(昭和36年8月18日受理)

スルファニルアミド類のアニルおよびアシル 誘導体の合成的研究 (第2報)

スルファニルアミド類の N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)
誘導体について

川 島 祐 次*

Studies on Anyl and Acyl derivatives of Sulfanilamides. II

Synthesis of N^4 -(2-carboxybenzyliden) derivatives of
Sulfanilamides

Yuji KAWASHIMA

Sulfisoxazole condensed easily with benzaldehyde and gave N^4 -benzylidene derivative but N^4 -benzylidene derivatives of sulfadimethoxine, sulfadimetine and sulfamethazine could not be obtained.

For synthetic and pharmaceutical point of view, 10 kinds of representative sulfa drugs in sulfanilamides, such as sulfanilamide, N^1 -acetylsulfanilamide, sulfathiazole, sulfisoxazole, sulfadiazine, sulfamerazine, sulfamethazine, sulfadimetine, sulfadimethoxine, and N^1 -acetylsulfisoxazole, were chosen. These were condensed with *o*-phthalaldehydic acid and corresponding N^4 -(2-carboxybenzylidene) derivatives were obtained in crystalline form.

Since N^4 -(2-carboxybenzylidene) sulfisoxazole is tasteless, it is advantageous for oral administration to infants. Its decomposition in the body is confirmed from estimation of its concentration in blood and maintains sufficient concentration of therapeutic value.

I. 緒言と概要

スルファニルアミド類の N^4 -アニル誘導体の研究は今までにもかなりなされている。その多くはこのような N^4 -位のアゾメチン基は容易に生体内で加水分解をうけて、対応するスルファニルアミド類となり抗菌力を示すであろうことを予想し、その初期における吸収性の特異さを追及している¹⁾。また一方ではスルファニルアミド類に芳香族アルデヒドを作用させてシッフ塩基をつくり、これをスルファニルアミド類の確認に利用しようと

の試みもある²⁾。

文献にあらわれたスルファニルアミド類の N^4 -ベンジリデン誘導体の研究はつぎのようである。

スルファニルアミド類とベンズアルデヒドとの縮合²⁻¹⁰⁾、サリチルアルデヒドとの縮合^{2,3,5,8,11,12)}、4-メトキシサリチルアルデヒドとの縮合、4-クロルベンズアルデヒドとの縮合^{1,3)}、2-クロルベンズアルデヒドとの縮合¹⁾、3-ニトロベンズアルデヒドとの縮合¹⁾、4-ニトロベンズアルデヒドとの縮合¹³⁻¹⁵⁾、4-アセチルアミノベンズアルデヒドとの縮合¹³⁾、*p*-アニスアルデヒドとの縮合^{3,16,17)}、などがある。G.A.H. Buttle ら¹⁸⁾はスルファニルアミド類に *o*-フタルアルデヒド酸を縮合させ、その

* 山之内製薬K.K.生産部小豆沢工場 (東京都板橋区小豆沢町)

抗菌力を調べているが、他のスルファニルアミド類との縮合については知られていない。

著者は前報における N^1 -アセチル- N^1 -(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル)スルファニルアミド (1) の合成で、 N^1 -(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル)スルファニルアミド (2) とベンズアルデヒドから容易に N^4 -ベンジリデン- N^1 -(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル)スルファニルアミド (3) を得たが、 N^1 -(2,6-ジメトキシ-4-ピリミジニル)スルファニルアミド (4) とベンズアルデヒドからはそのアニル誘導体を結晶性物質として単離することができなかった。さらに (4) と構造の類似するスルファニルアミド類、すなわち、 N^1 -(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)スルファニルアミド (5) (スルファメサジン)、および N^1 -(2,6-ジメチル-4-ピリミジニル)スルファニルアミド (6) (スルファジメチン) とベンズアルデヒドからそれぞれの対応する N^4 -ベンジリデン誘導体を得ようとしたが、いずれも結晶性物質として単離することができなかった。

そこで合成上ならびに製薬上の見地から、スルファニルアミド類として代表的スルホンアミド剤を10種選び、エタノール中でこれらと *o*-フタルアルデヒド酸を加温することにより、試みたいずれの場合も容易に縮合してそれぞれの N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)誘導体を結晶性物質として得て確認することができた。

すなわち、スルファニルアミド (7) と *o*-フタルアルデヒド酸から N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)スルファニルアミド (8) を得た。同様にして N^1 -アセチルスルファニルアミド (9) から N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -アセチルスルファニルアミド (10)、 N^1 -(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル)スルファニルアミド (2) から N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -(3,4-ジメチル-5-

