

## 5-Nitro-2-furfurylidene Sulfanilamide 類의

### 合成과 抗菌作用에 관한 研究

朴 正 燮

(忠北大學 藥學部)

## Studies on the Synthesis and Antibacterial Activity of 5-Nitro-2-furfurylidene Sulfanilamides

PARK, Jung Sup

(Dept. of Pharmacy, Choongpook National College)

### ABSTRACT

In order to study 5-nitro-2-furaldehyde derivatives having more effective antibacterial activity, four new  $N^4$ -(5-nitro-2-furfurylidene)- $N^1$ -substituted sulfanilamides— $N^1$ -3,4-dimethyl-5-isoxazolyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide,  $N^1$ -4,6-dimethyl-2-pyrimidyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide,  $N^1$ -6-methoxy-3-pyridazinyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide, and  $N^1$ -2,6-dimethoxy-4-pyrimidyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide—were synthesized which were obtained by the condensation of 5-nitro-2-furaldehyde with sulfa drugs such as sulfisoxazole, sulfamethazine, sulfamethoxypyridazine, and sulfadimethoxine.

All compounds were tested for antibacterial activity *in vitro* on the following microorganisms: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, and *Proteus vulgaris*.

Each compound exhibited a fair bacteriostatic activity against each microorganism. Above all, sulfisoxazole derivatives showed higher activity than the others.

Each compound was most active against *Staphylococcus aureus*, whereas least active against *Proteus vulgaris*.

### 緒 論

Furfural은 1832年 Döbreiner가 發見하였다. 이것의 nitration은 Marquis(1901)가 nitrofurane를 合成한 30年 後 Gilman과 Wright(1930)에 의하여 비로소 이루어 졌다.

Nitrofurane系 化合物의 抗菌性이 Dodd 및 Stillman(1944)에 의하여 發見되어 오늘에 이르기 까지 許多한 化合物이 合成되어 報告되었고, 이 系 化合物의 合成中間體인 5-nitro-2-furaldehyde diacetate를 비롯

nitrofurazone, furazolidone, nitrofurantoin, nitrofurymethyl ether 등은 工業적으로 製造되며 이에 關하여는 Sanders의 總說(1955)이 있다. 그러나 現在까지 報告된 nitrofurane系 化合物을 化學構造에 따라 大別하면 nitrofuryl 脂肪族 誘導體, nitrofuryl azomethine型 誘導體, nitrofuryl vinyl型 誘導體 그리고 nitrofuryl hetero環狀 誘導體 등으로 分類할 수 있으며 이들의 抗菌性이 각각 評價되어 이 系 化合物의 化學構造와 抗菌作用과의 相關 關係가 比較的 詳細히 檢討된 바 있고, *in vitro*에서 抗

菌力이 강한 化合物이라 할지라도 반드시 *in vivo*에서 強力한 抗菌作用을 나타내는 것은 아니라고 알려져 있다. 이 系 化合物은 元來 醫藥의 對象物로서 開發되어 왔으나 지금은 動物의 飼料 添加劑, 食品 防腐의 目的으로 利用되기에 이르렀고, 現在 nitrofurazone, nitrofurantoin, furazolidone, nitrofurylacrylamide, furylfuramide 등이 實用되고 있다.

Nitrofurane 誘導體에 關한 初期의 研究는 furan核의 2-位에 azomethine 結合을 가진 化合物들 이었으나 其後 vinyl型 化合物들이 研究되어 *in vitro*에서의 抗菌力은 오히려 前者를 凌駕하는 化合物이 發見되었다. 그러나 더욱 興味를 갖게하는 것은 hetero 環狀 誘導體의 開發이라 하겠다. 이에 關하여는 Hirao(1963~1968), Nardi(1971) 등의 括目할 만한 研究가 있어 heterocyclic component로 pyrimidine, triazole, triazine, oxadiazolone, quinoline, isoxazolone, pyrazolone, oxadiazole, thiadiazole, piperazine, pyrrolidine, morpholine 등을 擇한 여러가지 誘導體가 合成되어 *in vitro*에서 뿐만 아니라 *in vivo*에서도 強力한 抗菌性을 維持할 것인가 檢討되고 있어 이 系 化合物의 研究로 말미암아 優秀한 抗菌劑의 開發이 期待된다.

