

2-Ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

誘導體의 合成 및 抗菌作用에 關한 研究

高 玉 鉉

朝鮮大學校 藥學大學

Studies on the Synthesis and Antibacterial Activity of 2-Ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide Derivatives

Ko Ok Hyun

In order obtain some new antibacterial agents, seven new 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide derivatives were synthesized by condensing 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acyloyl chloride with amino compounds namely 5-amino-3, 4-dimethyl isoxazole, sulfamonomethoxazole, d-2-amino-1-butanol, hydroxylamine hydrochloride, semicarbazide hydrochloride, thiosemicarbazide, and *p*, *p'*-diaminodiphenylsulfone, respectively.

The seven synthesized compounds were 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acryl-5-amino-3, 4-dimethylisoxazoleamide [VII], N²-[2-ethoxymethyl 3-methyl (5-nitro-2-furyl) acryl]-N¹-(5-methyl-3-isoxazolyl) sulfanilamide [VIII], 2-ethoxy-1-3-(5-nitro-2-furyl) acrylsemicarbazide [X], 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylthiosemicarbazide [XI], 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acryl-d-2-amino-1-butanolamide [XII], and 4, 4'-di[2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acryl-amido] diphenylsulfone [XIII]. These compounds, with exception of the compound XIII, showed generally effective antibacterial activity, especially in the following instances. Compound VII was shown to be effective against *Bacillus subtilis* ATCC 6633 compound VIII, against *Bacillus cereus* var. *Mycoides* ATCC 1778, and compound XII, against both *Proteus vulgaris* and *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763.

5-Nitrofural 誘導體는 1901年 Marquis¹⁾에 의하여 처음으로 合成되었으며, 特히 Dodd, Stillman²⁾ 等에 의하여 5-nitro-2-furfuraldehyde가 gram 陽性菌 및 陰性菌에 對한 優秀한 抗菌性이 밝혀진 以來 이 系統의 化合物에 對한 藥理的 活性이 주목되어 活潑한 研究가 進行되어왔다. 또한 Dodd, Cramer³⁾ 等은 5-nitrofurfural의 azomethine化合物들을 合成

하여 抗菌力을 實驗한 結果 역시 gram 陽性菌 및 陰性菌에 對하여 抗菌力이 있다는 것을 報告하였고 이들中 特히 5-nitrofurfuralsemicarbazide가 가장 強力한 抗菌力이 있다는 것을 報告하였다. 이 외에도 5-nitrofurane 誘導體가 抗菌力이 있다고하는 많은 報告가 있다. 卽 Kimura⁴⁾ 등은 5-nitrofurfural은 10萬~30萬分之一의 稀濃度에서도 gram 陽性菌 및 陰性菌에 모두 抗菌力이 있다고 하였으며 Saikachi⁵⁾ 등은 5-nitrofurane 誘導體의 化學構造와 抗菌作用과의 關係에 對하여 檢討한바 매우 흥미로운 結果를 나타낸다고 하였다. 卽 furan核의 5位置의 nitro基가 없으면 抗菌作用은 매우 減少되거나 거의 나타내지 않는다는 것을 밝혔고 nitrofuryl group에 對하여 共軛二重結合을 갖는 側鎖의 導入은 抗菌力을 增加시킨다고 하였다. 또 Yoshina⁶⁾ 등은 여러가지 5-nitrofurane 誘導體를 合成한 結果 2-(5-nitrofuryl)acrylamide가 抗菌作用이 優秀하다고 하였다. 한편 Saikachi⁷⁾ 등은 주로 5-nitrofuryl group이 菌에 對해서 抗菌力을 支配하며 또 furan核의 2位置의 $-CH=CH-$ group 또는 $-CH=N-$ group은 抗菌作用을 나타내는데 있어 重要한 補助役割을 한다고 發表하였다. 이와같이 nitrofurane 誘導體의 抗菌力을 나타내는 化合物을 化學構造上으로 大別하면 azomethine結合型 化合物($NF-CH=N-$; $NF=5$ -nitro-2-furyl基), vinyl結合型 化合物($NF-CH=CH-$) 및 5-nitro-2-furyl heterocycles ($NF-(He)$; $(He)=$ 複素環基의 3種으로 나눌수있다. Yoshina Tanaka^{8,9)} 등은 優秀한 食品防腐劑인 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide의 化學構造中的 carbamoyl基를 furan核의 2位置에 移動시킨 5-[5-nitro-2-furylvinylene]furan-2-carboxamide를 合成하여 그의 抗菌力을 檢討하였으며, 5-nitro-2-furfural과 aminoacetylhydrazones를 縮合시켜 Massarani^{10,11)} 등이 合成한 5-nitro-2-furfuralaminoacetylhydrazones는 尿路感染症에, 이어서 5-nitro-2-furalpiperazineacyl hydrazones은 Streptococcus pyogenes와 Salmonella typhimurium菌에 대하여 抗菌力이 強하다고 報告하였다. Nishigaki¹²⁾ 등은 nitrofurylvinyl-1, 8-naphthyridines誘導體를, Islip¹³⁾ 등은 1-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]hydantoins을 合成하여 抗菌力을 報告하였다. 이들 5-nitrofurane 誘導體는 一般的으로 물에 對한 溶解度가 적으며 吸收性 및 生體內에서의 安全度가 적다는 缺點을 除外하고는 他藥劑와의 交叉耐性이 거의 없으며 廣範한 抗菌 spectrum를 가지고 있다는 點에서 最近에 와서 다시 注目의 대상이 되고 있다.

著者は 보다 強力한 抗菌性物質을 合成하기 爲하여, 2-methyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrolein이 一般的으로 2位置에 methyl基를 導入시킨것이 methyl基를 導入시키지 않는것보다 더 活性이 強하다고한 Saikachi¹⁴⁾ 등의 研究, furan核의 $-C=C-$ 側鎖의 β 炭素에 各種의 置換體를 導入한 類似體는 in vitro에서 뿐만아니라 in vivo에서도 높은 抗菌力을 나타내게 된다고 하는 Kato¹⁵⁾ 등의 研究, 2-phenyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide類를 合成하여 抗菌力을 檢討한 Yoshina¹⁶⁾, Saikachi¹⁷⁾ 및 朴¹⁸⁾ 등의 研究를 參照하여 種래의 抗菌力을 나타내는 nitrofurane 檢討한의 경우처럼 furan核의 5位置에 nitro基 및 2位置에 共軛二重結合을 가진 3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide의 2位置에 ethoxymethyl基를 導入시키고 amide基의 amine group으로서는 sulfa劑 moiety 2種, 種래 azomethine系 5-nitrofurane 化合物의 moiety 3種, 藥理活性이 기대되는 d-2-amino-1-butanol moiety 1種 및 癩治療劑의 一種인 p,p'-diaminodiphenylsulfone 1種을 새로 導入하여 지금까지 알려져 있지않은 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide 類 7種을 合成하여 Staphylococcus aureus ATCC 6538p, Sarcina lutea ATCC9341, Escherichia coli, Pseudomonas pyocyanea NCTC10490, Proteus

vulgaris, Saccharomyces cerevisiae ATCC9763, Bacillus subtilis ATCC 6633 및 Bacillus cereus var. mycoid ATCC 11778 등의 8種의 菌에 對해서 抗菌力을 實驗하여 그 結果를 報告코자 한다.

