Br	1	257	$\begin{cases} 295 & (4.09) \\ 385 & (4.13) \end{cases}$	194	$\begin{cases} 294 \\ 385 \end{cases}$
Cl	1	267	$\begin{cases} 296 & (4.07) \\ 384 & (4.13) \end{cases}$	210	$\begin{cases} 292 \\ 384 \end{cases}$

β -Substituted-5-nitro-2-furanacrolein の一般合成法⁹⁾ 5-nitrofurfural 1 mole を EtOH 450 ml. に溶解し, 0° で piperidine 2 ml. を滴下すると反応液は黄色より橙褐色となる. ついで 1 hr. を要してアルデヒド類 1.5 mole を 0±2° で滴下し, さらに 45 min. 同温度に保持した後 2~4 hr. を要して 55° とする. 20% HCl で酸性とし水浴上で加熱し EtOH を回収する. EtOH がほとんど留出しなくなったとき, H₂O で希釈し析出結晶を汙取, 50% AcOH から再結晶, 黄橙色針状晶を 60~80% の収率で得る.

β -Substituted-5-nitro-2-furanacrolein amidinohydrazone (IX) の一般合成法¹⁰⁾ 西海枝等の方法で合成. 塩基は EtOH で再結晶, 得られた amidinohydrazone およびその HCl 塩は Table III 参照.

本研究に際し終始御懇篤なる御指導を賜った東京教育大学理学部 中西香爾教授に衷心より御礼申し上げます. また御助言を戴いた金沢大学薬学部 三浦教授および富山大学薬学部 三橋教授に謹んで感謝の意を表します. 本研究に御鞭撻を賜りました開発部長 児玉 寛氏, および本研究に協力された前田豊男, 平井嗣郎, 高道郁子, 金森征瑩の諸氏に感謝致します. なお本研究の元素分析は京都大学薬学部元素分析センター 岩田和子氏等にお願ひ致したものであり深謝致します.

富山化学工業株式会社研究所

9) H. Saikachi, *et al.*: Chemotherapy, **6**, 91 (1958).

10) H. Saikachi, *et al.*: Pharm. Bull. (Japan), **3**, 407 (1955).

〔薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI 84 (1) 9 ~ 16〕

UDC 547.722.5 : 615.778

2. 高井 明, 才川 勇: ニトロフラン系化合物の薬学的研究 (第2報^{*1})

1,5-Bis(5-nitro-2-furyl)-1,4-pentadien-3-one Amidinohydrazone

およびその閉環成績体の加水分解反応について^{*2}

Akira Takai and Isamu Saikawa: Studies on Nitrofurans and Related

Compounds for Medicinal Purpose. II. Hydrolysis of

**1,5-Bis(5-nitro-2-furyl)-1,4-pentadien-3-one Amidino-
hydrazone and its Cyclized Product.**

(Research Laboratory, Toyama Chemical Industry Co., Ltd.^{*3})

1,5-Bis(5-nitro-2-furyl)-1,4-pentadien-3-one amidinohydrazone hydrochloride (I) or 3-amino-5-(5-nitrofurfuryl)-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-4,5-dihydro-1,2,4-triazine (II) was heated with equimolar amount of sodium hydrogencarbonate in dimethylformamide (DMFA) to give an orange base (III), m.p. 270° (decomp.), which had a strong anti-bacterial activity.

III was found to be 3-amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine from its UV and IR absorption spectra, and the fact that oxidation product of III was identified as 3-amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine-5(4H)-one, which was synthesized as the cyclized product of ethyl (5-nitrofurfurylidene)pyruvate amidinohydrazone with sodium dihydrogenphosphate or sulfuric acid.

III-hydrochloride (VI) has 1 mole of water and seems to be a hydrate; in this hydrate molecule the position of the water addition was determined as C₍₄₎-C₍₅₎ of the 1,2,4-triazine by means of IR and UV spectra, and *pKa*.

