

## Tolyl系 Chloro 化合物에 관한 研究

趙 潤 相

(Received May 10, 1974)

Youn Sang Cho: Studies on Chlorinated Tolyl Compounds.

**Abstract** *p,p'*-Hexachlorobitolyl, *p,p'*-hexachlorobitolylketone and *p,p'*-hexachlorobitolylthiourea were synthesized by the radical chlorination method of Hass and McBeer. Among these compounds, wormicidal activity of *p,p'*-hexachlorobitolylthiourea was much more potent against *Clonorchis sinensis* than Hetol *in vitro*. In the process of the *p,p'*-bitolyl chlorination,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trichlorobitolyl was not detected, but small amount of  $\alpha,\alpha$ -dichlorobitolyl was detected. This compound was immediately converted to  $\alpha,\alpha,\alpha'$ -trichlorobitolyl. When gas chromatographic data from chlorinated bitolyl compounds were analyzed, linear relationship was observed between retention indices and number of chlorine in two series of odd and even numbered chlorine compounds.

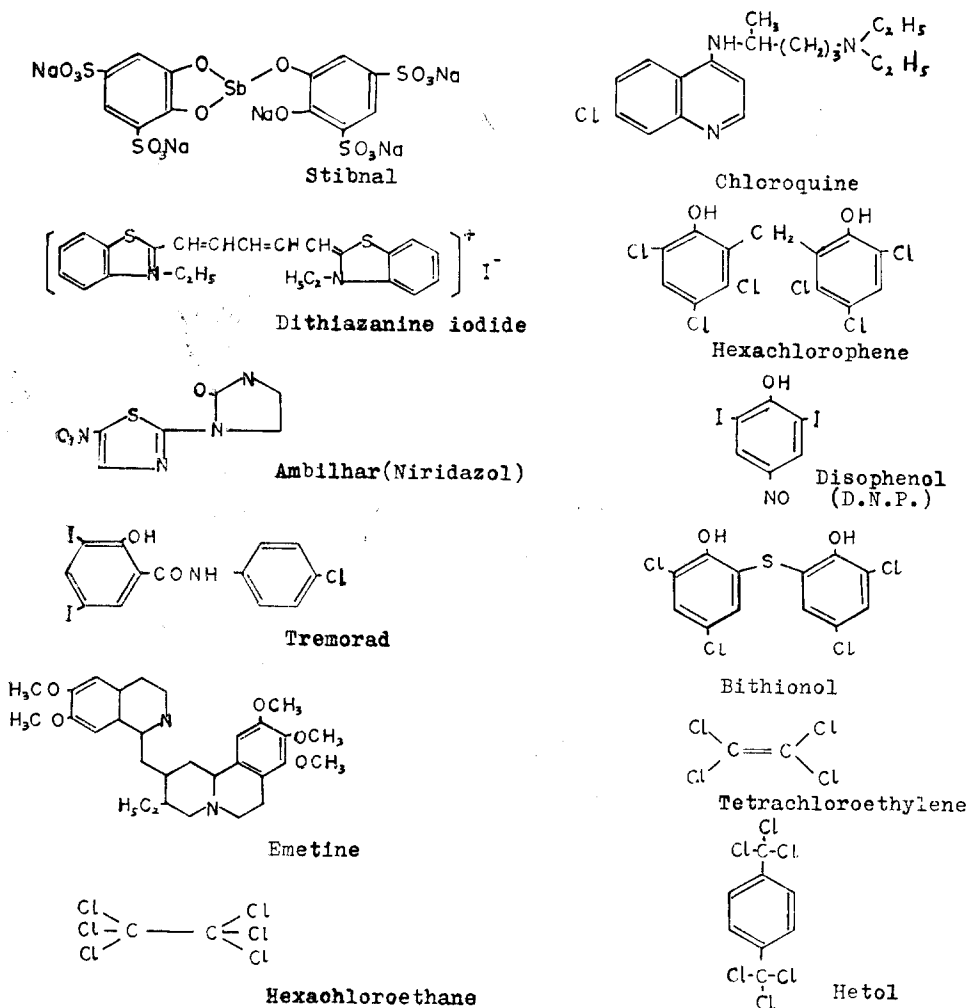
肝지스토마症은 洛東江을 비롯한 漢江, 榮山江 및 萬頃江等 大部分의 韓國河川 流域住民들에 感染되고 있는 風土病이다. 治療劑<sup>1)</sup>로서는 stibnal, chloroquine, diathianine iodide hexachlorophene, ambilhar, disophenol, tremerad, dehydro emetine, bithionol 및 脂肪族 halogen 化合物인 tetrachloroethylene 또는 tetrachloroethane 등이 毒性과 副作用問題를 解決하지 못한채 使用되고 있다(Scheme I).

1961年 Lämmler<sup>2,3)</sup>에 依하여 最初로 Hetol ( $\alpha,\alpha,\alpha, \alpha',\alpha',\alpha'$ -hexachloro-*p*-xylene)이 肝지스토마症에 對하여 有効하다고 報告된 以後 많은 研究結果가 報告<sup>4,5,6)</sup>되고 있고 現在까지 알려진 肝지스토마症 治療劑中 比較的 副作用이 적은 物質로 알려지고 있다.

