274. 三浦孝次, 池田政男, 大橋富次, 市村圭子, 五十嵐良子, 長谷川榮里子: フラン
誘導体の化学的ならびに実験化学療法研究 (第 21 報^{*1}) 1,5-Bis(5-nitro-
2-furyl)-3-pentadienone Guanylhyazone Hydrochloride
(NFA·HCl) 分解成績体の構造ならびに抗菌性について

Koji Miura, Masao Ikeda, Tomiji Oohashi, Keiko Ichimura, Yoshiko Igarashi,
and Eriko Hasegawa: Chemical and Chemotherapeutical Studies on
the Furan Derivatives. XXI. Chemical Structure and Anti-
bacterial Activity of Decomposed Products Derived
from 1,5-Bis(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone
Guanylhyazone Hydro-
chloride (NFA·HCl).

(Faculty of Pharmacy, Kanazawa University^{*2})

1,5-Bis(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone guanylhyazone hydrochloride was treated in organic solvent with warming and two kinds of product (A) and (C), having strong antibacterial action against gram-negative bacteria, were obtained. (A) was found to be 3-amino-6-[(5-nitro-2-furyl)vinyl]-*as*-triazine and (C), 3-amino-5-(5-nitro-2-furylmethyl)-6-[(5-nitro-2-furyl)vinyl]-*as*-triazine.

(Received April 12, 1961)

著者等は前報^{*1}で 1,5-bis(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone guanylhyazone hydrochloride (NFA·HCl) をアルカリ性でブタノールを溶媒として 2 時間煮沸加温して母体と全く化学的性状を異にする二つの塩基性物質 A-NFA および C-NFA を捕捉し, それ等の化学的性状について述べ, さらに元素分析結果並びに細菌に対する抗菌性について報告した. 本報ではこの 2 化合物の化学構造を推定した.

NFA·HCl を加熱すると液の赤色調の褪色と共に黄色に移行すること等より著者等はこの際 NFA は分子内閉環を起こしたものと推定した. 一方 benzalacetone phenylhydrazone が加熱によつて容易に pyrazoline 核を形成することは衆知の事実であり, また Ekeley 等¹⁾はフェニルグリオキサール水加物とアミノグアニジンとを酸性で反応させるか, あるいは単に両者の水溶液を沸騰させることによつて 3-amino-5-phenyl-*as*-triazine を得ている. しかし著者等の場合のように不飽和ビニル基を有する (A) が (B) に変化するような不飽和ケトンの guanylhyazone 閉環反応については未だ知られていない.

著者等の場合 pyrazoline 閉環か *as*-triazine 閉環かが予想されるが, 反応成績体が pyrazoline に特有の Knorr 氏反応を呈しないこと, 元素分析, IR 吸収ならびに副生物として 2-methyl-5-nitrofuran を捕捉することから, この際 *as*-triazine 核閉環を起こすものとし, A-NFA および C-NFA は Fig. 1 の (IV) および (II) の構造をとると推定した. すなわちこの両化合物の acetyl 体 (III, V) の分析結果, 呈色反応, UV 吸収, IR 吸収より, 両者はそれぞれ 3-amino-6-[(5-nitro-2-furyl)vinyl]-*as*-triazine (IV) および 3-amino-5-(5-nitro-2-furylmethyl)-6-[(5-nitro-2-furyl)vinyl]-*as*-triazine (II) と推定した. また (II) は加熱によつて (IV) に

^{*1} 第20報: 本誌 81, 1372(1961).

^{*2} Tsuchitoribanaga-machi, Kanazawa.

1) J.B. Ekeley, *et al.*: Rec. trav. chim. 59, 496(1940).

移行することをも実証し得た。

Table I.

Compd.	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)							
			Calcd.				Found			
			C	H	N	M.W.	C	H	N	M.W.
(II)·HCl	244(decomp)	C ₁₄ H ₁₃ O ₆ N ₆ Cl	42.35	3.30	21.18		42.58	3.39	20.72	
(III)	215	C ₁₈ H ₁₆ O ₈ N ₆	48.65	3.63	18.91		49.05	3.89	18.79	
(IV)	266(decomp)	C ₉ H ₇ O ₃ N ₅	46.35	3.03	30.04	233	46.57	3.11	29.89	262
(V)	>300	C ₁₁ H ₉ O ₄ N ₅	48.00	3.30	25.45		47.63	3.63	25.35	