著者는 furfural 工業은 즉 chemurgy와 聯關된다는 點, 5-nitro-2-furaldehyde를 antibacterial group으로 하고, 이에 auxo-antibacterial group으로서 여러가지 amino component를 縮合시켜서 얻는 이른바 azomethine型 化合物에는 강한 抗菌力을 가진 것들이 있다는 點, 그리고 hetero環狀 誘導體의 開發이라는 點 등을 參酌하여 現在 化學療法劑로 잘 알려진 sulfa drug 가운데 含窒素 hetero 環을 가진 sulfisoxazole, sulfamethazine, sulfamethoxypyridazine, sulfadimethoxine 등 四種을 amino component로 擇하여 이들을 5-nitro-2-furaldehyde와 縮合 反應시켜 새로운 azomethine型 化合物 四種의 合成에 成功하

였고 이들의 特性과 몇가지 Gram 陰性 및 陽性菌에 對한 抗菌性을 檢討한 바 若干의 知見을 얻었기에 報告한다.

## 材料 및 方法

### 1. 供試化合物의 合成原料

供試化合物의 合成原料인 furfural은 Kishida製를 10mm-Hg 下 減壓蒸溜하여 使用하였다(b.p. 162°C). Acetic anhydride, 發煙窒酸(S.G.=1.44) 등은 Kanto製 特級 試藥을 使用하였고, sulfisoxazole, sulfamethazine, sulfamethoxypyridazine, sulfadimethoxine 등 amino component로 使用한 sulfa drug은 각각 規格에 一致함을 確認한 다음 使用하였다.

sulfisoxazole,	mp. 194°C
sulfamethazine,	mp. 176~178°C
sulfamethoxypyridazine,	mp. 183°C
sulfadimethoxine,	mp. 202°C

### 2. 供試化合物의 合成

#### 1) 5-Nitro-2-furaldehyde

잘 알려진 方法(1953)에 따라 furfural에  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  觸媒下 低溫에서 acetic anhydride를 反應시켜 furfuraldiacetate를 合成하고 이것을 Saikachi의 方法(1953)에 따라 acetic anhydride와 發煙窒酸(S.G.=1.44)으로 低溫에서 nitration하여 5-nitro-2-furaldehyde diacetate를 合成하였다. 다음 이것을 Gilman 및 Wright의 方法(1930)을 適用하여 黃酸으로 加水分解한것을 ether 그리고 물로 잘 洗滌한 다음 減壓蒸溜하여 10mm-Hg下 128~132°C의 溜分을 取하여 乾燥한 petroleum ether에서 再結晶하여 얻었다.

furfural diacetate,	
白色結晶,	mp. 53~53.5°C
5-nitro-2-furaldehyde diacetate,	
淡黃色結晶,	mp. 92~93°C
5-nitro-2-furaldehyde,	
淡黃色結晶,	mp. 36°C

#### 2) 5-Nitro-2-furfurylidene sulfanilamide

供試化合物로 使用한 azomethine型 化

化合物 5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide는 5-nitro-2-furaldehyde와 amino component인 sulfa drug 을 Saikachi 의 方

法(1952)을 適用하여 각각 다음과 같이 反應시켜 合成하였다.

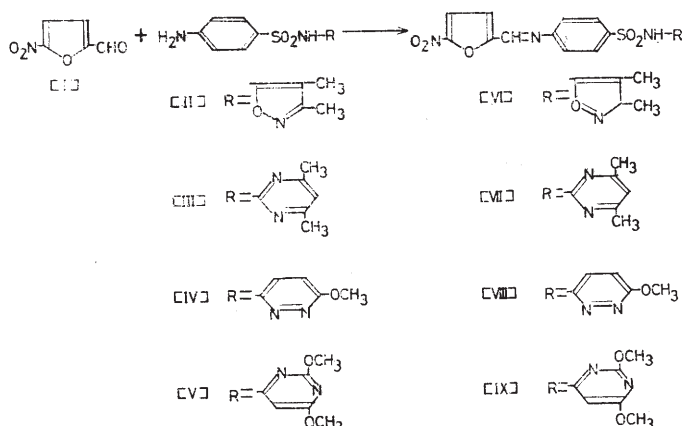


Fig. 1. Preparation of 5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamides

