含硫カルコン誘導体の合成ならびにその生物活性について (第 1 報¹⁾)

Alkylthiochalcone 類の合成ならびに抗菌作用

広瀬一雄, 鵜飼茂夫, 服部卓也

岐阜薬科大学²⁾Synthesis and Biological Activity of Sulfur Containing Derivatives of Chalcone I.¹⁾

Synthesis and Antibacterial Action of Alkylthiochalcones

KAZUO HIROSE, SHIGEO UKAI and TAKUYA HATTORI

Gifu College of Pharmacy²⁾

(Received January 5, 1971)

Alkylthiochalcones (IV—LIV) were synthesized by the condensation of alkylthioacetophenones (I—III) with aromatic aldehydes for the purpose of screening their antibacterial activity *in vitro*. Of these chalcone derivatives tested, 18 compounds (IV, VI, XII, XIII, XVI, XIX, XX, XXII, XXIII, XXVIII, XXX, XXXI, XXXII, XXXVI, XXXVII, XXXIX, IL, and LIH) showed a relatively intense antibacterial activity against *Bacillus subtilis* NRRL, and VI was also effective against *Escherichia coli* O-55. XXXVIII revealed antibacterial action only against *Staphylococcus aureus* 209 P.

カルコン類の生物活性に関する研究は天然および合成品について広範になされ、現在までに抗菌作用,³⁾ 抗癌作用,⁴⁾ およびその他幾多の薬理作用⁵⁾ が報告されている。そして近年ではその含窒素誘導体であるアザカルコン類の合成⁶⁾ ならびに抗癌⁷⁾ その他の生理作用⁸⁾ が研究され、その成果が期待されている。しかしながら含硫カルコン類についての報告はきわめて少なく,⁹⁾ この方面の研究はほとんどなされていない。

Geiger, Conn ら¹⁰⁾ によれば penicillic acid, clavacine の抗菌作用は分子内に存在する α, β -不飽和ケトン (vinyl ketone) に起因するといわれ、カルコン類の場合も同様に考えられている。^{3b)}

著者ら¹¹⁾ は先に環状 vinyl ketone とみなしうるキノン類の alkylthio ならびに arylthio 誘導体の合成について報告したが、今回はその化学構造との関連に興味を抱き、まずカルコンのベンゾイル部の芳香環に alkylthio

- 1) その 1 部は日本薬学会第 12 回東海支部大会で発表、四日市, 1963 年 10 月 2 日。
- 2) Location: Mitahora 492-36, Gifu.
- 3) a) E. Schraufstatter, S. Deutsch, *Z. Naturforsch.*, **1948**, 163; b) N. Gudi, S. Hiremath, V. Badiger, S. Rajagopal, *Arch. Pharm.*, **295**, 16 (1962); c) S.H. Dandegaonker, G.R. Revan, *ibid.*, **300**, 897 (1967).
- 4) S.B. William, B.L. Edna, *Eur. J. Cancer*, **4**, 587, 607 (1968); H.I. Olaw, *Arch. Geschwulstforsch.*, **32**, 322 (1968).
- 5) K. Formanek, H. Höller, H. Janisch, W. Kowac, *Pharm. Acta Helv.*, **33**, 437 (1958); G.V. Rossi, E.W. Packman, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **47**, 640 (1958); G. Miklos, S. Janos, S. Tamas, *Kiserl. Orvostud.*, **20**, 540 (1968) [*C.A.*, **70**, 56156t (1969)].
- 6) N.P. Buu-Hoi, N.D. Xuong, T.C. Trien, *Bull. Soc. Chim. France*, **1961**, 584; J. Koo, *J. Org. Chem.*, **26**, 4185 (1961); 赤星三彌, 久津間輝雄, 薬誌, **88**, 1011, 1016 (1968).
- 7) a) D. Donnelly, R. Geoghegan, C. Ó'Brien, E. Philbin, T.S. Wheeler, *J. Med. Chem.*, **8**, 872 (1965); b) T. Irikura, Y. Hasegawa, H. Kawasaki, T. Toyota, R. Enta, S. Sato, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **18**, 1408 (1970).
- 8) J. Koo, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1329 (1964); A.C. Annigeri, S. Siddappa, *Indian J. Chem.*, **1**, 484 (1963); *idem*, *Monatsh. Chem.*, **96**, 625 (1965).
- 9) a) V.F. Belyaev, A.I. Abrazhevich, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1967**, 828 [*C.A.*, **68**, 114331t (1968)]; b) E.A. Shkova, E. Velarde, E.G. Treshchova, *Zh. Org. Khim.*, **3**, 1678 (1967) [*C.A.*, **68**, 2751y (1968)].
- 10) W.B. Geiger, J.E. Conn, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 112 (1945).
- 11) S. Ukai, K. Hirose, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **16**, 195, 202, 606 (1968).

