抗カビ剤の研究 (第19報¹⁾) 3-Aminothiazoline-2-thione および
4H-1,3,4-Thiadiazine 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. XIX.¹⁾ Syntheses of 3-Aminothiazoline-2-thione
and 4H-1,3,4-Thiadiazine Derivatives

YOSHIRO USUI

Technological Research Laboratories, Research and Development Division,
Takeda Chemical Industries Ltd.²⁾

(Received October 4, 1968)

3-Aminothiazoline-2-thiones, 4H-1,3,4-thiadiazine-2-thiols, and their derivatives were synthesized, and structure of their reaction intermediates was elucidated.

It has been found that 3-arylideneamino-4-phenylthiazoline-2-thiones tend to decompose into aromatic nitriles and 4-phenylthiazole-2-thiol when heated to above their melting point. New synthetic method for nitriles from aldehydes that utilizes this thermal decomposition is described.

さきに dithiocarbamate 系化合物が抗カビ性を示すことから、その構造中の $\text{>N}-\overset{\text{S}}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}-\text{S}-$ 群に着目し、この群を核内に持った一連の thiazole 誘導体の合成を行ない、その構造と抗カビ性との関係の解明を試みた。

本報では同じ目的により $\text{>N}-\overset{\text{S}}{\underset{\text{S}}{\text{N}}}-\text{C}-\text{S}-$ 群を含む dithiocarbamate 系化合物から誘導される 3-aminothiazoline-2-thione, 4H-1,3,4-thiadiazine 誘導体の合成ならびにそれにより得られた知見について報告する。

ジチオカルバジン酸塩類とハロケトン類の反応生成物

ジチオカルバジン酸塩と α -ハロケトンとの反応については Mathes,³⁾ Sandström,⁴⁾ および佐藤等⁵⁾ が行っており、いずれもジチオカルバジン酸エステル類 (I), 4H-1,3,4-thiadiazine 誘導体 (V) および 3-aminothiazoline-2-thione 誘導体 (IV) の生成を報告している。

著者は Chart 1 に示すように数種のジチオカルバジン酸塩と α -ハロケトンの反応を行ない、かれらと同じように a)–e), h) の場合は 3-aminothiazoline-2-thione 体 (IV) と 4H-1,3,4-thiadiazine 体 (V) の双方を, g), j) については一方的に IV のみを得た。また α -ハロケトンとして 2-chlorocyclohexanone を用いた場合は生成物として縮合環である 3-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazoline-2-thione (VI) および 5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,3,4-benzothiadiazine-2-thiol (VII) を得た。これらの反応で a)–g) についてはそれぞれジチオカルバジン酸エステル (I) と考えられる中間体を得たが, h)–k) の場合直接最終生成物が生成したことは、これらの中間体は用いた反応条件 (0°–40°) では不安定のため直ちに最終生成物に変化したものと考えられる。

a)–g) までの反応で得た中間体についてその赤外線吸収 (IR) スペクトルを見るとジチオカルバジン酸エステル (I) として縮合したケトンに対応する吸収を示したのは f), g) のみで d), e) ではジチオカルバジン酸の窒素についた benzoyl 基に起因する吸収を 1650 cm^{-1} , 1635 cm^{-1} に示したのみで他は全くケトン吸収を示さな

1) 第18報：碓井義郎，武田 研，27，144 (1968)。

本稿の1部は日本薬学会近畿支部例会で発表，京都，1966年9月。

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

3) R.A. Mathes, *J. Org. Chem.*, **17**, 877 (1952).

4) J. Sandström, *Arkiv. Kemi.*, **7**, 249 (1952) [*C.A.*, **50**, 313 g (1956)].

5) 佐藤 匡，大田正樹，薬誌，77，771 (1957)。

Chart 1

った。このことから f), g) 以外の中間体の構造はジチオカルバジン酸エステル (I) のような直鎖構造ではなく環状構造 (II), (III) と考えられるため、その関連化合物とともに紫外線吸収 (UV), 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの検討を行なった。

Sodium monomethyldithiocarbamate と phenacyl bromide の反応の場合生成物はケトン吸収を示さないが閉環不能な phenacyl dimethyldithiocarbamate (VIII) では 1680 cm^{-1} にケトン吸収を示すことから、この中間体は 3-methyl-4-hydroxy-4-phenylthiazolidine-2-thione (IX) であると推定される。最近このような知見は

6) 碓井義郎, 薬誌, **87**, 43 (1967).

