塩基の調整 風乾せる全草 800 g を細切しメタノールで3回温浸する。浸液を合してメタノールを溜去し黒色タール状のエキスを製し、このエキスをシャーレに取り5%硫酸を加えて水浴上濃縮し、液が少量となつたら水を加えて濃縮し、この操作を繰返してメタノールを完全に除去する。冷後濾過し不溶物は更に稀硫酸で浸出濾過し、両硫酸液を合してエーテルで洗滌、次に濃アンモニア水を加えてアルカリ性とすれば褐色の析出物があるからエーテルで反覆抽出して轉溶せしめ、エーテル液は軽く水洗後1夜放置する。析出する白色沈澱の沈澱は試みに融点を検すれば Fp 153~156°。メタノールにて数回、アルコールで数回分別結晶を繰返せば（均一のきれいな結晶ではない）融点 160° 附近の物質と、融点 200° 附近の物質少量（主として母液より）を得。次に沈澱物を分離したエーテル液は約 $\frac{1}{3}$ に濃縮して放置し析出する沈澱は前の沈澱同様に再結晶を繰返せば同様に2部分に分けられる。エーテル液の方は5%硫酸と振盪して溶存する塩基を轉溶せしめ、この硫酸液を又アンモニアアルカリ性とすれば白色に近い沈澱が析出するからエーテルに轉溶せしめ、エーテル液は軽く水洗後放置すれば油状物が析出する。この油状物は分離して数日間放置すれば固化し Fp 158~160°。エーテル液は乾燥後エーテルを溜去し残渣をメタノールから再結晶を繰返せば融点 200° 附近の物質を得。

Protopin 上記で得た融点 200° 附近の物質（総計約 1 g、風乾全草の約 0.1%）はメタノールから再結晶後アルコール-クロロホルム混液より再結晶し紫色を帯びた長柱状晶を得。Fp 207~208°。アルコール、エーテルに難溶、クロロホルムに易溶。これをタケニグサより製した Protopin (Fp 207~208°) と混融して融点降下せず。金塩：赤色球状晶（アルコールから再結晶）Fp 194~195°。

α -Allocryptopin 融点 160° 附近の物質（総計約 5 g、風乾全草の約 0.6% に当る）はメタノールで再結晶を繰返し（顆粒状に析出する場合が多い）、最後にメタノール溶液にアルコール及びエーテル少量宛を加え数日間放置して徐々に結晶を析出させれば、無色透明板状晶を得。Fp 159~161°。C₂₁H₂₃O₅N 計算値 C 68.30, H 6.23, N 3.80, 実験値 C 69.2, 69.2, H 6.68, 6.39, N 4.17, 3.91。その性質次の如し。(1) エーテル、アルコールに難溶。クロロホルムに易溶。(2) 濃硫酸により淡黄—紫—汚紫—淡紫—淡黄褐と呈色す。(3) ゲーベル反応陽性。(4) 金塩：赤色球状晶（アルコールから再結晶）Zp 185~187°。(5) Jodmethylat：塩基 0.2 g をとりアセトンを経たとしてヨードメチル 1 g と水浴上3時間加熱、アセトン及び過剰のヨードメチルを溜去し卵黄色残渣をアルコールから再結晶し白色針状晶を得。Fp 191~193°（着色し約 213° で分解）。タケニグサより得たる α -Allocryptopin (Fp 158~160°) と混融すれば 158~160° で熔融す。硫酸による呈色反応及び金塩の分解点を比較するにいずれも同一なり。

共立薬科大学

Summary

Two kinds of alkaloids, protopine, m.p. 207-208°, and α -allocryptopine, m.p. 159-161°, were obtained from *Pteridophyllum racemodium* Sieb. et Zucc., in ca. 0.1% and ca. 0.6 % yield, respectively, of dried whole plant.

