

フラン誘導体の化学的並びに実験化学療法的研究 (第26報)

3-Amino-6-[(5-nitro-2-furyl)vinyl]-*as*-triazine の高級脂肪酸
アチル誘導体の合成ならびに薬理作用について*

金沢大学薬学部薬物学教室(主任: 三浦孝次教授)

三 浦 孝 次
松 田 澄 江

(昭和37年5月26日受付)

前報¹⁾においてわれわれは 3-amino-6-[(5-nitro-2-furyl)vinyl]-*as*-triazine (ANT と略) のモノアセチル体, ジアセチル体及びベンゾイル体を製しその化学的性状ならびに抗菌性について検索し報告した. 今回は ANT の種々高級脂肪酸アチル誘導体を製し, ブド-菌, 枯草菌, 赤痢菌, チフス菌, 大腸菌等病原性諸菌に対する抗菌性を検すると共に, マウスに対する毒性, 経口投与時の尿中排泄について検した. よつて得た成績について報告する.

ANT を有機酸無水物と直接加熱することにより Table I に示す諸高級脂肪酸アチル誘導体を得た. 表に見るようにアチル体はいずれも皆水に難溶性ではあるが, 母体 ANT と異なりアチル体殊にデカノイル体は脂溶性を有しオリーブ油, 牛脂等にも溶けエタノール, アセトンにも易溶性となる.

Table II はそれらの抗菌性を示すものであつて, 1) ブド-菌に対してはアチル化により ANT の抗菌性に影響を及ぼすことは極めて少ない. 即ちイソワレルリル体及びクロロアセチル体は ANT と殆んど同等の効力を有する. 2) デカノイル体は枯草菌に対しては ANT にやや劣るが被検物質中最強のもので, プロピオニル体, クロロアセチル体はこれについている. 3) 赤痢菌に対してはデカノイル体が ANT と殆んど同等で, クロロアセチル体はこれにつぎ, 4) チフス菌に対してはデカノイル体がアチル体中最も強く, 母体の ANT の約 $\frac{1}{2}$ の効力を示す. 5) 大腸菌に対してはクロロアセチル体は見るべき抗菌力を有し効力 ANT と殆んど同等である. 以上述べた如くデカノイル体が被検菌のすべてに可成り強い抗菌力を有するは注目し値する. ANT のアチル体においてアチル基の炭素

Table I. Chemical Properties of Acyl Derivatives of ANT

ANT	Acyl Radical	m.p. (°C)	Solubility in				
			H ₂ O	EtOH		Me ₂ CO	
				cold	hot	cold	hot
Base	H	267 (decomp.)	—	—	±	±	++
Chloroacetyl-	CH ₂ ClCO-	>295	—	—	±	—	+
Propionyl-	CH ₃ CH ₂ CO-	261-262 (dedomp.)	—	—	±	—	+
Isovaleryl-	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CHCO-}$	210-211	—	±	++	±	++
Decanoyl-	C ₉ H ₁₉ CO-	198-200	—	±	++	++	++
Hexadecanoyl-	C ₁₅ H ₃₁ CO-	168-169	—	+	++	±	++

Note: — insol., ± very slightly sol., + slightly sol., ++ sparingly sol., +++ sol.

* Chemical and Chemotherapeutical Study on the Furan Derivatives. XXVI. On the Synthesis of the Long Chain Acyl Derivatives of 3-Amino-6-[(5-nitro-2-furyl)vinyl]-*as*-triazine and their Pharmacological Properties Koji Miura & Sumie Matsuda, Department of Chemical Pharmacology (Director: Prof. K. Miura), School of Pharmacy, Kanazawa University.

Table II. Antibacterial Spectra of Acyl Derivatives of ANT in Comparison with ANT, Furazolidon and Chloramphenicol at the Same Condition (by the dilution method)

Minimum growth inhibitory (A) and bactericidal concentration (B) (γ /cc)

Compd.		<i>Staph. aureus</i> (Terashima)		<i>Bac. subtilis</i> (NRRL)		<i>Sh. dysenteriae</i> (Komagome BIII)		<i>Sal. typhi</i> (O)		<i>E. coli</i> (Gakusei)	
		A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Acyl Deriv. of ANT	Chloroacetyl-	0.16	0.16	0.04	0.04	0.16	0.31	0.16	0.31	0.04	0.08
	Propionyl-	0.31	0.31	0.04	0.08	0.31	0.63	0.31	0.63	0.16	0.16
	Isovaleryl-	0.19	0.39	0.31	0.31	1.56	3.13	.	.	0.39	0.39
	Decanoyl-	0.78	0.78	<0.02	<0.02	0.10	0.19	0.10	0.19	0.19	0.19
	Hexadecanoyl-	5.00	10.00	0.56	0.56	5.00	10.00	2.50	2.50	2.50	2.50
Control	ANT	0.19	0.39	0.01	0.01	0.10	0.10	0.05	0.05	0.05	0.05
	Furazolidon	1.95	1.95	0.39	0.78	0.98	1.95	0.98	0.98	0.98	1.95
	Chloramphenicol	3.91	31.25	.	.	0.98	15.63	1.95	31.25	1.95	62.50