著者는 Hetol 이 鹽素化合物이면서도 安定하고 極성이 없는 對稱構造를 갖고 있는點에 着眼하여 Hetol 과 類似構造를 갖는 對稱 tolyl 系의 여러 鹽素化合物을 지스토마症 治療劑로서 檢討하여 오던中,

1) *p,p'*-hexachlorobitolyl, *p,p'*-hexachlorobitolylketone 및 *p,p'*-hexachlorobitolylthiourea 의 3種의 化合物을 抗지스토마 治療劑로 合成하였고,

From the Department of Pharmaceutical Manufacturing Chemistry, College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea.



2) 對稱 bitolyly 系 化合物에서 鹽素가 導入되는 狀態를 *p,p'*-bitolyly 를 對象으로 檢討하였다.

## 實 驗

### 合 成

*p,p'*-Hexachlorobitolyly 의 合成 — *p,p'*-bitolyly<sup>7)</sup> 2g(0.011 mole)을  $\text{CCl}_4$  20 ml 에 溶解하여 還流시키면서 Hass 및 McBeer<sup>8,9)</sup>의 chlorination 法에 따라 鹽素化하였다. 反應途中 6, 9, 12, 18, 24, 30 및 36時間마다 反應物을 少量씩 採取하여 水浴上에서  $\text{N}_2$  氣流中 溶媒를 除去한後 約 1%가 되게  $\text{Me}_2\text{CO}$  를 加하여 溶解시킨다음 이것을 gas-liquid chromatography(glc) 로 反應進行狀況을 觀察하였다. 30時間 以後는 glc pattern 에 變動이 無어 反應을 終結

시켰다(Fig. 1). Fig. 1에서 보는 각-시간마다의 glc는 每檢體에 指標物質로 phenobarbital 1% Me<sub>2</sub>CO 溶液 同量を 섞어 이것의 retention time ( $t_R$ )을 3.8로하여 補正作成한 것이다.

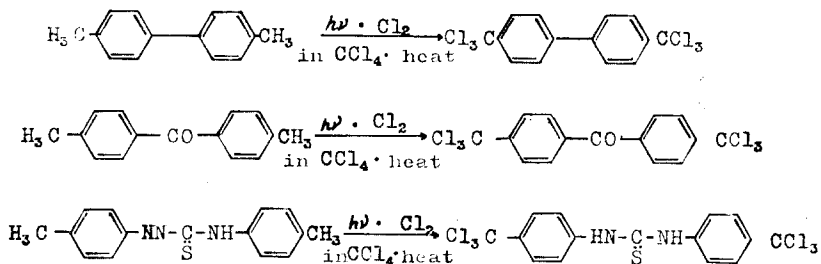
反應生成物은 微黃色 粘稠性物質이며 이것을 水浴上에서 N<sub>2</sub> gas를 通하면서 溶媒를 溜去한 다음 Me<sub>2</sub>CO로 再結晶하면 白色結晶을 얻는다. mp 176° 收得量 3.2g(75%)

*Anal* Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>6</sub>: C, 43.19; H, 2.06 Found: C, 42.25; H, 2.11

***p,p'*-Hexachlorobitolylketone의 合成**—*p,p'*-bitolylketone 2.1g(0.01mole)을 CCl<sub>4</sub> 20ml에 溶解시키고 1.의 方法에 準하여 鹽素 gas를 通하면서 反應시켰다. 反應後 2時間만에 이미 glc로 보아 變動없는 單一 peak를 나타냈으므로 5時間만에 反應을 終結시켰다(Fig. 2). 反應生成物을 熱 EtOH로 再結晶하여 白色結晶을 얻는다. mp. 199°C 收得量 3.7g(91%) *Anal* Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>OCl<sub>6</sub>: C, 43.16; H, 1.92 Found: C, 43.24; H, 1.98

***p,p'*-Hexachlorobitolyl thiourea의 合成**—*p,p'*-bitolylthiourea 2.6g (0.01mole)을 CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>(8:2) 混合溶媒 20ml에 溶解시키고 1.의 方法에 準하여 鹽素 gas를 導入시키면서 反應시켰다. 이 反應에서 原料인 *p,p'*-bitolylthiourea 및 生成物인 *p,p'*-hexachlorobitolylthiourea는 一般的인 條件으로는 glc column內에서 分解되어 反應進行狀況을 觀察할 수 없었으므로 本實驗에서는 反應을 시키면서 1, 2, 4, 6, 10, 15 및 20時間마다 溶媒를 N<sub>2</sub> 氣流中에서 除去하여 乾固後 反應物을 秤量하여 增量이 없을 때까지 鹽素化하였다.

反應 6時間 以後는 增量을 볼 수 없었다(Fig. 3). 鹽素 gas가 導入됨에 따라 微黃色, 赤色, 黃褐色의 順으로 變하였으며 反應物은 熱 Me<sub>2</sub>CO로 再結晶하여 引濕性 黃色結晶을 얻었다. mp 250°<, 收得量 3.1g (67.5%) *Anal* Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>SCl<sub>6</sub>: C, 38.88; H, 2.16 Found: C, 40.21; H, 2.20.



Scheme. 2— Course of synthesis.

### *p,p'*-Bitolyl의 鹽素導入機轉

對稱形 bitolyl系 化合物에서 鹽素가 radical 反應으로 導入되는 狀態를 보기 위하여는 schem 2에 表記된 化合物中 *p,p'*-bitolyl이 가장 適當하였다. *p,p'*-bitolyl에 鹽素를 導入하면서 經時的으로 glc로 觀察한 結果로 보아(Fig. 1) 反應中間體를 取할 目的으로 鹽素化反應을 反覆施行하되 12時間에 反應物의 約 1/3, 20時間에 남어지 約 1/2을 取하고 殘量은 24時間까지 反應시켜 3회에 걸쳐 分取하였다. 各 檢體는 即時 水浴上에서 N<sub>2</sub> 氣流中 蒸發乾固시키고 column chromatography에 依한 分離 試料로 하였다.

