薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
101 (7) 633-641 (1981)

Salicylanilide 誘導体の合成とその抗菌性について

濱田喜樹,^a 竹内 烈,^{*,a} 伊藤義雄,^a 松井幸子,^a 伊藤富由^b

名城大学薬学部,^a 関西医科大学医学部^b

On the Antimicrobial Activity and Syntheses of Salicylanilide Derivatives

YOSHIKI HAMADA,^a ISAO TAKEUCHI,^{*,a} YOSHIO ITO,^a

SACHIKO MATSUI,^a and TOMIYOSHI ITO^b

Faculty of Pharmacy, Meijo University,^a 15, Yagoto-Urayama, Tempaku-cho, Tempaku-ku,
Nagoya, 468, Japan and Kansai Medicinal University,^b 1, Humisono-cho,
Moriguchi-shi, Osaka-hu, 570, Japan

(Received January 20, 1981)

α -(or β -) Naphthol, and *p*-substituted phenols (or thiophenol) were condensed to 4-chloro-3-nitrobenzotrifluoride or 5-bromo-2-chloronitrobenzene to form their nitro compounds (1—6). Nitro compounds 1—6 were reduced with stannous chloride and hydrochloric acid to the corresponding amino compounds (7—12). Amino compounds (7—12 and 13—16, 23—28, 39—41) were condensed with 5-chloro- and 3,5-dichloro salicylic acid using phosphorus trichloride in xylene to form their salicylanilide (17—22, 29—38a, 38b, 42—46). Aniline derivatives (47—49) were condensed with salicylaldehyde to form their Schiff bases (50—55). Salicylanilides (17, 20, 29, 31, 34) were acetylated with acetic anhydride and pyridine to form acetylated compounds (56—60).

Antimicrobial tests of the synthesized compounds showed that salicylanilides had a strong antimicrobial activity against some gram-positive bacteria.

Keywords—salicylanilide; naphthyl ether; diphenyl ether; diphenyl sulfide; Schiff base; reduction; acetylation; antimicrobial activity

新しい抗菌性薬剤を開発する目的で前報¹⁾で diphenyl ether, diphenyl sulfide 類の carbanilide 類化合物を合成し、その化学構造と抗菌性に関して検討した結果、4'-chloro-5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)-carbanilide が、白癬菌や *Staphylococcus aureus* に対して有効な事を明らかにした。近年 Singh ら²⁾は、5-chlorosalicylanilide 誘導体が *Staphylococcus* 類に対して強い抗菌力を有することを報告しているので、以上の知見を基礎として今回 Chart 1 に示す。Naphtyl ether 類 (A 型), diphenyl ether および diphenyl sulfide 類 (B 型) (C 型) と Schiff 塩基 (D 型) の化合物を合成し、その抗菌性を検討し知見を得た。以下その結果について報告する。

まず原料として α -naphthol と β -naphthol の K 塩、および *p*-chlorophenol, *p*-methylphenol, *p*-chlorothiophenol の K 塩に、4-chloro-3-nitrobenzotrifluoride³⁾ を 150°C で 5 時間溶融して、ニトロ体 (1—5) を合成した。一方、*p*-chlorothiophenol の K 塩に 5-bromo-2-chloronitrobenzene をエタノール溶媒中反応せしめてニトロ体 (6) とし、ついでこのニトロ体 1—6 を SnCl₂ と HCl にて還元して対応するアミノ体 (7—12) とした。詳細は Table I に示す。ついで、アミノ体 7—8 と 2-amino-4-halo (chloro および bromo) phenyl α -naphthyl ether (13—14),¹⁾ 2-amino-4-halo (chloro および bromo) phenyl β -naphthyl ether (15—16)¹⁾ に xylene 溶媒中 PCl₃ と 5-chlorosalicylic acid を 130°C で 3 時間反応せしめて対応する salicylanilide 体 (17—22) の A 型化合物を合成した。詳細は Chart 2, 3 と Table I, II に示す。

