

2-Aryl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide類의 합성과 抗菌作用에 關한 研究

朴 正 燮

(Received August 8, 1974)

Jung Sup Park: Studies on the Synthesis and Antimicrobial Activity
of 2-Aryl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamides

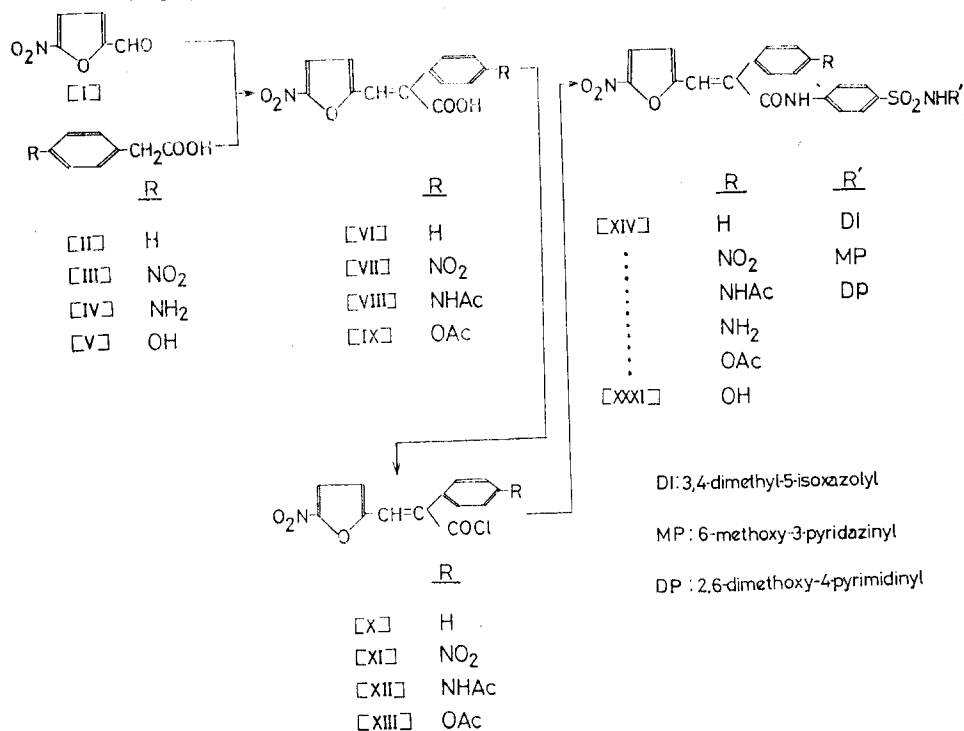
Abstract—Eighteen 2-aryl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamides were synthesized as antimicrobial agent, by the condensation of 2-(*p*-substituted phenyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryloyl chloride with amino component, such as sulfisoxazole, sulfamethoxypyridazine and sulfadimethoxine. All compounds showed fair bacteriostatic activity against *Staphylococcus aureus* 6538p, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*. 2-(*p*-Hydroxyphenyl)- and 2-(*p*-acetoxyphenyl) compounds also showed antimicrobial activity against *Saccharomyces cerevisiae* 396 and *Aspergillus oryzae*.

Gilman과 Wright¹⁾가 처음 合成한 5-nitro-2-furaldehyde(以下 NF로 略함)의 Gram 陰性 및 陽性菌에 對한 優秀한 抗菌性이 Dodd 및 Stillman²⁾에 依하여 알려진 以來 많은 이 系 化合物이 合成되어 醫藥, 獸醫藥品, 栽培漁業에서의 魚病藥 및 食品保存劑 等 用途가 크게 開發되어, 잘 알려진 것만도 nitrofurazone³⁾, nitrofurantoin³⁾, furazolidone⁴⁾, nitrofurylacrylamide⁵⁾, furylfuramide⁶⁾, dihydroxymethylfuratriazine⁷⁾ 및 furamizole⁸⁾ 등이 있다. 이 系 化合物에 對한 合成化學의 및 藥學의 研究는 廣範하게 이루어졌고 지금까지 알려진 化合物을 化學構造에 따라 大別하면 脂肪族誘導體, azomethine型, vinyl型, hetero環型 化合物 等으로 分類되며 이들의 抗菌性은 分子構造와 關聯시켜 比較的 詳細히 檢討, 評價되고 있으며 이들 가운데 azomethine型과 vinyl型 化合物에서 強力한 抗菌性을 期待할 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 여러가지 다른 antibacterial body와 auxoantibacterial group의 選擇으로 因한 이 系 化合物에 對한 研究는 남아 있는 더욱 興味로운 課題라 하겠다.