(Received March 6, 1963)

著者等は前報^{*1}で 1,5-bis(5-nitro-2-furyl)-1,4-pentadien-3-one amidinohydrazone hydrochloride (I) を

*1 第1報: 本誌, **84**, 1 (1964).

*2 第14回日本薬学会にて発表 (1961, 7, 20).

*3 Shimookui, Toyama.

ジメチルホルムアミド (DMFA) 中でリン酸一ナトリウムなどの存在下に加熱すれば容易にグアニジン基がエチレン二重結合に付加閉環して 3-amino-5-(5-nitrofurfuryl)-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-4,5-dihydro-1,2,4-triazine (II) を生成することを報告した. また I と当量以上の炭酸ナトリウムを添加し DMFA 中で加熱すれば II と異なる m.p. 270°(decomp.) の強力な抗菌力を有する橙色塩基 (III) をえたので今回はこの III の構造決定について報告する.

I と I の塩酸を中和する塩基として水酸化ナトリウム, 炭酸ナトリウム, 炭酸水素ナトリウム, リン酸三ナトリウムなどの各当量以上を用いて DMFA 中で約 30 分間 130~135° に加熱した後, 冷後塩酸酸性とし 3 倍量の水で希釈後汙過してえられる赤橙色水溶液をアンモニアで中和すると橙色粉末状結晶 (III) を好収率でえた. また II の塩酸塩と炭酸水素ナトリウムとを DMFA 中で加熱しても同様に分解反応が起こり III が生成することがわかった. III はエチレングリコールモノメチルエーテルから再結晶すると黄色柱状結晶, m.p. 270°(decomp.) がえられ, これを加熱するかまたはメタノールで処理すれば赤色粉末状結晶, m.p. 270°(decomp.) をえ, 両者は UV スペクトルが一致し同一物質である. ここにえられた III の大腸菌に対する抗菌力を検定すると 0.03 mcg./ml. の強力な作用を示すことより, pH 6.4 に調製したプロピレングリコール (PG) 中で I を加熱することによる抗菌力増強効果は I が II をへて III を生成したことによるものであることが確認された.

III の IR スペクトルを Fig. 1-a に示すが 3320, 3490 cm^{-1} に第 1 級アミンの特長ある吸収がみられ, また

Chart 1.

Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra of 3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (III) and its hydrochloride monohydrate (VI) (PG)

-----: III —: V

フラン系化合物に特有な C-O-C 伸縮振動によると思われる強い 1 本の吸収が 1050 cm^{-1} , またエチレン二重結合によると思われる吸収が 978 cm^{-1} にある.

III を DMFA 中無水酢酸で処理すれば m.p. 278° (decomp.) の monoacetate (IV) がえられ IR スペクトル (Fig. 1-b) では第 1 級アミンの吸収が消失し, 酸アミドの吸収が 3220 cm^{-1} にみられる. さらに IV を無水酢酸中で加熱すれば m.p. 205° の diacetate (V) がえられ, IR スペクトル (Fig. 1-c) では酸アミドの吸収が消失し, IV および V の UV スペクトルが一致することから同一窒素上にアセチル基 2 個が置換した構造を予想した.

Fig. 1.

Infrared Absorption Spectra (KBr)

- (a) 3-amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (III)
- (b) acetamido compound (IV)
- (c) diacetylamino compound (V)
- (d) III·HCl (VI)
- (e) III·HCl (VI)

Fig. 3. Ultraviolet Absorption Spectra of Mono and Diacetyl Derivatives from 3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (PG)

-----: acetamido compound (IV)
—: diacetylamino compound (V)

