Journal of the Pharmaceutical Society of Korea
10, 15—19 (1966)

2-(5-Nitro)furylacrylamino acid 類의 合成및 抗菌作用에 關한 硏究*

高 鉉 起**

(Received September 1, 1966)

Hyun Kee Koh: Studies on the Synthesis and Antibacterial Action of 2-(5-Nitro)furylacrylamino acids

In order to find 2-(5-nitro)furylacrylic acid derivatives possessing antimicrobial activity, nine new 2-(5-nitro)furylacrylamino acids were synthesized which were obtained by the action of 2-(5-nitro)furylacryl chloride on amino acids, such as L-phenylalanine, glycine, L-isoleucine, L-glutamic acid, DL-methionine, L-threonine, L-valine, L-tryptophan and DL-alanine, according to Schotten-Baumann method. These compounds generally showed a good bactericidal and bacteriostatic activity against *Bacillus subtilis* but were less effective against *staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* and *Escherichia coli*. Of the above nine compounds, 2-(5-nitro)furylacryl glycine exhibited a good bactericidal activity.

最近 醫學的 藥學的 및 食品化學的分野에 있어서 nitrofuran 系化合物의 合成과 그 抗菌 抗癌作用에 關한 硏究가 盛行되고 있으며 實際로 多數의 nitrofuran 系化合物이 醫藥品으로 또는 食品防腐劑로 使用되고 있다.

nitrofuran 은 처음으로 1901 年에 Marquis[1] 가 合成하였으며 1944 年에 이르러 Dodd 및 Stillman 은 一般的으로 nitrofuran 系化合物이 強한 殺菌力이 있다는 것을 發見하고[2] 繼續하여 數많은 nitrofuran 系化合物에 對한 抗菌性에 對하여 報告하고 있으며[3,4] Dann 및 Moller[5,6] 等도 furan 및 thiophene 의 nitro 化合物의 合成과 抗菌力에 對하여 硏究 報告한 바있다. 또 nitrofuran 系化合物에 抗癌作用이 있다는 報告도 있다.[7] 그後 이에 關聯된 硏究가 進行

* 本硏究費의 一部는 文敎部硏究助成費로 充當하였다.
** College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

되어 現在 nitrofurazone (5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone)[8], nitrofurantoin〔N-(5-nitro-2-furfurylidene)-1-aminohydantoin〕[9], furazolidone〔N-(5-nitro-2-furfurylidene)-3-amino-2-oxazolidone〕[10] 및 panfuran〔3-amino-6-{(5-nitro)-2-furylvinyl}-*as*-triazine〕[11] 等이 醫藥品, 食品添加劑 또는 動物用藥品으로 널리 使用되고 있다.

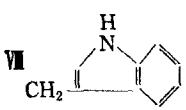
이 nitrofuran 系化合物의 化學構造와 抗菌作用의 關係에 對하여는 高橋 및 西海枝等[12-14]에 依하여 詳細한 檢討가 行하여졌다. 即 直接 또는 間接이든간에 菌에 對하여 抗菌的으로 作用할것 이라고 볼 수 있는 原子團(또는 分子構造의 一部) 例컨데 furan 核에 있어서는 5位의 nitro 基, 5位의 halogen 原子, 2位의 α,β 不飽和 ketone 類 같은 것을 抗菌性原子團이라고 假稱하고 이 抗菌性原子團이 있는 分子를 抗菌性原體라고 假稱하였다. 그리고 直接 菌에 對하여 親和力의 有無 및 化學構造上 媒質에 對하여 選擇性을 나타내므로서 그 物質의 抗菌作用相을 變化시키며 菌에 對하여 選擇性을 附與한다고 볼 수 있는 原子團을 助抗菌性原子團이라고 假稱하였다. 이러한 助抗菌性原子團으로서는 hydrazine 類, semicarbazide 類, 脂肪族 및 芳香族 amine 類等을 例로 들고 있다. 그리고 抗菌性原體로서 2-(5-nitro) furylacrylic acid 를, 助抗菌性原子團으로서 여러가지 amine 類를 選擇하여 多數의 nitrofuran 誘導體를 合成하고 細菌試驗을 한 結果 2-(5-nitro) furylacrylamide 가 特히 優秀한 殺菌作用이 있다는 것을 明白히 하였다.

