流。減圧で溶媒を留去し残渣を蒸留, 無色油状物 31 g (定量的), bp_3 138° を得。 $C_{13}H_{16}O_4$ 計算値 C 66.08, H 6.83, 実験値 C 66.36, H 6.98.

Cinnamyl acetate (IX) i) (VII) のヨウ素による脱水 (VII) 10 g をピクリン酸 10 mg, I_2 17 mg と混合し 110~115 mmHg に減圧下 220~230° に加熱蒸留。留出物を精留し 2.9 g (32%), bp_2 111~112° を得。

ii) (VII) の $KHSO_4$ による脱水 (VII) 20 g, $KHSO_4$ 2 g, キシレン 150 cc の混合物を water-separator を付し 4 hr 加熱還流。冷後水洗乾燥しキシレンを留去し蒸留, bp_3 111~118°, 7.1 g (39%) を得。

iii) (VIII) の Pyrolysis 約 27° に傾斜した内径 2.5 cm の石英管に約 1.5 cm の細ガラス管を 30 cm の長さに充填。Table I に示すように電気炉で加熱し N_2 ガスを導入しつつ 2,6-di-*tert*-butyl-*p*-cresol 50 mg を含む (VIII) を滴下。反応後管の内部を Et_2O で洗い留出物と合して蒸留すれば Table I に示す結果を得。

Cinnamyl alcohol (IX) 10.7 g を NaOH 2.5 g, 水 25 cc, EtOH 25 cc の混液とともに 1 hr 加熱還流。EtOH を留去後 Et_2O で抽出, 水洗乾燥後 Et_2O を留去し残渣を蒸留, 7.7 g (95%), bp_4 111~116° を得。放置すれば結晶化。mp 31~33°.

β -Acetoxypropiophenone (X) AcCl 10 g, 無水ベンゼン 100 cc の冷溶液にピリジン 13.2 g, 無水ベンゼン 70 cc の混液を滴下。これに攪拌下 (II) 16.4 g, 無水ベンゼン 70 cc の混液を滴下し後 70° で 30 min 加熱。冷後水を加えベンゼン層を分取し, dil HCl, $NaHCO_3$ 水, 水で洗浄乾燥。溶媒を留去し cyclohexane より再結。16.5 g (78%), mp 84~86°. $C_{11}H_{12}O_3$ 計算値 C 68.73, H 6.29, 実験値 C 68.81, H 6.33.

1-Phenyl-2-bromo-1,3-propanediol (XI) (X) 5.0 g を $CHCl_3$ 25 cc に溶解し攪拌下 Br_2 4.2 g, $CHCl_3$ 10 cc の混液を滴下, 後 50° で 15 min 加熱攪拌。 $CHCl_3$ 層を $NaHCO_3$ 水, 水で洗浄乾燥し留去, 褐色油状物 7 g を得。これを無水 Et_2O 20 cc に溶解し, 氷冷攪拌下 $NaBH_4$ 0.3 g, abs MeOH 20 cc の混液を滴下, さらに $NaBH_4$ 0.6 g を徐々に加える。2 $\frac{2}{3}$ hr 攪拌後 AcOH で中和し MeOH を減圧留去, 水を加えて Et_2O 抽出。 Et_2O 液を水洗乾燥後留去, 褐色油状物 6 g を得。ついで MeOH 30 cc, 10% HCl 30 cc の混液と 7 hr 加熱還流。MeOH を留去, Et_2O 抽出。水洗乾燥後留去, 褐色油状物 4.7 g を得。放置すれば結晶化し石油ベンジンより再結, mp 84~86°, 無色粒状晶を得。 $C_9H_{11}O_2Br$ 計算値 C 46.77, H 4.81, 実験値 C 46.55, H 4.62. *erythro*-(XI) mp 61~63° と混融, 融点降下を示す。

本研究に際し終始御鞭撻ならびに本稿の御校閲を賜った菅沢教授に厚く感謝の意を表する。本研究の機会を与えられた藤沢薬品工業株式会社社長藤沢友吉氏に感謝する。また終始御懇篤なる御指導を戴いた大阪研究所長小原正郎博士, 山元清嗣博士に謹謝する。赤外部吸収スペクトルの測定を実施された大阪大学理学部 乾 利成氏, 元素分析を担当された当研究所太田, 小室両氏ならびに実験に協力された伊藤真純氏に感謝する。

藤沢薬品工業株式会社大阪研究所

UDC 547.841.07

92. 紙谷 孝: $L_9(+)$ -*threo*-2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-amino-1,3-dioxane の利用研究

(第2報^{*1}) $L_9(+)$ -*threo*-2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-amino-1,3-dioxane の

$D_9(-)$ -*threo* 体への転換 その 1

Takashi Kamiya: Studies on the Utilisation of $L_9(+)$ -*threo*-2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-amino-1,3-dioxane. II. Conversion of $L_9(+)$ -*threo*-2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-amino-1,3-dioxane to $D_9(-)$ -*threo*-derivative. (1).

(Osaka Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd.^{*2})

Oxidation of $L_9(+)$ -*threo*-(I) with potassium permanganate affords $L_9(-)$ -oxime (II) and $L_9(+)$ -*threo*-(III). Oxidation with perbenzoic acid of the same compound affords 70~75% of $L_9(-)$ -oxime (II) and 7~10% of $L_9(+)$ -*threo*-nitroso dimer (VII). Thermal depolymerization of (VII) effects almost quantitative rearrangement to $L_9(-)$ -oxime (II). (II) is resistant to reducing agents in general but its reduction with lithium aluminum hydride or over Raney nickel under high pressure affords a mixture of $L_9(+)$ -*threo*-(I) and $L_9(-)$ -*erythro*-(I) in respective yield of 90~95% and 80~85%. The mixture ratio is approximately 1:2 of *threo* to *erythro* by reduction with lithium

*1 第1報: 本誌 80, 414(1960). 第79回日本薬学会年会で発表(1959).

