U. D. C. 576.852.211.095.18 : 547.793.4'821.07

317. 谷山兵三, 安井凡平**, 内田 譽***: 結核菌に対する化学療法剤の研究 (第 12 報*)

2- γ -Pyridyl-1,3,4-oxadiazol-5-one 関連化合物の合成及び抗菌作用 その 1

Hyozo Taniyama, Bonpei Yasui, and Homare Uchida***: Studies on Chemotherapeutics for *Mycobacterium tuberculosis*. XII. Synthesis and Antibacterial Activity of 2- γ -Pyridyl-1,3,4-oxadiazol-5-one and its Related Compounds. (1).**

(Pharmaceutical Faculty, University of Osaka**, and National Sanatorium, Toneyama Hospital***)

In order to examine whether the antibacterial mechanism of 2- γ -pyridyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (I), prepared by Smith¹⁾ and reported to possess a strong antitubercular activity, is due to isonicotinic acid hydrazide (INAH) formed from it or to the 1,3,4-oxadiazol-5-one ring, 2- γ -pyridyl-4-phenyl- (II) and 2-(N-oxy- γ -pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-5-one (III) were prepared. (II), (III), and *m*- and *p*-dimethylamino, nitro, amino, and hydroxy derivatives of 2-phenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (IV) were submitted to antibacterial tests but except for (I), the antibacterial activity of these compounds were very weak. This proves that the antibacterial factor is not the oxadiazolone ring but INAH.

These compounds tested were prepared by the reaction of phosgene with carboxylic acid hydrazides. Application of phosgene to *m*- and *p*-nitrobenzoic acid hydrazides and reduction of the cyclized product afforded the amino compound, whose diazotization followed by decomposition gave the hydroxyl compound. These amino and hydroxyl compounds were also obtained directly by the application of phosgene to the corresponding amino- and hydroxy-benzoic acid hydrazides.

(Received August 24, 1956)

イソニコチン酸ヒドラジド (以下 INAH と略称) が優秀な抗結核化学療法剤であることから, この誘導体の合成に関する研究は多数見受けられるが, INAH のカルボン酸ヒドラジドの部分をもとにした異項環の合成は未だ報告されていない. 芳香族又は脂肪族カルボン酸ヒドラジドから 2-aryl(or alkyl)-1,3,4-oxadiazol-5-one を得る Dornow 等¹⁾ 及び Lieser 等²⁾ の方法にしたがい, INAH にホスゲンを作用して 2- γ -pyridyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (I) を始め, 2- γ -pyridyl-4-phenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (II), 2-(N-oxy- γ -pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-5-one (III) などの関連化合物及びフェニル基に種々の置換基を有する 2-phenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one 類の合成を行っていたとき, たまたまスイスの Smith³⁾ も同じ意図で (I) を合成した報告に接し, その後昨年 (1955) の学会講演発表後に入手した文献で米国の Stempel 等⁴⁾ も同じことを行っていたことを知ったが, もともと著者等の研究目的は (I) 及びその関連化合物の結核菌に対する発育抑制の作用機構並びに INAH 耐性菌に対する交叉耐性の有無を検することにあるので, 研究は引続き行つた.

又この系統の化合物の合成については前述の Dornow 等及び Lieser 等の他に古くは Freund 等⁵⁾ の報告があるが, 何れも構造に関しては全く触れていない. もつとも閉環反応で, 1,3,4-oxadiazol-5-one 誘導体が生成することを疑う余地は無いが, 一応赤外吸収スペクトル (Fig. 1, 2) をとり, 上述の閉環生成物が存在する構造を再確認した. すなわち 2-phenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (IV) の 5.60 μ 及び 2-*p*-nitrophenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (VIII) の 5.72 μ はともに -O-CO-NH- 基の存在を表わすが, (VIII) の合成原料の *p*-ニトロ安息香酸ヒドラジドにはこの吸収が存しないことから明らかである.

種々の 1,3,4-oxadiazol-5-one 誘導体の合成法は次のようである. (i) カルボン酸ヒドラジド類をベンゼン

* 第 75 回日本薬学会年会講演 (1955); 第 11 報: 本誌 76, 154 (1956).

