UDC 547.724.07

12. 河部 靖, 鈴井恒孝, 井口正通: アルキル化フラン誘導体の研究 (第 1 報)

N-Alkyl-2-furamide の合成および抗微生物性^{*1}

Kiyoshi Kawabe, Tsunetaka Suzui, and Masamichi Iguchi: Studies on Alkylated Furan Derivatives. I. Synthesis and Antimicrobial Activity of N-Alkyl-2-furamide.

(Research Laboratory, Showa Yakuhin Kako Co., Ltd.*2)

In order to find furan derivatives possessing antitubercular and antifungal activity, N-alkyl-2-furamides were prepared. Compounds of this series with alkyl groups of $C_{13}H_{27}$ to $C_{15}H_{31}$ indicated strong antibacterial activity against $H_{37}Rv$ strain of tubercle bacilli. These compounds generally showed strong growth-inhibitory activity against *Trichophyton* and *Microsporum*, but were not effective against *Candida*, *Saccharomyces*, and *Aspergillus*.

(Received June 6, 1959)

長鎖アルキル基を有する有機化合物中にウィルス, 結核菌, 白癬菌等に対して強い発育阻止作用を示す化合物が存在するという多くの報告に基づき, 著者等はアルキル基を諸種のフラン化合物に導入して抗結核性ならびに抗かび性を有する新しい化学療法剤をえようと試みた。

すなわち著者等は本研究の第一着手として N-alkyl-2-furamide を合成し, あわせてこれらの *in vitro* 抗微生物性を検討した。

N-alkyl-2-furamide (I) のうちアルキル基の低級な化合物はすでに Degnan 等¹⁾ により合成されたが, 中級以上のアルキル基を有する化合物はほとんど知られていない。これらの合成に際し, 著者等は Degnan 等の行なつた如く 2-furoyl chloride (II) (bp 172~173°) にアルカリの存在下 alkylamine を反応せしめる Schotten-Baumann 法と, キシレン中で金属ナトリウムの存在下に 2-furamide (III) に alkyl halide を反応せしめる合成法を比較検討した。その結果, 後者が反応に数時間以上を必要としかつ収率が 20% に過ぎないのに反し, 前者は短時間で反応が完了し収率も良好で低級より高級に至るアルキル基を有する N-alkyl-2-furamide の一般合成法として適当であると判断した。

(I) は低融点の化合物が多く Degnan 等はその精製には固型炭酸を用いて再結晶を行なつたが, 著者等は (I) が比較的安定なことに着目し, 蒸留により容易に純品を製出した。

ついで (I) の抗結核性ならびに抗かび性につき試験を行なつた。

A) 薬物添加培地の調製: 水に難溶の薬物は秤量後プロピレングリコールの一定量に溶解させて薬物液の希釈系列をあらかじめ作成し, これらより一定量を取り目的の濃度になるまで培地で希釈した。この際, 谷山等²⁾ の報告にしたがい培地中のプロピレングリコール濃度は 1% を超えぬように留意した。

B) 抗結核性試験: 被検菌としては人型結核菌 $H_{37}Rv$ 株を使用し, キルヒナー培地に 37° で 1 週間前培養

*1 第 78 回日本薬学会年会で発表 (1958)。

*2 Minami-rokugo, Ota-ku, Tokyo.

1) W.M. Degnan, F.B. Pope: J. Am. Chem. Soc. **62**, 1960(1940).2) 谷山, 竹村, 安井, 内田: 本誌 **74**, 113(1954).

