3-(5-Nitro-2-furyl)-benzo-1,2,4-triazine 誘導体の合成ならびに抗菌作用について

荒田義雄, 越中栄一, 川畑光政,^{1a)} 加藤日出男^{1b)}
金沢大学薬学部,^{1a)} 北陸製薬株式会社研究所^{1b)}

Synthesis and Antibacterial Action of 3-(5-Nitro-2-furyl)-benzo-1,2,4-triazine Derivatives

YOSHIO ARATA, EIICHI KOSHINAKA, MITSUMASA KAWABATA,^{1a)} HIDEO KATO^{1b)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University^{1a)} and The Research
of Laboratories of Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.^{1b)}

(Received December 22, 1971)

Phenylhydrazone and para-substituted phenylhydrazones of 5-nitrofurfural were subjected to coupling reaction with diazonium salts and the resulting formazan derivatives (II) were treated with sulfuric acid to give some benzotriazine compounds (III). Of these compounds tested, the benzotriazine derivatives, IIIa, IIIb, and IIIc, showed relatively intense antibacterial activities.

5-Nitro-2-furfural semicarbazone²⁾ が医薬品として登場して以来, 5-nitrofuran 誘導体の合成が多く, 研究者によって展開されてきた. Formazan が酸分解によって benzo-1,2,4-triazine³⁾ に誘導される事実に基づいて, 著者らは 5-nitrofurfural から formazan 誘導体 (II) を經由して, 数種の 3-(5-nitro-2-furyl)-benzo-1,2,4-triazine 系化合物 (III) の合成を行ない, あわせてこれら化合物の抗菌作用について調べたのでここに報告する.

合成

5-Nitrofurfural の phenylhydrazone (I-a) はベンゼンジアゾニウム塩とピリジン中でカップリングを起こして N,N'-diphenyl-C-(5-nitro-2-furyl)formazan (II-a), mp 209—210° (decomp.) を 45% の収率で生成した. 同様に I-a は *p*-ニトロベンゼンジアゾニウム塩および *p*-メチルベンゼンジアゾニウム塩と反応して, それぞれ II-b, mp 251—252° (decomp.) を収率 44% で, および II-c, mp 183—184° (decomp.) を収率 43% で生成した. II-a を氷酢酸-硫酸混液中で加熱して, 3-(5-nitro-2-furyl)-benzo-1,2,4-triazine (III-a), mp 249—250° を 60% の収率でえた. II-b を同様の方法で反応させると III-a が 38% の収率で生成したが III-b の存在は確認できなかった. しかし II-c のこの種の反応では III-d, mp 241—242° が 42% の収率で生成した. 先に Jerchel ら⁴⁾ は phenyl および *p* 位に電子吸引基をもつ phenyl を有する formazan 体ならびに phenyl および *p* 位に電

Chart 1

- 1) Location: a) 13-1 Takaramachi, Kanazawa; b) 1-3-14 Tatekawacho, Katsuyama.
- 2) M.C. Dodd, W.B. Stillmann; *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **82**, 11 (1944).
- 3) E. Bamberger, E. Wheelwright, *Chem. Ber.*, **25**, 3201 (1892).
- 4) D. Jerchel, W. Waticky, *Ann.*, **605**, 191 (1957).

子供与基をもつ phenyl を有する formazan 体をそれぞれ酸分解して、前者からは benzotriazine 体だけが、後者からは主として置換基をもつ benzotriazine 体が生成すると報告している。上述の実験結果はこの事実と合致している。

次に 5-nitrofurfural の *p*-nitrophenylhydrazone (I-b), mp 250—251° (decomp.) *p*-chlorophenylhydrazone (I-c), mp 194—195° (decomp.) および *p*-tolylhydrazone (I-d), mp 168—169° (decomp.) にそれぞれ *p*-ニトロ、*p*-クロロ、*p*-メチルベンゼンジアゾニウム塩を作用させて、di(nitrophenyl) 体 (II-d), mp 259—260° (decomp.), di(chlorophenyl) 体 (II-e), mp 235—236° (decomp.) および ditolyl 体 (II-f), mp 211—212° (decomp.) を 22%, 29% および 26% の収率で生成した。II-d, II-e および II-f は酸分解によって III-b, mp 233—234° (収率 6%), III-c, mp 258—259° (収率 50%) および III-d, mp 241—242° (収率 55%) にそれぞれ誘導することができた。

