アルキルベンゾイルアクリル酸誘導体の 合成とその抗菌性

阿 部 芳 郎・小 山 内 州一・奥村恵一郎

慶応義塾大学工学部（横浜市港北区日吉 3-14-1）

Synthesis and Antimicrobial Properties of Alkylbenzoylacrylic Acid Derivatives

Yoshirō ABE, Shūichi OSANAI, and Keiichirō OKUMURA

Faculty of Engineering, Keio University (3-14-1, Hiyoshi, Kōhoku-ku, Yokohama)

Water soluble alkali metal salts of butyl, octyl and dodecylbenzoylacrylic acids were derived from the corresponding less soluble alkylbenzoylacrylic acids. And the antimicrobial activity and surface tension of their aqueous solutions were examined. They show the antimicrobial activity significantly against Gram positive bacilli, but lesser extent against Gram negative bacilli and fungi. For the antimicrobial activity, octylbenzoyl acrylate is superior and for the surface activity, 3-(2-hydroxy-3-octylbenzoyl)acrylate is superior.

Then the effect of the introduction of hydroxyl or acetylamino group to the alkylbenzoyl acrylic acid on the antimicrobial power and surface activity were also compared.

1 緒 言

芳香核に長鎖基をもつ 3-(4-アルキルベンゾイル)アクリル酸は Kirchner ら¹⁾により初めて合成され、あわせてそれらの抗菌性が測定されたが、ノニルベンゾイルアクリル酸が最もすぐれた抗菌力を示し、ノニル基よりアルキル基が大きくても、小さくても抗菌力が低下し、またその界面活性はノニル基、デシル基をもつものを除いて明白に表れない。

この場合、アルキル基の大きい遊離の酸では水溶性が極めて小さいと考えられるのでそれらを可溶性塩に変えた場合、表面張力及び抗菌力に与える影響について検討した。塩としてはナトリウム塩（一部カリウム塩）及びトリエタノールアミン塩を用いた。

つぎにベンゼン核にヒドロキシル基及びアセチルアミノ基を導入し置換基の種類、位置の差が抗菌性や界面活性に与える影響について検討した。フェノール性ヒドロキシル基やアセチルアミノ基の抗菌性に与える影響はよく知られており^{1),2)}ベンゾイルアクリル酸について特にフェノール性ヒドロキシル基導入の影響がくわしく研究されているがそれらの結果は既報間ではなほだしく相反している。

2 実験および結果

2.1 3-(4-アルキルベンゾイル)アクリル酸のナトリウム塩及びトリエタノールアミン塩

アルキルベンゾイルアクリル酸は Kirchner らの報告¹⁾に準じ **Scheme-1** の反応式にしたがって合成した。得られた 3-(4-アルキルベンゾイル)アクリル酸 (1) の定数は次のとおりである。R=C₃H₇-, mp 91~92°C (90~91°C¹⁾), NV 241.5 (241.8); R=C₇H₁₅-, mp 77~78°C (77~78°C¹⁾), NV 194.4 (194.5); R=C₁₁H₂₃-, mp 82~84°C (81~82°C¹⁾), NV 166.9 (162.8). () は文献値または計算値, 以下同様とする。

ナトリウム塩はそれぞれの遊離酸をエタノールに溶解し、計算量の 1/10 N 水酸化ナトリウムエタノール溶液を充分にかくはんしながら加え、溶媒を留去し残分を真空乾燥後エーテルにてよく洗浄したものを試料とした。またトリエタノールアミン塩は遊離酸と等モルのトリエタノールアミンをアセトン中で 30 min, 室温でかくはん後、溶液を冷却して析出する結晶をアセトンから再結晶し試料とした。定数は次のようである。R=C₃H₇-, mp (°C) 79~80, N (%): 3.38 (3.64), R=C₇H₁₅-, mp 61~63, N: 3.07 (3.17), R=C₁₁H₂₃-, mp 66~68, N: 2.27 (2.81)。

Fig.-1 Preparation of benzoylacrylic acids derivatives.

