

選択毒性に関する研究 (第1報) アルキルジチオカーバ
メイト化合物の構造-抗菌活性

野口照久, 橋本喜信^{1a)}, 宮崎幸信^{1b)}, 加治有恒^{1c)}

日本曹達株式会社生物研究所^{1a)}, 高岡合成研究室^{1b, c)}

Studies on the Selective Toxicity. I. Antimicrobial Activities and
Chemical Structure of Alkyldithiocarbamates

TERUHISA NOGUCHI, YOSHINOBU HASHIMOTO,^{1a)} KOSHIN
MIYAZAKI,^{1b)} and ARITSUNE KAJI^{1b, c)}

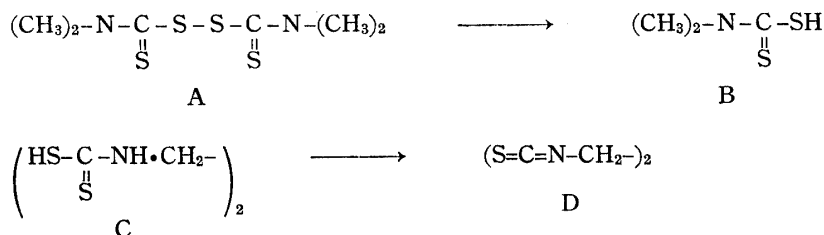
Biological Research Laboratories^{1a)} and Takaoka Research
Laboratory,^{1b)} Nippon Soda Co., Ltd.

(Received September 12, 1967)

Relationship between structure and antimicrobial activity of alkyl dithiocarbamates was examined. The compounds [A] of (A, R)-N-C(=S)-S-C(=Y)-X-Ar type generally possess a wide antimicrobial spectrum, and the activity is the strongest when both A and R are methyl groups. In the four combinations with X and Y as S or O, the antimicrobial activity falls in the order of SS, SO or OS, and OO (labile). As the compounds with the strongest antimicrobial activity, 2- or 4-chlorophenyl-N,N-dimethylthiocarbamoyl dithiocarbamate and 2- or 4-chlorophenyl-N,N-dimethylthiocarbamoyl dithiocarbamate were identified. In general, [A]-type compounds are labile and tend to change into [B] compounds of (A, R)-N-C(=S)-X-Ar type, losing their antimicrobial activity. However, substitution of A and Ar with aryl groups and R with methyl group suddenly give selective antimicrobial activity to such compounds.

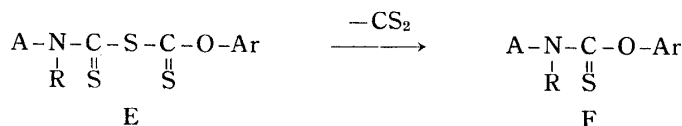
生物が正常な生活現象を営むに必要な生元素あるいは生体有機成分の一つとしてイオウは重要な役割をになっている。しかし無機イオウはともかくとして、有機イオウ化合物としての構造様式は多種多様であり、それぞれ一定の立体空間配位をもった有機分子として、直接あるいは間接に生物分子に作用している。これに基づく相互作用が生物分子のような低次元から伝えられて生体高分子の酵素系、細胞顆粒、細胞、組織、器官、個体へと順次高次元の相に動的に反応してゆくことが1つの薬理性として発揮してくるものと考えられる。有機イオウ化合物の活性構造相関について、著者等は選択毒性の見地より創薬研究の一端を手がけているが、その中から代表する系列としてアリールチオノカーバメイトを選んだ。

ジチオカーバメイト系化合物はジメチルジチオカルバミン酸系 (A) とエチレンビスジチオカルバミン酸系 (C) に大別される。共に殺菌剤として実用化されているが、AとBは生細胞に対する作用機作は全く異なり、Aはジチオカルバミン酸 (B) に還元されキレート化して抗菌性を発揮するが、Cはイソチオシアネイト (D) に分解後蛋白質の SH 基と結合して効力を発現するということが知られている。²⁾



- 1) Location : a) Oiso-machi, Kanagawa-ken; b) Mukaino-honmachi, Takaoka-shi, Toyama-ken; c) Present address, Faculty of Science, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto.
2) H. L. Klöpping, G. L. M. van der Kerk, *Rec. trav. chim. Pays-Bas.*, **70**, 917 (1951).

