水 80 ml., 亜鉛末 10 g., 10% Co-Sulfat 0.5 ml. を 60~65° に攪拌し, 亜鉛の消失に至る. シュウ酸で亜鉛を除き酢酸酸性水溶液を減圧濃縮し, アセトンで処理して得た結晶を 5 倍量の水より再結晶した. 稜柱晶, Fp. 205° (発泡), 甘味を呈する. 1.0 g. $C_4H_7O_2NS$ Ber.: C, 36.06; H, 5.26; N, 10.52. Gef.: C, 35.97; H, 5.75; N, 10.32. $[\alpha]_D^{25} -100.00^\circ$ ($c=0.46$, $n-HCl$). Ratner *et al.* 法で得た物質は Fp. 205°, 両者の混融の際融点降下を示さない.

N,N-Dimethyl- β -alanin に対する CH_3J の作用 N,N-Dimethyl- β -alanin 3.5 g., MeOH 25 ml., CH_3J 6 g. を還流下に数時間加熱した. 冷後析出した結晶をろ取 (Fp. ca. 250°, 0.5 g.) し, 母液を減圧濃縮して得た残留物をアセトン+MeOHより晶出させた. Fp. ca. 130°, 3.3 g., 最初の結晶は水より再結晶して方板晶, 310° 以下で溶けず, Trimethylamin-methiodid に相当する. $C_4H_{12}NJ$ Ber.: C, 23.88; H, 6.01; N, 6.97; J, 63.13. Gef.: C, 24.04; H, 6.26; N, 6.97; J, 63.30.

おもな結晶の 3.3 g. を MeOH+EtOH より再結晶して稜柱晶を得た. Fp. 142°, N,N-Dimethyl- β -alanin-methiodid である. $C_6H_{14}O_2NJ$ Ber.: C, 27.81; H, 5.43; N, 5.41. Gef.: C, 28.76; H, 5.56; N, 5.44.

NMR 吸収スペクトルについては当所 中村朝郎, IR 吸収スペクトルについては当所 岩下雄二, 元素分析の一部は川崎工場検査課 倉形重太郎, 一部は当所 池田香津子, 阿部ひろみを煩わしました. また一部宝製薬 佐々木武平氏の協力を得ました. ここに各位の労を謝します.

味の素株式会社中央研究所

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (4) 289 ~ 298 (1965)

UDC 547.722.5 : 615.778

46. 三浦孝次, 池田政男, 大橋富次, 五十嵐良子, 岡田いく子, 食見忠弘, 石井節子:

フラン誘導体の化学的ならびに実験化学療法的研究 (第36報^{*1}) ニトロ

フランキノリン体の *in vitro* および *in vivo* での抗菌性について

Koji Miura, Masao Ikeda, Tomiji Oohahi, Yoshiko Igarashi, Ikuko Okada,
Tadahiro Shikimi, and Setsuko Ishii: Chemical and Chemothera-
peutical Studies on the Furan Derivatives. XXXVI.

In vitro and *in vivo* Antibacterial Activity of
Nitrofuranquinoline Derivatives.

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

23 derivatives of nitrofurylvinylquinoline, whose quinoline nucleus was introduced by various side chains, were synthesized in order to examine their antibacterial properties against Gram positive bacteria (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *B. subtilis*) and Gram negative bacteria (*E. coli*, *Shigella*) *in vivo* and the structure-activity-relationship has been studied. Among the compounds tested, 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-4,6-diacetamidoquinoline (I) was found to show the strongest antibacterial activity against *Streptococcus*, *Staphylococcus* possessing much stronger antibacterial properties than maxipen (II), sodium salt of phenoxyethyl-penicillin, being used as a comparison. II showed weak antibacterial properties against Gram negative bacteria. However, I was found to have wide range of antibacterial spectrum at the γ /ml. level against *E. coli* and *Shigella*. The efficacy towards *Streptococcus* infected mice *in vivo* was shown to be pretty strong curable action with I and that of II was found to be about 1/8 of the action.

