Journal of the Pharmaceutical Society of Korea
18, 1-10 (1974)

Ethylenediamine, Thiosemicarbazones, Thiourea, 및 Hexachlorophene等 誘導體, Acid Amides 및 Mannich Bases의 合成과 生體內作用

趙 允 成

(Received December 5, 1973)

Yun Sung Chough: Synthesis and Biological Actions of Derivatives of Ethylenediamine, Thiosemicarbazone, Thiourea, Hexachlorophene, Acid Amides and Mannich Bases

R.G., Wilkinson R.G., Shepherd J.P., Thomas C., Baughn는 1961년에 di-2,2′-(ethylenediamino)-di-1-butanol의 합성법과 抗人結核性에 관한 보고를 하였다. 이 化合物이 streptomycin, INAH, PAS 등에 耐性이 생긴 人結核菌에 對하여 强力한 抗菌作用이 있다는 것이며, 또한 이 化合物은 chelate 化能化合物인 것이다.

著者는 이 化合物合成을 追試하였고 아울러 이것과 類似한 化合物인 ethylenediamine 誘導體를 合成하여 이들의 抗結核性 및 기타 抗菌性의 作用結果를 얻은바 있다. 以上의 一連의 化合物을 비롯한 著者等이 그동안 合成 및 抗菌試驗을 施行한 化合物을 有機化合物系列別로 分類하면 다음과 같다.[1)]

1. Mannich bases
2. N,N-Disubstituted ethylenediamine 誘導體
3. Butyrylamide 誘導體
4. Thioureido 誘導體
5. N-Substituted acid amide 誘導體
6. Hexachlorophene 誘導體
7. Schiff bases, thiosemicarbazone 誘導體
   N-Methylthiosemicarbazone
   N-Morpholinothiosemicarbazone
   N-Piperidinothiosemicarbazone
8. Isatin 誘導體

From the Department of Pharmacodynamics, College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea.

以上의 內容을 종합하여 紹介하면 다음과 같다.

Methylthiosemicarbazones and Thiocarbohydrazones

合成經路를 化學反應式으로 보면 다음과 같다.

Synthesis of thiocarbohyrazones;

$$CS_2+80\%NH_2NH_2 \xrightarrow[\text{in EtOH}]{} NH_2NHC(=S)SH \cdot NH_2NH_2 \xrightarrow[3)]{NH_2NH_2\cdot H_2O} \rightarrow$$

(I)

$$NH_2NHC(=S)NHNH_2 \xrightarrow[\text{in MeOH}]{RCHO} RCH=NNHC(=S)NHNH_2$$

(II) (II)

$$\xrightarrow[\text{Dioxane or DMF}]{R'CHO} RCH=NNHC(=S)NHN=CHR'$$

(IV)

Synthesis of 4-methyl thiosemicarbazones;

$$CS_2+80\%\ NH_2NH_2+KOH \xrightarrow[\text{in ice bath}]{} NH_2NHC(=S)SK$$

$$\xrightarrow[\text{in ice bath}]{CH_3I^{3)}} NH_2NHC(=S)SCH_3 \xrightarrow[\text{in } H_2O \text{ bath}]{CH_3NH_2^{4)}} NH_2NHC(=S)NHCH_3$$

(V) (IV)

$$\xrightarrow[\text{in 25\% MeOH}]{RCHO} RCH=NNHC(=S)NHCH_3$$

(VII)

Monothiocarbohydrazones (III)의 合成——Thiocarbohydrazide를 溫 EtOH(25%)에 녹이고 여기에 해당 aldehyde MeOH 용액을 가한다. 混合液을 加溫, 還流시킨後, 室溫에 放置했을 때 생기는 침전을 적당한 용매로 再結晶하였다.

Dithiocarbohydrazones (IV)의 合成——III을 溫 solvent(例 : MeOH, dioxane, DMF 等)에 녹이고 여기에 aldehyde MeOH 용액을 가한다. 混合物을 加溫, 還流시킨後, 약간 농축시킨 다음 실온에 방치한後 소량의 물을 加해서 생긴 침전을 적당한 용매로 재결정하였다.

