認めず, Rf 0.5 付近に単一スポットを与える. KSCN 0.575 g. を加え飽和 NaOH 水溶液で pH 5.6 とし氷冷攪拌を続けると結晶析出. 濾取, 少量の冷水で洗浄, 乾燥後 EtOH より再結晶すると無色針状晶として上記 XIV 2.02 g. (90%) を得る.

O-(2-Tetrahydropyranyl)-S-ethoxycarbonylthiamine hydrate (XVII) XIV 4.26 g. を 10% NaOH 10 ml. をに氷冷下溶解, 氷冷攪拌 1.5 hr. 後 $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$ 1.2 g. を滴下, 反応液はアルカリ性に保つ. 最初析出した粘稠油状物は徐々に固化. AcOEt で抽出, 抽出液は水洗, 乾燥後溶媒減圧留去. 残渣に dil. EtOH を加えて処理すると固化. 濾取, 乾燥, XVII¹¹⁾ 4.15 g. (92%) を得る.

O,S-Bis(ethoxycarbonyl)thiamine Hydrochloride hydrate (III) XVII 1.5 g. を CHCl_3 15 ml. に溶解, 30% COCl_2 -トルエン溶液 2.2 g. を氷冷下加え攪拌, さらに室温で 2 hr. 攪拌. 反応液を減圧濃縮すると O-chloro-carbonyl 体 (XVIII) がシロップ状として得られる. これに EtOH 7.5 ml., ピリジン 0.52 g. の溶液を氷冷下滴下し 1.5 hr. 攪拌後反応液を減圧濃縮, 残渣に 15% HCl 1.6 ml. を加えて溶解し CHCl_3 30 ml. と振盪. CHCl_3 層をとり無水 MgSO_4 で乾燥後溶媒減圧留去. 残渣にエーテルを加えて処理すると固化. 空中に放置すると一旦吸湿後再び固化. アセトン-AcOEt より再結晶し無色プリズム状晶として III¹⁾ 1.50 g. (95%) を得る.

N,O,S-Tris(ethoxycarbonyl)thiamine (XIX) II の遊離塩基 1.07 g. を無水ピリジン 10 ml. に溶解, $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$ 1.30 g. を加え 1 夜室温放置. 反応液を減圧濃縮. 残渣を AcOEt に溶解, NaHCO_3 水溶液と振盪後 AcOEt 層は 5% HCl と再び振盪, HCl 層をとり CHCl_3 と十分に振盪. CHCl_3 層は無水 MgSO_4 で乾燥後溶媒留去. 残渣をアルミナカラムクロマトに付し無色結晶 0.63 g. を得る. AcOEt-石油エーテルより再結晶すれば無色針状晶を与える. m.p. 93~94°. PPC, Rf 0.90. IR (Nujol) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1761, 1743, 1722. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}$ Anal. Calcd.: C, 50.60; H, 6.07; N, 11.24; S, 6.43. Found: C, 50.49; H, 6.33; N, 11.13; S, 6.38.

本研究に当たり終始御鞭撻下さった東京大学名誉教授 落合英二先生および当研究所長 武田健一博士に謹んで感謝の意を表します. またガスクロマトグラフィーを実施された当研究所 石塚一郎, 奥野克人の両氏, 元素分析を施行された当研究所元素分析室の方々に感謝いたします.

塩野義製薬株式会社研究所

11) A. Takamizawa, K. Hirai, Y. Hamashima, H. Sato: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 1368 (1963).

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (3) 279 ~ 284 (1967)

UDC 547.722.07

46. 伊藤真純： ニトロフラン誘導体の合成研究 (第10報^{*1}) 2-(4-Bromo-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofurane およびその誘導体の合成

Masumi Ito: Synthesis of Nitrofurane Derivatives. X.^{*1} Synthesis of 2-(4-Bromo-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofurane and Its Derivatives.

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

Both 2-(4-bromo-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofurane (III) and 2-(4,4-dibromo-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofurane (IV) were synthesized by bromination of 2-(3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofurane (II) in acetic acid or chloroform, blowing off the formed hydrogen bromide by nitrogen gas stream.

To avoid the formation of IV, diethyl 3-(5-nitro-2-furyl)acryloylmalonate (I) was brominated under the same conditions as described above, followed by acid catalyzed hydrolysis, and III was obtained with a small amount of its isomer, 2-(2-bromo-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofurane (VI). In these cases, the addition reaction of bromine or hydrogen bromide to the double bond was not observed. III was reacted with hydrochloric acid and acetic acid in the presence of guanidine carbonate to give 2-(4-chloro-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofurane (X) and 2-(4-acetyloxy-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofurane (XI) respectively. Their antimicrobial activities were presented.

