の接合部では大体大気圧と等しくなる。是の如く本装置は Pregl の調圧条件を完全に満足するもので、現在著者等は $h=10$ cm として操作を行つている。

3) 静止状況に於ける圧力分布 1日の分析が終了して固定炉を放冷させると、ガスの収縮に伴い少量のガスが燃焼管に流入することは前述の如くであるが、暫時にして常温に達するとガスの移動も停止する。静的状況にあつてはガスの圧力降下は無くなるので代償管¹⁾内は完全に外気と等圧になり、燃焼管、吸接管は全体に亘り h cm の水圧がかかる。後者の事実は甚だ有利な点であつて、本装置に依り従來の約 2 倍近くの圧力がかかることになり外部からの障害を無くするのに大いに役立つている。

結論 以上の如く本装置の使用は従來の分析装置をかなり簡易化し、且分析者の手数を減ずることが出来る。之等の利点を纏めれば、

a) 調圧器を用いない為ガスの無駄が無いこと。同時に調圧器内のガスの溢出状況を監視調節する手数も無くなったこと。

b) マリOTT 罎を使用しない為この操作に必要な手数が省けること。

c) 作業終了時は固定炉の放冷を待たずして帰宅出来、而も冷却後は従来より遙に高い圧力で燃焼管、吸接管が保たれること。

尙本装置の製作は従來のガス溜の一部を取換えるだけで他に特別な部品を使用しないから改造に経費が大してかからず、且ガス溜は炭水素分析に限らず、種々の実験装置に簡易なガス溜として利用出来る。

著者等は過去数箇月に亘り本装置に依つて分析を実施し、以上種々の利便を得ている。本動作は甚だ良好で、必要な注意を払えば長期に亘り円滑な恒速気流を得ることが出来る。

終に臨み、本研究に種々の便宜と有益なヒントを賜つた京大農学部三井教授並びに終始御懇篤な御指導を戴いた恩師富田、上尾両教授に対し深甚の敬意と感謝を捧げる。

京都大学医学部薬学科

Summary

Constant gas current for carbon and hydrogen determination was obtained by the use of an improved apparatus, especially by the use of a novel-designed three-way stop cock and gas holder, together with the Mariotte flask. The total volume of the current passed is measured by the passage of time thus simplifying the whole apparatus and eliminating complex series of operations.

(Received December 3, 1951)

114. 阿部泰夫, 春川忠二, 石川 尚, 三木卓一, 角 正夫: 駆虫薬の合成研究 (第5報¹⁾) (2-Hydroxy-3-ketocyclohexyl)-acetic Acid Lactone の合成

Yasuo Abe, Tadatsugu Harukawa, Hisashi Ishikawa, Takuichi Miki and
Masao Sumi: Synthetic Studies on Anthelmintics. V. Synthesis of
(2-Hydroxy-3-ketocyclohexyl)-acetic Acid Lactone.

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

第4報¹⁾でサントニン合成の中間体 α -(2-hydroxy-3-ketocyclohexyl)-propionic acid lactone の合成について述べたが、今回はその低級同族体であり、且つ nor-(11)-santonin の合成に必要な (2-hydroxy-3-ketocyclohexyl)-acetic acid lactone の合成を報告する。

かつて Paranjape 等²⁾は 1-chloro-3-ketocyclohexene (I) とマロン酸ジエチルエステルとの縮合体 (II)

* Jyuso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 第4報: 本誌 72, 418 (1952).

2) Paranjape, Phalnikar, Nargund: C. A. 39, 2288 (1945).

を過剰の 0.1 N 水酸化バリウムと共に煮沸して (2-hydroxy-3-ketocyclohexyl)-acetic acid lactone (IV) をシロップ状物質 (セミカーバゾン mp 203°) として得たと報告した. 著者等はこの反応を追試して mp 203° のセミカーバゾンを得たが 1-methyl-3-ketocyclohexene³⁾ (III) のセミカーバゾンに一致するので, 印度の研究者等の主張するような水和反応は起らず, 側鎖のエステルのケン化と脱炭酸反応が行われた事を知った. 従つて Paranjape 等が得たと称するケトラクトン (IV) は α -(2-hydroxy-8-ketocyclohexyl)-propionic acid lactone の場合と同様疑問視される.

