

b) II-15 0.10 g., MeOH 3 ml. を加熱後 MeOH 留去, 残渣をアセトンより再結晶し m.p. 209° の IIIc を得る. 母液は乾固しエーテル再結晶によって原料を得る.

c) II-16 0.123 g., EtOH 4 ml. を加熱再結晶し m.p. 208° の IIId を得る. 母液を濃縮してエーテルを加えて析出する結晶をエーテルより再結晶し原料を得る.

4. 炭酸水素ナトリウムによる分解 II-13 0.8 g., MeOH 15 ml., 5% NaHCO₃ 2 ml. を反応後, 少量の水を加えて CHCl₃ 抽出, MgSO₄ 乾燥後 CHCl₃ 留去, 残渣をエーテル抽出し, 不溶物を AcOEt より再結晶し m.p. 162~163° の IIIa を得. エーテル液は一度乾固しエーテルで洗う. 不溶物を AcOEt より再結晶し原料を得る. エーテル洗液および母液は乾固し残渣を減圧蒸留すると黄色油状物を得る. 水層はなるべく低温で減圧乾固し残渣を AcOEt より再結晶することによって, さらに IIIa を得る.

5. アルミナによる分解 a) II-15 130 mg. をエーテル 8 ml. に溶かし Al₂O₃ 4.5 g. 26 cm. のカラムを通す. fraction 1. 18 ml. (エーテル): 濃縮して析出する結晶を fraction 2~4 のものと合わせて再結晶し m.p. 209° の IIIc を得る. エーテル母液より原料を得る. fraction 2, 3 各 18 ml. (エーテル), fraction 4 (アセトン) 30 ml. 以下は結晶流出しない.

b) II-16 130 mg. をエーテル 20 ml. に溶かし Al₂O₃ 4.5 g. 26 cm. のカラムを通す, fraction 1~3 15 ml. (エーテル), fraction 4 80 ml. (エーテル), fraction 5 30 ml. (アセトン): a) と同じように 1 の母液より原料を, 1~4 より IIId を得る.

以上この分解の項で得られたものはいずれも標品と混融して降下しない. なお黄色油状物は osazone を作って同定した.

終わりに臨み, 元素分析を実施された馬詰久子氏, および IR, UV スペクトル測定 of 労をとられた川内清己氏に謝意を表します.

長崎大学薬学部

〔薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI 86 (2) 87 ~ 95 (1966)〕

UDC 615.778.296 : 547.789.2

14. 碓井義郎, 松村 親: 抗カビ剤の研究 (第9報^{*1}) チアゾール誘導体 その 1^{*2}

Yoshiro Usui and Chikashi Matsumura: Studies on
Fungicides. K. Thiazole Derivatives. (1).

(Technological Research Laboratories, Research and Development
Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.^{*3})

Syntheses were carried out on 4-alkylthiazole-2-thiol, 4-phenylthiazole-2-thiol, and their derivatives substituting the thiol group in 2-position with alkyl, aryl, and carboxylic acid ester group, and introduction of ethylthio and phenylthio group into the 5-position. Relationship between the chemical structure of these compounds and their antifungal activity is discussed.

(Received May 26, 1965)

1931 年 Du Pont 社の研究により dithiocarbamate 系化合物の抗カビ性が発見されて以来, この系統の化合物の研究が盛んに行なわれるようになった. dialkyldithiocarbamate, thiuram monosulfide, thiuram disulfide などに続いて 1943 年 ethylene bisdithiocarbamate の抗カビ性が報告され実用化されるようになった.¹⁾ これらの化合物はいずれもその構造中に >N-C-S- 群を含んでいる. このような化合物はその構造自体, あるいは S

^{*1} 第8報: J. Kinugawa, *et al.* Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, (4) 433 (1964).

^{*2} 日本薬学会関西支部例会で発表 (1965年1月16日).

^{*3} Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) W.F. Hester: U.S. Pat. 2,317,765 (C.A., 37, 6082 (1943)).