[I]: 5-nitro-2-furaldehyde

[II]: sulfisoxazole

[III]: sulfamethazine

[IV]: sulfamethoxypyridazine

[V]: sulfadimethoxine;

[VI], [VII], [VIII], [IX]: azomethine type compounds

즉 sulfisoxazole [II] 5.3g, sulfamethazine [III] 5.6g, sulfamethoxypyridazine [IV] 5.6g, sulfadimethoxine [V] 6.2g을 각각  $\text{CH}_3\text{COONa}$  2g, 물 10ml, ethanol 100ml에 溶解하고, 여기에 5-nitro-2-furaldehyde [I] 7.0g의 ethanol 溶液을 잘 저 으면서 서서히 滴加하고 24時間 放置하여 析出한 結晶을 吸引濾過한 다음 ether, 물로 數回 洗滌하고 acetone에서 각각 再結晶하였다.

이와같이 反應시켜 다음 四種 化合物을 얻었다.

$N^1$ -3,4-dimethyl-5-isoxazolyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide [VI], 5.9g,

理論의 77.1%

$N^1$ -4,6-dimethyl-2-pyrimidyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide [VII], 5.7g,

理論의 71.1%

$N^1$ -6-methoxy-3-pyridazinyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide [VIII], 5.0g,

理論의 62.2%

$N^1$ -2,6-dimethoxy-4-pyrimidyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide [IX], 5.9g,

理論의 67.6%

### 3. 供試化合物의 分析 및 確認

#### 1) IR spectrum

供試化合物 [VI], [VII], [VIII], [IX]에 對하여 각각의 IR spectrum을 檢討하였다. 이

들의 IR spectrum은 Perkin-Elmer 137 double-beam spectrophotometer를 使用하였고, 이 結果는 Fig. 2에 圖示하였다.

#### 2) 加水分解 生成物의 分析

供試化合物 [VI], [VII], [VIII], [IX]에 對하여 각각을 加水分解하여 잘 알려진 方法에 따라 diazo化 反應에 의한 芳香族 primary amino基를 定性分析하여 確認하였고, 이들의 呈色反應을 amino component의 呈色反應과 比較檢討하였다.

즉 供試化合物 [VI], [VII], [VIII], [IX] 각 0.1g에 6N- $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.8ml, 물 1.2ml를 加하고 約 5分間 끓여 溶解시킨 다음 얼음으로 잘 冷却하고, 이 溶液에 얼음 小片 數개를 더욱 投入한 다음 10%  $\text{NaNO}_2$  水溶液 0.8ml를 滴加하고  $\beta$ -naphthol 0.2g을 10%  $\text{NaOH}$  水溶液 2ml에 溶解하여 얼음으로 冷却한 溶液을 滴加하여 10分間 얼음으로 더욱 冷却할 때의 呈色狀態를 觀察하였다.

이 結果는 Table 3에 表示하였다.

#### 2) Nitro基의 確認

供試化合物 [VI], [VII], [VIII], [IX]에 對하여 Heaton의 方法(1937)을 適用하여 ferrous hydroxide test를 行하였고, JP에 記載된 方法(1971)에 따라 還元試驗 그리고 paper chromatography 分析을 行하여 각각을 確認하였다. 이 結果는 Table 3에 表

Table 1. Antibacterial test of 5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamides.

Microbes	Medium	pH	Temp(°C)	Period(hr)
<i>Staphylococcus aureus</i>	glucose bouillon	6.8	37	72
<i>Bacillus subtilis</i>	glucose bouillon	6.8	37	72
<i>Escherichia coli</i>	glucose bouillon	6.8	37	72
<i>Proteus vulgaris</i>	glucose bouillon	6.8	37	72

Microbes are obtained from the N.I.H. of Korea.

