Fig. 1.
Infrared Absorption Spectra
of (II), (III) and (IV)

実 験 の 部

N-Allyl-4-hydroxybenzamide (II) パラオキシン安息香酸 5.5 g, allyl isothiocyanate 5 g を 110~120° で 20 hr 反応を行ない, 得た油状物を MeOH, ベンゼンより再結晶. 白色鱗片晶. mp 114~116°. $C_{10}H_{11}O_2N$ Anal. Calcd. C 67.78, H 6.26, N 7.90. Found C 67.79, H 6.531, N 8.152.

p-Allylcarbamoylphenoxyacetic acid (III) (II) 1 g を 10% NaOH 6 cc の存在下にモノクロル酢酸 0.6 g と 6 hr 加熱還流, 反応液を 10% HCl にて中和, 析出物を MeOH, 水の混合溶媒より再結. 白色稜柱晶. mp 152~154°. 収量 0.65 g. $C_{12}H_{13}O_4N$ Anal. Calcd. C 61.27, H 5.57, N 5.95. Found C 61.36, H 5.784, N 5.96.

p-(3-Acetoxymercuri-2-methoxypropyl)carbamoylphenoxyacetic acid (IV) (III) 0.3 g と酢酸第二水銀 0.4 g をそれぞれ MeOH 3 cc, 11 cc に溶かして, 後両液を合し一夜放置析出物を MeOH, Et_2O より再結. 白色顆粒晶. mp 189°(decomp). 収量 0.45 g. $C_{15}H_{19}O_7NHg$ Anal. Calcd. N 2.66, Hg 38.15. Found N 2.922, Hg 37.49.

終りに本研究の機会を与えられた宮道学長に, また御指導を戴いた元本学教授 長瀬雄三先生に深謝します. 赤外スペクトルを測定して戴いた大日本製薬株式会社研究所の方々, 元素分析を担当された京大薬学科 岩田和子氏に感謝します.

岐阜薬科大学

UDC 547.497.1 : 542.951

岡岡又雄: チオセミカルバチッド関連化合物の合成 (第6報^{*1}) 2-*p*-Toluenesulfonamido-1,3,4-thiadiazole のアルキル化について

Matao Kanaoka: Synthesis of Related Compounds of Thiosemicarbazide. VI.
Alkylation of 2-*p*-Toluenesulfonamido-1,3,4-thiadiazole.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama^{*2})

The alkylation of 2-*p*-toluenesulfonamido-1,3,4-thiadiazole with alkyl halide or dialkyl sulfate in alkaline medium yielded 4-alkyl-5-*p*-toluenesulfonimido-4'-1,3,4-thiadiazolines ($R=CH_3, C_2H_5, C_3H_7, iso-C_3H_7, iso-C_4H_9, sec-C_4H_9, C_6H_5 \cdot CH_2-$). Ultraviolet absorption spectra of these compounds exhibited the maximum absorption at about 225 and 270 mμ.

(Received December 17, 1960)

2-arylsulfonamido-5-alkyl-1,3,4-thiadiazole 類は血糖を低下する特異な薬理作用を有し, これら化合物の化学構造と血糖低下作用との関係について研究がなされ, 特にその thiadiazole 部分の alkyl 基の炭素数および構造は血糖低下作用と深い関係があると報告された¹⁾. さらに 2-*p*-toluenesulfonamido-1,3,4-thiadiazole の合成については高取等によつて報告された²⁾. しかし 2-*p*-toluenesulfonamido-1,3,4-thiadiazole (II) のアルキル化については文献に記載がなく, 著者は本物質の合成が薬理学的, 合成化学的に興味あるものと考え本研究に着手した.

*1 第5報: 本誌 81, 1333(1961).

*2 Okuda, Toyama.

1) 伊藤, 森脇, 宇井, 五味, 若林, 高取, 山田: 第10回日本薬学会講演要旨 275(1957).