實驗方法 및 結果

本實驗에서 使用한 合成出發物質, 合成中間體, 最終目的物의 合成經路를 反應式으로 表示하면 다음 scheme I과 같다.

試藥 및 機器—本實驗에서 使用한 ethylacrylate (Kanto Chemical Co.), furfural (林純藥工(株)製)를 10mmHg에서 蒸溜한 것, hydroxylamine HCl, d-2-amino-1-butanal (Tokyo Kasei Co.), p, p'-diaminodiphenylsulfone과 sulfamonomethoxazole은 各各 J.P. 規格品, 그외의 試藥은 모두 特級試藥을, spectro用 溶媒는 Merck製의 spectro grade를 使用하였다. 한편 融點測定 Thomas-Hoover capillary melting point apparatus를, pH 測定은 Beckman Zero은 matic II pH meter, 元素分析은 F & M Scientific Corporation, 그리고 NMR은 Varian T-60(compound III, VI, VIII, XI, XII, XIII), Varian HA-100(compound IV, V, VII, IX, X)을 使用 하였다.

2-Ethoxymethyl-ethylacetatr[II]의 合性¹⁹⁾—攪拌器, 還流冷却器, 分液濾斗를 裝置한 內容 1000ml의 三口 flask에 無水 ethanol 184g (4mole)에 金屬 Na 4.6g (0.2mole)을 少量씩 加하여 溶解시킨後 水浴上에에서 約 30分間 冷却攪拌한 다음 ethylacrylate(d=0.92) 200g (2mole)을 2時間에 걸쳐 加한後 계속 24時間 攪拌하면 白色의 懸濁액이 되었다. 濃鹽

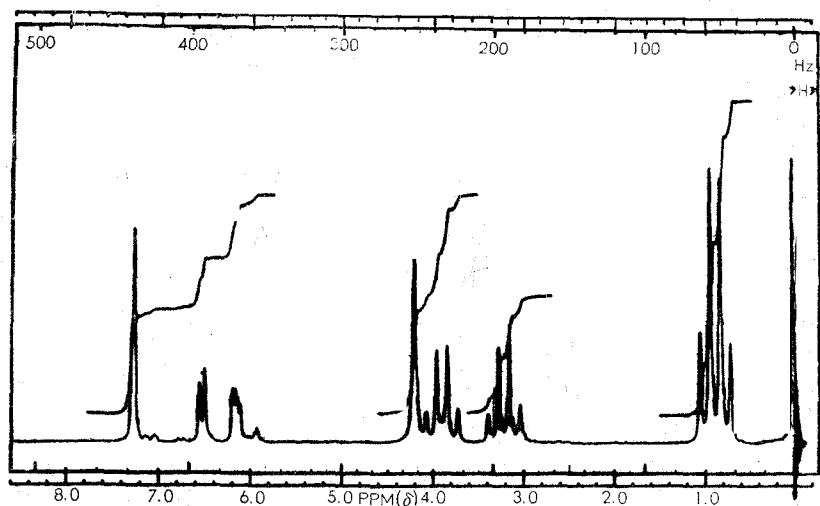
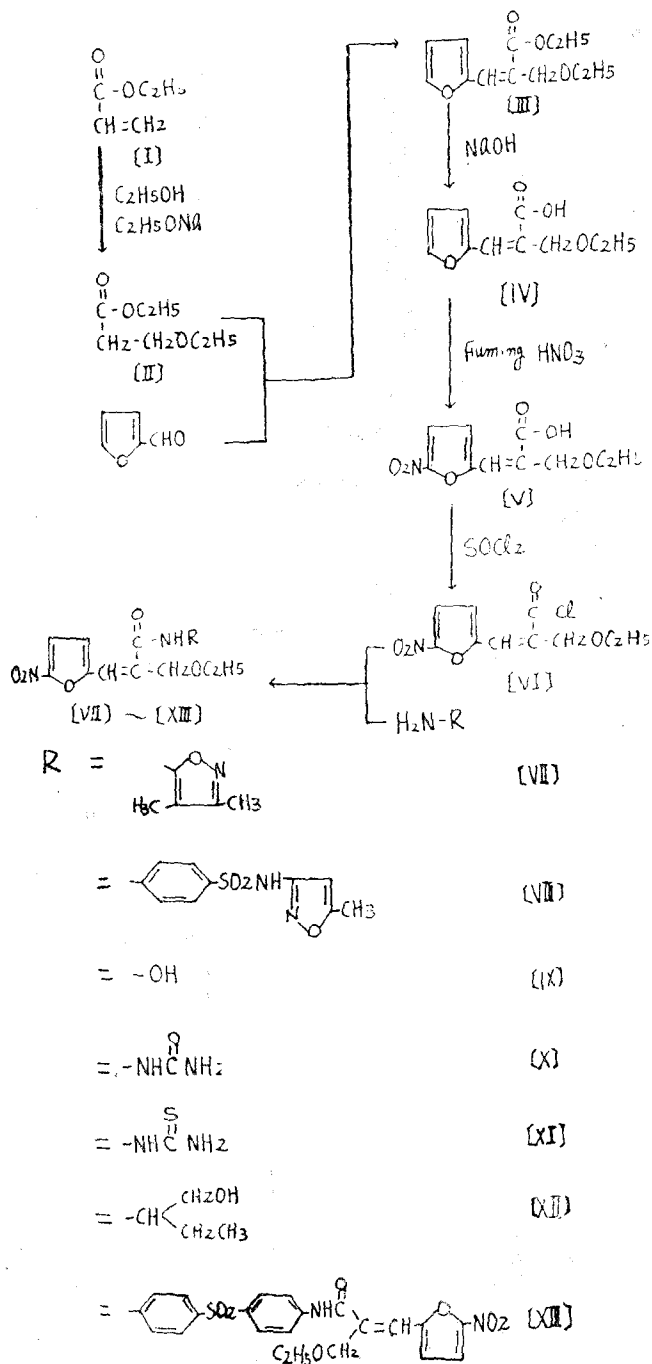


Figure 1—NMR spectrum of ethoxymethyl-3-(2-furyl)ethylacrylate(III).



