

Title	2-Hydroxy-4-methylthiazolyl Alkyl Ketone類の抗菌力について： 抗酸性菌に対する化学療法剤の研究第4報
Sub Title	Studies on chemotherapeutics for acid-fast bacilli. IV. : antibacterial activity of some 2-hydroxy-4-methylthiazolyl alkyl ketones.
Author	山本, 有一(Yamamoto, Yuichi)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1957
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.3 (1957.) ,p.50- 52
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000003-0050

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Summary

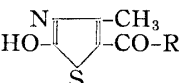
Since the sulfathiazole exhibited an antibacterial action against avian type tubercle bacilli among the various sulfas tested, it was assumed that the thiazole nucleus might possess a peculiar affinity towards acid-fast bacilli, above the fact that the thiazole nucleus possessed comparatively weak toxicity. For these reasons, some thiazole derivatives possessing simple substituents were prepared and their antibacterial activities were tested (Cf. Table I). Compounds of the general formula $X-C_6H_4-X_1-R$ in which factors that were assumed to be responsible for antibacterial activities were taken up and the electronic conditions of X and X_1 were discussed according to the report of Ishidate and Okano¹⁾. The relationship between the structure and the antibacterial activities was compared with a few benzene and pyridine derivatives.

2-Hydroxy-4-methylthiazolyl Alkyl Ketone 類の抗菌力について
(抗酸性菌に対する化学療法剤の研究 第4報*)

山 本 有 一

Yuichi YAMAMOTO: Studies on Chemotherapeutics for Acid-fast Bacilli. IV.
Antibacterial Activity of Some 2-Hydroxy-
4-methylthiazolyl Alkyl Ketones.

著者等は第3報¹⁾において、2-hydroxy-4-methylthiazole が 4,4'-diaminodiphenyl sulfone (DDS) の数倍の抗菌力を示す事を報告したが、hydroxy 基のpara位に alkyl ketone をもつ thiazole を合成し、その抗菌力を調べた。その結果は Table I に示す。人型結核菌 H

Table I. Antibacterial Activity of 

R	Strain	<i>Mycobac. tuberc.</i> H 37	<i>Staph. aureus</i> Terashima	<i>E. coli communis</i>
	Medium	Kirchner	Casein	Ammonium
	Time	3 weeks	24 hrs.	24 hrs.
-CH ₃		>1,000	1,000	1,000
-C ₃ H ₇ (n)		1,000	4,000	8,000
-C ₄ H ₉ (n)		4,000	16,000	16,000
-C ₅ H ₁₁ (n)		8,000	16,000	16,000
-C ₆ H ₅		1,000	2,000	4,000
<i>p, p'</i> -NH ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ C ₆ H ₄ NH ₂		2,000	40,000	80,000

* 薬学雑誌 73 卷に発表.

1) 石館, 山本: 薬誌 72, 1017(1952).

37 に対しては, alkyl ketone の alkyl 基の炭素数の増加と共に抗菌力が増し methyl, propyl, butyl, amyl の順になつている. *Staph. aureus*, *E. coli* に対しては butyl, amyl は変化がなく, phenyl 基のついた phenyl ketone は抗菌力が劣つている. 実験方法は第3報に倣つて行つた.

