稀アルコールから再結晶し, mp 178~179°, 無色稜柱狀結晶. (a) の製品と混融しても融点降下せず.

***p*-Hydroxy-benzenesulfobenzamide (IX)** *p*-benzoxy-benzenesulfobenzamide 1 g を 5 cc の 10% 苛性ソーダ溶液に加熱溶解し, 冷後塩酸で酸性とし析出する結晶を濾取, 水洗後エーテルで洗淨し, 水から再結晶し, mp 223° の無色針狀結晶 0.6 g を得. 水に難溶, アルコール, メタノール及びアセトンには溶解, その水溶液は過クロール鉄溶液で紫色を呈する. $C_{13}H_{11}O_4NS$ 計算値 C 56.31, H 4.00, 実験値 C 56.36, H 3.93.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

The condensation product obtained by heating and fusing *p*-benzoxybenzenesulfonamide with 2- or 6-chloropyrimidine in the presence of alkali carbonate was synthetically proved to be *p*-(pyrimidyl-(2 or 6))-oxybenzenesulfobenzamide.

(Received May 1, 1950)

82. 太田武八郎: *p*-Hydroxy-benzenesulfonamide 誘導体の分子内轉位について その3 (化学療法剤の研究 第17報)

Buhachiro Ohta: Studies on Chemotherapeutics. XVII. Intramolecular Rearrangement of *p*-Hydroxybenzenesulfonamide Derivatives (3)

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報¹⁾²⁾で著者は, *p*-benzoxy-benzenesulfonamide を炭酸アルカリの存在で 2- 又は 6-chloropyrimidine 類と加熱, 熔融させて得られる縮合体は, benzoyl 基が *N* へ分子内轉位を起して生成した *p*-pyrimidyloxy-benzenesulfobenzamide であると報告したが, その後検討の結果, 一般に *p*-acyloxy-benzenesulfonamide 化合物は炭酸アルカリの存在下で加熱すると acyl 基が容易に *N* へ分子内轉位を起し好收得率で *p*-hydroxy-benzenesulfoacylamide 化合物になる事が分り, これを應用して数種の新同族体を合成したので, 茲に報告する.

p-benzoxy-benzenesulfonamide (I) と 1.5 モルの炭酸アルカリとの混合物をそのまま加熱, 熔融させるか或はピリジン又はニトロベンゾール等の中で加熱すると, 激しく CO_2 を放出して反應し結晶化する. 之を水に溶解し酸性にすると, *p*-hydroxy-benzenesulfobenzamide (II) が得られ, 前報²⁾に得たものと一致する. 反應に用いるアルカリ塩はナトリウム, カリウム何れでもよいが, カリウムの方が結果がよい.

次に *p*-hydroxy-benzenesulfonamide にピリジン中で 1 モルの acetyl chloride を作用させると mp 160~161° の *p*-acetoxy-benzenesulfonamid (III) を得る. 之は炭酸アルカリ溶液に難溶, 過クロール鉄反應陰性である. (III) を 1.5 モルの無水炭酸カリウムと加熱, 熔融させると, 激しく CO_2 を放出して反應し数分後に結晶化する. 以後前例と同様に処理し, mp 199° の無色針狀結晶を得た. 之は炭酸アルカリ溶液に可溶, 過クロール鉄反應陽性で, 次の方法で得た *p*-hydroxy-benzenesulfoacetamide (IV) に一致する.

p-hydroxy-benzenesulfonamide を数倍量の無水酢酸と数時間加熱還流させると, mp 140~141° の *p*-acetoxy-benzenesulfoacetamide (V) を得る. 之は過クロール鉄反應陰性である. 又, 之は稀苛性アルカリ溶液により冷時容易に *O*-acetyl のみが鹼化され, mp 199° の *p*-hydroxy-benzenesulfoacetamide (IV) が生成する. 之を先に得た mp 199° の結晶と混融しても融点の降下を示さず且つ其他の性状も一致する.

p-hydroxy-benzenesulfonamide を前記モノアセチル化の場合と同一の条件下に *p*-nitro-benzoyl chloride でアチル化すると, mp 180~182° の *p*-(4-nitro-benz)-oxy-benzenesulfonamide (VI) を得る. (VI) は前記

1) 太田: 本誌 71, 305 (1951).

2) 太田: 本誌 71, 308 (1951).

