

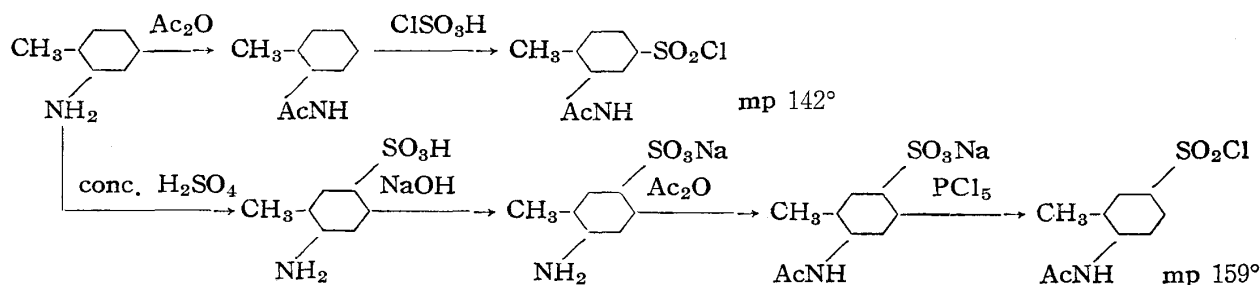
高取吉太郎, 山田保雄: *o*-トルイジンのスルホン化について

Kichitarō Takatori and Yasuo Yamada: Syntheses of New Hypoglycemic Sulfonamides.

著者等は血糖低下作用を検討する目的で 4-amino-3-methyl-benzene-sulfon-2'-amide-5'-isopropylthiadiazole 及びその異性体である 3-amino-4-methyl-benzene-sulfon-2'-amide-5'-isopropylthiadiazole を合成した。

これ等の化合物は等 mol の対応スルフォクロリドと 2-amino-5-isopropylthiadiazole とをピリジン中で加熱縮合後ピリジンを減圧留去し, 残留物を 10% 苛性ソーダと水浴上加熱して脱アセチルし, 冷後加水分解成績体を酸性となし, 析出する目的物を濾取する方法で得量よく合成できた。

この原料スルフォクロリドである 4-acetamide-3-methyl-benzenesulfochloride¹⁾ と異性体である 3-acetamide-4-methyl-benzenesulfochloride²⁾ はいづれも文献既知の化合物であるが, いづれも *o*-トルイジンを原料としている, 著者等は後者を *o*-acetotoluide のクロルスルホン酸によるスルホン化により収量よく得た。また前者は *Org. Syn.* 27, 88 (1947) の方法で *o*-toluidinesulfonic acid を合成後, その Na 塩をアセチル化してから五塩化リンで処理して目的物を得た。両者の合成径路は次の如く示される,



また他の原料である 2-amino-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazole³⁾ はイソ酪酸クロリド 2mol, チオセミカルバチド 1mol の縮合により容易に得られるが, チオセミカルバチドを充分乾燥し, 且能率よき攪拌器を使用せぬと縮合遅延し収量落ちることを経験した。再結晶溶媒としてベンゾールが適当である。

4-amino-3-methyl-benzene-sulfon-2'-amide-5'-isopropylthiadiazole は mp 175° の白色針晶, 3-amino-4-methyl-benzene-sulfon-2'-amide-5'-isopropylthiadiazole は水から再結晶すると 1 分子の水を含む mp 96—98° の白色針晶, ベンゾールから再結晶すると無水の mp 163° 砂状晶として得られる。(加水分解前の 4-acetamide-3-methyl-benzene-sulfon-2'-amide-5'-isopropylthiadiazole は mp 193° の淡黄色閃柱晶, 3-acetamide-4-methyl-benzene-sulfon-2'-amide-5'-isopropylthiadiazole は mp 178° の白色柱晶であつた)。

1) Child, Smiles: *J. Chem. Soc.* 1926, 2700; Ladislav Szabo: *Bull. soc. chim. France* 1953, 771—776; *C. A.* 48, 11380 (1954).

2) I. G. Farbenind. A.—G.: *Ger. Pat.* 573, 193; *C. A.* 27, 2966 (1933); Goldyrev, Postovskii *J. Applied. Chem.* (U. S. S. R.) 11, 316—27 (1938); *C. A.* 32, 5800 (1938).

3) Wojahn, Wuckel: *Arch. Pharm.* 284/56, 61 (1951).

