bacterial tests with the new compounds obtained, 2-(5-nitro)-furylacrylamide showed in vitro effect of about the same degree as that of 2-(5-nitro)-furaldehyde semicabrazone reported earlier by Gilman.

67. 高橋西蔵, 西海枝東雄, 佐々木正, 木村隆一: フラン誘導體の合成研究 (第 5 報).

Torizo Takahashi, Haruo Saikachi, Tadashi Sasaki and

Ryūichi Kimura: Syntheses of Furan Derivatives. V.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

著者等は本報に於いては抗菌性原子團の有無に依る抗菌性を究める目的を以つて先づ furan 誘導體の最も強い抗菌性原子團と考えられる 5 位のニトロ基の有無及び助抗菌性原子團 (原子結合) として furyl 及び furfuryl 型に於いてチオエーテル結合及びスルフォン結合を有する フラン誘導體の合成を試みた結果につき報告する. 扱て其の合成上原料の一つである α -furfuryl-mercaptan¹⁾ (I) は α -furfuryl disulfide を亜鉛末と醋酸とで還元して製したものを使用した. 別に α -furfuryl chloride にチオ尿素を作用しても得られる²⁾. 斯くして得た α -furfuryl-mercaptan (I) を 2,4-dinitro-chlorobenzene (II), 2-chloro-5-nitro-pyridine³⁾ (III), diethylamino-ethyl chloride (IV) と反應せしめ, (II) からは α -furfuryl-2,4-dinitro-phenyl-sulfide, (III) からは α -furfuryl-2-(5-nitro)-pyridyl-sulfide, (IV) からは α -furfuryl-diethyl-amino-ethyl sulfide を得た. 一方 α -furfuryl chloride⁴⁾ と 6-nitro-2-mercapto-benzothiazole⁵⁾ (V), 2-mercapto-benzothiazole (VI), phenyl-mercaptan (VII) を各々縮合せしめて V からは α -furfuryl-2-(6-nitro)-benzothiazolyl-sulfide, (VI) から α -furfuryl-2-benzothiazolylsulfide, (VII) からは α -furfuryl-phenylsulfide を得た. 次にフラン核の 5 位にニトロ基を有し 2 位に直接チオエーサー型結合を有する化合物を得る目的で 5-nitro-2-bromo-furan⁶⁾ を出發物質とし, これと KSCN(VIII), 2-mercapto-5-nitro-pyridine⁷⁾ (IX), phenylmercaptan (X), *p*-nitro-phenylmercaptan (XI), チオ尿素 (XII) と各々縮合して (VIII) からは 5-nitro-2-furylrhodanide, (IX) からは 2-(5-nitro)-furyl-2'-(5'-nitro)-pyridyl-sulfide, (X) からは 2-(5-nitro)-furyl-phenylsulfide, (XI) からは 2-(5-nitro)-furyl-4'-nitro-phenylsulfide を得. これらの内最後の二つの化合物を無水クロム酸にて酸化し前者からは 2-(5-nitro)-furyl-phenyl-sulfone, 後者からは 2-(5-nitro)-furyl (4'-nitro)-phenylsulfone を合成した. 最後に (XII) との反應である. これは既に⁸⁾ bis-5-nitro-furyl-(2) sulfide の生成を認めて居る. これと多くの類似の反應⁹⁾について研究しアルコール溶液で反應せしめて thiouranium 型化合物を中間に捕捉して居るが著者はアルコール, 水, アセトン中で該反應を試みたが 5-nitro-2-bromofuran に相當する該體を確認する事は出来なかつた. 以上の化合物については相當の抗菌性が認められたが其の内スルホン型のはサルハイドに比して却つて其の作用の減退するを認めた. 細菌試験御引受下されし京大微生物學木村教授, 東助教授に深く感謝の意を表す. 尙合成實驗に協力せられし入田靖弘君に深く感謝す.

