

本研究に使用した各植物は九大農学部在住本，加藤，宮島の各博士の御好意により同大学栽培のものを採取させていただいたものである。厚く御礼申し上げます。また元素分析は長崎大学薬学部にてお願いした。

第一薬科大学

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (1) 105 ~ 107 (1967)

UDC 547.861.07 : 615.778

山西泰人，川崎信幸：トリメチルピラチン誘導体の合成と抗菌作用

Yasuhito Yamanishi and Nobuyuki Kawasaki: Syntheses of Trimethylpyrazine Derivatives and their Antibacterial Properties.

(Research Laboratory, Shiraimatsu Shinyaku Co., Ltd.*1)

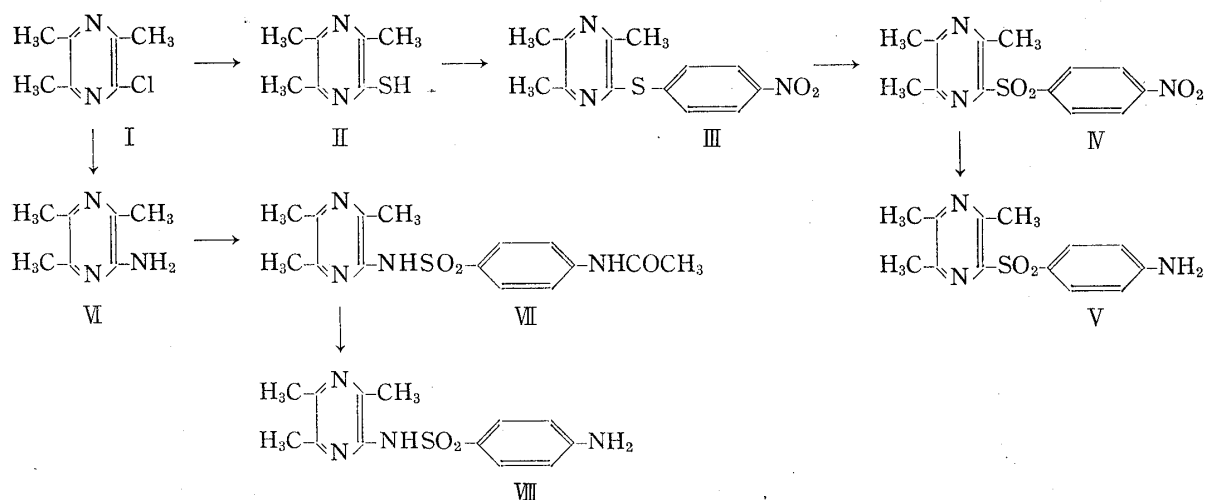
Some 2-substituted-3,5,6-trimethylpyrazine derivatives were synthesized from 2-chlorotrimethylpyrazine and, by their antibacterial tests, 2-mercapto and 2-(*p*-nitrophenylsulfonyl) derivatives were found to have antibacterial activities against gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*). 2-Sulfanilamido derivative exhibited the same minimum inhibitory concentration against gram-negative bacteria (*Escherichia coli*) as against gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*).

(Received April 27, 1966)

ピラチン核を有する化合物は医薬品としての興味からも多数合成せられ，天然からも aspergillilic acid,¹⁾ tetramethylpyrazine²⁾ などが分離されている。ここでは数種の 2-置換-3,5,6-trimethylpyrazine を主としてその抗微生物作用の興味から合成し若干の知見を得たので報告する。

アラニンアミドおよびジアセチルより 3,5,6-trimethyl-2-pyrazinol を合成し，この 2 位の水酸基をクロルで置換して得られる 2-クロル体³⁾ (I) に水酸化ナトリウムアルコール溶液を加え封管中 120~125° で加熱すると 2-mercapto-3,5,6-trimethylpyrazine (II) が得られた。II をエタノール中で金属ナトリウムでナトリウム塩とし，これに *p*-chloronitrobenzene を加え煮沸し，2-(*p*-nitrophenylthio)-3,5,6-trimethylpyrazine (III) を得た。しかし

Chart 1.



*1 1311, 4-Chome, Akagawacho, Asahi-ku, Osaka.

1) White, Hill: J. Bact., **45**, 433 (1943).

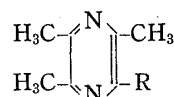
2) T. Kosuge, *et al.*: 本誌, **82**, 190 (1962); T. Kosuge, H. Kamiya: Nature, **193**, 776 (1962).

3) G. Karmas, P. E. Spoerri: J. Am. Chem. Soc., **74**, 1580 (1952).

