

アミノプロピロン, アミノピリン混合溶液の電位

差滴定

第4表に示した割合の物質を水に溶かして全量50ccとしN/10HClで滴定したところ Fig. 8を得た. 第4表に見るように実験値と秤量値とよく一致した.

製品アミノプロピロンについても同様に滴定した. すなわちその2ccを水50ccでうすめN/10HClで滴定した結果第1当量点6.6₃cc, 第2当量点6.5₅ccで, アミノプロピロン100.2mg/cc, アミノピリン75.75mg/ccとなった.

第4表

| 物質 | 秤取量 g | 第1当量 点までの N/10HCl cc | 第2当量 点までの N/10HCl cc | 実験値 g |
|--------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| アミノプロ ピロン | 0.1489 | 4.9 ₃ | 4.8 ₀ | 0.1490 |
| アミノピ リン | 0.1113 | | | 0.1113 |

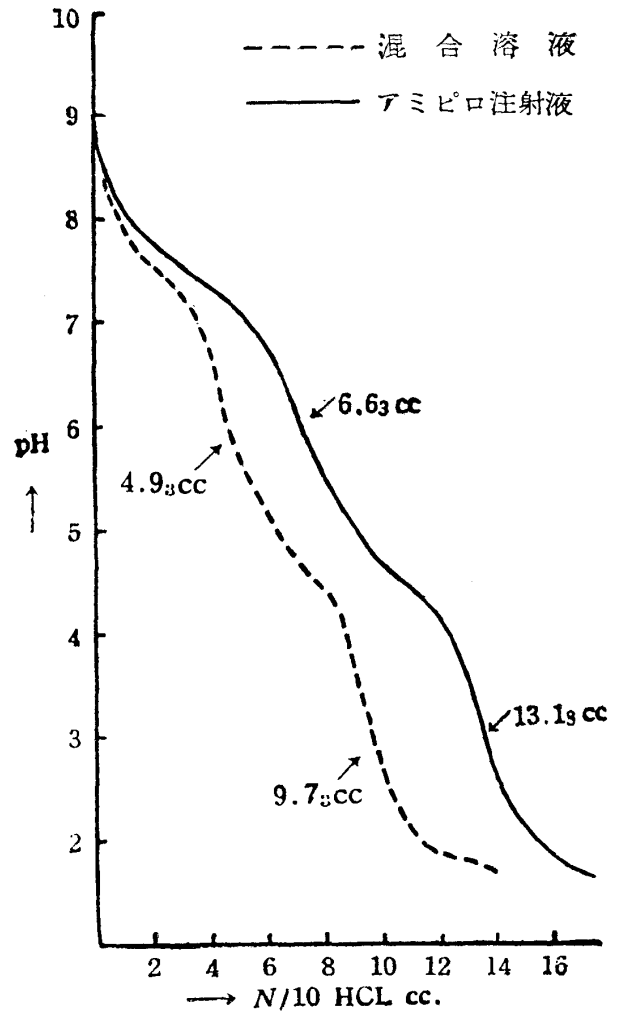


Fig. 8

高取吉太郎, 原茂, 山田保雄:

p-Hydroxybenzenesulfonamide 誘導体合成の研究 (第2報)

* Kichitarō Takatori, Shigeru Hara and Yasuo Yamada:

Syntheses of *p*-Hydroxydenzenesulfonamide Derivatives. II

第1報¹⁾で著者等は phenosulfazole の合成条件を検討し, 実用的有利な製造法を報告した. phenosulfazole²⁾は小児麻痺virusに有効なりとされたが, 追試の結果は賛否両論があり, 今日では否定の方に傾いている様である

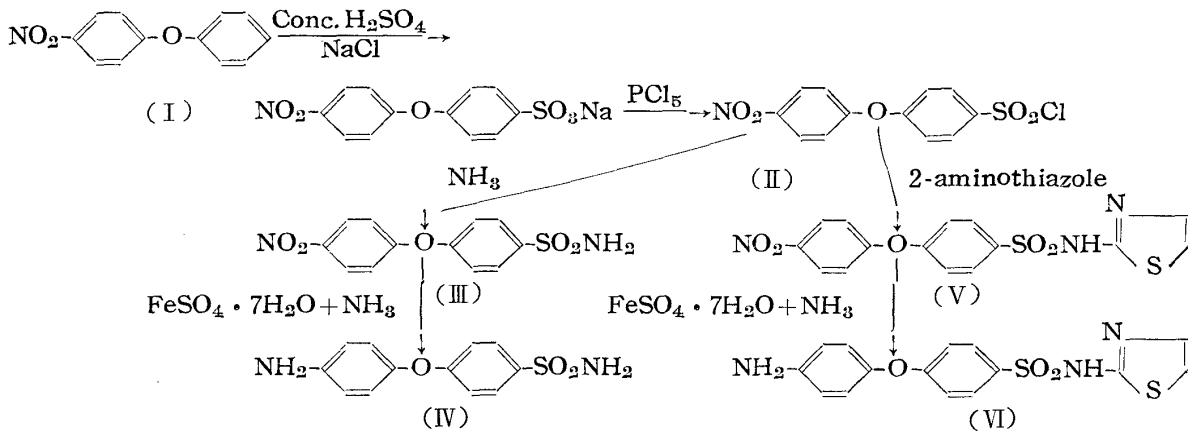
* 第1報: 薬誌 71, 1371 (1951).