抗菌試験

上述のニトロフラン誘導体について抗菌作用を検索した。被検細菌類として, *Staphylococcus aureus* 209P, *Sarcina lutea* ATCC 9341, *Salmonella paratyphi* A, *Shigella flexneri* 2b, *Pseudomonas*, *Micrococcus flavus* ATCC 10240, *Bacillus subtilis* ATCC 6033, *Escherichia coli* NIHJ, *Bordetella bacillus* ATCC 4177, および *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 をえらび *in vitro* における最小発育阻止濃度を求めた。その結果は Table I に示した。対照化合物として furazolidone [3-(5-nitro-2-furfurylideneamino)-oxazolidinone] (IV) を用いた。Phenylhydrazone 体 (I) および formazan (II) 系化合物ではなんら抗菌作用を示さなかったが, benzotriazine (III) 誘導体はかなりの抗菌作用をもつことがわかった。

実験の部⁵⁾

N,N'-Diphenyl-C-(5-nitro-2-furyl) formazan (II-a) 5-Nitrofurfural phenylhydrazone (I-a) 12 g をピリジン 90 ml に溶解して 0° に冷却し、これにベンゼンジアゾニウム塩溶液 (アニリン 5.2 g, 濃塩酸 17.2 ml および亜硝酸ソーダ 4.2 g から作る) を滴加する。冷却しながら 3 時間かくはんしたのち、氷冷下一夜放置。反応液に水を加えて析出する沈殿を浮取、水洗。アセトンから再結晶。暗赤色針状晶, mp 209—210° (decomp.) 7.9 g をえた。収率 45%。Anal. Calcd. $C_{17}H_{13}O_5N_5$: C, 60.89; H, 3.91; N, 20.89. Found: C, 60.71; H, 3.89; N, 20.63. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1590, 1510 (phenyl), 1565, 1356 (nitro)。

N-Phenyl-N'-*p*-nitrophenyl-C-(5-nitro-2-furyl)formazan (II-b) I-a 3 g のピリジン溶液および *p*-ニトロベンゼンジアゾニウム塩溶液 (*p*-ニトロアニリン 2.3 g, 濃塩酸 9.5 ml および亜硝酸ソーダ 1.7 g から作る) を使用して前項と同一条件で反応操作を行なう。析出物は酢酸エチルから再結晶。暗緑色針状晶, mp 251—252° (decomp.) 2 g をえた。収率 44%。Anal. Calcd. $C_{17}H_{12}O_5N_6$: C, 53.69; H, 3.18; N, 22.10. Found: C, 53.56; H, 3.25; N, 21.83. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1570, 1500 (phenyl), 1554, 1326 (nitro)。

TABLE I. Antibacterial Activity ($\mu g/ml$)

	IV	Ib	Id	IId	IIIf	IIIa	IIIb	IIIc	IIId
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	6.25	>100	>100	>100	>100	7.8	25	>100	6.25
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	100	>100	>100	>100	>100	6.25	1.56	1.56	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.39	>100	>100	>100	100	7.8	12.5	100	6.25
<i>Shigella flexneri</i> 2b	0.39	>100	>100	>100	>100	1.95	6.25	1.56	1.56
<i>Pseudomonas</i> sp.	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Micrococcus flavus</i> ATCC 10240	100	>100	>100	>100	>100	12.5	50	>100	>100
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6033	0.78	>100	>100	>100	>100	1.95	3.13	>100	3.13
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	3.13	>100	>100	>100	>100	7.8	12.5	>100	>100
<i>Bordetella batillus</i> ATCC 4177	>100	>100	>100	>100	100	>100	100	>100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	0.78	>100	>100	>100	>100	3.9	6.25	>100	6.25

