量の thiamine ($R_f=0.28$) と極く微量の 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine ($R_f=0.20$) の分別帯の他に $R_f=0.60$ に D 試薬で朱色, B, A 両試薬で螢光を発する O-*p*-nitrobenzoylthiamine の分別帯を検出.

S-*p*-Nitrobenzoylthiamine から O-*p*-nitrobenzoylthiamine の生成 S-*p*-nitrobenzoylthiamine 0.5 g を 1%塩酸 10 cc に溶かし 30 分間沸騰水浴上に加熱するとチオクロム反応は強陽性を示す. 反応液を冷却すると僅かに白濁する. エーテルで抽出, エーテルを留去しても残留物は痕跡で *p*-nitrobenzoic acid を確認できなかった. 水溶液を減圧下に乾固し残留物の一部を PPC に付すると D 試薬で極く微量の thiamine ($R_f=0.25$) と多量の O-*p*-nitrobenzoylthiamine ($R_f=0.59$) の分別帯が検出され 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine の分別帯は検出できなかった. 残留物をエタノールから 2 回再結晶, mp 245° (decomp), 無色針状結晶, 収量 0.3 g. 別に合成した O-*p*-nitrobenzoylthiamine 塩酸塩と混融しても変化しない. $C_{19}H_{21}O_4N_5Cl_2S$ 計算値 C 46.92, H 4.35, N 14.40, 実験値 C 46.67, H 4.30, N 14.06.

S-Butyroylthiamine から O-butyroylthiamine の生成 S-butyroylthiamine 0.1 g を 1%塩酸 0.5 cc に溶かし水浴上 30 分加熱するとチオクロム反応は陽性となる. 反応液の一部を PPC に付し thiamine ($R_f=0.25$) 及び O-butyroylthiamine ($R_f=0.60$) を検出した. O,S-dibutyroyl thiamine を同様に 1%塩酸と加熱後 PPC に付し, B_1 ($R_f=0.24$), O-butyroylthiamine ($R_f=0.59$) のほか微量の原料 ($R_f=0.89$) を検出した.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Acylation of the sodium salt of thiol-type thiamine (I) with *p*-nitrobenzoyl chloride or butyric anhydride yields S-acylthiamine (III) besides O,S-diacylthiamine (II). Heating of (III) with dil. hydrochloric acid results in the conversion of the acyl radical attached to the sulfhydryl group to the hydroxyl group and O-acylthiamine is formed.

(Received July 8, 1954)

314. 田鹿義雄, 新田義博, 四方田実穂: *p*-(Dipropylsulfamyl)-benzoic Acid の合成に就いて*

Yoshio Tashika, Yoshihiro Nitta, and Jitsuho Yomoda: Synthesis of *p*-(Dipropylsulfamyl)-benzoic Acid.

(Research Laboratory, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.**)

p-(Dipropylsulfamyl)-benzoic acid は Benemid の商品名で知られ, パスやベニシリンと共に服用すると, それ等の血中濃度を数倍に高め, その治療効果を増大するという多くの報告がある. 然しその合成に就いての報告は見受けられないので, 著者等はその合成を試みた. その結果をここに報告する.

著者等は先ず *p*-toluenesulfochloride (I) を出発原料として無水クロム酸と氷酢, 濃硫酸で酸化し殆んど定量的に *p*-chlorosulfonylbenzoic acid (II) を得た. これをジプロピルアミンとアルカリ水溶液中で縮合させ, 60~70%の収率で目的物 *p*-(dipropylsulfamyl)-benzoic acid (III) を得た. 希エタノールより再結晶し, mp $194\sim194.5^\circ$ の白色針状結晶を得た.

* 第 73 回日本薬学会年会で発表 (1953 年).

** Takata-minami-cho, Toshima-ku, Tokyo.

なお *p*-chlorosulfonylbenzoic acid (II) に上記と同様ジアルリアミンをアルカリ水溶液の存在下反応させると 50~60%の収率で *p*-(diallylsulfamyl)-benzoic acid の針状結晶 (mp 186~187°) を得た。これを無水アルコールに溶解し、Pd-C を触媒として常圧下接触還元すると、定量的に Benemid (III) を得た。

