Summary

2-(*p*-Aminobenzenesulfonamido)-4,5-dimethylpyrimidine (VIII) was prepared by the condensation of methyl α -formylethyl ketone (II) or its sodium salt (I) with sulfaguanidine by means of alkaline condensing agent. *N*⁴-Acetylsulfaguanidine undergoes similar condensation only in acetic acid solution giving 2-(*p*-acetaminobenzenesulfonamido)-4,5-dimethylpyrimidine (VII). Better results were obtained when acetals of methyl α -formylethyl ketone such as (III), (IV) or (V) was used in place of (I) and (II). 2-(*p*-Dimethylaminobenzenesulfonamido)-4,5-dimethylpyrimidine was also synthesized.

(Received July 10, 1951)

389. 山田俊一：サルファメラジンの新工業的製法

Shun-ichi Yamada: A New Method for the Industrial Preparation of Sulfamerazine.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.*)

Sulfaguanidine (以下 SG と略称する) と β,β -dialcoxyethyl methyl ketone とを縮合せしめる sulfamerazine の新合成法に就いては既に菅沢教授の報告¹⁾がある。著者は菅沢法に依る sulfamerazine の合成法の工業化の研究を中心とし、これを基礎とする二、三の新合成法に就き検討を加えた。その一部は既に報告²⁾したが、本報ではその詳細を報告する。

菅沢法に依る sulfamerazine の合成経過は次の通りである。

本法に依る sulfamerazine の合成法の工業化に際し検討を要した主なる点は次の如くである。i) formylacetone-Na (II) を合成するのに如何なる溶媒を用い Na-powder 又は Na-alcooxide の何れを縮合剤として用いるか。ii) 吸湿性多き (II) を如何にして次のアセタル化反應に用いるか。iii) アセタル化反應の触媒乾燥塩酸ガスに代る簡易な触媒の発見。

これ等諸点の解決を中心とした実験は次の通りである。

(1). (II) の合成に用いる溶媒及び縮合剤の検討 (II) の合成にはエーテル又はトルオールを用いた。ベンゾールを用いた際は生成せる (II) はゲル状を呈し濾過困難である。又トルオールを用いる際はこれの中で Na-powder を生成せしめ冷後直ちにフオルミル化反應を行い得るもベンゾールの場合同様 (II) はゲル状を呈し濾過困難である。故にベンゾール、トルオールを用いる際は (II) を濾取する事なくそのまま直ちに次のアセタル化反應に用いるを要す、との結論に達した。又縮合剤として Na-powder 及び Na-alcooxide の何れを用いても (II) の生成されることは既知の事実で、検討を要する点は両者の操作上の繁雑危険性と収量との関係である。操作上の繁雑危険性は Na-powder 法が Na-alcooxide 法に比し数倍大であることは論をまたない。即ち Na-powder 法では Na-powder 生成後の溶媒トルオールとベンゾールとの置換操作の危険とフオルミル化反應完結迄は常に反應釜中に Na が存在するため完全な設備と熟練せる操作に依らねば火災の危険をまぬがれない。然るに Na-alcooxide 法に依る際は一應特に火災の危険のある操作は Na-alcooxide の生成する迄の操作である。し

* Honjo-kawasaki-cho, Oyodo-ku, Osaka.

1) 菅沢, 伴, 望月: 本誌 69, 82 (1949).

2) 秦, 山田: 本誌 69, 227 (1949).

かしアルコール不含の Na-alcoxide を合成するには窒素又は水素氣流中でアルコールを留去する操作を必要とする。この操作を簡便にする為メタノールを用い(低沸点で安価な為) Na を可及的少量のメタメルに溶解しメタノールを出来るだけ留去しこの上に無水ベンゾールを加えメタノール、ベンゾールの共沸物として更に残存するメタノールを追出し、Na-methoxide のベンゾール液となす方法(アルコール留去法と称す)、或は可及的少量のメタノールに Na を溶解しメタノールを留去する事なくこの上に溶媒として適当量のベンゾールを加え Na-methoxide のメタノール、ベンゾール混液となす方法(アルコール非留去法と称す)を採用し、これにアセトン、蟻酸エステルを滴下してフオルミル化反応を行つた。これ等の方法に依る得量の比較((II)は取り出さない為アセタルとしての得量)の詳細は後述するが、Na-powder 法に依る場合の方が Na-alcoxide 法に依る場合よりも 5~10%前後良好である。

