

チオ尿素化合物の研究 (第4報)

チオバルビツール酸, チオヒダントイン及び

アリルチオ尿素類の呈色反應

下 谷 政 雄

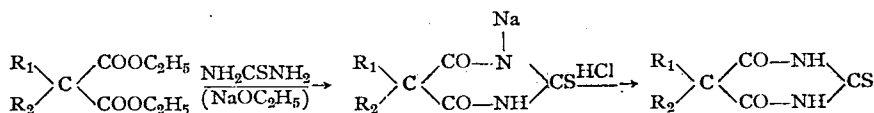
Studies on Thiourea Derivatives. IV. Color Reactions for Thiobarbituric Acids, Thiohydantoins and Arylthioureas.

Masao Shimotani

最近バルビツール酸系催眠剤について各種の呈色反應が報告されている。アルデヒドの縮合による呈色に関しては Ekkert¹⁾, 岡崎²⁾等の報告があるし, 金属錯塩生成による呈色についても Parri³⁾, Zwicker⁴⁾, Koppanyi⁵⁾, Pesez⁶⁾, 岡崎⁷⁾等の報告が出ている。

一方ジフェニールヒダントインが日局に新載されたし, 米局には既に Thiopental の名称の下に所謂チオバルビツール酸が記載されている

ので, 著者は種々のチオバルビツール酸及びチオヒダントインを合成し, 鑑別のために各種呈色反應を試みてバルビツール酸及びヒダントインの呈色と比較してみた。チオバルビツール酸の合成法には色々あるが, マロンエステルとチオ尿素をナトリウム・アルコラートの存在下に縮合させる次のような常法によつて, 8種のチオバルビツール酸誘導体を合成した。



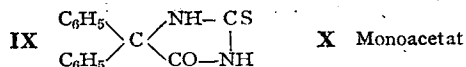
I $R_1, R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$. II $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5, R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$. III $R_1, R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$.

IV $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5, R_2 = (\text{CH}_3)_2\text{-CH}$. V $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5, R_2 = (\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2$.

VI $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5, R_2 = (\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2$. VII $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5, R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$.

VIII $R_1, R_2 = \text{CH}_2 = \text{CH-CH}_2$.

尙ジフェニールヒダントインに対応する次の2種のチオヒダントインを Biltz 等⁷⁾の方法により Benzil から合成した。



1. アルデヒドの縮合による呈色 アルデヒドとしてはホルマリン, Benzaldehyd, Salicylaldehyd 及び p-Dimethylaminobenzaldehyd を

用い, 縮合剤として濃硫酸を使用した呈色を第1表に示す。

1) Pharm. Zentralhalle. **67**, 482 (1926).

2) 薬学雑誌, **71**, 889 (1951).

3) Bull. chim. farm. **63**, 401 (1924).

4) Pharm. weekblad. **68**, 975 (1931).

5) Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **30**, 542 (1933).

6) J. Pharm. chim. **28**, 69 (1938).

7) Ber. **44**, 411 (1911).

第 1 表

	Formalin	Benzaldehyd	Salicylaldehyd	Dimethylamino-benzaldehyd
I	—	橙 → 黄 褐	深 赤 → 暗 赤	橙 → 赤 褐
II	—	橙 → 黄 褐	深 赤 → 暗 赤	淡 黄 → 橙
III	—	橙 → 黄 褐	深 赤 → 暗 赤	淡 黄 → 黄
IV	—	橙 → 黄 褐	深 赤 → 暗 赤	黄 → 紫 紅
V	—	橙 → 黄 褐	深 赤 → 暗 赤	淡 赤 褐 → 赤 褐
VI	→ 黄 (螢光)	橙 → 黄 褐	鮮 紅 → 深 赤	淡 赤 褐 → 赤
VII	→ 桃 赤 → 深 赤	橙 → 黄 褐	鮮 紅 → 深 赤	淡 黄 → 橙
VIII	→ 黄 (螢光)	黄 赤 → 褐 赤	鮮 紅 → 暗 赤	赤 褐 → 暗 赤 褐
IX	→ 桃 赤 → 深 赤	黄 赤 → 淡 褐 赤	深 赤 → 暗 赤	微 黄 → 黄
X	→ 桃 赤	黄 赤 → 淡 褐 赤	深 赤 → 暗 赤	微 黄 → 黄