(Received June 8, 1966)

*1 第9報：本誌, **86**, 1187 (1966).

*2 Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

化学療法剤として種々のニトロフラン系異項環誘導体を合成するため、その原料として 2-(4-bromo-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofurane (III) の合成を試みた。

まず 2-(3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofurane (II)^{*3,1)} の N-bromosuccinimide による臭素化を試みたが 1 部重合物を得たほか大部分は原料回収に終わった。Saldabols 等²⁾は 2-acetyl-5-nitrofurane の N-bromosuccinimide による臭素化を行ない、硫黄または過酸化ベンゾイルの存在下においても不成功に終わったことを報告しており、この方法は断念した。つぎに II を酢酸またはクロロホルム中 50~70° に保ち窒素ガスを導入して発生する臭化水素を除きながら計算量の臭素で臭素化を行なった。通常不飽和化合物を臭素化すると付加反応が起こり、たとえば II と類似の構造をもつ 4-(*p*-nitrophenyl)-3-buten-2-one³⁾ を臭素化すると 3,4-dibromo-4-(*p*-nitrophenyl)-3-buten-2-one を好収率に生ずる。しかし II の臭素化の場合には付加反応はほとんど起こらず、置換反応が優先的に起こることが明らかとなった。反応生成物を薄層クロマトグラフィーで検索すると主生成物として A (Rf=0.60), B (Rf=0.95) の 2 種の化合物を得る。

Chart 1.

Aは粗生成物をエタノールから再結晶すると m.p. 121.5~122° の黄色針状晶として 51% の収率で得られ、 $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4\text{NBr}$ の組成を示す。UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 245 (4.00), 350 (4.31), IR スペクトル (Nujol) は 1690 cm^{-1} (shoulder) と 1695 cm^{-1} に $\nu_{\text{C=O}}$ 吸収を示す。

*3 第8報：本誌，86，617 (1966)。

1) T. Sasaki : Bull. Chem. Soc. Japan, 27, 398 (1954)。

2) N. Saldabols, S. Hillers : C. A., 53, 15039 (1959)。

3) T. Nishimura : Bull. Chem. Soc. Japan, 26, 253 (1953)。

Fig. 1. Thin-layer Chromatograms of Nitrofuran Derivatives

adsorbent: silica-gel G (Merck)
0.25mm. in thickness
solvent: 0.75% EtOH containing CHCl_3
spots were detected with 10% NaOH solution
* reaction mixture of II with bromine

さらに NMR スペクトル*⁴ は 4.00 p.p.m. (δ) に 2 個のプロトンに相当する吸収, 6.80 と 7.28 p.p.m. に coupling constant 4 c.p.s. のフラン核 β, β' 位プロトンの吸収, 7.08 と 7.37 p.p.m. に coupling constant 15.5 c.p.s. のトランス 2 重結合のプロトン吸収を示し, A は III 式で示される α -プロモメチルケトン体であることが明らかである。

他方 B は A の再結晶母液から分別再結晶またはカラムクロマトグラフィーによって得られ, 2 当量の臭素を用いて臭素化を行なう場合には主生成物として 24% の収率で得られる。m.p. 105~106° の黄色針状晶で $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4\text{NBr}_2$ の組成を示す。UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 247 (3.94), 354 (4.37), IR スペクトルは 1690 cm^{-1} に $\nu_{\text{C=O}}$ 吸収を示し, NMR スペクトルは 5.94 p.p.m. (δ) に 1 個のプロトンに相当する吸収, 6.93 と 7.38 p.p.m. に coupling constant 4 c.p.s. のフラン核 β, β' 位プロトンの吸収, 7.42 と 7.57 p.p.m. に coupling constant 15 c.p.s. のトランス 2 重結合のプロトン吸収を示す。したがって B は α , α -ジプロモメチルケトン体 (IV) と確認された。

このようにして目的物 III は合成されたが, IV の副生を伴うのでこれを防ぐために diethyl 3-(5-nitro-2-furyl)-acryloylmalonate (I)*³ を臭素化し, 得られる油状の中間体 (V) を $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{SO}_4-\text{AcOH}$ の混合液中加熱する方法を試みた。この場合には III が主生成物として 30% の収率

*⁴ Varian, 60 Mc Apparatus.

