

2-Aminobenzothiazole 誘導體의 合成 및 抗菌作用에 關한 研究

鄭 商 憲 · 鄭 源 根 鄭 必 根 · 李 南 馥

서울대학교 藥學大學

日東製藥株式會社

(Received December 11, 1975)

Sang Hun Jung, Won Keun Chung (*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151*), Pil Keun Chung and Nam Bok Lee (*Il Dong Pharmaceutical Co. Ltd.*): A Study on the Syntheses of 2-Aminobenzothiazoles and Their Antimicrobial Activities.

Abstract—Sixteen compounds of 2-aminobenzothiazole derivatives were synthesized from alkyl (C_{1-5}) *p*-aminosalicylate by thiocyanation reaction. The NMR spectra of synthesized compounds showed that they were actually mixture of 5-hydroxy-6-alkoxycarbonyl-2-aminobenzothiazole [alkoxy=methoxy (**Ia**), ethoxy (**IIa**), *n*-propoxy (**IIIa**), *iso*-propoxy (**IVa**), *n*-butoxy (**Va**), *iso*-butoxy (**VIa**), *n*-amoxy (**VIIa**), *iso*-amoxy (**VIIIa**)] and 7-hydroxy-6-alkoxycarbonyl-2-aminobenzothiazole [alkoxy=methoxy (**Ib**), ethoxy (**IIb**), *n*-propoxy (**IIIb**), *iso*-propoxy (**IVb**), *n*-butoxy (**Vb**), *iso*-butoxy (**VIb**), *n*-amoxy (**VIIb**), *iso*-amoxy (**VIIIb**)]. The mixtures of two isomeric benzothiazole were separated by way of preparative TLC. The formation ratio of these two isomers varied with the kind of alkyl chain in alkyl *p*-aminosalicylate. These compounds were subjected to the test for antimicrobial activities using *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by tube dilution method. The seven compounds, **Ia, IIa, IIIa, VIa, IIIb, IVb** and **Vb**, showed inhibition of the growth of *S. aureus* at the concentration of 10 μ g/ml and **Ib, IIb, IVa, VIIa**, and **VIIIa** exhibited antimicrobial activities against *S. aureus* at the concentration of 100 μ g/ml. As to the growth of *E. coli*, **IVb, VIb, VIIb**, and **VIIIb** were observed inhibition at the concentration of 1 μ g/ml. **Ia, IIa, IIIa, VIIa, Va, VIIIa**, and **IIb** exhibited potential antimicrobial activities against *E. coli* at the concentration of 10 μ g/ml. **Ib, IIIb, IVa**, and **VIa** showed inhibition of the growth of *E. coli* at the concentration of 100 μ g/ml.

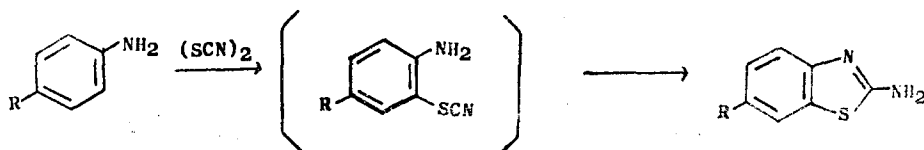
1880년 Hoffmann¹⁾에 의하여 2-aminobenzothiazole 이 최초로 合成된 以來 이 化合物을 母核으로 하는 여러 誘導體들의 合成과 抗菌作用, 抗黴作用, 抗 virus 作用 및 驅虫作用 等に 關한 研究가 活潑하게 進行되어 왔다.

