87. 生熊 晋, 名川方敏: アルカミン類の研究 (第1報) 1-Phenyl-2-acetamido-1,3-propanediol の立体化学 その 1

Susumu Ikuma and Masatoshi Nagawa: Studies on Alkamines. I. Stereochemistry of 1-Phenyl-2-acetamido-1,3-propanediol. (1).

(Takamine Research Laboratory, Sankyo Co., Ltd.*)

Chloramphenicol 即ち D-(-)-*threo*-1-*p*-nitrophenyl-2-dichloroacetamido-1,3-propanediol には2箇の不斉炭素原子があるので、その光学の異性体には理論上4種の光学の活性体と2種のラセミ体が存在する筈であり、アミノ基と水酸基との相対的配位に関しては *erythro* (=regular) 系化合物と *threo* (=pseudo) 系化合物とがあり、chloramphenicol は *threo* 系の化合物であるから、*erythro* 系化合物から *threo* 系化合物に転位せしむる事は製造上にも関心の持たれる所である。*erythro* 系化合物から *threo* 系化合物へ転位することに関し、次に挙げる諸反応を吟味する必要上 chloramphenicol の母体と同じ側鎖を持ち唯ニトロ基を持たない 1-phenyl-2-acetamido-propane-1,3-diol を合成し、此の物の立体転位を試みた。 α -acylamido- β -hydroxyl 化合物が oxazoline に閉環する時、立体転位を伴う事は、長井、金尾¹⁾の報告の他、thionyl chloride 或は三塩化磷で処理して oxazoline に閉環することが色々報告されているので^{2,3,5)}、1-phenyl-2-acetamido-1,3-propanediol に就いて oxazoline 閉環を試みたが、此の化合物には2箇の水酸基が存在し、いずれの水酸基と閉環するか先ず決定しなければならない。*dl-erythro*-1-phenyl-2-amino-propane-1,3-diol 塩酸塩 (I) を室温で thionyl chloride で処理すると、柱状晶 mp 193~194° の monochloro 誘導体が得られ、一方 *dl-threo*-1-phenyl-2-amino-propane-1,3-diol 塩酸塩 (II) を同様に処理して同じく柱状晶 mp 193~194° の monochloro 誘導体が得られ、両者を混融するも融点の降下を認めない。これは C₁にある水酸基の方が塩素化され易く且ついずれか一方のみが Walden 転位した結果であると考えることが出来る。同じ様な現象はエフェドリンと ψ -エフェドリンに就いても認められている⁴⁾。そしてエフェドリンの場合から推定して、*erythro* 系のものが Walden 転位したものとして 1-phenyl-1-chloro-2-amino-propane-3-ol 塩酸塩 (III) は *threo* 系であると仮定したが、この立体配位に関しては後に報告する。次ぎに此の monochloro 体 (1 mol) を Pd-炭で還元すると 1 mol の水素を吸収し、いずれから mp 154~155° の結晶が得られ、両者混融するも融点降下を示さない。上述の2つの事実から thionyl chloride は C₁の水酸基と反応すべき事を確定した。還元成積体は 1-phenyl-2-amino-propane-3-ol HCl である。

α -acylamido- β -hydroxyl 化合物が thionyl chloride で oxazoline に閉環することに就いては、William, Elliot の報告⁵⁾の如くカルボニール基の酸素が C₁の酸素結合の背面から求核的 (nucleophilic) に攻撃すると考えられるもので、此の時 Walden 転位の行われる反応である。そして *dl-erythro*-1-phenyl-2-acetamido-1,3-propanediol (V) の場合に期待されるのは 2-methyl-4-hydroxymethyl-*d*²-*trans*-oxazoline (VII) である。

* Nishi-shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) Ann. 470, 157 (1929).

2) Bergmann: Ber. 56, 1280 (1923).

3) K. Pfister: J. Am. Chem. Soc. 71, 1101 (1949).

4) 田中: 本誌 70, 214 (1950).

5) J. Am. Chem. Soc. 72, 2187 (1950).

実際に *dl-erythro* 系化合物から得られた oxazoline は mp 114° の結晶であつて, *dl-threo*-1-phenyl-2-aminopropane-1,3-diol と acetiminoethyl ether 塩酸塩とから得られた *trans*-oxazoline (mp 114°) と混融しても融点の降下を示さないのて, 期待する *trans*-oxazoline であることを知つた. これを稀硫酸で加水分解すると *dl-threo*-1-phenyl-1-acetoxy-2-amino-propane-3-ol の塩酸塩 (VIII) が得られ, これをアンモニアで処理すると, アセチル基はアミノ基に転位する. 此処に得た結晶は *dl-threo*-1-phenyl-2-acetamidopropane-1,3-diol と混融しても融点の降下を認められない. 即ち *dl-erythro*-1-phenyl-2-acetamidopropane-1,3-diol (V) から oxazoline (VII) を経て *dl-threo*-1-phenyl-2-acetamidopropane-1,3-diol (IX) を得ることが出来たのである.

