292. 西条茂彌： 抗ヒスタミン剤の研究 (第2報¹⁾) *N,N*-Dimethyl-*N'*-(*p*-halobenzyl)-*N'*-(2-thiazolyl)-ethylenediamine の合成

Shigeya Saijo: Antihistaminic Agents. II. Syntheses of *N,N*-Dimethyl-*N'*-(*p*-halobenzyl)-*N'*-(2-thiazolyl)-ethylenediamines.

(Research Laboratory, Osaka Plant, Nissin Chemical Co., Ltd.)

一般に各種の抗ヒスタミン剤に於て芳香核のパラ位にハロゲン原子を導入した場合にその抗ヒスタミン作用の増大する例が多い。即ち Margolin, Tislow²⁾ は Trimeton [1-phenyl-1-(2-pyridyl)-3-dimethylaminopropane] に於て phenyl 基のパラ位に塩素を導入した Chlortrimeton [1-(*p*-chlorophenyl)-1-(2-pyridyl)-3-dimethylaminopropane] は元の Trimeton の約 10 倍の効力のある事を認めている。又 Vaughan 等³⁾ は Pyribenzamine (*N,N*-dimethyl-*N'*-benzyl-*N'*-pyridylethylenediamine) に於て benzyl 基にハロゲン原子を導入した結果、パラ位に弗素、塩素、臭素を置換した化合物が抗ヒスタミン作用優れ、臭素の置換体は Pyribenzamine と同程度、塩素の置換体はその 2~3 倍、弗素では 3~4 倍の効力を持つ事を報告している。

前報¹⁾ に報告せる如く著者は *N,N*-dimethyl-*N'*-(2-thiazolyl)-ethylenediamine 誘導体中 *N'*-benzyl 及び *N'*-*p*-methoxybenzyl 化合物に於て顕著な抗ヒスタミン作用を認めたので更にその benzyl 基にパラ位にハロゲン原子を導入し、ハロゲン置換による抗ヒスタミン作用の変化を検討する目的で *N'*-(*p*-halobenzyl) 化合物をハロゲンとしては臭素、塩素、弗素の 3 種の化合物を合成した。

これ等の化合物の合成は *p*-halobenzylamine (IV) より *p*-halobenzylthiourea (V) を合成し、(V) に dichloro ether を作用する事により得たる 2-(*p*-halobenzylamino)-thiazole (VI) と dimethylaminoethyl chloride をナトリウムアミドで縮合せしめて合成した。*p*-halobenzylamine は Shoppee⁴⁾ が *p*-chlorobenzylamine, *p*-bromobenzylamine に就いて *p*-chlorobenzyl bromide, *p*-bromobenzyl bromide にフタルイミドを作用して *p*-chlorobenzyl phthalimide, *p*-bromobenzyl phthalimide を合成し、これ等を加水分解して得ている。著者はこの *p*-halobenzyl phthalimide (III) を, Herzberg 等⁵⁾ がベンゾールと chloromethyl phthalimide を縮合せしめて benzylphthalimide を合成したと同様の方法を用いてハロゲン化ベンゾール (I) と chloromethylphthalimide (II) を塩化亜鉛の存在で縮合せしめて合成し、(III) を加水分解して *p*-halobenzylamine 塩酸塩 (IV) を得た。(IV) の水溶液にロダンアンモンを加え水分を蒸発して得られる *p*-halobenzylamine ロダン塩を 140~160° に 1~1.5 時間加熱する事になり *p*-halobenzylthiourea (V) を得たが、この場

1) 第1報：本誌 72, 1010 (1952).

2) Margolin, Tislow: Ann. Allergy 8, 515 (1950).

3) Vaughan, et al.: J. Org. Chem. 14, 228 (1949).

4) Shoppee: J. Chem. Soc. 1931, 1233.

5) Herzberg, Lange: D. R. P. 442,774; Frdl., Fortschr. Teerfarb. Farbfabrikat. 15, 1700 (1927).