著者等はA系のエステル類の中でもアリールエステル類は化学構造を修飾しやすいので、次式EおよびFに示すような化合物を多量合成し、化学修飾による抗菌性を調べるために以下の実験を試みた。EおよびF式中Aはアリール基またはアルキル基として変化させ、X、YはOまたはSで置換しArはアリール基として固定させた。Eのタイプは、



病原微生物に対し比較的広汎な抗菌スペクトルを示すが一般には不安定でFに変わり易い、この分解過程については³⁵Sトレーサー実験によって証明したが、³⁾ Fになるとほとんど抗菌性を失ってしまう。

O-alkyl S-(N,N-disubstitutedthiocarbamoyl)thiocarbonates に関しては、Cambron⁴⁾ や Lo⁵⁾ の報告があり、Loはこれらアルキルエステルはイソプロピルエステルを除き共に室温においても不安定で分解すると述べている。著者等の一人は、先に arylthiocarbamoyl dithiocarbamates の合成に関し一部を報告した。⁶⁾ 著者等が生物活性を検討するために合成した化合物を大別すればつぎの4構造群に分けられる。

1) $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{S}-\text{C}(=\text{Y})-\text{X}-\text{Ar}$ で、X、YはOまたはS、Arはアリール基、2) $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{S}-\text{C}(=\text{Y})-\text{X}-\text{Ar}$ の誘導体で、X、Y、Arは同上、3) $(\text{R}_1, \text{R}_2)-\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{S}-\text{C}(=\text{Y})-\text{X}-\text{Ar}$ 誘導体で、RはCH₃, phenyl, R₂はphenyl、またはR、R₂がcyclohexylamino, morpholinoなどで、X、Y、Arは同上。4) $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{X}-\text{Ar}$ の骨格を持ち、XはOまたはS、Arはアリール基、これらの化合物の液体希釈培養法による試験管内抗菌試験結果をTable I~IVに示す。

合 成 合成はChart 1 および 2 の方法で行なった。Chart 1 の I~III 型の化合物の合成は既報^{3,6)} に準じて行なったので本報においては省略する。

Chart 1.

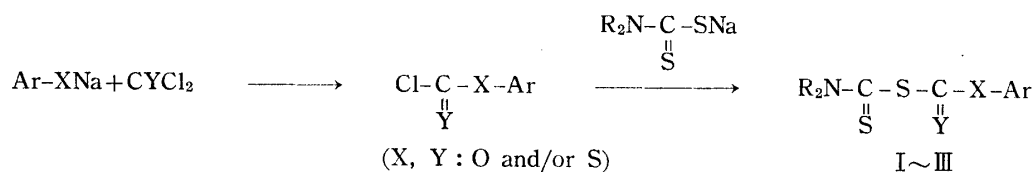
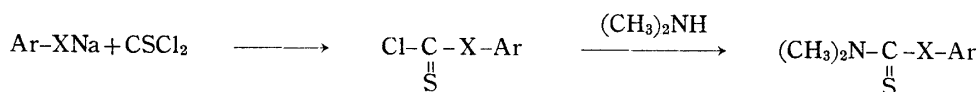


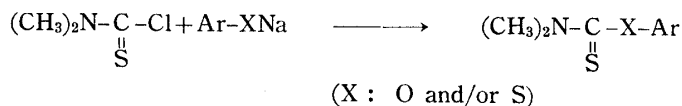
Chart 2 は、method A および method B のいずれからでも $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{X}-\text{Ar}$ (type IV) が合成されることを示す。IV型の誘導体はTable Vに示すようである。

Chart 2.

method A :



method B :



構造と抗菌活性について 1) aryl N,N-dimethylthiocarbamoylthiocarbonates 類 (type I) は、全般的にかなりな抗菌活性を示す化合物が多い。特に *Piricularia oryzae* に対し強い活性を示すものが多い。次に *Xanthomonas oryzae* に強い抗細菌性を有する化合物も多いが、必ずしも *P. oryzae* に対する抗カビ性と平行はしていない。これに反して *Trichophyton interdigitale* や *Staphylococcus aureus* などの人体病原菌に対する効果は、

3) A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **34**, 254 (1961).

4) A. Cambron, *Can. J. Res.*, **2**, 341 (1930).

5) C. Lo, W. E. Craig, *Japanese Pat.*, 253,207 (1958).

6) A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **34**, 254 (1961).

