piperitum DC., which was named crude sanshool. Hydrosanshool obtained by its reduction was proved to be *N*-isobutyl-lauric amide from its decomposition and by mixed fusion with a synthetic product. It is certain that sanshool is an *N*-isobutylamide of unsaturated fatty acid with C_{12} and that the anaesthetic properties of *Semen Xanthoxylii* is derived from this compound. The latter fact can be endorsed by the examples found in spilanthol and fagaramide. During the purification of sanshool, a substance, $C_{15}H_{23}O_2N$, m.p. 111° , with 4 double bonds, was obtained which gave lauric acid and ammonia by decomposition. This compound was named sanshoamide.

(Received October 13, 1948)

13. 菅澤重彦, 伴義雄, 望月るり子: Sulfa-guanidin と 1,3-ケトアル
デヒドの反應 (*p*-Aminobenzolsulfonamidomethylpyrimidin の合成) I.

Shigehiko Sugasawa, Yoshio Ban and Ruriko Mochizuki:

Reaction between Sulfaguanidine and 1,3-Ketaldehydes (Synthesis of
p-Aminobenzene:sulfonamido-methylpyrimidine). I.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo).

p-Aminobenzolsulfonamido-methylpyrimidin は比較的新しく米國に於て作られ一般にサルファメラゼンなる名稱で知られて居る。其の合成法として知られて居る所は *p*-Acetaminobenzolsulfochlorid と Aminomethylpyrimidin を縮合させ後鹼化によつて目的を達する。一般法であるが本法は特許の見地からも亦縮合劑として可及的純度の高いピリヂンを必要とする點に於ても現在我國の狀態から云つても必ずしも適當なる法とは斷じ難く當ピリヂンは使用後其回收が容易でない點も考慮さるべき事であろう。そこで我等は容易に得られる 4-Acetamino-又は 4-Amino-benzolsulfonamido-guanidin を原料としてサルファメラゼンの合成を企て先づ上記化合物中のグアニジン殘基の反應性を檢する目的で α -Formyl-cyclohexanon と此等化合物間の反應を検討した。

先づ Acetysulfa-guanidin (I) と α -Formylcyclohexanon (II) を純ピリヂン中加熱すると得量は良好とは云ひ難いが容易に Fp $252-3^\circ$ (分解) の物質を得る。本品は別に *p*-Acetaminobenzolsulfochlorid と 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (III) とを純ピリヂン中で反應させて得られた物質 (IV) と同一物である事から其の構造が (IV) である事に間違ひはない。苛性アルカリ水溶液に可溶で其脱アセチル化體は Fp $245-6^\circ$ (V) である。

次は Sulfaguanidin (I') と (II) との反應は誠に興味のあるものである。兩者對應モルを純酒精溶液中加熱すると兩原料は徐々溶解し後程なく黃白色結晶が全液を充するに到る。本品は精製すると 228° にて激しく發泡分解する微細な顆粒狀結晶 (VI) で得量良好苛性アルカリに不溶、醋酸酸性溶液にてジアツオ化可能、 β -ナフトールに對し著明な呈色反應がある事から *p*-位アミノ基は反應に干與して居ない事が推定される。濃鹽酸には冷時溶解するが 10% 程度の鹽酸には溫時可溶、之れをアンモニア・アルカリ性にすると再び原物質を復生する事から *p*-位 NH_2 基が (II) のアルデヒド基と少くともアニル型縮合によつて居ない事は明白で上の第一級アミン反應の陽性事實とから *p*- NH_2 基は本物質中には元の儘存在して居る事は間違ひない。N-分析の結果は (I') + (II) - H_2O = (VI) に相當する。次に (I') と (II) との反應を純酒精中ナトリウムエチラートの存在で行ふと Fp $245-6^\circ$ の物質が直接得られる。本品は上に得た物質 (V) と混融して Fp 降下なく從て目的物と斷定される。試みに上記分解點 229° の物質 (VI) を更に $C_2H_5ONa + C_2H_5OH$ で處理すると Fp $245-246^\circ$ の (V) となる。從て本品の構造は恐らく (VI) として誤りなかるべく唯 (IV) に到る第一段階縮合が -CHO 基で行はれて居るか、又は -CO-基によるかは確證はないが銀鏡反應なき事及兩基の一般反應性の差異から今假りに (VI) を提出する。當分解點 228° にて發泡した物質は冷えると固るが之れは苛性アルカリに可溶、精製すると Fp 245° を示し又 (VI) を無水醋酸に加へ濃硫酸 1-2 滴を加へ冷時精製すると脱水とアセチル化が起り物質 (IV) を生ずる事が何れも (VI) によつてよく説明出来る。*p*-位遊離アミノ基が反應に與らない事は誠に注目し値する様思はれる。

各化合物間の關係は次の圖で明かである.

