再結. 収量 2.46 g.

N-Dodecanoyl-4-(p-nitrobenzenesulfonyloxy)naphthalene-1-sulfonamide 4-(p-nitrobenzenesulfonyloxy)naphthalene-1-sulfonamide 2.04 g および dodecanoyl chloride 1.30 g より上記同様の方法で合成. MeOH より再結. 収量 2.10 g.

N-Dodecanoyl-4-ethoxynaphthalene-1-sulfonamide 4-ethoxynaphthalene-1-sulfonamide 2.50 g および dodecanoyl chloride 2.40 g より上記同様の方法で合成. EtOH より再結. 収量 3.23 g.

N-Dodecanoyl-4-hydroxynaphthalene-1-sulfonamide (VII) (VI) 5.1 g を 20% NaOH 6.8 cc に混じ水浴上で 20 min 加温溶解後水 50 cc を加え, つぎに HCl で酸性として析出する沈殿をこし取り, MeOH より再結. 収量 3.0 g.

N-Dodecanoyl-4-acetoxynaphthalene-1-sulfonamide N-Dodecanoyl-4-hydroxynaphthalene-1-sulfonamide 1.0 g を Me_2CO 2 cc に溶解し, これに Ac_2O 0.3 g を加え, その後水浴上で 15 min 加温して反応を完結させ, 冷後反応液に水 20 cc を加えて析出する沈殿をこし取り, MeOH より再結. 収量 0.8 g.

N-Dodecanoyl-4-(p-aminobenzoyloxy)naphthalene-1-sulfonamide N-Dodecanoyl-4-(p-nitrobenzoyloxy)naphthalene-1-sulfonamide 3.68 g を EtOH 50 cc に溶解し, これに 1% PdCl_2 10 cc および活性炭 3 g より製した Pd-C を加えて常圧下で接触還元. 計算量の H_2 を吸収させた後触媒をこし取り, 母液より EtOH を留去して析出する粗製品を MeOH より再結. 収量 3.10 g.

N-Benzoyl-4-benzoyloxynaphthalene-1-sulfonamide 4-benzoyloxynaphthalene-1-sulfonamide 3.27 g を乾燥ピリジン 5 cc に溶解し, 90~100° に保ちかきまぜながら, これに BzCl 1.50 g を徐々に注加し, その後さらに 15 min 攪拌を続けて反応を完結. 冷後反応混合物をあらかじめ conc HCl 5 cc を加えた 100 cc の氷水中に投入して析出する沈殿をこし取り, はじめに MeOH, ついで EtOH より再結. 収量 3.30 g.

N-Benzoyl-4-hydroxynaphthalene-1-sulfonamide N-benzoyl-4-benzoyloxynaphthalene-1-sulfonamide 2.16 g を 20% NaOH 3.5 cc に混じ水浴上で 20 min 加温溶解. 後水 20 cc を加え, AcOH で酸性として析出する沈殿をこし取り, aq MeOH より再結. 収量 1.60 g.

慶応義塾大学薬化学研究所

UDC 615.778.25-011/-012

223. 中田 公: N-Alkanoyl-4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide およびその位置異性体の合成

Isao Nakata: Syntheses of N-Alkanoyl-4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide and its Position Isomers.

(Pharmaceutical Institute, Keio-Gijuku University*¹)

In order to elucidate the relationship between chemical structure and antiviral activity of N-dodecanoyl-4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide (PANS-610), N-alkanoyl 4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide, in which the naphthalene ring in PANS-610 had been substituted with tetralin ring, and its position isomers were prepared and their antiviral activity tested. None of these compounds prepared showed any antiviral activity *in vivo* and it was presumed that the tetralin ring is not effective for appearance of antiviral activity in PANS-610.