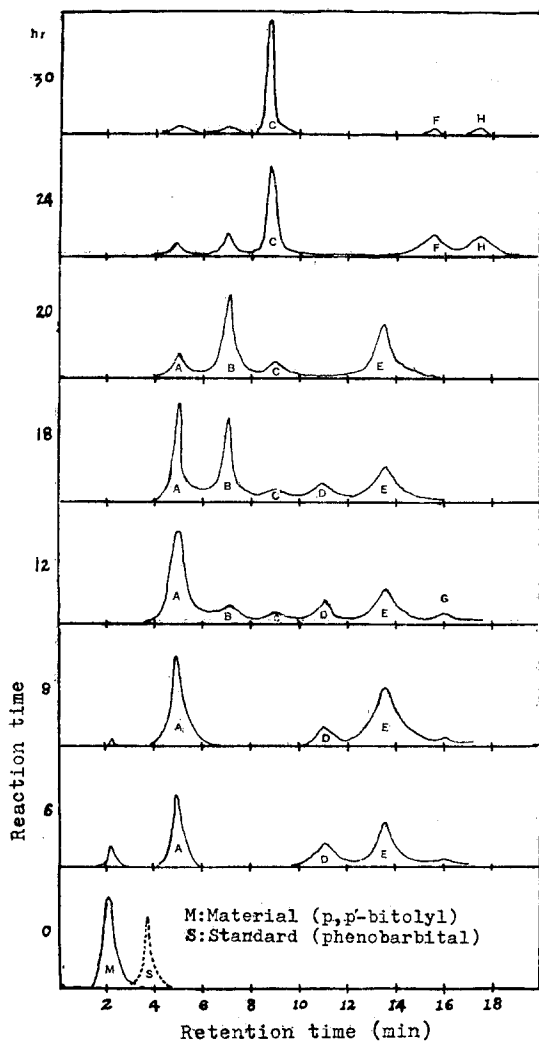


Fig. 1—Chlorination pattern of *p,p'*-bitolyl on gas-liquid chromatogram  
column: OV-17 2%, Chromosorb W 60~80 mesh 4m/m×2m, 250°C, Carrier gas: N<sub>2</sub> 40ml/min. Detector: F.I.D., H<sub>2</sub> 1kg/cm<sup>2</sup>, air 0.5kg/cm<sup>2</sup>, Range & Sensitivity: 16×10<sup>2</sup>

分 離—Silica gel (Merck-230 mesh) 27g, celite 3g 을 混合充填한 column(內徑 15mm)에 各時間에 따라 分取한 試料 約 1g 을 넣고 *n*-hexane, benzene, chloroform, methanol 의 順으로 漸次 極性を 높히면서 單獨 或은 混合溶媒를 流下시켜 20ml 씩 받은 fraction 을 蒸發乾固한 다음 Me<sub>2</sub>CO 에 녹혀 glc 로 觀察하여 同一 peak 를 나타내는 fraction 만을 습하였다. glc 의 條件은 Fig. 1 과 같으며 指標物質은 phenobarbital 로 하고 *t<sub>R</sub>* 를 3.8로 하였다. 12時間反應物(Table I, Fig. 4), 20時間反應物(Table II, Fig. 5) 및 24時間反應物(Table III, Fig. 6)의 分離 및 여기서 얻은 各分離物에 對한 元素分析值 및 *t<sub>R</sub>* 는 Table IV 와 같다.

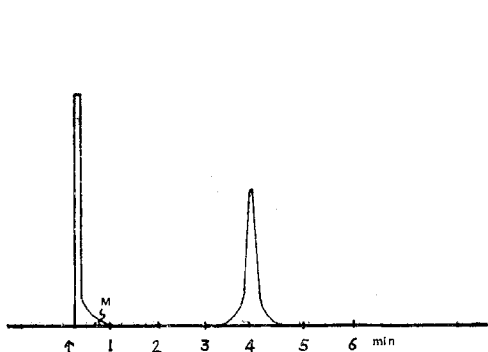


Fig. 2—Gas chromatogram of chlorination on *p,p'*-bitolylketone after 2 hrs.  
M: Starting material  
Column: OV-17 2%, Chromosorb W, 60-80 mesh 4 m/m×2M, 270°C,  
Carrier gas: N<sub>2</sub> 55 ml/min.  
Detector: F.I.D. 32×10<sup>2</sup>

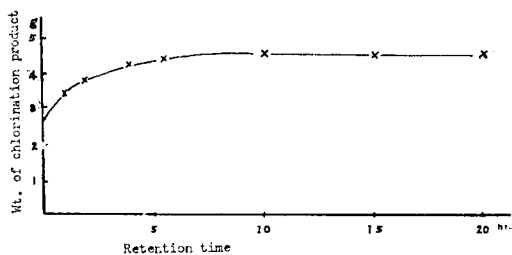


Fig. 3—The relationship between retention time and the weight of chlorination product on *p,p'*-bitolylthiourea.

Table I— Column chromatographic data of reaction mixture after 12 hrs.