From the Faculty of Pharmacy, Chung Buk National University, Cheung Ju, Korea.

著者は 5-nitro-2-furylvinylene 誘導體(NF-CH=CH-R), 그리고 2-phenyl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide 誘導體 (NF-CH=CR-CONHR')에서 R와 R'의 種類에 따른 抗菌性を 檢討한 Yoshina 및 Saikachi의 研究^{9,10} 등을 參酌하여 2-(*p*-substituted phenyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylic acid (*p*-substituent로서 -NO₂, -NH₂, -OH 등)를 合成하여 이에 amino component로서 sulfisoxazole, sulfamethoxypyridazine 및 sulfadimethoxine 등 sulfonamide類를 反應시켜 各各 該當하는 acid amide誘導體 18種을 合成하였고 몇가지 微生物에 對한 이들 化合物의 抗菌作用을 檢討하여 얻은 知見을 報告한다.

本 實驗에서의 合成 出發物質, 中間生成物, 目的으로 하는 化合物 및 合成過程을 一括하면 Scheme 1과 같다.



Scheme 1--Course of synthesis

實驗 方法

2-(*p*-Substituted phenyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylic acid 類의 合成—NF(I)¹¹ 0.1mole 과 phenylacetic acid類 II, III, IV, V 各 0.1mole을 Oglialoro反應¹¹ 시킴으로써 合成하였다. 即 I 과 phenylacetic acid (II) 에서 2-phenyl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylic acid (VI) 를, I 과 *p*-nitrophenylacetic acid (III)¹²에서 2-(*p*-nitrophenyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylic acid (VII) 를, I 과 *p*-aminophenylacetic acid (IV)¹³에서 2-(*p*-acetaminophenyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylic acid (VIII)를, 그리고 I 과 *p*-hydroxyphenylacetic acid (V)¹⁴에서 2-(*p*-acetoxyphenyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylic acid (IX)를 各各 얻었다.

2-(*p*-Substituted phenyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryloyl chloride類의 合成¹⁵⁾—위에서 合成한 酸 VI, VII, VIII, IX를 thionyl chloride로 chlor化하여 該當하는 acid chloride X, XI, XII, XIII 등을 얻었다.

2-Aryl-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide類의 合成—acid chloride類(X, XI, XII, XIII) 0.01mole의 Me₂CO 溶液 50ml을 sulfonamide類 0.01mole의 Me₂CO 溶液 50ml에 常溫에서 잘 攪拌하면서 徐徐히 加하고 3%KOH 水溶液 20ml를 滴加하여 3時間 攪拌한 다음, 24時間 放置하고 減壓濃縮하여 析出한 沈澱을 吸引濾過하고 물로 잘 洗滌한 다음, EtOH에서 再結晶하였다. 이와 같이 하여 XIV~XXII 및 XXVI~XXVIII等 12種을 얻고 XXIII~XXV 및 XXIX~XXXI 등은 XX~XXII 및 XXVI~XXVIII에 Hirao의 方法¹⁶⁾을 適用하여 deacetylation하고 EtOH에서 再結晶하므로써 얻었다.

反應生成物의 分析 및 確認—反應生成物 XIV~XXXI에 對하여 C=C結合은 bromine test¹⁷⁾ 및 Baeyer's test¹⁸⁾로, amide는 Ferrox test¹⁹⁾로, NO₂는 ferrous hydroxide test²⁰⁾로, NH₂는 diazo化 試驗²¹⁾으로, phenol性 OH는 Millon's test²²⁾로 각각 檢出하였고 Dehn의 方法²³⁾으로 加水分解한 生成物에 對하여 각각 diazo化 試驗을 行하였다.

그리고 Beckman IR 4 infrared spectrophotometer에 依한 이들의 IR spectrum (KBr disk)을 檢討하였다.

또 XXIII~XXV 및 XXIX~XXXI에 對하여는 잘 알려진 方法으로 acetyl化하여 EtOH에서 再結晶한 것들의 熔融點을 XX~XXII 및 XXVI~XXVIII과 각각 比較하였다.

抗菌試驗—Yuasa가 行한 平板法²⁴⁾에 準하였고 *Staphylococcus aureus* 6538p, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* 및 *Klebsiella pneumoniae*는 24時間, *Saccharomyces cerevisiae* 396은 48時間, *Aspergillus oryzae*는 7日前 培養하여 이들의 菌體 또는 胞子の 懸濁液을 1 Pt-loop씩 각각의 培地에 接種하였다.