III を塩酸酸性の水から再結晶すれば黄色針状または柱状結晶, m.p. 239°(decomp.) の塩酸塩 (VI) がえられ、元素分析の結果 $C_9H_{10}O_4N_5Cl$ に一致し、水 1 分子を多く含有していることから結晶水を予想したが減圧下 120~140° に加熱しても減量をみないことより非常に強固な結合と考えられる。VI の同一試料について IR スペクトルを測定したところ測定条件の相異のためか Fig. 1-d, e に示すように 2 種類の吸収を示し、特に 1000~1100 cm^{-1} 領域において 2~3 本の強い吸収がみられ、III より 1~2 本多く II の塩酸塩ではみられないことから C-O 伸縮振動によるものと考えられる。したがって 1 分子の水は単なる結晶水ではなく含窒素環状化合物にありがちな “hydrate”¹⁻⁵⁾ と思われる。VI の UV スペクトル (Fig. 2) は PG 中で 290, 385 $m\mu$ に極大吸収がみられ、III では 290, 405 $m\mu$ に深色移動している。また VI を水中で測定すれば pH 2.4~2.7 の酸性側では 290, 386 $m\mu$ を示すが、これを水酸化ナトリウム液で pH 10 にすれば 290, 410 $m\mu$ に深色移動する。

VI の水溶液を水酸化ナトリウム液でゆっくり滴定してその滴定曲線を求め (Fig. 4-a), さらに自動記録 *pK* 値測定装置により速かに滴定すれば Fig. 4-b に示すように両者の間に著しい差がみられた。すなわち前者では滴定中にゆっくり III を生成したものであり、後者は VI および III の構造の解離曲線を示したものである。

Fig. 4. Titration Curve of 3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine Hydrochloride (VI)

III の実験式 $C_9H_7O_3N_5$ から II のニトロフラン核が 1 個切れた構造が考えられる。もし II のトリアジン核の 6 位の nitrofurylvinyl 基が切れたとすれば共役系が切断されるため II より UV スペクトルが著しく短波長側に移動すると推定されるが、III の UV スペクトルは II と同じく 2 本の強い吸収を示し、II よりも長波長側に移動していることより III の構造は 5 位の nitrofurfuryl 基が切れた構造を予想する。

III をアセトン中 50% 硫酸で酸性とし対応量のクロム酸で酸化するか、または氷酢酸中で過酸化水素で酸化すれば黄橙色粉末状結晶, m.p. >300° の塩基 (VII) がえられる。VII は III と異なり UV スペクトルで 290 $m\mu$ の極大吸収がほとんど消失し、PG 中酸性および中性で 380 $m\mu$ に極大吸収を示すが、これを水酸化ナトリウム液でアルカリ性となれば 430 $m\mu$ に深色移動し、VII の塩酸塩の IR スペクトル (Fig. 5) は VI にみられた 1000~1100 cm^{-1} 領域の吸収が 1 本となり、また酸アミド型の吸収を示すことより酸化は 5 位に起こったと考えられる。したがって VII は 3-amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine-5(4*H*)-one であり、III

は II のトリアジン核の 5 位の nitrofurfuryl 基が切れて生成した 3-amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine と推定される。VII は DMFA 中で無水酢酸と処理すれば黄色針状晶, m.p. 289°(decomp.) の monoacetate (VIII) を生成する。

著者等は VII および VIII の構造を同定する目的で furfurylidenepyruvic acid ethyl ester を無水酢酸中で硝酸でニトロ化してえた (5-nitrofurfurylidenepyruvic acid ethyl ester (IX) を aminoguanidine 塩酸塩とエタノール中で加熱反応させて対応する amidinohydrazone (X) を合成し、ついで X の閉環反応について検討した結果、リン酸ナトリウムまたは硫酸を用いて DMFA 中で反応させると黄橙色粉末状結晶, m.p. >300° の塩基 (VII') がえられる。VII' と VII とは UV, IR スペクトルがともに完全に一致し、VII' を DMFA 中で無水酢酸でアセチル化すれば黄色針状結晶 m.p. 289°(decomp.) の monoacetate (VIII') がえられ UV, IR スペクトルお

- 1) A. Albert: J. Chem. Soc., 1960, 5254.
- 2) A. Albert, W.L.F. Armarego, E. Spinner: *Ibid.*, 1961, 2689.
- 3) D.D. Perrin: *Ibid.*, 1962, 645.
- 4) A. Albert, C.F. Howell: *Ibid.*, 1962, 1591.
- 5) A. Albert, C.F. Howell, E. Spinner: *Ibid.*, 1962, 2595.

