静かに沸騰させ冷後氷片を浮した水中に攪拌しつつ注入する。2日放置後析出した結晶性物質を濾集し熱湯から数回再結晶。Fp 115~116°.

京都薬科大学

Summary

Fraxinus verecunda Koidz., a large tree that grows on the Ohmine mountain in Nara Prefecture (western part of Japan) belongs to *F.* sect. *Fraxinaster* and is totally different from *F.* sect. *Ornus*. The aqueous extract of its bark does not show any fluorescence in which it resembles those of the same classification, *F. Mandshurica* Repracht and its variety, var. *japonica* Max. Syringin, m. p. 192~193°, was obtained from the bark of *F. verecunda*. Its oxidation with potassium permanganate yielded glycosyringic acid, m. p. 208°, whose hydrolysis gave syringic acid, m. p. 205~206°. Syringin was first isolated from the bark of lilac, *Syringa vulgaris* L. From the fact that it had been found in the bark of *F. verecunda* belonging to the same Oleaceae family, it is assumed that syringin is widely distributed in the plants of Oleaceae. A kind of phytosterol of m. p. 134~135° (acetate, m. p. 115~116°) was also obtained with syringin from the same plant. This sterol is probably identical with the phytosterol, m. p. 134~135° (acetate, m. p. 117°) of $C_{26}H_{44}O$, obtained from the bark of *Ligustrum vulgare* by Zellner and Werner (Monatsch. 47, 151 (1926)).

(Received October 5, 1951)

24. 一色 孝, 桑田 胖: パラニトロフェニルアルキルアミンの モノクロルアセチル誘導体の合成*

Takashi Isshiki and Yutaka Kuwada: Syntheses of Monochloroacetyl Derivatives of *p*-Nitrophenylalkylamines and their Related Compounds.

(The Physiographical Science Research Institute and Pharmaceutical
Institute, Medical Faculty, University of Tokyo**)

1948年, 放線菌 *Streptomyces venezuelae* の培養濾液からグラム陰性菌及びリケッチア性の疾患に卓効を示す chloramphenicol (Chloromycetin) が抽出され¹⁾, 翌年その構造が確定し²⁾, つづいて合成が完成した³⁾.

その構造は *D*-(-)-*threo*-2-dichloroacetamido-1-*p*-nitrophenyl-1,3-propanediol (I) である。菌の代謝物

質がニトロ基やデクロルアセチル基を有することはこれまで全く知られておらず, この見地からもクロロマイセチンの出現は注目し値するが, その後, 類似化合物の合成が継続して行われ^{4,5,7)} 効力試験に供されたものが少くないが母体であるクロロマイセチ

* これらの結果は東京大学立地自然科学研究所報告8号(1951年9月)に速報した。

** Hongo Bunkyo-ku, Tokyo.

1) Bartz: J. Biol. Chem. **172**, 445 (1948).

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

3) Ehrlich, Gottlieb, Burkhold, Anderson, Pridham: J. Bact. **56**, 467 (1948).

4) Kenyon, Hayes, Gever: J. Org. Chem. **16**, 269 (1951).

5) Long, Toutman: J. Am. Chem. Soc. **71**, 2469 (1949).

6) Rebstock, Grooks, Controulis, Bartz: J. Am. Chem. Soc. **71**, 2458 (1949).

7) Rebstock: J. Am. Chem. Soc. **72**, 4800 (1950).

ンの効力を上廻るものは得られておらぬ現状である。一方これらの研究と別にアセトアニリドの *p*-ニトロ- ω -クロル誘導体が天然痘ウイルスに対し或る程度の効力を示すことが報ぜられている⁹⁾。

本研究は上述の化合物に多少とも近縁関係を有する *p*-ニトロフェニルアルキルアミンのモノクロルアセチル誘導体及びその原料のフェニルアルキルアミンのモノクロルアセチル誘導体の合成に関する報告である。これは化合物の側鎖の変化が濾過性病原体に如何なる影響を及ぼすかを調査する研究の一環となされたものである。これらは大体次に示す順序を経て合成した。出発原料のアミン (II) は文献既知であるので製法を省く。

アセチル誘導体 (III) は (II) をアルカリ存在の下にモノクロルアセチルクロリドで処理して製し、これらアセチル誘導体の恒数は Table I 上半に示す。