(Received June 17, 1964)

著者等は前報¹⁾に引続いてニトロフリルビニルキノリンを基本型 A, B としその核に種々の側鎖を導入し Table I に示す 23 の化合物を合成し, 化学構造の変化が抗菌性にいかなる影響をおよぼすかについて検索を行

*1 第35報: 本誌 84, 537 (1964).

*2 Takara-machi, Kanazawa-shi.

1) 三浦 他: 本誌, 83, 771 (1963).

ない, 2, 3 の知見を得た. とくにグラム陽性菌に対し 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-4,6-diacetamidoquinoline (C) が最高の菌発育阻止作用 (約 1 億倍希釈液にてよく連鎖球菌の発育を阻止する) を呈することを見出した. よってさらにニトロフランアミノキノリン体について連鎖球菌感染ハツカネズミに対する治療効果の有無およびその強弱をペニシリン誘導体 Maxipen と比較し, これらが Maxipen にはやや劣るが著しい *in vivo* の効果を発揮する能力を有することを知った. よってここに得た成果について報告する.

TABLE I.

Compd. tested	Compd. No.	Initial
2-[—]-4-quinolinol	I	4-Hydroxy-2-Q-ran
2-[—]-8-quinolinol	II	8-Hydroxy-2-Q-ran
2-[—]-cinchoninic acid	III	4-Carboxy-2-Q-ran
2-[—]-cinchoninamide	IV	4-Carboxamido-2-Q-ran
2-[—]-6-acetamidocinchoninamide	V*	4-Carboxamido-6-acetamido-2-Q-ran
2-[—]-6-aminocinchoninic acid	VI*	4-Carboxy-6-amino-2-Q-ran
2-[—]-6-bromocinchoninic acid	VII	4-Carboxy-6-bromo-2-Q-ran
2-[—]-6-bromocinchoninamide	VIII	4-Carboxamido-6-bromo-2-Q-ran
2-[—]-5,8-diacetamidoquinoline	IX*	5,8-Diacetamido-2-Q-ran
2-[—]-3-amino-4-quinolinol (HCl)	X*	3-Amino-4-hydroxy-2-Q-ran (HCl)
2-[—]-6-acetamido-4-quinolinol	XI*	4-Hydroxy-6-acetamido-2-Q-ran
2-[—]-6-amino-4-quinolinol (HCl)	XII*	4-Hydroxy-6-amino-2-Q-ran (HCl)
2-[—]-6-acetamido-4-quinolinone	XIII*	4-Oxo-6-acetamido-2-Q-ran
2-[—]-6-amino-4-quinolinone	XIV*	4-Oxo-6-amino-2-Q-ran
2-[—]-4-methoxy-6-acetamidoquinoline	XV*	4-Methoxy-6-acetamido-2-Q-ran
2-[—]-4-methoxy-6-aminoquinoline (HCl)	XVI*	4-Methoxy-6-amino-2-Q-ran (HCl)
4-[—]-2-methyloxazolo[4,5-c]quinoline	XVII*	2'-Methyl-3,4-oxazolo-2-Q-ran
2-[—]-benzoxazole	XVIII*	Benzoxazole-2-Q-ran
2-[—]-5,8-quinolinedione	XIX*	5,8-Dioxo-2-Q-ran
2-[—]-4,6-diacetamidoquinoline	XX	4,6-Diacetamido-2-Q-ran
2-[—]-4,6-diaminoquinoline (HCl)	XXI	4,6-Diamino-2-Q-ran (HCl)
4-[—]-quinaldic acid	XXII	2-Carboxy-4-Q-ran
4-[4-(5-Nitro-2-furyl)-1,3-butadienyl]quinoline	XXIII*	4-Butadienyl-Q-ran

[—]: [2-(5-Nitro-2-furyl)vinyl]

*: prepared newly in our laboratory

Of the compounds without marks, the synthesis and the chemical properties are stated on the report XXXIV & XXXV.

Table I に示された被検物中 I, II, III, IV, VII, VIII, XX, XXI, XXII の 9 化合物の合成については前報^{1,2,3)} に記したのでここでは新たに合成した V ほか 13 化合物について合成法を記し, かつこれを製するに必要な活性メチル基を有するキノリン体 (Table II に示す) 5 の融点および文献出所を記す.