4-Methylthiosemicarbazone (VII)의 合成——25% MeOH 용액에 4-methylthiosemicarbazone을 녹이고 여기에 aldehyde를 녹인 MeOH 용액을 조금씩 加한다. 混合物을 加溫, 還流 시킨후 실온에서 방치하여 생긴 결정을 적당한 용매로 재결정하였다.

新化合物 56種을 合成하였으며 이 中에서 강력한 biological action을 가지고 있는 化合物은 Table I과 같다.

Table I-Methylthiosemicarbazones and thiocarbohydrazones that have antimicrobial and antitumor activities.

No.	Chemical name of compounds	mp	Biological activity				
			A	B	C	D	E
			1μg/ml	1μg/ml	1μg/ml	1μg/ml	10μg/ml
1	2-Hydroxybenzaldehyde (1)	189-90		—	—		
2	4-Chlorobenzaldehyde (1)	201-3		—			
3	3-Chlorobenzaldehyde (1)	200		—			
4	2-Nitrobenzaldehyde (1)	205	△				
5	4-Methylbenzaldehyde (1)	171-4		—	—		
6	3-Methylbenzaldehyde (1)	215-8	—				
7	4-Methoxybenzaldehyde (1)	202-4				—	+
8	3-Methoxybenzaldehyde (1)	219-21				—	
9	Isonicotinaldehyde (1)	211-2				—	
10	Nicotinaldehyde (1)	204-6	△				
11	3,4-Dimethoxybenzaldehyde (1)	217-9				—	
12	2-Hydroxy-1-naphthaldehyde (1)	210 (dec)		—			
13	Acetophenone (1)	183-6	—				
14	4-Aminoacetophenone (1)	186-9	—				
15	4-Dimethylaminobenzaldehyde (1)	190				—	+
16	4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (1)	199-201	—			—	
17	3-Hydroxy-4m-ethoxybenzaldehyde (1)	187-9	—			—	
18	Furfural (1)	192-5	—				
19	2-Nitrobenzaldehyde (2)	182-5					+
20	4-Methylbenzaldehyde (2)	208-10				—	+
21	3-Methylbenzaldehyde (2)	190-3		—			
22	3-Methoxybenzaldehyde (2)	196-9				—	
23	Isonicotinaldehyde (2)	214-6				—	
24	1-Naphthylaldehyde (2)	213-15					+
25	4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (2)	220				—	+
26	4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyde (2)	204 (dec)			—		
27	3-Hydroxy-4-methoxynbezaldehyde (2)	215				—	
28	1-(3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyde)-5-(Alloxane)-5 (2)	218-20				—	
29	1-Benzaldehyde-5-(alloxane-5) (2)	206-09					+
30	1-Furfural-5-(alloxane-5) (2)	214-17					+
31	1-(2-Hydroxybenzaldehyde)-5-(4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde)-(2)	189-90		—	—		
32	1-(2-Hydroxybenzaldehyde)-5-furfural(2)	189-90		—	—		
33	1-Cinnamaldehyde-5-(2-hydroxybenzaldehyde) (2)	210-13		—			
34	1-Benzaldehyde-5-cinnamaldehyde (2)	192-5		—	—		
35	1-(4-Dimethylaninobemzaldehyde)-5-(4-hydroxy-3-methylbenzaldehyde (2)	155 (dec)				—	
36	3-Methylbenzaldehyde 4-(3)	134-6		—		—	

37	2-Methylbenzaldehyde 4-(3)	168-71	—		—	
38	2-Hydroxybenzaldehyde 4-(3)	206-08		—	—	
39	4-Methoxybenzaldehyde 4-(3)	202-05				—

(1); Monothiocarbohydrazone (2); Dithiocarbohydrazone
(3); Methylthiosemicarbazone A; *P. chrysogenum*
B; *St, Aureus* ATCC 65389 C; E. *Coli* NIHJ D; *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}RV$
E; Cytotoxicity against Hela Cell
— ; no growth + ; inhibit △ ; small growth