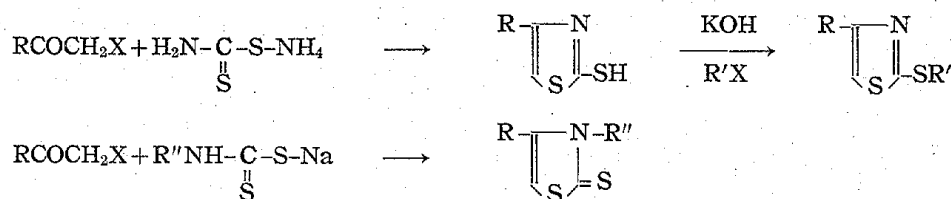
チオカーバメートイオン,²⁾ または分解して生成するイソシアナート,³⁾ 発生期の硫黄,⁴⁾ 二硫化炭素, アミン類⁵⁾ によって抗カビ性を示すといわれている. 著者はこの点に注目し $\text{>N}-\overset{\text{S}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{S}-$ 群あるいは $\text{>N}-\overset{\text{S}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{S}-$ 群を核内

にもったヘテロ環化合物の合成を計画し, その構造と抗カビ性との関係を究明しようと試みた. 本報はその一環としてチアゾール誘導体の合成とその抗カビ性について報告する.

チアゾール誘導体に関しては 1887 年 Hantzsch 等により広範な合成研究がなされ, その後感光色素, 加硫促進剤, ビタミン B₁, スルホンアミド剤, ペニシリンなどチアゾールの化学は急速に進展し, なかでもスルファチアゾール,⁶⁾ ペニシリン⁷⁾ のすぐれた抗菌性は, 医学方面で画期的な貢献をなした. それ以来チアゾール核をもつ多数の化合物が合成され, 主として抗バクテリア性と構造の関係が検討されてきた. しかしその抗カビ性についての報告では benzothiazole-2-thiol を基本とする縮合チアゾール誘導体, rhodanin を基本とするチアゾリジン誘導体, および種々の置換基を持ったチアゾール誘導体の三つに大別されるが, 前二者については佐藤,⁸⁾ Horsfall⁹⁾ の報告にひき続いて 1950 年以降主として特許中に benzothiazole 誘導体, rhodanin 誘導体についての多数の報告がなされている. しかし単環チアゾール誘導体に関しては比較的少数の報告があるにすぎない. すなわち 1947 年 Bock 等のアミノチアゾール誘導体に関する特許¹⁰⁾ にひき続いて 1951 年 Horsfall¹¹⁾ はチアゾールの抗カビ試験を行ない 4,5-dimethylthiazole-2-thiol の活性を報告, その後 1955~1964 年にかけておもに特許として 2-aminothiazole 誘導体,¹²⁾ 5-thiocyanatothiazole 誘導体,¹³⁾ その他のチアゾール誘導体¹⁴⁾ についての報告がなされている.

2-チオール誘導体の合成 著者は比較的入手容易な ω -bromoacetophenone, monochloroacetone を原料とするチアゾール-2-チオール誘導体の合成を Chart 1 にしたがって行なった.

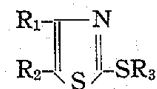
Chart 1.

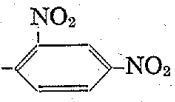
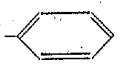
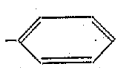
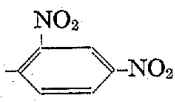
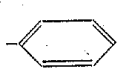
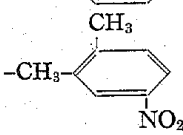
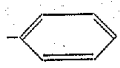
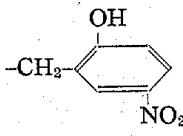
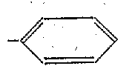
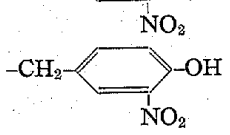
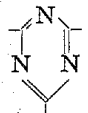
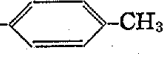
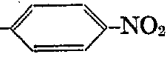


すなわち Buchman 等¹⁵⁾ の方法にしたがって α -ハロゲン化ケトンとジチオカルバミン酸アンモニウムを反応させチアゾール-2-チオール類を合成, これにアルカリの存在下ハロゲン化アルキルを作用させ 2-アルキルチオ