供試化合物은 *N,N*-dimethyl formamide (DMF)에 溶解하여 培地에 添加하였으며 이 때 培地中 DMF의 濃度는 1%以下가 되도록 稀釋하였다. 供試化合物의 濃度는 bacteria의 境遇, 最高 50μg/ml, yeast 및 mold에 對하여는 600μg/ml로 하여 5倍 稀釋 및 倍數稀釋을 併用하여 行하였다.

結果 및 考察

反應生成物 XIV~XXXI은 bromine test, Baeyer's test, Ferrox test, ferrous hydroxide test에 각각 陽性이다. Diazo化 試驗에 陽性인 것은 XXIII~XXV이나 그 밖의것은 陰性이다. 그러나 Dehn의 方法으로 加水分解한 生成物은 diazo化 試驗에 陽性이다.

한편 Millon's test에 陽性인 것은 XXIX~XXXI이다.

그리고 XXIII~XXV 및 XXIX~XXXI 등의 acetyl化 生成物은 XX~XXII 및 XXVI~XXVIII 등 가운데 該當하는 것과의 混融試驗에서 각각 熔融點의 降下가 없다.

이들의 IR spectra는 1,700~1,630cm⁻¹의 amide I 吸收帶, 1,650~1,580cm⁻¹의 amide II 吸收帶가 明確하며 1,370~1,330cm⁻¹에 非對稱 SO₂, 1,180~1,160cm⁻¹의 對稱 SO₂, 1,370~1,250cm⁻¹에 강한 對稱 NO₂의 stretching vibration이 보인다. 또 880~870cm⁻¹의 furan의 特性吸收²⁵⁾와 1,200cm⁻¹ 附近의 對稱 C-O-C의 stretching vibration도 보인다.

Table I—N⁴—[2-(p-R phenyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acryl]-N¹-(R')sulfanilamide.

Compd. No.	R	R'*	Appearance**	Mp	Yield (%)	Formula	Analysis (N %)	
							calcd.	found
XIV	H	DI	Y	109~110	62.5	C ₂₄ H ₂₀ SO ₆ N ₄	11.38	12.01
XV	H	MP	PY	133~134	72.6	C ₂₄ H ₁₀ O ₇ N ₅ S	13.43	13.27
XVI	H	DP	Y	149~151	59.1	C ₂₅ H ₂₁ O ₈ N ₅ S	12.70	12.96
XVII	NO ₂	DI	Y	211~212	65.6	C ₂₄ H ₁₀ O ₈ N ₆ S	13.03	12.99
XVIII	NO ₂	MP	PY	218~220	73.3	C ₂₄ H ₁₈ O ₉ N ₆ S	14.83	14.81
XIX	NO ₂	DP	O	221~222	61.8	C ₂₅ H ₂₀ O ₁₀ N ₆ S	14.09	14.13
XX	NHAc	DI	B	132	56.2	C ₂₆ H ₂₀ O ₇ N ₅ S	12.74	12.82
XXI	NHAc	MP	DY	148~150(dec.)	58.6	C ₂₆ H ₂₂ O ₈ N ₆ S	14.53	14.60
XXII	NHAc	DP	PY	146~148(dec.)	52.8	C ₂₇ H ₂₄ O ₉ N ₆ S	13.81	13.92
XXIII	NH ₂	DI	B	118~119	43.4	C ₂₄ H ₂₁ O ₆ N ₆ S	13.80	13.91
XXIV	NH ₂	MP	Y	153~154	51.7	C ₂₄ H ₂₀ O ₇ N ₆ S	15.66	15.64
XXV	NH ₂	DP	B	148~149	42.3	C ₂₄ H ₂₂ O ₈ N ₆ S	14.83	14.89
XXVI	OAc	DI	RB	97	51.5	C ₂₆ H ₂₂ O ₈ N ₄ S	10.35	10.41
XXVII	OAc	MP	Y	106	60.1	C ₂₆ H ₂₁ O ₉ NS ₅	12.08	12.12
XXVIII	OAc	DP	DY	118	54.5	C ₂₇ H ₂₃ O ₁₀ N ₅ S	11.49	11.55
XXIX	OH	DI	B	116~117	39.2	C ₂₄ H ₂₀ O ₇ N ₄ S	11.02	11.10
XXX	OH	MP	B	157~159	44.3	C ₂₄ H ₁₉ O ₈ N ₅ S	13.03	13.09
XXXI	OH	DP	DY	138~139(dec.)	37.5	C ₂₅ H ₂₁ O ₉ N ₅ S	12.34	12.39

* DI, 3,4-dimethyl-5-isoxazolyl; MP, 6-methoxy-3-pyridazinyl; DP, 2,6-dimethoxy-4-pyrimidinyl.