II と *p*-chloraniline との反応は不成功であった。III を氷酢酸中で過酸化水素で酸化し、スルホン体 (IV) を得た。IV を benzene 中パラジウムブラックを触媒として常温常圧で接触還元すると 2-(*p*-aminophenylsulfonyl)-3, 5, 6-trimethylpyrazine (V) が得られた。

一方 I に、濃アンモニア水および銅粉少量を加え封管中で 140~150° に加熱すると 2-アミノ置換体が得られ、これにピリジン中 *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride を反応させ、2-(N⁴-acetylsulfanilamido) 誘導体 (VII) とし、アセチル基を加水分解すると 2-sulfanilamido-3,5,6-trimethylpyrazine (VIII) が得られた (Chart 1)。II~VIII は新物質である (Table I)。

TABLE I. Chemical Properties

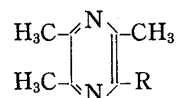


Compd. R	No.	m.p. (°C)	Appearance and solubility	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
-SH (hydrochloride)	II	235	red needles, s. H ₂ O, EtOH, s.s. Ether, Acetone	C ₇ H ₁₁ N ₂ SCl	44.08	5.81	14.69	43.81	5.96	14.31
-S-C ₆ H ₄ -NO ₂	III	130	colorless powders s. EtOH, s.s. H ₂ O, Ether	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ SO ₂	56.70	4.75	15.26	56.28	4.83	15.17
-SO ₂ -C ₆ H ₄ -NO ₂	IV	179	colorless needles s. EtOH, s.s. H ₂ O	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ SO ₄ ·½H ₂ O	49.35	4.46	13.28	49.80	4.65	13.05
-SO ₂ -C ₆ H ₄ -NH ₂	V	197	colorless powders s. EtOH, s.s. Ether	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ SO ₂ ·½H ₂ O	54.52	5.63	14.67	53.96	5.84	14.93
-NH ₂	VI	133	colorless needles s. EtOH, H ₂ O, Ether	C ₇ H ₁₁ N ₃	61.28	8.08	30.63	61.01	8.24	30.30
-NHSO ₂ -C ₆ H ₄ - -NHCOCH ₃	VII	224	colorless powders s. EtOH, Ether, s.s. C ₆ H ₆	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ SO ₃	53.87	5.45	16.75	53.71	5.62	16.60
-NHSO ₂ -C ₆ H ₄ - -NH ₂	VIII	149	colorless needles s. EtOH, s.s. Ether	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ SO ₂ ·H ₂ O	50.30	5.84	18.05	50.80	6.25	18.05

s: soluble in~, s.s.: slightly soluble in ~

I~V, VIII と合せて、3,5,6-trimethyl-2-pyrazinecarboxamide⁴⁾ (IX), tetramethylpyrazine monoxide⁵⁾ (X) について、*E. coli* および *Staphylococcus aureus* (209 P) に対する *in vitro* の抗菌力試験を行なった結果を Table II に示す。mercapto 基をもつ II および *p*-nitrophenylsulfonyl 基をもつ IV はグラム陽性の *Staph. aureus* に抗菌力を示し、IV の *p*-amino 置換体 (V) は両菌に抗菌力を示さなかった。VIII のスルホンアミドはグラム陰性の *E. coli* にもかなりの抗菌力を持つことは興味を示した。

TABLE II. Antibacterial Test (Incubation for 24 hr.)



Compd. -R	No.	Bacteria	Drug concn. (μg./ml.)								
			500	200	150	100	75	50	25	10	5
-Cl	I	<i>Staph. aureus</i> (209 P)	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		<i>E. coli</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
-SH (hydrochloride)	II	<i>Staph. aureus</i> (209 P)	—	—	—	—	—	—	—	++	++
		<i>E. coli</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
-S-C ₆ H ₄ -NO ₂	III	<i>Staph. aureus</i> (209 P)	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		<i>E. coli</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++

4) G. Karmas, P. E. Spoerri: J. Am. Chem. Soc., 78, 2141 (1956).

5) B. Klein, J. Berkowitz: J. Am. Chem. Soc., 81, 5160 (1959).