實 驗 の 部

α -Furfuryl-2,4-dinitro-phenylsulfide

0.35 g の α -furfuryl mercaptan を 10cc のアセトンに溶解し, これに約 1g の無水炭酸加里を加へ外部を冷却し乍ら 2,4-dinitro-chloro-benzene を粉末狀で添加する. 添加後溶液を靜かに加温し 40~50° で約 50 分間加温すれば特有のメルカプト臭を失ふ. この時アセトンを溜去して 殘留物を放冷すれば黄色の結晶を生ずる. これを醋酸エチルから再結晶すれば美麗なる黄色ブリズム晶 Fp 127.5~128° を示す物質 0.5g を得た.

- 1) J. Am. Chem. Soc. 52, 214, [1930]; E.P. 286,152, Chem. Zentr. II 2405[1928] 2) Kirmer: J. Am. Chem. Soc. 51, 3134[1929]. 3) Tschitschibabin: Chem.Zentr. I 1066[1915]. 4) Kirmer; J. Am. Chem.Soc. 50 1958[1928]; T. Reichstein: Ber. 63, 749[1930] 5) J. Am. Chem. Soc. 49, 1748. 6) Rinkes; Rec. trav. chim. 50, 981. 7) 高橋, 西海枝, 本誌 62, 140 [昭17]. 8) Ber. 80. 23 [1947]. 9) Scott, Watt; J. Org. Chem. 2, 148 [1937]; 4, 436 [1939]; Surry, Lindwall: J. Am. Chem. Soc. 62, 1697.

$C_{11}H_8O_5N_2S$ 計算値 N 10.00, 實驗値 N 9.73.

α -Furfuryl-5-nitro-2-pyridyl sulfide

金屬ナトリウム 0.5g を乾燥イソアミルアルコールに溶解し、これに 5-nitro-pyridine を添加すると少しく發熱し、尙更に靜かに加温し最後に約 5 分間煮沸すれば食鹽の結晶を析出す。放冷後蒸氣蒸溜によつてイソアミルアルコールを完全に溜去し殘溜物質をベンゼンで抽出、脱水芒硝にて乾燥濾別後ベンゼンを溜去すれば黃色結晶物質を得。これを醋酸エチルから再結晶すれば美麗黃色板狀晶 Fp 114° を示す物質約 2.5g を得た。

$C_{10}H_8O_5N_2S$ 計算値 N 11.86, 實驗値 N 11.69.

α -Furfuryl-diethylaminoethyl sulfide

13g の thionylchloride を 10cc の乾燥ベンゼンに加へ冷却し乍ら 12g の diethylaminoethanol を滴下し、これを 30° で約 1 時間反應せしめる。次に該反應液を氷にて冷却し乍ら 30% 苛性ソーダ水溶液で弱アルカリ性としベンゼン抽出、脱水芒硝にて乾燥、濾別後 diethylamino-ethyl chloride のベンゼン溶液を調製した。又別に無水アルコール 20cc に金屬ナトリウム 1.5g を溶解し、これに 5.7g の α -furfuryl mercaptan を靜かに滴下する。次に該液を少しく加温し乍らアルゴールを減壓溜去すれば淡褐色の結晶析出する。この物質に上記の diethylamino-ethyl chloride のベンゼン溶液を滴下し 40° で 1 時間、 70° で 10 分間加熱攪拌反應せしめる。

放冷後鹽酸で酸性とし冷水で抽出、續いて該水層をアルカリ性としエーテル抽出した後、エーテル層を分離、乾燥芒硝にて乾燥、濾別後エーテルを溜去すれば暗褐色の油狀物質を残す。これを減壓蒸溜すると Kp₃ 117° の淡黄色の油狀物質を得た。 $C_{11}H_{19}ONS$ 計算値 C 61.91, H 7.14. 實驗値 C 60.47, H 8.29.

