結 論

イソニコチン酸ヒドラジド (INAH) と Schiff 塩基化した化合物およびモデル実験として安息香酸ヒドラジド (BAH) と, この Schiff 塩基化した化合物について比較して次の結論を得た。

1. INAH をメゾ修酸で Schiff 塩基化した mesoxalic acid isonicotinoylhydrazone (IMO) ではハツカネズミ皮下注射および経口投与の LD_{50} は 5000 mg/kg 以上で, INAH の 1/40 (皮下注射) および 1/18 (経口投与) 毒性が弱いことになる。

2. 安息香酸ヒドラジド (BAH) をピルビン酸で Schiff 塩基化した pyruvic acid benzoylhydrazone (BAP) のハツカネズミ皮下注射の LD_{50} は約 980 mg/kg である。これに対して, BAH は 122.3 mg/kg (信頼限界 108~138 mg/kg) で, BAP の方が約 1/8 毒性が弱い。

3. ハツカネズミ脳の glutamic decarboxylase 活性に対し, INAH および BAH は阻害作用を有し pyridoxal 磷酸の添加で復活する。

4. INAH および BAH を Schiff 塩基化した化合物の pyruvic acid isonicotinoylhydrazone (IP), IMO および BAP はハツカネズミ脳の glutamic decarboxylase に対し阻害作用をもっていない。

5. 以上より INAH や BAH の毒性は pyridoxal 磷酸と Schiff 塩基化するために glutamic decarboxylase 活性を阻害することによりおこるが, 予じめ Schiff 塩基化した化合物は glutamic decarboxylase 活性の阻害をおこさないために毒性が弱いものと思われる。

本実験に協力された東北大薬学科 福田英臣助教授および日大薬学科 兼子美津氏に謝意を表します。

東北大学医学部薬学科, 日本大学理工学部薬学科

UDC 547.496.3.02

246. 田口胤三, 小森 治, 小嶋正治: 立体化学の研究 (第 26 報^{*1})2-(2-Aminoalkyl)-2-thiopseudourea Salts の製法^{*2}

Tanezo Taguchi, Osamu Komori, and Masaharu Kojima: Studies in Stereochemistry. XXVI. Preparation of 2-(2-Aminoalkyl)-2-thiopseudourea Salts.

(Institute of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, Kyushu University^{*3})

Reaction of thiourea with DL-*trans*- and DL-*cis*-2-chlorocyclohexylamine (*trans*- and *cis*-(I) hydrochloride in the hot was examined. *cis*-(I) formed cyclohexanone and a small amount of DL-*trans*-2-iminoperhydrobenzothiazolidine (*trans*-(III)), which are presumably products formed respectively by *trans*-elimination and S_N2 , followed by ring closure. *trans*-(I) formed *trans*-(III), probably by thermal ring-closure of DL-*trans*-2-(2-aminocyclohexyl)-2-thiopseudourea hydrochloride formed as an intermediate via cyclohexanoaziridine. A general method for synthesis of 2-(2-aminoalkyl)-2-thiopseudourea is proposed on the basis of the mechanism of *trans*-(I) reaction; an aziridine is treated with thiourea and an acid in the cold to give the corresponding 2-thiopseudourea. This method is advantageous for obtaining any salt of 2-thiopseudourea salt.

(Received December 23, 1960)

著者等は 2-(2-aminocyclohexyl)-2-thiopseudourea 塩を作る目的で *cis*, および *trans* の 2-chlorocyclohexylamine とチオ尿素の反応を検討した結果, 立体化学的に新しい知見を得, これより 2-(2-aminoalkyl)-

^{*1} Part XXV: J. Org. Chem. 投稿中.

^{*2} 日本薬学会九州支部第 12 回例会で発表 (昭和 33 年 10 月, 佐賀市). 本講演要旨: 薬学研究 30, 727(1958).

^{*3} Katakasu, Fukuoka.

2-thiopseudourea 塩の新合成法を誘導することができた。2-(2-aminoethyl)-2-thiopseudourea 塩は従来 2-bromoethylamine の臭化水素酸塩をチオ尿素と反応させることにより作られ^{1,2)}、またこのものは加熱により容

Chart 1.

