加えて強アルカリ性となし、エーテル抽出する。無水炭酸加里で乾燥後、エーテルを留去し残渣に少量の水を加え不溶物を濾去す。水層は更に塩析してエーテル抽出し無水炭酸加里を加え乾燥後エーテルを留去し、白色針状品の mp 120~122° の粗 (III) 1.7 g を得。これを昇華精製し純白色結晶。mp 124°。常法に依り得た (III) と混融するも融点降下せず。Picrate: mp 237°; 含水メタノールより再結晶。C₁₀H₈O₇N₆ 計算値 N 26.09, 実験値 N 25.71。

水に不溶物は粗製品として白色結晶 1.2 g を得。熱湯から再結晶し mp 238° の白色板状品。(III) の水溶液にブロム水を滴下して得た (IV) と混融するも融点降下せず。また本化合物をアルコール中亜鉛末で還元する時、容易に (III) となる。

(第2法) (イ) 濃硫酸中の反応濃硫酸 50 g 中に硫酸グアニジン 5 g を溶解し、20° 前後で攪拌下 (II) を滴下反応せしむ。滴下に従い赤色に着色し塩酸ガスを盛んに発生する。6 時間攪拌反応後、1 夜放置、得られた赤色透明液を氷水中に注入し、炭酸加里で中和、更に苛性ソーダで充分塩析しエーテルで抽出して無水炭酸加里を加えて乾燥後、溶媒を留去し mp 120~122° の粗 (III) 3.2 g を得。72.5%。これを昇華精製し、mp 125°。常法に依り得たものと混融するも融点降下せず。

(ロ) アルコール中、乾燥塩酸ガスに依る反応 塩酸グアニジン 5 g を無水アルコール 60 cc 中に加え、これに乾燥塩酸ガス 20 g を吸収せしめ、更に (II) 12 g を加え氷室中に 5 日間放置する時 (III) の塩酸塩の結晶析出し来る。アルコールより再結晶し mp 186° の目的物 5.2 g を得。別法に依り得た (III) の塩酸塩と混融するも融点降下せず。更にアルコール濾液洗液を合し、これよりアルコールを回収し残渣に少量の水を加え苛性ソーダを加えてアルカリ性となしエーテル抽出する時更に (III) 0.4 g を得。総収率 83.4%。

田邊製薬株式会社大阪研究所

Summary

Guanidine salts were condensed with 1-bromo-3,3-dichloropropyl acetate (I) or β,β -dichloropropione acetal (II) in conc. sulfuric acid or in alcohol containing hydrochloric acid by which 2-aminopyrimidine was obtained in a good yield. A small amount of 2-amino-5-bromopyrimidine was formed at the same time when (I) was used as the starting material.

(Received July 10, 1951)

393. 佐藤治樹: *p*-Ethylsulfonylbenzaldehyde Thiosemicarbazone の合成研究

Haruki Satoh*: Synthesis of *p*-Ethylsulfonylbenzaldehyde Thiosemicarbazone.

(Research Laboratory, Morinaga Medical Products Co., Ltd.*)

Benzaldehyde の *p*-位に置換基を有する thiosemicarbazone 類の中で、置換基が acetylamino は “Tibi-one” であるが、其の他 OH, CH₃O, CH₃SO₂, C₂H₅SO₂, *n*-C₃H₇SO₂ 等が結核菌に対して有効であると言われていたが、其中で C₂H₅SO₂ を持つものが特に効力が顕著である¹⁾²⁾³⁾。著者は此の *p*-ethylsulfonebenzaldehyde thiosemicarbazone を合成し、結核及び癩の臨床実験に使用して比較的好結果を得た⁴⁾。本化合物は thiosemicarbazide と ethylsulfonylbenzaldehyde の縮合によつて得られるが、此の aldehyde は対応するメチル化合物即ち *p*-tolylethyl sulfone から誘導した。

p-tolylsulfonyl chloride (I) を亜鉛末、鉄粉又は亜硫酸ソーダ等により還元して sulfinic acid となし⁵⁾、此のナトリウム塩 (II) をハロゲンエチルによつて ethyl sulfone (V) とする。又 chloride (I) を thiocresol (III) (mp 43°) まで還元し、之をエチル化して得た ethyl sulfide (IV) (bp 220~225°) を酸化しても (V) が得ら

* Present Address: Tokyo Branch, Gohei Tanabe & Co., Ltd. 2-chōme, Hon-cho, Chyūō-ku, Tokyo

1) E. Hoggarth, A. R. Martin: Brit. J. Pharm. 4 248 (1949); 5 188 (1950).