(2) (II) の取扱い方法 前述の通りベンゾール中で合成せる (II) は濾過困難なる為ベンゾール鈷酸混液中に流入せしめアセタル化する事に依り極めて簡易に又収量良く β, β -dimethoxyethyl methyl ketone (III: $R=CH_3$) の得られることを知つた。

(3) アセタル化反応の触媒の検討及び触媒とメタノールとの量的関係の得量に及ぼす影響に就いて 上記の方法で合成せる (II) のベンゾール液をアルコール鈷酸の混液中に導入してアセタル化反応を行うのであるが、アルコールとしてはメタノールを用い鈷酸としては乾燥塩酸ガスを用いてメタノール、塩酸ガスの使用モル比の得量に及ぼす影響を詳細に検討した。Table I は Na-powder 法、Table II は Na-alcoxide 法に依る alcohol 留去法、Table III はアルコール非留去法に依り合成せる (II) に依るアセタル化反応に於けるメタノール、乾燥塩酸ガスの使用モル比とアセタル (III: $R=CH_3$) の得量の関係を示す。

Table I

無水メタノール (モル)	乾燥塩酸ガス (モル)	得量(III: $R=CH_3$) (%)	無水メタノール (モル)	乾燥塩酸ガス (モル)	得量(III: $R=CH_3$) (%)	無水メタノール (モル)	乾燥塩酸ガス (モル)	得量(III: $R=CH_3$) (%)
5.0	2.7	44	4.0	2.0	46.2	3.0	1.5	52.3
"	1.5	47	"	1.5	47.0	"	1.2	47.7
"	1.2	46.5	"	1.1	46.3	2.6	1.3	40.0
4.0	2.5	42.5	3.0	2.3	45.5	2.0	1.07	37.2

(註) メタノール、乾燥塩酸ガスのモル比は (II) を合成するに要する Na-アトムに対するモル比。Table II, III も同様なり。

Table II (アルコール留去法)

無水メタノール (モル)	乾燥塩酸ガス (モル)	得 量 (III: $R=CH_3$) %
6	1.5	42.4
4	2.0	43.1
3	1.5	43.0
3	1.2	44.4
2	1.08	36.0

Table III (アルコール非留去法)

無水メタノール (モル)	乾燥塩酸ガス (モル)	得 量 (III: $R=CH_3$)
4	2.0	31.9
4	1.5	36.4
3	1.5	34.8
3	1.2	36.9
2	1.04	31.2

これ等の結果よりしてアセタル化の反応条件は同一でも (II) の合成条件の如何に依り得量に相当の開きのある事を知つた。即ち Na-powder 法が最高で、アルコール留去法、アルコール非留去法の順である。各表内に於けるメタノール及び乾燥塩酸ガスの使用モル比に依る得量の相違は顕著には認められないが、一般にメタノール、塩酸ガスの使用量の増加は得量に良好な結果を與えていない。又塩酸ガスの使用量が殆んど計算量に近い際にも同様量の低下が認められた。故に Na1 アトムに対してメタノール 3 モル、乾燥塩酸ガス 1.2~1.5 モルの際に得量も良く又経済的にも有利な事を知つた。然し塩酸ガスを使用しては工業的操作として困難なる為 100% 硫酸、クロルスルホン酸、発煙硫酸、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、 PCl_5 等を用いたが、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、 PCl_5 等を用いる際はクロルメチル又は蟻酸エステルとおぼしきものを副生しメタノールの損失を招き又これ等原料高価なため工業的方法としては適当でない。純硫酸、クロルスルホン酸、発煙硫酸等を用いた際はメタノールも無水のものを必要と

Table IV

触 媒	Na-powder 法 %	Na-alcoxide 法
100%硫酸	45	41~43
クロルスルホン酸	50	40~43
発煙硫酸	44	42~43
SOCl ₂	45.2	—
POCl ₃	43.7	—
PCl ₃	41.0	—

てはエタノールよりメタノールを用いた方が経済的に有利であるが、反応上から云つても SG はエタノールよりメタノールに溶解し易き為、メタノール中では反応が順調に進行して得量も良好である。又無水メタノール中、反応に於ける原料反応モル比と得量との関係は Table V の如く Na 1 アトム用いるより 2 アトム用いた方が得量が良好である。茲に得られる粗製の (IV) 精製法として文献³⁾ 記載のアルコールより再結晶する方法は脱色因

