(2) *L-erythro-1-p-nitrophenyl-2-benzamidopropane-1,3-diol*⁵⁾ 1 g を 3 cc の MeOH と混合し 10% HCl 1.4 cc を加えて水浴上に加温すると間もなく透明溶液となり、しばらくすると1部結晶が析出。1時間加熱後蒸発乾固。ついで EtOH に溶解し *iso*-PrOH を加えて放置、針状結晶を得。MeOH から再結晶。得量 0.7 g (62.6%)。mp 215°(decomp) $[\alpha]_D^{25}$: -87.6° (c=1.711, dimethylformamide) 標品と混融して融点降下なし。(2) で得られた結晶について 1 g を 3 cc の水と混合し NH₃ アルカリ性にとすると白濁し、間もなく針状結晶となる。結晶を吸引ろ取し 3 倍量の MeOH に溶解、濃縮し結晶を得。mp 171~172° $[\alpha]_D^{25}$: +90.23° (c=0.676, dimethylformamide)。これを *L-threo-N-benzoyl N* 体と混融、融点の降下なし。すなわち *L-erythro-N-benzoyl* 体がこの場合 inversion mechanism でアシル転位が行なわれた結果である。

***L-erythro-1-p-Nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-aminopropan-3-ol*·HCl** *L-erythro-1-p-nitrophenyl-2-benzamidopropane-1,3-diol*⁵⁾ 10.5 g を 80 cc の 95% EtOH と混合し 35% HCl 11 cc を加えて沸騰水浴上に2時間加熱。45 分後には透明になる。全部の結晶が溶消した後は溶液が絶えず沸騰の状態を保ち、過熱されないように注意する。粉炭を加えて熱時ろ過、1/2 を蒸発して氷水中に冷却すると針状晶を析出。結晶は吸引ろ過。得量 8.5 g。mp 209°(decomp) 少量の MeOH に溶解し (易溶性) *iso*-PrOH を加えて蒸発し、MeOH を除き放置すると結晶。mp 211°(decomp) 母液は蒸発乾固し少量の MeOH に溶解、*iso*-PrOH を加えて放置すると mp 207~210°(decomp) の粗結晶を得。ふたたび少量の MeOH に溶解、*iso*-PrOH を加えて濃縮、針状晶を得。mp 211°(decomp) 得量 9.3 g (82%)。 $[\alpha]_D^{18}$: +16.86° (c=1.71, dimethylformamide) C₁₆H₁₇O₅N₂Cl 計算値 C 54.4, H 4.82, N 7.94, 実験値 C 54.55, H 5.27, N 7.54。

ここに得られた結晶 1 g を 3 cc の水に溶解し NH₃ アルカリ性にとすると白濁、間もなく粒状結晶を析出。AcOEt より再結晶。mp 216° $[\alpha]_D^{25}$: +114.8° (c=3.52, dimethylformamide)。

*L-erythro-1-p-nitrophenyl-2-benzamido-1,3-propanediol*⁵⁾ と比較確認した。

三共株式会社高峰研究所

5) 生熊：本誌 75, 804(1955)。

UDC 547.53'233.07

198. 生熊 晋：アルカミン類の研究(第10報*) *L-threo*-ならびに *L-erythro*-
1-*p*-Nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-amino-3-chloropropane 塩酸塩の製造

Susumu Ikuma: Studies on Alkamines. X. Synthesis of *L-threo*-
and *L-erythro*-1-*p*-Nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-amino-
3-chloropropane Hydrochloride.

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

In order to substitute the hydroxyl in 3-position of 1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol with chlorine, reaction of thionyl chloride with 1-*p*-nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-aminopropan-3-ol hydrochloride³⁾ was carried out. The *L-threo* compound afforded *L-threo*-1-*p*-nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-amino-3-chloropropane hydrochloride but the *L-erythro* compound afforded *L-threo*-1-*p*-nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-amino-3-chloropropane hydrochloride when the reaction temperature was high (70~80°) but the corresponding *L-erythro* compound was obtained at a low reaction temperature.

(Received December 26, 1958)

クロラムフェニコールの母体塩基 *D-threo*-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol の 2 個の水酸基のうち C₃ の水酸基のみを塩素で置換するために、C₁ の水酸基をアシル基で保護し、C₃ の水酸基を遊離状態として、ハロゲン化剤と反応させる方法は、C₃ の水酸基の方がアシル化され易いために用いられない。

Farkas²⁾ はクロラムフェニコールの誘導体について、triphenylmethyl chloride で triphenylmethyl ether

* 第9報：本誌 79, 937(1959)。

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

1) 生熊：本誌 75, 804(1955)。

2) J. Farkas: C. A. 49, 218(1955)。

に誘導し、それを五塩化磷で処理して目的とする chloride を得ている。

しかしながら著者はさらに N-アシル化合物が N→O アシル転位し、C₁ の水酸基がエステルとなつた化合物を得ているので³⁾、これを原料として C₃ の水酸基のハロゲン化を試みた。

