390. 山田俊一, 幸脇主税: 5-(パラアミノベンゼンスルホンアミド)-
3,4-ジメチルイソキサツォールの合成

Shun-ichi Yamada and Chikara Kowaki: Synthesis of
5-(*p*-Aminobenzenesulfonamido)-3,4-dimethylisoxazole.

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

最新スルファミン剤の一つとして 5-(*p*-aminobenzenesulfonamido)-3,4-dimethylisoxazole (sulfaisoxazole) がある。これはグラム陽性、陰性両菌に対し抗菌性を示し連鎖球菌、肺炎双球菌等に対しては sulfadiazine と同等の効力を有し大腸菌に対しても極めて有効であると云われている。sulfaisoxazole の合成法として acetylsulfanilyl chloride と 5-amino-3,4-dimethylisoxazole (III) とをピリジン中で縮合せしめる方法は既に文献¹⁾に記載がある。著者等は重曹、アセトン中で本縮合反応を試み新しい知見を得たのでここに報告する。

(III) は文献¹⁾の追試に依り容易に得られるが α -methyl- β -imino-butrylonitrile²⁾ (I) に hydroxylamine の塩酸塩のみを作用せしめても得量良く得られる。然し hydroxylamine の塩酸塩は高価で工業的原料として適当でない。我々は亜硝酸ソーダと重亜硫酸ソーダより合成せるヒドロオキシラミン、ジスルホン酸ソーダの水溶液を (I) 又は α -acetyl propionitrile (II) に反応せしめて (III) が良好な得量で得られることを知り、(III) の合成法としては本法に依るのが最も経済的にして簡便である。

acetylsulfanilyl chloride 2 モルと (III) 1 モルとを重曹アセトン中で縮合せしめる際は少量の acetylsulfaisoxazole (IV) と bis-acetylsulfanilyl 化合物とが出来る。前者は重曹水、10%炭酸ソーダ水溶液に可溶なるも後者はこれ等に不溶なる為両者の分離は容易である。このビス体 (以下ビス体 A と呼ぶ) はその融点 130° 前後で軟化し約 170° で発泡分解するがその昇温の速度に依りその融点に 10° 前後の開きを示す。ビス体 A を 5%苛性ソーダ溶液で洗滌する際は容易に分解し少量の不溶物を残して溶解し、この不溶物を濾取せる濾液を醋酸々性となす時定量的に (IV) を回収する。この不溶物は多量のメタノール或は氷醋酸で再結晶する時 mp 245~247° (decomp) を示す極めて安定な化合物 (安定型ビス体と呼ぶ) で、これをアルコール中又は水中で加熱するも全く変化せず、元素分析値は bis-acetylsulfanilyl 体としてよく一致する。これを 10% 苛性ソーダ溶液中、加熱酸化する時は 1 モルの (VII) の生成するものとして 80~90%の得量で目的を達するが、これに (III) を添加熔融反応を試みる際は未反応原料を回収するのみで (III) とは反応しない。一方ビス体 A はこれを空気に放置する

* Honjokawasaki-cho, Oyodo-ku, Osaka.

1) U. S. Pat. 2,430,094 (C. A. 42, 1610); Brit. Pat. 595,775 (C. A. 42, 4202).

2) Mokr: J. prakt. Chem. (2) 92, 195.

か加熱する際、或は無水アルコール中で加温する際は安定型ビス体を回収すると共に容易に分解して (IV) と acetylsulfanylic acid 又はその ester を生成する。又ビス体 A はこれを 10% 苛性ソーダ溶液中で加熱酸化する際は 1 モルの (VII) を生成するものとして 82~90% の得量で目的を達し、これに (III) を添加熔融反応せしむる際は安定型ビス体を回収すると同時に 2 モルの (IV) を生成するものとして 70% 前後の得量で目的を達する。ビス体 A 中に未反応原料の acetylsulfanylic chloride が含有され、これが前記諸反応を起す原因となることは考えられる。又事実 acetylsulfanylic chloride と (III) とを熔融反応せしむる際は明かに (VII) の得られることは実験的にも確かめられたが、実験の部記載の条件で得たビス体 A 中には acetylsulfanylic chloride は含まれていない。