示하였다.

#### 4. 抗菌試驗

供試化合物〔VI〕,〔VII〕,〔VIII〕,〔IX〕 四種에 對한 抗菌試驗을 平板法에 準하여 行하였고 이 化合物들의 抗菌力을 各々 比較檢討하였다.

이 試驗에 使用한 微生物과 培養試驗은 Table 1에 表示한 바와 같다.

接種方法은 Table 1에 表示한 培地를 使用하여 各々 24時間 培養하여 이들 菌體의 懸濁液을 1 Pt-loop씩 各々の 培地에 接種시켰다.

### 結果 및 考察

#### 1. 供試化合物의 分析結果

IR spectrum(Fig. 2)에서 보는 바와 같이  $3500\sim3300\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NH}}$ ;  $1670\sim1600\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ;  $1650\sim1500\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{as}}, \text{NO}_2$ ;  $1600\sim1590\text{cm}^{-1}$ , 芳香族  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ;  $1420\sim1320\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{as}}, \text{SO}_2$ ;  $1360\sim1260\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{s}}, \text{NO}_2$ ;  $1190\sim1150\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{s}}, \text{SO}_2$ ;  $1200\text{cm}^{-1}$  및  $1020\text{cm}^{-1}$  附近의 furan  $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$ ; 〔VII〕, 〔IX〕에서는  $1600\text{cm}^{-1}$ ,  $1590\text{cm}^{-1}$ 의 pyrimidine  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  等 stretching vibration이 나타났고,  $840\text{cm}^{-1}$  附近의 benzene 1,4-置換體의  $\delta_{\text{C}-\text{H}}$ ; 〔VIII〕, 〔IX〕에서는  $1500\text{cm}^{-1}$ ,  $1460\text{cm}^{-1}$ 의 methoxy  $\delta_{\text{CH}}$  等 bending vibration이 보인다.

이 化合物은 모두 着色된 物質이고 물, ether, benzene, chloroform 等에는 難溶性이고 methanol, pyridine 等에는 易溶性이다.

이들의 融點, 元素分析 및 前述한 方法에 따라 分析한 結果는 Table 2, 3과 같다. 加

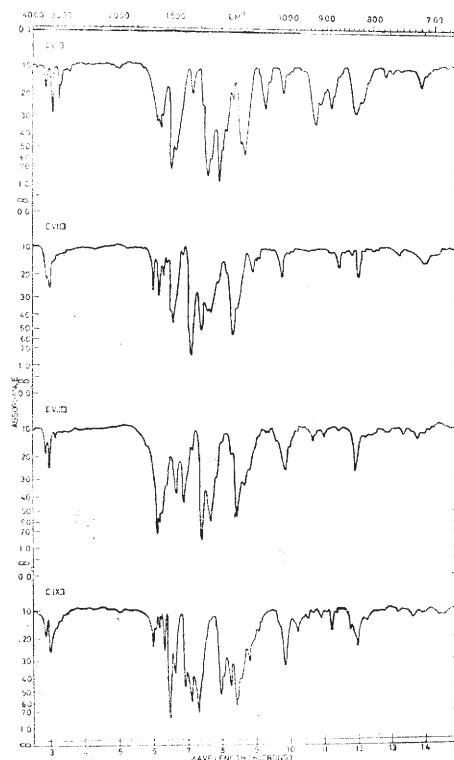


Fig. 2. Infrared spectrum of 5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamides (KBr disk). The infrared spectra were recorded by a Parkin-Elmer 137 double-beam spectrophotometer.