2) 三浦, 他: 本誌, 83, 1129 (1963).

3) 三浦, 他: 本誌, 84, 341 (1964).

TABLE II.

Compd.	m.p. (°C) (b.p.)
5,8-Diacetamidoquinaldine ⁴⁾	242
2,4-Dimethyloxazolo[4,5-c]quinoline	109~110
6-Acetamido-4-hydroxyquinaldine ⁵⁾	>280
4-Methoxy-6-acetamidoquinaldine ⁵⁾	227~228
2-Methylbenzoxazole ⁶⁾	(200~201)

まず Chart 1 の 2-methyl-3-amino-4-quinolinol (a) のアセチル化に際しては Gabriel, Gerhard⁷⁾ は b を得たことを報告しているが, 著者等は比較的長時間の反応によって monoacetate (b) のほかに c および d を得た. これらは化学的性状の相違, IR スペクトル, 元素分析の結果で確定された (Table III 参照). d においては隣接するアセチルアミノ基と水酸基との脱水によって閉環しオキサゾール核が形成された. 著者等は Landenburg⁶⁾

TABLE III.

Compd.	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
3-Acetamido-4-hydroxy-quinaldine (b)	>300	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂	66.65	5.59	12.96	66.57	5.75	13.24
3-Diacetamido-4-hydroxy-quinaldine (c)	251 (decomp.)	C ₁₄ H ₁₄ O ₃ N ₂	65.10	5.46	10.85	64.95	5.75	11.09
2,4-Dimethyloxazolo[4,5-c]quinoline (d)	109~110	C ₁₂ H ₁₀ ON ₂	72.71	5.09	14.13	72.58	5.14	14.11

の 2-aminophenol のモノアセチル体より 2-methylbenzoxazole を得た実験を追試し d であることを実証した. つぎに著者等は b, c, d とニトロフルフラールとの縮合においていずれの場合も 2-methyl-4-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]oxazolo[4,5-c]quinoline (XVII) に到達し さらに塩酸で加水分解し 3-amino-4-hydroxy-2-Q-ran (X) を得た.

Chart 2 に示すように 2-methyl-6-acetamido-4-quinolinol (e) とニトロフルフラールとの縮合によって黄色晶と赤色晶の混晶を得た. しかして両晶をオキソ体 (XI) とオキソ体 (XIII) に分離した. 両物質は元素分析, IR スペクトル, 化学的諸性状から互変異性体とみなされた.

オキソ体 (XI) は打撃または加熱によってオキソ体 (XIII) となることも観察され, この両異性体を希塩酸で処理し, いずれも脱アセチル化によってそれぞれのアミノ体 (XII), (XIV) を得た.

Table IV に今回新たに合成した化合物の化学的性状ならびに元素分析の成績を示す.

以上被検の諸ニトロフリルビニルキノリン体についてグラム陽性菌のブドウ球菌 *Staphylococcus aureus*, 連鎖球菌 *Streptococcus pyogenes*, 枯草菌 *Bacillus subtilis* ならびにグラム陰性菌の大腸菌 *Escherichia coli*, 赤痢菌 *Shigella flexneri* に対する作用を倍数希釈法によって検し被検物質の MIC (最小発育阻止濃度) を求め抗菌作用の有無およびその強弱を比較した. しかしてそのうち効力の強いものについては殺菌作用濃度を求め作用態度を詳細に比較した. グラム陽性菌に対してはキノリン核上に 1 個の水酸基ならびに前報¹⁾ において述べたように 1 個のアミノ基およびアセチルアミノ基をもつものはいずれも強力な作用を現わす. 2 個の側鎖をもつものはその相互の影響によって作用が複雑となる. ジアミノ体は側鎖が 4,6 位に存するときもっとも強い. グラム陰性菌に対しては, 4,6 位のジアミノ体が最有力で 4,6-diamino-2-Q-ran HCl (XXI) は水に可溶性でしかも従来

4) W. Carl, *et al.*: Ann. 624, 108 (1959).