** Hotarugaike, Toyonaka, Osaka-fu.

*** Minamitoneyama, Toyonaka, Osaka-fu.

1) A. Dornow, K. Brunchen: Chem. Ber. 82, 121 (1949).

2) T. Lieser, G. Nischk: Ibid. 82, 527 (1949). 3) W. Smith: Science 119, 514 (1954).

4) A. Stempel, J. Zelauskas, J. A. Aeschlimann: J. Org. Chem. 20, 412 (1955).

5) M. Freund, F. Kuh: Ber. 23, 2821 (1890).

Fig. 1.

Fig. 2.

(又はトルエン) に懸濁せしめ、室温で乾燥ホスゲンのやや過剰を導入すると、少し発熱して反応する。未反応のホスゲンを除去し析出する結晶をとる。(ii) カルボン酸ヒドラジド塩酸塩の水溶液に室温でホスゲンを飽和後、希水酸化ナトリウム溶液で中和し、弱酢酸々性になると結晶が析出する。(I)~(VI) の化合物は主に (ii) 法にしたがい合成した。

その他 *m* 及び *p* 位にニトロ基を有する安息香酸ヒドラジド類に (ii) 法で 2-*m*(or *p*)-nitrophenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one を得た。これを還元してアミノ化合物を経てジアゾ化を行い、分解してヒドロキシル化合物に導いた。なおこの方法で得られるアミノ及びヒドロキシル化合物はアミノ安息香酸ヒドラジド及びオキシ安息香酸ヒドラジド類を (ii) 法で直接に合成したものと同定し確めた。

Smith³⁾ は (I) が INAH 耐性菌に対し抗菌力があるように報告しているが、著者等の抗菌試験の結果 (Table I) は明らかに交叉耐性を有する化合物で、又 INAH N-oxide 及びその閉環体 (III) もともに同様に交叉耐性を示す、1-isonicotinyl-2-phenylhydrazine 及びその閉環体の (II) は INAH の基本骨格を有するにも拘わらず

INAH 感性及び耐性両菌に対し同等の抗菌性を示しているが、抗菌力が微弱なので交叉耐性の有無の判定には難かしいが、陰性の傾向があることは注目すべきである。なお興味ある現象は、*p*-アミノ安息香酸ヒドラジドと 2-*p*-aminophenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (X) の関係で、前者より後者の閉環体が抗菌力が強く、かつ交叉耐性も殆んど認められない。以上の実験結果から考察するにこの系統の抗菌作用機構は基本骨格としての INAH の作用に基づくもので、閉環により新生する 1,3,4-oxadiazol-5-one 環による発育抑制の根拠は乏しい。

Table I. Antibacterial Activity of Some Aryl- or Alkyl-carboxylic Acid Hydrazides and 2-Aryl(or Alkyl)-1,3,4-oxadiazol-5-ones against *M. tuberc.*

		Minimum inhibiting concentration (γ /cc.)					
R	R'	RCONHNHR'			R-C $\begin{matrix} \diagup \text{O-CO} \\ \diagdown \text{N-N-R'} \end{matrix}$		
		Aoyama B strain (sensitive to INAH)	Aoyama B strain (resistant to INAH)	Crossed resistance	Aoyama B strain (sensitive to INAH)	Aoyama B strain (resistant to INAH)	Crossed resistance
H	0.1	100	(+)	1.0	200	(+)
C ₆ H ₅ -	100	//	(?)	300	300	(?)
H	10	300	(+)	10	1,000	(+)
//	100	100		100	100
//	//	//		300	300
//	3,000	3,000		3,000	3,000
//	300	300		300	300
//	100	100		100	100
//	30	//	($\pm$)	1,000	1,000
//	300	300		10	10	(-)
//	1,000	1,000		100	100
//	100	300		300	300	

赤外吸収スペクトル測定に御尽力下さった大日本製薬株式会社研究部大迫重雄氏に深謝する。

実 験 の 部

2- γ -Pyridyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (I) (i) INAH 1 g をベンゼン 10 cc に懸濁せしめ、室温で乾燥ホスゲンを導入。やや発熱のもとに内容物は帯黄色になる、一夜放置後過剰のホスゲンを除き析出する結晶を濾取、エタノールから再結晶、mp 268~270° (decomp) の無色針晶 (Smith³⁾ の mp は 265°, 収量 0.7 g。この物質は酸及びアルカリに易溶、水及びエタノールにも可溶。C₇H₅O₂N₃ 計算値 C 51.55, H 3.09, 実験値 C 51.68, H 2.91。

