薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
88 (12) 1535 — 1544 (1968)

UDC 615.282.015.11 : 547.789.04.07

抗カビ剤の研究 (第14報¹⁾) 4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazol-2-thiol 誘導体の合成

碓井義郎

武田薬品工業株式会社研究開発本部工業技術研究所²⁾

Studies on Fungicides. XIV.¹⁾ Syntheses of 4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazole-2-thiol Derivatives

YOSHIRO USUI

Technological Research Laboratories, Research and Development Division,
Takeda Chemical Industries Ltd.³⁾

(Received May 6, 1968)

Syntheses were carried out on 4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole-2-thiol, 5,6-dihydro-4H-cyclopentathiazole-2-thiol, and their derivatives substituting the thiol group in 2-position and introducing alkyl and aryl group into the 3-position. NMR spectra of these compounds are described.

先報³⁾において著者は強力な抗カビ性を有するジチオカルバミン酸塩からその構造中の >N-C-S- 群に注目し、これを核内に持つヘテロ環としてチアゾール誘導体の合成とその抗カビ性を報告した。本報では同様の着想にもとづき、かつ稲穂への被害が強いため稲穂もち病にかなりの効果を示すにもかかわらず実用化されない benzothiazole-2-thiol⁴⁾ のベンゼン環を飽和した化合物あるいはその飽和環を5員とした化合物の抗カビ性を検討するためそれらの S-置換誘導体、N-置換誘導体の合成を行なった。それによって得られた知見について報告する。

4, 5, 6, 7-Tetrahydrobenzothiazole-2-thiol 誘導体の合成

Chart 1 にしたがって行なった。Thiazol-2-thiols (I), (VI) は Erlenmeyer 等⁵⁾ の方法にしたがって ammonium dithiocarbamate に 2-chlorocyclohexanone (以下 CH と略称), 2-chlorocyclopentanone (以下 CP と略称) を作用させて合成した。

CP を作用させた場合、中間に 5, 6-dihydro-4H-cyclopentathiazole-2-thiol (VI) に水 1 分子付加した組成の結晶が得られ、その構造を VIIIa と推定した。すなわち本品および閉環不能である VIIc の赤外線吸収 (IR) スペクトルを比較すると、本品における 1750 cm^{-1} の 5 員環ケトンの吸収は極めて小さく、 $3100\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ に水酸基に帰因する吸収が認められることから本品は VIIIa 中に少量の VIIa が混入したものと推定される。またその紫外線吸収 (UV) スペクトル (Fig. 1) では VIIIb と類似しエタノール溶液中では VIIa と VIIIa が互変異性的平衡関係にありこの平衡が VIIIa よりにあると考えられる。さらに核磁気共鳴 (NMR) の測定を試みたが適当な溶媒がなく少しの加温により脱水し VI と同様の吸収を示した。

2 位の S-置換誘導体 (II)⁶⁾ はエタノール中に水酸化カリウムの存在下ハロゲン化合物を作用させて合成したその生成物は N-モノアルキルジチオカルバミン酸塩から合成した N-置換体(後述)と比較検討し、N-置換体でなく S-置換体であることを確認した。また金属塩は I の水酸化ナトリウム溶液に等モルの可溶性金属塩の溶液を、アルキルスルホン誘導体 (V) は II に酢酸中 30% 過酸化水素水溶液を、ジチオビス誘導体 (III)⁷⁾ は I の

1) 第 13 報: 碓井義郎, 松村親, 薬誌, 87, 43 (1967).

2) Location: Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-Ku, Osaka.

3) 衣川二郎, 長瀬弘始, 薬誌, 86, 95 (1966).

4) 佐藤庄太郎, 化学の領域, 2, 205 (1948).

5) H. Erlenmeyer, M. Simon, *Helv. Chim. Acta*, 25, 362 (1942).

6) 碓井義郎, Japan. Patent 431149.

7) G. E. P. Smith Jr., U. S. Patent 2445724 [C. A., 42, 8018 (1948)].

