10-undecenohydroxamic acid の検量線 (Fig. 3) 上記 6 種のヒドロキサム酸 (いずれも 5×10^{-7} mole/ml.), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10^{-4} mole/ml.) の abs. EtOH 溶液を調製し, ヒドロキサム酸 1~9 ml. に $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ をそれぞれ 0.1 ml. 加え, これに abs. EtOH を加えて 10 ml. とし, 525 m μ における吸光度を測定.

オキシ高級脂肪酸のヒドロキサム酸 ricinoleo, 6,7-dihydroxystearo (petroselinic acid よりのも) および petroselaidic acid よりのも) および 9,10-dihydroxystearo (oleic acid よりのも) hydroxamic acid の検量線 (Fig. 3) 上記 4 種のヒドロキサム酸 (いずれも 5×10^{-7} mole/ml.), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10^{-4} mole/ml.) の abs. EtOH 溶液を調製し, ヒドロキサム酸 1~7 ml. に $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ をそれぞれ 0.1 ml. 加え, これに abs. EtOH を加えて 10 ml. とし, 525 m μ における吸光度を測定.

終わりに臨み, 本研究に際し種々有益な御教示を賜った京都大学薬学部 富田真雄教授ならびに宇野豊三教授に衷心より感謝の意を表します. また元素分析を担当された金沢大学薬学部 板谷芳京氏に厚く御礼申し上げます. さらに本実験の一部に協力された江南供子, 片山幸子両氏に心から感謝いたします.

金沢大学薬学部

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (5) 466 ~ 469

UDC 615.778 : 616.992.2-085

田久保敬男, 唯岡知徳: 抗白癬菌剤の研究 (第 1 報) Tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione の誘導体の合成ならびに抗白癬菌作用

Takao Takubo and Tomonori Tadaoka: Studies on Antifungal Substances.

I. Synthesis and Antifungal Effect of Tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione Derivatives.

(Branch Hospital Pharmacy, University of Tokyo^{*1})

Condensation of ammonium phenyldithiocarbamate with aliphatic amine hydrochloride in ethanol and cyclization of the product by dropwise addition of 37% formaldehyde under stirring afforded 10 kinds of 2-thio-1,3,5-tetrahydrothiadiazine derivatives. *In vitro* biological tests of these compounds showed that they had only a weak antibacterial activity but some of them had a strong antifungal activity.

(Received December 10, 1963)

われわれは今回新しい抗白癬菌剤を求める目的で, まず, tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione の誘導体を合成したので, ここに報告する.

すでに, この化合物については, 1958 年に Yader¹⁾ によってその一部は合成され, 抗カビ剤として有効であったと報告されている. さらにまた, 新たに 8 種の誘導体について Nejdly および Widemann 等²⁾ はこれら化合物の抗菌ならびに抗カビ作用について実験を行なっている. その試験の結果糸状菌に対する抗カビ作用のあることを認め, さらに数多くの臨床例を挙げてその治療効果を再確認し, あわせて刺激などの副作用の少ないことを報告している.

本化合物の合成法としてわれわれはアニリンを原料とし, これに適当な溶媒とアンモニア水を加え, 一定の温度で二硫化炭素を滴下して得た dithiocarbamate の希エタノール溶液に脂肪族アミンの塩酸塩のエタノール溶液を加えた後, これにホルムアルデヒドを滴下して閉環反応を行ない, 9 種類の誘導体を合成した. この合成経路は Chart 1 の A に示す通りである. また, 3 および 5 位の N に同一の基を結合した誘導体を得るには α -phenylethylamine のエタノール溶液に二硫化炭素を滴下して反応させた後, ホルムアルデヒドを加えて閉環反応を行なった. その反応経路は B に示すごとくである. A, B とともに閉環反応はさらに進行して他の含硫化合物を生

*1 Zoshigaya, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) D.M. Yader: U.S. Pat., 2838, 389, June 10 (1958) (C.A., 52., 20863, (1958)).

2) V.O. Nejdly, G. Wiedemann: Der Hautarzt, Jahrg. 12, 413 (1961).

Chart 1.

