214. 佐藤 匡, 大田正樹: チオフォルミルフェニルヒドラジン及びその誘導体について

Tadashi Sato and Masaki Ohta: Thioformyl Phenylhydrazine and Its Derivatives.

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

(I) のような 1,3,4,4-H-thiadiazine 誘導体は活性メチレン基を有し, 構造的にローダニン (II) に類似しているの, 感光色素への応用も考えられ興味ある化合物である。

今までに得られている 1,3,4,4-H-thiadiazine 誘導体はすべて 2-位置に mercapto-, amino-, alkyl-, aryl-, alkylamino- 等の置換基を有している¹⁾ものであるが, 著者等は種々のチオフォルムアミノ化合物の閉環による異項環化合物の合成²⁾の一つとしてフェニルヒドラジンのチオフォルミル体を用い, 2-位置に置換基のないものの合成を試みた。

チオフォルムアミノ化合物は一般にアミンにジチオ炭酸カリを作用させると好収量で得られ結晶性がよく, 明確な融点を示すのでアミンの確認に便利である³⁾。このチオフォルムアミノ化合物には次のように A ⇌ B の互変異性が存在し, 反応に際して二通りの切れ方があり, アミンと加熱すると C—S 結合 (a) が切れ, 硫化水素を

発生してフォルムアミジン誘導体 (III) を生じ, 酸ヒドラジドのチオフォルミル体の閉環では S—H 結合 (b) が切れて (IV) になる。

従つてチオフォルムアミノ化合物はむしろ B 型の構造をとるものと考えられ, フォルムアミノ化合物にくらべて酸性が大で安定なアルカリ塩を作る。チオフォルミルフェニルヒドラジンのアルカリ溶液は深紅色を呈するが, これは次の互変異性に依つてアゾ結合をもつ D 式が存在している為と思われる。

このナトリウム塩に α-ハロゲンケトン, α-ハロゲン酸, 及びそのエステルを作用させ, 中間体 (V) を経て thiadiazine 誘導体 (VI) を得ようと実験を行った。

* Ōokayama, Meguro-ku, Tokyo.

1) R. A. Mathes: J. Org. Chem. **17**, 877 (1952); P. K. Bose: C. A. **25**, 3002 (1931).2) 大田: 本誌 **71**, 869 (1951); ibid. **73**, 701 (1953). 3) A. R. Todd, et al.: J. Chem. Soc. **1937**, 361.

2-位置に置換基のある thiadiazine を合成する場合には (V) に相当した中間体の閉環は簡単で酸、アルカリ、エタノールとの加熱によるか、又は溶融によつて容易に起るが¹⁾ (V) 自身の閉環は極めて困難で、種々の反応を試みたが多くの場合分解する。唯 (Vc) は五酸化磷による脱水で (Vic) を生じ、(Vd) はナトリウムエチラートによつて閉環し (Via) を生じることが判つた。(Via) 即ち 4-phenyl-5-hydroxy-1,3,4,4H-thiadiazine (又は 4-phenyl-1,3,4,4H-thiadiazin-5(6H)-one* は活性メチレンの性質を示し、ベンツアルデハイドと縮合して、ベンチリデン化合物を生じるが、パラジメチルアミノアニリンとの酸化カップリングを行つても発色は認められなかつた。

この他チオフォルミルフェニルヒドラジンにアルカリの存在でクロロアセトニトリル、 α -クロロアセト酢酸エステル、或いはクロロアセチルクロライドを作用させて thiadiazine 誘導体を合成しようと試みたが、何れも目的物と思われるものは得られなかつた。

中間体 (V) は比較的不安定で閉環に当つて種々の分解生成物を生ずる。例えば (Va) は 5%塩酸で 50~60° に加熱するとフェニルヒドラジン塩酸塩を、又水で煮沸するとフォルミルフェニルヒドラジンを生ずる。(Va) (Vb) は濃塩酸でやはりフェニルヒドラジン塩酸塩を生ずる。(Va) を 130° に加熱溶融するか、(Vb) (Vc) をエタノール中で加熱すると mp 190~192° の黄色板状晶が得られ、これはチオフォルミル体を 100° に熱しても得られる。この物質は元素分析及び分子量測定の結果 $C_{14}H_{12}N_4$ なる分子式に近い組成を示す。これに対する構造式としては先づ (VII) が考えられ、この物質はフォルミルフェニルヒドラジンの加熱に依つても得られるので最も妥当と考えられるが、その性質が文献⁴⁾と著しく違う。次に考えられるのは (VIII) であるが、これは Holmberg⁵⁾ が mp 190° の黄色結晶と記しており、恐らく我々の得たものもこの (VIII) と考えられるが、そのためにはフェニル基の転移を必要とする。(VII) は 2 分子のベンゾイルヒドラジン間の脱水によつて生ずると考えられるが、Stollé⁶⁾ はこの反応生成物 (mp 258°) に (IX) のようなトリアゾール式を与えている。