(Received November 16, 1959)

Crossley 等¹⁾ は sulfanilamide の誘導体である N^1 -acyl- N^4 -acetylsulfanilamide (I) および N^1 -acylsulfanilamide (II) を合成してその抗微生物作用を検討したところ, これらの化合物中には強力な抗菌作用を示すものがなく, 化学療法薬として期待できるものが見出せないと報告している. 他方上田, 豊島, 和智²⁾ はアシル基が強力な界面活性作用を示す点に着目して多数の N-alkanoyl-4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide (III) お

*¹ 35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo.

1) M. L. Crossley, E. H. Northy, M. E. Hultquist: J. Am. Chem. Soc. **61**, 2950(1939).

2) T. Ueda, S. Toyoshima, T. Wachi: Pharm. Bull. (Japan) **1**, 379(1953); T. Wachi, T. Wada: *Ibid.* **2**, 423(1954).

よび N-alkanoyl-4-aminonaphthalene-1-sulfonamide (IV) を合成して抗ウイルス性を検した結果, 4-acetamido 系化合物 (III) には抗ウイルス性を有するものが多く, なかでも N-dodecanoyl-4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide (PANS-610) が特に秀れた性質を有することを見出した. 同時に N¹-acyl-N⁴-acetylsulfanilamide (I) についても検討を加えたが, この系化合物中には秀れた抗ウイルス性を有するものが存在しなかつた.

前報³⁾で報告したように PANS-610 の acetamido 基を水酸基で置換した N-dodecanoyl-4-hydroxynaphthalene-1-sulfonamide およびその誘導体は特に秀れた抗ウイルス作用を示さないで, acetamido 基は PANS-610 の抗ウイルス性と密接な関係をもち, その部分構造として重要であると思われる. また上記のようにベンゼン核を有する化合物は抗ウイルス作用を示さないで, ナフタリン核もまた重要な部分構造であると考えられるが, 果してこれが不可欠なものであるかどうかについてはなお検討の余地があるものと思われる. そこでこの問題の解明の一つの手掛りを得るために, acetamido 基および N-alkanoyl-sulfonamido 基はそのまま保存して, ナフタリン核の代わりに化学構造の酷似したテトラリン核を有するような型式の化合物を着想し, PANS-610 に類似した化学構造を有する N-alkanoyl-4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide (V) およびその位置異性体 (VI), (VII) を合成してそれらの抗ウイルス性を比較検討した.

N-Alkanoyl-4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide の合成 Morgan 等⁴⁾の方法にしたがい合成した 4-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonic acid をアルカリ塩に変え, 無水酢酸を用いてアセチル体とし, これを五塩化磷で処理して 4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonyl chloride を得た. この化合物は 4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene をクロルスルホン酸で処理して合成することもできるが, この方法では収率が悪く理論値の 10% にみたなかつた. ついで sulfonyl chloride をアンモニア水で処理して sulfonamide 体に導き, 最後に Crossley 等¹⁾の報告にしたがいピリジン中でアシル化して目的の N-alkanoyl-4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide を合成した. 反応経路を Chart 1 に示す.

Chart 1.

3) 中田: 本誌 89, 1056(1960).

4) G. T. Morgan, F. M. Micklethwait, H. B. Winfield: J. Chem. Soc. 1900, 755.

位置異性体の合成 Schröter⁵⁾ の報告にしたがい 4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-sulfonamide および 3-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide を合成し、これらを出発物質として用いた。すなわち nitrosulfonamide 体をピリジン中 100° 付近で酸クロリドで処理して N-alkanoyl-nitrosulfonamide 体に変え、これをパラジウム炭存在下に接触還元して N-alkanoyl-aminosulfonamide 体とした。この化合物は精製が困難であつたので直ちに無水酢酸で処理して目的の N-alkanoyl-4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide の位置異性体を得た。反応経路を Chart 2 に示す。

Chart 2.