以上の事実からビス体 A は安定型ビス体と容易に分解して acetylsulfanylic acid と (IV) を生成する不安定型ビス体との混合物と推定せられ、安定型ビス体は分離確認できたが、不安定型ビス体は熱、試薬に対し極めて鋭敏なる為未だその分離には成功していないが上述の実性反応からその存在は疑う余地がない。

bis-acetylsulfanylic 体の構造としては (V) 式と (VI) 式が考えられ、ビス体 A は (V), (VI) の混合物と思われるが以上の実験では何れが安定型であり何れが不安定型であるかを明かにするを得ない。しかし後述の方法で合成し構造確認せる 5-[N,N-(*p*-toluenesulfonyl)-(p-acetaminobenzenesulfonyl)-amino]-3,4-dimethylisoxazole (X) は 10% 苛性ソーダ水溶液に不溶で極めて安定であり、(X) と (III) とを加熱熔融反応せしめても反応は全く起らずして未反応原料のみを回収する点、又 (X) の合成経過中で不安定型ビス体と考えらるる (IX), (XI) なる化合物の存在が認められた点より類推して前記安定型ビス体は (V) にして不安定型は (VI) と推定した。(V) 型の disulfo imido 型化合物は従来文献にその例を余り見ないが Crossley 等³⁾ は (CH₃CONH-C₆H₄-SO₂)₂NCH₃ なる 1 例を記載している。そこで著者等は本化合物を合成しその化学的性質を検討した処、上記安定型ビス体とよく一致し、例えば (III) と加熱しても全く反応しないことを知った。又 sulfathiazole のビス体の構造に就いてはそれが thiazolone imine の誘導体で sulfonyl 基の一つは thiazole 核の N に結合していることは既に明かであり、この sulfathiazole のビス体はアミン類と熔融反応せしめて 2 モルのスルファミン類の得られることは津田⁴⁾ 等の報告がある。この性質は (VI) 型ビス体の性質によく一致している。

常法通り *p*-toluenesulfaisoxazole (VII) を合成し、これに acetylsulfanylic chloride を重曹アセトン中で反応せしめ、反応成績体を冷 10% 炭酸ソーダ溶液で洗滌する時不溶物として mp 155~170° (decomp) の白色結晶を得 (ビス体 B と略称す)。この結晶を 10% 苛性ソーダ中で極めて短時間 30~40° に加温する時は不溶物として mp 199° の結晶とその濾液からは (VII) のみを回収する。次いで (IV) に *p*-toluenesulfochloride を前記同様の条件で反応せしめ、反応成績体を冷 10% 炭酸ソーダ溶液で洗滌して得た結晶は mp 120~150° (decomp) を示す (ビス体 C と略称す)。これに 10% 苛性ソーダ溶液を加え数時間放置する時は濾液よりは (IV) のみを回収し不溶物として mp 199° の結晶を得。ビス体 B から得たものと混融して融点降下を示さない。故に本化合物は (X) の構造を有し元素分析の結果もよく一致す。(X) は苛性ソーダ溶液中で極めて安定で長時間加熱加水分解を行う際は常に (VII), (VIII) の両者が得られ、その生成化は 4:6 である。又 (X) に (III) を加え加熱熔融反

3) M. L. Crossley, E. H. Northey: J. Am. Chem. Soc. **69**, 2222 (1938).

4) 津田, 阪本: 本誌 **69**, 165 (1949).

應せしめても全く反應しないが、ビス体Bに(III)を添加熔融反應せしめる際は(X)を回収すると同時に(VII)、(VIII)の両者が得られ、ビス体Bのみを加熱する時は(X)を回収する一方(VIII)のみを得。又ビス体Cのみを加熱する際、及び(III)を添加反應せしめる際に前者では(VII)のみを、後者では(VII)、(VIII)が得られる。更に前述のビス体B及びCを苛性ソーダ溶液で処理した濾液より前者に於ては(VIII)のみを、後者では(VII)のみを回収すると云う事実はこれ等ビス体B及びCにでも安定型ビス体(X)の他に不安定型ビス体としてそれぞれ(IX)、(XI)の生成していることを示唆するものと云えよう。尙ビス体A、B及びCは上述の通り何れも混合物で、その混合比は反應条件に依り左右されその融点も常に一定の融点を示さない。

本研究実施に当り終始御指導を賜つた菅沢重彦先生に衷心より深謝し、又激励鞭撻を賜つた田辺製薬大阪研究所長秦順治氏に感謝する。

実 験 の 部

α -Acetylpropionitrile (II) (I) 48 g を濃硫酸 25 g、水 150 cc の混液中に加え、常温で攪拌析出せる油層を分取し水層はエーテルで抽出し油層とエーテル層を合し芒硝乾燥後、減圧蒸留する。bp₂₄ 90~92°. 得量 41 g, 85%.