2) 高取, 山田, 浅野: 本誌 79, 913(1959).

2-*p*-toluenesulfonamido-1,3,4-thiadiazole (II) は sulfapyridine あるいは sulfathiazole に見られるように sulfonamido 基の水素の prototropy による互変異性 sulfonamido 型 (A) と sulfonimido 型 (B) とが考えられる。

Shepherd³⁾ は 2-sulfanilamidothiazole のナトリウム塩をジメチル硫酸およびハロゲン化アルキルでアルキル化すると sulfanilimido 型の物質の生成するこりを報告している。2-*p*-toluenesulfonamido-1,3,4-thiadiazole においても同様アルキル化すると sulfonimido 型 (B) の誘導体の生成が期待される。

まず原料の sulfonamido 体 (II) は文献記載²⁾ の通り mol の 2-amino-1,3,4-thiadiazole (I) と *p*-toluenesulfonyl chloride とをピリジン中で縮合して得られた。sulfonamido 体 (II) をナトリウムエチラートに溶解しておきハロゲン化アルキルを加え油浴中 120° でアルキル化を行つたところアルカリに不溶の 4-alkyl-2-*p*-toluenesulfonimido- Δ^2 -1,3,4-thiadiazole (IV) ($\text{R}=\text{CH}_3$, C_3H_7 , *iso*- C_3H_7 , *sec*- C_4H_9 , *iso*- C_4H_9 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -) を得た。また sulfonamido 体 (II) 1 mol を 1.2 mol の水酸化ナトリウム溶液に溶解し、これに 1.2 mol のジアルキル硫酸を加え水浴上で加温して、同様に 4-alkyl-5-*p*-toluenesulfonimido- Δ^2 -1,3,4-thiadiazoline (IV : $\text{R}=\text{CH}_3$, C_2H_5) を得た (Chart 1)。

なお 4-methyl-5-*p*-toluenesulfonimido- Δ^2 -1,3,4-thiadiazoline (IV : $\text{R}=\text{CH}_3$) の構造を確認する目的で Chart 1 のとおり 2-amino-1,3,4-thiadiazole (I) にヨウ化メチルを作用して 4-methyl-5-imino- Δ^2 -1,3,4-thiadiazoline hydroiodide (III) を得て、これに *p*-toluenesulfonyl chloride をピリジン中あるいはアセトン重曹法で縮合して目的の 4-methyl-5-*p*-toluenesulfonimido- Δ^2 -1,3,4-thiadiazoline (IV : $\text{R}=\text{CH}_3$) が得られた。ここに得られた (IV : $\text{R}=\text{CH}_3$) は sulfonamido 体 (II) をヨウ化メチルあるいはジメチル化したものと混融して融点低下しなかつた。

つぎに上記 sulfonamido 体 (II) および 4-alkyl-5-*p*-toluenesulfonamido- Δ^2 -1,3,4-thiadiazoline (IV) の

Fig. 1.
Ultraviolet Absorption Spectra in EtOH

3) R.G. Shepherd, A.C. Bratton, K.C. Blanchard : J. Am. Chem. Soc. **64**, 2532(1942).

4) M. Freund, C. Meinecke : Ber. **29**, 2511(1896).

Table I.

