mp 107~110°(decomp) の無色柱状晶を得. $C_{39}H_{35}O_5N_4$ Anal. Calcd. C 72.88, H 5.96, N 8.72. Found C 73.09, H 6.11, N 8.70. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3280; $\nu_{C=O}$ 1700, 1635 (Nujol). 本品の Beilstein 反応陰性.

終わりに本研究に対し終始御指導および御鞭撻を賜った京都大学教授 富田真雄先生ならびに京都大学教授 上尾庄次郎先生, および三共株式会社研究部長 松居宗俊氏に謹謝します. なお実験に協力された 中村勝明氏, 元素分析を担当された元素分析室の諸氏, UV および IR スペクトルの測定を担当された理化学測定室の諸氏に感謝します.

三共株式会社高峰研究所

UDC 547.574 : 547.464.2

145. 吉田則雄：Schiff 塩基と無水ジクロル酢酸の反応について(第2報^{*1})

Norio Yoshida : Reaction of Schiff Base and Dichloroacetic Anhydride. II.

(Takamine Laboratory, Sankyo Co., Ltd.^{*2})

The reaction of the Schiff bases of β -amino alcohols with dichloroacetic anhydride was examined. While the Schiff base of alkanolamines underwent oxazolidine cyclization reaction, the Schiff base of aralkanolamines, having phenyl, benzyl, or phenethyl group in the 2-position of ethanolamine, underwent β -lactam cyclization. On the other hand, the Schiff base (VIII) of aralkanolamines, with a phenyl group in 1-position underwent oxazolidine cyclization, and the Schiff base (XXII) of that with a phenyl group in 1-position and methyl group in 2-position underwent β -lactam cyclization. *D-threo*-1-(*p*-Nitrophenyl)-2-benzylideneamino-1,3-propanediol (XXVII) underwent neither oxazolidine nor β -lactam cyclization by reaction with dichloroacetic anhydride but formed chloramphenicol (XXX) and its bis(dichloroacetate) (XXIX).

(Received September 12, 1961)

前報^{*1}において 2-benzylideneamino-3-phenyl-1-propanol に対する無水酸の反応を検討し, 無水酢酸および無水モノクロル酢酸によっては oxazolidine 閉環がおこり, 無水ジクロル酢酸によっては新規反応である β -lactam 閉環がおこることを明らかにし, さらに N-benzylidene- α -methylphenethylamine も同様に無水ジクロル酢酸により β -lactam 閉環がおこることを認めその構造を決定したが, その後著者は β -lactam 閉環反応は如何なる構造をもつ Schiff 塩基においておこるかを明らかにするために種々検討を加えた. 本報では β -アミノアルコール類の Schiff 塩基と無水ジクロル酢酸の反応について述べる.

はじめに 2-(*p*-nitrobenzylideneamino)ethanol (I) に室温において無水ジクロル酢酸を反応させたところ,

Chart 1.

^{*1} 第 80 回日本薬学会年会で一部発表 (1960). 第 1 報: 本誌 82, 826(1962).

^{*2} Nishi-shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

mp 113~115° の淡黄色柱状晶 (II) が得られた。(II) の元素分析値は $C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_2$ に一致し, IR スペクトルにおいて Bergmann,¹⁾ 梅沢等²⁾ の報じている oxazolidine 核に特有の ν_{O-C-N} に基づく triplet 吸収が 1230, 1175, 1106 cm^{-1} にあらわれるので, oxazolidine 誘導体であることが推定された。そこで本品を Businelli³⁾ の方法によって合成した標品と混融ならびに IR スペクトルの比較して 2-(*p*-nitrophenyl)-3-dichloro-roacetyloxazolidine であることを同定確認した。

ついで 2 位に置換基を有する aralkanolamine の Schiff 塩基と無水ジクロル酢酸の反応について検討した。まず 2-benzylideneamino-2-phenylethanol (V) に無水ジクロル酢酸を反応させ, ついで Kunz 加水分解を行なって bp_{0.006} 175~180° (浴温) の無色粘稠油 (VI) を得た。(VI) は $C_{17}H_{15}O_2NCl_2$ に一致しその IR スペクトルは 1780 cm^{-1} に β -lactam に基づく $\nu_{C=O}$ の強い吸収を有し, さらにこれより常法によって mp 142~143.5° の phenylurethane 誘導体を得た。したがって (VI) は前報の β -lactam 構造を有する 1- α -(dichloro-acetoxymethyl)phenethyl]-4-phenyl-3,3-dichloro-2-azetidinone と類似し, その構造は 1- α -(hydroxymethylbenzyl)-4-phenyl-3,3-dichloro-2-azetidinone に一致する。

