UDC 547.497.1'532

66. 高木誠司, 杉井 篤: チオセミカルバジド誘導体の研究 (第 1 報)

チオセミカルバジドのアシル化について

Seishi Takagi and Atsushi Sugii*: Studies on Thiosemicarbazide Derivatives. I.
Acylation of Thiosemicarbazide.

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

Reexamination of acylation of thiosemicarbazide in acetone showed that 1-isopropylidene-2-acylthiosemicarbazide (II) forms as an intermediate, which undergoes hydrolysis and rearrangement of acyl group by the action of hydrochloric acid, formed as a by-product during heating in the final step, to produce 1-acylthiosemicarbazide (I). Therefore, presence of a dehydrochlorination agent, such as sodium carbonate, may stop the reaction at the stage of (II), while its absence will afford (I).

Benzoylation and phenylacetylation of thiosemicarbazide by the Schotten-Baumann reaction showed that the amount of sodium hydroxide affected formation of the reaction product. In the benzoylation, yield of 1-benzoylthiosemicarbazide was poor when the molar ratio of thiosemicarbazide to sodium hydroxide was 1:1, affording several kinds of a by-product, while the amount of by-products decreased when the molar ratio became 1:2, and the yield of the 1-acyl compound became 61%. However, these conditions failed to suppress side reactions in the case of phenylacetylation.

(Received September 3, 1957)

チオセミカルバジド (以下 TS と略す) のアシル化はピリジン溶媒^{1,2)}, アセトン溶媒法³⁾ 等が一般的な方法として知られている。著者等は今回 TS のアシル化をアセトン溶媒, Schotten-Baumann 法 (以下 SB 法と略す) で検討し, 二, 三の新知見を得た。

アセトン溶媒でのアシル化は太田等の原報通りに脱水アセトンに充分乾燥した TS 及び炭酸アルカリを浮遊させて行えば 1-acylthiosemicarbazide (I) が得られるが, 本反応を含水条件で行うときには目的の (I) は得られず, acetone thiosemicarbazone のアシル体を得ることを見出した。さらにこの物質は中性またはアルカリ性溶液中ではかなり安定であるが, 少量の希塩酸含有エタノール中で煮沸すれば短時間でアセトンが脱離し (I) が得られる。2,4-diphenylthiosemicarbazide は容易に 1,4 体に転位すること³⁾ も知られており, さらに acetone thiosemicarbazone のアシル化によつても同一物質が得られること等から著者等が上記方法で得た物質は 1-isopropylidene-2-acylthiosemicarbazide (II) と推定した。しかし脱塩酸剤として炭酸アルカリを共存させない場合 (1 mol の酸クロライドに対し 2 mol の TS を使用する場合も含む) においては含水条件でも常に (I) が得られる。以上のことからアセトン溶媒中の TS のアシル化は酸クロライド中に共存する微量の酸が触媒となつて acetone thiosemicarbazone を生成し, 中間物質として (II) を生成するが, その際の液性の如何により (II) がそのまま単離されることもあれば目的の (I) になることもあると考えられる。すなわち, 炭酸アルカリ共存下の

アシル化において含水条件では (II) で反応が停止するのは一部炭酸アルカリが溶けており, 反応により副生する

* Present Address: Pharmaceutical Institute, Technological Faculty, Nippon University, Kanda-surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo.

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) E. Hoggarth: J. Chem. Soc. **1949**, 1163. 2) 太田, 東島: 本誌 **72**, 376(1952).

3) W. Marckwald: Ber. **25**, 3098(1892); M. Busch, H. Holzmänn: Ibid. **34**, 320(1902).

塩酸が次第に中和されて行くためであり, 脱水条件ではこの塩酸が固体炭酸アルカリと反応する以前に液の酸性と加熱とにより (II) の加水分解並びに転位が起り (I) が得られるものと考えられる. したがって (I) を得るためには炭酸アルカリのような脱塩酸剤の添加は無意味であるばかりでなく反応を未完成ならしめる可能性もあり, 必ずしも良好な方法とはいえない. また太田等の報告した 2 mol の TS に対し 1 mol の酸クロライドを反応させる方法もアシル化に関与しない 1 mol の TS には脱塩酸剤としての効果は認められない. これらの観点より著者等はアセトン溶媒で TS 及び酸クロライドを 1:1 の mol 比で反応させる方法を試み, かなり満足すべき結果を得た.

