

Title	複素環式チオシアナト化合物および関連化合物の合成と抗力ピカに関する研究
Author(s)	落合, 道彦
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28839
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	落	合	道	彦
	おち	あい	みち	ひこ
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	6	5	0号
学位授与の日付	昭和40年3月22日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	複素環式チオシアナト化合物および関連化合物の 合成と抗カビ力に関する研究			
	(主査)		(副査)	
論文審査委員	教授	堀井 善一	教授	川崎近太郎 教授 吉岡 一郎
			教授	犬伏 康夫

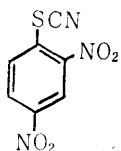
論文内容の要旨

農業における病害は、植物病原カビ (Phytopathogenic fungi) に原因することが多い。したがって、従来いわゆる農業用殺菌剤は主として抗カビ性物質からなっている。有機水銀剤はすぐれた農業用殺菌剤であり、わが国において多量使用されているが、水銀を含む点で種々の問題がある。そこで著者は、非水銀農業用抗カビ性殺菌剤を探索する目的で本研究に着手した。

有機チオシアナト化合物の抗カビ性については、1935年の Wilcoxon および McCallan の発見以来脂肪族、芳香族の分野で多くの研究がみられるが、複素環式化合物の分野では少数の研究がみられるにすぎない。

Horsfall および Rich は、チオシアナト化合物が抗カビ性を示すには、分子中に第2の電気陰性基を必要とすることを示した。電子吸引性の窒素原子を環内にもつピリダジンはニトロベンゼンと同程度の高い双極子能率 (3.9D) をもつ。したがって、第2の電気陰性基の代わりに電子吸引性の環内窒素原子を考えに入れ、このような窒素原子をもつ複素環式化合物にチオシアナト基を導入することによって、すぐれた抗カビ性物質が得られるだろうと予測した。

農業用合成殺菌剤のうち、唯一のチオシアナト化合物である 2,4-dinitrophenyl thiocyanate (I) の *in vitro* の抗菌力を目標として、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾールおよびトリアゾールのチオシアナト化合物ならびに関連化合物を合成し、それらの抗カビ力を寒天希釈画線法 (Agar Streak-Dilution Method) で調べた。

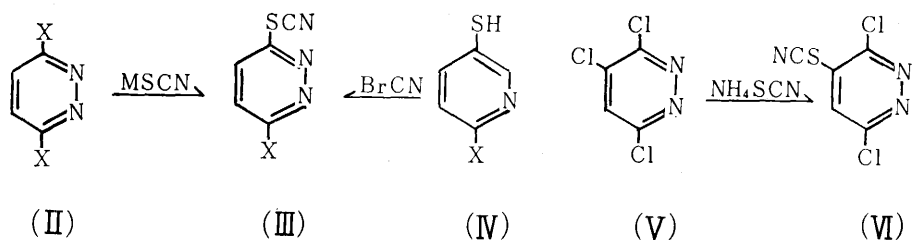


(I)