Fig. 1. UV Spectra

Fig. 2. UV Spectra

Humphlett⁷⁾によっても多くの類縁化合物が報告されている。

ジチオカルバジン酸塩と α -ハロケトンとの反応中間体の場合、環状構造として II, III の 2 種が考えられるためその UV スペクトルの比較を行なった (Fig. 1, Fig. 2)。

いずれも 4-hydroxythiazolidine-2-thione 構造の特徴である 275—280 m μ に吸収極大を示す。また 6 員環構造 (III) と類似する化合物で、1962 年 Sandström⁸⁾ によって合成された ethyl 2-methylthio-5-hydroxy-5-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3,4-thiadiazine-6-carboxylate (XI) がその UV スペクトルにおいて 206, 313 m μ に吸収極大を示すが、著者の反応中間体はこれと全く異なった吸収曲線であることからこれらの中間体は 6 員環構造でなく 5 員環 (II) の構造を取るものと考えられる。またさらに直鎖構造 (VIII) と環状構造 (IX) のそれぞれのメチレンについて NMR スペクトルの報告⁹⁾ をしたが、さらにこれらと比較するため a) — g) の反応中間体の NMR を検討した (Table I)。その結果いずれも環状構造 (IX) のメチレンと同じように 6.34 τ 前後に吸収を示し、そのスピン結合も AB type としてそれぞれ 2—4 重線を示した。一方 IR スペクトルから直鎖構造と推定される X は 5.05 τ を示し、直鎖構造 (VIII) とほぼ同じ τ 値を示しスピン結合はなく、NMR から直鎖構造であることを示している。

以上の結果 a) — g) の反応中間体のうち f), g) の場合のみ固体状態で直鎖構造のエステル (I) として存在するが他の中間体は環状構造 (II) として存在し、溶液中ではすべての中間体が II として存在するものと考えられる。これらの中間体をアルコールあるいは塩酸酸性アルコール中で加熱すると脱水し IV あるいは V が生成した。

3-Aminothiazoline-2-thione および 4H-1,3,4-Thiadiazine 誘導体

さきに得た 3-aminothiazoline-2-thione (IV), 5-phenyl-4H-1,3,4-thiadiazine-2-thiol (Va) を用い Chart 2

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

8) J. Sandström, *Acta Chem. Scand.*, **16**, 2395 (1962).

9) 碓井義郎, 薬誌, **88**, 1535 (1968).

TABLE I. NMR Spectra

Compounds	Solvent	Chemical shift (τ)	Integral ratio
	CDCl ₃	2.25(m) 5.13(s) 6.5(s)	5:2:6
	pyridine	4.86(s) 6.70(d)	1:3
	CDCl ₃	2.59(m) 5.25(s) 6.34(s) 7.0(s)	5:1:2:3
	pyridine	6.28(s) 6.85(s)	2:3
IIa	pyridine	6.38(d)	
IIb	CDCl ₃ + d ₆ DMSO	5.45(b) 6.52(q)	2:2
IIc	CDCl ₃ + d ₆ DMSO	5.4(b) 6.55(q)	2:2
IId	pyridine	6.11(d)	
IIe	pyridine	6.35(d) 8.05(s)	2:3
IIf	pyridine	6.12(q)	
IIg	pyridine	6.07(q)	
	pyridine	5.05(s)	