*2 Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

aluminum hydride and approximately 10:1 of *threo* to *erythro* by Raney nickel under high pressure, as evidenced by isolation of dichloroacetyl compounds (X). $L_9(-)$ -*erythro*-(X) was proved by its derivation to $D_9(-)$ -(XII).

(Received August 5, 1959)

chloramphenicol を合成する際光学分割によつて得られる不要の L_9 -*threo* 体を有用な D_9 -*threo* 体¹⁾ に転換する試みは Kollisch 等²⁾ のラセミ化による方法が知られているに過ぎず、直接の転換についてはその例を見ない。

著者は Böhringer 社特許法³⁾ による chloramphenicol 合成の際に得られる $L_9(+)$ -*threo*-2,2-dimethyl-4-phenyl-5-amino-1,3-dioxane (I) を $D_9(-)$ -*threo*-(I) に転換する目的をもつて本研究を行なつた。 $L_9(+)$ -*threo*-(I) を $D_9(-)$ -*threo*-(I) に転換するためには二個の不斉炭素をそれぞれ反転させなければならないが、C-OH の反転は比較的容易であり多くの報告⁴⁾ を見るに反して、C-NH₂ の反転については一般に困難であるために殆んどその例⁵⁾ を見ない。前報⁶⁾ において *threo*-(I) の conformation はその脱アミノ化によつて β -hydroxypropyphenone が得られるところから (A) で表わされること、すなわち amino 基は axial, phenyl 基は equatorial であることを明らかにした。 $L_9(+)$ -*threo*-(I) の amino 基を nitro 基あるいは oxime に酸化し得るならば axial nitro 基は Grob 等⁶⁾ の sphingosine の合成あるいは Zimmerman 等⁷⁾ の報告のようにアルカリによつて安定な equatorial に反転し、oxime 体であれば還元によつて L_9 -*erythro*-(I) に導びくことが可能となる。したがつて L_9 -*erythro*-(I) は常法^{4b,c)} によつて C-OH を反転させるならば D_9 -*threo*-(I) を得ることが出来る筈である。

$L_9(+)$ -*threo*-(I) の酸化 上記の目的から種々な酸化剤による $L_9(+)$ -*threo*-(I) の酸化を行なつたが、主として oxime 体得られることが判明した。一般に amino 基の酸化は困難であり、特に脂肪族 amino 基についてはその報告は少ない。近年 Kornblum⁸⁾ は脂肪族第三級炭素に結合した amino 基の KMnO₄ 酸化を報告し、Emmons 等は脂肪族および芳香族 amino 基の過三弗化酢酸⁹⁾ あるいは過酢酸酸化¹⁰⁾ による nitro 化合物の合成を報告している。これらの酸化法を利用して以下詳述するような結果を得た。

i) KMnO₄ 酸化 Kornblum⁸⁾ の方法にしたがい、80%アセトン中、中性およびアルカリ性で KMnO₄ 酸化を行なうといずれも結晶および粘稠な油状物の二種の成績体がそれぞれ 5%, 16%の収率で得られた。検討の結果前者は $L_9(-)$ -2,2-dimethyl-4-phenyl-5-hydroxyimino-1,3-dioxane (II) であることを後述する $L_9(+)$ -*threo*-(I) の過安息香酸酸化成績体と混融し同定した。また後者はその IR から酸アミドの吸収 (NH 3300 cm⁻¹, amide (I) 1655 cm⁻¹, amide (II) 1520 cm⁻¹) および -C-O-C- の吸収 (1270, 1255, 1200, 1086 cm⁻¹) を知り $L_9(+)$ -*threo*-(I) のアミド体であると推定し、下記の分解の結果と合わせて別途に合成し $L_9(+)$ -*threo*-2,2-dimethyl-4-phenyl-5-acetamido-1,3-dioxane (III) であることを証明した。すなわち (III) を加水分解すればアセトンと共に $L_9(+)$ -*threo*-1-phenyl-2-amino-1,3-propanediol 塩酸塩 (V) が得られた。他方緩和に加水分解を行なうと (V) の外に塩酸塩が得られ IR から新たな ester, >C=O 1735 cm⁻¹ の生成および一級アルコール OH 3320, 1060 cm⁻¹ の存在を知り、この加水分解に際して acyl 基が N,O- 転移を起したことを示すものである。この結果この塩酸塩が $L_9(+)$ -*threo*-1-phenyl-1-acetoxy-2-amino-3-hydroxypropane 塩酸塩 (IV) であることを別途に合成して証明した。

以上のように $L_9(+)$ -*threo*-(I) の KMnO₄ 酸化による主生成物は (III) であることが明らかとなつたが、その機構については現在のところ不明である。しかしジオキサン溶媒中の KMnO₄ 酸化によつても同様に (III) が得ら