合 (IV) とロダンアンモンを有機溶剤中加熱反応せしめて直ちに (V) が得られる事を認めた。即ち (IV) とロダンアンモンをキシロール又は塩化ベンゾール中で 130° に 2.5 時間、又臭化ベンゾール中で 145~150° に 1~1.5 時間、或は 150~155° に 45 分間加熱攪拌する事により (V) を合成し得た。

これ等 3 種の化合物に就いて、抗ヒスタミン作用のモルモットのヒスタミンによるショック死予防試験の結果、及び抗アセチルコリン作用のモルモット及びウサギの腸管試験の結果を Table I に示す。何れも *N,N*-dimethyl-*N'*-benzyl-*N'*-(2-thiazolyl)-ethylenediamine 塩酸塩の効力を 1.0 とし各化合物のそれに対する効力比を示した。抗ヒスタミン作用はベンデル基のバラにハロゲンを入れる事により増大し、而も臭素、塩素、弗素の順に次第に強力となり、弗素の置換体では元の化合物の 10 倍の効力を示した。抗アセチルコリン作用には、ハロゲンを導入する事による格別の変化は認められなかつた。これ等の薬理試験は山岡静三郎氏並びに赤隆氏により行われたもので試験結果をいただいた両氏に深謝する。

終りに臨み本文の御校閲を賜つた高木誠司先生、並びに本研究の発表を許可せられた当所技術部長山口由美氏、研究部長中村多蔵氏に謹謝する。

Table I

X	Salt	m. p. °C	Antihistaminic activity		Cholinergic activity ratio intestine tests	
			PD ₅₀ (mg/kg) ^{a)}	Effective ratio	Guinea pig	Rabbit
H	HCl	177~177.5	0.542	1.0	1.0	1.0
CH ₃ O	HCl	167.5~168	0.138	3.9	1.0	1.0
Br	HCl	164~165	0.175	3.1	0.5	1.0
Cl	HCl	157.5~158	0.100	5.4	1.0	1.0
"	Maleate	113~114			—	0.5
F	HCl	155~156	0.054	10.0	0.66	1.0
"	Maleate	112~112.5			—	1.0
Diphenhydramine ^{b)}			0.242	2.2		
3015 R. P. ^{c)}			0.071	7.7	5.0	6.6

a) モルモットのヒスタミン塩酸塩 1.1 mg/kg によるショック死を防止する効果。

b) Dimethylaminoethyl-benzhydryl ether 塩酸塩。

c) 10-Dimethylaminoethylphenothiazine 塩酸塩。

実 験 の 部

p-Bromobenzylamine 塩酸塩 臭化ベンゾール 160 g に chloromethylphthalimide 150 g 及び無水塩化亜鉛 10 g を加え、攪拌しながら油浴上 120~140° に加熱すれば反応して塩化水素ガスを発生する。約 2 時間で反応は完了し塩化水素の発生は止む。次いでこの反応液を 100° 前後に保ち 50%苛性ソーダ水溶液 160 g を滴下すれば発熱沸騰する。この時残存せる過剰の臭化ベンゾールを留出せしめる。苛性ソーダ水溶液を加え終つて後 2 時間加熱攪拌し、冷却して 34%塩酸 500 g を滴下し後 2 時間攪拌しながら油浴上で加熱する。冷却して析出する塩酸塩及びフタル酸を濾取し、之を水 2 L 中に加え暫時加温して後フタル酸を濾別し、濾液を蒸発乾固して得る結晶をアルコールより再結晶（この際少量の食塩を熱時濾別する）。塩酸塩の鱗片状結晶を得。mp 267~270°。収量 72 g。

p-Chlorobenzylamine 塩酸塩 塩化ベンゾール 250 g に chloromethylphthalimide 200 g 及び無水塩化亜鉛 15 g を加え、攪拌しながら油浴上加熱し 2 時間還流せしめる。後 100° 前後で 50%苛性ソーダ水溶液 170 g を滴下すれば沸騰する。この時過剰の塩化ベンゾールを留出せしめる。1 時間加熱攪拌後冷却し、34%塩酸 500 g を滴下し、2 時間攪拌しながら油浴上加熱する。水 2 L を加えフタル酸を濾別後濾液を蒸発し、結晶をアルコールより再結晶（この際食塩を濾別する）して塩酸塩の白色鱗片状結晶を得。収量 79 g。mp 246~249°。