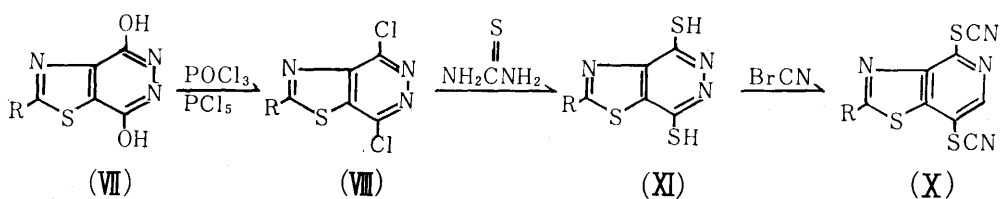
第1章 Thiocyanatopyridazine 類の合成と抗カビ力

合 成

ハロゲン化合物 (II, V) にチオシアン酸塩を反応させる方法およびメルカプト化合物 (IV, IX) に
 ブロムシアンを反応させる方法によって合成した。



X = Cl, Br
 M = NH₄, Na, K



R = CH₃, C₆H₅

R = CH₃, C₆H₅

抗カビ力

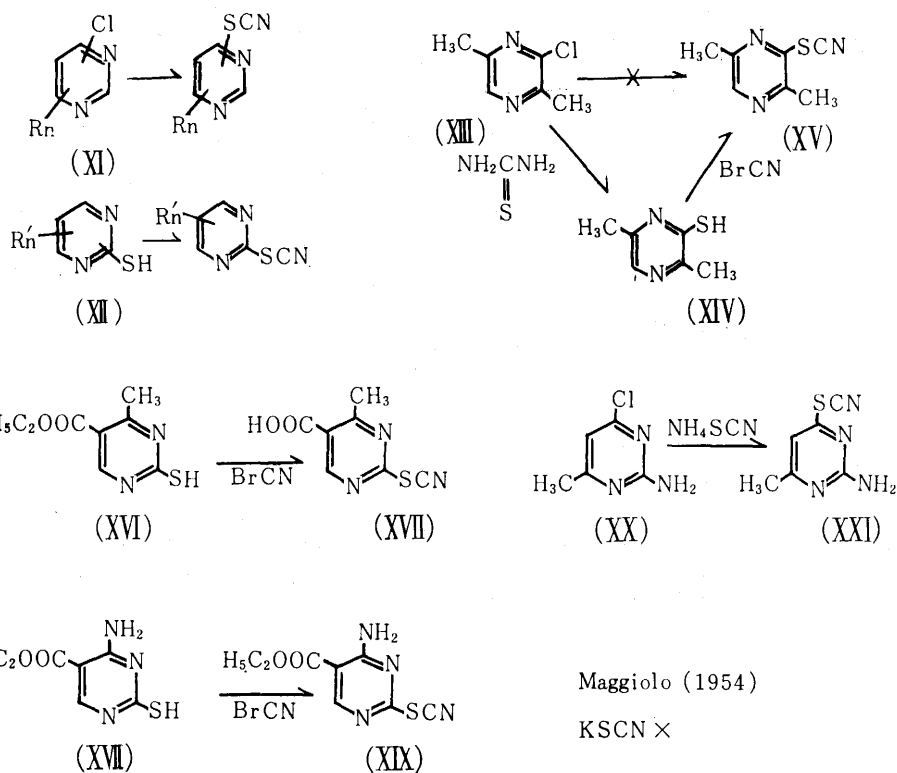
Compound	III	III	VI	X	X	 (I)
	X=Cl	X=Br		R=CH ₃	R=C ₆ H ₅	
稲熱病菌 <i>Pyricularia oryzae</i>	7.5	5	5	100	>500	5
稲馬鹿苗病菌 <i>Gibberella fujikuroi</i>	2	10	<5	75	>500	5
トウモロコシ黒穂病菌 <i>Ustilago zeae</i>	3.5	3.5	<5	20	>500	<1
馬鈴薯疫病菌 <i>Phytophthora infestans</i>	1	7.5	50	350	>500	1.5
モニリヤ病菌 <i>Candida albicans</i>	5	10	10	>200	>500	5

単位: 最小生育阻止濃度, γ /ml

第2章 Thiocyanatopyrazine, Thiocyanatopyrimidine 類の合成と抗カビ力

合 成

クロル化合物 (XI) にチオシアン酸塩を反応させる方法およびメルカプト化合物 (XII, XIV) にプロ
 ムシアンを反応させる方法で合成した。後者の方法が収率・精製操作の点で良い傾向を示した。