(VII)

(VIII)

(IX)

更にこの分子式と同じ、又は近い組成のもので文献に記載のある化合物 (例えば (X), (XI), (XII) 等) は何れも性質が一致しない。我々の得た mp 190~192° の物質の構造については尙検討中である。

(X)

(XI)

(XII)

実 験 の 部

Thioformylphenylhydrazine (XIII) 46 g の苛性カリから作つたジチオ義酸カリ⁷⁾の希メタノール溶液に 7.2 g のフェニルヒドラジンを約 10 cc のメタノールに溶解して加えると、硫化水素を発生しやや発熱。水冷しながら 1 夜放置し、200 cc 位の水を加え、酢酸で酸性にすると結晶を析出。濾集し希メタノールから再結晶し白色板状結晶を得。収量 8 g, mp 102°. $C_7H_9N_2S$ 計算値 N 18.41, 実験値 N 18.21.

4-Phenyl-1,3,4,4H-thiadiazin-5(6H)-one (Via) 1 g の金属ナトリウムを 30 cc の無水エタノールに溶解させた溶液 10 cc に上記チオフォルミル体 2 g を加えて溶解させる。これにモノクロロ酢酸エステル 2 g を加えるとやや発熱するので、水冷しつつ 1 夜放置し、生じた食塩を濾去した後更に 10 cc の上記濃度のナトリウムエチラート溶液を加え、水冷しつつ 2 時間放置すると少量の灰色沈澱物を析出。この沈澱物 (A とする) を濾別し、濾液を減圧常温で約半容積になるまで濃縮すると、再び少量の沈澱物を析出して来る。水を加えて溶解し、脱色炭処理後酢酸で中和すると炭色物質が得られる。熱湯から再結晶し綿状結晶を得。mp 175~176°. $C_9H_8N_2OS$ 計算値 C 56.25, H 4.16, N 14.58, 実験値 C 56.18, H 4.16, N 14.45. 沈澱物 A を少量の水に溶解し脱色

* 命名法は R. A. Mathes の報文の方法を用いた。

4) S. Ruhemann, W. J. Elliot: J. Chem. Soc. 53, 850 (1888); ibid. 55, 242 (1889).

5) B. Holmberg: C. A. 42, 5918 (1948).

6) R. Stollé: J. prakt. Chem. 70, 423 (1904); ibid. 75, 416 (1907). 7) 大田: 本誌 71, 870 (1951).

炭処理後酢酸酸性にして放置し少量の綿状結晶を得. mp 175°. 先に得られた物質と同一である.

4-Phenyl-6-benzilidene-1,3,4,4H-thiadiazin-5(6H)-one 上記の thiadiazine 誘導体 (VIa) 0.5 g を少量の水酢酸に溶解し 0.3 g のベンツアルデハイドを加え 30 分間還流した後冷却すると, 黄色針状結晶を得. mp 255°. $C_{16}H_{12}N_2OS$ 計算値 N 10.00, 実験値 N 10.03.

中間体 $C_6H_5NHN=CHSCH_2COOH$ (Va) チオフォルミル体 (XIII) 2 g を 5.3%苛性ソーダ水溶液 10 cc に溶解し, 不溶解物を濾去した後 30 分かつて常温撈拌下にモノクロ酢酸ソーダ溶液 (1.5 g のモノクロ酢酸を 15 cc の水に溶解し, 炭酸ソーダで中和したもの) に滴下する. 更に 4 時間撈拌した後脱色炭処理し 10 %塩酸で pH 4.2~4.4 にすると白色沈澱を得. メタノールで再結晶し白色板状結晶を得. 収量 2.5 g, mp 130°. $C_9H_{10}N_2O_2S$ 計算値 C 51.43, H 4.76, N 13.33, 実験値 C 51.36, H 5.05, N 13.39.

中間体 $C_6H_5NHN=CHSCH_2COCH_3$ (Vb) チオフォルミル体 (XIII) 1.5 g を 4%苛性ソーダ 10 cc に溶解し, 上と同じ条件でモノクロアセトン溶液 (1 g のモノクロアセトンを 50%エタノール 15 cc に溶解したもの) に滴下する. 4 時間撈拌を続け, 析出した結晶を濾集し, 希メタノールから再結晶し白色板状結晶. mp 78°. $C_{10}H_{12}N_2OS$ 計算値 N 13.46, 実験値 N 13.33.

