UDC 615.778.25-012

29. 榎 吉二: N¹-Acetylsulfanilamide 剤の転位についての一考察(スルファイソオキサゾール合成に関する研究 第 14 報^{*1})Kitiji Enoki: Studies on Sulfisoxazole. XIV. A Note on the Rearrangement of N¹-Acetylsulfanilamides(Research Laboratory, Takaoka Plant, Nippon Soda Co., Ltd.^{*2})

The reaction whereby the acetyl group in N¹-position undergoes rearrangement to N⁴-position in N¹-acetyl-N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (I), N¹-acetyl-N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (III), and N¹-acetyl-N¹-(2-phenyl-3-pyrazolyl)sulfanilamide (IV) is considered to be an intermolecular rearrangement since the reaction of sulfanilamide (VII) with (I) produces N⁴-acetyl-N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (II), N⁴-acetylsulfanilamide (VIII), and N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (IX), and the same products are similarly obtained from (III) and (VII). The fact that N⁴-acetyl-N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide is obtained in a good yield from N¹,N⁴-diacetyl-N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (XI) and (IX), and that a similar reaction takes place with N¹,N⁴-diacetyl-N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (XII) indicate that this rearrangement reaction is preceded by the formation of (IX) from 2 moles of (I) and one mole of (XI), and (XI) thereby formed acetylates the N⁴-position of (IX) to produce two moles of (II). It is assumed that, in the case of (III) and (IV), the acetyl group in N¹-position undergoes rearrangement to N⁴-position by a similar mechanism.

(Received May 30, 1960)

加納等¹⁾は N¹-acetyl-N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (I) をピリジン中 90°, 3 時間処理すれば N¹ 位のアセチル基が N⁴ 位に転位して N⁴-acetyl-N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (II) が生成することを報告し、著者²⁾はさらに N¹-acetyl-N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (III), N¹-acetyl-N¹-(2-phenyl-3-pyrazolyl)sulfanilamide (IV) の場合も同様 N¹ 位のアセチル基が N⁴ 位に転位して N⁴-acetyl-N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (V), N⁴-acetyl-N¹-(2-phenyl-3-pyrazolyl)sulfanilamide (VI) が生成することを報告したが、これら転位反応が分子内転位、分子間転位のいずれに属するかを検討したので報告する。

分子内か、分子間か、どちらの転位であるかを検討するため、まず第二の化合物を共存させて、転位基が第二の化合物へも移行するかしないか、また転位基がかえつて増加したような化合物が出来ないか、さらに転位基が失なわれて裸の母体だけの化合物が得られるかどうかを検討した。すなわち (I) に等モル比の sulfanilamide (VII) を加え、ピリジン中で加熱すると、希アルカリに可溶、希塩酸に不溶、ジアゾ化反応陰性で mp 213~214° (decomp) の (II) および mp 214~215° の N⁴-acetylsulfanilamide (VIII), 希アルカリ、希塩酸に可溶、ジアゾ化反応陽性で mp 192~193° (decomp) の N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (IX) が生成する。生

^{*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 13 報: 本誌 81, 116 (1961)。

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

1) 加納, 収角, 緒方: 塩野義年報 5, 556 (1955)。

2) 榎: 本誌 83, 1735 (1960)。

成したこれら (II), (VIII), (IX) はいずれも既知 (II), (VII), (IX) と混融して融点降下しない。また (III) の場合も (I) と同様、希アルカリに可溶、希塩酸に不溶、ジアゾ化反応陰性で mp 224~225° の (V) および mp 214~215° の (VIII), 希アルカリ、希塩酸に可溶、ジアゾ化反応陽性で mp 168~170° の N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)-sulfanilamide (X) が生成する。生成した (V), (VIII), (X) は前記同様別途合成した (V), (VIII), (X) と混融して融点降下しない。

なお得られた反応成績体の生成率は Table I の通りである。

Table I.

Sample	Yield of products (%)			
(I)+(VII)+pyridine	(II) 50	(VIII) 46	(IX) 35	
(III)+(VII)+pyridine	(V) 30	(VIII) 36	(IX) 60	

以上より (I), (III), (IV) の N¹ 位アセチル基が転位して、それぞれ (II), (V), (VI) が生成する転位は分子間転位と考えられるが、さらにこの分子間転位の機構を検討するためつぎの実験を試みた。すなわち (I) より (II) を生成する転位反応はまず 2 分子の (I) より N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (IX) と N¹,N⁴-diacetyl-N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (XI) を生成し、つぎに (XI) が (IX) の N⁴ 位をアセチ

ル化して 2 分子の (II) を生成するものと考え、中間体と考えられる (IX), (XI) を捕捉しようと試み (I) をピリジン中 90° で 20 分反応させたがほとんど (I) の回収に終わり、90 分では (I) の回収 50%, (II) の生成 45% で (IX), (XI) を得ることが出来なかつたが、別途合成した (IX) と (XI) をピリジン中 90° で反応させると好収率で (II) を得ることより、一応 (I) より (II) の生成は上式のように (I) よりまず (IX) と (XI) が生成し、(IX) と (XI) がさらに反応して (II) を生成するものと推定される。また N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (X) と N¹,N⁴-diacetyl-N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (XII) からも同様好収率で (V) が得られることより (III) より (V) の生成も同様の経路をへて行なわれるものと推定される。

