塩を分け、残渣は更にアルコールと還流、熱時汭過、アルコール液は合して冷却し、析出結晶を集め、乾燥後粉碎しエーテルと還流、不溶物をアルコールから再結晶。

アルキルスルホン酸アルカリ 大きな蒸発皿に濃硝酸 (比重 1.48) の過剰を入れ、冷却下に攪拌しつつノルカブタン³⁾ を滴下する。烈しく反応して液は赤変し、酸化が進むと無色になる。水浴上、注意して二酸化窒素の発生が止むまで硝酸を補いながら加温後、硝酸の過剰を蒸発、水を加え蒸発を反覆して充分に硝酸を除き、苛性アルカリで中和、蒸発乾固後粉碎、エーテルと還流して不完全酸化物を除き、不溶物をアルコールから活性炭で脱色、再結晶。

北海道大学工学部應用化学科

Summary

Antibacterial action against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Bacillus subtilis* was tested with alkali salts of alkyl sulfates and alkyl sulfonates possessing straight chain, odd-numbered carbons in the range of C₈ to C₁₈. The growth inhibitory action of alkali salts of alkyl sulfates was found to be the most strongest in the range of C₁₂ to C₁₆, showing strong inhibition against growth of Gram positive, *Staph. aureus* and *B. subtilis*, but the action was weak against Gram negative, *Esch. coli*. The action of alkali salts of alkyl sulfonates was very weak against both Gram positive and negative organisms.

(Received March 5, 1952)

195. 宮本益雄：クロルアンフェニコールの合成研究 (第 13 報*)

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

Masuo Miyamoto: Studies on Chloramphenicol. XIII. Synthesis of 1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol,

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

立岡等は前報¹⁾で 1-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol をクロルアンフェニコールへ誘導する際、ニトロ化に備えて水酸基及びアミンを 2 つともアシル化して保護したが、この際アミンだけを保護したのでは後の工程にどんな支障が起るか興味ある問題である。

Crooks 等²⁾が 1-phenyl-2-amino-1,3-propanediol からクロルアンフェニコールへ到達するに際し、ニトロ化に先だち *O,N*-triacyl 化を施して目的を達したことからも見て、この保護操作は必須のようにも考えられるが、Dalmer, Oberlin は normal 及び *pseudo*-1-phenyl-1-hydroxy-2-methylaminopropane³⁾ の直接ニトロ化に成功し、さらに類似の化合物⁴⁾である 1-phenyl-1-hydroxy-2-aminopropane, 1-phenyl-1-hydroxy-2-dimethylaminopropane, 1-phenyl-1-hydroxy-2-methylaminoethane の直接ニトロ化にも成功している。

この事実は条件によつて直接ニトロ化の達成を予想させる。そこで著者は *erythro*-1-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride⁵⁾ を当量の塩化ベンズイルで処理して *N*-ベンズイル体 (I) mp 148.5°, に導き、これを硝酸と硫酸との混酸でニトロ化し、微黄色の針状晶 mp 137° (decomp), を得た。本品はその

* 日本薬学会近畿支部例会 1951 年 2 月発表 (京都大学). 第 12 報: 本誌 **71**, 1415 (1951).

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

1) 第 2 報 立岡他: 本誌 **71**, 608 (1951).

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

3) Dalmer, Oberlin: D. R. P. 511,469; Frdl., Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **17**, 2506 (1930); Chem. Zentr. **1931**, I, 361; U. S. Pat. 1,865,880; C. A. **26**, 4347 (1932); U. S. Pat. 1,892,532; C. A. **27**, 2163 (1933).

4) Dalmer, Oberlin: D. R. P. 521,729; Frdl., Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **17**, 2509 (1930); Chem. Zentr. **1931**, I, 3398; U. S. Pat. 1,898,258; C. A. **27**, 2762 (1933).