イソオキサゾリル)スルファニルアミド (11)、 N^1 -(2-チアゾリル)スルファニルアミド (12) (スルファチアゾール) から N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -(2-チアゾリル)スルファニルアミド (13)、 N^1 -(2-ピリミジニル)スルファニルアミド (14) (スルファジアジン) から N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -(2-ピリミジニル)スルファニルアミド (15)、 N^1 -(4-メチル-2-ピリミジニル)スルファニルアミド (16) (スルファメラジン) から、 N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -(4-メチル-2-ピリミジニル)スルファニルアミド (17)、 N^1 -(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)スルファニルアミド (5) (スルファメサジン) から N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)スルファニルアミド (18)、 N^1 -(2,6-ジメチル-4-ピリミジニル)スルファニルアミド (6) (スルファジメチン) から N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -(2,6-ジメチル-4-ピリミジニル)スルファニルアミド (19)、 N^1 -(2,6-ジメトキシ-4-ピリミジニル)スルファニルアミド (4) (スルファジメトキシン) から N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -(2,6-ジメトキシ-4-ピリミジニル)スルファニルアミド (20)、 N^1 -アセチル- N^1 -(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル)スルファニルアミド (1) から N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -アセチル- N^1 -(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル)スルファニルアミド (21) を得た。これらの融点を参考のためにスルファニルアミド類とベンズアルデヒド、サリチルアルデヒドとの各縮合物の融点とともに表1に示した。

なお、前報で (2) を無味化する手段として Hoffman-La-Roche 社より (1) が提出されたことについて述べたが、本研究で得られた (11) もまた全く無味であるため経口投与に利点を有し、かつ治療効果を十分期待できることがわかった。

表 1

スルファニルアミド類	ベンズアルデヒド	サリチルアルデヒド	<i>o</i> -フタルアルデヒド酸
スルファニルアミド (7)	182~5 ²⁾	215 ²⁾	255 (分解) (8)
N^1 -アセチルスルファニルアミド (9)	148~50 ²⁾	215 ²⁾	214 (分解) (10)
スルファチアゾール (12)	203~4 ²⁾	228~9 (分解) ²⁾	208 (分解) (13)
スルファイソキサゾール (2)	189 ²⁾ 189~90**	192 (分解) ²⁾	215~6 (分解) (11)
スルファジアジン (14)	230 ¹⁰⁾	258 ²⁾ 248 ¹⁰⁾	252 (分解) (15)
スルファメラジン (16)	236 ²⁾	235 ²⁾	229 (分解) (17)
スルファメサジン (5)	*	210 ²⁾	212 (分解) (18)
スルファジメチン (6)	*	174 ²⁾	245~6 (分解) (19)
スルファジメトキシン (4)	*		209 (分解) (20)
N^1 -アセチルスルファイソキサゾール (1)	142~3**		200~1 (分解) (21)

* 結晶性物質として単離不能であつた。

** 著者の合成による。

すなわち、生体内で (11) が (2) に速やか、かつ確実に再生されることは、経口投与後常法による血中濃度の測定 (静脈より採血した血液一定量をトリクロル酢酸による除タンパク処理後、その一定量を塩酸酸性でジアゾ化し、過剰の亜硝酸ナトリウムをスルファミン酸アンモニウムで分解し、1-(β -ジエチルアミノエチルアミノ)ナフタリンを加えて発色させ、これと既知濃度の (2) 標準液を同様に操作して発色させたものと比色定量する) により満足の血中濃度を有することがわかり、さらに、このような定量法における芳香族第一アミンのジアゾ化カップリング法による呈色は、生体内で (11) が分解されて血中においては完全に再生された (2) として存在していることを示すものであり、また (11) は単に試験管内において同様に塩酸酸性でジアゾ化カップリングしても全く呈色しないことから明らかである。

図1は人に (1) および (11) を各 70 mg/kg 経口投与した場合、投与後の血中濃度を測定した結果を示したもので、ほぼ同一血中濃度を示し、かつ速やかに治療に十分な濃度に到達することを示すものである。

図 1

II. 実験の部

1. N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)スルファニルアミド (8) の合成 スルファニルアミド (7) 1.72 g, *o*-フタルアルデヒド 1.50 g をエタノール 20 cc 中で沸とう水浴上 10 min 加温し、放冷後ろ過し少量のエタノールで洗浄する。収量 2.75 g, 対理論収率 90%。これを 50% エタノールから再結晶して無色板状結晶 mp 255°C (分解)。元素分析の結果はつぎのとおりである。