(III) と同様に炭酸アルカリ溶液に難溶、過クロール鉄反応陰性である。之を2モルの無水炭酸カリウムと加熱、熔融させると、前例と同様に反応して mp 215° の無色針状結晶を得る。之は炭酸アルカリ溶液に可溶、過クロール鉄反応陽性である。又、之は次の方法で得た *p*-hydroxy-benzenesulfo-(4-nitro-benz)-amide (VII) に一致する。

p-hydroxy-benzenesulfonamide に2モルの *p*-nitro-benzoyl chloride を作用させると mp 232~234° の *p*-(4-nitro-benz)-oxy-benzenesulfo-(4'-nitro-benz)-amide (VIII) が生成する。(VIII) を稀苛性アルカリ溶液で処理するところの場合にも *O*-acyl のみ容易に鹼化されて mp 215° の *p*-hydroxy-benzenesulfo-(4-nitro-benz)-amide (VII) を得る。之を先に得た mp 215° の結晶と混融しても融点の降下を示さず。

p-hydroxy-benzenesulfonamide と安息香酸をピリジン溶液中チオニルクロリドの存在下で縮合させると、好收得率で OH 基のみが benzoyl 化される事が分つたので、同様の反様によりオルト・キシリル酸及びパラ・トルイル酸を用いてアチル化し、夫々 mp 204~206° の *p*-(3,4-dimethyl-benz)-oxy-benzenesulfonamide (IX), 及び mp 245~246° の *p*-(4-methyl-benz)-oxy-benzenesulfonamide (X) を得た。之等は何れも炭酸アルカリ溶液に難溶、過クロール鉄反応陰性である。ここに得られた (IX) を1.5モルの無水炭酸カリウムと加熱すると、前例と同様に反応して mp 215° の無色針状結晶を得る。之は炭酸アルカリ溶液に可溶、過クロール鉄反応陽性を示す。之は次の方法によつて得た *p*-hydroxy-benzenesulfo-(3,4-dimethyl-benz)-amide (XI) に一致する。

p-amino-benzenesulfo-(3,4-dimethyl-benz)-amide (XII) を稀硫酸溶液中亜硝酸ナトリウム溶液でジアゾ化後分解すると、mp 215° の *p*-hydroxy-benzenesulfo-(3,4-dimethyl-benz)-amide (XI) を得る。之を先に得た mp 215° の結晶と混融しても融点の降下を示さず。

又 *p*-(4-methyl-benz)-oxy-benzenesulfonamide (X) を2モルの無水炭酸カリウムと加熱、熔融すると、この場合も発泡して反応し、mp 208° の無色板状結晶を得る。之は炭酸アルカリ溶液に可溶、過クロール鉄反応陽性を示し、前記反應例から推定して *p*-hydroxy-benzenesulfo-(4-methyl-benz)-amide (XIII) と断定して誤らないものと信ずる。

以上の実験の結果、*p*-acyloxy-benzenesulfonamide 化合物を炭酸アルカリの存在下で加熱すると、acyl 基が *N* へ容易に分子内轉位を起し、收率よく *p*-hydroxy-benzenesulfoacylamide 化合物が生成する事を知つた。尙之等の新化合物の抗菌作用については目下検討中である。

本研究に当り御教示と御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生並びに研究所長桑田智博士に謹謝します。又終始御指導と御鞭撻を賜つた松川泰三博士に深謝します。尙元素分析の勞を執られた鈴木、小林及び辺見の諸氏に感謝します。

実 験 の 部

p-Benzoxo-benzenesulfonamide (I) の轉位 (*p*-hydroxy-benzenesulfo benzamide (II) の生成) (a)
p-benzoxo-benzenesulfonamide 1.3 g と無水炭酸カリウム 1 g との混合物を加熱すると 210° 附近で熔融、発

* 之をアルコールから再結晶し mp 202° の無色針状結晶。又 mp 202° の結晶を水から再結晶すると再び mp 215° の無色針状結晶となる。両結晶の元素分析値は同一を示し且つ兩者を混融しても融点の降下を示さず。

泡して反應し2~3分後に結晶化する。冷後10 ccの水に溶解し塩酸で酸性とし析出する結晶を濾取、水洗後水から再結晶し mp 223° の無色針狀結晶を得。*p*-hydroxy-benzenesulfo benzamide と混融しても融点の降下を示さず。收量1~1.1 g. (b) *p*-benzoxy 体 (I) 1 g と無水炭酸カリウム 0.8 g とを6 cc のニトロベンゾール中で210~220° に1時間加熱し、冷後10 ccの水と振りまぜ水層を分取してエーテルで洗淨、塩酸で酸性とし析出する結晶を濾取して(a)と同様に処理し *p*-hydroxy 体 (II) 0.8 g を得、(c) 前例のニトロベンゾールの代りにピリジンをを用い3時間加熱し *p*-hydroxy 体 (II) 0.5 g を得。

***p*-Acetoxy-benzenesulfonamide (III)** *p*-hydroxy-benzenesulfonamide 5.2 g (0.03 モル) を20 cc のピリジンに溶解し氷冷下にかきまぜながら2.6 g (0.033モル) の acetyl chloride を滴下し室温に1夜放置後多量の氷水中に注ぎ析出する結晶を濾取、水洗後水から再結晶し mp 160~161° の無色針狀晶又は板狀結晶を得。10%炭酸ナトリウム溶液に難溶。C₈H₉O₄NS 計算値 C 44.64, H 4.22, 実験値 C 44.68, H 4.57.

