6	C ₈ H ₁₇		C ₁₉ H ₃₁ O ₂ N	76	—	//	76	74.71	10.23	4.59	74.76	10.53	4.83
7	C ₁₀ H ₂₁		C ₂₁ H ₃₅ O ₂ N	73~74	—	//	73			4.20			4.16
8	C ₁₂ H ₂₅		C ₂₃ H ₃₉ O ₂ N	74~75.5	—	//	58			3.87			3.74
9	CH ₃	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₃ H ₃₁ O ₂ N	59~60	201~204/4	colorless scales	77			4.77			4.50
10	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₉ H ₃₃ O ₂ N	34~36	205~206/4	//	85			4.56			4.77
11	C ₃ H ₇	C ₁₂ H ₂₅	C ₂₀ H ₃₅ O ₂ N	46~47.5	—	//	77	74.71	10.97	4.36	74.88	11.20	4.56
12	C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₂₅	C ₂₁ H ₃₇ O ₂ N	31~32	189/2.5	//	56			4.18			4.31
13	C ₆ H ₁₃	C ₁₂ H ₂₅	C ₂₃ H ₄₁ O ₂ N	38~39	—	//	48			3.85			4.03
14	C ₈ H ₁₇	C ₁₂ H ₂₅	C ₂₅ H ₄₅ O ₂ N	45	—	//	49	76.67	11.58	3.58	76.37	11.68	3.80
15	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₂ H ₂₅	C ₂₇ H ₄₉ O ₂ N	49~50	—	//	65			3.34			3.49
16	CH ₃	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₆ H ₂₇ O ₂ N	45~46	—	//	52			5.28			5.51
17	CH ₃	C ₁₃ H ₂₇	C ₁₉ H ₃₃ O ₂ N	55	—	//	68			4.56			4.80
18	CH ₃	C ₁₄ H ₂₉	C ₂₀ H ₃₅ O ₂ N	69~69.5	—	//	77			4.36			4.62
19	CH ₃	C ₁₅ H ₃₁	C ₂₁ H ₃₇ O ₂ N	63	—	//	82			4.18			4.45
20	C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₂₇	C ₂₁ H ₃₇ O ₂ N	44~45	—	//	67			4.18			4.43
21	C ₃ H ₇	C ₁₅ H ₃₁	C ₂₃ H ₄₁ O ₂ N	49~50	—	//	71			3.85			4.01

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 547.724.07:576.882.8.095.18

15. 河部 靖，鈴木恒孝，井口正通：アルキル化フラン誘導体の研究（第4報^{*1}）

2-Alkoxyethyl-5-nitrofurane の合成および抗微生物性^{*2}

Kiyoshi Kawabe, Tsunetaka Suzui, and Masamichi Iguchi: Studies on Alkylated Furan Derivatives. IV. Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-Alkoxyethyl-5-nitrofurane.

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

In order to fortify the antimicrobial activity of 2-methoxyethyl-5-nitrofurane (I), which is known as the antifungal agent, the methoxyl group was substituted with alkoxy group. The 2-alkoxyethyl compounds so formed showed antifungal activity against *Trichophyton* and *Microsporum* spp., and the compounds with alkyl group of C₃H₇ to C₈H₁₇ also showed strong antibacterial activity against H₃₇Rv strain of tubercle bacilli.

(Received June 6, 1959)

Ward および Prytherch¹⁾ は 2-methoxyethyl-5-nitrofurane (I) が強い抗かび性を有することを報告したが，(I) の CH₃-基の代りに C₂H₅-基以上のアルキル基で置換した 2-alkoxyethyl-5-nitrofurane (II) は未知化合物であり，これらの抗微生物性を検討することは興味あるものと考えられる。

著者等は (II) の一般合成法として Chart 1 に示した諸方法を考えた。

^{*1} 第3報：本誌 80, 58(1960).

^{*2} 第79回日本薬学会年会で発表(1959).

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

1) W. C. Ward, J. P. Prytherch: J. Am. Pharm. Assoc. 37, 317(1948).

Chart 1.

然るにニトロフラン体はアルカリに接触した場合は容易に分解する性質があるため (i) または (ii) の方法により (II) を合成することは困難であると考えられる。したがって著者等は (iii) に示した合成法にしたがい 2-alkoxymethylfuran (III) を無水酢酸中でニトロ化することにより CH_3 -基より $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ -基に至るアルキル基を有する (II) を合成した。

無水酢酸中でフラン化合物をニトロ化するに当り, *furylacrylic acid* 等の特例を除き大部分の場合は中間体を生ずる。木村²⁾ は *furfural diacetate* のニトロ化の際に生じた中間体の構造を詳細に検討した結果, (IV) 式が正しいものであることを確認した。このことより (III) のニトロ化の場合も中間体として (V) に示すような化合物であることが容易に推測できる。

著者等はこの中間体をピリジンで脱アセチル化して (II) を得ることができた。

次いで (II) の抗結核性ならびに抗かび性につき試験した結果をそれぞれ Table I, II に示す。被検菌ならびに試験方法は第1報³⁾ に報告したところに準じて実施した。

これらの化合物の抗結核性は Table I に示すように $\text{C}_3\text{H}_7 \sim \text{C}_8\text{H}_{17}$ のアルキル誘導体が人型結核菌に対し強い発育阻止作用を発現した。これは既知のメチル体 (No. 1) が菌の発育抑制に 150 γ /cc を必要とすることに鑑み, アルキル基の影響によるものと考えられる。