易に 2-iminothiazolidine に閉環することも知られている³⁾。著者等はこの製法に準じて DL-trans-2-chlorocyclohexylamine (trans-I) の塩酸塩をチオ尿素と共にエタノール中 7 時間煮沸したが反応せず原料を回収した。封管中 130° で 5 時間加熱すると DL-trans-2-imino-perhydrobenzothiazolidine (trans-III) を得る。他方 DL-cis-2-chlorocyclohexylamine (cis-I) の塩酸塩を同様反応させたところ主として cyclohexanone と少量の trans-III が得られた (Chart 1)。

以上の反応における trans-III の生成はその前段階で中間に DL-trans-2-(2-aminocyclohexyl)-2-thiopseudourea 塩(trans-II)が生成し、これが苛酷な反応条件下さらに trans-III に閉環したものと予想される。このことは既述の 2-iminothiazolidine 生成の場合から考えて無理がない。また trans-I から何故 trans-II が生成するか、cis-I から何故 trans-II が生成するかを考察するにはつぎの知見が参考になる。著者等は先に 2-benzamidocyclohexyl tosylate とチオ尿素の反応において、その cis, trans 体共に trans 配位の 2-thiopseudourea 塩を形成することを発見し、その反応機構が trans-tosylate の場合には中間に cis-oxazoline を経由する 2 回のワルデン反転を含む retention であり、cis-tosylate の場合には単なる S_N2 反応により一回のワルデン反転を経るものであることを報告した³⁾。この知見を参考として trans-I→trans-II の生成の過程を考えると trans-I の Cl-C-C-N は antiparallel coplanarity にあり、かつチオ尿素は塩基として働くから、まず meso-cis-cyclohexanoaziridine(cis-II)を生成し、それがチオ尿素と働いて trans-II を生成することが予想できる。cis-I とチオ尿素の反応における cyclohexanone の生成は cis-I の C₁-Cl と C₂-H とが antiparallel coplanarity にある

Chart 2.

- 1) R.O. Clinton, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. **70**, 950(1948).
- 2) D.G. Doherty, *et al.*: *Ibid.* **79**, 5667(1957).
- 3) T. Taguchi, M. Kojima: *Ibid.* **78**, 1464(1956).

ためチオ尿素(塩基)によつて塩酸のトランス脱離をおこしたためであり, なお少量の *trans*-III の生成は Cl が $S_N 2$ により反転を伴なつてチオ尿素と置換され, まず *trans*-II を形成しそれが閉環を行なつたことによるものと想像される (Chart 2).

さきに著者等は *trans*-I→*trans*-III の反応において一旦中間に生成した *trans*-II がその反応条件の苛酷さに耐えられず *trans*-III に閉環するため目的とする *trans*-II が得られないことを推論したが, *trans*-I→*trans*-II の過程における中間体として予想する *cis*-II は反応性に富むから, もし *cis*-II を原料としてチオ尿素と反応させると反応条件が緩和になり *trans*-III に閉環することなしに *trans*-II を捕捉できるのではないかと予想した. そこで *cis*-II 1 mol, チオ尿素 1 mol および塩酸 2 mol を水またはエタノール中混和した結果, 室温で反応し予想通り *trans*-II の塩酸塩を得ることができた. 塩酸のかわりに硫酸, 硝酸, 臭化水素酸を用いても同様 *trans*-II の対応する塩が得られた. また *trans*-II のこれらの塩は加熱により *trans*-III の対応する塩に閉環する. 以上の実験結果より *trans*-I→*trans*-III の反応経路は予想に一致していることが分る.

またこの反応は 2-(2-aminoalkyl)-2-thiopseudourea 塩の一般的合成法として拡大できるし, その際添加する酸の種類を代えることにより任意の塩に導くことができる. cyclohexanoaziridine (*cis*-II) の代りに aziridine を用いて 2-(2-aminoethyl)-2-thiopseudourea の数種の塩類を好収率で得た^{*4}. これらの塩類は加熱により対応する 2-iminothiazolidine の塩に閉環する. 2-(2-aminoethyl)-2-thiopseudourea 塩は放射線防護物質として

有効であることが知られているが従来はその合成法にしばられてその bromide より知られていない^{1,2)}. またこの bromide を他の塩に変えることは本物質が不安定のためほとんど不可能である. 本法によれば任意の塩を得ることができるし, また塩の変化により毒性, 効果等も多少変つてくるのでその面の研究にも便利である³⁾. 本反応で得た 2-thiopseudourea 塩類 およびこれらを加熱して誘導した thiazolidine の性状, 収量等を Table I~IV に表示する.

Table I.

HX	Appearance ^{a)}	m.p. (°C) ^{b)}	Yield (%)	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
HCl	prisms	198~199 (dec.)	81	34.15	6.96	17.07	33.86	6.79	17.13
HBr	prisms	216~217	80	25.09	5.11	12.54	24.42	5.23	11.94
HNO ₃	needles	122~123	86	28.09	5.72	23.39	27.61	6.14	23.04
1/2 H ₂ SO ₄	prisms	250 (dec.)	96	30.98	6.31	15.49	30.77	6.63	15.53

a) All compounds are colorless.

b) All m.p.s are uncorrected.