從て上記反應に於て若し Formylcyclohexanon の代りに Formylacetone を用ふる事が出来れば容易に目的物サルファメラジンを得る事が出来る理であるが遊離 Formylacetone は存在し得ないので、我等は先づ Formylacetone-Na を用ひ之れとサルファグアニジンの反應を種々なる條件下に試みた。既に Schering 社の日本特許第 170154 (昭和 20 年) にはアセチルサルファグアニジンと Formylacetone-Na を含水酒精溶液中加壓釜を用ひ 150-160° に 40-50 hrs 加熱してサルファメラジンを得る由を記載して居り、我等も加壓釜の代りに硝子封管を用ひ本法を試したが目的物を得る事が出来なかつた。尤も我等の場合連續 40-50 hrs. 加熱不能の爲實驗に數日を要したが特許文面通りと解釋しても本法が相當困難な反應である事が想像出來、Formylacetone-Na 自身を用ふる事は一應之れを放棄した。次に Formylacetone-Na より遊離する Formylacetone を直ちに目的の縮合に用ふる意味で種々考案を試みたが我等の得たものは常に Formylacetone 自身の縮合體 sym-Triacetylbenzol であつた。

Formylacetone の安定な誘導體で其の反應性の之れに近きものとして Formylacetone acetal が想像される。著者等の 1 人菅澤は嘗て Formylacetone-Na より $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH-HCl}$ によつて對應する Diethylacetone (I) を安定に作り得た經驗があつたので本法を Formylacetone-Na に應用した處 Kp_{16} 78-79° の無色流動性液體を容易に得る事が出來た。其 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 基定量及ヘリオトロピンとの縮合反應の結果本品が β, β -Diethoxyäthyl-methylketone (VII) である事を認めた。本品は Acetylsulfaguanidin 又は Sulfaguanidin とはピリジン溶液中では反應しないがアルコール溶液中 Na-アルコラートの存在では前者の場合には加壓下 140-150°, 14 hrs の加熱により脱アセチル化を受け直

ちに Sulfamerazine を與へ後者の場合に於ては還流冷却下1時間の煮沸により良好な得量で相當高純度の Sulfamerazine を得る事が出来る。茲に得られた Sulfamerazine は融點 $231-232^{\circ}$ で常法によつて作つたものと混融その他の性質を比較して同一物である事を確認した。本研究費用の一部は昭和 22 年度日本學術振興會第 50 小委員會研究援助金を以て支辨した。謹んで謝意を表する。尙 Sulfagu nidin 及其他の原料藥品及研究費を寄附された田邊製藥株式會社に感謝する。尙フォルミルアセトン-N はデメチル硫酸 β -トルエンスルホン酸メチル等で對應モノメチルアセタールを與へ本品よりは同様にメラチンを得るがアセタール化得量悪く尙今後の研究を要する。

實 驗 之 部

4-Aminobenzolsulfon-(α -ketocyclohexyliden)-guanidin (VI): Sulfaguanidin (I') 1g, Formylcyclohexanon (II) 0.59g, 無水酒精 13cc を混じ水浴上煮沸, (I') は徐々に溶解し後暫くして黄白色結晶性物質析出し始め約 1 hr. にして全液を充たすに到る。冷後吸濾, 得量 1.42g, 60% 醋酸より再結して微細極淡黃色顆粒狀結晶, 苛性ソーダ稀溶液に不溶冷時 concHCl に可溶, 10% HCl には溫時可溶, 之を鹽基性にすると原品を得る。Fp 228° (同時に激しく發泡) NH_2 反應陽性 (醋酸溶液中デアッソ化), 銀鏡反應陰性。