Table I

	Substance	m.p.	Recrystallized from
(I)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{Cl}$ ⁹⁾	93~94°	L.
(II)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCH}_2\text{Cl}$	74.5~75.5°	L.
(III)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{Cl}$ ¹⁰⁾	65.5~66.0°	L.
(IV)	<i>p</i> -ClCH ₂ CONHCH ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ NH ₂	164~165.5°	Ace—B
(V)	<i>p</i> -ClCH ₂ CONHCH ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ NHCOCH ₂ Cl	181~183°	Ace—B
(VI)	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ NHCOCH ₂ Cl	113~114°	dil. Al
(VII)	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH(CH ₃)NHCOCH ₂ Cl	127~127.5°	L—Al
(VIII)	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Cl	100°	Al
(IX)	(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Cl (?)	127~128°	Al

L: Ligroin

Ace: Acetone

Al: Alcohol

B: Benzene

最終成績体 (IV) は氷冷下 (III) を硝酸 (比重 1.5 又は 1.4) 硫酸混液でニトロ化し、氷水中に投じて生じた白色塊を適当な溶媒から再結晶して製した。最終成績体のモノトロ化合物をアルカリ性、次いで酸性で過マンガン酸カリで酸化するとパラニトロ安息香酸 (mp 238°, 混融点 238°) を生ずる。これによつてニトロ基はアチルアミノアルキル基のパラ位にあることを確認した。合成したニトロ化合物の恒数は Table I 下半に示す。

これら化合物の濾過性病原体に対する効力試験は後藤教授、鈴野克彦氏 (東大立地自然科学研究所)、細菌に対する効力試験は秋葉教授、大家宏氏 (東大医学部) に依頼した。現在までに判つた所では牛痘ウイルス (孵化鶏卵の漿尿膜試験) に対して (VI) (VII) などは無効であるが、細菌試験では Table II に示す如く α -及び β -フェネチラミン誘導体 ((II), (III), 特にその *p*-ニトロ化合物 (VII), (VIII)) が結核菌に対し或る程度効力を示すことが判明した。

Table II

	Substance	Myco. tuberc.	Sta. au.	E. coli	S. typhi
(I)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{Cl}$	8,000	<2,000	<2,000	<2,000
(II)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCH}_2\text{Cl}$	16,000	<2,000	<2,000	<2,000

8) Thompson et al: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **72**, 169 (1949).9) Buchler, Mackenzie: J. Am. Chem. Soc. **59**, 421.10) Child, Pyman: J. Chem. Soc. **1931**, 39.

(III) $C_6H_5CH_2CH_2NHCOCH_2Cl$	16,000	<2,000	<2,000	<2,000
(IV) $NH_2SO_2C_6H_4CH_2NHCOCH_2Cl$	4,000	<2,000	<2,000	<2,000
(VI) $p\text{-NO}_2C_6H_4CH_2NHCOCH_2Cl$	16,000	2,000	2,000	<2,000
(VII) $p\text{-NO}_2C_6H_4CH(CH_3)NHCOCH_2Cl$	32,000	2,000	4,000	<2,000
(VIII) $p\text{-NO}_2C_6H_4CH_2CH_2NHCOCH_2Cl$	32,000	2,000	2,000	<2,000
$p\text{-H}_2NSO_2C_6H_4CH_2NH_2$	1,000	16,000	<2,000	<2,000

Organism	Medium	Inoculum
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37	Kirchner	0.02 mg/cc.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Casein	24 時間ブイヨン培養. 10,000 倍稀釈 0.1 cc/5 cc.
<i>Escherichia coli communis</i>	Ammonium	"
<i>Salmonella typhi</i> Vi	Tryptophane 含有 Casein	"

本研究費用の一部は文部省科学研究費を当てた。又終始御指導を賜った石館教授, 百瀬教授, 吉岡助教授, 元素分析を担当された大畑氏, 山本嬢, 梶間氏, 効力試験を担当された秋葉教授, 後藤教授, 鈴野氏, 大家氏に深謝する。