I, IV—XX: R₁=CH₃S, R₂=H, R₃=CH₃II, XXI—XXXVII: R₁=CH₃S, R₂=H, R₃=ClIII, XXXVIII—LIV: R₂=CH₃S, R₁=R₃=H

Chart 1

TABLE I

Compd. No.	ϕ	Yield (%)	mp (°C) (bp(°C)/mmHg)	Appearance (Recryst. solvt.)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
IV		78	47	yellow plates (EtOH)	C ₁₇ H ₁₆ O ₃ S	76.08	6.01		75.83	5.94	
V		76	49—50	yellow needles (EtOH)	C ₁₇ H ₁₅ OSCl	67.43	4.99		67.19	5.00	
VI		77	87	yellow needles (EtOH)	C ₁₇ H ₁₅ OSCl	67.43	4.99		67.30	5.00	
VII		65	(172—175) /0.3	yellow oil	C ₁₈ H ₁₈ OS	76.56	6.43		76.54	6.51	
VIII		85	90	yellow needles (EtOH)	C ₁₈ H ₁₈ OS	76.56	6.43		76.46	6.43	
IX		61	108	yellow flakes (EtOH)	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ NS	65.16	4.83	4.47	65.44	5.09	4.49
X		85	165	yellow needles (EtOH)	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ NS	65.16	4.83	4.47	65.08	5.00	4.26
XI		46	(210/0.54)	orange reddish solid	C ₁₇ H ₁₇ ONS	72.05	6.05	4.94	72.18	6.32	5.02
XII		76	119	orange yellow needles (EtOH)	C ₁₉ H ₂₁ ONS	73.27	6.80	4.50	73.04	6.64	4.49
XIII		48	125	yellow needles (toluene)	C ₁₇ H ₁₆ O ₂ S	71.80	5.67		71.73	5.77	
XIV		91	55 (175/0.1)	yellow prisms (EtOH)	C ₁₈ H ₁₈ O ₂ S	72.45	6.08		72.27	6.07	
XV		75	49 (195/0.3)	yellow needles (EtOH)	C ₁₈ H ₁₈ O ₂ S	72.45	6.08		72.20	6.20	
XVI		43	88—89	yellow needles (dil. AcOH)	C ₁₈ H ₁₈ O ₃ S	68.76	5.77		68.46	6.22	
XVII		82	81	yellow needles (EtOH)	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ S	69.21	5.16		69.34	5.06	
XVIII		79	70	yellow needles (dil. EtOH)	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ S	69.74	5.46		69.98	5.45	
XIX		67	203	yellow flakes (AcOH)	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ NS ₂	58.75	4.93	4.05	58.76	5.08	4.00
XX		64	64	yellow needles (EtOH)	C ₁₈ H ₁₈ OS ₂	68.75	5.77		68.68	5.70	

a) All melting and boiling points are uncorrected.