上記の方法により合成した化合物のうち N-alkanoyl-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthalenesulfonamide を Table I に、また N-alkanoyl-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalenesulfonamide を Table II に示す。

Table I. N-Alkanoyl-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthalenesulfonamide

Position of NO ₂	Position of RCONHSO ₂	R	Formula	m.p. (°C)	Appearance	N (%)	
						Calcd.	Found
4	2	CH ₃ (CH ₂) ₆	C ₁₈ H ₂₆ O ₅ N ₂ S	101~103	pale yellow plates	7.33	7.47
4	2	CH ₃ (CH ₂) ₈	C ₂₀ H ₃₀ O ₅ N ₂ S	86~87.5	pale yellow plates	6.84	6.89
4	2	CH ₃ (CH ₂) ₁₀	C ₂₂ H ₃₄ O ₅ N ₂ S	88~91.5	pale yellow plates	6.38	6.33
3	1	CH ₃ (CH ₂) ₄	C ₁₆ H ₂₂ O ₅ N ₂ S	170~171	colorless pillars	7.91	7.81
3	1	CH ₃ (CH ₂) ₆	C ₁₈ H ₂₆ O ₅ N ₂ S	127~128	colorless needles	7.33	7.32
3	1	CH ₃ (CH ₂) ₈	C ₂₀ H ₃₀ O ₅ N ₂ S	137~138	colorless needles	6.84	6.91
3	1	CH ₃ (CH ₂) ₁₀	C ₂₂ H ₃₄ O ₅ N ₂ S	131~132	colorless needles	6.33	6.42
3	1	CH ₃ (CH ₂) ₁₂	C ₂₄ H ₃₈ O ₅ N ₂ S	118~120	colorless needles	6.00	6.05

Table II. N-Alkanoyl-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalenesulfonamide

Position of CH ₃ CONH	Position of RCONHSO ₂	R	Formula	m.p. (°C) (decomp.)	Appearance	N (%)	
						Calcd.	Found
4	1	H	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	(ca. 265)	colorless needles	10.43	10.40
4	1	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	C ₂₀ H ₃₀ O ₄ N ₂ S	143~145	colorless needles	7.11	7.02
4	1	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	C ₂₂ H ₃₄ O ₄ N ₂ S	108	colorless needles	6.63	6.69
4	1	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	C ₂₄ H ₃₈ O ₄ N ₂ S	118	colorless needles	6.23	6.35
4	2	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	C ₂₀ H ₃₀ O ₄ N ₂ S	175~176	colorless needles	7.11	7.15
4	2	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	C ₂₂ H ₃₄ O ₄ N ₂ S	150~151.5	colorless needles	6.63	6.79
4	2	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	C ₂₄ H ₃₈ O ₄ N ₂ S	129~130	colorless needles	6.23	6.12
3	1	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	C ₁₈ H ₂₆ O ₄ N ₂ S	191~192	colorless plates	7.65	7.65
3	1	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	C ₂₀ H ₃₀ O ₄ N ₂ S	183~184	colorless needles	7.11	7.15
3	1	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	C ₂₂ H ₃₄ O ₄ N ₂ S	178~180	colorless needles	6.63	6.56
3	1	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	C ₂₄ H ₃₈ O ₄ N ₂ S	167~168	colorless needles	6.23	6.26
3	1	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	C ₂₆ H ₄₂ O ₄ N ₂ S	177~178	colorless needles	5.85	5.80

5) G. Schröter : Ann. **426**, 139(1922).

