4,4'-bis(1-Ethoxynaphthalenesulfonamido-(4))-diphenyl benzidine 2.7 g, α -ethoxynaphthalene-sulfonyl chloride 8.1 g をアセトン 100 cc に溶解し重曹 2 g を加え 4 時間煮沸, 冷後濾過し濾液を濃縮, 析出した結晶をアセトン及びメタノール混液より再結晶し mp 177° の無色稜柱状結晶 7.2 g を得. アセトンに可溶, メタノール, ベンゼンに難溶, アルカリ滴液に冷時不溶. $C_{36}H_{32}O_6N_2S_2$ 計算値 N 4.70, 実験値 N 4.75.

慶應義塾大学医学部薬化学研究所

Summary

Some of the compounds of azo dyes of benzidine series are known to possess antiviral and antitripanosomal actions and the benzidine residue is believed to be responsible for the appearance of these activities. Based upon this assumption, about 20 kinds of compounds of sulfanilamide, *p*-aminobenzamide and *p*-hydroxybenzenesulfonamide types containing the benzidine residue were prepared and their antibacterial actions against *Escherichia coli* were examined. Those that showed any antibacterial action were 4,4'-bis(*p*-acetamino- and *p*-amino-benzenesulfonamido)-diphenyl, the former approximately equal to that of sulfanilamide and the latter about that of sulfadiazine. 2-Nitro-4-(*p*-acetamino- and *p*-amino-benzenesulfonamido)-4'-acetaminodiphenyl showed similar antibacterial action as that of sulfanilamide.

(Received September 11, 1951)

428. 大田正樹, 御船 昭, 東島武夫, 永戸正一: 1,3,4-Thiodiazole 誘導体に関する研究 (第1報) Aminothiodiazole 誘導体の二, 三の反応について

Masaki Ota, Akira Mifune, Takeo Higashijima and Shoichi Nagato:

1,3,4-Thiodiazole Derivatives. I. Several Reactions of Aminothiodiazoles.

(Laboratory of Organic Chemistry, Tokyo Institute of Technology.*)

2-amino-1,3,4-thiodiazole 誘導体については, 2-aminopyridine 或いは 2-aminothiazole と同様に (I) 及び (II) の互変異性が可能である. アセチル化体, ニトロソ体, 或は $R=NH_2$, SH の如き種々の誘導体が (I) 型

をとるか (II) 型をとるかについては古くから論じられているが, なお疑問の点が多い. 著者等はこの点を明らかにする為 2-amino-5-methyl, 2,5-diamino- 及び 2-amino-5-mercapto-thiodiazole に対し, 2-aminothiazole の場合に行われたと同様の二, 三の反応を試みたのでここに報告する.

Freund 及び Meinecke 両氏¹⁾ は 2-amino-5-methylthiodiazole に対して (III) の構造を採用し, そのアセチル化体及びニトロソ体に対して夫々 (III) 及び (IV) 式を採用している. Stolle 及び Kehrenbach²⁾ は, 2,5-diaminothiodiazole は (V) 式として反応し, Chandra Guha 等³⁾ は, 2-amino-5-mercaptothiodiazole は (VI) 式として反応する事を報告している. 又 Stolle 等は 2-amino-5-methylthiodiazole は中性溶液では (II) 型をとり, 亜硝酸でニトロソ化されるが強塩酸性溶液では (I) 型をとりデアゾ化される事を述べている.

* Ookayama, Meguro-ku, Tokyo.

2) J. prakt. Chem. **122**, 289 (1929).

1) Ber. **29**, 2511 (1896).

3) J. Am. Chem. Soc. **47**, 385 (1925).

aminothiodiazole 誘導体に対する arylsulfochloride の反応については既に Globucid (2-sulfamino-5-ethylthiodiazole) に関連して多くの文献があるが aminothiazole の場合に見られる様な bis-sulfonyl 化合物については報告を見ない. 2-amino-5-methylthiodiazole にピリジン中で *p*-acetaminobenzene-sulfochloride を作用させると 2-acetosulfamino 化合物 (VII) を生じ之を加水分解すると 2-sulfamino-5-methylthiodiazole (VIII) を得る. アセトン中重曹の存在で 2 モルの sulfochloride を作用させると bis-sulfonyl 化合物 (IX) を生じ之を加水分解すると (VIII) を得る. 之は 2-aminothiazole の場合と全く同様である. 2,5-diamino-thio-

diazole の場合にはピリジン溶媒では 2 モル, アセトン溶媒では 4 モルの sulfochloride と反応する事が予想されるがピリジン中で 1 モル及び 2 モルの sulfochloride を用いて縮合を行つた結果何れの場合にも monosulfonyl 化合物 (X) のみを生じ, 又アセトン中重曹の存在で 2 モル及び 4 モルの sulfochloride を用いて反応を行つたが bis 体のみが得られ, 之を稀塩酸で加水分解すると (X) を加水分解して得られる 2-sulfamino-5-amino-thiodiazole (XI) を生じる. この bis 体が (XII) であるか (XIII) であるかについては之が稀 NaOH に不溶な点から見て (XII) であると云える.