著者等は (cyclohexen-(2)-yl)-malonic acid⁴⁾ (VII) 乃至その誘導体に, 第4報に詳述した C₇-メチル同族体の合成法と同様の反応を適用して, ケトラクトン (IV) の合成を試みた. (VII) のナトリウム塩水溶液を過マンガン酸カリウムで水酸化した後, 酸性にすると, mp 197° (decomp) の (2,3-dihydroxycyclohexyl)-malonic acid lactone (VII a) が生成した. 又 (VII) を有機過酸で水酸化すると mp 169° (decomp) の異性体 (IX a) が生成し, 同時に油状の成績体が副生する. この油状体をアルカリでケン化した後, 酸性にすると mp 169° (decomp) の結晶が得られるから本品は (IX a) の有機酸エステルを主成分とするものである. (VII a) の C₃ 位の水酸基はラクトンを構成している水酸基に対して *cis* の関係にあり (IX a) では互に *trans* である.

(IX a) を減圧下にその融点以上に熱すると容易に炭酸を失い, 液状の (2,3-*trans*-dihydroxycyclohexyl)-acetic acid lactone (XI, *p*-nitrobenzoate: mp 143°) を与える. (VII a) の C₇-メチル同族体 (VII b) は脱炭酸に際して樹脂化した¹⁾ (VII a) は円滑にその C₇ 位の遊離カルボキシル基を放ち, 結晶性の (2,3-*cis*-dihydroxycyclohexyl)-acetic acid lactone⁶ (X) となる. その *p*-nitrobenzoate は mp 175° であり (XI) の異性体に当る. 又 (VII a) 及び (XI a) をクロム酸で酸化すると (2-hydroxy-3-ketocyclohexyl)-malonic acid lactone (XII a 及び XIII a) を生成する. (XII a) は1分子の結晶水を含み mp 113° で常法ではセミカーバゾンを与えない. mp 153° (decomp) の (XIII a) の方はこれに室温で酢酸セミカーバジツトを作用させると, 徐々にカルボキシル基を失いケトラクトン (IV) のセミカーバゾンを与える. 因みに (XII a), (XIII a) の C₇-メチル同族体

3) Natelson, Gottfried: J. Am. Chem. Soc. **61**, 1002 (1939).

4) Eijkman: Chem. Zentr. **1909**, II, 2146.

(XII b), (XIII b) は共にセミカーバゾンを経由して生成し、このような現象は認められなかつた¹⁾。

ケトラクトン酸 (XII a 及び XIII a) を減圧下に加熱して脱炭酸を行くと、何れからとも同一の mp 50° のケトラクトン (IV) を生成した。セミカーバゾンも混融の結果同一である。この様に脱炭酸反応によつて同一のケトラクトンを生成するから 2 種のケトラクトン酸は C₇ 位の立体配置に基因する異性ラセミ体である。尙ケトラクトンは不斎炭素 2 個を有し 2 種の異性ラセミ体が存在する筈であるが、現在 1 種しか得られていない。

この合成法は C₇-メチル同族体の場合と同様 (VII) の誘導体についても行える。即ち diethyl (cyclohexen-(2)-yl)-cyanoacetate (VI) を水酸化して (VIII a) と (IX a) の異性ラクトンに導くことが出来、又 methyl (cyclohexen-(2)-yl)-cyanoacetate⁵⁾ (XIV) を過酸で処理した後、ケン化すると (IX) を生じた。なお (XIV) をつくるのに Mousseron 等⁵⁾ は cyclohexene dibromide (V) とシアン酢酸エチルエステルとを加圧下に縮合させたが、著者等は縮合剤のナトリウムアルコールを 2 mol 使用することによつて、常圧下に反応させ得る事を見出した。この場合にも Mousseron 等と同様の副生物 methyl bis-(cyclohexen-(2)-yl)-cyanoacetate (XV) の生ずることを認めた。