次に著者等は *p*-toluenesulfochloride にジプロピルアミン並びにジアルリアミンを作用させ、その生成物を酸化して Benemid を製取しようと試みた。

p-toluenesulfochloride とジプロピルアミンまたはジアルリアミンをピリジン中で縮合させ、それぞれ bp₄ 173~175° の *p*-(dipropylsulfamyl)-toluene (V), bp₉ 190~193° の *p*-(diallylsulfamyl)-toluene (VI) を得た。(V) はまた、(VI) を Pd-C 触媒の下で接触還元しても得られた。

次いで縮合物 (V) を酸化して Benemid を得ようと考え、メチル基をカルボキシル基に酸化するに必要な過マンガン酸カリ量を使用し、50° 附近で酸化するとなお数倍量の過マンガン酸カリを消費し、予期に反して mp 136~137° の *p*-toluenesulfonamide を得た。同様 (VI) を 50° 附近で酸化すると前記の場合に比し極めて速かに過マンガン酸カリを消費し、計算量の約 4 倍を使用した。生成物は前記と同様 *p*-toluenesulfonamide であった。更に縮合物 (V) 並びに (VI) を 90° 附近で酸化を行つた処、何れからとも *p*-sulfamylbenzoic acid のみを単離した。Ash¹⁾ 等も *p*-(allylsulfamyl)-toluene を過マンガン酸カリで酸化して、著者等と同様 *p*-sulfamylbenzoic acid を得ている。従つて多量の水の存在で酸化すると酸化分解が起りプロピル基、アリル基が脱離することは明かである。著者等は更に殆んど無水の状態で即ち無水クロム酸と氷酢で酸化を試みたが、種々の熔融点の物質を得た。その中 Benemid らしき物質は得られず、また *p*-toluenesulfonamide, *p*-sulfamylbenzoic acid も得られなかつた。生成物の究明に就いては後日に譲る。

以上の通り *p*-(dipropylsulfamyl)-toluene の酸化により Benemid を製取することは困難である。*p*-chlorosulfonylbenzoic acid とアミンとの縮合による方法が常法である。

実 験 の 部

***p*-Chlorosulfonylbenzoic acid (II)** *p*-toluenesulfochloride 50 g を攪拌しながら氷酢 300 cc に溶解し、氷冷下無水クロム酸 142 g を徐々に加え後濃硫酸 10 cc を反応温度 10~15° に保ちながら滴下。更に 2 時間攪拌を続け後氷冷下 1 夜放置。水に注入し析出する結晶を濾取し、約 300 cc のベンゾール中に浸漬し未反応物を除去、濾過乾燥する。淡黄色の粗結晶 55 g を得。収率 95%, mp 230~233°。

***p*-(Dipropylsulfamyl)-benzoic acid (III)** 苛性ソーダ 30.5 g を水 670 cc に溶解し、之にジプロピルアミン 36 g を攪拌下加え、次いで上記の *p*-chlorosulfonylbenzoic acid 77 g を加え、70° 附近に 3 時間加温反応させ、後塩酸性とし析出する結晶を 90% メタノールで再結晶し mp 194~194.5° の白色針状結晶 600 g (60%) を得。C₁₃H₁₉O₄NS 計算値 C 55.0, H 6.4, N 4.94, 実験値 C 55.01, H 6.51, N 5.19。

***p*-(Diallylsulfamyl)-benzoic acid (IV)** 苛性ソーダ 21 g を 2% 水溶液とし、アリルアミン 26 g を加え、更に (II) 50 g を加え、上記と同様反応させ、塩酸性とし析出する結晶をメタノールで再結晶し mp 186~187° の針状結晶 37 g (59%) を得。C₁₃H₁₅O₄NS 計算値 N 4.98, 実験値 N 5.10。

(IV) の接触還元 → Benemid (III) の生成 上記 (IV) 26 g を無水エタノール 500 cc に加温溶解し Pd-C 10 g を加え、30° 附近で攪拌下水素ガスを導入する。還元終了後触媒を濾別、エタノール留去後残液を希エタノールで再結晶し mp 194~194.5° の針状結晶 25 g (95%) を得。前に得た Benemid と混融し融点降下せず。

***p*-(Dipropylsulfamyl)-toluene (V)** 苛性ソーダ 16.5 g を水 330 cc に溶解し、ジプロピルアミン 16.5

1) Ash, et al.: J. Chem. Soc. 1951, 1877.

g を加え、次いで *p*-toluenesulfochloride 30 g を少量ずつ加え 70° 附近で3時間加温後1夜放置する。中和後ベンゾールで抽出し、洗滌乾燥後溶媒を追出し残渣を減圧蒸留に附す。bp₄ 172~175° の油状物質 34 g (85%) を得。C₁₃H₂₁NO₂S 計算値 N 5.48, 実験値 N 5.22.

p-(Diallylsulfamyl)-toluene (VI) 前記(V)と同様にしてジアリルアミンと *p*-toluenesulfochloride より bp₉ 190~193° の油状物質を得。収率 72%。C₁₃H₁₇NO₂S 計算値 N 5.57, 実験値 N 5.66.