Chart 1

Chart 2

水懸濁液に過硫酸アンモニウム水溶液を作用させて合成した。

N-置換-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazoline-2-thione 誘導体の合成⁸⁾

Chart 2 にしたがって行なった。

3-置換-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazoline-2-thione 類 (X) は N-モノ置換ジチオカルバミン酸ナトリウムに CH を作用させて合成するが、著者は中間体として 3-置換-3a-hydroxy-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzothiazoline-2-thione (IX) を単離した。同様に 3-置換-5,6-dihydro-4H-cyclopentathiazoline-2-thione 類 (XII) の場合も中間体 3-置換-3a-hydroxy-3a,5,6,6a-tetrahydro-4H-cyclopentathiazoline-2-thione (VIII) を単離した。さらに sodium ethylenedisithiocarbamate と CH を反応させて、3 位の窒素が ethylene で結合された thiazoline-2-thione (XIV) およびその中間体 (XIII) も同様に合成した。また別に Stewart 等⁹⁾ の方法を応用し I にアルカリ溶液中 acrylonitrile を作用させて 3-(2-cyanoethyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazoline-2-thione (XVI) を、37% formaldehyde 水溶液を作用させて 3-hydroxymethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazoline-2-thione (XV) を合成した。以上合成した化合物を Table I, II に示す。

反応中間体 VIII, IX の構造は IR スペクトルにおいて 6 員環ケトン、5 員環ケトンの吸収は認められず 3200 cm^{-1} 付近に水酸基の伸縮振動による強い吸収を示し、UV スペクトル (Fig. 1, Fig. 2) では VIII, IX はいずれも $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $275\text{ m}\mu$, 付近に吸収を示すのに対し開環体である VIIc, XIb はともに $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $247\text{ m}\mu$, $277\text{ m}\mu$ に、開環後脱水した化合物 X, XII はそれぞれ $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $325\text{ m}\mu$, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $331\text{ m}\mu$ に吸収を示すことから反応中間体をそれぞれ閉環構造の VIII, IX と考えた。

また XV, XVI の構造は sodium N-ethyldithiocarbamate から合成した X ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) と I のエチル化によって合成した II ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) [X ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) とは物理恒数が異なる] の UV スペクトル (Fig. 3) の比較から XV, XVI はともに X ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) のと類似することからその構造を N-置換体と推定した。

ハロゲン化ケトンと N-モノ置換ジチオカルバミン酸塩類との反応で初めに生成するエステルが閉環して OH 型となることはビタミン B₁ 関係で吉田、平野¹⁰⁾が、単環チアゾール関係で、Humphlett 等^{11a)}が UV, IR, ポ

8) 碓井義郎, Japan. Patent 446146; 特願 昭 36-22659.

9) F.D. Stewart, R.A. Mathes, *J. Org. Chem.*, **14**, 1111 (1949).

10) 吉田茂, 石塚亘, 薬誌, **74**, 331 (1954); 平野弘, 薬誌, **75**, 244 (1955).

11) a) W.J. Humphlett, R.W. Lamon, *J. Org. Chem.*, **29**, 2146 (1964); b) R.W. Lamon, W.J. Humphlett, *J. Heterocyclic Chem.*, **4**, 349 (1967).

TABLE I. 4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazole-2-thiol Derivatives (II)