さらに数種の β -アミノアルコール類の Schiff 塩基に対する無水ジクロル酢酸の反応を行なって Table I に示したように, (i) oxazolidine 閉環反応を行なうもの および, (ii) β -lactam 閉環反応を行なうもの があることを確認した。

Table I. Reaction of β -Aminoalcohol Schiff Base and Dichloroacetic Anhydride

(i) Oxazolidine Ring Closure

No.	Schiff base	No.	Product	
			m.p. (b.p./mm) (°C)	IR (cm^{-1})
(I)	CH_2-CH_2-OH $N=CH-C_6H_4-NO_2(p)$	(II)	113~115	$\nu_{C=O}$ 1680 ν_{O-C-N} 1230, 1175, 1106
(III)	$CH_3-CH-CH_2-OH$ $N=CH-C_6H_4-NO_2(p)$	(IV)	137~138.5	$\nu_{C=O}$ 1680 ν_{O-C-N} 1220, 1160, 1100
(VIII)	C_6H_5 $CH_2-\underset{\textstyle }{CH}-OH$ $N=CH-C_6H_4-NO_2(p)$	(IX)	145~146.5	$\nu_{C=O}$ 1690 ν_{O-C-N} 1220, 1157, 1106
(XVIII)	DL-threo $C_6H_5-CH-CH-CH_2-OH$ $CH_3O \quad N=CH-C_6H_4-NO_2(p)$	(XX)	137~138.5	$\nu_{C=O}$ 1680 ν_{O-C-N} 1210, 1155, 1100
(XIX)	DL-erthro $C_6H_5-CH-CH-CH_2-OH$ $CH_3O \quad N=CH-C_6H_4-NO_2(p)$	(XXI)	121~122	$\nu_{C=O}$ 1680 ν_{O-C-N} 1210, 1150, 1100

(ii) β -Lactam Ring Closure

No.	Schiff base	No.	Product	
			m.p. (b.p./mm) (°C)	IR (cm^{-1})
(V)	$C_6H_5-CH-CH_2-OH$ $N=CH-C_6H_5$	(VI) ^{a)}	(175~180/0.006) (bath temp.)	$\nu_{C=O}$ 1780
(X)	(<i>p</i>) $X-C_6H_4-CH_2-CH-CH_2-OH$ $N=CH-C_6H_4-X'(p)$ $X=H; X'=NO_2$	(XIII)	137~138	$\nu_{C=O}$ 1775, 1750
(XI)	(<i>p</i>) $X-C_6H_4-CH_2-CH-CH_2-OH$ $N=CH-C_6H_4-X'(p)$ $X=H; X'=Cl$	(XIV)	119.5~121	$\nu_{C=O}$ 1775, 1750

1) E. D. Bergmann, H. Bendas, W. Taub: J. Chem. Soc. **1951**, 2673.

2) S. Umezawa, J. Suami: Bull. Chem. Soc. Japan **29**, 979(1956).

3) M. Businelli: Il Farmaco (Pavia) Ed. sci. **10.**, 127(1955) (C. A. **50**, 1773(1956)).

(XII)	$(p)X-C_6H_4-CH_2-\underset{\substack{ \\ N=CH-C_6H_4-X'(p)}}{CH}-CH_2-OH$ $X=NO_2; X'=H$	(XVII) ^{b)}	110~112	$\begin{cases} \nu_{C=O} & 1775 \\ \nu_{OH} & 3550 \end{cases}$
(XXII)	$CH_3-\overset{\substack{ \\ H_3C \ C_6H_5}}{C}-\underset{\substack{ \\ N=CH-C_6H_5}}{CH}-OH$	(XXIII)	137~138.5	$\nu_{C=O} \quad 1760$
(XXV)	$C_6H_5-CH_2-CH_2-\underset{\substack{ \\ N=CH-C_6H_5}}{CH}-CH_2-OH$	(XXVI) ^{a)}	(170~173/0.004)	$\nu_{C=O} \quad 1770, 1680$

注 a) Kunz 加水分解処理を行なったもの.

b) 活性アルミナ処理を行なったもの.