- 2) R. G. Owence : *Phytopathology*, **44**, 501 (1951); S. D. Rubbo, *et al.* : *Brit. Journ. Exptl. Pathol.*, **31**, 425 (1950).
- 3) A. K. Sijpesteijn, G. J. M. Van der Kerk : *Biochem. Biophys. Acta.*, **13**, 545 (1954).
- 4) 横井 : *科学*, **25**, 471 (1955).
- 5) L. E. Lopatecki, W. Newton : *Can. J. Botany*, **30**, 131 (1952); C. E. Cox, *et al.* : *Science*, **114**, 643 (1951).
- 6) E. H. Northley : *Chem. Revs.*, **27**, 85 (1940).
- 7) Comité on Medical Research O. S. R. D. : *Science*, **120**, 627 (1945).
- 8) 佐藤 : *化学の領域*, **2**, 205 (1948).
- 9) J. G. Horsfall, G. A. Zentmeyer : *Phytopathology*, **34**, 1004 (1944).
- 10) L. H. Bock, *et al.* : *U. S. Pat.* 2,409,828 (C. A., **41**, 1250 (1947)).
- 11) J. G. Horsfall : *Contribs. Boyce. Thompson. Inst.*, **16**, 313 (1951).
- 12) G. N. Mahapatra, *et al.* : *J. Indian. Chem. Soc.*, **32**, 55 (1955); *Ibid.*, **34**, 653 (1957); M. W. Harman, J. D'Amico : *U. S. Pat.* 2,900,299 (C. A., **54**, 2361 (1960)); H. G. Moldtmann : *Ger. Pat.* 964,004 (C. A., **54**, 3837 (1960)); G. Karmas : *U. S. Pat.* 2,980,688 (C. A., **55**, 18774 (1961)); O. Zangrando, *et al.* : *Minerva Med.*, **54**, Suppl. No. 69, 2438 (1963) (C. A., **60**, 15013 (1964)); S. I. Burmistrov, *et al.* : *U. S. S. R.* 154,861 (C. A., **60**, 5508 (1964)).
- 13) 加治 : 特許, 279903; 高取, 他 : *岐阜薬科大学紀要*, No. 12, 27 (1962).
- 14) J. D'Amico : *U. S. Pat.* 2,704,761 (C. A., **50**, 10134 (1956)); *U. S. Pat.* 2,766,237 (C. A., **51**, 11391 (1957)); 砂川 : 特許公告 昭37-13,476.
- 15) E. R. Buchman, *et al.* : *J. Org. Chem.*, **6**, 764 (1941).

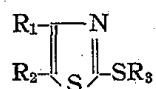
TABLE I. Thiazolethiol

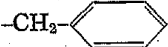
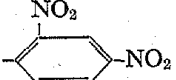
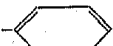
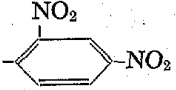
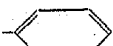
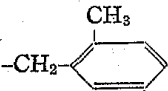
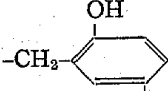
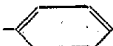
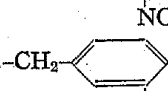