- 1) M. C. Rebstock, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. **71**, 2458(1949); 本庄: 本誌 **73**, 368(1953).
- 2) T. Kollonisch, A. Hajor: Acta. Chim. Acad. Sci. Hung. **8**, 271(1955) (C. A. **52**, 9018d(1958); Chem. & Ind.(London) **1955**, 38).
- 3) O. Onnen, *et al.*: D. R. P. 870, 857.
- 4) a) C. G. Alberti, B. Camerino, A. Vercellone: Gazz. chim. ital. **82**, 63(1952) (C. A. **47**, 6900a(1953)), b) 生熊, 名川: 本誌 **72**, 310, 950(1952); **75**, 804(1955), c) 宮本: 本誌 **72**, 673(1952), d) G. W. Moersch: J. Am. Chem. Soc. **76**, 1703(1954), e) A. Illiceto: Ann. chim. (Rome) **47**, 20(1957) (C. A. **51**, 10418d(1957)), f) T. Taguchi, M. Tomoeda, T. Koga: Pharm. Bull. (Tokyo) **5**, 189(1957).
- 5) W. Logemann, F. Lauria, E. Pella: Gazz. chim. ital **83**, 407(1953) (C. A. **49**, 222h(1955)).

れたので acetyl 基の成因は溶媒に起因するものでなく、むしろ $L_9(+)$ -*threo*-(I) の酸化的分解によるものと推定される。

ii) 過安息香酸酸化 Emmons 等^{9,10)} はジクロロエチレン沸騰時 3 mol の過酸を作用させて nitro 体を得ている。まず $L_9(+)$ -*threo*-(I) のクロロホルム溶液に過安息香酸を作用させたところ、その消費速度は比較的容易に 2 mol を消費するが (3~4 時間)、3 mol を消費させるためには 50~60° において数時間を要することを知った。この際の生成物は後述するように $L_9(-)$ -oxime (II), azodioxy-5,5'-bis($L_9(-)$ -*threo*-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxane) (VII) および benzaldehyde である。また Emmons 等の条件で過安息香酸 3 mol を作用させた場合においてはニトロ体は得られずに上記の生成物中特に多量の benzaldehyde が得られた。他方冷時 1 mol の過安息香酸を作用させた場合には約 50% の原料回収および $L_9(-)$ -oxime (II) が得られたので、以上の結果から $L_9(+)$ -*threo*-(I) は容易に $L_9(-)$ -oxime (II) に酸化されるが $L_9(-)$ -oxime (II) は酸化に対して比較的安定であることが判明した。

$L_9(+)$ -*threo*-(I) のクロロホルム溶液に -5~0° で 3~4% の過安息香酸クロロホルム溶液を作用させると最高 78% の収率で $L_9(-)$ -oxime (II) が得られ、7~10% の $L_9(-)$ -*threo*-nitroso-dimer (VII) が副生する。 $L_9(-)$ -oxime (II) の構造は分析および還元によつて、原 $L_9(+)$ -*threo*-(I) を再生することから証明したが、 $L_9(-)$ -oxime (II) の IR スペクトルは 3265 cm^{-1} に OH の吸収を示すが $-\text{C}=\text{N}-$ の吸収を示さない。しかしながら無水酢酸によつて oxime-acetate (VIII) に導けば (殆んど定量的) 1660 cm^{-1} に $-\text{C}=\text{N}-$ の特徴ある吸収が認められた。また $L_9(-)$ -oxime (II) に NaOBr ¹¹⁾ を作用させると特有の青色を有する L_9 -2,2-dimethyl-4-phenyl-5-bromo-5-nitroso-1,3-dioxane (IX) (mp 79~82°, 不安定で Liebermann 反応陽性) が得られ単離精製することなく直ちに接触還元¹²⁾ すると約 60% の収率で $L_9(-)$ -oxime (II) を再生し一般 oxime としての特性を示す。

6) C. A. Grob, *et al.*: *Helv. Chim. Acta.* **40**, 1145(1957).

7) H. E. Zimmerman, T. E. Nevins: *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 6559(1957).

8) N. Kornblum, *et al.*: *Ibid.* **78**, 4003(1956).

9) W. D. Emmons, *et al.*: *Ibid.* **76**, 3470(1954).

10) W. D. Emmons, *et al.*: *Ibid.* **79**, 5528(1957).

11) D. C. Iffland, *et al.*: *Ibid.* **75**, 4044, 4047(1953); *ibid.* **76**, 4083(1954).

12) E. Müller, *et al.*: *Chem. Ber.* **87**, 1449(1954); **88**, 1898(1955); S. Mitchell, *et al.*: *J. Chem. Soc.* **1941**, 603.

アミン類の過酸酸化による nitroso-dimer の生成は cyclohexylamine の過酢酸酸化¹³⁾ にその例を見るのみであるが、上に得た $L_9(-)$ -threo-nitroso-dimer (VII) は UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 310 m μ ¹⁴⁾ を示し、加熱解重合¹⁵⁾ すれば殆んど定量的に $L_9(-)$ -oxime (II) が得られることおよび IR によつて $L_9(-)$ -oxime (II) の混在しないことを確認しその構造を証明した。その構造は bulky な置換基による立体的な影響¹⁶⁾ から考えて *trans* 体であると推定されるが、IR では *trans*-nitroso-dimer の吸収^{17,18)}, 1176~1290 cm⁻¹ が -C-O-C- の吸収と重なるために明らかでない。

以上の結果 $L_9(+)$ -threo-(I) の過酸酸化機構は Emmons 等¹⁰⁾ が述べているように nitroso 体を経てそれぞれ $L_9(-)$ -oxime (II) および $L_9(-)$ -threo-nitroso-dimer (VII) を生成するものと考えられる。事実酸化に際して反応液は一時的に青色を呈し nitroso 体の生成が認められた。