中間体 $C_6H_5NHN=CHSCH_2COC_6H_5$ (Vc) モノクロアセトフェノン 1.5 g を 30 cc エタノールに溶解したものと, チオフォルミル体 (XIII) 1.5 g を 4%苛性ソーダ水溶液 10 cc に溶解したものとを前と同じ方法で反応させる. 析出した結晶を濾集し, 冷エタノールで数回洗滌すると白色板状結晶を得. この物質は 82~84° で黄色に変わり 85° で融けて黄色液になるが, これは間もなく結晶し 100~101° で再び融解する. 又この物質をメタノールから再結晶すると上記白色板状結晶と共に mp 100~101° の黄色針状結晶が析出するが, 後者は上述の 82~85° で変化した物質と同一である. この何れかの物質又は混合物の温メタノール溶液に片方の結晶を接種してその物質のみを純粋に得ることが出来る. $C_{15}H_{14}N_2OS$ 計算値 N 10.37, 実験値 N 10.26 (白色板状), N 10.43 (黄色針状). 上に得た 2 種類の物質は恐らく異性体と思われるが, これについては尙検討中である.

4,5-Diphenyl-1,3,4,4H-thiadiazine (VIc) 上記中間体 (Vc) (黄色針状のもの) 2 g に 1.5 g の五酸化リンを加えてよく混合し, 油浴で 100~110° に加熱すると反応し, 全体が黒褐色に固まる. 水でリン酸を洗い出し残った樹脂状物質を熱エタノールに溶解させる. 脱色炭処理し水を加えると油を分離するので, 上澄を除いてから濃塩酸を加えて油を溶解し, 脱色炭処理後水で希釈すると白色沈澱物を得. 濃塩酸に依る精製を再び繰返し, 白色無定形物質を得. mp 114°. $C_{15}H_{12}N_2S$ 計算値 N 11.11, 実験値 N 10.80.

中間体 (V) の分解生成物について a) $C_{14}H_{12}N_4$ 1) チオフォルミル体 (XIII) 又は中間体 (Va) を各々その融点附近で加熱溶解すると, しばらくして板状結晶が析出し始める. 15 分後少量のエタノールを加えると結晶は不溶のまま残るので濾集する. これをエタノールから再結晶し黄色板状結晶を得. 2) 中間体 (Vb, Vc) をエタノールに溶解し, そのまま又は少量のピペリジンを加えて 3 時間加熱, 冷却すると黄色板状結晶を析出する. 1), 2) で得たものは混融に依りすべて同一物質であることが確かめられた. mp 190~192°. $C_{14}H_{12}N_4$ 計算値 C 71.18, H 5.08, N 23.73, 分子量 236, 実験値 C 70.37, 70.47, H 5.29, 5.22, N 23.63, 23.33, 分子量 214.

b) **フェニルヒドラジン塩酸塩** 1) 中間体 (Va) に少量の 5%塩酸を加え 50~60° に 10 分間加熱すると溶解する. 減圧で蒸発乾固し残留物をメタノール-ベンゼンから再結晶し, 白色板状結晶を得. mp 215° (decomp). $C_6H_5N_2Cl$ 計算値 N 19.03, 実験値 N 19.40. 2) 中間体 (Va) (Vb) に少量の濃塩酸を加えると室温で溶解するか, 放置すると再び結晶を析出する. 濾集し 20%位の塩酸で再結晶すると白色板状結晶を得. mp 217° (decomp). $C_6H_5N_2Cl$ 計算値 N 19.03, 実験値 N 18.54.

c) **フォルミルフェニルヒドラジン** 中間体 (Va) 1 g に水 25 cc を加えて 80° 位に 5 分間加熱すると溶解する. 更に 5 分間煮沸し, 若干の不溶解物を濾去して放置し白色針状結晶を得. mp 143°. $C_7H_8N_2O$ 計算値 N 20.59, 実験値 N 20.77.

東京工業大学有機化学教室

Summary

Thioformylphenylhydrazine was obtained by the application of potassium dithioformate to phenylhydrazine. Application of α -halo ketone, α -halo acid, and their esters to the sodium salt of thioformylphenylhydrazine yielded the respective condensation products (V). Attempt to effect cyclization of these condensates to obtain hereto unknown 2-unsubstituted thiadiazine derivatives was found to be difficult, the majority undergoing decomposition. After trying various reactions, (Vc) and (Vd) finally yielded the corresponding objective compounds (VIa) and (VIc). Of the many decomposition products formed during cyclization, one obtained as yellow plate crystals of m.p. 190~192° was also

obtained by the fusion of thioformylphenylhydrazine. Its molecular formula approximates $C_{14}H_{12}N_4$ and its structure was assumed to be as shown in (VIII), although no confirmatory evidence had been obtained as yet.