5) G. Margaret Pratt: J. Am. Soc., 70, 4067 (1948).

6) Landenburg: Ber., 9, 1524 (1876).

7) Gabriel: Ber., 54, 1077 (1921).

TABLE IV. Chemical Properties

Compd.	No.	m.p. (°C)	Appearance	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
4-Carboxamido-6-acetamido-2-Q-ran	V	>330	yellow powder	C ₁₈ H ₁₄ O ₅ N ₄	59.01	3.85	15.30	58.88	3.96	15.12
4-Carboxy-6-amino-2-Q-ran (HCl)	VI	>320	dark violet powder	C ₁₆ H ₁₂ O ₅ N ₃ Cl	53.12	3.34	11.62	52.98	3.50	11.83
5,8-Diacetamido-2-Q-ran	IX	279~280	orange powder	C ₁₈ H ₁₆ O ₅ N ₄	59.99	4.24	14.73	59.87	4.42	14.63
3-Amino-4-hydroxy-2-Q-ran (HCl)	X	>300	brown red powder	C ₁₅ H ₁₂ O ₄ N ₃ Cl	53.98	3.62	12.29	54.09	3.41	—
4-Hdroxy-6-acetamido-2-Q-ran	XI	>300	yellow powder	C ₁₇ H ₁₃ O ₅ N ₃	60.17	3.86	12.39	59.88	4.11	12.21
4-Hydroxy-6-amino-2-Q-ran (2HCl·H ₂ O)	XII	>300	yellow needles	C ₁₅ H ₁₅ O ₅ N ₃ Cl ₂	46.41	3.89	10.83	46.24	4.06	11.05
4-Oxo-6-acetamido-2-Q-ran	XIII	>300	orange red needles	C ₁₇ H ₁₃ O ₅ N ₃	60.17	3.86	12.39	59.92	3.94	11.96
4-Oxo-6-amino-2-Q-ran (H ₂ O)	XIV	>300	orange yellow needles	C ₁₅ H ₁₃ O ₅ N ₃	57.14	4.16	13.33	57.00	4.31	13.03
4-Methoxy-6-acetamido-2-Q-ran	XV	>300	orange red powder	C ₁₈ H ₁₅ O ₅ N ₃	61.19	4.28	11.89	61.28	4.61	11.66
4-Methoxy-6-amino-2-Q-ran (HCl)	XVI	>300	dark violet needles	C ₁₆ H ₁₄ O ₄ N ₃ Cl	55.26	4.06	12.08	55.07	4.29	11.72
2'-Methyl-3,4-oxazolo-2-Q-ran	XVII	240	brown yellow needles	C ₁₇ H ₁₁ O ₄ N ₃	63.55	3.45	13.08	63.55	3.50	13.18
Benzoxazole-2-Q-ran	XVIII	221~222	yellow powder	C ₁₅ H ₈ O ₄ N ₂	60.94	3.15	10.93	60.84	3.08	10.75
4-Butadienyl-Q-ran	XXIII	178	brown red powder	C ₁₇ H ₁₂ O ₃ N ₂	69.85	4.14	9.59	69.76	4.27	9.41

深達性消毒剤として知られている Acrinol と比較すると, グラム陽性化膿菌に対し約 300 倍, グラム陰性菌に対し約 1000 倍強力な消毒作用を呈する. また合成ペニシリンである Maxipen とグラム陽性菌に対する *in vitro* での抗菌力を比較すると, ニトロフラン (XXI) のほうがやや強力であるばかりでなくグラム陰性菌には Maxipen は効力が弱いのにに対し XXI はすこぶる強大な抗菌力を発揮する. また毒性においてハツカネズミの LD₅₀ はジアミノ体 (XXI) は 30 mg./kg. i.p. で Acrinol は MLD 42 mg./kg. i.p. で両者はほぼ相等しい. 本品は消毒剤としての応用の可能性あるを思わしめる.

TABLE V. Minimum Inhibitory Concentration (γ/ml.) (Incubation for 48 hr.)