Fig. 5. Infrared Absorption Spectra of 3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-1,2,4-triazin-5(4H)-one (KBr)

(a) oxydated sample (VII)
(b) synthetic sample (VII')

Fig. 6. Infrared Absorption Spectra (Nujol) of 3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazin-5(4H)-one hydrochloride

(a) oxydated sample
(b) synthetic sample

よび元素分析値が VII に一致した。したがって VII と VII' は同一物質であり、III は 3-amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine であると結論することができる。また VI が1分子の水を分子内に含有し、その UV スペクトルが III, IV および V よりも短波長側にあること、および III の酸化成績体が 5-oxo 体であることより、1分子の水は 1,2,4-triazine 核の 4,5 位に付加しているものと考えられる。

Fig. 7. Ultraviolet Absorption Spectra (PG) of 3-Acetamido-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazin-5(4H)-one

—: synthetic sample (VII')
---: oxydated sample (VII)

Ekeley ら⁶⁾ は phenylglyoxal と aminoguanidine とを反応してえられる 5- および 6-phenyl-3-amino-1,2,4-triazine のうち 6-phenyl 体の塩酸塩が1分子の結晶水を含有していることを報告しているが、これも III

6) J.B. Ekeley, R.E. Carlson, A.R. Ronzio: Rec. trav. chim., 59, 496 (1940).

Chart 2.

と同じく酸性状態において骨格内のグアニジウム基の強い電子吸引性により 1,2,4-triazine 核の 4,5 位に分子内分極を生じ、これに水が付加したものと推定される。これをさらに検討するため、III を臭化水素酸水中で処理すれば黄色針状晶, m.p. 200°(decomp.) の 1 分子の水の付加した臭化水素酸塩 (XI) がえられ、減圧下加熱乾燥しても減量はみられなかった。また III をメタノール中で臭化水素酸と処理すれば 1 分子のメタノールの付加した臭化水素酸塩 (XII) がえられ、減圧下加熱乾燥しても減量がみられなかった。XI をメタノールで再結晶すると XII を生成し、XII を臭化水素酸水で再結晶すれば XI を生成した。また同様にエタノール中で臭化水素酸と処理すれば 1 分子のエタノールの付加した臭化水素酸塩 (XIII) がえられる。

これらの事実から III は酸性状態において 1,2,4-triazine 核の 4,5 位がニトロフラン核および骨格内のグアニジウム基の影響により著しく分極していることがわかった。

Chart 3.

実 験 の 部

3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (III) a 法 I 300 g., NaHCO₃ 73 g. および DMFA 2700 ml. をかきまぜながら 90 min. を要して 130° とし, 130~135° に 30 min. 保持した後放冷する。70° になったとき conc. HCl 79 g. を加え水 6.75 L. 中に注入する。黑色不溶物を濾過し、濾液を NH₄OH アルカリ性となれば赤橙色コロイド状物質を析出し、加熱すると徐々に橙色結晶の塩基を析出する。粗結晶の収量 108.6 g. (73.9%)。Me₂CO から再結晶, 赤橙色粉末状晶, m.p. 270°(decomp.)。C₉H₇O₃N₅ Anal. Calcd.: C,

46.35; H, 3.03; N, 30.01. Found: C, 46.17; H, 3.16; N, 30.00. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{PG}}$ $m\mu$ (log ϵ): 290 (4.20), 405 (4.38).

b 法 $\Pi \cdot \text{HCl}$ 塩 10 g., NaHCO_3 2.1 g. および DMFA 90 ml. の混液を a 法同様に加熱反応させた後 HCl 酸性とし, 水で希釈, 不溶物を濾別して得られる赤橙色母液を NH_4OH アルカリ性とするれば橙色結晶の塩基 2.8 g. を得る. エチレングリコールモノメチルエーテルから再結晶, 黄色柱状晶, m.p. $270^\circ(\text{decomp.})$ 2.2 g. を得る. 加熱するか MeOH で処理すると橙色より赤色粉末状結晶となる. III を dil. HCl 中で加熱溶解し, 冷却後放冷すれば黄色柱状晶, m.p. $239^\circ(\text{decomp.})$ の HCl 塩 (VI) を得る. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_5\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 37.57; H, 3.50; N, 24.34; Cl, 12.33. Found: C, 37.55; H, 3.62; N, 24.19; Cl, 12.40. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{PG}}$ $m\mu$ (log ϵ): 290 (4.11), 385 (4.40).