2,2′-Methylene Bis (3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid)의 Mannich Bases[5]

2,2′-Methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid)와 各種 amine류 및 paraformaldehyde를 95% EtOH에 가온 용해시킨후 C-HCl 1m*l*를 加하고 환류시킨다 증발농축후 방치하여 얻은 침전을 EtOH-H_2O에서 재결정 하였다. 上記方法에서 최초로 얻은 침전을 10% NaOH에 용해하여 여과한 後 여액에 d-HCl을 加하여 pH 6.0으로 할때 얻은 침전을 EtOH-H_2O 또는 DMF-H_2O로 재결정한다.

新化合物 34種을 合成하였으며 이 中에서 강력한 biological action을 갖는 化合物은 Table II와 같다.

Table II-Mannich Bases of 2,2′-methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid) that have antimicrobial activities.

No.	Chemical name of compounds	mp	Biological activity, 1μg/m*l*				
			A	B	C	D	E
1	(1)-β-(m-hydroxyphenylamino)-(2)	165-6			—	—	—
2	(1)-β-(m-hydroxy-p-carboxyphenylamino)-(2)	148-9 (dec)			—	—	—
3	(1)-β-(o-chlorophenylamino)-(2)	129-30			—		
4	(1)-β-(p-methoxy-p-nitrophenylamino)-(2)	138-9			—		
5	(1)-β-(p-methylphenylamino)-(2)	139-40				—	—
6	(1)-β-(methylamino)-(2)	96-7			—		
7	(1)-β-(N,N′-Dimethylamino)-(2)	251-2 (dec)		—			
8	(1)-β-(N,N′-Diethylamino)-(2)	189-90		—			
9	(1)-β-(hydroxylamino)-(2)	162-3			—	—	—
10	(1)-β-(cyclohexylamino)-(2)	218-9			—		
11	(1)-β-(morpholino)-(2)	226-8			—		
12	(1)-β-(p-sulfophenylamino)-(2)	243-4 (dec)			—		
13	(1)-β-(4-sulfo-1-naphthylamino)-(2)	123-4			—		

(1); 2,2′-Methylene bis [α-(3,4,-trichlorophenoxy)- (2); propionic acid] A=*Sta. aureus*
B; *B. Subtilis*, C; *E. floccosum*, D; *Asp. niger*, E; *Asp. Oryzae*, —; No growth

N,N′-Disubstituted Thiourea Derivatives[6,7]

적당한 용매에 방향족 및 지방족 amine류와 aromatic isothiocyanate (φ-NCS)를 녹여 sealed tube에 넣어서 Hugesshof반응에 의해서 合成하였다. 主로 DMF-H_2O에서 재결정 하였다.

新化合物 31種을 合成하였으며 이 中 강력한 biological action을 갖는 화합물은 Table II과 같다.

Table III-N,N′-Disubstituted thiourea derivatives that have antimicrobial and antitumor activities.

No.	Chemical name of compounds	mp	Biological activity				
			Phenol coefficient			Antitumor activity	
			A	B	C	D	E
1	1,1′-(*p*-phenylene)-4,4′-bis (isonicotinyl)-2,2′-dithiosemicarbazide	196-7 (dec)		18.8	71		
2	1,1′-(*p*-phenylene)-3,3′-bis (2-pyridyl) 2,2′-dithiourea	360>				++++++	++++-+
3	1-(2-carboxyphenyl)-2-(*p*-ethoxy phenyl)-2 -thiourea	337-8 (dec)				++	++++++
4	1-Isonicotinyl-4-cyclohexyl 3-thiosemicarbazide	205-6 (dec)	—	31.5	71		
5	1-cyclohexyl-3-(4-benzenesulfonpiperidine) 2-thiourea	277-9					
6	1-α-naphthyl-3-(4-benzensulfonpiperidine)-2 -thiourea	268-271			37.5		