$\begin{array}{c} \text{O}_2\text{N}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R} \\ \text{R} \end{array}$	No.	<i>Str.</i> <i>haemolyticus</i>	<i>Staph.</i> <i>aureus</i> (Terashima)	<i>E. coli</i> (Gakusei)	<i>Shigella</i> <i>flexneri</i> 2a	<i>B. subtilis</i> (NNRL)
	I	0.098	0.098	0.78	0.39	0.024
	II	0.098	0.195	0.78	0.78	0.003

	III	0.39	1.56	50.0	25.0	0.39
	IV	0.39	0.098	1.56	3.13	0.024
	V	0.39	0.78	25.0	•	•
	VI	0.78	1.56	12.5	•	•
	VII	0.39	0.78	50.0	50.0	1.56
	VIII	6.25	0.39	50.0	50.0	0.024
	IX	0.098	0.195	50.0	25.0	0.012
	X	1.56	12.5	>100.0	25.0	0.78
	XI	0.78	25.0	25.0	>50.0	50.0
	XII	0.39	3.13	1.56	3.13	3.13
	XIII	0.39	>50.0	50.0	>50.0	12.5
	XIV	0.78	>50.0	50.0	>50.0	>100.

	XV	3.13	6.25	>100.0	6.25	<0.049
	XVI	0.098	0.195	6.25	12.5	0.006
	XVII	0.195	0.098	>100.0	50.0	0.003
	XVIII	1.56	3.13	50.0	12.5	0.39
	XIX	100.0	>50.0	>50.0	>50.0	>100.0
	XX	<0.012	0.012	1.56	0.78	0.003
	XXI	0.049	0.049	0.049	0.098	0.0015
	XXII	0.39	0.39	25.0	6.25	0.195
	XXIII	0.098	0.195	•	3.13	<0.006
Panfuran (HCl)		1.56	0.39	0.098	0.098	0.012
Acrinol		•	12.5	62.5	12.5	•
Maxipen*		0.049	0.195	>100.0	>100.0	0.098

* K-salt of α -phenoxy-ethyl-penicillin (Pfizer Taito Co., Ltd.)

TABLE VI.

Compd.	No.	<i>Streptococcus pyogenes</i> MIC (γ /ml.)	
		bacteriostatic (24 hr. inc.)	bactericidal (24 hr. inc.)
4-Hydroxy-2-Q-ran	I	0.195	0.39
8-Hydroxy-2-Q-ran	II	0.39	0.78
4-Methoxy-6-amino-2-Q-ran (HCl)	XVI	0.195	0.195

2'-Methyl-3,4-oxazolo-2-Q-ran	XVII	0.195	0.195
4,6-Diamino-2-Q-ran (HCl)	XXI	0.098	0.195
4-Butadienyl-Q-ran	XXIII	0.195	0.78

inc. : incubation

TABLE VII.

Compd.	No.	<i>Staphylococcus aureus</i> MIC (γ /ml.)	
		bacteriostatic (24 hr. inc.)	bactericidal ¹ (24 hr. inc.)
4-Hydroxy-2-Q-ran	I	0.049	0.098
4-Carboxyamido-2-Q-ran	IV	0.049	0.098
2'-Methyl-3,4-oxazolo-2-Q-ran	XVII	0.024	0.049
4,6-Diacetamido-2-Q-ran	XX	0.012	0.024
4-Butadienyl-Q-ran	XXIII	0.024	0.049

TABLE VIII.

Compd.	No.	<i>Shigella flexneri</i> 2a MIC (γ /ml.)	
		bacteriostatic (24 hr. inc.)	bactericidal (24 hr. inc.)
4-Hydroxy-2-Q-ran	I	0.39	0.39
4,6-Diamino-2-Q-ran (HCl)	XXI	0.049	0.049
Panfuran (HCl)		0.098	0.098

Table V は作用時間 48 hr. のまた Table VI, VII, VIII は作用 24 hr. の菌発育阻止濃度および殺菌濃度を示すもので、被検薬物によって多少作用時間の長短が抗菌力に影響することがうかがわれる。