ついで B 型化合物として、9—12 および、2'-amino-4,4'-dichlorodiphenyl ether (23),⁴⁾ 2'-amino-4'-(or 4)-bromo-4(or 4')-chlorodiphenyl ether (24 or 25),⁴⁾ 2'-amino-4'-chloro-4-fluorodiphenyl ether (26),⁴⁾ 2'-amino-4,4'-difluorodiphenyl ether (27)⁵⁾ 2'-amino-4,4'-dichlorodiphenyl sulfide (28)⁴⁾ に xylene 溶媒中 PCl₃ と 5-chlorosalicylic acid とまた、28 に 3,5-dichlorosalicylic acid を前記と同様に反応せしめて化合物 (29—38a, 38b) を合成した。詳細は Chart 4 と Table III に示す。

Chart 1

Chart 2

Chart 3

TABLE I. Yield and Physical Properties of 1—11, and 12

Compd. No.	Yield (%)	Appearance	mp (°C)	IR (cm ⁻¹)		
				ν -NO ₂	ν -O-	ν -NH ₂
1	93	Pale yellow needles	60—63	1320	1090	
2	98	Pale yellow needles	79—82	1320	1090	
3	90	Pale yellow needles	39—41	1320	1090	
4	93	Pale yellow needles	50—51	1320	1090	
5	95	Yellow needles	98—100	1330		
6	95	Yellow needles	66—68	1330		
7	76	Pale yellow oil			1020	3400
8	77	Pale yellow oil			1020	3400
9	85	White needles	76—78		1090	3400
10	87	White needles	156—158		1120	3400
11	90	Pale yellow oil				3400
12	85	Yellow needles	85—87			3400

TABLE II. Yield and Physical Properties of 17—22

Compd. No.	Yield (%)	Appearance	mp (°C)	IR (cm ⁻¹)			Mass (m/e)
				ν -NH-	ν -NHCO-	ν -O-	
17	62	Yellow needles	210—212	3440	1650	1120	457 (M ⁺)
18	68	White needles	188—190	3440	1630	1220	423 (M ⁺)
19	72	White needles	188—190	3440	1625	1220	467 (M ⁺)
20	64	Brown needles	119—122	3460	1650	1110	457 (M ⁺)
21	75	White needles	176—178	3440	1630	1210	423 (M ⁺)
22	83	White needles	180—182	3440	1640	1185	467 (M ⁺)

つぎに C 型化合物として, 4'-amino-2',4-dichlorodiphenyl sulfide (39),⁶⁾ 4'-amino-2'-nitrodiphenyl sulfide (40),⁷⁾ 4'-amino-4-chloro-2'-nitrodiphenyl sulfide (41)⁷⁾ に xylene 溶媒中 PCl₃ と 5-chlorosalicylic acid とまた, 39, 41 に 3,5-dichlorosalicylic acid を前記と同様反応せしめて, 対応する化合物 (42—46) を合成した. 詳細は Chart 5 と Table IV に示す.

Chart 4

TABLE III. Yield and Physical Properties of 29—38a,b

Compd. No.	Yield (%)	Appearance	mp (°C)	IR (cm ⁻¹)		Mass (<i>m/e</i>)
				<i>ν</i> -NH-	<i>ν</i> -NHCO-	
29	62	Brown powder	130—133	3460	1690	441 (M ⁺)
30	60	Brown powder	80—82	3400	1690	421 (M ⁺)
31	58	Pale brown powder	107—110	3460	1650	457 (M ⁺)
32	51	White powder	188—190	3325	1643	467 (M ⁺)
33	34	White powder	176—177	3430	1620	407 (M ⁺)
34	44	White powder	189—191	3440	1630	451 (M ⁺)
35	51	White powder	244—246	3430	1620	451 (M ⁺)
36	47	White powder	184—186	3430	1622	391 (M ⁺)
37	48	White powder	170—172	3430	1610	375 (M ⁺)
38a	76	White powder	140—142	3400	1640	423 (M ⁺)
38b	57	White powder	148—151	3460	1640	457 (M ⁺)