せず 99%メタノールで得量良く目的の達せられることを知つた。アセタルの得量は Table IV に示す通りである。この場合 POCl₃, PCl₃ を用いた際はアセタルの沸点で磷酸エステルと思われるものが一緒に流出し来り秤量に依る得量の計算が不能な為これと SG を縮合せしめその得量 80%としてこれより逆算した。

(4) SG とアセタル (III: R=CH₃) との縮合反応に就いて 本反応は無水アルコール中、金属 Na を縮合剤として反応せしめるのであるが、アルコールとし

Table V

SG (モル)	III: R=CH ₃ (モル)	Na (アトム)	反応温度	反応時間 (hrs)	得率(IV) (%)
1	1	2	煮沸	2	80.4
1	1	1	〃	〃	68.5
1.5	1	2	〃	〃	79.0
1.5	1	1	〃	〃	65.0

難な場合が多い。著者は (IV) がアンモニア水に溶解しこれを水浴上で加温してアンモニアを飛散せしめる際は (IV) のアンモニウム塩を得ずして遊離の (IV) が美麗なる結晶形をなして析出して来る興味ある事実を知つた。しかも粗製の (IV) の精製に際し苛性アルカリに溶解、これを脱色精製する際には脱色炭の効果顯著でない場合が多いが、アンモニア水に溶解精製する際は脱色炭に依る脱色効果顯著なる事多く、脱色後これよりアンモニアを飛散せしめる時は美麗な円柱状結晶を得、又アンモニア溶液を醋酸で酸性になす時は白色微粒子状の (IV) を得る。SG と (III) との他の縮合条件に就いては既に報告²⁾ したが、これ等は何れもアルカリ性縮合にして SG のパラ位のアミノ基を遊離のまま反応せしめることを特徴とし、ASG と (III) とをアルコール中 Na を縮合剤として反応せしめる際は加圧反応に依らなければ目的を達しない。然るに ASG と (III) とを氷醋酸溶液中、加熱反応せしめる際は得量良く縮合して中間にアセタル-(IV) を生成しこれを加水分解する事に依り (IV) の得られことを知つた。SG と (III) とを同様氷醋酸中、反応せしめたる処、僅かに (IV) の生成を認めたに過ぎずアルカリ縮合の場合と全く逆の結果を得た。又 ASG の氷醋酸溶液を加温し乍らこれに (II) を少量づつ加えて反応せしめたが僅かに (IV) の生成を認めたに過ぎなかつた。

3) Raiziss, Freifelder: J. Am. Chem. Soc. 64, 2342 (1942).

其他二、三のサルファメラジンの新合成法に就いて 其他下記に如く (II) を出発原料とする一、二の (IV) の新合成法を試み何れも目的を達しその工業化に就き検討を加えた。(V) は (II) にデメチル硫酸、パラトルエンスルホン酸エステル、ブロムエチル等のアルキル化剤を作用せしめるとき得られる。その反応条件、沸点及び得量は Table VI に示す通りである。

Table VI

(V)	アルキル化剤	反応溶媒	沸 点	得量%
$\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHOCH}_3$	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ // $p\text{-CH}_3\phi\text{SO}_3\text{CH}_3$	ベンゾール 水 メタノール	$\text{bp}_2 52\sim 54^\circ$	32.6 28.0 36.5
$\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHOC}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ $p\text{-CH}_3\phi\text{SO}_3\text{C}_2\text{H}_5$	エタノール エタノール	$\text{bp}_3 59\sim 61^\circ$	24.3 34.2
$\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHO}-n\text{-C}_4\text{H}_9$	$p\text{-CH}_3\phi\text{SO}_3-n\text{-C}_4\text{H}_9$	エタノール	$\text{bp}_1 76\sim 77^\circ$	31.0

