



Title	Thiazolcarbonsäurehydrazidの抗結核菌作用について
Author(s)	高田, 善之; 山本, 健一; 高田, 善宏
Description	
Citation	結核の研究, 1, 10-11
Issue Date	1954-02
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26534
Type	departmental bulletin paper
File Information	1_P10-11.pdf



Thiazolcarbonsäurehydrazid の抗結核菌作用について*

高田 善之

(北海道大学工学部応用化学科)

山本 健一

(北海道大学結核研究所)

高田 善宏

(市立札幌病院薬局)

Bernstein, Lott 等) は Isonicotinsäurehydrazid 及び関連物質の抗結核菌作用を研究し Carbonsäurehydrazid 中には程度の差はあるが、抗結核菌作用を有する物が多い事及び特に Isonicotinsäurehydrazid が強力な抗結核菌作用を有することを報告している。Isonicotinsäure を構成している Pyridin は物理的、化学的性質が Thiazol に非常に類似しているので Pyridin 核と Thiazol 核を置きかえた Thiatholcarbonsäurehydrazid に就いても抗結核菌作用を期待して、抗結核菌作用を試験する目的で Thiazolcarbonsäurehydrazid 及び其の同族体6種を合成し、人型結核菌 H 37 Rv に対する発育阻止作用を試験したが、何れも Isonicotinsäurehydrazid に比較すると著しく作用が弱く、2万倍の稀釈倍数で菌の発育を阻止しなかつた。Thiazolcarbonsäurehydrazid が $-\text{CONHNH}_2$ 基を有するにも拘らず抗結核菌作用を有しないことは 8-Oxychinolin が *in vitro* で結核菌に対して強い抗菌作用を有するにも拘らず対応する Thiazol 誘導体の 4-Oxybenzthiazol が殆んど抗菌性を有しないこと²⁾と並んで興味あることと思われる。Thiazolcarbonsäureester と Hydrazinhydrat の反応は置換基の位置と数により可なり影響を受け、Thiazol-5-carbonsäureäthylester, 2-Methylthiazol-5-carbonsäureäthylester は Hydrazinhydrat に対して不安定で、混合物は加温により容易に赤色粘稠物になるが冷時反応させることにより Hydrazid を得た。4-位に CH_3 -基を有する物は安定性を増加している。

抗菌試験を行つた Hydrazid は次の6種である。1. Thiazol-5-carbonsäurehydrazid 2. 4-Methylthiazol-5-carbonsäurehydrazid 3. 2-Methylthiazol-5-carbonsäurehydrazid 4. 2,4-Dimethylthiazol-5-carbonsäurehydrazid 5. Thiazol-4-carbonsäurehydrazid 6. 4-Methylthiazol-2-carbonsäurehydrazid.

実験の部

Thiazol-5-carbonsäurehydrazid³⁾

1) Formylchloroessigsäureäthylester 金属Kを使用する Wislicenus⁴⁾の方法を Na 使用に改めたが、K より良好な収量が得られた。Na 4.6 g とトルオールを加熱、還流下に攪拌しつつ無水アルコール 15 cc を滴下、Na を全溶させトルオールと過剰のアルコールを留去、残留する NaOC_2H_5 を冷却してエーテル 100 cc、次に Monochloroessigsäureäthylester 25 g と酢酸エチル 15 g の混合物を加えると均一な溶液になり、徐々に黄白色の沈澱を析出、2日放置後水を加えて析出物を溶解、水層を分離、エーテルで抽出、水層を塩酸酸性にし析出物をエーテルで抽出、エーテル液を少量の水で洗い、 Na_2SO_4 で乾燥、エーテルを留去後減圧蒸溜、 Kp_{17} 70~110° で留出し放置により結晶、固化。収量 16 g。

2) Thiazol-5-carbonsäureäthylester⁵⁾ Formamid 30 g, P_2S_5 20 g より Gabriel の方法⁶⁾で製造した粗製の Thioformamid のエーテル溶液に Eormylchloroessigsäureäthylester 20 g を加え3日間放置、エーテルを留去、 K_2CO_3 液を加えて攪拌しエーテルで抽出、エーテル液を K_2CO_3 で乾燥、エーテルを留去後減圧蒸溜、 Kp_{17} 103~104° の部分を集める。

3) Thiazol-5-carbonsäurehydrazid Erlemmeyer 等⁷⁾ は Thiazol-5-carbonsäureäthylester と Hydrazinhydrat からの Hydrazid の生成は副反応が多く不適当であるとして Methyl ester から合成しているが Äthylester と Hydrazinhydrat を冷時に反応させて Hydrazid を合成し得た。Äthylester 4 g, 60% Hydrazinhydrat 5 cc, 無水アルコール 2 cc を振盪すると温まり全溶する。1夜放置し析出結晶を濾別、無水アルコールで洗いアルコールから再結晶。Fp 164° の結晶*。

* 本論文は 薬学雑誌 第73巻第2号に発表した。

4-Methylthiazol-5-carbonsäurehydrazid⁷⁾

Buchman, Richardson の報告に従つて, 4-Methylthiazol-5-carbonsäureäthylester⁸⁾ と Hydrazinhydrat の無水アルコール溶液の還流によつて合成した。Fp 166° の結晶*。