2-amino-5-mercaptodiazole にピリジン中で *p*-toluene sulfochloride を 90° で反応させると disulfide (XIV) のみ得られるが室温で反応を行つと disulfide と共に 2-*p*-tolylsulfonamido-5-mercaptodiazole (XV) が得られる. アセトン中重曹の存在で 2 モルの *p*-toluene sulfochloride と加熱すると定量的に disulfide を生じ sulfamino 化合物は得られない. 2-amino-5-methylthiodiazole のアセト酢酸エステル或はマロン酸

エステルに対する反応は 2-aminothiazole の場合⁴⁾ と全く同様で反応条件に依りアセト酢酸エステルとは (XVI) 又は (XVII) (?) を, 又マロン酸エステルとは, (XVIII) 又は (XIX) を生じる.

以上の如く 2-aminothiodiazole 誘導体は 2-aminothiazole と極めて類似の反応をする. 然し 5-位置の置換基がアミノ基に及ぼす影響については尙資料不十分で明瞭ではない. 本実験に於いて得られた種々の誘導体の構造については, 吸収スペクトルによつて更に明らかになるものと考えられ, 之については第2報に譲る.

終りに臨み分析を煩わした当教室元素分析室の諸氏に謝意を表する.

実 験 の 部

2-*p*-Acetaminobenzenesulfamino-5-methylthiodiazole 2-amino-5-methylthiodiazole 3 g をピリジン 10 cc に溶かし, 6 g の *p*-acetaminobenzenesulfochloride を加え湯浴上 1 時間加熱し, 冷後水を加え析出する結晶をメタノールから再結. mp 237°. 収量 4 g (50%). $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}_2$ 計算値 C 42.31, H 3.85, N 17.95, 実験値 C 42.31, H 4.35, N 17.30.

2-*p*-Aminobenzenesulfamino-5-methyl-thiodiazole 前記アセチル体を 10% 苛性ソーダと 1 時間加熱冷後酢酸で中和し生ずる結晶をアルコールから再結. mp 207~208°. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}_2$ 計算値 N 20.74, 実験値 N 20.73.

3-Acetosulfanilyl-5-methylthiodiazolone-acetosulfanilylimide (2) 1 g の 2-amino-5-methylthiodiazole を 3 g の *p*-acetaminobenzene sulfochloride, 1 g の重曹とアセトン 10 cc に加え, 2 時間煮沸し, 冷後水を加え不溶分を濾集し, アルコールから再結する. プリズム晶. mp 240° (decomp). 収量 2 g. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_5\text{S}_3$ 計算値 N 13.75, 実験値 N 13.64. 本物質を 10% 苛性ソーダで加水分解し, 酢酸で中和し, 生ずる結晶をアルコールから再結し mp 206~207° の結晶を得. 先に得た 2-*p*-aminobenzenesulfamino-5-methylthiodiazole と混融しても降下せず.

2-*p*-Acetosulfanilyl-5-aminothiodiazole 1 g の 2,5-diaminothiodiazole 2 g の *p*-acetaminobenzene sulfochloride と 15 cc のピリジン中で 95° に 1 時間加熱し, 冷後水を加え, 沈澱を稀アルコールから再結する. 収量 1.8 g mp 280~281° (decomp). $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 N 20.06, 実験値 N 20.56. 本物質を 10% 塩酸と煮沸すると溶解する. 冷後重曹で中和し, 生ずる結晶を稀アルコールから再結. mp 265°. $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_5\text{S}$ (2-sulfanilylamino-5-aminothiodiazole) 計算値 N 25.8, 実験値 N 25.6. 尙 sulfo chloride 2 モルを用いても同様の結果を得.

3-Acetosulfanilyl-5-aminothiodiazoloneacetosulfanilyl imide (2) 1 g の diaminothiodiazole, アセトン 100 cc, 重曹 3 g, クロライド 8 g の混合物を 5 時間還流し, アセトンの一部を留去し, 水で稀釈し, 生ずる沈澱を多量の稀アルコールから再結する. 収量 3 g (70%) mp 260. (decomp). 針状又はプリズム晶. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_6\text{S}_2$ 計算値 N 16.47, 実験値 N 16.52. 本物質を 10 倍量の 10% 塩酸と 30 分煮沸し, 冷後濾過し, 重曹で中和し, 沈澱を稀アルコールから再結する. mp 265°. 先に得た 2-sulfanilylamino-体との混融降下なし.