これ等の化合物の血糖低下作用およびその他の生理作用については別に報告する予定である。

本研究は東京大学医学部薬学科伊藤教授御指導の下に行われた研究の一部である。また本研究は昭和32年度文部省科学試験研究費によつた。ここに記して謝意を表す。

実 験 之 部

***o*-Toluidinesulfonic acid** *Org. Syn.* 27, 88 (1947) の方法によつた。

***o*-Toluidinesulfonic acid の Na 塩** *o*-toluidinesulfonic acid 18.7g (0.1mol) に10%苛性ソーダ 40cc を加え水浴上に蒸発乾涸した。収量 20.9g (殆定量的)。

***o*-Toluidinesulfonic acid Na 塩のアセチル化** 100cc アセチルコルベン中に乾燥 Na 塩 20.9g (0.1mol), 無水酢酸 51.5g (0.5mol) を混じ、油浴中に加熱還流 1 時間、冷後白色泥状の成績体を吸濾し、乾燥エーテルで充分洗滌した。アセチル体の収量 24.7g (理論量の98%)。

4-Acetamide-3-methyl-benzenesulfochloride アセチル体 24.7g, 五塩化リン 25g (0.12mol) を 100cc アセチルコルベンに入れ、水浴上 1 時間加熱すれば液化して反応進行する。反応成績体を水中にあげ、目的物の粗結晶 12g (48%) を得た。ベンゾールから再結晶して mp 159°。

3-Acetamide-4-methyl-benzenesulfochloride *o*-Acetotoluide 149g (1mol), クロルズルフォン酸 583g (5mol) を *Org. Syn. Coll.* Vol. 1, 8 (1948年 2nd. Ed.) 所載の *p*-Acetaminobenzenesulfonyl chloride の製法に準じて処理した。粗結晶収量 215g (84%)。ベンゾールから再結晶して mp 142°。

2-Amino-5-isopropylthiadiazole 1 l 四頸コルベン中に充分乾燥したチオセミカルバチド粉末 45.6g (0.5 mol) を入れ、イソ酪酸クロリド 108g (1mol) を滴下しつつ水浴上に加温、滴下終了後 30—60 分を経過して激しい反応が起り沸騰して泡立ち、反応液は黄色透明に全溶後再結再析出する。15%塩酸 200cc を加え温時抽出、不溶物濾過後アンモニアアルカリ性とする。析出粗結晶を吸濾、水洗。ベンゾールから再結晶して mp 186—187° 針晶、収量 55—69g (77—97%)。

ズルフォンアミド N-アセチル体合成 ズルフォクロリド 1mol, 2-amino-5-isopropylthiadiazole 1mol をピリジン中加熱縮合した (水浴上 1 時間加熱)。ピリジンを留去後残渣に水を加えると粗結晶析出。

4-Acetamide-3-methyl-benzene-sulfon-2'-amide-5'-isopropylthiadiazole. アルコールから再結晶して mp 193° の淡黄色柱晶。C₁₄H₁₈N₄O₃S₂ 計算値 N 15.81, 実験値 N 15.87。

3-Acetamide-4-methyl-benzene-sulfon-2'-amide-5'-isopropylthiadiazole クロロホルムに溶かし、白濁を生じるまで石油エーテルを加え、氷室中に放置する方法で再結、mp 178° の白色柱晶。C₁₄H₁₈N₄O₃S₂ 計算値 N 15.81, 実験値 N 15.89。

脱アセチルによるズルフォンアミド合成 N-アセチル体に 4—5 倍量の 10%苛性ソーダを加え、水浴上 1 時間加熱する方法で円滑に脱アセチル反応進行した。精製には N¹-Acylsulfanilamide との共通性、即ちこの系統のズルフォンアミドが稀炭酸アルカリ易溶性なる特徴を利用し得る。

4-Amino-3-methyl-benzene-sulfon-2'-amide-5'-isopropylthiadiazole 水から再結晶して mp 175° の白色針晶。C₁₂H₁₆N₄O₂S₂ 計算値 N 17.94, 実験値 N 17.81。

3-Amino-4-methyl-benzene-sulfon-2'-amide-5'-isopropylthiadiazole 水から再結晶すると 1 分子の結晶水を含んだ mp 96—98° (発泡) 白色針晶が得られた。C₁₂H₁₆N₄O₂S₂+H₂O 計算値 N 16.96, 実験値 N 17.09。また含水結晶をベンゾールから数回再結晶すると無水の mp 163° 砂状晶が得られた。C₁₂H₁₆N₄O₂S₂ 計算値 N 17.94, 実験値 N 17.59。