水分解 生成物을 diazo化 하여  $\beta$ -naphthol과 coupling 시킨 結果 觀察된 呈色狀態는 各々 〔II〕, 〔III〕, 〔IV〕, 〔V〕 等の 呈色과 一致하였을 뿐만아니라 ferrous hydroxide test, 還元試驗 그리고 paper chromatography 分析等 結果로 미루어 nitro基의 存在가 明白하며, 위의 여러 結果를 綜合하여 檢討하면 이 實驗에서 合成한 供試化合物의

Table 2. Melting point and elementary analysis of 5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamides

Compd.	Appearance	mp. (°C)	Formula and molecular weight	Analysis(%)			
				Calc'd.		Found.	
				C	H	C	H
[VI]	DO	158~159	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S 390.38	49.23	3.61	49.35	3.70
[VII]	YO	182~184	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S 401.40	50.87	3.77	50.95	3.88
[VIII]	O	112~113	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S 403.37	47.64	3.25	47.70	3.29
[IX]	RO	168~169	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S 433.40	47.11	3.49	47.28	3.57

DO : dark orange; YO : yellowish orange; O : orange; RO : reddish orange

Table 3. Identification of 5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamides

Compd.	Result of diazotisation and coupling*	Identification of nitro group		
		Result of ferrous hydroxide test	Result of reduction	Result of paper chromatography**
[VI]	Y→RO	positive(B)	colorless	single spot
[VII]	WY→RO	positive(B)	colorless	single spot
[VIII]	LY→RO	positive(B)	colorless	single spot
[IX]	Y→RO	positive(B)	colorless	single spot

\* Coupling component :  $\beta$ -naphthol(10% NaOH solution)\*\* Developer : BuOH-H<sub>2</sub>O (saturated)

Filter paper : Whatman No.1 for chromatography, 2×25cm

Detection : 1% alcoholic NaOH solution spray

Y : yellow; RO : reddish orange; WY : white yellow; LY : light yellow; B:blue

化學構造를 각각 [VI], [VII], [VIII], [IX]으로  
表示함에 矛盾이 없다.

## 2. 抗菌試驗 結果

[VI], [VII], [VIII], [IX] 四種 化合物의 抗菌  
試驗結果는 Table 4에 表示하였고 Table 1  
에 적은 微生物에 對한 發育阻止濃度( $\gamma$ /ml)  
로 抗菌力을 表示하였다.

Table 4에서 보는 바와 같이 供試化合物  
은 모두 抗菌力을 나타냈으며 *Staphylo-*  
*ccus aureus*에 對한 각 供試化合物의 抗菌  
力은 化合物의 種類에 따라 큰 差가 없고,  
다른 微生物에 比하여 强하게 나타났다.

Sulfisoxazole 誘導體 [VI]의 抗菌力이  
가장 强하고 sulfamethazine 誘導體 [VII]

Table 4. Minimal inhibitory concentration ( $\gamma$ /ml) of 5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamides

Microbes Compd.	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
[VI]	0.1	1	0.5	20
[VII]	1	5	10	20
[VIII]	0.5	1	10	20
[IX]	0.5	1	10	10
Control	1	0.1	1	5

Condition : glucose bouillon, pH 6.8, 37°C, 72hr.

Samples were dissolved in dimethylformamide.

Control : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide.



의 抗菌力은 對照物質의 抗菌力에 匹敵할 程度이나 그 밖의 化合物은 全般的으로 對照物質의 抗菌力보다 强하게 나타났다.

*Bacillus subtilis*에 대한 抗菌力은 각 供試化合物의 種類에 따라 큰 差가 없으나 이때에도 sulfisoxazole 誘導體 [VI]가 强하였고 한편 sulfamethoxypyridazine 誘導體 [VIII], 및 sulfadimethoxine 誘導體 [IX]의 抗菌力이 强하게 나타났다. 그러나 全般的으로 對照物質의 抗菌力보다 弱하다.

*Escherichia coli*에 대한 抗菌力은 供試化合物의 種類에 따라 큰 差를 보이며 이경우에도 sulfisoxazole 誘導體 [VI]의 抗菌力은 다른 化合物에 比하여 매우 强하고 對照物質의 抗菌力보다 오히려 强하게 나타났고

그 밖의 化合物은 弱하게 나타났다.

*Proteus vulgaris*에 대한 抗菌力은 다른 微生物에 比하여 弱하게 나타났으며 供試化合物의 種類에 따라 큰 差가 없으나 sulfadimethoxine 誘導體 [IX]의 抗菌力은 다른 化合物에 比하여 强하게 나타났다.

