HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	抗結核剤の研究(第21報)：2,1,3-Benzothiadiazole誘導体の合成
Author(s)	関川, 勲
Citation	結核の研究, 21-22, 3-12
Issue Date	1965-3-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/26752
Type	bulletin (article)
File Information	21_22_P3-12.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

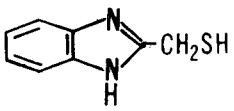
抗結核剤の研究　(第21報)*

2, 1, 3-Benzothiadiazole 誘導体の合成

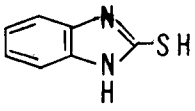
関　川　　勲
(北海道大学結核研究所化学部)*

(昭和40年1月10日受付)

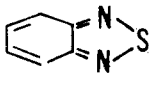
さきに著者はベンズイミダゾールで処理した結核菌が抗酸性を失なっている事実に注目し，これを母核として種々の 2- 置換体を合成して，抗菌力を調べた結果，2-メルカプトメチルベンズイミダゾール〔A〕が最も有効で，2-スルホヒドリルベンズイミダゾール〔B〕が殆んど抗菌力を有しない事を見出した[1]。今回はベンズイミダゾール核の2位の炭素を硫黄で置換した 2, 1, 3- ベンツチアジアゾール〔C〕誘導体を種々合成し抗菌力を検討したので，その結果について報告する。



〔A〕

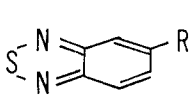


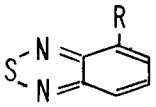
〔B〕



〔C〕

表　1





I	$-CH_2Br$	IX
II	$-CH_2NH_2 \cdot HCl$	X
III	$-CHO$	XI
IV	$-COOH$	XII
V	$-CO-NH-NH_2$	XIII
VI	$-CONH_2$	XIV
VII	$-CN$	XV
VIII	$-CSNH_2$	XVI

ベンツチアジアゾールは脂溶性で，且還元によってチアジアゾール環が開裂して，0-フェニレンヂアミンになり[2]，之は更に酸化によって 0-キノン型化合物になるので，菌体内に摂取された場合でも同様なことがおこると考えられる[3]。この様な性質を有しているベンツチアジアゾール核は対称構造を有しているので，モノ置換体は 4-位と 5-位との二種類に限られるので，表1に示す置換体の合成を計画した。

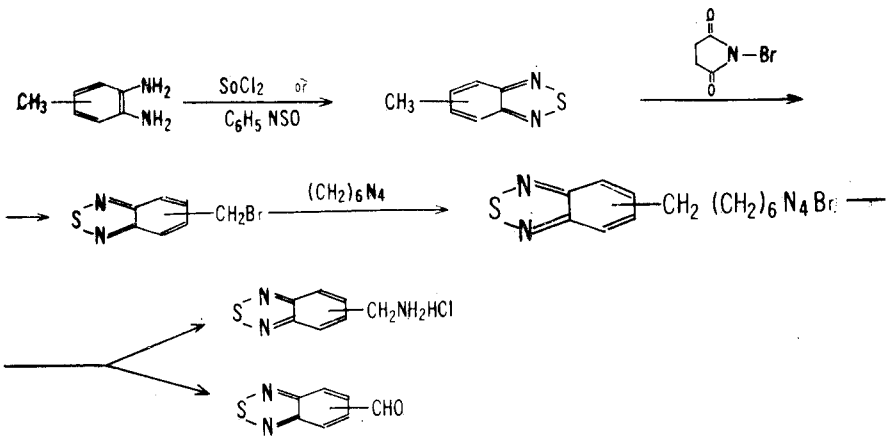
4-置換体の出発原料として，2, 3-ジアミノトルエンを用いてトリエチンアミンの存在下に塩化チオニルを作用せしめて好収量で 4-メチル -2, 1.3-ベンツチアジアゾールを得た。5-メチル誘導体は 3, 4-ジアミノトルエンに塩化チオニルあるいはチオニルアニリンの作用で前者の場合 80 %，後後者の場合 70 % の収量で得る事が出来た。この 5-メチル体は二酸化セレンによる Riley の酸化[4] に抵抗し，無水酢酸と濃硫酸の存在下での無水クロム酸による Thiele の酸化[5] では結晶性化合物は得られなかった。過マンガン酸カリウムによる酸化でメチル基をカルボキシル基に変えようと試みたが，ベンゼン環が破壊されて既報[6] の如くチアジアゾール -3, 4- ジカルボン酸が得られた。(I)，(II)，(III)，(IV)，(V)，(VI) の化合物の合成については既報の論文[7] を参考にして頂きたい。

4- メチルベンツチアジアゾールは 5- 置換体の場合と同様に，紫外線照射下に N- ブロムサクシイミドと反応して 85 % の収量で 4-ブロムメチル誘導体 (IX) を与えるが，この化合物は不安定で分解する傾向を有するので直ちにヘキサミンを作用せしめて附加体となした。このヘ