Fraction No.*	Eluent	Effluent of glc	Yield (mg)	Remarks
1 ~ 8	<i>n</i> -hexane			
9 ~ 10	<i>n</i> -hexane / benzene (19 : 1)	A	} 5 7	
11 ~ 19	<i>n</i> -hexane / benzene (18 : 2)	A		
20	<i>n</i> -hexane / benzene (18 : 2)	A, B (s)**		Fig. 4-a
21 ~ 27	<i>n</i> -hexane / benzene (15 : 5)	A(s), B(s), C(s)		Fig. 4-b
28 ~ 31	<i>n</i> -hexane / benzene (15 : 5)	C(s), D		Fig. 4-c
32	<i>n</i> -hexane / benzene (15 : 5)	D	} 2 8	
33 ~ 41	<i>n</i> -hexane / benzene (10 : 10)	D		
42 ~ 44	<i>n</i> -hexane / benzene (10 : 10)	D, E		Fig. 4-d
45 ~ 46	<i>n</i> -hexane / benzene (5 : 15)	D(s), E		Fig. 4-e
47 ~ 48	<i>n</i> -hexane / benzene (5 : 15)	E	} 3 6	
49 ~ 50	benzene	E		
51 ~ 53	benzene / CHCl <sub>3</sub> (18 : 2)	E		
54	benzene / CHCl <sub>3</sub> (18 : 2)	E, G		Fig. 4-f
55	benzene / CHCl <sub>3</sub> (15 : 5)	E(s), G		Fig. 4-g
56 ~ 57	benzene / CHCl <sub>3</sub> (15 : 5)	G(s)	trace	
58 ~ 63	benzene / CHCl <sub>3</sub> (10 : 10)	G(s)	trace	

\* : Each fraction is 20 mL.

\*\* : "s" indicates small amount.

Table II— Column chromatographic data of reaction mixture after 20 hrs.

Fraction No.*	Eluent	Effluent of glc	Yield (mg)	Remarks
1 ~ 4	<i>n</i> -hexane / benzene (18 : 2)	A, B		
5 ~ 6	<i>n</i> -hexane / benzene (18 : 2)	A(s)**, B		Fig. 5-a
7 ~ 14	<i>n</i> -hexane / benzene (18 : 2)	B	4 2	
15 ~ 17	<i>n</i> -hexane / benzene (15 : 5)	B, C(s)		Fig. 5-b
18 ~ 19	<i>n</i> -hexane / benzene (15 : 5)	C	trace	
20	<i>n</i> -hexane / benzene (10 : 10)	C(s)	trace	
21 ~ 23	<i>n</i> -hexane / benzene (10 : 10)			
24	<i>n</i> -hexane / benzene (5 : 15)			
25	benzene			
26	benzene	E(s)	} 2 8	
27 ~ 32	benzene / CHCl <sub>3</sub> (15 : 5)	E		

\* : Each fraction is 20mL.

\*\* : "s" indicates small amount.

Table III— Column chromatographic data of reaction mixture after 24 hrs.

Fraction No.*	Eluent	Effluent of glc	Yield (mg)	Remarks
1 ~ 8	<i>n</i> -hexane / benzene (15 : 5)	A, B, C		Fig. 6-a
9 ~ 10	<i>n</i> -hexane / benzene (15 : 5)	A(s)**, B(s), C		Fig. 6-b
11 ~ 13	<i>n</i> -hexane / benzene (15 : 5)	B(s), C		Fig. 6-c
14	<i>n</i> -hexane / benzene (15 : 5)	C		
15 ~ 20	<i>n</i> -hexane / benzene (10 : 10)	C	} 7 7	
21 ~ 22	<i>n</i> -hexane / benzene (5 : 10)	C		
23 ~ 24	benzene	C		

Fraction No.*	Eluent	Effluent of glc	Yield (mg)	Remarks
25	benzene	C(s)		
26 ~ 27	benzene			
28	benzene / CHCl <sub>3</sub> (18 : 2)			
29 ~ 30	benzene / CHCl <sub>3</sub> (15 : 5)	F(s)	} 4 4	
31 ~ 33	benzene / CHCl <sub>3</sub> (10 : 10)	F		
34 ~ 35	benzene / CHCl <sub>3</sub> (5 : 15)	F		
36 ~ 38	CHCl <sub>3</sub>	F(s), H(s)		Fig. 6-d
39 ~ 42	CHCH <sub>3</sub>	H(s)		
43 ~ 44	CHCl <sub>3</sub> / MeOH (15 : 5)	H	} 3 5	
45	CHCl <sub>3</sub> / MeOH (10 : 10)	H		
46	MeOH			

\*: Each fraction is 20ml.

\*\* : (S) indicates small amount.