A; *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}Rv$ 100μg/ml, 1,000μg/ml B; *Sta. aureus* C; *E. coli*
D; Ehrlich carcinoma E; Sarcoma 180, ++++++; Survival over 30 days, ++++; Survival for 26~30 days, +++; Survival for 11~15 days, ++; control

N-(6-Substituted Benzothiazoyll) Acid Amides[8]

2-*p*-Aminobenzene sulfonamide)-6-sulfamylbenzothiazole의 合成 — 2-amino-6-sulfamylbenzothiazol과 *p*-acetaminobenzene sulfonylchloride를 pyridine에 상온에서 교반하여 용해시키고 가온한 後 감압농축, 냉각後 냉수에 부어 석출되는 결정을 여과하고 세척후 10% methanolic NaOH에 加하여 환류시킨후 냉수에 부어 석출되는 침전을 MeOH에서 재결정 하였다.

2-Benzamide-6-sulfamyl benzothiazole의 合成—2-Amino-6-sulfamylbenzothiazole을 상온에서 pyridine에 용해시키고 무수상태에서 benzoyl chloride를 적하한다. 60°로 가온한 뒤 감압 농축하여 냉수에 부어 석출하는 결정을 EtOH에서 재결정 하였다.

新化合物 9種을 合成하였으며 강력한 biological action을 갖는 化合物을 Table IV와 같다.

Thiosemicarbazone Derivatives[9]

R-NH_2에 CS_2와 NH_4OH를 EtOH용매下에서 30°以下에서 교반하면 침전이 생긴다. 여기에 $ClCH_2COONa$를 물에 녹여 가하고 (R-$NHCS_2CH_2COONa$), 50% hydrazine hydrate를

Table IV-N-1(6-substituted benzothiazoyl) acid amides that have antimicrobial activities.

No.	Chemical name of compounds	mp	Biological activity				
			A		B	C	D
			1μg/ml	5μg/ml	25μg/ml	25μg/ml	25μg/ml
1	2-(p-Toluenesulfonamido)-6-sulfamylbenzothiazole	275-6			—	—	—
2	2-(3,5-Dinitrobenzamido)-6-sulfamylbenzothiazole	275-6	++	—	—	—	—
3	2-(3,5-Dinitrobenzamido)-6-nitrobenzothiazole	300 (dec)	—	—			
4	2-(*p*-Toluenesulfonamido)-6-chlorobenzothiazole	278-9			—	—	—

A; *Mycobacterium tuberculosis* $H_{32}Rv$.
B; *Sta. aureus*, C; *β-Streptococcus*, D; *E. Coli* zone of inhibition,
−(B,C,D); less than 5mm. −(A); No growth, ++; 4~5 colonies

加한 다음 수욕上에서 가온하여 여과 한다. 여액을 하룻밤 방치하여 물에서 재결정 하였다. 4-substituted thiosemicarbazone을 H_2O에 가열 용해하고 각종 aldehyde를 EtOH에 녹여 가해주고 HAc산성下에서 환류하면 결정이 나온다. EtOH에서 재결정 하였다.

Arylisothiocyanate와 phenylhydrazine을 benzene에 녹여 수욕上에서 환류하여 얻은 침전을 EtOH나 acetone-H_2O에서 재결정 하였다.

Thiosemicarbazide를 H_2O에 가열 용해하고 cyclohexylisothiocyanate를 EtOH에 용해하여 가한후 水浴上에서 환류하여 얻은 결정을 DMF-H_2O의 혼합용매에서 재결정 하였다.

新化合物 17種을 合成하였으며 이 中 강력한 biological action을 갖는 合成物은 Table V와 같다.

Table V-Thiosemicarbazone derivatives that have antimicrobial activities.