※　前報　結核の研究　20 (1964)

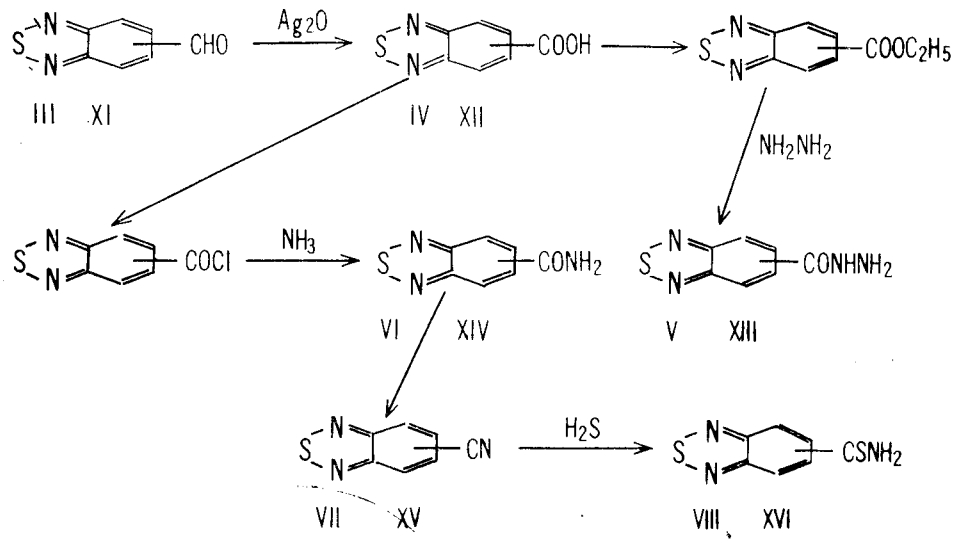
※札幌市北12条西5丁目

キサミン塩を稀塩酸で分解すると70% の収量で 4-アミメチルベンツチアジアゾール塩酸塩 (X) を与える°



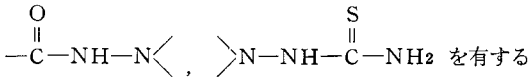
ベンツチアジアゾール核に直接フォルミル基を導入[8]しようとして，オキシ塩化燐と N- メチルフォルムアニリドとを 0-ジクロルベンゼンを溶媒として 120℃ で反応せしめても原料の回収に終ったので，Sommelet反応[9]を利用して対応するアルデヒドを得た。即ち前記の 4-ブロムメチル体のヘキサミン塩に過剰のヘキサミン存在下に 40 % の酢酸で加水分解後更に濃塩酸で分解して 4-アルデヒド体 (XI) を得た。収量が 5-アルデヒド体 (III) の場合より悪いのは立体障碍によるものと考えられる。

4-アルデヒド体 (XI) を室温で酸化銀で処理すると分子内の硫黄は酸化されず，フォルミル基のみが選択的に酸化を受け 4-カルボン酸 (XII) が得られる。4-カルボン酸は無水アルコールと濃硫酸によりエチルエステルを与え，之をヒドラジンヒドラートと処理する事によって 4-カルボン酸ヒドラジット (XIII) を与える。又 4-カルボン酸は塩化チオニルによって酸クロライドになり，之をエーテル中アンモニアを作用せしめると 4-カルボン酸アミド (XIV) になる。5-カルボン酸アミド (VI) を脱水してニトリルに誘導すべく無水酢酸と長時間還流したが目的物は得られなかった。然しこの 5-カルボン酸アミドは塩化チオニルと長時間加熱する事によって脱水を受け 35% の収量で 5-ニトリル (VII) を与えた。4-カルボン酸アミドは 5-置換体に比較して更に脱水に抵抗し塩化チオニルと長時間還流しても原料の回収にとどまる



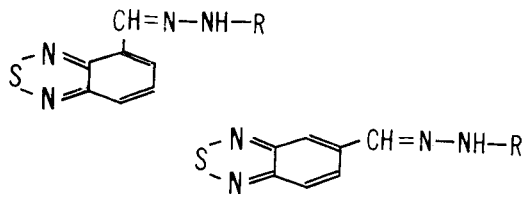
が，オキシ塩化燐と加熱する事により40%の収量で対応する 4-ニトリル (XV) を与えた。5-ニトリル (VII) 及び 4-ニトリン (XV) はジェチルアミンの存在下に硫化水素を作用せしめる事によって それぞれ 5-チオアミド (VIII)，チオアミド (XVI) を与えた。