3-Acetamido-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (IV) III 2 g., Ac_2O 2.2 g. および DMFA 13 ml. の混液を 60° で 5 hr. 保持すれば赤色結晶より徐々に黄色結晶に変化する. 冷却後析出結晶を濾取すれば黄色結晶 1.52 g. を得る. DMFA から再結晶, 黄色針状晶, m.p. $278^\circ(\text{decomp.})$. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_5$ Anal. Calcd.: C, 48.00; H, 3.30; N, 25.45. Found: C, 47.72; H, 3.56; N, 25.64. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{PG}}$ $m\mu$ (log ϵ): 287 (4.14), 388 (4.36).

3-Diacetyl-amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (V) IV 1 g. を Ac_2O 15 ml. と加熱すれば一度完全に溶解後徐々に鮮黄色針状結晶を析出する. Me_2CO から再結晶, 黄色針状晶, m.p. 205° . $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}_5$ Anal. Calcd.: C, 49.13; H, 3.50; N, 22.09. Found: C, 49.23; H, 3.79; N, 22.18. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{PG}}$ $m\mu$ (log ϵ): 288 (4.15), 386 (4.40).

3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazin-5(4H)-one (VII) i) CrO_3 酸化法 III 1 g. を Me_2CO 25 ml. に懸濁し, conc. H_2SO_4 1 g. と水 1.5 ml. の混液を加え, これに 0° で CrO_3 0.4 g. の水溶液をゆっくり滴下する. 3 hr. 0° でかきまぜると緑色結晶が多量析出する. $30\sim 35^\circ$ で 1 hr. 保持した後冷却, Me_2CO , H_2O で洗えば黄色結晶, m.p. $274^\circ(\text{decomp.})$ の H_2SO_4 塩を得る. この結晶を水に懸濁して NH_4OH アルカリ性とするれば黄橙色塩基 0.6 g. を得る. DMFA から再結晶, 黄橙色粉末状晶, m.p. $>300^\circ$. $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_4\text{N}_5$ Anal. Calcd.: N, 28.10. Found: N, 25.31. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{PG}}$ $m\mu$ (log ϵ): 290 (4.05), 390 (4.46).

ii) H_2O_2 酸化法 VI 10 g. および AcOH 100 ml. の混液に 30% H_2O_2 6.3 g. を加え 45 min. 還流する. 一度結晶溶解後黄色結晶を析出する. 冷却後結晶を濾取し NH_4OH アルカリ性とするれば橙色塩基 6 g. を得る. DMFA から再結晶, 黄橙色粉末状晶, m.p. $>300^\circ$. これを HCl 酸性の水から再結晶, 黄色粉末状晶 m.p. $316^\circ(\text{decomp.})$ の HCl 塩を得る. $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_4\text{N}_5\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 37.83; H, 2.81; N, 24.65. Found: C, 39.63; H, 3.19; N, 25.32. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{PG}}$ $m\mu$ (log ϵ): 290 (4.05), 390 (4.46).

3-Acetamido-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazin-5(4H)-one (VIII) VII 0.5 g., DMFA 10 ml. および Ac_2O 0.6 g. の混合物を加熱すれば 100° で一度透明に溶解後徐々に黄色針状晶を析出する. DMFA から再結晶, 黄色針状晶, m.p. $289^\circ(\text{decomp.})$ 0.4 g. を得る. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_5\text{N}_5$ Anal. Calcd.: C, 45.34; H, 3.15; N, 24.06. Found: C, 45.54; H, 3.35; N, 23.91. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{PG}}$ $m\mu$ (log ϵ): 230 (4.42), 290 (3.93), 384 (4.37).