1) 薬誌 71, 1371 (1951).

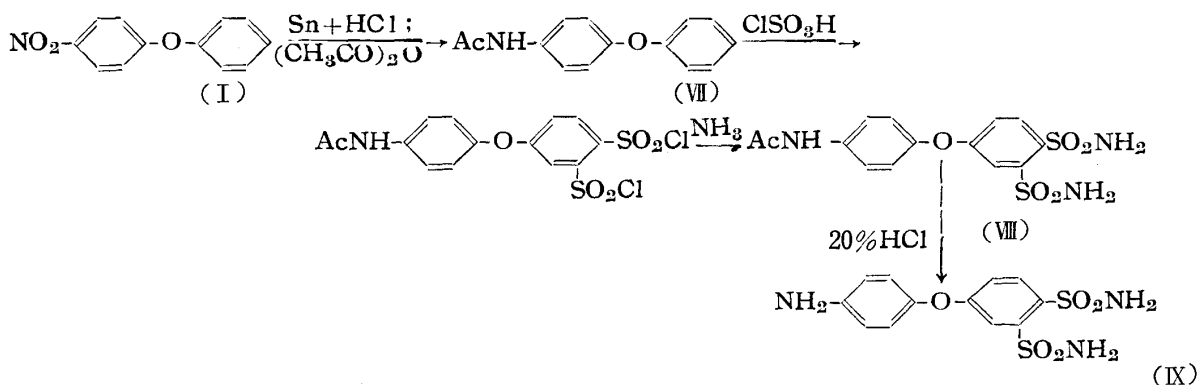
2) M. Sanders, Y. Subbarow, R. C. Alexander: Texas Repts. Biol. Med. 6, 385 (1948).

3) しかし著者の一人高取は本品の皮下注射が犬の virus 病であるジステムパーに有効であった数例を経験した。本報ではこれに関連して *p*-amino-diphenylether-*p'*-sulfon-(2-amido-thiazole) の合成について報告する。

4) Dermer 等は *p*-nitro-diphenylether (I) を濃硫酸、五塩化磷で処理し、mp 84° の *p*-nitro-diphenylether-*p'*-sulfochloride (II) となし、(II) にアンモニアを作用させ mp 131° の *p*-nitro-diphenylether-*p'*-sulfonamide (III) を得ている。著者等は (III) をアンモニアアルカリ性硫酸第一鉄で還元して mp 198° の *p*-amino-diphenylether-*p'*-sulfonamide (IV) を得ることができた。著者等はまた (II) と 2-amino-thiazole とをピリジン中で縮合させ mp 238° (decompn) の *p*-nitro-diphenylether-*p'*-sulfon-(2-amido-thiazole) (V) を得、(V) をアンモニアアルカリ性硫酸第一鉄で還元して目的物である mp 164° の *p*-amino-diphenylether-*p'*-sulfon-(2-amido-thiazole) (VI) を得ることができた。(III), (IV), (V), (VI) はいずれも分子中にスルホンアミド基を有するにも拘らず常温で稀苛性アルカリに溶けず、加温すると溶ける特徴を有する。以上の反応経過を反応方程式で示す次の如くなる。



(I) を還元後アセチル化した *p*-acetamido-diphenylether (VII) にクロルスルホン酸を作用させ得られるスルフォクロリドにアンモニアを作用させて mp 264° のスルホンアミドアセチル体 (VIII) を得た。これを脱アセチルすると mp 216° の物質 (IX) となり (IV) とは一致しなかつた。分析の結果は (VIII), (IX) 共にジスルホンアミド体に一致することを示し、スルホン化の位置は *o'*, *p'* と推定される。(VIII), (IX) 共に常温で稀苛性アルカリに溶ける。また (IX) は mp 248-249° (decompn) の塩酸塩 (X) を与える。以上の反応経過を反応方程式で示すと次の如くなる。