(Received October 5, 1950)

177. 小島康平, 朝田 恒: N^1 -Acylsulfanilamide の合成について

Kohei Kojima and Tsune Asada: Syntheses of N^1 -Acylsulfanilamides

(Kyoritsu College of Pharmacy*)

sulfanilamide の N^1 -acyl 誘導体に就いては M. L. Crossley 氏等の報告¹⁾ 以来多数の化合物が記載されており、中でも N^1 -acetylsulfanilamide (Albucid), N^1 -(dimethylacrylyl)-sulfanilamide (Irgamide), N^1 -(3,4-dimethylbenzoyl)-sulfanilamide (Irgaphen) 等は他のスルファミン類に比し血中濃度の持続時間の長い事で著名であるが、著者等はこれに類似せる化合物を合成しその薬理作用をしらべる目的でこの研究を行った。

合成法としては N^4 -acetylsulfanilamide (I) を酸クロリドと縮合せしめて N^1 -acyl- N^4 -acetylsulfanilamide (II) を得、このアセチル基を鹼化して目的の N^1 -acylsulfanilamide (III) を得る方法を採用した。得たる化合物は図に示す如くであり、このうち N^1 -anisoylsulfanilamide 及び N^1 -piperonylsulfanilamide はそれぞれ對應するニトロ体を経て既に合成されている。²⁾

* Shiba-Park, Minato-ku, Tokyo.

1) M. L. Crossley, et al.: J. Am. Chem. Soc., **61**, 2950 (1939).

(I) より (II) を得る条件に就いては多くの報告があるが、我々は (I) 及び酸クロリドをピリジン中で加熱する方法、トルオール、キシロール、クロールベンゾール等の中で触媒存在下或は触媒なしに数時間煮沸する方法等を検討した結果ピリジンを用いて最も好結果を得た。

トルオール、キシロール等を用いる方法は醋酸、安息香酸、桂皮酸、piperonylic acid 等のクロリドの場合は (II) を得る事が出来たが、dimethoxybenzoic acid 等の場合は樹脂状物質を生じ遂に (II) を得なかつた。この様に使用する酸クロリドにより結果に相異があるのは使用する酸の安定度に関係あるものと思われるが目的の (II) を得る事が出来た場合でもその収量は決して良くないので追究はしなかつた。またこの際興味ある事は反応物中に目的 (II) と同時に (II) のアセチル基が使用酸基と置換した N^1, N^4 -diacyl 体 (IV) を得た事で、これは同様な条件で反応を行つている報告中には記載がないが (I) を benzoyl chloride の過剰と煮沸すると N^1, N^4 -dibenzoyl 体を生ずるという報告³⁾や、(I) を無水フタル酸と熱すると N^4 -phthalyl 体を生ずるといふ報告⁴⁾ からみて同じ様に N^4 -アセチル基が置換されたものと考えられる。(II) 及び (IV) は何れも水に熱時にも殆んど不溶であり、アルコール、エーテルにやや溶け、炭酸ソーダ溶液に溶解する。

(II) より (III) を得るのは苛性ソーダ溶液と煮沸する事により簡単に行われ (IV) も同様な条件で (III) となる。生成した目的物 (III) は炭酸ソーダ溶液に溶解し、熱湯、アルコール、メタノールに可溶である。また遊離アミノ基を有するにも拘らず鉍酸に殆んど不溶のものもある。

終りに御指導を賜つた菅沢重彦先生に厚く感謝する。また元素分析を行われた東京大学薬学科山本、長瀬、古川、谷の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

N^1 -Anisoyl- N^4 -acetylsulfanilamide (IIa) 及び N^1, N^4 -Dianisoylsulfanilamide (IVa) anisic acid 3 g より製したクロリドに無水キシロール 150 cc, N^4 -acetylsulfanilamide 4.3 g, ピリジン 5 g を加え撹拌しながら 5 時間煮沸後キシロール、ピリジンを溜去し、黒色の残渣を 10% 炭酸ソーダ溶液にて温浸濾過し、濾液を塩酸々性として生じた沈澱を水と煮沸して熱時濾過し、不溶物をメタノールで再結晶及び活性炭による脱色を繰返すと融点 260° 附近の白色粉末 0.1 g と融点 240° 附近の帯黄色粉末 0.1 g とを得。前者は 50% アルコールより再結晶し mp 257° , 無色板状品。C₁₆H₁₆O₅N₂S 計算値 N 8.05, 実験値 N 7.65, 8.12。後者は 75% アルコールより再結晶し mp $242\sim 243^\circ$, 無色板状品。C₂₂H₂₀O₆N₂S 計算値 N 6.36, 実験値 N 6.94, 6.72。