$L_9(-)$ -threo-Nitroso-dimer (VII) の解重合 一般に nitroso-dimer は加熱によつて解重合¹⁷⁾ し oxime を生成することが知られている。 $L_9(-)$ -nitroso-dimer (VII) は加熱熔融するかまたはメタノール中で2時間加熱還流することによつて殆んど定量的に $L_9(-)$ -oxime (II) が得られる。この際加熱すると直ちに青色を呈し nitroso 体の生成が認められた。メタノール中の解重合では生成した oxime (II) は mp 150~151°, $[\alpha]_D^{25}$ -58.0° を示し、融点が高いにも拘らず $[\alpha]_D$ の減少を示すので一部ラセミ化を伴なつたものと考えられる。

$L_9(-)$ -Oxime (II) の還元 目的とする *erythro*-(I) は phenyl 基および amino 基を equatorial に配位する最も安定な conformation を保持している。一般に oxime を金属ナトリウムおよびエタノールで還元すれば最も安定な配位を持つアミノ化合物¹⁹⁾ を主として得ることができる。したがつてこの条件で $L_9(-)$ -oxime (II) を還元すれば $L_9(-)$ -erythro-(I) を stereospecific に得られる筈であるが、実際には沸騰エタノール中金属ナトリウムを作用させて得たアミンは dioxane 環の還元的分解を受けたと推定される物質である。その構造は不明であるが、尿酸塩の分析値は C₁₀H₂₅O₂N に大略一致し dioxane 環を有しない。またこの還元条件をやや緩和すると大部分の原料を回収し極めて還元を抵抗することが判明した。他方酸化白金あるいはパラジウム炭を触媒とする中性あるいは酸性での接触還元、またアルミニウムあるいはナトリウムアマルガムによる各種条件下による還元はいずれも還元を抵抗し不成功であつた。

$L_9(-)$ -oxime (II) を LiAlH₄ とエーテル中長時間加熱還流するかあるいは Raney Ni を触媒として 100°, 100 atm で加圧還元するとそれぞれ 85~90% および 80~85% の収率で L_9 -threo-(I) および L_9 -erythro-(I) の混合物が得られた。この際の生成物の $[\alpha]_D$ は大略 14° および 40° であつて、加圧還元の結果は $L_9(+)$ -threo-(I) の $[\alpha]_D^{25} +47.5^\circ$ に近似し主として $L_9(+)$ -threo-(I) よりなるものと推定された。ついで加圧還元の際におよぼすアルカリの影響を検討しナトリウムアルコラート 1/4 および 1 mol 存在下の還元を行なつたが、得られた混合物の $[\alpha]_D$ はそれぞれ 30.9°, 33.9° で多少減少することを認めた。しかしこれが混合比の変化によるものかあるいはラセミ化に起因するかは未検討である。また oxime-acetate (VIII) の加圧還元では $L_9(-)$ -oxime (II) の場合に比し強い条件が必要でありかつ低収率であるが、得た混合物は $[\alpha]_D$ 14.0° を示し LiAlH₄ 還元の場合に一致するので混合比も近似するものと推定される。

threo および erythro 体の分離 これら異性体の混合比の旋光度による定量を試みたが加成性がなく不可能であつた。また蒸留による分離も不能であるので methyl dichloroacetate により 2,2-dimethyl-4-phenyl-5-dichloroacetyl-1,3-dioxane (X)³⁾ に誘導分離しその混合比を決定した。すなわち (X) をベンゼンより繰返し分別結晶を行なうと $L_9(+)$ -threo-(X), mp 115~116°, $[\alpha]_D^{25} +60.1^\circ$ および $L_9(-)$ -erythro-(X), mp 135~136°, $[\alpha]_D^{25} -29.6^\circ$ にそれぞれ分離することができる。この結果 $L_9(-)$ -oxime (II) の LiAlH₄ 還元では *threo* および *erythro* 体の混合比は大略 1:2 であり、また加圧還元では 10:1 であることが判明した。

ここに得られた $L_9(+)$ -threo-(X) は $L_9(+)$ -threo-(I) より別途に合成し同定確認した。また $L_9(-)$ -erythro-

13) W. D. Emmons: J. Am. Chem. Soc. **79**, 6522(1957).

14) B. G. Gowenlock, J. Trotman: J. Chem. Soc. **1956**, 1670; cf. ref. 13).

15) E. Müller, et al.: Chem. Ber. **88**, 165, 189(1955); L. G. Donaruma: J. Org. Chem. **23**, 1338(1958).

16) B. G. Gowenlock, et al.: J. Chem. Soc. **1955**, 4190; *ibid.* **1956**, 1670.

17) B. G. Gowenlock, et al.: *Ibid.* **1957**, 3927; W. Lütte: Angew. Chem. **67**, 235(1955).

18) E. Müller, et al.: Chem. Ber. **92**, 63(1959).

19) D. J. Cram, Abd. Elhafez: J. Am. Chem. Soc. **74**, 5828(1952).