5-Amino-3,4-dimethylisoxazole (III) (第1法) 水 90 cc 中に亜硝酸ソーダ 7 g、結晶炭酸ソーダ 13.5 g を加え外部より水で冷し乍ら亜硫酸ガスを導入す。コンゴ・ロート酸性を呈するに至つてガスの導入を中止し之に(II) 7 g を加え徐々に温度をあげ 50~55° で2時間加熱攪拌する。冷後炭酸ソーダ溶液を加えて中和し析出する結晶を濾取する。粗製品 4.3 g, 53%. 熱湯より再結晶し稜柱状結晶, mp 123~125°. $C_5H_5ON_2$ 計算値 N 24.99, 実験値 N 24.86. (II) の代りに(I)を用いても同様目的を達す。

(第2法) (I) 90 g を水 100 cc 中に加え更に hydroxylamine の塩酸塩 70 g を加え 50° で2時間攪拌、析出する結晶を濾取水洗し熱湯より再結晶。mp 123~125°, 64 g, 61%. これ等は何れも文献記載¹⁾の方法で得た(III)と混融して融点降下せず。

ビス体 A アセトン 10 cc、水 15 cc の混液中に(III) 3 g、重曹 8 g、acetylsulfanilyl chloride 14.5 g を加え6時間 20~30° で攪拌反應後、更に少量の水を加え暫時攪拌し析出せる結晶を濾取する。これを10%炭酸ソーダ溶液で洗滌して(IV)を除去し、次いで充分水洗して更にエーテルで洗いデシケーター中で乾燥する。本物質は130°前後で一部熔融し約170°で発泡分解する。得量 12.5 g、バイルスタイン反應陰性で、これを稀硝酸中で暫時加熱しその濾液に硝酸銀溶液を加えるも全く沈澱を生ぜざるか微蛋白色濁なり、又反應母液を醋酸で酸性になす事に依り少量の(IV)を回収する。

安定型ビス体 (V) ビス体 A 5.5 g を5%苛性ソーダ溶液の中に加える時不溶物として(V) 1 g を得。多量のメタノールより再結晶し mp 247° (decomp) 白色砂粒状結晶。 $C_{21}H_{22}O_7N_4S_2$ 計算値 C 49.77, H 4.37, N 11.06, 実験値 C 49.54, H 4.49, N 10.88. 更に苛性ソーダ濾液を醋酸で酸性となすことに依り(IV) 2.6 g を得。95%. メタノールより再結晶し mp 210° (decomp) 白色柱状結晶。 $C_{13}H_{15}O_4N_3S$ 計算値 N 13.59, 実験値 N 13.52. 文献¹⁾の追試に依り得たるものと混融して融点降下せず。

ビス体の苛性ソーダ溶液に依る加水分解 (イ) ビス体 A 3 g に10%苛性ソーダ溶液 30 cc を加え2時間加熱還流せしめ、冷後不溶物を濾去し、濾液を醋酸で酸性となす時析出する結晶を濾取する。粗(VII) 1.41 g を得。89%. アルコールより再結晶し mp 188~191° (decomp), 白色柱状結晶。 $C_{11}H_{13}O_3N_3S$ 計算値 N 15.72, 実験値 N 15.24. 文献¹⁾の追試に依り得たるものと混融して融点降下せず。

(ロ) 安定型ビス体(V) 3 g を(イ)同様の条件で処理する時、粗(VII) 1.35 g を得。85%. アルコールより再結晶し mp 188~191° (decomp). (イ)に依るものと混融して融点降下せず。

ビス体と(V)との熔融反應 (イ) ビス体 A 2 g、(III) 1.1 g をよく混和し油浴中 90~100° で加熱する時全体が飴状を呈し固化する。約30分間加熱後、10%炭酸ソーダ溶液に溶解して不溶物を濾去し濾液を醋酸で酸性となす時、粗(IV) 1.78 g を得。72.5%. 不溶物は塩酸で洗滌すると安定型ビス体 0.16 g を回収する。粗(IV)をアルコールから再結晶し mp 210° (decomp). 別法で得た(IV)と混融して融点降下せず。