No.	Chemical name of compounds	mp	Biological activity							
			A(μg/ml)				B(μg/ml)			
			0.01	0.1	1	10	0.01	0.1	1	10
1	4-(α-Naphthyl)-3-thio-*p*-dimethylamino benzaldehydo semicarbazone	191~4								—
2	4-(α-Naphthyl)-1-(2-furfuraldehyde) -3-thiosemicarbazone	184-6					—	—	—	—
3	4-α-Naphthyl)-(5-nitro-2-furfuraldehyde) -3-thiosemicarbazone	233-5				—				
4	4-Cyclohexyl-1-phenyl-3-thiosemicarbazide	188-9				—				—
5	1,1′-Phenyl-4,4′-*p*-phenylene-bis- (3-thiosemicalarzide)	188-90					—	—	—	—

A; *Sta. aureus* B; *E. coli*

N^4-Piperidinothiosemicarbazones and N^4-Morpholinothiosemicarbazones[10]

$$RNH_2 \xrightarrow[KOH]{CS_2} RNH\text{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}\text{-}SK \xrightarrow[HCl]{ClCH_2COONa} RNHCS_2CH_2COOH \longrightarrow RNH\text{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}\text{-}NHNH_2$$

Thiocarbamyltioglycolic acid의 合成— H_2O-EtOH용액에 amine과 KOH를 녹이고 0°를 유지하면서 CS_2를 조금씩 가한다. $ClCH_2COONa$를 가하고 이 혼액을 25° 以上으로 올린다. 濃鹽酸을 가해서 생기는 침전을 건조하였다.

N^4-Piperidinothiosemicarbazone의 合成—NaOH가 들어 있는 물에 N^4-piperidinothiocarbamylthioglycolic acid와 hydrazinhydrate를 녹여 혼류시킨다. 냉각시켜 생긴 침전을 benzene과 *n*-hexane으로 재결정 하였다.

N^4-morpholinothiosemicarbazide의 合成— 前과 동일하다. 물에서 재결정 하였다.

Schiff Bases 合成— EtOH에 thiosemicarbazide를 녹이고 여기에 Boiling EtOH에 aldehyde를 녹인 액을 서서히 가한다. 1시간 reflux 시키고 여과하였다.

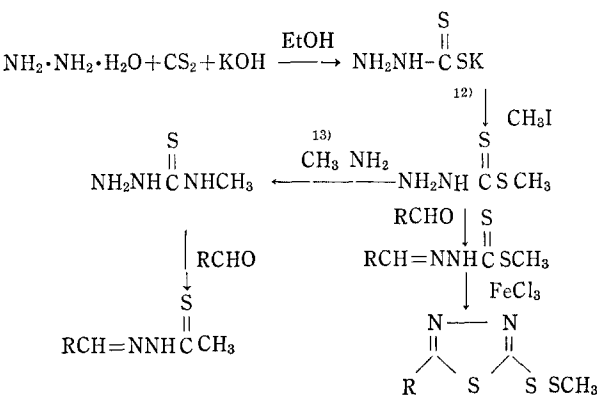
新化合物 15種을 合成했으며 이 중에서 강력한 biological action을 갖는 化合物은 Table VI과 같다.

Table VI-N^4-Piperidinothiosemicarbazones and N^4-morpholinothiosemicarbazones that have antimicrobial and antitumor activities.

No.	Chemical name of compounds	mp	Biological activity				
			A	B	Cytotoxicity* against C		
			2μg/ml	2μg/ml	100μg/ml	10μg/ml	1μg/ml
1	1-(*o*-Methoxybenzaldehyde)-(1)	179	±	—	82.5	61.2	44.7
2	1-(*p*-Methoxybenzaldehyde)-(1)	146	±	—			
3	1-(*p*-Dimethylaminobenzaldehyde)-(1)	170	—	+			
4	1-(2-Hydroxynaphthyl)-(1)	208-10			82.5	81.3	28.8
5	1-(*o*-Chlorobenzaldehyde)-(1)	201				100	97.5

(1) -4-morpholinothiosemicarbazone A; *E. Coli*, B; *Sta.aurens*, C; HeLa cell
*Inhibition %, +; inhibition, —; no inhibition

4-Methylthiosemicarbazones, Methyldithiocarbohydrazones and 5-substituted 2-methylthio-1, 3, 4-thiodiazoles[11]



新化合物 21種을 合成하였으며 이 中 강력한 biological action을 갖는 화합물은 Table VII과 같다.