(註) 得量は原料 (II) の純度を 60% とし計算する。

これ等の化合物は何れも無色の液体で空気中に放置する際は漸次褐色に着色し来り、鉍酸と加熱する際は容易に *syn*-triacetylbenzene を生じ、グアニジンと縮合して 2-amino-4-methylpyrimidine を生成し、過マンガン酸加里のアセトン溶液を直ちに脱色し、ヘリオトロピンと縮合物をつくり、又 $\text{CH}_3\text{O}-$ 基の定量結果より本化合物が acetylvinyl ether (V) であることを確認した。しかし (II) をベンゾール中、デメチル硫酸でメチル化して得た (V) の $\text{CH}_3\text{O}-$ 基の定量値は計算値と一致するが、メタノール中、パラトルエンスルホン酸メチルエステルでメチル化せるものの $\text{CH}_3\text{O}-$ 基定量値は計算値よりやや過剰に出る。これはアルカリの存在下で (V) にメタノールが附加して一部 (III) になるものと考えられる。(II) をベンゾール中、デメチル硫酸でメチル化する事に依り容易に (V) のメチルエーテルの合成される事より前述の通り (II) をベンゾール中で合成しこれに直ちにデメチル硫酸を滴下反応せしめる (V) の合成法は操作的に前述の (III) の合成法より数段簡便となる為種々条件を変え反応せしめたが、未だ (III) の合成法に比較し得量的に満足な結果を得るに至っていない。(V) と SG 又は ASG との縮合反応は (III) と SG 又は ASG との縮合反応の場合と同様に反応する。即ち無水メタノール中 Na 2 アトム縮合剤として反応せしめた (IV) の得量は Table VII の通りで (III) の場合に比較しそ

Table VII

SG モル	$\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CH-OR}$ モル	Na アトム	反 應 溶 媒	得率 (IV)%
1	$\text{R}=\text{CH}_3$ 1	2		62~65
//	$\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ 1	//	無水メタノール	55~63
//	$\text{R}=n\text{C}_4\text{H}_9$ 1	//		68

の得量は悪い。又 ASG 及び (V) 各 1 モル、Na 2 アトムを縮合剤とし無水メタノール中で反応せしめた際も (IV) を 25% の得量で得た。尙この際に中間に (VIII) は得られず直ちに脱アセチルされた (IV) が得られた。其他アルコール中、苛性加里を縮合剤とする反応、或は苛性苛里を添加熔融反応を試み何れも (IV) を得たが得量は (III) を用いた場合に比し悪い。又氷醋酸中 ASG と (V) を反応せしめたる際は中間に (VIII) を経て (IV) が得量良く得られ、SG を用いた際は僅かに (IV) 生成を認めたるのみなること (III) の場合と同様である。要するに本法の工業的価値に就いては (V) の合成操作は (III) の合成操作より相当簡便であるがその得量の良好でない点及び SG と (V) の縮合得量も (III) に比較して良好でない為、工業的方法としては現状では前記の (III) を用いる方法を得策とする。

更に (II) に一價アルコールの代りにエチレングリコールを作用せしめて環状アセタルを合成した。本反応では $\text{bp } 88\sim 89^\circ$ の無色芳香を有する液体を主留分とし更に $\text{bp}_4 87\sim 89^\circ$ の少量の留分を得た。これ等は何れも鉍酸と加熱して *syn*-triacetylbenzene を生成する。この 2 種の留分はこれを鉍酸と加熱して *syn*-triacetylbenzene を生成せしめ、遊離して来るエチレングリコールを過沃度酸で分解し、残存する過沃度酸を沃度法で定量する事に依り主留分は monoethylene acetal (VI) であり高留分が diethylene acetal (VII) である事を知つた。mo-

noethylene acetal はアンモニア性硝酸銀溶液を還元せず、又ケトン基とアルデヒド基の反応性よりその構造を (VI) 式と推定した。(VI) と SG との縮合反応はメタノール中 Na 2 アトムを縮合剤とする方法、或は苛性加里添加熔融反応を試みたが何れの方法も良好な収量で (IV) が得られ、その粗製品の色調、融点は (III) 或は (V) を用いた場合より白色美麗で良好である。又氷醋酸中で (VI) は ASG と容易に反応して (VIII) を経て (IV) を得るも SG とは反応し難いこと (III)、(V) の場合と同様である。(VII) と SG とをメタノール中 Na を縮合剤とする反応、或は苛性加里を添加反応せしめる際は前記反応同様 (IV) が得られる。要するに本法の (VI) と SG との縮合反応は (III) の場合同様良好な得量で目的を達し、しかもその粗製品の純度、色調も極めて良好であるが (VI) の合成にエチレングリコールを必要とし且つその得量良好ならざるため工業的方法としては成立しない。