(ロ) 安定型ビス体(V) 0.4 g、(III) 0.22 g をよく混和し、120~130° で30分間加熱反應後、10%炭酸ソーダ溶液に溶解し不溶物を濾去し、濾液を醋酸酸性となすも析出物なし、不溶物を稀硫酸で洗滌すると安定型ビス体 0.31 g を回収する。尙熔融反應後10%苛性ソーダ溶液を加え加熱鹼化する時は(VII)を87%の得量(1モル生成するものとして)で得。

ビス体 A の無水アルコール中処理 ビス体 A 1 g を無水アルコール 30 cc 中に加え1時間加熱沸騰後、熱時濾過して不溶物(安定型ビス体 0.1 g)を濾去し、濾液を放冷すると結晶析出す。この結晶を濾取し10%苛性ソーダ溶液で処理すると安定型ビス体 0.06 g と(IV) 0.16 g を得。更にアルコール濾液を濃縮析出する結晶を10%炭酸ソーダ溶液で処理し、不溶物を濾去し濾液を醋酸酸性となす時(IV) 0.18 g を回収す。不溶物は水洗後、これを熱ベンゾールで抽出し、減圧下ベンゾールを留去し析出する結晶を更にベンゾールより再結晶し

mp 116° のアセチルスルファニル酸エチルエステル 0.16 g を得。別法で得たものと混融して融点降下せず。

Acetylsulfanilyl chloride と (III) との熔融反応 acetylsulfanilyl chloride 2.3 g, (III) 1.1 g を混和し 70~80° で内容物の固化し来るまで加温しこれに 10%苛性ソーダ溶液を加え 1 時間加熱鹼化し不溶物を濾去、濾液を醋酸で酸性となすと粗 (VII) 1.05 g を得。アルコールより再結晶し mp 188~191° (decomp). 常法に依り得たものと混融して融点降下せず。

N'-methyl-N⁴,N^{4'}-diacetylsulfanilamide と (III) との熔融反応 N'-methyl-N⁴,N^{4'}-diacetylsulfanilamide 1 g と (III) 0.68 g とを油浴中 120° 前後で 30 分間加熱反応せしめ、冷後 5% 苛性ソーダ溶液 20 cc を加え不溶物は濾去し、濾液を醋酸酸性となすも析出物なし。不溶物は 2% 塩酸で洗滌更に水洗後、氷醋酸に熱時溶解し脱色濾過し、水を加え析出する結晶を濾取す。0.7 g, mp 227~330°. N'-methyl-N⁴,N^{4'}-diacetylsulfanilamide と混融して融点降下せず。

p-Toluenesulfoisoxazole (VIII) p-toluenesulfochloride 10 g, (III) 5 g をピリジン 20 cc 中に加え 30~40° で 6 時間反応後、ピリジンを減圧で留去し水を加え析出する結晶を濾取す。これを 10%苛性ソーダ溶液に溶解し不溶物を濾去して濾液を醋酸酸性となし、析出する結晶を濾取しこれをアルコールより再結晶し mp 162~164° の (VIII) 3.3 g を得。C₁₂H₁₄O₃N₂S 計算値 C 54.09, H 5.30, N 10.52, 実験値 C 54.00, H 5.70, N 10.32. 苛性ソーダ溶液不溶物はアルコールより再結晶し mp 191° の白色プリズム状結晶 4.0 g を得。本化合物 bis-p-toluenesulfonyl 体にして 10%苛性ソーダ溶液と長時間加熱する事に依り (VIII) となる。C₁₉H₂₀O₅N₂S₂ 計算値 C 54.27, H 4.79, N 6.66, 実験値 C 54.30, H 4.75, N 6.76.