じて樹脂化する。

以上 10 種 (II~XI) の化合物の構造はその元素分析値がよく一致すること, およびいずれの IR スペクトルにも 1100cm⁻¹ と 1300 cm⁻¹ に吸収が認められて >N-C=S が存在することにより確認された。また VIII においては 1645 cm⁻¹ に -CH=CH₂ が認められた。

これらの化合物中 II, IV, V, VIII, K, X の 6 種についてその抗菌および抗カビ作用を検討した結果 Table I, II に示す試験成績を得た。

Table I に示すようにこれら化合物の細菌に対する抗菌作用は弱い, Table II に示す抗カビ作用は *Aspergillus fumigatus* を除いては強い効力を認めた。

TABLE I. Minimum Growth Inhibitory Concentration (γ/ml.)

Strain Compd. No. \	St. 209-P	Str. Cook	S. typhi O-901-W	B. sub. PCI-219
II	>100	100	>100	>100
IV	>100	100	>100	>100
V	>100	100	100	>100
VIII	>100	100	>100	>100
K	100	>100	>100	>100
X	>100	100	100	>100

Strain : *Staphylococcus aureus* 209 P
Streptococcus haemolyticus Cook
Salmonella typhi O-901-W
Bacillus subtilis PCI 219

Medium : Brain heart infusion
 Method : Ten-fold serial dilution

TABLE II. Minimum Growth Inhibitory Concentration (γ /ml.)

Strain Compd. No. \	<i>T. asteroides</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>C. albicans</i>
II	12.5	>100	25.0
IV	12.5	>100	12.5
V	50.0	>100	100.0
VIII	12.5	>100	12.5
IX	50.0	>100	50.0
X	6.25	>100	12.5

Strain: *Trichophyton asteroides*
Aspergillus fumigatus (SAITO)
Candida albicans

Medium: Sabouroud
 Method: Ten-fold serial dilution

実 験 の 部

Ammonium phenyldithiocarbamate (I) 製法は Losanit³⁾ に従う。

Tetrahydro-5-methyl-3-phenyl-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione (II) I 4 g. を 50% EtOH 50 ml. に溶解した液に $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ の EtOH 溶液 (1.4 g. in 10 ml.) を加え, 次いで 10° で攪拌下に 37% CH_2O 3 ml. を滴下すると 15 min. で沈殿を析出し始めるが, なお 1 hr. 攪拌を継続した後, 沈殿を濾取, MeOH で再結晶, m.p. 129° , 無色針状晶, 収量 2.0 g. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$ Anal. Calcd.: C, 53.62; H, 5.35; N, 12.51. Found: C, 53.56; H, 5.61; N, 12.64.

TABLE III. Reaction of Ammoniumphenyldithiocarbamate (4.0 g. in 50% ethanol 50 ml.) with Alkylamine

Compd. No.	Reactant (g. in EtOH 10 ml.)	Appearance of product (Recrystn. solvent)	Yield (g.)	m.p. ($^\circ\text{C}$)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
III	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ (1.8)	colorless needless (H ₂ O-MeOH)	1.8	55	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2$	55.47	5.88	11.74	56.45	6.11	10.78
IV	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ (2.0)	colorless scales (EtOH)	2.5	110	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_2$	57.14	6.35	11.11	56.90	6.53	11.44
V	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ (2.2)	colorless needless (H ₂ O-MeOH)	3.0	93	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2$	58.64	6.76	10.52	58.57	6.72	10.38
VI ^{a)}	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$ (2.2)	colorless scales (MeOH)	2.5	104	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2$	58.64	6.76	10.52	58.55	6.60	10.23
VII	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ (3.0)	colorless needless (MeOH)	4.0	83	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}_2$	61.22	7.48	9.52	60.96	7.61	10.22
VIII	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NH}_2$ (2.0)	colorless needless (MeOH)	3.0	125	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2$	57.65	5.64	11.21	57.71	5.86	11.21
K	$\begin{array}{c} \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} - \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \end{array} \text{CHNH}_2$ (2.7)	colorless needless (Me ₂ CO)	3.5	131	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2$	61.64	6.85	9.59	61.37	7.10	9.86
X	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (1.8)	colorless scales (MeOH)	2.5	89	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}_2$	51.97	5.51	11.02	51.94	5.78	11.49

a) The reaction mixture extracted with Et₂O, separated then the ethereal extract was evaporated, and the residue recrystallized from MeOH.

3,5-Bis(α -methylbenzyl)tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione (XI) α -methylbenzylamine の EtOH 溶液 (2.4 g. in 15 ml.) を 10° に冷却攪拌下に CS_2 1.6 g. を滴下, 1 hr. で反応を完了した後, 次いでこの反応液に 37% CH_2O 3.5 ml. を徐々に滴下して閉環反応を行なう. 析出する油状物質を Et₂O で抽出, Et₂O を減圧

3) S. M. Losanitsch: Ber., 24, 3022 (1881).