(ii) INAH 2 g を 5% 塩酸 30 cc に溶解、外部から流水で冷却して温度を 15° に保ちながらホスゲンを飽和。10% 苛性ソーダ溶液で中和後酢酸で弱酸性に変え析出する結晶を水洗、エタノールから再結晶、mp 269~270° (decomp)。

2- γ -Pyridyl-4-phenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (II) 1-isonicotinoyl-2-phenylhydrazine 0.8 g を 10% 塩酸 5 cc に溶解、前項 (ii) と同様にホスゲンを飽和。後 10% 苛性ソーダ溶液で中和、生ずる結晶をエタノールから再結晶、mp 187~188° の無色粉末様結晶、収量 0.2 g。C₁₃H₉O₂N₃ 計算値 C 65.26, H 3.79, 実験値 C 65.10, H 3.63。

2-(N-Oxy- γ -pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-5-one (III) INAH N-oxide 1.5 g を 10% 塩酸 20 cc に溶解、

常温でホスゲンを飽和すると結晶析出。これを濾取, エタノールから再結晶, mp 314~315°(decomp) の無色針晶, 収量 1.2 g. $C_8H_5O_3N_3$ 計算値 C 46.93, H 2.81, 実験値 C 47.19, H 2.70.

2-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (IV) 安息香酸ヒドラジド 1 g を 10%塩酸 10 cc に溶解, 前項同様に処理, エタノールより再結晶, 収量 0.95 g, mp 143~145°(decomp) の無色針晶, Dornow 等¹⁾ 及び Lieser 等²⁾ の文献 mp 138°. $C_8H_6O_2N_2$ 計算値 C 59.23, H 3.73, 実験値 C 59.02, H 3.59.

2-p-Dimethylaminophenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (V) p-ジメチルアミノ安息香酸ヒドラジド 1 g を 10%塩酸 20 cc に溶解, ホスゲンを飽和。10%苛性ソーダ溶液で中和後, 酢酸酸性に変え濃縮乾固。エタノールで抽出し水 3 cc を加え濃縮すると粗製品が析出。熱湯洗浄後エタノールから再結晶, mp 245° の無色鱗片状品, 収量 1 g. $C_{10}H_{11}O_2N_3$ 計算値 C 58.53, H 5.40, N 20.48, 実験値 C 58.71, H 5.51, N 20.24.

2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (VI) 酢酸ヒドラジド 1 g を水 3 cc に溶解, 室温でホスゲンを飽和, 後 10%苛性ソーダ溶液で中和。水及び過剰のホスゲンを減圧で留去。減圧蒸留に付すると bp₁₅ 138~142° で得られる。mp 112°, 収量 0.2 g. Dornow 等¹⁾ の融点に一致。

2-m-Nitrophenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (VII) m-ニトロ安息香酸ヒドラジド 2 g を 10%塩酸 20 cc に溶解し, (IV) と同様に処理。エタノールから再結晶, mp 192°(decomp) の無色針晶, 収量 1.5 g. $C_8H_5O_4N_3$ 計算値 C 46.38, H 2.48, 実験値 C 46.67, H 2.42.

2-p-Nitrophenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (VIII) p-ニトロ安息香酸ヒドラジド 2 g, 10%塩酸 20 cc から前項同様処理し, エタノールから再結晶, mp 249~251°(decomp) の無色針晶, 収量 1.3 g. $C_8H_5O_4N_3$ 計算値 C 46.38, H 2.48, 実験値 C 46.66, 46.55, H 2.27, 2.28.

2-m-Aminophenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (IX) (i) 還元鉄 5 g, 塩化ナトリウム 0.5 g 及び水 20 cc の混液を 60° に保ち, これに (VII) 1 g をかきまぜながら徐々に加える。更に 4 時間煮沸後温時濾過して鉄を濾別, 濾液を減圧濃縮して乾固。無水メタノールで温時抽出。水 3 cc を加え再び濃縮すると結晶析出。エタノールから再結晶, mp 97° の無色針晶(含水結晶), 収量 0.6 g. 無水磷酸上で 80°, 10 時間乾燥すると結晶水を失い mp 175~176°(decomp) の無色針晶に変化。 $C_8H_7O_2N_3$ 計算値 C 54.21, H 3.98, 実験値 C 54.17, H 4.13.