Table V でみるように 4,6-diamino-2-Q-ran HCl (XXI) はアセチル化によって連鎖状球菌およびブドウ状球菌に対しとくに強力となる。また XX 化合物について連鎖状球菌感染ハツカネズミに対する *in vivo* の効果を検し Table K の成績を得た。この実験では前報¹⁾において報告した 2-Q-ran, 4-Q-ran の monoacetamido 体の 2 化合物および Maxipen を比較のため同時実験を行なった。K 表より XX は *in vivo* の効果において Maxipen になお劣るがしかし顕著な治効力を発揮するものであること、また被検の両 monoacetyl 体も同様かなりの *in vivo* の効果を有することを知った。

TABLE K.

Compd.	Oral single dose (mg./kg.)	Survival ratio ^{a)}	LD ₅₀ (mg./kg.) ^{b)}
4-Acetamido-2-Q-ran ^{c)}	1,000	2/5	>2,000
	500	1/5	
	250	0/5	
2-Acetamido-4-Q-ran ^{c)}	250	5/5	500
	100	0/5	
4,6-Diacetamido-2-Q-ran (XX)	250	2/5	500
	100	4/5	
Maxipen	25	5/5	>2,000
	12.5	3/5	

a) Survival ratio shows the effectiveness of the test compounds on the *Streptococcus pyogenes* infection in mice.

Survival ratio: Survivors/total mice on 14th day post infection

Virulence: 1,000 fold of lethal dose

All control animal died within 24 hr. after infection.

b) Estimated median lethal dose (oral)

c) Stated on this magazine, Report XXX. 83, 772-774 (1963).

実 験 の 部

合 成

2-Methyl-3-amino-4-quinolinol (a) のアセチル化

2-Methyl-3-acetamido-4-quinolinol (b) amino 体 (a) 5.0 g. を Ac_2O 25 ml. に溶解し 15 min. 軽く沸騰させる。冷後析出する結晶を濾取し水より再結、無色針状晶, m.p. $>300^\circ$. 4.6 g. を得。分析の結果 monoacetate であることを知る。本品はアルカリ溶液に可溶である。

3-Diacetamido-4-hydroxyquinoline (c) amino 体 (a) 5.0 g. を Ac_2O 40 ml. に溶解し 30 min. 軽く沸騰させる。冷後析出する結晶を濾取しアセトンより再結、無色針状晶, m.p. $251^\circ(\text{decomp.})$. 2.5 g. を得。分析の結果 diacetate であることを知る。本品はアルカリ溶液に可溶である。

2,4-Dimethyloxazolo[4,5-c]quinoline (d) amino 体 (a) 6.0 g. を Ac_2O 90 ml. に溶解し 1.5 hr. 沸騰させる。冷後析出する diacetyl 体 (c) を濾取し、濾液を濃縮後残渣を水より再結、無色針状晶, m.p. $109\sim110^\circ$. 1.5 g. を得。分析の結果 oxazolo 体に一致する。アルカリ溶液に不溶である。

2-Methyl-4-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]oxazolo[4,5-c]quinoline (XVII) 3-Acetamido 体 (b) と 5-Nitrofurfural との反応 acetamido 体 (b) 1.0 g. と 5-nitrofurfural 0.8 g. を AcOH 5 ml., Ac_2O 5 ml. の混液に溶解し 1 hr. 沸騰、冷後析出する結晶をエチレングリコールモノメチルエーテル (GM) より再結、黄色針状晶, m.p. 240° . 1.2 g. を得。

3-Diacetamido 体 (c) と 5-Nitrofurfural との反応 diacetamido 体 (c) 2.5 g. と 5-nitrofurfural 1.4 g. を AcOH 15 ml. に溶解し 1 hr. 沸騰、析出する結晶をジオキサンより再結、黄色針状晶, m.p. 240° . 1.0 g. を得。

Oxazolo 体 (d) と 5-nitrofurfural との反応 oxazolo 体 (d) 1.5 g. と 5-nitrofurfural 1.0 g. を AcOH 10 ml. に溶解し、前記同様反応、黄色針状晶, m.p. 240° . 1.2 g. を得。上記 b, c, d と 5-nitrofurfural を反応せしめて得られたものはいずれも oxazolo 体に一致する。