*4 その後 2-(2-aminoethyl)-2-thiopseudourea 塩について同種の方法がつぎの二研究者群により発表された. J. Osmer, *et al.*: Nature 183, 470(1959); J.B. Stanley: Chem. Abstr. 54, 12090(1960).

4) 岡村重昭, 他: 日本医学放射線学会雑誌 20, 729(1960).

Table II. $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-NH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-S-C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array} \end{array} \cdot 2\text{HX}$

HX	Appearance ^{a)}	m.p. (°C) ^{b)}	Yield (%)	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
HCl	needles	185~186	80	18.75	5.77	21.87	18.97	5.47	21.56
HBr	prisms	186~188	95	12.82	3.94	14.60	13.26	3.76	14.57
HNO ₃	prisms	122~123	96	14.69	4.52	28.56	15.03	4.72	28.13
½H ₂ SO ₄	prisms	257 (dec.)	93	16.58	5.10	19.34	16.83	5.36	19.22
maleic acid	needles	129.5~130.5	70	37.60	4.59	11.96	38.08	4.79	11.50

a) All compounds are colorless.

b) All m.p.s are uncorrected.

Table III. · HX

HX	Appearance ^{a)}	m.p. (°C) ^{b)}	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
HCl	prisms	230~233	43.63	6.79	14.54	43.46	6.43	14.25
HBr	needles	225	35.45	5.52	11.81	34.88	5.91	11.49
HNO ₃	plates	185 (dec.)	38.34	5.98	19.16	38.27	6.29	19.16
½H ₂ SO ₄	plates	257 (dec.)	40.95	6.38	13.63	40.87	6.46	13.35

a) All compounds are colorless.

b) All m.p.s are uncorrected.

Table IV. $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-NH} \\ | \quad | \\ \text{CH}_2 \quad \text{C=NH} \\ \diagdown \quad / \\ \text{S} \end{array} \cdot \text{HX}$

HX	Appearance ^{a)}	m.p. (°C) ^{b)}	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
HCl	plates	198~199	25.91	5.09	20.27	25.76	5.12	20.54
HBr	needle	173~174	19.68	3.83	15.30	19.84	4.05	15.05
HNO ₃	pisms	182 (dec.)	21.81	4.27	25.44	22.17	4.08	25.29
½H ₂ SO ₄	prisms	245 (dec.)	23.85	4.66	18.52	24.01	4.44	18.23

a) All compounds are colorless.

b) All m.p.s are uncorrected.

実 験 の 部^{*5}

DL-trans-2-Chlorocyclohexylamine·HCl⁵⁾ (trans-I) とチオ尿素との反応 *trans*-I 1.7 g, チオ尿素 0.76 g, EtOH 10 cc を封管中 130° で 5 hr 加熱後反応液を濃縮, 残渣はアメ状で結晶化しない. 少量の水に溶かし 10% NaOH 水溶液で中和, 結晶析出, mp 136~137°, 0.95 g. 熱湯より再結, mp 140° の無色針状晶. DL-trans-2-iminoperhydrobenzothiazolidine (*trans*-III) の標品⁶⁾ と混融しても融点降下しない.

DL-cis-2-Chlorocyclohexylamine·HCl⁷⁾ (cis-I) とチオ尿素との反応 a) *cis*-I 0.85 g, チオ尿素 0.38 g, EtOH 5 cc を水溶上 25 hr 加熱後水蒸気蒸留, 留出液に 2,4-dinitrophenylhydrazine の硫酸溶液を加え赤橙色結晶 0.4 g を得, mp 156°. チクロヘキサノンの 2,4-dinitrophenylhydrazone と混融しても融点降下せず. 蒸留残渣に 10% NaOH 水溶液を加え Et₂O 抽出, Et₂O 留去後残渣を熱湯より再結, *trans*-III 50 mg を得, mp 140°. b) *cis*-I 1.02 g, チオ尿素 0.46 g, EtOH 5 cc を封管中 130° で 5 hr 加熱後 a) と同様処理してチクロヘ

*5 融点はすべて未補正.

5) F. Winternitz, *et al.*: Bull. soc. chim. France 1956, 382.6) F. Winternitz, *et al.*: *Ibid.*: 1956, 1228.7) G. E. McCasland, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 71, 637(1941).