3) 薬学 3, 362 (1949) の綜説参照 (川喜田, 田崎: ウィールス病の治療に関する近時の知見)。

4) D. H. Dermer, O. C. Dermer: J. Am. Chem. Soc. 64, 3056 (1942)。

(IV), (VI), (IX) の virus に対する効力試験は別の機会に報告する予定である。

研究上の便宜を与えられた宮道学長に深謝する。

実 験 之 部

(1) *p*-nitro-diphenylether (I) Org. Synth. 14 [1934], 66 (邦訳Org. Synth. 合冊第二下巻593頁)の方法によつた。淡黄色結晶, mp60.5°。

(2) *p*-nitro-diphenylether-*p*'-sulfochloride (II) (I) 21.5 g (0.1mol), 濃硫酸 50cc を 100cc 茄子型コルベンに入れ, 塩化カルシウム管を附した空気冷却管をつけ, 水浴上加温して反応液の一部を採り水を加えるに透明溶解するに到る。約 6 時間を要した。冷後反応液を少量の氷上にあけると白色結晶を析出するが加温により溶解して帯赤色透明液となる。このズルフォン酸濃溶液に飽和食塩水を加えると光沢ある鱗片晶が塩析され析出する。吸濾風乾し, 水蒸気乾燥箱内で 2 時間乾燥する。無水ズルフォン酸ソーダ塩の収量 28 g。この無水ソーダ塩 28g に五塩化磷 30 g を密に混和し, 塩化カルシウム管を附した空気冷却管をつけた 150cc 茄子型コルベン中で水浴上加温 1 時間, 盛に塩酸ガスを発生して内容物は液化する。冷後反応液を氷水中に注げば固化する故吸濾, 水洗する。弱いズルフォクロリド臭のある白色粗結晶の収量 27.5 g (理論量の 88%)。粗結晶 1 g をリグロイン 100cc から再結晶すれば mp84° の無色針晶を得る。冷時アセトン, エーテル, ベンゾール, 氷酢, 酢酸エチルに易溶, 熱時石油エーテル, リグロインに可溶, 水には冷熱時とも難溶。

(3) *p*-nitro-diphenylether-*p*'-sulfonamide (III) 濃アンモニア水 80cc 中に (II) 20 g を少量ずつ加え振盪すれば弱い発熱を認める。全部加えてから一夜密栓放置, 析出晶を吸濾, 水洗。mp 128° 粗結晶の収量 18 g (理論量の 96%)。10 倍量のアルコールから再結晶すれば mp 131° の白色針晶を得る。稀鉍酸には冷熱時とも難溶, 稀苛性アルカリ, 稀炭酸アルカリには冷時難溶, 熱時可溶, 冷時アセトン, 氷酢, 酢酸エチルに易溶, 熱時メタノール, アルコールに易溶, 水には冷熱時とも難溶である。

(4) *p*-amino-diphenylether-*p*'-sulfonamide (IV) 還流冷却器, 攪拌器, 温度計をつけた 500cc 三頸コルベン中に硫酸第一鉄 105 g, 水 175cc, 濃塩酸 0.5cc, (III) 11.8 g (0.04mol) を入れ, 攪拌しつつアスベストつき金網上加熱, 温度 90° となるに到り還流冷却器上より濃アンモニア水 25 cc, 更に 2 分置きに 3 回 10 cc ずつを加えた。液は直ちに青黒変する。全部加え終つてから更に 10 分間加熱攪拌を継続, 冷後濾過した。濾紙上に残つた黒色沈殿を 5% 苛性ソーダで温浸, 濾過, 濾液を中和して析出物を濾過, 濾紙上沈殿を 20% 塩酸で冷浸, 濾過, 濾液を炭酸ソーダで中和して析出晶を濾取, 水洗した。mp 192-194° 粗結晶の収量 9.2 g (理論量の 87%)。25 倍量のアルコールから再結晶すれば mp 198° の無色板晶となる。稀鉍酸, 稀苛性アルカリに冷時難溶, 熱時可溶, 稀炭酸アルカリには冷熱時とも難溶, 冷時アセトン, 氷酢に易溶, 熱時メタノール, アルコール, 酢酸エチル易溶, エーテル, ベンゾール, リグロインには冷熱時とも難溶, 水には熱時相当溶解する。

C₁₂H₁₂O₃N₂S 計算値 N10.61, 実験値 N11.07。

(5) *p*-nitro-diphenylether-*p*'-sulfon-(2-amido-thiazole) (V) ピリジン 30cc 中に 2-amino-thiazole 4 g (0.04mol) を溶解, (II) 10.5 g (0.033mol) を少量ずつ加え, 全部加えてから一夜放置, 反応液を 5% 塩酸 100cc 中に注ぎ, 析出する淡紅色沈殿を吸濾, 水洗。粗結晶の収量 14 g。10 倍量のニトロベンゾールから再結晶すれば, mp 238° (decompn) の帯淡橙色結晶を得る。稀苛性アルカリ, 稀炭酸アルカリに冷時難溶, 熱時可溶, 熱時ニトロベンゾール, トリエタノールアミン, フォルムアミドに可溶, その他の有機溶媒及び水には冷熱時とも難溶である。

