豊島昭二, 島田勝年, 杉山国重, 河部 靖 : 化学療法剤の研究 (第2報^{*1}) ニトロ
フラン誘導体の合成研究 2-(5-Nitro-2-furyl)-5-alkylthio-
1,3,4-thiadiazole の合成および抗菌作用

Shoji Toyoshima, Katsutoshi Shimada, Kunishige Sugiyama, and Yasushi
Kawabe : Studies on Chemotherapeutical Drugs. II. Synthesis
of Nitrofuran Derivatives. Preparation of 2-(5-Nitro-
2-furyl)-5-alkylthio-1,3,4-thiadiazole and their
Antibacterial Activities.

(Research Laboratory, Eisai Co., Ltd.*2)

2-(5-Nitro-2-furyl)-5-alkylthio-1,3,4-thiadiazole was prepared by oxidation of 5-nitro-2-furfural alkyl dithiocarbohydrazone with ferric chloride or by dehydration of (5-nitro-2-furoyl)alkyl dithiocarbamate with conc. sulfuric acid. Antibacterial action of these compounds are shown in Table I.

(Received June 1, 1963)

1944 年, Dodd および Stillman¹⁾ がニトロフラン誘導体の抗菌力を見出して以来, 数多くのニトロフラン誘導体の合成研究が行なわれてきた. その間, ニトロフラン誘導体はその抗菌力を発現するためには, それらが容易に分解して, 5-nitrofurfural を生ずることが必要であると考えられていた. したがって主に hydrazone-type の誘導体の合成が行なわれてきた.

しかし, 1960 年, Rubinson および Ifverson²⁾ は furan 核と thiadiazole 核が直接結合した 2-(5-nitro-2-furyl)-5-amino-1,3,4-thiadiazole およびその誘導体が比較的強い抗菌力を有することを発見した.

このように furan 核と異項環が直接結合した化合物は, それ自身安定であり, 分解して 5-nitrofurfural を生ずるとは考えられず, 今後のニトロフラン誘導体の進むべき一方向として興味があり, すでにいくつかの報告も見られている.³⁾ 著者等もこの一連の系統に興味をいだき thiadiazole を持つニトロフラン誘導体として 2-(5-nitro-2-furyl)-5-alkylthio-1,3,4-thiadiazole の合成を行ない, その抗菌力を試験したので報告する.

dithiocarbazic acid-hydrazine (I) にアルキルハライドを作用させると dithiocarbazic acid ester (II) を得る. この際 methyl ester,⁴⁾ ethyl ester,⁵⁾ benzyl ester⁶⁾ などはずでに文献既知であるが, propyl 以上のアルキルエステルは見られない. 著者等もそれらの合成を試みたが, はっきりした化合物は得られなかった. II に 5-nitrofurfural diacetate を少量の鉍酸の存在下に作用させると 5-nitro-2-furfural alkyl dithiocarbohydrazone (III) が得られる. ここに得た III を Sandstrom⁵⁾ の方法を応用して三価の鉄塩 (塩化第二鉄など) で酸化すると thiadiazole 閉環をおこして 2-(5-nitro-2-furyl)-5-alkylthio-1,3,4-thiadiazole (IV) が得られる.

なお IV は Young 等の 5-alkylthio-1,3,4-thiadiazole 合成法に準じて, 5-nitro-2-furoyl chloride を II

*1 第1報 : 本誌, 84, 187 (1964).

*2 Takehaya-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) M. C. Dodd, W. B. Stillman : J. Pharm. Exptl. Therap., 82, 11 (1944).

2) K. Rubinson, E. Ifverson : Acta Chem. Scand. 14, 1054 (1960).

3) W. R. Sherman : J. Org. Chem., 26, 88 (1961); W. R. Sherman, D. E. Dickson : Ibid., 27, 1351 (1962); Brit. Pat., 868,030; U.S. Pat., 2,885,400; 2,918,473; 2,953,564; 2,992,225; 3,024,233; Ger. Pat., 1,138,058; 1,137,739; Belg. Pat., 599,556.

4) M. Busch, M. Starke : J. Prakt. Chem. (2), 93, 49, 60 (1916).

5) J. Sandstrom : Arkiv Kemi, 4, 297 (1952) (C.A., 47, 9271d (1953)).

6) R. W. Young, K. H. Wood : J. Am. Chem. Soc., 77, 400 (1955).

に作用させ, 得られた (5-nitro-2-furoyl)alkyldithio carbazate (V) を濃硫酸中で脱水閉環して得られた化合物と混融により融点の降下を認めず, IR スペクトルも完全に一致した (Chart 1).

Chart 1.

以上の IV および中間体の抗菌力を寒天平板画線法にて試験した結果は Table I のようであった。

TABLE I. Antibacterial Activity
(Minimum inhibitory concentration (γ /ml.) (37°, 24 hr.))