キサノンの 2,4-dinitrophenylhydrazone 0.9 g および微量の *trans*-III を得。

DL-*trans*-2-(2-Aminocyclohexyl)-2-thiopseudourea salts (*trans*-II) a) チオ尿素 0.05 mol を N-鉍酸水溶液 100 cc (0.1 mol) に溶かし氷冷攪拌下 *meso-cis*-cyclohexanoaziridine⁸⁾ (*cis*-II) 0.05 mol を徐々に滴下, 混合し速やかに減圧下濃縮, 残渣に少量の EtOH を加え結晶を汙取し *trans*-II の鉍酸塩を得。MeOH·Et₂O より再結, ただし H₂SO₄ 塩は EtOH 不溶のため 0.1N H₂SO₄ に溶かし, EtOH を加えて再結 (Table I)。

b) チオ尿素 0.76 g (0.01 mol) を 4N EtOH 性 HCl 5 cc (0.02 mol) に溶かし氷冷攪拌下 *cis*-II 0.97 g (0.01 mol) を滴下後, 室温でさらに 2 hr 攪拌, 析出する結晶を汉取, mp 198°(decomp), 得量 1.67 g (68%), *trans*-II·HCl 塩に一致。

***trans*-II・鉍酸塩より DL-*trans*-2-Iminoperhydrobenzothiazolidine (*trans*-III) 鉍酸塩の生成** *trans*-II 鉍酸塩を約 10 倍量の水に溶かし 5 hr 加熱還流後, 水を減圧留去, 残渣に MeOH を加え不溶のハロゲン化アンモンを汉去。母液に Et₂O を加え結晶を析出させる (Table III)。遊離塩基は水より再結, 無色針状晶, mp 140°。

2-(2-Aminoethyl)-2-thiopseudourea salts a) チオ尿素 0.1 mol を N-鉍酸水溶液 200 cc (0.2 mol) に溶かし, 氷冷攪拌下 aziridine (エチレンイミン) 0.1 mol を滴下混合, 水溶上速やかに減圧濃縮, 残渣を MeOH·Et₂O より再結, ただし MeOH 不溶の H₂SO₄ 塩は少量の 0.1N H₂SO₄ に溶かし, これに EtOH を加えて再結 (Table II)。b) チオ尿素 7.6 g (0.1 mol) を 4N EtOH 性 HCl 50 cc (0.2 mol) に溶かし氷冷攪拌下 aziridine 0.1 mol を滴下し, さらに 10° で 2 hr 攪拌を続ける, 無色針状晶析出, mp 184~185°, 収率 78%。c) チオ尿素 0.76 g (0.01 mol) を EtOH 20 cc に溶かし, これに aziridine 0.43 g (0.01 mol) を加え攪拌下 EtOH 40 cc に溶かした 2.32 g (0.02 mol) のマレイン酸を加える。無色針状晶析出, mp 129~130°, 得量 2.64 g, 少量の水に溶かし Me₂CO, Et₂O を加え再結, mp 129.5~130.5°。元素分析で 2-(2-aminoethyl)-2-thiopseudourea の bimaleate に一致 (Table II)。

2-Iminothiazolidine の鉍酸塩 Doherty 等の方法²⁾ に準じ 2-(2-aminoethyl)-2-thiopseudourea salts の水溶液を加熱分解して対応する 2-iminothiazolidine の塩を得る (Table IV)。

終りに元素分析を施行された九州大学薬学科元素分析室の多田, 白水の両氏ならびに九州大学中央元素分析室の紫藤氏に厚く感謝します。

九州大学医学部薬学科

8) O.E. Paris, P.E. Fanta: J. Am. Chem. Soc. 74, 3007(1952).

UDC 547.495.9

247. 田口胤三, 小森 治, 小嶋正治: 1-(2-Mercaptoethyl)guanidine Sulfate の製法, ならびに呈色反応による Aziridine 類の検出^{*1} について

Tanezo Taguchi, Osamu Komori, and Masaharu Kojima: Preparation of 1-(2-Mercaptoethyl)guanidine Sulfate and Detection of Aziridines by Color Reaction.

(Institute of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, Kyushu University^{*2})

Treatment of 2-(2-aminoethyl)-2-thiopseudourea (AET) sulfate with 1 equiv. of Ba(OH)₂ was introduced to the isolation of 1-(2-mercaptoethyl)guanidine (MEG) sulfate which has been supposed by Doherty, *et al.* to be the active principle of AET, the protector of radiation sickness. A method for detection of aziridines color by reaction was devised on the basis of the fact that an aziridine reacts with thiourea and an acid in the cold to yield the corresponding 2-(2-aminoalkyl)-2-thiopseudourea salt which is converted to 1-(2-mercaptoalkyl)guanidine by neutralization.

(Received December 23, 1960)

*1 日本分析化学会九州支部第 6 回研究発表会 (1949 年 12 月, 久留米市) で発表。

*2 Katakasa, Fukuoka.