丸山捨吉, 今村 久: 抗結核剤の研究 (第2報*) N^1 - p -アミノサリチル
スルファニルアמיד及び N - p -アミノサリチル- p -
フェノールスルホンアמידの合成

Sutekichi Maruyama and Hisashi Imamura: Studies on Antituberculotics. II.*
Preparation of N^1 - p -Aminosalicylsulfanilamide and
 N - p -Aminosalicyl- p -phenolsulfonamide.

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

著者は前報*でパラアミノサリチル酸の各種アリルエステル類の合成について報じたが、今回次の工程によつて題記の化合物を合成し得たので報告する。

Salol を o -toluidine と trichlorobenzene 中で加熱縮合させて salicyl- o -toluidine を合成する反応は古くから知られている¹⁾。又太田、川崎両氏***は phenyl benzoate を無水炭酸カリウムの存在下に sulfanilamide (II) と加熱熔融して N^1 -benzoylsulfanilamide を得た。然しこのアシル化反応は核に強陰性のニトロ基を持つ p -nitrosalicyl phenyl ester (I) の如きものに拡張し得られるか否かは上記の例だけから単純に予断出来ない。それは、(1)ニトロ基の位置及び数によつて妨げられる既知反応が少なくない、(2)I が無水アセトン中、無水炭酸カリウムと反応して安定な塩を作り易い、等の理由からである。そこで著者等は(I)と(II)との1 mol 宛の混合物を無水炭酸カリウムの存在下反応させたところ N^1 - p -nitrosalicylsulfanilamide (III) が約40%の収率で得られた。本品は塩化第二鉄反応、ジアゾ化反応共に陽性で、フェノール性OHと遊離状NH₂基を有する事が分る。次いで之を常法で還元して N^1 - p -aminosalicylsulfanilamide (V) を得た。他方同条件下で(I)を N^4 -acetysulfanilamide (VI) と反応させて N^1 - p -nitrosalicyl- N^4 -acetylsulfanilamide (VII) を得た。本品は塩化第二鉄反応陽性、ジアゾ化反応陰性であるから遊離NH₂基を有していない。次いで之を還元して N^1 - p -aminosalicyl- N^4 -acetylsulfanilamide (VIII) とし、部分的鹼化して第一経路に由ると同一の最終生成物 N^1 - p -aminosalicylsulfanilamide (V) に到達した。これらの両反応経路、中間体の分析結果、前述したその呈色反応及び酢酸ナトリウム水溶液に(III)が可溶であり、(VII)は易溶の性質等から、中間体(III)、(VII)、最終製品(V)が(IV)、(V')

* 第1報: S. Maruyama, H. Imamura: J. Am. Chem. Soc. **74** (1952) (in press).

** Juso, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) "Organic Syntheses" **26**, 92 (1946).

*** 太田、川崎: 武用研究所月例研究発表会 1951年4月発表 (非公開)。

式の構造でなく夫々 (III), (VII), (V) 式の構造を有することは確実である. 著者等は更に (III) をアセチル化して (VII) を得, 逆に (VII) を部分的鹼化して (III) を得て之を決定的に証明した.

次に著者等は (I) と *p*-phenolsulfonamide (IX) から出発して同様な反応経路によつて *N*-*p*-nitrosalicyl-*p*-phenolsulfonamide (X), *N*-*p*-aminosalicyl-*p*-phenolsulfonamide (XI) を合成した. かくして安息香酸アリルエステル類によるスルホンアミドの *N*¹-アシル化反応は少なくとも 1 個の核置換ニトロ基を有するニトロサリチル酸アリルエステル類にも拡張し得る相当一般的な反応である事が証明された. 但し 3,5-dinitrobenzoic acid は兎も角として *o*-NO₂ 基の強い影響が予想される *o*-nitrobenzoic acid, *o*,*p*-dinitrobenzoic acid 更に 2,6-dimethylbenzoic acid 等のアリルエステルにもこの反応が実現するか否かは今後更に研究を要する問題である. 本研究の完成後極く最近同種反応を取扱つた太田²⁾ 並びに高取氏^{3,4)} 等の詳細且つ貴重な研究が発表された. 然し之等の報告は安息香酸, その単純な同族体及び二三の脂肪族カルボン酸のアリルエステルによるスルホンアミド体の *N*¹-アシル化の例を取扱つていたのであつて, 極に強陰性のニトロ基を同時に有するニトロサリチル酸の如きやや複雑な酸のアリルエステルを用いた例に触れていない. そこで著者等は本研究結果をまだ少し不備のまま敢えて茲に発表する次第である.

