DCPI および TCPI の 3 重結合部については、それぞれの脱ヨウ素還元体である DCPH, TCPH のポーラログラムがいずれも酸化波であることから、本実験の条件ではこれらの 3 重結合部の還元は起きないものと考えられる。

DCPH, TCPH の酸化波については、アルカリ溶液中において $2\text{R}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \longrightarrow \text{R}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}$ の酸化によるものとも考えられるが現在検討中である。

本研究に際し試料を提供して下さいました明治製菓中央研究所 関博士、梅村博士、また有益な御助言を戴きました武田薬工 朝日博士に深甚の謝意を表わすとともに、元素分析および IR スペクトル測定を担当して下さいました本学薬学科 金井、後藤の両氏に厚く感謝します。

日本大学理工学部薬学科

UDC 547.721.07 : 615.778

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (11) 1030 ~ 1033 (1966)

167. 上野 明, 近藤光虎, 酒井純雄 : 4-(5-Nitro-2-furyl)- 3-*n*-alkyl-3-buten-2-one の合成とその抗菌作用

Akira Ueno, Mitutora Kondo, and Sumio Sakai : Synthesis of
4-(5-Nitro-2-furyl)-3-*n*-alkyl-3-buten-2-one Compounds
and their Antimicrobial Action.

(Kaken Chemical Co Ltd.*1)

4-(5-Nitro-2-furyl)-3-*n*-alkyl-3-buten-2-one type compounds were prepared by the reaction of ketones with 5-nitrofurfural in the presence of HCl gas as a new catalyst. It was found that these compounds had high antifungal activities by examination with *Trichophyton rubrum* (2 γ/ml.) and *Microsporum gypsum* (2 γ/ml.).

(Received January 5, 1966)

α, β 不飽和ケトンを持つ化合物がすぐれた抗菌性を有していることは多くの報告により知られている。石田、松田等¹⁾は cinnamaldehyde 誘導体の抗真菌性の研究に際し構造中に >C=CHCO- 原子団を有する化合物が強い抗菌性を示したことを報告している。

一方 5 位にニトロ基を有するニトロフラン誘導体において多数の α, β 不飽和ケトンを持つ誘導体が強力な抗菌性を示すことが知られている。そこでわれわれは 5-nitrofurfural と methyl *n*-alkylketone を塩酸ガス触媒で縮合し一連の 4-(5-nitro-2-furyl)-3-*n*-alkyl-3-buten-2-one (I) の合成を試み、かつその抗菌性を検討した。

Chart 1.

*1 1892. 2-Chome, Simojujo, Kita-ku, Tokyo.

1) 石田, 松田, 川村, 山中 : Chemotherapy, 8, No. 2 (1960).

5-nitrofurfural とケトン類を縮合する場合 1 例としては硫酸を触媒として bis-(5-nitrofurfurylidene)acetone を合成せる卯尾田等²⁾ の報告がある。

また methylethylketone の活性メチレンと 5-nitrofurfural との縮合より 4-(5-nitro-2-furyl)-3-methyl-3-buten-2-one を得るのに佐々木等³⁾ はポリリン酸を触媒として使用することにより目的を達している。

しかしいずれの場合においても未だ I 式のメチレン数 (*n* 数) が 0 より多い 4-(5-nitro-2-furyl)-3-*n*-alkyl-3-buten-2-one の報告は見当らない。

Hinkel⁴⁾ は塩酸ガスを触媒として methylethylketone と acetaldehyde とを縮合せしめ γ -methyl- Δ^8 -penten- δ -one を合成しているがわれわれは 5-nitrofurfural と methyl-*n*-alkyl-ketone を乾燥塩酸ガスを触媒として反応せしめたところ 4-(5-nitro-2-furyl)-3-*n*-alkyl-3-buten-2-one を割合好収率で得ることができた。

TABLE I. Antimicrobial Spectrum of Nitrofurans (MIC. in m.c.g./ml.)

$$\text{NO}_2-\text{O}=\text{C}=\text{CH}-\text{C} \begin{cases} (\text{CH}_2)_n\text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{cases}$$