2-Methyl-4-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]oxazolo[4,5-c]quinoline (XVII) の脱アセチル反応 XVII の 1.0 g. を 6% HCl 100 ml. で沸騰、30 min. 後熱時濾過し冷後析出する結晶を濾取し、 EtOH より再結 (HCl 酸性)。赤色針状晶, m.p. $>300^\circ$. 0.8 g. を得。本品は脱アセチル化によって 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-3-amino-4-quinolinol (HCl) となる。

2-[2-(5-Nitro-2-furyl)vinyl]benzoxazole (XVIII) 2-methylbenzoxazole 2.0 g. と 5-nitrofurfural 2.3 g. を AcOH 20 ml. と Ac_2O 2 ml. の混液に溶解し 3 hr. 沸騰、冷後析出する結晶を EtOH より再結、黄色針状晶 m.p. $221\sim222^\circ$. 1.0 g. を得。この場合は dil. HCl による処理によって oxazolo 環の開裂は起こらない。

2-[2-(5-Nitro-2-furyl)vinyl]-6-acetamido-4-quinolinone (XIII) と 2-[2-(5-Nitro-2-furyl)vinyl]-6-acetamido-4-quinolinol (XI) との分離 2-methyl-6-acetamido-4-quinolinol 1.6 g. と 5-nitrofurfural 1.2 g. とを AcOH 10 ml. と Ac_2O 10 ml. の混液に溶解し 3 hr. 沸騰、冷後析出する結晶を濾取し GM より再結、この結晶を GM と長時間加熱、赤色粉末状晶 m.p. $>300^\circ$. 0.5 g. を得。アルカリ溶液常温不溶、IR スペクトルによりキノンの存在が認められる。再結母液を $70\sim80^\circ$ にて濃縮し黄色粉末状晶, m.p. $>300^\circ$. 0.5 g. を得。アルカリ溶液常温可溶、IR スペクトルにより水酸基の存在が認められる。

2-[2-(5-Nitro-2-furyl)vinyl]-6-amino-4-quinolinone (XIV) acetyl 体 (XIII) 0.5 g. を 6% HCl 120 ml. に浮遊し 5 hr. 沸騰、冷後 HCl 塩析出、橙黄色針状晶, m.p. $>300^\circ$. 0.3 g. を得。

2-[2-(5-Nitro-2-furyl)vinyl]-6-amino-4-quinolinol (XII) acetyl 体 (XI) 0.4 g. を 6% HCl 80 ml. に浮遊し 5 hr. 沸騰、減圧濃縮、残渣をジメチルホルムアミドより再結、黄色針状晶, m.p. $>300^\circ$. 0.2 g. を得。

4-[4-(5-Nitro-2-furyl)-1,3-butadienyl]quinoline (XXIII) β -(5-nitro-2-furyl)acrolein 2.0 g. と lepidine 2.2 g. を AcOH 20 ml. に溶解し、3 hr. 沸騰させる。溶媒留去後析出する固形物を EtOH より再結、橙赤色針状晶, m.p. 178° . 1.9 g. を得。

生物学的事項 *in vitro* 抗菌作用 a) 発育阻止作用: 被検菌の普通ブイヨン 24 hr. 培養液 2 滴を倍数希釈して得た薬液 2 ml. に注射し、48 hr. 培養後の菌発育阻止最小有効濃度 Minimum Inhibitory Concentration (MIC) を測定する。移植菌量はブドウ状球菌、大腸菌、赤痢菌、枯草菌では 24 hr. 培養液の 10 万倍希釈液 2 滴を用い、連鎖状球菌では 10 倍希釈液 2 滴を用いる。

b) 殺菌作用: 24 hr. 被検物作用後、各管より 1 白金耳を採り「後培地」に移植しさらに 24 hr. 培養しこの「後培地」における菌発育の有無 (混濁のいかん) によって殺菌作用を検する。

