UDC 547.722.5'288.3:576.882.8.095.18

16. 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5報^{*1})5-Nitro-2-furaldehyde 4-Alkylsemicarbazone および 4-Alkylthiosemicarbazone の合成並びに抗微生物性^{*2}

Kiyoshi Kawabe, Tsunetaka Suzui, and Masamichi Iguchi: Studies on Alkylated Furan Derivatives. V. Synthesis and Antimicrobial Activity of 5-Nitro-2-furaldehyde 4-Alkylsemicarbazone and 4-Alkylthiosemicarbazone.

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

As the alkylated derivatives of 5-nitrofuran and its allied compounds, 5-nitro-2-furaldehyde 4-alkylsemicarbazone and 4-alkylthiosemicarbazones were prepared. None of these compounds showed antitubercular activity but some of the compounds had growth-inhibitory action against Trichophyton and Microsporum spp. at low concentration. None of the compounds were effective against Candida and Saccharomyces.

(Received June 6, 1959)

5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone (nitrofurazone) (I) および thiosemicarbazone (II) のアルキル誘導体は殆んど知られていない。著者等は (I) および (II) のアルキル誘導体である 5-nitro-2-furaldehyde 4-alkylsemicarbazone (III) ならびに 4-alkylthiosemicarbazone (IV) に着目し, これらを合成した。

R=alkyl

nitrofurazone のアルキル誘導体として Gever 等¹⁾ は Chart 1 に示す反応工程により $\text{C}_2\text{H}_5\sim\text{C}_5\text{H}_{11}$ のアルキル基を有する 5-nitro-2-furaldehyde 2-alkylsemicarbazone (V) を合成したことを報告している。

Chart 1.

然るに (III) を合成した報告は見られない。(III) を合成するには Chart 2 の如く 5-nitro-2-furaldehyde (VI) またはその diacetate に 4-alkylsemicarbazide (VII) を縮合せしめるのが常法と考えられる。

Chart 2.

(VII) の合成には Chart 3 の如く alkyl isocyanate (VIII) に hydrazine を反応せしめる方法が最良と考えられるが (VIII) は水と接触した場合に容易に分解する性質があるので反応系に含水ヒドラジンを使用できない不便がある。したがって著者等は (VII) の合成法を検討した結果, 反応工程は長いが Chart 4 に示した方法により (VII) を合成するのが適当であることを見出した。

^{*1} 第4報: 本誌 80, 62(1960).^{*2} 一部は第79回日本薬学会年会で発表 (1959).^{*3} Minami-rokugo, Ota-ku, Tokyo.

1) G. Gever, K. Hayes: J. Org. Chem. 14, 813(1949).

(2) 5-Nitro-2-furaldehyde 4-alkylthiosemicarbazone

1	H	$>10^{-3}$	6	iso-C ₄ H ₉	10^{-4}	11	C ₁₂ H ₂₅	5×10^{-5}
2	CH ₃	5×10^{-5}	7	C ₅ H ₁₁	5×10^{-5}	12	C ₁₄ H ₂₉	10^{-3}
3	C ₂ H ₅	5×10^{-5}	8	C ₆ H ₁₃	5×10^{-4}			
4	C ₃ H ₇	5×10^{-5}	9	C ₈ H ₁₇	5×10^{-4}		Nitrofurazone	$>10^{-3}$
5	C ₄ H ₉	5×10^{-5}	10	C ₁₀ H ₂₁	5×10^{-5}		INAH	10^{-6}

Table II. Antifungal Activity of 5-Nitro-2-furaldehyde 4-Alkylsemicarbazone and 4-Alkylthiosemicarbazone against Various Fungi

(1) 5-Nitro-2-furaldehyde 4-alkylsemicarbazone

MIC (M)