2-Aminobenzothiazole, 2-alkylaminobenzothiazole 및 이들 化合物의 6位置의 alkyl 基 置換 誘導體는 抗菌作用, 抗結核作用 및 抗黴作用을 發現한다고 報告되고 있으며²⁾, 2-aminobenzothiazole 과 이 物質의 各種 halogen 置換誘導體는 influenza A₂ virus 에 對하여 抗 virus 作用을 發現한다고 報告되고 있고³⁾, 2-hydrazinobenzothiazole 亦是 優秀한 抗 virus 作用을 發現한다고 報告되고 있다⁴⁾. 한편, 2-dialkylaminobenzothiazole 의 6位置의 acylhydrazino 基 置換 誘導體와 6位置의 hydrazino 基와 各種 置換基를 갖는 benzaldehyde 와의 Schiff's base 는 抗結核作用을 發現하는 것으로 報告되어 있으며⁵⁾, 2,6-diaminobenzothiazole⁶⁾과 2-aminobenzothiazole 의 amino 基가 sulfon 化 되었거나 acyl 된 物質의 6位置의 aminosulfonyl 基, chloro 基, 또는 nitro 基 置換 誘導體 역시 抗結核作用을 發現한다고 報告⁷⁾되어 있다. 한편 2-dialkylaminobenzothiazole 의 6位置에 aminoalkoxy 基, chloro 基, 또는 alkylmercapto 基가 置換된 化合物⁸⁾과 2-alkylmercaptoaminobenzothiazole 의 6位置에 halogen, alkoxy 基, alkyl 基, 또는 nitro 基가 置換된 誘導體는 抗黴作用을 發現하며⁹⁾, 2-amino-4,7-dimethoxybenzothiazole¹⁰⁾과 2-aminobenzothiazole 의 4位置에 thiocyanato 基를 갖고 同時에 7位置에 chloro 基 또는 alkyl 基를 가지면서 6位置가 halogen, alkyl 基 또는 alkylmercapto 基로 置換된 誘導體는 抗黴作用 및 驅虫作用을 發現하는 事實이 報告되고 있다¹¹⁾. 2-Aminobenzothiazole 의 6位置에 alkoxy-carbonyl 基 또는 alkyl 基로 置換된 物質과 이들 化合物의 amino 基가 acyl 化된 誘導體들은 抗黴作用 및 抗菌作用을 發現한다고 報告된바 있다¹²⁾.

以上과 같은 研究는 2-aminobenzothiazole 誘導體들이 化學療法劑로 使用될 수 있는 可能性을 強力히 示唆하는 것으로 思料되어 著者等은 보다 增強된 抗菌力을 갖는 物質을 合成할 目的으로 8種의 alkyl (C₁₋₅) *p*-aminosalicylate¹⁷⁾에 對한 thiocyanation 反應을 遂行한 結果, 16種의 새로운 2-aminobenzothiazole 誘導體를 合成하고 合成物質에 對한 抗菌力試驗을 遂行하였다.

Aniline 에 對한 thiocyanation 反應¹⁴⁻¹⁶⁾은 特異적으로 *para*位置에 thiocyanato 基가 導入되나 *para*位置에 置換基가 存在할 境遇에는 *ortho*位置에 thiocyanato 基가 導入되어 scheme I 과 같이 amino 基와 2차적으로 反應하여 熱力學的으로 보다 安定한 2-aminobenzothiazole 이 生成된다¹⁷⁻²⁵⁾.

Scheme I



Phenol 의 thiocyanation 反應 역시 aniline 과 마찬가지로 *para*位置에 對한 支配力이 *ortho*位置에 對한 支配力보다 特異적으로 크다는 것이 알려져 있다^{18,21)}. 또한 carboxylic acid ester 基는 thiocyanation 反應에 影響을 주지 않는 것으로 報告되었다. 따라서 著者等이 出發物質로 使用한 alkyl (C₁₋₅) *p*-aminosalicylate¹³⁾의 境遇에 scheme II와 같이 反應이 進行될 것으로 思料되었다.