2.2 ヒドロキシアルキルベンゾイルアクリル酸の合成

表題の化合物は **Scheme-2** の反応式に従って合成した。

2.2.1 アルキルフェノール (3), (4) Ralston の報告⁴⁾に準じて得た *o*-及び *p*-アシルフェノールを Clemmensen 還元して相当する *o*-および *p*-アルキルフェノールを得た。これらアシルフェノール及びアルキルフェノールの定数を **Table-1** に示す。

Table-1 Characteristics of acylphenols and alkylphenols (3), (4).

Alkyl	Position of R	mp (°C) (Ref.)	$n_D^{25.5}$ (Ref.) ⁵⁾
Acylphenols	C ₃ H ₇ -	—	1.5370 (1.5375)
	<i>o</i> -	91~92 (91~91.5) ³⁾	—
	<i>p</i> -	61~62 (62.5) ³⁾	—
	C ₇ H ₁₅ -	—	1.5162 (1.5169)
Alkylphenols (3), (4)	C ₃ H ₇ -	—	1.5179 (1.5180)
	<i>o</i> -	—	1.5160 (1.5165)
	<i>p</i> -	—	1.5022 (1.5029)
	C ₇ H ₁₅ -	—	1.4938 ^(*) (1.4938)
	C ₁₁ H ₂₃ -	—	—
	<i>o</i> -	44~45 (42.5~43.5) ⁴⁾	—
	<i>p</i> -	71~72 (70~71) ⁴⁾	—
	<i>p</i> -	40~41 (41~42) ³⁾	—
	<i>p</i> -	41~42 ^(**)	—
	<i>p</i> -	63~64 (64.5~65.5) ³⁾	—

(*) 45.5°C (**) C% 82.02(82.37), H% 11.31(11.53)

2.2.2 ヒドロキシアルキルベンゾイルアクリル酸 (5), (6), (7)

ヒドロキシオクチルベンゾイルアクリル酸の合成例について次に述べる。反応は古賀の 3-(3-メチル-4-ヒドロキシベンゾイル)アクリル酸合成法⁶⁾を参照した。無水マレイン酸 9.8 g (0.1 mol), 無水塩化アルミニウム 27 g (0.2 mol) 及びテトラクロロエタン 30 ml をかくはん棒, 滴下漏斗を備えた三口フラスコにとり氷冷しながら *o*-オクチルフェノール 20.6 g (0.1 mol) のテトラクロロエタン

(20 ml) 溶液を 30 min で滴下し, 滴下終了後室温にて 5~6 h かくはんする。一夜放置後, 内容を冷却して水 50 ml, さらに濃塩酸 25 ml を徐々に加え, ついで減圧下にテトラクロロエタン及び水を留去した。残分をエーテルに溶解し, 水洗, 硫酸ナトリウム(無水物)で乾燥後エーテルを留去した。残分にベンゼン:アセトン=5:1 の混合溶媒 60 ml を加え得られた淡黄色固体を同一溶媒で融点在一定になるまで再結晶を繰り返し 3-(4-ヒドロキシ-3-オクチルベンゾイル)アクリル酸 2.7 g (収率 9%) を淡黄色結晶として得た。また前の再結晶の母液より溶媒を留去した後, 残分をヘキサン:ベンゼン=2:1 の混合溶

媒で再結晶を繰り返すことにより 3-(2-ヒドロキシ-3-オクチルベンゾイル)アクリル酸 0.9 g (収率 3%) を橙色結晶として得た。なお *p*-オクチルフェノールの場合は 3-(2-ヒドロキシ-5-オクチルベンゾイル)アクリル酸のみが黄色結晶として収率 19% で得られた。再結晶溶媒はヘキサン:アセトン=10:1 の混合溶媒を使用した。他のアルキル基の同族体についても同様に合成した。それらの定数を **Table-2** に示す。ベンゼン核に導入された置換基の位置は NMR によって確認した。ア

Table-2 Characteristics of 3-(hydroxyalkylbenzoyl) acrylic acids (5), (6), (7).