上述の N-alkanoyl-4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide およびその位置異性体につき日本脳炎中山株ウイルスを用いて *in vivo* test により抗ウイルス性を検した。すなわちウイルス濃度 $10^{-2.4}$ ~ $10^{-3.64}$ に相当する infective brain suspension を調製し、これを体重 8~10 g の DMK 系マウスに腹腔内接種し、72 時間後に各被検物質溶液の $\frac{1}{2}$ LD₅₀ を静脈内に注射し、以後 2 週間にわたりマウスの発症の有無を検した。この試験の結果によればこの系化合物中には PANS-610 より抗ウイルス性の秀れたものがなく、抗ウイルス性化学療法薬として期待できるものが存在しないものと思われる。

以上のように N-alkanoyl-4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide およびその位置異性体は化学構造上 N-alkanoyl-4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide (PANS-610) に極めて類似した化合物であるが、これらの中には日本脳炎中山株ウイルスに対して強力な *in vivo* 活性を示すものがなく、結局このような型式の化合物がウイルスに対して *in vivo* 効果を発現するためにはテトラリン核は不適当であつて、ナフタリン核が重要な役割りを演じているという推論に達した。

実 験 の 部

4-Acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonyl chloride i) sodium 4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonate 20 g を粉碎し、PCl₅ 20 g を加えすり合わせて反応させる。反応混合物を碎水中に投入して析出する沈殿を濾取し、水および NaHCO₃ 液で順次洗浄し、ベンゼンより再結。無色稜柱状晶。mp 159~160°(decomp)。収量 16 g。C₁₂H₁₄O₃NCIS 計算値 N 4.87, 実験値 N 4.81。

ii) 4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene 18.9 g を ClSO₃H 30 g と混合し、水浴上で 30 min 加温反応。反応混合物を碎水中に投入して析出する沈殿を水および NaHCO₃ 液で洗浄。ベンゼンより再結。収量 2.5 g。i) により得られたと同じ性質を有する。

4-Acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide 28% NH₄OH 40 cc, 95% EtOH 40 cc 混液中に攪拌しながら 4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydro-1-sulfonyl chloride 15 g を少量ずつ加え、その後さらに 1 hr 攪拌を続けて反応を完結させる。反応終了後、沈殿を濾取し、これを EtOH 50 cc に懸垂し水浴上で温めながら 20% NaOH 液 10 cc を加えて溶解、活性炭で脱色後、AcOH 5 cc を加えて放置。析出する沈殿はなお 1 回上述の操作で再沈殿して精製。収量 11 g。

N-Alkanoyl-4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide の一般合成法 4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide 3.00 g をとり、その約半量を乾燥ピリジン 5 cc に懸垂し 80~90° に保ち攪拌しながら alkanoyl chloride 0.01 mol の約 $\frac{1}{3}$ 量を少量ずつ注加。つぎに残りの sulfonamide を加え、さらに残りの chloride を 100° をこえないように注意しながら注加し、その後約 20 min 100~110° に保ち反応を完結させる。冷後 conc HCl 5 cc を加えた氷水 100 cc 中に投入して析出する沈殿を濾取し、これを温水 100 cc に懸垂して NaOH 液を加えて溶解。つぎに dil AcOH を加えて pH 9 に整え不溶物を濾去、濾液を AcOH 酸性として再沈殿。EtOH より再結晶。収率 30~40%。

N-Alkanoyl-4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-sulfonamide の一般合成法 4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-sulfonamide 2.6 g と alkanoyl chloride 0.01 mol とより前記同様操作にて合成。MeOH より再結。収率 35~40%。

N-Alkanoyl-3-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide の一般合成法 前記位置異性体の場合と全く同様に合成。収率 35~45%。

N-Alkanoyl-4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-sulfonamide の一般合成法 4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-alkanoylsulfonamide 0.01 mol を EtOH 30 cc に溶解し、これに 1% H₂PtCl₆ 7 cc および活性炭 2 g より製した Pt-C を加えて常圧で接触還元。計算量の H₂ を吸収させた後触媒を濾去し、EtOH を留去、残留物を少量の Me₂CO に溶解し、これに Ac₂O 0.9 g を加えて水浴上で少時加温してアセチル化し、反応液に水 30 cc を加えて析出する沈殿を濾取。dil MeOH より再結晶。収率 23~38%。

N-Alkanoyl-3-acetamido-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamide の一般合成法 前記位置異性体の場合と全く同様に合成する。