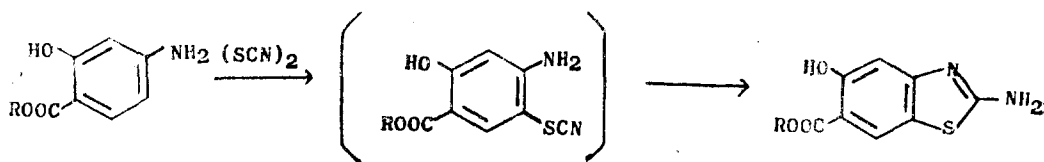
Table I—2-Aminobenzothiazoles

Compd. No.	R	Molecular formula	Appearance*	Rf value		Yield (%)	Mp, °C	Analysis(%)					
				Solvent**				Calcd.			Found		
				A	B			C	H	N	C	H	N
Ia	CH ₃	C ₉ H ₈ N ₂ O ₃ S	Needle	0.62	0.20	56.7	255~256 (decomp.)	49.08	3.66	10.90	49.05	3.67	10.92
Ib	CH ₃	C ₉ H ₈ N ₂ O ₃ S	Plate	0.69	0.29	15.2	288~289 (decomp.)	49.08	3.66	10.90	49.03	3.67	10.93
IIa	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	Needle	0.55	0.18	56.3	246~248 (decomp.)	51.27	4.30	10.25	51.24	4.31	10.27
IIb	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	Plate	0.62	0.27	14.4	210~212 (decomp.)	51.27	4.30	10.25	51.25	4.32	10.26
IIIa	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	Needle	0.55	0.17	51.3	230~231	53.21	4.87	9.67	53.17	4.89	9.70
IIIb	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	Plate	0.62	0.26	23.6	191~195	53.21	4.87	9.67	53.19	4.90	9.69
IVa	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	Plate	0.56	0.19	46.0	223~226	53.21	4.87	9.67	53.18	4.89	9.65
IVb	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	Prism	0.61	0.24	24.9	162~162	53.21	4.87	9.67	53.23	4.85	9.64
Va	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	Needle	0.52	0.18	66.4	192~195	54.95	5.38	9.15	54.90	5.41	9.12
Vb	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	Needle	0.59	0.24	5.9	179~181	54.95	5.38	9.15	54.93	5.40	9.17
VIa	<i>iso</i> -C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	Plate	0.58	0.21	37.0	217~220	54.95	5.38	9.15	54.89	5.40	9.18
VIb	<i>iso</i> -C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	Prism	0.63	0.25	30.9	190~193	54.95	5.38	9.15	55.00	5.36	9.11
VIIa	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	Needle	0.55	0.19	61.4	188~191	56.50	5.84	8.69	56.48	5.87	8.72
VIIb	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	Plate	0.60	0.25	7.9	159~162	56.50	5.84	8.69	56.47	5.86	8.71
VIIIa	<i>iso</i> -C ₅ H ₁₁	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	Plate	0.60	0.25	35.8	191~194	56.50	5.84	8.69	56.46	5.86	8.67
VIIIb	<i>iso</i> -C ₅ H ₁₁	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	Prism	0.66	0.29	32.7	162~165	56.50	5.84	8.69	56.47	5.87	8.70

* All of the compounds showed colorless appearances. Recrystallization solvents used are 70% EtOH.