(A) *threo* 化合物について

N-benzoyl 化合物を塩酸で処理して N→O アシル転位して得られる *L-threo*-1-*p*-nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-aminopropan-3-ol HCl³⁾ を塩化チオニルと反応させると、塩酸ガスを発生して反応するが、反応成績体を処理すると原料を回収するので、反応は chlorosulfite の状態で停止し先に進行するのが困難であると考えられる。そしてこの chlorosulfite は微量のピリジンまたはジメチルアニリンで分解することが判明したので、実際には無水溶媒例えばクロロホルムと微量のピリジン (物質の 1/20 量) との混液に塩化チオニルを氷冷下混合しこれに上記の塩酸塩を加えるという手段を取つた (上記の塩酸塩と溶媒とピリジンとを混合し塩化チオニルを加えることはピリジンの塩基性で O→N アシル転位が起るから出来ない)。そして反応混合物を 70° に加温すると、反応は円滑に進行して mp 219°(decomp) の結晶として目的物を得ることが出来た。

(B) *erythro* 化合物について

threo 化合物で判明した反応条件を用いて、*L-erythro* 化合物について実験した。すなわち *L-erythro*-1-*p*-nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-aminopropan-3-ol HCl³⁾ を用いて得られられた chloro 化合物は mp 219°(decomp) で *threo* 化合物について得られた化合物と同一であつて、旋光度測定の結果その符合から、反応過程中 C₁-O 結合の反転が起ることが判つた。しかしながら *erythro* 化合物の場合には、*threo* 化合物の場合より低温で反応が開始するので、温度を段階的に上昇させて、各温度における反応成績体を調べた。記載を明瞭にするために具体的に示すと次のようになる。

- (1) 30~40° 塩酸塩は次第に溶解し透明溶液になる。chlorosulfite の生成
 - (2) 50~60° 透明溶液中に針状結晶の析出が始まりついには反応液全体が結晶固化するに至る。*erythro*-chloro 化合物の生成
 - (3) 70°以上 再び結晶は溶解し、反応液は濃赤色となり樹脂化する。C-O 結合の反転
- もちろん実際にはこれらが多少重なり合い複雑になるのであるが、50° 以上に温度を上げないようにすることによって、目的とする *L-erythro*-chloro 化合物の塩酸塩を針状晶 mp 200°(decomp) として得ることが出来た。

Fig. 1. Infrared Absorption Spectrum of 1-*p*-Nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-amino-3-chloropropane HCl (Nujol mull)
ester (benzoate) 5.79, 7.86, 9 μ

本研究にあたり津田教授より絶えず御鞭撻を賜わり、元素分析は古河、大塚の両氏に、赤外スペクトルは甘粕、樋口両氏による。厚く謝意を表す。

実 験 の 部

L-threo-1-*p*-Nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-amino-3-chloropropane·HCl

(1) 乾燥 CHCl_3 2 cc, ピリジン 0.2 cc を混合し、氷水で冷却しながら SOCl_2 3 cc を混合。ついで L-threo-1-*p*-nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-aminopropan-3-ol HCl⁹⁾ 2 g を少量ずつ加える。盛んに発泡 60~70° に 1 時間加熱すると、反応混合物は淡紅色に着色。反応混合物は減圧で蒸発乾固、EtOH 5 cc を加えると HCl ガスを発生し溶解するが、間もなく結晶で固まる。吸引濾過し、多量の MeOH に溶解、粉炭で処理後濃縮し EtOH を加えて放置すると結晶する。mp 218~219°(decomp). (CH_3OH) 収量 1.7 g (80%). $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2$ 計算値 C 51.9, H 4.35, N 7.56, 実験値 C 51.83, H 4.39, N 7.55. $[\alpha]_D^{25}$: -107.3° (c=0.6, dimethylformamide)

(2) 乾燥 CHCl_3 2 cc, ピリジン 0.1 cc の混液に、氷で冷却しながら SOCl_2 3 cc を混合。ついで L-erythro-1-*p*-nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-aminopropan-3-ol HCl⁹⁾ 2 g を少量ずつ加える。盛んに発泡しつつ淡黄色透明溶液になる。70~80° の水浴に 2 時間加熱すると赤褐色溶液になる。 SOCl_2 と溶媒を除くと赤褐色飴状物質となり、EtOH を加えると結晶性粉末となる。吸引濾過し、多量の MeOH から再結晶、0.6 g の白色針状晶を得。MeOH から再結晶。mp 218°(decomp). $[\alpha]_D^{25}$: -102.6° (c=0.5, dimethylformamide)。これは (1) の実験で得た結晶と同一である。すなわち C-O 結合で反転が行なわれている。

L-erythro-1-*p*-Nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-amino-3-chloropropane·HCl 乾燥 CHCl_3 20 cc, ピリジン 1 cc の混液を氷で冷却しながら SOCl_2 30 cc を少量ずつ加える。ついで L-erythro-1-*p*-nitrophenyl-1-benzoyloxy-2-aminopropan-3-ol HCl⁹⁾ 20 g を少量ずつ加える。40° の水浴に加熱すると盛んに HCl ガスを発生しつつ溶解し透明になるが、間もなく結晶を析出して全体が固まる。ついで 50~55° の外温に加熱すると再び結晶は溶解しつつ度たび結晶を析出して全体が固まる。この温度に 3 時間加熱。ついで減圧で溶媒ならびに過剰の SOCl_2 を出来るだけ除く。300 cc の MeOH に熱時溶解し粉炭で処理し半量に濃縮、100 cc の EtOH を加えて氷冷すると、結晶固化。吸引濾過し母液は濃縮して僅かの結晶を得。得量 16 g (76%)。MeOH·EtOH から再結晶。mp 200°(decomp). $[\alpha]_D^{25}$: -35.3° (c=1.67, EtOH). $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2$ 計算値 C 51.9, H 4.35, N 7.56, 実験値 C 52.2, H 4.42, N 7.73。