又、有機過酸反応の中間体である epoxy 体を結晶として取り出すことが出来た。即ち diethyl (cyclohexen-(2)-yl)-malonate (VI) をアルコール性アンモニアによつて ethyl (cyclohexen-(2)-yl)-malonamate (XVI) に変じ、これに Swern 法⁶⁾ に従つて調製した過酢酸を作用させると ethyl-2,3-epoxycyclohexylmalonamate (XVII) が得られた。

本研究に当り懇篤な御指導を賜つた 朝比奈泰彦先生、御激励下さつた桑田研究所長に深謝し、実験に協力された石川重三郎、梅 正、岡本藤一郎氏並びに元素分析を担当された菅、鈴木、小林の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

1-Methyl-3-ketocyclohexene (III) diethyl (3-ketocyclohexen-(1)-yl)-malonate (II) 4 g を 0.1 N 水酸化バリウム水溶液 1 L 中に煮沸下注入し、更に 30 分かきまぜながら煮沸する。冷後反応液をエーテルで洗滌し、洗液を濃縮すれば 0.4 g の黄色液体が残りこの液体は mp 203° のセミカーバゾンを与える。次にエーテルで洗つた後の水溶液を塩酸性に変じてエーテル抽出を行い、抽出液を炭酸ナトリウム水で洗滌後濃縮すれば 0.9 g の黄色液体が残留する。本品のセミカーバゾン (mp 203°) を上記のセミカーバゾンと混融して融点降下せず、又 Natelson 等³⁾ の方法でつくつた 1-methyl-3-ketocyclohexene のセミカーバゾンと混融しても変化を認めない。C₉H₁₃ON₃ 計算値 C 57.44, H 7.84, 実験値 C 57.87, H 8.10。

(Cyclohexen-(2)-yl)-malonic acid (VII) diethyl (cyclohexen-(2)-yl)-malonate⁴⁾ (VI) 19.5 g を水酸化カリウム 28 g, メタノール 150 cc と共に 8 時間加熱する。次いで減圧下に濃縮し、析出する塩に水を加えた後、酸性に變じエーテルで抽出、エーテル層を乾燥、脱色後、溶媒を留去すれば残留物は結晶する。エーテルから再結。mp 169° (decomp)。無色柱晶。収量 7.5 g。C₉H₁₂O₄ 計算値 C 58.70, H 6.52, 実験値 C 58.71, H 6.53。

(2,3-cis-Dihydroxycyclohexyl)-malonic acid lactone (VIII a) a) **(Cyclohexen-(2)-yl)-malonic acid (VII) から** 化合物 (VII) 30 g を 5% 水酸化ナトリウム水溶液 300 cc に溶解し、3° 以下でかきまぜながら 2% 過マンガン酸カリウム水溶液 1,500 cc を加える。次いで亜硫酸水素ナトリウムで過剰の過マンガン酸塩を分解、褐色を濾去後、塩酸を加えてコンゴー酸性とし、減圧下に 200 cc に濃縮する。酢酸エチルで抽出し溶媒留去後 15.5 g の結晶を得。酢酸エチルから再結。mp 197° (decomp)。無色柱状晶。C₉H₁₂O₅ 計算値 C 54.00, H 6.00, 実験値 C 53.93, H 6.07。

b) **Diethyl (cyclohexen-(2)-yl)-malonate⁴⁾ (VI) から** 化合物 (VI) 17 g をアルコール 200 cc に溶解し、かきまぜながら硫酸マグネシウム 7 g, 水 30 cc の溶液を加えた後、0° 以下で 2% 過マンガン酸カリウム水溶液 1,000 cc を滴下する。なお半量を加えた時、アルコールと硫酸マグネシウムとを最初と同量補給し、滴下終了後アルコールを減圧下に留去、褐色を濾去し、母液を塩酸塩性とし、析出する油をエーテルに取り、エーテルを留去して油 13 g を得。本品は 4 mm の減圧下では蒸留出来ない。その 7 g を 10% 水酸化ナトリウム 80 cc, メタノール 50 cc に溶解し、2 時間水浴上で加熱してケン化した後、前項の如く処理して結晶 4 g を得。本品を a) で得た結晶と混融しても変化せず。