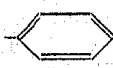
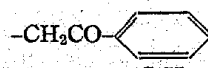
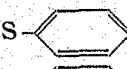
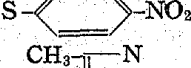
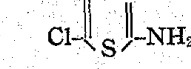
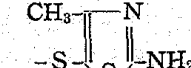
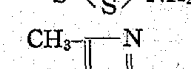
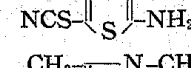
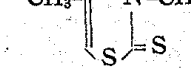
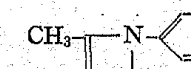
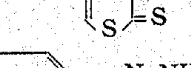
R ₁	R ₂	R ₃	m.p. (°C) or b.p. (°C/mm. Hg)	Yield (%)	Crystd. from
C ₃ H ₇	H	H	60~61	82	Ligroin
C ₄ H ₉	H	H	53~54	78	Ligroin
CH ₃	H	C ₆ H ₁₃	103.5~105/2	44.4	
CH ₃	H	C ₁₈ H ₃₇	44~46	80.6	EtOH
CH ₃	H		160~160.5	82.7	EtOH
CH ₃	H	1/2 Zn	330 (decomp.)	40.4	
CH ₃	H	COOCH ₃	97/2	32	
CH ₃	H	COOC ₃ H ₇	125/2.5	32.6	
CH ₃	H	COOC ₄ H ₉	126~126.5/2	30.8	
CH ₃	H	COOC ₅ H ₁₁	125~126/1.5	41	
CH ₃	H	COOC ₆ H ₁₃	142/2	52.2	
CH ₃	H	COOC ₁₈ H ₃₇	40~42	79	EtOH
	H	C ₃ H ₇	149~150/2	60.5	
	H		149~150	79.5	EtOH
	H		102~103	91	EtOH
	H		161	88	EtOH
	H		167~170	53	EtOH
CH ₃	H		140~142 (decomp.)	16.2	dil. Me ₂ CO
CH ₃	-S-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	130~133/7	7.2	
CH ₃	-S- 	H	163~164	55	EtOH
CH ₃	-S- 	H	178~182	27	EtOH
CH ₃	-S- 	H	199~200	41	dil. EtOH

Derivatives

Appearance	Formula	Analysis (%)					
		Calcd.			Found		
		C	H	N	C	H	N
colorless plates	$C_6H_9NS_2$	45.28	5.66	8.81	45.39	5.65	8.82
colorless prisms	$C_7H_{11}NS_2$	48.55	6.36	8.09	48.84	6.59	8.30
yellowish oil	$C_{10}H_{17}NS_2$	55.76	7.95	6.50	56.23	8.54	6.57
colorless scales	$C_{22}H_{41}NS_2$	68.22	10.63	3.78	68.72	10.51	4.42
yellow prisms	$C_{10}H_7O_4N_3S_2$	40.36	2.37	14.13	40.44	2.38	14.43
colorless powder	$C_8H_8N_2S_4Zn$	29.49	2.47	8.59	29.06	2.56	8.00
yellowish oil	$C_6H_7O_2NS_2$	38.44	3.72	7.40	38.73	4.00	7.10
yellowish oil	$C_6H_{11}O_2NS_2$	44.21	5.10	6.44	44.38	5.23	6.52
yellowish oil	$C_9H_{13}O_2NS_2$	46.26	5.71	6.11	46.55	5.98	5.88
yellowish oil	$C_{10}H_{15}O_2NS_2$	48.94	6.16	5.70	48.82	6.46	5.92
yellowish oil	$C_{11}H_{17}O_2NS_2$	50.92	6.60	5.40	51.25	6.80	5.69
colorless powder	$C_{23}H_{41}O_2NS_2$	64.56	9.66	3.27	64.88	9.87	3.34
yellowish oil	$C_{12}H_{13}NS_2$	61.23	5.56	5.95	61.54	5.87	6.04
yellow powder	$C_{16}H_9O_4N_3S_2$	50.12	2.52	11.69	49.20	2.59	12.00
yellowish needles	$C_{17}H_{14}O_2N_2S_2$	59.65	4.12	8.18	59.66	3.89	8.01
colorless prisms	$C_{16}H_{12}O_3N_2S_2$	55.79	3.51	8.13	55.45	3.58	7.80
colorless powder	$C_{16}H_{12}O_3N_2S_2$	55.79	3.51		55.44	3.66	
colorless powder	$C_{15}H_{12}N_6S_6$	38.22	2.58	17.93	38.12	2.81	18.50
yellowish oil	$C_8H_{13}NS_3$	43.84	5.94	6.39	43.83	5.94	6.64
colorless prisms	$C_{10}H_9NS_3$	50.21	3.76	5.83	50.23	3.79	5.93
yellowish needles	$C_{11}H_{11}NS_3$	52.17	4.35	5.53	52.22	4.44	5.51
yellow prisms	$C_{10}H_8O_2N_2S_3$	42.25	2.82	9.86	42.56	2.92	9.60

TABLE II. Antifungal Activity of Thiazole Derivatives
 (Minimum inhibition concentration $\mu\text{g./ml.}$)