2-Methylthiazol-5-carbonsäurehydrazid⁹⁾

Schoberl, Stock¹⁰⁾ の方法に従つて合成した 2-Methylthiazol-5-carbonsäureäthylester 6 g, 60% Hydrazinhydrat 8 cc を振盪すると発熱して徐々に混合する。1夜放置し析出結晶を濾別, 無水アルコールで洗滌, 無水アルコールから再結晶。Fp 160° の結晶。

2, 4-Dimethylthiazol-5-carbonsäurehydrazid¹⁾

1) 2, 4-Dimethylthiazol-5-carbonsäureäthylester Chloracetessigsäureäthylester 16 g, Thioacetamid 8 g, ベンゾール 50 cc の混合物を注意して水浴上に40分還流, K₂CO₃ 液を加えて攪拌, ベンゾール層を分離, K₂CO₃ で乾燥, ベンゾールを留去し減壓蒸溜。Kp₁₄ 124~126° の部分を集める。

2) 2, 4-Dimethylthiazol-5-carbonsäurehydrazid 2, 4-Dimethylthiazol-5-carbonsäureäthylester 3 g, Hydrazinhydrat 4 cc, 無水アルコール 7 cc を2時間還流, 次に減壓下に蒸発乾固し残留物を無水アルコールから再結晶。Fp 140° の微細な結晶, 無水アルコールに比較的溶解し易い。

Thiazol-4-carbonsäurehydrazid

1) Thiazol-4-carbonsäuremethylester Oxalchloresigsäureäthylester と Thioformamid から合成した Thiazol-4, 5-dicarbonsäurediäthylester¹¹⁾ をアルコール製カリ液で加水分解し, 得た Thiazol-4, 5-dicarbonsäure を 180° で熱分解して, Thiazol-4-carbonsäure を製造し¹²⁾。此の粗製の Thiazol-4-carbonsäure を過剰のメタノールと硫酸で常法によりエステル化しメタノールの過剰を留去, Na₂CO₃ 液でアルカリ性にしてエーテル抽出, エーテル液は K₂CO₃ で乾燥後エーテルを留去, 減壓蒸溜。Kp₁₇ 129~130°。

2) Thiazol-4-carbonsäurehydrazid Thiazol-4-carbonsäuremethylester 6 g に 60% Hydrazinhydrat 7 cc を

加えると発熱して溶解し間もなく結晶を析出。水浴上に30分間温め冷却, 析出結晶を濾別, 無水アルコールで洗滌, アルコールから再結晶, Fp 141° の結晶。C₄H₆ON₂S 計算値 S 22.39, 実験値 S 23.36。

4-Methylthiazol-2-carbonsäurehydrazid

1) 4-Methylthiazol-2-carbonsäureäthylester Monochloracetone 11 g, Thiooxamidsäureäthylester 18 g を水浴上に注意して40分間加熱, K₂CO₃ 液を加え攪拌, エーテルで抽出しエーテル液を K₂CO₃ で乾燥, エーテルを留去し減壓蒸溜。Kp₁₆ 130~131°。

2) 4-Methylthiazol-2-carbonsäurehydrazid 4-Methylthiazol-2-carbonsäureäthylester 4 g, 60% Hydrazinhydrat 5 cc, 無水アルコール 3 cc を30分間水浴上に還流し冷却, 析出結晶を濾別, 無水アルコールで洗滌, アルコールから再結晶。Fp 149° の絹糸状結晶。C₅H₇ON₂S 計算値 S 20.33, 実験値 S 20.75。

抗菌試験 *Mycobacterium tuberculosis* H37 Rv 0.3 mg を試料を溶解した Proskauer-Beck 変法培地 (10% 牛血清加培地) に2週間培養して発育を観察した。

文 献

- 1) J. Bernstein, W. A. Lott: Am. Rev. Tuberc. 65, 357 (1952).
- 2) Binswanger: Helv. Chim. Acta 31, 1975 (1948).
- 3) H. Erlenmeyer, W. Mengisen: Helv. Chim. Acta 30, 1867 (1947).
- 4) W. Wislicenus: Ber. 43, 3528 (1910).
- 5) H. Erlenmeyer, H. Meyenburg: Helv. Chim. Acta 20, 204 (1937).
- 6) Gabriel: Ber. 49, 1115 (1916).
- 7) E. R. Buchman, E. M. Richardson: J. Am. Chem. Soc. 61, 891 (1931).
- 8) H. T. Clarke, S. Gurin: J. Am. Chem. Soc. 57, 1879 (1935).
- 9) H. v. Bavo, B. Prijs: Helv. Chim. Acta 33, 312 (1950).
- 10) Schoberl, Stock: Ber. 73, 1251 (1940).
- 11) K. A. Jensen, O. R. Hausen: C. A. 38, 3629 (1944).
- 12) H. Erlenmeyer, Ch. J. Morel: Helv. Chim. Acta 25, 1075 (1942).

Summary

Six kinds of thiazole-carboxylic acid hydrazides and their allied compounds were prepared and their antibacterial action against *Mycobacterium tuberculosis* bacilli H 37 Rv was tested in Proskauer-Beck's modified medium but none were found to inhibit the growth of the bacilli at 20,000 dilution.

* H. Erlenmeyer 等は Fp 156~159° を與えている。