α -Furfuryl-2-(6-nitro)-benzothiazolyl sulfide

金屬ナトリウム 0.23g を 20cc の乾燥 Iso-amylalcohol に溶解し、これに 2g の 6-nitro-2-mercapto-benzothiazole を加へ溶解し更に 1.5g の α -furfuryl chloride を加へ靜かに昇温せしめ 80° で約 10 時間加熱後、水蒸氣蒸溜にて isoamylalcohol を溜去し殘溜物をエーテルにて抽出し、エーテル層を 10% 苛性ソーダ水溶液にて洗滌し、常法に則りエーテル層を乾燥濾別後エーテルを溜去すれば黃色結晶物質を得。次に本品を醋酸エチルから再結晶すれば淡黄色ブリズム晶 Fp $119.5 \sim 120^\circ$ を示す物質 1.5g を得た。本品はベンゼンに易溶、エーテル、醋酸エチル及びアルコールに可溶、水に不溶である。 $C_{12}H_8O_3N_2S_2$ 計算値 N 9.58, 實驗値 8.86.

α -Furfuryl-2-benzothiazolyl sulfide.

2g の 2-mercapto-benzothiazole と 1.5g の α -furfuryl chloride を前實驗と全く同様の方法によつた。Kp₇ $205 \sim 207^\circ$ 收量 1g. $C_{12}H_9ONS_2$ 計算値 N 5.66, 實驗値 5.09.

α -Furfuryl-phenyl sulfide.

0.5g の金屬ナトリウムを 20cc の isoamylalcohol に溶解し、これに 2g の phenylmercaptan を添加溶解す。次に冷却し乍ら α -furfuryl chloride 3.9g を滴下し、次に靜かに昇温せしめ 80° で 40 分間加熱す。反應終了後 isoamylalcohol を水蒸氣で溜去し、殘溜物をエーテル抽出し、エーテル層を 10% 苛性ソーダ水溶液で洗滌、常法に依り乾燥濾別後エーテルを溜去し暗褐色の油狀物質を得た。該油狀物質を減壓蒸溜に附すと Kp₂ $106 \sim 108^\circ$ を示す無色油狀物質約 1g を得た。本品はエーテル、ベンゼンに易溶である。

$C_{11}H_{10}OS$ 計算値 C 69.42, H 5.30. 實驗値 C 68.78, H 5.38.

α -(5-Nitro)-furyl-phenyl sulfide 及び 2-(5-Nitro)-furyl-phenyl sulfone.

phenylmercaptan 2.2g をアセトン 60cc に溶解し、これに K_2CO_3 1.4g を添加し靜かに 5-nitro-bromo-furan (Fp 46.8°) を少量づつ添加する。液は直に赤色を呈する。次に該液を水浴上で靜かに加温 ($50 \sim 60^\circ$) すると褐變する。放冷後濾別し不溶解物を除きアセトンを溜去して殘渣を減壓蒸溜に附せば Kp₁₀ $158 \sim 163^\circ$ の淡黄色油狀物質 3.2g を得た。本品は分析を行はず直に次の酸化反應に使用した。即ち該油狀物質 0.4g を氷醋酸 20cc に溶解し $KMnO_4$ 0.3g を冷時少量づつ分割添加し反應終了後褐石を H_2O_2 にて溶解し少量の水を加へて析出する沈澱を採り、乾燥後アルコールから再結晶し、Fp $117 \sim 118^\circ$ を示す淡黄色ブリズム晶 0.28g を得た。

$C_{10}H_7O_5NS$ 計算値 N 5.53, 實驗値 N 5.61.

2-(5-Nitro)-furyl-4-nitro-phenyl sulfide.

p-nitro-phenylmercaptan-K-鹽 0.9g を約 20cc のアルコールに溶解し、これに 5-nitro-bromo-furan 1g を加

へ、水浴上で静かに2時間加熱す(70~80°). 一夜放置し析出する KBr を濾別し、濾液のアルコールを溜去すれば淡黄色の結晶を得る. 本品をアルコールから再結晶すれば淡黄色ブリズム晶 Fp 113~114° を示す物質約0.8gを得た. $C_{10}H_7O_5N_2S$ 計算値 N 10.52, 実験値 N 11.00.

2-(5-Nitro)-furyl-(4'-nitro)-phenyl-sulfone.