次に著者は結核菌に対する作用基として

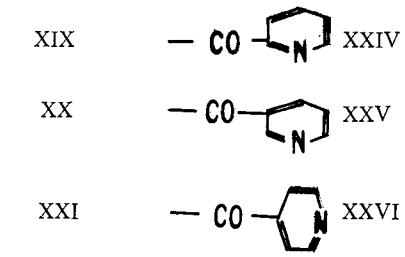


を有する表2に示す化合物を合成した。即ち前記の 4-アルデヒド (XI) をアルコール溶液としてセミカルバジット及びチオセミカルバジットを作用せしめて定量的に対応する 4-アルデヒドセミカルバゾン (XXII)，4-アルデヒドチオセミカルバゾン (XXIII) を黄色針状結晶として得た。

表 2



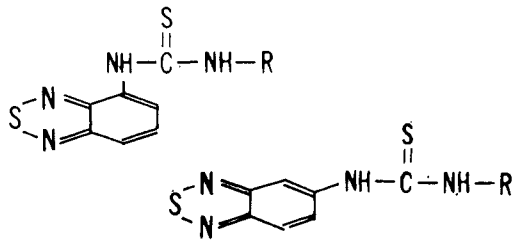
XVII	$-CONH_2$	XXII
XVIII	$-CSNH_2$	XXIII

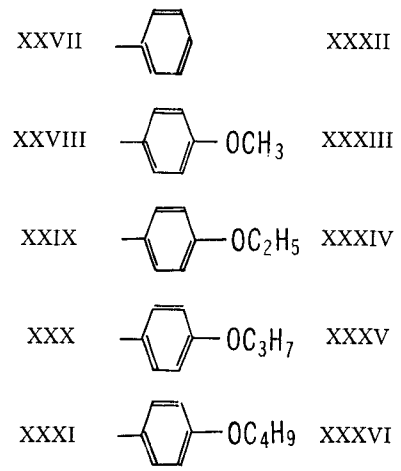


ベンツチアジアゾール -4-アルデヒドイソニコチン酸ヒドラゾン (XXVI) は分子内に最も抗菌性の強いイソニコチン酸ヒドラジット部を有していて，之は 4-アルデヒド (XI) とイソニコチン酸ヒドラジットを縮合せしめて黄色鱗片状結晶として得た。これ等の異性体である 4-アルデヒドピコリン酸ヒドラゾン (XXIV)，4-アルデヒドニコチン酸ヒドラゾン (XXV) はイソニコチン酸ヒドラゾンの場合に準じて合成した。

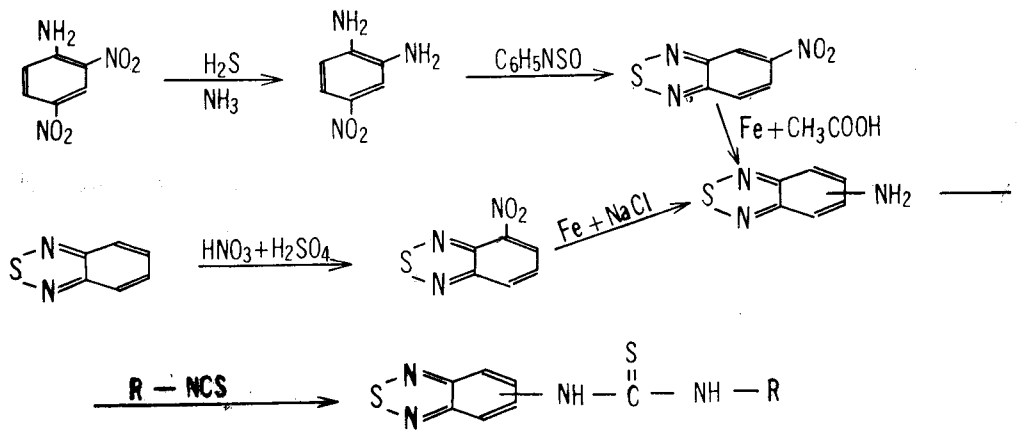
結核菌は発育の為に他の病原菌と同様に微量の重金属を必要とする事[10]から，8-オキシノリンの発見以来多くのキレート試薬についての研究が進められた。C. F. Huebner 等[11]の 300 種類以上の N,N′-ジ置換チオ尿素誘導体の化学構造と抗菌力との関係についての研究結果から，E. A. Konopka 等[12]は p-エトキシ -p′-イソブトキシチオカルバニリッドと，p-ブトキシ -p′-ジメチルアミノチオカルバニリッドが臨床的に用い得る事を発見した。このチオ尿素誘導体の作用機構については，Ng. Ph. Buu-Hoii 等[13]は金属キレート生成能をあげている。そこで著者は表3に示すベンツチアジアゾール核を有する一連のチア尿素誘導体を合成しようと考えた。ベンツチアジアゾールの α-位はナフタリンやキノ