元素分析値から2箇のニトロ基が導入されたことを示し、これを塩酸で加水分解すれば所期の *erythro*-1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride (III) が得られるから、*erythro*-3-*p*-nitrophenyl-3-methoxy-2-benzamido-1-propyl nitrate (II) であることが判明した。

以上の結果 *erythro* 系について *N*-ベンゾイル化を行つただけでニトロ化に附しても差支えないことが分つたので、*threo*-1-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol¹⁾ を無水酢酸で処理して得た *N*-アセチル体 (IV) mp 183° についてニトロ化を試みたところ、*erythro* 系 *N*-ベンゾイル体と若干異つた知見を得た。即ち *N*-アセチル体を混酸で処理すると *erythro* 系 *N*-ベンゾイル体に於けると全く同様に 3-*p*-nitrophenyl-3-methoxy-2-acetamido-1-propyl nitrate (V) が微黄色の板状晶 mp 172° (decomp), として得られたが、その収率は *erythro* 系 *N*-ベンゾイル体に比して極めて低く、その母液をしらべたところ mp 153° (decomp) の微黄色矩形板状晶が多量に得られた。本品はその元素分析値から 1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-acetoxypropane nitrate (VI) であると推定され、本品の水溶液に炭酸水素ナトリウムを加えると容易にアセチル基が *O* から

N に転位して 1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-acetamido-3-propanol (VII) が得られ、之を塩酸で加水分解すれば第2報で述べた 1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride (VIII) が好収率で得られる。このような現象は硝酸エステル (V) が加水分解を受けて 1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-acetamido-3-propanol (VIII) となり、ここに副生した硝酸によつて (VII) のアセチル基が *N* から *O* に転位して (VI) が生成したと解釈すればこの反応機構が説明され得る。事実 (V) を熱湯に溶解し、減圧下に水を留去して得られる結晶が (VI) と全く同一であることからこの推定の正しいことが立証された。又 (V) 及び (VI) を直接塩酸で加水分解しても (VIII) が得られるが樹脂状物質を副生するために収率が低下する。

以上の結果から *N*-アシル化だけで *p*-位にニトロ基が導入されることが分つたが、その前提として水酸基のニトロを伴い、Crooks 等²⁾ の 1-phenyl-2-amino-1,3-propanediol のニトロ化に先だち *O,N*-triacyl 化を必須条件とすることゝ類似の反応形式をたどることが明らかとなつた。しかして *erythro* 系 *N*-ベンゾイル体の場合には最初に生成する 3-*p*-nitrophenyl-3-methoxy-2-benzamido-1-propyl nitrate (II) が好収率で得られるが、*threo* 系 *N*-アセチル体の場合には 3-*p*-nitrophenyl-3-methoxy-2-acetamido-1-propyl nitrate (V) が水によつて容易に加水分解されて 1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-acetamido-3-propanol (VII) となり、ここに副生する硝酸によつて *N* から *O* へアミル転位が起り 1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-acetoxypropane nitrate (VI) が生成することが明らかとなり、*N*-アミル体のニトロ化の実相が解明された。本研究第2報¹⁾ により (VIII) の脱メチルで容易に 1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol が得られるから、これで *N*-アシル体でのニトロ化が成功したことになり、クロルアンフェニコールは一層簡易に製造出来るようになった。

終りに当り、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、研究所長桑田智博士及び主任研究員立岡末雄博士に謹謝すると共に、元素分析の勞を執られた菅、鈴木、小林、中田、柏木の諸氏に厚く感謝する。

実 験 の 部

erythro-1-Phenyl-1-methoxy-2-benzamido-3-propanol (I) *erythro*-1-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride¹⁾ 6 g を水 15 cc に溶かし、5~10° で塩化ベンゾイルと 10% NaOH 10 cc を交互に加え、全量投了後なお 1 時間室温 (15°) でかきまぜる。生成した白色の結晶塊を集め、水から再結晶すると白色の針状晶、mp 148.5°, 収量 4.7 g (60%)。C₁₇H₁₉O₃N 計算値 C 71.56, H 6.71, N 4.91, 実験値 C 71.68, H 6.63, N 4.69。