Scheme I. Course of synthesis

Table— I Physical and Chemical Properties of 2-Ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide Derivatives and Their Intermediates

Comp. No.	Formula M. W.	M. P. (°C) or B. P. (°C/mmHg)	Yield %	Element Analysis				NMR
				Calcd/Found				
				C	H	N	O	
III	C ₁₂ H ₁₀ O ₄ * 224.25	130°~135° /0.5	77.2	64.27 64.47	7.19 6.99		28.54 28.24	Neat(ppm), 7.26(s. 2H), 6.53(d. 1H), 6.16(d. 1H) 4.21 (s. 1H)
IV	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ ⁺ 196.20	73°~75°	34.6	61.20 61.91	6.17 6.27		32.62 32.32	CDCl ₃ (ppm), 7.7(s. 1H), 6.50(g. 1H), 7.54(d. 1H), 6.80(p. 1H), 4.60(s. 2H), 3.62(q. 2H), 1.23(t. 3H)
V	C ₁₀ H ₁₁ NO ₆ ⁺ 241.20	114°~116°	65.1	49.73 350.09	4.60 4.30	5.81 6.01		CDCl ₃ (ppm), 11.35(s. 6H), 7.66(s. 1H), 7.36(d. 1H) 7.02(d. 1H), 4.58(s. 2H), 3.69(g. 2H), 1.24(t. 3H)
VI	C ₁₀ H ₁₀ NO ₅ C1 ⁺ 275.64	70°~71°	56	46.24 46.52	3.84 4.13	5.39 5.18		CCl ₄ (ppm), 7.46(s. 1H), 7.36(d. 1H), 7.00(d. 1H), 4.66(s. 2H), 4.33(g. 2H), 1.43(t. 3H)
VII	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₆ ⁺ 335.31	115°~117°.5°	84	53.73 54.02	5.11 5.30	12.33 12.64		CDCl ₃ (ppm), 9.22(bs. NH) 7.52(s. 1H), 7.34(d. 1H), 6.83(d. 1H), 4.90(s. 2H), 3.73(g. 2H), 2.20(s. 3H) 1.92(s. 3H), 1.32(t. 3H)
VIII	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₈ S ⁺ 476.39	180.5°~182°	79	50.42 50.11	4.23 4.50	11.76 12.04		DMSO-D ₆ (ppm), 8.20(s. 4H) 8.33(d. 1H), 7.63(s. 1H) 6.52(s. 1H), 4.96(s. 2H) 3.93(g. 2H), 2.65(s. 3H) 1.48(t. 3H)
XI	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₆ ⁺ 256.21	89°~92.5°	66	46.88 47.17	4.72 5.03	10.93 10.73		CDCl ₃ (ppm), 9.10(bs. 0H) 7.44(s. 1H), 7.32(d. 1H) 6.78(d. 1H), 4.76(s. 2H) 3.66(p. 2H), 1.27(t. 3H)
X	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₆ ⁺ 298.25	170°~171° (dec.)	71	44.30 44.60	4.73 4.42	18.79 19.01		DMSO-D ₆ (ppm), 8.30(bs. NH) 8.12(d. 2H), 7.62(s. 1H), 7.48(d. 1H), 6.40(bs. 2~3H) 4.89(s. 2H), 3.92(g. 2H), 1.50(t. 3H)
XI	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₅ S ⁺ 314.25	166°~167° (dec.)	64	4.007 41.72	4.49 4.15	17.83 18.14		DMSO-D ₆ (ppm), 7.75(d. 1H), 7.33(s. 1H), 7.10(d. 1H) 7.33(s. 1H), 7.10(d. 1H), 4.50(s. 2H), 3.55(g. 2H), 1.16(t. 3H)
XII	C ₁₄ H ₂ N ₂ O ₆ ⁺ 312.32	57°~60°	55	53.84 53.63	6.45 6.62	8.97 9.15		DMSO-D ₆ (ppm), 7.73(d. 1H), 7.15(s. 1H), 7.07(d. 1H), 4.55(s. 2H), 3.37-3.69(m. 5H), 0.73~1.66(m. 8H)
XIII	C ₃₂ H ₃₀ N ₄ O ₁₂ S ⁺ 694.67	226°~228° (dec.)	74	55.32 54.98	4.35 4.05	8.06 8.34		DMSO-D ₆ (ppm), 7.97(s. 8H), 7.90(d. 2H), 7.33(s. 2H), 7.20(d. 2H), 4.67(s. 4H), 3.56(g. 4H), 1.13(t. 6H)

Melting points were determined by Thomas-Hoover capillary melting point apparatus. Element analyses were determined by F and M scientific corporation. NMR spectra of compounds III, VI, VIII, XI, XII and XIII were detected by Varian T-60, compounds IV, V, VII, IX and X by Varian HA-100. *, reddish liquid; +, yellowish crystal.

酸 20g (0.2mole)를 넣어 中和시켰다. 生成된 NaCl을 물 500ml를 加하여 溶解시킨後 油層을 分離시켰다. 脫水 Na_2SO_4 約 5g을 加하고 乾燥시켰다. $81^\circ/26\text{mmHg}$ 또는 $67^\circ/17\text{mmHg}$ 에서 減壓蒸溜하면 赤色の 液體가 溜出하였다.

b. p. $67^\circ/17\text{mmHg}$, 收得量 225.5g, 收率 77.2% (Table 1).

2-Ethoxymethyl-3-(2-furyl) ethylacrylate [III] 및 2-ethoxymethyl-3-(2-furyl) acrylic acid [IV]의 合成—攪拌器, 滴下濾斗, 還流冷却器를 裝置한 2000ml 三口 flask에 無水 ethanol 300ml를 넣고 金屬 Na 23g 1mole를 少量씩 加하여 溶解시킨後 常溫으로 冷却하고 攪拌하면서 comp. II 146.1g (1mole)를 서서히 注加하고 계속 30間分 더 攪拌하였다. 滴下濾斗로 부터 furfural 96g (1mole)을 2時間에 걸쳐 攪拌하면서 少量씩 注加하고 다 加한後에도 계속 1時間 더 攪拌을 계속했다. $130^\circ\sim 135^\circ\text{C}/0.5\text{mmHg}$ 에서 減壓蒸溜하여 赤褐色의 溶液을 얻을수 있었으나 계속해서 NaOH 40g (1mole)를 물 1000ml에 녹인 溶液을 攪拌하면서 少量씩 加한後 3時間동안 還流시키면 黑色의 溶液이 되었다. 活性炭 5g를 加하여 約 10分間 攪拌하고 吸引濾過한 後 ethylether 約 300ml로 2回세척하여 ether層을 버리고 水層을 濃鹽酸으로 中和하여 弱酸性으로 하면 油層이 生成하였다. 이 油層을 toluene으로 抽出하고 抽出한 toluene層을 물로 세척하였다. Toluene을 evaporation하여 除去하면 黑褐色의 油狀物質을 얻었다. 이것을 n-hexane 約 500ml를 加하여 잠시 水浴上에서 還流시킨후 放置하여 生成된 黃色結晶을 吸引濾過하였다. 必要하면 1回 더 n-hexane으로 再結晶했다. m. p. $73^\circ\sim 75^\circ\text{C}$, 收得量 77.4g, 收率 34.6% (Table 1).