N^1 -Anisoylsulfanilamide (IIIa) アセチル体 (IIa) 0.88 g を 10% 苛性ソーダ溶液 2.5 cc と 1 時間軽く煮沸し冷後稀塩酸を加え pH 8 とし活性炭を加え温時濾過、濾液を更に pH 4 とし生じた沈澱を濾取これを 10% 塩酸で温浸 ($30\sim 40^\circ$) 濾過、濾液を苛性ソーダで pH 4 とし析出する沈澱を水より再結晶し無色粒状品を得。mp 156° 。文献値 (mp 160°) に略一致す。C₁₄H₁₄O₄N₂S 計算値 N 9.15, 実験値 N 8.58。

N^1 -Piperonoyl- N^4 -acetylsulfanilamide (IIb) 及び N^1, N^4 -Dipiperonoylsulfanilamide (IVb) piperonylic acid 20 g より酸クロリドを製し、これに無水キシロール 300 cc 及び N^4 -acetylsulfanilamide 30 g を加え油浴中で撹拌しながら 5 時間煮沸し以下 (IIa) (IVa) と同様に処理すれば mp 254° , 淡黄色板状品 2.2 g

2) Henry Martin, et al.: U. S. Pat. 2,383,874.

3) 上井: 本誌 65, 乙 395 (1945), Crossley 等¹⁾ は類似の条件で N^1 -benzoyl- N^4 -acetyl 体及び分解物を得ている。

4) 新延: 1948 年 日本薬学会年会。

を得 (アルコールより再結晶). $C_{16}H_{14}O_6N_2S$ 計算値 N 7.77, 実験値 N 7.35. 再結晶母液より得た淡黄色粉末をアルコールより反覆再結晶し別に mp 265~268°, 微細な白色針状晶少量を得. $C_{23}H_{16}O_8N_2S$ 計算値 N 5.98, 実験値 N 6.13. 本品は下記に得られる *N*¹-piperonylsulfanilamide (IIIb) をピリジン中で piperonyl chloride と縮合せしめて得た mp 265~268° の結晶と混融して融点降下せず.

***N*¹-Piperonylsulfanilamide (IIIb)** アセチル体 (IIb) を (IIIa) 同様に脱アセチルすれば淡黄色鱗片状晶を得. mp 200~201°. 文献値 (mp 197~198°) に略々一致す. $C_{14}H_{12}O_5N_2S$ 計算値 N 8.75, 実験値 N 8.52.

***N*¹-(2,5-Dimethoxybenzoyl)-*N*⁴-acetylsulfanilamide (IIc)** 乾燥ピリジン 7 cc 中に良く乾燥し細粉とした *N*⁴-acetylsulfanilamide 4.3 g を加え攪拌しながらこれに 2,5-dimethoxybenzoyl chloride (酸 3 g より製す) を細粉としたものを徐々に加えた後 110° に 2 時間加熱. 冷後反応物を 9% 塩酸 23 cc 中にあれば粘稠な沈澱が析出するから之を水中に放置して固化せしめた後濾取, 5% 苛性ソーダ溶液を加えて之を溶かし pH 9 とし濾過, 濾液を醋酸々性としれば粘稠な塊と白色針状晶が析出する. 結晶の方は原料の *N*⁴-acetylsulfanilamide であるからこれを除き, 粘稠な塊はこれを放置して固化せしめた後 80% アルコールから 2 回再結晶し無色板状晶, mp 199~200°. 得量 1 g. $C_{17}H_{18}O_6N_2S$ 計算値 N 7.41, 実験値 N 7.13.

***N*¹-(2,5-Dimethoxybenzoyl)-sulfanilamide (IIIc)** 上記で得た mp 199~200° の結晶 (IIc) 0.9 g を 10% 苛性ソーダ溶液 2.3 cc と 45 分間軽く煮沸, 冷後反応物を塩酸で pH 4 とし生ずる沈澱を 50% アルコールより 2 回再結晶し白色細針状晶 0.6 g を得. mp 175~177°. $C_{15}H_{16}O_5N_2S$ 計算値 N 8.33, 実験値 N 8.27.

***N*¹-(2,4-Dimethoxybenzoyl)-*N*⁴-acetylsulfanilamide (IId)** 乾燥ピリジン 6.3 cc と *N*⁴-acetylsulfanilamide 6.4 g と 2,4-dimethoxybenzoyl chloride (酸 4.5 g より製す) とを同様に操作すれば白色細粒状晶 2.4 g を得. (70% アルコールより 4 回再結晶) mp 238~239°. $C_{17}H_{18}O_6N_2S$ 計算値 N 7.41, 実験値 N 7.49.