s=singlet d=doublet q=quartet m=multiplet b=broad

Chart 2

TABLE II 3-Aminothiazoline-2-thione Derivatives

R	Ar	mp (°C)	Yield (%)	Crystd. from	Appearance	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
C ₆ H ₅		129—130	58	EtOH	light yellow leaflets	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ S ₂	62.49	5.59	9.72	62.62	5.58	9.46
C ₆ H ₅		167	92	EtOH	yellow needles	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ S ₂ Br	51.20	2.95	7.46	51.18	2.95	7.33
C ₆ H ₅		143	90	EtOH	yellow prisms	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ S ₂	65.80	4.55	9.03	65.73	4.68	9.06
C ₆ H ₅		124—126	84	EtOH	yellow needles	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ S ₂	65.80	4.55	9.03	65.74	4.55	9.23
C ₆ H ₅		109	21	AcOEt	yellow plates	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ S ₂ Cl	58.08	3.35	8.47	58.19	3.44	8.65
C ₆ H ₅		144—145	92	EtOH	yellow needles	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ S ₂ Cl	58.08	3.35	8.47	58.11	3.34	8.36
C ₆ H ₅		144	74	EtOH	yellow needles	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ S ₂ Cl ₂	52.60	2.76	7.67	52.66	2.85	7.56
C ₆ H ₅		129—131	48	EtOH	yellow needles	C ₁₆ H ₁₂ ON ₂ S ₂	61.54	3.87	8.97	61.34	3.95	8.90
C ₆ H ₅		174	68	EtOH	yellow needles	C ₁₆ H ₁₂ ON ₂ S ₂	61.54	3.87	8.97	61.86	3.91	8.91
C ₆ H ₅		153—155	63	EtOH • Ligroin	yellow needles	C ₁₆ H ₁₂ ON ₂ S ₂	61.54	3.87	8.97	61.35	3.90	8.82
C ₆ H ₅		175—176	74	EtOH	yellow needles	C ₁₆ H ₁₂ O ₂ N ₂ S ₂	58.54	3.68	8.53	58.27	3.73	8.64
C ₆ H ₅		167	96	EtOH	yellow leaflets	C ₁₇ H ₁₄ ON ₂ S ₂	62.57	4.32	8.59	62.33	4.30	8.47
C ₆ H ₅		163—165	98	EtOH	yellow needles	C ₁₇ H ₁₄ ON ₂ S ₂	62.57	4.32	8.59	62.75	4.32	8.45
C ₆ H ₅		158—159	95	EtOH	yellow needles	C ₁₇ H ₁₄ O ₂ N ₂ S ₂	59.65	4.12	8.18	59.36	4.50	8.12
C ₆ H ₅		163	94	EtOH	yellow needles	C ₁₈ H ₁₆ O ₂ N ₂ S ₂	60.67	4.53	7.86	60.94	4.52	7.65
C ₆ H ₅		133—134	98	Ligroin	yellow powder	C ₁₇ H ₁₂ O ₂ N ₂ S ₂	60.00	3.55	8.23	60.17	3.51	8.14
C ₆ H ₅		167—168	98	EtOH	yellow needles	C ₁₉ H ₁₈ O ₃ N ₂ S ₂	59.06	4.70	7.25	58.94	4.67	7.35
C ₆ H ₅		183	78	EtOH	yellow needles	C ₁₆ H ₁₁ O ₂ N ₃ S ₂	56.31	3.25	12.31	56.58	3.32	12.33
C ₆ H ₅		174	56	EtOH	dark red needles	C ₁₆ H ₁₁ O ₂ N ₃ S ₂	56.31	3.25	12.31	56.38	3.18	12.61
C ₆ H ₅		153—154	50	EtOH	yellow needles	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ S ₂	63.55	3.45	13.08	63.38	3.49	12.58
C ₆ H ₅		174	91	EtOH	yellow needles	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ S ₂	63.55	3.45	13.08	63.19	3.35	13.10
C ₆ H ₅		111	44	EtOH	yellow needles	C ₁₈ H ₁₆ O ₂ N ₂ S ₂	61.95	4.38	7.61	61.99	4.37	7.96
C ₆ H ₅		186	92	EtOH	orange yellow needles	C ₁₇ H ₁₂ O ₂ N ₂ S ₂	60.00	3.55	8.23	59.53	3.82	8.48
C ₆ H ₅		158—159	43	EtOH	yellow needles	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ S ₂	63.71	5.05	12.38	63.61	5.16	12.18
C ₆ H ₅		150—151	82	EtOH	yellow needles	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ S ₂	67.07	4.38	8.69	67.03	4.27	8.42
C ₆ H ₅		139—140	90	EtOH	yellow needles	C ₁₄ H ₁₀ ON ₂ S ₂	58.74	3.52	9.78	58.49	3.66	9.64
C ₆ H ₅		164 (decomp.)	51	EtOH	dark red needles	C ₁₄ H ₉ O ₃ N ₃ S ₂	50.76	2.74	12.69	50.75	2.84	12.97
C ₆ H ₅		156 (decomp.)	60	EtOH	dark gray prisms	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ S ₂	58.94	3.89	14.75	58.61	3.97	14.56
C ₆ H ₅		196	94	EtOH	colorless needles	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ S ₂	64.47	3.91	12.53	64.14	3.97	12.87
C ₆ H ₅		145—146	29	EtOH	yellow needles	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ S ₃	53.00	3.50	13.25	53.08	3.25	13.03
C ₆ H ₅		171	86	EtOH	yellow needles	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ S ₄	49.59	3.61	11.57	49.38	3.70	11.66
C ₆ H ₅		179	86	EtOH	yellow needles	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ S ₂	64.60	4.65	14.35	64.90	4.66	14.07