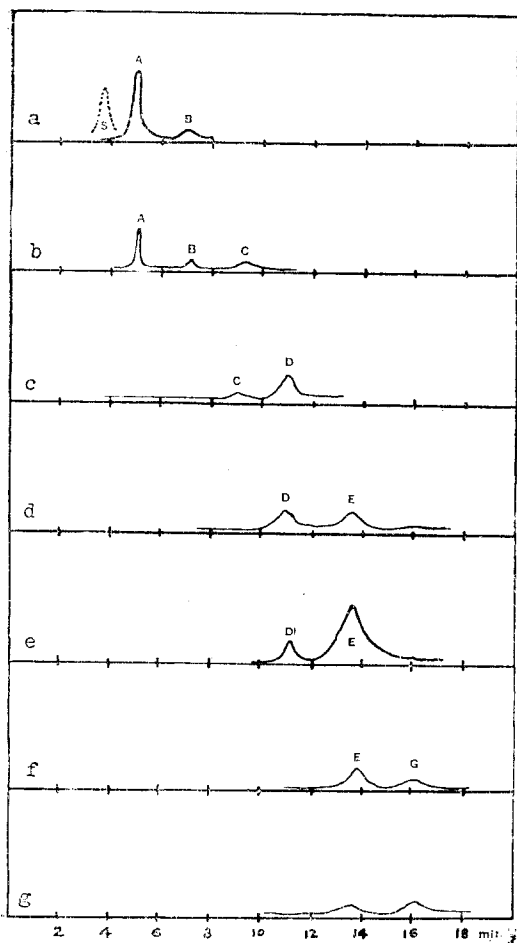


Fig. 4—Gas chromatogram of unseparated fraction after 12 hrs.

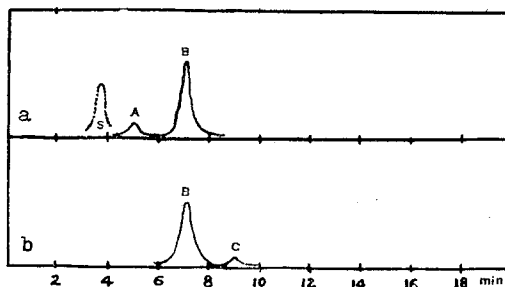


Fig. 5—Gas chromatogram of unseparated fractions after 20 hrs.

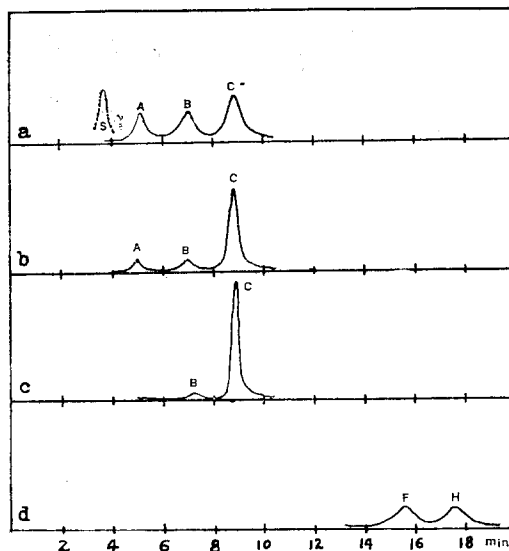


Fig. 6—Gas chromatogram of unseparated fractions after 24 hrs.

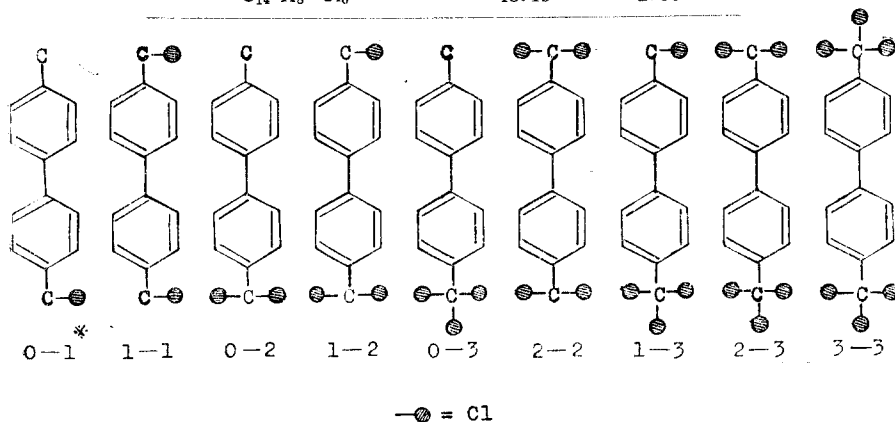
Table IV — Analytical data and  $t_R$  of separated products (peak)

Reaction mixture (hrs)	Peak	$t_R$ (min)	C %	H %	mp (°C)
1 2	A	5	65.27	4.90	135~7
	D	11	75.95	6.11	105~8
	E	13.5	59.87	4.19	141
	G	16	—	—	Yellow oily liq.
2 0	B	7	53.20	3.21	130~2
2 4	C	9	42.55	2.11	176
	F	15.5	46.68	2.61	142~4
	H	17.8	51.30	3.23	104

分離物の構造—*p,p'*-Bitolyl에 鹽素가 radical反應으로 6個까지 導入될 때의 C, H의 分析理論值 및 導入狀態는 다음과 같이 생각할 수 있다(Table V, Fig. 7)

Table V—Theoretical value of elemental analysis of bitolyl chloride.

Comps.	C %	H %
C <sub>14</sub> H <sub>14</sub>	92.3	7.7
C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> Cl	77.60	6.00
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub>	66.93	4.78
C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub>	58.84	3.85
C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>4</sub>	52.50	3.13
C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>5</sub>	47.39	2.54
C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>6</sub>	43.19	2.06

Fig. 7 — Possible *p,p'*-bitolyl chloride compounds.