<i>n</i> Organisms	0	1	2	3	4	4s	5	5s	7	7s	9	9s
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P ATCC 6538-P	20	≤20	≤20	10	20	>100	20	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	>100	>100	>100	>50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC-398	100	>100	>100	>50	50	>100	20	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Micobacterium smegmatis</i> ATCC-607	20	50	50	20	20	>100	50	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ Colistin assay	50	>100	>100	>50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Xanthomonas oryzae</i> NARI	10	20	≤20	20	10	>100	20	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC-10031	5	≤20	≤20	20	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Salmonella typhimurium</i>	50	>100	>100	>50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Shigella dysenteriae</i> 2	≤5	≤20	100	20	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633	20	50	50	>50	50	>100	50	>100	100	>100	>100	>100
<i>Trichophyton menta-grophytes</i> 東大株	5	10	10	10	10	>200	10	>200	>50	>100	>50	>200
<i>Trichophyton rubrum</i> 順天堂株	2	10	5	5	10	200	10	>200	>50	>100	>50	>200
<i>Microsporum gypseum</i> 九大株	2	10	5	10	10	>200	10	>200	>50	>100	>50	>200
<i>Cryptococcus neoformans</i> NI-7496	10	5	20	20	20	>200	200	>200	>50	>100	>50	>200
<i>Candida albicans</i> 東大青木株	50	50	50	50	50	>200	100	>200	>50	>100	>50	>200
<i>Aspergillus fumigatus</i> NI-5561	20	50	50	20	200	>200	>200	>200	>50	>100	>50	>200
<i>Sporotrichum schenckii</i> 九大株	20	20	20	50	20	>200	50	>200	>50	>100	>50	>200
<i>Nocardia asteroides</i> DHTU 小林株	50	10	10	50	10	>200	10	>200	>50	>100	>50	>200

0~9: *n* 数

s: semicarbazone

2) 卯尾田, 栗山: 特許, 196650 (昭和27~2974).

3) 佐々木, 兼松: 日本薬学会第82年年会で発表 (1962年11月).

4) L. E. Hinkel, et al.: J. Chem. Soc., 1931, 817.

しかしメチレン数が増加するに従って反応生成物は結晶しにくくなり樹脂状を呈するのでリグロイン、クロロホルムの混合溶媒に溶解しシリカゲルを充填せる液体クロマト法にて処理すれば試料は3帯に分離せられる。

すなわちリグロイン、クロロホルムの混合物を展開溶媒として全量の50~60%を占める最下層褐黄色帯を溶出分取し溶媒を留去すれば黄赤色油状物を得る。

この物質は元素分析, IR スペクトル, NMR 分析にて4-(5-nitro-2-furyl)-3-*n*-alkyl-3-buten-2-oneの構造を示すことを確認した。

合成した新規ニトロフラン誘導体についての抗菌価測定は平板希釈法にて行ない、細菌類に対してはブイヨン寒天培地を用い、37°に48時間培養し、真菌類についてはザブロー寒天培地を用いて25°120~168時間培養して判定した。その結果はTable Iに示すように(CH₂)_nの*n*数が5以下の物質が抗菌作用を示し概して真菌類に強く、また*n*数4, 5について見ればセミカルバゾンにすると抗菌力は著しく低下する。それはこれらの化合物が持つ強力な抗菌作用機構の一環として>C=CH·CO 原子団が重要な因子になっているためと考えられる。

実 験 の 部

1. 4-(5-Nitro-2-furyl)-3-methyl-3-buten-2-one (II)*² 5-nitrofurfural 3 g. を MeCOEt 6.2 g. と混合し寒剤にて-5~5°にて冷却しながら乾燥塩酸ガスを2 hr. 通じる。暗褐色化せる液を1夜冷蔵庫中にて放冷後水中にあげエーテル抽出、水洗、Na₂SO₄で乾燥しエーテルおよび過剰の MeCOEt を留去。残渣を MeOH より再結晶、淡黄色針晶 m.p. 123~124° 2.5 g. を得 (60.3%)。4-(5-nitro-2-furyl)-3-ethyl-3-buten-2-one (III) および 4-(5-nitro-2-furyl)-3-*n*-propyl-3-buten-2-one (IV), 4-(5-nitro-2-furyl)-3-*n*-butyl-3-buten-2-one (V) の合成は上例に準じ Table II に示す。

TABLE II.