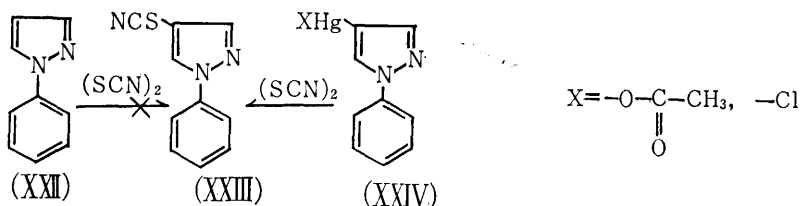
抗力カビ

Compound		<chem>Cc1nc(SCN)c(SCH3)c1</chem>	<chem>Cc1nc(SCN)c(C)c1</chem>	<chem>c1ccc([N+](=O)[O-])cc1SCN</chem>
		Organism		
稲熱病菌	<i>Piricularia oryzae</i>	<5	7.5	5
稲馬鹿苗病菌	<i>Gibberella fujikuroi</i>	15	20	5
トウモロコシ黒穂病菌	<i>Ustilago zeae</i>	<5	5	<1
馬鈴薯疫病菌	<i>Phytophthora infestans</i>	<5	10	1.5
モニリヤ病菌	<i>Candida albicans</i>	10	15	5

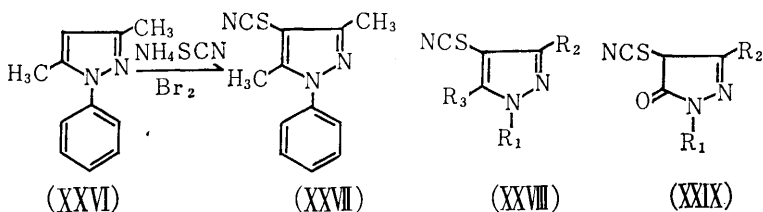
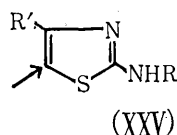
第3章 Thiocyanatopyrazole 類の合成

合成

複素環式化合物に対する直接チオシアマト化の研究は比較的少ない。ピラゾールに関しては Finar が行ったが、不成功に終わった。



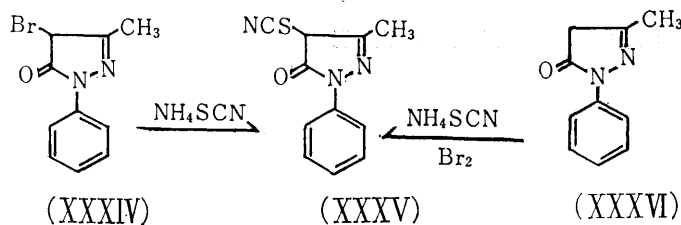
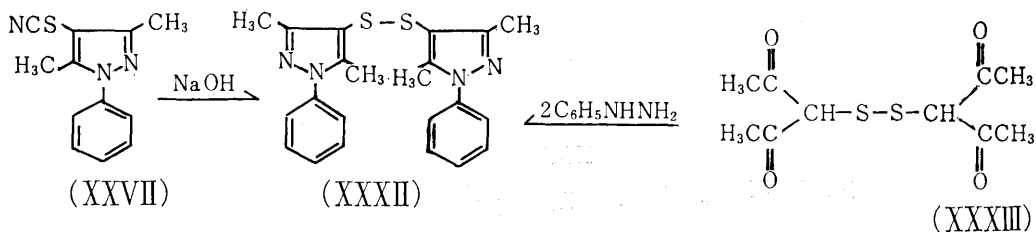
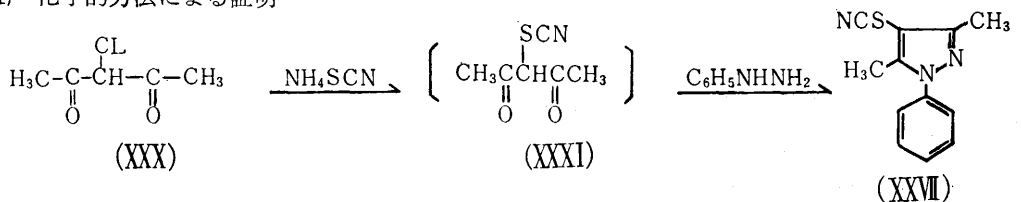
アミノチアゾール誘導体 (XXV) の直接 チオシアナト化反応の場合、R' がHよりも CH₃ の方が進行し易いので XXVI について検討した。その結果 XXVII が好収率で得られた。