TS の SB 法によるアシル化については既に若干の報告⁴⁻⁶⁾ があるがいずれも反応条件の詳細な記載がない. 著者等は本法で benzoyl 化並びに phenylacetyl 化を試みた結果, 添加するアルカリ量が反応成績体の種類並びにその量に大きく影響することを見出した. 1 mol の TS を 1 mol の水酸化ナトリウム水溶液を使用して benzoyl 化を行うときには 1-acylthiosemicarbazide (I) の収率は低く, 副生成物として 1,4-diacylthiosemicarbazide (III), 2-acylamido-5-aryl(alkyl)-1,3,4-thiadiazole (IV) 及び 1,2-diacylhydrazine (V) を得たが, 2 mol の水酸化ナトリウムを使用した場合には (I) の収率は 61%に達し, 副反応物質はわずかであつた. さらに (I) の benzoyl 化を同様の条件で試みた (Table I).

Table I. Benzoylation of TS and (I) by Schotten-Baumann Reaction

Material (1 mol)	NaOH (mol)	Products
TS	1	(I), (III), (IV), (V)
TS	2	(I)
(I)	1	(III), (IV), (V)*
(I)	2	(III), (V)*

* recovered large quantities of starting material and benzoic acid

既に Hoggarth¹⁾ は (I) の benzoyl 化をピリジン溶媒で行い, (III) 及び (V) を分離しており, (I) はまた chloride との反応により thiadiazole に閉環することより本反応においても (III), (IV) 及び (V) は (I) の二次的反応により生成することは明らかである. 以上のことから著者は本反応は Chart 1 のような形式をとるものであろうと推定した.

Chart 1.

4) E. Fromm, R. Kappeller: Ann. **447**, 294(1926).

5) E. Gaertner: Dissert. Heidelberg 42(1924); Beilstein II, E **9**, 218.

6) T. S. Gardner, et al.: J. Am. Chem. Soc. **74**, 2106(1952).

Table I に示したように (I) の benzoyl 化に際し、アルカリ量と生成物の関係はほぼ TS を処理したときと同じであるが、著しく異なる点は未反応物 (I) と安息香酸を多量に回収したこと、すなわちアシル化物の少いことでこれらのことより (I) の生成に比べて (III) 及び (V) の生成は比較的遅い反応であるといえる。したがって SB 法による benzoyl 化に際して (I) を高収率で速やかに得るためにはアルカリ量を増すのが効果的といえる。

次に SB 法で phenylacetyl 化を試みたが、benzoyl 化のときと反応成績体及びその収率に差異があることを認めた。TS、水酸化ナトリウム及び phenylacetyl chloride を 1:1:1 の mol 比で同様に反応させれば類似の結果が得られる。しかし水酸化ナトリウムを 2 mol にすれば (I) の収率は若干増加するが、(III), (IV), (V) 等の副生成物はあまり減少せずに他に 3-benzyl-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol (VI) をも生成することを知った。benzoyl 化の場合にはアルカリが過剰に存在する条件下では (IV) の生成が認められなかつたが、これは 1,4-dibenzoyl 体が水に難溶性の Na 塩を作り反応圏外に去るが、1,4-diphenylacetyl 体は水酸化ナトリウムによつては塩を作り難いために 2 mol のアルカリを使用したときにも (IV) が生成したものと考えられる。著者等はこれを証明するため別に合成した 1,4-diphenylacetyl 体を水酸化ナトリウム水溶液に浮遊させ、phenylacetyl chloride を作用させた結果、やはり一部 thiadiazole 体 (IV) を生成することを認めた。一方 thiazolethiol 体は benzoyl 化のときには得られなかつたものであるが (I) がアシル化の途中にアルカリとの接触により閉環されたものと考えられる。以上の如く、phenylacetyl 化は benzoyl 化とは若干生成物及びその量を異にするが、これは初段階及び後続段階のアシル化速度及び閉環速度が benzoyl 化のときと異なるためであり、本質的には差がないものと思われる。