(IV) の合成法の一つとして acetylvinyl chloride (IX) と SG とを反応せしめる方法⁴⁾が発表せられている。

本法は無水アルコール中 Na を縮合剤として反応せしめる方法で、この反応機構に就いて検討を加えた。(IX) は文献⁵⁾の追試に依り合成したが、アセチレンと無水醋酸とを塩化アルミニウムの存在下に反応せしめても目的の達せられることを知った。(IX) は極めて不安定な液体で、これを Na を溶解せるエチルアルコール中に加える際は冷時直ちに食塩を離脱して反応を起す。食塩の回収量が 90% に達する処よりしてこの反応は定量的に進行するものと考えられる。これよりアルコールを留去して減圧蒸留する時 bp₁ 54° の液体を得る。本化合物は相等安定な化合物で Na を縮合剤としてメタノール中 SG と反応して得量良く (IV) を生成し、鉍酸と加熱して syn-triacetyl benzene を生成する点よりして本化合物は (III : R=C₆H₅) 又は (V : R=C₂H₅) と確定される。本化合物の *p*-nitrophenylhydrazone は mp 164~166° の黄色針晶で、(III) 及び (V) の *p*-nitrophenylhydrazone も同様 mp 164~166° の黄色針晶であり、これ等を混融するも融点降下しない。このヒドラゾン は文献⁶⁾の記載の 1-*p*-nitrophenyl-3-methylpyrazole の融点に一致し元素分析の結果もこれによく一致することを知った。又 (IX) の *p*-nitrophenylhydrazone はハロゲン含有の mp 137~138° (decomp) の物質⁷⁾を得る事が出来、これを 50% 醋酸中で暫時加熱する時、前記 mp 164~166° の pyrazole 環を生成する事を知り、この hydrazone に依つては (IX) と (III) (V) との分離確認は行い得るも (III) と (V) との区別は不可能であるとの結論に達した。以上の事実よりして本方法に依る (IV) の合成法は恐らく中間に (III) 又は (V) を生成して著者の方法と同様な経路を経て (IV) に到達するものと考えらる。

本研究実施に当り終始御指導を賜った菅沢重彦先生に衷心より深謝し、発表の機会を與えられ又鞭撻激励を下さつた田辺製薬株式会社々長田辺五兵衛氏、生産部長兄玉国美博士、大阪研究所長泰順治氏に深謝し、実験に協力された研究所、現場の多数の協力者各位に感謝する。

実 験 の 部

β,β-Dimethoxyethyl methyl ketone (III : R=CH₃) i) Na-powder 法 Na 11.5 g を沸騰トルオール中で powder となしトルオールを減圧吸引して取出し無水ベンゾール 230 cc を加え、氷冷下これに蟻酸メチルエステル 30 g、無水アセトン 29 g の混液を徐々に滴下し 6 時間攪拌して (II) のベンゾール液をつくる。別に無水メタノール 48 g に純硫酸 56 g (クロールスルホン酸ならば 69 g) を徐々に加え 10° 以下に於て前記 (II) のベンゾール液を 1~2 時間を要して導入し、その後 5~10° で 4 時間攪拌しソーダ灰を加えて中和し、濾過、濾液より溶媒を留去して減圧蒸留する。bp₃ 60~63°。得量 40~50%。

ii) Na-alcoxide 法 (アルコール留去法) Na 11.5 g を無水メタノール 78 g 中に加えて加温溶解せしめ、これに無水ベンゾール 50 cc を加え留去操作を 4 回繰返し Na-methoxide のベンゾール液をつくる。以下 Na-powder 法と同様に操作する。(アルコール非留去法) Na 11.5 g を無水メタノール 78 g 中に加えて加温溶解せしめ更に無水ベンゾール 100~200 cc を加え Na-methoxide のメタノール液をつくり Na-powder 法と同様に操作する。

4) Rhône Poulenc : Brit. Pat. 594,331 (C. A. 1948, 2404), 日本曹達株式会社 1949 年特許公告第 1429 号。

5) German Pat. 642,147.

6) Knorr : Ann. 279, 221.

7) Petrov, Sopov : C. A. 1946, 6406.