(5-Nitrofurfurylidene)pyruvic acid ethyl ester amidinohydrazone hydrochloride (X) furfurylidene pyruvic acid ethyl ester を Ac_2O 中 HNO_3 でニトロ化して得られる (5-nitrofurfurylidene)pyruvic acid ethyl ester (IX) (m.p. $106\sim 109^\circ$) 3.5 g. を EtOH 20 ml. に加熱溶解し, これに aminoguanidine $\cdot\text{HCl}$ 2 g. を EtOH 30 ml. に溶解し, conc. HCl 10 滴を加えた溶液を一度に加えて 15 min. 加熱還流し放冷すると黄色結晶を析出する. HCl 酸性の dil. EtOH から再結晶, 黄色粉末状晶, m.p. $>300^\circ$. 4.6 g. (95.5%) を得る. これを dil. NH_4OH で処理すれば塩基を得る. 赤色粉末状晶, m.p. $>300^\circ$. HNO_3 塩, 黄色粉末状晶, m.p. $163^\circ(\text{decomp.})$.

3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazin-5(4H)-one (VII') X 1.5 g. を EtOH 20 ml. および DMFA 10 ml. の混合溶媒に加熱溶解し, これに $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.8 g. を添加還流する. 1 hr. 加熱後温時析出結晶を濾取すれば黄色粉末状晶 m.p. $316^\circ(\text{decomp.})$ の HCl 塩 1 g. (77.5%) を得る. IR は VII の HCl 塩に一致する. この HCl 塩を NH_4OH で処理すれば赤橙色塩基が得られる. DMFA から再結晶, 黄橙色粉末状晶, m.p. $>300^\circ$. $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_4\text{N}_5$ Anal. Calcd.: C, 43.37; H, 2.83; N, 28.10. Found: C, 43.63; H, 2.66; N, 25.31. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{PG}}$ $m\mu$ (log ϵ): 290 (4.05), 390 (4.46). IR より VII に一致. 閉環剤として NaH_2PO_4 の代わりに 40% H_2SO_4 を添加して加熱すれば同様に VII' の H_2SO_4 塩を得る.

3-Acetamido-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazin-5(4H)-one (VIII') VII' 0.5 g., DMFA 10 ml. および Ac_2O 0.6 g. の混合物を加熱すれば一度溶解後黄色針状晶を析出する. DMFA から再結晶, 黄色針状晶, m.p. $289^\circ(\text{decomp.})$ 0.38 g. を得る. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_5\text{N}_5$ Anal. Calcd.: C, 45.34; H, 3.15; N, 24.06. Found: C, 45.50; H, 3.47; N, 24.02. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{PG}}$ $m\mu$ (log ϵ): 230 (4.42), 290 (3.92), 384 (4.36). UV, IR ともに VIII に一致.

3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (III) の HBr 塩の合成 (XI~XIII) i) III を dil. HBr に加熱溶解後析出結晶を濾取, HBr 酸性の水から再結晶, 黄色針状晶, m.p. $200^\circ(\text{decomp.})$. 1 分子の水を付加した HBr 塩 (XI) を得る. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_5\text{Br}$ Anal. Calcd.: C, 32.54; H, 3.04; N, 21.09; Br, 24.06. Found: C, 32.79; H, 3.27; N, 20.86; Br, 23.80. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{PG}}$ $m\mu$ (log ϵ): 292 (4.16), 383 (4.27).

ii) III 1.25 g. および MeOH 20 ml. の混液に 10% HBr-MeOH 溶液 8 g. を加え, 30~40° に加温して完全に溶解後放冷すれば徐々に黄色針状晶を析出する. MeOH から再結晶, 黄色針状晶, m.p. 168°. 1 分子の MeOH を付加した HBr 塩 (XII) を得る. $C_{10}H_{12}O_4N_5Br$ Anal. Calcd.: C, 34.69; H, 3.49; N, 20.23. Found: C, 33.90; H, 4.12; N, 20.07. UV λ_{max}^{FG} m μ (log ϵ): 292 (4.14), 383 (4.26).