表 3





キザリンの α-位が活性なるのと同様に隣接チアジアゾール環の影響によって活性化されていると考えられる。実際に硫酸と硝酸の混酸でニトロ化を行うと 85% の収量で 4-ニトロベンツチアジアゾール[14]が得られる。これを還元して 4-アミノ体となす場合母核のベンツチアジアゾール核は容易に還元分解をうけて 0-フェニレンジアミンを与えるので，[2] ニトロ基のみを選択的に還元する方法が必要である。著者は塩化白金酸を触媒として塩化ナトリウムと還元鉄を用いて 50% の収量でニトロ基をアミノ基に還元し得た。このアミンと縮合せしめる p-アルコキシフェニルイソチオシアネートは p-アルコキシアニリンより得られる p-アルコキシフェニルジ

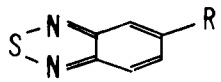


チオカルバミン酸アンモニゥムを硝酸鉛で分解[15]して得た。4-アミノ体とp-アルコキシフェニルイソチオシアネートとを縮合せしめる場合は単にアルコールを溶媒として加熱する事によって容易にチオ尿素誘導体となす事が出来る。

以上の化合物の人型結核菌H37Rvに対する試験管内発育阻止試験の結果は表4，5，6の通りであった。最も有効な化合物はベンツチアジアゾール-5-アルデヒトイソニコチン酸ヒドラゾン(XXI)で1γ/mlの濃度で結核菌の発育を阻止した。ついで有効な化合物はベンツチアジアゾール-5-アルデヒドロピコリン酸ヒドラゾン(XIX)とN-(ベンツチアジアゾリル-4)-N'-(p-n-プロポキシフェニル)チオ尿素(XXX)で発育阻止濃度は10γ/mlであった。α-, β-, γ-ピリヂンカルボン酸ヒドラジットと5-アルデヒド体及び4-アルデヒド体とのヒドラゾン(XIX, XX, XXI, XXIV, XXV, XXVI)については5-置換体の方が有効で，一般のα-, β-, γ-ピリヂ

表 4

5-置換-2.1.3-ベンツチアジアゾール誘導体の抗菌力



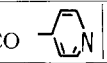
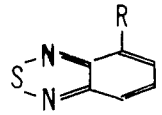
	γ/ml	50	25	10	1	対照
II	$-CH_2NH_2-HCl$	—	+	###	###	###
XVII	$-CH=N-NH-CO-NH_2$	##	##	###	###	
XVIII	$-CH=N-NH-CS-NH_2$	−	−	##	##	
XIX		−	−	−	##	
XX		+	+	###	###	
XXI		−	−	−	−	
V	$-CONHNH_2$		###	###	###	
VI	$-CONH_2$	###	###	###	###	
VII	$-CN$	−	##	##	##	
VIII	$-CSNH_2$	##	##	##	##	

表 5

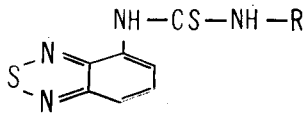
4-置換-2.1.3-ベンツチアジアゾール誘導体の抗菌力



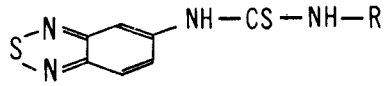
	γ/ml	50	25	10	1	対照
X	$-CH_2NH_2\cdot HCl$	−	±	##	##	###
XXII	$-CH=N-NH-CO-NH_2$	###	###	###	###	
XXIII	$-CH=N-NH-CS-NH_2$	−	−	##	##	
XXIV		−	−	+	+	
XXV		−	±	##	##	
XXVI		−	=	+	+	
XIII	$-CONHNH_2$	##	##	##	##	
XIV	$-CONH_2$	##	##	##	##	
XV	$-CN$	+	###	###	###	
XVI	$-CSNH_2$	−	±	##	##	

表　6

N,N′-ジ置換チオ尿素誘導体の抗菌力



	r/ml	50	25	10	1	対照
XXVII		−	＋	＋	＋＋	−
XXVIII	OCH_3	−	＋	＋	＋＋	
XXIX	OC_2H_5	−	−	＋	＋	
XXX	OC_3H_7	−	−	−	＋	
XXXI	OC_4H_9	−	＝	＋	＋	



		50	25	10	1	対照
XXXII		−	＋	＋	＋＋	＋＋
XXXIII	OCH_3	−	−	＋	＋	
XXXIV	OC_2H_5	−	−	＋	＋	
XXXV	OC_3H_7	−	−	＋＋	＋＋	
XXXVI	OC_4H_9	−	−	＋	＋	

ンカルボン酸ヒドラゾンにみられる[16]様に抗菌力の強さは $\gamma > \alpha > \beta$ の順になっている様に思われる。

チオセミカルバゾン誘導体(XVIII, XXIII)が5-置換体，4-置換体ともある程度の阻止作用を示すが，硫黄が酸素で置換されたセミカルバゾン誘導体 (XVII, XXII) は殆んど効力を示さなかった。