<div><div><div><div></div><div>N-N-R</div><div><div><div><div></div><div>S</div><div></div></div><div>=N•SO₂-<div><div><div><div></div><div></div><div></div><div></div></div></div>-CH₃</div></div></div></div></div></div></div>													
No.	R	Reagent	m.p. (°C) ^{a)}	Appearance	Yield (%) ^{b)}	Formula	Analyses (%)				Recryst. solvent	U. V. mμ	λ ^{EtOH} _{max} (log ε)
							Calcd.		Found				
							C	H	C	H			
1	CH ₃	CH ₃ I	174	colorless pillars	60	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ - N ₃ S ₂	44.59	4.12	44.55	4.24	EtOH or benzene	225.5 (4.08) 271 (4.13)	
	CH ₃	(CH ₃) ₂ SO ₄			70								
2	C ₂ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂ SO ₄	107~ 108	colorless needles	70	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ - N ₃ S ₂	46.62	4.62	46.32	4.77	EtOH or benzene	226 (4.08) 270.5 (4.15)	
3	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇ I	106~ 107	colorless needles	60	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ - N ₃ S ₂	48.46	5.08	48.13	5.05	EtOH	225 (4.08) 271 (4.14)	
4	iso-C ₃ H ₇	iso-C ₃ H ₇ Br	113~ 114	colorless needles	55	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ - N ₃ S ₂	48.46	5.08	48.47	5.06	EtOH	225 (4.10) 270.5 (4.14)	
5	iso-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉ Br	103~ 105	colorless needles	50	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ - N ₃ S ₂	50.13	5.50	50.49	5.47	EtOH	225 (4.09) 272 (4.14)	
6	sec-C ₄ H ₉	sec-C ₄ H ₉ Br	98~ 99	colorless needles	40	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ - N ₃ S ₂	50.13	5.50	50.27	5.62	EtOH	226 (4.04) 271 (4.15)	
7			112~ 113	colorless leaflets	40	C ₁₆ H ₁₅ O ₂ - N ₃ S ₂	55.63	4.38	55.35	4.53	EtOH	226 (4.10) 271 (4.14)	

a) All melting points are uncorrected.

b) Calculated on the basis of 2-*p*-toluenesulfonamido-1,3,4-thiadiazole.UV 吸収スペクトルを測定した結果 225, 270 m μ 付近に二つの吸収極大有していた (Fig. 1, Table I).

実 験 の 部

4-Alkyl-5-*p*-toluenesulfonimido-4²-1,3,4-thiadiazoline (IV) a) ハロゲン化アルキルによるアルキル化: 0.01 mol の (II) を金属 Na 0.25 g と 5 cc の EtOH からなる NaOEt に溶解, ハロゲン化アルキル 0.013 mol を加え, 封管中で 120° 4 hr 加熱, 冷後析出するハロゲン化ナトリウムを濾去, 濾液の EtOH を減圧下で留去, 残渣に *N* NaOH を加え, 不溶物濾取, 再結晶. もし *N* NaOH を加えた際に結晶化せず油状になるときは AcOEt で抽出し, AcOEt 溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥後, AcOEt を留去して, 残渣を再結晶 (Table I, No. 1~7).

b) ジアルキル硫酸によるアルキル化: 0.01 mol の (II) を NaOH 溶液 (0.012 mol NaOH+10 cc H₂O) に溶解, ジアルキル硫酸 0.012 mol を加え水浴上 30 min 加温, 冷後析出沈殿を濾集, 再結晶 (Table I, No. 1~2).

4-Methyl-5-*p*-toluenesulfonimido-4²-1,3,4-thiadiazoline (IV : R=CH₃) 4-methyl-5-imino-4²-1,3,4-thiadiazoline hydroiodide (III)⁴⁾ と *p*-toluenesulfonyl chloride との反応: (III) を 0.01 mol と NaHCO₃ 0.023 mol を無水 Me₂CO 15 cc に懸濁した液に攪拌しつつ *p*-toluenesulfonyl chloride 0.013 mol を加え, 水浴上で 1 hr 加温, 冷後析出沈殿を濾集, EtOH あるいは benzene より再結晶. 収率 70~75%. 上記反応を NaHCO₃+Me₂CO の代りにピリジン 7 cc を用いて行なつたところ, 同様に (IV : R=CH₃) を 70% の収率で得た.

終りに臨み本研究に当たり種々得指導を賜つた九州大学 西海枝東雄教授ならびに富山大学 志甫伝逸教授に感謝すると共に元素分析を担当された富山大学元素分析室 本田陸子嬢に感謝します.

富山大学薬学部