R	mp (°C) or bp (°C/mmHg)	Yield (%)	Crystd from	Appearance	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
C_2H_5	111/3	90		yellowish oil	$C_9H_{13}NS_2$	54.26	6.58	7.03	53.97	6.81	7.02
C_3H_7	118/3	75		yellowish oil	$C_{10}H_{15}NS_2$	56.32	7.09	6.57	56.37	7.59	6.85
C_4H_9	142/3	75		yellowish oil	$C_{11}H_{17}NS_2$	58.13	7.54	6.16	58.42	7.85	6.35
C_5H_{11}	155/3	71		yellowish oil	$C_{12}H_{19}NS_2$	59.73	7.94	5.81	60.28	8.14	5.72
C_6H_{13}	158-161/3	67		yellowish oil	$C_{13}H_{21}NS_2$	61.15	8.29	5.49	61.44	8.55	6.04
C_7H_{15}	150-151/3	41		yellowish oil	$C_{14}H_{23}NS_2$	62.43	8.61	5.20	62.73	8.53	5.44
C_8H_{17}	184-189/3	84		yellowish oil	$C_{15}H_{25}NS_2$	63.58	8.89	4.94	63.26	8.78	5.23
C_9H_{19}	204-209/3	78		yellowish oil	$C_{17}H_{29}NS_2$	65.56	9.39	4.50	65.49	9.40	4.42
$C_{10}H_{21}$	220-229/4	68		yellowish oil	$C_{19}H_{33}NS_2$	67.22	9.80	4.13	66.77	9.39	4.55
$C_{12}H_{25}$	40-42	99	EtOH	colorless needles	$C_{23}H_{45}NS_2$	70.92	10.64	3.31	70.62	10.78	3.25
$C_{18}H_{37}$	129-130/3	71		yellowish oil	$C_{10}H_{13}NS_2$	56.87	6.16	6.64	57.01	6.53	6.53
$-CH_2-CH=CH_2$					$C_{17}H_{21}O_7N_5S_3^{a)}$	43.31	4.46	14.88	43.03	4.47	15.00
$-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2 \cdot HCl$		94		colorless powder							
	168-170	99	EtOH	yellow plates	$C_{13}H_{11}O_4N_3S_2$	46.29	3.26	12.46	46.56	3.45	12.39
$-CH_2COOH \cdot \frac{1}{2}H_2O^{(b)}$	124-125	87	dil. EtOH	colorless needles	$C_9H_{11}O_4NS_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	45.38	5.04	5.88	45.17	4.95	6.01
$-CH_2COOC_2H_5^{(b)}$	163-165/3	82.5		colorless oil	$C_{11}H_{15}O_2NS_2$	51.36	5.84	5.45	51.09	5.77	5.35
$-CH_2CONH_2$	131-132	44	EtOH	colorless plates	$C_9H_{13}ON_2S_2$	47.37	5.26	12.28	47.18	5.46	12.17
$-CH_2CONH-CH_3$	76-77	95	EtOH	colorless powder	$C_{10}H_{14}ON_2S_2$	49.58	5.83	11.57	49.97	5.83	11.42
$-CH_2CONH-C_2H_5$	206-209/3	66		colorless granules	$C_{11}H_{16}ON_2S_2$	51.56	6.29	10.93	51.57	6.22	10.31
$-CH_2CONH-C_3H_7$	65-68	96	EtOH	colorless powder	$C_{12}H_{18}ON_2S_2$	53.32	6.71	10.37	53.05	6.67	10.39
$-CH_2CONH-C_4H_9$	37-39	92	EtOH	colorless powder	$C_{13}H_{20}ON_2S_2$	54.92	7.09	9.85	54.98	7.27	9.98
$-CH_2CONH-C_6H_{11}$	212-215/2	64		colorless oil	$C_{14}H_{22}ON_2S_2$	56.36	7.43	9.39	55.68	7.35	9.53
$-CH_2CONH-C_6H_{13}$	213-217/2	64		colorless oil	$C_{15}H_{24}ON_2S_2$	57.67	7.74	8.97	56.68	7.68	8.87
$-CH_2CONHCH_2-CH=CH_2$	198-200/2	67		colorless oil	$C_{13}H_{16}ON_2S_2$	53.72	6.01	10.44	54.04	6.00	10.39
$-CH_2CONHCH_2-$	107-108	97.5	EtOH	colorless needles	$C_{16}H_{18}ON_2S_2$	60.37	5.70	8.80	60.28	5.68	8.81
$-CH_2CONH-$	98-99	72.5	EtOH	colorless plates	$C_{15}H_{16}ON_2S_2$	59.20	5.30	9.21	59.14	5.33	9.26
$-CH_2CONH-$	138-139	95	EtOH	colorless leaflets	$C_{16}H_{15}ON_2S_2Cl$	53.18	4.43	8.27	53.41	4.47	7.82
$-CH_2CONH-$	158-159	91	EtOH	colorless needles	$C_{15}H_{14}ON_2S_2Cl_2$	48.53	3.75	7.51	48.63	3.81	7.26

