2-Methylbenzothiazole methiodide	0.06	0.24	0.24
2-Methylnaphthothiazole methiodide	0.06	0.27	0.27
2,4-Dimethylbenzothiazole methiodide	0.06	0.26	0.26
2-Methyl-6-methoxypyridothiazole methiodide	0.06	0.17	0.17
2-Methyl-6-ethoxypyridothiazole methiodide	0.06	0.23	0.23
N-Methyl-d-coniine methiodide	0.06	0.55	0.55
Desoxynupharidine methiodide	0.06	0.60	0.60
N-Methyltetrahydrodesoxynupharidine methiodide	0.06	0.60	0.60

第四級アムモニウムヨード塩 Rf (その2) (沃度の斑点が1個の場合).

塩の種類	沃度の Rf	塩基の Rf
Pyridine methiodide	0.14	0.14
Picoline methiodide	0.16	0.16
N-Methylpyrazole methiodide	0.16	0.16
Thiazole methiodide	0.16	0.16
2-Methyl-6-chloropyridothiazole methiodide	0.17	0.17

金沢大学薬学部

Summary

The authors compared the paper chromatograms of hydriodides of organic bases obtained by developing with butanol with those of the quarternary ammonium iodides. On the latter could be observed either a spot of iodine which coincided with the spot of the base colored by Dragendorff's reagent, or two spots of iodine one of which coincided with that of the base while the spot of iodine of the former did not coincide at all.

(Received July 23, 1951)

402. 太田武八郎, 川崎 式: スルホンアミド類のアチル化について

(松川泰三: 化学療法剤の研究 第25報*)

Buhachiro Ohta and Hazime Kawasaki: Studies on Chemotherapeutics
(Taizo Matsukawa). XXV. Acylation of Sulfonamides.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

先に *p*-acyloxy-benzenesulfonamide 化合物を炭酸アルカリの存在下で加熱, 溶融させると好収率で *p*-hydroxy-benzenesulfoacylamide 化合物が生成する事実を見出し, その生成機構は O に結合する acyl 基が N へ分子内転位を起すものと報告した. 然しながら本反應の機構としては, このような分子内転位の他に分子相互間のアチル化反應も考えられるので之等の点について検討した所, その何れであるかを明らかにし得るような結果は得られなかつたが, その際にスルホンアミドのアチル化について新知見を得たので, 茲に報告する.

前報²⁾では, *p*-hydroxy-benzensulfonamide (I) を benzoyl chloride でアチル化し 70% の収率で *p*-benz-oxy-benzenesulfonamide (II) を得たが, 溶媒として純ピリジンを用いると (II) の収率は 98% に増大す

* 第24報: 本誌 71, 1309 (1951).

1) 太田: 本誌 71, 311 (1951).

** Jyuso, Higashiyodogawa-ku Osaka.

2) 太田: 本誌 71, 305 (1951).

る。(II)を炭酸アルカリの存在下で加熱すると約80%の収率で *p*-hydroxy-benzenesulfobenzamide (III)が生成する事は既に前報³⁾で報告した。本反應に際し予め反應系内に (II) と異なる構造の sulfonamide を混入した場合に於ても、得られる反應成績体が (III) であるならば、本反應による (III) の生成機構は主として acyl 基の分子内轉位に基づくことの一証左になるのではないかと考えられる。そこで (II) と *p*-toluene-sulfonamide (IV) との当量混合物を炭酸アルカリの存在下で 200° に加熱後処理した所、(III) の生成は全く認められないで mp 146° の結晶が約 55% の収率で得られた。本品は *p*-toluene-sulfonamide を benzoyl chloride で acyl 化して得た *p*-toluene-sulfobenzamide³⁾ に一致する。