TABLE II

Compd. No.	ϕ	Yield (%)	mp(°C) ^{a)} (bp(°C)/mmHg)	Appearance (Recryst. solvt.)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
XXI		69	47(160/0.35)	pale yellow crystals (EtOH)	C ₁₆ H ₁₃ OSCl	66.54	4.54		66.56	4.81	
XXII		71	67	yellow needles (EtOH)	C ₁₆ H ₁₂ OSCl ₂	59.45	3.74		59.43	3.82	
XXIII		71	142	pale yellow needles (EtOH)	C ₁₆ H ₁₂ OSCl ₂	59.45	3.74		59.23	3.91	
XXIV		57	59	yellow needles (dil EtOH)	C ₁₇ H ₁₅ OSCl	67.43	4.99		67.14	5.13	
XXV		67	104	yellow needles (dil EtOH)	C ₁₇ H ₁₅ OSCl	67.43	4.99		67.37	5.03	
XXVI		55	131	yellow needles (EtOH)	C ₁₆ H ₁₂ O ₃ ⁻ NSCl	57.57	3.62	4.20	57.45	3.87	4.17
XXVII		80	174—176	yellow needles (toluene)	C ₁₆ H ₁₂ O ₃ ⁻ NSCl	57.57	3.62	4.20	57.60	3.87	4.19
XXVIII		53	140	orange yellow needles (toluene)	C ₁₆ H ₁₄ ⁻ ONSCl	63.25	4.65	4.61	63.34	4.63	4.88
XXIX		87	128	orange yellow needles (EtOH)	C ₁₈ H ₁₈ ⁻ ONSCl	65.15	5.47	4.22	65.38	5.60	4.50
XXX		45	137	pale yellow needles (CCl ₄)	C ₁₆ H ₁₃ ⁻ O ₂ SCl	63.05	4.30		62.75	4.58	
XXXI		89	70(197/0.45)	yellow prisms (EtOH)	C ₁₇ H ₁₅ ⁻ O ₂ SCl	64.04	4.74		64.02	5.04	
XXXII		56	94	yellow needles (EtOH)	C ₁₇ H ₁₅ ⁻ O ₂ SCl	64.04	4.74		64.23	4.68	
XXXIII		42	81—83 (220/0.22)	yellow crystals (dil. AcOH)	C ₁₇ H ₁₅ ⁻ O ₃ SCl	60.98	4.52		60.81	4.81	
XXXIV		77	110	yellow needles (MeOH)	C ₁₇ H ₁₃ ⁻ O ₃ SCl	61.35	3.94		61.07	4.05	
XXXV		54	84	yellow crystals (ligroine)	C ₁₄ H ₁₁ ⁻ O ₂ SCl	60.32	3.98		60.25	4.28	
XXXVI		61	188	yellow crystals (BuOH)	C ₁₆ H ₁₄ ⁻ O ₃ NS ₂ Cl	52.24	3.84	3.81	52.35	4.01	3.86
XXXVII		72	99(210/0.25)	yellow needles (EtOH)	C ₁₇ H ₁₅ OS ₂ Cl	60.97	4.52		60.97	4.50	

^{a)} All melting and boiling points are uncorrected.

基を持った一連の化合物を合成しそれらの抗菌力試験スクリーニングを行ない若干の知見を得た。

Alkylthiochalcone 類の合成

カルコン類は一般にアセトフェノン類と芳香族アルデヒドとのアルカリ縮合によるか、あるいは塩化アルミニウム存在下に桂皮酸クロリッド類と芳香族化合物とを反応させることによって合成される。

TABLE III $\text{CH}_3\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCH}=\text{CH}\phi$

Compd. No.	ϕ	Yield (%)	mp (°C) ^{a)} (bp (°C)/mmHg)	Appearance (Recryst. solvt.)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
XXXVIII		57	119—120 ^{b)}	pale yellow needles (ligroine)	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OS}$	75.56	5.55		75.84	5.73	
XXXIX		64	96	yellow needles (EtOH)	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{OSCl}$	66.54	4.54		66.75	4.60	
IL		53	160	pale yellow needles (toluene)	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{OSCl}$	66.54	4.54		66.82	4.55	
ILI		57	79—80 (180/ 0.15)	pale yellow prisms (EtOH)	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{OS}$	76.08	6.01		76.42	6.23	
ILII		79	140	pale yellow needles (EtOH)	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{OS}$	76.08	6.01		75.90	6.18	
ILIII		55	118	pale yellow needles (EtOH)	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{NS}$	64.20	4.38	4.68	64.26	4.28	4.55
ILIV		64	187.5	yellow needles (toluene)	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{NS}$	64.20	4.38	4.68	64.44	4.67	4.82
ILV		56	212	yellow needles (toluene)	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ONS}$	71.34	5.61	5.20	71.59	5.78	5.34
ILVI		42	92	orange yellow needles (EtOH)	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ONS}$	72.69	6.44	4.71	72.40	6.51	4.78
ILVII		44	141	yellow needles (benzene)	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$	71.08	5.22		70.89	5.37	
ILVIII		60	(220/ 0.7)	yellow oil	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$	71.80	5.67		71.78	5.98	
ILIX		45	130	pale yellow needles (ligroine)	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$	71.80	5.67		71.53	5.69	
L		40	132	yellow needles (EtOH)	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$	67.98	5.37		67.98	5.66	
LI		42	146	yellow leaves (EtOH)	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$	68.44	4.73		68.22	5.03	
LII		46	108	pale yellow granules (ligroine)	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$	68.83	4.95		69.04	5.25	
LIII		88	229	pale yellow needles (AcOH)	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NS}_2$	57.64	4.54	4.20	57.93	4.82	4.32
LIV		65	128	pale yellow flakes (EtOH)	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{OS}_2$	67.96	5.37		68.22	5.67	

a) All melting and boiling points are uncorrected.

