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).

果もやはり同様に (XI) を得るにとどまつた。アルカリ性の条件では (IX) の生成は無視し得るものでありながら、なお (XI) の生成する事実は (X) より直接に (XI) に至る経路の可能性を示すものである。これを証明するため前述の方法で得た (X) をアンモニア水、ピリジン及び水酸化ナトリウム水溶液と加温し、いずれも上記 (XI) に閉環することを認めた。したがってアルカリ性の溶媒では (X) を分離し得ないことが理解される。

McKee³⁾ は 2,4-diphenylthiosemicarbazide (XII) をアセトン中で acetyl chloride と反応させて mp 161° の物質を単離し、その物質に対して 4-acetyl-1,4-diphenylthiosemicarbazide の構造を与えているが、Busch 等⁴⁾ もまた同一融点の物質を得ており、1-acetyl-1,4-diphenylthiosemicarbazide の閉環体と推定している。著者は acetyl chloride の代りに benzoyl chloride を使用しても同じ mp 161° の物質を得ることを知つた。TS 及び (I) のアセトン中におけるアシル化は acetone thiosemicarbazone の生成後に chloride が N² を攻撃することから判断すれば (XII) においても当然 thiosemicarbazone の生成が予想されるところである。しかし (XII) では N² はフェニル基で置換されているためアシル化は行われずに反応は thiosemicarbazone の生成のみで終るのではないかと考えられる。事実、アセチル化及びベンゾイル化により得た mp 161° の物質は別に合成した 1-isopropylidene-2,4-diphenylthiosemicarbazide に全く一致することを認めた。

また McKee は hydrazobenzene と acetyl isothiocyanate との反応により得られる物質は 1,2-diphenyl-4-acetylthiosemicarbazide であろうとしている。しかし著者が hydrazobenzene と benzoyl isothiocyanate をエーテル溶液中で反応させて得た物質は水酸化ナトリウム液に不溶であり、エタノール性塩酸と長時間煮沸しても何ら変化せず、元素分析値は 1,2-diphenyl-4-benzoylthiosemicarbazide の脱水閉環体に一致した。本物質はさらに黄色酸化水銀と処理すれば容易に脱硫されることから S は環内に存在せず構造は 1,2,3-triphenyl-4³-1,2,4-triazoline-5-thione (XIII) であろうと推定される。

終りに臨み終始御指導を賜わつた高木誠司先生に深謝する。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感謝する。

実 験 の 部

4-Phenylthiosemicarbazide (I) のベンゾイル化 i) SB 法: (I) 3.3 g を 4% NaOH 20 cc に浮遊させ前報と同様に処理。 (III) 0.47 g (mp 281~283°) 及び (II) 0.73 g (mp 164~166°) を得。いずれも文献記載融点¹⁾に一致。 ii) アセトン溶媒: (I) 2.0 g 及び NaHCO₃ 2 g を脱水アセトン 50 cc に浮遊させベンゾイル化を行い、常法により処理。希 EtOH より再結晶。 mp 151~152°, 無色プリズム晶、収量 2.4 g。本物質は上述の操作で含水アセトンを使用してもまた 1-isopropylidene-4-phenylthiosemicarbazone を使用しても同様に得られる。 C₁₇H₁₇ON₃S (IV) 計算値 C 65.57, H 5.50, 実験値 C 65.52, H 5.74。

1-Isopropylidene-2-benzoyl-4-phenylthiosemicarbazide (IV) の分解反応 i) (IV) 2.0 g を EtOH 30 cc に溶解し、10% HCl 2 cc を加えて水浴上で 20 分間煮沸還流。減圧下に EtOH の大部分を留去、冷後得られる結晶を水洗後 2% NaOH で処理し可溶部より (II) 0.95 g を得。不溶物を再結晶し未反応の原料 0.3 g を回収。 ii) i) の反応で 36% HCl 2 cc を使用し同様に処理。反応物を 2% NaOH で洗い可溶物を分離すれば (III) 0.42 g を得。不溶物は水洗後 EtOH より再結晶。微黄色プリズム晶、mp 198°, (IV) の閉環により得た 2-anilino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole (V) と混融、融点降下せず。 iii) (IV) 2.0 g を 98% H₂SO₄ 5 cc 中に徐々に加えれば発熱しながら溶解。1 時間室温で放置し氷水でうすめ析出する結晶を吸沬、水洗後熱湯より再結晶すれば

mp 119~120° を示し安息香酸に一致。収量 0.45 g. 母液を NH_4OH で中和し放置すれば少量の 4-phenylthiosemicarbazide を得。