IV: Furazolidone

5) 融点の測定は柳本製マイクロ融点測定装置を、また IR スペクトル測定は日本分光株式会社製 S 型赤外分光光度計を使用した。

N-Phenyl-N'-p-tolyl-C-(5-nitro-2-furyl)formazan (II-C) I-a 4 g のピリジン溶液および *p*-メチルベンゼンジアゾニウム塩溶液 (*p*-トルイジン 2 g, 濃塩酸 5.6 ml および亜硝酸ソーダ 1.2 g から作る) を使用して前項と同一条件で反応操作を行なう。析出物はアセトンから再結晶, 暗赤色針状晶, mp 183—184° (decomp.) 2.6 g をえた。収率 43%。Anal. Calcd. $C_{18}H_{15}O_3N_5$: C, 61.88; H, 4.33; N, 20.05. Found: C, 61.57; H, 4.31; N, 19.92. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1590, 1504 (phenyl), 1565, 1355 (nitro).

N,N'-Di-p-nitrophenyl-C-(5-nitro-2-furyl)formazan (II-d) I-b 2.76 g のピリジン溶液および *p*-ニトロベンゼンジアゾニウム塩溶液 (*p*-ニトロアニリン 1.52 g, 濃塩酸 30 ml および亜硝酸ソーダ 0.76 g から作る) を使用して前項と同一条件で反応操作を行なう。析出物はアセトンから再結晶, 暗褐色針状晶, mp 259—260° (decomp.). 収率 22% (0.91 g). Anal. Calcd. $C_{17}H_{11}O_7N_7$: C, 48.00; H, 2.59; N, 23.05. Found: C, 47.99; H, 2.76; N, 2.59. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1602, 1510 (phenyl), 1550, 1327 (nitro).

N,N'-Di-p-chlorophenyl-C-(5-nitro-2-furyl)formazan (II-e) I-C 3.85 g のピリジン溶液および *p*-クロロベンゼンジアゾニウム塩溶液 (*p*-クロロアニリン塩酸塩 2.63 g, 濃塩酸 10 ml および亜硝酸ソーダ 1.38 g から作る) を使用して前項と同一条件で反応操作を行なう。析出物はベンゼンから再結晶, 暗褐色針状晶, mp 235—236° (decomp.) 1.71 g をえた。収率 29%。Anal. Calcd. $C_{17}H_{11}O_3N_5Cl_2$: C, 50.51; H, 2.74; N, 17.33. Found: C, 50.76; H, 2.61; N, 17.19.

N,N'-Di-p-tolyl-C-(5-nitro-2-furyl)formazan (II-f) I-d 3.68 g のピリジン溶液および *p*-メチルベンゼンジアゾニウム塩溶液 (*p*-トルイジン 1.96 g, 濃塩酸 10 ml および亜硝酸ソーダ 1.58 g から作る) を使用して前項と同一条件で反応操作を行なう。析出物はベンゼンから再結晶, 暗緑色柱状晶, mp 211—212° (decomp.) 1.46 g をえた。収率 26%。Anal. Calcd. $C_{19}H_{17}O_3N_5$: C, 62.80; H, 4.72; N, 19.28. Found: C, 63.13; H, 4.65; N, 19.47. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1592, 1489 (phenyl), 1570 (nitro).

3-(5-Nitro-2-furyl)-benzo-1,2,4-triazine (III-a) (i) II-a 2.0 g を氷酢酸 80 ml に懸濁させ, これに濃硫酸 16 ml を加える。この際液は青色を呈する。かくはんしながら 10 分間水浴上 80—85° で加熱。反応液を氷水中に注ぐと黄緑色沈殿が析出。沈殿を濾取, 水洗。アセトンから再結晶, 黄色針状晶, mp 249—250°⁶⁾ を 860 mg えた。収率 60%。Anal. Calcd. $C_{11}H_6O_3N_4$: C, 54.55; H, 2.50; N, 23.14. Found: C, 54.21; H, 2.50; N, 23.18. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3140, 1615, 1500 (phenyl), 1560, 1348 (nitro).