Compound		Strain	Can. albicans	Sac. cerevisiae	Asp. niger	Tri. asteroides	Mic. gypseum
No.	R						
1	C ₂ H ₅		$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	10^{-6}	10^{-5}
2	C ₃ H ₇		$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	10^{-6}	10^{-6}
3	iso-C ₃ H ₇		$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	10^{-4}	10^{-7}	10^{-6}
4	C ₄ H ₉		$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	10^{-4}	10^{-6}	10^{-6}
5	iso-C ₄ H ₉		$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	10^{-4}	10^{-6}	10^{-6}
6	C ₆ H ₁₃		10^{-4}	$>10^{-3}$	10^{-5}	10^{-7}	10^{-7}
7	C ₇ H ₁₆		10^{-3}	$>10^{-3}$	10^{-3}	10^{-7}	10^{-6}

(2) 5-Nitro-2-furaldehyde 4-alkylthiosemicarbazone

MIC (M)

1	H	$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	10^{-3}	10^{-3}	10^{-5}
2	CH ₃	$>10^{-3}$	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}
3	C ₂ H ₅	$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	10^{-3}	10^{-3}
4	C ₃ H ₇	10^{-3}	$>10^{-3}$	10^{-3}	10^{-5}	10^{-4}
5	C ₄ H ₉	10^{-4}	$>10^{-3}$	10^{-3}	10^{-6}	10^{-6}
6	iso-C ₄ H ₉	10^{-3}	$>10^{-3}$	10^{-3}	10^{-5}	10^{-6}
7	C ₅ H ₁₁	10^{-4}	$>10^{-3}$	10^{-4}	10^{-7}	10^{-7}
8	C ₆ H ₁₃	10^{-4}	$>10^{-3}$	10^{-4}	10^{-7}	10^{-7}
9	C ₈ H ₁₇	$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	10^{-4}	10^{-6}	10^{-7}
10	C ₁₀ H ₂₁	$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	10^{-3}	10^{-5}	10^{-7}
11	C ₁₂ H ₂₅	$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	10^{-5}	10^{-6}
12	C ₁₄ H ₂₉	$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	$>10^{-3}$	10^{-5}	10^{-5}
	Nitrofurazone	10^{-3}	10^{-3}	$>10^{-3}$	10^{-6}	10^{-5}
	Gentian violet	10^{-5}	10^{-4}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-5}

Table I によれば (III) の中に抗結核性化合物は見られない, (IV) では抗結核性化合物は若干見られるが抗菌力は余り強くない。またアルキル基による抗菌力の差も明らかでない。

(III) および (IV) の抗かび性は Table II に示す如く Trichophyton および Microsporum に対し強い発育阻止作用が見られ, アルキル基の影響は (III) では明らかでないが (IV) では中級アルキル基を有する化合物の抗かび性がすぐれていると思われる。(III) の中で C₆H₁₃ のアルキル誘導体が比較的 *Asp. niger* の発育を抑制することを見出したが, それ以外に (III), (IV) の中で *Candida*, *Saccharomyces* および *Aspergillus* に対し有効な化合物は見られなかった。

実 験 の 部

5-Nitro-2-furaldehyde 4-alkylsemicarbazone (Table III) 底面積 35 cm² の電解槽に陽極としてコイル状 Pb 板, 陰極として Hg を使用し, 陽極は円筒隔膜内に設置する。この電解槽内部に 20% H₂SO₄ を陰極液として 50~70 cc, 陽極液として約 20 cc 入れる。陰極液内に攪拌しながら 1-alkyl-3-nitrourea⁴⁾ 0.03 mol を少量ずつ加えて還元を行なう。この間内温が 10° 以下に保たれるよう外部より氷冷することおよび電解時の電流密度が 0.06~0.07 A/cm² に保たれるよう電流を調整することが必要である。添加後 5~6 hr 前記の条件で還元を継続する。生成した 4-alkylsemicarbazide H₂SO₄ 塩はアルキル基が高級になるにしたがい難溶となり, かつ泡立ちが激しい。この場合は適量の EtOH を加えて調整する。還元終了後, 少量の不溶物あればこれを濾去し