著者는 gram 陽性菌 및 gram 陰性菌等 여러分野의 微生物에 對하여 보다 強力한 抗菌作用을 가진 物質을 合成코저 抗菌性原子團으로 nitro 基 및 α,β 不飽和 ketone 이 存在하는 2-(5-nitro)furylacrylic acid 와 助抗菌性原子團으로 各種의 amino 酸을 選擇하여 9種의 2-(5-nitro)furylacrylamino acid 類 即, 2-(5-nitro) furylacryl-$_L$-phenyl-al-anine(Ⅰ), 2-(5-nitro) furylacryl glycine(Ⅱ), 2-(5-nitro) furylacryl-$_L$-isoleucine(Ⅲ), 2-(5-nitro) furylacryl-$_L$-glutamic acid(Ⅳ), 2-(5-nitro) furylacryl-$_{DL}$-methionine(Ⅴ), 2-(5-nitro) furylacryl-$_L$-threonine(Ⅵ), 2-(5-nitro) furylacryl-$_L$-valine(Ⅶ), 2-(5-nitro) furylacryl-$_L$-tryptophane(Ⅷ) 및 2-(5-nitro) furylacryl-$_{DL}$-alanine(Ⅸ)을 合成하고 그 抗菌作用을 檢討한 結果 모든 合成品은 特히 *B. subtilis* 에 對하여 良好한 抗菌力을 나타냄을 알았다.

實 驗

2-(5-nitro)furylacrylamino acid 類의 合成.———2-(5-nitro) furylacrylamino acid 類는 Schotten-Baumann 法에 依하여 合成하였다[15]. 即 攪拌器, 温度計 및 分液漏斗를 裝置한 內容 300ml 의 three necked flask 에 아미노酸($_L$-phenylalanine, glycine, $_L$-isoleucine, $_L$-glutamic acid, $_{DL}$-methionine, $_L$-threonine, $_L$-valine, $_L$-tryptophan, $_{DL}$- alanine) 0.02 mole 과 4%NaOH 水溶液 20ml(Ⅴ合成時에는 30ml)를 取하여 溶解시킨 다음 室温(15°C)에서 猛烈히 攪拌하면서 2-(5-nitro) furylacryl chloride 0.02 mole 을 少量씩 加함과 同時에 分液漏斗로 부터 13%NaOH 水溶液 7.5ml 를 徐徐히 滴加한다. 2-(5-nitro)furylacryl chloride 를 다 加한 다음 約 4 時間 繼續攪拌하여 反應을 完結시킨후 10%HCl 을 加하여 酸性으로 한다. 析出된 固體物質(Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ合成의 경우에는 油狀, Ⅷ의 경우에는 泥狀)을 吸引濾過한 다음 若干의 물과 Et_2O 로 洗滌하여 未反應物質을 除去하여 乾燥시킨다. 反應生成物은 一般的으로 Me_2CO(Ⅲ, Ⅴ, Ⅶ은 比較的 難溶, Ⅷ은 極히 難溶), pyridine, N,N-dimethylformamide 에는