実験値 C: 55.32%, H: 4.08%, N: 9.14%

計算値 C: 55.25%, H: 3.97%, N: 9.20%

[$C_{14}H_{12}N_2O_4S$]

2. N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -アセチルスルファニルアミド (10) の合成 N^1 -アセチルスルファ

ニルアミド (9) 3.09 g, *o*-フタルアルデヒド 1.50 g を 1. と同様に反応処理する。収量 3.07 g, 対理論収率 92%。エタノールから再結晶して無色微細結晶 mp 214°C (分解)。元素分析の結果はつぎのとおりである。

実験値 C: 55.80%, H: 4.41%, N: 8.01%,

S: 9.13%

計算値 C: 55.48%, H: 4.07%, N: 8.09%,

S: 9.25% [$C_{16}H_{14}N_2O_5S$]

3. N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル)スルファニルアミド (11) の合成 N^1 -(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル)スルファニルアミド (2) 2.67 g, *o*-フタルアルデヒド 1.50 g を 1. と同様反応処理する。収量 3.55 g。対理論収率 88%。エタノールから再結晶して無色小針状結晶 mp 213~4°C (分解)。元素分析結果はつぎのとおりである。

実験値 C: 57.23%, H: 4.85%, N: 10.64%

計算値 C: 57.13%, H: 4.29%, N: 10.52%

[$C_{19}H_{17}N_3O_5S$]

4. N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -(2-チアゾリル)スルファニルアミド (13) の合成 N^1 -(2-チアゾリル)スルファニルアミド (12) 2.55 g, *o*-フタルアルデヒド 1.50 g を 1. と同様反応処理する。収量 3.47 g。対理論収率 89%。*n*-ブタノールから再結晶して無色微細結晶 mp 208°C (分解)。元素分析結果はつぎのとおりである。

実験値 C: 52.71%, H: 3.68%, N: 10.88%

計算値 C: 52.69%, H: 3.38%, N: 10.84%

[$C_{17}H_{13}N_3O_4S$]

5. N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -(2-ピリミジニル)スルファニルアミド (15) の合成 N^1 -(2-ピリミジニル)スルファニルアミド (14) 2.5 g, *o*-フタルアルデヒド 1.50 g を 1. と同様反応処理した。収量 3.58 g。対理論収率 93%。mp 252°C (分解)。

6. N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -(4-メチル-2-ピリミジニル)スルファニルアミド (17) の合成 N^1 -(4-メチル-2-ピリミジニル)スルファニルアミド (16) 2.64 g, *o*-フタルアルデヒド 1.50 g を 1. と同様反応処理した。収量 3.80 g。対理論収率 95%。50% エタノールから再結晶して無色微細結晶 mp 229°C (分解)。元素分析の結果はつぎのとおりである。

実験値 C: 57.61%, H: 4.28%, N: 13.47%,

S: 7.41%

計算値 C: 58.52%, H: 4.41%, N: 13.65%,

S: 7.81% [$C_{20}H_{18}N_4O_4S$]

7. N^4 -(2-カルボキシベンジリデン)- N^1 -(4,6-ジメ

チル-2-ピリミジニル) スルファニルアミド (18) の合成

N¹-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル) スルファニルアミド (5) 2.78 g, *o*-フタルアルデヒド酸 1.50 g を 1. と同様に反応処理した。収量 3.63 g。対理論収率 %。エタノールから再結晶して無色微細結晶 mp 211~2°C (分解)。元素分析結果はつぎのとおりである。

実験値 C: 57.61%, H: 4.28%, N: 13.47%,
S: 7.41%

計算値 C: 58.52%, H: 4.41%, N: 13.65%,
S: 7.81% [C₂₀H₁₈N₄O₄S]

8. N¹-(2-カルボキシベンジリデン)-N¹-(2,6-ジメチル-4-ピリミジニル) スルファニルアミド (19) の合成

N¹-(2,6-ジメチル-4-ピリミジニル) スルファニルアミド 2.78 g, *o*-フタルアルデヒド酸 1.50 g を 1. と同様に反応処理した。収量 3.82 g。対理論収率 93%。50% エタノールから再結晶して無色微細結晶 mp 245~6°C (分解)。元素分析結果はつぎのとおりである。