同様にして各種のチオシアナトピラゾール類 (XXVIII) を合成した。さらに4-チオシアナト-2-ピラゾリン-5-オン類 (XXIX) も同様の方法で合成した。

置換位置の決定

(1) 化学的方法による証明

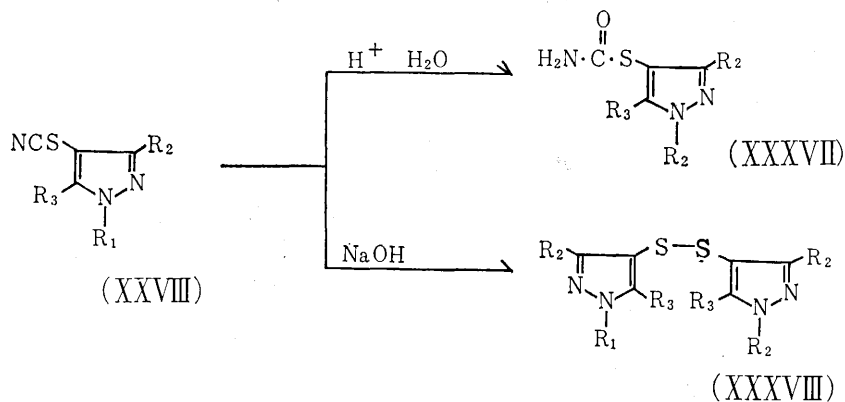


(2) 核磁気共鳴スペクトルによる証明

ピラゾール類の4位プロトンは $\tau=4$ にできるが、チオシアナト化して得られた XXVIII, XXIX では、このシグナルが消える。

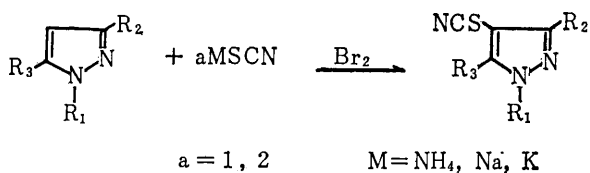
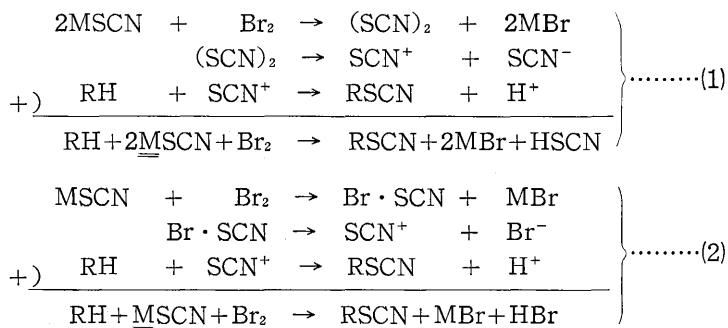
反応性の検討