本研究に際し費用の一部は文部省科学研究費によつたものでここに記して謝意を表す。また元素分析を担当された京都大学元素分析センターの諸氏に深謝する。

実 験 の 部

1-Isopropylidene-2-acylthiosemicarbazide の生成 i) 含水アセトン†) 100 cc に細末 TS 4.0 g および NaHCO_3 ‡) 5 g を浮遊させ水冷撹拌下に徐々に計算量の benzoyl chloride を滴加。室温で 2 時間撹拌を行つた後 20 分間水浴上で煮沸還流後にアセトンを留去、残渣を水洗後希 MeOH より再結晶。mp 126~127°, 無色プリズム。収量 6.4 g。 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ON}_3\text{S}$ (II: $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$) 計算値 C 56.14, H 5.57, N 17.90, 実験値 C 56.38, H 5.33, N 17.82。本品は acetone thiosemicarbazone をビリジン溶媒¹⁾または上記方法で benzoyl 化した物質と混融、融点降下せず。ii) 同様に 1-isopropylidene-2-phenylacetylthiosemicarbazide を得。mp 124~125°。 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ON}_3\text{S}$ 計算値 C 57.81, H 6.07, N 16.84, 実験値 C 58.01, H 6.05, N 17.19。iii) 同じく 1-isopropylidene-2-(*p*-nitrobenzoyl)thiosemicarbazide を得。mp 168°, 橙赤色プリズム晶。 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$ 計算値 C 47.11, H 4.31, N 20.00, 実験値 C 46.71, H 4.77, N 19.89。iv) 同様に処理して isopropylidene-2-(*p*-methylsulfonylbenzoyl)thiosemicarbazide を得。mp 168~169°, 黄色プリズム晶。 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}_2$ 計算値 C 45.99, H 4.82, N 13.40, 実験値 C 45.61, H 4.70, N 13.58。本品の加水分解により 1-(*p*-methylsulfonylbenzoyl)thiosemicarbazide を得。mp 234°。 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}_2$ 計算値 C 39.55, H 4.06, N 15.38, 実験値 C 39.78, H 4.14, N 15.26。

TS のアセトン溶媒中のアシル化 (改良法) 細末 TS を約 20 倍量の蒸留アセトンに浮遊、計算量のクロライドを上記方法と同じ条件で作用させる。TS の溶解に続いて再び結晶 [(II) の HCl 塩と考えられる]) が析出する場合があるがそのまま 1~2 時間室温で撹拌、後アセトンを留去。収率 60~80%。

SB 法によるアシル化 (i) benzoyl 化 a) 細末 TS 4.0 g を 4% NaOH 45 cc (1 mol) 中に加え、水冷下に撹拌しながら徐々に benzoyl chloride 6.2 g を 30 分間で滴加。黄色結晶が析出し反応液は泥状になるが、なお 2 時間室温で撹拌を続けた後 10% HCl を加えて TB 酸性とし結晶を浮過、水洗後 150 cc の熱湯を加えよくふりまぜた後熱時浮過、浮液より 1-benzoylthiosemicarbazide 1.25 g 及び安息香酸約 0.1 g を得。熱湯不溶部は Hoggarth¹⁾の方法を参照して 5% NaOH で処理し、1,4-dibenzoylthiosemicarbazide 0.2 g 及び 2-benzamido-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole 0.35 g を得。他に NaOH 可溶部より MeOH 可溶の少量の 1,2-dibenzoylhydrazine を得。b) 上記方法で 4% NaOH 90 cc (2 mol) を使用すれば反応中結晶の析出は認められず、同様に処理すれば 1-benzoyl 体 5.2 g を得。副生成物は殆んどなし。収率 61%。

(ii) phenylacetyl 化 a) 上記 a) と全く同様に処理し、熱湯可溶部より 1-phenylacetylthiosemicarbazide 3.2 g を分離。mp 186~187°²⁾。熱湯不溶部は約 30 cc の MeOH より再結晶。mp 170~195°。収量 0.84 g。この

†) 化学用 1 級品を蒸留後そのまま使用。または一度完全に脱水したものに 1~5% の割合で水を加えたものについても試みた。

‡) 原報では炭酸アルカリとして K_2CO_3 及び NaHCO_3 を使用している。

粗結晶に 4% NaOH 40 cc を加えて難溶物を分離、水洗後 MeOH より再結晶, mp 193~194° の針状晶 0.05 g を得。本品は phenylacetylhydrazine と phenylacetyl isothiocyanate より合成した 1,4-bis(phenylacetyl)-thiosemicarbazide に一致。C₁₇H₁₇O₂N₃S 計算値 C 62.36, H 5.23, 実験値 C 62.58, H 5.36, NaOH 可溶部を酸性にし析出物を冷アセトン 20 cc で 2 回洗い, MeOH より再結晶すれば mp 230° の無色鱗片晶の 1,2-bis-(phenylacetyl)hydrazine 0.11 g を得。本品を phenylacetylhydrazine のヨウ素酸化により得た物質と混融, 融点降下せず。C₁₆H₁₆O₂N₂ 計算値 C 71.63, H 6.00, N 10.45, 実験値 C 71.46, H 4.24, N 10.22。