著者等はさらに A-NFA, C-NFA と化学的性状を対比する目的でつぎの 4 化合物を合成した。

- 1) 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline (m.p. 110°)²⁾
- 2) 1,5-diphenyl-3-styryl-2-pyrazoline (m.p. 151~152°)³⁾
- 3) 3-amino-5,6-difuryl-*as*-triazine
- 4) 3-amino-5,6-diphenyl-*as*-triazine

Fig. 1. Infrared Absorption Spectrum of NFA · HCl (Nujol)

- 2) L.C. Raiford, H.L. Davis : J. Am. Chem. Soc. **50**, 160(1928).
- 3) G. Minunni, C. Carta-Satta : Gaz. chim. ital., **27** II, 263 (Chem. Zenter. **71** I, 336(1900)).

すなわち 1952 年 Erickson⁴⁾ は diacetyl と aminoguanidine とを縮合させ 3-amino-5,6-dimethyl-*as*-triazine を得ている。著者等はこの方法にならつて benzil および furil より出発してそれぞれ相当する *as*-aminotriazine 体を得た。

つぎに A-NFA, C-NFA および NFA・HCl の 3 者の IR 吸収曲線 (Fig. 1~3), UV 吸収曲線 (Fig. 4) を示せばつぎのようである。

Fig. 2. Infrared Absorption Spectrum of A-NFA (Nujol)

Fig. 3. Infrared Absorption Spectrum of C-NFA · HCl (Nujol)

Fig. 4.
Ultraviolet Absorption
Spectra (EtOH)

----- NFA·HCl
————— A-NFA
- · - · - C-NFA·HCl

また被検物質の濃硫酸と重クロム酸カリウムによる呈色反応を Table II に表示する。

Table II に示されるように A-NFA は *as*-triazine に近い性状を有し, C-NFA は母体 NFA·HCl に近い吸収を示す。

以上の成績より NFA·HCl は加熱によつて 2 つのフラン核を有する側鎖中 1 個の二重結合に aminoguanidine の =NH または -NH₂ 基の水素が付加し amino-*as*-triazine 核を形成し, 同時にその一つのフラン核を持つ側鎖の分解を惹起するものと考えられる, しかしこの閉環ならびに側鎖の分解は反応温度および時間によつて左右

4) J.G. Erickson: J. Am. Chem. Soc. **74**, 4706(1952).

される。

Table II. Color Reaction

Compd.	Color reaction			UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (m μ)
	conc. H ₂ SO ₄	Knorr reaction		
1,3,5-Triphenyl-2-pyrazoline	light yellowish green	deep greenish blue	(+)	260, 280
1,5-Diphenyl-3-styryl-2-pyrazoline	light yellow	deep blue black	(+)	
3-Amino-5,6-difuryl- <i>as</i> -triazine	deep red	deep brown	(-)	292
3-Amino-5,6-diphenyl- <i>as</i> -triazine	red	red	(-)	
A-NFA	deep red	brown yellow	(-)	292, 395
C-NFA	yellow	yellow	(-)	232, 305, 375
NFA·HCl	orange yellow	yellow brown	(-)	243, 292, 375

Table III. Antibacterial Activity of NFA•HCl, A-NFA•HCl and Achromycin

Minimum growth inhibition (A) and bactericidal concentration (B) (γ /cc.)

Compd.	<i>Sh. dysenteriae</i> Komagome B _{III}		<i>E. coli</i>		<i>Staph. aureus</i> Terashima		<i>Strept. hemolyticus</i>	
	A	B	A	B	A	B	A	B
NFA•HCl	62.50	125.00	62.50	125.00	0.12	0.48	0.96	0.96
A-NFA•HCl	0.12	0.12	0.024	0.048	0.40	0.40	0.48	0.96
Achromycin	1.92	15.62	4.00	62.50	0.96	7.81	0.48	1.92

生物学的試験成績 NFA•HCl, A-NFA•HCl および Achromycin の各種被検菌に対する抗菌力の比較を

Table III に示す。

すなわち A-NFA•HCl の菌発育阻止力は赤痢菌 (駒込 B_{III}) に対しては母体 NFA•HCl の約 500 倍, Achromycin の 16 倍強大であり, 大腸菌に対しては母体 NFA•HCl の約 2500 倍, Achromycin の 167 倍強力である。しかしブドウ菌に対しては NFA•HCl の $\frac{1}{3}$, Achromycin の約 2 倍である。

