[農化 第 41 巻, 第 4 号, p.135~138, 1967]

フランカルボン酸チオエステル類の合成

丹羽栄二*, 青木博夫, 田中 博, 故田村悌一

(名古屋大学農学部農芸化学科)

昭和 41 年 10 月 27 日 受 理

Synthesis of Thio-2-furoates

By Eiji NIWA*, Hiroo AOKI, Hiroshi TANAKA and the late Teiichi TAMURA

Department of Agricultural Chemistry, Faculty of Agriculture, Nagoya University

The synthesis of two types of 2-furancarboxylic acid-thioester, (A) phenylthio-2-furoates, benzene ring of which is substituted with methyl, nitro or halogen group, and (B) alkylthio-2-furoates, alkyl group of which is methyl, ethyl, *n*-propyl, benzyl etc., is described. Also, phenyl-2-furoates (C) are synthesized for the comparison of bacterio- and fungistatic activities. The former two groups are superior to the later in the point of fungistatic activity to *Trichophyton asteroides*.

(* Present address : Faculty of Fisheries, Prefectural University of Mie)

(Received October 27, 1966)

緒 言

チオエステル系化合物の抗菌力については、すでに多くの報告がみられる。たとえばエチルメルカプタン⁽¹⁻³⁾およびチオフェノール^(4,5)等のエステル類も合成され、その生理活性の著しいことも認められているが、フランカルボン酸のチオエステルについての系統的な検討は未だなされてはいないようである。

筆者らは農産廃物であるフルフラールの利用という観点から、フルフラールをフランカルボン酸に導き、これと種々のメルカプタンと縮合させたチオエステルを合成しその抗菌作用の検討を試みた。メルカプタンとしては、チオフェノール類 5 種、アルキルチオール 13 種を

選んでエステル化を行なった。また、フランカルボン酸のフェノールエステル類を合成しチオエステル類との抗菌力を比較した。合成したチオエステル類を第 1 表, 第 2 表に, エステル類を第 3 表に示した。

実 験

フランカルボン酸-フェニルチオエステル (A-グループ) の合成

塩化フロイル 13g (0.1M), およびそれぞれ対応する各チオフェノール (第 1 表参照) (0.1M) をオキシ塩化リン 50ml に溶解し 4 時間加熱還流させる。反応溶液を冷却後, 約 10 倍容の 5% カセイソーダに注ぎオキシ塩化リンを分解し生ずる油状物質をエーテルで抽出する。

第 1 表 フランカルボン酸フェニルチオエステル類 (A-グループ)

化 合 物 (A-グループ) 	合 成 原 料 塩化フロイル (0.1 M)+	融点 ℃	収率 %	元 素 分 析 値				文 献
				理 論 値		実 験 値		
				C %	H %	C %	H %	
R=C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ SH (0.1 M)	45	70	64.68	3.95	64.32	3.22	(4)
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SH (〃)	76	61	66.03	4.62	66.68	4.63	
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ SH (〃)	76	50	55.34	3.94	55.12	4.13	
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ SH (〃)	80	56	46.66	2.49	47.08	3.04	
<i>p</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄	<i>p</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄ SH (〃)	134	32	53.01	2.83	52.67	3.08	

* 現在：三重県立大学水産学部

エーテル溶液を 10% カセイソーダ, ついで蒸留水で洗滌し, 無水硫酸ナトリウムで脱水後エーテルを溜去する. 残渣を減圧で蒸留し, 蒸溜後冷却し固化したものをアルコール-水で再結晶した. 得られたチオエステルを第 1 表に示した.

フランカルボン酸-アルキルチオエステル (B-グループ) の合成

アセトン-水 (1:1) 50ml に各メルカプタン (第 2 表) (0.1M) を溶解し室温で攪拌しながら, 36% 重炭酸ナトリウム水溶液 15ml および塩化フロイル 13g (0.1M) を

それぞれ滴下漏斗により注加する (所要時間 20 分). 滴下終了後 30 分間攪拌を続けた後アセトンを溜去する. 反応溶液を冷却後エーテルで抽出しエーテル層を 10% アンモニア水溶液で, ついで蒸留水でおのおの 3 回洗滌する. エーテル溶液を無水硫酸ナトリウムで脱水後減圧で蒸留する. なお, チオフランカルボン酸の合成は S. Patton⁽⁷⁾ の方法にしたがった. またフランカルボン酸メチルチオエステルの合成の際の反応温度は 0°で行なった. 合成したアルキルチオエステルを第 2 表に示した.