終りに本研究に当り元素分析の勞を執られた分析室の諸氏に感謝する.

実 験 の 部

***N*¹-*p*-Nitrosalicylsulfanilamide (III)** phenyl *p*-nitrosalicylate (I) 25 g, sulfanilamide (II) 16.6 g, 無水炭酸カリウム 10 g を混和し, 油浴中 150~160° で炭酸ガスの発生が止るまで加熱, 冷後暗赤色の固塊を冷水に溶解し, 塩酸でコンゴー赤微酸性として析出する黄色沈澱を水洗後稀酢酸ナトリウム液で 2~3 回速かに浸出, 不溶分を氷酢酸から再結晶精製すれば mp 212° (decomp), 黄色鱗片狀品 13.5 g (収率 41.5%) を得. 酢酸ナトリウム浸液を処理して mp 224~230° (decomp) のパラニトロサリチル酸 3 g を得. C₁₃H₁₁O₆N₃S mp 212° (decomp). 計算値 C 46.3, H 3.29, N 12.48, S 9.53, 実験値 C 46.28, H 3.59, N 12.25, S 9.71. 本品は塩化第二鉄反應赤色を呈し, HNO₂ でジアゾ化される, 稀炭酸水素ナトリウム液及び稀酢酸ナトリウム液にも極めて徐々に溶解, メタノール, エタノール, 氷酢酸に冷時難溶, 熱時可溶, リグロイン, エーテル, ベンゼンに難溶, 酢酸エチル, アセトンに易溶, 水に不溶.

***N*¹-*p*-Nitrosalicylsulfanilamide (III) の還元による *N*¹-*p*-Aminosalicylsulfanilamide (V) の合成** *N*¹-*p*-nitrosalicylsulfanilamide (III) 0.42 g に 35% 硫化アンモン液 1.1 g を加え沸騰水浴中で 30 分間加熱, 反應終了後, 冷後酢酸を加えて析出する沈澱物を集め, 水洗後温稀アンモニア水で抽出. 抽出液を活性炭で処理, 酢酸々性にして析出する沈澱 mp 105~120° (decomp) 0.37 g, 収率 93.3% 稀アルコールから反復再結晶し mp 119° (decomp). 1/2 分子の結晶水を含有する淡黄色柱狀結晶となる C₁₃H₁₃·O₄N₃S·1/2 H₂O 計算値 C 49.36 H 4.46, N 13.28, H₂O 2.85, 実験値 C 49.21, H 4.46, N 13.21, H₂O 2.90. 減圧下 P₂O₅ 上 70~80° で脱水後 mp 121~122° (decomp). 本品は塩化第二鉄反應濃赤紫色で, メタノール, エタノール, 氷酢酸, アセトン, 酢酸エチルに易溶, エーテル, ベンゼン, クロロホルム, リグロインに難溶, 冷水に不溶, 熱湯に難溶, 稀水酸化アルカリ液に易溶, 稀炭酸ナトリウム液に難溶, 稀酢酸ナトリウム液に難溶. 又 (III) を塩化第一錫と塩酸, 硫酸第一鉄とアンモニア水で常法によつて還元しても同じ V が得られ, 収率は夫々 26% と 75% である.

***N*¹-*p*-Nitrosalicyl-*N*⁴-acetylsulfanilamide (VII)** (I) 10 g, *N*⁴-acetylsulfanilamide (VI) 8.5 g, 無水炭酸カリウム 4 g の混合物を油浴中 150~160° で CO₂ の発生が止む迄約 6 時間加熱後, 冷時反應塊を少量の冷水でこねて無機塩だけを溶かし, 淡黄色難溶性物質を濾取し, 稀塩酸次いで水洗後, 氷酢酸から再結晶し mp 243° (decomp) 無色柱狀品 4.4 g を得. 尙最初の水洗液を適当に処理して二番結晶 2.4 g を得. 又稀酢酸ナトリウム洗液から *p*-nitrosalicylic acid 1 g [mp 228~231° (decomp)] を回収. (VII) の全収量 6.8 g. C₁₅H₁₃O₇N₃S 計算値 C 47.51, H 3.46, N 11.08, S 8.46, 実験値 C 47.61, H 3.60, N 11.01, S 8.53. 本品はアセトンに可溶, エタノール, 氷酢酸, ベンゼン, 酢酸エチルに難溶, 水及び稀鉍酸に不溶, 稀酢酸ナトリウム液にも可成溶解, 塩化第二鉄反應は赤褐色. 本品は又 (III) 0.337 g を無水炭酸ナトリウムの存在下に水溶液中で過剰の無水酢酸でジアゾ化反應陰性となるまでアセチル化すれば得られる.