2) A. Spinks: Ibid: 4, 254 (1949).

3) R. J. W. Rees, J. M. Robson: Ibid. 6, 83 (1951).

4) 島本: 日本医事新報 No. 1407; 診断と治療 38, No. 9.

5) Org. Synth: Coll. Vol. I, 536.

れるが、前法に依る方が収量が多く反応も簡単である。かくして得た sulfone (V) を無水醋酸中で無水クロム酸と硫酸により aldehyde diacetate (VI) とし、之を加水分解して aldehyde (IX) を得た。又 (V) を酸化して carbonic acid (VII) とし、之を SOCl_2 により処理して得られる chloride (VIII) は割合に安定で、冷水中では分解しないので、之を aldehyde に導くのに Rosenmund 還元によらずに、大量の製造に適するように (VIII) を含水エーテル又は含水ベンゾール中で亜鉛及び金属ナトリウムを用いて還元を試みた。何れの場合にもフクシン亜硫酸によるアルデヒドの検出は可能であるが、抽出する程の量に至らず、湿潤エーテル溶液亜鉛末を加え水浴上2時間煮沸した場合に極めて僅かに aldehyde が得られたに過ぎなかつた。

aldehyde (IX) に thiosemicarbazide を縮合させて得た thiosemicarbazone (X) は白色鱗片状結晶で、苦味を有しグリコール類ピリジンには可溶であるが、水及び一般有機溶媒には極めて難溶である。アルカリには着色して溶解する。溶解度を Table I に示す。其他の性質も Tibione に類似するがアンチピリンは此の場合溶解補助剤とならない。 ω -chloroacetophenone とは phenylthiazole 体を形成し、これにより比色定量する事が出来る。体重 20 g のマウスによる本化合物の最少致死量は経口投與の場合 30 mg、腹腔内注射の場合は 5~10 mg である。

本化合物 (X) の結核菌 ($H_{37}RV$) に対する試験管内の発育阻止の状態を Table II に示す。これはチビオン、ストレプトマイシン及びバス (Na 塩) と比較した 21 日目のものである。

本研究に際し、終始御鞭撻を賜つた当社取締役比良野矯博士並びに両木岱造先生に謹謝し、又種々援助を賜つた東大佐々内科及び物療内科の諸先生に感謝する。

Table I Solubility

Acetone	1.08(%)	Methanol	0.22	Benzene	0.03
Butanol	0.75	Water	0.11	Chloroform	0.02
Ethyl acetate	0.48	Ethanol	0.07	Carbon disulfide	0.02
Glycerol	0.28	Ether	0.04	Toluene	0.01

Table II Activity for $H_{37}RV$ *in vitro* ($\times 10^4$ dilution)

	10	20	40	80	160	320	Control
X	—	—	—	±	+	+	+++
Tb1	—	—	±	+	+	+	+++
S. M.	—	—	±	+	+	+	+++
PAS(Na)	—	—	—	—	—	±	+++

実験の部

Sodium *p*-Toluene sulfinate (II) 360 cc の水を 70° に加温し 48 g の亜鉛末を加え攪拌しながら次に tolylsulfonyl chloride (I) 60 g を少量ずつ加える。発泡発熱して反応する。chloride を加え終つた後、10 分間攪拌を続け、次に 90° まで加熱して反応を完結させる。この反応液を NaOH 溶液でアルカリ性とし、吸引濾過し、残渣を温水で洗い、濾液と洗液を合わせて濃縮する。液量約 1/5 位になつてから冷却すればナトリウム塩

(II) が析出する。収量 44 g. 鉄粉を用いても殆ど同様であるが、製品が着色し易い。又亜硫酸ソーダを用いて収量良く得られた。即ち結晶亜硫酸ソーダ 50 g, 苛性ソーダ 4 g, 水 50 cc よりなる溶液を 70° に加温して、此の中に chloride (I) 19 g を攪拌下に徐々に加える。約 30 分にして chloride は溶解し透明な液となる。これを冷却すればナトリウム塩 (II) が析出する。収量 16 g (75%)。此の方法によると残渣の濾過や濃縮が省けるので亜鉛末を用いるより操作が簡単である。此のナトリウム塩 (II) は 2 分子の結晶水を有し、遊離の sulfonic acid は mp 90°.