Alkyl		mp °C	C%	H%	NV	Yield %
C ₃ H ₇ -	(5)	131~133	67.52	6.56	225.3	29
	(6)	190~192	67.44	6.53	224.1	13
	(7)	127~129	67.49 (67.72)	6.54 (6.49)	226.7 (226.0)	<5
C ₇ H ₁₅ -	(5)	118~119	71.02	8.04	183.3	19
	(6)	152~153	71.17	7.95	183.8	9
	(7)	109~112	70.77 (71.02)	7.97 (7.94)	183.6 (184.3)	<5
C ₁₁ H ₂₃ -	(5)	116~117	73.64	9.04	153.1	16
	(6)	133~134	72.99	8.82	151.9	6
	(7)	106~107	73.04 (73.30)	8.81 (8.94)	155.9 (155.6)	<5

(): calcd. value

Table-3 NMR spectral data of 3-(butylhydroxybenzoyl)acrylic acids in DMSO-d₆; δ (ppm) from TMS, J (Hz).
R'-COCH=CHCOOH

$\text{R}' : \text{Hb} \begin{array}{c} \text{Hc} \text{ OH} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ \quad \\ \text{Bu} \text{ Ha} \end{array}$	$\text{HO} \begin{array}{c} \text{Hb} \text{ Hc} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ \quad \\ \text{Bu} \text{ Ha} \end{array}$	$\text{Ha} \begin{array}{c} \text{Hb} \text{ Hc} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ \quad \\ \text{Bu} \text{ OH} \end{array}$
Hc, 7.14 (d) Hb, 7.60 (dd) Ha, 7.90 (d) $J_{b,c}=8.6$ $J_{a,b}=2.0$	Hb, 7.09 (dd) Hc, 7.97 (dd) Ha, 7.97 (d) $J_{b,c}=9.0$ $J_{a,c}=2.4$	Hb, 7.15 (dd) Ha, 7.75 (dd) Hc, 8.13 (dd) $J_{a,b}=7.6$ $J_{b,c}=8.3$ $J_{a,c}=2.0$

ルキル基がブチル基の場合の結果は **Table-3** のとおりである。

これらの化合物は **2・1** で述べたときと同様にナトリウム塩およびトリエタノールアミン塩とし、表面張力と抗菌性とを測定した。3-(2-ヒドロキシ-5-アルキルベンゾイル)アクリル酸トリエタノールアミン塩の定数は次のとおりである。R=C₃H₇-, mp (°C) 89~92, C(%) 60.04 (60.44), H(%) 7.86 (7.86), N(%) 3.29 (3.52); R=C₇H₁₅-, mp 68~69, C 63.35 (63.55), H 8.56 (8.66), N 3.04 (3.08); R=C₁₁H₂₃-, mp 81~82, C 66.10 (65.98), H 9.17 (9.29), N 2.61 (2.75)。

2・3 アセチルアミノアルキルベンゾイルアクリル酸の合成

表題の化合物は **Scheme-3** の反応式に従って合成した。

2・3・1 アセチルアミノアルキルベンゼン (9)

先に合成したアルキルベンゼン (1) を常法により濃硫酸-濃硝酸によりニトロ化し、減圧蒸留により分留して次のような沸点を有する *o*-ニトロアルキルベンゼンを得た。R=C₃H₇-, 129~131°C/6 mmHg (131~133/15)⁹⁾, n_D^{20} 1.5223; R=C₇H₁₅-, 148~149/1 (182~184/10)⁹⁾, n_D^{20} 1.5089; R=C₁₁H₂₃-, 164~166/1, n_D^{20} 1.5020, N% 4.76 (4.81)。

これらをスズ-塩酸により還元し、*o*-アミノアルキルベンゼンを合成し、次のような沸点を有する留分を得た。R=C₃H₇-, 91~93°C/1 mmHg (124~126/15)⁹⁾, n_D^{20} 1.5391; R=C₇H₁₅-, 143~144/1 (175/13)⁹⁾, n_D^{20} 1.5180; R=C₁₁H₂₃-, 161~163/1, n_D^{20} 1.5074, N% 4.70 (5.36)。得られた *o*-ニトロアルキルベンゼン、*o*-アミノアルキルベンゼンについては GLC によりその純度を確認し、また必要な官能基については IR スペクトルにより確認を行った。