erythro-3-*p*-Nitrophenyl-3-methoxy-2-benzamido-1-propyl nitrate (II) 前項で得た *N*-ベンゾイル体 (I) 1 g を 0~5° で混酸 (比重 1.4 の硝酸と比重 1.84 の硫酸との同量混合物) 5 cc 中に少量づつ投入。後室温に放置し、液温が 10° まで上昇した時反応液を約 10 倍量の氷水に注ぐと淡黄色の沈澱が析出。これを濾集しメタノールから再結晶すると微黄色の針状晶、mp 137° (decomp), 0.8 g (61%) を得。C₁₇H₁₇O₇N₃ 計算値 C 54.40, H 4.57, N 11.20, 実験値 C 54.26, H 4.86, N 10.95。

erythro-1-*p*-Nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride (III) 前項のニトロ体 (II) 1.1 g を 20% HCl 7 cc, 酢酸 5 cc と 1 時間煮沸後減圧下に水溶液を濃縮乾固し、残留物に水を加えエーテルで安息香酸を抽出し、水溶液を濃縮すれば白色針状晶、mp 232° (decomp), 0.3 g (39%) を得。前報¹⁾ で報告した製品と混融しても融点降下せず。

threo-1-Phenyl-1-methoxy-2-acetamido-3-propanol (IV) *threo*-1-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride¹⁾ 23.5 g を水 20 cc に溶かし 30% NaOH 溶液 20 cc を加え、浮上するアミンを 100 cc のベンゾールで抽出。之に無水酢酸 15 cc を加えると発熱して反応し、直ちに白色の結晶を析出。これを濾集し水から再結晶すると白色の針状晶、mp 183°, 収量 18 g (81%)。C₁₂H₁₇O₃N 計算値 C 64.55, H 7.68, 実験値 C 64.22, H 7.87。

threo-3-*p*-Nitrophenyl-3-methoxy-2-acetamido-1-propyl nitrate (V) (IV) 21 g を 0~5° で混酸 (前項参照) 90 cc 中に少量づつ投入し、全量添加後なお 40 分かきまぜる。反応液を約 10 倍量の氷水中に注ぎ、析出物を酢酸エーテルで抽出し、抽出液を炭酸水素ナトリウム水で洗浄後水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥。酢酸エーテルを減圧下に留去し、得られた飴状物質にメタノール 10 cc を加えれば結晶が析出。これを濾集しメタノールから再結晶すれば微黄色の板状晶、mp 172° (decomp), 収量 2.5 g。C₁₃H₁₅O₇N₃ 計算値 C 46.01, H 4.83, N 13.41, 実験値 C 45.40, H 4.88, N 13.45。

threo-1-*p*-Nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-acetoxyp propane nitrate (VI) (a) 前項の汙液を熱湯 50 cc に溶解し、脱色炭にて脱色後減圧下に水を留去すれば飴状物質を得。アセトン 20 cc を加えて放置すれば徐々に結晶を析出。これを濾集しメタノールより再結晶すれば黄色矩形板状晶、mp 153° (decomp) を得。収量 14 g。C₁₂H₁₇O₈N₃ 計算値 C 43.50, H 5.17, N 12.69, 実験値 C 43.63, H 5.46, N 12.60。

(b) (V) 1 g を熱湯 15 cc に溶解し、減圧下に水を留去して得られる結晶は mp 153° (decomp) を示し、(a) の製品と全く同一物である。

threo-1-*p*-Nitrophenyl-1-methoxy-2-acetamido-3-propanol (VII) (VI) 3.3 g を少量の水に溶解し炭酸水素ナトリウム 1 g を投入すれば暫時の後結晶を析出。水から再結晶すると微黄色矩形板状晶、mp 158~159° を得。収量 2 g (75%)。C₁₂H₁₆O₅N₂ 計算値 C 53.72, H 6.01, N 10.44, 実験値 C 53.75, H 6.23, N 10.65。

threo-1-*p*-Nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride (VIII) (i) (VII) 3.5 g を 20% HCl 20 cc, 酢酸 10 cc と 1 時間煮沸後減圧下に水溶液を濃縮乾固し、残留物に水を加え酢酸エーテルで樹脂状物質を抽出し、水溶液を濃縮すれば白色の鱗片状晶、mp 236° (decomp) を得。収量 0.9 g (31%)。C₁₀H₁₂O₄N₂Cl 計算値 C 45.72, H 5.76, 実験値 C 45.95, H 5.87。