C_6H_5 -	131	6 ^{a)}	EtOH	yellow needles	$C_{15}H_{11}N_3S_2$	60.60	3.73	14.14	60.85	3.69	14.11
CH_3 -	140—141	93	EtOH	yellow needles	$C_{11}H_9N_2S_2Cl$	49.15	3.38	10.42	49.01	3.43	11.10
CH_3 -	121—122	85	EtOH	yellow needles	$C_{11}H_{10}ON_2S_2$	47.32	3.25	15.05	47.21	3.19	14.94
CH_3 -	216	84	EtOH	orange red needles	$C_{11}H_9O_2N_3S_2$	52.80	4.03	11.20	52.72	4.00	11.46
CH_3 -	194 (decomp.)	76	EtOH	orange yellow leaflets	$C_9H_7O_3N_3S_2$	40.16	2.63	15.61	40.08	2.89	15.56
-	166	62	EtOH	yellow needles	$C_{16}H_{11}N_2S_2Cl$	58.08	3.35	8.47	58.02	3.26	8.41
-	181	57	EtOH	yellow needles	$C_{17}H_{11}O_2N_2S_2Cl$	54.46	2.96	7.47	54.29	2.96	7.45
-	177	75	EtOH	yellow needles	$C_{16}H_{10}N_2S_2Cl_2$	52.61	2.76	7.67	52.33	2.54	7.77
-	196	62	EtOH	light yellow needles	$C_{16}H_{11}ON_2S_2Cl$	55.40	3.20	8.08	55.66	3.22	7.92
-	176	75	EtOH	light yellow needles	$C_{17}H_{13}ON_2S_2Cl$	54.17	3.48	7.43	54.24	3.32	7.30
-	176	74	EtOH	yellow needles	$C_{18}H_{13}N_2S_2Cl$	60.57	3.67	7.85	60.27	3.76	7.76
-	153	75	EtOH	light yellow needles	$C_{17}H_{13}ON_2S_2Cl$	56.58	3.63	7.76	56.59	3.69	7.82
-	138—140	31	EtOH	colorless needles	$C_{15}H_{15}N_2S_2Cl$	55.80	4.68	8.68	55.63	4.69	8.59
-	148—149	74	EtOH	yellow needles	$C_{17}H_{13}N_2S_2Cl$	59.20	3.80	8.12	59.23	3.60	8.41
-	111—112	6	EtOH	yellow prisms	$C_{17}H_{13}N_2S_2Cl$	59.20	3.80	8.12	58.72	3.79	8.09
-	165	73	EtOH	yellow needles	$C_{16}H_{11}N_2S_2Br$	51.20	2.95	7.46	51.04	2.64	7.19
-	175	74	EtOH Benzene	yellow needles	$C_{17}H_{11}O_2N_2S_2Br$	48.69	2.64	6.68	48.50	2.71	6.59
-	170—171	76	EtOH	yellow needles	$C_{16}H_{10}N_2S_2BrCl$	46.90	2.46	6.84	47.13	2.42	6.96
-	199—200	44	EtOH	light yellow needles	$C_{16}H_{11}ON_2S_2Br$	49.11	2.83	7.16	49.15	2.73	7.09
-	170—171	52	EtOH. H_2O	light yellow needles	$C_{17}H_{13}O_2N_2S_2Br$	48.46	3.11	6.65	48.39	3.12	6.81
-	181	75	EtOH. Benzene	orange needles	$C_{18}H_{13}N_2S_2Br$	53.86	3.26	6.98	53.59	3.26	6.95
-	152	77	EtOH	light yellow needles	$C_{17}H_{13}ON_2S_2Br$	50.37	3.23	6.91	50.56	3.35	6.97
-	147—148	63	EtOH	light yellow plates	$C_{15}H_{15}N_2S_2Br$	49.04	4.12	7.63	49.12	4.21	7.51
-	145—146	72	EtOH	yellow needles	$C_{17}H_{13}N_2S_2Br$	52.44	3.36	7.19	52.25	3.19	6.90
-	135—136	48	EtOH	light yellow needles	$C_{17}H_{14}N_2S_2$	65.80	4.55	9.03	66.07	4.32	8.86
-	176—177	77	EtOH	yellow needles	$C_{18}H_{14}O_2N_2S_2$	61.01	3.98	7.91	61.12	3.97	7.72
-	147	47	EtOH	yellow rhombics	$C_{17}H_{13}N_2S_2Cl$	59.20	3.80	8.12	59.23	3.76	8.09
-	190—191	69	EtOH	light yellow needles	$C_{17}H_{14}ON_2S_2$	62.57	4.32	8.59	62.65	4.24	8.51
-	144—145	62	EtOH	light yellow needles	$C_{18}H_{16}O_2N_2S_2$	60.67	4.53	7.86	60.35	4.63	7.82
-	172	76	EtOH	yellow needles	$C_{18}H_{16}N_2S_2$	67.85	4.80	8.33	67.80	5.08	8.23
-	110—111	38	EtOH	yellow plates	$C_{18}H_{16}ON_2S_2$	63.52	4.74	8.23	63.48	4.81	8.08
-	138—139	53	EtOH	colorless needles	$C_{16}H_{18}N_2S_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	61.70	6.15	8.99	62.05	5.98	8.73
-	139—140	56	EtOH	yellow prisms	$C_{18}H_{18}N_2S_2$	66.66	4.97	8.64	66.40	5.22	8.60

a) $=CH-Ar = -\langle H \rangle$

b) Prepared by fusion method.

c) Esterified in course of reaction.

d) Diacetate was used in place of aldehyde.

e) Recovered 80% of non-reacted material.

f) $=CH-Ar = -C \begin{array}{l} CH_3 \\ \diagup \\ \text{benzene ring} \end{array}$

の反応を行なった。

IV と各種アルデヒドとの反応の場合アルコール中で両者を加熱しただけでは反応は起きないが、少量の酸を加えると容易に反応してヒドラゾン体 (XII) を生成する。合成した各種ヒドラゾン体を Table II に示す。また両者を無溶媒で加熱熔融すると最初に XII が生成するが、さらに XII を融点以上に加熱すると分解して 4-phenylthiazole-2-thiol (XIII) が生成した。また XII を反応系外にとり出し融点以上に加熱しても XIII が生成することから XII 生成の際生ずる水とは無関係の熱分解反応で、XIII およびニトリルが生成する新知見を得た。つぎに IVa のスルホニル化を試みた。すなわち佐藤等⁹⁾は IVa に塩化ベンゾイルを反応させ、ベンゾイル化を行っている。これから類推しスルホニル化も可能と考え、ピリジン中 *p*-toluenesulfonyl chloride を反応させたが目的物は得られず bis(4-phenyl-2-thiazolyl)disulfide (XIV) が好収率で生成した。XIV は XIII を過硫酸アンモニウムで処理して得られる disulfide と混融試験により確認した。