実 験 の 部

N¹-Acetyl-N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl) または N¹-Acetyl-N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (I または III) と Sulfanilamide (VII) の反応 i) (I) と (VII) の反応：(I) 5 g, (VII) 2.8 g (I に対し等 mol 比), ピリジン 10 cc の混合物を 90° に加熱すると内容物はまもなく完溶する。3 hr 同温度で反応後、dil HCl で弱酸性にすれば結晶 5.8 g を得。これに dil HCl を加え不溶物 (II, VIII の混合物) 4.2 g を得。これを熱湯で処理し熱湯不溶物 (II) 2.5 g, 可溶物 (VIII) 1.6 g を得。(II) 収率 50%, (VIII) 収率 46%。上記 (II), (VIII) の混合物を除いた母液を NaOH で弱酸性にすれば結晶 (IX) 1.5 g を得、収率 34.7%。得られた (II), (VIII), (IX) をそれぞれ MeOH, 水, MeOH より再結晶し mp 213~214°(decomp), mp 214~215°, mp 192~193°(decomp) の結晶を得。生成 (II), (VIII), (IX) は別途合成 (II), (VIII), (IX) と混融し融点降下せず。

ii) (Ⅲ) と (Ⅶ) の反応: (Ⅲ) 4 g, (Ⅶ) 2.35 g (Ⅲ に対し等 mol 比), ピリジン 10 cc の混合物を 3 hr 還流加熱後 i) と同様に処理し, (Ⅴ) 1.2 g, 収率 30%, (Ⅷ) 1.05 g, 収率 35.7%, (Ⅹ) 2.05 g, 収率 59.8%. 得られた (Ⅴ), (Ⅷ), (Ⅹ) はそれぞれ MeOH, 水, MeOH より再結晶し, mp 224~225°, mp 214~215°, mp 168~170°. 生成 (Ⅴ), (Ⅷ), (Ⅹ) は別途合成 (Ⅴ), (Ⅷ), (Ⅹ) と混融し融点降下せず.

N¹-Acetyl-N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (I) のピリジン中における反応 (I) 2 g にピリジン 4 cc を加え, 90°, 20 min 加熱後, 水を加えると結晶 (I) 1.9 g を得, 回収率 95%, MeOH より再結晶し mp 192~193°, 別途合成 (I) と混融し融点降下せず. 同様の反応を 90 min 行なうと水を加えて析出する結晶 (I) 1 g, (I) を分別した母液に dil HCl を加えて析出する結晶 (II) 0.9 g を得. (II) は MeOH より再結晶し mp 213~214°(decomp). 別途合成 (II) と混融し融点降下せず. (I) の回収率 50%, (II) の反応率 45%.

N¹-(3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (IX) と **N¹,N⁴-Diacetyl-N¹-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfanilamide (XI)** の反応 (XI)³⁾ 1 g, (IX) 0.76 g (XI に対し 1 mol 比), ピリジン 3 cc の混合物を 90°, 3 hr 加熱後, 反応液を HCl 酸性にすれば結晶 1.5 g を得, この結晶を NaOH に溶解し不溶物 (XI) 0.1 g を得, 母液を dil HCl で酸性とし (II) の結晶 1.3 g を得, 得られた (II), (XI) は MeOH より再結晶し, それぞれ mp 213~214°(decomp), mp 215~216°(decomp) の結晶を得, 既知 (II), (XI) と混融し融点降下せず, (II) の収率 (XI) の回収を考慮して 82.2%, 先の反応液を HCl 酸性にした母液を NaOH で中和し (IX) 約 0.05 g を得.

N¹-(5-Methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (X) と **N¹,N⁴-Diacetyl-N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfanilamide (XII)** の反応 (XII)⁴⁾ 1 g, (X) 0.75 g (XII に対し 1 mol 比), ピリジン 3 cc の混合物を 3 hr 煮沸後, 上記 (XI) と (IX) の場合と同様に処理し, (Ⅴ) 1.4 g, (X) 0.1 g, (XII) 0.1 g を得. (Ⅴ) の収率 (XII) の回収を考慮して 88.8%. 得られた (Ⅴ), (X), (XII) は MeOH より再結晶し, それぞれ mp 224~225°, mp 168~170°, mp 210~211°. 既知 (Ⅴ), (X), (XII) と混融し融点降下せず.

終りに本研究に御懇篤な御指導を賜わつた東京大学教授 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 大和田第ニ氏, 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ます.

日本曹達株式会社高岡工場

3) 榎, 高橋: 本誌 80, 995(1960).

4) 榎: 本誌 80, 1735(1960).

UDC 615.778.25-012

30. 榎 吉二: Acetoacetic Ester 誘導体と N⁴-Acetylsulfanilamide の反応について

(スルファイソオキサゾール合成に関する研究 第 15 報^{*1})

Kitiji Enoki: Studies on Sulfisoxazole. XV. The Reactions of Acetoacetic Ester Derivatives with N⁴-Acetylsulfanilamide

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

N-(p-acetamidobenzenesulfonyl)-2-methylthioacetamide (IX) was prepared from methyl 2-methylthionoacetoacetate (V) and N⁴-acetylsulfanilamide (Ⅲ), and reactivity of 2-methylacetoacetimidic ester (I), 2-methylacetoacetic ester (II), and (V) with (Ⅲ) was examined. The reactivity was thought to be in the descending order of (I), (Ⅴ), and (II). Effect of α-alkyl group in acetoacetic ester (VI) in the condensation of (Ⅲ) and derivatives of (VI) was examined and the reaction was found to become difficult as the number of carbon atoms in the α-alkyl increased. Further, effect of various alcohols in the solvent on the condensation of (I) and (Ⅲ) was examined and the yield of condensation was found to increase as the polarity became larger.

(Received May 30, 1960)

^{*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 14 報: 本誌 81, 120 (1961).

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