ついで水酢酸-無水酢酸によりアセチル化して *o*-アセチルアミノアルキルベンゼン (9) を得た。mp (°C) は次のとおりである。R=C₃H₇-, 95~96 (94)¹⁰⁾; R=

C₇H₁₅-78 (78)⁹⁾; R=C₁₁H₂₃- 83~84, N% 4.48 (4.62)。

2・3・2 3-(4-アセチルアミノ-3-アルキルベンゾイル)アクリル酸 (10)

3-(4-アセチルアミノ-3-アルキルベンゾイル)アクリル酸の合成例について次に述べる。反応は Pande らの *o*-アセトトルイジンと無水マレイン酸との反応例を参照して行った¹¹⁾。かくはん棒、温度計を備えた三つ口フラスコに塩化アルミニウム (無水物) 7.1 g (0.054 mol), 二硫化炭素 30 ml をとり氷冷下にかくはんしながら *o*-アセチルアミノオクチルベンゼン 3.7 g (0.015 mol) と無水マレイン酸 1.84 g (0.02 mol) を混合し、ついで二硫化炭素 15 ml を加え、30 min 氷冷下で、後室温にて 4~5 h かくはんして一夜放置後、内容を氷中に注ぎ濃塩酸 20 ml を加え、エーテルにて抽出しエーテル溶液を水洗、硫酸ナトリウム (無水物) にて乾燥後、エーテルおよび二硫化炭素を留去し、残分をアセトン:ヘキサン=2:5 の混合溶媒から mp が一定になるまで再結晶を繰り返して 3-(4-アセチルアミノ-3-オクチルベンゾイル)アクリル酸を 0.73 g, 収率 13% にて微黄色結晶として得た。アルキル基がブチル、ドデシル基の同族体も

Table-4 Characteristics of 3-(4-acetylamino-3-alkylbenzoyl)acrylic acids (10)

Alkyl	mp (°C)	C%	H%	N%	Yield %
C ₃ H ₇ -	180~184	65.87 (65.96)	6.96 (7.27)	4.50 (4.81)	17
C ₇ H ₁₅ -	142~144	68.99 (69.13)	8.13 (8.41)	4.19 (4.03)	13
C ₁₁ H ₂₃ -	144~146	71.38 (71.43)	9.02 (9.24)	3.29 (3.47)	18

() : calcd. value

Fig-2. Surface tension-concentration curves of sodium alkylbenzoyl acrylates; [A] : Free acid (1), [B] : Free acid (5), (6), (7)

Table-5 Surface tension and cmc of sodium benzoylacrylates.

	<div style="text-align: center;"> </div>					cmc (mmol/l)	Surface tension at cmc (dyn/cm)
	2	3	4	5	6		
(5)	-OH	H	H	C ₈ H ₇ -	H	3	35
(6)	H	C ₈ H ₇ -	-OH	H	H	—	—
(7)	-OH	C ₈ H ₇ -	H	H	H	10	34
(10)	H	C ₈ H ₇ -	CH ₃ CONH-	H	H	30	36
(10)	H	C ₇ H ₁₅ -	CH ₃ CONH-	H	H	15	36

同様に合成した。定数を **Table-4** に示す。ベンゼン核に導入された置換基の位置は NMR スペクトルによって確認した。

上に得たアセチルアミノアルキルベンゾイルアクリル酸をエタノール溶液とし、これを当量の炭酸ナトリウム水溶液に加え 30 min 振とうした後溶媒を留去し、残分を減圧乾燥し、さらにエーテルまたはアセトンにて洗浄したものを試料とした。