***p*-Acetoxy-benzenesulfoacetamide (V)** *p*-hydroxy-benzenesulfonamide 6.9 g を30 cc の無水酢酸と5時間加熱還流後400 ccの水中に注ぎ、析出する結晶を濾取、水洗、乾燥し mp 136~140° の結晶7.0 g を得。之を120 ccの水から再結晶し mp 141°, 無色稜柱狀結晶。10%炭酸ナトリウム溶液に可溶。C₁₀H₁₁O₅NS 計算値 C 46.69, H 4.31, 実験値 C 46.65, H 4.60.

***p*-Hydroxy-benzenesulfoacetamide (IV)** *p*-acetoxy-benzenesulfoacetamide 1 g を10%苛性ソーダ溶液5 ccに加えると少々発熱して2~3分後に溶解する。之を室温に1夜放置、塩酸で酸性とし、析出する結晶を濾取、水洗後水から再結晶し mp 199° の無色針狀結晶を得。10%炭酸ナトリウム溶液に可溶、過クロール鉄溶液で赤紫色を呈す。C₈H₉O₄NS 計算値 C 44.64, H 4.22, 実験値 C 44.50, H 4.26.

***p*-Acetoxy-benzenesulfonamide (III) の轉位 (*p*-Hydroxy-benzenesulfoacetamide (IV) の生成)** *p*-acetoxy 体 (III) 0.4 g (0.002 モル) と無水炭酸カリウム 0.4 g (0.003 モル) との混合物を160° に加熱すると熔融、発泡して反應し数分後に結晶化する。冷後3 ccの水に溶解し酢酸で酸性、食塩で塩析、析出する結晶を濾取、飽和食塩水で洗淨後水から再結晶し mp 199° の無色針狀結晶を得。*p*-hydroxy 体 (IV) と混融しても融点の降下を示さず。收率80%.

***p*-(4-Nitro-benz)-oxy-benzenesulfo-(4'-nitro-benz)-amide (VIII)** *p*-hydroxy-benzenesulfonamide 3.5 g と *p*-nitro-benzoyl chloride 7.4 g (0.04 モル) とを20 cc のピリジンに溶解し70° で2時間加温後、減圧下でピリジンを溜去し、残液を碎氷を浮べた稀塩酸中に注ぎ、析出する結晶を濾取、水洗後重炭酸ナトリウム液、水で順次洗淨し95%アルコールから再結晶し mp 232~234° の無色針狀結晶を得。收量6.5 g. C₂₀H₁₃O₉N₃S 計算値 C 50.96, H 2.78, N 8.92, 実験値 C 50.49, H 2.47, N 8.65.

***p*-Hydroxy-benzenesulfo-(4-nitro-benz)-amide (VII)** *p*-(4-nitro-benz)-oxy-benzenesulfo-(4'-nitro-benz)-amide (VIII) 0.5 g を10%苛性ソーダ溶液5 ccに加温、溶解後直ちに塩酸で酸性、析出する結晶を濾取、水洗後エーテルで洗淨、稀アルコールから再結晶し mp 215° の無色針狀結晶を得。水に難溶、アルコール及びアセトンに可溶、水溶液中過クロール鉄で淡紫色を呈す。C₁₃H₁₀O₆N₂S 計算値 C 48.44, H 3.13, 実験値 C 48.56, H 3.04.

***p*-(4-Nitro-benz)-oxy-benzenesulfonamide (VI)** *p*-hydroxy-benzenesulfonamide 3.5 g を20 cc のピリジンに溶解し、氷冷下にかきまぜながら *p*-nitro-benzoyl chloride 3.7 g (0.02 モル) を加え室温に48時間放置後稀塩酸中に注ぎ、析出する結晶を濾取、水洗後95%アルコールから再結晶し mp 180~182° の無色針狀結晶を得。收量5.2 g. C₁₃H₁₀O₆N₂S 計算値 C 48.44, H 3.13, 実験値 C 48.32, H 3.05.