***N*¹-(2,4-Dimethoxybenzoyl)-sulfanilamide (IIId)** 上記で得た結晶 (IId) 0.5 g を (IIIc) 同様に扱えば白色粉末様の結晶 0.3 g を得. (50% アルコールより 1 回, 水より 1 回再結晶) mp 193~195°. $C_{15}H_{16}O_5N_2S$ 計算値 N 8.33, 実験値 N 8.27.

***N*¹-(3,4-Methylenedioxy-cinnamoyl)-*N*⁴-acetylsulfanilamide (IIe)** 乾燥ピリジン 11.9 cc 中に良く乾燥せる *N*⁴-acetylsulfanilamide 11.9 g を加え, 攪拌しながらこれに 3,4-methylenedioxy-cinnamoyl chloride (酸 9 g より製す) を細粉としたものを徐々に加える. 約 $\frac{1}{3}$ を加えた時全体が黒褐色を帯びた塊となるから 100° 附近に加熱し之を溶した後 50° 附近に温度を下げ, 更にピリジン 4 cc を加え温度が上らぬ様に注意しながら残りのクロリドを加える. 加え終つてから 20 分間 60°, 更に 1 時間半 115° に加熱し生成した黒色粘稠の液を 6% 塩酸 60 cc 中に注入攪拌する. 生じた赤褐色沈澱を濾取しこれに稀苛性ソーダ溶液を加え pH 9 とし不溶物を濾去した後醋酸々性として生ずる赤褐色沈澱を 80% アルコールより 3 回再結晶し赤色サイコロ状晶 7.2 g を得. mp 239~240°. 原料酸 (mp 235°) と混融すれば 170° 附近で熔融後発泡分解する. $C_{18}H_{16}O_6N_2S$ 計算値 N 7.22, 実験値 N 7.22.

***N*¹-(3,4-Methylenedioxy-cinnamoyl)-sulfanilamide (IIIe)** 上記で得た結晶 (IIe) 3.5 g を (IIIc) 同様に扱えば黄色板状晶 1.2 g を得. (50% アルコールより 3 回再結晶) mp 183~184°. $C_{16}H_{14}O_5N_2S$ 計算値 N 8.09, 実験値 N 8.00.

***N*¹-(3,4-Methylenedioxy-hydrocinnamoyl)-*N*⁴-acetylsulfanilamide (IIIf)** 酸 3 g より製した 3,4-methylenedioxy-hydrocinnamoyl chloride と *N*⁴-acetylsulfanilamide 4 g とをピリジン 4 cc と (IIc) 同様に扱えば淡黄色短針状晶 1.5 g を得. (80% アルコールより 3 回再結晶) mp 218~219°. $C_{18}H_{18}O_6N_2S$ 計算値 N 7.18, 実験値 N 7.35.

***N*¹-(3,4-Methylenedioxy-hydrocinnamoyl)-sulfanilamide (IIIIf)** 上記で得た結晶 (IIIf) 1.25 g を (IIIc) 同様に扱えば淡黄色細板状晶 0.5 g を得. (50% アルコールより 3 回再結晶) mp 172~173°. $C_{16}H_{16}O_5N_2S$ 計算値 N 8.04, 実験値 N 7.84.

***N*¹-(2-Methoxycinnamoyl)-*N*⁴-acetylsulfanilamide (IIg)** coumarinic acid methyl ether 9.5 g より酸クロリドを製し (チオニルクロリドを加え常温で放置後加熱する事なくチオニルクロリドの過剰を減圧で除き製す. 淡赤黄色透明の液なり) *N*⁴-acetylsulfanilamide 11.6 g とピリジン 13.2 cc とにて (IIc) 同様に (105° で 2 時間加熱) 扱えば殆んど無色の粒状晶 6.7 g を得. (80% アルコールより 3 回再結晶) mp 243°. $C_{18}H_{16}O_5N_2S$ 計算値 N 7.48, 実験値 N 8.05, 8.12.

***N*¹-(2-Methoxycinnamoyl)-sulfanilamide (IIIg)** 上記で得た結晶 (IIg) 5.7 g を (IIIc) 同様に扱えば白色針状晶 0.8 g を得. (50% アルコールより 2 回再結晶) mp 171~181°, (顕微鏡下に融点を測定せば 100° 越える頃より結晶白濁し 220° 附近でやや透明となり淡黄に着色し 230° で熔融す) 120~140° 附近で減圧乾燥すれば結晶水を放出す. $C_{16}H_{16}O_4N_2S \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 計算値 H_2O 2.64, 実験値 H_2O 2.10. $C_{16}H_{16}O_4N_2S$ 計算値 N 8.43 実験値 N 8.34.

