UDC 615.754.5

11. 守田 実：アンチピリン誘導体の合成および抗菌性(第5報^{*1})

チアゾール系化合物 その2

Minoru Morita: Synthesis and Antibacterial Activity of Antipyrine Derivatives. V. Thiazoles. (2).

(National Institute of Hygienic Sciences, Osaka Branch^{*2})

Since 4-(4-antipyrinyl)-2-salicylidenehydrazinethiazole showed characteristic action of inhibiting growth of *Staphylococcus aureus* in 160,000 dilution (6.25 γ /cc.), 18 kinds of new compounds of this series were synthesized in order to examine the changes in antibacterial activity when the salicylidene group was substituted with other arylidene groups and by introduction of an alkyl group in 5-position of the thiazole ring. These compounds and one known compound were tested with human-type tubercle bacilli, *Staph. aureus*, and *E. coli*. For tubercle bacilli, compounds with *p*- or *m*-hydroxybenzylidene, in place of salicylidene, were more effective, while the activity decreased markedly against *Staph. aureus* in the case of arylidene groups other than salicylidene and by introduction of an alkyl group in 5-position.

(Received March 31, 1961)

前報において二、三の 4-(4-antipyrinyl)-2-arylidenehydrazinethiazole を合成しその抗菌性を検討した結果、arylidene 基が salicylidene 基の場合には抗結核菌性が意外に弱く、*p*-acetamidobenzylidene 基の場合にはある程度効力を保持し、従来この系統における化合物の抗結核性¹⁾とは逆の現象を呈すること、および 4-(4-antipyrinyl)-2-salicylidenehydrazinethiazole が *Staph. aureus* に対して特異的に 16 万倍の希釈倍率において発育阻止作用を有すること、またこれと類似構造を有する 4-methyl-2-salicylidenehydrazinethiazole は同菌に対して無効であることを報告した。これらの事実は thiazole 核の 4 位に存在するアンチピリン核が抗微生物性において関与しているように考えられ甚だ興味深い。今回著者はさらにこの種化合物の arylidene 基を変えた場合と、thiazole 核の 5 位にアルキル基を導入した場合の抗菌力における変化を検討することを意図し、新たに同系統の新化合物 18 種を合成し、これらの *in vitro* 抗菌性を検討した結果について報告する。合成法は前報におけると同様、Bose, McLean, Smith²⁾、谷山等¹⁾の方法に準じて酢酸ナトリウムの存在下に熱エタノール中でチオセミカルバゾン類(salicylaldehyde thiosemicarbazone, *p*-acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone, 5-nitrofurfural thiosemicarbazone および新たに *m*-hydroxybenzaldehyde thiosemicarbazone, *p*-hydroxybenzaldehyde thiosemicarbazone, piperonal thiosemicarbazone, 4-formylantipyrine thiosemicarbazone)と 4-(2-bromoacyl)antipyrine (acyl=acetyl, propionyl, butyryl, valeryl)との反応を行ない 5-methyl(I), 5-ethyl(II), 5-propyl(III)-4-(4-antipyrinyl)-2-salicylidenehydrazinethiazole, 5-methyl(IV), 5-ethyl(V), 5-propyl(VI)-4-(4-antipyrinyl)-2-*p*-acetamidobenzylidenehydrazinethiazole, 5-methyl(VII), 5-ethyl(VIII)-4-(4-antipyrinyl)-2-(5-nitrofurfurylidenehydrazino)thiazole, 4-(4-antipyrinyl)-2-*m*-hydroxybenzylidenehydrazinethiazole (IX), 5-methyl(X), 5-ethyl(XI)-4-(4-antipyrinyl)-2-*m*-hydroxybenzylidenehydrazinethiazole, -4-(4-antipyrinyl)-2-*p*-hydroxybenzylidenehydrazinethiazole (XII), 5-methyl(XIII), 5-ethyl(XIV)-4-(4-antipyrinyl)-2-*p*-hydroxybenzylidenehydrazinethiazole, 4-(4-antipyrinyl)-2-piperonylidenehydrazinethiazole (XV), 4-(4-antipyrinyl)-5-methyl-2-piperonylidenehydrazinethiazole (XVI), 4-(4-antipyrinyl)-2-(4-antipyrinyl)methylenehydrazinethiazole (XVII), 5-methyl(XVIII), 5-ethyl(XIX)-4-(4-antipyrinyl)-2-(4-antipyrinyl)methylenehydrazinethiazole を得た。これらの中で (XVII)

^{*1} 第4報：本誌 82, 57 (1962).^{*2} Hoenzaka-cho, Higashi-ku, Osaka.

1) 谷山, 田中, 内田：本誌 74, 370(1954).