合成方法については, 既に落合, 長沢両氏等²⁾が, 4-methylthiazole, 2-amino-4-methylthiazole, 2-acetylamino-4-methylthiazole, 2-mercapto-4-methylthiazole, 2-hydroxy-4-methylthiazole との Friedel-Crafts 反応を吟味し, 2-hydroxy-4-methylthiazole のみが acyl chloride に限り反応して, 比較的好収量で 5-acyl 誘導体を与える事を明らかにしている. 著者はこの方法に従つて 2-hydroxy-4-methylthiazole と acetyl chloride, benzoyl chloride との反応を追試した後, butyryl chloride, valeryl chloride, caproyl chloride との反応を行い, 夫々のケトンを得た. 収量は著者の場合 alkyl 基の炭素数の増加と共に減少した. また 20 g の 2-acetylaminothiazole を使用, benzoyl chloride と共にニトロベンゼンを溶媒として 80° に加温, 塩化アルミを加えて Friedel-Crafts 反応の追試を行つたが, 2-benzoylaminothiazole の少量を得たのみで, semicarbazone, phenylhydrazone をつくる物質は得られなかつた. 更に 2-acetylamino-4-methylthiazole と acetyl chloride との反応を同じ条件で試みたが, ケトンは捕捉出来なかつた. アミノ基のパラ位に alkyl ketone を有する thiazole の抗菌力を比較検討したかつたが Friedel-Crafts 反応による合成では不可能であつた.

本研究にあたり御指導をいただいた吉岡助教授, 一色助教授, 抗菌力試験に御援助下さつた秋葉教授, 担当された大家宏氏, 元素分析を担当された大畑, 山本両氏に深謝する,

実 験 の 部

2-Hydroxy-4-methyl-5-acetylthiazole 2-hydroxy-4-methylthiazole 2 g をニトロベンゼン 20 cc に溶かし, 粉末塩化アルミニウム 12 g を加え, ふりまぜながら室温で 4 g のアセチルクロリドを徐々に滴下. 後 110° 4 時間加熱, 放冷後氷片を加えて分解, 水蒸気蒸留でニトロベンゼンを追出し放置すると結晶を析出. アルコールより再結, 無色針晶 2 g を得. mp 210°, semicarbazone をつくる, $C_6H_7O_2NS$ (2-hydroxy-4-methyl-5-acetylthiazole) 計算値 N 8.91, 実験値 N 8.90.

2-Hydroxy-4-methyl-5-benzoylthiazole 2-hydroxy-4-methylthiazole 2 g にテトラクロロールエタン 50 cc を加えて溶解し, 粉末塩化アルミニウム 10.6 g を加え, ふりまぜながら benzoyl chloride 3 g を徐々に滴下, 後 100° で 3 時間加熱, 放冷後氷片で分解, 水蒸気蒸留し, 残液を放置すると析出物あり. これを濾取 10% 炭酸ソーダとふり未反応の 2-hydroxy-4-methylthiazole を除き, 残留物をアセトンから再結晶. 無色針晶 mp 215° 収量 2 g. semicarbazone をつくる. $C_{11}H_9O_2NS$ (2-hydroxy-4-methyl-5-benzoylthiazole) 計算値 N 6.39, 実験値 N 6.30.

2-Hydroxy-4-methyl-5-butyrylthiazole 2-hydroxy-4-methylthiazole 2 g を 25 cc のニトロベンゼンにとかし, 粉末塩化アルミニウム 12 g を加え, ふりまぜながら室温で, butyryl chloride (butyric acid を三塩化リンでクロル化したもの, bp 100~103°) 8 g を徐々に加える. 滴下終了後徐々に温度をあげ 100° 3 時間加熱し, 放冷後氷片で分解, 水蒸気蒸留にふし. 残液を放置すると黒色樹脂状物質が析出, これを濾別, 濾液を更に放置すると結晶が析出. 濾取, 10% 炭酸ソーダとふり不溶物を脱色炭を加えて数回アルコールから再結晶, 無色針晶 mp 130° 収量 0.8 g, semicarbazone をつくる. 前記樹脂状物質は, アセトンに溶かし, アルミナクロマトで精製後アルコールから再結晶すると, mp 130° の無色針晶 0.3 g を得, $C_9H_{11}O_2NS$

2) 落合, 長沢等: 薬誌 59, 472(1939), 60, 166(1940).

(2-hydroxy-4-methyl-5-butyrylthiazole) 計算値 N 7.56, 実験値 N 7.74.