此の実験の結果は chloramphenicol 合成に関し次に挙げる様な意義を持つものである. 即ち 1-phenyl-2-acetamido-3-hydroxy-propiophenone を原料とした時, 還元して得られる *threo* 化合物 (IX) と *erythro* 化合物 (V) との中, 前者のみが chloramphenicol に誘導されたが, 本研究に依り *erythro* 化合物もこれを立体転位して *threo* 化合物となし, chloramphenicol に達することが出来る様になつたのである.

erythro-compounds

threo-compounds

To effect economy of space only one enantiomorph is given. R=phenyl.

本研究は津田教授の御指導に依るものである. 松井工場次長, 鈴木課長は研究上種々便宜を与えられた. 元素分析は平井, 早津, 川本の諸氏の御協力を得て居る. 厚く謝意を表する.

実験の部

α -Acetamido-acetophenone α -aminoacetophenone の塩酸塩を水に溶解し, 無水酢酸並びに重曹でアセチル化する^{6,7)}. mp 86~87°.

α -Acetamido- β -hydroxypropio-phenone⁷⁾ α -acetamido-acetophenone 8 g を水 20 cc に溶解し, 重碳酸ソーダ 0.1 g を加え, ホルマリン (35%) 8 cc を加え, 35° で 4 時間攪拌しながら反応せしむ. 次いで氷水で外部より冷却すると全体が結晶で固まる. mp 63~74°. 収量 7.1 g. 結晶の倍量の isopropyl alcohol から再結晶. mp 112~113°. 収量 6.7 g.

1-Phenyl-2-acetamido-propane-1,3-diol (V 並びに IX)⁷⁾ 上記の物質 (mp 112~113°) 6.3 g を 20 cc

6) Ber. 47, 1442 (1914).

7) J. Am. Chem. Soc. 71, 2469 (1949).

のメタノールに溶解し、Pd-炭を触媒として、水素氣流中に振とうする。2時間で水素吸収量 700 cc で反應が停止。触媒を分け、メタノールを減圧で蒸発すると無色透明の飴狀物質を得 (6.7 g)。5 cc の酢酸エステルを加え室温に放置すると柱狀結晶 (mp 132~135°) を得 (3.5 g)。これを酢酸エステルから再結晶して mp 142° の柱狀品を得。2.5 g。文献より此の物質は *threo*-(±)-1-phenyl-2-acetamido-propane-1,3-diol (IX) に一致する。*threo* 化合物の結晶を取った母液を集め、溶媒を除くと mp 83~84° の結晶 3 g を得。isopropyl alcohol から再結晶して mp 108° の結晶を得。2 g。文献より此の物質は *erythro*-(±)-1-phenyl-2-acetamido-propane-1,3-diol に一致する。

1-Phenyl-1-chloro-2-amino-propane-3-ol HCl salt (III) (a) *threo* 化合物 (IX) (mp 142°) 2 g をアルコール性苛性カリ (KOH 0.7 g, C₂H₅OH 10 cc) と 1 時間水浴上加温して脱アセチル化する。減圧濃縮後遊離アミンは酢酸エステルで抽出し、無水炭酸ソーダで乾燥し、溶媒を除くと淡黄色の油を得。1.2 g。此の油をアルコール性塩酸に溶解し、減圧蒸発乾固し黄色透明の油を得 1.3 g。これを 3 cc の乾燥クロロホルムに混じ別に thionylchloride のクロロホルム溶液 (SOCl₂ 20.8 g, CHCl₃ 3 cc) を加え 1 夜室温に放置する。メタノールで処理して室温で減圧下に溶媒を除くと結晶性粉末を得、1 g。mp 190~191°。メタノールから再結晶し mp 193~194° (decomp) の柱狀品。C₉H₁₃NOCl₂ 計算値 C 48.6, H 5.85, N 6.3, 実験値 C 48.9, N 5.36, N 6.35。

(b) *erythro* 化合物 (V) (mp 108°) に就いて (a) と同じく操作し mp 193~194° の結晶を得。(a) に得た結晶と混融するも融点降下せず。

