

化學療法劑 合成研究 III*

Thiosemicarbazone 誘導體의 合成 및 抗菌性

趙 允 成 · 金 元 浩**

(Received May 10, 1971)

Yun Sung Chough and Won Ho Kim: Synthetic Studies on Chemotherapeutic Agents. III. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Thiosemicarbazone Derivatives.

Seventeen novel compounds of thiosemicarbazone derivatives were synthesized and evaluated for their *in vitro* antitubercular activity against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv and antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. It was found that 4-(α -naphthyl)-1-(2-furfuraldehyde)-3-thiosemicarbazone was active at 0.01 μ g/ml and 1, 1'-(*p*-phenylene)-4, 4'-bis(phenyl)-2, 2'-dithiosemicarbazide, at 0.01 μ g/ml against *E. Coli*, respectively.

1946年 Domagk等¹⁾이 *p*-acetylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone의 抗 結核性 作用을 처음으로 發表하였고²⁻⁶⁾, 그 後 各種 aldehyde와 ketone의 thiosemicarbazone 誘導體들이 다수 合成 報告되었다 Jouin 및 Buu等⁷⁾은 thiosemicarbazone 自體가 *Mycobacterium tuberculosis*에 對하여 抗菌作用을 나타낸다고 報告한 바 있고, Carl⁸⁾, Liebermeister⁹⁾ 등은 thiosemicarbazone 化合物들이 構造式 I과 같이 銅 및 기타 金屬과 chelate를 形成할 수 있기 때문에 antimicrobial activity를 나타낸다고 報告하였으며, Brochman 및 Thomson等¹⁰⁾은 formylpyridine 誘導體中에서 다만 *m*-formylpyridine 만이 構造式 II와 같은 chelate 結合을 한다고 지적했다.

Johnson¹¹⁾, Gausman¹²⁾ 등은 thiosemicarbazide와 thiosemicarbazone 誘導體들이 感種 fungi에 對하여서도 그 成長을 억제시킨다고 報告하였으며, Bennis等¹³⁾은 aliphatic aldehyde thiosemicarbazone 誘導體들이 特히 *Aspergillus niger* 와 *Chaetomium globosum*에 對하여 antifungal activity가 있음을 報告하였고, 그 後 Manowity等¹⁴⁾이 grampositive bacteria에 對하여 抗菌作用이 있음을 報告하였다.

* 第二報. 本誌. 15, 87 (1971)

** College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea.

aldehyde를 EtOH에 녹여 가해주고 HAc산성 하에서 환류하여 주면 5~15분만에 결정이 석출된다. 이를 여과하여 EtOH에서 재결정한다.

B—0.01M의 arylisothiocyanate와 0.01M의 phenylhydrazine을 benzen에 용해시켜 수 욕상에서 환류하여 얻은 침전을 EtOH-H₂O 또는 (CH₃)₂CO-H₂O의 혼합용매에서 재결정한다.

C—0.01M의 thiosemicarbazid e를 H₂O에 가열 용해하고 0.01M의 cyclohexylisothiocyanate를 EtOH에 용해하여 가한 후 수욕 상에서 24시간 환류하여 얻은 결정을 DMF-H₂O의 혼합용매에서 재결정 한다.

이상 17種 化合物에 대한 m.p., 재결정용매, yield, 元素分析置등을 표시하면 Table I 과 같다.