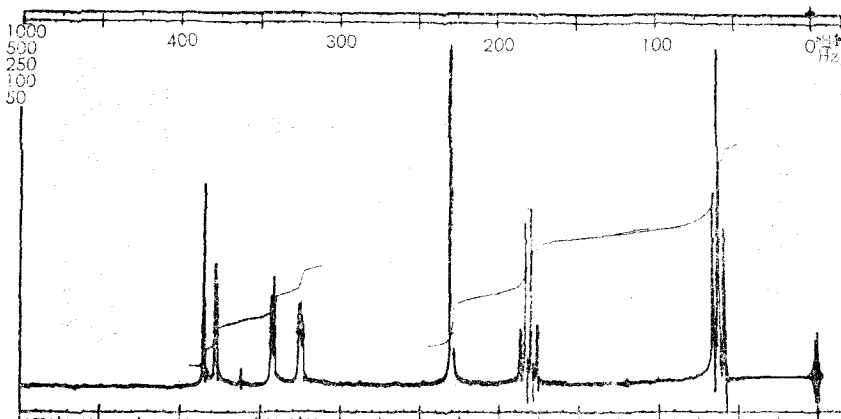


Figure 2—NMR spectrum of 2-ethoxymethyl-3-(2-furyl) acrylic acid [IV].

2-Ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylic acid [V]의 合成—滴下濾斗, 攪拌器 및 溫度計를 裝置한 內容 3000ml 三口 flask에 無水醋酸 300g ($d=1.084$), CCl_4 ($d=1.58$) 200ml, H_3PO_4 ($d=1.74$) 50g를 加하여 dryice-acetone 浴上에서 冷却하였다. -7°C 를 유지하면서 滴下濾斗로 부터 fuming HNO_3 ($d=1.525$) 100g를 少量씩 -15°C 로 유지하면서 加하여 주었다. 계속해서 같은 溫度에서 約 1時間 攪拌하였다. 다음 0°C 를 유지하면서 물 1000 ml를 加하고 계속 같은 溫度를 유지하면서 攪拌하면 黃色結晶이 析出하였다. 이 結晶을 吸引濾過하고 물로 세척하여 常溫에서 乾燥하였다.

m. p. $114^\circ\sim 116^\circ\text{C}$, 收得量 80g, 收率 65.1% (Table 1).

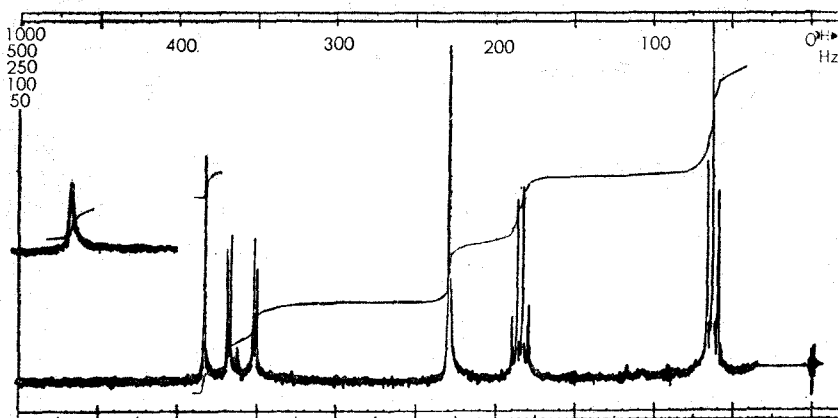


Figure 3—NMR spectrum of 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylic acid [V].

2-Ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acryloyl chloride [VI]의 合成—還流冷却器를 裝置한 內容 500ml flask에 comp. V 72.3g (0.3mole), SOCl_2 71.4g (0.6mole)를 加하여 水浴上에서 2時間 還流시켰다. 反應後 過剩의 SOCl_2 를 減壓蒸溜하여 除去하고 여기에 n-hexane 72ml와 活性炭 3g을 넣어 잠시 加熱攪拌하여 黃色結晶을 얻었다. m.p. $49^\circ\sim 53^\circ\text{C}$, 收得量 47.3g, 收率 57.2% (Table I).

이 合成品은 다음 反應에 直接 使用할 수 있으나 같은 方法으로 2回 再結晶하여 正제하면 微黃色의 純粹한 結晶을 얻을 수 있었다.

m.p. $70^\circ\sim 71^\circ\text{C}$, 收得量 39g, 收率 56% (Table I).

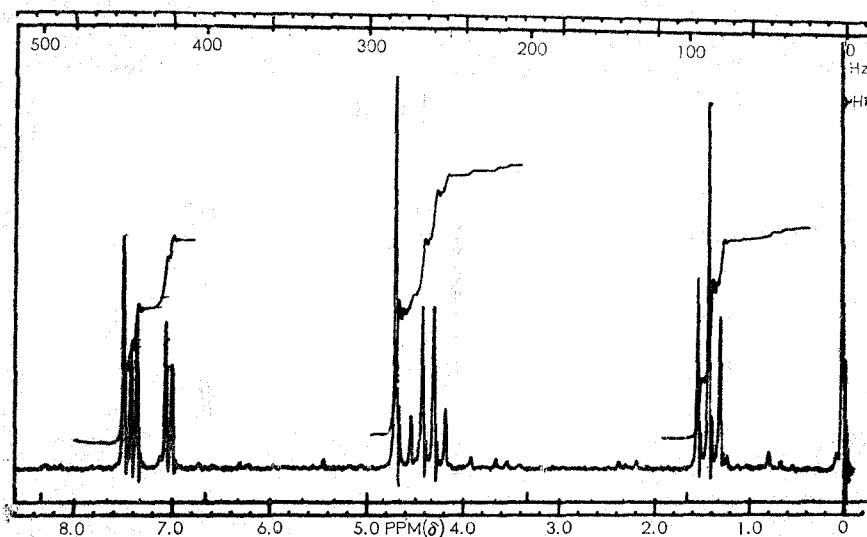


Figure 4—NMR spectrum of 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acryloyl chloride [VI].