***p*-(4-Nitro-benz)-oxy-benzenesulfonamide (VI) の轉位 (*p*-Hydroxy-benzenesulfo-(4-nitro-benz)-amide (VII) の生成)** 上記 nitro-benzoxy 体 (VI) 1.0 g (0.003 モル) と無水炭酸カリウム 0.9 g (0.006 モル) との混合物を190° に20分間加熱後10 ccの水に溶解、塩酸で酸性とし、析出する結晶を95%アルコールから再結晶し mp 215° の無色針狀結晶を得。*p*-hydroxy-benzenesulfo-(4-nitro-benz)-amide と混融しても融点の降下を示さず。收量0.9 g.

***p*-Hydroxy-benzenesulfo-(3,4-dimethyl-benz)-amide (XI)** *p*-amino-benzenesulfo-(3,4-dimethyl-benz)-amide 2 g を、濃硫酸2 g と水40 ccの混液に懸垂し、予め亜硝酸ナトリウム0.6 gを3 ccの水に溶

解した溶液を、15° でかきまぜながら 15 分間を費して滴下した後 30 分間かきまぜ不溶の結晶を濾別する。次に $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 28 g を 80 cc の水に溶解した溶液に 80~90° で上記の濾液を加えるとガスの発生下に反応し結晶が析出する。5 分間加熱後冷却し結晶を濾取、水洗後水から再結晶し mp 215° の無色針状結晶を得。収量 0.5 g。過クロール鉄溶液で赤紫色を呈する。デアゾ化後の不溶の結晶は原料で、1.3 g を回収する。
 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$ 計算値 C 59.00, H 4.95, 実験値 C 58.84, H 5.40.

***p*-(3,4-Dimethyl-benz)-oxy-benzenesulfonamide (IX)** オルト・キシリル酸 4.5 g (0.03 モル) 及び *p*-hydroxy-benzenesulfonamide 5.7 g (0.033 モル) を 20 cc のピリジンに溶解し、氷冷下かきまぜながら 5.4 g (0.045 モル) のチオニルクロリドを滴下後室温に 48 時間放置し、氷水中に注ぎ析出する結晶を 5%炭酸ナトリウム溶液、水で洗淨、80%アセトンから再結晶し mp 204~206° の微細な無色針状結晶を得。水に難溶、アルコールに僅かに溶解、アセトンに易溶。 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$ 計算値 C 59.00, H 4.95, 実験値 C 58.84, H 5.27.

***p*-(3,4-Dimethyl-benz)-oxy-benzenesulfonamide (IX) の轉位 (*p*-Hydroxy-benzenesulfo-(3,4-dimethyl-benz)-amide (XI) の生成)** 上記 dimethyl-benzoxo 体 (IX) 0.9 g と無水炭酸カリウム 0.6 g との混合物を 210~220° に約 15 分間加熱すると熔融、発泡後結晶化する。冷後 10 cc の水に溶解し酢酸で酸性、析出する結晶を濾取、水洗後水から再結晶し mp 215° の無色針状結晶を得。上記 *p*-hydroxy 体 (XI) と混融しても融点の降下を示さず。収量 0.7 g.

***p*-(4-Methyl-benz)-oxy-benzenesulfonamide (X)** パラ・トルイル酸 2 g 及び *p*-hydroxy-benzenesulfonamide 2.6 g を 20 cc のピリジンに溶解し、氷冷下かきまぜながら 2.7 g のチオニルクロリドを滴下後室温に 48 時間放置、氷水中に注ぎ析出する結晶を濾取、水洗後稀アセトンから再結晶し mp 245~246° の無色板状結晶を得。収量 2.5 g。水、アルコールに難溶、アセトンには可溶。 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{NS}$ 計算値 C 57.72, H 4.50, 実験値 C 57.42, H 4.98.

***p*-(4-Methyl-benz)-oxy-benzenesulfonamide (X) の轉位 (*p*-Hydroxy-benzenesulfo-(4-methyl-benz)-amide (XIII) の生成)** 上記 methyl-benzoxo 体 (X) 0.88 g (0.003 モル) と無水炭酸カリウム 0.83 g (0.006 モル) の混合物を 220~230° に加熱すると熔融、発泡して反応し 15 分後に結晶化する。冷後 5 cc の水に溶解、酢酸で酸性とし、析出する結晶を濾取、水洗後稀アセトンから再結晶し mp 208° の無色板状結晶を得。10%炭酸ナトリウム溶液に可溶、過クロール鉄溶液で赤紫色を呈する。 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{NS}$ 計算値 C 57.72, H 4.50, 実験値 C 57.56, H 4.79.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

When *p*-acyloxybenzenesulfonamide is heated in the presence of alkali carbonate, acyl radical easily undergoes intramolecular rearrangement to form *p*-hydroxybenzenesulfonamides in a good yield.

(Received May 1, 1950)