Table I. Antibacterial Activity of N-Alkyl-2-furamide against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv

No.	R	MIC (M)	No.	R	MIC (M)	No.	R	MIC (M)
1	H	>10 ⁻³	10	iso-C ₅ H ₁₁	>10 ⁻³	19	C ₁₀ H ₂₁	>10 ⁻³
2	CH ₃	>10 ⁻³	11	C ₆ H ₁₃	>10 ⁻³	20	C ₁₁ H ₂₃	10 ⁻³
3	C ₂ H ₅	>10 ⁻³	12		>10 ⁻³	21	C ₁₂ H ₂₅	10 ⁻³
4	C ₃ H ₇	>10 ⁻³	13		>10 ⁻³	22	C ₁₃ H ₂₇	10 ⁻⁵
5	iso-C ₃ H ₇	>10 ⁻³	14	C ₇ H ₁₅	>10 ⁻³	23	C ₁₄ H ₂₉	10 ⁻⁶
6	C ₄ H ₉	>10 ⁻³	15		>10 ⁻³	24	C ₁₅ H ₃₁	10 ⁻⁶
7	iso-C ₄ H ₉	>10 ⁻³	16	C ₈ H ₁₇	>10 ⁻³	25	C ₁₆ H ₃₃	10 ⁻³
8	tert-C ₄ H ₉	>10 ⁻³	17		>10 ⁻³	26	C ₁₇ H ₃₅	10 ⁻³
9	C ₅ H ₁₁	>10 ⁻³	18	C ₉ H ₁₉	>10 ⁻³	INAH		10 ⁻⁶

Table II. Antifungal Activity of N-Alkyl-2-furamide against Various Fungi

		MIC (M)				
No.	Compound R	Strain	<i>Can. albicans</i>	<i>Sac. cerevisiae</i>	<i>Asp. niger</i>	<i>Tri. asteroides</i>
1	H		>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁵
2	CH ₃		>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁴
3	C ₂ H ₅		>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁴
4	C ₃ H ₇		>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁴
5	iso-C ₃ H ₇		>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁴
6	C ₄ H ₉		>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻³
7	iso-C ₄ H ₉		>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻³
8	tert-C ₄ H ₉		>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻³
9	C ₅ H ₁₁		>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁵
10	iso-C ₅ H ₁₁		>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁴
11	C ₆ H ₁₃		>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁵
12			>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁵
13			>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻³
14	C ₇ H ₁₅		10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁶
15			>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻³
16	C ₈ H ₁₇		10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁶
17			>10 ⁻³	>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁷
18	C ₉ H ₁₉		>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁶
19	C ₁₀ H ₂₁		>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁶
20	C ₁₁ H ₂₃		>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁷
21	C ₁₂ H ₂₅		>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁷
22	C ₁₃ H ₂₇		>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁷
23	C ₁₄ H ₂₉		>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁷
24	C ₁₅ H ₃₁		>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁷
25	C ₁₆ H ₃₃		>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁷
26	C ₁₇ H ₃₅		>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁷
Gentian violet			10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵

を行なつたものを5倍に希釈して菌液を調製した。この菌液より1滴を一定濃度の薬物を含有した10%牛血清加キルヒナー培地5ccに接種し、37°で4週間培養後の最少発育阻止濃度を判定した。

C) 抗かび性試験： 被検菌として *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton asteroides* および *Microsporum gypsum* を用いサブロー寒天斜面上に *Can. albicans* は37°で48時間, *Sac. cerevisiae* は30°で72時間, *Asp. niger*, *Tri. asteroides* および *Mic. gypsum* は27°で1週間前培養を行なつたものより1白金耳量をブイヨン10ccに懸濁して菌液を調製した。この菌液より1白金耳量を一定濃度の薬物を含有したサブロー寒天平板培地上に塗抹し, *Can. albicans* は37°, *Sac. cerevisiae* は30°で72時間, *Asp. niger*, *Tri. asteroides* および *Mic. gypsum* は27°で96時間培養後の最少発育阻止濃度を判定した。これらの試験結果をそれぞれ Table I, II に示した。

Table I によれば N-alkyl-2-furamide はアルキル基が $C_{11}H_{23}$ の場合に微弱ながら抗結核性を発現し, $C_{13}H_{27}$ ~ $C_{15}H_{31}$ で最も強い発育阻止作用を示した。さらにアルキル基の炭素数が増大するにしたがい抗菌性は逆に減退する結果がみられた。Table II によればこれらの化合物は *Trichophyton* および *Microsporum* に対して一般に強い発育阻止作用を示し, 特に高級アルキル体の抗かび力がすぐれていた。 *Candida*, *Saccharomyces* および *Aspergillus* に対して有効な化合物はみられなかった。