iii) III を EtOH 中 10% HBr-EtOH 溶液と加温後放置すれば黄色結晶を析出する. EtOH から再結晶, 黄色針状晶, m.p. 171°. 1 分子の EtOH を付加した HBr 塩 (XIII) を得る. $C_{11}H_{14}O_4N_5Br$ Anal. Calcd.: C, 36.68; H, 3.92; N, 19.45. Found: C, 36.67; H, 4.27; N, 19.92. UV λ_{max}^{FG} m μ (log ϵ): 292 (4.07), 383 (4.22).

本研究に際し終始御懇篤なる御指導を賜った東京教育大学理学部 中西香爾教授に衷心より御礼申し上げます. また御助言を戴いた富山大学薬学部 三橋教授および金沢大学薬学部 三浦教授に謹んで感謝の意を表します. 本研究に御鞭撻を賜りました開発部長 児玉 寛氏, および本研究に協力された前田豊男, 平井嗣郎, 熊木健治, 金森征瑩の諸氏に感謝致します. なお本研究の元素分析は京都大学薬学部元素分析センター 岩田和子氏等にお願い致したものであり深謝致します.

富山化学工業株式会社研究所

〔薬 学 雜 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (1) 16 ~ 23

UDC 547.722.5 : 615.778

3. 高井 明, 才川 勇: ニトロフラン系化合物の薬学的研究 (第3報^{*1})

3-Amino-1,2,4-triazine 誘導体の合成ならびに抗菌性について^{*2,*3}

Akira Takai and Isamu Saikawa: Studies on Nitrofuran and Related Compounds for Medicinal Purpose. III. Synthesis and Antibacterial Activity of 3-Amino-1,2,4-triazine Derivatives.

(Research Laboratory, Toyama Chemical Industry Co., Ltd.^{*4})

6-(*p*-Nitrostyryl), 6-[2-(5-nitro-2-thienyl)vinyl], and 6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-derivatives of 3-amino-1,2,4-triazine shown in Table I were prepared by heating 1,5-disubstituted 1,4-pentadien-3-one amidinohydrazones in dimethylformamide. Reaction of 3-amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (III) with formaldehyde and secondary amine hydrochloride afforded 3-dialkylaminomethylamino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine hydrochloride (X) which was converted into 3-methyleneamino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (XII) on heating. The latter compound was also obtained by treatment of III with slight excess of formaldehyde or by prolonged heating of 3-bis(hydroxymethyl)amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (XIII). Antibacterial activity of the above and related compounds is shown in Table II.

(Received March 6, 1963)

著者らは前報^{*1,*5}までにおいて 1,5-bis(5-nitro-2-furyl)-1,4-pentadien-3-one amidinohydrazone hydrochloride (I) がリン酸一ナトリウムなどの存在下に閉環して 3-amino-5-(5-nitrofurfuryl)-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-4,5-dihydro-1,2,4-triazine (II) を生成し, I および II は塩基性物質の存在下においていずれも熱分解をおこして 3-amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,2,4-triazine (III) を生成し, その塩酸塩 (IV) は hydrate 構造をもつことを報告した.

またさらにニトロフラン核の代わりにニトロチオフェンまたはニトロベンゼン核のような電子吸引性基を導入した化合物も I と同様にリン酸一ナトリウムとジメチルホルムアミド (DMFA) 中で加熱して II と同様の閉環成績体をえたがニトロ基をもたないフランおよびベンゼン置換体では反応生成物がえられなかった.

^{*1} 第2報: 本誌, 84, 9 (1964).

^{*3} 日本薬学会関東支部例会で発表 (1962, 7, 21).

^{*5} 高井, 才川: 本誌, 84, 1 (1964).

^{*2} 第14回日本薬学大会で発表 (1961, 7, 20).

^{*4} Shimookui, Toyama.