Table VII-4-Methylthiosemicarbazones and 4-Methyldithiosemicarbazones that have antimicrobial activities.

No.	Chemical name of compounds	mp	Biological activity	
			A	B
			1μg/disk	1μg/disk
1	2-Methoxybenzaldehyde-4-methylthiosemicarbazone	142-5	+	++
2	2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde-4-methylthiosemicarbazone	230-2	+	+++
3	2-Hydroxy-α-naphthylaldehyde-4-methylthiosemicarbazone	210-3	+	—
4	2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde-4-methyldithiocarbohydrazone	192-4	+	+++

A; *Sta. aureus*, B; *E. coli*.

Zone diameter of inhibition (mm), —; no inhibit, +; 6.5 ++; 6.5~8.0, +++; >8.0

Isatin Derivatives[4]

5-Methylisatin— Marvel과 공동연구자[5]들의 방법에 의해 合成 하였다.

Isatin N-Mannich Bases[6]는 Verma씨법으로 合成했다.

N^4-Substituted Thiosemicarbazide는 Nardi 變形法[7]으로 合成했다.

新化合物 8種을 合成하였으며 이 中 강력한 biological action을 갖는 化合物은 Table VIII과 같다.

Table VIII-Isatin derivatives that have antimicrobial activities.

No.	Chemical Name of Compounds	mp	Biological activity (1γ/disk)			
			A	B	C	D
1	N-Piperidinomethylisatin-β-(N^4-Cyclohexyl)-thiosemicarbazone	130-2	—	—	—	
2	N-Morpholinomethyl-5-methylisatin-β-(N^4-cyclohexyl)-thiosemicarbazone	133-4	—	—	—	
3	Isatin-β-orotic acid hydrazone	300>				—
4	5-Bisatin-β-(N^4-α-naphthyl)-thiosemicarbazone.	256-8 (dec.)				—
5	Isatin-β-thiocarbohydrazone	268 (dec.)	—	—	—	

A; *E. coli* B ; *Sta. aureus*, C; *P. Chrysogenum*, D; Cytotoxicity against HeLa cell, —; No growth.

Butyryl amides and Ethylenediamine Derivatives[18]

新化合物 8種을 合成했는데 이 中에서 ethyl-2-isonicotinylhydrazo-butyrate는 100μg/ml

에서 *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}Rv$에 對하여 항균作用을 나타내었다.

N, N′-Disubstituted Ethylenedianime Derivatives[19]

新化合物 6種을 合成하였으며 이 中에서 N, N′-Bis(p-amino salicyl)-ethylenediamine 및 N, N′-bis (isonicotinylimino)-ethylenediamine은 各各 1μg/ml 에서 *Mycobacterium Tuberculosis* $H_{37}Rv$ 에 對해 항균作用을 나타내었다.

Quinolinol and Bialamicol Derivatives[20]

항말라리아劑로서 10種의 新化合物을 合成하였다.

2, 2′-(Ethylenediimino) and 2, 2′-(Thioureido)-di-1-Carboxylic acid[21]

抗菌劑, 抗結核劑 3種의 新化合物을 合成하였다.

結 論

新化合物 215種을 合成하였으며 이 中에서 강력한 biological action을 갖는 化合物을 들면 다음과 같다.

1) 2-Hydroxybenzaldehyde monothiocarbohydrazone, 4-methylbenzaldehyde monothiocarbohydrazone, 1-(2-hydroxybenzaldehyde)-5-(4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde)-dithiocarbohydrazone, 1-(2-hydroxybenzaldehyde)-5-furfural dithiocarbohydrazone, 1-benzaldehyde-5-cinnamaldehyde dithiocarbohydrazone의 5가지 化合物은 *E. Coli*, *Sta. aureus*, *P. chrysogenum* 에 對하여 1μg/ml 에서 현저한 抗菌作用을 나타내었다.