Va を沃化メチルで 2-メチルチオ体 (XV) とし、これに hydrazine hydrate, aniline を反応させて 2-ヒドラジノ体、2-アニリノ体の合成を試みたがいずれも bis(3-methylthio-5-phenyl-4-pyrazolyl)disulfide (XVI) のみが生成した。XVI は Beyer 等¹⁰⁾が Va を氷酢酸で処理し、3-methylthio-5-phenylpyrazole-4-thiol (XVII) となし、これを沃素あるいはアルコール中空気酸化して得ている。同様に benzoyl hydrazine を反応させると主として 2-benzoylhydrazino-5-phenyl-4H-1,3,4-thiazdiazine (XVIII) が生成するとともに 3,6-diphenyl-5H-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine (XIX) および XVI が副生した。XIX は XVIII をアルコール、濃塩酸混液あるいは濃塩酸と加熱しても得られる。XIX の構造は別途合成¹¹⁾で確認した。

アルデヒドからニトリルの新合成法

前述のように IV と芳香族アルデヒドとの熔融反応から中間にヒドラゾン体 (XII) をへて 4-phenylthiazole-2-thiol (XIII) およびニトリルが生成することを発見したがこれらの熱分解反応をアルデヒドからニトリルへの一工程合成に利用することを考慮し、つぎの実験を行なった。

すなわちヒドラゾン体 (XII) を反応系外に取り出すことなくベンズアルデヒドと IVa を等モル比で混合し、最初からその融点以上である 120° に 3 時間加熱熔融すると、水を発生すると共に最後に再び結晶泥となった。これをエーテルで処理し、可溶性油状物を抽出し、抽出物の IR スペクトルを測定したところ 2225 cm⁻¹ に特徴ある C≡N 吸収を示し、その他の吸収もベンズニトリルと完全に一致し、この一工程合成法は非常に円滑に好収率で進行することがわかった。そこでこの方法の応用範囲を検討するためヒドラゾン体 (XII) の熱分解および各種の芳香族アルデヒドからの直接反応を行なった。その結果は Table III に示す。

以上各種ニトリル合成を行なった結果一般的な芳香族およびヘテロ環アルデヒドには大体応用可能であるが、この反応を制限する要素としてつぎのことが考えられる。1) ヒドラゾン体 (XII) を生成しないようなアルデヒドあるいは生成しても融点下発泡分解するようなアルデヒドには適用できない。2) 生成するニトリルが希アルカリに溶解する場合、溶媒に対する溶解度などが XIII と異ならないと分離困難となり応用できない。3) 分解反応は酸性あるいは塩基性溶液中の加熱でも起るが熔融反応は比較的短時間に好収率で進行する。しかしヒドラゾン体の融点が高すぎる場合は加熱にやや困難があると同時に、生成物も熱によりさらに分解する恐れがある。

さらに一方の原料である IVa の代りに同系列の化合物を検討したがチアゾリン体の 4-位がアリール基の場合反応は円滑に進行するがメチル基の場合は成功しなかった。

他の N-アミノヘテロ環化合物を原料とする可能性については最近 Becker 等¹²⁾が N-amino-1,2,4-triazole とアルデヒドを縮合させ、これをアルコラートの存在下、加熱してニトリルとトリアゾールに分解させているし、

10) H. Beyer, E. Bulka, F. W. Beckhaus *Ber.*, **92**, 2593 (1959).

11) E. Hoggarth, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4812.

12) H.G.O. Becker, H.J. Timpe, *Z. Chem.*, **4**, 304 (1964) [*C.A.*, **61**, 13232f (1964)].

TABLE III. Synthesis of Nitriles from Aldehydes

Starting material	Reaction		Product	Separation method	Recrystallization solvent	mp or bp (°C)	Yield (%)
	Temperature (°C)	Time (hr)
120	3		A		83/20 mmHg	72
170—175	4		B	H ₂ O	77—79	77
160—170	4		B	H ₂ O	108—110	65
185—190	4		a)	H ₂ O	205—207	38
180—185	4		A	EtOH	88—89	62
170—175	4		A	H ₂ O	99—103	29
150	4		A	EtOH	88—90	78
150	4		A	Ligroin	55—58	97
170—175	5		B	H ₂ O	77—79	75
140—145	4		A	EtOH	88—91	72
165—173	4		A	EtOH	135—142	48
160—165	5		A	MeOH	71—75	39
185—190	4		A	dil. EtOH	174—176	68
165—170	4		A	EtOH	59—64	72

a) Extracted from reaction mixture by hot water.