Table I
R₁-NH-CS-NH-N=CH-R₂

	R ₁	R ₂	Met- hod	m.p.	Yield	Formula	Analysis			
							Calcd.		Found	
							C	H	C	H
I	cyclohexyl	9-nitro-phenyl	A ^a	227-229	92 ^b	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ N ₄ S	54.90	5.88	54.87	5.74
II	cyclohexyl	p-amino phenyl	A	193-199	91	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ S	60.86	7.24	60.76	7.49
III	p-ethoxyphenyl	p-nitro phenyl	A	209-211	84	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	55.81	4.65	56.04	4.85
IV	p-ethoxyphenyl	p-amino phenyl	A	270	86	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	61.14	5.73	60.78	5.65
V	p-ethoxyphenyl	p-dimethyl amino phenyl	A	191-192	90	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	63.16	6.43	63.71	6.61
VI	p-ethoxyphenyl	2-chlorophenyl	A	206-208	81	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ OS	57.57	4.83	57.47	5.06
VII	p-ethoxyphenyl	3-methoxy-4- hydroxy phenyl	A	187-188	87	C ₁₇ H ₁₉ N ₄ O ₃ S	59.13	5.51	59.64	5.92
VIII	α-naphthyl	p-nitrophenyl	A	218-220	98	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	61.71	4.00	61.83	4.14
IX	α-naphthyl	p-aminophenyl	A	172-174	94	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ S	67.50	5.00	68.04	4.66
X	α-naphthyl	p-dimethylamino phenyl	A	191-194	95	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ S	68.97	5.75	68.84	6.01
XI	α-naphthyl	2-chloro phenyl	A	200-202	94	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₄ S	63.62	4.12	63.18	4.19
XII	α-naphthyl	2-hydroxy phenyl	A	185-187	94	C ₁₈ H ₁₅ N ₄ OS	67.29	4.67	67.25	4.49
XIII	α-naphthyl	furyl	A	184-186	92	C ₁₆ H ₁₃ N ₄ OS	65.08	4.41	65.43	4.82
XIV	α-naphthyl	2-nitro-5-furyl	A	233-235	97	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	56.47	3.53	56.95	3.56
XV	cyclohexyl	phenyl	B	188-189	48 ^c	C ₁₃ H ₁₉ N ₄ S	62.65	7.63	62.88	8.03
XVI	p-(3-amino-1- thioureido)	phenyl	B ^d	188-190	79 ^d	C ₂₀ H ₂₀ N ₆ S	58.82	4.90	58.63	5.45
XVII	1-cyclohexyl2, -5-dithiourea		C	194-196	37 ^f	C ₈ H ₁₆ N ₄ S ₂	41.38	6.89	41.47	7.03

a, For the starting material RHNCNSH₂, see *J. Indian Chem. Soc.* 39, 628 (1962)

b, Recrystallized from EtOH.

c, Recrystallized from EtOH-H₂O

d, Recrystallized from (CH₃)₂CO-H₂O.

e, 1 mole of p-phenylenediamine isothiocyanate and 2 moles of phenylhydrazine.

f, Recrystallized from DMF-H₂O

抗菌試驗—Dehydrated nutrient broth 8 gm을 1000ml의 증류수에 용해시켜 pH를 7.2로 조절하고, 121°C—15Lb 증기압 하에서 15분간 멸균하여 4.5ml씩 시험관에 분주하여

Table II— Antimicrobial Activity.

Comp.	<i>Sat. aureus</i>					<i>E. coli</i>					<i>M. yco. tuberculosis H₃₇R_v</i>				
	0.01	0.1	1	10	100	0.01	0.1	1	10	100	0.01	0.1	1	10	100 (μ g)
I	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—
II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
III	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—
IV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+
V	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	—	—
VI	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—
VII	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—
VIII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IX	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
X	+	+	+	+	—	+	+	+	—	—	+	+	+	+	—
XI	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—
XII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
XIII	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
XIV	+	+	+	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
XV	+	+	+	—	—	+	+	+	—	—	+	+	+	+	+
XVI	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
XVII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Staphylococcus aureus 및 *Escherichia coli* 균액 0.1ml씩을 혼합하였고, 한편 Dehydrated Dubos broth base 1.3g을 180ml의 증류수에 용해시켜 121°C—15Lb 증기압하에서 15분간 멸균시킨 후 50°~55°C로 냉각시켜 horse serum을 20ml 혼합하여 4.5ml씩 시험관에 분주하여 *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v균액 0.1ml씩 혼합한 다음, table I에서 열거한 물질들을 각각 polyethylene glycol #100을 용해시켜 ml당, 1000 μ g, 100 μ g, 10 μ g, 1 μ g 및 0.1 μ g이 포함되도록 희석한 후에 0.5ml씩上記한 隨一배지混合液에 넣었다. *Sta. aureus* 및 *E. coli*는 37°C에서 24~48시간 동안 배양한 후에 시험관에서의 혼탁 형성 여부를 관찰하였으며, *M. tuberculosis*의 경우에는 37°C에서 3주일간 배양하면서 혼탁 형성 여부를 매주 일 관찰하였다. 동시에 전혀 동일량의 菌一배地混合液에 용매만을 가하여 대조 시험하였으며 그 결과는 table II와 같다.

結 論

化學療法劑 對象物로서 17種의 新 thiosemcarbazides를 合成 報告하였으며 이들의 *Sta. aureus* 및 *E. coli*에 對한 抗菌 試驗 結果 및 *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v에 對한 抗人 結核菌 試驗 結果를 報告하였음.

0.01 μ g 농도의 4-(α -naphthyl)-1-(2-furfuraldehyde)-3-thiosemicarbazone 및 0.01 μ g 농도의 1,1'-(*p*-phenylene)-4,4'-bis(phenyl)-2,2'-dithiosemicarbazide는 각각 *E.coli*에 대하여 현저한 抗菌作用을 나타내었음.

