薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (8) 735 ~ 737 (1966)

UDC 547.724.1.07 : 616.992-085

安茂寿夫, 林 英文, 小団扇省三, 永吉 剛: 抗真菌剤^{*1}の研究(第4報^{*2})5-Methylsulfonyl-2-furaldehyde およびその誘導体の
合成ならびにその抗菌作用

Toshio Anmo, Hidehumi Hayashi, Shozo Kouchiwa, and Takeshi Nagayoshi:

Studies on Antifungal Substances. IV. Syntheses and
Antimicrobial Effects of 5-Methylsulfonyl-
2-furaldehyde and Its Derivatives.(Research Laboratory, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.^{*3})

Twelve compounds (listed in Table I) were derived from 5-methylsulfonyl-2-furaldehyde, prepared by the introduction of an electron-attracting group like methylsulfonyl in place of nitro group in 5-nitrofurfural. Minimum inhibitory concentration of these derivatives *in vitro* against fungi and bacteria is listed in Table II.

(Received October 28, 1965)

近時, ニトロフルフラール誘導体は抗菌剤として多数合成され, その少数は実用化されている. その作用機作について Brodie¹⁾ 等はフラン核のニトロ基が菌体の電子伝達系を阻害することによるものであろうとし, これに関して 2, 3 の文献^{2,3)} もあるがこの説にはなお疑問の点もある. 一方, クロラムフェニコールのニトロ基をアルキルスルホニル基, とくにメチルスルホニル基にかえた p(-)-threo-2,2-dichloro-N-[β-hydroxy-α-(hydroxymethyl)-p-methylsulfonylphenethyl]acetamide が有効な抗菌性を有し, 低毒性であるという報告^{4,5)} がある. ニトロフルフラール誘導体ではニトロ基をハイドロオキシメチル,⁶⁾ ブロム,^{7,8)} メチル⁷⁾ の各基にかえた場合の抗菌力は測定されているが有効なものは得られておらずメチルスルホニル基にかえた場合については検討されていない. そこで著者等は, ニトロフルフラール誘導体におけるニトロ基を他の電子吸引基であるメチルスルホニル基にかえた場合の抗菌力の変化を測定する目的で 5-メチルスルホニル-2-フルアルデヒド(I) およびその誘導体の合成を試みた. Chart 1 に示すようにジメチルスルフィドを塩素ガスと水でメタンスルホニルクロリド⁹⁾ とし, これを亜鉛末で還元し, メタンスルフィン酸¹⁰⁾ とし, このナトリウム塩に 5-ブロムフルフラール¹¹⁾ を反応させて m.p. 65° のハロゲン陰性の無色針状晶を得た. 本物質の赤外吸収スペクトルは 1680 cm⁻¹ にアルデヒドのカルボニル基 1330 cm⁻¹ と 1170 cm⁻¹ にスルホン基の特性吸収が認められ, 元素分析の結果から目的とする 5-メチルスルホニル-2-フルアルデヒドであることを確認した. これに種々のアミノ化合物および活性メチル基を有する化合物を縮合させて, Table I に示すような誘導体を得た. これらの化合物につき香川¹²⁾ の方法にしたがって

*1 第1報~第3報の題目を抗真菌剤の研究と改題する.

*2 第3報: 本誌, 83, 807 (1963).

*3 3-Chome, Takada-minami-cho, Toshimaku, Tokyo.

1) A. F. Brodie, *et al.*: Arch. Biochem. Biophys., **36**, 165 (1952).

2) A. H. Beckett, *et al.*: Chem. and Ind. (London), **1957**, 523.

3) S. Oka: Agric. Biol. Chem., **26**, 520 (1962).

4) A. Cutler, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **74**, 5475 (1952).

5) Mario Portelli: Ann. Chim. (Roma), **52**, 1272 (1962).

6) A. Radoev *et al.*: Nauchni Trudove Visch. Inst. Khranitel Vkusova Prom-Plovdiv, **8**, 197 (1961).

7) 内藤ら: 本誌, **77**, 1251 (1957).

8) C. Ivanov, *et al.*: Compt. rend. acad. bulgare sci., **10**, 477 (1957).

9) C. F. Benett, *et al.*: J. Org. Chem., **28**, 2485 (1963).

