里田 勲・福井富次郎・森 一雄: 3,4-Tetramethylene-5-sulfanilamidoisoxazol
およびその N 置換誘導体の合成

Isao Satoda, Tomijiro Fukui, and Kazuo Mori: Synthesis of 3,4-Tetramethylene-5-sulfanilamidoisoxazol and its Derivatives.

(Research Laboratory, Nippon Shinyaku Co., Ltd.)*

Condensation of 3,4-tetramethylene-5-aminoisoxazole and *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride afforded 3,4-tetramethylene-5-sulfanilamidoisoxazole which easily formed a stable sodium salt. Derivatives of this compound with acetyl, propionyl, benzoyl, methyl, benzyl, and dimethylcarbamoylmethyl group bonded to the nitrogen in 1-position were also prepared.

(Received December 24, 1958)

著者等は先に benzodiazine 系すなわち phthalazine¹⁾, cinnoline²⁾ の sulfanilamide 誘導体の合成を報告したが、これら双環性誘導体は pyridazine すなわち単環のものに比して、水および各種溶媒に難溶である欠点を有するので、これらのベンゼン核を飽和させた場合溶解性および抗菌性に如何なる影響をおよぼすかを検討する目的で各種飽和環を有する誘導体を合成しているが、今回その一部として benzoisoxazol 誘導体について二、三の興味ある知見を得た。

2-cyanocyclohexanone (I) は 2-halocyclohexanone^{3,4)} にシアンアルカリを反応せしめて合成したが、これに hydroxylamine を縮合させると 3,4-tetramethylene-5-aminoisoxazole (II) が得られる。(II) を常法に基づきピリジンに溶解して *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride を反応せしめて目的とする N⁴-アセチル体 (III) を得た。この際条件によりアルカリに不溶、高融点の物質が副生する。一般にこうした sulfanilamide 誘導体を合成する際に bis 体の生成することは山田⁵⁾, 加納⁶⁾ 等により報告されているが、この高融点の物質を 10% アルカリと煮沸すると容易に脱アセチルと脱スルホンを超して目的物 (V) が得られたので本反応でも *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride が 2 分子結合した bis-sulfanilyl 体 (IV) の得られることが判明した。ここに得られた 3,4-tetramethylene-5-sulfanilamidoisoxazol は *in vitro* において高い抗菌性と、*in vivo* においても有効な血中濃度を長時間維持することを示したので⁷⁾, (VI) の例に見られる如く N¹ 位の置換誘導体の合成を試みた。(V) をアセトンに溶解せしめて後有機酸無水物をピリジンの存在下に反応せしめるか、(V) のナトリウム塩をア

* Kisshōin, Minami-ku, Kyoto.

1) 里田, 吉田, 森: 本誌 **77**, 703(1957).

3) U. Auwers, *et al.*: Ann. **441**, 81(1925).

5) 山田, 幸協: 本誌 **71**, 1356(1951).

7) 未発表.

2) 里田, 吉田, 森: 薬学研究 **29**, 306(1957).

4) P.E. Meyer: Helv. Chim. Acta **16**, 1291(1933).

6) 加納: 本誌 **72**, 1122(1952).

セトンに懸濁し同じくピリジン存在下例えば methyl iodide, acetyl chloride の如きハライドを反応せしめると相応する N¹ 置換誘導体が得られる。一般に N¹, N⁴ 両位の置換は困難であるが benzoyl chloride の場合のみは容易に二置換体が得られた。

R ₁	R ₂	m.p. (°C) (uncorr.)	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
H	H	176~179(decomp.)	53.24	5.16	14.33	53.41	5.29	14.35
H	COCH ₃	208~210(decomp.)	53.73	5.11	12.53	53.86	5.36	12.64
SO ₂ - -NHAc	COCH ₃	241(decomp.)	51.87	4.54	10.52	51.60	4.85	10.65
COCH ₃	H	213(decomp.)	53.73	5.11	12.53	53.87	5.37	12.58
COC ₂ H ₅	H	208	55.01	5.48	12.03	55.19	5.59	11.92
CH ₃	H	141~142	54.72	5.58	13.68	54.66	5.63	13.57
COC ₆ H ₅	H	222~224	60.44	4.82	10.57	60.45	4.96	10.60
CH ₂ C ₆ H ₅	H	180~182	62.65	5.52	10.96	62.91	5.60	10.83
COC ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	198~200	64.66	4.62	8.38	64.47	4.90	8.04
CH ₂ CON<	H	180	53.96	5.86	14.81	54.11	5.91	14.48

本研究の発表を許可された森下 弘社長に厚く感謝するとともに有益な御助言を賜わった吉田二郎博士、実験に協力された山本好春、立脇信清の両氏、元素分析を担当された木下盛雄、新田暢子の両氏に深謝する。

実 験 の 部

2-Cyanocyclohexanone (I) i) 2-bromocyclohexanone⁹⁾ 26 g を EtOH 約 35 cc にとかし冷時激しく攪拌しながら NaCN 7.5 g を加え約 50 分反応せしめた後さらに 50 分煮沸反応。冷後内容物を約 1.5 L の氷水中に投入、HCl 酸性となしたる後 Et₂O またはベンゼンにて抽出。収率約 8 g. bp_{1.5-2} 105~110°.

ii) 2-chlorocyclohexanone⁹⁾ 500 g を MeOH 3 L にとかし NaCN 430 g を同様に反応せしめて (I) 238 g, bp₁₂₋₁₃ 131~136° を得。

3,4-Tetramethylene-5-Amino-isoxazole (II) (I) 7 g を 10% NaOH 約 30 cc にとかし NH₂OH·HCl 5 g を加える。発熱して反応するが、冷却により固化。汙取、粗結晶 7 g を得。熱湯より再結晶して mp 130~132° の針状晶を得。