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}$ 計算値 N 17.4 實驗値 N 17.3

本物質 1g と $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (純酒精 30cc, Na 0.14g) を水浴上 5 hrs. 煮沸, 冷却, 析出物質を濾集, 水に溶解, 濾過, 濾液を酸性にすると白色沈澱 0.2g を得る。含水酒精より再結して微細顆粒狀晶 Fp $245-246^{\circ}$ (分解) で後記物質 (V) と同一物である。

物質 (VI) 0.1g を試験管にとり無水醋酸 1cc を加へ conc. H_2SO_4 1 滴を加へ振盪すると (VI) は容易にとける。1 夜放置後氷水にて分解暫時後析出物質を濾集, 酒精より再結して微細顆粒狀晶 Fp $252-253^{\circ}$ 後記 (IV) と同一物質である。

物質 (VI) を比較的太いカピラールに入れ油浴中加熱 228° にて著しく發泡分解させる。冷後固結せる褐色物質を稀苛性ソーダ液に溶解, 濾過, 濾液を醋酸にて中和析出する物質を酒精より再結精製すると Fp $254-246^{\circ}$ の物質を得る。(V) と同一物質である。

2-Acetylsulfanilamido-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (IV): Acetylsulfaguanidin (I) 1.17g (1 モル), 物質 (II) 0.58g (1 モル), 乾燥ピリジン 15cc を油浴中 2 hrs. 煮沸する。冷後約同容の水を加へ減壓下水ピリジ混合物を溜去, 殘留タール狀物質を混ぜる黄褐色殘渣を稀苛性ソーダ液を以て抽出, 濾過, 濾液を醋酸にて中和すると黄色の沈澱を得る。得量 0.47g (35%)。含水酒精より再結して微細顆粒狀晶, Fp. $252-253^{\circ}$ 。稀苛性ソーダ溶液に可溶。本品の構造比較確定の爲常法に従ひ Acetylsulfanil-chlorid と 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (III) をピリジン溶液中縮合せしめたる Fp $252^{\circ}-253^{\circ}$ の物質 (IV) を得た。上に得られた物質と混融して同一物である事を確認した。

2-Sulfanilamido-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (V): Sulfaguanidin (I) 0.7g (1 モル), Formylcyclohexanon 0.5g (1.2 モル) を $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 10cc, Na 0.15g) と共に水浴上 2.5 hrs. 煮沸せしめ冷後常法通り處理して得られた物質を酒精より精製すると Fp 245° の物質 0.2g を得る。上記を (IV) を脱アセチル化したものと混融によつて同一物である事を確めた。

尙物質 (V) の別途生成につきては前條参照。

β, β -Diäthoxyäthyl-methylketon (VII): 無水酒精 100g を氷冷しつゝ之れに乾燥鹽酸ガスを導通その 25g を吸収せしめる。之れを氷-鹽にて冷却攪拌の下に常法にて製したる Formylacetone-Na 粉末 13.5g を空中の濕氣を避けつゝ約 30 分を要して加へそのまゝ 4 hrs. 攪拌をつゞける。液は黄→褐→赤褐色となる。乾燥重曹を以て鹽酸を中和し, 吸引濾過, 殘渣を酒精を以て洗滌したる後, 溶液及洗液を合し減壓下酒精を溜去, 殘留物に水を加へ析出する油をエーテルに取り, 乾燥蒸溜する。Kp. $_{15-16} 78-79^{\circ}$, 得量 7g, 本品は快香ある無色流動性液體, 其構造決定の爲次の諸反應を行つた。

1) 1,3,5-Triacetylbenzol の生成: 本物質 0.1g を 80% 醋酸 2cc に溶解し數滴の 10% -HCl を加へ室溫に數日間放置したるに良好な得量で Fp 162° の 1,3,5-Triacetylbenzol を得た。

2) Piperonyliden-化合物の生成: ヘリオトロピン 0.48g を可及的少量の酒精に溶解し 10% 苛性ソーダ水溶液 1.2cc, 本物質 0.5g を加へ室溫に 48 hrs 放置, 液色は赤變し結晶を析出する。アルコールより再結して美

麗なる黄色長針状晶, Fp 185-186°, $\text{CH}_2 \begin{smallmatrix} \diagup \text{O} \diagdown \end{smallmatrix}$ 反応陽性, 恐らくヘリオトロピン 1 個の縮合體と思はれるも縮合位が CH_3 か CH_2 かは未決定. 従て原アセタールは遊離ケトン基を有する.