5-[N,N-(p-Toluenesulfonyl)-(p-acetaminobenzenesulfonyl)-amino]-3,4-dimethylisoxazole (X)

(イ) (VIII) からの方法: (VIII) 2 g をアセトン 10 cc に溶解し之に重曹 1.2 g を加え、acetylsulfanilyl chloride 1.9 g をアセトン 10 cc に溶解したものを 30° 前後で滴下し同温度で 4 時間攪拌反応後アセトンを留去し水を加え暫時攪拌して析出する結晶を濾取水洗す。濾液よりは未反応 (VIII) を極く少量回収する。結晶は 10%炭酸ソーダ溶液次いで冷 6%苛性ソーダ溶液で洗滌後水洗、更にエーテル洗滌するに融点 150° 前後で軟化し 170° 附近で発泡分解する軽い白色微粒結晶を得 (ビス体 B)。得量約 2.6 g. ハロゲン, ギアゾ反応共に陰性。5%苛性ソーダ溶液を酸性にすることに依り少量の (VIII) を回収する。ビス体 B 1 g に 10%苛性ソーダ溶液 10 cc を加え数分間 40° 前後に加温し不溶物を濾取しメタノールより再結晶し mp 199° の白色針状晶 0.4 g を得。C₂₀H₂₁O₆N₃S₂ 計算値 C 51.80, H 4.57, N 9.07, 実験値 C 52.00, H 4.57, N 8.70. 苛性ソーダ濾液からは (VIII) 0.2 g を回収する。

(ロ) (VII) からの方法: アセトン 10 cc, 水 30 cc の混液に (VII) 1.5 g, p-toluenesulfochloride 1.0 g, 重曹 0.7 g を加え 25~30° で約 10 時間反応せしむ。クロリド臭少々残存するも結晶形は変化する。少量の水を加え析出せる結晶を濾取し稀炭酸ソーダ溶液で洗滌後水洗、更にベンゾールでクロリドを除去する時、融点 120° 前後で軟化し 150° 附近で分解する白色結晶 1.8 g を得 (ビス体 C)。ハロゲン, ギアゾ反応共に陰性。濾液よりは (VII) 0.2 g を回収する。ビス体 C 1 g に 10%苛性ソーダ溶液 10 cc を加え室温で数時間放置し不溶物を濾取し、水洗後メタノールより再結晶し (場合に依り 2 回再結晶) mp 199° の針状晶の (X) 0.3 g を得。(イ) 法で得たものと混融して融点降下せず。苛性ソーダ濾液を醋酸で酸性にする事に依り (IV) 0.3 g を回収するが (VIII) は全く得られない。

(X) の加水分解 (X) 1.13 g, 10%苛性ソーダ溶液 20 cc を加え約 6 時間加熱反応後、濾過し濾液を塩酸酸性となす時 mp 162° の (VIII) 0.58 g を得。メタノールより再結晶し mp 164°. 常法に依り得たものと混融して融点降下せず。更に (VIII) を濾去せる濾液を苛性ソーダで中和する時 (VII) 0.39 g を得。アルコールより再結晶し常法に依り得たものと混融するも融点降下せず。

ビス体 B 又は C と (III) との熔融反応 (イ) ビス体 B 1 g, (III) 0.6 g をよく混和し内温 90° 前後で 30 分間加熱反応せしめ冷後 10%炭酸ソーダ溶液を加え不溶物を濾去する。不溶物はメタノールより再結晶し mp 199° の 0.17 g を回収する。濾液は塩酸酸性となし析出する結晶 0.71 g を濾取し、これに 10%苛性ソーダ溶液 10 cc を加え 4 時間加熱後塩酸酸性となし析出する結晶を濾取しメタノールより再結晶し mp 164° の (VIII) 0.38 g を得。常法に依り得たものと混融して融点降下せず。更に濾液を苛性ソーダで中和し析出する結晶を濾取、Na 塩となして精製する時 (VII) 0.1 g を得。常法に依り得たものと混融して融点降下せず。

(ロ) ビス体 C 1 g, (III) 0.3 g を用い (イ) 同様に反応処理する時 (X) 0.13 g, (VII) 0.11 g (VIII) 0.13 g を得。

更に (イ), (ロ) に用いたと同一のビス体 B 及び C を用い (III) を添加せずして同様な条件で加熱処理する時はビス体 B 1 g より (X) 0.19 g (mp 199°, メタノールより再結晶したもの) を回収すると共に (VIII) 0.37 g を得。(VII) は全く得られない。又ビス体 C 0.25 g より (X) 0.05 g を回収すると共に (VII) 0.03 g を得、(VIII) は全く得られない。

田邊製薬株式会社大阪研究所

Summary

The preparation of 5-(p-aminobenzenesulfonamido)-3,4-dimethylisoxazole (sulfaisoxa-