2.4 表面張力

以上合成したアルキルベンゾイルアクリル酸及びその誘導体塩類の水溶液についてウィルヘルミー型表面張力

計によって測定した。表面張力-濃度の関係を **Fig.-2** 及び **Table-5** に示した。

2.5 抗菌性

抗菌性は寒天希釈法により測定し、各化合物の菌体に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を **Table-6** 及び **7** に示した。

3 考 察

3.1 表面張力

Fig.-2 及び **Table-5** に示すようにアルキルベンゾイルアクリル酸のアルカリ金属塩はアルキル基の炭素数が C₄, C₈, C₁₂ と増加するにしたがって cmc が低濃度側に移動し、かつその表面張力低下能が大きくなる (A)。つぎにヒドロキシル基の影響を見ると **Fig.-2** (B) に示すように表面張力低下能はヒドロキシル基の位置によって異なった結果を与える。水酸基が不飽和酸基の *o*-位をしめるものでは元のヒドロキシル基を含まないアルキルベンゾイルアクリル酸と比較して cmc は変わらず、表面張力低下能がいくらか大きくなる。これに対してヒドロキシル基が不飽和酸基に対し *p*-位にあ

Table-6 The MIC of substituted sodium alkylbenzoylacrylates. MIC: (μg/ml)

Tested microorganisms	Free acid alkyl group	(1)			(5)		(6)		(7)		(10)	
		C ₈	C ₇	C ₁₁	C ₇	C ₁₁	C ₇	C ₁₁	C ₇	C ₁₁	C ₇	C ₁₁
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P		12.5	6.25	25	>100	12.5	—	—	—	—	—	—
<i>S. epidermidis</i> 10131		6.25	3.12	50	>100	12.5	—	—	—	—	—	—
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219		12.5	6.25	50	>100	12.5	100	>100	50	>100	50	50
<i>Sarcina lutea</i> ATCC-1001		—	—	—	—	—	10	>100	50	100	50	10
<i>Escherichia coli</i> NIHJ		>400	>400	>400	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO-3080		>400	>400	>400	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Penicillium chrysogenum</i> 49-132		400	>400	>400	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Aspergillus niger</i> ATCC		>400	>400	>400	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

Bacilli: Heart infusion agar, pH 7.2, 24 h

Fungi: Sabouraud's agar, pH 5.6, 5 d

Table-7 The MIC of substituted alkylbenzoylacrylic acid triethanolamine salts MIC: (μg/ml)

Tested microorganisms	Free acid Alkyl group	(1)			(5)	
		C ₈	C ₇	C ₁₁	C ₇	C ₁₁
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P		3.12	25	6.25	—	—
<i>S. epidermidis</i> 10131		1.56	12.5	3.12	—	—
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219		3.12	25	6.25	>100	>100
<i>Sarcina lutea</i> ATCC-1001		—	—	—	100	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ		>100	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO-3080		>100	>100	>100	>100	>100
<i>Penicillium chrysogenum</i> 49-132		—	—	—	>100	>100
<i>Aspergillus niger</i> ATCC		>100	>100	>100	>100	>100

Bacilli: Heart infusion agar, pH 7.2, 24 h

Fungi: Sabouraud's agar, pH 5.6, 5 d

るものは cmc は高濃度側に移行する一方、表面張力低下作用はほとんど変化しない。*p* 位にアセチルアミド基をもつものは元のアルキルベンゾイルアクリル酸と比較して cmc は高濃度側に移るが cmc 以上における表面張力低下能は元のアルキルベンゾイルアクリル酸とほぼ同じである。

3.2 抗菌性

Table-6 及び **7** に示すように、これらの化合物は一般に

グラム陰性菌, かびに対しては効果は示さない。ただアセチルアミノ基を導入した場合, そのナトリウム塩において *Escherichia coli* に対してもいくらか抗菌力を示した。つぎにナトリウム塩とトリエタノールアミン塩を比較すると (1) の $R=C_7H_{15}$ と (5) の $R=C_{11}H_{23}$ のものにおいては前者が, また残りのものについては後者がすぐれた抗菌力を持っている。抗菌力が比較的すぐれていたグラム陽性菌の場合にはベンゼン核に結合するアルキル基がオクチル基の時, 一般的に抗菌力が大きい (5) の 3-(2-ヒドロキシ-5-アルキルベンゾイル) アクリル酸ナトリウム塩においてはアルキル基としてドデシル基をもつものがもっとも顕著な抗菌性を示した。ブチル基は (1) のものを除いてトリエタノールアミン塩でも, いずれの菌体に対して $100\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値であり良い抗菌力を示さなかった。