以上の実験の結果、(II) から (III) が生成する反應の機構を明らかにする事は出来なかつたが、(II) が (IV) の benzoyl 化剤として反應する事を知つたので、之と類似の構造をもつ phenyl benzoate (V) がスルホンアミドの benzoyl 化剤として役立つのではないかと推測し、(V) と芳香族スルホンアミドとの当量混合物を炭酸アルカリの存在下で加熱、熔融させた所、何れの場合も良好な収率で benzoyl 化の行われる事が分つた。即ち (V) を用いて benzenesulfonamide, (IV) 及び *N*⁴-acetylsulfanilamide (VI) を acyl 化すると夫々 77, 98, 及び 94% の収率で目的物が得られる。同様の方法で (I) を acyl 化すると炭酸アルカリ 1.5 モルの場合 72.5 %, 3 モルの場合 87% の収率で *N*-benzoyl 体が得られ、*O*-benzoyl 体の生成は認められない。次に (V) を aniline とそのまま或は炭酸アルカリの存在下で加熱すると夫々 50% 或は 66% の収率で benzanilide が得られるが、(V) と sulfanilamide (VII) の当量混合物をそのまま 200° 或は 250° に1時間加熱しても原料の回収か一部樹脂化するのみで acyl 誘導体は全く得られない。之に反し炭酸アルカリの存在下では 120° で反應し 80% の収率で *N*¹-benzoyl 体が得られ *N*⁴-benzoyl 体の生成は認められない。

次に (VII) の *N*¹-acyl 誘導体には優秀な化学療法剤が多いので、之等の合成に上記のアチル化反應の應用を試みた所、何れの場合にも良好な結果が得られた。Titherley 等⁴⁾ は *p*-toluic acid とフェノールとをオキシ塩化磷の存在下で縮合させて mp 83° の phenyl *p*-toluate (VIII) を得たが、著者等がピリジン中、チオニルクロリドで縮合させ 96% の収率で得た (VIII) は mp 74~75° を示し、本品を用いて (VI) を acyl 化すると 75% の収率で *N*⁴-acetyl-*N*¹-(*p*-toluyl)-sulfanilamide (IX) が得られる。又 *o*-xylic acid とフェノールとを前例と同様の方法で反應させると 90% の収率で mp 64~66° の phenyl *o*-xylate (X) が生成し、(X) を用いて (VI) を acyl 化すると 90% の収率で *N*⁴-acetyl-*N*¹-(*o*-xyloyl)-sulfanilamide (XI) が得られる。更に又 phenyl acetate を (VI) 或は (VII) に反應させると夫々 60% 或は 50% の収率で *N*¹, *N*⁴-diacetyl 体或は *N*¹-acetyl 体が得られ、phenyl dimethylacrylate を用いると同様にして 60% 或は 40% の収率で *N*⁴-acetyl-*N*¹-(dimethylacrylyl) 体或は *N*¹-(dimethylacrylyl) 体が得られる。

尙本法による acyl 化に際しフェニルエステルと同様にナフチルエステル類を用い得る。即ち α -又は β -naphthyl benzoate で (VI) を acyl 化すると夫々 80% 或は 82% の収率で目的物が得られる。又 (IX) 及び (XI) の *N*⁴-acetyl 基を鹼化して得られる *N*¹-(*p*-toluyl) 及び *N*¹-(*o*-xyloyl)-sulfanilamide の融点は何れも従來の記載に略々一致するが、熔融後更に加熱すると 230° 附近で再び結晶化し 300° 以上で炭化する。

以上の実験の結果、芳香族スルホンアミド類を炭酸アルカリの存在下でカルボン酸のフェニル-或はナフチル-エステル類と加熱すると容易に反應し好収率で sulfonamide の *N*-acyl 誘導体が生成する事が分つた。

本研究に当り終始御鞭撻を賜つた所長桑田智博士に謹謝すると共に元素分析の労を煩した鈴木、小林、菅、中田及び柏木の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

p-Toluene-sulfobenzamide (i) (II) 2.77 g (0.01 モル), (IV) 1.71 g (0.01 モル) 及び無水炭酸カリウム 2.76 g (0.02 モル) の混合物を 200° に 30 分間加熱、冷後 40 cc の水に溶解、酢酸で酸性とし析出する油状物を 2~3 日間放置すると結晶化する。之を濾取、水洗後 5% 炭酸ナトリウム溶液に溶かし微量の不溶物を濾去、濾液を酸性とし析出する結晶を濾取、水洗後アルコールから再結晶し mp 146° の無色針状結晶。収量 1.51 g (55%)。 *p*-toluene-sulfobenzamide と混融しても融点降下せず。 C₁₄H₁₃O₃NS 計算値 C 61.07, H 4.76,

3) A. D. Kemp, H. Stephen: C. A. **42**, 4547 (1948); J. Chem. Soc. **1948**, 110.