Table I. 2-(5-Nitro)furylacrylamino acids O_2N–(furan)–CH=CH–CONH–CH(R)–COOH

Compd. No.	R	m.p.(°C)	Appearance	yield (%)	Formula	Analysis (%) Calcd. C	Calcd. H	Calcd. N	Found C	Found H	Found N		Bacteriostatic action and bactericidal action of 2-(5-nitro)furylacryl amino acids(γ/ml)[a] *Staph. aureus*	*Bac. subtilis*	*Prot. vulgaris*	*Esch. coli*
I	$CH_2 \cdot C_6H_5$	93~95	yellow powder	42	$C_{16}H_{14}O_6N_2$	58.18	4.27	8.48	58.02	4.12	8.68	MBS[b]	10	1	50	50
												MBC[c]	50	1	>50	50
II	H	153~156	yellow prisms	17	$C_9H_8O_6N_2$	45.01	3.36	11.66	45.22	3.24	11.47	MBS	10	0.1	50	10
												MBC	10	0.1	>50	50
III	$HC<^{CH_3}_{C_2H_5}$	165~167 (decomp.)	orange powder	24	$C_{13}H_{16}O_6N_2$	52.70	5.44	9.45	52.74	5.53	9.40	MBS	50	10	50	50
												MBC	50	10	>50	>50
IV	$CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$	136~139	yellow prisms	19	$C_{12}H_{12}O_8N_2$	46.16	3.87	8.97	46.02	3.84	8.79	MBS	10	1	50	10
												MBC	10	1	50	50
V	$CH_2 \cdot CH_2 \cdot S \cdot CH_3$	142~144	yellow powder	87	$C_{12}H_{14}O_6N_2S$	45.86	4.49	8.91	45.70	4.65	9.08	MBS	50	10	50	50
												MBC	>50	10	>50	50
VI	$CH(OH) \cdot CH_3$	124~126	yellow prisms	46	$C_{11}H_{12}O_7N_2$	46.48	4.26	9.86	46.51	4.35	10.03	MBS	10	1	50	10
												MBC	10	10	50	50
VII	$CH<^{CH_3}_{CH_3}$	210~212 (decomp.)	orange powder	36	$C_{12}H_{14}O_6N_2$	51.07	5.00	9.92	51.37	5.18	10.22	MBS	50	10	50	50
												MBC	50	10	50	50
VIII		106~109	orange powder	95	$C_{18}H_{15}O_6N_3$	58.54	4.09	11.38	58.24	4.14	11.51	MBS	50	10	>50	50
												MBC	>50	10	>50	>50
IX	CH_3	230~232 (decomp.)	yellow prisms	24	$C_{10}H_{10}O_6N_2$	47.25	3.97	11.02	47.03	4.15	11.17	MBS	10	1	50	10
												MBC	10	1	50	50
2-(5-nitro) furylacryl amide[d]												MBS	1	0.1	10	1
												MBC	1	0.1	10	1

a) All stamms were obtained from N.I.H. of Korea. All substances were dissolved in acetone except VIII which was in propylene glycol.
b) Minimum bacteriostatic concentration. c) Minimum bactericidal concentration. d) Control

易溶이나 물, Et_2O, C_6H_6에는 極히 難溶이다. 本品을 EtOH로 再結晶하여 黃色 또는 橙黃色의 物質을 얻었으며 그 結果는 Table I과 같다..

抗菌試驗.——抗菌試驗은 三浦等[16]의 方法을 取했으며 그 結果는 Table I과 같다. 被檢物質을 Me_2CO(但 Ⅷ은 propylene glycol을 使用)으로 800~2,000倍液으로 하고 이 原液을 普通 bouillon 또는 血淸加 bouillon으로 漸次 稀釋하여 藥物의 0.01γ/ml, 0.1γ/ml, 1γ/ml, 10γ/ml, 50γ/ml 濃度液을 만들었다. 各濃度의 檢液에 被檢菌의 24時間 bouillon培養의 10萬倍稀釋液의 2滴을 注加, 24時間 37°의 incubator中에서 培養하여 菌發育의 狀況을 觀察하므로서 被檢物質의 菌發育阻止最少有効濃度를 測定하였다. 또 繼續하여 24時間 培養後 各檢液에서 1白金耳를 取하여 새로운 bouillon에 移植하고 다시 24時間 37°C의 incubator中에서 培養한後 菌發育을 觀察하므로서 殺菌最少有効濃度를 測定하여 効力의 有無強弱을 實驗하였다. 한편 強力한 殺菌作用이 있는 2-(5-nitro)furylacrylamide를 control로 使用하였다. 但 Me_2CO 및 propylene glycol自體는 20倍稀釋으로는 菌發育阻止作用을 나타내지 않는다.