た後、溶液に 5-nitro-2-furaldehyde diacetate^{5,6)} 5.8 g (0.024 mol) を EtOH 70~80 cc に溶解した液を加え、水浴上で 70~80° に 30 min 還流加熱。ついで強冷すれば 5-nitro-2-furaldehyde 4-alkylsemicarbazone の粗結晶が析出。これを濾取、dil EtOH より再結晶。

Table III. 5-Nitro-2-furaldehyde 4-Alkylsemicarbazone $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCONHR}$

No.	R	Formula	m.p. (°C)	Appearance	Yield (%)	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
1	C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₀ O ₄ N ₄	187(decomp.)	yellow needles	65	42.48	4.46	24.77	42.79	4.46	24.85
2	C ₃ H ₇	C ₉ H ₁₂ O ₄ N ₄	170~171	"	51			23.33			23.31
3	iso-C ₃ H ₇	C ₉ H ₁₂ O ₄ N ₄	205(decomp.)	"	63			23.33			23.37
4	C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₁₄ O ₄ N ₄	179	"	52			22.04			21.83
5	iso-C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₁₄ O ₄ N ₄	178(decomp.)	"	65			22.04			22.18
6	C ₆ H ₁₃	C ₁₂ H ₁₈ O ₄ N ₄	147~148	"	52	51.05	6.43	19.85	51.30	6.68	19.71
7	C ₇ H ₁₅	C ₁₃ H ₂₀ O ₄ N ₄	108~109	"	41			18.91			19.02

5-Nitro-2-furaldehyde 4-alkylthiosemicarbazone (Table IV) EtOH 50 cc に 4-alkylthiosemicarbazide^{11,12)} 0.014 mol および 5-nitro-2-furaldehyde diacetate^{5,6)} 3.0 g (0.012 mol) を溶解。ついでこれに 15% H₂SO₄ 30 cc を加え水浴上に 1 hr 還流加熱。反応終了後、冷却すれば目的化合物が析出。これを濾取、dil EtOH より再結晶。

Table IV. 5-Nitro-2-furaldehyde 4-Alkylthiosemicarbazone $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCSNHR}$

No.	R	Formula	m.p. (°C)	Appearance	Yield (%)	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
1	H ¹⁴⁻¹⁶⁾	C ₆ H ₆ O ₃ N ₄ S	>250	yellow needles	91			26.16			26.21
2	CH ₃	C ₇ H ₈ O ₃ N ₄ S	220(decomp.)	"	85	36.84	3.53	24.55	37.01	3.74	24.35
3	C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₀ O ₃ N ₄ S	180(decomp.)	"	87			23.13			23.31
4	C ₃ H ₇	C ₉ H ₁₂ O ₃ N ₄ S	169(decomp.)	"	86			21.86			21.71
5	C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₁₄ O ₃ N ₄ S	153(decomp.)	"	94			20.73			20.50
6	iso-C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₁₄ O ₃ N ₄ S	173(decomp.)	"	81			20.73			20.82
7	C ₅ H ₁₁	C ₁₁ H ₁₆ O ₃ N ₄ S	149(decomp.)	"	86			19.71			19.43
8	C ₆ H ₁₃	C ₁₂ H ₁₈ O ₃ N ₄ S	128	"	82			18.78			18.70
9	C ₈ H ₁₇	C ₁₄ H ₂₂ O ₃ N ₄ S	89~90	"	78			17.17			17.05
10	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₆ H ₂₆ O ₃ N ₄ S	95~96	"	77	54.21	7.39	15.81	54.07	7.62	15.84
11	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₈ H ₃₀ O ₃ N ₄ S	101	"	90			14.65			14.39
12	C ₁₄ H ₂₉	C ₂₀ H ₃₄ O ₃ N ₄ S	104.5	"	86	58.50	8.35	13.65	58.66	8.38	13.54

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。

昭和薬品化工株式会社研究所

14) E. Hoggarth: Brit. Pat. 620,888(1949).

15) O. Dann, E. F. Möller: Chem. Ber. 82, 76(1949).

16) R. F. Raffaui: Brit. Pat. 698,271(1953).