岡本等¹³⁾は pyridine-N-imine とアルデヒドからニトリルを合成している例から考えて、合成の難易、分解試薬の必要性の有無はあるが可能性はあるものと思われる。

実 験 の 部

3-Amino-4-hydroxy-4-(p-chlorophenyl)thiazolidine-2-thione (IIb) MeOH 700 ml に ammonium dithiocarbamate 69 g を加え 20° に保ちながら p-chlorophenacyl bromide 129 g を少量ずつ加え全部加えたのち 30° で 2 hr かきまぜる。そのまま減圧下に MeOH を留去したのち残留分に水を加え分離した結晶をろ取、乾燥後ベンゼンから再結する。無色針状晶 mp 149—150°。収量 115 g (80%)。Anal. Calcd. C₉H₉ON₂S₂Cl: C, 41.45; H, 3.48; N, 10.74. Found: C, 41.10; H, 3.43; N, 10.52.

3-Amino-4-hydroxy-4-(p-bromophenyl)thiazolidine-2-thione (IIc) MeOH 600 ml, ammonium dithiocarbamate 45 g, p-bromophenacyl bromide 100 g から IIb と同じ操作により合成。無色針状晶 mp 125—126°。収量 82 g (75%)。Anal. Calcd. C₉H₉ON₂S₂Br: C, 35.41; H, 2.97; N, 9.18. Found: C, 35.74; H, 2.70; N, 8.77.

3-Benzamido-4-hydroxy-4-methylthiazolidine-2-thione (IIe) EtOH 30 ml に potassium 3-benzoyldithiocarbamate 3 g を加え、氷水で冷却下かきまぜながら chloroacetone 1.1 g を加え 3 hr かきまぜたのち析出塩をろ

13) 岡本敏彦, 広部雅昭, 海老原格, 日本薬学会第 88 年会, 東京, 1968 年 4 月。

3 hr 別, 母液を減圧下に乾固, 残渣に水を加えよくかきまぜ 1 夜放置, 析出した油状物が固化したのち母液水洗し, dil. EtOH から再結晶する. 淡黄色結晶性粉末. mp 121—122° (decomp.). 収量 2.3 g (71.5%). *Anal.* Calcd. $C_{11}H_{12}O_2N_2S_2$: C, 49.25; H, 4.51; N, 10.45. Found: C, 49.51; H, 4.63; N, 10.48.

Phenacyl 3-Phenyldithiocarbazate (If) EtOH 40 ml に potassium 3-phenyldithiocarbazate 2.2 g, phenacyl bromide 2 g を加え氷水で冷却下 3 hr かきまぜさらに 1 夜放置後析出結晶を母液水洗乾燥する. dil. EtOH から再結晶する. 無色針状晶 mp 150—151° (decomp.). 収量 1.0 g (33%). *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{14}ON_2S_2$: C, 59.60; H, 4.67; N, 9.27. Found: C, 59.64; H, 4.55; N, 9.23.

3-Amino-4-(p-chlorophenyl)thiazoline-2-thione (IVb) IIb 110 g を iso-PrOH 600 ml, conc. HCl 200 ml の混液に加え 3 hr 煮沸還流したのち 5° に冷却し, 析出結晶を母液水洗後, 5% NaOH で処理し, 不溶の結晶を母液水洗後 EtOH から再結晶する. 淡黄色鱗片晶 mp 145—146°. 収量 92 g (90%). *Anal.* Calcd. $C_9H_7N_2S_2Cl$: C, 44.54; H, 2.90; N, 11.54. Found: C, 44.64; H, 2.97; N, 11.50. UV λ_{max}^{EtOH} μ (log ϵ): 238 (4.22), 314 (4.21).

5-(p-Chlorophenyl)-4H-1,3,4-thiadiazine-2-thiol (Vb) a) さきの IVb における 5% NaOH 可溶分を取り冷却下 conc. HCl で中和し析出結晶を母液水洗乾燥後ベンゼンから再結晶する. 淡黄色針状晶 mp 184—185°. 収量 5.1 g (5%).

b) EtOH 50 ml に ammonium dithiocarbazate 6.3 g, p-chlorophenacylbromide 11.7 g を加え 30—40° で 6 hr かきまぜたのち冷却し, 析出結晶を母液水洗後 5% NaOH で処理して不溶分を除き, 可溶分は冷却下 conc. HCl で中和し, 析出結晶を母液水洗乾燥後ベンゼンから再結晶する. 淡黄色針状晶 mp 184—185°. 収量 7.9 g (65%). *Anal.* Calcd. $C_9H_7N_2S_2Cl$: C, 44.54; H, 2.90; N, 11.54. Found: C, 44.91; H, 3.03; N, 11.39. UV λ_{max}^{EtOH} μ (log ϵ): 235 (4.05), 270 (3.64), 352 (4.30).