(X) は $L_9(+)$ -*erythro*-(V) および $L_9(+)$ -*erythro*-1-phenyl-2-dichloroacetamido-1,3-propanediol (XI) に誘導し、それぞれ次報に述べる $D_9(+)$ -*erythro*-(X), $D_9(-)$ -*erythro*-(V) および $D_9(+)$ -*erythro*-(XI) の対掌体に相当することを確認した。またさらに $L_9(+)$ -*erythro*-(V) を $SOCl_2^{4b)}$ によつて *threo* 体へ反転させれば、 $D_9(-)$ -*threo*-(I) より誘導した $D_9(-)$ -*threo*-1-phenyl-1-chloro-2-amino-3-hydroxypropane 塩酸塩 (XII) に一致しこれら異性体が D_9 -*erythro* 体であることを証明し得た。

以上の結果 $L_9(-)$ -oxime (II) の加圧接触還元では axial-NH₂ 基を、また LiAlH₄ 還元では equatorial-NH₂ 基を主として生成することが確認されたが、隣接 phenyl 基の影響によるものであり、既知の結果^{20, 21)} に一致する。したがつて加圧接触還元では oxime (II) の触媒に対する吸着は dioxane 環の反転がないものと仮定すれば

20) D. H. R. Barton: J. Chem. Soc. **1953**, 1027.

21) W. G. Dauben, et al.: J. Am. Chem. Soc. **78**, 2579(1956); K. D. Hardy, R. J. Wicker: *Ibid.* **80**, 640(1958).

Fig. 1.

Siegel²²⁾の述べている如く phenyl 基の最も立体的な障害の少ない状態を仮定することによつて説明される (Fig. 1). 換言すればこの還元の方法は kinetic control によつて支配されたものであろう. また oxime-acetate (VIII) の還元は acetyl 基の影響によつて恐らく thermodynamic control によつて決つたものであろう. 他方 LiAlH_4 還元では水素の導入方向は a, b の 2 種の中 LiAlH_4 との付加化合物の安定性²³⁾ すなわち thermodynamic control によつて主として a より導入されたものとして説明することが出来る.

以上の如く $L_9(+)$ -threo-(I) を酸化し, ついで還元することによつて初めてこの系の化合物において C-NH_2 基の炭素を反転させることが出来た.

実 験 の 部

$L_9(+)$ -threo-2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-amino-1,3-dioxane (I) の酸化 i) KMnO_4 酸化 a) $L_9(+)$ -threo-(I) $[(\alpha)_D^{25} + 47.5^\circ (c=1.0, \text{MeOH})]$ 4.2 g を 80% Me_2CO 80 cc に溶解し 20~25° において攪拌下 KMnO_4 6.4 g を少量ずつ添加. 反応後 (3~4 hr) 析出 MnO_2 を濾取, Me_2CO で洗浄. 減圧で Me_2CO を留去し水層を Et_2O 抽出. 水洗乾燥後留去し残渣を減圧蒸留, $L_9(+)$ -threo-(III), $\text{bp}_{0.6}$ 143~146°, 3.8 g (16%) を得. 別途合成した $L_9(+)$ -threo-(III) と IR により比較同定. また水層は AcOH 酸性として Et_2O 抽出. NaHCO_3 水, 水で洗浄後乾燥留去して $L_9(-)$ -threo-(II) 0.1 g (4.5%) を得. EtOH より再結 mp 139~140°, 別途合成品と混融, 融点降下を示さず. b) $L_9(+)$ -threo-(I) 4.2 g を 60% ジオキサン 80 cc に溶解し KMnO_4 6.4 g で上記同様に酸化すれば $L_9(+)$ -threo-(III) 3.5 g (14%), $L_9(-)$ -threo-(II) 0.1 g (4.5%) を得.

ii) 過安息香酸酸化 a) $L_9(+)$ -threo-(I) 15.0 g を CHCl_3 150 cc に溶解し, 過安息香酸 CHCl_3 溶液 (2.6%) 800 cc を 0~5° において 1.5 hr を要して攪拌下滴下. 同温で 3 hr 攪拌後 CHCl_3 溶液を 10% Na_2CO_3 水で洗浄乾燥し留去. 残渣に少量の EtOH を加え結晶を濾別. 結晶は熱 EtOH で抽出し不溶の結晶を濾別すれば $L_9(-)$ -threo-nitroso-dimer (VII) 1.3 g (8.1%) を得. ベンゼンより再結し mp 165~166°, $[\alpha]_D^{25} - 100^\circ (c=0.6, \text{CHCl}_3)$, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 310 m μ (6435), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 306 m μ (5053) (解重合を伴ない不正確). $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2$ 計算値 C 65.14, H 6.83, N 6.33, 実験値 C 64.72, H 6.80, N 6.40. 分子量約 300 (Rast, 解重合を伴ない不明確). 上記 EtOH 溶液を減圧留去し $L_9(-)$ -oxime (II) 10.4 g (65%) を得. EtOH あるいはジクロロエチレンより再結晶. 無色粒状晶, mp 141~142°, $[\alpha]_D^{25} - 77.7^\circ (c=0.9, \text{MeOH})$. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 65.14, H 6.83, N 6.33, 計算値 C 64.94, H 6.87, N 6.28. b) 過安息香酸 CHCl_3 溶液 (2.7%) 70 cc を沸騰させながら, $L_9(+)$ -threo-(I) 1.0 g の CHCl_3 溶液 10 cc を 10 min で滴下. 後 2 hr 加熱還流. CHCl_3 溶液は 10% NaOH, 水で洗浄乾燥し留去すれば赤色油状物を得. 少量の EtOH を加えて放置し析出結晶を濾取. $L_9(-)$ -threo-nitroso-dimer (VII) 0.1 g を得. mp 155~158°. 上記 $L_9(-)$ -threo-nitroso-dimer (VII) と混融, 融点降下を示さず. EtOH 濾液を留去し残留油状物より benzaldehyde 2,4-dinitrophenylhydrazone mp 235~237° を得. NaOH 洗液を AcOH 酸性として Et_2O 抽出, NaHCO_3 水, 水で洗浄乾燥後留去すれば結晶 0.4 g を得. EtOH より再結し mp 138~140°, $L_9(-)$ -threo-(II) と混融, 融点降下を示さず.