つぎにこれらの生成物と原料 Schiff 塩基の構造との間の関係について考察を加えた. β -alkanolamine の Schiff 塩基すなわち 2-(*p*-nitrobenzylideneamino)ethanol (I) および 2-(*p*-nitrobenzylideneamino)-1-propanol (III) は無水ジクロル酢酸と縮合して oxazolidine 閉環をするが, これに反して ethanolamine の 2 位にフェニル基を導入した Schiff 塩基すなわち 2-benzylideneamino-2-phenylethanol (V) は β -lactam 閉環体を生成する. この事実は前報に述べたごとく 2-benzylideneamino-3-phenyl-1-propanol (VII) が β -lactam 閉環を行なったことと同様である. ついで (VII) のフェニル基あるいはベンジリデン基に置換基を有するもの (X), (XI), (XII) もいずれも同様な β -lactam 閉環反応が行なわれることを認めた. この際同時に水酸基のアシル化をとまなっているが, このアシル基は Kunz 加水分解によって容易に鹼化される. 2-benzylideneamino-3-(*p*-nitrophenyl)-1-propanol (XII) の場合は反応後活性アルミナによるクロマト処理をほどこすことによって直接に遊離アルコール体 (XVII) を得た.

さらに (VII) の 3 位にメトキシ基を導入した Schiff 塩基すなわち DL-*threo*-2-(*p*-nitrobenzylideneamino)-3-methoxy-3-phenyl-1-propanol (XVIII) およびその DL-*erythro* 体 (XIX) よりはそれぞれ oxazolidine 閉環体 (XX), (XXI) を得たのみであった.

ついで ethanolamine の 2 位にフェネチル基を導入した Schiff 塩基すなわち 2-benzylideneamino-4-phenyl-1-butanol (XXV) と無水ジクロル酢酸と反応させついで Kunz 加水分解を行なって得られたものは IR スペクトルにおいて 1770 および 1680 cm^{-1} に 2 種類のカルボニル吸収を示し, 前者は β -lactam に基づく吸収と一致し一部 β -lactam 誘導体の存在が予測されるが, これを単離することはできなかった.

また ethanolamine の 1 位にフェニル基を導入した Schiff 塩基すなわち 1-phenyl-2-(*p*-nitrobenzylideneamino)ethanol (VIII) は oxazolidine 閉環を行なうことを認めたが, ethanolamine の 1 位にフェニル基を, 2

Chart 2.

位にメチル基を導入した 1-phenyl-2-amino-2-methyl-1-propanol の benzaldehyde Schiff 塩基 (XXII) はいかなる方向に閉環するかを検討した。この Schiff 塩基の IR スペクトルは $\nu_{C=N}$ 吸収を示していないので、結晶状態では oxazolidine 型 (XXIIa) をとっていると考えられるが、そのエタノール溶液の UV スペクトルは共役ベンゼン系に基づくと思なされる $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 246.5 m μ (log ϵ 3.54) の極大吸収を示し、溶液状態では azomethin 型 (XXIIb) と oxazolidine 型 (XXIIa) が平衡状態にあることが推定される。

そこで (XXII) と無水ジクロル酢酸の反応を行なったところ、 β -lactam 閉環体 (XXIII) を得た。

したがって以上の実験事実を総括すると、ethanolamine 誘導体の Schiff 塩基は通常 oxazolidine 閉環反応を行なうが、2 位に 1 個または 2 個の側鎖を有してフェニル、ベンジルまたはフェネチル基が導入されているものは β -lactam 閉環反応をしこの場合は同時に水酸基がアシル化されている。すなわちこれがアミノ基と水酸基が互いに隣接する β -アミノアルコール Schiff 塩基における β -lactam 閉環の条件と考えることができる。しかるに DL-threo-2-(p-nitrobenzylideneamino)-3-methoxy-3-phenyl-1-propanol (XVIII) およびその DL-erythro 体よりは β -lactam 閉環体は得られず、oxazolidine 閉環体のみが得られたが、これに関してはさらに今後の検討を要する。

最後に D-threo-1-(p-nitrophenyl)-2-benzylideneamino-1,3-propanediol (XXVII) について検討した。さきに梅沢等²⁾ は (XXVII) の同族体すなわち DL-threo-1-phenyl-2-benzylideneamino-1,3-propanediol に無水酢酸を反応させて oxazolidine 閉環をした DL-threo-2-phenyl-3-acetyl-4-(α -hydroxybenzyl)oxazolidine が生成したことを報告した。著者はまず (XXVII) に無水モノクロル酢酸を反応させたところ、梅沢等と同様に D-threo-

Chart 3.