註: →印の右は水浴加温した場合の呈色を示す。

本反応はイミノ基の水素と縮合するものと考
えられているが、その呈色は大體類似のもの
が多い。次にチオバルビツール酸及びチオヒダ
ントインとバルビツール酸並にヒダントインの呈

色を比較したものを第2表に示す。第3表は濃
硫酸のみによる呈色を示し、加温しても変化し
なかつた。

第 2 表

	Formalin	Benzaldehyd	Salicylaldehyd	Dimethylamino-benzaldehyd
I Veronal	— —	橙 → 黄 褐 黄 褐 → 暗 褐	深 赤 → 暗 赤 深 赤 → 暗 赤	橙 → 赤 褐 — → 微 橙
VI Isomital	→ 黄 (螢光) → 黄 (螢光)	橙 → 黄 褐 黄 褐 → 暗 褐	鮮 紅 → 深 赤 深 赤 → 暗 赤	淡 赤 褐 → 赤 淡 黄 → 紅 橙
VII Luminal	→ 桃 赤 → 深 赤 → 桃 赤 → 深 赤	橙 → 黄 褐 黄 褐 → 暗 褐	鮮 紅 → 深 赤 深 赤 → 暗 赤	淡 黄 → 橙 微 黄 → 橙
VIII Dial	→ 黄 (螢光) → 黄 (螢光)	黄 赤 → 褐 赤 橙 赤 → 暗 橙 赤	鮮 紅 → 暗 赤 深 赤 → 暗 赤	赤 褐 → 暗 赤 褐 黄 → 赤 褐
IX Aleviatin	→ 桃 赤 → 深 赤 → 赤 褐	黄 赤 → 淡 褐 赤 黄 褐 → 暗 黄 褐	深 赤 → 暗 赤 深 赤 → 暗 赤	微 黄 → 黄 紫 紅 → 紫 紅

第 3 表

I	微	黄
II	微	黄
III	微	黄
IV	淡	黄
V	微	黄
VI	微	黄
VII	微	黄
VIII	微	黄
IX		黄
X		—

一般にアルデヒドの縮合反応はアミノ基の反
応であるので、第1—3報^{8, 9, 10}に於て合成し
た22種のアリルチオ尿素についても同様の呈色
反応を実施してみた。その結果は第4表に示し
た通りでやはり類似の呈色が多い。

8) 金沢大学薬学部研究年報, 1, 55 (1951).

9) 薬学雑誌, 72, 328 (1952).

10) 薬学雑誌, 72, 440 (1952).