TABLE IV. Yield and Physical Properties of 42—46

Compd. No.	Yield (%)	Appearance	mp (°C)	Analysis (%)			Mass (<i>m/e</i>)
				Calcd (Found)			
				C	H	N	
42	65	Colorless needles	185—187				423 (M ⁺)
43	38	Yellow powder	255—256	56.93 (56.70)	3.27 3.11	6.99 (6.76)	400 (M ⁺)
44	41	Yellow needles	253—255	52.43 (52.40)	2.78 2.67	6.44 (6.08)	434 (M ⁺)
45	50	Colorless needles	163—165				
46	60	Orange prisms	242—245	48.58 (48.50)	2.36 2.20	5.96 (5.69)

Chart 5

Chart 6

TABLE V. Yield and Physical Properties of 50—55

Compd. No.	Yield (%)	Appearance	mp (°C)	Mass (m/e)
50	95	Yellow needles	84—85	265 (M ⁺)
51	72	Yellow needles	96—98	245 (M ⁺)
52	73	Red cottony needles	127—129	256 (M ⁺)
53	94	Yellow needles	124—126	299 (M ⁺)
54	76	Yellow needles	88—89	279 (M ⁺)
55	70	Yellow powder	195—197	290 (M ⁺)

TABLE VI. Yield and Physical Properties of 56—60

Compd. No.	Yield (%)	Appearance	mp (°C)	IR (cm ⁻¹) ν-OAc	Mass (m/e)
56	68	White needles	116—118	1770	493 (M ⁺)
57	75	White needles	111—113	1760	499 (M ⁺)
58	73	White needles	191—193	1760	499 (M ⁺)
59	75	White needles	171—173	1760	483 (M ⁺)
60	70	White needles	78—80	1760	499 (M ⁺)

最後に D 型化合物として, 2,4-dichloroaniline (47), 4-chloro-2-methylaniline (48), 2-methyl-4-nitroaniline (49) にエタノール溶媒中, salicylaldehyde, 5-chlorosalicylaldehyde を反応せしめて Schiff 塩基 (50—55) を合成した. 詳細は Chart 6 と Table V に示す.

Chart 7

TABLE VII. Antibacterial Activity (MIC: $\mu\text{g/ml}$)

17—19		20—22				
Compd. No.		Microorganisms ^{a)}				
		1	2	3	4	5
17	α , X = CF_3	100	100	1	1	10
18	α , X = Cl	>100	>100	0.5	0.5	>100
19	α , X = Br	>100	100	50	10	>100
20	β , X = CF_3	100	100	1	1	5
21	β , X = Cl	>100	>100	0.5	0.1	5
22	β , X = Br	>100	>100	50	10	5

a) 1: *Escherichia coli* K-12, 2: *Pseudomonas aeruginosa* IFO 3901, 3: *Staphylococcus aureus* 209-P, 4: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, 5: *Streptococcus faecalis* Hoshi.

TABLE VIII. Antibacterial Activity (MIC: $\mu\text{g/ml}$)

29—38a

38b

56

Compd. No.		Microorganisms ^{a)}					
		1	2	3	4	5	6
29	X=Cl, Y=O, X'=CF ₃	>100	>100	0.8	0.8	>100	>100
30	X=CH ₃ , Y=O, X'=CF ₃	>100	>100	0.8	0.8	>100	>100
31	X=Cl, Y=S, X'=CF ₃	>100	>100	5	0.8	>100	>100
32	X=Cl, Y=S, X'=Br	>100	>100	0.8	0.8	>100	>100
33	X=Cl, Y=O, X'=Cl	>100	>100	0.8	0.8	>100	>100
34	X=Cl, Y=O, X'=Br	>100	>100	0.8	0.8	>100	>100
35	X=Br, Y=O, X'=Cl	>100	>100	0.8	0.8	>100	>100
36	X=F, Y=O, X'=Cl	>100	>100	0.8	0.8	>100	>100
37	X=F, Y=O, X'=F	>100	>100	0.8	0.8	>100	>100
38a	X=Cl, Y=S, X'=Cl	>100	>100	0.8	0.8	>100	>100
38b		>100	>100	0.8	0.8	>100	>100
56		>100	>100	<0.16	<0.16	>100	>100

a) 1: *Escherichia coli* NIHJ JC-2, 2: *Pseudomonas aeruginosa* NC-5, 3: *Staphyrococcus aureus* FDA 209-P, 4: *Bacillus subtilis* PCI-219, 5: *Candida albicans* ATCC 10259, 6: *Trichophyton rubrum* IFO 9185.