留去したものに MeOH を加えると結晶性沈殿物を得る。これを濾取し, Me₂CO-MeOH で再結晶, m.p. 134° 無色針状晶, 収量 1.3 g. C₁₉H₂₂N₂S₂ Anal. Calcd.: C, 66.67; H, 6.43; N, 8.14. Found: C, 66.26; H, 6.45; N, 8.33.

本稿の御校閲を賜った東大薬学部 岡本教授に謹謝し, 元素分析, 赤外分析に御協力いただいたエーザイ研究所ならびに細菌試験に御協力いただいた明治製薬中央研究所に感謝する。

東京大学医学部付属病院分院薬剤部

〔薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI 84 (5) 469 ~ 471〕

UDC 547.814:543.544.42

河野信助, 三浦博史, 菊池英紀: ビスフラボン類の薄層クロマトグラフィー^{*1}

Nobusuke Kawano, Hiroshi Miura, and Hidenori Kikuchi:

The Thin-layer Chromatography of Bisflavones.

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki^{*2})

The thin-layer chromatographic behavior of bisflavones and their derivatives was examined for characterisation of extracts obtained from the leaves of gymnosperms. Results of chromatography suggested the possible presence of bisflavones other than those reported.¹⁾

(Received January 1, 1964)

かつて, 沢田¹⁾ は松柏類および近縁植物葉中のビスフラボンについて広汎な研究を行ないその分布と植物分類との間に興味ある関連性を見いだしたが, これは各植物葉からビスフラボンを抽出しそれぞれ結晶状に分離して得た結果である。ビスフラボン類の濾紙クロマトグラフィーについては長谷川等²⁾ の報告があるが, 当時はまだビスフラボン類の種類も少なく化学構造も明らかでなかった。近年 Stahl 等³⁾ はシリカゲル薄層クロマトグラフィーによってフラボン類を分離すると従来の濾紙クロマトグラフィーに比して約 10 倍の鋭敏さで検出できることを報告しているのでこの方法によるビスフラボン類の分離を試みた。toluene-ethyl formate-formic acid (5:4:1) の混液を用い, ビスフラボンの標品について Table I に示す結果を得た。kayaflavone⁴⁾ (Ia) と sciadopitysin⁵⁾ (Ib) とはほとんど同一スポットを与える

TABLE I. Rf-values of Bisflavones

Kayaflavone (Ia)	0.51
Sciadopitysin (Ib)	0.51
Ginkgetin (Ic)	0.47
Sotetsuflavone (If)	0.38
Hinokiflavone (II)	0.48

ので区別できないが, これはどちらも同数の水酸基をもつためであろう。水酸基の数が増えるにしたがい ginkgetin⁶⁾ (Ic), sotetsuflavone⁷⁾ (If) と Rf 値が減少するのは Stahl 等の報告するモノフラボン類の結果と同じであるが, その差が比較的僅少なのはビスフラボン類における基本骨格および酸化の

*1 本報の要旨は日本薬学会九州支部第 35 回例会において発表された (1963).

*2 Showa-machi, Nagasaki.

1) 沢田: 本誌, 78, 1023 (1958).

2) 長谷川, 中村, 鶴野: 日林誌, 37, 488 (1955); Chem. Abstr., 50, 7233 (1956).

3) E. Stahl, P. J. Schorn: Z. Physiol. Chem., Hoppe-Seyler's, 325, 265 (1961).

4) 刈米, 沢田: 本誌, 78, 1010 (1958); N. Kawano: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 9, 358 (1961).

5) 刈米, 河野: 本誌, 76, 448 (1956); N. Kawano: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 7, 698 (1959); Ibid., 7, 821 (1959).

6) a) 中沢: 本誌, 61, 174 (1941); 本誌, 61, 228 (1941); K. Nakazawa, M. Ito: Tetrahedron Letters, 8, 317 (1962).

b) W. Baker, A. C. M. Finch, W. D. Ollis, K. W. Robinson: J. Chem. Soc., 1963, 1477.

7) 刈米, 沢田: 本誌, 78, 1013 (1958); 河野, 山田: 本誌, 80, 1576 (1960).