Compound	Reactants (g.)		Reaction time (hr.)	Yield (%)
	Aldehyde	Ketone		
4-(5-Nitro-2-furyl)-3-ethyl-3-buten-2-one (III)	3.0	5.5	2	63
4-(5-Nitro-2-furyl)-3- <i>n</i> -propyl-3-buten-2-one (IV)	3.0	5.8	2	55
4-(5-Nitro-2-furyl)-3- <i>n</i> -butyl-3-buten-2-one (V)	3.0	6.6	2	40

2. 4-(5-Nitro-2-furyl)-3-*n*-amyl-3-buten-2-one (VI) 5-nitrofurfural 3 g. を MeCO-*n*-hexyl 3.3 g. とエーテル 20 ml. に溶解 -5~5°にて乾燥塩酸ガスを2 hr. 通じる。1夜冷蔵庫中にて放冷後水中にあげる。エーテル抽出、水洗、Na₂SO₄ 乾燥しエーテルを留去すれば黒褐色の油状物 3.0 g. を得。これをシリカゲル (ワコーゲル Q-50) を充填せる液体クロマト法にてリグロイン、クロロホルム等量混合溶媒にて展開すれば3帯に分離する。同溶媒にて最下層黄赤色帯を溶出。褐色油状物 2.1 g. を得 (38%)。4-(5-nitro-2-furyl)-3-*n*-hexyl-3-buten-2-one (VII) および 4-(5-nitro-2-furyl)-3-*n*-octyl-3-buten-2-one (VIII), 4-(5-nitro-2-furyl)-3-*n*-decyl-3-buten-2-one (IX) 合成は上例に準じ Table III に示す。

TABLE III.

Compound	Reactants (g.)		Reaction time (hr.)	Yield (%)
	Aldehyde	Ketone		
4-(5-Nitro-2-furyl)-3- <i>n</i> -hexyl-3-buten-2-one (VII)	3.0	3.3	2	48
4-(5-Nitro-2-furyl)-3- <i>n</i> -octyl-3-buten-2-one (VIII)	3.0	4.0	2	40
4-(5-Nitro-2-furyl)-3- <i>n</i> -decyl-3-buten-2-one (IX)	3.0	4.6	2	35

*2 佐々木, 兼松: 日本薬学会第82年年会で発表. m.p. 129° (1962年11月).

上記合成物の性状，元素分析値，IR スペクトル，NMR 分析は Table IV, V, VI に示す。

TABLE IV. 4-(5-Nitro-2-furyl)-3-*n*-alkyl-3-buten-2-one

Compound	Appearance	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
II	yellow needles	123~124	C ₉ H ₉ O ₄ N	55.38	4.65	7.18	55.38	4.61	6.98
III	yellow needles	127~128	C ₁₀ H ₁₁ O ₄ N	57.41	5.26	6.69	57.40	5.21	6.81
IV	yellow needles	77~78	C ₁₁ H ₁₃ O ₄ N	59.19	5.83	6.27	59.15	5.61	6.31
V	yellow needles	46~47	C ₁₂ H ₁₅ O ₄ N	60.76	6.32	5.90	60.80	6.15	5.83
VI	brown oil	—	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ N	62.15	6.77	5.57	62.47	6.83	5.12
VI semicarbazone	yellow needles	174~175	C ₁₄ H ₂₁ O ₄ N ₄	54.54	6.49	18.18	54.84	6.88	17.96
VII	brown oil	—	C ₁₄ H ₁₉ O ₄ N	63.39	7.18	5.28	63.72	7.30	4.99
VII semicarbazone	yellow needles	164~165	C ₁₅ H ₂₂ O ₄ N ₄	55.90	6.83	17.39	56.36	6.64	17.30
VIII	brown oil	—	C ₁₆ H ₂₃ O ₄ N	65.52	7.85	4.77	65.15	7.54	4.56
VIII semicarbazone	yellow needles	155.5~157	C ₁₇ H ₂₆ O ₄ N ₄	58.28	7.40	16.0	58.00	7.18	16.21
IX	brown oil	—	C ₁₈ H ₂₇ O ₄ N	67.29	8.41	4.33	67.77	8.29	4.14
IX semicarbazone	yellow needles	146~147	C ₁₉ H ₃₀ O ₄ N ₄	60.32	7.93	14.81	59.98	7.58	15.13

TABLE V. Infrared Absorption Spectra

Compound		NO ₂	CO	CH ₂
II	1570, 3140	1355, 1510	1660	—
III	1570, 3150	1350, 1515	1660	2960
IV	1575, 3170	1360, 1535	1670	2860, 2942
V	1570, 3170	1350, 1515	1670	2860, 2950
VI	1570, 3170	1350, 1520	1670	2860, 2930
VII	1540, 3140	1360, 1520	1670	2840, 2920
VIII	1565, 3140	1355, 1525	1673	2850, 2920
IX	1565, 3140	1350, 1520	1670	2850, 2920