3-Amino-4-(p-bromophenyl)thiazoline-2-thione (IVc), 5-(p-Bromophenyl)-4H-1,3,4-thiadiazine-2-thiol (Vc) EtOH 450 ml, conc. HCl 150 ml の混液に IIc 80 g を加えかきまぜながら 3 hr 煮沸還流する. 冷却析出結晶を母液水洗し, さらに 5% NaOH 800 ml で処理し不溶の結晶を母液水洗後 EtOH から再結晶する. 黄色針状晶 mp 150—152°. 収量 69 g (92%). (IVc) *Anal.* Calcd. $C_9H_7N_2S_2Br$: C, 37.63; H, 2.46; N, 9.75. Found: C, 37.89; H, 2.15; N, 9.65. さきの 5% NaOH 可溶分は冷却下 conc. HCl で中和し析出結晶を母液水洗後 EtOH から再結晶する. 淡黄色針状晶 mp 192—193°. 収量 3.7 g (5%). (Vc) *Anal.* Calcd. $C_9H_7N_2S_2Br$: C, 37.63; H, 2.46; N, 9.75. Found: C, 37.78; H, 2.40; N, 9.63.

3-(p-Chloroanilino)-4-phenylthiazoline-2-thione (IVg) EtOH 30 ml, conc. HCl 10 ml の混液に Ig 3 g を加え 5 hr 煮沸還流後減圧下に乾固し残留分に水を加え分離した結晶を母液水洗乾燥後リグロインから再結晶する. 無色針状晶 mp 138—139°. 収量 2 g (71%). *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{11}N_2S_2Cl$: C, 56.50; H, 3.48; N, 8.79. Found: C, 56.79; H, 3.55; N, 8.61.

3-Amino-4-(p-methylphenyl)thiazoline-2-thione (IVh) MeOH 500 ml に ammonium dithiocarbazate 78 g を加え 20° を保ちながら p-methylphenacyl bromide 132 g を加えたのち 30° で 2.5 hr かきまぜる. 減圧下 MeOH を留去し, 残渣に水を加えてよくかきまぜたのち水層から油状物を分離し EtOH 600 ml, conc. HCl 200 ml の混液に加え 3 hr 煮沸還流したのち冷却, 分離した粘稠な油状物を分取し, EtOH 140 ml を加えてかきまぜる. 析出結晶を母液水洗後 5% NaOH で処理し可溶分を除去, 不溶の結晶を水洗後 EtOH から再結晶する. 淡黄色鱗片晶 mp 147—148°. 収量 96 g (70%). *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{10}N_2S_2$: C, 54.05; H, 4.54; N, 12.61. Found: C, 53.78; H, 4.50; N, 12.45. NMR (in $CDCl_3$) τ : 7.58 (CH_3), 4.77 (NH_2), 3.49 (5-position CH), 2.6 (aromatic proton).

3-Anilino-4-methylthiazoline-2-thione (IVj) Potassium 3-phenyldithiocarbazate 4.4 g, chloroacetone 1.9 g を EtOH 50 ml に加え, 氷水で冷却下 4 hr かきまぜたのち析出塩を母液水洗, 乾燥する. EtOH から再結晶. 無色稜柱状晶. mp 168° (decomp.). 収量 0.2 g. IR スペクトルから acetyl 3-phenyldithiocarbazate phenylhydrazone と推定. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{18}N_4S_2$: C, 58.17; H, 5.49; N, 16.96. Found: C, 57.87; H, 5.41; N, 16.43. さきの反応母液を減圧下に乾固, 残渣に水を加え析出した沈殿を母液水洗乾燥する. ベンゼンから再結晶. 無色針状晶. mp 124—125°. 収量 1.9 g (43%). *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{10}N_2S_2$: C, 54.01; H, 4.54; N, 12.61. Found: C, 53.91; H, 4.54; N, 12.74. UV λ_{max}^{EtOH} μ (log ϵ): 232 (4.09), 322 (4.12).

3-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazoline-2-thione (VI), 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-1,3,4-benzothiadiazine-2-thiol (VII) EtOH 50 ml に ammonium dithiocarbazate 6.3 g, 2-chlorocyclohexanone 6.6 g を加え室温で 3.5 hr かきまぜたのち氷冷し, 析出結晶を母液水洗乾燥. ベンゼン-EtOH から再結晶. アルカリ不溶. 淡黄色結晶性粉末, (VI) mp 141—142° (decomp.). 収量 5.4 g (58%). *Anal.* Calcd. $C_7H_{10}N_2S_2$: C, 45.16; H, 5.41; N, 15.05. Found: C, 45.31; H, 5.56; N, 15.15. UV λ_{max}^{EtOH} μ (log ϵ): 283 (3.92). さきの反応母液を減圧下に乾固, 水を加え, 分離した油状物を水層から分取後少量の EtOH を加え, 析出結晶を母液水洗. 10% NaOH で処理. 可溶分をとり, 10% HCl で中和し, 析出結晶を母液水洗後 EtOH から再結晶. 淡黄色鱗片晶, (VII) mp 130—131°. 収量 1.0 g (11%). *Anal.* Calcd. $C_7H_{10}N_2S_2$: C, 45.16; H, 5.41; N, 15.05. Found: C, 45.27; H, 5.12; N, 14.72. UV λ_{max}^{EtOH} μ (log ϵ): 326 (4.15).