TABLE I. Antimicrobial Activities $\text{CH}_3\text{-N-C-S-C-X-Ar}$ [type I]
 $\text{H}_3\text{C}^{\text{I}} \quad \text{S}^{\text{II}} \quad \text{Y}^{\text{III}}$

No.	Y	X	Ar	mp (°C)	<i>T. int.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. oryzae</i>	<i>X. oryzae</i>
I-1	S	O	Ph (=phenyl)	68—69	10	10	≦0.25	50
2	S	O	Ph-2-Cl	96—97	10	2.5	≦0.25	100
3	S	O	Ph-4-Cl	104—105	10	10	0.5	2.5
4	S	O	Ph-2,4-Cl	133—134.5	5	5	≦0.25	0.5
5	S	O	Ph-2,4,5-Cl	113.5—114.5	5	25	1	2.5
6	S	O	Ph-2,4,6-Cl	110—111	5	25	1	2.5
7	S	O	Ph-2,3,4,5,6-Cl	121—122 (decomp.)	250	250	25	5
8	S	O	Ph-4-Br	106—108	10	25	1	2.5
9	S	O	Ph-2,4,6-Br	118 (decomp.)	10	50	5	25
10	S	O	Ph-2-CH ₃	65—66.5	5	1	≦0.25	≦0.25
11	S	O	Ph-4-CH ₃	88—89	10	1	≦0.25	≦0.25
12	S	O	Ph-2-CH ₃ , 4-Cl	113—113.5	100	25	>500	0.5
13	S	O	Ph-2-Cl, 4-CH ₃	131.5—132.5	>500	50	1	0.5
14	S	O	Ph-2,6-Cl, 4-CH ₃	123—129.5	250	50	2.5	2.5
15	S	O	Ph-2,4-Cl, 6-CH ₃	114—115.5	>500	>500	5	1
16	S	O	Ph-3,5-CH ₃ , 4-Cl	113—114.5	5	5	≦0.25	0.5
17	S	O	Ph-4-OCH ₃	87.5—88.5	25	5	≦0.25	0.5
18	S	O	Ph-4-NO ₂	114—115	25	10	1	5
19	S	O	Ph-2-COOCH ₃	101—102.5	25	5	1	0.5
20	S	O	Ph-4-COCH ₃	114—116	100	50	0.5	5
21	S	O	Ph-4-SCN	98—100	50	50	2.5	0.5
22	S	O	Ph-2-CHO	52—59	25	25	2.5	0.5
23	S	O	Ph-2-Ph	132—136	>500	10	≦0.25	250
24	S	O	Ph-2-Ph-4-Cl	107—108	100	5	1	0.5
25	S	O	2-Naph (=naphthyl)	116—118	10	5	≦0.25	1
26	S	O	2-Naph-1-Cl	126—127	250	50	2.5	0.5
27	S	O	2-Naph-3-Cl	150.5	10	500	0.5	1
28	S	O	2-Naph-1-Br	131—132	250	250	10	1
29	S	S	Ph	134—134.5	2.5	50	≦0.25	1
30	S	S	Ph-2-Cl	93	1	50	0.5	0.5
31	S	S	Ph-4-Cl	104—105	1	2.5	≦0.25	2.5
32	S	S	Ph-2,4,5-Cl	101—103	10	10	2.5	1
33	S	S	Ph-2,3,4,5,6-Cl	150.5—151	250	>500	25	25
34	S	S	Ph-2-CH ₃	80—81	0.5	0.5	≦0.25	5
35	S	S	Ph-4-CH ₃	107—108	1	2.5	≦0.25	2.5
36	S	S	Ph-2-NO ₂	87	1	2.5	0.5	0.5
37	S	S	1-Naph	97	10	1	≦0.25	10
38	S	S	2-Naph	83—85	1	1	0.5	10
39	O	O	Ph-4-CH ₃	105.5—106.5	10	0.5	0.5	≦0.125
40	O	S	Ph-4-Cl	122—123.5	10	0.5	1	0.5
41	O	S	Ph-2,4,5-Cl	137—138	500	100	100	10
42	O	S	Ph-4-CH ₃	70	5	5	0.5	≦0.125