Bacteria	Compd.	IIIa	V	IVa	IVb	Furazolidone
<i>Staphylococcus aureus</i> 209p		25	50	3.13	3.13	0.8
<i>Staphylococcus aureus</i> Terashima		50	100	6.25	3.13	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219		12.5	6.25	0.2	0.1	0.1
<i>Escherichia coli</i> O-1		100	12.5	0.8	1.56	0.2
<i>Shigella flexneri</i> 4		50	25	0.8	1.56	0.4
<i>Shigella sonnei</i> MATSUNAGA		50	12.5	0.8	1.56	0.4
<i>Salmonella typhimurium</i> 1406		100	>100	6.25	12.5	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> A 1015		50	25	0.8	1.56	0.8
<i>Salmonella paratyphi</i> B 8006		>100	>100	6.25	25	0.8
<i>Proteus vulgaris</i> OX ₁₉		100	>100	>100	>100	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A-3		>100	>100	25	100	6.25

Table I の結果によれば thiadiazole 閉環前の化合物に比し thiadiazole 体は 10~100 倍の抗菌力が增強されるが対照に用いた Furazolidone よりは幾分抗菌力が劣ることが認められた。なお一般のニトロフラン剤と同様グラム陽性菌よりグラム陰性菌に強い作用を示すが, 変形菌並びに緑膿菌にはあまり抗菌作用を示していない。

実験の部

5-Nitro-2-furfural alkyldithiocarbonylhydrazones (III) 5-nitrofurfural diacetate 13.4 g. (0.1×1.1 mole) および II 0.1 mole を 10% H₂SO₄ 200 ml. に懸濁し, 20 ml. の MeOH を添加, 60~70° に 1 hr. 攪拌, 冷後結晶を濾取, MeOH から再結晶する。

2-(5-Nitro-2-furyl)-5-alkylthio-1,3,4-thiadiazole (IV) (a) 酸化閉環法 III 0.05 mole を, FeCl₃·6H₂O 40.5 g. を 250 ml. の水に溶かした溶液に懸濁し, 80° に 1 hr. 攪拌, 熱時結晶を濾取, 水洗後, MeOH から再結晶する。

(b) 硫酸閉環法 V 1.0 g. を conc. H₂SO₄ 10 ml. に溶解し, 3 min. 後, 氷水にそそぐ。析出した結晶を濾取, EtOH から再結晶。IVa の黄色針状晶。収量 0.6 g., m.p. 172~173°。ここに得た化合物は III を酸化閉環して製したものと混融しても融点降下を示さず, IR も完全に一致した。

(5-Nitro-2-furoyl)methyldithiocarbazate (V) 5-nitro-2-furoyl chloride 3.9 g., II (R=CH₃) 2.4 g. を dichloroethane 50 ml. に懸濁し, 1 hr. 還流する。溶媒を留去, 残渣を水洗, dichloroethane から再結晶。

	R	m.p.(°C) (decomp.)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
IIIa	CH ₃	183	85.0	C ₇ H ₇ O ₃ N ₃ S ₂	34.31	2.88	17.15	34.27	3.06	17.65
IIIb	CH ₃ CH ₂	160	31.0	C ₈ H ₉ O ₃ N ₃ S ₂	37.10	3.50	16.23	37.09	3.66	15.86

	R	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
IVa	CH ₃	174	58.5	C ₇ H ₅ O ₃ N ₃ S ₂	34.80	2.07	17.29	34.60	2.28	17.44
IVb	CH ₃ CH ₂	140	19.4	C ₈ H ₇ O ₃ N ₃ S ₂	37.39	2.75	16.35	37.59	2.89	16.23

白色不定形晶。収量 1.9 g., m.p. 159°. C₇H₇O₄N₃S₂ Anal. Calcd.: C, 32.21; H, 2.70; N, 16.10. Found: C, 32.27; H, 2.40; N, 15.68.

抗菌力試験方法 各試料を Me₂CO に溶解させた後 Me₂CO で 2 倍希釈系列を作成し、これら各希釈液より 1 ml. をとり平板上で brain heart infusion agar 培地 (Difco) 10 ml. とよく混和して試験平板培地を調製した (pH 7.4). これらの平板を Me₂CO が揮散するまで約 3 hr., 37° 培養器中に保存した後, slant 上で 24 hr. 前培養した各被検菌の希釈液 (菌数 4~8×10⁴/ml.) より 1 白金耳量を平板に画線塗抹し, 37° に 24 hr. 培養後, 最小発育阻止濃度 (MIC) を決定した.

終わりに本研究発表の機会を与えられたエーザイ株式会社 内藤豊次社長, 横山復次研究部門長, 田辺 普研究所長ならびに元素分析を担当された星田郁代女史, 青木怜子女史, IR スペクトルの測定を担当された坂口健哉氏, 抗菌力試験を援助された池田友久氏に厚く感謝する.

エーザイ株式会社研究所