10) M. Bazlen: Chem. Ber., **60**, 1470 (1927).

11) H. Bauer: J. Am. Chem. Soc., **73**, 5862 (1951).

12) 香川: 真菌と真菌症, **12**, 251 (1961).

白癬菌および他の細菌に対する抗菌価を *in vitro* で測定した。参考のため対応する 5-ニトロ体の抗菌価を測定し、その結果を Table II に示した。この場合クロラムフェニコールと異なりニトロ基をメチルスルホニル基にかえると抗菌価が低下した。この事実はフラン核を有する抗菌剤ではやはり 5 位のニトロ基が重要であることを示唆している。

Chart 1.

TABLE I.

$$\text{CH}_3\text{SO}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{R}$$

Compd. No.	R	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
I	O	65~66	C ₆ H ₆ O ₄ S	41.37	3.47	—	41.28	3.67	—
II	=NOH	152	C ₆ H ₇ O ₄ NS	38.09	3.73	7.40	38.05	3.40	6.97
III	=NNH-	247~249 (decomp.)	C ₁₂ H ₁₀ O ₇ N ₄ S	40.68	2.84	15.81	40.84	3.32	15.89
IV	=NNH-	156~159	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂ S	54.53	4.58	18.17	54.25	4.78	18.41
V	=NNHCONH ₂	226~228 (decomp.)	C ₇ H ₉ O ₄ N ₃ S	36.36	3.92	10.60	36.59	4.23	10.91
VI	·HCl	213~215 (decomp.)	C ₇ H ₁₁ O ₃ N ₄ SCl	31.29	4.87	20.85	31.55	4.65	20.96
VII	=N-	175~177 (decomp.)	C ₁₂ H ₁₂ O ₅ N ₂ S ₂	43.89	3.68	8.53	44.19	4.03	8.46
VIII	=CHNO ₂	159~161	C ₇ H ₇ O ₅ NS	38.71	3.25	6.45	38.30	3.40	6.02
IX	=CH-	130~132	C ₁₆ H ₁₃ O ₃ NS	64.20	4.38	4.68	64.41	4.60	4.53
X	=C(CN) ₂	146~149 (decomp.)	C ₉ H ₆ O ₃ N ₂ S	48.64	2.72	12.61	48.74	3.10	12.85
XI		160~161	C ₁₄ H ₁₁ O ₃ N	61.52	4.06	5.13	61.12	4.29	4.95
XII	=CHCOOH	187~189	C ₈ H ₆ O ₅ S	44.40	3.73	—	44.25	4.09	—

TABLE II. Minimum Inhibitory Concentration (γ/ml.)

Compd. No.	Trichophyton			Candida albicans IAM 4888	Staphylococcus aureus 209P	Escherichia coli
	interdigitale	asteroides	rubrum			
I	200	100	50	100	50	100
I*	12.5	25	25	50	12.5	6.2
II	>200	>200	>200	>200	>200	>200
III	25	50	50	100	50	>200
IV	>200	>200	>200	>200	>200	>200
IV*	25	25	25	25	200	>200

V	>200	>200	>200	>200	>200	>200
VI	>200	>200	>200	>200	>200	>200
VI*	>200	>200	>200	>200	50	50
VII	>200	>200	>200	>200	>200	>200
VIII	100	50	50	200	25	50
IX	>200	>200	>200	>200	>200	>200
IX*	25	25	25	6.2	3.1	1.6
X	>200	200	200	100	100	100
XI	>200	200	200	200	200	200
XII	>200	>200	>200	>200	>200	>200

* Corresponding to 5-nitrofurfural derivatives

実 験 の 部

5-Methylsulfonyl-2-furaldehyde (I) cellosolve 15 ml. に sodium methylsulfinat 1.0 g., 5-bromofurfural 0.9 g. を溶解させ, 3 hr. 還流する. 反応中に NaBr の析出が認められ, 反応液は褐変する. 冷後, 氷水 10 ml. を加え CHCl_3 で抽出する. 炭処理したのち芒硝で乾燥する. 減圧下濃縮し固体残留物をエーテルから再結晶する. 無色針状晶. m.p. 65~66° 収量 0.2 g. (22%).

5-Methylsulfonyl-2-furaldehyde oxime (II) I 0.1 g. を用いて常法に従い合成する. EtOH から再結晶する. 白色針状晶 m.p. 152°.