2-Ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acryl-5-amino-3-4-dimethylisoxazoleamide [VII]의 合成—攪拌器, 分液濾斗, 溫度計를 裝置한 內容 200ml의 三口 flask에 5-amino-3,

4-dimethylisoxazole 3.36g (0.03mole), Na_2CO_3 1.5g (0.015mole)를 CHCl_3 20ml, 물 20ml의 혼합溶媒에 녹히고 溶液을 攪拌하면서 常溫에서 comp. V 7.77g (0.03mole)을 CHCl_3 20ml에 녹인 용액을 30分間 걸쳐 分液濾斗로 부터서 서서히 滴加하였다. 全部 加한 後에도 계속 3時間 攪拌하였다. 反應이 完結된 後 CHCl_3 層을 取하여 2% 鹽酸 20ml 및 물 10ml로 洗滌한 後 CHCl_3 를 減壓蒸溜하여 除去하고 얻은 固體를 benzene으로 再結晶하여 黃色結晶을 얻었다. m. p. 115.5°~117.5°C, 收得量 8.44g, 收率 84% (Table I).

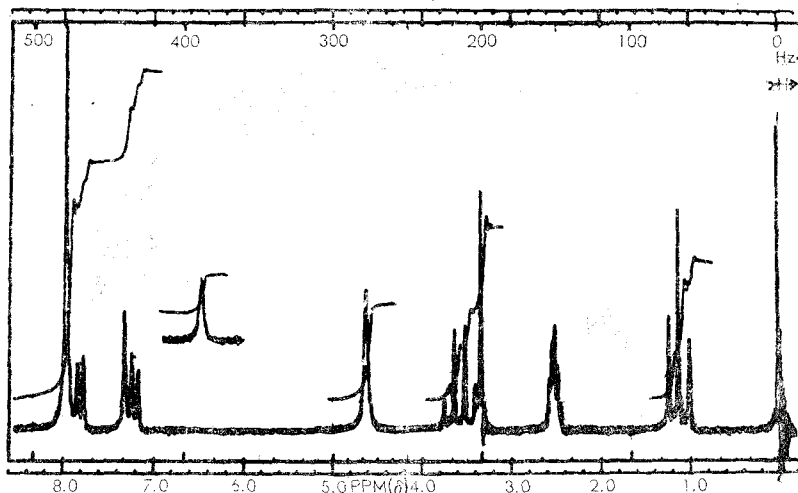


Figure 5—NMR spectrum of 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acryl-5-amino-3,4-dimethyl isoxazoleamide [VI].

N^4 -[2-Ethoxymethyl-3-(5-furyl) acryl]- N^1 -(5-methyl-3-isoxazolyl)-3-isoxazolyl) Sulfanilamide [VIII]의 合成—Sulfamonomethoxazole 7.5g (0.0mole), Na_2CO_3 1.59g (0.015mole), 를 Comp. VI 7.77g (0.03mole)로 Comp. VIII와 같은 方法으로 처리하던 結晶이 析出하였다. 이 結晶을 benzene으로 再結晶하여 黃色結晶을 얻었다. m. p. 180.5°~182°C, 收得量 12.86g, 收率 79% (Table I).

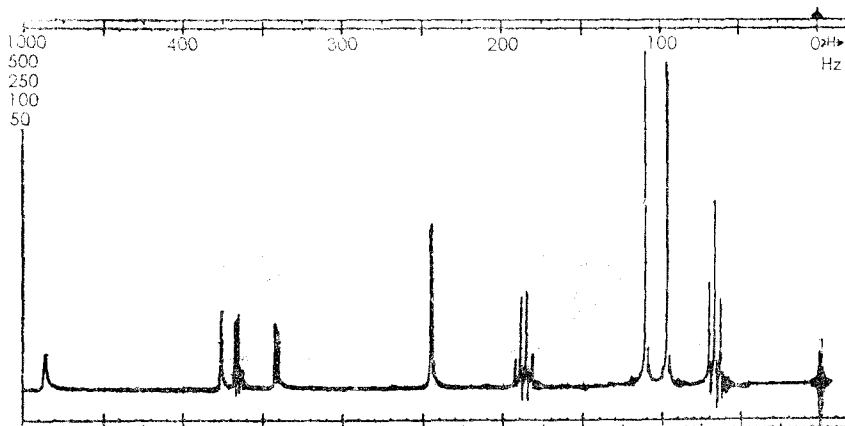


Figure 6—NMR spectrum of N^4 -[2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acryl]- N^1 -(5-methyl-3-isoxazolyl) sulfanilamide [VIII].

2-Ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylhydroxamide [K] 合成—Hydroxylamine HCl 2.08g (0.03mole), Na_2CO_3 3.18g (0.03mole), comp. VI 7.77g (0.03mole)를 Comp VII와 같은 방법으로 처리하면 結晶이 析出하였다. 이것을 benzene과 n-hexane의 混合溶媒로 再結晶하여 黄色結晶을 얻었다.

m. p. $89^\circ\sim 92^\circ\text{C}$, 收得量 5.07g, 收率 66% (Table I).

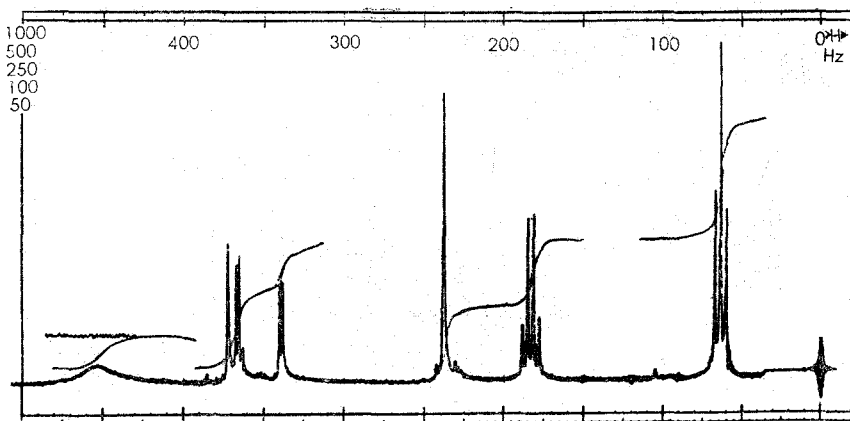


Figure 7—NMR spectrum of 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylhydroxamide [K].

2-Ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylsemicarbazide [X]의 合成—Semicarbazide HCl 3.33g (0.03mole), Na_2CO_3 3.18(0.03mole), comp. VI 7.77g (0.03mole)를 comp. VII와 같은 방법으로 처리한 後 生成된 結晶을 benzene으로 再結晶하여 黄色의 結晶을 얻었다.

m. p. $170^\circ\sim 171^\circ(\text{dec.})$, 收得量 6.4g, 收率 71% (Table I).