(Received May 10, 1954)

215. 加来天民, 加瀬佳年, 石川貞嘉: 抗局所麻酔薬の化学的及び薬理学的研究 (第4報*)

N^1, N^1 -diethyl- 及び N^1 -ethyl-*p*-aminobenzenesulfonamide の化学的
及び薬理学的研究

Tenmin Kaku, Yoshitoshi Kase, and Sadayoshi Ishikawa: Chemical and
Pharmacological Studies on Antilocal Anesthetics. IV. Chemical
and Pharmacological Studies on N^1, N^1 -Diethyl- and
 N^1 -Ethyl-*p*-aminobenzenesulfonamide.

(Chemico-pharmacological Department, Pharmaceutical Faculty, University of Kumamoto**)

余等は前報で *p*-aminobenzenesulfonyldiethylaminoethanol (diethylaminoethyl *p*-aminobenzenesulfonate) 及び *p*-aminobenzoyldiallylaminoethanol (diallylaminoethyl *p*-aminobenzenesulfonate) に就いて報告した。最近 Richards¹⁾ は, procaine の中枢作用殊に痙攣発作に対し procaine に構造類似の procaine 分子構成成分たる *p*-aminobenzoic acid 及び diethylaminoethanol が夫々拮抗すること, 殊に両者の1分子比の混合に於いては著しく痙攣率, 痙攣度及び痙攣持続時間を短縮することをモルモット実験に於いて証明し, procaine の中枢作用に対する薬物の追い出し反応 (Konkurrenzhemmung) の例を初めて報告するに到つた。

余等は本報告に基だ興味を感じ, 前化合物より更に分子が簡単で且つ sulfanilamide に近い化合物の作用を知らんと思ひ, N^1, N^1 -diethyl- 及び N^1 -ethyl-*p*-aminobenzenesulfonamide を合成し, それ等の薬理作用, 殊に procaine の中枢作用に対する拮抗の有無を検した。 N^1, N^1 -diethyl-*p*-aminobenzenesulfonamide は Gray 等²⁾ 及び Bezzi 等³⁾ により N^1 -ethyl-*p*-aminobenzenesulfonamide は Bezzi 等により既に合成された既知化合物であるが, 両物質の薬理作用は全く不明である。両物質の合成は大体に於いて Gray, Bezzi 等の報告に従つた。即ち *p*-acetaminobenzenesulfonyl chloride と diethylamine から N^1, N^1 -diethyl-*p*-acetaminobenzenesulfonamide を製し, これを 5*N* HCl と煮沸して脱アセチル化し, N^1, N^1 -diethyl-*p*-aminobenzenesulfonamide を好得量で合成した。 N^1, N^1 -diethyl-*p*-acetaminobenzenesulfonamide の mp は Gray によると 82°, Bezzi によると 76°, N^1, N^1 -diethyl-*p*-aminobenzenesulfonamide の mp は Gray によると 105°, Bezzi によると 104° で多少相違するが, 我々の合成せる物の mp は全く Gray の報告に一致し分析結果もこれを確証した。

N^1 -ethyl-*p*-aminobenzenesulfonamide を製するには余等は板井, 山本⁴⁾ 等が *p*-acetaminobenzenesulfonamide をジメチル硫酸でメチル化したと同様な方法でジエチル硫酸でエチル化したが, エチル化は容易でなく N^1, N^1 -diethyl, N^1 -ethyl-*p*-acetaminobenzenesulfonamide 及び未変化の母物質の混合物を得。これ等の分離に初めは甚だ困難を来した。然し乍ら 25~40% アルコールからの反覆再結晶と, 分離し難い混晶は HCl と蒸発乾燥後水から再結晶すると N^1, N^1 -diethyl-*p*-aminobenzenesulfonamide は塩基性弱く遊離して塩酸塩を作らず, 従つて水に溶解しないが N^1 -ethyl-*p*-aminobenzenesulfonamide は水に可溶性の塩酸塩 mp 226° (decomp) をつくり容易に分離することが出来た。両者の生成率は略々 1:2 である。エチル化の温度が高いと樹脂化の傾向

* 第3報: 本誌 74, 732 (1954)。

** Kuhonji, Ohe-machi, Kumamoto.

1) R. K. Richards: Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 219, 35 (1953).

2) W. H. Gray, G. A. H. Buttle, D. Stephenson: Biochem. J. 31, 727 (1937).

3) S. Bezzi, C. Concilis, A. Zambon: Farm. Sci. e. tec. (Pavia.) 5, 260 (1950).

4) 板井, 山本, 本誌: 58, 1191 (1938).