R ₁	R ₂	R ₃	Pyricularia oryzae	Phyto- phthora infestans	Colleto- trichum lagenarium	Fusarium oxysporum	Ophiobolus miyabeanus
CH ₃	H	H	100	75	50		
C ₂ H ₅	H	H	100	>100	100	>100	>100
C ₃ H ₇	H	H	50	>100	100	>100	50
C ₄ H ₉	H	H	50	>100	50	>100	25
C ₅ H ₁₁	H	H	50	75	75		
C ₆ H ₁₃	H	H	50	50	75		
	H	H	500	>500	500		
	H	H	500	>500	>500		
CH ₃	H	CH ₃	>100	>100	>100	>100	>100
CH ₃	H	C ₂ H ₅	>100	>100	>100	>100	>100
CH ₃	H	C ₃ H ₇	100	>100	100	>100	100
CH ₃	H	C ₄ H ₉	100	>100	>100	>100	50
CH ₃	H	C ₆ H ₁₁	100	100	100	>100	100
CH ₃	H	C ₆ H ₁₃	25	>100	50	>100	>100
CH ₃	H	C ₁₈ H ₃₇	>100	>100	>100	>100	>100
CH ₃	H		100	100	100	>100	100
CH ₃	H		100	>100	100	>100	>100
CH ₃	H	$\frac{1}{2}\text{Zn}$	>100	>100	100	>100	>100
CH ₃	H	COOCH ₃	100	>100	50	>100	>100
CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	>100	>100	>100	>100	>100
CH ₃	H	COOC ₃ H ₇	100	>100	50	>100	>100
CH ₃	H	COOC ₄ H ₉	25	>100	50	>100	>100
CH ₃	H	COOC ₅ H ₁₁	100	>100	50	>100	>100
CH ₃	H	COOC ₆ H ₁₃	100	>100	50	>100	>100
CH ₃	H	COOC ₁₈ H ₃₇	>100	>100	>100	>100	>100
	H	C ₂ H ₅	100	>100	100	>100	>100
	H	C ₃ H ₇	100	>100	>100	>100	>100
	H		100	>100	>100	>100	>100
	H		>100	>100	>100	>100	>100
	H		3.12	>100	6.25	>100	>100
	H		12.5	>100	100	>100	50

	H		>500	>500	>500		
CH ₃	-SC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	100	>100	100	>100	>100
CH ₃	-S- 	H	50	50	>100	>100	50
CH ₃	-S- 	H	25	>100	25	>100	100
CH ₃	-S- 	H	100	>100	50	>100	100
			>100	>100	>100	>100	>100
			>100	>100	>100	>100	>100
			<3.12	12.5	12.5	50	<3.12
			>100	>100	>100	>100	>100
			>100	>100	>100	>100	>100
			>100	>100	>100	>100	>100
			50	100	50	>100	100

以上の実験から中間体として, 4-メチル-5-クロルチアゾール-2-チオール (VII) が確実に生成していることがわかったので油状中間体 (VII) にエタノール中等モルの水酸化カリウムの存在下チオフェノールを作用させ, 5位にフェニルチオ基の導入を試みた. しかし目的とする 4-メチル-5-フェニルチオチアゾール-2-チオール (VIII) (R=H) を得ることができなかった.

そこでアリールチオ基をもつハロゲン化ケトン为原料に用い, ジチオカルバミン酸アンモニウムとの反応によって一挙に目的物 (VIII) を得る別法を試みこれに成功した. すなわちモノクロルアセトンにチオフェノール類を反応させ, 1-フェニルチオ-2-プロパノン (K) (R=H) を合成し, これを太田等の方法でブロム化し, α -ブロム体¹⁹⁾ とし, この α -ブロム体とジチオカルバミン酸アンモニウムを縮合閉環させて 4-メチル-5-フェニルチオチアゾール-2-チオール (VIII) (R=H) を得ることができた. 5位のフェニルチオ基の *p*-位にニトロ基, メチル基の置換した化合物も同様の方法で合成した.²⁰⁾

VIII の構造について これらの 4-メチル-5-フェニルチオチアゾール-2-チオール類の構造はその NMR スペクトル^{*4} において 4-メチルチアゾール-2-チオールと比較した場合重クロホルム溶液中 τ 3.75 を示す5位プロトンが消失し, 代わりに τ 2.72 にベンゼン核プロトンが現われていることから VIII 式の正しいことが確認され, したがって原料の 1-フェニルチオ-2-プロパノンのブロム化も予想どおり 1位に行なわれたことが確認された.