끝으로 本研究를 遂行함에 있어서 抗菌 試點을 하여 주신 서울大學校 醫科大學 微生物學敎室 이승훈 博士, 차창룡 先生님께 감사드리며, 元素分析에 많은 協助를 하여 주신 서울大學校 生藥研究所 우인근 博士, 김미영 先生님께 감사드리며, 合成을 도와주신 서울大學校 藥學大學 박경인 嬢을 비롯한 特殊研究生 제현에 심심한 謝意를 드리는 바입니다.

文 獻

1. G.Domagk, R.Behenisch, F.Mietzsch, and H.Schmidt, *Naturwissenschaften*, **33**, 315 (1946)
2. R.Behenisch, F.Mietzsch, H.Schmidt, and G.Domagk, *Am.Rev. Tuberc.*, **61**, 8(1950)
3. R.Donovick, F.Pancy, G.Stryker, and J.Bernstein, *Bacteriol.*, **59**, 667(1950)
4. P.P.T.Sah and T.C.Daniels, *Rec.Trav. Chim.*, **69**, 1545(1950)
5. H.C.Caldwell and W.L.,Nobles, *J.Pharm.Sci.*, **45**, 729(1956)
6. K.Tago and T. Nishimura, *Chemotherapy*(Tokyo), **2**, 157(1954)
7. J.P.Jouin and Buu-Hoi, *Ann.Inst. Pasteur.*, **72**, 580(1946)
8. E.Carl and P.Marquardt, *Ztschr. Naturforsch.*, **48**, 280(1949)
9. K.Liebermeister, *Ztschr. Naturforsch.*, **5B**, 79(1950)
10. R.W.Brochman, J.R.Thomson, N.J.Bell, and H.E.Skipper, *Cancer Res.*, **16**, 167-170 (1956)
11. C.W.Johnson, J.W.Joyner, and R.P.Perry, *Antib. and Chemo.*, **2**, 636(1952)
12. H.W.Gausman, C.L.Rhykerd, and E.S. Scott, *Bot. Gaz.*, **114**, 292(1953)
13. B.G.Benns, B.A.Gingras, and C.H.Bayley, *Appl. Microbiol.*, **8**, 353(1960)
14. M.Manowitz and G.Walter, *J.Pharm. Sci.*, **53**, 220(1964)
15. W.O.Foye, *J.Am.Pharm. Assoc.*, **44**, 415(1955)
16. J.Cymerman-Craig and S.D.Rubbo, *Nature*, **78**, 34(1955); *Z.Naturforsch.*, **50**, 190(1950)
17. J.Cymerman-Craig and S.D.Rubbo, *Nature*, **176**, 34(1955)
18. R. Bonieke and W.Reif, *Beitr. Klin. Tuberkulose*, **107**, 376(1952)
19. A.Furst, "Chemistry of Chelation in Cancer," Thomas (1963)
20. M.R.Taylor, F.J.Gabe, J.P.Glusker, J.A., Minkin, and A.L.Patterson, *J.Am.Chem.Soc.*, **88**, 1845(1966)
21. G.J.Giessen, *J.Med.Chem.*, **11**, 695(1968)
22. H.G.Petering and H.H.Buskirk, *Cancer Res.*, **24**, 367(1964)
23. H.G. Petering, H.H.Buskirk, and G.J. Gissen, *Pharmacologist*, **5**, 271(1963)
24. H.G.Petering, H.H.Buskirk and J.A. Crim, *Cancer Res.*, **27**, 1109, 1115, 1278(1967)
25. R.W.Brochman and J.R.Thomson, *Cancer Res.*, **16**, 167(1956)
26. F.A.French and E.J.Blanz, *J.Med. Chem.*, **9** 585(1966); *Cancer Res.*, **25**, 1454(1965); **26**, 1638(1966)
27. A.C.Sartorelli, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **27**, 26(1967)
28. K.C.Agrawal and B.A.Booth, *J.Med.Chem.*, **11**, 700(1968), **12**, 771(1969)
29. F.D.Popp, *J.Org.Chem.*, **26**, 1566, 3858(1961); *J.Med. Chem.*, **6**, 83(1963), **7**, 210(1964)
30. C.V.Deliwala, *J.Med.Chem.*, **11**, 154, 1014(1968); **13**, 935(1970)
31. E.M.Hodnett and W.Willie, *Proc. Okla. Acad. Sci.*, **46**, 107(1966)