終りに臨み御指導、御校閲を賜わった京都大学 鈴木友二教授、御鞭撻下さった当所 刈米達夫所長、小川俊太郎支所長、笠原 閑博士に深謝します。

国立衛生試験所大阪支所

UDC 615.778.25-012

350. 榎 吉二：スルファイソオキサゾール合成に関する研究(第12報^{*1})
Sulfanilamide 類の N¹ アセチル化について

Kitiji Enoki : Studies on Sulfisoxazole. XIII. Synthesis of
N¹-Acetylsulfanilamide Derivatives.

(Research Laboratory, Takaoka Plant, Nippon Soda Co., Ltd.^{*2})

Acetylation of the sodium salts of N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (VII) and N¹-(2-phenyl-3-pyrazolyl)sulfanilamide (VIII) with acetic anhydride gave N¹-acetylated derivatives (V and VI) by selective acetylation of N¹-position. Acetylation of (VII) and (VIII) with acetic anhydride in the presence of pyridine, however, afforded N⁴-acetylated derivative (IX) in a good yield from (VII), instead of (V), while (VI) was obtained from (VIII) but in a smaller yield than that from the sodium salt. Boiling of (V) and (VI) in pyridine resulted in facile rearrangement of the acetyl group from N¹- to N⁴-position. This rearrangement reaction was especially easy in (V) which formed N⁴-acetylated compound in a good yield merely by being allowed to stand in pyridine at ordinary temperature for a few days. Ultraviolet absorption spectra of acetylated derivatives of several kinds of sulfanilamide are also described.

(Received April 11, 1960)

著者はさき^{*1,1)}に数種の sulfanilamide 剤について N¹ 位アセチル化法を検討し、N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl) sulfanilamide (I) および N¹-(3,4-dimethyl-5-pyrazolyl)sulfanilamide (II) よりそれぞれ N¹-acetyl-N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (III) および N¹-acetyl-N¹-(3,4-dimethyl-5-pyrazolyl)-sulfanilamide (IV) が得られることを報告したが、さらに数種の sulfanilamide 剤について N¹ 位アセチル化法を検討し、N¹-acetyl-N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (V), N¹-acetyl-N¹-(2-phenyl-3-pyrazolyl)-sulfanilamide (VI) を合成、あわせて (V), (VI) N¹ 位アセチル基の N⁴ 位への転位について検討した。

N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (VII), N¹-(2-phenyl-3-pyrazolyl)sulfanilamide (VIII) をそれぞれ、水酸化ナトリウムで処理して得られるナトリウム塩をアセトンに懸濁し、これに理論量の無水酢酸を加え、反応させると、それぞれ希水酸化ナトリウム、アンモニア水に可溶性物質 (A) と不溶性物質 (B) が得られる。元素分析の結果は (A), (B) いずれも (VII), (VIII) のモノアセチル体の組成に一致し、(A) は希塩酸に不溶で、ジアゾ化反応陰性、それぞれ別途合成した (VII), (VIII) の N⁴ アセチル体 N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)-N⁴-acetylsulfanilamide (IX) mp 224~225°, N¹-(2-phenyl-3-pyrazolyl)-N⁴-acetylsulfanilamide (X) mp 177~179° と混融し融点降下せず、N⁴ アセチル体である。(B) は希塩酸に不溶、濃塩酸に可溶で、ジアゾ化反応陽性、加水分解によりそれぞれ (VII), (VIII) が得られること、UV 吸収スペクトルの結果などよりそれぞれ (VII), (VIII) の N¹ アセチル体 (V) mp 184~185°, (VI) mp 187~189° と考えられる。

また (VII), (VIII) をアセトン溶媒中ピリジンの存在下に理論量無水酢酸を加えて反応させると (VIII) からは N¹ アセチル体 (VI) および N⁴ アセチル体 (X) が得られるが、(VII) からは N¹ アセチル体 (V) がほとんど得られず

^{*1} 本研究は桶田秀雄：スルファイソオキサゾール合成に関する研究(H. Okeda : Studies on Sulfisoxazole)の一部である。第11報：本誌 80, 999(1960)。

^{*2} Mukaino-honmachi, Takaoka, Toyama-ken.

