124. 一色 孝, 井上哲男, 中西美智夫: *p*-Guanylphenylsulfonamide
誘導体及び関連化合物の合成

Takashi Isshiki, Tetsuo Inoue and Michio Nakanishi:

Syntheses of *p*-Guanylphenylsulfonamide Derivatives
and Their Related Compounds.

(The Physiographical Science Research Institute and Pharmaceutical Institute,
Medical Faculty, University of Tokyo)

細菌に対する効力試験のため *p*-guanylphenylsulfonamide 誘導体及び関連化合物を合成した。これらの諸化合物の恒数は次の表に示す如くである。この中 *p*-guanyl- 及び *p*-cyano- 誘導体の或るものは近着の文献を精査した結果既に合成されていることを知った。これら文献記載の恒数は著者の得た恒数と必ずしも一致しないので参考までに文献の出所と共に表に併記した。抗菌試験は岡野定輔学士と岩田和夫学士に依頼した。この結果は他日発表されると思うが少くとも葡萄状球菌に対しては (31) と (37) がホモスルファミン ($p\text{-H}_2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$) の数分の一の効力を有する以外 (2), (6), (11), (20) などは何れも効力微弱であるという。

本研究を指導された石館教授, 百瀬助教授, 柴田助教授及び元素分析を担当された大畑, 山根, 落合, 太田, 沢野, 山本の諸氏に深謝する。

	R	m.p. (°C) Parentheses corr.	Recry- std. from	Formula	Analysis %		Notes
					Calcd.	Found	
1	-CH ₃	215°	EtOH	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	C 58.0 H 4.8 N 11.3	C 57.91 H 4.79 N 11.45	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂ Cl と 2-aminopyridine より製す
2	-COOH	269-270° Needle	EtOH + H ₂ O	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	C 51.8 H 3.6 N 10.07	C 51.62 H 3.73 N 9.60	(1)の酸化(KMnO ₄) 又わ (3)の鹼化により製す
3	-CN	193(197.5)	EtOH	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂ S	N 16.2	N 16.2	m.p. 188°*1 m.p. 193-194°*3
4	-C(OC ₂ H ₅)=NH· HCl	149-152°					不安定
5	-C(NH ₂)=NH	210°					再結困難 m.p. 280°*1
6	-C(NH ₂)=NH· HCl	217°(223.5°) decomp.	EtOH	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂ S· HCl	N 17.91 Cl 11.33	N 17.52 Cl 11.66	m.p. 207°(decomp.)*3
7	-CONH ₂	236°(242°) Needle	H ₂ O	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	N 15.1	N 15.29	

*1) Delaby, Harispe, Renard: Chem. Abstracts **40**, 1802 [1946].

*2) Iris, Leyva, Ramirez: Chem. Abstracts **41**, 4117 [1947].

*3) Andrewes, King, Walker: Chem. Abstracts **41**, 727 [1947].

	R	m.p. (°C) Parentheses corr.	Recry- std. from	Formula	Analysis %		Notes
					Calcd.	Found	
8	-CN	193-194° (198-199°)	C ₆ H ₆ + Ligroin	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	N 19.4	N 19.5	196-197°*2
9	-C(OC ₂ H ₅) = NH·HCl	185°					不安定
10	-C(NH ₂) = NH	252° (259°)		C ₁₃ H ₁₆ N ₅ O ₂ S	N 22.94	N 22.46	再結晶困難
11	-C(NH ₂) = NH· HCl	ca. 230° (decomp.)	EtOH + C ₆ H ₆	C ₁₃ H ₁₆ N ₅ O ₂ S· HCl	Cl 10.14	Cl 9.98	230°*3
12	-CONH ₂	194° (198.5°)	H ₂ O	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	N 16.54	N 16.27	
13	-CO ₂ H	235° (241°)	EtOH + H ₂ O	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₄ S	N 13.57	N 13.31	(8) を 10% NaOH で鹼 化して製す