1-Phenyl-2-amino-propane-3-ol HCl salt (IV) (a) に得た結晶 1 g (mp 193~194°) を 10 cc のメタノールに溶解し、Pd-炭で水素氣流中に還元する。水素吸収量 100 cc (理論値 114 cc)。触媒を濾別しメタノールを減圧で蒸留して得られる結晶をアルコールから再結晶する。mp 154~155°, 針狀品, 0.7 g。C₉H₁₄ONCl 計算値 C 57.6, H 7.47, N 7.47, 実験値 C 57.73, H 7.51, N 7.29。

(b) に得た結晶に就いても同一の還元を行つて、mp 154~155° の結晶を得。兩者混融するも融点降下せず。

2-Methyl-4-oxymethyl-4²-trans-oxazoline (VII) (a) *erythro*-1-phenyl-2-acetamido-propane-1,3-diol (V) (mp 108°) 2 g を 0° に冷却した thionyl chloride 4 cc 中に少量づつ加え 0° に 3 時間放置する。次いで thionyl chloride を室温減圧で蒸発せしめ、無色透明の飴狀物質を得。これに乾燥クロロホルム 8 cc を混じ、炭酸ソーダ水溶液 (5 g in 30 cc H₂O) に氷冷しながら加え、反應液がアルカリ性であることをたしかめてから酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル溶液は炭酸ソーダで乾燥後酢酸エチルを蒸留し、結晶性残渣を得。mp 110°。収量 1.2 g。酢酸エチルから再結晶し mp 114~115° の柱狀品を得。(収量 0.9 g)。C₁₁H₁₅O₂N 計算値 C 69.1, H 6.8, N 7.29, 実験値 C 69.2, H 6.3, N 7.05。

(b) *threo*-1-phenyl-2-acetamido-propane-1,3-diol (IX) 3 g を 5% HCl 20 cc と 1 時間水浴上加温、減圧で約半量に濃縮し、炭酸アルカリを加えてアルカリ性となし、酢酸エチルで抽出し炭酸ソーダで乾燥後酢酸エチルを蒸発し淡黄色飴狀物質 2.4 g を得。水 25 cc と混じ acetiminoethylether 2 g を加えて氷水中に 30 分間放置する。反應混合物は炭酸ソーダを加えてアルカリ性となし酢酸エチルで抽出し、抽出液は炭酸ソーダで乾燥溶媒を蒸留し結晶を得。酢酸エステルから再結晶して mp 114~115° の柱狀品を得。(収量 1.6 g)。(a) で得た結晶は (b) で得た結晶と混融しても融点の降下なし。

Threo-1-phenyl-1-acetoxy-2-amino-propane-3-ol (VIII) 上記の oxazoline (VII) 2 g を 18% HCl 6 cc と室温に保ち透明溶液を得。室温で減圧蒸発乾固。メタノール + isopropyl alcohol から再結晶し針狀品を得。mp 188~190° (decomp) (収量 1.2 g)。C₁₁H₁₆O₃NCl 計算値 C 53.8, H 6.52, N 5.7, 実験値 C 53.84, H 6.15, N 5.83。

Threo-1-phenyl-2-acetamido-propane-1,3-diol (IX) (VIII) の物質 1 g を水 10 cc に溶解しアンモニアアルカリ性として酢酸エステルで抽出し芒硝で乾燥し酢酸エステルを減圧蒸留すると無色透明な油を得 (1 g)。少量の酢酸エステルを加えて放置すると間もなく結晶が析出する。酢酸エステルから再結晶し柱狀品を得 (0.5 g)。mp 142°。此の結晶は上記の *threo*-1-phenyl-2-acetamido-propane-1,3-diol と混融して融点降下せず。

三共株式会社高峰研究所

Summary

Nagai and Kanao¹⁾ converted *dl*-*N*-benzoyl-norephedrine through the oxazoline into the diastereoisomeric *dl*-*N*-benzoylnorisoephedrine. This oxazoline inversion^{2,3,5)} can be utilized to convert *dl*-*erythro*-1-phenyl-2-acetamido-1,3-propanediol (V) into the *dl*-*threo* compound (IX). The *erythro* compound forms 2-methyl-4-hydroxymethyl-5-phenyl-4²-*trans*-oxazoline (VII) by treatment with thionyl chloride and sodium carbonate. On treatment with diluted mineral acids, the oxazoline (VII) gives *O*-acetyl compound (VIII) which can be rearranged to *dl*-*threo*-1-phenyl-2-acetamido-1,3-propanediol (IX) with ammonia.

(Received November 6, 1951)