This improved method of synthesis gives satisfactory results in the oxidation of thioacetanilide derivatives possessing anionoid group (e. g. methoxyl, methyl, chloro, etc.) in the para position, but those in which these groups are present in the ortho position or those possessing cationoid group (e. g. nitro) in the para position did not give as satisfactory an yield.

(Received November 11, 1949)

128. 水野義久, 植村 隆: 強力殺菌剤としてのチオカーボチヤニンの合成 (チヤニン色素合成に関する研究 第8報)

Yoshihisa Mizuno and Takashi Uemura: Syntheses of Cyanine Dyes. VIII. Synthesis of Antibacterial Thiocarbocyanines.

(Tokugawa Institute for Biological Research, Tokyo)

本研究第5報に於いて, 生体外に於ける抗菌作用を検討する目的を以て, 8位に置換基を有する thiocarbocyanine 色素が新たに7種類合成せられたことを報告した. 之等の色素は主として, iodide にして, これがため細菌並びに動物に対する諸性質の研究上幾多の困難に遭遇した. よつて, より水に溶け易い色素を得たく思い, 8位の phenylvinyl 基の phenyl 基に水酸基を導入するか, 若しくは, iodide を bromide 若しくは, chloride にすることによつて, この欠点を解決しようと試みた. この場合にも, 水溶性の大小は, 上記の phenyl 基に hydroxyl 基を導入するよりも, iodide を, bromide 或いは chloride に変ぜしめることによつて, より著しい影響を受けること, 他の cyanine 色素に於けると同様にして, 水溶性に関する問題は, ハロゲンを bromine 或いは chlorine にすることによつて, 大約解決し得たものと考えられる. これまで, 新たに合成せられた thiocarbocyanine 色素の物理化学的性質及び黄色葡萄球菌に対する抗菌力を一括表示すれば, 次表の如くである.

合成番号	8位	X	mp (decomp.)	$\lambda_{\max} A^\circ$	<i>Staph. aureus</i> に対する作用 g/cc
B 01	-Methyl	J	261°	5,440	10.exp (-6.3)
B 02		J	240°	5,580	10.exp (-6.0)
B 03	-Methyl	Br	269°	5,540	10.exp (-6.3)
B 04	-Propyl	J	250°	5,440	10.exp (-6.0)
B 1		J	244-246°	5,590	10.exp (-6.0)
B 2		J	251-254	—	10.exp (-6.7)
B 3		J	215-216°	5,570	10.exp (-6.5)
B 4		J	250-252°	—	10.exp (-6.2)
B 5		J	239-240°	5,575	10.exp (-6.5)
B 6	-C ₃ H ₇	Br	209-210°	5,430	10.exp (-6.2)

合成番号	8 位	X	mp (decomp.)	$\lambda_{\max} \text{\AA}$	<i>Staph. aureus</i> に対する作用 g/cc
B 7	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$	J	270-271°	5,580	10.exp (-6.3)
B 8	$-\text{CH}_3$	Cl	0	5,440	10.exp (-6.3)
B 9	$-\text{CH}=\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	J	230-232°	5,480	10.exp (-6.0)
B 10	$-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	J	220-225°	5,450	10.exp (-6.2)

上記一覧表から明らかなる如く、8 位に置換基を有する thiocarbocyanine 色素は、黄色葡萄球菌寺島株に対しては、強力なる殺菌作用を有し、就中、2,4-dihydroxyphenylvinyl 基を有するものは、当該球菌に対して極めて大なる抗菌力を有することが見られた。