上の実験によつて得た 0.6g の 2-(5-nitro)-furyl-(4'-nitro)-phenyl sulfide を氷醋酸 20cc に溶解し、之に無水クローム酸 0.5g を添加し水浴上で約2時間加熱した後全容の約3倍の冷水を加へると無色の沈澱を析出す. この沈澱を吸引濾過し乾燥後アルコールから再結晶すれば Fp 178° を示す無色針状晶の物質 0.4g を得た. $C_{10}H_6O_7N_2S$. 計算値 C 40.23, H 2.01, N 9.38, 実験値 C 40.24, H 2.42, N 8.63.

Bis-(5-nitro-furyl-(2))-sulfide.

チオ尿素 3g をアセトン 30cc に溶し、これに 1.5g の 5-nitro-2-bromo-furan を添加し室温(10~13°)で3日間放置すると液は徐々に褐變す. 次に該液に 0.8g の K_2CO_3 を加へて振盪すると液は赤變す. 次に該液を30分間加温した後一夜放置後濾過によつて無機物を除き、アセトンを溜去すれば暗褐色の結晶物質を残す. 本品をメタノールから再結晶すれば無色微葉狀結晶 Fp 98~99° を示す物質 1g を得た. 本反應をアルコール中に於いて行つても中間に thiouranium 化合物を捕捉出来なかつた. 又別にメタノール中で KSH に 5-Nitro-2-bromo-furan を作用しチオ尿素の場合と同様に bis-(5-nitro-furyl-(2))-sulfide を得た.

2-(5-Nitro)-furyl-2'-(5'-nitro)-pyridyl-sulfide.

0.2g の 5-nitro-2-bromo-furan と 0.2g の 5-nitro-2-mercapto-pyridine の鉛鹽とをエチレングリコール10cc に混和し、油浴中 160~170° で2~3時間加熱縮合を行ふ. 次の該反應液に 60cc の水を加へ、エーテル抽出を行ひ、エーテル層を分離し、常法に則り、乾燥濾別後エーテルを溜去すれば油狀物質を残す. 本油狀物質は暫時にして固化し、アルコールから再結晶すれば淡黄色ブリズム晶 Fp 145~146° を示す物質 0.04g を得た.

$C_9H_5O_5N_3S$ 計算値 N 16.73, 実験値 N 17.28.

Summary

Several new compounds were synthesized in order to test the antibacterial activities of furyl and furfuryl type sulfides and sulfones by the presence or absence of nitro-radical at 5-position in furan nucleus.

63. 立岡末雄, 上野武信, 樹下友治: ペニシリンの研究(第7報) Penicillamine合成の追加研究

Sueo Tatsuoka, Takenobu Ueno and Tomoji Kinoshita: Studies on Penicillin. VII. Further Syntheses of Penicillamine.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

理 論 の 部

前報 1), 2), 3) で著者等は Penicillamine 合成の諸方法を報告したが、その中の一方法³⁾に於いて中間原料として 2-methyl-4-isopropylidene-5-oxazolone (V) を用いた. 當時著者等は N-Chloroacetyl-valine (I) を Bergmann のアズラクトン合成法に附して本品 (V) を得たが、その後本アズラクトンの生成に就いて一二検討を加へ、且 Penicillamine 誘導體に關し二三の知見を得たので之等を報告する.

α -halogenoacyl-aminoacids のアズラクトン化に就てはピリヂンを併用する Bergmann の別な方法⁴⁾がある. さきに著者等はこの方法を應用して 2-benzyl-4-ethoxy-methylene-5-oxazolone の合成⁵⁾を達したので、今回この方法を (V) の生成に適用してピリヂンの効果を検討した.

- 1) 立岡, 宮本, 田村, 林, 木全: ペニシリン 2, 111 [1948]. 2) 立岡, 森本: ペニシリン 1, 529. [1948]. 3) 立岡, 森本, 田村, 樹下: ペニシリン 2, 134 [1948]. 4) Bergmann, Zervas, Lebrecht: Ber. 64, 2315 [1931]. 5) 立岡, 森本: ペニシリン 2, 123 [1948].