** Y, yellow; PY, pale yellow; DY, dark yellow; O, orange; B, brown; RB, reddish brown.

XX~XXII에 있어 보였던 3,500cm⁻¹附近的 amide 吸收는 이들을 加水分解하여 얻은 XXIII~XXV에 있어 3,350cm⁻¹ 및 3,450cm⁻¹附近的 primary amine의 N-H stretching vibration인 두개의 吸收로 나누어졌다.

또 XXVI~XXVIII에서는 1,735cm⁻¹附近과 1,300~1,050cm⁻¹에 acetoxy 基의 C=O stretching vibration이 보이나, 이들의 加水分解生成物 XXIX~XXXI에서는 1,200cm⁻¹附近과 1,410~1,310cm⁻¹에 phenolic OH의 C-O, 3,610cm⁻¹附近에 O-H stretching vibration이 보인다.

이들 化合物은 모두 물, Et₂O에 녹지 않거나 녹기 어려우며, EtOH, Me₂CO, DMF 등에 녹는다. 이들의 物性, 元素分析의 結果等은 Table I과 같다.

이와 같은 結果로 미루어 反應生成物의 構造를 XIV~XXXI로 表示함에 矛盾이 없다.

또 이들의 抗菌試驗結果, 發育阻止濃度 (μg/ml)를 Table II에 表示하였다.

Table II에서 보는바 이들 化合物은 모두 強力한 抗菌性을 가졌다. 大體로 *Bacillus subtilis*에 對하여 強力하고 *Klebsiella pneumoniae*에 對하여는 多少 떨어지는 傾向이다. Amino component로서 sulfamethoxypyridazine인 境遇, 抗菌力이 보다 強하고 sulfisoxazole인 境遇의 抗菌力은 다른것에 比하여 弱하게 나타났다.

2-位 phenyl基의 p-置換基로서 NO₂, NHAc, OH 등의 導入으로 말미암아 抗菌力은 增大되는 傾向이며 特히 NHAc, OH인 境遇에 顯著하게 增大된다. 그러나 NH₂, OAc의 導入은 오히려 抗菌力을 減少시키는 境遇도 있다. 또 OAc 및 OH 化合物은 *Saccharomyces*

cerevisiae 396, *Aspergillus oryzae* 等 yeast나 mold에 對한 抗菌力을 가졌고 특히 *Aspergillus oryzae*에 對하여 보다 強力하다. 本 實驗에 있어 全般的으로 보아 OH 化合物 **XXIX**, **XXX** 및 **XXXI**의 抗菌力이 가장 強하다는 것이 觀察되었다.

Table II—Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$) of acrylamides.

Compd. No.	<i>Staphylococcus aureus</i> 6538P	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 396	<i>Aspergillus oryzae</i>
XIV	12.5	5.0	1.0	12.5		
XV	0.5	1.0	1.0	5.0		
XVI	1.0	2.5	0.2	12.5		
XVII	1.0	5.0	0.5	5.0		
XVIII	0.2	1.0	0.2	2.5		
XIX	12.5	2.5	0.2	5.0		
XX	0.5	1.0	0.5	5.0		
XXI	0.1	0.2	0.04	1.0		
XXII	0.2	0.2	0.1	2.5		
XXIII	2.5	2.5	1.0	12.5		
XXIV	1.0	0.5	1.0	12.5		
XXV	2.5	2.5	2.5	25.0		
XXVI	12.5	2.5	2.5	12.5	300	150
XXVII	5.0	1.0	1.0	2.5	300	150
XXVIII	12.5	2.5	1.0	5.0	300	300
XXIX	0.2	0.1	0.2	2.5	150	150
XXX	0.04	0.04	0.1	1.0	150	75
XXXI	0.1	0.2	0.04	1.0	300	150
Control A)	5.0	2.5	0.5	12.5		
Control B)					300	150

A) nitrofurylacrylamide; B) butyl *p*-hydroxybenzoate.

Microbes were obtained from the National Industrial Standard Research Institute and the National Institute of Health in Korea.