3. 2-Amino-4-methylpyrimidin の生成: 本アセタールと炭酸グアニチンの對應量を水浴上に溶融したるに容易に Fp. 159° の物質を得た. 既知法を以て作つた 2-Amino-4-methylpyrimidin と混融して同一物質である. ピクテートの Fp 234-235°.

Sulfamerazine (VIII) 第 1 法: 無水酒精, 30cc Na 0.81 g (3 アトム) を溶解し之れに物質 (I) 3 g (1 モル) と上に得たアセタール (VII) 2.27 g (1.2 モル) を加へ封管中 140-150° に 14 hrs. 加熱する. 冷後析出せる Na 鹽を集め, 可及的少量の水に溶解, 濾過, 醋酸々性とする. 析出した白色結晶を含水酒精より再結して微細なる無色長板状晶, Fp 231-232°, 別途既知合成法による Sulfamerazine²⁾ と混融して同一物質である. 即ち反應中アセチル基は完全に脱離せる事を知る. 粗製得量 2.3 g (75%).

第 2 法: 無水メタノール 13 cc, に Na 0.21 g (2 アトム) を溶解し之れに物質 (I') 1 g, デメチルアセタール 0.62 g (各 1 モル) を混じ水浴上に煮沸すると暫くして (I') は溶解, 後別の結晶が析出して全液を充たすに到る. 煮沸 1 hr. の後結晶 (サルファメラチン-Na) を濾別, 水に溶解, 濾過, 濾液を醋酸にて中和して得られる物質をアルコールから再結晶すると Fp 231-232° 別法にて製したサルファメラチン²⁾ と混融して同一物質である. 精製品得量 0.7 g, 60%. デエチルアセタールも全く同様に反應する.

尙本品を無水醋酸及濃硫酸 1 滴を以て室温で放置すると 4-位アミノ基のみアセチル化された, 精製後 Fp 240-241° を示すアセチルサルファメラチンを生ずる: 別法製法によるもの²⁾ と混融して同一物質である.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$ 計算値 N 18.3 實驗値 18.6

東京大學醫學部藥學科 (昭和 23 年 10 月 4 日受理)

Summary

In order to examine the reactivity of guanidine residue in acetylsulfaguanidine and sulfaguanidine, formylcyclohexanone was applied on the latter two compounds. Acetyl compound easily reacted with formylcyclohexanone in pyridine solution and the objective compound was obtained. In the case of sulfaguanidine, irrespective of the presence of free amino radical in para-position, only the guanidine group reacted giving a dehydrated (1 mol. H_2O) compound in alcoholic solution and dehydrated (2 mol. H_2O) and cyclized compound under the presence of NaOC_2H_5 in an alcoholic solution.

The acetal obtained by the treatment of Na-formylacetone with alcoholic HCl easily gives sulfamerazine by either heating to 140-150°, under pressure, in alcoholic solution with acetylsulfaguanidine under the presence of NaOC_2H_5 , or by refluxing over a water bath with sulfaguanidine. (Received October 4, 1948)

14. 菅澤重彦, 小林勘次郎: エメチン及類似化合物の合成研究 (第 X 報)

4', 5'-Dimethoxy-6 carbäthoxy-8-methyl-3, 4, 5, 6, 7, 8-hexahydro-(1', 2': 1, 2-benzochinolizin) 合成法の改良

Shigehiko Sugawara and Kanjiro Kobayashi: Syntheses of Emetine and Its Allied Compounds. X. Improved Synthetic Method for 4', 5'-Dimethoxy-6-carbäthoxy-8-methyl-3, 4, 5, 6, 7, 8-hexahydro-(1', 2': 1, 2-benzoquinolizine).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo)

2) 混融用試料を分與された津田助教授に御禮申上げる.

*) 菅澤: 含窒素異環状化合物の合成研究 第 44 報.