(II) と p-Acetamidobenzenesulfonyl chloride との縮合 i) (II) 0.41 g をピリジン 20 cc にとかし、常温にて振盪しながら p-acetamidobenzenesulfonyl chloride 0.8 g を加える。一夜放置後水を加えて濃縮すると結晶化。得られた粗結晶 0.8 g を希苛性アルカリで処理して不溶物を汙別し、汙液を 10% AcOH で酸性にすると N⁴-アセチル体 (III) が沈殿。収率 0.5 g. EtOH より再結晶, mp 208~210°(decomp) の柱状晶となる。アルカリ不溶物は同じく EtOH より再結晶, mp 241°(decomp) の砂状晶となるが、分析の結果 bis 体 (IV) に一致。

ii) (II) 3.5 g をピリジン 50 cc にとかし p-acetamidobenzenesulfonyl chloride 7 g を氷冷下縮合せしめて氷室中に一夜放置同様に粗結晶 (III) 8 g を得。これを直ちに 10% NaOH にとかし (殆んど溶解する) 約 1 時間 100° に加熱加水分解を行い、冷後 10% AcOH を加えると遊離のスルホンアミド (V) が結晶化する。収量 6~6.5 g. 希 EtOH より再結晶。bis 体 (IV) を 10% NaOH に懸濁して 100° に約 3 時間加熱すると徐々に溶解するが、溶液を 10% AcOH にて酸性にすると沈殿物を得。希 EtOH で再結晶, mp 176~179° となり、(V) と混融するも融点の降下を認めない。この (V) を計算量の 4N NaOH または EtONa にて処理すると安定な可溶性 Na 塩を得。mp 246~248(decomp.)

8) A. Kötz: Ann. 358, 195(1908); J. prakt. Chem. [2] 80, 487(1909).

9) M. S. Newman: Org. Syntheses 25, 22(1945).

N-置換誘導体の合成 Table I 及び Table II.

Table II.

R ₁	R ₂	Starting material	Acetone (cc.)	Pyridine (g.)	Reagent	React. time (hrs.)	Yield (g.)	Recrystd. from
CH ₃ CO	H	(V) 12 g.	100	3	(CH ₃ CO) ₂ O 5 g.	3 (boil)	7	C ₂ H ₅ OH CH ₃ COCH ₃
C ₂ H ₅ CO	H	(V) Na salt 5 g.	100	3	C ₂ H ₅ COC1 2 g.	3 (boil)	3.8	C ₂ H ₅ OH
C ₆ H ₅ CO	H	(V) Na salt 10 g.	150	3.8	C ₆ H ₅ COC1 4.5 g.	5 (boil)	8.6	CH ₃ OH CH ₃ COCH ₃
CH ₃	H	(V) Na salt 8 g.	100	6	CH ₃ I 5.4 g.	6 (boil)	3.5	C ₂ H ₅ OH
C ₆ H ₅ CH ₂	H	(V) Na salt 7.5 g.	100	5.7	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl 4.6 g.	10 (boil)	5	C ₂ H ₅ OH
C ₆ H ₅ CO	C ₆ H ₅ CO	(V) Na salt 5 g.	50	3.8	C ₆ H ₅ COC1 3.4 g.	3 (boil)	1.8	C ₂ H ₅ OH
CH ₂ CON<CH ₃ CH ₃	H	(V) Na salt 3.1 g.	100	1	BrCH ₂ CON(CH ₃) ₂ 2 g.	10 (boil)	3.0	C ₂ H ₅ OH H ₂ O

日本新薬株式会社研究所

UDC 577.164.11+546.14.266

笠原 関： ビタミン B₁ に対するプロムシアンの作用 (第2報*)ビタミン B₁ モノ塩に対するプロムシアンの作用

Shizuka Kasahara: Action of Cyanogen Bromide on Thiamine. II.

Action of Cyanogen Bromide on Mono-salts of Thiamine.

(National Hygienic Laboratory, Osaka Branch**)

Application of cyanogen bromide to the aqueous solution (pH 6.0~7.0) of thiamine monohydrochloride (I') or mononitrate (I'') at 10~20° results in the formation of thiochrome, cyanothiamine, and hydrogen bromide, as well as hydrochloric acid from (I') and nitric acid from (I''). Four days after the reaction, the amount of thiochrome and cyanothiamine formed became about 10% of the thiamine present before the reaction. The pH of the solution falls rapidly to around 5.0 immediately after the reaction but the fall becomes gradual thereafter, and finally reaches pH 3.42 in (I') and pH 3.62 in (I''). The free acid formed in the reaction mixture becomes about one mole for thiamine present before the reaction.

(Received December 25, 1958)

thiamine は水溶液中でアンモニウム型 (I), カルビノール型 (II), チオール型 (III) の3型をとり互いに平衡状態にあつて酸性では (I) にアルカリ性では (III) に片寄つていと報告されている。また著者は第1報で (III) のナトリウム塩にプロムシアン (以下 BrCN と略) を作用させると好収量で cyanothiamine (V) が生成することを報告した。thiamine monochloride (I') あるいは thiamine mononitrate (I'') に BrCN を作用させて生成する物質から thiamine の水溶液中の態度を考察する目的で本実験を行なつた。

* 第1報：本誌 77, 1133(1951).

** Hoensaka-cho, Higashi-ku, Osaka.

1) 松川, 岩津, 万木：本誌 71, 369(1951); 松川, 万木：本誌 72, 1599(1952); 渡辺, 朝日：本誌 75, 1050(1955).