チオシアナト基にみられる一般的な反応を行なう。



チオシアナト化反応の機構に対する考察

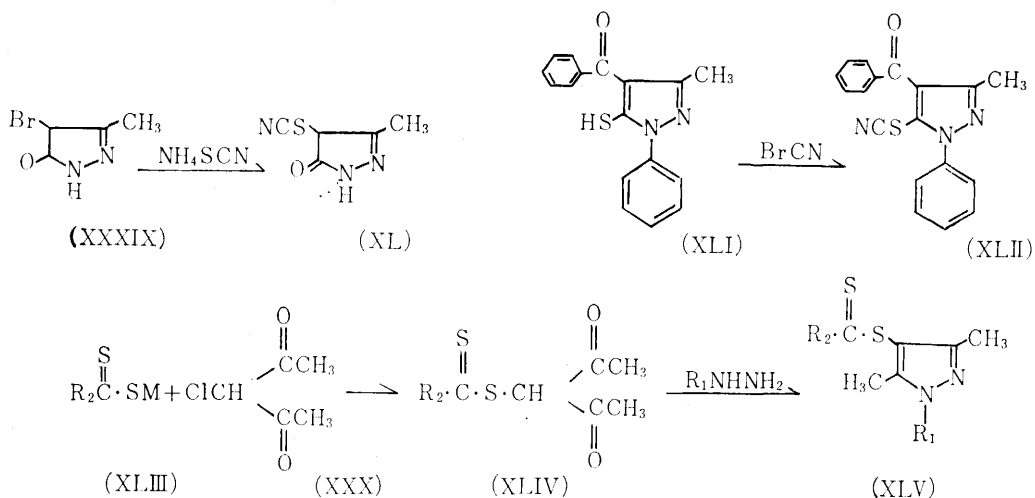
従来、チオシアナト化反応の機構として一連の反応(1)が考えられるが、最近新しい機構(2)が提案された。これによると、従来のものと化学量論的關係が異なる。この点をピラゾール類のチオシアナト化について検討し、新機構(2)を支持する結果が得られた。



第4章 Pyrazole 誘導体の合成と抗カビ力

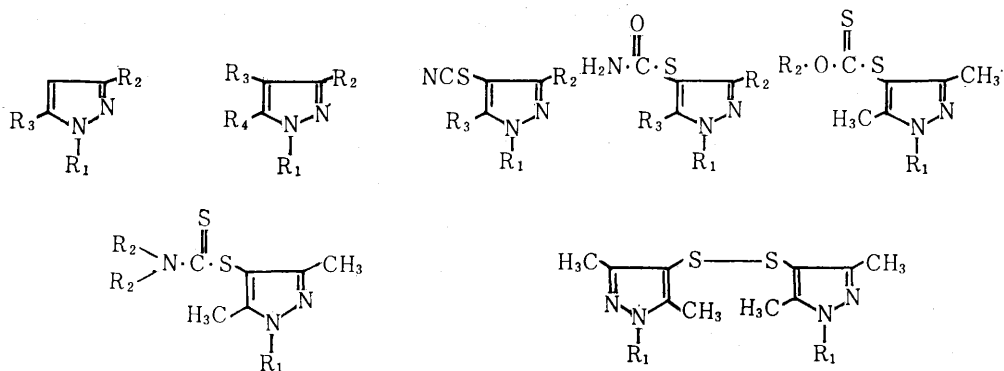
合 成

前章で合成したチオシアナトピラゾール類 (XXVIII, XXIX) の他に2種のチオシアナトピラゾール類を追加合成し、さらに主として4位に置換チオ基を有するピラゾール誘導体について、広く抗カビ力を調べる目的で4位置換チオピラゾール誘導体を合成した。



抗カビ力 $\text{R}_2 = \text{alkoxy, disubstituted amino}$
 $\text{R}_1 = \text{H, aryl}$

前章および本章で合成したピラゾール誘導体約 100 種について抗カビ力をしらべた。



その結果、1-(3-Nitrophenyl)-3,5-dimethyl-4-thiocyanatopyrazole (XLV I) が最も高い抗カビ力を示した。

Organism	(XLVI)				
稲熱病菌 <i>Piricularia oryzae</i>	<3.9	12.5	31.25	31.25	5
トウモロコシ黒穂病菌 <i>Ustilago zeae</i>	<3.9	/	12.5	62.5	<1
馬鈴薯疫病菌 <i>Phytophthora infestans</i>	<3.9	>100	>100	62.5	1.5
瓜類炭疽病菌 <i>Colletotrichum lagenarium</i>	<3.9	25	15.62	31.25	5
モニリヤ病菌 <i>Candida albicans</i>	31.25	/	>100	62.5	5