2-phenyl-3-chloroacetyl-4-(α -hydroxy-4-nitrobenzyl)oxazolidine (XXVIII) を得た。これはその IR スペクトルが 1647 cm^{-1} のアミドに基づく $\nu_{C=O}$ 吸収と oxazolidine 特有の triplet 吸収を 1215, 1175, 1088 cm^{-1} に有することによって明らかである。ついで (XXVII) に無水ジクロル酢酸を反応させ mp 114~115° の無色柱状晶 (XXIX) と chloramphenicol (XXX) を得た。(XXIX) は Alberti 等⁴⁾ の方法より得た D-threo-N,O,O-tris(di-chloroacetyl)-1-(p-nitrophenyl)-2-amino-1,3-propanediol と混融の結果融点降下を示さず IR スペクトルも

4) Carlo G. Alberti, B. Camerio, A. Vercellone : Gazz. chim. ital. 82, 63(1952) (C. A. 47, 6901(1953)).

一致し同一物質であることを確認した。故に (XXVII) と無水ジクロル酢酸の反応によっては前述の oxazolidine 閉環も β -lactam 閉環も行なわれなかったことは明らかである。すなわちこの場合は $>C=N-$ 二重結合に直接反応がおこったと考えられる生成物は得られなかったわけである。ここに得られた chloramphenicol (XXX) またはその bis(dichloroacetate) (XXIX) が直接反応か二次反応かのいずれによって生成したかは判別できないが、いずれにしても両者は結果的には $>C=N-$ 二重結合がきれてできたアミンのアシル化によって生成したアミド体である。ここに β -lactam 体も oxazolidine 体も得られなかったことは、(XXVII) が条件によっては Schiff 塩基として反応するよりも、むしろすぐに切れてアミンとして反応する場合があることを示唆するもので、この場合は (XXVII) の特異性すなわち Schiff 塩基としての不安定性を示すものではないかと考えられる。

実 験 の 部

Schiff 塩基の合成 原料アミノアルコールにはほぼ当 mol のアルデヒドを加え MeOH あるいは EtOH 溶液中水浴上 2~3 hr 加温して製す ((XXVII) は弱アルカリ性水溶液中室温において反応。溶媒留去後、再結晶あるいは減圧蒸留により精製 ((XVIII) は活性 Al_2O_3 クロマトによって精製)。これら Schiff 塩基の IR はいずれも $1650\sim1640\text{ cm}^{-1}$ に $\nu_{C=N}$ の吸収を示す (例外：(XXII))。Table II に分析値を示す。

Table II.

Compd. No.	m.p. (b.p./mm) (°C)	Formula	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
(I)	84 ~ 85	$C_9H_{10}O_3N_2$	55.66	5.19	14.43	55.43	5.20	14.54
(III)	88.5~89	$C_{10}H_{12}O_3N_2$	57.97	5.35	13.52	58.06	5.47	13.54
(V)	60 ~ 61.5	$C_{15}H_{16}ON$	79.97	6.71	6.22	80.04	6.84	6.06
(VIII)	139.5~141.5	$C_{15}H_{14}O_3N_2$	66.65	5.22	10.37	67.01	5.23	10.48
(X)	84	$C_{16}H_{16}O_3N_2$	67.59	5.67	9.85	67.76	5.77	9.89
(XI)	95.5~97	$C_{16}H_{16}ONCl$	70.20	5.89	5.12	70.30	5.97	5.31
(XII)	137 ~ 138	$C_{16}H_{16}O_3N_2$	67.59	5.67	9.85	67.97	5.52	10.05
(XVIII)		$C_{17}H_{18}O_4N_2$			8.91			9.18
(XIX)	(157~158/0.18)	$C_{17}H_{18}O_4N_2$			8.91			9.07
(XXII)	56 (122~125/0.06)	$C_{17}H_{19}ON$	80.57	7.56	5.53	80.88	7.63	5.58
(XXV)	(153~155/0.06)	$C_{17}H_{19}ON$	80.57	7.56	5.53	80.34	7.44	5.50
(XXVII)	148 ~ 149	$C_{16}H_{16}O_4N_2$	63.99	5.37	9.33	63.98	5.57	9.60