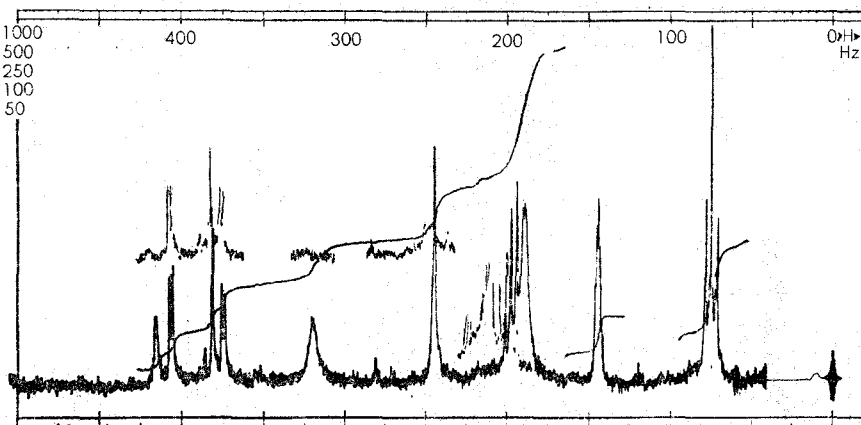


Figure 8—NMR spectrum of 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylsemicarbazide [X].

2-Ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylthiosemicarbazide [XI]의 合成—Thiosemicarbazide 2.83g (0.03mole), Na_2CO_3 1.59g (0.015mole), comp. VI 7.77g(0.03mole)

를 comp. VI와 같은 방법으로 반응시키면 반응液中에서 直接黄色結晶이 析出하였다.
m. p. 166°~167°C(dec.), 收得量 6g, 收率 64% (Table I).

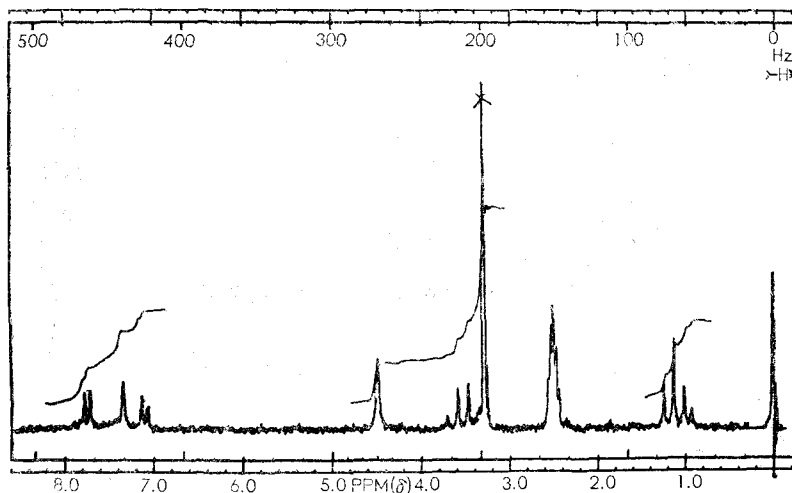


Figure 9—NMR spectrum of 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylthiosemicarbazide [XI].

2-Ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acryl-d-2-amino-1-butanolamide [XII]의 合成
—d-2-amino-1-butanol 2.67g (0.03mole), NaCO₃ 1.59g (0.015mole), comp. VI 7.77g (0.03mole)를 benzene中에서 常温으로 3時間 攪拌한 後 물은 鹽酸으로 세척하고 다시 Na₂CO₃ 용액으로 세척한 다음 물로 세척한 後 減壓溜去하여 油狀物質을 얻었다. 이것을 放置하여 黄色結晶을 얻었다.

m. p. 57°~60°C, 收得量 5.15g, 收率 55% (Table I).

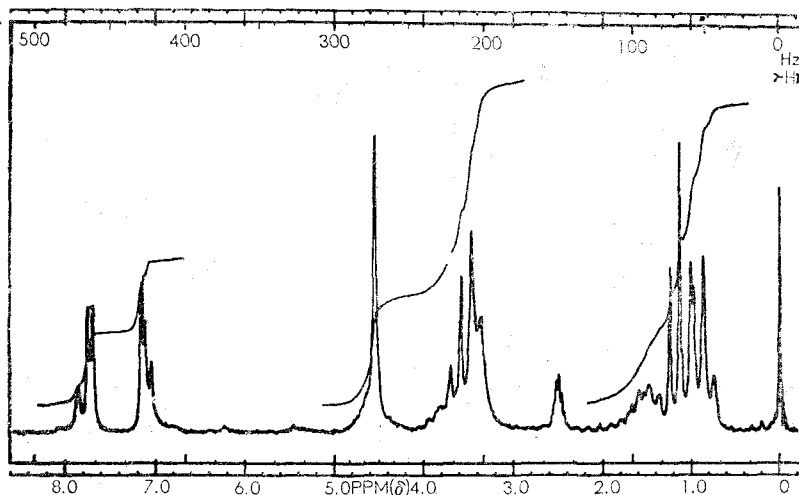


Figure 10—NMR spectrum of 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acryl-d-2-amino-1-butanolamide [XII].

4. 4'-di[2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamido]diphenylsulfone [XIII]의 合成—p. p'-diaminodiphenylsulfone 4.96g (0.02mole), NaCO₃ 1g (0.01mole),

benzene 30ml의 현탁액에 comp. VI 5.2g (0.02mole)을 넣고 常溫에서 15時間 攪拌한 後 濾過하여 comp. XIII의 粗結晶(m. p 220~225°C (dec.))을 얻었다. acetone으로 再結晶하여 純粹한 黃色結晶을 얻었다.

m. p226°~228°C (dec.), 收得量 5.13g, 收率 74% (Table I).

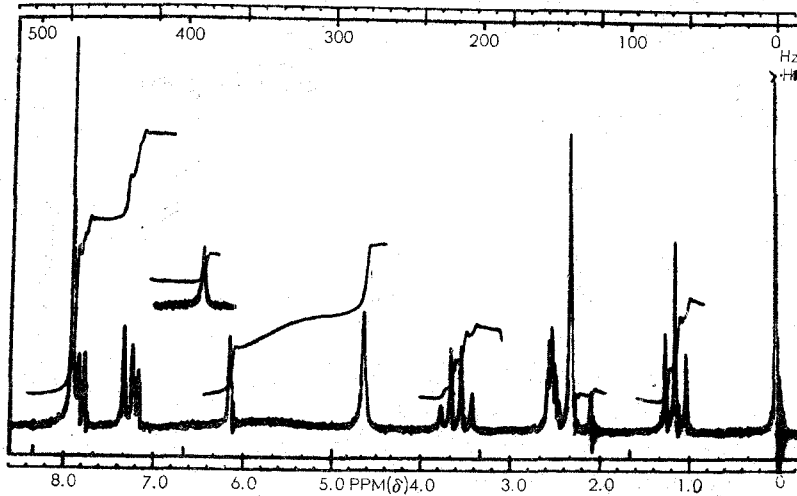


Figure 11—4, 4'-di[2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamido] diphenylsulfone [XIII].