実 験 の 部

2-Methyl-5-nitrofuran の分離 1,5-bis(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone guanylhdyrazone hydrochloride 6.0 g を BuOH 1800 cc に浮遊させ, NNaOH 15 cc を加え攪拌, 130~140°, 2 hr 加熱後 BuOH を約 30 cc に至る迄留去, 冷後析出する沈殿を濾去して得られる母液を留去し, 残渣を Et₂O 抽出する。Et₂O を乾燥, 留去後得られる油状物質を減圧蒸留すると bp₅ 80° の微黄色結晶性物質を得る。石油エーテルから再結晶, 微黄色針状晶 mp 45°, 収量 0.2 g. C₈H₅O₃N Anal. Calcd. C 47.25, H 3.97, N 11.02. Found C 46.99, H 4.00, N 11.38. 本物質は文献⁵⁾ 記載の融点および UV $\lambda_{\max}$ (m μ) に全く一致する。

(II) から (IV) の生成 (II)•HCl 2.0 g を BuOH 300 cc に浮遊させ, これに NNaOH 5 cc を加え前項に準じ加熱後溶媒を留去, 残留物を dil HCl で抽出, 濾過し, 母液を濃縮すると黄色 HCl 塩を得る。本 HCl 塩を Na₂CO₃ 液で pH 8.0 とし, 生成する沈殿を Me₂CO より再結晶, 赤橙色微細な結晶を得る。mp 266°(decomp), 収量 0.5 g. 本物質は別法⁶⁾ で得たものと混融しても融点降下を示さない。

3-Amino-5,6-diphenyl-*as*-triazine benzil 1.0 g を EtOH 15 cc に溶解, aminoguanidine carbonate 0.7 g, H₂O 10 cc の浮遊液を加え水浴上 30 min 加温, 反応液を減圧濃縮し Me₂CO 抽出, 溶媒を減圧留去して得られる結晶を dil HCl に溶解, dil NH₄OH で微アルカリ性とし黄色沈殿を得る。ベンゼンより再結晶, 橙黄色針状晶, mp 175°, 収量 0.45 g. 本物質は別法⁶⁾ で得たものと混融して融点降下を示さない。

3-Acetamido-5,6-diphenyl-*as*-triazine 前記物質 0.5 g を Ac₂O 5 cc に溶解, 30 min 加熱, 反応液を氷水中に注加, 得られた沈殿を 33% EtOH より再結晶, 淡黄色針状晶, mp 154°, 収量 0.5 g. C₁₇H₁₄ON₄ Anal. Calcd. C 70.34, H 4.82, N 19.31. Found C 69.70, H 4.73, N 18.63.

3-Amino-5,6-difuryl-*as*-triazine furil 1.95 g を dioxane 50 cc に溶解, aminoguanidine carbonate 0.7 g, 水 30 cc の浮遊液を加え, 水浴上 30 min 加熱後溶媒を減圧留去, 析出する結晶を dil HCl に溶解, dil NH₄OH で微にアルカリ性とし析出する沈殿をとり EtOH より再結晶, 黄色粉状晶, mp 228°, 収量 0.8 g. C₁₁H₈O₂N₄ Anal. Calcd. C 57.89, H 3.94, N 24.56. Found C 57.36, H 3.87, N 24.21.

5) I. J. Rinkes : Rec. trav. chim. Pay-Bas 49, 1118(1930) (Chem. Zentr., 102 I, 280(1931)).

6) P. V. Laakso, et al. : Tetrahedron 1, 103(1957) (C. A. 51, 13876(1957)).

3-Acetamido-5,6-difuryl-*as*-triazine 前記物質 0.5 g を Ac_2O 5 cc に溶解, 30 min 煮沸, 冷後氷水中に注加, 析出する結晶をベンゼンより再結晶, 黄緑色粉晶, mp 166°, 収量 0.4 g. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_4$ Anal. Calcd. C 57.78, H 3.70, N 20.74. Found C 57.98, H 3.30, N 20.60.

抗菌試験 前報^{*1} 記載.

御助言を賜わった東京工業大学 大田正樹博士に厚く御礼申し上げます. なお元素分析の労をとられた当学部 板谷芳京氏に感謝します.

金沢大学薬学部