(2,3-trans-Dihydroxycyclohexyl)-malonic acid lactone (IX a) a) **(Cyclohexen-(2)-yl)-malonic acid (VIII) から** i) 化合物 (VII) 10 g を義酸 50 cc に懸垂し、かきまぜながら 50° 以下で 26% 過酸化水素 8 cc を滴下し室温に 1 夜放置する。溶媒を減圧下に留去し、残留液に 10% 水酸化ナトリウム 90 cc を加え、1

5) Mousseron, Winternitz: Bull. soc. chim. 1946, 604; C. A. 41, 5102 (1947).

6) Swern, Soanlon: J. Am. Chem. Soc. 68, 1504 (1946).

時間水浴上で加温してケン化し, 冷後塩酸酸性にして酢酸エチルで抽出, 抽出液を濃縮すれば結晶が析出する. 酢酸エチルから再結, mp 169° (decomp). 無色板状品, 収量 8.5 g. 本品は過マンガン酸カリウム溶液を脱色せず, 水, メタノールに易溶である. $C_9H_{12}O_5$ 計算値 C 54.00, H 6.00, 実験値 C 54.25, H 6.32.

ii) 義酸の代りに酢酸を用い, 1 夜放置すると結晶が析出する. この結晶は i) のハイドロキシラクトン酸と同一物質である. 収量 3 g. 母液を i) と同様に処理して, 更にハイドロキシラクトン酸 4 g を得た.

b) Diethyl (cyclohexen-(2)-yl)-malonate⁴⁾ (VI) から i) 化合物 (VI, bp₁₁ 160~163°) 50 g を義酸 220 cc に溶解し 27% 過酸化水素 3.5 cc を加え 40° に保ちながら 1 時間続けてかきまぜる. 1 夜室温に放置後, 減圧下に溶媒を除き, 10% 水酸化ナトリウム 500 cc メタノール 100 cc とを加え, 前項の如くケン化, 塩酸酸性とし, a) と同様に抽出, 再結晶を行い同一の結晶 26 g を得.

ii) 溶媒に酢酸を用いても全く同じ結果を与える.

c) Methyl (cyclohexen-(2)-yl)-cyanoacetate (XIV) から 化合物 (XIV) 32 g を義酸 200 g に溶解し, 30% 過酸化水素 40 cc を加え 45~50° に 7 時間保ち, 減圧下に義酸を留去し, 10% 水酸化ナトリウム 260 g を加えてケン化, 塩酸酸性に変わって抽出, 再結して 18 g を得.

(2,3-cis-Dihydroxycyclohexyl)-acetic acid lactone (X) ハイドロキシラクトン酸 (VIII a) 1 g を減圧下に 200° に加熱して脱炭酸を行つた後蒸留, bp₄ 185° の液体 0.5 g を得た. 冷却すれば結晶化し, 石油ベンゼン-ベンゼンから再結. mp 85°. 無色針状品. $C_8H_{12}O_3$ 計算値 C 61.54, H 7.69, 実験値 C 61.26, H 8.22. p-ニトロベンゾアート: メタノールから再結品, mp 175°. 淡黄色針状品. $C_{15}H_{15}O_6N$ 計算値 C 59.01, H 4.92, N 4.59, 実験値 C 59.28, H 5.15, N 4.61.

(2,3-trans-Dihydroxycyclohexyl)-acetic acid lactone (XI) ハイドロキシラクトン酸 (IX a) 15 g を減圧下に融点以上に加熱し, 発泡終了後蒸留して bp₄ 177° の無色液体 6 g を得. p-ニトロベンゾアート: mp 143°, 淡黄色針状品, $C_{15}H_{15}O_6N$ 計算値 C 59.01, H 4.92, 実験値 C 59.29, H 5.23.