TABLE IX. Antibacterial Activity (MIC: $\mu\text{g/ml}$)

42—44

45, 46

Compd. No.		Microorganisms ^{a)}						
		1	2	3	4	5	6	7
42	X=Cl, Y=Cl	>100	>100	10	10	100	>100	>100
43	X=H, Y=NO ₂	>100	100	12.5	50	100	100	>100
44	X=Cl, Y=NO ₂	>100	100	10	10	100	>100	>100
45	Y=Cl	>100	100	0.16	0.16	100	100	100
46	Y=NO ₂	>100	>100	<0.16	<0.16	>100	>100	>100

a) 1: *Escherichia coli* NIHJ JC-2, 2: *Pseudomonas aeruginosa* NC-5, 3: *Staphyrococcus aureus* FDA 209-P, 4: *Bacillus subtilis* PCI-219, 5: *Candida albicans* ATCC 10259, 6: *Trichophyton rubrum* IFO 9185, 7: *Aspergillus flavus* IFO 8558.

以上合成した化合物のうち, 17, 20, 29, 31, 34 に無水酢酸とピリジン数滴を加えて, acetyl 体 (56—60) を合成した. 詳細は Chart 7 と Table VI に示す. 以上の化合物につき, 抗菌性を検査した. 詳細は Table VII—X に示す.

Table VII—IX より全般的にグラム陰性菌よりもグラム陽性菌に対して抗菌性を示し, 最小発育阻止濃度 (MIC) は 0.1—1 $\mu\text{g/ml}$ 程度であった. Table VII より α 型, β 型とも置換基 X の傾向として $\text{Cl} > \text{CF}_3 > \text{Br}$

TABLE X. Antibacterial Activity (MIC: $\mu\text{g/ml}$)

Compd. No.	Microorganisms ^{a)}					
	1	2	3	4	5	6
50	X=Cl, Y=Cl	>100	>100	>100	>100	>100
51	X=Cl, Y=CH ₃	>100	>100	>100	>100	>100
52	X=NO ₂ , Y=CH ₃	>100	>100	>100	>100	>100
53	X=Cl, Y=Cl	>100	>100	>100	>100	>100
54	X=Cl, Y=CH ₃	>100	>100	>100	>100	>100
55	X=NO ₂ , Y=CH ₃	>100	>100	>100	>100	>100

a) 1: *Escherichia coli* NIHJ JC-2, 2: *Pseudomonas aeruginosa* NC-5, 3: *Staphylococcus aureus* FDA 209-P
 4: *Bacillus subtilis* PCI-219, 5: *Candida albicans* ATCC 10259, 6: *Trichophyton rubrum* IFO 9185.

であり、 α 型より β 型の方がわずかに強い抗菌性が認められた。Table VIII より ether 結合と thioether 結合を有する誘導体においては、抗菌性にはほとんど変化がなかった。5-Chlorosalicylanilide 体 38a を 3,5-dichlorosalicylanilide 体 38b にしても抗菌性に変化はないが、OH 基をアセチル化した 56 になると抗菌性が増加している。Table IX の C 型化合物 42—44 では B 型より抗菌性が低下しているが、45, 46 の 3,5-dichlorosalicylanilide 体になると B 型の場合とは異なって抗菌性は増加した。Table X の D 型の Schiff base 50—55 については全く抗菌性を示さなかった。

実験の部

ニトロ体 (1—6) 対応するフェノール類、チオフェノール類に等 mol の KOH を加え H₂O で溶解させ、K 塩とし、H₂O を完全に除いた後、4-chloro-3-nitrobenzotrifluoride 0.5 当量 mol を加え 150°C 5 h 攪拌、または 5-bromo-2-chloronitrobenzene 1.1 mol をエタノール溶媒中で 4 h 反応せしむ。反応後氷水に注加し、CH₂Cl₂ 抽出、CH₂Cl₂ を無水 MgSO₄ で乾燥、CH₂Cl₂ を留去し、残留物は C₆H₆: *n*-C₆H₁₄ (1: 1) で再結晶する。詳細は Table I に示す。