2-(p-Nitrobenzylideneamino)ethanol (I) と無水ジクロル酢酸の反応 (I) 3 g を無水ジクロル酢酸 5 g 中に加え室温で 2 hr 放置。Et₂O、石油エーテル混液を加え析出結晶を濾取、mp 110° の淡黄色結晶 1.6 g を得。ベンゼン、Et₂O から再結晶、mp 113~115° の淡黄色柱状晶を得。C₁₁H₁₀O₄N₂Cl₂ Anal. Calcd. C 43.30, H 3.30, N 9.18. Found C 43.35, H 3.12, N 9.23. IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1680; ν_{O-C-N} 1230, 1175, 1106 (Nujol)。本品は Businelli の方法によって合成したものと混融の結果融点降下を認めず同一物質であることを確認。

2-(p-Nitrobenzylideneamino)-1-propanol (III) と無水ジクロル酢酸の反応 (III) 3 g を無水ジクロル酢酸 5 g 中に加え室温で 2 hr 放置。石油エーテルで洗浄後、分離した油分を Et₂O に溶かし活性 Al_2O_3 によるクロマト分離を行ない Et₂O 流出部分より 0.7 g の mp 136° の結晶を得、ベンゼン、Et₂O から再結晶、mp 137~138.5° の無色柱状晶を得。C₁₂H₁₂O₄N₂Cl₂ Anal. Calcd. C 45.16, H 3.79, N 8.78, Cl 22.22. Found C 45.32, H 3.79, N 8.98, Cl 21.96. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ) 263 (4.04). IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1680; ν_{O-C-N} 1220, 1160, 1100 (Nujol)。

2-Benzylideneamino-2-phenylethanol (V) と無水ジクロル酢酸の反応 (V) 3 g を無水ジクロル酢酸 6.5 g 中に加え室温で反応する。一夜放置後石油エーテルで洗浄、分離した油分を活性 Al_2O_3 によるクロマトに付し、Et₂O 流出部分より約 2.3 g の油を得て、さらにこれを Kunz 加水分解処理し得た油 0.7 g を高度真空蒸留に付し bp_{0.005} 175~180° (浴温) の無色油 0.3 g を得。C₁₇H₁₅O₂NCl₂ Anal. Calcd. C 60.73, H 4.50, N 4.16. Found C 60.66, H 4.69, N 4.10. IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1780 (CHCl₃)。

β -Lactam 体 (VI) と phenyl isocyanate の反応 (VI) に過剰の phenyl isocyanate を加えベンゼンに溶解し水浴上 4 hr 加熱還流。溶媒を留去、残留物に Et₂O、石油エーテルを加え結晶化、mp 140° の結晶を得。Et₂O、石油エーテルから再結晶、mp 142~143.5° の無色柱状晶を得。C₂₄H₂₀O₃N₂Cl₂ Anal. Calcd. N 6.15. Found N 6.27. IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1760, 1736; ν_{NH} 3333 (Nujol)。

1-Phenyl-2-(p-nitrobenzylideneamino)ethanol (VIII) と無水ジクロル酢酸の反応 (VIII) 4 g を無水ジク

ロル酢酸 7 g 中に加え 3 hr 室温に放置。Et₂O, 石油エーテルを加え析出結晶を濾取, mp 142~143° の結晶 1.6 g を得。MeOH から再結晶, mp 145~146.5° の無色針状晶を得。C₁₇H₁₄O₄N₂Cl₂ Anal. Calcd. C 53.56, H 3.70, N 7.35, Cl 18.60. Found C 53.46, H 3.57, N 7.53, Cl 18.95. IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1690; ν_{O-C-N} 1220, 1157, 1106 (Nujol).