$-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{H}$	86—87	87	EtOH	colorless needles	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}_2$	58.05	7.15	9.03	57.99	6.83	9.20
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	184—185/3	77		colorless oil	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NS}_2$	64.36	5.79	5.36	63.68	5.84	5.45
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$	142	94	EtOH	colorless needles	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}_2$	52.17	4.38	8.69	51.99	4.34	8.45
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$	59—61	74	EtOH	colorless needles	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	56.25	5.04	8.75	56.03	4.94	8.52
$-\text{CH}_2\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	76—77	88	EtOH	colorless needles	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ONS}_2$	62.28	5.23	4.84	62.01	5.37	4.57
$-\text{CH}_2\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	126—127	98	EtOH	colorless needles	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ONS}_2\text{Cl}$	55.60	4.36	4.33	55.59	4.34	4.18
$-\text{COC}_2\text{H}_5$	142—144/3	35		colorless oil	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ONS}_2$	52.86	5.77	6.17	52.78	6.02	5.79
$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	93—94	55	<i>n</i> -hexane	yellowish prisms	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ONS}_2$	61.09	4.73	5.09	61.03	4.59	5.40
$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	114—115	91	ligroin	colorless prisms	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$	51.69	4.62	4.31	51.32	4.31	4.25
$\frac{1}{2}\text{Mn}$	>300	96.5		brown powder	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_4\text{Mn}$			7.09			6.42
$\frac{1}{2}\text{Cu}$	230	95		colorless powder	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_4\text{Cu}$			6.94			7.08
$\frac{1}{2}\text{Zn}$	300 (decomp.)	99		colorless powder	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_4\text{Zn}$			6.91			6.60
$\frac{1}{2}\text{Sn}$	265—266 (decomp.)	87		yellowish powder	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_4\text{Sn}$			6.10			5.93
$\frac{1}{2}\text{Cd}$	303—304	88.5		colorless powder	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_4\text{Cd}$			6.19			5.97
$\frac{1}{2}\text{Ni}$	307 (decomp.)	99		brown powder	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_4\text{Ni}$			7.02			7.09
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	100—103	94	dil. EtOH	yellow needles	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_4$	49.41	4.71	8.24	49.56	4.72	8.49
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	121—123	75	EtOH	yellowish leaflets	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_4$	52.17	5.43	7.61	52.47	5.59	7.74
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	228—231/4	64		yellowish viscous oil	$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{NS}_2$	57.13	7.99	4.44	57.40	7.71	4.39
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	241—243/4	82		yellowish viscous oil	$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NS}_2$	59.45	8.51	4.08	59.89	8.31	4.03
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	153—155	83 ^{c)}	EtOH	colorless needles	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$	51.14	4.58	7.95	51.01	4.39	7.69
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	120—122	97	EtOH	colorless needles	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}_2$	53.57	4.76	8.33	53.29	4.72	8.03
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	110 (decomp.)	79	dil. EtOH	colorless needles	$\text{C}_6\text{H}_9\text{ONS}_2$	41.14	5.18	8.00	41.53	5.45	7.63

a) analyzed as picrate, picrate: mp 130—131° b) M. Kumagaya, *Nippon Kagaku Zasshi*, 82, 639 (1961) c) based on sulfonide

TABLE II. Thiazoline-2-thione Derivatives (VIII, IX, X, XII)

Structure	mp (°C)	Yield (%)	Crystd. from	Appearance	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
$\text{R}=\text{CH}_3$ $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ $\text{R}=\text{C}_3\text{H}_7$ $\text{R}=\text{C}_4\text{H}_9$ $\text{R}=\text{C}_5\text{H}_{11}$ $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_{13}$ $\text{R}=-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}=-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}=-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	122—123 103—104 93—94 65—67 72—75 85—86 60—61 153—154 94—95 167—168 246—247 (decomp.) 101—102 90—91 60—62 57—58 87 86 81 169—170 136—137 148—149	94 83 93 98 89 91 87 85 84 38 89 87 81 76 87 86 81 79 99 86	ligroin ligroin ether-hexane ether-hexane ether-hexane hexane ether-hexane EtOH ether-hexane dil. EtOH EtOH EtOH EtOH dil. EtOH dil. EtOH yellowish oil yellowish oil yellowish oil EtOH EtOH dil. EtOH	colorless needles colorless prisms colorless needles colorless needles colorless needles colorless needles colorless needles colorless plates colorless plates colorless needles brown flakes colorless needles colorless needles colorless needles colorless needles yellowish oil yellowish oil yellowish oil colorless plates colorless needles colorless needles	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ONS}_2$ $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ONS}_2$ $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ONS}_2$ $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{ONS}_2$ $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{ONS}_2$ $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{ONS}_2$ $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ONS}_2$ $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{ONS}_2$ $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ONS}_2$ $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ONS}_2$ $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ONS}_2$ $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NS}_2$ $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NS}_2$ $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NS}_2$ $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NS}_2$ $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NS}_2$ $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NS}_2$ $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NS}_2$ $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NS}_2$ $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NS}_2$ $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NS}_2$	47.29 49.76 51.94 53.88 55.60 57.12 52.39 57.55 60.20 58.86 64.75 51.88 54.27 56.32 58.13 59.73 61.15 56.87 61.64 64.36 63.15	6.45 6.96 7.41 7.76 8.11 8.48 6.60 7.80 6.14 5.70 5.43 5.99 6.53 7.09 7.54 7.94 8.23 6.16 7.56 5.79 5.30	6.89 6.45 6.06 5.71 5.40 5.13 6.11 5.16 5.02 5.70 5.43 7.56 7.04 6.57 6.16 5.81 6.64 5.53 5.36 5.67	47.35 49.99 52.03 54.31 55.53 57.16 52.52 57.60 60.38 58.84 64.70 51.87 53.90 56.42 58.09 59.72 61.64 56.62 61.72 64.63 63.36	6.39 7.03 7.49 8.01 8.26 8.62 6.56 7.88 6.00 5.75 5.81 6.15 6.89 7.38 7.89 7.90 8.29 6.18 7.46 5.88 5.18	6.87 6.17 6.27 5.85 5.56 5.43 6.36 4.76 5.12 5.75 5.81 7.91 7.35 6.79 6.29 5.95 8.29 6.37 5.53 5.52 5.56