b) lit.^{9b)} mp 116.5—117°

最近 Shkova ら^{9b)} は 4'-methylthio ならびに 4'-ethylthiochalcone を後者の方法によって得たと報告しているが、著者らは alkylthiochalcone 類の合成法について検討を加えた結果前者の方法によって十分目的を達することを知った。すなわちカルコン類の抗菌作用は一般にベンザル部の芳香環上の置換基によってかなり影響されること^{3a)} から、アセトフェノン類は *o*-alkylthio 置換体として 2-methylthio-5-methylacetophenone (I)¹²⁾ お

12) K. Auwers, F. Arndt, *Ber.*, 42, 537 (1909).

TABLE IV. Antibacterial Activity of Alkylthiochalcones ($\mu\text{g/ml}$)

ϕ	Compound No.				Compound No.
		<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	<i>Escherichia coli</i> O-55	<i>Bacillus subtilis</i> NRRL		<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	<i>Escherichia coli</i> O-55	<i>Bacillus subtilis</i> NRRL
IV	>100	>100	100	XXI	>100	>100	>100
V	>100	>100	>100	XXII	>100	>100	25
VI	>100	25	50	XXIII	>100	>100	6.25
VII	>100	>100	>100	XXIV	>100	>100	>100
VIII	>100	>100	>100	XXV	>100	>100	>100
IX	>100	>100	>100	XXVI	>100	>100	>100
X	>100	>100	>100	XXVII	>100	>100	>100
XI	>100	>100	>100	XXVIII	>100	>100	12.5
XII	>100	>100	25	XXIX	>100	>100	>100
XIII	>100	>100	50	XXX	>100	>100	25
XIV	>100	>100	>100	XXXI	>100	>100	25
XV	>100	>100	>100	XXXII	>100	>100	50
XVI	>100	>100	100	XXXIII	>100	>100	>100
XVII	>100	>100	>100	XXXIV	>100	>100	>100
XVIII	>100	>100	>100	XXXV	>100	>100	>100
XIX	>100	>100	25	XXXVI	>100	>100	25
XX	>100	>100	100	XXXVII	>100	>100	25
12.5	100	12.5

Compound No.	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	<i>Escherichia coli</i> O-55	<i>Bacillus subtilis</i> NRRL
XXXVIII	100	>100	>100
XXXIX	>100	>100	50
IL	>100	>100	50
ILI	>100	>100	>100
ILII	>100	>100	>100
ILIII	>100	>100	>100
ILIV	>100	>100	>100
ILV	>100	>100	>100
ILVI	>100	>100	>100
ILVII	>100	>100	>100
ILVIII	>100	>100	>100
ILIX	>100	>100	>100
L	>100	>100	>100
LI	>100	>100	>100
LII	>100	>100	>100
LIII	>100	>100	100
LIV	>100	>100	>100

よび 2-methylthio-5-chloroacetophenone (II)¹³⁾ を、*p*-alkylthio 置換体として 4-methylthioacetophenone (III)¹⁴⁾ の 3 種にとどめ、これらに 17 種の芳香族アルデヒドをエタノール中水酸化アルカリ存在下に反応させそれぞれ対応するカルコン誘導体 51 種 (IV—LIV) を合成した。ここに得られた一連の化合物の性状を Table I—III に示す。なおこれらの誘導体 (IV—LIV) のうち XXXVIII 以外の 50 種は新化合物である。

抗菌試験

被検菌として *Staphylococcus aureus* 209 P, *Escherichia coli* O-55 および *Bacillus subtilis* NRRL を選び、前記の alkylthiochalcone 類 (IV—LV) の *in vitro* での抗菌性を検討した。この際、*Staphylococcus aureus* 209 P の場合には半合成培地¹⁵⁾ を、*Escherichia coli* O-55 および *Bacillus subtilis* NRRL の場合には Stephenson-whetham の合成培地¹⁶⁾ を使用した。また対照として 2-methyl-*p*-naphthoquinone を用いた。

Table IV から明らかなように 18 種の化合物 (IV, VI, XII, XIII, XVI, XIX, XX, XXII, XXIII, XXVIII, XXX, XXXI, XXXII, XXXVI, XXXVII, XXXIX, IL, LIII) が *Bacillus subtilis* NRRL に対して抗菌作用を示し、対照として用いた 2-methyl-*p*-naphthoquinone と同程度 (XXVIII) もしくはそれ以上の抗菌力を有する物質 (XXIII) が見いだされた。これらの化合物のうち VI は *Escherichia coli* O-55 に対しても有効であった。また XXXVIII は *Staphylococcus aureus* 209 P に対してのみ抗菌性を示した。