Table II によればこれらの化合物中に *Candida*, *Saccharomyces* および *Aspergillus* に対し強い抗かび性を有するものは見られない。しかし *Trichophyton*, *Microsporum* に対しては一般に抗かび性を発現したが, アルキル基による抗かび力の差は余り明らかでない。

Table I. Antibacterial Activity of 2-Alkoxymethyl-5-nitrofuran against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv

O ₂ N- -CH ₂ OR								
No.	R	MIC (M)	No.	R	MIC (M)	No.	R	MIC (M)
1	CH ₃	10 ⁻³	5	C ₅ H ₁₁	5 × 10 ⁻⁶	9	C ₉ H ₁₉	10 ⁻⁴
2	C ₂ H ₅	10 ⁻⁴	6	C ₆ H ₁₃	5 × 10 ⁻⁶	10	C ₁₉ H ₂₁	10 ⁻³
3	C ₃ H ₇	5 × 10 ⁻⁶	7	C ₇ H ₁₅	5 × 10 ⁻⁶	11	C ₁₂ H ₂₅	>10 ⁻³
4	C ₄ H ₉	5 × 10 ⁻⁶	8	C ₈ H ₁₇	10 ⁻⁵		INAH	10 ⁻⁶

2) 木村: 本誌 75, 1175(1955).

3) 河部, 鈴井, 井口: 本誌 80, 50(1960).

Table II. Antifungal Activity of 2-Alkoxyethyl-5-nitrofurane against Various Fungi

Compound		Strain	MIC (M)				
No.	R		$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_5\text{H}_4\text{O}-\text{CH}_2\text{OR}$ <i>Can. albicans</i>	<i>Sac. cerevisiae</i>	<i>Asp. niger</i>	<i>Tri. asteroides</i>	<i>Mic. gypseum</i>
1	CH ₃		10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵
2	C ₂ H ₅		10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
3	C ₃ H ₇		10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
4	C ₄ H ₉		10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
5	C ₅ H ₁₁		10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴
6	C ₆ H ₁₃		10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵
7	C ₇ H ₁₅		10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵
8	C ₈ H ₁₇		10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵
9	C ₉ H ₁₉		10 ⁻⁴	>10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵
10	C ₁₀ H ₂₁		10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵
11	C ₁₂ H ₂₅		>10 ⁻³	>10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵
Gentian violet			10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵

実 験 の 部

2-Alkoxyethyl-5-nitrofurane (Table III) Ac₂O 180 cc 中に内温 5° 以下に保ち激しく攪拌しながら $d=1.42$ の HNO₃ 45.5 g (0.51 mol) を少量づつ滴下. ついで 2-alkoxyethylfuran^{4,5)} 0.25 mol を Ac₂O 50 cc に溶解したものを -2~-5° に保ちながら 2 hr を費して加える. 滴下後 30 min 同温度に攪拌し大量の水水中に注ぐ. 分離した油層を Et₂O で 2 回抽出した後 Et₂O を減圧下に留去し, 残留した中間体に冷却下に同量のピリジンを加えた後, 40° に 1 hr 加温. ついで大量の水を加えて内容を希釈し, 分離した油層を Et₂O 抽出し, Et₂O 層を 5% H₂SO₄ 水で順次洗浄. Et₂O を留去した後残留物を分留管を付して減圧蒸留.

Table III. 2-Alkoxyethyl-5-nitrofurane $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_5\text{H}_4\text{O}-\text{CH}_2\text{OR}$

No.	R	Formula	m.p. (°C)	b.p. (°C/mm.)	Appearance	Yield (%)	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
1	CH ₃ ⁵⁾	C ₆ H ₇ O ₄ N	—	93~94/1.5	yellow oil	39	45.86	4.49	8.92	45.97	4.72	9.02
2	C ₂ H ₅	C ₇ H ₉ O ₄ N	—	107/2	"	41			8.18			8.37
3	C ₃ H ₇	C ₈ H ₁₁ O ₄ N	—	108~109/1	"	35			7.56			7.63
4	C ₄ H ₉	C ₉ H ₁₃ O ₄ N	—	120~122/2	"	44			7.03			6.83
5	C ₅ H ₁₁	C ₁₀ H ₁₅ O ₄ N	—	125~126/1	"	26			6.57			6.81
6	C ₆ H ₁₃	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N	—	131~133/1	"	26			6.12			6.22
7	C ₇ H ₁₅	C ₁₂ H ₁₉ O ₄ N	—	144~145/1	"	37			5.81			5.98
8	C ₈ H ₁₇	C ₁₃ H ₂₁ O ₄ N	—	159~161/1	"	40			5.49			5.58
9	C ₉ H ₁₉	C ₁₄ H ₂₃ O ₄ N	—	166~167/1	"	35			5.20			5.15
10	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₅ H ₂₅ O ₄ N	—	190~191/3	"	31	63.58	8.89	4.94	63.84	9.15	5.22
11	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₇ H ₂₉ O ₄ N	36~37	197~199/2	yellow scales	24			4.50			4.45

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

4) W. R. Kirner: J. Am. Chem. Soc. **50**, 1955(1928).

5) J. E. Zanetti: J. Am. Chem. Soc. **49**, 1065(1927).

6) H. J. Sanders, W. B. Stillman: Ind. Eng. Chem. **47**, 358(1955).