(ii) II-b 500 mg を前項に従って反応を行なう。析出物はアセトンから再結晶, 黄色針状晶, mp 249—250°⁶⁾ を 120 mg えた。収率 38%。本品は II-a からえられた III-a と混融して融点降下を認めず, また両者の IR スペクトルが一致した。

3-(5-Nitro-2-furyl)-6-methyl-benzo-1,2,4-triazine (III-d) II-C 1 g を前項に従って反応を行なう。析出物はエタノールから再結晶, 黄色砂状晶, mp 241—242° (昇華性) を 310 mg えた。収率 42%。Anal. Calcd. $C_{12}H_8O_3N_4$: C, 56.25; H, 3.15; N, 21.87. Found: C, 56.36; H, 3.23; N, 21.69. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3150, 1619, 1503 (phenyl), 1545, 1347 (nitro).

3-(5-Nitro-2-furyl)-6-nitro-benzo-1,2,4-triazine (III-b) II-d 3.17 g を前項に従って反応を行なう。析出物をカラムクロマトグラフィー (吸着剤: 活性アルミナ, 展開溶媒: ベンゼン: 酢酸エチル=10:1) によって分取。酢酸エチルから再結晶, 褐色砂状晶, mp 233—234°⁶⁾ を 130 mg えた。収率 6%。Anal. Calcd. $C_{11}H_5O_5N_5$: C, 40.66; H, 1.75; N, 24.39. Found: C, 40.52; H, 1.79; N, 23.99.

3-(5-Nitro-2-furyl)-6-chloro-benzo-1,2,4-triazine (III-c) II-e 600 mg を前項に従って反応を行なう。析出物はエタノールから再結晶, 黄緑色粒状晶, mp 258—259°⁶⁾ を 205 mg えた。収率 50%。Anal. Calcd. $C_{11}H_5O_3N_4Cl$: C, 47.76; H, 1.82; N, 20.26. Found: C, 47.60; H, 1.91; N, 20.32. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3120, 1602 (phenyl), 1538, 1343 (nitro).

3-(5-Nitro-2-furyl)-6-methyl-benzo-1,2,4-triazine (III-d) II-f 650 mg を前項に従って反応を行なう。析出物はエタノールから再結晶, 黄色砂状晶, mp 241—242°⁶⁾ を 251 mg えた。収率 55%。Anal. Calcd. $C_{12}H_8O_3N_4$: C, 56.25; H, 3.15; N, 21.87. Found: C, 56.63; H, 3.29; N, 21.63. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3130, 1618, 1499 (phenyl), 1542, 1342 (nitro).

抗菌試験 試料はすべて水に難溶性だったので希釈溶媒として N,N-ジメチルホルムアミド⁷⁾ を使用した。各誘導体の最低希釈溶液 (2500 $\mu g/ml$) を調製し, 倍数希釈法により 10 系列希釈を行なった。その希釈溶液 1 ml をそれぞれ普通寒天培地 24 ml と混合し最低希釈濃度 (100 $\mu g/ml$) から最高希釈濃度 (0.18 $\mu g/ml$) までの寒天培地⁸⁾ を用いて各誘導体の各希釈濃度における細菌の最小発育阻止濃度を調べた。

謝辞 本実験の元素分析を担当された本学部 板谷芳京講師並びに今井美恵子嬢に, また抗菌試験を担当された北陸製薬株式会社 平野能照氏に厚く御礼申し上げます。

6) 物質は昇華性のため封管中で測定した。

7) N,N-ジメチルホルムアミドの細菌に対する影響はいずれも使用量では問題のないことを確認して行なった。

8) 培養条件: 32°, 48 時間。