以上の合成化合物中新規化合物のみを Table I に示す. また合成したチアゾール誘導体の寒天希釈培養法による試験管内抗カビ試験結果を Table II に示す.

構造と抗カビ性の関係を定性的に述べればつぎのようになる. すなわち (1) 4-アルキルチアゾール-2-チオール類では4位のアルキル基の炭素数が増加するにつれて抗カビ性も増加し, 炭素数 5~6 が最も強い抗カビ力をもつようである. アルキル基をフェニル基, *p*-クロルフェニル基にするとほとんど抗カビ性は失われる. これ

*4 NMR スペクトルの測定は Varian A-60 型で行なった.

19) 太田, 他: 本誌, 68, 165 (1948).

20) 碓井: 特許公告 昭38-23, 177.

はその溶解性とも関係があるように思われる。(2) 2-置換チオ-4-メチルチアゾール類では2位のメルカプト基にアルキル置換あるいは炭酸エステル置換を行なった場合には、重金属との complex 形成能が失われるためか置換しないものより抗カビ性は低く、アルキル置換では炭素数の増加とともに抗カビ性もやや増加していくが $C_{18}H_{37}$ のように高級アルキルとなると抗カビ性は失われる。炭酸エステル置換の場合、わずかではあるがブチル炭酸エステルに抗カビ性のやまがあるようで炭素数がそれより多くても少なくとも抗カビ性は減少する。(3) また4位のメチル基、2位のメルカプト基のほかに5位にフェニルチオ基を導入しても抗カビ性はほとんど変わらないが、この化合物は *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv に対して 5 μ g./ml. で活性を示す。(4) 4位のメチル基を固定し2位にアミノ基、5位にクロル基を導入しても抗カビ性を示さないが、5位クロル基をチオンアト基に変えると一般のチオンアト化合物の例からも推定されるように、抗カビ性は著しく増大する。(5) 4位がフェニル基の場合2位のメルカプト基にアルキル置換あるいは2,4-ジニトロフェニル基に置換した場合抗カビ力はほとんど変わらないが2-ヒドロキシ-5-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-5-ニトロベンジル基に置換すると抗カビ性は増大する。これはこれらのニトロフェノール類の抗カビ性に起因するものと推定される。(6) チアゾリン-2-チオン類では合成した3種のうち3-アミノ-4-フェニルチアゾリン-2-チオンは抗カビ性のほかにグラム陰性菌に特異的に活性を示した。

実 験 の 部

4-Alkylthiazole-2-thiols ammonium dithiocarbamate を約5倍量の EtOH に加え激しくかきまぜながら室温で等モルのハロゲン化ケトン(約 10 min. で滴下し、そのまま約 30 min. かきまぜたのち 60° で 2 hr. 加温、冷後 10 倍量の水に加え析出結晶を濾取、水洗し、適当な溶媒から再結晶する (Table I)。

2-Alkylthio-4-methylthiazoles, alkyl 4-methylthiazolyl-2-thiolcarbonates, 2-propylthio-4-phenylthiazole 等モルの KOH, 4-methyl-あるいは4-phenylthiazole-2-thiol を 10 倍量の EtOH に溶解し、室温でかきまぜながら等モルのハロゲン化アルキルあるいは alkyl chloroformate を滴下したのち、室温で 2 hr. かきまぜ、析出結晶を濾別し、濾液を減圧下に乾固。残留分に水を加え分離した油状物をエーテルで抽出、エーテル層を脱水後エーテルを留去。残留分を減圧蒸留する (Table I)。

2-(2,4-Dinitrophenylthio)-4-methylthiazole, 2-(2,4-dinitrophenylthio)-4-phenylthiazole 等モルの KOH, 4-methyl-あるいは4-phenylthiazole を 10 倍量の EtOH に溶解し、室温でかきまぜながら等モルの 2,4-dinitrochlorobenzene を加え、そのまま 3 hr. かきまぜたのち析出結晶を濾取、水洗後 EtOH から再結晶 (Table I)。