またフェノール性ヒドロキシル基の影響をみると o -位にヒドロキシル基をもつもの (5), (7) では抗菌力は低下する。この結果は Kirchner の (2, 4-ジヒドロキシベンゾイル) アクリル酸の場合とよく一致し, 芳香族環とアクリル酸基とを結ぶカルボニル基が o -位のヒドロキシル基と水素結合を形成し, その結果不活性になると考えられているが p -位にヒドロキシル基をもつ (6) においても抗菌力の低下がみられた。つぎにアセチルアミノ基をもつものでは元のアルキルベンゾイルアクリル酸と異なりオクチル基よりもドデシル基を持つものの方が

すぐれた抗菌力を示した。しかしこの場合もヒドロキシル基の導入と同様に抗菌力の低下をもたらし, ヒドロキシル基, アセチルアミノ基の効果は認められなかった。

また以上の結果からアルキルベンゾイルアクリル酸誘導体の場合, 表面張力低下能と抗菌力の間には直接の相関関係の存在しないことが明らかである。

(昭和 52 年 5 月 27 日受理)

文 献

- 1) F.K. Kirchner, J.H. Bailey, C.J. Cavallito, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1211 (1949)
- 2) B.J. Cramer, W. Schroeder, W.J. Moran, C.H. Nield, M. Edwards, C.I. Jarowski, B. Puetzer, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **37**, 439 (1948)
- 3) G. Sandulesco, A. Girard, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (4), **47**, 1312 (1930)
- 4) A.W. Ralston, M.R. McCorkle, S.T. Bauer, *J. Org. Chem.*, **5**, 645 (1940)
- 5) N.K. Adam, W.A. Berry, H.A. Turner, *Proc. Roy. Soc.*, (A), **117**, 540 (1928)
- 6) 古賀 弥, 日化, **77**, 1276 (1956)
- 7) R.R. Read, D.B. Mullin, *J. Am. Chem. Soc.*, **50**, 1763 (1928); *Chem. Abstr.*, **22**, 2370 (1928)
- 8) I.J. Rinkes, *Rec. Trav. Chim.*, **63**, 89 (1928)
- 9) G. Vavon, A. Guedon, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (4), **47**, 901 (1930); *Chem. Abstr.*, **25**, 1808 (1931)
- 10) W.P. Neumann, *Angew. Chem.*, **70**, 401 (1958)
- 11) C.S. Pande, S.K. Gandhi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 1987 (1967)

訂 正

油化学 26, 8 月号 (1977) に下記のような誤りがありましたので訂正いたします。

ページ	行	誤	正
458	英文 4	Ana their building performances detergency	And their detergency building performances
"	" 5	in a sysem	in a system
461	右下 4	ナトリウム (無水物)	硫酸ナトリウム (無水物)
462	右 10, 22	自由度 ϕ	自由度 ϕ
463	上 の 表	$(\text{VIII})_{n=1}\text{-Na}$, $(\text{VIII})_{n=1}\text{-Na}$	$(\text{VIII})_{n=1}\text{-Na}$, $(\text{VIII})_{n=2}\text{-Na}$
470	右式最下段	$\begin{array}{c} \text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{C}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_{n+2}\text{H}_{2n+3} \quad \text{OH} \end{array} \quad (\text{II})$	$\begin{array}{c} \text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{C}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{C}_{n+2}\text{H}_{2n+3} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \end{array} \quad (\text{II})$
472	Fig. 4	Benzylhxadecyl	Benzylhexadecyl
499	左 2	OH が陰イオンと	OH が陽イオンと