第 2 表 フランカルボン酸アルキルチオエステル類 (B-グループ)

化 合 物 (B-グループ) 	合 成 原 料 塩化フロイル (0.1 M)+	沸 点 °C/mmHg	収率 %	元 素 分 析 値				文 献
				理 論 値		実 験 値		
				C %	H %	C %	H %	
R=H	H ₂ S (gas)	101/16	75	46.85	3.14	46.28	3.12	(6)
CH ₃	CH ₃ SH (0.1 M)	83/7	痕跡	67.27	2.82	66.72	3.11	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ SH (〃)	115/25	71	53.82	5.16	54.16	6.00	(7)
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇ SH (〃)	176/120	51	56.44	5.92	55.89	5.58	
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉ SH (〃)	108/8	16	58.66	6.56	58.31	6.76	
n-C ₅ H ₁₁	n-C ₅ H ₁₁ SH (〃)	148/17	25	60.57	7.00	59.89	7.14	
n-C ₆ H ₁₃	n-C ₆ H ₁₃ SH (〃)	158/17	55	62.23	7.59	62.85	8.67	
n-C ₇ H ₁₅	n-C ₇ H ₁₅ SH (〃)	169/7	45	63.68	8.01	64.02	8.72	
n-C ₈ H ₁₇	n-C ₈ H ₁₇ SH (〃)	190/7	78	64.96	8.39	65.43	8.91	
n-C ₉ H ₁₉	n-C ₉ H ₁₉ SH (〃)	184/4	痕跡	66.09	8.72	66.67	8.89	
n-C ₁₀ H ₂₁	n-C ₁₀ H ₂₁ SH (〃)	220/6	20	67.12	9.26	66.88	8.48	
CH ₂ =CHCH ₂	CH ₂ =CHCH ₂ SH (〃)	128/8	10	57.12	4.79	56.82	5.11	
CH≡CCH ₂	CH≡CCH ₂ SH (〃)	116/7	痕跡	57.89	3.64	57.77	4.08	
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ SH (〃)	193/15	66	66.03	4.62	65.54	4.55	

第 3 表 フランカルボン酸フェニルエステル類 (C-グループ)

化 合 物 (C-グループ) 	合 成 原 料 塩化フロイル (0.1 M)+	沸 点 °C/mmHg (融点 °C)	収率 %	元 素 分 析 値				文 献
				理 論 値		実 験 値		
				C %	H %	C %	H %	
R=C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ OH (0.1 M)	(37.5)	32	68.18	4.58	67.92	4.44	(8)
<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ OH (〃)	158/44	34	71.28	4.99	71.70	4.97	(8)
<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ OH (〃)	170/14	14	〃	〃	71.47	5.20	(8)
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ OH (〃)	(59)	62	〃	〃	71.33	4.68	(8)
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ OH (〃)	164/14	21	59.34	3.12	59.60	2.80	
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ OH (〃)	155/9	45	〃	〃	59.33	3.21	
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ OH (〃)	(72)	86	〃	〃	58.98	3.16	(9)
<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄ OH (〃)	175/10	31	49.46	2.64	48.16	2.61	
<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄ OH (〃)	(81)	38	〃	〃	49.37	2.47	
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ OH (〃)	(89)	72	〃	〃	49.46	2.84	(9)
<i>o</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄	<i>o</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄ OH (〃)	(88)	48	56.66	3.03	56.83	2.97	
<i>m</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄	<i>m</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄ OH (〃)	(163)	82	〃	〃	56.25	2.64	
<i>p</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄	<i>p</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄ OH (〃)	(182)	63	〃	〃	57.11	2.64	

フランカルボン酸フェニルエステル (C-グループ) の合成

塩化プロイル 13g (0.1M), および各フェノール (第3表) (0.1M) を 100° で 2 時間加熱する. 反応溶液を冷却後エーテルに移しとり 10% カセイソーダ, ついで蒸留水でおのおの 3 回洗滌する. エーテル溶液を無水硫酸ナトリウムで脱水した後エーテルを溜去する. 残渣を減圧蒸留し蒸留後固化したものについてはアルコール-水で再結晶した.

抗菌力テスト

抗菌力テストは in vitro で *Trichophyton asteroides*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Staphyrococcus aureus* 209 P. 等について科研化学株式会社に委託して行なった. その結果, この系統の化合物は *T. asteroides* に対してとくに有効であったので, その結果を第 4 表に示した.