さらに化学構造と稲熱病菌，瓜類炭疽病菌に対する抗カビ力との関係に関し，以下の結論を得た。

(1) 4位置換基について

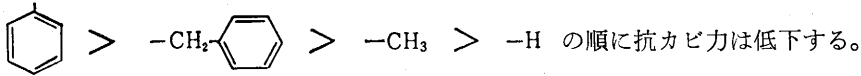
- (a) チオシアナト基を有するものは，高い抗カビ力を示した。
- (b) アルコキシチオカルボニルチオ基を有するもの (XLV, $R_2 = \text{alkoxy}$) も高い抗カビ力を示すが，相当するチオシアナトピラゾール類よりも劣る。
- (c) N, N-ジ置換チオカルバモイルチオ基 (XLV, $R_2 = \text{disubstituted amino}$)，カルバモイルチオ基 (XXXVII) を有する化合物およびジサルファイド型化合物 (XXXVIII) ならびに置換チオ基以外の置換基を有するものは，ほとんど抗カビ力を示さない。

(2) 4-チオシアナトピラゾール類について

(a) ピラゾール環

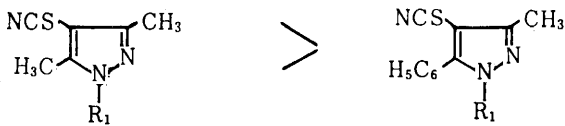
ピラゾール環にチオシアナト基を導入することによって大部分のものの抗カビ力は高まるが，2-ピラズリン-5-オン類の場合は，逆に低下する傾向がみられる。

(b) 1位置換基

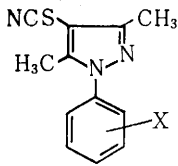


(c) 3,5位置換基

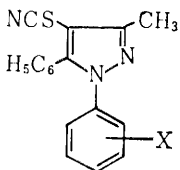
抗カビ力に対する影響は大きくないが，下記の傾向がみられる。



(d) 1位フェニル基上の置換基



の場合 $X = m\text{-NO}_2$ ，P-SCN が高い抗カビ力を示した。

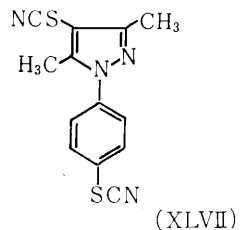
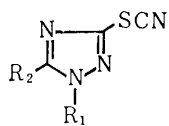
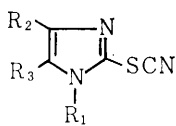