Data : After 24 hours' incubation at 37°C
Medium : Common boillon about pH 7.0

Table III. Excretion of Acetyl-, Diacetyl- and Propionyl-ANT in the Urine (Paper Disc Method)

a) Control Test Result in Acetyl-ANT

concent. (γ /cc)	Inhibitory Zone (mm)	
	Acetyl-	Diacetyl-
1: 1,000 (1,000)	4.5	5.0
1: 10,000 (100)	2.0	3.0
1: 100,000 (10)	0.5	1.5
1: 1,000,000 (1)	0	1.0
1:10,000,000 (0.1)	0	0

b) Control Test Result in Propionyl-ANT

concent.	Inhibitory Zone (mm)
1 : 10,000	2.5
1 : 20,000	2.0
1 : 40,000	1.8
1 : 80,000	1.3
1 : 160,000	0.8
1 : 320,000	0.5
1 : 640,000	0.5
1 : 1,280,000	±

c) Excretion Test Result

Compd.	mg	Inhibit. Zone (mm)	Time							
			10'	15'	30'	1°	2°	4°	5°	6°
Acetyl-ANT	100	(mm)	3.5	.	3.0	3.0	2.5	2.0	1.0	±
		(Concent.)	(1: 2,500)	.	(1: 4,000)	(1: 4,000)	(1: 6,500)	(1: 10,000)	(1: 46,000)	±
Diacetyl-ANT	100	(mm)	5.0	.	4.5	4.0	4.0	3.0	2.5	1.0
		(Concent.)	(1: 1,000)	.	(1: 1,800)	(1: 3,200)	(1: 3,200)	(1: 10,000)	(1: 22,000)	(1: 1,000,000)
Propionyl-ANT	50	(mm)	.	0.5	1.5	2.0	0.3	0.3	.	±
		(Concent.)	.	(1: 320,000)	(1: 60,000)	(1: 20,000)	(1: 840,000)	(1: 840,000)	.	±
Control	.	(mm)	0	0	0	0

mg : mg pro 20 g mouse, Concent. : Concentration in the urine, compare with control

数が C_{10} より多くなるときは作用は非常に弱くなる。しかしながら被検のアチル体はヘキサデカノイル体を除き概ね市販のニトロフラン誘導体フラツォリドン及び抗生物質クロラムフェニコールに比し強力な作用を有している。

なお被検物質のすべては 50~100mg を 20g 体重マウスに経口的に投与するも何らの中毒作用を呈せず、何れも極めて低毒性のものであることを知った。

われわれは前報記載のアセチル体、ジアセチル体、ならびに本報のプロピオニル体の 3 化合物をマウスに経口的に投与し尿が活性を呈するや否やについて検討したところ Table III-c, Fig. 2. に表わす如く、ANT アチル体は徐々に吸収されて投与後或る時間において最高濃度に達し漸次減退することが見られた。アセチル体では 100mg/20g 投与で排泄尿は本物質の 1:2,500

の、ジアセチル体 (100mg/20g) では 1:1,000 の、プロピオニル体 (50mg/20g) では 1:20,000 の稀釈液に相当する最高時における活性を呈した。この濃度は Table II 及び前報に示した被検物質の各種細菌に対する最小有効濃度ををはるかに上まわり、ジアセチル体の場合ではブドウ菌には最小有効濃度の約 2,500 倍、チフス菌には約 5,000 倍の活性を呈した。

即ち上述のようにわれわれは新たに 5 種の ANT の高級脂肪酸アチル誘導体を製しそれらについて化学的ならびに薬理的性状を検し、ANT がアチル化され、1) 毒性において顕著な減退が見られるが抗菌性には著しい減弱を見せないことを知った。即ち ANT の分子中のアミノ基は抗菌力に影響すること少なく反つて毒性に大きな影響を与えること、2) ANT アチル体は経口投与にて吸収し著しい尿活性を示すこと、3) アチル体はエタノール、アセトンに対し溶解性たかまり炭素数の多いものは脂溶性を獲得することを知った。われわれの得た ANT の高級脂肪酸アチル誘導体は細菌感染に対する治療薬たり得る可能性あると共に、微生物による腐敗を抑制し、食品等の防腐剤としての用途を有するものと思われる。