Fig. 2. Infrared Absorption Spectra of III, IV and VI in Nujol

Fig. 3. Nuclear Magnetic Resonance Spectra of III, IV and VI in CDCl_3

で得られ、その再結晶母液から m.p. 136~137° の $C_8H_6O_4NBr$ の組成を示す結晶 2-(2-bromo-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofuran (VI) を少量得た。IR スペクトルは 1680 cm^{-1} に $\nu_{C=O}$ 吸収を示し、UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ mp (log ϵ): 237 (3.76), 352 (4.33), NMR スペクトルは 2.58 p.p.m. (δ) にメチル基の3個のプロトンに相当する吸収, 7.37 と 7.56 p.p.m. に coupling constant 4 c.p.s. のフラン核 β, β' 位プロトンの吸収, 7.92 p.p.m. に2重結合のプロトン吸収を示す。したがってこの化合物の臭素の置換位置はフラン核ではなく2重結合のどちらか一方の炭素である。

比較のために 2-bromo-3-(5-nitro-2-furyl)acrolein⁴⁾ の NMR スペクトルを測定すると、7.51 と 7.78 p.p.m. に coupling constant 4 c.p.s. のフラン核 β, β' 位プロトンの吸収、さらに 7.96 p.p.m. に2重結合のプロトン吸収を示す。この結果からみて VI の臭素の置換位置は式に示すごとく、カルボニル基の α 位と考えられる。

この反応の際の油状の中間体 V をエタノール中ヒドラジンと反応させると 3-(5-nitro-2-furyl)acryloylhydrazine (VII) を 50.7% の収率で生成する。この生成メカニズムは I とヒドラジンとの反応^{*1}の場合と同様、数多くの電気陰性基の存在のために炭素-炭素結合の切断が優先するものと考えられる。

Chart 2.

2-(4-chloro-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofuran (X) を合成するために I を SO_2Cl_2 でクロル化し、ついで $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{SO}_4-\text{AcOH}$ の混合液中加熱して加水分解を行なう方法を試みた。 SO_2Cl_2 で処理して得られる油分は薄層クロマトグラフィーで $R_f=0.50$ を示し、I よりも低い R_f 値を示す。この油分を酸加水分解するとただちに結晶が析出する。この結晶は分析値および IR スペクトルから 3-(5-nitro-2-furyl)acrylic acid (K) と同定確認した。おそらくクロルスルホン化が起こっているために、目的物が得られず K が得られるものと考えられる。

Chart 3.

つぎに imidazoline 誘導体を合成する目的で III をアセトン中炭酸グアニジンおよび 10% HCl と反応させたところ、予想した化合物は得られず、2-(4-chloro-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofuran (X) を得た。X は III をエタノールおよび濃塩酸中加熱還流しても得られるが重合物の生成のため収率はよくない。類似の例として Gever⁵⁾ は 2-bromoacetyl-5-nitrofuran を濃塩酸中加熱して 2-chloroacetyl-5-nitrofuran を好収率で得ている。同様に III をアセトン中炭酸グアニジンおよび 10% 酢酸と反応させると 2-(4-acetyloxy-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofuran (XI) を好収率に生成した。X は IR スペクトル上 1695 cm^{-1} (shoulder) と 1700 cm^{-1} に $\nu_{C=O}$ の吸収, 785 cm^{-1} に ν_{C-Cl} と考えられる吸収を示す。XI は IR スペクトル上 1740 cm^{-1} にエステルの $\nu_{C=O}$ の吸収, 1695 cm^{-1}

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

5) G. Gever: U. S. Pat., 3111530 (C. A., **60**, 2893 (1964)).

(Shoulder) と 1690 cm^{-1} にケトンの $\nu_{\text{C=O}}$ の吸収を示す。Ⅲ, X および XI はいずれも固体状態で測定で $\nu_{\text{C=O}}$ 吸収の枝分れを示すが、これは conformational isomer の存在によるものと考えられる。

これらのニトロフラン誘導体のうち、Ⅲ, Ⅳ, Ⅵ, X, XI について *Escherichia coli* NIHJ 株および *Staphylococcus aureus* FDA 209 P 株に対する抗菌力を中性ブイヨン培地中で 37° , 20 時間培養して検定し、*Trichomonas vaginalis* 4FM 株に対する抗原虫力を V ブイヨン培地中で 37° , 48 時間培養して検定した。その結果を Table I に示す。

Ⅲ について西田等⁶⁾ は詳細な生化学的研究を行なっているが、*in vitro* では強い抗菌力を示し、かつ毒性もきわめて弱い。

Fig. 4. Infrared Absorption Spectra X and XI in Nujol

TABLE I. Antimicrobial Activities of 5-Nitro-furan Derivatives
(minimum inhibitory concentration $\mu\text{g./ml.}$)