つぎにこれらの alkylthiochalcone 類 (IV—LV) の *Bacillus subtilis* NRRL に対する抗菌作用において、各々の化合物中の置換基の影響を比較すればつぎのごとくである。

1) ベンゾイル部の芳香環に存在する SCH₃ 基が *o*-位にある場合は *p*-位にある場合よりも有効であった。

2) ベンザル部の芳香環においては、CH₃ および NO₂ 置換体は *o*-体、*p*-体ともに無効であった。一方、NH₂, N(CH₃)₂, OH, OCH₃ および SCH₃ 置換体においては主としてベンゾイル部の *o*-SCH₃ 置換体の場合に抗菌性があらわれる傾向が見られた。また Cl および

13) W.A. Gregory, U.S. Patent 2763692 (1956) [C.A., 51, 4429C (1957)].

14) R.C. Elderfield, K.L. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 1975 (1960).

15) 林 道夫, 日細菌, 15, 1250 (1960).

16) 東大伝染病研究所学友会(編), “細菌実習提要,” 全訂改版, 丸善, 東京, 1958, p. 85.

SO₂NH₂ 置換体の場合には、化合物 (V) をのぞくほとんどすべての物質が抗菌作用を示し、Cl および SO₂NH₂ 基の導入は alkylthiochalcone 類の抗菌力増強の有効な手段であると考えられる。

なお合成した alkylthiochalcone 誘導体の一部の化合物 (VI, XII, XIV, XIX, XXIII, XXIX, XXXI, ILV) について抗腫瘍作用を検討した。¹⁷⁾ 腹水肝癌 AH-66 に対する細胞効果による第一次スクリーニング法により、被検化合物の投与量は 500 mg/kg 以下の段階稀釈液を腹腔内注射した。薬剤投与群の全例で急性毒性死するラットはいなかった。被検化合物のうち、最小有効量は XII, XXIX, XXXI が 250 mg/kg で、他の化合物はすべて 500mg/kg であり、弱いながらも細胞効果を認めた。入倉^{7b)} はアザカルコン類のうち、ベンザル部の芳香環上の Cl 置換体が高い抗腫瘍活性を示すことを見いだしたが、上記の結果から alkylthiochalcone 類の場合、腹水肝癌に対する細胞効果は SCH₃ および N(CH₃)₂ 基が重要な役割を果たしているものと考えられる。

実 験 の 部

Alkylthiochalcone (IV—LIV) の合成 Alkylthioacetophenone (I—III) 0.01 mole とあらたに精製した芳香族アルデヒド 0.01 mole を EtOH 15 ml に溶解。攪拌下、40% NaOH 2—3 滴を加え一夜室温放置。反応混合物を氷水中に注ぎ、黄色結晶塊が析出する場合には、その結晶をろ取水洗、乾燥後適当な溶媒から再結晶。また黄色油状物として析出する場合には、その油状物をエーテルにて抽出、エーテル層を水洗、無水 Na₂SO₄ にて乾燥。エーテルを留去。残渣を減圧蒸留にて精製。なお化合物 XIII, XVI, XXX, XXXIII, ILVII, L の場合には反応混合物を氷水中に注ぎ、つぎに dil. HCl を加え酸性にした後、前記と同様に処理 (Table I, II, III 参照)。

抗菌試験 被検化合物を一様に溶解させるために Tween 80 を 1% 含有するように調製した前記の培地 (Tween 80 の濃度が 4% 以下においては供試菌の発育にほとんど影響を与えなかった) を用い各種の検体の倍々希釈系列を作成。つぎに斜面普通寒天培地に 37° で培養した供試菌を 1 白金耳とり、前述の培地 5 ml に懸濁。この菌懸濁液 0.02 ml を各被検培地 4 ml に接種、37°, 48 hr 培養後の肉眼的最少発育阻止濃度 (μg/ml) をもって抗菌力を判定した。

謝辞 本研究にあたり抗腫瘍作用の検定をして戴いた杏林化学研究所、入倉 勉所長ならびに長谷川嘉成氏に感謝します。また元素分析を実施された本学精密機械室 増田京子嬢に謝意を表します。

17) 抗腫瘍作用の検定は入倉、長谷川^{7b)} らによって実施された。