3-Arylideneamino-4-substituted Thiazoline-2-thione (XII) a) 等モル比の 3-aminothiazoline-2-thione と

aldehyde を混合し 5—15 倍量の EtOH に加え conc. HCl 少量を加え 30—40° に加温すると結晶が析出する。冷後結晶を濾取し適当な溶媒から再結晶する。

b) 等モル比の 3-aminothiazoline-2-thione と aldehyde を混合し 115—120° に加熱溶解し 0.25—3.5 hr 加熱したのち冷却。少量の EtOH を加え析出結晶を濾取、適当な溶媒から再結晶する (Table II)。

3-Amino-4-phenylthiazoline-2-thione (IVa) のスルホニル化の試み ピリジン 10 ml に IVa 2.1 g, *p*-toluenesulfonylchloride 1.9 g を加え 20—25° で 1.5 hr かきまぜたのち水で 10 倍に希釈し析出結晶を濾取。EtOH から再結晶。無色針状晶。mp 156—157°。収量 2.0 g bis(4-phenyl-2-thiazolyl)disulfide (XIV)。Anal. Calcd. $C_{18}H_{12}N_2S_2$: C, 56.25; H, 3.15; N, 7.29. Found: C, 56.10; H, 3.01; N, 7.06. *p*-Toluenesulfonylchloride の代わりに *p*-acetamidobenzenesulfonylchloride を用いても同じ結果であった。

2-Methylthio-5-phenyl-4H-1,3,4-thiadiazine (XV) に Hydrazine Hydrate, Aniline の作用 EtOH 20 ml に XV 2.5 g aniline 1.1 g を加え 6 hr 煮沸還流したのち減圧下に $\frac{1}{3}$ に濃縮、冷後析出結晶を濾取、EtOH から再結晶。黄色柱状晶。mp 177—178°。収量 1.5 g 別途合成⁹⁾した bis(3-methylthio-5-phenyl-4-pyrazolyl)-disulfide (XVI) に一致した。Anal. Calcd. $C_{20}H_{18}N_4S_4$: C, 54.26; H, 4.10; N, 12.66. Found: C, 54.14; H, 4.23; N, 12.48.

2-Benzoylhydrazino-5-phenyl-4H-1,3,4-thiadiazine (XVIII) EtOH 20 ml に XV 2.2 g, benzoyl hydrazine 1.5 g を加え 6 hr 煮沸還流後冷却、析出結晶を濾取。EtOH で洗浄後乾燥する。淡黄色柱状晶 mp 165° (decomp.)。収量 0.8 g (28%)。Anal. Calcd. $C_{16}H_{14}ON_4S$: C, 61.93; H, 4.55; N, 18.06. Found: C, 61.99; H, 4.43; N, 18.33. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 225 (4.27), 314 (4.11)。

反応母液は減圧乾固、残渣を 3 日間放置、結晶化したのち EtOH から再結晶。淡黄色鱗片晶。mp 213—214°、収量 0.1 g。この結晶は XVIII における IR cm^{-1} (KBr): ν_{N-H} 3230; $\nu_{C=O}$ 1640 が消失していることから脱水物と推定、別途合成¹¹⁾により XIX と確認した。Anal. Calcd. $C_{15}H_{12}N_4S$: C, 65.75; H, 4.14; N, 19.17. Found: C, 65.69; H, 4.36; N, 19.02. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 253 (4.15), 291 (4.19)。

3,6-Diphenyl-5H-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine (XIX) XVIII 100 mg を EtOH 5 ml, conc. HCl 2 滴の混液に加え 6 hr 煮沸還流したのち減圧下に $\frac{1}{3}$ に濃縮、水を加え析出結晶を濾取、水洗、乾燥する。無色鱗片晶。mp 213—214° 収量 80 mg (85%) さきに得た XIX と混融試験により確認。

XII の熱分解反応 XII を空冷管をつけたコルベンに入れ油浴中 Table III 記載の浴温で一定時間加熱溶解後次項分離精製法によってニトリルと 4-phenylthiazole-2-thiol (XIII) の分離を行なった。

Aldehyde から Nitrile の一工程合成 Aldehyde と IVa の等モルを混合し最初 10—20 min 間開放のまま油浴中 Table III 記載の浴温で加熱溶解したのち空冷管をつけ一定時間加熱後つぎの分離法によってニトリルの分離精製を行なった。

分離精製法 A) 結晶化した反応物を約 10 倍量の 5% NaOH 水溶液で処理し不溶物を濾取、水洗、乾燥後適当な溶媒から再結晶する。生成ニトリルが油状の場合は 5% NaOH 水溶液からエーテルで抽出し、エーテル抽出分を脱水後エーテルを留去、残留分を蒸留する。

B) 結晶化した反応物に 5—7 倍量のエーテルを加えエーテル可溶分を取りエーテルを留去したのち残留分を適当な溶媒から再結晶する。

謝辞 終わりに本研究の発表を許可された立岡研究開発本部長、発表の機会を与えられた間中工業技術研究所長ならびに御指導頂いた衣川二郎博士に深謝し、UV, 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。