16. 鈴木 稔, 名川方敏: クロラムフェニコール類似体の合成研究 (第5報*)

dl-threo-1-*p*-Dimethylamino-2-dichloroacetamido-1,3-propanediol

及びその四級アンモニウム塩の合成

Minoru Suzuki and Masatoshi Nagawa: Studies on Chloramphenicol Analogs. V.

Synthesis of *dl*-threo-1-*p*-Dimethylamino-2-dichloroacetamido-1,3-propanediol and its Quaternary Ammonium Salts.

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

四級アンモニウム塩の殺菌作用を期待しクロラムフェニコールの $-\text{NO}_2$ 基を置換して四級アンモニウム塩とした *dl*-threo-1-*p*-dimethylamino-2-dichloroacetamido-1,3-propanediol の四級アンモニウム塩 (X) を合成したのでここに報告する。

出発物質である *p*-dimethylaminoacetophenone (I) の製法には種々の方法があるが何れも収量が良くない。Staudinger¹⁾ は *p*-aminoacetophenone をジメチル硫酸でメチル化する場合 monomethylamino 体を得るのみであると報じている。Kumler²⁾ は sulfanilamide に $70\sim 80^\circ$ で弱アルカリ性でジメチル硫酸を作用させて *p*-dimethylaminobenzenesulfonamide を得ているので、著者は同じ条件で *p*-aminoacetophenone にジメチル硫酸を作用させて 40%の収量を以つて (I) を得た。この場合副生する monomethyl 体は生成物を 70%メタノールより再結晶することにより除去された。

* 第74回日本薬学会年会に於いて発表 (1954).; 第4報: 本誌 73, 394 (1953).

** Nishi-shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) H. Staudinger, N. Kon: Ann. 384, 111.

2) W. D. Kumber: J. Am. Chem. Soc. 68, 1191 (1946).

(I) をブロム化し *p*-dimethylamino- ω -bromoacetophenone (II) となすには Campbell³⁾ の方法を応用し、40%ブロム水素酸を溶媒としブロム化し、次いで重曹で中和することにより mp 92° の白色板状晶として (II) を得た。これより常法の如く ウトロロビン塩 (III) を経て *p*-dimethylamino- ω -aminoacetophenone の塩酸塩 (IV) とする。

(IV) を無水酢酸及び重曹を以つてアセチル化すると *p*-dimethylamino- ω -acetamidoacetophenone (V) が白色針状晶 (mp 168~175°) として得られる。(V) に重曹アルカリ性で formaldehyde を附加させて *p*-dimethylamino- α -acetamido- β -hydroxypropiophenone (VI) を得た。(VI) を Meerwein-Ponndorf 還元に付して得られる粘稠物質を酢酸エチルに溶解後放冷すると 1-*p*-dimethylaminophenyl-2-acetamido-1,3-propanediol (VII) が白色砂状晶 (mp 153~155°) となつて析出する。これは合成方法がクロラムフェニコールの場合と同一であるので、その場合に比較して *dl*-threo 体であると考えられる。*dl*-erythro 体に相当する物質は得られなかつた。(VII) を稀塩酸で処理し *dl*-threo-1-*p*-dimethylaminophenyl-1,3-propanediol (VIII) の白色結晶 (mp 125~128°) を得た。(VIII) をジクロル酢酸メチルで処理して *dl*-threo-1-*p*-dimethylaminophenyl-2-dichloroacetamido-1,3-propanediol (IX) を白色結晶 (mp 122°) として得た。(IX) にハロゲンアルキルを冷時或いは温時作用させて目的物の四級アンモニウム塩 (X) を得た。

上記四級塩は何れも腸チフス菌に対し効力を認めなかつた。

終りに臨み本研究に当り御指導と御鞭撻を賜つた津田教授、松居研究部次長に謹謝し、併せて元素分析を担当された川本、古河、小野江の諸氏並びに抗菌試験をお願いした鈴木、丸山両氏に感謝する。