(2-Hydroxy-3-ketocyclohexyl)-malonic acid lactone (XII a) ハイドロキシラクトン酸 (VIII a) 4 g を氷酢酸 150 cc に溶解し, 80% 酢酸 20 cc に溶解した無水クロム酸 2.5 g を 20° に保ち, かきまぜながら滴下し, 更に 20 時間かきまぜる. アルコールを加えてクロム酸を脱色し, 減圧下に溶媒を留去する. 残留物を水 10 cc に溶解し, エーテルで抽出, エーテル留去後残留する液体を水冷して結晶 1.2 g を得た. 酢酸エチルから再結. mp 112°. 無色板状品. 本品は 1 分子の結晶水を含みセミカーバゾンを与えない. $C_9H_{12}O_6$ 計算値 C 50.00, H 5.56, H₂O 8.33, 実験値 C 49.98, H 6.14, H₂O 8.96.

(2-Hydroxy-3-ketocyclohexyl)-malonic acid lactone (XIII a) ハイドロキシラクトン酸 (IX a) 10 g を氷酢酸 200 cc に溶解し, 80% 酢酸 20 cc に溶解した無水クロム酸 5.3 g を用いて 20° で酸化し, 前項の如く処理して酢酸エチルから再結. mp 153° (decomp). 無色板状品, 収量 3.5 g. $C_9H_{10}O_5$ 計算値 C 54.54, H 5.09, 実験値 C 54.76, H 5.36. 酢酸セミカーバゾッドと反応して 3 日後に結晶を析出. アルコールから再結. mp 198~201° (decomp). 微黄色板状品. $C_9H_{13}O_3N_3$ (IV のセミカーバゾン) 計算値 C 51.13, H 6.21, 実験値 C 51.29, H 6.04.

(2-Hydroxy-3-ketocyclohexyl)-acetic acid lactone (IV) a) ケトラクトン酸 (XII a) から 結晶 (XII a) 1 g を 4 mm の減圧下に加熱して脱炭酸した後蒸留し bp₄ 195~210° の留出液 0.5 g を得. 本品は冷却すると結晶化し, メタノール-エーテルから再結晶すると mp 50° の無色柱状品が得られる. セミカーバゾンはアルコールから再結. mp 201° (decomp). 微黄色板状品. 前項のセミカーバゾンと混融しても変化せず.

b) ケトラクトン酸 (XIII a) から 結晶 (XIII a) 1 g を 4 mm の減圧下に加熱すると 155° で発泡分解し, bp₄ 195~210° の留出液 0.5 g を得た. 冷却すると結晶化し, a) の標品と混融して融点降下せず. $C_8H_{10}O_3$ 計算値 C 62.32, H 6.25, 実験値 C 62.11, H 6.81. セミカーバゾン: a) で得たセミカーバゾンと混融して変化を認めず. $C_9H_{13}O_3N_3$ 計算値 C 51.13, H 6.21, 実験値 C 50.95, H 6.64.

Methyl (cyclohexen-(2)-yl)-cyanoacetate (XIV) 金属ナトリウム 46 g を無水アルコール 1,300 cc に溶解し, かきまぜながら煮沸下に methyl cyanoacetate 99 g を滴下し, ついで dibromocyclohexane (V) 242 g を加え 30 時間かきまぜながら煮沸する. 生成した臭化ナトリウムを濾去し, 溶媒を留去し, 残留物を繰返し減圧蒸留に附して bp₂₀ 150~160° の無色液体 215 g を得.

Methyl bis-(cyclohexen-(2)-yl)-cyanoacetate (XV) (XIV) を精製分留する際に高沸点部分として得られた bp₄ 190~200° の粘稠な液体 13.6 g を水冷すれば殆んど固化し, 石油ベンゼンから再結晶し 6 g の結晶を得. mp 65~66° (decomp). 無色板状品. $C_{16}H_{21}O_2N$ 計算値 C 74.20, H 8.12, N 5.40, 実験値 C 74.42, H 8.49, N 5.24.