4) Titherley, Stubbs: J. Chem. Soc. **105**, 304 (1914).

N 5.09, 実験値 C 60.99, H 4.75, N 5.38.

(ii) (V) 0.99 g (0.005 モル), (IV) 0.68 g (0.004 モル) 及び無水炭酸カリウム 1 g (0.0075 モル) の混合物を 160° に 10 分間加熱, 冷後 20 cc の水に溶解, 不溶物を濾去, 活性炭で脱色, 濾液を稀塩酸で酸性とし, 析出する油状物質が溶解するまで加温しながらアルコールを加え放置すると結晶が析出する. 之を濾取, 水洗後アルコールから再結晶し, mp 146° の無水針状結晶. *p*-toluene-sulfobenzamide と混融しても融点降下せず. 収量 1.08 g (98%).

Benzenesulfobenzamide (V) 0.99 g, benzenesulfonamide 0.79 g (0.005 モル) 及び無水炭酸カリウム 1 g の混合物を 150~160° に 10 分間加熱, 冷後前例 (ii) と同様に処理し mp 144~146° の無色結晶 1.11 g (77%) を得. benzenesulfobenzamide と混融しても融点降下せず. $C_{13}H_{11}O_3NS$ 計算値 C 59.75, H 4.24, N 5.36, 実験値 C 59.75, H 4.55, N 5.07.

***p*-Hydroxy-benzenesulfobenzamide (III)** (V) 0.93 g, (I) 0.86 g (0.005 モル) 及び無水炭酸カリウム 2 g (0.015 モル) の混合物を 220~230° に 10 分間加熱, 冷後 20 cc の水に溶解, 微量の不溶物を濾去, 濾液を稀塩酸で酸性とし析出する結晶を濾取, 水洗, 乾燥し mp 216° の無色結晶 1.21 g (87%) を得. アルコールから再結晶し mp 203° の無色針状結晶. 過クロール鉄溶液で淡紫色を呈し, *p*-hydroxy-benzenesulfobenzamide と混融しても融点降下せず. $C_{13}H_{11}O_4NS$ 計算値 C 56.31, H 4.00, N 5.05, 実験値 C 56.42, H 4.30, N 4.76. 本反応で無水炭酸カリウムの量を 1 g にすると 170~180° で反応するが反応時間に 2 時間を要し且つ収量は 1 g (72.5%) に低下する.

***N*¹-Benzoyl-*N*⁴-acetylsulfanilamide (i)** (V) 1.98 g, (VI) 2.14 g 及び無水炭酸カリウム 2 g の混合物を 180° に 15 分間加熱, 冷後 50 cc の水に溶解, 微量の不溶物を濾去, 濾液を酢酸で中和, 析出する結晶を濾取水洗, 乾燥し mp 248° (decomp) の結晶 3.0 g (94%) を得. 稀アセトンから再結晶し mp 263° (decomp) の無色針状結晶. *p*-acetamino-benzenesulfobenzamide と混融しても変化は認めない.

(ii) α -naphthyl benzoate 2.5 g, (VI) 2.1 g 及び無水炭酸カリウム 2.5 g の混合物を 160~170° に 1.5 時間加熱, 冷後 30 cc の水に溶解, 微量の不溶物を濾去, 濾液をエーテルで洗い酢酸で酸性とし析出する結晶を濾取, 水洗後稀アルコールから再結晶し mp 263° (decomp) の無色針状結晶. *p*-acetamino-benzenesulfobenzamide と混融しても変化を認めず. 収量 2.5 g (80%). $C_{15}H_{14}O_4N_2S$ 計算値 C 56.59, H 4.56, 実験値 C 56.48, H 4.56.

(iii) β -naphthyl benzoate 2 g, (VI) 1.7 g 及び無水炭酸カリウム 2 g の混合物を 160~170° に 2 時間加熱後前例 (ii) と同様に処理し *p*-acetamino-benzenesulfobenzamide 2.1 g (82%) を得.