結 論

本 實驗에서 얻은 結果를 綜合하면 다음과 같다.

1) 5-Nitro-2-furaldehyde (I)와 phenylacetic acid (II), *p*-nitro- (III), *p*-amino-(IV) 및 *p*-hydroxyphenylacetic acid (V) 等의 Ogialoro 反應으로 2-(*p*-substituted phenyl) -3-(5-nitro-2-furyl) acrylic acid類 (VI, VII, VIII, IX)를 얻어 이들을 각각 SOCl_2 로 chlor 化하여 얻은 該當 acid chloride類 (X, XI, XII, XIII)에 sulfisoxazole, sulfamethoxypridazine, sulfadimethoxine 等을 反應시켜 이제까지의 文獻에서 찾아 볼 수 없는 2-aryl-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide類 (XIV~XXXI) 18種을 合成하였다.

2) 이들 化合物은 모두 強한 抗菌性을 나타냈다. 大體로 *Bacillus subtilis*에 對하여 強力하고 *Klebsiella pneumoniae*에 對하여는 多少 떨어진다.

Sulfamethoxypridazine 誘導體 XV, XVIII, XXI, XXIV, XXVII, XXX의 抗菌力은 고

다 强하고 sulfisoxazole 誘導體 XIV, XVII, XX, XXIII, XXVI, XXIX는 다른 것에 比하여 弱한 傾向이 있다.

그리고 2位 phenyl基의 *p*-置換基로서 OH, NHAc基를 가진 化合物 XXIX, XXX, XXXI, XX, XXI, XXII의 抗菌性은 強力할 뿐만 아니라 OH, OAc基를 가진 化合物 XXIX, XXX, XXXI, XXVI, XXVII, XXVIII은 *Saccharomyces cerevisiae* 396, *Aspergillus oryzae*等 yeast나 mold에 對하여도 抗菌性을 가졌으며 mold에 對하여 보다 強力하다는 것이 觀察되었다.

本 研究를 指導하여 주신 孫周煥博士께 深甚한 謝意를 表하는 바이다.

文 獻

1. H. Gilman and G.F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 2550 (1930).
2. M.C. Dodd and W.B. Stillman, *J. Pharm. Exp. Therap.*, **82**, 11 (1944).
3. U.S. Patent, 2,610,181 (1952).
4. G. Gever, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2277 (1955).
5. H. Saikachi, *Yakugaku Zasshi*, **69**, 286 (1949); H. Saikachi and K. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **6**, 693 (1958).
6. H. Saikachi and A. Tanaka, *Yakugaku Zasshi*, **83**, 147 (1963).
7. A. Takai and I. Saikawa, *Yakugaku Zasshi*, **84**, 16 (1964).
8. I. Hirao, *Nippon Kagaku Zasshi*, **88**, 574 (1967).
9. S. Yoshina and A. Tanaka, *Yakugaku Zasshi*, **88**, 65 (1968).
10. H. Saikachi and K. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **7**, 584 (1959).
11. Oglialoro, *Gazz. Chim. Ital.*, **27**, 49 (1897).
12. W. Borsche, *Ber.*, **42**, 3596 (1909).
13. G.R. Robertson and J. Stieglitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **43**, 179 (1921).
14. H. Salkowski, *Ber.*, **12**, 1438 (1879); *ibid.*, **17**, 506 (1884); *ibid.*, **22**, 2129 (1889).
15. H. Baum, *Ber.*, **37**, 2951 (1904); I. Hirao and Y. Kato, *Nippon Kagaku Zasshi*, **87**, 1336 (1966); H. Saikachi and A. Tanaka, *Yakugaku Zasshi*, **80**, 1584 (1960).
16. I. Hirao and Y. Kitamura, *Rep. Kyushyu Inst. of Technology*, **18**, 27 (1968).
17. D.M. Williams *et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 3376.
18. A. Baeyer, *Ann.*, **245**, 146 (1888).
19. D. Davidson, *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, **12**, 40 (1940).
20. W.M. Hearon, *et al.*, *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, **9**, 352 (1937).
21. E.K. Marshall, *J. Biol. Chem.*, **122**, 263 (1937).
22. M.E. Millon, *Compt. rend.*, **28**, 40 (1848).
23. W.M. Dehn, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 4284 (1933).
24. K. Yuasa and K. Takeichi, *J. Ferment. Technol.*, **45**, 743 (1967).
25. M. Yamaguchi, *J. Anal. Chem., Japan*, **4**, 210 (1958).