本研究実施にあたって、当研究所の柴田和雄氏に可視部吸収スペクトル測定を依頼し、元素分析は、東大薬学科分析室各位の厚意によつた。併せて深甚なる感謝の意を捧げる。

尚、本研究費の一部は、文部省試研究費を充当した。

実 験 の 部

8-Methyl-benzothiocarbocyanine bromide の合成 2-methylbenzothiazole bromide [mp 239°] 1 g, 正醋酸エチルエステル 1 cc を α -picoline 6 cc に加熱して溶解し、110° に 30 分間加熱す。冷後濾過。得られる結晶を 50 cc の水で洗い、更に 1 cc の ethanol, ether で洗う。0.32 g の紫色の結晶を得。これを、ethanol 65 cc から再結晶し、mp (decomp.) 269-271° の結晶 0.295 g を得る。吸収極大、5,440 $\text{\AA}$ 、第二吸収帯を有しない。C₂₂H₂₉S₂N₂Br·H₂O 計算値 C 55.09, H 5.73, N 6.07, 実験値 C 55.08, H 5.93, N 6.49。

4,4'-Dimethyl-1,1'-diethyl-benzothiocarbocyanine iodide の合成 2,4-dimethyl-benzothiazole ethiodide 3 g, 4 cc の正醋酸エチルエステル、 α -picoline 15 cc を浴温 140° に 1 h 加熱後放冷。粗色素 1.5 g を得。

これを、400 cc ethanol に熱してとかし、濾過後、濾液を水浴上減圧濃縮し放冷。青緑色光沢をもつ美麗な結晶 1.15 g を得る。300° まで加熱しても溶解しない。C₂₃H₂₅N₂S₂J·H₂O 計算値 C 53.01, H 4.80, N 5.39, 実験値 C 53.33, H 5.02, N 5.17。

8-[4'-Hydroxy-3-methoxy-phenylvinyl]-benzothiocarbocyanine bromide の合成 8-methyl-benzothiocarbocyanine bromide 0.29 g, vaniline [81°] 0.11 g, ethanol 7 cc, piperidine 5 滴を混合し、水浴上 45 分間加熱後、放冷。これに、ether 50 cc を加えて結晶析出せしめ、粗色素 0.38 g を得る。エタノール 10 cc に加熱して溶かし放冷。0.12 g を得る。mp (decomp.) 185-190° C₃₁H₃₁N₂O₂Br·H₂O 計算値 N 5.14, 実験値 N 5.22。

8-Methyl-benzothiocarbocyanine ethyl p-toluenesulfonate の合成 4 g の 2-methyl-benzothiazole, 4.5 g の ethyl p-toluenesulfonate を浴温 140° に 1 時間加熱後、これに、70 cc の α -ピコリンと 12 cc の正醋酸エチルエステルを加え、110-120° に更に 2 時間加熱する。 α -ピコリンを減圧で除去放冷すれば、結晶析出。エーテルで洗い、2.2 g の銅色結晶を得。含水エタノールから再結、mp (decomp.) 205° の結晶 1.14 g を得。C₃₁H₃₅O₃N₂·H₂O 計算値 N 48.4, 実験値 N 4.97。

4,4'-Dimethoxy-benzothiocarbocyanine ethochloride の合成 ethyl p-toluenesulfonate 2.5 g, 2-methyl-4-methoxy-benzothiazole 1.8 g を浴温 140° に 4 時間加熱後、この反応液に、5 cc の無水醋酸と、2 cc の正醋酸エチルエステルを加え、更に 1 時間 140-150° に加熱。紫色の液を 50% ethanol 20 cc, 食塩 3 g の溶液に注ぎ、水浴上 4 時間加温後放冷。寒天状物質となる。素焼板上乾燥後、十分水洗し、粗色素 1.2 g を得。50% ethanol から再結晶して 0.2 g を得。mp (decomp.) 232°。

8-(2,4-Dihydroxyphenylvinyl)-benzothiocarbocyanine iodide の合成 8-methyl-benzothiocarbocyanine iodide 1.5 g, resorcyaldehyde 0.5 g を 10 cc の ethanol に熱して溶かし、更に piperidine 10 滴を添加、水浴上 60 分煮沸、放冷後、結晶を濾取。500 cc の ethanol から再結、1.290 g を得。アルコールに青

色にとける。C₃₀H₂₇O₂S₂N₂J·H₂O 計算値 C 55.58, H 4.86, N 4.47, 実験値 C 55.44, H 4.86, N 4.32.