**Solvent A; CHCl₃-*n*-PrOH(9:1), solvent B; CHCl₃-C₆H₆-MeOH(9:3:0.5).

Scheme II

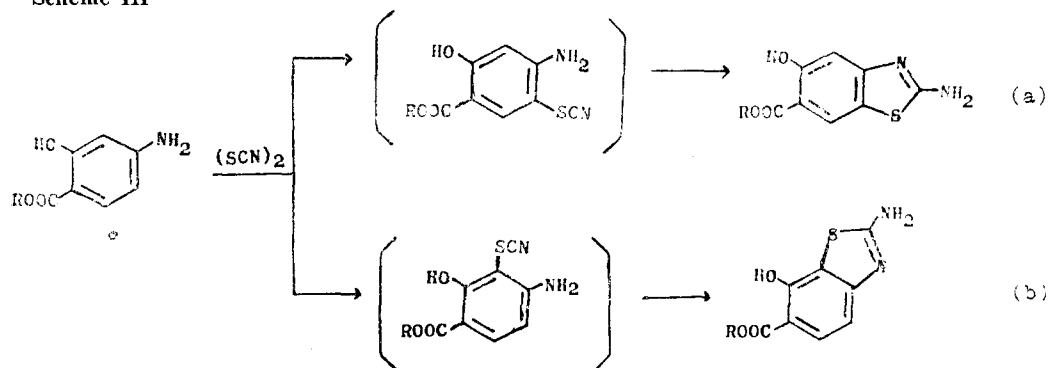


실제로 反應을 遂行하여 얻어진 合成物質 I, II, III, VI에 對하여 IR spectrum을 作成한 結果 hydroxy基, amino基, aromatic核, carboxylic acid ester基를 各各 認知하였다. 合成物質 I과 VIII의 NMR spectrum을 作成한 結果 I의 芳香族核의 proton吸收帶는 各各 $\delta 6.94$ (singlet), $\delta 6.95$ (doublet, $J=9\text{Hz}$), $\delta 7.76$ (doublet, $J=9\text{Hz}$), $\delta 7.95$ (singlet)에서 나타났다. $\delta 6.95$ 와 $\delta 7.76$ 의 吸收帶는 doublet로서 coupling constant가 같다. 그러나 singlet의 吸收帶와 doublet吸收帶 間에는 coupling constant를 認知할 수 없었다. 따라서 I은 Ia와 Ib (Table I)가 約 5:1程度로 混合되어 있는 것으로 推定하였다. 한편 VIII의 NMR spectrum역시 VIII이 VIIIa와 VIIIb가 約 3:1로 混合되어 있는 것으로 推定하였으며, 다른 合成物質역시 構造異性體間의 混合物일 것으로 推定하고 이들 合成物質을 preparative TLC [silica gel GF₂₅₄, CHCl₃-*n*-PrOH(9:1), Rf (Table I)]에 의하여 分離하였다. 또한 CHCl₃-C₆H₆-MeOH(9:3:0.5)의 전개용매로도 分離됨을 認知하였다. 分離된 2개의 band는 short UV detector에 의하여 lower band (a)는 얇은 靑色을 나타냈으며 upper band (b)는 짙은 靑色을 나타냈다. 分離

된 物質의 NMR spectrum (**Ia**, **Ib**, **IIa**, **IIIb**) 및 IR spectrum (**Ia**, **Ib**, **VIIIa**, **VIIIb**)을 檢討한 結果는 다음과 같다. 즉 각 化合物에 있어서 TLC에 의하여 分離한 두 異性體의 IR spectrum은 分離前 異性體混合物와 同一한 吸收帶를 나타냈으며 NMR spectrum은 두 異性體中 lower band(a)는 singlet를 나타냈고 upper band(b)는 doublet를 나타냈다. 이를 考察할때 (a)의 singlet는 phenyl 基에 두개의 隣接하지 않는 proton의 存在를 뜻하므로 그 構造가 5-hydroxy-6-alkoxy carbonyl-2-aminobenzothiazole 이고 (b)의 doublet는 phenyl 基에 두개의 隣接한 proton의 存在로 coupling에 의한 splitting으로 볼 수 있어 그 構造를 7-hydroxy-6-alkoxy carbonyl-2-aminobenzothiazole로 각각 確認할 수 있었다.

이와같은 實驗에 依하여 얻어진 合成物質의 構造 및 收率을 檢討한 結果 *n*-alkyl *p*-aminosalicylate의 境遇에는 예상한대로 대부분 hydroxy 基에 對하여 *para* 位置에 thiocyanato 基가 導入되었음을 認知하였으며 同時에 *ortho* 位置에 thiocyanato 基가 導入되어 閉環된 것으로 보여지는 benzothiazole 誘導體(b)를 分離할 수 있었다. 그러나 *iso*-alkyl *p*-aminosalicylate의 境遇는 *ortho* 置換體로 부터 生成된 것으로 보여지는 benzothiazole 誘導體(b)의 比率이 현저히 增加하였으며 이 比率은 alkyl chain에 탄소수가 增加할 수록 增加되는 것을 觀察할 수 있었다. 이와같은 結果는 종래의 方法으로는 合成하기 어려운 異性體의 合成에 중요한 位置特異性 反應의 可能性을 示唆하는 것으로 보여진다. 이와같은 結果에 따라 本 實驗의 反應을 scheme III과 같이 進行되는 것으로 確定하였다.