그러나 모든 化合物의 抗菌力이 對照物質에 比하여 弱하게 나타났다.

이 結果를 綜合하면 一般的으로 供試化合物의 抗菌力은 *Escherichia coli* 및 *Proteus vulgaris*에 대한 抗菌力보다 *Staphylococcus aureus* 및 *Bacillus subtilis*에 對하여 强하고, sulfisoxazole 誘導體 [VI]는 *Escherichia coli*에 對하여도 强하게 나타난다는 것이 觀察되었다.

## 摘 要

1. 이 實驗에서 5-nitro-2-furaldehyde [I]에 sulfisoxazole [II], sulfamethazine [III], sulfamethoxypyridazine [IV], sulfadimethoxine [V]을 각각 反應시켜 아직까지의 文獻에서 찾아볼 수 없는  $N^1$ -3,4-dimethyl-5-isoxazolyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene-sulfanilamide [VI],  $N^1$ -4,6-dimethyl-2-pyrimidyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide [VII],  $N^1$ -6-methoxy-3-pyridazinyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide [VIII] 그리고  $N^1$ -2,6-dimethoxy-4-pyrimidyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide [IX] 등 四種 化合物을 合成하였다.

2. 이들 化合物은 *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* 등 微生物에 對하여 抗菌性을 가지며 *Staphylococcus aureus*에 對하여 強力하고  $N^1$ -3,4-dimethyl-5-isoxazolyl- $N^4$ -5-nitro-2-furfurylidene sulfanilamide [VI]의 抗菌力은 다른 化合物 보다 強力하다. *Proteus vulgaris*에 對하여는 오히려 弱하다는 것이 觀察되었다.

## 謝 辭

이 研究를 指導해 주신 朴啓仁, 孫周煥 두분 博士님께 感謝한다.

## 引 用 文 獻

1. Dodd, M.C., and Stillman, W.B., 1944. The *in vitro* bacteriostatic action of some simple furan derivatives. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **82**, 11~18.
2. Gilman, H., and Wright G.F., 1930. Nitro-furfural and nitrofurylacrylic acid. *J. Amer. Chem. Soc.*, **52**, 2550~2554.
3. Hearon, W.M., and Gustavson, R.G., 1937. A semimicro quantitative test for the nitro-group in organic compounds. *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, **9**, 352~353.
4. Hirao Ichiro, Fujimoto Tsutomu, Kato Yasuhiko, and Okazaki Hiroshi, 1963. Synthesis of 5-nitro-2-furfurylidene hydrazinopyrimidines. *Kogyo Kagaku Zasshi*, **66**, 1682~1685.