※ Arabic number indicates number of substituted chlorine

分析値와 위의 事實等을 綜合 解析하면 다음과 같다.

i) A peak, 即  $t_R$  5 min인 物質은 鹽素가 2原子 置換된(1-1) 또는 (0-2)일 것이다. 그런 데 鹽素가 1原子置換된 (0-1)化合物이 나타나는 D peak는  $t_R$ 이 11 min인 것으로 미루어

A peak 는 (1-1)化合物<sup>10)</sup>이라 推定할 수 있다.

ii) B peak, 即  $t_R$  7min인 物質과  $t_R$  17.8min인 H peak 는 理論値와 比較할때 鹽素가 4 原子置換된 것이나 極性이 적은 化合物은  $t_R$  이 작다는<sup>11)</sup> 點으로 미루어 B peak 는 (2-2)化合物이며, H peak 는 (1-3)化合物이라 볼 수 있다.

iii) C peak 는 鹽素가 6 原子置換된 物質인 (3-3)化合物이라고 할 수 있다.

iv) D peak ( $t_R$  11min)는 (0-1)化合物일 것이며,

v) E peak ( $t_R$  13.5min)는 鹽素가 3 原子置換된 (1-2) 또는 (0-3)化合物일 것이나 H peak 의  $t_R$  보다 작은 點으로 보아 (1-2)化合物로 볼 수 있다.

vi) F peak ( $t_R$  15.5min)는 分析理論値로 보아 (2-3)化合物일 것이다.

**Retention index 法에 의한 分離物의 檢討** — glc 를 利用한 有機物의 定性確認에는 Kovats<sup>12,13)</sup>에 의한 retention index(RI)法 및 Sissons<sup>14,15)</sup>의  $1/2RI$  을 適用하는 것이 常例이다. 本實驗에서는 Kovats 의 retention index 法에 따라 RI 을 算出하였다(Table VI).

$$I = 100 \frac{\log X_{(s)} - \log X_{(n-Cz)}}{\log X_{(z-Cz+1)} - \log X_{(n-Cz)}} + 100z$$

$$X_{(s)} = t_R \text{ of substance}$$

$$X_{(n-Cz)} = t_R \text{ of } n\text{-alkane with } z \text{ carbon atom}$$

$$X_{(n-Cz+1)} = t_R \text{ of } n\text{-alkane with } z+1 \text{ carbon atom}$$

$$X_{(n-Cz)} \leq X_{(s)} \leq X_{(n-Cz+1)}$$

이때 使用된  $n$ -alkane( $C_{18} \sim C_{29}$ )의 gas chromatogram (Fig. 8)은 Fig. 1과 같은 條件이었으며 炭素數에 對한  $t_R$  의 semilog-gram 은 Fig. 9와 같다.

Table. VI— RI of  $p, p'$ -bitolyl chloride compounds.

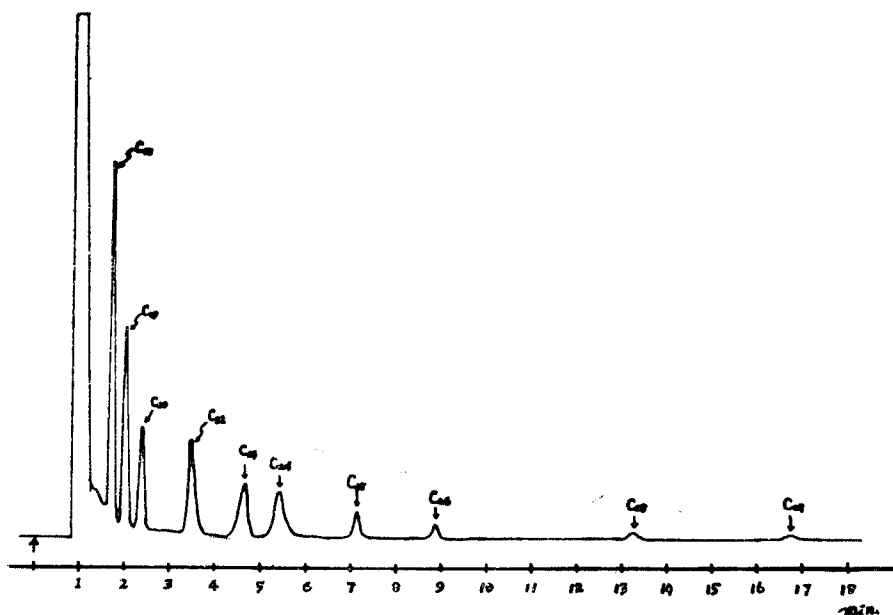
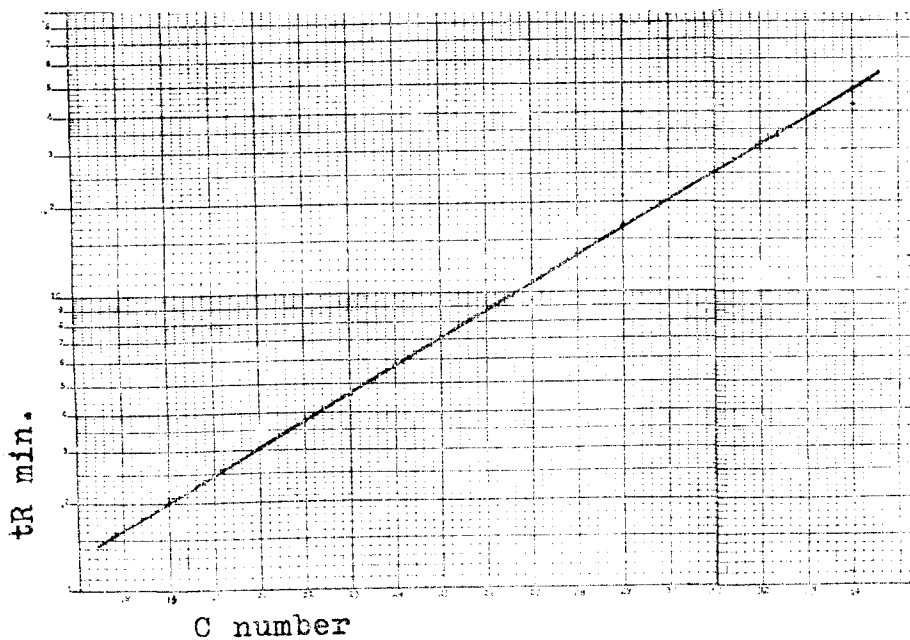
Compounds	Peak	Observed RI	Calculated RI
0 ~ 0	M	1 9 3 0	—
0 ~ 1	D	2 7 3 0	2 7 3 4
1 ~ 1	A	2 3 3 6	2 3 3 0
1 ~ 2	E	2 8 0 3	2 8 0 1
2 ~ 2	B	2 4 4 5	2 4 7 0
2 ~ 3	F	2 8 6 4	2 8 6 8
3 ~ 3	C	2 6 1 6	2 6 1 0
0 ~ 2	G	2 8 7 8	—
1 ~ 3	H	2 9 2 7	—
0 ~ 3	—	—	—