考 察

1) 西海枝의 理論[12]에 依하여 抗菌性原體인 2-(5-nitro)furylacrylic acid와 助抗菌性原子團으로 볼 수 있는 아미노酸을 Schotten-Baumann 法으로 結合시켜 9種의 2-(5-nitro)furylacrylamino acid 類를 合成하였다.

2) 抗菌作用을 *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Proteus vulgaris, Escherichia coli*에 對하여 檢討하였다. 이 抗菌試驗結果에 依하면 Table I에 表示한 바와 같이 모든 合成品이 *B. subtilis*에 對하여는 良好한 抗菌作用을 나타냈으며 對照物質인 2-(5-nitro)furylacrylamide보다는 作用이 大體로 弱하나 2-(5-nitro)furylacryl glycine(Ⅱ)만은 同等한 抗菌力을 가지고 있다. 다른菌에 對하여는 全般的으로 抗菌力이 低下되었다. 모든 合成品의 抗菌相을 比較하여 볼때 助抗菌性原子團으로 使用한 아미노酸의 種類와 抗菌性과는 아무런 關聯이 없는 것으로 思料된다.

結 論

1. 2-(5-nitro)furylacryl chloride와 各種의 아미노酸(L-phenylalanine, glycine, L-isoleucine, L-glutamic acid, DL-methionine, L-threonine, L-valine, L-tryptophan, DL-alanine)을 反應시켜 9種의 新化合物 2-(5-nitro)furylacrylamino acid 類를 合成하였다.

2. 著者의 合成物質은 *B. subtilis*에 對하여 良好한 抗菌力을 나타냈으며 特히 2-(5-nitro)furylacryl glycine은 強力하였다.

이 硏究를 實施함에 始終 指導하여 주신 蔡東圭敎授에게 感謝를 드리며 抗菌試驗에 協助하여 주신 閔昌孤硏究官과 元素分析을 擔當하여 주신 林中基敎授에게 謝意를 表한다.

REFERENCES

1. Marquis, *Compt. rend.*, **132**, 140(1901).
2. M.C. Dodd and W.B. Stillman, *J. Pharm. Exptl. Therapy*, **82**. 11(1944).
3. M.C. Dodd, *J. Pharm. Exptl. Therapy*, **86**, 11, 32(1946).

4. M.C. Dodd, D.I. Cromer and W.C. Ward, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **39**, 313(1950).
5. O. Dann u. E.F. Moller, *Ber.*, **80**, 23(1947).
6. O. Dann u. E.F. Moller, *Ber.*, **82**, 76(1949).
7. 阿部等, 日藥誌, **79**, 1346(1959).
8. Stillman, Scott, U.S. Pat. **2, 416, 234**(Feb. 1947 to Eaton Labs.)
9. Hayes, U.S. Pat. **2, 610, 181**(1952 to Eaton Labs.);
   Swirska, Lange, Buczkowski, *Pazemysl. Chem.* **11**(**34**), 306—8(1955); *C.A.* **52**. 140, 796(1958).
10. Drake, Hayes, U.S. Pat. **2, 759, 931**(1956 to Norwich Pharmacal Company); Yurchenco *et al.*, *Antibiotics & Chemotherapy* **3**, 1035(1953); Rogers *et al.*, *ibid*, **6**, 231(1956).
11. 三浦等, 日藥誌, **82**, 1559(1962).
12. 高橋, 西海枝, 日藥誌, **69**, 284(1949).
13. 高橋, 西海枝, 日藥誌, **69**, 286(1949).
14. 木村, 東, 五井, 日藥誌, **69**, 287(1949).
15. Donald G. Crossby and Robert V. Berthold, *J. Med. Chem.*, **6**, 334(1963).
16. 三浦等, 日藥誌, **81**, 1372(1961).