β -Acetylvinyl ether (V) ベンゾール中、ジメチル硫酸に依るメチル化 (II) 33 g をベンゾール 100 cc 中に浮遊せしめこれに常温攪拌下ジメチル硫酸 31 g を滴下後約 1 時間水浴上で加温攪拌し少量の水を加え常にアルカリ性を保たしめつつ更に 30 分間加温しベンゾール層を分取し芒硝で乾燥後減圧蒸留し bp₂ 52~54° のメトオキシ化合物を得。得量 6 g. メトオキシ基 計算値 31.0, 実験値 29.6. *p*-nitrophenylhydrazone (1-*p*-nitrophenyl-3-methylpyrazole) mp 164~166° (50% 醋酸より). C₁₀H₉O₂N₃ 計算値 N 20.69, 実験値 N 20.93. ベンゾールの代りに水を溶媒として 60~70° で 1 時間反応せしむる際も同様目的を達す。本化合物は (1) 10% 塩酸と加熱することに依り容易に mp 162° の *syn*-triacetylbenzene を生成する。(2) 苛性ソーダを溶解したアルコール中でヘリオトロピンと縮合して mp 185° の黄色針晶の縮合物を與える。(3) Na を溶解せるアルコール中、硝酸グアニジンと加温する際、又は苛性アルカリ、硝酸グアニジンと加熱熔融反応せしむる際は得量良く mp 158~159° の 2-amino-4-methylpyrimidine を得。

其他パラトルエンスルホン酸メチル、エチル、*n*-ブチルエステルと (II)、或はブロムエチルと (II) とを前者の反応では約 3~5 時間、後者の反応では約 20 時間アルコール中、加温反応せしめることに依り理論の部記載の得量で目的物を得。

Formylacetone ethylene acetal (VI) (VII) エチレングリコール 24.8 g と無水ベンゾール 100 cc との混液に乾燥塩酸ガス 7.3 g を吸収せしめ、これに (II) 10.8 g を 5~10° で徐々に加え、加え終つて 4 時間攪拌後、無水炭酸加里を加えて中和し、これを冷 5% 炭酸加里水溶液中に加え水層のアルカリ性を呈するを確かめたる後、ベンゾール層を分取し水洗、芒硝乾燥後減圧蒸留する。bp₄ 74~76°, 得量 5 g (monoethylene acetal) (VI) C₆H₁₀O₃ 計算値 C 55.35, H 7.75, 実験値 C 55.76, H 7.34. エチレングリコールの定量値 計算値 47.69, 実験値 46.92. 更に高留分として bp₄ 87~89° の (VII) 2.3 g を得。エチレングリコールの定量値 計算値 71.26, 実験値 72.18.

β -Acetylvinyl chloride (IX) 二硫化炭素 100 g 中に塩化アルミニウム 78 g を加え無水醋酸 20 g を滴下し外部より氷冷し乍らアセチレンを導入反応せしめる。反応後稀塩酸々性の水で分解し、ベンゾールで抽出し重曹水で洗滌、塩化カルシウムで乾燥後減圧蒸留を行う。bp₈₀ 60~65°. 得量 3.3 g. *p*-nitrophenylhydrazone mp 141~142° (decomp). アセチルクロリドより合成せる (IX) の *p*-nitrophenylhydrazone と混融するも融点降下せず。

(IX) を Na-alcooxide 中で処理 Na 1.15 g を無水エタノール 50 cc 中に溶解せしめ、これに氷冷下 (IX) 5.25 g を滴下し常温にて 20 分間攪拌、濾過して析出せる食塩 2.6 g (回収率 88.7%) を回収する。濾液は減圧下アルコールを留去し減圧蒸留する。bp₁₅ 75~77° の無色の液体 4.5 g を得。*p*-nitrophenylhydrazone mp 164°. (III) 及び (V) の *p*-nitrophenylhydrazone と混融するに融点降下せず。又本化合物と SG とを Na 2 アムトを縮合剤として無水メタノール中で縮合せしめる時は sulfamerazine を 60% の得量で得。

Sulfamerazine (IV) (第 1 法) Na を縮合剤として無水メタノール中反応: SG 124 g を、Na 27 g を溶解せる無水メタノール 1200 cc 中に加え加温溶解せしめ、温時これに (III: R=CH₃) 76 g を滴下 2 時間反応せしめ冷後析出する結晶を濾取し、濾液を濃縮、析出する結晶を濾取、両者を合し水を加え不溶物を濾去し濾液を脱色炭で脱色、醋酸酸性となし析出する粗 (IV) 124 g を得、mp 224~227°, 81.5%。これを更にアンモニア水に溶解し脱色後アンモニアを揮散せしめるか又は醋酸で酸性となす事に依り精製する。(V: R=CH₃, C₂H₅, *n*-C₄H₉) (VI) (IX) を用い同様反応せしむる際は Table VIII の如く目的を達す。