2) P. K. Bose: J. Indian Chem. Soc. 1, 51(1924~1925) (Chem. Zentr. 1925, I 528); J. McLean, et al.: J. Chem. Soc. 1937, 556; J. L. B. Smith, et al.: Trans. Roy. Soc. S. Africa 18, Pt. 3, 229 (1929) (C.A. 24, 2130(1930)).

はすでに Klosa³⁾ により 4-formylantipyrine thiosemicarbazone と 4-chloroacetylantipyrine とより合成されている。

ついでこれらの化合物について抗菌性を検討した結果を Table I に示す。被検菌ならびに試験方法は第1報に準じて行なった。

Table I. Antibacterial Activity of 4-(4-Antipyrinyl)-2-arylidenehydrazinothiazoles (MIC γ /cc.)

Strain Compd. No.	Mycobact. tuberculosis ^{a)}		Staph. aureus ^{b)}	E. coli ^{b)}
	H ₃₇	Rv	FDA 209P	NIHJ
(I)	>200	(100)	50	>100
(II)	>200		>100	>100
(III)	>200		>100	>100
(IV)	50	(12.5)	>100	>100
(V)	25	(12.5)	>100	>100
(VI)	25	(12.5)	>100	>100
(VII)	>200		50	>100
(VIII)	>200		100	>100
(IX)	25	(12.5)	>100	>100
(X)	50	(12.5)	>100	>100
(XI)	>200	(100)	>100	>100
(XII)	50	(12.5)	>100	>100
(XIII)	50	(12.5)	>100	>100
(XIV)	100	(50)	>100	>100
(XV)	25	(3.12)	>100	>100
(XVI)	100		>100	>100
(XVII)	>200		>100	>100
(XVIII)	>200		>100	>100
(XIX)	>200		>100	>100

3) J. Klosa : Arch. Pharm. 228, 217(1955).

INAH	0.25	—	—
Thioacetazone	6.25	—	—
Furacine	—	20	10

a) Incubated at 37° for 3 weeks in Kirchner medium containing 10% albumin.

b) Incubated at 37° for 18 to 20 hrs. in bouillon medium.

Values in parentheses indicate partially inhibitory concentration.

Table I によれば結核菌に対しては arylidene 基が salicylidene 基の場合にはやはり効力がなく、*p*-acetamidobenzylidene 基の場合には、ある程度効力を保持している。しかしこの salicylidene 基のベンゼン核上の OH 基が *m* あるいは *p* 位に移った 2-*m*-hydroxybenzylidenethiazolidine あるいは 2-*p*-hydroxybenzylidenethiazolidine-4-(4-antipyrinyl)thiazole ではやや効力を有し、piperonylidene 基の場合も salicylidene 基の場合より効力が大である。

さきに谷山等は salicylidenehydrazinethiazole が他の arylidenehydrazinethiazole に比して顕著な抗結核菌性を有すること¹⁾ から、さらに thiazole 核を thiazolidinone 核に変えて、一層強力な発育阻止力を有する salicylidenehydrazinethiazolidinone を発見している。そしてこの際 arylidene 基のベンゼン核上の置換基の影響を検討した結果、OH 基を *m* あるいは *p* 位に有する *m*-hydroxybenzylidenethiazolidinone-あるいは *p*-hydroxybenzylidenethiazolidinone および piperonylidenehydrazono-あるいは *p*-acetamidobenzylidenethiazolidinone などの他の arylidenehydrazonothiazolidinone ではかえって効力が減退すること⁴⁾ から抗結核性を保持するためには OH 基は *o* 位に存在することが必要であると報告している。もちろん thiazole 核と thiazolidinone 核との相違もあるため一概には論じ得ないが本報において検討した 4-(4-antipyrinyl)-2-arylidenethiazolidinone 類では上述したようにその効力が全く逆の状態になっていることは甚だ興味深い。

一方グラム陽性の *Staph. aureus* に対しては、前報で報じた 4-(4-antipyrinyl)-2-salicylidenehydrazinethiazole の thiazole 核の 5 位にアルキル基を導入した場合にはかえって効力の減退をきたした。アルキル基がメチル基である (I) では弱いながらも、まだ発育阻止力を有したが、アルキル基がさらに大となつた (II), (III) および他の arylidene 基の場合 (ただし 5-nitrofurfurylidene 基はのぞく) には全く無効となつた。これは上述の抗結核菌性とは逆の状態である。なおグラム陰性の *E. coli* に対してはいずれの化合物も無効であつた。