Compd. No.	<i>Escherichia coli</i> NIHJ ^{a)}	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P ^{a)}	<i>Trichomonas vaginalis</i> 4FM ^{b)}
Ⅲ	0.5	1	40
Ⅳ	1	2	>40
Ⅵ	5	10	>40
X	1	2.5	40
XI	20	20	40

a) incubated at 37° for 20 hrs. in neutral bouillon medium

b) incubated at 37° for 48 hrs. in V bouillon medium

実験の部^{*5}

2-(4-Bromo-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofuran (Ⅲ) a 法 2-(3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofuran (Ⅱ) 1.8 g. を AcOH 15 ml. に溶かし、 70° に保った水浴上で攪拌下 N_2 ガスを通じつつ AcOH 15 ml. に溶かした Br_2 1.6 g. の溶液を 20 min. 間で滴下する。そのまま 2 hr. 攪拌を続け、減圧濃縮を行なう。残渣を AcOEt で抽出し、水、10% NaHCO_3 、水で順次洗浄し Na_2SO_4 で乾燥。溶媒を留去し残留物にエーテルを加えて結晶を回収し、これを EtOH から再結晶。m.p. $121.5\sim 122^\circ$ の黄色針状晶 1.3 g. (50.3%) を得。 $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4\text{NBr}$ Anal. Calcd.: C, 36.94; H, 2.33; N, 5.38; Br, 30.73. Found: C, 36.63; H, 2.54; N, 5.54; Br, 31.05.

母液からは分別再結晶によって少量の Ⅳ が得られる。

b 法 CHCl_3 を溶媒とし $47\sim 48^\circ$ で a 法と同様に反応を行なうと 51% の収率で Ⅲ を得。

c 法 diethyl 3-(5-nitro-2-furyl)acryloylmalonate (Ⅰ) 9.2 g. を AcOH 30 ml. に溶かし 50° に保った水浴上 N_2 ガスを通じつつ AcOH 30 ml. に溶かした Br_2 4.5 g. を 30 min. 間で滴下する。さらに 2 hr. 攪拌を続け減圧濃縮。AcOEt で抽出し、飽和 NaHCO_3 溶液および水で洗浄し Na_2SO_4 で乾燥。溶媒を留去し淡褐色油分 9.0 g. を得。これに conc. H_2SO_4 -AcOH- H_2O (1:15:10) の混液 50 ml. を加え沸騰水浴上 7 hr. 加熱。減圧濃縮後、AcOEt で抽出し、水で洗浄後 Na_2SO_4 で乾燥。溶媒を留去し粗結晶 3.9 g. を得。EtOH から再結晶し m.p. $115\sim 124^\circ$ の黄色針状晶 1.3 g. (30.3%) を得。この結晶は IR スペクトルにより同定確認した。

再結晶母液から少量の m.p. $136\sim 137^\circ$ の黄色板状晶、2-(2-bromo-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofuran (Ⅵ) を得。 $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4\text{NBr}$ Anal. Calcd.: C, 36.94; H, 2.33; N, 5.38. Found: C, 36.78; H, 2.50; N, 5.27.

2-(4,4-Dibromo-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofuran (Ⅳ) 2-(3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofuran (Ⅱ) 2.0 g. を AcOH 20 ml. に溶かし、 70° に保った水浴上 N_2 ガスを通じつつ AcOH 20 ml. に溶かした Br_2 3.6 g. を 25 min. 間で滴下する。さらに 2 hr. 攪拌を続け、減圧で AcOH を留去する。AcOEt で抽出し、水、飽和 NaHCO_3 溶

*5 融点はすべて未補正。

6) 西田, 他: Chemotherapy, **13**, 476, 480 (1965).

液および水で洗浄し Na_2SO_4 で乾燥。溶媒を留去し、残留物を EtOH から再結晶すると m.p. $105\sim 106^\circ$ の黄色針状晶 0.9 g. (24.0%) を得。 $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4\text{NBr}_2$ Anal. Calcd.: C, 28.34; H, 1.48; N, 4.10; Br, 47.16. Found: C, 28.60; H, 1.55; N, 4.12; Br, 47.02.

