌 71, 776 (1951)。

** 日本ペニシリン学術協議会第 43 回研究会 (1950 年 6, 23. 傳研) において発表。

1) Long, Troutman: J. Am. Chem. Soc. 71, 2469 (1949)。

2) 第1報: 本誌 71, 604 (1951)。

3) Neber, et al.: Ann. 515, 212 (1935)。