	R	m.p. (°C) Parentheses corr.	Recry- std. from	Formula	Analysis %		Notes
					Calcd.	Found	
14	-CN	240-241.5°	Me ₂ CO + EtOH	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	N 20.53	N 20.23	アミゼンに誘導不能
15	-CO ₂ H	306° (decomp.)	EtOH	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	N 14.32	N 14.57	(14) より製す 酸アミ ド m.p. 267°
16	下註参照 ^{a)}	212-213°	Me ₂ CO + EtOH	C ₁₉ H ₁₃ N ₅ O ₄ S ₂	N 16.0	N 15.44	(14) の 副 生 物

a) 本化合物は 2-amino-4-methylpyrimidine の bis-(*p*-cyanobenzenesulfonyl) 誘導体に一致する。

	R	m.p. (°C) Parentheses corr.	Recry- std. from	Formula	Analysis %		Notes
					Calcd.	Found	
17	-CN	176-177°	MeOH	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	N 15.05	N 14.57	m.p. 184-185°*3
18	-C(OC ₂ H ₅) = NH·HCl	75-80° (decomp.)					水で分解する
19	-C(NH ₂) = NH	249-250° plate yellow					
20	-C(NH ₂) = NH· HCl	219-220°	EtOH + C ₆ H ₆	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S ₂ · HCl	N 16.48	N 16.28	m.p. 220-221°*3
21	-CO ₂ H	233.5-235.5° (241.5-243.5°)	EtOH	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	N 9.38	N 9.20	(17) より製す (10% Na OH) 酸アミド m.p. 274- 276°

	R	m.p. (°C) Parentheses corr.	Recry- std. from	Formula	Analysis %		Notes
					Calcd.	Found	
22	-CN	needle or plate 214-215° (219-220°)	EtOH	C ₁₀ H ₇ N ₃ O ₂ S ₂	N 15.9	N 15.69	m.p. 206°*1, 200°*2 215-216°*3
23	-C(OC ₂ H ₅) = NH·HCl	161° (164.5°) decomp.		C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂ · HCl	N 12.08	N 11.84	水に易溶
24	-C(OC ₂ H ₅) = O	191° (196.5°) needle	H ₂ O	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂	N 8.97	N 8.92	(23)を水で分解して製す
25	-C(NH ₂) = NH	264° (273°) plate (decomp.) yellow		C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂	C 42.5 H 3.5	C 42.48 H 3.22	分解点 317°*1 254°*2
26	-C(NH ₂) = NH· HCl	280° (290°) decomp. needle	MeOH + C ₃ H ₅	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂ · HCl·H ₂ O C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂ · HCl	N 16.64 H 3.35 N 17.58	N 16.75 H 3.22 N 17.75	m.p. 283-284°*3 7 mm 150° P ₂ O ₅ で乾燥
27	-CO ₂ H	279° (286°) decomp. 不明瞭	EtOH	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₄ S ₂	N 9.86	N 9.81	(22) より製す (10% NaOH)

	R	m.p. (°C) Parentheses corr.	Recry- std. from	Formula	Analysis %		Notes
					Calcd.	Found	
28	-CN	122-123° plate	H ₂ O	C ₈ H ₈ N ₂ O ₂ S	N 14.29	N 14.20	m.p. 117.5°*1 127-128°*3
29	-C(OC ₂ H ₅) = NH·HCl	131-132° (decomp.)					
30	-C(NH ₂) = NH	272-273° prism					
31	-C(NH ₂) = NH· HCl	281-282° (291-292°)	MeOH + C ₆ H ₆	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₂ S· HCl	N 16.83	N 16.71	m.p. 284.5°*1 m.p. 290-291°*3
32	-CO ₂ H	245-246° (251-252°) needle	H ₂ O	C ₈ H ₉ NO ₄ S	N 6.51	N 6.75	(28) より製す 酸アミド m.p. 198-200°