合成物質의 化學的, 物理的性質과 元素分析 및 NMR 分析 結果는 다음 Table I 과 Fig. 1 ~Fig. 11에 一括하여 表示하였다.

抗菌力 實驗—菌株 : Staphylococcus aureus ATCC 6538p, Sarcina lutea ATCC 9341, Escherichia coli, Pseudomonas pyocyanea NCTC 10490, Proteus vulgaris, Saccharomyces cerevisiae ATCC 9763, Bacillus subtilis ATCC 6633, Bacillus cereus var. mycoides ATCC 11778.

抗菌試驗 方法 : 本實驗에서 合成한 最終生成物들을 三浦²⁰⁾ 等の 方法에 準하였으나 용매로는 acetone 대신에 N, N-dimethylformamide를, 배지는 nutrient broth를 使用하였다. 即 實驗物質들을 N, N-dimethylformamide에 溶解시킨 原液을 nutrient broth로 漸次 稀釋하여 實驗物質 0.01, 0.1, 1, 10, 50, 100, 150 및 200 μ g/ml 濃도가 되도록 만들었다. 各濃度の 檢液에 實驗菌을 24時間 nutrient borth에 培養시킨 實驗菌을, 10萬倍로 稀釋시킨 液 2滴을 各各 注加하고 24時間 37°C의 incubator 中에서 培養하여 菌發育의 狀況을 觀察함으로써 實驗物質의 最少靜菌濃度 (minimum bacteriostatic concentration)를 測定하였다. 또 계속하여 24時間 培養後 各 檢液에서 1白金耳를 取하여 새로운 nutrient broth에 移植하고 다시 24時間 37°C의 incubator中에서 培養한 後 菌發育을 觀察함으로써 最少殺菌濃度(minimum bactericidal concentration)를 測定하여 效力의 有無 및 強弱을 實驗하였다.

한편 control로는 強力한 殺菌作用이 있는 1-[(5-nitro-2-furfurylidene)amino]hydantoin을 使用하였다. 이때 使用한 溶媒 N, N-dimethylformamide는 20倍 稀釋液에서도 菌發育阻 止作用을 나타내지 않았다.

抗菌力 試驗結果는 다음의 Table II와 같다.

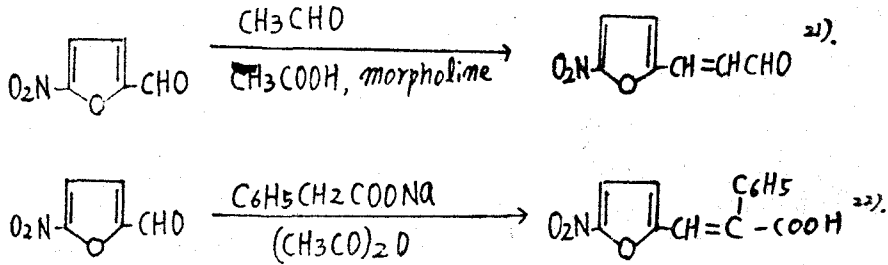
Table II—Bacteriostatic and Bactericidal Action of 2-Ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide Derivatives($\mu\text{g/ml}$)^{a)}

Comp.	Staphylococcus aureus ATCC 6538p.	Sarcina lutea ATCC 9341	Strain ^{b)}		Proteus vulgris	Saccharomyces cerevisiae ATCC 9763	Bacillus subtilis ATCC 6633	Bacillus cereus var mycoides ATCC 11778
			Escherichia coli	Pseudomonas pyocyanea NCTC 10490				
VII	50 ^{c)}	50	50	50	50	1	10	50
	50 ^{d)}	50	>50	50	50	1	>10	50
VIII	10	50	50	50	50	>200	50	10
	10	50	50	50	50	>200	50	10
IX	100	50	100	>50	50	200	200	50
	150	50	150	100	>50	>200	>200	50
X	10	50	50	50	50	200	200	50
	10	50	50	50	50	>200	>200	50
XI	50	50	100	100	50	100	150	50
	50	100	100	>100	50	150	150	50
XII	10	50	50	>100	10	0.1	200	10
	10	50	50	>000	10	0.1	>200	10
XIII	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
Control ^{e)}	10	50	10	>50	50	1	50	50
	10	>50	10	>50	50	1	50	50

a), All substances were dissolved in N, N-dimethylformamide. b), Obtained from the National Institute of Health. c), Minimum bacteriostatic concentration. d), Minimum bactericidal concentration. e), 1-[(5-nitro-2-furfurylide)amino]hydantoin.

考 察

本 實驗에서 comp. III 및 comp. IV의 合成과 같이 2-furfural의 aldehyde基와 active methylene基를 alkali 存在下에 縮合시키는 方法은 많이 報告되어 있다. 그러나 5-nitro-2-furfural과 active methylene 化合物과의 縮合反應은 다음 2가지의 制限된 例만이 報告되어 있을 뿐이다.