$L_9(+)$ -threo-2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-acetamido-1,3-dioxane (III) $L_9(+)$ -threo-(I) 3.0 g を無水ピリジン 5 cc, abs Me_2CO 20 cc に溶解し, 氷冷攪拌下 AcCl 1.4 g を滴下. 2 hr 攪拌後 Me_2CO を減圧留去し残渣に氷水を加える. 水層を Et_2O 抽出し 10% AcOH, NaHCO_3 水, 水で洗浄乾燥後 Et_2O を留去して蒸留すれば $\text{bp}_{0.2}$ 133~137°, 1.8 g を得. $[\alpha]_D^{25} + 15.8^\circ (c=3.2, \text{MeOH})$. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 67.44, H 7.68, N 5.62, 実験値 C 66.53, H 7.69, N 5.67.

$L_9(+)$ -threo-2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-acetamido-1,3-dioxane (VII) の加水分解 $L_9(+)$ -threo-(III) 0.9 g を 10% HCl 5 cc, EtOH 5 cc の混液に溶解し 60° で 30 min 加熱. 減圧で溶媒を留去し残渣に Me_2CO を加え放置すれば $L_9(+)$ -threo-(IV) 0.1 g を得. EtOH- Me_2CO の混液より再結し mp 191~192°. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NCl}$ 計算値 C 53.77, H 6.56, N 5.71, 実験値 C 53.56, H 6.57, N 5.72. 別途合成品と混融同定した. Me_2CO 母液を留去し残渣を少量の水に溶解し benzaldehyde 少量を添加し振盪しつつ Na_2CO_3 アルカリ性となれば $L_9(+)$ -threo-(VI) 0.4 g を得. MeOH より再結し mp 147~148°. 別途合成品と混融し融点降下せず同定.

22) S. Siegel: *Ibid.* **75**, 1317(1953).

23) D. J. Cram, *et al.*: *Ibid.* **75**, 6005(1953); *ibid.* **76**, 22(1954).

Azodioxy-5,5'-bis($L_9(-)$ -threo-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxane) (VII) の解重合 a) $L_9(-)$ -threo-(VII) 0.2 g を加熱熔融すれば青色ついで無色となる。放冷後結晶をジクロロエチレンより再結し $L_9(-)$ -(II) を得。収量はほとんど定量的, mp 140~141°。b) $L_9(-)$ -threo-(VII) 0.5 g, MeOH 50 cc の混液を 2 hr 加熱還流。MeOH を留去し結晶をジクロロエチレンより再結し mp 150~151°, $[\alpha]_D^{25}$ -58.3°(c=0.7, MeOH)。一部ラセミ化したものと思われる。収率定量的。C₁₂H₁₅O₃N 計算値 C 65.14, H 6.83, N 6.33, 実験値 C 65.08, H 6.92, N 6.43。

$L_9(-)$ -2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-acetoxymino-1,3-dioxane (VIII) $L_9(-)$ -(II) 4.4 g を Ac₂O 15 cc と 60~70° で 30 min 加熱。Ac₂O を減圧留去し MeOH を加えて結晶を汙別し MeOH より再結。4.5 g (90%), mp 109~110°, $[\alpha]_D^{25}$ -117.7°(c=1.1, MeOH)。C₁₄H₁₇O₄N 計算値 C 63.86, H 6.51, N 5.32, 実験値 C 63.81, H 6.56, N 5.35。

$L_9(-)$ -2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-acetoxymino-1,3-dioxane (VIII) の加水分解 $L_9(-)$ -(VIII) 0.5 g, NaOH 0.5 g を 60% aq EtOH 20 cc に溶解し 1 hr 加熱還流。減圧で EtOH を留去し水層を AcOH 酸性として Et₂O 抽出。NaHCO₃ 水, 水で洗浄乾燥後留去し結晶 0.3 g (69%) を得。EtOH より再結し mp 140~141°, $L_9(-)$ -(II) と混融, 融点降下しない。

L_9 -2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-nitroso-5-bromo-1,3-dioxane (IX) NaOH 4.8 g, 水 15 cc の溶液に Br₂ 2.4 g を滴下して製した NaOBr 水溶液に $L_9(-)$ -(II) 1.1 g を 4% NaOH 10 cc に溶解した溶液を -10~-5° で滴下。同温度で 1 hr 攪拌後 CHCl₃ で抽出。CHCl₃ を水洗乾燥後減圧でなるべく低温で留去すれば青色 1.3 g (86.7%) を得。mp 79~82°, Liebermann 反応陽性, 不安定で常温で次第に赤色油状物に変化。

L_9 -2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-nitroso-5-bromo-1,3-dioxane (IX) の接触還元 上記粗 L_9 -(IX) 1.3 g, NaOAc 1.4 g を EtOH 20 cc に溶解し Pt₂O 0.1 g を触媒として常温常圧で還元すれば 1100 cc の H₂ を吸収。触媒を汉別し EtOH を留去, 少量の水を加えて Et₂O 抽出。水洗乾燥後 Et₂O を留去すれば油状物 0.7 g を得。これに少量の EtOH を加え析出結晶を汉別し $L_9(-)$ -(II) 0.6 g (63%) を得。mp 138~140°, $L_9(-)$ -(II) と混融, 融点降下を示さず。