II~V: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹, VI~IX: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹

TABLE VI. Nuclear Magnetic Resonance spectra τ (CDCl₃)

Compound				-C(=O)CH ₃	-COC(=O)-
III	2.54 (d)	3.13 (d)	2.77 (S)	7.05~7.42 (Q)	7.53 (S)
IV	2.60 (d)	3.21 (d)	2.82 (S)	—	7.55 (S)
V	2.62 (d)	3.22 (d)	2.88 (S)	—	7.56 (S)
VI	2.60 (d)	3.24 (d)	2.88 (S)	—	7.57 (S)
VII	2.63 (d)	3.23 (d)	2.87 (S)	—	7.57 (S)
IX	2.60 (d)	3.21 (d)	2.83 (S)	—	7.56 (S)

60 MC, TMC 内部基準

V 試料不足にて未測定

本研究に際し御指導御鞭撻を賜りました理化学研究所有機合成化学研究室主任研究員 田原 昭博士に深謝し、生物学的試験を担当された百木克夫、館野恭子氏に感謝致します。また終始御激励下さいました東大名誉教授 蔵田貞治郎博士、科研化学研究部長 中山弘美博士に心より御礼申し上げます。

科研化学株式会社

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (11) 1034 ~ 1039 (1966)

UDC 547.757.04 : 543.943

168. 安楽孝雄, 佐野 肇: 亜硫酸塩によるトリプトファンの分解に関する研究
(第1報) インジゴチン, インジルビンその他の分解物の分離, 確認^{*1}

Takao Anraku and Hajime Sano: Studies on the Decomposition of
Tryptophan by Sulfurous Acid Salts. I. Isolation and
Identification of Indigotin, Indirubin and other
Compounds produced by Decomposition
of Tryptophan.^{*1}

(Research Laboratory, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

When a sulfite, usually used as a stabilizer, is added to an aqueous solution containing tryptophan, there appears complex phenomena like coloration, fluorescence, and precipitation. Effect of sulfites on tryptophan is not well known, some claiming acceleration of decomposition, some maintaining stabilization, and there has been no report on the nature of this decomposition product. It was found that tryptophan is decomposed by a sulfite in the presence of oxygen and the decomposition product thereby formed was examined. Among dozens of decomposition products, most of the substances were identified or presumed, with the exception of a few. Since these products were all oxidation products and since one of the components of fluorescent materials, dehydroindigo disulfonic acid, was considered to be the intermediate of the blue precipitate of indigotin, concurrent addition of sulfite was found to have occurred. The fact that the sulfites, which are often used as the stabilizer, may cause oxidative or additive decomposition of some of the ingredients must be taken into consideration in future studies on drug preparation.

(Received January 20, 1966)

近年栄養学的な見地からアミノ酸が注目されるようになり、複合または総合アミノ酸剤として注射剤、内服剤などその製剤も数多く見られるようになった。著者等もこのような製剤を得る目的で検討を続けて来たが、十分に精製した原料を用いても加熱滅菌、光線暴露あるいは長期保存によって着色、沈殿物生成あるいは蛍光発生等の変化を起すことが多い。通常このような場合は着色防止の目的から亜硫酸塩類を安定剤として使用するのは常識であるが、このようなアミノ酸製剤、特にトリプトファンを含む水溶液においては、亜硫酸塩存在下においても往々にして黄色または青色に変色し、あるいは黒紫色の沈殿物を生成し、強い蛍光を発生するに至ることがある。これらの現象は特に酸素の存在下で著しく促進され、窒素ガス等の不活性ガスを用いて酸素との接触を断つ時はかなり抑制されることは経験的に観察されるところである。

著者等はこの原因について検討を行なった結果、トリプトファンが酸素の存在下亜硫酸塩によって分解を受けて、上にあげた複雑な変化を起すものであることを知り、その分解生成物のうち 2, 3 を除いて大半を確認または推定することができた。

諸種薬物に対する亜硫酸塩類の影響については、特にカルボニル化合物に対する付加反応、ビタミン B₁ に対する付加的分解反応などよく知られたところであるが、さらに近年薬物に対する亜硫酸塩類の作用について幾つ

^{*1} 日本薬学会九州支部例会 (1964年2月) に発表。

^{*2} Takata-minami-cho, Toshima-ku, Tokyo.