実 験 の 部

N-Alkyl-2-furamide (Table III) 10% KOH 水溶液 67 cc に alkylamine 0.11~0.12 mol を懸濁し、激しく攪拌しながらこれに 2-furoyl chloride¹⁾ 14.4 g (0.11 mol) を徐々に滴下。amine が低級な場合は反応中に揮散せぬよう氷冷して行なうが、高級になるにしたがい 40~60° に加温し反応を促進させる。滴下後同温度に 20 min 間攪拌後、室温に放置し内容物を HCl 酸性とする。目的物が室温で固化しない場合はベンゼン抽出し、溶媒を留去後残留物を減圧蒸留する。室温で固化した場合は浮取、水洗後 dil EtOH より再結晶。

Table III. N-Alkyl-2-furamide -CONHR

No.	R	Formula	m.p. (°C)	b.p. (°C/mmHg)	Appearance	Yield (%)	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
1	H ³⁾	$C_5H_5O_2N$	141~142	—	colorless needles	64			12.61			12.92
2	CH ₃ ⁴⁾	$C_6H_7O_2N$	63~64	91~92/2	"	73	57.57	5.64	11.19	57.39	5.63	11.43
3	C ₂ H ₅ ³⁾	$C_7H_9O_2N$	30~31	104~106/3	"	72			10.06			9.81
4	C ₃ H ₇ ¹⁾	$C_8H_{11}O_2N$	40~41	107/2	"	71			9.14			9.18
5	iso-C ₃ H ₇	$C_8H_{11}O_2N$	125	—	"	62			9.14			9.38
6	C ₄ H ₉ ¹⁾	$C_9H_{13}O_2N$	40~41	122~124/1.5	"	65			8.38			8.45
7	iso-C ₄ H ₉	$C_9H_{13}O_2N$	70~71	110~111/2	"	76			8.38			8.37
8	tert-C ₄ H ₉ ¹⁾	$C_9H_{13}O_2N$	100	—	"	63			8.38			8.53
9	C ₅ H ₁₁ ¹⁾	$C_{10}H_{15}O_2N$	35~36	132~134/2	"	72			7.73			7.62
10	iso-C ₅ H ₁₁ ¹⁾	$C_{10}H_{15}O_2N$	50~51	149~150/5	"	63			7.73			7.86
11	C ₆ H ₁₃	$C_{11}H_{17}O_2N$	—	138~140/2	colorless oil	75			7.17			7.31
12	$\begin{array}{c} \text{—CH—CH}_2\text{—CH—CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$ ¹⁾	$C_{11}H_{17}O_2N$	55~56	121~123/2	colorless needles	68			7.17			7.49
13		$C_{11}H_{15}O_2N$	111~112	—	"	59			7.25			7.36
14	C ₇ H ₁₅	$C_{12}H_{19}O_2N$	28~29	150~153/3	"	66	68.86	9.15	6.70	68.72	9.21	6.88
15	$\begin{array}{c} \text{—CH—C}_5\text{H}_{11} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$C_{12}H_{19}O_2N$	52~53	138~139/1	"	70			6.70			7.00
16	C ₈ H ₁₇	$C_{13}H_{21}O_2N$	31~32	155~158/3	"	67			6.27			6.52
17	$\begin{array}{c} \text{—CH}_2\text{—CH—C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ ¹⁾	$C_{13}H_{21}O_2N$	—	131~133/1	colorless oil	65			6.27			6.39

3) O. Wallach : Ann. **214**, 227(1882).

4) H.L. Wheeler : Am. Chem. J. **23**, 145(1900).