酸ヒドラジット(V, XIII) は分子内に活性なる基 $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH-N\langle$ を有しているにもかかわらず両置換体とも無効で，かえって5-置換体(V)が高濃度でも対照と同程度の発育を示す事は興味がある。

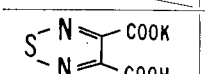
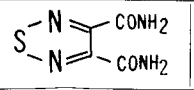
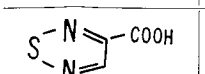
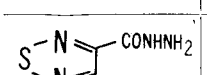
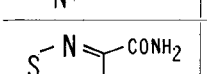
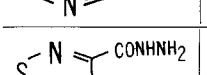
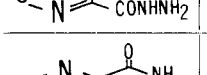
チオアミド誘導体(VIII, XVI) は両置換体とも無効であり，その他の誘導体についても 5-置換体と 4-置換体との間には顕著な差は見出されなかった。

チオ尿素誘導体の中で最も強い阻止作用を示したのは，N-(ベンツチアジアゾリル-4)-N′-(p-n-プロポキシフェニル)チオ尿素(XXX)で，その他の化合物もある程度有効であったが，4-置換体の方が5-置換体よりも幾分すぐれている様に思われる。アルコキシ基のない(XXVII)，(XXXII) の場合には殆んど効力を示さなかった事から発育阻止作用をあらわす為にはアルコキシ基が必要である。アルキシ基の炭素数に関しては 4-置換体の場合は C_3 の場合に抗菌作用が最も強くなるが 5-置換体の場合には逆に最も弱くなる。

ベンゾール核を有してない 1.2.5-チアジアゾール誘導体[6]の場合は表7に示される様に殆んど阻止作用を示さなかった。

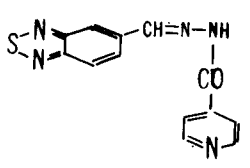
表　7

1.2.5-チアジアゾール誘導体の抗菌力

r/ml	50	25	10	1	対照
	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋
		＋＋	＋＋	＋＋	
	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	
	＋	＋	＋	＋	
	＋	＋	＋	＋	
		＋＋	＋＋	＋＋	
	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	

次に最も発育阻止作用の強かったベンツチアジアゾール-5-アルデヒドイソニコチン酸ヒドラゾン(XXI)のイソニコチン酸ヒドラジットの50γ耐性菌及び p-アセトアミノベンツアルデヒドチオヒミカルバゾンの10γ耐性菌に対する抗菌試験の結果（表8），後者に対しては感受性菌に対すると同程度に発育を抑えるが，前者に対しては発育阻止力は弱かった。

表　8

	菌　株	耐性度	対　照	50γ/ml	25γ/ml	10γ/ml	1γ/ml
	H37Rv 敏感菌		|||	−	−	−	−
	INH 耐性菌	50γ	|||	−	++	++	++
	Tb1 耐性菌	10γ	|||	−	−	−	−

実　験　の　部

ベンツチアジアゾール-5-ニトリル VII

ベンツチアジアゾール-5-カルボン酸アミド[7] 0.7 grと塩化チオニル4 ccとを加熱すると約10分後に内容物は透明になる。8時間還流後過剰の塩化チオニルを溜去し，真空デシケーター中で乾燥する。収量0.8gr.

之をアルコール23ccより再結晶すると融点103～104℃の黄色針状結晶 0.2gr を得る。之を更にアルコール4 ccより再結晶すると融点108～109℃の白色針状結晶になる。

分析値

実測値　C, 51.88 : H, 1.76

$C_7H_3N_3S$　としての理論値

C, 52.16 : H, 1.88%

ベンツチアジアゾール-5-チオアミド VIII

5-ニトリル (VII) 0.2gr をメタノール50ccに溶解し，ジェチルアミン3 ccを加えて0℃で硫化水素を1時間通ずる。二晩放置後析出せる暗赤色柱状結晶を濾取する。収量0.2gr 融点 187～190℃

之を粉末にして硫黄を除去する為に二硫化炭素で充分抽出する。残渣をアルコール 6.5ccより再結晶すると橙色針状結晶になる。融点 188～190℃

分析値

実測値　C, 43.09 : H, 2.90

$C_7H_5N_3S_2$　としての理論値

C, 43.06 : H, 2.58%

4-メチルベンツチアジアゾール

2.3-ジアミノトルエン 24gr を トリエチルアミン 115ccを含むトルエン 1,000cc に加え，氷冷下に塩化チオニル 35ccとトルエン 70ccの混合溶液を1時間を要して滴下する。次いで 24時間還流した後 2,000 ccの水を加えて不溶物を濾別し，トルエン層を分取し充分に水洗する。トルエンを溜去後内容物を減圧蒸溜して濾点90～91℃/6mmの溜分を集める。収量2εgr.