1) 榎, 高橋：本誌 80, 995(1960)。

2) 加納，牧角，緒方：塩野義年報 5, 556 (1955).

(V)		H	//	287 (670)
(X)		CH ₃ CO	H	255 (713)
(VIII)		H	//	268 (636)
(VI)		CH ₃ CO	CH ₃ CO	268 (649)
(XI)		H	//	270 (780)
(XII)		CH ₃ CO	CH ₃ CO	274 (710)

ているが, (V), (VI) もピリジン中で煮沸還流させるとそれぞれ N¹ 位のセアチル基が N⁴ 位に転位して (IX), (X) が得られ, 収率もよく, 特に (V) から (IX) への転位は (V) をピリジン中に常温で数日放置しても好収率で行なわれる. 生成 (IX), (X) の確認は既知物質との混融, 酸, アルカリに対する溶解性, ジアゾ化反応, 加水分解により行なつた.

ピリジン存在下における N¹ アセチル化収率がナトリウム塩法に比して低いのは上記のように (V), (VI) がピリジン中で容易に転位することもその一因と考えられ, 特に (VII) をピリジン中でアセチル化する場合, 著者の行なつた条件 (反応温度 60°) で (V) がほとんど得られず (IX) のみが得られるのは (V) から (IX) への転位がピリジン中で極めて容易に収率よく行なわれるためとも考えられる.

実験の部

N¹-(5-Methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (VII) の無水酢酸によるアセチル化

i) Na 塩の場合: (VII) の Na 塩 5 g を Me₂CO 5 cc に懸濁, これに Ac₂O 1.95 g (Na 塩に対し 1.05 mol 比) を加え, かきまぜながら静かに水浴上で 2 hr 還流 (内温 60~64°) 後冷却, 水を加えて結晶 5.3 g を得, これに 10% NaOH を加え, 不溶物 (V) と可溶物 (IX) に分ける. (V) 収量 2.0 g, 収率 37.3%, (V) は MeOH より再結晶し mp 184~185°(decomp 210~211°) の針状晶. C₁₂H₁₃O₄N₃S 計算値 C 48.81, H 4.41, N 14.24, S 10.85, 実験値 C 48.92, H 4.52, N 14.44, S 10.56. 上記可溶物 (IX) は AcOH 中和により結晶 3.1 g を得, 収率 57.8%, (IX) は MeOH より再結晶し mp 224~225° の柱状晶, 別途合成 (IX) と混融し融点降下せず, C₁₂H₁₃O₄N₃S 計算値 C 48.81, H 4.41, N 14.24, S 10.85, 実験値 C 48.55, H 4.53, N 14.52, S 10.77.

ii) ピリジン存在の場合: (VII) 5 g, Me₂CO 5 cc, ピリジン 1.64 g (VII に対し 1.05 mol 比) の混合物をかきまぜると透明液になる. これに Ac₂O 2.1 g (VII に対し 1.05 mol 比) を加え静かにかきまぜながら還流 (内温 60~64°) させるとしばらくして透明な反応液から結晶が析出, 2 hr 反応後冷却, 水を加え, 析出結晶を 5% NaOH に溶解すると完溶し, AcOH 酸性で結晶 (IX) が析出する. 収量 5.75 g, 収率 98.6%, MeOH より再結晶し mp 224~225° の柱状晶, 別途合成 (IX) と混融し融点降下せず.

iii) ピリジンの存在しない場合: (VII) 5 g に Ac₂O 10 g を加え室温でかきまぜると発熱, 溶解しながら結晶 (IX) 析出, 収量 5.8 g, 収率 99.5%, MeOH より再結晶し mp 224~225°.

iv) 高温アセチル化: (VII) 5 g に Ac₂O 20 g を加え静かに 1 hr 還流, 反応後冷却, 水中に注加すると結晶 N¹, N⁴-diacetyl-N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide が析出, 収量 5.4 g, 収率 81.1%, これを MeOH より再結晶し mp 210~211° (融点以上に加熱するとはげしく分解) の軽い針状晶を得. 酸アルカリに不溶, ジア

ゾ化反応陰性, 元素分析値が (VII) のジアセチル体と一致. $C_{14}H_{15}O_3N_3S$ 計算値 C 49.85, H 4.45, N 12.46, S 9.50, 実験値 C 50.10, H 4.20, N 12.69, S 9.26. 本物質は (IX) と無水酢酸よりも同様にして得られる.