実 験 の 部

***p*-Dimethylaminoacetophenone (I)** *p*-aminoacetophenone 100 g に水 500 cc を加え、水浴上 70~80° に於いてジメチル硫酸 240 cc 及び 50%苛性曹達溶液 135 cc を攪拌下絶えず液性が微アルカリ性を保つように滴加。約 1 時間を要して滴加後液性を強アルカリ性となし、冷後析出する結晶を濾取。70%含水メタノールより再結晶すると mp 100~103° の白色板状晶を得。更に石油エーテルより再結晶すると mp 105° の白色針状晶を得。収量 47.5 g (40%)。

***p*-Dimethylamino- ω -bromoacetophenone (II)** (I) 50 g を 40% HBr 100 cc に溶解し、これに 65° でブロム 49 g を 40% HBr 75 cc に溶解した溶液を約 15 分間に滴加。更に 63~65° に於て 1 時間攪拌した後、冷後重曹約 200 g を以つて中和すると結晶が析出する。クロロホルム 250 cc を加えて結晶を抽出し、クロロホルム層をとり芒硝で脱水後クロロホルムを留去すると白色結晶が析出。酢酸エチルより再結晶すると mp 90~92° の白色板状晶を得。収量 65 g (88%)。C₁₀H₁₂ONBr 計算値 C 49.59, H 4.96, N 5.79, 実験値 C 49.68, H 5.02, N 6.18。

Hexamethylenetetramine salt of *p*-dimethylamino- ω -bromoacetophenone (III) (II) 40 g をクロロホルム 160 cc に溶解したものをウトロロビン 24 g 及びクロロホルム 30 cc の混液中に一度に注入すると発熱し暫時にして白色結晶が析出。1 夜放置後濾取しクロロホルムで洗滌後乾燥すると白色粉末性結晶を得。mp 162~165° (decomp), 収量 51 g (81%)。

***p*-Dimethylamino- ω -aminoacetophenone dihydrochloride (IV)** (III) 50 g をメタノール 150 cc 及び濃塩酸 50 cc の冷溶液に加え室温に 3 日間放置。析出する無機物を濃縮し冷却すると全体が結晶で固化。吸引濾取し少量のアセトンで洗滌。mp 185~187° (decomp) の白色結晶性粉末を得。収量 30 g (91%)。

***p*-Dimethylamino- ω -acetamidoacetophenone (V)** (IV) 30 g を水 300 cc に溶解し、無水酢酸 30 g を加え、次いで無水酢酸曹達 25 g 及び水 150 cc の混液を 10° 以下で約 30 分間に滴加、2 時間攪拌後析出する結晶を濾取、酢酸エチルより再結晶して白色針状晶、mp 168~175°。収量 20 g (76%)。C₁₂H₁₆O₂N₂ 計算値 C 65.46, H 7.21, N 12.73, 実験値 C 65.78, H 7.27, N 12.86。

***p*-Dimethylamino- α -acetamido- β -hydroxypropiophenone (VI)** (V) 10 g, メタノール 130 cc, 水 3 cc, 35%ホルマリン 6 cc 及び重曹 0.5 g を内温 36~38° で 2 時間攪拌下加温する。メタノールを減圧下低温で濃縮すると結晶が析出。冷後濾取し酢酸エステルより再結晶すると白色骸子状結晶、mp 170°。収量 8.8 g (77%)。C₁₉H₁₈O₃N₂ 計算値 C 62.40, H 7.20, N 11.20, 実験値 C 62.69, H 7.22, N 10.86。

***dl*-threo-1-*p*-Dimethylaminophenyl-2-acetamido-1,3-propanediol (VII)** (VI) 10 g (0.04 mol) をアルミニウム・イソプロポキシサイド 12 g (0.06 mol) と無水イソプロピルアルコール 100 cc との熱溶液に溶解し、水浴上攪拌しつつ生成するアセトン除去を行う。充分生成アセトンを除去した後水 20 cc を加え 20 分間煮沸。温時濾過し、残渣は 80%イソプロピルアルコール 50 cc 宛 3 回抽出。濾液及び抽出液を合し、減圧で溶媒を留去し粘稠な残留物に酢酸エチル 20 cc を加え加温溶解後放置すると粉末状結晶が析出。酢酸エチルより再結晶し白

3) K. N. Campbell, C. H. Helbing, J. F. Kerwin: J. Am. Chem. Soc. 68, 1841 (1946).