(VI)の接触還元による(V)の合成 (VI) 15 g を無水エタノール 100 cc に溶解し、Pd-C 1.5 g を加え、攪拌下水素ガスを導入する。終了後触媒を濾別、エタノールを留去後残渣を減圧蒸留に附する。bp₁₁ 196° の油状物質 12 g (78%) を得。臭素を吸収しない。

(V)並びに(VI)の酸化 (V) 7 g を苛性ソーダ 2.5 g, 水 200 cc の水溶液に懸濁させ、攪拌下 45~50° に保ちながら過マンガン酸カリを加え 2 時間半を要して 30 g 使用する。濾過し濾液を塩酸性にし析出する結晶を濾別する。粗結晶 2.5 g (52%) を得。水より再結晶し mp 136~137° の白色針状結晶を得。*p*-toluenesulfonamide の標品と混融しても融点降下せず。C₇H₉NO₂S 計算値 N 8.19, 実験値 N 7.99.

次に反応温度を 80~90° で酸化を試みると mp 281~282° の無色針状結晶 *p*-sulfamylbenzoic acid を得。収率 60%, 標品と混融しても融点降下せず。C₇H₇NO₄S 計算値 N 6.97, 実験値 N 6.94.

(VI)の酸化も上記と同様に行い 45~50° の場合には *p*-toluenesulfonamide を得。収率 45%。90° 附近で反応を行えば *p*-sulfamylbenzoic acid を得。収率 62%。何れの場合にも過マンガン酸カリは消費されるだけ十分に使用する。

中外製薬株式会社研究所

Summary

By the condensation of *p*-sulfamylbenzoic acid and dipropylamine or by the catalytic reduction of the condensate of *p*-sulfamylbenzoic acid and diallylamine, the so-called Benemid, *p*-(dipropylsulfamyl)-benzoic acid, was obtained. Permanganate oxidation of *p*-(dipropylsulfamyl)-toluene resulted in oxidative decomposition and only *p*-toluenesulfonamide or *p*-sulfamylbenzoic acid was obtained. The same results were also obtained in the oxidation of *p*-(diallylsulfamyl)-toluene.

(Received July 9, 1954)

315. 板井孝信, 井下田 浩: ピリダチン誘導体の合成 (第1報)

ピリダチン及びその 3-, 3,6-置換体について*

Takanobu Itai and Hiroshi Igeta: Syntheses of Pyridazine Derivatives. I.
Pyridazine and its 3- and 3,6-Substituted Compounds.

(The National Hygienic Laboratory, Tokyo**)

ピリダチンの化学は従来比較的知られていない。殊に医薬品の方面に於いて然りである。然し最近 isonicotinic acid hydrazide の出現以来, pyridazine-carboxylic acid amide に抗結核性が認められ、また 6-arylpyridazinone 系の化合物はアメーバ性疾患に有効であると報告されている。而してその何れもが核合成又は phthalazine の酸化分解等により作られている。我々は比較的未開のこの領域の化合物について、その化学的性質及び医薬品としての性質を検討しようとの意図を以て本研究を始めた。今回は原料としての pyridazine の製法及び 3,6 位の塩素の活性を吟味し、-O-, -S-, -N- の置換体を合成したので報告する。

1951 年 Mizzoni, Spoerri 等¹⁾は 3,6-dichloropyridazine をアンモニア存在下メタノール中でパラジウム炭で 3 気圧下に接触還元を行い 60.7%の収量で pyridazine を得ている。我々はこれと独立に接触還元を種々試みた結果ほぼ同様条件下で常温常圧でも反応が進行し、67.5%の収量で pyridazine を得た。

* 日本薬学会年会講演 (1954 年 4 月)。

** Tamagawa-yoga-machi, Setagayaku, Tokyo.

1) R. H. Mizzoni, P. E. Spoerri: J. Am. Chem. Soc. 73, 1873 (1951).