5. Hirao Ichiro, Kato Yasuhiko, and Hujimoto Tsutomu, 1964. Studies on synthesis of 2-keto-4-(5'-nitro-2'-furyl)-5-carbethoxy-6-methyl-1,2,3-tetrahydropyrimidine. *Nippon Kagaku Zasshi*, **85**, 52~54.
6. Hirao Ichiro, and Kato Yasuhiko, 1964. Studies on synthesis of furan compounds, IV. Synthesis of 4-(5'-nitro-2'-furfurylideneamino)-1,2,4-*H*-triazoles. *Rep. Kyushu Inst. of Technology*, **14**, 35~38.
7. Hirao Ichiro, and Kato Yasuhiko, 1964. Synthesis of 4,6-disubstituted 2-(5'-nitro-2'-furfurylidenehydrazino)-1,3,5-triazine. *Nippon Kagaku Zasshi*, **85**, 231~235.
8. Hirao Ichiro, and Kato Yasuhiko, 1964. Synthesis of 5-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,3,4-oxadiazol-2-ones. *Nippon Kagaku Zasshi*, **85**, 693~697.
9. Hirao Ichiro, and Kato Yasuhiko, 1965. Synthesis of 3-aminomethyl substituted 5-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,3,4-oxadiazol-2-ones. *Nippon Kagaku Zasshi*, **86**, 633~635.
10. Hirao Ichiro, Hara Yasutake, and Kato Yasuhiko, 1965. Synthesis of 5-[2-(5-nitro-2-furyl)-1-methylvinyl]-1,3,4-oxadiazol-2-ones. *Nippon Kagaku Zasshi*, **86**, 957~960.
11. Hirao Ichiro, and Kato Yasuhiko, 1966. Synthesis of 5-[2-(5-nitro-2-furyl)-1-phenylvinyl]-1,3,4-oxadiazolones. *Nippon Kagaku Zasshi*, **87**, 1336~1339.
12. Hirao Ichiro, 1967. Synthesis of 5-[2-(5-nitro-2-furyl)-1-(2-furyl)vinyl]-2-amino-1,3,4-oxadiazole. *Nippon Kagaku Zasshi*, **88**, 574~575.
13. Hirao Ichiro, Kato Yasuhiko, and Nakajima Hiroyuki, 1968. Synthesis of 5-[2-(5-nitro-2-furyl)-1-(2-furyl)vinyl]-1,3,4-oxadiazol-2-ones and its derivatives. *Nippon Kagaku Zasshi*, **89**, 955~957.
14. Hirao Ichiro, Kitamura Yasushi, Yamashita Marito, and Kashiara Motomu, 1969. Synthesis of 2-alkylamino-5-[2-(5-nitro-2-furyl)-1-(2-furyl)vinyl]-1,3,4-oxadiazoles and their geometrical isomers. *Nippon Kagaku Zasshi*, **90**, 713~715.
15. Hirao Ichiro, Hara Yasutake, and Kashiara Motomu, 1965. Reaction of 2-ethylquinolines with 5-nitro-furfural. *Nippon Kagaku Zasshi*, **86**, 1192~1195.
16. Hirao Ichiro, Kato Yasuhiko, Hujimoto Tsutomu, and Matsuura Toshiro, 1966. Studies on synthesis of furan compounds, XIV. 4-(5-Nitro-2-furfurylidene) substituted 3-methyl-5-isoxazolone and 3-methyl-5-pyrazolones. *Rep. Kyushu Inst. of Technology*, **16**, 55~58.
17. Hirao Ichiro, 1968. Synthesis of 5-[2-(5-nitro-2-furyl)-1-(2-furyl)vinyl]-substituted 2-amino-1,3,4-oxadiazole and 2-amino-1,3,4-thiadiazole. *Nippon Kagaku Zasshi*, **89**, 713~714.
18. Kato Yasuhiko, 1871. Studies of the Synthesis of furan compounds, XXII. Synthesis and antibacterial activity of 5-[2-(5-nitro-2-furyl)-1-(2-furyl)vinyl]-2-amino-1,3,4-thiadiazole and its related compounds. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **44**, 489~496.
19. Marquis M.R., 1901. Recherches dans la série du furan. *Compt. rend.*, **132**, 140~143.
20. Nardi, E., Massarni, E., Rossi, S., Tajana, A., and Degen, L., 1971. Antibacterial nitro-furan derivatives, III. 5-Nitro-2-furaldehyde piperazinoacetylhydrazones. *J. Med. Chem.*, **14**, 635~638.
21. Nardi, D., Massarani, E., Pozzi, R., and Degen, L., 1971. Antibacterial nitro-furan derivatives, IV. 5-Nitro-2-furaldehyde hydrazonium acetylhydrazones. *J. Med. Chem.*, **14**, 990~993.
22. Saikachi Haruo, and Yoshima Shigetaku, 1952. Synthesis of 5-nitro-furfurylidene amines and 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone. *J. Pharm. Soc., Japan*, **72**, 30~32.
23. Saikachi Haruo, Kimura Ryuichi, and Hoshida Haruhiko, 1953. *J. Pharm. Soc., Japan*, **73**, 1132~1136.

24. J.P., VIII, 第一部 解説書, C-170, 1971. 廣成化學協會編, 1953. 技報堂, 東京都.
- 川書店, 東京都,
26. 杉山登, 1969. 有機化合物 微量確認法. 培風館, 東京都.
25. 有機化合物 合成法, 第3集, 92~98, 有機合