第 4 表 フランカルボン酸エステルおよびチオエステル類の *Trichophyton asteroides* に対する静菌価*

(A-グループ)		(B-グループ)		(C-グループ)	
R	静菌価	R	静菌価	R	静菌価
C ₆ H ₅	64,000	H	128,000	C ₆ H ₅	4,000
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	64,000	CH ₃	4,000	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	8,000
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	128,000	C ₂ H ₅	4,000	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	16,000
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	16,000	<i>n</i> -C ₃ H ₇	8,000	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	16,000
<i>p</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄	8,000	<i>n</i> -C ₄ H ₉	8,000	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	8,000
		<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	128,000	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	8,000
		<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	4,000	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	8,000
		<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	4,000	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	—
		<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	4,000	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	16,000
		<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	4,000	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	—
		<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	4,000	<i>o</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄	8,000
		CH ₂ =CHCH ₂	4,000	<i>m</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄	—
		CH ₂ =CCH ₂	8,000	<i>p</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄	—
		C ₆ H ₅ CH ₂	64,000		

* 静菌価: 菌の生育阻止最大稀釈倍率.

結論——化学構造と抗菌活性

1. ベンゼン中の置換基の生理活性に及ぼす影響:

A-グループおよび C-グループにおいて見られるごとくおのおのフェニル基にメチル, クロルおよびブロム等の導入によって生理活性は上昇した. また, 置換基の電気陰性度の大小が生理活性の変化と無関係であることは前報⁽¹⁰⁾ の 2-フリル・フェニル・ケトン誘導体と同様であ

った.

2. アルキル基炭素数の影響: B-グループにおいて, メルカプタンの炭素数が増加するのに比例して生理活性は上昇し, 炭素数 5 で最大値を示し以後減少する. ただし炭素数が零のチオフランカルボン酸では例外で活性は著しい.

3. チオエステルとエステルが生理活性に及ぼす差: A-グループのチオエステルの硫黄を酸素で置換したフランカルボン酸フェニルエステル (C-グループ) の抗菌力は, おのおのその対応するフェニル置換基について比較した場合, 一般に A-グループの方が活性が強い.

考 察

B-グループのうち炭素数が 5 であるフランカルボン酸-*n*-アミルチオエステル, およびベンジルチオエステルがフェニルチオエステル類と同様に強力な抗微生物を示すことから, この系統の化合物の活性の発現には必ずし

もフェニルまたはアルキル基という特定の原子団の存在が必要ではなく, これらはむしろ薬剤分子に活性の上昇を助けるいわゆる助作用団ともいふべきもので, 分子を生体内へ移行させるに必要なある物理化学的条件を具えていることが問題であると推定される.

また, もし, これらチオエステルが体内で加水分解されて生じたメルカプタン自体が毒性を表わすとすれば, これらの各メルカプタン部分も主作用団としての意味もでてくるであろうが, この問題については今後の検討が必要であると考え.

要 約

(1) フランカルボン酸チオエステルおよびエステル類を合成した.

(2) 抗菌力, 抗微生物力を試験したところ, とくに *Trichophyton asteroides* に有効であった.

最後に, 抗菌力テストをお引受くださった科研化学株式会社酒井純雄氏, および元素分析を担当された名古屋大学農学部元素分析室浜地三恵子嬢, 中根紀代子嬢に感謝します.

本研究は日本農芸化学会 38 年度大会 (東京, 昭和 38 年 4 月 4 日) で発表した

-
(1) S. Kushner et al.: <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 77 , 1152 (1955).	(5) 宮木高明ら: 特許公告, 昭和 39 年, No. 26,566.
(2) M. Solotovskiy et al.: <i>Am. Rev. Tuberc.</i> , 74 , 68 (1956).	(6) S. Patton: <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 71 , 3571 (1949).
(3) E. L. Oginsky et al.: <i>Congr. intern. biochem.</i> , 1955 , 132.	(7) E. Adamus et al.: <i>J. Chem. Soc.</i> , 1960 , 2649 (1960).
(4) 赤石博吉ら: 工化誌, 56 , 718 (1953).	(8) Tiwari et al.: <i>J. Ind. Chem. Soc.</i> , 31 , 581 (1954).
	(9) Tiwari et al.: <i>ibid.</i> , 31 , 841 (1954).
	(10) 故田村悌一ら: 本誌, 41 , 64 (1967).
-