5-Methylsulfonyl-2-furaldehyde(2,4-dinitrophenyl)hydrazone (III) I 0.18 g. を用いて常法に従い合成する. AcOEt から再結晶する. 赤橙色粉末. m.p. 247~249°(decomp.).

5-Methylsulfonyl-2-furaldehyde phenylhydrazone (IV) I 0.18 g. を用いて常法に従い合成する. EtOH から再結晶する. 黄色リン片晶. m.p. 156~157°.

5-Methylsulfonyl-2-furaldehyde semicarbazone (V) I 0.18 g. を用いて常法に従い合成する. EtOH から再結晶する. 白色結晶. m.p. 226~228°(decomp.).

5-Methylsulfonyl-2-furfurylideneaminoguanidine hydrochloride (VI) I 0.20 g., aminoguanidinesulfate 0.30 g., AcONa 0.2 g. を EtOH 10 ml. と少量の水に溶解し, 1 hr. 還流する. 冷後, conc. HCl を滴下して pH 3 以下とする. 反応液を1度汙過する. 汙液を約半量に減圧濃縮したのち氷室に1夜放置し, 析出した結晶を汙取して EtOH から再結晶する. 淡黄色粒状晶. m.p. 213~215°(decomp.).

N⁴-(5-Methylsulfonyl-2-furfurylidene) p-sulfanilamide (VII) I 0.18 g. と sulfanilamido 0.20 g. を abs. EtOH に溶解し, 2 hr. 還流する. 冷後, 析出する結晶を汙取し, iso-PrOH から再結晶する. 淡黄色針状晶. m.p. 175~177°(decomp.).

2-Methylsulfonyl-5-(2-nitrovinyl) furan (VIII) I 1.74 g. と nitroethane 0.61 g. を MeOH 10 ml. に溶解した溶液に NaOH 0.44 g. を H_2O 3 ml. に溶解したアルカリ液を徐々に滴下する. 10~15°. 15 min. 放置し少量の水を加える. これを 14% HCl 20 ml. に注入すると結晶が析出する. 汙取して 95% EtOH から再結晶する. 淡黄色リン片晶. m.p. 159~161°.

2-methylsulfonyl-5-[2-(2-quinolyl)vinyl]furan I 0.87 g., quinaldine 0.72 g., Ac_2O 1.02 g. の混合溶液を油浴上浴温 $130 \pm 5^\circ$ で 3 hr. 加熱する. 冷後, NaHCO_3 aq. で中和して析出する結晶を汙取し, 水洗し乾燥する. iso-PrOH から再結晶する. 淡黄色リン片晶. m.p. 130~132°.

5-Methylsulfonyl-2-furfurylidene malononitrile (X) I 0.87 g., malononitrile 0.33 g. を abs. EtOH 10 ml. に溶解し, 2 hr. 還流したのち, piperidine 1 滴を加えてさらに 5 min. 加熱する. 冷後, 析出する結晶を汙別乾燥し, 75% EtOH から再結晶する. 無色針状晶. m.p. 146~149°(decomp.).

2-Phenyl-3-(5-methylsulfonyl-2-furyl)acrylonitrile (XI) I 0.87 g., benzylcyanide 0.585 g. を abs. EtOH 10 ml. に溶解し, これに 15% NaOEt-EtOH 3 滴を加え, 5 min. 加温する. 冷後, 析出する結晶を汙取し $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ から再結晶する. 白色綿状晶. m.p. 160~161°.

5-Methylsulfonyl-2-furylacrylic acid (XII) pyridine 10 ml. に I 3.48 g. malonic acid 2.08 g. を加え, 2 hr. 還流する. 冷後, 18% HCl で酸性とし析出する結晶を汙取する. 風乾したのち, 熱湯から再結晶する. 無色針状晶. m.p. 187~189°(decomp.).

抗菌試験 液体希釈法⁹⁾により測定し最低阻止濃度を求めた. 真菌類はサブロー培地 pH 6.5 を用い 27° 10 日間培養後に, *C. albicans* については 2 日間培養後に判定した. 細菌類はブイヨン培地 pH 7.0 を用い 37° 24 hr. 培養した.

大正製薬株式会社研究所