実験値 C: 57.72%, H: 4.65%, N: 13.97%,
S: 7.66%

計算値 C: 58.52%, H: 4.41%, N: 13.65%,
S: 7.81% [C₂₀H₁₈N₄O₄S]

9. N¹-(2-カルボキシベンジリデン)-N¹-(2,6-ジメトキシ-4-ピリミジニル) スルファニルアミド (20) の合成

N¹-(2,6-ジメトキシ-4-ピリミジニル) スルファニルアミド (6) 3.10 g, *o*-フタルアルデヒド酸 1.50 g を 1. と同様反応処理した。収量 3.40 g。対理論収率 76%。*n*-ブタノールから再結晶して無色微細結晶 mp 209°C (分解)。元素分析結果はつぎのとおりである。

実験値 C: 53.84%, H: 4.28%, N: 12.52%,
S: 7.04%

計算値 C: 54.29%, H: 4.10%, N: 12.66%,
S: 7.24% [C₂₀H₁₈N₄O₆S]

10. N¹-(2-カルボキシベンジリデン)-N¹-アセチル-N¹-(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル) スルファニルアミド (21) の合成

N¹-アセチル-N¹-(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル) スルファニルアミド (1) 3.09 g, *o*-フタルアルデヒド酸 1.50 g を 1. と同様に反応処理した。収量 4.08 g。対理論収率 92%。50% エタノールから再結晶して無色微細結晶 mp 200~1°C (分解)。元素分析結果はつぎのとおりである。

実験値 C: 54.27%, H: 4.71%, N: 10.70%,
S: 7.36%

計算値 C: 57.13%, H: 4.33%, N: 9.51%,
S: 7.26% [C₂₁H₁₉N₃O₆S]

本研究に当り有益な助言、鞭撻を賜った東京工業大学 鶴岡信三教授 ならびに山之内製菓株式会社常務取締役 渡辺順平氏に謹謝いたします。

文 献

- 1) R. N. Castle, *J. Am. Pharm. Assoc.* **40** 162 (1951)
- 2) C. G. Butler, P. H. B. Ingle, *J. Pharm. & Pharmacol.* **6** 806, 814 (1954)
- 3) C. G. Macarovici, M. Macarovici, *Acad. rep. populare Romine, Bul. stiint. teh. si chim.* **4** No. 1~2, 169 (1952)
- 4) B. A. Poraš-Koshits, A. L. Remizov, *Problemy Mekhanizoma Org. Reaktsil, Akad. Nauk Ukr. S.S.R.* (1953) 238; *C.A.* **50** 16686 (1956)
- 5) P. Goissedet et al., *Compt. rend. soc. biol.* **121** 1082 (1936)
- 6) H. G. Kolloff, J. H. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **62** 158 (1940)
- 7) Societ des usines chimiques Rhne-Poulene, *DRP* 704,447 (1941); *USP* 2,262,544 (1941); *BP* 487,378 (1938); *FP* 831,366 (1938)
- 8) Societ des usines chimiques Rhne-Poulene, *BP* 465,914 (1937); *BP* 483,945 (1938); *FP* 812,053 (1937); *FP* 849,121 (1938); *USP* 2,111,768 (1938); *DRP* 682,238 (1939)
- 9) S. D. Kramer, H. A. Geer, D. A. Szobel, *J. Bact.* **45** 871 (1943); *J. Immunol.* **49** 273 (1944)
- 10) Schering A-G., *DBP* 849,898 (1952); *C.A.* **47** 5441 (1953)
- 11) G. W. Raiziss et al., *Meeting of the American Chemical Society in Rochester, New York* Sept. 1937
- 12) F. Proeschner, Personal communication (Dec. 14. 1943), through E. H. Northey, *The sulfamides and allied compound* (Reinhold 1948)
- 13) C. Runti, *Il Farmaco (Pavia) Ed. Sci.* **10** 579 (1955); *C.A.* **50** 8638 (1956)
- 14) Chinoin Gyogyszer es Vegyeszeti Termekek Gyara R. T., *FP* 837,468 (1939); *BP* 505,312 (1939); *DRP* 702,284 (1941)
- 15) H. G. Kolloff, J. H. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **62** 1646 (1940)
- 16) W. H. Gray, G. A. H. Buttle, D. Stephenson, *Biochem. J.* **31** 724 (1937)
- 17) H. G. Kolloff, J. H. Hunter, *Persnal Communication* (April 9, 1940), through E. H. Northey's book (loc. cit)
- 18) G. A. H. Buttle et al., *Biochem. J.* **32** 1101 (1938)