前出の植物病原菌に対する程の抗菌性を期待することはできない。本系統中 I-30, I-31, I-34 などが広汎な抗菌スペクトルを示しておるがいずれも, X, Y が共に S である場合である。I-31 を例にとると, X, Y が共に O の場合は不安定であり, X が O, Y が S の場合 (I-40) その逆の場合 (I-3) は大体同程度の抗菌性を示し, 最も高い効力を有するのは X, Y 共に S である I-31 であった。

TABLE II. Antimicrobial Activities

$$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \backslash \\ \text{N} - \text{C} - \text{S} - \text{C} - \text{X} - \text{Ar} \quad [\text{type II}] \\ \text{C}_2\text{H}_5 / \quad \parallel \quad \parallel \\ \quad \quad \text{S} \quad \text{Y} \end{array}$$

μg/ml

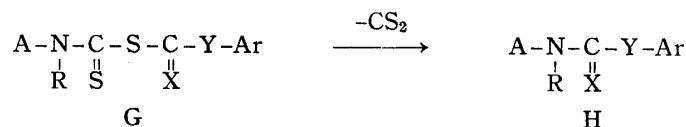
No.	Y	X	Ar	mp (°C)	T. int.	S. aureus	P. oryzae	X. oryzae
II-1	S	O	Ph (=phenyl)	oil	50	>500	1	100
2	S	O	Ph-4-Cl	oil	50	>500	5	100
3	S	O	Ph-2,4-Cl	58—59	25	100	5	>500
4	S	O	Ph-2-CH ₃ , 4-Cl	oil	50	>500	5	250
5	S	O	Ph-2-Cl, 4-CH ₃	93—94	500	50	2.5	25
6	S	O	Ph-2,6-Cl, 4-CH ₃	70—75	50	50	2.5	50
7	S	O	Ph-2-CH ₃ , 4,6-Cl	89.5—90.5	500	500	2.5	100
8	S	O	Ph-3,5-CH ₃ , 4-Cl	91—92	25	10	1	250
9	S	O	Ph-4-Br	78—79	10	50	1	50
10	S	O	Ph-2,4,6-Br	114 (decomp.)	10	25	2.5	250
11	S	O	Ph-2-NO ₂ , 4-CH ₃	104—104.5	100	250	2.5	10
12	S	O	2-Naph (=naphthyl)	62—67	10	50	0.5	50
13	S	O	2-Naph-1-Cl	139.5—141.5	>500	>500	100	250
14	S	O	2-Naph-3-Cl	107.5—108.5	500	250	2.5	100
15	S	O	2-Naph-1-Br	142—144	500	250	25	250
16	S	O	Ph-2-Ph	76—77	500	250	1	250
17	S	S	Ph	69—70	5	2.5	0.5	10
18	S	S	Ph-4-Cl	67—69.5	5	10	0.5	25
19	S	S	Ph-2,4,5-Cl	127—128	>500	25	1	500
20	S	S	Ph-2,3,4,5,6-Cl	121—122	500	5	5	100
21	S	S	Ph-4-CH ₃	64—66.5	10	5	0.5	50

2) aryl N,N-diethylthiocarbamoylthiocarbonate 類 (type II) になると type I に比較して全般的に活性の低下が見られ、対応する dimethyl 体の方が抗菌性が高い傾向がみられる。

3) aryl thiocarbamoylthiocarbonates 類 (type III) には、*P. oryzae* に対し強い抗菌性を示す化合物が多く、それに反して人体病原菌である *T. interdigitale* および *S. aureus* に対しては殆んど活性を示さない。

4) type I の熱分解機構によって生成されることを確認した化合物群、aryl N,N-dimethylthionocarbamates および aryl N,N-dimethyldithiocarbamates 類 (type IV) にはあまり抗菌活性の強い化合物は認められず、type I に比し抗菌スペクトルは著しく低下している。中でも僅かに効力を有するものとして *o*- または *p*-Cl-phenyl 基 (IV-9, 10, 11, 12), と *p*-NO₂-phenyl (IV-20), *o*- および *p*-Cl- または NO₂-phenyl (IV-14, 22) があり、thiono 体と dithio 体との間の抗菌活性差はない。

以上の結果から、type I~III の化合物は病原微生物に対し比較的広汎な抗菌スペクトルを示す。すなわち G タイプの化合物について、X=Y=O では不安定、X,Y のいずれかが O または S の化合物は大体同程度、X=Y=S の



場合が最も抗菌性が高い。また、A, R については、A=R=CH₃ である化合物が最も強く、A=R=C₂H₅, A が aryl などになると順次抗菌性が劣ってくる。一般に、ジメチルジチオカルバミン酸の殺菌力は溶解度とともに増大し、⁷⁾ いずれも TMTD 曲線 (Polymodal: 薬品-殺菌曲線) を示す。^{8,9)} すなわち薬量が増加するに従い毒性が増大し、ついで減少し、再び増大する現象がみられる。低濃度の殺菌力はジメチルジチオカルバミン酸イオンによるもの

7) J. W. Heuberger, *Plant Disease Rptr.*, **157**, 161 (1945).