	105—106	74	ligroin	colorless plates	$C_7H_{11}ONS_2$	44.44	5.86	7.41	44.60	5.80	7.27
	103—104	79	ligroin	colorless needles	$C_8H_{13}ONS_2$	47.29	6.45	6.89	47.60	6.38	6.81
	121—122	97	ligroin	colorless needles	$C_8H_{15}ONS_2$	49.76	6.96	6.45	50.04	6.80	6.25
	100	82	EtOH	light yellow prisms	$C_7H_9NS_2$	49.12	5.30	8.18	49.37	5.56	8.38
	78—79	78	EtOH	light yellow plates	$C_8H_{11}NS_2$	51.89	5.94	7.59	51.83	5.65	7.77
	81—82	90	EtOH	yellow needles	$C_8H_{13}NS_2$	54.26	6.58	7.03	54.01	6.33	7.23
	277—278	67	DMF-ether	colorless powder	$C_{16}H_{24}O_2N_2S_4$	47.49	5.98	6.92	47.30	6.02	6.79
	285—286	99	benzene	colorless powder	$C_{16}H_{20}N_2S_4$	52.13	5.47	7.60	52.82	5.62	7.46
	189 (decomp.)	27	DMF-ether	colorless powder	$C_{20}H_{20}O_2N_2S_4$	53.54	4.49		53.24	4.63	
	123—125	13	EtOH	colorless needles	$C_{10}H_{12}N_2S_2$	53.57	5.36	12.50	53.70	5.43	12.54
	80—83	91		colorless powder	$C_8H_{11}ONS_2^{a)}$						
	112—113	77.5	EtOH	colorless plates	$C_9H_{15}ONS_2$	49.76	6.96	6.45	49.41	6.83	6.19
	99—100	48	MeOH	colorless rhombics	$C_8H_{13}ONS_2$	47.29	6.45	6.89	47.62	6.59	6.77
	51—52	77	dil. MeOH	colorless needles	$C_{11}H_{18}ONS_2$	53.86	7.81	5.71	54.12	7.79	5.44

^{a)} identified by UV, IR spectrum

^{b)} Wingfoot Corp., Brit. Patent 491643 [C.A., 33, 1544 (1939)]

ーラログラフなどから推定し、ハロゲン化ケトンとチオ尿素との反応でも同様の閉環体を Murav'eva 等¹²⁾, Hünig 等¹³⁾ が UV, IR から推定している. さらに最近では Humphlett 等^{11b)} が種々の単環チアゾール関係で溶液中におけるそのエステルと閉環体である OH 型の互変異性的平衡とその熱力学的な安定型について論じている.

著者は UV, IR から中間体を閉環体 VIII, IX と考えたがさらに VIII, IX および XV, XVI の構造を NMR スペクトルでも検討したのであわせて報告する.