2-(2-Methyl-5-nitrobenzylthio)-4-phenylthiazole, 2-(2-hydroxy-5-nitrobenzylthio)-4-phenylthiazole, 2-(4-hydroxy-5-nitrobenzylthio)-4-phenylthiazole 等モルの KOH, 4-phenylthiazole-2-thiol を 10 倍量の EtOH に溶解し、かきまぜながらおのおの等モルのハロゲン化物を加えて室温で 2 hr. かきまぜた後析出結晶を濾取、水洗乾燥する。母液は減圧下に乾固し残留分に少量の EtOH を加え析出結晶を濾取、さきの結晶と合わせて EtOH から再結晶 (Table I)。

2,4,6-Tris(4-methylthiazolyl-2-thio)-s-triazine 4-methylthiazole-2-thiol 2.6 g. をアセトン 10 ml. に溶解、KOH 1.1 g., 水 1 ml. の溶液と混合しこれに 2,4,6-trichloro-s-triazine 1.2 g. アセトン 10 ml. の溶液を加え 1 hr. かきまぜ、さらに 45~48° で 4 hr. かきまぜたのち冷却、水 50 ml. を加え析出結晶を濾取、dil. アセトンから再結晶 (Table I)。

2,5-Diethylthio-4-methylthiazole (VI) 無水 EtOH 20 ml. に ammonium dithiocarbamate 3.7 g., 1,1-dichloroacetone 4 g. を加え 40° で 3 hr. かきまぜたのち析出塩を濾去、濾液を減圧下に濃縮し残留分に水を加え分離した油状物をエーテルで抽出、脱水後エーテルを留去。黄色油状物 2.4 g. を得る。この油状物を EtOH 30 ml. に溶解、チオ尿素 1.1 g. を加え水浴上 4 hr. 煮沸還流したのち、減圧下に濃縮。残留分に水を加え分離した油状物をエーテルで抽出、脱水後エーテルを留去。淡赤黄色油状物 1.5 g. を得た。これを EtOH 25 ml., NaOH 0.74 g. の溶液に加えヨウ化エチル 2.9 g. を滴下し室温で 5 hr. かきまぜたのち析出塩を濾去。濾液を減圧下に濃縮。残留分に水を加え、分離した油状物をエーテルで抽出。脱水後エーテルを留去。残留分を減圧下に蒸留する。収量 0.5 g. (1,1-dichloroacetone から 7.2%) (Table I)。

4-Methyl-5-phenylthiothiazole-2-thiol (VIII R=H) エーテル 50 ml. に 1-phenylthio-2-propanone 3.4 g. を加え水冷下臭素 3.3 g. を滴下し 1 hr. 室温で放置。水 100 ml. 中に注加、エーテル層を分取、2 回水洗後無水 $CaCl_2$ で脱水、エーテル液を EtOH 25 ml., ammonium dithiocarbamate 2.3 g. からなる懸濁液にかきまぜながら加え、2 hr. かきまぜた後析出塩を濾去。濾液を減圧下に濃縮。残留分に水を加え、析出結晶を濾取。EtOH から再結晶。収量 2.7 g. (55%) (Table I)。

4-Methyl-5-(p-tolylthio)thiazole-2-thiol (VIII R=CH₃) 1-(p-tolylthio)-2-propanone 3.9 g. をエーテル 25 ml. に加え水冷しながら臭素 3.5 g. を徐々に滴下し室温で 1 hr. 放置後水 50 ml. に注加、エーテル層を分取、無水 $CaCl_2$ で脱水後 EtOH 25 ml., ammonium dithiocarbamate 2.4 g. からなる懸濁液に加え 25~30°

で 4 hr. かきまぜた後析出塩を濾去, 濾液を減圧下に濃縮し残留分に水を加え分離した結晶を濾取, EtOH から再結晶, 収量 1.5 g. (27%) (Table I).