実験の部

ω -Chloroacetylbenzylamine (I) 対応するアミンをベンゼンに溶解し $ClCH_2COCl$ でアチル化して製す。この場合 NaOH 水溶液が脱 HCl 剤として好適である。得量 90%。ピリヂンを使用すると得量著しく低下する。mp 93~94° 針晶 (リグロインより)。 (文献⁹⁾: mp 93~93.6°)。

p -Nitro- ω -chloroacetylbenzylamine (VI) 冷却 (-5°) 攪拌下の硫酸(発煙硝酸 (d=1.5) 3g と濃硫酸 3g の混液) に前記 Chloroacetylbenzylamine 1.5 g を少量宛入れてゆく。ついで常温に戻し更に 15 分攪拌を続けて後 100 cc の氷水中に投ずる。析出物を重曹水で洗い乾燥。1.3 g (87%)。mp 113~114°。白色針晶 (稀アルコールより)。 $C_9H_9O_3N_2Cl$ 計算値 N 12.26, Cl 15.5, 実験値 N 11.88, Cl 15.45。

本品は又 p -nitroformylbenzylamine (文献既知) を脱ホルミル化して後, クロルアセチル化しても得られる故 p -位にニトロ基のあること確実である。尙又本物質を化合物 (VIII) の項記載の処方で酸化すると mp 238° の p -ニトロ安息香酸 (混融点 238°) を生ずる。

Chloroacetyl- β -phenylethylamine (III) 上述のアチル化に準じて製す。mp 65~66° 針晶 (文献¹⁰⁾ mp 67°)。

Chloroacetyl- β -(p -nitrophenyl)-ethylamine (VIII) -3° に冷却した硫酸(硝酸 (d=1.4) 4 cc と濃硫酸 4 cc) に攪拌下上記 (III) を少量宛投入する。更に 4 cc 硝酸を追加して攪拌しつつ漸次常温に戻す。次いで約 200 cc の氷水中に投じ析出した固形物を重曹で洗い水洗する。収量 3g。mp 100° 針晶 (アルコールより)。 $C_{10}H_{11}N_2O_3Cl$ 計算値 N 11.5, Cl 14.6, 実験値 N 11.43, Cl 14.81。本品 0.5 g を $KMnO_4$ 2 g, 10% NaOH 1.7 cc, 水 40 cc の溶液に加え 1 時間煮沸し, 次いで濃硫酸 1.7 cc を加え約 30 分加温後 Na_2SO_3 で脱色すると 0.22 g の白色粉末を得。NaOH に溶解し H_2SO_4 で沈澱せしめ昇華すると mp 237° の針晶。 p -ニトロ安息香酸と混融するに融点降下せず。従つてニトロ基は p -位にあること明かである。

Chloroacetyl- β -(dinitrophenyl)-ethylamine (?) (IX) 原料アミドを比重 1.5 の発煙硝酸と濃硫酸の混液でニトロ化する場合生ずる mp 129° の針晶 (アルコールより), 窒素の分析値 (14.05%) は計算値 ($C_{10}H_{10}N_3O_5Cl$ として 14.5%) にほぼ一致するがハロゲンがやや多く出るのでモノニトロ化合物を夾雑すると思われる。

Chloroacetyl- α -phenyl-ethylamine (II) 上述のアチル化に準じて製す。mp 74.5~75.5° 羽毛状結晶 (リグロインより)。 $C_{10}H_{12}ONCl$ 計算値 N 7.08, Cl 17.94, 実験値 N 6.84, Cl 17.84。

Chloroacetyl- α -(p -nitrophenyl)-ethylamine (VII) 原料 1.5 g を HNO_3 (d=1.5) 3 cc, H_2SO_4 3 cc の混液でニトロ化して製す。得量は定量的, 針晶 mp 127~127.5° (リグロイン-アルコール混液より)。 $C_{10}H_{11}O_3N_2Cl$ 計算値 N 11.54, Cl 14.62, 実験値 N 11.38, Cl 14.67。

本品 0.5 g を物質 (VIII) に準じて $KMnO_4$ で酸化すると酸性物質 (0.25 g) を得。昇華精製したものは針晶 mp 237°。 p -ニトロ安息香酸と混融するに融点降下せず。

p -(Chloroacetaminomethyl)-phenylsulfonamide (IV) $p\text{-NH}_2CH_2C_6H_4SO_2NH_2$ の HCl 塩 2.2 g を 5% 苛性ソーダ液約 30 cc に溶解し冷却振盪下に $ClCH_2COCl$ 約 3.5 cc を滴下する。ここに析出した白色固体は吸引濾過後, 少量宛 10% 熱炭酸ソーダ溶液で暫時処理し, 速かに濾過して急冷すると美しいリン片状結晶となつて析出する。(母液(Aと呼ぶこととする)には次項の物質が含まれている——後述) 熱ソーダ溶液で処理する時間が長びくと得量は著しく低下する。mp 164~165.5° (mp 168.5~170° (corr.))。光沢リン片状結晶 (ア