4-アミノメチルベンツチアジアゾール塩酸塩 X

4-メチル体23grとN-ブロムサクシイミド 27.5gr とを四塩化炭素 250ccに溶解し，紫外線照射下に9時間還流する。冷却後析出せるコハク酸イミドを濾別し，濾液を溜去すると 30gr の 4-ブロムメチル体(IX)が微橙色針状結晶として得られる。融点 86～88℃

この化合物は四塩化炭素やメタノールで再結晶すると分解する傾向を有するので直ちに次の操作に移る。ブロム化合物 23gr を 100cc のクロロフォルムに溶解し，ヘキサミン 14gr のクロロフォルム溶液 200cc を加え一晩放置する。析出せる附加体を濾取し 50 cc のエーテルで洗滌する。収量 33gr. 融点 190～191℃ 分解。

附加体 1.2 gr を　3N塩酸 10 cc と2時間加熱する。反応液を蒸気乾涸し残渣を濃塩酸から再結晶すると，白色板状結晶の塩酸塩が得られる。収量 0.5gr. 融点 215℃　半融 222℃ 分解

分析値

実測値　C, 41.79 : H, 4.20

$C_7H_8N_2S \cdot Cl$ としての理論値

C, 41.69 : H, 4.00%

4-フォルミルベンツチアジアゾール IX

附加体 3.7 gr とヘキサミン 2.5 gr とを 40% 酢酸 10ccに溶解し油浴中で加熱すると約7分後に内容物が透明になる故えに濃塩酸2 ccを加え3分間加熱を続ける。冷却後固化せる褐色結晶を濾取し5倍量のアルコールから再結晶すると黄色粒状結晶 0.5gr を得る。融点 96～98℃

分 析 値

実測値　C, 51.49 : H. 2.50

$C_7H_4ON_2S$　としての理論値

C, 51.21 : H, 2.46%

ベンツチアジアゾール -4- カルボン酸　XII

4-アルデヒド(XI) 2.1gr と水酸化ナトリウム 2 gr とを 150ccのメタノールに溶解し，僅かに加温しながら硝酸銀 4.4 gr から作った新しい酸化銀を加えて約 30 分間攪拌する。析出した銀を濾別し，濾液を氷室に放置すると黄色針状結晶 1.9gr が得られる。之を 13 倍量の水から再結晶すると白色針状結晶になる。

収量 0.85gr　融点 197～198℃

分 析 値

実測値　C, 46.88 : H, 2.47

$C_7H_4O_2N_2S$　としての理論値

C, 46.66 : H, 2.24%

ベンツチアジアゾール -4- カルボン酸ヒドラジット　XIII

4-カルボン酸 (XII) 0.2gr を無水アルコール 10 cc に溶解し濃硫酸 0.1ccを加えて10時間還流してエステル化する。反応後アルコールを溜去し残留物に水10ccを加え重炭酸ナトリウムで中和しエーテルで抽出する。エーテルを溜去して得られた残渣にアルコール 1 ccと 80%ヒドラジンヒドラート 0.2ccを加えて 4 時間加熱する。放冷すると融点 173～177℃ の黄色針状結晶 0.3 gr が得られる。之を 11 cc のアルコールから再結晶すると融点は 178～180 ℃ に上昇する。

分 析 値

実測値　C, 43.52 : H, 3.41

$C_7H_6ON_4S$　としての理論値

C, 43.29 : H, 3.11%

ベンツチアジアゾール -4- カルボン酸アミド　XIV

4-カルボン酸 (XII) 1.5gr と塩化チオニル 10 cc とを30分間還流後，過剰の塩化チオニルを溜去し内容物を真空デシケーター中で乾燥する。残留物をエーテル 20ccに浮遊させ攪拌下にアンモニアを通じ一晩放置後不溶物を濾取する。之を少量の水で洗滌し，25ccのアルコールから再結晶すると融点 181～182 ℃ の白色砂状結晶 1.0 gr が得られる。

分 析 値

実測値　C, 47.06 : H, 2.54

$C_7H_5ON_3S$　としての理論値

C, 46.92 : H, 2.81%

ベンツチアジアゾール -4- トリル　XV

4-カルボン酸アミド(XIV)　0.5gr とオキシ塩化燐 5 ccとを 8 時間還流後氷室で放冷すれば白色針状結晶 0.2gr が得られる。融点 117～118 ℃ 之をアルコール 3 cc より再結晶すると融点は 119～120 ℃ に上昇する。

分 析 値　C, 52.06 :H, 1.96

$C_7H_3N_3S$　としての理論値

C, 52.16 : H, 1.88%

ベンツチアジアゾール -4- チオアミド　XVI

4-ニトリル(XV)　0.2gr. をメタノール 50ccに溶解しジェチルアミン 3 ccを加え常温で硫化水素を 1 時間通ずる。一晩放置後メタノールを溜去すると暗赤色針状結晶 0.2 rg が得られる。融点 170～180 ℃　之を 5 ccの二硫化炭素中に加えて充分攪拌し，不溶物をアルコールから再結晶すると，融点 183～185 ℃ の黄色針状結晶になる。