8) H. B. S. Montgomery, H. Shaw, *Nature*, **151**, 333 (1948).

9) A. E. Dimond, J. G. Horsfall, J. W. Heuberger, *Connecticut Agr. Expt. Sta. Bull.*, **451**, 635 (1941).

TABLE III. Antimicrobial Activities

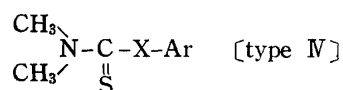
$$\begin{array}{c} R_1 \backslash \\ N-C-S-C-X-Ar \quad [\text{type III}] \\ R_2 / \quad \parallel \quad \parallel \\ \quad S \quad Y \end{array}$$

μg/ml

No.	R ₁	R ₂	Y	X	Ar	mp (°C)	T. int.	S. aureus	P. oryzae	X. oryzae
III-1	CH ₃	Ph	S	O	Ph-4-Cl	133—134	10	500	10	—
2	CH ₃	Ph	S	O	Ph-4-CH ₃	98—99	0.5	>500	≤0.25	250
3	CH ₃	Ph	S	O	Ph-4-OCH ₃	135—136	25	>500	5	500
4	CH ₃	1-Naph	S	O	Ph-4-Cl	122.5—123.5	100	50	25	25
5	CH ₃	Ph	S	S	Ph	132	250	250	≤0.25	100
6	CH ₃	Ph	S	S	Ph-4-Cl	87—88	5	10	≤0.25	100
7	CH ₃	Ph	S	S	Ph-2-CH ₃	117	>500	>500	0.5	250
8	CH ₃	Ph	S	S	Ph-4-CH ₃	97—98.5	>500	>500	≤0.25	50
9	CH ₃	Ph-4-Cl	S	S	Ph-4-CH ₃	112—113	>500	>500	1.25	50
10	Ph	Ph	S	O	Ph-4-Cl	118—119	100	100	250	100
11	Ph	Ph	S	O	Ph-2,4-Cl	126.5—127.5	25	25	10	500
12	Ph	Ph	S	O	Ph-4-Br	138.5—139.5	>500	>500	>500	500
13	Ph	Ph	S	O	Ph-4-CH ₃	110—111	>500	>500	500	100
14	Ph	Ph	S	O	Ph-4-OCH ₃	102.5	>500	>500	500	50
15	Ph	Ph	S	O	Ph-2-Ph	129.5—130.5	>500	>500	>500	100
16	Ph	Ph	S	S	Ph-4-Cl	125.5—126.5	500	>500	25	250
17	Ph	Ph	S	S	Ph-4-CH ₃	101—102	>500	>500	>500	50
18			S	O	Phenyl	95—96	10	50	1	50
19			S	O	Ph-4-Cl	112.5—114	25	250	1	10
20			S	O	Ph-4-CH ₃	99—101	50	25	1	50
21			S	O	Ph-4-OCH ₃	73—74	25	25	2.5	10
22			S	O	2-Naph	125—127	500	>500	1	50
23			S	O	2-Naph-1-Cl	129.5—130.5	500	>500	5	50
24			S	S	Phenyl	77.5—79	2.5	10	0.5	50
25			S	S	Ph-4-CH ₃	108—110	500	>500	1	50
26			S	S	Ph-4-Cl	131—133	250	250	5	500
27			S	S	Ph-2,4,5-Cl	109—110	500	5	1	500
28			S	O	Ph-4-CH ₃	136—138	>500	>500	0.5	5
29			S	O	Ph-4-Cl	132—134	>500	250	1	5
30			S	O	2-Naph-1-Cl	149—150	500	>500	250	5
31			S	O	Ph-1-Ph	130.5—131	>500	>500	0.5	250
32			S	O	Ph-2-CO ₂ CH ₃	99—101	500	50	—	10
33			S	O	Ph-4-OCH ₃	117—118	250	500	2.5	0.5
34			S	S	Phenyl	74—75	5	25	1	10
35			S	S	Ph-2-Cl	114.5—115.5	10	2.5	1	10