色砂状品, mp 153~155°. 収量 4.2 g (42%). $C_{13}H_{20}O_3N_2$ 計算値 C 61.91, H 7.94, N 11.11, 実験値 C 62.33, H 8.00, N 11.25.

dl-threo-1-p-Dimethylaminophenyl-2-amino-1,3-propanediol (VIII) (VII) 5 g に 5% HCl 50 cc を加え 85~90° に於いて 1 時間攪拌しながら加熱後粉炭濾過する. 濾液を濃縮し冷後 50% 苛性曹達溶液で強アルカリ性とし酢酸エチルで抽出, 抽出液を脱水芒硝で乾燥後濃縮すると白色結晶が析出. 酢酸エチルより再結晶し白色砂状品を得. mp 125~128°. 収量 3.5 g (80%). $C_{11}H_{18}O_2N_2$ 計算値 C 62.86, H 8.57, N 13.33. 実験値 C 62.58, H 8.79, N 13.20.

dl-threo-1-p-Dimethylaminophenyl-2-dichloroacetamido-1,3-propanediol (IX) (VII) 1.5 g にメタノール 10 cc 及びジクロロ酢酸メチル 1.5 g を加え, 50° に於いて 1 時間加温後メタノールを留去し, 残渣をエチレンクロライドで抽出し抽出液を濃縮すると白色結晶を得る. エチレンクロライドより再結晶, mp 120~122°, 収量 1.2 g (53%). $C_{13}H_{18}O_3N_2Cl_2$ 計算値 C 48.60, H 5.61, N 8.72, 実験値 C 48.95, H 5.90, N 8.79.

dl-threo-1-p-Dimethylaminophenyl-2-dichloroacetamido-1,3-propanediol の四級塩 (X) a) R = CH_3 , X = I: (IX) 2 g をメタノール 10 cc に溶解し, これにヨードメチル 1 g を加え室温に 1 夜放置. 翌日器壁をこすると結晶が析出, メタノールより再結晶すると白色板状品を得. 収量 2.4 g (80%). $C_{14}H_{21}N_2O_3Cl_2I$ 計算値 C 36.29, H 4.54, N 6.05, 実験値 C 36.41, H 4.46, N 6.36.

b) R = $C_6H_5CH_2$, X = Cl: (IX) 2 g をメタノール 10 cc に溶解し, これに塩化ベンジル 0.9 g を加え室温に 1 夜放置. メタノールを留去し残渣に酢酸エチルを加え器壁をこすると粉末状結晶となる. これを少量のメタノールに溶解し無水エーテルを加えて精製. やや吸湿性の粉末を得, mp 92~95°. 収量 2.0 g (83%). $C_{20}H_{25}O_3N_2Cl_3 \cdot H_2O$ 計算値 C 51.56, H 5.80, N 6.02, 実験値 C 50.98, H 6.27, N 6.15.

c) R = C_2H_5 , X = I (R = C_2H_5 , X = I) (IX) 1 g を無水エタノール 10 cc に溶解しこれにヨードエチル 1 g を加え還流冷却器を付して 2 時間弱く煮沸. エタノールを留去し無水エーテルを加えると目的物の粉末を得. 少量の無水エタノールに溶解し無水エーテルを加えることにより精製. 微黄色吸湿性の粉末を得. mp 74~77°, 収量 1 g (69%). $C_{15}H_{23}O_3N_2Cl_2I$ 計算値 C 37.74, H 4.82, 実験値 C 37.59, H 5.38.

d) R = C_2H_5 , X = Br (IX) 1 g を無水エタノール 10 cc に溶解し, これにブロムエチル 2 g を加え c) と同様に操作し白色吸湿性の粉末を得. mp 70~73°, 収量 0.8 g (60%). $C_{15}H_{23}O_3N_2BrCl_2$ 計算値 C 41.76, H 5.34, 実験値 C 42.53, H 5.84.

三共株式会社高峰研究所

Summary

Quaternary salt of *dl-threo-1-p-dimethylaminophenyl-2-dichloroacetamido-1,3-propanediol*, a chloramphenicol whose nitro group had been substituted with a quaternary ammonium salt, was prepared starting with *p*-dimethylaminoacetophenone. These quaternary ammonium salts failed to show any antibacterial action against typhoid bacilli.

(Received September 25, 1954)