in vivo 作用 健康なドイツ種ハツカネズミの体重 20 g. 前後のものを選び 5 匹を 1 群とし、連鎖状球菌の 24 hr. 培養普通ブイオン液を 1 万倍に希釈したもの 0.3 ml. を各ハツカネズミの腹腔内に注射接種し、2 hr. 目に対照群のハツカネズミをのこし各群に被検薬物の 1% CMC 懸濁液 0.2 ml. または 0.4 ml. (この中に所要の薬物を混在せしめたもの) を胃ゾンデにて胃内に注入する。対照群には薬物を含まない CMC 液 0.4 ml. を注入する。かく、ただ 1 回のみの投与後毎日観察し 14 日間を経過して生還するか否かをみる。薬液を投与しない対照群のハツカネズミは菌接種より 24 hr. 以内にことごとく感染のもとに斃死する。効力評価は Survival ratio をもってする。

LD₅₀ の測定 前報⁸⁾ 参照.

終わりに臨み元素分析を担当された当学部 板谷芳京氏に感謝し、また本研究に協力された谷岡昭子、松井律子の両氏に感謝します。なお本研究遂行に当たりニトロフルフルールほか原料品多量を供与された上野製薬 K. K. 副社長 上野隆三氏の御好意に深謝します。

金沢大学薬学部

8) K. Miura: Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 275 (1962).

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (4) 298 ~ 304 (1965)

UDC 547.853.7.07

47. 高見沢 映, 佐藤義朗, 田中幸子: Pyrimidine 誘導体および関連化合物の研究
(第 33 報^{*1}) 燐化合物と Thiophenol ナトリウム塩ならびに
Thiamine ナトリウム塩との反応 その 1

Akira Takamizawa, Yoshiro Sato, and Sachiko Tanaka: Studies on the
Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. XXXIII.
Reactions of Phosphonates with Sodium Salt
of Thiophenol and Thiamine. (1).

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.^{*2})

Reactions were carried out between the sodium salt of thiophenol (IV) with benzoyl (IIIa), *p*-toluoyl (IIIb), *p*-nitrobenzoyl (IIIc), acetyl (IIId), dimethylcarbamoyl (IIIe), and diethyl (IIIf) cyanophosphonate. Only S-acylation and S-ethylation were effected in IIIa to IIId, and only S-ethylation in IIIe and IIIf. At the same time, diphenyl disulfide (VII) was formed from IIIa to IIId. In the case of IIIc, formation of phenyl *p*-nitrothiobenzoate (Vc) and phenyl ethyl sulfide (VI) was so small as to be barely isolable and VII was the main product.

The same reaction between the sodium salt of thiamine (VIII) and IIIa unexpectedly gave some crystals (IX) of m.p. 163~164°, and not the anticipated S-ethylthiamine or O,S-dibenzoylthiamine. The composition of IX agreed with that of dibenzoylthiamine but the compound was apparently different from the result of ultraviolet (Fig. 1), infrared (Fig. 2), and NMR (Fig. 4) spectra. Alkali treatment of IX liberated one mole of benzoic acid. Its fundamental structure is very stable and the compound is different from the known thiamine derivatives. It was assumed that the pyrimidine portion in this compound remains intact and the benzoyl group has been introduced into the thiazole portion, with the hydroxyethyl group forming a benzoate, thus creating a new type of thiamine compound.

(Received July 31, 1964)

さきに著者等¹⁾は thiamine ナトリウム塩 (B₁ ナトリウム塩, VIII) と tris(alkoxycarbonyl)phosphorotriothioite との反応は O,S-bis(alkoxycarbonyl)thiamine を, そして dialkyl ethoxycarbonylphosphonate は O,S-bis(ethoxycarbonyl)thiamine, S-alkylthiamine および thiamine anhydride を与えることを明らかにした。

燐化合物を使った alkoxycarbonyl 化の反応は著者らにより始めて明らかにされたもので acyl 基, carbamoyl 基, cyano 基などの同属体についてもまた興味のもたれるところである。そこでまずモデル実験として thio-

*1 第32報: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 1418 (1964).

*2 Fukushima-ku, Osaka.

1) A. Takamizawa, Y. Sato: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 398 (1964).