p-Tolylethyl sulfone (V) 前記ナトリウム塩 (II) 700 g を C_2H_5I 715 g. アルコール 1.5 l と共に 3 時間還流させて、アルコール及び過剰の C_2H_5I を留去後、残渣を水で稀釈すればエチル化体は油状として析出し、暫くして固化する。水溶液からは食塩により塩析し、尚若干のエチル化体を得る。合計 245 g. 加圧下に此の反応を行えば収率は 70% 位になる。(II) 74 g, C_2H_5Br 53 g, アルコール 100 cc をオートクレープに入れ 100° に加熱する。圧力約 10 気圧、前記同様に処理して 45 g を得。アルコールから再結し mp 55°, 板状結晶。

p-Ethylsulfonylbenzaldehyde diacetate (VI) 前記 sulfone (V) 10 g を無水醋酸 40 cc に溶解し、冷却しながら、濃硫酸 9 cc を加え、此の溶液に無水クロム酸 9 g を無水醋酸 20 cc に溶解した溶液を 0~5° に保ちながら攪拌下に滴下する。滴下後尚 30 分攪拌し、氷水中に注ぎ析出する油状物は黄色結晶状となる。之を炭酸曹達溶液で洗い約 7 g を得。稀醋酸から再結し白色結晶 mp 110°。実験の数例を Table III に示す。

Table III Condition of Oxidation

Sulfone (g)	Ac ₂ O (cc)	AcOH (cc)	CrO ₃ (g)	H ₂ SO ₄ (cc)	Yield (g)	(%)
10	60	—	9	9	7	43
100	600	—	90	90	80	49
92	600	—	90	70	57	38
100	800	—	80	70	91	56
184	500	400	160	160	127	42
92	550	55	80	80	78	52
100	500	100	90	90	104	64

p-Ethylsulfonylbenzaldehyde (IX) 上記 diacetate (VI) 7 g を 10% H_2SO_4 25 cc 及びアルコール 10 cc と 30 分煮沸すれば溶解する。冷却後析出する結晶を 3% メタノールから再結し mp 104° の白色結晶 3.6 g を得。収率 78%。アルデヒドの諸反応を呈す。

p-Ethylsulfonylbenzoic acid (VII) sulfone (V) 10 g を $KMnO_4$ 18 g, 水 300 cc と 3 時間煮沸して酸化する。反応液を濾過し、濾液と残渣の洗液を合せ塩酸酸性にすれば酸 (VII) が析出する。収量 9.5 g, 熱湯から再結し mp 212°.

p-Ethylsulfonylbenzoyl chloride (VIII) 上記 (VII) 5 g を $SOCl_2$ 8 g と共に水浴上に加熱すれば約 30 分で均一な溶液となり、尚 30 分加温後、反応液を氷水中に注入すれば、chloride は分解することなく白色沈澱として得られる。素焼板上に乾燥し、5.2 g を得。融点 103~105°。収率 95%。此の chloride より誘導した amide は mp 169°.

p-Ethylsulfonylbenzaldehyde thiosemicarbazone (X) aldehyde (IX) 3 g をアルコール 10 cc に加温溶解し、これに thiosemicarbazide 1.4 g (計算量) の温水溶液を加えれば暫くして鱗片状の結晶が析出する。収量 3.7 g. mp 230° (decomp). mp は加熱速度により異り最高 236° を示す。 $C_{10}H_{13}O_2N_3S_2$ 計算値 C 44.23, H 4.83, N 15.48, S 23.62, 実験値 C 44.15, H 4.69, N 15.49, S 23.53.

森永薬品株式会社研究室

Summary

Of the thiosemicarbazones of benzaldehyde with substituent in the para position which were said to be as effective as Tibione, *p*-ethylsulfonylbenzaldehyde thiosemicarbazone was prepared by the condensation of thiosemicarbazide and ethylsulfonylbenzaldehyde. This aldehyde was obtained from the corresponding methyl derivative, i. e. *p*-tolylethyl sulfone, by its oxidation with chromic and sulfuric acids in acetic anhydride to aldehyde diacetate, followed by hydrolysis.

(Received July 10, 1951)