実験の部

合成

1) 3-Propionylamino-6-[(5-nitro-2-furyl)vinyl]-*as*-triazine の製造: ANT 塩基 0.8g を Propionic anhydride (bp 162-164°) 8cc に和し油浴上で徐々に加温し 125-130° で数分間振盪する。原料の橙色は消失して黄色結晶がとれる、冷後吸引濾過する。収量 0.85g $CH_3OCH_2CH_2OH$ (GM と略) より再結。黄色針状晶を得。mp 261-2° (decomp) $C_{12}H_{11}O_4N_5$ Anal. Calcd. C49.83, H3.83, N24.21. Found C50.05, H4.04, N23.90.

2) 3-Isovaleryl-amino-6-[(5-nitro-2-furyl)vinyl]-*as*-triazine の製造: ANT 塩基 1.0g を Isovaleric anhydride (bp 191-200°) 9g に和し油浴上で徐々に加温し 170° で約 5 分間攪拌する。橙色は消えて黄褐色沈澱析出する。放冷後吸濾。Me₂CO より再結。mp 210-211° の黄褐色透正方状晶 (粉末にすると鮮黄色となる) を得。収量 0.6g $C_{17}H_{15}O_4N_5$ Anal. Calcd. C52.99, H4.77, N22.07. Found C53.21, H4.85, N21.92.

3) 3-Decanoylamino-6-[(5-nitro-2-furyl)vinyl]-*as*-triazine の製造: ANT 塩基 1.0g と decanoic anhydride (mp 64°) 10g とを和し油浴上で徐々に加温し 165° で約 15 分間攪拌する。液褐色とな

Fig. 1. Excretion of Acetyl-, Diacetyl- and Propionyl-ANT in the Urine
Control Test Result

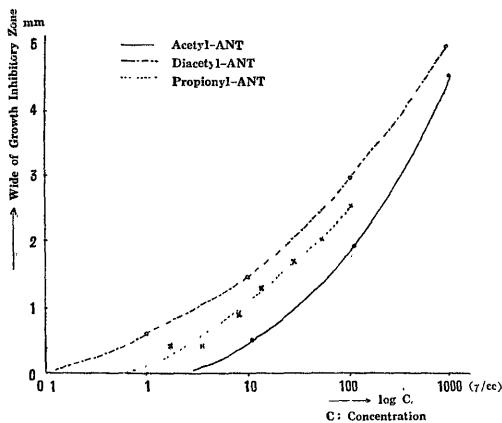
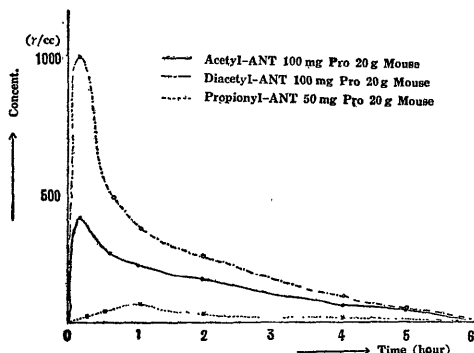


Fig. 2. Excretion of Acetyl-, Diacetyl- and Propionyl-ANT in the Urine
Excretion Test Result



り大部分溶解する。放冷により析出した黄色沈澱を石油エーテルでよく処理し、得た結晶を熱 Me_2CO にて炭末処理、放冷後水を加えて鮮黄色結晶を完全に沈澱させる。収量 0.6g EtOH より再結する。mp 198—200° $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_5$ Anal. Calcd. C58.90, H6.50, N18.08. Found C58.60, H6.72, N18.32.

4) 3-Hexadecanoylamino-6-[(5-nitro-2-furyl) vinyl]-as-triazine の製造: ANT 塩基 1.0g と palmitic anhydride (mp 63-64°) 8.3g とを和して 165—170° で約15分間加熱する。黄褐色液となる。放冷により析出する黄褐色沈澱をベンゼン 200cc に加温溶解、冷後生じた沈澱を遠心分離し、更にベンゼンでよく洗滌する。得た沈澱を EtOH より再結する。収量 0.5g 黄色結晶 mp 168—169° $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{N}_5$ Anal. Calcd. C63.67, H7.91, N14.85. Found C63.55, H8.13, N14.79.