***N*-*p*-Fluorobenzylphthalimide** 弗化ベンゾール 160 g に chloromethylphthalimide 170 g 及び無水塩化亜鉛 10 g を加え攪拌しながら 8 時間水浴上加熱還流せしめると塩化水素を発生し反応する。冷却すれば全体が一樣に固化する。アルコールより再結晶。更に氷酢酸より再結晶。mp 132~134°。収量 91 g, $C_{15}H_{10}NO_2F$ 計算値 C 70.59, N 5.49, 実験値 C 71.07, N 5.48.

***p*-Fluorobenzylamine 塩酸塩** *N*-*p*-fluorobenzylphthalimide 70 g に 40% 苛性ソーダ水溶液 65 g を加え攪拌しながら水浴上加熱する。冷却後 34% 塩酸 140 g を滴下して加え 2 時間攪拌しながら加熱する。水 1 L を加えフタル酸を汙別後汙液を蒸発し、結晶をアルコールより再結晶 (この際食塩を除く)。mp 265~268°。収量 37 g.

***p*-Bromobenzylthiourea** *p*-bromobenzylamine 塩酸塩 20 g, ロダンアンモン 8 g に臭化ベンゾール 35 cc を加え、攪拌しながら油浴上加熱し 145~150° に 1.5 時間に保つ。冷後結晶を汙取り水を加えて粉碎し再び汙取水洗、乾燥して粗製 *p*-bromobenzylthiourea 18.5 g を得。大量の水より再結晶。純品の白色鱗片状結晶を得。mp 157~158°。 $C_8H_9N_2SBr$ 計算値 C 39.18, N 11.43, 実験値 C 39.25, N 11.40.

***p*-Chlorobenzylthiourea** *p*-chlorobenzylamine 塩酸塩 30 g, ロダンアンモン 15 g, 臭化ベンゾール 50 cc を攪拌しながら油浴上 145~150° に 1 時間保ち後上記と同様に処理し粗製 *p*-chlorobenzylthiourea 28 g を得。大量の水より再結晶。鱗片状結晶, mp 139~139.5°。 $C_8H_9N_2SCl$ 計算値 C 47.88, N 13.97, 実験値 C 47.93, N 13.85.

***p*-Fluorobenzylthiourea** *p*-fluorobenzylamine 塩酸塩 25 g, ロダンアンモン 13 g, 臭化ベンゾール 40 cc を攪拌しながら 150~155° に 45 分間加熱する。後上記と同様に処理し粗製品 24.3 g を得。大量の水より再結晶。鱗片状結晶を得。mp 125~127°。 $C_8H_9N_2SF$ 計算値 C 52.17, N 15.22, 実験値 C 52.34, N 15.18.

2-(*p*-Bromobenzylamino)-thiazole *p*-bromobenzylthiourea 12 g, 水 30 cc を水浴上加熱、攪拌しながら dichloro ether 8 g を滴下し、後 2 時間加熱攪拌を続ける。終了後水を加えて稀釈し少量の活性炭を加え汙過後、苛性ソーダ水溶液を加えて中和し析出する沈澱を汙取、水洗、乾燥後アルコールより再結晶。mp 130~131°。収量 6.3 g (48%)。 $C_{10}H_9N_3SBr$ 計算値 C 44.61, N 10.41, 実験値 C 44.82, N 10.33.