セトン-ベンゼン混液より). $C_9H_{11}O_3N_2SCl$ 計算値 N 10.67, Cl 13.5, 実験値 N 10.75, Cl 12.7.

本品は 10% Na_2CO_3 には冷時不溶, 温時可溶, 10% NaOH には冷時可溶, 10% HCl には不溶. これらの性質は $ClCH_2CO-$ 基が *p*-アミノメチル基に結合していることを示す.

p-(Chloroacetaminomethyl)-phenylsulfone-(chloroacetyl)-amide (V) 前項母液 A を 10% HCl で中和すると析出する. mp 181~183° (corr 186~188°) 針晶 (アセトン-ベンゼン混液より). $C_{11}H_{12}O_4N_2SCl_2$ 計算値 N 8.26, 実験値 N 8.50.

東京大学医学部薬学科, 立地自然科学研究所

Summary

In order to test their antiviral and antibacterial activities, monochloroacetyl derivatives of *p*-nitrophenylalkylamines and their related compounds were prepared. Their physical constants and antibacterial activities are given in Tables I and II, respectively. Of those tested, chloroacetyl- α -(*p*-nitrophenyl)-ethylamine and the corresponding β -compound (VII and VIII) are somewhat effective against *Mycobacterium tuberculosis* H 37.

(Received October 9, 1951)

25. 一色 孝, 桑田 胖: パラニトロフェニルアルキルアミンの デクロルアセチル誘導体の合成*

Takashi Isshiki and Yutaka Kuwada: Syntheses of Dichloroacetyl
Derivatives of *p*-Nitrophenylalkylamines and their Related Compounds.

(The Physiographical Science Research Institute and Pharmaceutical
Institute, Medical Faculty, University of Tokyo)

前報¹⁾ のパラニトロフェニルアルキルアミンのモノクロルアセチル誘導体の合成に引き続きデクロルアセチル誘導体の合成を行つた. 対応するアミンを $Cl_2CHCOOC_2H_5$ と加温してデクロルアセチル化し後者を硫酸で処理して *p*-nitro 化合物 (及びデニトロ化合物) を得た. ニトロ基の位置はカメレオン酸化に依り *p*-ニトロ安息香酸として決定した. デクロルアセチルアミン及びそのニトロ誘導体の恒数は Table I に示す.

Table I

	Substance	m.p.	Recrystallized from
(I)	$C_6H_5CH_2NHCOCHCl_2$ ²⁾	98°	Ligroin
(II)	$C_6H_5CH(CH_3)NHCOCHCl_2$	141~142°	Benzene
(III)	$C_6H_5CH_2CH_2NHCOCHCl_2$ ³⁾	79~80°	Ligroin
(IV)	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ NHCOCHCl ₂	139~140°	Alcohol
(V)	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH(CH ₃)NHCOCHCl ₂	162.5~163°	"
(VI)	(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ CH(CH ₃)NHCOCHCl ₂	176.5~177.5°	"
(VII)	(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ NHCOCHCl ₂	99~100°	"

これら化合物の濾過性病原体に対する効力試験は後藤教授, 鈴野克彦氏 (東大立地自然科学研究所), 細菌に対する効力試験は秋葉教授, 大家宏氏 (東大医学部) に依頼した. 現在までに判つた所では牛痘ウイルス (孵化鶏卵の漿尿膜試験) に対して (IV), (V), (VII) などは効力なく, 又細菌試験に於いても Table II に示す如く何等

* これらの結果は東京大学立地自然科学研究所報告 8 号 (1951 年 9 月) に速報.

1) 一色, 桑田: 本誌 72, 69 (1951).

2) Buchler, Mackenzie: J. Am. Chem. Soc. 59, 421. 3) Braun, et al.: Ann. 453, 113 (1927).