の場合 X の影響は顕著でない。

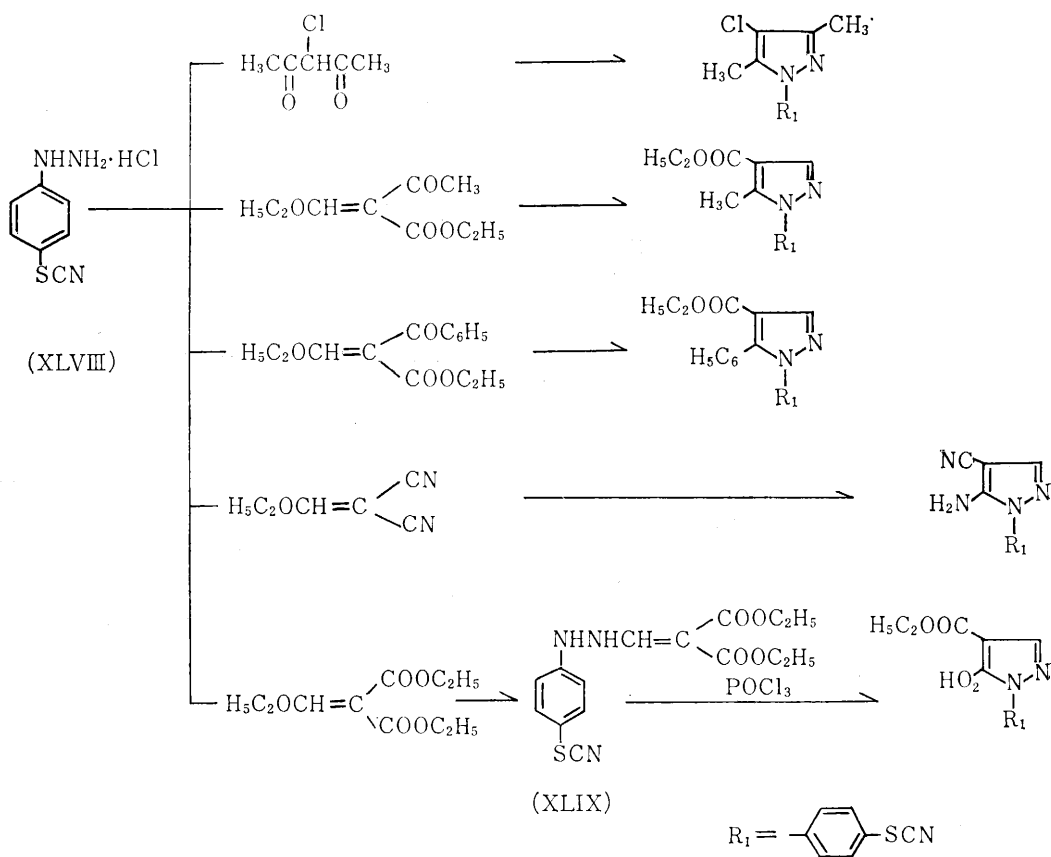
第5章 Thiocyanatoimidazole, Thiocyanatotriazole, 1-(4-Thiocyanatophenyl) pyrazole 類の合成と抗カビ力

合 成

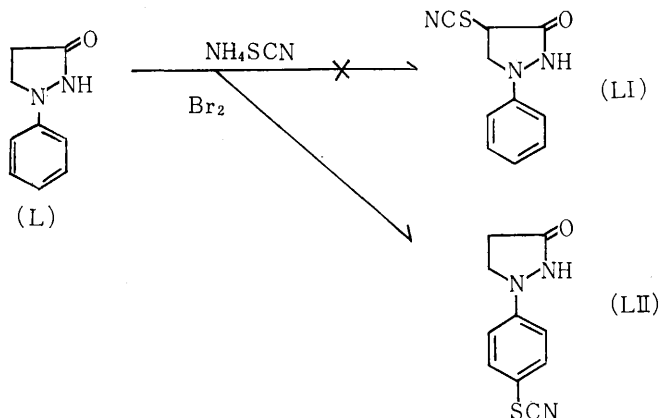
ピラゾールと構造類似のイミダゾールおよび1,2,4-トリアゾールのチオシアナト化合物を相当するメルカプト化合物にプロムシアンを反応させて合成した。



さらに前章で1-(4-Thiocyanatophenyl)-3,5-dimethyl-4-thiocyanatopyrazole (XLV II) が高い抗カビ力を示したので、数種の1-(4-チオシアナトフェニル)ピラゾール類を4-チオシアナトフェニルヒドラジン (XLV III) に各種の1,3-2 官能化合物を反応させて合成した。

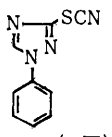
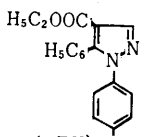
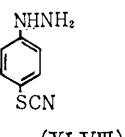
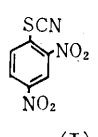


1-Phenyl-3-pyrazolidinone (L) を直接チオシアナト化して得られたものは、核磁気共鳴スペクトルから L I でなく L II であることがわかった。

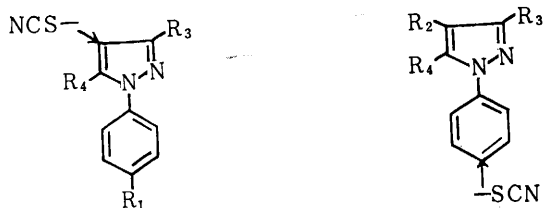


抗カビ力

チオシアナトイミダゾール類は、抗カビ力は低いが、チオシアナトトリアゾール類、1-(4-チオシアナトフェニル)ピラゾール類には、抗カビ力の高いものがみられた。(L III, L IV)