Scheme III



이들의 抗菌試驗 結果는 Table II에 나타나 있다. 比較의 강한 抗菌力을 갖는 物質로 判明되었으나 構造異性體間에 뚜렷한 差異는 없는 것으로 나타났다. 이들 誘導體들은 *S. aureus* 보다는 *E. coli*에 더 강한 抗菌力을 發現하는 것으로 보아 Gram 陰性菌에 抗菌力이 더 강한 것으로 推定된다. 合成物質 各各의 阻止濃度를 檢討하여 보면 *S. aureus*에 對해서는 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 濃도에서 菌의 成長을 阻止하는 化合物이 없었으나 **Ia**, **IIa**, **IIIb**, **IVb**, **Vb** 및 **VIa**의 7種의 化合物은 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 濃度에서, **Ib**, **IIb**, **IVa**, **VIa** 및 **VIIIa**의 5種의 化合物은 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 濃度에서 菌의 成長을 阻止하는 것을 認知하였고, *E. coli*에 對하여는 **IVb**, **Vb**, **VIIIb** 및 **VIIIb**의 4種의 化合物이 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 濃度에서 **Ia**, **IIa**, **IIb**, **IIIa**, **Va**, **VIIa** 및 **VIIIa**의 7種의 化合物이 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 濃度에서, **Ib**, **IIIb**, **IVa** 및 **VIa**의 4種의 化合物은 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 濃度에서 菌의 成長을 阻止하는 것을 各各 認知하였다.

Table II—Antimicrobial activities of synthesized compounds against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by tube dilution method

Compd. No.	Effect on the growth of microorganisms							
	<i>S. aureus</i>				<i>E. coli</i>			
	200 μ g/ml	100 μ g/ml	10 μ g/ml	1 μ g/ml	200 μ g/ml	100 μ g/ml	10 μ g/ml	1 μ g/ml
Ia	—	—	—	+	—	—	—	+
Ib	—	—	+	+	—	—	+	+
IIa	—	—	—	+	—	—	—	+
IIb	—	—	+	+	—	—	—	+
IIIa	—	—	—	+	—	—	—	+
IIIb	—	—	—	+	—	—	+	+
IVa	—	—	+	+	—	—	+	+
IVb	—	—	—	+	—	—	—	—
Va	—	+	+	+	—	—	—	+
Vb	—	—	—	+	—	+	+	+
VIa	—	—	—	+	—	—	+	+
VIb	—	+	+	+	—	—	—	—
VIIa	—	—	+	+	—	—	—	+
VIIb	—	+	+	+	—	—	—	—
VIIIa	—	—	+	+	—	—	—	+
VIIIb	—	+	+	+	—	—	—	—
Control	+	+	+	+	+	+	+	+

—; absence of growth, +; presence of growth

實 驗

2-Aminobenzothiazole의 hydroxy基 및 alkoxy carbonyl基 置換誘導體의 合成—Alkyl *p*-aminosalicylate (alkyl=methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *n*-amyl, *iso*-amyl), 各各 0.01 mole 과 KSCN 7.76g (0.08mole)을 96% AcOH 20 ml에 溶解시킨 後 氷 浴中에서, 攪拌하여 10°를 維持하면서, 冷却시킨 氷 AcOH 8.5 ml와 Br₂ 1.6g(0.01mole)의 混合液을 徐徐히 滴加한다. 滴加 終了後 室溫 (35°以下)에서 10時間 攪拌시킨다. 反應液을 濾 過하여 不溶物을 除去하고 濾液에 90 ml의 H₂O를 加하여 攪拌하여 5分間 reflux 하고 80°로 冷却시킨 後 活性炭 1g을 加하여 脫色시킨다. 脫色된 濾液을 氷浴中에서 c-NH₄OH를 徐徐히 滴加하여 液性을 alkali性으로 하면 白色의 結晶이 析出한다. 3時間 放置後 粗結晶을 濾取한다.