共立薬科大学

Summary

By the condensation of *N*⁴-acetylsulfanilamide and acid chloride in xylene or pyridine, *N*¹-acyl-*N*⁴-acetylsulfanilamide was obtained. Deacetylation of these compounds in diluted caustic alkali yielded several kinds of *N*¹-acylsulfanilamide. Acids used were anisic, piperonylic, 2,5-dimethoxybenzoic, 2,4-dimethoxybenzoic, 3,4-methylenedioxy-cinnamic, 3,4-methylenedioxyhydrocinnamic and *o*-methoxycinnamic acids. Formation of *N*¹,*N*⁴-diacyl compounds was observed in case xylene was used in the condensation.

(Received October 5, 1950)

178. 松川泰三, 万木庄次郎: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第 16 報*)

Vitamin B₁ の生成反應について その 1

Taizo Matsukawa and Shojiro Yurugi: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. XVI. On the Formation of Vitamin B₁. (1).

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

酵母や或種の菌が vitamin B₁ を生産することは既に古く Nelson,¹⁾ Bechdel²⁾ 等により報告されている。其後 Robbins,³⁾ Knight,⁴⁾ Obermeyer,⁵⁾ 木村⁶⁾, 福井⁷⁾ その他多数の研究者等はこれらの微生物による pyrimidine 体と thiazole 体とからの B₁ の生成を構想し, pyrimidine 体としては 2-methyl-4-amino-pyrimidine の 5 位を aminomethyl, thioformaminomethyl, hydroxymethyl, ethoxymethyl 等で置換したもの, 又 thiazole 体としては 4-methyl-5-β-hydroxyethyl-thiazole 或はこの acetate を撰び之等を培養基中に添加することにより B₁ が合成されるのを認めた。

Abderhalden 等⁸⁾ は動物体内で pyrimidine 体と thiazole 体とから B₁ が合成され得ることを推定し, 又赤堀等⁹⁾ は大豆発芽の際 pyrimidine 体と thiazole 体とから B₁ が生成すると報告した。

繼つて B₁ の生体内に於ける作用機構を考えるに, Zima 等¹⁰⁾ は B₁ の thiol 体 (I) と disulfide 体 (II) との redox system を推定し, Karrer¹¹⁾ は cocarboxylase の disulfide 体が酵素作用を現わさない事実から redox system によるのではなく, thiol 体の SH 基と焦性葡萄糖の CO 基との間で acetal 様の結合をして代謝に関與しているのではないかと論じ, 清水等¹²⁾ は B₁ の ψ-base (III) 窒素の孤電子対による説明を試みている。以上の様にその機構については諸説区々として未だ定説はないが, B₁ が ammonium 塩のまま其の作用を営んでいると考えるのは妥当ではなく, 之を結晶として抽出する場合に安定な ammonium 塩の形で得たと云うに過ぎない。然らば生体が合成する際前述の實驗の様に pyrimidine 体と thiazole 体との結合を予想するより

* 第 15 報: 本誌 71, 455 (1951)。

** Jyuso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) Nelson, Fulmer, Cessa: J. Biol. Chem. 46, 77 (1921).

2) Bechdel, Honeywell, Dutcher, Knutsen: J. Biol. Chem. 80, 231 (1928).

3) Robbins: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 24, 53 (1938).

4) Knight, McIlwin: Biochem. J. 32, 1241 (1938).

5) Obermeyer, Chen: J. Biol. Chem. 159, 117 (1945).

6) 木村, 林: ビタミン 1, 383 (1949); 2, 40, 82, 88, 137 (1949).

7) 福井: ビタミン 1, 368 (1949); 2, 40 (1949).

8) E. Abderhalden, R. Abderhalden: Klin. W. 17, 1195 (1938).

9) 赤堀, 上原, 山口: ビタミン B 研究特別委員会, 第 19 回報告 10 頁 (1947).

10) Zima, Williams: Ber. 73, 941 (1940).

11) Karrer, Viscontini: Helv. Chim. Acta 29, 711 (1946); Bull. soc. chem. France (1947) 141.

12) 清水, 水原: ビタミン 2, 30, 194 (1949); 生化学 22, 7, 102 (1950).