4-Methyl-5-(p-nitrophenylthio)thiazole-2-thiol (VIII R=NO₂) 1-(p-nitrophenylthio)-2-propanone 4.2 g. をベンゼン 40 ml. に溶解, 水冷下臭素 3.1 g. をかきまぜながら滴下, 1 hr. 放置後水に注加してベンゼン層を分取, 無水 CaCl₂ で脱水後 EtOH 25 ml., ammonium dithiocarbamate 2.4 g. からなる懸濁液に加え 4 hr. かきまぜたのち析出塩を濾去, 濾液を減圧下に乾固, 残留分に水を加え分離した結晶泥を水層からわけ, 少量の EtOH を加えて析出結晶を濾取, dil. EtOH から再結晶, 収量 2.3 g. (41%) (Table I).

抗カビ試験 サンプルを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寒天 (glucose-bouillon-agar) に混じ, これを平板に固める. 一方あらかじめ馬鈴薯寒天斜面に 27° で 10~14 日培養した被検菌に滅菌生理食塩水を加えて孢子, 菌糸混合の懸濁液を調製し, 上記寒天平板に白金耳で画線して 25° に 4 日間培養後, 肉眼的にその発育を完全に阻止するに要した最少有効濃度 (μg./ml.) で比較を行なった (Table II).

終わりにあたり本研究の発表を許可された武田薬品工業株式会社ならびに御指導, 御鞭撻頂いた衣川二郎博士に感謝致しますとともに元素分析ならびに NMR スペクトルの測定をして頂いた管, 鈴木フサ, 塚本, 鈴木宏枝, 笠原の諸氏, 実験に協力された鈴木重量, 三木秀樹両氏に感謝致します.

武田薬品工業株式会社研究開発本部工業技術研究所

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
86 (2) 95 ~ 100 (1966)

UDC 615.778.296 : 547.789.2.07

15. 衣川二郎, 長瀬弘始: 抗カビ剤の研究 (第10報^{*1}) 2-Thioxo-4-oxo-5-thiazolidineacetic Acid 誘導体の合成 その 1

Jiro Kinugawa and Hiroshi Nagase: Studies on Fungicides. X. Synthesis of 2-Thioxo-4-oxo-5-thiazolidineacetic Acid Derivatives. (1).

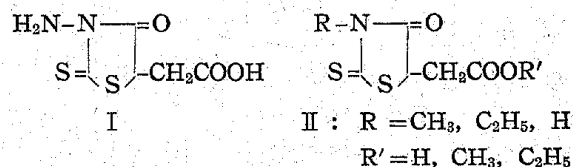
(Technological Research Laboratories, Research and Development Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.^{*2})

2-Thioxo-4-oxo-5-thiazolidineacetic acid and its esters were synthesized by a new method of reacting maleic acid or its esters with dithiocarbamic acids. Structure of the products was proved from ultraviolet and infrared absorption spectra.

(Received April 22, 1965)

-N-CS-S- を環内にもつ rhodanines は抗菌, 抗カビ性をもつことで最近かなりの注意をひいた.^{1,2)} 著者等は rhodanines 誘導体中ほとんど未開拓の表題化合物に着眼, この化合物群の新規合成方法を検討し, 成功したのでここに報告する.

表題化合物群については, 化合物 I,³⁾ II³⁻⁵⁾ が知られているのみである. これらの化合物は, 既知法ではプロムコハク酸またはそのエステルにジチオカルバジン酸, ジチオカルバミン酸類を反応させて合成される.



^{*1} 第 9 報: 碓井, 日本薬学会近畿支部例会で発表 (1965年 1 月 16 日); 本誌, 86, 87 (1966).

本報は日特出願 昭37年12月1日 第54254号.

^{*2} Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) F.C. Brown, *et al.*: J. Org. Chem., 21, 1269 (1956).

2) F.J. Allan, G.G. Allan and J.B. Thompson: *Ibid.*, 23, 112 (1958).

3) J. Sandström: Arkiv. Kemi., 8, 487 (1955) (C. A., 50, 1207 (1956)).

4) W. Wieniawski, *et al.*: Roelniki, Chem., 32, 545 (1958) (C. Z., 1960, 4887).

5) W. Wieniawski, *et al.*: Bull. Acad. Polon. Sci. Sér. sci. biol., 5, 201 (1957) (C. Z., 1958, 8668).