8-[*o*-Hydroxyphenylvinyl]-benzothiocarbocyanine iodide の合成 8-methylbenzothiocarbocyanine iodide 0.5 g, salicylaldehyde (kp 196°) 8 滴を無水 ethanol 20 cc に溶かし、更に 15 滴の piperidine を加え、45 分水浴上加熱煮沸す。放冷後、青色にアルコールに溶ける紫色の結晶 0.21 g を得。300 cc の ethanol にとかし、濾過後濾液を減圧濃縮して、0.192 g を得。mp (decomp.) 240–243°. C₂₉H₂₇OS₂N₂J 計算値 C 57.04, H 4.45, N 4.58, 実験値 C 57.21, H 4.25, N 5.01.

細菌試験 Journal of Antibiotics (ペニシリン其他抗生物質) II (1949) 512 頁, 植村隆著: チヤニン系色素の抗菌作用に記載した方法によつた。 徳川生物学研究所 (昭和 24 年 11 月 11 日受理)

Summary

Antibacterial power *in vitro* of 10 kinds of newly synthesized thiocarbocyanine were examined. It was found that benzothiocarbocyanine possessing a substituent at 8-position had powerful bactericidal power against *Staphylococcus aureus* Terashima. Of such compounds, the one with 2,4-dihydroxyphenylvinyl radical at 8-position showed complete inhibition of growth of *Staph. aureus* in a concentration of 10. exp (–6.7) g. per cc.

(Received November 11, 1949)

129. 関屋 實：還元のアチルアミン化の研究（第3報）

オキシムの還元のアチルアミン化

Minoru Sekiya : Studies on the Reductive Acylamination. III.
Reductive Acylamination of Oximes.

(Research Laboratory, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

著者は先に第2報に於てニトリルの還元のアチルアミン化に就て報告したが同様にオキシムに就て行つた実験結果を茲に報告する。即ちオキシムを蟻酸アミド又は蟻酸エチルの存在に於て高温高压還元した。触媒としてラネーニッケルを使用し、蟻酸アミド又は蟻酸エチルは計算量の 1–1.5 倍を使用した。還元物より夫々目的のフォルミルアミノ化合物が得られたがその収率はオキシムの種類により非常に変動があつてニトリルの如く一般的好結果は得られなかつた。

アルドキシムとして benzaldoxime, *p*-sulfonamidobenzaldoxime, acetaldoxime 及び *n*-butyraldoxime, ケトオキシムとして acetoxime 及び acetophenonoxime に就て実験した。これらの実験に於て最も好結果を得たのは芳香族アルドキシムの場合であつて極めて好収率を以てフォルミルアミノ化合物が得られるが脂肪族アルドキシム及びケトオキシムに於てはその収率は不良である。実験結果は第1表に示した。

表には蟻酸アミド及び蟻酸エチルを入れない同一条件で單獨で還元せる場合とその収率を比較出来る様に記した。表の如く芳香族アルデヒドの場合、蟻酸アミド又は蟻酸エチルの存在が副反応を強く抑制してフォルミル化された第1級アミンの生成を促進しているのを認めることが出来る。之に反してケトオキシム及び脂肪族アルドキシムの場合、蟻酸アミド又は蟻酸エチルの存在で得られるフォルミル化第1級アミンの収率は單獨還元の場合より悪い。特に低級の acetaldoxime 及び acetoxime の場合収率は極めて悪く半樹脂様物を副生した。

一般にオキシムを接触還元する場合第1級アミンの外に副生物として第2級アミンが生成する（オキシムの種類により多少相異がある）ことはニトリルの場合と略々同様であり、その反応機構もイミンを経過するものとし