36		S	S	Ph-2,4,5-Cl	142—143		250	250	250
37		S	S	Ph-2-CH ₃	104—105	2.5	5	≤0.25	100
38		S	S	Ph-2-NO ₂	92—93	5	10	0.5	5
39		S	S	Ph-4-CH ₃	121—123	5	50	≤0.25	50

TABLE IV. Antimicrobial Activities



μg/ml

No.	X	Ar	mp (°C)	<i>T. int.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. oryzae</i>	<i>X. oryzae</i>
N-1	O	Ph (=phenyl)	28.5—	250	>500	250	500
2	S	Ph	94—96	50	>500	100	100
3	O	Ph-2-CH ₃	56—58	100	500	500	500
4	S	Ph-2-CH ₃	80—81	50	50	50	500
5	O	Ph-4-CH ₃	96—97	100	500	250	500
6	S	Ph-4-CH ₃	112—113	500	>500	500	>500
7	O	Ph-4-OCH ₃	85—85.5	>500	>500	>500	>500
8	O	Ph-4-COCH ₃	102.5—103.5	250	>500	250	500
9	O	Ph-2-Cl	32—34	50	50	250	250
10	S	Ph-2-Cl	105.5—106	50	50	500	25
11	O	Ph-4-Cl	58—59	50	250	500	250
12	S	Ph-4-Cl	102—103	5	50	50	50
13	O	Ph-3,5-CH ₃ -4-Cl	124—125	>500	>500	>500	>500
14	O	Ph-2,4-Cl		25	100	250	500
15	O	Ph-2,4,6-Cl	109—110	>500	>500	>500	>500
16	O	Ph-2,4,5-Cl	136—137	>500	>500	>500	>500
17	S	Ph-2,4,5-Cl	136—138	>500	>500	250	500
18	O	Ph-2,3,4,5,6-Cl	182.5—183.5	>500	>500	>500	>500
19	S	Ph-2,3,4,5,6-Cl	224—225	>500	>500	>500	>500
20	O	Ph-4-NO	118 (decomp.)	25	100	50	100
21	O	Ph-4-NO ₂	146—147	>500	>500	>500	>500
22	S	Ph-2,4-NO ₂	151—152	100	100	50	25
23	O	Ph-2-Ph	108—109	>500	>500	250	500
24	O	1-Naph (naphthyl)	118.5—120.5	>500	>500	>500	>500
25	O	2-Naph	92—93	250	>500	>500	250
26	S	2-Naph	115—117	>500	>500	>500	>500
27	O	2-Naph-1-Cl	107—107.5	>500	>500	>500	>500

であり、高濃度の殺菌力は解離していない分子自体の殺菌力である¹⁰⁾と云われている。Gタイプの化合物は、デスク法により二重リング像を作り、TMTDと同一の現象が観察されるものが多い、type Iの化合物は一般に植物病原性微生物に対し強い活性を示し、中でもI-31, I-34などは人体病原性微生物にも優れた効力を有する。Gのタイプは、一般には不安定でHに変わり易く、しかも抗菌性を失ってしまう。特にA=R=CH₃の場合(type IV)は著しい抗菌活性の減退を示す。しかるに、Aをアリール、Rをメチル基、X=S, Y=Oにした。アリールチオノカーバメイト化合物にすると急に医真菌類に対する選択抗菌性を発揮してくる。詳細については、本研究第2, 3報に報告する。

10) A. F. Parker-Rhodes, *Ann. Appl. Biol.*, 30, 170 (1943).