-SO ₂ -C ₆ H ₄ -NO ₂	IV	<i>Staph. aureus</i> (209 P)	—	—	+	+	+	++	++	++	++
		<i>E. coli</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
-SO ₂ -C ₆ H ₄ -NH ₂	V	<i>Staph. aureus</i> (209 P)	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		<i>E. coli</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
-NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -NH ₂	VIII	<i>Staph. aureus</i> (209 P)	—	—	—	+	+	+	+	++	++
		<i>E. coli</i>	—	—	—	+	+	+	+	++	++
-CONH ₂	K	<i>Staph. aureus</i> (209 P)	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		<i>E. coli</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
-CH ₃ (N-monoxide)	X	<i>Staph. aureus</i> (209 P)	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		<i>E. coli</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++

実験の部

2-Mercapto-3,5,6-trimethylpyrazine (II) の合成 2-chlor-3,5,6-trimethylpyrazine (I) 2.4 g. に水硫化ナトリウムアルコール溶液 (金属 Na 5.0 g. を無水 EtOH 100 ml. に溶かし, 10 倍量の硫化水素を通じ汙過したもの) 13.2 ml. を加え, 封管中で 120~130° に 8 hrs. 加熱する. 冷後 EtOH 150 ml. で洗い出し, HCl ガスを通じ塩酸塩とし, EtOH 300 ml. で熱時溶出し無機物を汉去, 汉液を冷却すると結晶析出. 結晶を汉取し, 汉液はエーテルを加えるとさらに結晶を析出. 赤色針状晶, 2.4 g. (82.7%) m.p. 235° (塩酸塩).

2-(p-Nitrophenylthio)-3,5,6-trimethylpyrazine (III) の合成 II の塩酸塩 4.0 g. とその 2 倍 mole の金属 Na を含む無水 EtOH 溶液 18 ml. との混液に, p-chloronitrobenzene 6.4 g. の無水 EtOH 50 ml. 溶液を加え, 水浴中 3 hr. 加熱し, 汉過, 汉液を冷却し析出した結晶を無水 EtOH より再結. 収量 3.9 g. (67.5%), m.p. 129~130°.

2-(p-Nitrophenylsulfonyl)-3,5,6-trimethylpyrazine (IV) の合成 III 0.6 g., 30% H₂O₂ 3.75 ml., 氷酢酸 3.75 ml. の混液を 60~70° に 10 hr. 加熱後, 冷却し水を加え結晶析出. 0.4 g. (59.7%) m.p. 179°. 無水 EtOH より再結.

2-(p-Aminophenylsulfonyl)-3,5,6-trimethylpyrazine (V) の合成 IV 0.7 g. を benzene 50 ml. に溶かし, バラジウムブラック 0.7 g. を加え常圧常圧で計算量の水素を吸収せしめる. 汉過後減圧下溶媒を留去し, 酢酸エチル—石油エーテル, または EtOH—石油エーテルより再結. m.p. 197°, 0.5 g. (79.1%), UV λ_{max}^{EtOH} mμ: 230, 270.

2-Amino-3,5,6-trimethylpyrazine (VI) の合成 2-chlor-3,5,6-trimethylpyrazine (I) 1.0 g. に濃アンモニア水 12.5 ml., 銅粉 300 mg. を加え, 封管中 30~50 hr. 140~150° に加熱し, 水 10 ml. を加え Na₂SO₄ で飽和しエーテル 50 ml. で抽出, 抽出液を乾燥後エーテルを留去. 0.8 g. 水より再結, m.p. 113°.

2-(N⁴-Acetylsulfanilamido)-3,5,6-trimethylpyrazine (VII) の合成 VI 0.5 g. を無水ピリジン 5 ml. に溶かし氷冷下に p-acetaminobenzenesulfonyl chloride 0.85 g. を徐々に加える. 加えて後 60°, 22 hr. 加温し, 反応液を減圧濃縮し, 残留物に氷 7 g. を加え攪拌すると結晶析出. 0.9 g. (73.9%) m.p. 223~224°.

2-Sulfanilamido-3,5,6-trimethylpyrazine (VIII) の合成 VII 0.5 g. に 20% NaOH 液 3 ml. を加え水浴中 4 hr. 加熱ついで 2N-HCl を加えて pH 5 にすると結晶析出. 0.4 g. (91.4%) 水より再結. m.p. 148~149°.

抗菌力試験 検体を水, propyleneglycol (PG) またはアセトンで 5000 μg./ml. とし最終濃度が 500~5 μg./ml. の希釈濃度になるようにした平板寒天培地に, 供試菌の普通ブイヨン培地 37°, 24 hr. 培養菌液を一金耳画線培養し, 37°, 24 hr. 後菌の発育阻止状態を観察した. この場合 PG の濃度は 3% 以下になるようにする.

終わりに臨み抗菌力試験の 1 部を行なって頂いた大阪市立衛生研究所微生物研究室の方々に深謝します. 発表を許可された白井松新薬株式会社 西森正三社長に深謝します.

白井松新薬株式会社研究室