2-Amino-5-mercaptothiodiazole と *p*-toluene sulfochloride との反応 (i) ピリジン中 90° で反応させた場合: 1 g の 2-amino-5-mercaptothiodiazole を 30 cc のピリジンに溶かし, 1.5 g のクロライドを加えて湯浴上 90° に 1 時間加熱すると黄色結晶を析出す. 之を濾集し, ピリジン次で熱アルコールで洗う. 0.5 g. mp

4) 本誌 71, 1428 (1951).

239°. 有機溶媒に難溶の爲そのまゝ分析する. $C_4H_4N_6S_4$ (diaminodithiodiazolyl disulfide) 計算値 N 31.82, 実験値 N 31.10. 本物質を 10%苛性ソーダと振ると次第に溶解す. 脱色炭を加えて濾過し, 酢酸々性にと針状結晶析出す. mp 238° (decomp) 原料の 2-amino-5-mercaptothiodiazole (mp 238°) と混融しても降下せず. ピリジン濾液は, 水で稀釈し生ずる沈澱を少量のアルコールと煮沸すると不溶分として更に disulfide を得. このアルコール濾過は水で稀釈すると微量の未反応クロリドと思われる結晶を生ず.

(ii) **ピリジン中室温で反応させた場合**: 上記反応を室温で行い, 1 日放置後生ずる少量の disulfide 結晶を濾去し, 水で稀釈し, 生ずる沈澱を少量のアルコールと煮沸して不溶の disulfide を除き, 水で徐々に稀釈すると結晶析出す. mp 193°. 収量 0.3 g. $C_9H_9O_2N_3S_3$ (2-*p*-toluenesulfamino-5-mercaptothiodiazole) 計算値 N 14.60, 実験値 N 14.53.

(iii) **アセトン溶媒の場合** 1 g の 2-amino-5-mercapto-thiodiazole をアセトン 50 cc に溶かし, 2 g の重曹, 2.9 g のクロライドを加え, 4 時間還流する. 黄色結晶を析出する. 濃縮後水を加え, 沈澱を濾集し, メタノールと煮沸濾過す. 1 g. mp 238° (decomp). 之は disulfide である.

2-Amino-5-methylthiodiazole とアセト酢酸エステルの反応 (i) 1 g の aminomethylthiodiazole を 3 g のアセト酢酸エステルと油浴中 145° に加熱, 完全に溶解後更に 5 分間加熱し, 冷却すると固化する. リグロインを加えて結晶を濾集し (1.5 g) 熱湯から再結する. mp 200~201°. 板状結晶. $C_7H_9O_2N_3S$ (2-acetoacetyl-amino-5-methylthiodiazole) 計算値 C 42.21, H 4.52, N 21.10, 実験値 C 42.26, H 4.48, N 21.06.

(ii) 2 g の aminomethylthiodiazole を 6 g のアセト酢酸エステルと 150~160° に 1 時間半加熱し, 冷後少量のベンゾールを加えたリグロインを加えて結晶を濾集し (3.4 g) ベンゾールから再結す. 結晶ベンゾールを含み, 乾燥したものは mp 145°. $C_7H_7ON_3S$ (閉環体) 計算値 C 46.41, H 3.87, N 23.20, 実験値 C 46.42, H 3.84, N 22.90.

2-Amino-5-methylthiodiazole とマロン酸エステルとの反応 (i) 1 g の aminomethylthiodiazol を 13 g のマロン酸エステルと油浴中 1 時間半加熱し, 冷却すると固化する. メタノール再結. mp 180~182°. 収量 0.5 g. $C_8H_{11}O_3N_3S$ (2-carbethoxyacetyl-amino-5-methylthiodiazole) 計算値 N 18.34, 実験値 N 18.70.

(ii) 1 g の aminomethylthiodiazole を 3 g のマロン酸エステルと 180~185° に加熱する. 1 度溶解し, 次で固化する. 冷後メタノールを加えて煮沸し, 不溶分を氷醋から再結する. mp 273~274°. $C_9H_{10}O_2N_6S_2$ (di-amide, XIX) 計算値 N 28.19, 実験値 N 28.46.

東京工業大学有機化学教室

Summary

Reaction of aryl sulfochloride on 2-amino-5-methyl-, 2-amino-5-mercapto- and 2,5-di-amino-thiazoles, and reaction of acetoacetic and malonic esters on 2-amino-5-methylthiazole were attempted.

(Received September 15, 1951)