(6) *p*-amino-diphenylether-*p'*-sulfon-(2-amido-thiazole) (VI) 還流冷却器, 攪拌器, 温度計をつけた 500cc 三頸コルベン中に硫酸第一鉄 60 g, 水 100cc, 濃塩酸 0.5cc, (V) 8.5 g を入れ, 攪拌しつつアスベストつき金網上加熱, 温度 90° となるに到り還流冷却器上より濃アンモニア水 15cc, 更に 2分置きに 3回 6 cc ずつを加えた. 後の操作は(4)に準じた. 粗結晶収量 7.5 g (理論量の 96 %). 500 倍量の水から再結晶すれば mp 163-164° の白色結晶となる. 稀鉍酸, 稀苛性アルカリ, 稀炭酸アルカリに冷時難溶, 熱時可溶である. 冷時濃アンモニア水, アセトンに可溶, 熱時アルコール及び大量の水に可溶. $C_{15}H_{13}O_3N_3S_2$ 計算値 N12.10, 実験値 N 11.80.

(7) *p*-acetamido-diphenylether (VII) 還流冷却器, 攪拌器, 滴下漏斗をつけた 1 ℓ 三頸コルベン中に (I) 43 g (0.2mol), 葉状錫 85 g (0.7mol), アルコール 200cc を入れ, 攪拌しつつ濃塩酸 260cc を滴下した. 発熱して次第に錫は溶解する. 滴下終了後なお 1 時間水浴上に還流せしめた後反応液を熱時濾過, 濾液を氷冷して析出するアミン錫複塩の白色結晶を吸濾, このアミン錫複塩を 30% 苛性ソーダで強アルカリ性となしベンゾール 500cc で抽出, 抽出液を苛性カリ乾燥後約 200cc となる迄濃縮, 濃縮ベンゾール溶液に無水酢酸 16 g を攪拌しつつ滴下, 滴下終了後 30 分間水浴上に還流せしめる. 冷後析出する無色板晶は mp 131° の (VII) 純結晶である. 収量 35 g (理論量の 77 %).

(8) *p*-acetamido-diphenylether-*o'*, *p'*-disulfonamide (VIII) (VII) 40 g をクロルズルフォン酸 200cc 中に氷水で冷却して 15° 以下を保つて添加攪拌する. 約 30 分を要した. 全部加え終つてから 2 時間 60° に水浴上加温し, 冷後反応成績体を氷上にあけた. 析出する粗ズルフォクロリドを濾取後濃アンモニア水 300cc 中に少量ずつ加え振盪するにほのかな温かみを感じ橙色透明液を得た. 一夜放置後開放容器で水浴上加温するに, アンモニアが抜けるとともに結晶析出し濁濁, 沈殿を生ずるに到る. 放冷後析出晶を吸濾, 水洗, mp 257° 粗結晶の収量 29.3 g (理論量の 43 %). 140 倍量の水から再結晶すれば mp 264° の白色針晶となる. 稀苛性アルカリ, 濃アンモニア水に冷時易溶, 稀炭酸アルカリに熱時可溶, 熱時大量の水に可溶, 有機溶媒には冷熱時とも難溶である. $CH_3CONH \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot (SO_2NH_2)_2 = C_{14}H_{15}O_6N_3S_2$ 計算値 N 10.91, 実験値 N 10.90.

(9) *p*-amino-diphenylether-*o'*, *p'*-disulfonamide (IX) (VIII) 10 g に 20 % 塩酸 40cc を加え直火加熱, 15分間還流せしめる. 結晶は全溶, 放冷, 苛出する結晶を吸濾した. mp 246° (decompn) 位の塩酸塩(X)の収量 9.5 g (理論量の 96 %). 粗結晶を 10 倍量の水から再結晶, 水溶液に濃塩酸を加えると mp 248-249° (decompn) の方形板晶を析出. $C_{12}H_{13}O_5N_3S_2 \cdot HCl$ 計算値 N11.07, 実験値 N10.34. (X) は水に冷時難溶, 熱時可溶. (X) の熱水溶液を 10 % 炭酸ソーダで中和すると (IX) が遊離析出する. (X) 10 g より (IX) 7.2 g (理論量の 80 %) を得た. 粗結晶を 40 倍量の水から再結晶すれば mp 216° の白色結晶となる. 稀鉍酸, 稀苛性アルカリに冷時易溶, 稀炭酸アルカリに熱時可溶, 冷時アセトン易溶, 熱時メタノール, アルコール, 氷酢に可溶. $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot (SO_2NH_2)_2 = C_{12}H_{13}O_5N_3S_2$ 計算値 N12.24, 実験値 N12.21, 12.29.