NMR スペクトルによる検討

それぞれの化学シフトとスピン結合の関係を見るため中間体として VIIIb, XI ($R=CH_3$) を選り開環体 VIIc, XIb および中間体の脱水成環体である X, XII いずれも $R=CH_3$ ならびに関連化合物として CH, 2-oxocyclohexylthiocyanate, 3-methyl-4-hydroxy-4-phenylthiazolidine-2-thione の NMR スペクトルを測定した. それらの結果を Table III に示す.

TABLE III. NMR Data of Thiazoline-2-thiones and Related Compounds

Structure	No.	Solvent	Chemical shift (τ)	Integral ratio
CCl_4	5.59 (m), 7.67 (m)	1:8
CCl_4	5.55 (m), 7.67 (m)	1:8
$CDCl_3$	2.25 (m), 5.13 (s), 6.50 (s)	5:2:6
VIIc	$CDCl_3$	5.25 (m), 6.50 (d), 7.72 (m)	1:6:6
XIb	$CDCl_3$	5.01 (m), 6.50 (d), 7.43 (m), 8.07 (m)	1:6:8
XI ($R=R'=C_2H_5$)	$CDCl_3$	4.95 (m), 6.80 (m), 7.40 (m), 8.05 (m), 8.68 (t)	1:4:8:6
VIIIb	$CDCl_3$	5.30 (b), 6.12 (q), 6.75 (s), 7.82 (m)	1:1:3:6
X ($R=CH_3$)	$CDCl_3$	6.25 (q), 6.40 (s), 6.79 (s), 7.49 (m), 8.17 (m)	4:8
$CDCl_3$	2.59 (s), 5.25 (s), 6.34 (s), 7.00 (s)	5:1:2:3
XII ($R=CH_3$)	$CDCl_3$	6.41 (s), 7.29 (m)	3:6
X ($R=CH_3$)	CCl_4	6.51 (s), 7.50 (m), 8.10 (m)	3:4:4

s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet, b=broad

ヘキサン環に関連して ABX 型のプロトン有するが脱水体 X, XII ($R=CH_3$) ではこのようなプロトンが存在しないことを考慮してこれらのスペクトルを比較すると開環体 VIIc, XIb では 4.95—5.59 の間にやや乱れて中間体 VIIIb, IX ($R=CH_3$), 開環体 VIIc, XIb はいずれもその構造中に有するシクロペンタン環, シクロ

12) K.M. Murav'eva, M.N. Shchukina, *J. Gen. Chem. USSR* (Eng. Transl.), 31, 2308 (1960).

13) S. Hünig, *Chem. Ber.*, 93, 1522 (1960).

はいるが ABX 型の X-プロトンに相当するシグナルを示しているが中間体 VIIIb, IX ($R=CH_3$) ではそのような位置にシグナルを示していない. すなわち VIIIb についてそのシグナルの帰属を見ると低磁場側から水酸基, 6a 位, $N-CH_3$, シクロペンタン環のプロトンの順と考えられ 6a 位プロトンは ABX 型の X プロトンに相当する四重線を示しているが VIIc, XIb ($R=CH_3$) の X プロトンとは異なった位置にシグナルを示しており VIIIb の脱水体 XII ($R=CH_3$) では水酸基 6a 位プロトンのシグナルが消失していることから前述のシグナル帰属が正しいことがわかる. また 3-methyl-4-hydroxy-4-phenylthiazolidine-2-thione ではその積分比と重水処理による 5.25 のシグナル縮小から低磁場側から順にベンゼン環, 水酸基, 5 位, $N-CH_3$ のプロトンと帰属され, したがって VIIIb の 6a 位あるいは 4-hydroxy-4-phenylthiazolidine 体の 5 位プロトンは 6.12—6.34 にシグナルを現わすと考えられる.

中間体 IX ($R=CH_3$) の NMR ではその積分比が個々の吸収で正確に一致しないが 7.49, 8.17 の吸収をシクロヘキサン環の 8 プロトンとすれば 6.25, 6.40, 6.79 の吸収は計 4 個のプロトンに相当する. したがって 6.25 のやや不明瞭な四重線は 7a プロトンに, 6.40, 6.79 は $N-CH_3$ の 3 個のプロトンと考えられる. さらに IX ($R=CH_3$) をアセトン, 重水処理した重水素置換体の NMR で 6.30 に 7a 位プロトン, 6.75 に $N-CH_3$, 8.17 にシクロヘキサン環プロトンが処理前と比較して広い多重線として現われ積分比もほぼ 1:3:8 となった. また脱水体 X ($R=CH_3$) では 6.25 の吸収が消失しており本吸収が IX ($R=CH_3$) の 7a 位プロトンを示すとする前述のシグナル帰属の正しいことが分る.