2-Hydroxy-4-methyl-5-valerylthiazole 2-hydroxy-4-methylthiazole 2 g をニトロベンゼン 25 cc に溶かし, 粉末塩化アルミニウム 12 g を加える. ふりまぜながら valeryl chloride (butyl cyanide をアルカリで分解して得た valeric acid をチオニールクロリドでクロール化, bp 126~128°) 8.4 g を滴下, 後 110° で 5 時間加熱. 放冷後氷片で分解, 水蒸気蒸留する. 残液を放冷すると黒色樹脂状物質が析出. これを別前記同様クロマトで精製後エチルアセタートから mp 125° の無色針晶 0.5 g を得. 母液は放置すと結晶析出. 母液, 10% 炭酸ソーダ不溶物をエチルアセタートから数回再結晶. 無色針晶 mp 125° 収量 0.2 g. semicarbazone をつくる. $C_9H_{13}O_2NS$ (2-hydroxy-4-methyl-5-valerylthiazole) 計算値 N 7.03, 実験値 N 7.05.

2-Hydroxy-4-methyl-5-caproylthiazole 2-hydroxy-4-methylthiazole 2 g を 35 cc のニトロベンゼンに溶かし, 粉末塩化アルミニウム 12 g を加え 50° に加温, ふりまぜながら caproyl chloride (caproic acid をチオニールクロリドでクロール化, bp 154°) 10 g を徐々に滴下, 終了後, 徐々に温度をあげ 110° に 4 時間加熱する. 放冷後氷片で分解水蒸気蒸留し, 残液を放置すると, 無色油状物質が固化. アセトンに溶かしアルミナクロマトで精製後, ベンゼンに溶かし, 石油エーテルで沈澱させ, アセトンより脱色炭を使用再結晶. 無色針晶. mp 120° 収量 0.4 g. semicarbazone, 2,4-dinitrophenylhydrazone をつくる $C_{10}H_{15}O_2NS$ (2-hydroxy-4-methyl-5-caproylthiazole) 計算値 N 6.56, 実験値 N 6.85.

2-Acetylaminothiazole と Benzoyl chloride との Friedel-Crafts 反応 2-acetylaminothiazole 20 g をニトロベンゼン 400 cc に溶かし, benzoyl chloride 20 g を加え 80° に加温. ふりまぜながら粉末塩化アルミニウム 100 g を徐々に加える. 全量加え終つたのち 90° 1 時間加熱する. 放冷後氷片で分解し, ニトロベンゼンを水蒸気蒸留で追出し, 残液を放冷. 析出した沈澱を水と加熱し熱時母過すると, 母液より直ちに無色針晶を析出. 炭末を使用. 水から再結, mp 122°, N と S の定性陰性, アルカリに可溶, benzoyl chloride の加水分解した benzoic acid と考え混融したところ融点の降下を認めず. 熱水不溶の物質は放置すると固化, 炭末を使用数回アセトンより再結晶. 微黄色針状品. N と S の定性陽性, アルカリに溶け, デアゾ呈色反応は 20% 塩酸と加熱すると陽性になる. semicarbazone, 2,4-dinitrophenylhydrazone をつくらず. 融点及び上記の性質から 2-benzoylaminothiazole と考え, 混融したところ融点の降下を認めず. mp 153° 針状品. $C_8H_8N_2OS$ (benzoylaminothiazole) 計算値 C 58.80, H 3.46, N 13.71, 実験値 C 58.89, H 3.50, N 13.71.

Summary

In accordance with the method of Ochiai and Nagasawa²⁾, 5-alkyl ketone derivatives of 2-hydroxy-4-methylthiazole were prepared by the Friedel-Crafts reaction, and the relationship between the number of carbon atoms in the alkyl chain and the antibacterial activities was examined. As shown in Table I, the antibacterial activities increase with the increasing number of carbons between 1 to 5 carbons against *Mycobacterium tuberculosis* H 37.