N^1 -(2-Phenyl-3-pyrazolyl)sulfanilamide (VIII) の Ac_2O によるアセチル化

i). Na 塩の場合: (VIII) の Na 塩 5 g を Me_2CO 10 cc に懸濁, かきまぜながらこれに室温で Ac_2O 1.6 g (Na 塩に対し 1.05 mol 比) を滴下すると結晶析出し, かゆ状となる. 40° で 2 hr かきまぜながら反応, 反応後冷却, 水を加えると油状物析出し, しばらくして結晶化する. 収量 5.05 g, この結晶に 10% NH_4OH 30 cc を加え不溶物 (VI) と可溶物 (X) に分ける. (VI) 収量 4.8 g, 収率 90.6%, (VI) は $MeOH$ より再結晶し mp $187\sim 189^\circ$ の白色針状晶. $C_{17}H_{16}O_3N_4S$ 計算値 C 57.30, H 4.49, N 15.73, S 8.99, 実験値 C 57.12, H 4.66, N 15.84, S 8.87. 上記可溶物 (X) は HCl 酸性とし結晶 (X) 0.2 g を得, 収率 3.8%, $MeOH$ より再結晶し mp $177\sim 179^\circ$ の無色プリズム状晶, 別途合成 (X) と混融し融点降下せず, $C_{17}H_{16}O_3N_4S$ 計算値 C 57.30, H 4.49, N 15.73, S 8.99, 実験値 C 57.15, H 4.60, N 15.92, S 8.72.

ii) ビリジン存在の場合: (VIII) 5 g, ビリジン 1.32 g (VIII に対し 1.05 mol 比), Me_2CO の混合物に, かきまぜながら Ac_2O 1.7 g (VIII に対し 1.05 mol 比) を加えると透明溶液となる. 40° で 2 hr 反応後水を加え, 析出する結晶を取る. これに 10% NH_4OH を加え不溶物 (VI) と可溶物 (X) に分ける. (VI) 収量 4.2 g, 収率 74.1%, (X) 収量 0.8 g, 収率 15.1%. (VI), (X) いずれも別途合成 (VI), (X) と混融し融点降下せず.

iii) ビリジンの存在しない場合: (VII) と同様にして (VIII) より (X) を得. 収率 97.8%. 別途合成 (X) と混融し融点降下せず.

iv) 高温アセチル化: (VII) と同様処理して (VIII) より N^1, N^4 -diacetyl- N^1 -(2-phenyl-3-pyrazolyl)sulfanilamide を得. 収率 99%, $MeOH$ より再結晶し mp $216\sim 218^\circ$ の針状晶. 酸, アルカリに不溶, ジアゾ化反応陰性, $C_{19}H_{18}O_4N_4S$ 計算値 C 57.29, H 4.52, N 14.07, S 8.04, 実験値 C 57.10, H 4.80, N 14.35, S 7.84. 本物質は (VI) または (X) を Ac_2O で処理しても得られる.

N^1 -(6-Methoxy-3-pyridazinyl)sulfanilamide (XI) のアセチル化

i) (XI) N^4 アセチル体の合成: (XI) と Ac_2O を常温でかきまぜると発熱し, N^1 -(6-methoxy-3-pyridazinyl)- N^4 -acetylsulfanilamide を得. $MeOH$ より再結晶し mp $225\sim 227^\circ$ のプリズム状晶. $C_{13}H_{14}O_4N_4S$ 計算値 C 48.45, H 4.35, N 17.39, S 9.94, 実験値 C 48.75, H 4.50, N 17.28, S 9.56.

ii) (XI) N^1, N^4 ジアセチル体の合成: (XI) または N^1 -(6-methoxy-3-pyridazinyl)- N^4 -acetylsulfanilamide を Ac_2O と煮沸還流すれば, $MeOH$ より再結晶し, mp $210\sim 211^\circ$ の針状またはプリズム状晶 N^1, N^4 -diacetyl- N^1 -(6-methoxy-3-pyridazinyl)sulfanilamide を得. $C_{15}H_{16}O_5N_4S$ 計算値 C 49.45, H 4.40, N 15.38, S 8.79, 実験値 C 49.30, H 4.21, N 15.43, S 8.82.