第 4 表

	Formalin	Benzaldehyd	Salicylaldehyd	Dimethylamino- benzaldehyd
Phenylthioharnstoff	— → 淡黄褐	褐 → 暗黄褐	深赤 → 暗赤	黄 → 橙
2-Oxyphenyl- thioharnstoff	淡紅 → 暗褐赤	黄褐 → 暗褐	深赤 → 暗赤	橙 → 橙
4-Oxyphenyl- thioharnstoff	淡黄 → 黄	黄褐 → 暗褐	深赤 → 暗赤	橙 → 褐
2,6-Dioxyphenyl- thioharnstoff	微赤褐 → 赤褐	赤褐 → 暗褐	深赤 → 深赤	褐赤 → 褐赤
2-Methoxyphenyl- thioharnstoff	濃紅 → 暗褐赤	褐赤 → 暗褐	深赤 → 暗赤	赤褐 → 赤
2-Tolylthioharnstoff	— → 黄褐	褐 → 暗黄褐	鮮紅 → 深赤	黄 → 橙
3-Tolylthioharnstoff	— → 黄褐	赤褐 → 暗黄褐	鮮紅 → 深赤	黄 → 橙
4-Carboxyphenyl- thioharnstoff	— → 微黄	黄褐 → 暗黄褐	深赤 → 暗赤	黄 → 橙
2-Carbomethoxyphenyl- thioharnstoff	微黄 → 淡黄	暗褐 → 暗赤	深赤 → 暗赤	黄 → 黄
2-Carbäthoxyphenyl- thioharnstoff	微黄 → 淡黄	暗褐 → 暗赤	深赤 → 暗赤	橙 → 橙
4-Carbäthoxyphenyl- thioharnstoff	— → —	黄褐 → 暗黄褐	鮮紅 → 暗赤	黄 → 橙
6-Oxy-3-carbomethoxy- phenylthioharnstoff	— → 微黄	黄褐 → 暗赤	深赤 → 暗赤	黄 → 橙
N ⁴ -Thiocarbamyl- sulfanilamid	— → 微黄	黄褐 → 暗黄褐	深赤 → 暗赤	黄 → 黄
3-Nitrophenyl- thioharnstoff	微黄 → 淡黄	褐 → 暗褐	暗赤 → 暗赤	橙 → 橙
2-Aminophenyl- thioharnstoff	— → 黄	黄褐 → 暗褐	深赤 → 深赤	橙 → 橙
3-Aminophenyl- thioharnstoff	— → —	黄褐 → 暗黄褐	暗赤 → 暗赤	黄 → 黄
4-Aminophenyl- thioharnstoff	— → —	黄褐 → 暗黄褐	鮮紅 → 深赤	黄 → 黄
3-Amino-4-methyl- phenylthioharnstoff	— → —	黄褐 → 暗黄褐	暗赤 → 暗赤	黄 → 黄
4-Chlorphenyl- thioharnstoff	— → —	黄褐 → 暗黄褐	鮮紅 → 深赤	黄 → 黄
4-Bromphenyl- thioharnstoff	— → —	黄褐 → 暗褐	深赤 → 深赤	黄 → 橙
Benzylthioharnstoff	黄褐 → 褐赤	褐 → 暗褐	深赤 → 深赤	暗褐 → 暗黄
α-Naphthylthio- harnstoff	暗青綠 → 暗黄褐	褐 → 暗褐	鮮紅 → 深赤	淡褐 → 紅紫
Thioharnstoff	— → —	褐 → 暗褐	深赤 → 暗赤	黄 → 黄

2. 金属塩との錯塩生成による呈色

著者の比較に用いた4種のバルピツール酸のコバルト錯塩はいずれも藍青色を呈し、又硫酸銅とアルカリによるビューレット反応は陽性で

紫青色を呈する点は岡崎等²⁾の成績と一致する。一方チオバルピツール酸のコバルト塩はいずれも深緑色を呈し、銅塩の呈色は不安定でその色調の変化は第5表の通りであり、その比較

は第6表に示す。尚チオバルピツール酸がニツケル、マンガン、亜鉛等の金属塩で呈色しないのはバルピツール酸と同様である。

第 5 表

	コバルト塩	銅 塩
I	深 緑	青→青緑→緑→緑黄→黄→褐黄→褐→黒褐沈
II	深 緑	青→青緑→緑→緑黄→黄→褐黄→黒褐沈
III	深 緑	青→青緑→緑→緑黄→黄→褐黄→黒褐沈
IV	深 緑	青→青緑→緑→緑黄→黄→褐黄
V	深 緑	青→青緑→緑→緑黄
VI	深 緑	青→青緑→緑→緑黄→黄→褐黄→黒褐沈
VII	深 緑	青緑→黄→黄褐→褐赤→暗褐→黒褐沈
VIII	深 緑	緑→黄緑→黄→赤褐→黒褐沈
IX	褐	紫青
X	褐 黄	紫青

第 6 表

	コバルト塩	銅 塩
I Veronal	深 緑 藍 青	青→青緑→緑→緑黄→黄→褐黄→褐→黒褐沈 紫青
VI Isomital	深 緑 藍 青	青→青緑→緑→緑黄→黄→褐黄→黒褐沈 紫青
VII Luminal	深 緑 藍 青	青緑→黄→黄褐→褐赤→暗褐→黒褐沈 紫青
VIII Dial	深 緑 藍 青	緑→黄緑→黄→赤褐→黒褐沈 紫青
IX Aleviatin	褐 黄	紫青 紫青