TABLE V. Aryl N,N-dimethylthiocarbamates
 $(CH_3)_2N-C-X-Ar$

Compd. No.	X	Ar	Appearance	Recryst. solvent	mp (°C) ^{b)}	Method	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
									Calcd.			Found		
									C	H	N	C	H	N
I-1	O	Ph ^{a)}	colorless needles	ligroin	29.5–30.5 ^{c)}	{A B}	64 55	C ₉ H ₁₁ ONS	—	—	—	—	—	—
I-2	S	Ph	colorless plates	MeOH	94–96 ^{c)}	A	72	C ₉ H ₁₁ NS ₂	54.82	5.58	7.11	54.68	5.25	7.02
I-3	O	2-CH ₃ -Ph	colorless needles	ligroin	56–58	A	73	C ₁₀ H ₁₃ ONS	61.54	6.68	7.18	61.38	6.75	7.05
I-4	S	2-CH ₃ -Ph	colorless prisms	ligroin	80–81 ^{f)}	A	68	C ₁₀ H ₁₃ NS ₂	—	—	—	—	—	—
I-5	O	4-CH ₃ -Ph	colorless pillar	MeOH	95–96 ^{d)}	A	71	C ₁₀ H ₁₃ NS ₂	—	—	—	—	—	—
I-6	S	4-CH ₃ -Ph	colorless prisms	MeOH	112–113 ^{e)}	A	67	C ₁₀ H ₁₃ NS ₂	—	—	—	—	—	—
I-7	O	4-CH ₃ O-Ph	colorless prisms	MeOH	85–85.5	{A B}	72.5 68	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ NS	56.90	6.16	6.64	56.81	5.89	6.96
I-8	O	4-CH ₃ CO-Ph	colorless needles	MeOH	101.5–102.5	{A B}	73 61	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ NS	59.20	5.83	6.28	59.26	5.93	6.78
I-9	O	2-Cl-Ph	colorless needles	ligroin	32–34	A	75	C ₉ H ₁₀ ONSCl	50.15	4.64	6.50	50.03	4.50	6.39
I-10	S	2-Cl-Ph	colorless prisms	MeOH	105.5–106	A	62	C ₉ H ₁₀ NS ₂ Cl	46.65	4.32	6.06	46.50	4.13	6.00
I-11	O	4-Cl-Ph	colorless prisms	MeOH	58–59	{A B}	74 71	C ₉ H ₁₀ ONSCl	50.15	4.64	6.50	50.48	4.55	6.28
I-12	S	4-Cl-Ph	colorless needles	MeOH	102–103	A	74.5	C ₉ H ₁₀ NS ₂ Cl	46.65	4.32	6.08	47.15	4.13	5.88
I-13	O	3,5-(CH ₃) ₂ -4-Cl-Ph	colorless needles	MeOH	124–125	A	83	C ₁₁ H ₁₄ ONSCl	54.22	5.76	5.76	54.48	5.64	6.25
I-14	O	2,4-Cl ₂ -Ph	colorless prisms	MeOH	60.5–62	A	58	C ₉ H ₈ ONSCl ₂	43.20	3.60	5.60	43.33	3.36	5.72
I-15	O	2,4,6-Cl ₃ -Ph	colorless prisms	MeOH	109–110	A	67	C ₉ H ₆ ONSCl ₃	37.97	2.81	4.93	37.74	2.66	4.68
I-16	O	2,4,5-Cl ₃ -Ph	colorless prisms	MeOH	136–137	A	57	C ₉ H ₆ ONSCl ₃	37.97	2.81	4.93	38.38	2.37	5.05
I-17	S	2,4,5-Cl ₃ -Ph	colorless needles	EtOH	136–138	A	65	C ₉ H ₆ NS ₂ Cl ₃	35.94	2.66	4.66	35.75	2.52	4.58
I-18	O	Cl ₆ -Ph	colorless needles	EtOH	182.5–183.5	A	61.5	C ₉ H ₄ ONSCl ₆	30.55	1.70	3.97	30.31	1.54	3.82
I-19	S	Cl ₆ -Ph	pale yellow prisms	benzene	224–225 ^{h)}	A	55	C ₉ H ₄ NS ₂ Cl ₆	29.20	1.63	3.79	29.05	1.36	3.58
I-20	O	4-NO-Ph	pale brown needles	EtOH	118 ^{h)}	B	25	C ₉ H ₁₀ O ₂ N ₂ S	51.40	4.76	13.34	51.10	4.60	13.50
I-21	O	4-NO ₂ -Ph	pale yellow plates	EtOH	146.5–147.5	{A B}	82 65	C ₉ H ₁₀ O ₃ N ₂ S	47.80	4.43	12.39	47.60	4.37	12.21
I-22	S	2,4-NO ₂ -Ph	orange needles	EtOH	151–152	— ⁱ⁾	(87)	C ₉ H ₈ O ₄ N ₂ S ₂	—	—	—	—	—	—
I-23	O	2-Ph-Ph	colorless prisms	MeOH	108–109	A	72	C ₁₆ H ₁₈ ONS	70.04	5.84	5.45	69.86	5.34	5.18
I-24	O	1-naphthyl	pale yellow needles	EtOH	118.5–119.5	A	35	C ₁₃ H ₁₃ ONS	67.50	5.63	6.05	67.18	5.51	5.78
I-25	O	2-naphthyl	colorless needles	EtOH	90.5–91.5	{A B}	65 49	C ₁₃ H ₁₃ ONS	67.50	5.63	6.05	67.30	5.79	5.89
I-26	S	2-naphthyl	colorless needles	MeOH	115–117	A	48	C ₁₃ H ₁₃ NS ₂	63.15	5.26	5.68	63.30	5.03	5.61
I-27	O	1-Cl-2-naphthyl	colorless needles	EtOH-acetone	107–107.5	A	70	C ₁₃ H ₁₃ ONSCl	58.76	4.52	5.28	58.59	4.39	5.22