2-(*p*-Chlorobenzylamino)-thiazole *p*-chlorobenzylthiourea 20 g と dichloro ether 15.5 g より上記同様に行い得る。mp 129.5~131°。収量 12.5 g (55.6%)。 $C_{10}H_9N_3SCl$ 計算値 C 53.45, N 12.48, 実験値 C 53.39, N 12.34.

2-(*p*-Fluorobenzylamino)-thiazole *p*-fluorobenzylthiourea 18 g, dichloro ether 15 g より上記と同様に処理し得る。mp 130.5~132°。収量 11.6 g (54%)。 $C_{10}H_9N_3SF$ 計算値 C 57.69, N 13.46, 実験値 C 57.51, N 13.52.

***N,N*-Dimethyl-*N'*-(*p*-bromobenzyl)-*N'*-(2-thiazolyl)-ethylenediamine** 2-(*p*-bromobenzylamino)-thiazole 13 g に無水ベンゾール 120 cc, 微細に粉碎したナトリウムアミド約 3 g を加え攪拌しながら水浴上 30 分間加熱還流せしめて後 dimethylaminoethyl chloride のベンゾール溶液を滴下する。この溶液はその塩酸塩 10 g に碎水片を混和し、苛性ソーダ濃水溶液を加え析出する遊離塩基をベンゾールに抽出し、炭酸カリを以て乾燥したものである。滴下後尚 4 時間攪拌し乍ら還流せしめる。冷却し水を静かに加えて過剰のナトリウムアミドを分解し、水洗後稀塩酸で抽出し、抽出液に苛性ソーダ水溶液を加えてアルカリ性とし析出する油状物をベンゾールに抽出し、炭酸カリを加え乾燥後分留する。bp_{6.5} 203~204° の淡黄色油状の本化合物を得。収量 11.3 g (69%)。塩酸塩: 酢酸エチルに溶解し、当量の塩化水素メタノール溶液を加えれば結晶を得。アルコール~酢酸エチルより再結晶。mp 164~165°。 $C_{14}H_{18}N_3SBr \cdot HCl$ 計算値 C 44.62, N 11.15, 実験値 C 44.51, N 11.12.

***N,N*-Dimethyl-*N'*-(*p*-chlorobenzyl)-*N'*-(2-thiazolyl)-ethylenediamine** 2-(*p*-chlorobenzylamino)-thiazole 12 g, ナトリウムアミド 3 g, dimethylaminoethyl chloride 塩酸塩 12 g より上記と同様に処理して得る。bp_{6.5} 192~194°。収量 11.2 g (70.6%)。塩酸塩: mp 157.5~158°。 $C_{14}H_{18}N_3SCl \cdot HCl$ 計算値 C 50.60, N 12.65, Cl 21.39, 実験値 C 50.82, N 12.70, Cl 21.18. 本化合物の遊離塩基を酢酸エチルに溶解し当量のマレイン酸を少量のアルコールに加温溶解して加え冷却すればマレイン酸塩の結晶を得。アルコール~酢酸エチルより再結晶。mp 113~114°.

***N,N*-Dimethyl-*N'*-(*p*-fluorobenzyl)-*N'*-(2-thiazolyl)-ethylenediamine** 2-(*p*-fluorobenzylamino)-thiazole 10 g, ナトリウムアミド 3 g, dimethylaminoethyl chloride 塩酸塩 10 g より上記と同様に処理して得る。bp_{6.5} 172~174°。収量 9.6 g (71.4%)。塩酸塩: mp 156~156.5°。マレイン酸塩: mp 112~112.5°。 $C_{14}H_{18}N_3SF \cdot C_4H_4O_4$ 計算値 C 54.68, N 10.63, 実験値 C 54.51, N 10.57.

日新化学工業株式会社大阪製造所研究部

Summary

N,N-Dimethyl-*N'*-(*p*-halobenzyl)-*N'*-(2-thiazolyl)-ethylenediamines were prepared by the condensation of 2-(*p*-halobenzylamino)-thiazoles and dimethylaminoethyl chloride.