3. Ag, Cu, Hg に対する特異反應 分子中の CS に隣つた—NH 基は Ag, Cu, Hg 等と特異的に反応するが、これに関して種々の有機試薬が報告されている。Dubsky¹¹⁾によるとチオヒダントイン及びこれに p-Dimethylamino-benzaldehyd 及び Nitrosodiphenylamin の結合したチオヒダントインは夫々 Ag に対して紫赤、紫及び橙赤色の難溶性塩を与え、Cu 及び Hg に対しても着色塩を与えるという。著者の用いた2種のチオヒダントインのメタノール溶液に

硫酸銅、硝酸銀及び昇汞水溶液を加えて生ずる沈澱はいずれも白色である。ジフェニールチオヒダントインのメタノール溶液(1%)は50,000倍硫酸銅溶液及び7,000倍硝酸銀溶液数滴で確実に白沈を生ずる。又最近 Pavalini¹²⁾は Cu, Ag 及び Pd の検出試薬としてのチオバルピツール酸及び p-Dimethylaminobenziliden thio-barbitursäure について報告している。著者の用いたチオバルピツール酸のメタノール溶液(1%)は1%硫酸銅溶液1滴でいずれも黄緑色

11) Microchem., 28, 145 (1940).

12) Anal. Chim. Acta. 3, 27, 180 (1949).

を呈し、50,000倍稀釈硫酸銅溶液数滴により認めることの出来る呈色を示し、10,000倍稀釈硝酸銀溶液数滴によつても白沈を生ずる。

又アリルチオ尿素類のメタノール溶液(0.5%)

1ccに硫酸銅、硝酸銀及び昇汞溶液を加えて生じた結果を第7表に示す。特に2-Oxyphenylthioharnstoffのメタノール溶液は30,000倍稀釈硫酸銅溶液数滴で確実に微黄色を呈する。

第 7 表

	CuSO ₄ (1%)		AgNO ₃ (1%)		HgCl ₂ (1%)	
	1 滴	5 滴	1 滴	5 滴	1 滴	5 滴
Phenylthioharnstoff	白濁	白沈	微黄	黄	—	微白濁
2-Oxyphenylthioharnstoff	褐黄	褐沈	淡黄	黒褐沈	—	微黄濁
4-Oxyphenylthioharnstoff	白濁	白沈	橙	黄褐	—	微白濁
2,6-Dioxyphenylthioharnstoff	白濁	白濁	—	黄褐	—	微白濁
2-Methoxyphenylthioharnstoff	白濁	白濁	—	黄褐	—	微白濁
2-Tolylthioharnstoff	白濁	白濁	—	黄	—	微白濁
3-Tolylthioharnstoff	白濁	白沈	淡黄	黄褐濁	—	微白濁
4-Carboxyphenylthioharnstoff	白濁	白沈	—	白濁	—	微白濁
2-Carbomethoxyphenylthioharnstoff	黄	黄濁	白沈	白沈	—	—
2-Carbäthoxyphenylthioharnstoff	黄	黄濁	白沈	白沈	—	—
4-Carbäthoxyphenylthioharnstoff	白濁	白沈	褐黄	暗褐	—	微白濁
6-Oxy-3-carbomethoxyphenylthioharnstoff	黄濁	黒褐沈	白沈	白沈	—	—
N ⁴ -Thiocarbamylsulfanilamid	白沈	白沈	白濁	黒褐沈	—	微白濁
3-Nitrophenylthioharnstoff	黄沈	黄沈	白濁	黒褐沈	—	微白濁
2-Aminophenylthioharnstoff	紫紅	紫紅沈	—	黄	—	微白濁
3-Aminophenylthioharnstoff	黄沈	黄沈	—	黄	—	微白濁
4-Aminophenylthioharnstoff	黄褐沈	黄褐沈	—	黄	—	微白濁
3-Amino-4-methylphenylthioharnstoff	白濁	黄沈	—	黄褐	—	微白濁
4-Chlorphenylthioharnstoff	白濁	白沈	—	黒褐沈	—	微白濁
4-Bromphenylthioharnstoff	白濁	白沈	—	黒褐沈	—	微白濁
Benzylthioharnstoff	白濁	白沈	—	微黄濁	—	—
α-Naphthylthioharnstoff	白沈	白沈	白濁	暗褐濁	—	微白濁