2-(*p*-Nitrobenzylideneamino)-3-phenyl-1-propanol (X) と無水ジクロル酢酸の反応 (X) 2.5 g を無水ジクロル酢酸 6.5 g 中に加えて反応させ室温 2 hr 放置。Et₂O, 石油エーテル混液を加え氷室中に一夜放置, 析出結晶を濾取, mp 134° の無色針状晶 0.7 g を得。Et₂O, 石油エーテルから再結晶, mp 137~138° の無色針状晶を得。C₂₀H₁₆O₅N₂Cl₄ Anal. Calcd. C 47.45, H 3.19, N 5.53, Cl 28.02. Found C 47.52, H 3.37, N 5.44, Cl 28.03. IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1775, 1750 (Nujol).

β -Lactam 体 (XIII) の Kunz 加水分解 (XIII) 0.3 g を Me₂CO 10 cc に溶かし 0° に冷却しつつ 0.1N NaOH 30 cc を徐々に加え, さらに 0° に 1 hr 放置後, dil HCl で pH 7 とし析出結晶を濾取, mp 135° の結晶 0.2 g を得。Et₂O, 石油エーテルから再結晶, mp 138.5~139° の無色柱状晶を得。C₁₈H₁₆O₄N₂Cl₂ Anal. Calcd. C 54.70, H 4.08, N 7.09. Found C 54.77, H 4.30, N 6.89. IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1765; ν_{OH} 3480 (Nujol).

2-(*p*-Chlorobenzylideneamino)-3-phenyl-1-propanol (XI) と無水ジクロル酢酸の反応 (X) と同様に (XI) 3 g を無水ジクロル酢酸 6.6 g 中に加えて反応させ mp 117~118.5° の結晶 0.8 g を得。Et₂O, 石油エーテルから再結晶, mp 119.5~121° の無色柱状晶を得。C₂₀H₁₆O₃NCl₃ Anal. Calcd. C 48.46, H 3.25, N 2.83, Cl 35.77. Found C 48.34, H 3.39, N 3.03, Cl 35.53. IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1775, 1750 (Nujol).

β -Lactam 体 (XIV) の Kunz 加水分解 (XIV) 0.2 g を (XIII) と同様に処理して mp 155° の結晶 0.14 g を得。Et₂O, 石油エーテルから再結晶, mp 155~157° の無色針状晶 (XVI) を得。C₁₈H₁₆O₂NCl₃ Anal. Calcd. C 56.20, H 4.19, N 3.64. Found C 56.44, H 4.31, N 3.69. IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1770; ν_{OH} 3450 (Nujol).

2-Benzylideneamino-3-(*p*-nitrophenyl)-1-propanol (XII) と無水ジクロル酢酸の反応 (XII) 5 g を無水ジクロル酢酸 12.7 g 中に加え室温で 2 hr 放置。Et₂O, 石油エーテルを加えて分離した油分を Al₂O₃ クロマトに付し, AcOEt 流出部分より溶媒留去後 mp 112° の結晶 1.7 g を得。aq MeOH から再結晶, mp 110~112° の無色柱状晶を得。C₁₈H₁₆O₄N₂Cl₂ Anal. Calcd. C 54.70, H 4.08, N 7.09. Found C 54.65, H 4.10, N 7.26. IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1775, ν_{OH} 3550 (Nujol).

DL-*threo*-2-(*p*-Nitrobenzylideneamino)-3-methoxy-3-phenyl-1-propanol (XVIII) と無水ジクロル酢酸の反応 (XVIII) 4.6 g に無水ジクロル酢酸 7 g を加え室温で反応させ, 3 hr 放置後石油エーテルを加えて洗浄, 分離した油分を Al₂O₃ クロマト処理し Et₂O 流出部分からの油を Kunz 加水分解処理し, さらにクロマト精製を行ない Et₂O 流出部分を取り溶媒留去, 析出結晶を濾取, mp 134~136° の結晶 0.7 g を得。ベンゼン, Et₂O から再結晶, mp 137~138.5° の無色柱状晶を得。C₁₉H₁₈O₅N₂Cl₂ Anal. Calcd. C 53.66, H 4.27, N 6.59. Found C 53.87, H 4.29, N 6.46. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 263.5 (4.04). IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1680; ν_{C-O-N} 1210, 1155, 1100 (Nujol).