Of the compounds obtained, those with fluorine showed the strongest antihistaminic activity.
(Received May 6, 1951)

293. 山本有一: Pyridine, Thiazole 誘導体の抗菌力 (抗酸性菌に対する
化学療法剤の研究 第3報*)

Yuichi Yamamoto: Studies on Chemotherapeutics for Acid-fast Bacilli. III*.
Antibacterial Activity of Some Thiazole and Pyridine Derivatives.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo**)

著者等は予報¹⁾に於て各種スルフォンアミド、スルフォン及びその誘導体の鳥型結核菌に対する抗菌作用を報告したが、その中で sulfathiazole が特に強い抗菌力を示したので、thiazole 核が抗酸性菌に対して特異な親和性を持つのではないかという想定と thiazole 核は毒性が比較的緩和である点から、簡単な置換基をもつ thiazole 誘導体を合成し、構造と抗菌力に就いてしらべ、その結果を Table I にまとめた。

Biocca²⁾ もサルファ剤の中で結核菌に対し sulfathiazole が一番抗菌力の強い事を報告し、Domagk³⁾ は sulfathiazole の強力な抗菌力を認め、その抗結核作用は sulfone 基、thiazole 核によるのではなく、それらの開環したと思われる鎖状の N, S 原子を含むものであらうと考え、thiazole 核を開環したと考えられる thiosemicarbazone に着目して研究を進めた。Table I に於ても、アミノ基のパラ位に、メルカプト、ロダニ基等 S 原子を含む置換基をもつた thiazole が、ハロゲン、ニトロ基をもつた thiazole より抗菌力が強い。2-aminothiazole (及び 4-methyl) は鳥型結核菌以外には抗菌力が殆んどなく、2-hydroxy-4-methylthiazole は人型結核菌 H 37 に対して 4,4'-diaminodiphenyl sulfone (DDS) の2倍の抗菌力を示すが鳥型菌には DDS より遙かに弱い。

抗菌力を示すと考えられる重要な因子の中で、次の一般式中 X 及び X₁ の電子状態を取り上げ⁴⁾ benzene, pyridine, thiazole 核をもつた数種の化合物を合成し、

構造と抗菌力の関係をしらべた。Friedmann 等は alkyl 基の炭素数 4~6 の所に頂点があると報告しているので、alkyl 基は butyl 又は amyl 又は isoamyl とした。Table II に於て、鳥型結核菌に対しては、X = NH₂ の場合、Friedmann 等のエーテル結合をもつた化合物が (血清を加えない modified Lockemann 培地) 強力な抗菌力を示し、スルフォン、イミド結合は遙かに劣っている。X = NO₂ の場合は、スルフォン結合が強く、人型結核菌 H 37 (血清加, Kirchner 培地) に対して、X = NH₂ の時イミド結合のものが強く、エーテル結合は DDS と同じ効力しか示さない。benzene 核と pyridine 核では、この場合差異を示さなかつた。

本研究の終りにのぞみ、御指導をいただいた吉岡助教授、一色助教授、抗菌力試験に御援助を賜った秋葉教授、担当された大家宏氏、元素分析を担当された大畑、山本両氏に厚く感謝する。

* 石館守三: 抗酸性菌に対する化学療法剤の研究 (第3報). Morizo Ishidate: Studies on Chemotherapeutics for Acid-fast Bacilli. III. 第2報: 石館, 丸山: 本誌 72, 521 (1952).

** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) 石館, 山本, 三浦: 1947 年薬学会発表, 東大立研報 1, 98 (1948); 日新医学 36, 562 (1949).

2) Biocca: J. Am. Med. Assoc. 130, 813 (1943).

3) G. Domagk: Naturwissenschaften 33, 315 (1946).

4) 石館, 岡野: スルファミン型化合物の特異性の問題について 本誌 69, 33, 38, 45 (1949) 参照.