***N*¹-*p*-Nitrosalicyl-*N*⁴-acetylsulfanilamide (VII) の還元による *N*¹-*p*-Aminosalicyl-*N*⁴-acetylsulfanilamide (VIII) の合成**

(A) 硫酸第一鉄を用うる還元方法 硫酸第一鉄結晶 9.73 g, 水 23 cc の溶液を激しく沸騰させつつ, 之に (VII) 1.9 g, 濃アンモニア水 0.8 cc, 水 7 cc の溶液を注加し, 過剰の濃アンモニア水を加え 5 分間激しく煮沸

2) 太田, 川崎: 本誌 71, 1395 (1951).

3) 高取, 奥田, 原: 本誌 71, 1371 (1951).

4) 高取, 上田: 本誌 71, 1377 (1951).

後、水酸化鉄を濾去し、アンモニア性濾液を冷時酸性にして析出する帯褐色の沈澱を稀塩酸 (conc. HCl 2 cc + 水 40 cc の混液) と氷冷下によく研磨して不溶分を集め、稀アンモニア水に溶解し、濾液を氷酢酸々性とするれば粗製の (VIII) が析出。之をアセトンに加熱溶解し、活性炭処理後、熱時濁濁する迄熱湯を加え静置して結晶させ mp 218° (decomp) の純品 1.6 g. 収率 91.2% を得。之は CaCl_2 上で乾燥後も 1 分子の結晶アセトンを含む。 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{COCH}_3$ 計算値 C 53.3, H 5.21, N 10.32, 実験値 C 53.4, H 5.54, N 10.00. 常圧下 130~140°, 又は減圧下 70~80° で乾燥すれば結晶アセトンに相当する重量減を示し (計算値 14.28, 実験値 14.30), mp 218~219° (decomp). $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ 計算値 C 51.55, H 4.33, 実験値 C 51.63, H 3.97. 又結晶アセトン含有体 0.03 g, 水 1 cc 混合物を注意して蒸留して留液約 0.5 cc を集めれば、之はヨードホルム反応、ニトロプルシッド反応何れも強陽性でアセトンの存在を立証する。又アセトン含有体を熔封毛細管中融点測定を試みると約 135° で幾分軟化し 213~214° で分解。本品は塩化第二鉄反応紫紅色、アルコール、氷酢酸に冷時難溶、熱時可溶、アセトンに易溶、ベンゼン、エーテル、酢酸エチル、リグロイン、クロロホルムに難溶、冷水に不溶、稀アンモニア水に易溶、稀炭酸ナトリウム液に可溶、炭酸水素ナトリウム液にも相当よく溶けるが、稀酢酸ナトリウム液には難溶。

(B) 硫化アンモンを用いる方法 (VII) 0.95 g を濃アンモニア水 1 cc に加熱して溶かし、冷却後 NH_4 塩が少し析出したまゝ之に 35% $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ 液 2.7 g を加え沸騰水浴中で 30 分間加熱後、冷時硫黄を濾去し、濾液洗液を合し、濃縮後酢酸々性として析出するものを前項 (A) と同様にして精製すれば同じ (VIII) を得。収量 0.85 g. 収率 81.5%.

N^1 - p -Aminosalicyl- N^4 -acetylsulfanilamide (VIII) の部分的鹼化による N^1 - p -aminosalicylsulfanilamide (V) の合成 前項の (VIII) 0.4073 g, 氷酢酸 2 cc, 4.52 N HCl 1.33 g の混液を 15 分間加熱還流後冷却し、水 4 cc で稀釈、塩酸を 1 N NaOH で中和、濾液洗液を合し減圧下で酢酸を完全に留去後、残留物を濃アンモニア水に溶解し、酢酸々性として生成する沈澱を含水アルコールから再結晶し前と同じ (V) を得。収量 0.2 g. 収率 65%.