1-Phenylthiosemicarbazide (VI) のベンゾイル化 i) アセトン溶媒：脱水アセトン 50 cc に (VI) 3.3 g を浮遊させ常法により処理。1-benzoyl 体 (VII) 4.3 g を得。氷酢酸より再結晶, mp 184~185°. 1-benzoyl-1-phenylhydrazine⁹⁾ と KCNS より合成した物質と混融, 融点降下せず。ii) CHCl_3 溶媒：脱水 CHCl_3 20 cc に (VI) 3.3 g を溶解させ benzoyl chloride 3.2 g を加えて水浴上で 3 時間煮沸。 CHCl_3 留去後, 残渣を水洗し氷酢酸より再結晶, (VII) 4.4 g を得。

1,4-Diphenylthiosemicarbazide (VIII) と benzoyl chloride との反応 (i) ベンゼン溶媒：脱水ベンゼン 20 cc に (VIII) 2.4 g 及び benzoyl chloride 1.5 g を加えて水浴上で 20 分間弱く煮沸還流。冷後析出する黄色結晶を母液, ベンゼン洗浄後, 少量の濃塩酸添加, 熱 MeOH 100 cc 中に加える。溶難部 (0.9 g) は殆んど無色, 氷酢酸より再結晶, mp 319°(decomp). $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ON}_3\text{S}$ (X) 計算値 C 69.14, H 4.93, N 12.10, 実験値 C 69.23, H 5.13, N 11.80. 本物質は Michaelis⁹⁾ の方法で合成した物質と性質全く一致。さきの MeOH 可溶部は半量迄濃縮し放冷すれば黄色針状品 1.1 g を得。mp 306°(decomp). Beilstein 反応陽性。 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{ClS}$ (IX) 計算値 C 65.65, H 4.41, 実験値 C 65.98, H 4.60. 本品はまた (X) を MeOH 性 HCl と加熱しても得られる。(ii) ピリジン溶媒：脱水ピリジン 30 cc に (VIII) 4.8 g を溶解し常法によりベンゾイル化。ピリジン留去後残渣を 100 cc の熱 EtOH で洗い, 氷酢酸より再結晶。mp 325~327°(decomp). 収量 1.25 g. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ (XI) 計算値 C 72.93, H 4.60, N 12.79, 実験値 C 72.93, H 4.58, N 12.56. EtOH 洗液より約 1.5 g の原料回収。

(VIII) と無水安息香酸との反応 (VIII) 2.4 g 及び無水安息香酸 4.5 g を油浴中で 170~180° に 10 分間加熱。冷後熱 EtOH で洗い, 氷酢酸より再結晶, mp 324~326°(decomp). 収量 1.4 g. 上記 (XI) に性状一致。

(IX) の加水分解 (IX) 0.5 g を 50 cc の水に浮遊させ強く煮沸。水を注加しながら煮沸を続ければ徐々に黄色が消失, 微細な結晶が析出。3~4 時間加熱を行い放冷後析出物を母液, 0.41 g の (X) を得。氷酢酸より再結晶, mp 318~319°(decomp). 前記ベンゾイル化により得た物質に一致。

アセトン中における 2,4-diphenylthiosemicarbazide (XII) と benzoyl chloride との反応 脱水アセトン 50 cc に (XII) 4.8 g を溶解, benzoyl chloride 2.8 g と常法により反応せしめる。アセトンを留去した残渣は淡褐色油状で未反応のクロライドが残存している。クロライドを分解した後, 5% Na_2CO_3 で洗浄し EtOH より再結晶, mp 161°. 収量 3.2 g. 本物質は本法によるアセチル化で得たものと及び別に常法により合成した 1-isopropylidene-2,4-diphenylthiosemicarbazide と混融, 融点降下せず。 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ 計算値 C 67.81, H 6.05, 実験値 C 67.88, H 6.32。

1,2,3-Triphenyl-4³-1,2,4-triazoline-5-thione (XIII) エーテル 50 cc に hydrazobenzene 6.7 g 及び benzoyl isothiocyanate 6 g を加え, 水浴上で 20 分間煮沸。エーテル留去, 残渣を MeOH より再結晶。淡黄色針晶, mp 251°. 収量 8.5 g. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ 計算値 C 72.93, H 4.60, N 12.76, 実験値 C 73.09, H 4.65, N 12.94。

1,2,3-Triphenyl-4³-1,2,4-triazolin-5-one (XIV) 上記テオトリアゾロン (XIII) 及び黄色酸化水銀 1 g をジオキサン 10 cc 中に加え, 封管中 160~165° で 3 時間反応。冷後開封し, 蒸発乾固させ活性炭を加え MeOH より再結晶。無色針晶 0.35 g を得。mp 233°. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ON}_3$ 計算値 C 76.65, H 4.86, 実験値 C 76.83, H 4.91。

京都大学医学部薬学科