アセトン洗液はアセトンを留去し, 再びアセトン抽出を繰り返えし難溶部を除き, 最後に希 MeOH より再結晶, mp 197~198° の 2-phenylacetamido-5-benzyl-1,3,4-thiadiazole を得。収量 0.1 g。C₁₇H₁₅ON₃S 計算値 C 66.00, H 4.89, N 13.55, 実験値 C 66.15, H 5.04, N 13.42。本物質はまた 2-amino-5-benzyl-1,3,4-thiadiazole²⁾ の phenylacetyl 化 (ピリジン溶媒) により得た物質に一致。b) 上記方法で TS 4.0 g に対し 4% NaOH 90 cc を使用, 反応終了後 10% HCl で TB 酸性にし析出物を 50 cc の 5% Na₂CO₃ で 2 回洗い以下同様に各反応成績体を分離。Na₂CO₃ 洗液を酸性にし析出するかさ高い結晶を希 MeOH より再結晶, mp 222°。収量 0.32 g。Hoggarth¹⁾ の方法により合成した 3-benzyl-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol と混融, 融点降下せず。C₉H₉N₃S 計算値 C 56.53, H 4.75, N 21.97, 実験値 C 56.48, H 4.81, N 21.89。熱湯可溶部より 1-アシル体 3.4 g 及び不溶部より a) と同様の副反応物質を分離した。

京都大学医学部薬学科

UDC 547.497.1'532

67. 杉井 篤：チオセミカルバジド誘導体の研究(第2報)

N-Phenylthiosemicarbazide 及び Diphenylthiosemicarbazide のベンゾイル化について

Atsushi Sugii: Studies on Thiosemicarbazide Derivatives. II. Benzoylation of N-Phenylthiosemicarbazide and Diphenylthiosemicarbazides.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

1) Benzoylation of 4-phenylthiosemicarbazide (I) in acetone invariably afforded 1-isopropylidene-2-benzoyl-4-phenylthiosemicarbazide (IV) in the presence of sodium hydrogen carbonate, and (IV) and a small amount of 1-benzoyl compound of (I) in the absence of the alkali. Benzoylation of 1-phenylthiosemicarbazide (VI) in acetone and in chloroform afforded 1-benzoyl compound (VII) in a good yield.

2) Benzoylation of 1,4-diphenylthiosemicarbazide (VIII) in benzene afforded 2-anilino-4,5-diphenyl-5-chloro-1,3,4-thiadiazole (XI) and 1-benzoyl compound (X) of (VIII). Both (X) and (IX) forms the cyclization product (XI) of (X) by the action of alkali that the benzoylation of (VIII) in alkaline solvent was found to give (XI) and (X) could not be isolated. The substance of m.p. 161°,^{3,4)} isolated during the acetylation of 2,4-diphenylthiosemicarbazide (XII) in acetone was determined as 1-isopropylidene-2,4-diphenylthiosemicarbazide.

3) 1,2,3-Triphenyl-4⁵-1,2,4-triazoline-5-thione (XIII) was obtained by the reaction of hydrazobenzene and benzoyl isothiocyanate and its desulfurization afforded the corresponding triazolone (XIV).

(Received September 3, 1957)

チオセミカルバジド (以下 TS と略す) の N-phenyl 置換体のアシル化は古くより多数の研究があるが, 著者は TS の置換基がアシル化に及ぼす影響を検討する目的でこれら TS 誘導体のベンゾイル化を各種の方法で行い, またベンゾイル化体の挙動についても検討した。

4-及び 1-phenylthiosemicarbazide 4-phenylthiosemicarbazide (I) のベンゾイル化は Hoggarth¹⁾ がピリジン溶媒で好収率で 1-benzoyl-4-phenylthiosemicarbazide (II) を得ている。また Schotten-Baumann 法 (以下 SB 法と略す) については Fromm 等²⁾ の報告があるが, (II) についての記載はない。著者が SB 法を追試した結果, (II) の他に 3,4-diphenyl-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiol (III) が副生することを認めた。アセトン

1) E. Hoggarth: J. Chem. Soc. **1949**, 1163.

2) E. Fromm, A. Trnka: Ann. **442**, 150(1926).