ら再結. mp 151°. 無色鱗片狀晶. $C_{11}H_{17}O_4N$ 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*-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.

次に Cannizzaro 反応を用いて, *p*-sulfamylbenzaldehyde より合成を試みた処, Table I に示した通り, 極めて反応が速かに且つ低温で進行し, 好収量で所期の *p*-sulfamylbenzyl alcohol (mp 118~120°) を単離した. 之と前記方法で得た同融点物と混融して融点降下を認めなかつた. 尙 *O*-acetylbenzyl alcohol にクロロスルホン酸を作用させ, この sulfochloride を製取しようとして種々試みたが, 所期の sulfochloride を単離することが出来なかつた.

Table I

No.	反 應 条 件						生 成 物			
	アルデヒド (g)	NaOH (g)	水 (g)	aq. NaOH (%)	時 間 (min.)	温度 (C°)	アルコール (g)	%*	酸	%*
1	9	4.5	10.5	30	15	40	2.5	55	5.5	110
2	9	4.5	18	20	7	34~37	3.5	78	4.7	95
3	9	4.5	18	20	5	40~50	2.7	58	5.2	105

* 理論量に対する収得率

上記2方法にて得た *p*-sulfamylbenzyl alcohol の化学構造を更に確認する為, 次の如く過マンガン酸カリと無水クロム酸に依る酸化反応を試みたところ所期の生成物を夫々単離確認することが出来た.

無水クロム酸と氷酢による酸化では生成したアルデヒドをチオセミカルバツオンとして単離確認した. なお無水クロム酸と5%硫酸による酸化では, 殆んど *p*-sulfamylbenzoic acid を生成し, アルデヒドは極く少量チオセミカルバツオンとして, その生成を認めた.

茲に明かにされた新化合物 *p*-sulfamylbenzyl alcohol は無臭, 苦味を有し (苦味が消えた後甘味を感じる), メタノール, 酢酸エチルエステルには極めてよく溶け, 水, ベンチルアルコールにも可溶性である. ベンゾールには難溶性で, エーテル, リグロイン, クロロホルム等には殆んど溶けない. 尙該化合物の diacetate は輝白色針状結晶で mp 116~117° である.

抗菌試験に就いて著者等の中, 大家が行い, Table II に示す結果を得た.

Table II

物 質 名	発 育 阻 止 濃 度	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
<i>p</i> -Sulfamylbenzyl alcohol	<1:1,000	1:1,000
2-(<i>p</i> -Hydroxybenzenesulfonamido)-thiazole	1:1,000	1:2,000
<i>p</i> -Sulfamylbenzylamine	1:8,000	<1:1,000

実 験 の 部

***p*-Sulfamylbenzyl alcohol の合成** a) *p*-sulfamylbenzylamine と亜硝酸との反応 濃硫酸 25 g, 水 250 cc の溶液に *p*-sulfamylbenzylamine 93 g を溶解し, 氷冷し乍ら亜硝酸ソーダ 70 g を含有する 40% 水溶液を加え, 攪拌下氷冷して反応液の温度を 10~20° に保ち乍ら濃硫酸 25 g, 水 100 cc の稀硫酸を2時間を要し滴下する. 反應中, 窒素ガスを烈しく発生し, 粘稠物が析出するが滴下終了時には大部分消失する. 反應液は2日間放置し, 析出物を濾別する. 析出物を更に大量の水で常温にて浸漬し, 可溶性物を浸出する. 不溶物を濾別し, 稍粘稠性の物質 10 g を得. 稀アルコールより再結晶し mp 125~126° (decomp) の白色針状結晶を得, 尙最初の濾液と共に大量の水で不溶物と分離した濾液を合し, 芒硝で塩析すると, 白色結晶性物質 46 g を得. 水又はベンゾールより再結晶し mp 118~120° の白色針状結晶を得. C₇H₉NO₃S 計算値 C 44.91, H 4.84, N 7.48, 実験値 C 45.25, H 4.40, N 7.55.