分 析 値　C, 42.99 : H, 2.61

$C_7H_5N_3S_2$　としての理論値

C, 43.06 : H, 2.58%

ベンツチアジアゾール -4- アルデヒドセミカルバゾン　XXII

4-アルデヒド(XI) 0.2gr のアルコール溶液 20cc に硫酸セミカルバジット 0.3gr と酢酸カリウム 0.2gr を含む水溶液 3 cc を加えると直ちに結晶が析出する。30分間加熱して結晶を濾取し水で充分洗滌して硫酸カリウムを除去し，350ccのアルコールから再結晶すると黄色柱状結晶が得られる。 収量 0.3gr 融点 247～249 ℃ 分解。

分 析 値

実測値　C, 43.45 : H, 3.44

$C_8H_7ON_5S$　としての理論値

C, 43.43 : H, 3.19%

ベンツチアジアゾール -4- アルデヒドチオセミカルバゾン　XXIII

4-アルデヒド(XI) 0.1 gr とチオセミカルバジット 0.05 gr とより XXII の場合に準じて合成した。黄色針状結晶，融点 222 ℃ 分解

分 析 値

実測値 C, 40.71 : H, 3.07

$C_8H_7N_5S_2$ としての理論値

C, 40.49 : H, 2.97%

ベンツチアジアゾール-4-アルデヒドピコリン酸ヒドラゾン XXIV

4-アルデヒド(XI) 0.2gr とピコリン酸ヒドラジット 0.16gr とをアルコール5ccに溶解し30分間加熱する。冷却後析出した結晶を濾取し，アルコール60ccより再結晶する。収量 0.3 gr 融点 211～212 ℃

分 析 値

実測値 C, 54.92 : H, 2.97

$C_{13}H_9ON_5S$ としての理論値

C, 55.11 : H, 3.20%

ベンツチアジアゾール-4-アルデヒドニコチン酸ヒドラゾン XXV

上記の XXIV の場合に準じて合成する。

融点 175～176 ℃

分 析 値

実測値 C, 51.80 : H, 3.70 : H_2O 5.75

$C_{13}H_9ON_5SH_2O$ としての理論値

C, 51.82 : H, 3.68 : H_2O, 5.98%

ベンツチアジアゾール-4-アルデヒドイソニコチン酸ヒドラゾン XXVI

前記の XXIV の場合に準じて合成する。

黄色鱗片状結晶，融点 218～219 ℃

分 析 値

実測値 C, 55.10 : H, 3.08

$C_{13}H_9ON_5S$ としての理論値

C, 55.10 : H, 3.20%

4-ニトロベンツチアジアゾールの還元

4-ニトロ体[14] 10 gr を 0.5 % 塩化白金酸，0.3cc を含む 10 % 食塩水 100cc 中に加え，湯浴中で加熱攪拌しながら 30 gr の還元鉄粉を一度に加え約1時間攪拌を続けると黄色の溶液は黒色に変化する。冷却後 50ccのベンゼンで2回抽出し，ベンゼンを溜去後残渣を 40% メタノール 80cc で再結晶すると，黄色針状結晶が得られる。収量 4gr. 融点 67～68 ℃ [17]

この 4-アミノ体を無水酢酸でアセチル化すると，融点 192 ℃ [18] のアセチルアミノ化合物になる。

5-アミノベンツチアジアゾール

2-アミノ-4-ニトロアニリン 34.4 gr，ピリヂン 200cc，ベンゼン 100ccの混合物に新たに蒸溜したチオニルアニリン 65gr（アニリン塩酸塩 66gr ベンゼン 200cc，塩化チオニル 41cc の混合物を約 14時間還流して得た。沸点 84°/5mm）を加えて，亜硫酸ガスの発生のやむ迄約7時間還流する。ベンゼンとピリヂンを溜去し放冷すれば 34gr の 5-ニトロ体が得られる。之を 600ccのアルコールから再結晶する。融点 125～126 ℃

この 5-ニトロ体 6gr を微粉となし，0.5 % 塩化白金酸1 cc と酢酸 4 cc とを含む水80ccに加え，湯浴中で加熱攪拌しながら還元鉄粉 16gr を加え，更に 30 分後 3 gr を加えて 30 分間強力に攪拌する。熱時濾過し冷却すれば 約 3.8 gr の黄褐色の結晶が得られる。之を少量のハイドロサルファイトを含む 12 % アルコール 80 cc で再結晶すると，2.7 gr の黄色針状結晶が得られる。融点 114～116 ℃ [19]