奇數個의 鹽素 置換體와 偶數個의 對稱鹽素置換의 RI 의 座標는 各各 同一線上에 位置하여 直線關係를 나타내며 두 直線의 方程式은 Fig. 10(0-2, 1-3, 및 0-3 化合物은 例外)과 같다.

$$\text{Odd numbered chlorine compounds. } y = 33.5x + 2700$$

$$\text{Even numbered chlorine compounds. } y = 70x + 2190$$



Fig. 8 — Gas chromatogram of *n*-alkanes (C<sub>12</sub>—C<sub>20</sub>).Fig. 9 — Retention time of *n*-alkanes (C<sub>13</sub>—C<sub>34</sub>) on the semilog graph.

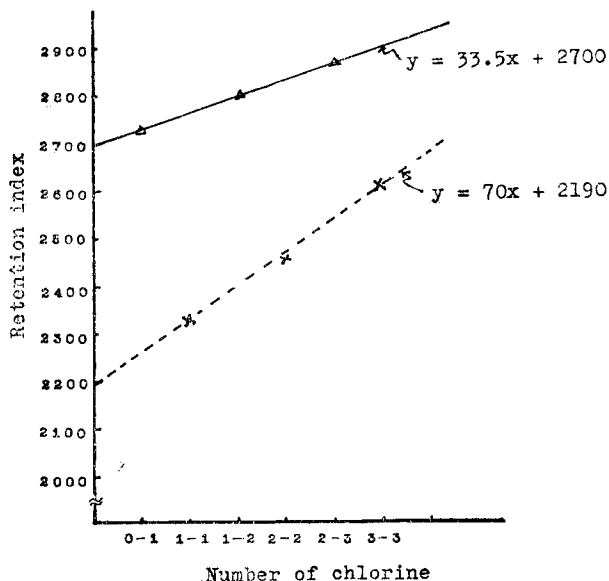


Fig. 10 — Relationship of retention indices of *p,p'*-bitolyl chlorides to the number of substituted chlorine.

- △—△— odd numbered chlorine compds  
 —×—×— even numbered chlorine compds

鹽素原子的 置換順序가 Table VI 과 같다고 假定할때(0-2, 1-3 및 0-3는 例外) RI는 一定한 規則 下에서 增減함을 볼 수 있다(Table VII). 卽 偶數鹽素化合物에서 奇數鹽素化合物로 될때의 RI는 73씩 減少하고 奇數鹽素化合物에서 偶數鹽素化合物로 될 때의 RI는 73씩 增加되며 實測值와 近似한 값을 나타낸다.

Table VII—Differences of RI of compounds.

Comps.	Calcd. RI	
0 - 0	2190*	
0 - 1	2734	+ 544
1 - 1	2330	- 404
1 - 2	2801	+ 471
2 - 2	2470	- 331
2 - 3	2868	+ 398
3 - 3	2610	- 258

} -73  
 } +73  
 } -73  
 } +73

\* Value of compound(0-0) in Fig. 10.

1-3 化合物—實測值 2927은 鹽素가 4 原子 置換되고 對稱인 (2-2)化合物의 RI에 두번째 鹽素가 置換됨으로서의 RI의 增加量인 471를 加한 값(2470+471=2941)과 近似함을 알았다.

0-3 化合物—위의 方法으로 逆算할때 (1-2)化合物의 RI의 값에 첫번째 RI의 增加量인 544를 加한 값(3345)이 될 것으로 推算되며  $t_R$ 은  $n-C_{33} \sim n-C_{34}$  사이이고 RI 3345를 kovats式으로 計算할 때 0-3 化合物의  $t_R$ 은 42.2min임을 알 수 있는데 本實驗에서는 42.2min에 該當하는 peak는 찾아 볼 수 없었다.

위에서 例外로한 (0-2), (1-3) 및 (0-3)化合物의 RI의 解析은 다음과 같다.