DL-*erythro*-2-(*p*-Nitrobenzylideneamino)-3-methoxy-3-phenyl-1-propanol (XIX) と無水ジクロル酢酸の反応 (XIX) 2 g と無水ジクロル酢酸 3.8 g を室温で反応させ, 3 hr 放置後 Et₂O, 石油エーテルを加え分離した油分を Al₂O₃ によるクロマト精製を行ない Et₂O 流出部分を取り溶媒留去後析出結晶を濾取, mp 120~121° の結晶 0.4 g を得。Et₂O, 石油エーテルから再結晶, mp 121~122° の淡黄色柱状晶を得。C₁₉H₁₈O₅N₂Cl₂ Anal. Calcd. C 53.66, H 4.27, N 6.59. Found C 53.81, H 4.11, N 6.54, Cl 16.78. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 264 (4.02). IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1680; ν_{O-C-N} 1210, 1150, 1100 (Nujol).

1-Phenyl-2-benzylideneamino-2-methyl-1-propanol (XXII) と無水ジクロル酢酸の反応 (XXII) 2.5 g を無水ジクロル酢酸 5 g 中に加え室温で 3 hr 放置後, 石油エーテルで洗浄, 油分を氷水中に投入, NaHCO₃ で中和して Et₂O 抽出。Na₂SO₄ で乾燥後溶媒留去, 残留物に Et₂O, 石油エーテルを加え析出結晶を濾取, mp 134~136° の無色結晶 0.5 g を得。ベンゼン, 石油エーテルから再結晶, mp 137~138.5° の無色板状晶を得。C₂₁H₁₉O₃NCl₄ Anal. Calcd. C 53.07, H 4.03, N 2.95, Cl 29.85. Found C 52.79, H 3.83, N 3.12, Cl 30.36. IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1760 (Nujol).

β -Lactam 体 (XXIII) の Kunz 加水分解 (XXIII) 150 mg を Me₂CO 20 cc に溶解し 0.1N NaOH 20 cc を加え 0° に 2 hr 放置。dil HCl で中和し pH 7 付近とし, Me₂CO を減圧留去, 析出結晶を濾取, mp 157~158° の結晶 120 mg を得。Et₂O, 石油エーテルから再結晶, mp 157~158° の無色針状晶を得。C₁₉H₁₉O₂NCl₂ Anal. Calcd. C 62.64, H 5.26, N 3.85. Found C 62.51, H 5.42, N 3.85. IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1760; ν_{OH} 3480 (Nujol).

2-Benzylideneamino-4-phenyl-1-butanol (XXV) と無水ジクロル酢酸の反応 (XXV) 3.5 g を無水ジクロル酢酸 7 g 中に加え室温で 2 hr 放置後, 石油エーテルで洗浄, 油分を Al₂O₃ クロマト処理し Et₂O 流出部分より油を Me₂CO に溶かし 1% NaOH を加えて Kunz 加水分解処理を行なう。常法処理後 AcOEt 抽出, 溶媒留去しふたたび Al₂O₃ クロマトを行ない Et₂O 流出部分を取り減圧蒸留に付し bp_{0.004} 170~173° の無色油 0.8 g を得。その IR スペクトルは 1770 cm⁻¹ および 1680 cm⁻¹ に $\nu_{C=O}$ 吸収を示し β -lactam 体の存在が予測されるが精製困難で単一の化合物 (XXVI) をとりだし得ず。

D-threo-1-(p-Nitrophenyl)-2-benzylideneamino-1,3-propanediol (XXVII) と無水モノクロル酢酸の反応

(XXVII) 3 g を無水モノクロル酢酸 5.2 g の無水 Et_2O 溶液 40 cc 中に室温で加え 4 hr 攪拌。溶媒減圧留去、油分を氷水中に投入、 NaHCO_3 で中和し AcOEt 抽出。無水 Na_2SO_4 乾燥後溶媒を減圧留去すると残留物固化結晶す。 Et_2O で洗い沝取、mp 173° の結晶 1.7 g を得。 AcOEt 、ベンゼンから再結晶、mp $173\sim 174^\circ$ の無色針状晶を得。 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}$ Anal. Calcd. C 57.37, H 4.55, N 7.44. Found C 57.22, H 4.58, N 7.66. IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C=O}}$ 1647; $\nu_{\text{O-C-N}}$ 1215, 1175, 1088 (Nujol).