最初로 5-nitro-2-furfural과 comp. II와의 縮合으로 comp. V의 合成을 시도하였다. 이 경우 comp. V의 ethoxy基 代身 다른 置換基(예를 들면 methoxy, phenoxy, amino基)를 導入하는데 便利하기 때문이다. 그러나 著者の 實驗에 依하면 5-nitro-2-furfural과 comp. II와의 反應은 NaOC_2H_5 , pyridine, Na_2CO_3 와 같은 alkali條件下에서는 勿論, morpholine, acetic acid의 混合觸媒下에서도 tar와 같은 分解產物만을 生成시키는 것이었다. 5-nitro-2-furfural은 alkali에 大端히 敏感해서 pyridine, Na_2CO_3 와 같은 alkali에 依해 쉽게 分解되었다. 따라서 本實驗에서는 comp. II가 縮合反應에 關與하지 못하는 것으로 生覺된다. $\text{C}-\text{H}_2\text{SO}_4$ 와 ZnCl_2 와 같은 酸性觸媒下에서는 長時間反應시켜도 反應은 進行치 않고 原料와 少量의 酸化反應物만을 회수 할 수 있었다. 著者は 부득이 comp. II와 2-furfural을 alkali存在下에서 縮合시켜 comp. IV를 合成하고 이를 5-nitro-2-furylacrylic acid²³⁾와 같은 方法으로 nitration하여 comp. V를 얻을 수 있었다. Comp. II와 2-furfural과와 縮合反應은 恒常 縮合된 物質의 一部가 加水分解되어 comp. V와 III의 comp. IV의 混合物이 生成하므로 이를 分離치 않고 계속해서 加水分解시켜 直接 comp. IV를 얻었다. Comp. VI와 數種의 amine化合物들의 反應은 $\text{CHCl}_3-\text{H}_2\text{O}$ 混合溶媒 또는 benzene單獨溶媒中에서 amine化合物과 Na_2CO_3 를 溶解 또는 懸탁시켰다. 이액에 comp. VI을 CHCl_3 또는 benzene에 용해시켜 얻은 溶液을 少量씩 滴加한 後 계속해서 3時間~15時間 常溫에서 攪拌시켰다. 反應後 물층을 除去하고 溶媒를 減壓蒸溜하여 除去한 後, benzene, acetone, benzene-hexane 溶媒中에서 再結晶하였다. Comp. XI의 경우에는 直接 反應溶液中에서 純粹한 結晶을 얻을 수 있었다. Comp. III을 除外하고는 全部 結晶性 黃色粉末이었고 大體의으로 收率이 良好하나 comp. IV만은 比較的 收率이 낮은 것은 反應條件에 起因한 것으로 生覺된다. 合成한 12種의 物質들을 元素分析 및 NMR spectroscopy에 依하여 確認하였으며 著者が 目的한 scheme I 대로 反應이 進行되었음을 確認할 수 있었다. 한편 抗菌力 實驗에서 comp VII는 Staphlococcus aureus ATCC 6538p, Escherichia coli菌을 除外하고는 抗菌力の 優秀한 對照物質과 거의 同等한 抗菌力を 보여 주었고 特히 Bacillus subtilis ATCC 6633菌에는 強力한 抗菌力を 보여 주었다. Comp. VIII은 Escherichia coli와 Saccharomyces cerevisiae ATCC 9763를 除外하고는 一般的으로 抗菌力이 強하고 特히 Bacillus cereus var. mycoides ATCC 11778菌에 對해서 더욱 強力하였다. Comp. X는 Escherichia coli, Saccharomyces cerevisiae ATCC 9763, Bacillus subtilis ATCC 6633 에 對해서는 抗菌力이 大體의으로 低下되었다. Comp. XII는 Proteus vulgaris 및 yeast인 Saccharomyces cerevisiae ATCC 9763 및 Bacillus cereus var. mycoides ATCC 11778에 대해서는 抗菌力이 大體의으로 低下되었다.

結 論

1) 새로운 抗菌性物質을 合成하기 爲하여 ethylacrylate[I]를 無水 ethanol과 金屬 sodium 中에 反應시켜 2-ethoxymethyl-ethylacetate[II]를 合成하고 comp. II와 furfural sodium ethoxide를 反應시켜 2-ethoxymethyl-3-(2-furyl)ethylacetate[III]를 合成하여 계속 sodium hydroxide로 加水分解시켜 2-ethoxymethyl-3-(2-furyl)acrylic acid[IV]를 合했다. Comp. IV를 fuming HNO₃로 nitration하여 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylic acid[V]를 合成하여 comp. V에 thionylchloride를 反應시켜 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acryloyl chloride[VI]를 合했다. Comp. VI에 各各 5-amino-3, 4-dimethylisoxazole, sulfamonomethoxazole, hydroxylamine HCl, semicarbazide HCl, thiosemicarbazide, d-2-amino-1-butanol 및 *p*, *p'*-diaminodiphenylsulfone를 alkali性下에서 反應시켜 지금까지 紹介되어지지 않는 새로운 化合物인 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acryl-5-amino-3, 4-dimethylisoxazoleamide[VII], N⁴-[2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylhydroxamide][IX], 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylsemicarbazide[X], 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylthiosemicarbazide[XI], 2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acryl-d-2-amino-1-butanolamide[XII], 4, 4'-di[2-ethoxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamido]diphenylsulfone[XIII]를 合成하였다.

2) Comp. IV를 除外하고는 一般的으로 良好한 收率로 合成할 수 있었다.

3) 合成한 化合物들의 抗菌力은 comp. XIII를 除外하고는 大體的으로 優秀하였다. 特히 Comp. VII에서는 Bacillus subtilis ATCC 6633菌에, comp. VIII에서는 Bacillus cereus var mycoides ATCC 11778菌에, comp. XII에서는 Proteus vulgaris菌과 yeast인 Saccharomyces cerevisiae ATCC 9763菌과 Bacillus cereus var. mycoides菌에 抗菌力이 더욱 強力하였다.

끝으로 本研究를 指導하여 주신 姜馨龍博士님, 本研究를 遂行함에 있어 協助하여 주신 韓國科學技術研究所 金忠燮博士님 그리고 抗菌力試驗을 도와주신 國立保健研究所 金春子先生님께 深甚한 感謝를 드립니다.

文 獻

- 1) Marquis, *Comp. Rend.*, **132**, 140(1901).
- 2) M.C. Dodd and W.B. Stillman, *J. Pharm. Expt. Therap.*, **82**, 11(1944).
- 3) M.C. Dodd and Cramer et al., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **39**, 313(1950).
- 4) Y. Kimura, *Nippon Kanesawa Daiyaku*, **3**, 30(1953).
- 5) H. Saikachi et al., *Yakugaku Zasshi*, **69**, 285(1949).
- 6) S. Yoshina, T. Tanahashi, H. Saikachi, and C. Mizumo, *Yakugaku Zasshi*, **69**, 284(1949).
- 7) H. Saikachi et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **6**, 693(1958).

- 8) S. Yoshina, and A. Tanaka, *Yakugaku Zasshi*, **88**, 65(1968).
- 9) H. Saikachi, and A. Tanaka *ibid.*, **83**, 147(1963).
- 10) E. Massarani and D. Nard, *J. Med. Chem.*, **14**, 633(1971).
- 11) E. Massarani, and D. Nard *ibid.*, **14**, 638(1971).
- 12) S. Nishigaki, and N. Mizushima, *J. Med. Chem.*, **14**, 638(1971).
- 13) P.J. Islip, and R. Johnson, *J. Med. Chem.*, **16**, 1308(1973).
- 14) H. Saikachi, and K. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **7**, 584(1959).
- 15) Y. Kato, and I. Hirao, *Nippou Kagaku Zasshi*, **87**, 1336(1966).
- 16) S. Yoshina, and A. Tanaka, *Yakugaku Zasshi*, **88**, 65(1968).
- 17) H. Saikachi, K. and Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **7**, 584(1959).
- 18) J.S. Park, *J. Pharm. Soc. Korea*, **18**, 249(1974).
- 19) R. Adams et al., *Organic Reactions*, **5**, 18(1966).
- 20) K. Miura et al., *Yakugaku Zasshi*, **81**, 1372(1961).
- 21) H. Salkowski, *Khim. Farm. Zh.*, **8**, 29(1974).
- 22) Japan. *Pat.* 10691(1962).
- 23) U.S. *Pat.* 3013023(1961).