$L_9(-)$ -2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-hydroxymino-1,3-dioxane (II) の還元 a) 加圧接触還元 i) $L_9(-)$ -(II) 5.0 g を NH₃ 飽和 MeOH 80 cc に溶解し Raney Ni 1.5 g を触媒として初圧 100 atm, 90~100° で還元すれば約 3 hr で H₂ を吸収。触媒を汉別, MeOH を減圧で留去し残渣を 10% AcOH に溶解し不溶物を Et₂O で抽出除去。AcOH 水溶液を K₂CO₃ で中和塩析し析出油状物を Et₂O 抽出。乾燥後 Et₂O を留去し残渣を減圧蒸留すれば $L_9(-)$ (I) 3.9 g (83.8%) を得。bp₄ 124~126°, $[\alpha]_D^{25}$ +43.9°(c=2.3, MeOH)。MeOH のみを溶媒とした場合も全く同様な結果を得。ii) $L_9(-)$ -(II) 1.1 g, 5% NaOEt 0.5 cc を EtOH 20 cc に溶解し Raney Ni 1 g を触媒として 85 atm, 90° で還元。上記同様に処理し $L_9(-)$ (I) 0.5 g (48%) を得。bp₆ 126~128°, $[\alpha]_D^{25}$ +30.9°(c=1.9, MeOH)。iii) $L_9(-)$ -(II) 1.1 g, 5% NaOEt 2 cc および EtOH 20 cc の溶液を Raney Ni 1 g を用いて上記同条件で還元し, $L_9(-)$ (I) 0.65 g (62.5%) を得。 $[\alpha]_D^{25}$ +33.9°(c=1.8, MeOH)。

b) **LiAlH₄ 還元** $L_9(-)$ -(II) 8.8 g を abs Et₂O 120 cc に溶解し, 水冷攪拌下 LiAlH₄ 3.0 g および abs Et₂O 80 cc の溶液に滴下。15 hr 加熱還流後 6 cc の水で分解し, 析出沈殿を汉別して Et₂O 洗浄。Et₂O は合して乾燥後留去し残渣を減圧蒸留すれば $L_9(-)$ (I) 7.9 g (95.8%) を得。bp₄ 126~128°, $[\alpha]_D^{25}$ +14.5°(c=2.3, MeOH)。

c) **金属 Na および EtOH による還元** $L_9(-)$ -(II) 1.0 g を abs EtOH 25 cc に溶解し加熱還流させながら Na 2.0 g を少量ずつ急速に加える。反応後 25 cc を加え EtOH を減圧留去。析出油状物を Et₂O 抽出し, 水洗乾燥。Et₂O を留去し蒸留すれば bp₂ 57~59°, 無色油状物 0.2 g を得。修酸塩: 実験値 C 53.18, H 6.02, N 5.37。

$L_9(-)$ -2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-acetoxymino-1,3-dioxane (VIII) の加圧接触還元 $L_9(-)$ -(VIII) 2.0 g および MeOH 60 cc の溶液を Raney Ni 1 g を触媒として 110 atm, 110~120° で 3 hr 振盪。上記同様に処理し $L_9(-)$ (I) 0.5 g (30.9%) を得。bp₄ 124~126°, $[\alpha]_D^{25}$ +14.0°(c=1.1, MeOH)。

L_9 -2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-dichloroacetamido-1,3-dioxane (X) i) $L_9(-)$ (I) 3.6 g (上記 LiAlH₄ 還元生成物), methyl dichloroacetate 2.4 g および K₂CO₃ 0.2 g を混合し時々振盪しながら 4 日間常温に放置。反応後 AcOEt に取り 10% AcOH, NaHCO₃ 水および水で洗浄乾燥。AcOEt を留去し石油ベンゼンを加え析出結晶を汉取。4.1 g (74.5%) を得。ベンゼンより繰返し分別再結晶, L_9 -threo-(X), mp 114~115°, 1.0 g および L_9 -erythro-(X), mp 127~130°, 2.1 g を得。ベンゼンより再結すれば $L_9(+)$ -threo-(X), mp 115~116°, $[\alpha]_D^{25}$ +60.1°(c=1.0, AcOEt), $L_9(+)$ -threo-(I) より別途合成し同定した。 $L_9(-)$ -erythro-(X), mp 135~136°, $[\alpha]_D^{25}$ -29.6°(c=1.1, EtOAc)。C₁₄H₁₇O₃NCl₂ 計算値 C 52.84, H 5.39, N 4.40, 実験値 C 53.10, H 5.45, N 4.39。

$L_9(-)$ -erythro-1-Phenyl-2-dichloroacetamido-1,3-propanediol (XI) $L_9(-)$ -erythro-(X) 1.0 g を Me₂CO 4 cc に溶解し攪拌下 HNO₃ (d=1.4) 0.5 cc を滴下。常温で 1 hr 放置後水 5 cc を加え NaHCO₃ で中和。減圧で Me₂CO を留去し析出結晶を汉取し少量のジクロロエチレンより再結晶。0.8 g (95%) mp 115~116°, $[\alpha]_D^{25}$ -7.8°(c=1.2, AcOEt)。C₁₁H₁₃O₃NCl₂ 計算値 C 47.50, H 4.71, N 5.06, 実験値 C 47.67, H 5.94, N 4.95。

$L_9(+)$ -erythro-1-Phenyl-2-amino-1,3-propanediol HCl (V) $L_9(-)$ -erythro-(X) 1.0 g を 10% HCl 10 cc と水浴上 1.5 hr 加熱。減圧で乾固し Me₂CO を加えて結晶を汉別。0.5 g (83%)。Me₂CO より再結し mp 162~163°, $[\alpha]_D^{25}$ +36.5°(c=0.9, H₂O)。C₉H₁₄O₂NCl 計算値 C 53.34, H 6.96, N 6.91, 実験値 C 53.31, H 6.93,

N 6.96.