粗結晶을 잘 粉碎한 後 CHCl₃ 20 ml에 懸濁시켜 30分間 攪拌한 後 濾過하여 얻은 잔류물을 70% EtOH로 再結晶하였다. *iso*-Alkyl *p*-aminosalicylate를 出發物質로 하여 얻어진 合成物質의 境遇에는 preparative TLC [silica gel GF₂₅₄, CHCl₃-ether(1:1)]를 利用하여 分離한 後 70% ethanol로 再結晶하였다.

Alkyl (methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *n*-amyl, *iso*-amyl) *p*-aminosalicylate를 出發物質로 하여 얻어진 合成物質을 I, II, III, IV, V, VI, VII 및 VIII로 各各 命名하였다.

合成物質 I 및 IV의 IR spectrum을 KBr 錠劑法에 依하여 얻었다.

I. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3410 (OH, broad, s), 3330 (NH_2 , broad, m) 3100 (aromatic C—H, broad, w), 2910 (CH_2 , m), 1665 (C=O, vs), 1610 (aromatic C=C, vs), 1440 (CH_2 , m), 1380 (CH_2 , s).

IV. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3420 (OH, broad, s), 3340 (NH_2 , broad, w), 3080 (aromatic C—H, m), 2980 (CH_2 , m), 1665 (C=O, vs), 1620 (aromatic C=C, s), 1450 (CH_2 , m), 1340 (CH_2 , s).

合成物質의 NMR 結果는 다음과 같다.

I. NMR $\delta(\text{CD}_3\text{COOD})$ 3.96 (3H, s, O- CH_3), 6.94 (1H, s, aromatic), 6.95 (1H, d, $J=9$ aromatic), 7.76 (1H, d, $J=9$, aromatic), 7.95 (1H, s, aromatic).

VIII. NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.99(3H, d, $J=5$, CH_3), 1.25(1H, m, CH), 1.70 (2H, m, $J=6$ - CH_2 -), 4.41(2H, t, $J=6$, -O- CH_2 -), 5.84(2H, s, b, NH_2), 7.06 (1H, aromatic), 7.05(1H, d, $J=9$ aromatic), 7.76 (1H, d, $J=9$, aromatic), 8.01 (1H, s, aromatic, C-H). NMR $\delta(\text{CD}_3\text{COOD})$ 6.91 (1H, s, aromatic), 6.97(1H, s, $J=9$, aromatic), 7.77 (1H, d, $J=9$, aromatic), 7.93(1H, s, aromatic).

構造 異性體의 分離——연어진 合成物質이 上記의 NMR 結果에 따라 異性體間의 混合物임을 알고 preparative TLC [silica gel GF₂₅₄ CHCl_3 - n - $\text{C}_3\text{H}_5\text{OH}$ (9:1)]에 의하여 分離하였다.

Ia, Ib, IIa, IIb, VIIIa 및 VIIIb의 KBr 錠劑法에 의한 IR 結果는 다음과 같다.

5-Hydroxy-6-methoxycarbonyl 2-aminobenzothiazole (Ia). $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300 (OH, NH_2 broad, s), 3100 (aromatic C—H, s), 2980 (CH_2 , w), 1660 (C=O, s), 1610 (aromatic C=C, s), 1430 (CH_2 , s), 1350 (CH_2 , s).

7-Hydroxy-6-methoxycarbonyl-2-aminobenzothiazole (Ib). $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3410 (OH, broad, m), 3330 (NH_2 , broad, w), 3060 (aromatic C—H, s), 2950 (NH_2 , w), 1665 (C=O, s), 1625 (aromatic C=C, vs), 1430 (CH_2 , s), 1345 (CH_2 , s).

5-Hydroxy-6-iso-amoxycarbonyl-2-aminobenzothiazole(VIIIa). $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3420(OH, NH_2 , broad, s), 3080 (aromatic C—H, m), 2960 (CH_2 , w), 1645 (C=O, vs), 1620 (aromatic C=C, s), 1450 (CH_2 , s), 1385 (CH_2 , s).