また XV, XVI の NMR スペクトル (Table IV) を比較すると XVI のシアノエチル基の 2 個のメチレンに帰属される 5.72, 7.03 のシグナルの前者は X ($R=C_2H_5$) の 5.89 に近似しているから $>N-CH_2-$ であり, 7.03 は Shooley の法則にしたがって $N-CH_2CH_3$ の CH_3 の周波数 8.72 から $-CN$ の有効しゃへい定数 1.70 を引いた 7.02 とよく一致し, ニトリル基のついたメチレン基に帰属される. したがってシアノエチル基は N についており, UV からの推定と一致する.

XV について Jackman の例¹⁴⁾ にしたがって計算すると $-S-CH_2OH$ のメチレン基は 4.78, $N-CH_2OH$ のメチレン基は 3.80 となり実験データと比較すると XV は II ($R=CH_2OH$) となり UV からの推定と矛盾する. XV の IR スペクトル (KBr) を見ると 3240 cm^{-1} (OH), 1203 cm^{-1} (C=S), 1060 cm^{-1} (C-O) に吸収を示しており UV の結果と一致する. NMR スペクトルからの推定がそれらと一致しないのは Shooley の法則が XV では適用困難なためと考えられる.

TABLE IV. NMR Data of Alkylated Derivatives of 4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazole-2-thiol

Structure	No.	Solvent	Chemical shift (τ)	Integral ratio
	II ($R=C_2H_5$)	CCl_4	6.87 (q), 7.32 (m), 8.19 (m), 8.64 (t)	2:4:4:3
	X ($R=C_2H_5$)	CCl_4	5.89 (q), 7.50 (m), 8.10 (m), 8.72 (t)	2:4:4:3
	XVI	CCl_4	5.72 (t), 7.03 (t), 7.42 (m), 8.08 (m)	2:2:4:4
	XV	CCl_4	4.63 (d), 5.28 (t), 7.45 (m), 8.10 (m)	2:1:4:4

d=doublet t=triplet q=quartet m=multiplet

実 験 の 部

4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazole-2-thiol Derivatives (II) 等モルの I, KOH を 10 倍量の EtOH に溶解, これに等モルの RX を加えて室温 (25—30°) で 3—4 hr かきまぜたのち析出する塩を濾別, 濾液を減圧下に乾

14) L.M. Jackman, *et al.*, *J. Chem. Soc.*, 1962, 2070.

固, 残留分に水を加え油状物が分離する場合はエーテル抽出し, エーテル分を脱水後留去, 残留分を減圧蒸留する。結晶が分離する場合は汙取水洗後適当な溶媒から再結晶する (Table I)。

S-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-benzothiazolyl)thiopropionate (II R=COC₂H₅), S-(4,5,6,7-Tetrahydro-2-benzothiazolyl)thiobenzoate (II R=COC₆H₅) 等モルの I, KOH を 10 倍量の EtOH に溶解, 減圧下に乾固, 残留分を完全な粉末状としたのち 10 倍量のベンゼン中に懸濁, 等モルの塩化アシルを加え 3 hr 煮沸還流後減圧下に乾固, 残留分をヘキサンで抽出, ヘキサンを留去したのち残留分を減圧蒸留あるいはヘキサンから再結晶 (Table I)。

Metal Salts of 4,5,6,7-Tetrahydrobenzothiazole-2-thiol 等モルの I, NaOH を 10 倍量の水に溶解し室温 (25—30°) でかきまぜながら当量の各種水溶性金属塩の 10% 水溶液を滴下, 30 min かきまぜたのち析出沈殿を汙取, 水洗乾燥 (Table I)。

2,2'-Dithiobis[4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole] (III) I を 10 倍量の水に懸濁, かきまぜながら等モルの過硫酸アンモニウム 30% 水溶液を加え室温 (25—30°) で 2 hr かきまぜたのち析出結晶を汙取, 水洗, dil. EtOH から再結晶 (Table I)。