N-ベンツチアジアゾリール-N'-アリルチオ尿素

A法……アミンとイソチオシアネートとをアルコール中で加熱する方法

B法……アミンとイソチオシアネートとを溶媒なしで熔融する方法

C法……アミンとイソチオシアネートとをエーテル中で数日間室温に放置する方法

D法……アミンとイソチオシアネートとをエーテル溶媒中で加熱する方法

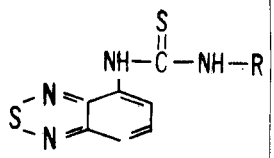
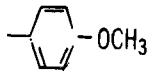
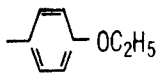
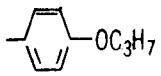
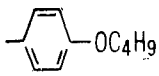
以上の四法で10種類のチオ尿素誘導体を合成した。融点，分析値は表9の通りである。

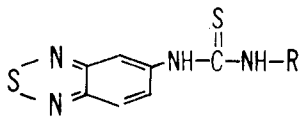
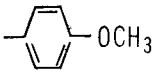
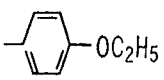
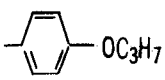
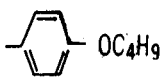
抗 菌 試 験

培地は10%牛血清を含むキルヒナー培地5 ccを用いた。菌株は小川培地で3週間培養した人型結核菌H37 Rv 株。接種方法は 1 mg/cc の菌浮遊液を 0.1cc 宛各試験管に接種。被検物質はプロピレングライコールに溶解し，滅菌後最終濃度が 50，25，10，1g が 1cc に含まれる様に調整した。判定は 37 ℃ で2週間培養後試験管を振って全く菌塊が管底よりあがるのを認めないものをもって一とし，その発育したものをその程度によって＋～卅とした。

稿を終るに当り，御指導，御校閲を賜った柿本教授，抗菌試験を担当された当研究所予防部山本助教授に感謝の意を表する。

表　9

 R	方法	融点 ℃	分析値 % 実験値 C	実験値 H	計算値 C	計算値 H
	A	150	54.40	3.93	54.52	3·52
	B	161～162	53.14	4.10	53.14	3.82
	B	173～174	54.56	4.56	54.52	4.27
	B	146～148	55.83	4.83	55.79	4.68
	A	139～141	57.32	5.30	56.66	5.06

 R	方法	融点 ℃	分析値 % 実験値 C	実験値 H	計算値 C	計算値 H
	C	152～153	54.55	3.45	54.52	3.52
	A	170～171	53.47	3.87	53.14	3.82
	C	180～181	54.74	4.52	54.52	4.27
	C	161～162	55.57	4.71	55.79	4.68
	D	150～151	57.20	5.28	56.96	5.06

文　　献

1) 柿本，関川：日化 **77** 480 (1956)
2) Bayer and Co. : Friedländer **2** 534 (1891)
3) B. A. Kilby : Biochem. J. **49** 671 (1951)
4) H. L. Riley : Sci. J. Roy. Coll. Sci. **5** 7 (1935)
5) J. Thiele, E. Winter : Ann. **311** 353 (1900)
6) I. Sekikawa : Bull. Chem. Soc. Jap. **33** 1229 (1960)
7) I. Sekikawa : Bull. Chem. Soc. Jap. **32** 551 (1959)
8) A. W. Waston, R. J. Michaels Jr. : "Org. Syntheses" Vol. 31, P. 108 (1951) John Wiley and Sons. Inc., New York
9) M. Sommelet : Compt. rend. **157** 852 (1913)
10) B. C. Sher, H. C. Sweany : J. Bact. **37** 377 (1939)
11) C. F. Huebner, J. L. Marsh, P. H. Mizzoni, R. P. Mull, D. C. Schroeder, H. A. Trovell, C. R. Schloz : J. Am. Chem. Soc. **75** 2274 (1953)
12) P. C. Eisman, E. A. Konopka, R. L. Mayer : Am. Rev. Tubbrc. **70** 121 (1954)
E. A. Konopka, P. C. Eisman, R.L. Mayer, F. Paker, F. Paker Jr. S. L. Pobbins : ibid. **70** 130 (1954)
13) Ng. Ph. Buu-Hoï, Ng. Dat Xuong : Compt. rend. **237** 498 (1953)
14) L. S. Erfos, R. M. Levit : Zhur. Obshcheĭ Khim. **23** 1552 (1953) **25** 199 (1955)
15) 邦訳 "Organic Syntheses" 合冊第1 p. 488 (1942) 丸善
16) 柿本，山本：結核の研究 3 79 (1956)
17) mp. 68℃ [14]
18) mp. 152.5℃ [14]
19) mp. 114℃ A. M. Khaletskiĭ, V. G. Pesin ··Zhur. Obshcheĭ Khim. **20** 1914 (1950)