N^1 -(2,4-Dimethoxy-6-pyrimidinyl)sulfanilamide (XII) のアセチル化

i) (XII) N^4 アセチル体の合成: (XII) と Ac_2O を少しあたためると N^1 -(2,4-dimethoxy-6-pyrimidinyl)- N^4 -acetylsulfanilamide を得. $MeOH$ より再結晶し mp $216\sim 218^\circ$ の針状晶. $C_{14}H_{16}O_5N_4S$ 計算値 C 47.73, H 4.55, N 15.91, S 9.09, 実験値 C 47.85, H 4.64, N 16.18, S 8.95.

ii) (XII) N^1, N^4 ジアセチル体の合成: (XI) と同様 (XII) または N^1 -(2,4-dimethoxy-6-pyrimidinyl)- N^4 -acetylsulfanilamide を Ac_2O と煮沸し N^1, N^4 -diacetyl- N^1 -(2,4-dimethoxy-6-pyrimidinyl)sulfanilamide を得. $MeOH$ より再結晶し, mp $210\sim 212^\circ$ の針状晶. $C_{16}H_{18}O_6N_4S$ 計算値 C 48.73, H 4.57, N 14.21, S 8.12, 実験値 C 48.80, H 4.81, N 14.53, S 8.48.

N^1 -Acetyl- N^1 -(5-methyl-3-isoxazolyl)-および N^1 -acetyl- N^1 -(2-phenyl-3-pyrazolyl)sulfanilamide (V および VI) の N^1 -(5-methyl-3-isoxazolyl)- N^4 -acetyl-および N^1 -(2-phenyl-3-pyrazolyl)- N^4 -acetylsulfanilamide (IX および X) への転位

i) (V) の (IX) への転位: (V) 2 g, ビリジン 4 cc の混合物を 120° の油浴中で 2 hr 加熱還流させ冷却後反応液を dil HCl 中に注加すると結晶析出. 収量 1.95 g, (IX) として収率 97.5%, $MeOH$ より再結晶し mp $224\sim 225^\circ$ の柱状晶. 別途合成 (IX) と混融し融点降下せず, NH_4OH に可溶, dil HCl に不溶, ジアゾ化反応陰性. また 10% $NaOH$ で加水分解し (VIII) を得. これらより生成物は (IX) である. また (V) をビリジン中に常温で数日放置すると次第に溶解し完溶する. これを HCl 酸性にすれば好収率で (IX) が得られる. 混融その他上記と同様な方法で (IX) を確認.

ii) (VI) の (X) への転位: (V) と同様 (VI) をビリジン中で煮沸還流させると (X) を得る. 収率 70%. 生成 (X) を $MeOH$ に溶解, Et_2O を加えて放置すると mp $177\sim 179^\circ$ のプリズム状晶 (X) を得. また (VI) の転位は $80\sim 90^\circ$ では行なわれないで (VI) の回収に終わる.

紫外外部吸収スペクトルの測定

試料はすべて試薬特級 $EtOH$ に溶解し, 島津 QB 50 型分光光度計を用いて測定した.

終りに本研究に御懇篤な御指導を賜わった東京大学教授津田恭介先生, 発表の機会を与えられ, また激励を頂いた社長大和田悌二氏, 常務取締役大我勝躬氏, 取締役工場長日比野英一氏, 研究部長合田真一氏, 第一研究室長谷口幹二博士に謹謝し, 紫外外部吸収スペクトルの測定および元素分析を実施して頂いた第三研究室長小田 伸彬博士, 土橋五郎, 小野成男の両君に感謝します.