N^1 - p -Nitrosalicyl- N^4 -acetylsulfanilamide (VII) の部分的鹼化による N^1 - p -Nitrosalicylsulfanilamide (III) の合成 前述 (VII) 1.9 g, 氷酢酸 10 cc, 35% HCl 7.4 cc の混合物を直火で 30 分間加熱還流した後、冷時 10% NaOH 18 cc でコンゴ赤微酸性として析出する結晶を濾取水洗し、速かに稀酢酸ナトリウム冷液で 2 回浸出後、氷酢酸から再結晶し mp 211~211.5° (decomp) の黄色結晶を得、前に得た (III) に合致した。収量 0.85 g. 収率 50%.

N - p -Nitrosalicyl- p -phenolsulfonamide (X) の合成 (I) 2.60 g, p -phenolsulfonamide (IX) 1.73 g, 無水炭酸カリウム 1.6 g の混合物を油浴中 150~165° で CO_2 の発生が止むまで加熱後、冷時水に溶かし、活性炭処理後、塩酸でコンゴ赤酸性として析出する微黄色の結晶を氷冷後濾取、水洗風乾する。収量 2.2 g. 収率 65%, mp 206~211° (decomp). 熱湯から再結晶し微黄色針状結晶 mp 205° (decomp). $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}$ 計算値 C 46.15, H 2.98, N 8.28, 実験値 C 45.74, N 8.03, 実験値 C 45.74, N 8.03. 本品は塩化第二鉄反応紫紅色を呈し、エタノール、メタノール、エーテル、酢酸エチル、アセトン、氷酢酸に易溶、ベンゼン、クロロホルム、リグロインに難溶、冷水に難溶、熱湯に可溶、稀酢酸ナトリウム液にも冷時易溶。

N - p -Aminosalicyl- p -phenolsulfonamide (XI) の合成 前項の (X) 1.0 g を濃アンモニア水 1 cc に溶かし之を常法により過剰の 35% $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ で還元した後、脱硫黄し、濾液洗液を合し、減圧濃縮後、濃塩酸でリトマス微酸性として析出する冷時固化性の沈澱を冷稀塩酸で抽出して僅少の不溶分を除去し、透明な濾液を約 0.5 N まで稀釈後、冷却下に 2 N NaOH で中和し、濁濁する液を静置すれば (XI) が結晶となる。之を稀アンモニア水に溶かし、稀塩酸で中和する方法で精製。収量約 0.4 g. 収率 40%. 本品は 1 分子の結晶水を含むものの如く mp 132~133° (decomp) (127~128° で軟化). $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 47.8, H 4.33, N 8.58, S 9.81, 実験値 C 47.75, H 4.65, N 8.28, S 9.55. 本品は塩化第二鉄反応紫紅色を呈し、ジアゾ化反応陽性、石油系溶媒を除き普通の有機溶媒に易溶。

Summary

N^1 - p -Aminosalicylsulfanilamide (V), m.p. 119° (decomp.), was prepared by the following two routes:

i) Fusion of phenyl p -nitrosalicylate (I), sulfanilamide (II) and anhydrous potassium carbonate to yield N^1 - p -nitrosalicylsulfanilamide (III), m.p. 212° (decomp.), giving positive FeCl_3 and diazo reactions, which easily was reduced to (V).

ii) Reaction of N^4 -acetyl compound (VI) of (II) and (I), under the same conditions as for (i) yields N^1 - p -nitrosalicyl- N^4 -acetylsulfanilamide (VII), m.p. 243° (decomp.), giving positive FeCl_3 reaction and negative diazo reaction. Reduction of (VII) gives

N^1 -*p*-aminosalicyl- N^4 -acetylsulfanilamide (VIII), m.p. 218~219° (decomp.), which is saponified to (V).

Saponification of (VII) yielded (III), whose acetylation provided (VII). From all these experimental results, it can be seen that the salicyl group in (II), (VII), (VIII), and (V) is attached to the N^1 of (II).

In a similar manner, reaction of *p*-phenolsulfonamide (IX) with (I), in the presence of potassium carbonate, yielded N -(*p*-nitrosalicyl)-*p*-phenolsulfonamide (X), m.p. 205° (decomp.), whose reduction gave N -(*p*-aminosalicyl) compound (XI), m.p. 132~133° (decomp.).

(Received January 31, 1952)