本研究に当り御鞭撻を賜つた秋谷教授、御指導と御校閲を賜つた平本教授に謹んで感謝する。
尙元素分析を施行された日曹高岡工場の各位に深謝する。

実 験 の 部

(I) Diäthyl-thioarbitursäure. Fp. 174
-175° C₈H₁₂O₂N₂S 計算値 C 47.98, H 6.04,

N 13.99, 実験値 C 47.85, H 6.51, N 13.71.

(II) Äthyl-propyl-thioarbitursäure.

Fp. 173—174° $C_9H_{14}O_2N_2S$ 計算値 C 50.44, H 6.59, N 13.07, 実験値 C 50.00, H 6.21, N 12.44.

(III) **Dipropyl-thiobarbitursäure** Fp. 137—138° $C_{10}H_{16}O_2N_2S$ 計算値 C 52.60, H 7.06, N 12.27, 実験値 C 52.27, H 6.62, N 12.47.

(IV) **Äthyl-isopropyl-thiobarbitursäure**. Fp. 186—187° $C_9H_{14}O_2N_2S$ 計算値 C 50.44, H 6.59, N 13.07, 実験値 C 50.47, H 6.15, N 13.01.

(V) **Äthyl-isobutyl-thiobarbitursäure**. Fp. 166—167° $C_{10}H_{16}O_2N_2S$ 計算値 C 52.60, H 7.06, N 12.27, 実験値 C 53.11, H 6.67, N 12.28.

(VI) **Äthyl-isoamyl-thiobarbitursäure**. Fp. 174—175° $C_{11}H_{18}O_2N_2S$ 計算値 C 54.52, H 7.49, N 11.56 実験値 C 54.49, H 8.34, N 11.53.

(VII) **Phenyl-äthyl-thiobarbitursäure**. Fp. 214—215° $C_{12}H_{12}O_2N_2S$ 計算値 C 58.04, H 4.87, N 11.28, 実験値 C 57.95, H 5.13, N 11.58.

(VIII) **Diallyl-thiobarbitursäure**. Fp. 132—133° $C_{10}H_{12}O_2N_2S$ 計算値 C 53.55, H 5.39, N 12.49, 実験値 C 52.91, H 5.24, N 12.33.

(IX) **5,5-Diphenylthiohydantoin**. Fp. 234—235° $C_{17}H_{12}ON_2S$ 計算値 C 67.14, H 4.51, N 10.44, 実験値 C 66.46, H 4.76, N 10.60.

(X) **Monoacetat**. Fp. 193—194° $C_{17}H_{14}O_2N_2S$ 計算値 C 65.78, H 4.54, N 9.02, 実験値 C 65.80, H 5.07, N 9.44.

アルデヒドとの縮合 i) ホルマリンとの縮合 検体約 20mg にホルマリン 1cc. を加え, 水で冷却し乍ら更に 4cc. の濃硫酸を追加し, 冷時及び温時の呈色を観察する. ii) 他のアルデヒドとの縮合 検体約 5mg に略同量のアルデヒドを加え, 更に 2—3 滴の濃硫酸を加えて 5 分後の冷時の呈色を見, 水浴加温して温時の呈色を観察した.

金属錯塩生成による呈色 i) コバルト塩 検体約 10mg をメタノール 1cc に溶解し, コバルト・カルシウム試液 (硝酸コバルト 1g, 塩化カルシウム 1g, 水 10cc) 1 滴を加え更に 20% 苛性ソーダ 2 滴を追加振盪する. ii) 他の金属の場合は検体約 10mg を 15% 苛性ソーダ 1cc. に溶解し, 2% 金属塩溶液 2—3 滴を加えた.

(昭和27年3月31日受理)