	R	m.p. (°C) Parentheses corr.	Recry- std. from	Formula	Analysis %		Notes
					Calcd.	Found	
33a 33b	-CN	93° 148°	C ₅ H ₅ N + H ₂ O EtOH + H ₂ O	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	N 8.49	N 8.60 N 8.45	溶媒を変えると m.p. を 異にする
34	-COOH	185° (189.5°) 羽毛 状	EtOH + H ₂ O	C ₁₇ H ₁₉ NO ₅ S	N 4.01	N 4.40	33 a) 又 33 b) の鹼化 によりつくる
35	-C(OC ₂ H ₅) = NH·HCl	165-167° prism yellow					

36	$-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$	202°(207°)					
37	$-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH} \cdot \text{HCl}$	247°(254°)	$\text{EtOH} + \text{C}_6\text{H}_6$	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$			

實 験 の 部

アミヂンは一般的方法 (ニトリル→イミドエーテル・HCl→アミヂン→アミヂン・HCl) に従つて製した。繁雑をさけるため一つの例をあげると次の如くである。

2-(*p*-Cyanophenylsulfonamido)-thiazole (22 式) 2-aminothiazole 3.5 g と *p*-cyanophenylsulfochloride 6 g を pyridine 12 cc 中に縮合させて製する。反應液は一夜放置後水でうすめると粉末状沈澱を生ずる (約 6 g)。これを Na_2CO_3 溶液で処理し、(この際大部分溶解する) 濾液を HOAc で中和すると (22) を析出する。EtOH より再結晶すると m.p. 214-215° (corr. m.p. 219-220°) を示す。

Imidoether-HCl (23 式) 上記純ニトリル (22) 1 g を無水 EtOH 50 cc に溶解し氷冷 (この際結晶を析出する) しつつ乾燥 HCl ガスを通ずると結晶は遂に溶消する。更に 20 分 HCl を通じた後湿気を避けつつ 2 日放置する。液をマサツすると imidoether-HCl (23) の純結晶 (約 0.85 g) を析出する。濾別して無水 EtOH で洗うと m.p. 160-161° decomp. (corr. 163.5-164.5°) を示す。

2-(*p*-Guanylphenylsulfonamido)-thiazole (25 式) 上記 imidoether-HCl (23) 0.82 g を NH_3 を飽和した EtOH (約 15 cc) 中に加えると黄色の結晶 (25) を生ずる (0.56 g)。溫湯で洗つて NH_4Cl を去つたものは分解点 264° (corr. 273°) を示す。この結晶を計算量よりやや過剰の 10% HCl に溫時溶解すると針状の HCl 塩 (26) を生ずる。MeOH, C_6H_6 混液より再結晶すると分解点 280° (corr. 290°) の針晶となる。HCl 塩を水にとかし NH_4OH を加えると分解点 263° (corr. 272°) の遊離アミヂンを再生する。他のアミヂン (6), (11), (20), (31), (37) の製法はおおむね上記の方法に準ずるので省略する。ただ (14) だけは對應するアミヂンに誘導することが出来なかつた。

アミヂン以外の化合物例えば酸アミド (7), (12) は對應するニトリルを H_2O_2 存在下にアルカリで緩和 (40°) に鹼化して製した。又カルボン酸 (2), (13), (15), (21), (27), (32), (34) は同じく對應するニトリルを 10 % アルカリと約 2 時間加熱して製した。これらの操作は何れも常法に準じたので詳細の記載を省略する。その他の化合物の製法及び元素分析未了の酸アミドの融点は表中の Notes の項に略記した。

東京大学立地自然科学研究所 東京大学医学部薬学科 (昭和 24 年 11 月 8 日受理)

Summary

In order to test their antibacterial action, following derivatives of *p*-guanylphenylsulfonamides and their related compounds were synthesized: *N*¹-methyl-, -pyridyl-, -dimethylpyrimidyl-, thiazolyl-, -methylthiazolyl-, and -thymol. The physical constants of these compounds are given in Tables.

(Received November 8, 1949)