18	C ₉ H ₁₉	C ₁₄ H ₂₃ O ₂ N	45~46	—	colorless scales	60			5.90			6.07
19	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₅ H ₂₅ O ₂ N	47~48	—	//	70	71.67	10.03	5.57	71.47	10.13	5.75
20	C ₁₁ H ₂₃	C ₁₆ H ₂₇ O ₂ N	53~54	—	//	69			5.28			5.56
21	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₇ H ₂₉ O ₂ N	60~61	—	//	82			5.01			5.25
22	C ₁₃ H ₂₇	C ₁₈ H ₃₁ O ₂ N	64~65	—	//	89			4.77			4.96
23	C ₁₄ H ₂₉	C ₁₉ H ₃₃ O ₂ N	69~70	—	//	83			4.56			4.86
24	C ₁₅ H ₃₁	C ₂₀ H ₃₅ O ₂ N	72~73	—	//	79			4.36			4.64
25	C ₁₆ H ₃₃	C ₂₁ H ₃₇ O ₂ N	74~75	—	//	74			4.18			4.39
26	C ₁₇ H ₃₅	C ₂₂ H ₃₉ O ₂ N	77~78	—	//	65			4.01			4.28

本研究に当り御懇篤なる御指導を賜わった慶応大学上田武雄教授, 多大の御声援を賜わった京都大学石黒武雄教授, 鈴木友二教授に厚く感謝する. また本研究に御援助を与えられた昭和薬品化工株式会社代表取締役長瀬 誠博士, 研究所長平野 保氏に謝意を表する.

昭和薬品化工株式会社研究所

UDC 547.724.07

13. 河部 靖, 鈴井恒孝, 井口正通: アルキル化フラン誘導体の研究 (第2報^{*1})

5-Chloro-N-alkyl-2-furamide および 5-Nitro-N-alkyl-2-furamide の

合成並びに抗微生物性^{*2}

Kiyoshi Kawabe, Tsunetaka Suzui, and Masamichi Iguchi: Studies on Alkylated Furan Derivatives. II. Synthesis and Antimicrobial Activity of 5-Chloro-N-alkyl-2-furamide and 5-Nitro-N-alkyl-2-furamide.

(Research Laboratory, Showa Yakuhin Kako Co., Ltd.^{*3})

N-Alkylated 5-chloro-2-furamides (I) and 5-nitro-2-furamides (II) were prepared as antifungal agents. None of the compounds of (I) series showed strong antitubercular activity but some of (II) compounds with alkyl group of C₆H₁₃ and C₇H₁₅ showed growth inhibition against H₃₇Rv strain of tubercle bacilli in 1γ/cc. concentration. Some of the compounds of (I) and (II) series were effective against Trichophyton and Microsporum but none showed growth inhibition against Candida, Saccharomyces, or Aspergillus.

(Received June 6, 1959)

第1報^{*1}の N-alkyl-2-furamide のフラン核5位に塩素原子またはニトロ基を導入した型式の 5-chloro-N-alkyl-2-furamide (I) および 5-nitro-N-alkyl-2-furamide (II) は抗微生物性化合物として興味あるものと考えられる.

(I) の合成には 5-chloro-2-furoic acid (III) を必要とする. Gilman 等¹⁾ または Hochstein 等²⁾ は 5-chloro-2-furaldehyde^{1,3)} を適当な方法で酸化して (III) を得たことを報告しているが, いずれも収率が良好でないのが欠点である.

最近杉山および奥住⁴⁾ は 2-furoyl chloride (IV) を原料として Chart 1 に示す反応工程により (III) が得られたことを報告している.

^{*1} 第1報: 本誌 80, 50(1960).

^{*2} 一部は第78回日本薬学会年会で発表 (1958).

^{*3} Minami-rokugo, Ota-ku, Tokyo.

1) H. Gilman, G. F. Wright: Rec. trav. chim. 50, 833(1931).

2) F. A. Hochstein, G. F. Wright: J. Am. Chem. Soc. 71, 2257(1949).

3) W. J. Chute, G. F. Wright: J. Org. Chem. 10, 541(1945).

4) 杉山, 奥住: 日本化学会第10年会で発表 (1957).