7-Hydroxy-6-iso-amoxycarbonyl-2-aminobenzothiazole(VIIIb). $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3410 (OH, s), 3330 (NH_2 , s), 3050 (aromatic C—H, s), 2950 (CH_2 , m), 1660 (C=O, vs), 1620 (aromatic C=C, vs), 1450 (CH_2 , vs), 1350 (CH_2 , vs).

Ia, Ib, IIa 및 IIb에 對한 NMR 結果는 다음과 같다.

5-Hydroxy-6-methoxycarbonyl-2-aminobenzothiazole (Ia). NMR $\delta(\text{CD}_3\text{COOD})$ 3.92 (3H, s, CH_3), 6.91 (1H, s, aromatic), 7.97 (1H, s, $J=9$ aromatic).

7-Hydroxy-6-methoxycarbonyl-2-aminobenzothiazole (Ib). NMR $\delta(\text{CD}_3\text{COOD})$ 3.92 (3H, s, CH_3), 6.99 (1H, d, $J=9$, aromatic), 7.77 (1H, d, $J=9$, aromatic).

5-Hydroxy-6-ethoxycarbonyl-2-aminobenzothiazole (IIa). NMR $\delta(\text{CD}_3\text{COOD})$ 4.44 (2H, q, $J=7$, -O- CH_2^*), 6.92 (1H, s, aromatic).

7-Hydroxy-6-ethoxycarbonyl-2-aminobenzothiazole (IIb). NMR $\delta(\text{CD}_3\text{COOD})$ 4.39 (2H, q, $J=7$, -O- CH_2), 6.96 (2H, d, $J=9$, O-H), 7.77 (1H, d, $J=9$, aromatic).

抗菌力 試驗——合成物質 16種에 對한 抗菌試驗을 試驗管稀釋法²⁶⁾에 의하여 實施하였다. 培地는 nutrient broth medium (peptone 10 g, beef extract 10 g, NaCl 5 g을 蒸溜水 1 l에 溶解시켜 調製, pH 7.1~7.2)을 使用하고 試驗菌株는 *Staphylococcus aureus* 와 *Escherichia coli* 를 使用하였다. 檢液은 合成物質 各 20 mg을 *N,N'*-dimethylformamide (DMF) 10 ml에

溶解시켜 1 ml 당 2000 μg 이 함유된 용액을 만든 후 DMF 로 희釋하여 稀釋液 1 ml 당 1000 μg , 100 μg , 10 μg 이 각각 함유되도록 調製하였으며 菌液은 試驗菌을 nutrient broth medium 4.5 ml 中에서 48時間 培養한 菌液을 使用하였다. 檢液을 各各 濃度別로 取하여 試驗管에 넣고 여기에 培地 4.5 ml 식을 分株하여 잘 混合한 後 直徑 4.5mm 의 白金耳로 3回씩 接種하고, incubator (37°)에서 2日間 培養하였다. 別途로 溶媒 및 培地만으로 試驗한 對照群과 比較하였으며 合成物質의 投與에 依한 各 試驗管의 濁度 有無를 觀察하여 判定하였다.

本 研究를 遂行함에 있어 始終 親切히 指導하여 주신 서울大學校 藥學大學 蔡東圭教授님과 藥化學教室員 여러분에게 謝意를 表하며, 元素分析 및 IR 分析을 擔當하여 주신 서울大學校 藥學大學 中央分析室 朴萬基博士님과 NMR 分析을 擔當하여 주신 韓國科學技術研究所分析室 嚴泰允先生님께 謝意를 表한다.