0-2 化合物—鹽素가 2 原子 置換되고 對稱인 (1-1)化合物의 RI에 첫번째 鹽素가 置換됨으로서의 RI의 增加量인 544를 加한 값(2330+544=2874)으로 이것은 G peak의 RI 2878과 近似하다.

***Clonorchis sinensis* 에 對한 in vitro 實驗<sup>16)</sup>**

Tyrode 液에 penicillin-G (2,000unit/ml) 및 streptomycin (0.1g/ml)을 添加한 液 5 ml를 試驗管에 넣고 Tween 80 適量으로 懸濁시킨 3種의 試料 및 Hetol의 各 濃度에 對하여 蟲體 (*Clonorchis sinensis*) 10匹 씩을 無菌的으로 넣고 37° 恒溫에서 12, 18, 24 및 48時間마다 觀察하여 生死與否로 判定하였다. 藥物을 加하지 않는 Tween 80 懸濁液은 蟲體에 아무런 影響을 미치지 않았다.

使用한 蟲體는 金海郡 大猪面 河川에서 잡은 淡水魚(*pseudorasbora parva* 眞鮒魚)의 筋肉에서 얻은 仔蟲(*metacercaria*)을 2 kg 内外의 健康家兔에 cartheter로 攝取시켜 60日 後 屠殺하여 肝 및 膽管内에서 蟲體를 얻었다(Table VIII).

**Table VIII** — Wormicidal effect of synthesized compounds and Hetol against *C. sinensis* (*in vitro*).

Compounds	hr.	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				
		1,000	100	10	1	0.1
<i>p,p'</i> -Hexachlorobitoly	12	2*	0	0	0	0
	18	6	0	0	0	0
	24	10	10	0	0	0
	48	10	10	10	0	0
<i>p,p'</i> -Hexachlorobitoly:ketone	12	0	0	0	0	0
	18	0	0	0	0	0
	24	5	0	0	0	0
	48	10	4	0	0	0
<i>p,p'</i> -Hexachlorobitoly thiourea	12	10	10	10	0	0
	18	10	10	10	0	0
	24	10	10	10	10	5
	48	10	10	10	10	10
(control) Hexachloro- <i>p</i> -xylene	12	2	0	0	0	0
	18	10	6	0	0	0
	24	10	10	5	0	0
	48	10	10	10	0	0

\* Figures indicate the number of dead worm out of ten.

**考察 및 結論**

1. *p,p'*-Hexachlorobitolyketone 및 *p,p'*-hexachlorobitolythiourea 를 지스토마 治療效果를 期待할 수 있는 新化合物로서 合成하였다.

2. 3種의 合成化合物中 radical chlorination 은 *p,p'*-bitolyketone 이 가장 빨랐으며 다음이

*p,p'*-bitolythiourea, *p,p'*-bitolyl의 順序였다.

3. *Clonorchis sinensis*에 對한 *in vitro* 實驗에서 3種化合物中 *p,p'*-hexachlorobitolylthiourea의 殺蟲效果가 Hetol 보다 越等 强하였다.

4. *p,p'*-bitolyl의 鹽素 置換過程에서 0-3 化合物의 生成은 認知할 수 없었으며 0-2 化合物은 反應初期에 若干 生成되었다가 곧 1-2 化合物로 轉換됨을 알 수 있다.

5. *p,p'*-bitolyl의 鹽素 化合物에 RI法을 適用시켜 본 結果 鹽素原子의 奇數個置換體와 偶數個置換體는 各各 RI值가 直線關係를 나타냈으므로 *p,p'*-bitolyl의 未知鹽素化合物의 定性에 利用할 수 있다고 思料된다.

6. 奇數鹽素化合物에서 偶數 鹽素化合物로 될 때의 RI는 73씩 增加하고 偶數鹽素化合物에서 奇數鹽素化合物로 될 때의 RI는 73씩 減少한다.

## 文 獻

1. 高木, 小澤, 藥物學, 南山堂, 東京, 1969, p-420
2. G. Lämmli, *Deutsch. Tierärztliche Wochenschrift*, 68, 169 (1961)
3. G. Lämmli, *Z. Tropfen Med. Parasitol.*, 15, 1 (1964)
4. M. Yokogawa *et al.*, *Am. J. Parasitol.*, 51, 2 (1965)
5. M. Yokogawa *et al.*, *Jap. J. Parasitol.*, 14, 3 (1965)
6. 林, 文教部研究報告書(醫藥系) 1968
7. M. S. Kharasch and E.K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 2361 (1941)
8. H. B. Hass and E. T. McBeer, *Ind. Eng. Chem.*, 27, 1190 (1935)
9. H. B. Hass and E. T. McBeer, *Ind. Eng. Chem.*, 28, 333 (1936)
10. M. Weiler, *Ber.*, 32, 1050 (1899)
11. Funasaka and Ikekawa, *Morden Gas Chromatography*, Vol. 1, Hirokawa Shoten, Tokyo, 1970, p-81
12. A. Wehrli and E. Kovats, *Helv. Chim. Acta*, 42, 2709 (1959)
13. L. S. Ettre and A. Zlaktis, *The Practice of Gas Chromatography*, Interscience Publ., 1967, p-373
14. D. Sissons and D. Welti, *J. of Chromatography*, 60, 15 (1971)
15. 佑白, *Farumashia*, 8, 827 (1972)
16. 徐, 臨床寄生蟲學, 一潮閣, 서울, 1973, p-276