Silica-gel Chromatography による III および IV の分離 直径 4 cm. のカラムにシリカゲル (Wako Gel Q-23) 105 g. を充填し、再結晶によって III を分離した II の臭素化反応混合物 7.5 g. を少量の CHCl_3 に溶解して吸着させ CHCl_3 1100 ml., 2% AcOEt 含有 CHCl_3 400 ml., 5% AcOEt 含有 100 ml., 10% AcOEt 含有 CHCl_3 350 ml. を用いて順次溶出を行なう。20~30 ml. ずつ分画を行ない、各 fraction は薄層クロマトグラフィーで検出すると、まず m.p. $106\sim 107^\circ$ の結晶 (IV) 3.8 g. が溶出され、ついで油分をまじえた結晶 2.8 g. を得。 EtOH から再結晶を行ない m.p. $120\sim 122^\circ$ の結晶 (III) 0.55 g. を得。

3-(5-Nitro-2-furyl)acryloylhydrazine (VII) I 6.5 g. を CHCl_3 50 ml. に溶かし $47\sim 48^\circ$ に保った水浴上 N_2 ガスを通じつつ攪拌を行ない CHCl_3 50 ml. に溶かした Br_2 3.2 g. を 30 min. 間で滴下し、さらに 2 hr. 攪拌を続ける。減圧濃縮を行ない淡黄色油分を得。50 ml. のジオキサンに溶かし氷水で冷却下、 $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ 1.0 g., $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 2.8 g. を水 10 ml. に溶かして加える。析出沈殿を濾取。m.p. $195^\circ(\text{decomp.})$ 2.0 g. (50.7%) 本結晶は IR スペクトルにより同定確認した。

2-(4-Chloro-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofurane (X) III 0.5 g. をアセトン 30 ml. に溶かし、炭酸グアニジン 0.25 g., 10% HCl 2.0 ml., 水 2.0 ml. を加えて 70° で 1 hr. 加熱還流する。減圧濃縮し、m.p. $130\sim 135^\circ$ の結晶 0.3 g. (73%) を得。 EtOH から再結晶を行ない m.p. $136.5\sim 137.5^\circ$ の淡黄色長針状晶を得。 $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4\text{NCl}$ Anal. Calcd.: C, 44.56; H, 2.81; N, 6.50; Cl, 16.45. Found: C, 44.36; H, 3.02; N, 6.22; Cl, 16.85.

2-(4-Acetyloxy-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofurane (XI) III 0.5 g. をアセトン 30 ml. に溶かし、炭酸グアニジン 0.25 g., 10% AcOH 20 ml. を加え 50° で 1 hr. 反応を行なう。減圧濃縮し析出結晶を濾取。0.5 g. (定量) の粗結晶を得。 EtOH から再結晶を行ない、m.p. $130\sim 131^\circ$ の淡褐色針状晶を得。 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_6\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 50.21; H, 3.79; N, 5.86. Found: C, 50.25; H, 3.82; N, 5.95.

本研究に際して発表の機会を与えられた当社社長 藤沢友吉氏、終始御指導、御鞭撻を賜った中央研究所所長 小原正郎博士、部長中野浩博士ならびに杉原 明氏に深謝するとともに実験に協力された坪内真二、高杉寿阿氏、各種測定を担当された測定部門ならびに微生物部門の各氏に感謝します。また NMR スペクトルの測定に便宜をはかれた Varian 社に深謝します。

藤沢薬品研究所

薬 学 雜 誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (3) 284 ~ 286 (1967)

UDC 547.837 : 582.675.4

47. 佐々木喜男, 的場勝英: オオツヅラフジ *Sinomenium acutum*

REHD. et WILS. 微量成分の検索

Yoshio Sasaki and Katsuhide Matoba: Examinations on the Minor Components of *Sinomenium acutum*

REHD. et WILS. Menispermaceae.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University*1)

dl-Syringaresinol (Ia), yellow needles, m.p. $224\sim 225^\circ$, and methyl palmitate (IIa) were isolated as minor components from *Sinomenium acutum* REHD. et WILS. (Menispermaceae).

(Received June 17, 1966)

オオツヅラフジ *Sinomenium acutum* REHD. et WILS. に含有されている塩基についてはすでに広汎な分離検索が行なわれている。¹⁾ しかし中性成分についてはあまり検索が行なわれておらず β -sitosterol および stigmasterol が単離されているにすぎない。²⁾

*1 Toneyama, Toyonaka, Osaka.

1) T. A. Henry: The Plant Alkaloids, P. 268 (1949). J. A. Churchill London; R. H. F. Manske, H. L. Holmes: The Alkaloids. II. P. 219 (1952).

2) 佐々木, 上田: 本誌, 78, 44 (1958).