2) 2, 2′-Methylene bis〔α-(3, 4, 6-trichlorophenoxy)-β-(N, N-diethylamino) propion icacid〕는 *Sta. aureus* 에 2, 2′-methylene bis〔α-(3, 4, 6-trichlorophenoxy)-β-(N, N-dimethylamino) propionic acid〕는 *Bacillus subtilis*에, 各各 1μg/ml 에서 현저한 抗菌作用을 나타내었다.

3) 1, 1′-(*p*-Phenylene)-3, 3′-bis (2-carboxy phenyl)-2, 2′-dithio urea는 Ehrlich 와 Sarcoma-180 에 對하여 강한 antitumor action을 나타내었다.

4) 2-(*p*-Toluenesulfon amido)-6-sulfamyl-benzothiazole, 2-(*p*-toluenesulfonamido)-6-chlorobenzothidzole 및 2-(3, 5-dinitrobenzamido)-6-chlorobenzothidzole는 (μg/ml 에서 *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}Rv$ 에 대하여 강력한 抗結核作用을 나타내었다.

5) 4-(α-Naphthyl)-3-thio-1-(2-furfuraldehyde)semicarbazone, 1, 1-(*p*-phenylene)-4′-bis (phenyl)-2, 2′-dithiosemicarbazide는 0.01μg/ml에서 *E. Coli*에 대해서 현저한 菌發育抑制作用을 나타내었다.

6) Isatin-β-orotic acidhydrazone, 5-bromoisatin-β-(N^4-α-naphthyl)-thiosemi-carbazone, 5-bromoisatin-β-(N^4-cyclohexyl)-thiosemicarbazone은 10γ/ml 에서 HeLa cell 에 對한 cy-

totoxic action을 나타내었다.

7) 1-(0-Methoxybenzaldehyde)-4-morpholinothiosemicarbosone은 10μg/ml에서 HeLa cell에 對해서 cytotoxic action을 나타내었다.

8) 4-Methylthiosemicarbazone, 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde methyldithiocarbohydrazone은 *Sta. aureus*에 對해서 1μg/disk의 농도에서 抗菌作用을 나타내었다.

9) N, N′-bis (*para*-Aminosalicylyd)-ethylenediamine 및 N, N′-bis (isonicotinylimino)-ethylenediamine 各各 1μg/ml에서 *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}Rv$에 대해서 抗菌作用을 나타내었다.

文 獻

1. 趙, 李, 本誌, **17**, 145 (1973)
2. Stolle and Bowles, *Ber.*, **41**, 1099 (1908)
3. Audrieth, Scott and Kipper; *J. Org. Chem.*, **19**, 740 (1954)
4. R.S. McElhimmey, *J. Chem. Soc.*, **1966**, p-950
5. 趙, 金, 本誌, **16**, 97 (1972)
6. Y.S. Chough and M.G. Rhee, Chem. Abst., **75**, 5,772m (1971)
7. 趙, 高, 本誌, **15**, 87 (1971)
8. 趙, 金, *Ibid*,, **15**, 83 (1971)
9. 趙, 金, *Ibid*, **15**, 93 (1971)
10. 趙, 金, *Ibid*, **17**, 147 (1973)
11. 趙, 姜, *Ibid*, **17**, 141 (1973)
12. L.F. Audrieth, E.S. Scott and P.S. Kippur, *J. Org. Chem.*, **19**, 740 (1954)
13. R.S. McElhinney, *J. Chem. Soc.*(*C*), **1966**, p-950
14. 趙, 姜, 本誌, **17**, 141, (1973)
15. C.S. Marvel *et al.*, Organic Synthesis., Colletive vol. 1, **1958**, p-**327**
16. R.S.Verma *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.*, **3**, 462 (1966)
17. D. Nardi, *J. Med. Chem.*, **10**, 530 (1967)
18. 趙, 李, 李, 서울대학교 논문집 (C), **20**, 45 (1969)
19. 趙, 李, 서울대학교 논문집 (C), **19**, 162 (1968)
20. J.H. Burckhalter, R.I. Leid, Y.S. Chough, and F. Tietz, *J. Med. Chem.*, **16**, 89 (1963)
21. 趙, 本誌, **10**, 8 (1966)