5) 3-Chloroacetyl-amino-6-[(5-nitro-2-furyl) vinyl]-as-triazine の製造: ANT 塩基 1.0g と monochloroacetic anhydride (bp₂₀ 100—125°) 5g とを和して油浴上で徐々に 100° まで加温。橙黄色沈澱となる。水を入れて放置すると茶褐色沈澱析出。吸濾。水でよく洗滌。収量 1.2g GM より再結。黄色結晶 Beilstein 反応 (+), mp >295° $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{O}_4\text{N}_5\text{Cl}$ Anal. Calcd. C42.66, H2.60, N22.62. Found C43.00, H2.76, N22.61.

抗菌試験

以上のアチル体を ていか希釈法 (dilution method) で普通ブイオン中での抗菌力を検した。即ち 1) 被検菌: グラム陰性菌として大腸菌 (学生株), 赤痢菌 (駒込 B_{III} 株), チフス菌 (O株) 及びグラム陽性菌としてはブドー菌 (寺島株), 枯草菌 (NRRL) を用いた。2) 接種菌量: 普通ブイオン24時間培養液の10万倍希釈液の2滴を2ccの被検薬物含有メヂウムに接種した。3) ていか希釈したメヂウムに菌接種後37°C 24時間培養し、メヂウムの濁りの有無によつて発育阻止濃度を決し、更にそれらメヂウムより1白金耳をとり新しい後培地に移植し37°C 24時間培養後の菌発育の有無を検し薬物の殺菌濃度を決定した。4) 被検薬物は何れも GM に溶解し原液として用いた。GM は

被検薬物の抗菌性に殆んど影響を与えない。対照として ANT, フラツォリドン, クロラムフェニコールを用いたが ANT は水に、フラツォリドンは GM に、クロラムフェニコールは水に溶解して原液とした。

毒性試験

健康なドイツ種マウスを選び5匹ずつを1群として各群に体重 20g に対し各被検物質 50mg を経口的に投与し1週間その生死を観察した。被検物質は同量のアラビヤゴムの存在のもとに水を加えて乳化し、ゾンデをもつて胃内に注入した。

尿中排泄試験

試験法は paper disc 法によつた。

a) 対照試験: 3被検薬物を GM にてとかし原液を作りこれを種々の濃度に普通ブイオンをもつて希釈し径 5mm の定量濾紙片に浸して余滴を去り枯草菌またはブドー菌含有寒天平板に貼布し、24時間 37°C にて培養し Table III-a 及び III-b に見られるような菌発育阻止量の幅を得た。ペニシリン単位の力価試験 (円筒平板法²⁾) に準拠し濃度の対数 (log C) を横軸に、菌発育阻止量の幅を縦軸として片対数方眼紙上にとつたところ Fig. 1. のようになめらかな曲線を得た。これを標準曲線とした。

b) 尿活性試験: 20g マウスにつきアセチル体 100mg, ジアセチル体 100mg, プロピオニル体 50mg を経口投与し、10分, 15分, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 5時間, 6時間後の尿をとり、対照試験と同様に濾紙片に浸し菌含有寒天平板に貼布し培養して Table III-c に見られる菌発育阻止量の幅を得た。この幅から Fig. 1. の標準曲線を用いて尿中の活性度を求めたところ Table III-c, Fig. 2. のような結果を得た。

終わりに臨み抗菌試験を担当された五十嵐良子氏に対し、又元素分析を担当された板谷芳京氏に感謝します。

文 献

- 1) 三浦孝次・池田政男・大橋富次・五十嵐良子・市村圭子・丹後紀美子: 十全医会誌, 67, 411 (1961).
- 2) 佐木諭介: 抗生物質, 上巻, 131頁, 東京大学出版会, 1961.

Abstract

The propionyl-(I), isovaleryl-(II), decanoyl-(III), hexadecanoyl-(IV) and chloroacetyl-(V) derivatives of 3-Amino-6-[(5-nitro-2-furyl)vinyl]-as-triazine (ANT) were synthesized.

Their chemical properties were ascertained. Their antibacterial effects on *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhosa* and *Bacillus subtilis* were examined. We found that four compounds (I, II, III, V) among them have a strong antibacterial action comparable to that of their mother substance.

It was found that all of them have very low toxicity to mice.

It was suggested that especially decanoyl derivative has a probability of application to practical use because of its solubility in fat.

When the acetyl-, diacetyl- and propionyl-derivatives of ANT were orally administered to a mouse, these compounds kept activity in vivo and its excreted urine had an antibacterial activity.