Ethyl (cyclohexen-(2)-yl)-malonamate (XVI) diethyl (cyclohexen-(2)-yl)-malonate (VI) 2 g にアンモニアを飽和したアルコール 8 cc を加え, 3 日間放置した後溶媒を留去. 残留液は結晶化し, 石油ベンゼン-ベンゼンから再結. mp 145°. 無色針状品. 収量 0.5 g. $C_{11}H_{17}O_3N$ 計算値 C 62.56, H 8.06, 実験値 C 62.29, H 7.90.

Ethyl (2,3-epoxycyclohexyl)-malonamate (XVII) 化合物 (XVI) 0.5 g を Swern 法⁶⁾ に従つて調製した過酢酸 (活性酸素 2.48%) 2.5 cc に溶解. 1 夜放置後, 溶媒を減圧下に留去すると結晶析出, ベンゼンか

ら再結. mp 151°. 無色鱗片状晶. $C_{11}H_{17}O_4N$ 計算値 N 6.17, 実験値 N 6.00.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

(2-Hydroxy-3-ketocyclohexyl)-acetic lactone (IV), needed for the synthesis of nor-(11)-santonin can be prepared by approximately the same method as for α -(2-hydroxy-3-ketocyclohexyl)-propionic lactone described in the IVth Report,¹⁾ i. e. the double bond of [cyclohexene-(2)-yl]-malonic acid (VII), is hydroxylated by potassium permanganate or organic peracid to form a lactone between the hydroxyl group in the C_2 -position and the carboxyl in the side-chain. The hydroxyl in the 3-position is then oxidized with chromic acid and decarboxylated to the objective compound obtained as crystals of m.p. 50° [semicarbazone, m.p. 201° (decomp.)]. This method can also be used for the preparation of esters and nitriles corresponding to (VII). As was shown in the IVth Report, various isomers of the intermediate compounds are obtained.

(Received December 7, 1951)

115. 田鹿義雄, 新田義博, 四方田実穂, 大家 広: *p*-Sulfamylbenzyl Alcohol の合成

Yoshio Tashika, Yoshihiro Nitta, Jitsuho Yomoda and Hiroshi Oya :

Synthesis of *p*-Sulfamylbenzyl Alcohol.

(Research Laboratory, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.*)

嘗て phenosulfazole は抗ウィールス作用があると云われ、一時我が国でも諸方で研究されたが、結局その作用は否定的であつた。然し該化合物に関連して *p*-hydroxybenzenesulfonamide の *N*-誘導体が多数合成されるに至り、その抗菌作用も試験されているが、未だ化学療法剤として実用に供し得る程有効な物質は発見されていない。この *p*-hydroxybenzenesulfonamide の *N*-誘導体とは、即ちスルファミン剤として用いられている sulf-anilamide の *N*¹-誘導体の芳香族第一級アミノ基を水酸基で置換した化合物に他ならない。然しスルファミン剤の中でもホモスルファミン即ち *p*-sulfamylbenzylamine の aminomethyl 基を hydroxymethyl 基で置換する試みは未だ行われていないので、著者等はこの *p*-sulfamylbenzyl alcohol が全く文献未記載の新化合物であり、其の抗菌作用と共に興味ある問題と考え、該化合物の合成を試みた。本報では 2 合成法と抗菌試験で得た若干の結果を報告する。

合成は次の方法で行い、mp 118~120° の白色針状結晶 *p*-sulfamylbenzyl alcohol (I) を得た。

p-sulfamylbenzylamine と亜硝酸との反応は、*p*-sulfamylbenzylamine の稀硫酸溶液に過剰の亜硝酸ソーダ水溶液を加え、温度を 10~20° に保ち乍ら、稀硫酸を滴下した。激しく窒素ガスを放出して反応する。該反応液より可成水溶性の *p*-sulfamylbenzyl alcohol (mp 118~120°) を理論量に対し約 50% の取得率で単離し、他に水に難溶性である mp 125~126° (decomp) の物質を僅かに得た。その化学構造は不明である。

* Takata-minami-cho, Toshima-ku, Tokyo.