Table VIII

SG (g)	アセタール類 (g)	Na (g)	無水 メタノール (cc)	反 應		(IV) 粗 製 品		
				温 度	時 間 (hrs)	融 点 (°C)	得 量 (g)	得 率 (%)
14	(V: R=CH ₃) 7	3	140	煮沸	2	227~229	11.3	65
7.3	(V: R=C ₂ H ₅) 4	1.7	70	"	"	224~226	5.7	63
2.3	(V: R=nC ₄ H ₉) 1.5	0.5	25	"	"	227~228	1.9	68
4.3	(XI) 3.5	0.9	43	"	"	227	4.1	77.3
5.4	(IX) 2.7	1.8	54	"	"	225~226	5.3	77.8

(第 2 法) 苛性加里を縮合剤として無水メタノール中反応: 無水エタノール 50 cc 中に苛性加里 2.8 g を溶解せしめ、これに SG 4.3 g 及び (V: R=C₂H₅) 2.3 g を加え 2 時間加温反応せしめ析出するカリウム塩を濾取し濾液を濃縮、析出する結晶を濾取、両者を合し以下第 1 法同様に処理する。粗 (IV) 1.8 g を得。mp 227~229°.

(第 3 法) 苛性加里添加熔融法: SG 4.3 g, (V: R=C₂H₅) 2.3 g, 苛性加里 2.8 g を混和し 140~160° で 2 時間熔融反応せしめ、冷後水を加えて不溶物を濾去し、濾液を脱色後、醋酸酸性となし析出する結晶を濾取する。粗 (IV) 1.1 g を得。mp 220~223°. アンモニア水に溶解精製する。(VI), (VII) を用い同様反応せしむる際は

Table IX の如く目的を達す。

Table IX

SG (g)	アセタール類 (g)	苛性加里 (g)	熔 融		(IV) 粗 製 品		
			温 度	時 間 (hrs.)	融 (°C) 点	得 量 (g)	得 率 (%)
2.5	(VI) 2.0	1.3	120~140°	2	230	1.6~2.2	52~72
0.98	(VII) 0.8	0.29	130°	1	223~227	0.3	24.8

(第4法) ASG を用い氷醋酸中反応: ASG 5.8 g を氷醋酸 60 cc 中に加え加熱攪拌下に (III: $R=CH_3$) 3 g を氷醋酸 10 cc に溶解した溶液を加え, 4 時間加熱反応後, 氷醋酸を減圧で留去し, 水を加え析出する結晶を濾取する。これを 5% 苛性ソーダ溶液に溶解し不溶の ASG を回収し濾液を脱色濾過して醋酸酸性となす時, 粗 (VIII) を得。得量 70~75%, mp 240~242° (アルコールより再結晶)。常法に依り得たものと混融するに融点降下せず。又濾液を直ちに油浴中で約 1 時間加熱し, 脱色濾過し濾液を醋酸で酸性となし析出する粗 (IV) を濾取す。mp 229~232°。得量 3.3 g, 55%。

(V: $R=CH_3$) 或は (VI) を用い同様反応せしめる際は Table X の通り目的を達す。

Table X

ASG (g)	アセタール類 (g)	氷 醋 酸 (cc)	反 應		(IV) 粗 製 品		
			温 度	時 間 (hrs.)	融 (°C) 点	得 量 (g)	得 率 (%)
2.5	(V: $R=CH_3$) 1.0	50	微に煮沸	4	225~228	1.1	42.5
1.76	(VI) 1.2	19	//	//	226~228	0.82	45

第1法, 第2法, 第3法, 第4法で得た (IV) はアルコールより再結晶し何れも mp 231~232° で, 常法で得たものと混融して融点降下せず。

田邊製薬株式会社大阪研究所

Summary

A new method for the industrial preparation of sulfamerazine was established, based on Sugawara's method using formylacetone acetal and sulfaguanidine as the starting material. β -Acetylvinyl ether and formylacetone ethylene acetal are also available for the same purpose. The reaction mechanism between β -acetylvinyl chloride and sulfaguanidine in the synthesis of sulfamerazine is also discussed.

(Received July 10, 1951)