アミノ体 (7—12) ニトロ体 1—6 と SnCl₂·2H₂O, 3 または 4 当量 mol を conc. HCl, 6 または 8 当量 mol を 70—80°C で 2 h 攪拌、または 40—50°C で攪拌。反応後 5% NaOH またはアンモニア水でアルカリ性とし、CH₂Cl₂ 抽出、CH₂Cl₂ を無水 MgSO₄ で乾燥、ろ過し、残留する結晶は C₆H₆: *n*-C₆H₁₄ (1: 1) 混液で再結晶、油状物はシリカクロマトグラフに付し、C₆H₆: *n*-C₆H₁₄ (1: 1) にて流出する。詳細は Table I に示す。

Salicylanilide 誘導体 (17—22), (29—38a), (42—44) 原料アミン類 (0.1 mol) と 5-chlorosalicylic acid (0.1 mol) を乾燥した xylene 200 ml 中に溶解し、140°C にて PCl₃ 3 ml を加えて、更に 4 h 還流、溶媒を蒸留、残渣をアセトンで再結晶する。詳細は Table II, III, IV に示す。

Salicylanilide 誘導体 (38b), (45, 46) 原料アミン類 (0.1 mol) と 3,5-dichlorosalicylic acid (0.1 mol) を乾燥した xylene 200 ml 中に溶解し、140°C にて PCl₃ 3 ml を加えて、以下前記と同様にする。アセトンで再結晶する。詳細は Table III, IV に示す。

Schiff 塩基誘導体 (50—55) アルデヒド (1 mol) と対応するアミン類 (1 mol) を、エタノール溶媒中水浴上にて 2 h 還流する。溶媒を蒸留、残渣をエタノールで再結晶する。詳細は Table V に示す。

Acetyl 誘導体 (56—60) 対応する Salicylanilide 誘導体 (0.002 mol) を無水酢酸 4 ml とピリジン 1 滴を加えて、水浴上にて 1 h 加熱、その後減圧濃縮して残渣をエタノールで再結晶する。詳細は Table VI に示す。

抗菌試験 被検菌——*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus flavus*.

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定——Heartinfusion agar 培地 (真菌類は Sabouraud's glucose agar 培地) を用いて寒天平板希釈法によって測定した。前培養した菌液の 1 白金耳を、被検物質を含む寒天平板上に接種し、37°C, 24 h (真菌類は 27°C, 2 週間) 培養し、試験菌の増殖が完全に阻止された最小濃度を MIC とした。

謝辞 本研究に当り、元素分析を担当された名城大学分析センターの諸氏に謝意を表します。

引用文献および注

- 1) 浜田喜樹, 松岡英子, 渡辺倫子, 薬誌, **96**, 663 (1976).
- 2) H. Shingh, A.K. Singh, S. Sharma, R.N. Iyer, O.P. Srivastava, *J. Med. Chem.*, **20**, 826 (1977).
- 3) B.A. Porai-Koshits, L.S. Efros, M.I. Krylova, D.A. Livshits, K.Yu. Mar'yanovskaya, I.P. Aleksandrov, K.E. Ul'man, *Zhur. Priklad. Khim.*, **28**, 969 (1955) [*C.A.*, **50**, 4880 (1956)].
- 4) 浜田喜樹, 杉原久義, 伊藤義雄, 伊藤賀裕, 友松滋夫, 薬誌, **87**, 591 (1967).
- 5) 浜田喜樹, 富田扶美子, 松岡英子, 薬誌, **89**, 1218 (1969).
- 6) G.H. Singhal, U.S. Patent 3576872 (1971) [*C.A.*, **75**, 35459 (1971)].
- 7) G. Leandri, A. Mangini, R. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **84**, 3 (1954).