***N*⁴-Benzoyl-sulfanilamide (i)** 上記 (i) で得た mp 248° (decomp) の粗結晶 2 g を 10% 水酸化ナトリウム溶液と 1 時間加熱後希塩酸で中和, 析出する結晶を濾取, 水洗後 60% アルコールから再結晶し mp 179~181° の無色柱状結晶. $C_{13}H_{12}O_3N_2S$ 計算値 C 56.51, H 4.38, N 10.14, 実験値 C 56.91, H 3.94, N 9.91.

(ii) (V) 1.98 g, (VII) 1.72 g (0.01 モル) 及び無水炭酸カリウム 2 g の混合物を 120~130° に加熱すると発泡して反応した後結晶化する. 冷後 50 cc の水に溶解, 活性炭で脱色, 濾液を酢酸で中和, 析出する結晶を濾取, 水洗, 乾燥し mp 175° の結晶 2.2 g (80%) を得. 60% アルコールから再結晶し mp 179~181°. *p*-amino-benzenesulfobenzamide と混融しても融点降下せず.

Benzanilide (V) 1.98 g, アニリン 0.93 g 及び無水炭酸カリウム 2 g の混合物を 200° に加熱すると発泡して反応し 10 分後結晶化する. 冷後 20 cc の水を加えてかきまぜ析出する結晶を濾取, 水洗後エーテルで洗うと mp 160~161° の結晶 1.31 g (66%) を得. $C_{13}H_{11}ON$ 計算値 N 7.10, 実験値 N 7.29. 本反応を炭酸カリウムを加えないで行うと 200° に 2 時間加熱する時の収量 1 g (50%) である.

Phenyl *p*-toluate (VIII) *p*-toluic acid 4.1 g (0.03 モル) とフェノール 3.1 g (0.33 モル) とを 20 cc の純ピリジンに溶解し氷水で冷却, かきまぜながらチオニルクロリド 5.4 g (0.045 モル) を滴下し室温に 48 時間放置後氷水中に注ぎ析出せる結晶を濾取, 水, 水酸化ナトリウム溶液, 水で順次に洗い乾燥し mp 74~75° の無色結晶 6.1 g (96%) を得. アルコールから再結晶し mp 74~75° の無色板状又は柱状結晶. $C_{14}H_{12}O_2$ 計算値 C 79.22, H 5.70, 実験値 C 79.04, H 6.00.

***N*⁴-Acetyl-*N*¹-(*p*-toluyl)-sulfanilamide (IX)** (VI) 2.1 g, (VIII) 2.1 g 及び無水炭酸カリウム 2 g の混合物を 190~200° に 2 時間加熱, 冷後 20 cc の水に溶解し活性炭で脱色, 濾液を酢酸で酸性とし, 析出する結晶を濾取, 水洗後希アルコールから再結晶し mp 248~249° (decomp) の無色針状結晶. 収量 2.5 g (75%). $C_{16}H_{16}O_4N_2S$ 計算値 C 57.81, H 4.85, 実験値 C 58.11, H 5.17.

Phenyl *o*-xylylate (X) *o*-xylic acid 4.5 g (0.03 モル) とフェノール 3.1 g を 20 cc のピリジンに溶かし氷水で冷却, かきまぜながら 5.4 g のチオニルクロリドを滴下し室温に 48 時間放置後氷水中に注ぎ析出する結晶をベンゾールで抽出, 溶媒を留去後減圧蒸留を行うと bp₂ 155~157° の留分 6.2 g (90%) を得. 石油エーテルから再結晶すると mp 64~66° の無色稜柱状結晶. $C_{15}H_{14}O_2$ 計算値 C 79.62, H 6.24, 実験値 C 79.91, H 6.39.

***N*¹-(*o*-Xylyl)-sulfanilamide (VI)** 1.07 g (0.005 モル), (X) 1.13 g (0.005 モル) 及び無水炭酸カリウム 1 g の混合物を 170° に 2 時間加熱, 冷後 40 cc の水に溶解, 微量の不溶物を濾去, 濾液を酢酸で中和, 析

出する結晶を濾取，水洗，乾燥すると mp 218~222° の結晶 1.5 g (90%) が得られる。本品を 10% 水酸化ナトリウム溶液 7.5 cc と 1 時間加熱後 15 cc の水を加え酢酸で中和，析出する結晶をアルコールから再結晶し mp 214° の無色針状結晶。本品は *N*¹-(*o*-xyloyl)-sulfanilamide と混融しても融点降下せず。C₁₅H₁₆O₂N₂S 計算値 C 59.19, H 5.30, N 9.21, 実験値 C 58.90, H 5.58, N 9.35.