(ii) (VI) 1 g を 20% HCl 10 cc と 1 時間水浴上加温し、以下 (i) と同様に操作して mp 236° (decomp) の結晶 0.3 g を得。(38%)。 (i) の製品と混融するも融点降下せず。

(iii) (VII) 6 g を 20% HCl 10 cc と 1 時間水浴上加温し、減圧下に濃縮乾固し mp 236° (decomp) の結晶 5.4 g を得。(92%)。 (i) の製品と混融するも融点降下せず。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Nitration of the *threo*-*N*-acetylated and *erythro*-*N*-benzoylated compounds of 1-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol with nitric and sulfuric acids results in the nitration of the hydroxyls in the *p*- and 3-positions of the benzene nucleus, and their hydrolysis with hydrochloric acid gives *threo*- and *erythro*-1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-

propanol hydrochloride. Solvation of *threo*-3-*p*-nitrophenyl-3-methoxy-2-acetamido-1-propyl nitrate in hot water results in the formation of *threo*-1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-acetoxyp propane nitrate whose treatment with alkali gives *threo*-1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-acetamido-3-propanol. The hydrolysis of the latter with hydrochloric acid gives *threo*-1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride, in a good yield.

(Received March 6, 1952)

196. 宮本益雄：クロルアンフェニコールの合成研究（第14報）光学活性
threo-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol の合成

Masuo Miyamoto: Studies on Chloramphenicol. XIV. Synthesis of
Optically Active *threo*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

著者等は前報¹⁻³⁾で *dl-threo*-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol を合成したが、クロルアンフェニコールへ誘導するには光学活性体 (*d-threo* 系) を必要とする。

Crooks 等⁴⁾は *dl-threo*-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol を *d*-樟脳スルホン酸で光学的分割に附し、立岡等⁵⁾も *d*-酒石酸による分割を行い、これからクロルアンフェニコールに到達したが、今回著者は前報²⁻³⁾の中間体である *dl-threo*-1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol について *d*-酒石酸による光学的分割を試み、幸いに目的を達したのでここに報告する。

dl-threo-1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol を水溶液或はメタノール溶液で当量の *d*-酒石酸と混合し、少時加温して均一な溶液とした後放置すると先ず難溶性酒石酸塩が析出。之を精製すれば mp 165~167° (decomp) に固定する白色リン片状晶となる。本品から酒石酸を離脱させると白色の柱板状晶, mp 103~105°, $[\alpha]_D^{20} = +82^\circ$ (メタノール)。本品は *threo*-1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol の *d* もしくは *l* 体であるが、臭化水素酸で脱メチル⁶⁾して得られた 1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol が mp 162°, $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ (メタノール) であることから *l* 系であることが判る。

他方原母液を減圧濃縮して得られる易溶性酒石酸塩をメタノールから反復再結晶すると mp 148~150° (decomp) で固定する白色柱板状晶を得る。このものから酒石酸を離脱させると白色の柱板状晶, mp 103~105°, $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ (メタノール)。本品を *l* 体と同様に臭化水素酸で脱メチルして得られた 1-*p*-nitrophenyl-2-amino-3-propanediol は mp 162° を示し, $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ (メタノール) であることから *d* 系であることが判つた。

以上の結果から *dl-threo*-1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol は *d*-酒石酸により光学的に分割され、更に臭化水素酸による脱メチルに際しては毫もラセミ化を起すことなくその目的が達成せられる。

終りに当り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、研究所長桑田智博士及び主任研究員立岡末雄博士に謹謝すると共に、元素分析並びに旋光度測定を実施された菅、伊藤、鈴木、小林の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

l-threo-1-*p*-Nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol の *d*-酒石酸塩 *d*-酒石酸 4.8 g をメタノ

* 日本薬学会近畿支部例会 1951 年 5 月発表 (大阪大学)。

1) 立岡他：本誌 71, 604 (1951)。

2) 立岡他：本誌 71, 608 (1951)。

3) 宮本：本誌 72, 669 (1952)。

4) Controulis, Rebstock, Crooks: J. Am. Chem. Soc. 71, 2463 (1949)。

5) 立岡他：本誌 71, 612 (1951)。