(ii) m-アミノ安息香酸ヒドラジド塩酸塩 2 g を水 20 cc に溶かし, 常温でホスゲンを飽和, 後 10%苛性ソーダ溶液で中和, さらに酢酸酸性に変え放置すると結晶が析出。エタノールから再結晶, mp 97° の無色針晶, 収量 1.3 g. $C_8H_7O_2N_3 \cdot H_2O$ 計算値 C 49.23, H 4.65, 実験値 C 49.42, H 4.69. (i) と同様に乾燥すると mp 175~176°(decomp) の無色針晶になるので同一物質と認む。 $C_8H_7O_2N_3$ 計算値 C 54.21, H 3.98, 実験値 C 53.97, H 4.07.

2-p-Aminophenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (X) (i) 還元鉄 4 g, 10%塩酸 10 cc 及び水 20 cc の混液に (VIII) 1 g を前項 (i) と同様操作を行う。エタノールから再結晶, mp 175~176°(decomp) の無色針晶(含水結晶), 収量 0.65 g. $C_8H_7O_2N_3 \cdot H_2O$ 計算値 C 49.23, H 4.65, 実験値 C 49.35, H 4.45. 無水磷酸上で 80°, 12 時間乾燥すると無水物になる。 mp 175~176°(decomp) の無色粉末様結晶。 $C_8H_7O_2N_3$ 計算値 C 54.21, H 3.98, 実験値 C 54.05, H 3.90.

(ii) p-アミノ安息香酸ヒドラジド 1 g を 10%塩酸 20 cc に溶解, ホスゲンを飽和, その後前項 (ii) と同様に処理, mp 176°(decomp) の無色針晶, 収量 0.8 g. また無水磷酸上で乾燥し mp 175~176°(decomp) を示す無水物を得。これらは共に (i) 法によるものと同一物質である。

2-m-Hydroxyphenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (XI) (i) (IX) 0.1 g を 20%塩酸 6 cc に溶解し, 0° でかきまぜながら亜硝酸ナトリウム 0.05 g を水 1 cc に溶かしたものを滴加, ジアゾ化を行う。後熱湯中に注ぎ加水分解。冷後 10%苛性ソーダ溶液で中和, さらに酢酸酸性で減圧乾固, 無水メタノールで抽出, 水 2 cc を加え再び濃縮すると結晶析出。エタノールから再結晶, mp 232~234° の無色粉末様結晶, 収量 0.04 g. $C_8H_6O_3N_2$ 計算値 C 53.90, H 3.40, 実験値 C 54.05, H 3.31.

(ii) m-オキシ安息香酸ヒドラジド 2 g を 10%塩酸 20 cc に溶解し, ホスゲンを飽和, その後は前項 (ii) と同様に処理, mp 234° の無色粉末様結晶を得。収量 0.7 g. $C_8H_6O_3N_2$ 計算値 C 53.90, H 3.40, 実験値 C 54.18, H 3.45.

2-p-Hydroxyphenyl-1,3,4-oxadiazol-5-one (XII) (i) (X) 0.28 g を 20%塩酸 10 cc に溶解し, 0° で亜硝酸ナトリウム 0.13 g を水 1 cc にとかしたものを滴加, ジアゾ化を行う。その後の処理は前項 (i) と同様である。 mp 273°(decomp) の無色針晶, 収量 0.08 g. $C_8H_6O_3N_2$ 計算値 C 53.93, H 3.40, 実験値 C 54.04, H 3.34.

(ii) p-オキシ安息香酸ヒドラジド 3 g を 10%塩酸 20 cc に溶解, ホスゲンを飽和後, 前項 (ii) と同様処理し mp 273~274°(decomp) の無色針晶を得。収量 2.2 g. $C_8H_6O_3N_2$ 計算値 C 53.93, H 3.40, 実験値 C 54.24, H 3.35.

結核菌に対する抗菌試験 試験管内結核菌発育阻止試験の方法は本研究第 1 報⁶⁾ に準じて行つた。

大阪大学薬学部 国立療養所刀根山病院