b) Cannizzaro 反應 *p*-sulfamylbenzaldehyde 9 g に 20% 苛性ソーダ水溶液 (苛性ソーダ 4.5 g, 水 18 cc) を徐々に加える。発熱を伴うので、温度を 34~37° に保つ様に時々冷却する。加え終ると緑黄色の均一溶液となり、約 7 分間放置後、50 cc の水で稀釈し、塩酸酸性とする。充分 *p*-sulfamylbenzoic acid を析出せしめ濾別する。その析出物を更に水 50 cc に浸漬し、可溶性の *p*-sulfamylbenzyl alcohol を除き、之の濾液と先の濾液を合せ塩析すると *p*-sulfamylbenzyl alcohol 3.5 g を得。水又はベンゾールより再結晶し mp 118~120° の白色針状結晶を与える。*p*-sulfamylbenzoic acid は 4.7 g を得。水より再結晶し mp 181~182° の無色針状結晶を得。*p*-sulfamyltoluene を酸化して得た標品と混融降下せず。

p-Sulfamylbenzyl alcohol の酸化 c) 過マンガン酸カリに依るアルカリ性酸化 *p*-sulfamylbenzyl alcohol 9.3 g (0.05 mol) を 1% 苛性ソーダ水溶液 250 cc に溶解し、温度 10° に保ち乍ら過マンガン酸カリ 9 g (0.057 mol) を少量づつ加え酸化する。酸性亜硫酸ソーダで脱色し、黄色の濾液を塩酸酸性にする。析出する *p*-sulfamylbenzoic acid 7 g を得。収得率は理論量の 69%。水より再結晶し mp 181~182° の無色針状結晶。標品と混融して融点降下せず。

d) 無水クロム酸と氷酢に依る酸化 *p*-sulfamylbenzyl alcohol 1.8 g (0.01 mol) を氷酢 20 cc に溶解し、無水クロム酸 0.7 g (0.007 mol) を氷酢 10 cc に溶解した溶液を反応液の温度 25~27° に保ち乍ら徐々に滴下する。滴下終了後 30 分間攪拌下反応を続け、後酸性亜硫酸ソーダで脱色し、緑色の溶液を水中に注加し、アルカリで中和する。之の溶液をチオセミカルバチッド 1.1 g を水 20 cc に溶解した沸騰溶液に加え、10 分間加熱沸騰させる。放冷すると黄色の針状結晶 1.8 g を得。収率理論量の 76%、稀アルコールより再結晶し mp 238° (decomp) の無色針状結晶 *p*-sulfamylbenzaldehyde thiosemicarbazone を得。*p*-sulfamyltoluene を無水クロム酸、無酢、濃硫酸で酸化して得られる *p*-sulfamylbenzaldehyde より製取した標品と混融して融点降下せず。

p-Sulfamylbenzylalcohol のアセチル化 *p*-sulfamylbenzyl alcohol 3.7 g (0.02 mol) に無水酢酸 10.8 g (0.11 mol) を加え、之に無水炭酸ソーダ 2.7 g (0.02 mol) を少量づつ加えると発熱する。之を湯浴上で約 1 時間半加温後、水中に注加する。析出する結晶を濾別し、diacetate 3.4 g を得。収得率理論量の 63%。ベンゾールより 2 回再結晶し mp 116~117° の輝白色針状結晶。*p*-sulfamylbenzyl alcohol *O,N*-diacetate を得る。*p*-sulfamylbenzyl alcohol と混融し明かに融点降下 (mp 90~96°) を示す。C₁₁H₁₃NO₅S 計算値 C 48.70, H 4.83, N 5.16, 実験値 C 48.34, H 4.80, N 4.82。

中外製薬株式会社研究所

Summary

A new compound, *p*-sulfamylbenzyl alcohol, was prepared by the reaction of *p*-sulfamylbenzylamine and nitrous acid. The same compound was obtained from *p*-sulfamylbenzaldehyde by the Cannizzaro reaction, thus confirming its structure. The antibacterial tests of this compound was made against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

(Received December 8, 1951)

116. 亀田幸雄, 豊浦悦子: 微生物のベンツォイル-アミノ酸に対する水解能について*

Yukio Kameda and Etsuko Toyoura: On the Hydrolysis of
N-Benzoyl-amino Acids by Some Microorganisms.

(Biochemical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Kanazawa University**)

さきに著者等は畑の土壌より分離した球菌 KT 1 株及び KT 3 株が馬尿酸を唯一の炭素源及び窒素源とする合成培地に継代培養出来ることを知り、次でこの両菌株の菌体 (トルオール添加) をそれぞれ馬尿酸に作用させ、加水分解の結果生じた安息香酸を捕捉することが出来た²⁾。そこで今回は先づ馬尿酸に関連して benzoyl-DL- α -aminobutyric acid 及び benzoyl-DL-phenylalanine に対する KT 1 株及び KT 3 株の代謝能及び水解能を試験した。代謝能の試験に於てはこれまでの土壌細菌の実験に於ける如く、培地として被試験物質 0.2 g、燐酸第

* 本研究は 1948 年 10 月 23 日に日本薬剤師協会学術大会で発表。

** Tsuchitoriba-nagamachi, Kanazawa.

1) 本誌 67, 172 (1947)。

2) 本誌 67, 213 (1947)。