D-threo-1-(p-Nitrophenyl)-2-benzylideneamino-1,3-propandiol (XXVII) と無水ジクロル酢酸の反応

(XXVII) 6 g を無水ジクロル酢酸 13.5 g 中に室温で加え 2.5 hr 放置。 Et_2O 、石油エーテルを加え分離した油分を Et_2O 、石油エーテル層より分ける。 Et_2O 、石油エーテル層から結晶析出し mp $113\sim 114^\circ$ の無色結晶 1.1 g を沝取。 Et_2O 、石油エーテルから再結晶、mp $114\sim 115^\circ$ の無色柱状晶を得。 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_7\text{N}_2\text{Cl}_6$ Anal. Calcd. C 33.06, H 2.22, N 5.14. Found C 33.07, H 2.37, N 5.03. IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1680, ν_{NH} 3300 (Nujol).

本品は Alberti 等の方法によって合成したものと混融して融点降下を示さず IR スペクトルも一致し同一物質であることを確認。またこれを Kunz 加水分解処理する時 mp $149\sim 150^\circ$ の chloramphenicol を生成することを認めた。

つぎに Et_2O 、石油エーテル混液に不溶の油分を Al_2O_3 によるクロマトに付し、 AcOEt 流出部分より溶媒留去後 mp 138° の淡黄色結晶 1.5 g を得。 MeOH から再結晶、mp $149\sim 150^\circ$ の淡黄色柱状晶を得。本品は別途合成した chloramphenicol と混融して融点降下を示さず、同一物質であることを確認。

三共株式会社高峰研究所

UDC 547.574 : 547.464.2

146. 吉田則雄：Schiff 塩基と無水ジクロル酢酸の反応について(第3報^{*1})**Norio Yoshida: Reaction of Schiff Base and Dichloroacetic Anhydride. III.**(Takamine Laboratory, Sankyo Co., Ltd.^{*2})

Reaction between the Schiff bases of various amino acid esters and dichloroacetic anhydride was examined and it was found that, while the Schiff base of aliphatic α -amino acid esters underwent addition of the acid anhydride to their >C=N- double bond, the Schiff base of phenyl- α (or β)-alanine esters, having a phenyl group in α - or β -position of the amino group, underwent β -lactam cyclization reaction. Further, it was found that the Schiff base (XV) of phenylserine ester, the ester of a hydroxy-amino acid, underwent oxazolidine cyclization reaction, while its methoxylated Schiff base (XVII) underwent β -lactam cyclization.

(Received September 12, 1961)

著者等^{*1} は第1報で Schiff 塩基と無水ジクロル酢酸が β -lactam 閉環をすることを発見し、azetidinone 誘導体の新合成法について報告し、さらに前報^{*1} で β -アミノアルコール類の Schiff 塩基が化学構造の差によって oxazolidine 閉環反応を行なうか、または β -lactam 閉環反応を行なうことを提示し、 β -lactam 閉環を行なう化合物の構造上の条件に論及し、この際水酸基はアシル化されることを指摘した。

上述の β -lactam 閉環反応は多分に水酸基の電子的性質によって影響されていることが考えられるので、この点を明らかにするためにヒドロキシメチル基をアルコキシカルボニル基にかえて数種のアミノ酸エステル Schiff 塩基と無水ジクロル酢酸の反応を検討した。

まず脂肪族 α -アミノ酸エステル Schiff 塩基として DL-N-benzylidenealanine methyl ester (I) をえらびこれに無水ジクロル酢酸を反応させたところ、mp $142\sim 143.5^\circ$ の無色柱状晶 (II) が得られた。(II) は $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{NCl}_4$ に一致し IR スペクトルは Fig. 1 に示すように原料エステルにも存在するエステルに基づく 1740 cm^{-1} の $\nu_{\text{C=O}}$ 吸収のほかに 1755 cm^{-1} および 1690 cm^{-1} に2本の強い吸収をあらたに有している。前者

^{*1} 第2報：本誌 82, 835(1962).^{*2} Nishi-shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) 砂川, 吉田：本誌 82, 826(1962).