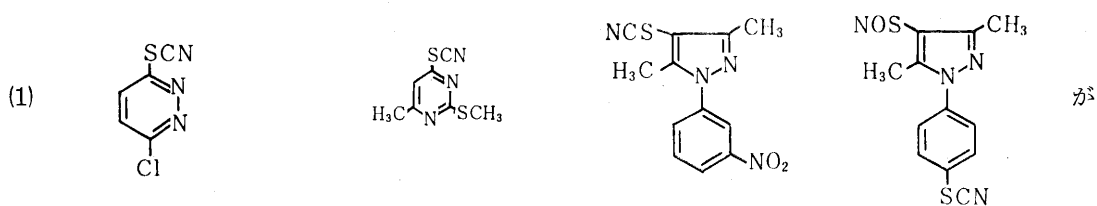
Organism	Compound	 (LIII)	 (LIV) SCN	 (XLVIII)	 (I)
稲熱病菌 <i>Piricularia oryzae</i>		12.5	<3.12	20	5
瓜類炭疽病菌 <i>Colletotrichum lagenarium</i>		6.25	6.25	50	5

チオシアナト基をピラゾール環の4位に入れた場合と1位フェニル基の4位に入れた場合の抗カビ力を比較すると、後者が高い傾向を示す。しかし、最後の化合物では、これが逆転している。さらに、下の表からチオシアナト基の増加は必ずしも抗カビ力を高めないことがわかる。



Compound	R ₁	R ₂	稻熱病菌	馬鈴薯疫病菌	瓜類炭疽病菌
	SCN	H	10	15	7.5
	H	SCN	31.25	62.5	62.5
	SCN	SCN	<3.12	100	<3.12
	SCN	H	<3.12	100	6.25
	H	SCN	12.5	100	50
	SCN	SCN	12.5	100	100
	SCN	H	100	>100	100
	H	SCN	>100	>100	>100
	SCN	SCN	>100	>100	>100
	SCN	Cl	25	>100	50
	Cl	SCN	12.5	>100	25

結 論



目標とした殺菌剤 2,4-dinitrophenyl thiocyanate (I) と同等またはこれを凌駕する抗カビ力を示した。

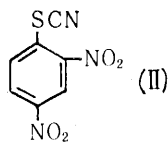
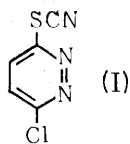
- (2) ピラゾール環の直接チオシアナト化に初めて成功し、得られたチオシアナトピラゾール類の 2, 3 の反応およびチオシアナト化反応の機構に対して一考察を行なった。
- (3) 4 位に主として置換チオ基を有するピラゾール類約 100 種について、化学構造と稲熱病菌 *Piricularia oryzae*), 瓜類炭疽病菌 (*Colletotrichum lagenarium*) に対する抗カビ力との関係に関して興味ある知見を得た。

論文の審査結果の要旨

本論文は非水銀農業用抗カビ性殺菌剤を探索する目的で行なったものである。

有機チオシアナト化合物の抗カビ性と Horsfall 及び Rich のチオシアナト化合物が抗カビ性を示すためには分子中に第2の電気陰性基を必要とするという見解とを考慮に入れて窒素環状化合物のチオシアナト誘導体を抗カビ力を検討しつつ組織的に多数合成した。

その結果 3-クロロ-6-チオシアナトピリダチンが極めて強い抗カビ力を示しそれは現在広く使用されている。Hoecht 社の Nirit に凌駕する。



このような見解のもとに強力な農業用抗カビ性殺菌剤を得たことは学術上は勿論実用的にも価値の大きい業績であって博士論文として充分価値あることを認める。