実験の部

4-(4-Antipyrinyl)-2-arylidenethiazolidinone 類 (I)~(XIX) チオセミカルパゾン類 0.5~0.7 g に少過剰 (1.02 倍モル) の 4-(2-bromoacetyl)antipyrine 類, AcONa·3H₂O (1.1 倍モル) および EtOH 5~10 cc を加え、水浴上 30 min~1 hr 還流。減圧下に大部分の EtOH を留去。残留物に水を加えて析出する結晶を濾取、水洗、ただし 5-nitrofurfural thiosemicarbazone の場合には EtOH に難溶性で反応が充分進行しにくいため、前報におけると同様、その 0.3 g に対し EtOH 100 cc を使用し 30 min 反応を行なつた。得量はいずれも 90~95%。

Table II. 4-(4-Antipyrinyl)-2-arylidenethiazolidinones

Compd. No.	mp. (°C)	Recryst. solvent	Appearance	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
(I)	154 (decomp.)	EtOH	yellow needles	C ₂₂ H ₂₁ O ₂ N ₅ S	63.00	5.05	16.80	62.78	5.13	16.77
(II)	235~237	EtOH	yellow needles	C ₂₃ H ₂₃ O ₂ N ₅ S	63.74	5.31		63.77	5.38	
(III)	201~202	EtOH	yellow needles	C ₂₄ H ₂₅ O ₂ N ₅ S	64.43	5.59	15.65	64.25	5.83	15.75
(IV)	290 (decomp.)	dil. pyridine	light yellow needles	C ₂₄ H ₂₄ O ₂ N ₆ S			18.30			18.31
(V)	247 (decomp.)	dil. pyridine	light yellow granules	C ₂₅ H ₂₆ O ₂ N ₆ S	63.29	5.48		62.98	5.59	

4) 谷山, 田中, 内田: 本誌 75, 382(1955).

(VI)	263 (decomp.)	dil. pyridine	light yellow needles	$C_{26}H_{25}O_2N_6S$	63.93	5.74	17.21	63.87	5.85	17.34
(VII)	222~223 (decomp.)	dil. pyridine	brownish violet granules	$C_{20}H_{18}O_3N_6S$			19.18			18.90
(VIII)	215~217 (decomp.)	dil. pyridine	brownish violet granules	$C_{21}H_{20}O_3N_6S$	55.75	4.42	18.58	56.05	4.65	18.79
(IX)	220 (decompd.)	dil. pyridine	light brown granules	$C_{21}H_{19}O_2N_5S$			17.28			17.18
(X)	285 (decomp.)	dil. pyridine	light yellow granules	$C_{22}H_{21}O_2N_5S$	63.00	5.05	16.67	63.09	5.33	16.52
(XI)	280 (decomp.)	dil. pyridine	light yellow granules	$C_{23}H_{23}O_2N_5S$			16.17			16.37
(XII)	252 (decomp.)	pyridine	yellowish brown granules	$C_{21}H_{19}O_2N_5S$	62.22	4.69	17.28	62.30	4.49	17.30
(XIII)	195 (decomp.)	dil. EtOH	light brown needles	$C_{22}H_{21}O_2N_5S \cdot \frac{1}{4}H_2O$	62.34	5.08	16.53	62.34	5.35	16.54
(XIV)	194 (decomp.)	dil. EtOH	light yellow granules	$C_{23}H_{23}O_2N_5S \cdot H_2O$	61.20	5.59	15.52	60.96	5.75	15.26
(XV)	213	EtOH	yellow granules	$C_{22}H_{19}O_3N_5S$	60.97	4.39	16.17	61.06	4.53	15.98
(XVI)	255~257 (decomp.)	dil. pyridine	light yellow needles	$C_{23}H_{21}O_3N_5S$			15.87			15.86
(XVII)	258~259 (decomp.)	dil. pyridine	light brown granules	$C_{26}H_{25}O_2N_7S$	62.53	5.01	19.64	62.41	5.30	19.65
(XVIII)	268~269 (decomp.)	dil. pyridine	light yellow granules	$C_{27}H_{27}O_2N_7S$	63.16	5.26		63.13	5.28	
(XIX)	287~288 (decomp.)	EtOH	orange needles	$C_{26}H_{29}O_2N_7S$			18.60			18.42

終わりに臨み終始御懇篤なる御指導，御鞭撻と原稿の御校閲を賜わった京都大学教授 上尾先生，国立衛生試験所 小川支所長に深謝し，また研究の機会を与えられ御激励を賜わった刈米所長，中島部長，吉村室長に感謝致します。なお種々御便宜を与えられた藤沢薬工研究所長 小原博士，山元博士，元素分析をお願いした京大元素分析センターの諸氏，抗菌力試験で御援助を賜わった宇都宮，旭，磯村の各技官，藤沢薬工研究所の唐崎氏に厚く御礼申し上げます。

国立衛生試験所大阪支所