4,5,6,7-Tetrahydro-2-benzothiazolyl Alkyl or Arylsulfones (V) II を 10 倍量の AcOH に溶解, 室温下 30% 過酸化水素水を 2.0—2.5 モル比の割合で加え温度を 50° に徐々にあげ 2 hr 加温後, 7—10 倍量の水に加え 40% NaOH 水溶液で弱アルカリ性としエーテルで抽出, エーテル分を脱水後留去, 残留分を減圧蒸留あるいは EtOH から再結晶 (Table I)。

3a-Hydroxy-3a,5,6,6a-tetrahydro-4H-cyclopentathiazoline-2-thione (VIIIa) EtOH 25 ml, ammonium dithiocarbamate 2.2 g の懸濁液に CP 2.4 g を滴下後 4 hr かきまぜ析出塩を汙別, 汙液を減圧下に濃縮, 残渣に水を加え不溶分を汙取, dil. EtOH から再結晶 (Table I)。

3-Alkyl-3a-hydroxy-3a,4,5,6,7a-hexahydrobenzothiazoline-2-thione (IX), 3-Alkyl-3a-hydroxy-3a,5,6,6a-tetrahydro-4H-cyclopentathiazoline-2-thione (VIII), 3,3'-Ethanobis[2-thioxo-4-hydroxy-4-phenylthiazolidine], 3,3'-Ethanobis[2-thioxo-3a-hydroxy-3a,4,5,6,7a-hexahydrobenzothiazoline] (XIII) Dithiocarbamate 体を 10 倍量の EtOH に懸濁, 室温でかきまぜながら等モルのハロゲン化ケトンを加え 2—4 hr かきまぜたのち析出塩を汙去, 汙液を減圧下に濃縮乾固, 残留分に 10 倍量の水を加え生成した沈殿を汙取, 水洗, 乾燥後適当な溶媒から再結晶 (Table II)。

3-Alkyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazoline-2-thione(X), 3-Alkyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentathiazoline-2-thione (XII), 3,3'-Ethanobis[2-thioxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole] (XIV) a) IX を 90—95° で減圧下 (20—30 mmHg) 3 hr 加熱後冷却, 固化した結晶を適当な溶媒から再結晶。

b) IX, VIII あるいは XIII を 3 倍量のアセトンに溶解, conc. HCl をアセトンの 1/4 量加えたのち 1 hr 還流, アセトンを留去後残留分に水を加え析出する結晶を汙取, 水洗, 乾燥し適当な溶媒から再結晶 (Table II)。

2-Oxocyclohexyl Dimethyldithiocarbamate(XIb), 2-Oxocyclohexyl Diethyldithiocarbamate (XIR=R'=C₂H₅), 2-Oxocyclopentyl Dimethyldithiocarbamate(VIIc) Sodium dialkyldithiocarbamate を 15 倍量の EtOH に懸濁, 室温でかきまぜながら等モルの CH あるいは CP を加え 6 hr かきまぜたのち析出した塩を汙別, 汙液を減圧下に乾固, 残留分に 10 倍量の水を加え析出した沈殿を汙取, 乾燥後適当な溶媒から再結晶 (Table II)。

3-Hydroxymethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazoline-2-thione (XV) I 2.7 g に 37% formaldehyde 水溶液 7 g を加え水浴上 90—95° で 2 hr かきまぜ冷後水 50 ml を加え, 分離した油状物が結晶化したのち汙取, 水洗, 乾燥する。収量 2.9 g (Table II)。

3-Cyanoethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazoline-2-thione (XVI) I 1.7 g を 10% NaOH 水溶液 15 ml に溶解, acrylonitrile 0.5 g を加え, 11 hr 室温でかきまぜたのち析出結晶を汙取, 水洗, 乾燥後 EtOH から再結晶。収量 0.3 g 反応母液から I を 1.5 g (88%) 回収 (Table II)。

UV スペクトル測定 日立 EPF 2 型使用。いずれも EtOH に溶解直後の溶液で測定した。

IR スペクトル測定 KBr 錠剤法あるいは Nujol 法で, Perkin-Elmer 製 21 型あるいは日立製 EPI S₂ 型使用。

NMR スペクトル測定 Varian A-60 型使用, 測定溶媒に溶解後直ちに測定した。

謝辞 終わりに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頂いた阿部泰夫博士, 衣川二郎博士, NMR について御助言頂いた朝日豊博士に深謝し, UV, IR, NMR, 元素分析を担当された諸氏, 実験に協力された三木秀樹氏に感謝します。