*N*¹,*N*⁴-Diacetyl-sulfanilamide (VI) 2.1 g, phenyl acetate 1.3 g 及び無水炭酸カリウム 2 g の混合物を 190~200° に 2 時間加熱，冷後 15 cc の水に溶解し酢酸酸性として析出する結晶を希アルコールから再結晶し mp 252~253° (decomp) の無色針状結晶。収量 1.3 g (60%)。C₁₀H₁₂O₄N₂S 計算値 C 46.86, H 4.71, N 10.93, 実験値 C 46.78, H 4.87, N 10.95.

*N*¹-Acetyl-sulfanilamide (VII) 1.7 g (0.01 モル)，phenyl acetate 1.3 g 及び無水炭酸カリウム 3 g (0.023 モル) の混合物を 140~150° に 2 時間加熱，冷後水 10 cc に溶解，酢酸で中和し析出する結晶を濾取して熱湯から再結晶し mp 181~183° の無色稜柱状結晶。収量 1 g (50%)。 *N*¹-acetyl-sulfanilamide と混融しても融点降下せず。C₈H₁₀O₃N₂S 計算値 C 44.84, H 4.70, 実験値 C 44.58, H 5.01.

*N*¹-(Dimethyl-acrylyl)-sulfanilamide (VI) 2.1 g, phenyl dimethylacrylate 1.7 g 及び無水炭酸カリウム 2.5 g の混合物を 160~170° に 2 時間加熱，冷後水に溶かし，エーテルで洗い，酢酸で中和，析出する結晶を濾取すると，mp 215° 附近の結晶 1.5 g (60%) を得。この粗結晶を 10% 水酸化ナトリウム溶液で鹼化し mp 171~173° の無色柱状結晶。C₁₁H₁₄O₃N₂S 計算値 C 51.95, H 5.54, 実験値 C 51.64, H 5.51.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Heating aromatic sulfonamides with phenyl or naphthyl esters of carboxylic acids in the presence of alkali carbonate gives easily and in a good yield *N*-acyl derivatives of sulfonamides.

(Received July 23, 1951)

403. 上柳次三郎：クロルアンフェニコール合成研究（第8報*） 有機酸による 1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol のアシル化

Jisaburo Ueyanagi: Studies on Chloramphenicol. VIII. Acylation of
1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol with Organic Acids.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

著者は先に新方法によるクロルアンフェニコール(II)の合成に当り 1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol (I) (以下 aminodiol (I) と略す) の *N*-ジクロルアセチル化を確立するため，先ず *threo* 系 *dl*-aminodiol (I) をブタノール中，過剰のジクロル酢酸と加熱して *dl*-クロルアンフェニコール (II) を合成し，¹⁾ 本法を更に光学的活性体即ち *d*-及び *l*-aminodiol (*d*-I), (*l*-I) にも拡張して，それぞれから天然型クロルアンフェニコール (*d*-II) 及びその対掌体 (*l*-II) を収得した。²⁾ しかし，この際ブタノールが単に溶媒としての効果を現わすに止まらないことが予想されたので，この種反応について多少研究を進め，若干の知見を得たので茲に報告する。

aminodiol (I) の *N*-アシル化についてはエステルによる方法^{3,4)} 及び酸無水物又は酸塩化物を反応させ其の際副生する *O*,*N*-アシル体を選択的に加水分解して *N*-アシル体に到達する方法があるが，有機酸によるアシル化については未だ報告されていない。

* 日本薬学会近畿支部 12 月例会 1950 年 12 月 16 日発表 (京都大学) : 第 7 報 本誌 71, 781 (1951).

** Jyuso-Nishino-machi, Osaka.

1) 立岡他: 本誌 71, 604 (1951).

2) 立岡他: 本誌 71, 612 (1951).

3) J. Controulis, M. C. Rebstock, H. Crooks: J. Am. Chem. Soc. 71, 2463 (1949).

4) M. C. Rebstock: J. Am. Chem. Soc. 72, 4800 (1950).