$D_0(-)$ -*threo*-1-Phenyl-1-chloro-2-amino-3-hydroxypropane HCl (XII) $L_0(+)$ -*erythro*-(V) 1.0 g に $SOCl_2$ 4 cc を混じ一夜放置. 減圧で $SOCl_2$ を留去後 MeOH を加え放置し析出結晶を回収. 白色結晶 0.8 g (77%), MeOH より再結, mp $193\sim 194^\circ$, $[\alpha]_D^{25} -90.6^\circ$ ($c=1.3$, H_2O). $D_0(-)$ -*threo*-(V) より同様に本品を得. mp $193\sim 194^\circ$, $[\alpha]_D^{25} -91.2^\circ$ ($c=0.9$, H_2O).

本研究に際し終始御鞭撻ならびに本稿の御校閲を賜った恩師菅沢教授に謹謝する. 本研究の機会を与えられた藤沢薬品工業株式会社社長藤沢友吉氏, また終始御懇篤なる御指導を賜った大阪研究所長小原正郎博士, 山元清嗣博士に感謝する. 実験に協力をいただいた伊藤 純氏, IR 測定の方をとりれた阪大理学部 乾 利成氏, 元素分析を担当された当研究所太田, 小室両氏に謝意を表する.

藤沢薬品工業株式会社大阪研究所

UDC 547.841.07

93. 紙谷 孝: $L_0(+)$ -*threo*-2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-amino-1,3-dioxane の利用研究
(第3報^{*1}) $L_0(+)$ -*threo*-2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-amino-1,3-dioxane の
 $D_0(-)$ -*threo* 体への転換 その 2

Takashi Kamiya: Studies on the Utilisation of $L_0(+)$ -*threo*-2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-amino-1,3-dioxane. III. Conversion of $L_0(+)$ -*threo*-2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-amino-1,3-dioxane to $D_0(-)$ -*threo* Derivative. (2).

(Osaka Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries Ltd.^{*2})

The mode of reduction of $L_0(+)$ -oxime (II) was utilized for conversion of $L_0(+)$ -*threo*-(I) to $D_0(-)$ -*threo*-(I). $D_0(+)$ -*erythro*-(V) was prepared by the known method and cyclized by acetone to $D_0(+)$ -*erythro*-(I), whose oxidation with perbenzoic acid afforded chiefly $D_0(-)$ -*erythro*-nitroso-dimer (XVII) and a small amount of $D_0(+)$ -oxime (II) as a by-product. Thermal depolymerization of the nitroso-dimer (XVII) afforded $D_0(+)$ -oxime (II) which was reduced under high pressure to $D_0(-)$ -*threo*-(I). The mechanism of oxidation of *threo*-(I) and *erythro*-(I) with perbenzoic acid was assumed to be controlled by the conformation of the nitroso compound (XVI) formed as an intermediate.

(Received August 7, 1959)

前報^{*1}において $L_0(-)$ -2,2-dimethyl-4-phenyl-5-hydroxyimino-1,3-dioxane (II) の加圧還元では主として $L_0(+)$ -*threo*-2,2-dimethyl-4-phenyl-5-amino-1,3-dioxane (I) が生成することを報告した. したがって $D_0(-)$ -*erythro*-(I) を合成し得るならば前報^{*1}の如く酸化して $D_0(+)$ -oxime (II) とし, ついで還元すれば選択的に目的とする $D_0(-)$ -*threo*-(I) に転換することが可能である.

$D_0(+)$ -*erythro*-(I) の合成 i) $D_0(-)$ -*erythro*-1-Phenyl-2-amino-1,3-propanediol-HX (V) の合成 *threo*-(V) より C-OH の反転による *erythro*-(V) の合成についてはすでに多くの報告¹⁾が知られているが主としてつぎの二法を検討しその目的を達した.

a) 友枝²⁾は DL-*threo*-1-phenyl-2-amino-1,3-dibromopropane-HBr (III) の無水酢酸存在下の solvolysis によつて DL-1-phenyl-2-acetamido-1,3-diacetoxyp propane (IV) を *threo* および *erythro* 体の混合物として単離している. $L_0(+)$ -*threo*-(I) より $L_0(+)$ -*threo*-1-phenyl-1-chloro-2-acetamido-3-acetoxyp propane (VI) を合

^{*1} 第2報: 本誌 80, 417(1960).^{*2} Kashima-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.

1) a) 生熊, 名川: 本誌 72, 310, 950(1952); 75, 804(1955), b) 宮本: 本誌 72, 950(1952), c) G. W. Moersch: J. Am. Chem. Soc. 76, 1703(1954), d) W. Logemann, et al.: Gazz. chim. ital. 83, 407(1953) (C. A. 49, 222h(1955)).

2) M. Tomoeda: Pharm. Bull. (Tokyo) 5, 335(1957).