a) Phenyl. b) All melting points are uncorrected. c) lit. mp 30–30.4°. H. Rivier, *Bull. Soc. Chim. France*, [3] 35, 842 (1906). d) lit. mp 96–97°. A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 34, 254 (1961). e) lit. mp 75.5°. A. M. Clifford, J. G. Lichty, *J. Amer. Chem. Soc.*, 54, 1163 (1932). f) lit. mp 81–82°. *Ibid.* g) lit. mp 112–113°. *Ibid.* h) Decomposition point. i) This compound is prepared by the reaction of 2,4-dinitro-1-chlorobenzene with sodium N,N-dimethyldithiocarbamate, using the procedure of Cadwell (*Chem. Zentr.*, 1929 II, 2937), reported mp is 151–152°.

実 験 の 部

Aryl N,N-dimethylthionocarbamates (type IV: X=O) method A N,N-ジメチルアミンの 40% 水溶液 11.2 g (0.1 mole) を 50 ml のアセトン中に加え、この溶液へ氷水で冷却下かきまぜながら相当する aryl chlorothionoformate¹¹⁾ (0.05 mole) を徐々に加え、全部加えてのち室温でさらに 30 min かきまぜる。反応混合物を約 200 ml の冷水中に注ぎ析出結晶を汫取、水洗、乾燥後適当な溶媒から再結晶する。

Method B N,N-dimethylthiocarbamoylchloride 12.4 g (0.1 mole) と相当するフェノールのナトリウム塩 (0.1 mole) とを 150 ml の EtOH に加え、この混合物をかきまぜながら 1 hr 還流下に反応させる。冷却後反応混合物を約 250 ml の冷水中に注ぎ析出結晶を汫取、水洗、乾燥後適当な溶媒から再結晶する。

Aryl N,N-dimethyldithiocarbamates (type IV: X=S) method A N,N-ジメチルアミンと相当する aryl chlorodithioformate¹²⁾ とから前記 aryl N,N-dimethylthionocarbamate の製法に準じて合成した。

Aryl thiocarbamoylthiocarbonates (type I—III) Table I—III の化合物は、いずれも既報^{5,6)} のようにして合成した。

抗菌試験 被験菌として Ⅰ) *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (趾間白癬菌) の Sabouraud's agar 28°, 15 日培養のカビ, Ⅱ) *Staphylococcus aureus* 209P. (黄色ブドウ状球菌の 37°, 24 hr 培養のものを用いた。Ⅲ) *Piricularia oryzae* (稲熱病菌) の Yeast starch agar で 28°, 15 日培養のカビ, Ⅳ) *Xanthomonas oryzae* (稲白葉枯病菌) の B-2 agar 28°, 24 hr 培養の菌を植物病原性微生物として用いた。サンプルは滅菌蒸留水または少量の親水性有機溶剤に溶かし、適当に滅菌蒸留水で希釈して所定濃度になるようにおのおのの検定培養用の液体培地に混ずる。適宜調製した菌の懸濁液を 0.1 ml ずつ接種しカビは 5 日後、細菌は 2 日後に判定しその発育を完全に阻止するに要した最少有効濃度 $\mu\text{g/ml}$ で比較した。

11) 加治, 宮崎, 日化, 87, 727 (1966).

12) H. Rivier, *Bull. Soc. Chim. France*, 1 (4) 737 (1907).