文 獻

- Hoffmann, *Ber.*, **12**, 1129 (1880).
- W.H. Davies and W.A. Sexton, *Biochem. J.*, **40**, 331 (1946). [*C.A.*, **41**, 4051 (1947)]; E. Grunberg, G. Soo-Hoo, E. Titsworth, D. Ressetar and R.J. Schnitzer, *Trans. N.Y. Acad. Sci.*, **13**, 22 (1950) [*C.A.*, **47**, 8816b (1953)]; H.W. Bersch and W. Döpp, *Arzneim-Forsch.*, **5**, 183 (1955) [*C.A.*, **49**, 10528f (1955)]; R.P. Vel'tmann, S.G. Ryklis and T.S. Ginsberg, *Materialy po Obmenn Nauch. Inform. Ukrain. Nauch-Issedovatel Inst. Tuberkuleza*, **8**, 88 (1958) [*C.A.*, **55**, 4795f (1961)]; W. Logemann, L. Almirante, S. Galimberti and I. De. Carneri, *Brit. J. Pharmacol.*, **17**, 286 (1961) [*C.A.*, **57**, 7331h (1962)].
- S. Akerfelt, *J. Med. Chem.*, **13**, 1012 (1970).
- E. Zilenis, S.S. Galitarov, N.M. Khuoroua, V.S. Mokrushin, A.Y. Sedov, I.B. Ludina, I.N. Petroskii and Z.V. Pushkareva, *Etiol. Epidemiol. Virus. Infek. Cheloveka. Urale.*, **37**, 36 (1970) [*C.A.*, **75**, 86877z (1971)].
- S. Ozawa, *Kyoto Daigaku Kakkaku Kenkyusho Nempo*, **4**, 265 (1956) [*C.A.*, **51**, 5897g (1957)].
- M. Sasaki, *Kekkaku*, **32**, 201 (1957) [*C.A.*, **51**, 12344a (1957)].
- 趙允成, 金基源, 藥學會誌, **15**, 83 (1971).
- J. Hata, M. Tsuruoka, I. Utsumi and T. Toda, *J. Pharm. Soc. Japan*, **74**, 245 (1954) [*C.A.*, **48**, 7780e (1954)].
- H. Scheinpflug, H.F. Jung, E. Klauke and E. Kuhle, *Belgium Pat.* 546,176 [*C.A.*, **65**, 6231g (1966)].
- P. Altreuther, R. Gonnert, H. Offe and R. Strufe, *Brit. Pat.*, **1**, 100,698 [*C.A.*, **69**, 2741v (1968)].
- R.J. Alaimo, S.S. Pelosi, C.J. Hatton and J.E. Gray, *J. Med. Chem.*, **17**, 775 (1974).
- T. Toda and T. Tokunaga, *Chemotherapy* (Tokyo), **7**, 332 (1959) [*C.A.*, **54**, 19969a (1960)].
- K. Kakemi, J. Arita, M. Kawamura and H. Takenaka, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **15**, 819 (1967).
- H.P. Kaufmann and W. Oehring, *Ber.*, **59**, 187 (1926).
- M.V. Likosherstov and A.A. Petrov, *J. Gen. Chem.* (USSR), **13**, 183 (1933) [*C.A.*, **28**, 1677 (1934)].
- M.V. Likosherstov and A.A. Petrov, *ibid.*, **3**, 759 (1933) [*C.A.*, **28**, 2890 (1934)].
- R. Pohloudek-Fabini and K.D. Lüß, *Arch. Pharm.*, **299**, 866 (1966).

18. J.L. Wood, *Organic reaction*, Vol. 3, 1946, p-240
19. A.L. Mndzhoyan, A.S. Azaryan, M.A. Iradyan and A.A. Aroyan, *Arm. Khim. Zh.*, **20**, 127 (1967).
20. R. Pohloudek-Fabini and M. Schuessler, *Pharm. Zentralbl. Deut.*, **107**, 116 (1968) [*C.A.*, **68**, 11 4480r (1968)].
21. R. Neu, *Ber.*, **72**, 1505 (1939).
22. *Ger. Offen.*, **2**, 153, 590.
23. *U.S. Pat.*, **2**, 832, 761 [*C.A.*, **53**, 1751 (1959)].
24. A.S. Azaryan, R.G. Melik-Ogandzhanyan, M.A. Kaldrikyon and A.A. Aroyan, *Arm. Pharm. Zh.*, **20**, 135 (1967) [*C.A.*, **67**, 10051u (1967)].
25. K. Papke and R. Pohloudek-Fabini, *Pharmazie*, **22**, 229 (1967).
26. C.H. Collins and P.M. Lyne, *Microbiological Methods*, 3rd Ed., 1970, p-418.