ヘテロ環化合物の研究 (第2報) 2-Furylvinylbenzene 類の
合成ならびにポーラログラフィーについて¹⁾

吉名重多賀, 田中 昭

名城大学薬学部²⁾

Studies of Heterocyclic Compounds. II. Synthesis of 2-Furylvinyl-
benzenes and Studies of Polarography¹⁾

SHIGETAKA YOSHINA and AKIRA TANAKA

Faculty of Pharmacy, Meijo University²⁾

(Received July 22, 1967)

2-[2-(2-Furyl) vinyl] nitrobenzene, 3-[2-(2-furyl) vinyl] nitrobenzene, 4-[2-(2-furyl) vinylene]nitrobenzene, 4-[2-(5-bromo-2-furyl) vinyl]nitrobenzene, and 4-[2-(5-methyl-2-furyl) vinyl]nitrobenzene were prepared by the Wittig reaction. Stereoisomers of 5-bromo and 5-methyl derivatives were obtained during their synthesis, and their fractionation and isolation were effected. Polarographic measurements of these compounds were carried out.

著者等はさきに日本薬学会第86年年会³⁾において、フラン誘導体の抗菌性物質としての構造上の分類を行ない、それらの抗菌性について報告を行なった。そのさい 2-furylvinylbenzene 型化合物のなかではとくに 2-(5-nitro-2-furyl)vinylnitrobenzene 類の抗菌性に興味のあることを指摘した。今回著者等はこの種化合物における nitro-phenyl 基が直接抗菌作用に関係があるかどうか、また一方フラン核 5-位の置換基の種類、およびベンゼン核上のニトロ基の位置的關係による抗菌性の比較検討を行なう目的で、5-置換-2-フリールビニールニトロベンゼン類の合成を行ない、さらにこれら化合物を中心に、ニトロ基の半波還元電位と化学構造ならびに抗菌性との関係を究明するためポーラログラフィーの測定を行なった。

該誘導体は大略つぎに示すように、2つの方法により合成した。

まず2-(5-methyl-2-furyl)vinylnitrobenzene 類の合成は 2-および 3-ニトロ体について行なったが、このさい用いた 5-methyl-2-furfuryl triphenyl phosphonium chloride (IV) は Chart 1 のように 5-methyl-2-furfural (I) から合成した。また 4-ニトロ体は (B) 法にしたがい合成したが、この場合には反応混合物の減圧蒸留により得られる黄色針状晶 mp 50—52° (bp₃ 65—70°) (VII) および蒸留残渣から得られた赤色プリズム晶 (VIII) mp 110—111° の二種の結晶を得た。ここに得た VII および VIII は分析値から同じ分子式を有するものと考えられ、

1) 日本薬学会第86年年会発表, 仙台, 1966年10月.

2) Location: Tenpaku-cho, Showa-ku, Nagoya.

3) 日本薬学会第86年年会, 富山, 1966年4月.

4) R. Ketcham, D. Jambotkar, L. Martinelli, *J. Org. Chem.*, **27**, 4666 (1962).

Chart 1.

Chart 2.

両者は幾何異性体の関係にあるものと推定した。

つぎに 2-furylvinylbenzene 類中 2-ニトロ体 (IX)⁶⁾ および 3-ニトロ体 (X) は (A) 法により 2-furfuryl-triphenylphosphonium chloride (IV') から合成した。

また 4-ニトロ体 (XI)⁷⁾ は (B) 法により合成したが何故かこれらのさいには、ともに異性体が捕捉できなかった。続いて、2-[2-(5-bromo-2-furyl)vinyl]nitrobenzene 類の合成においては 5-bromo-2-furfuryl triphenyl phosphonium chloride の合成に失敗したため、(B) 法により 4-ニトロ体のみを合成した。しかしこの場合にも 4-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]nitrobenzene (XI) の場合と同様生成物を $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-C}_6\text{H}_6$ カラムクロマトで分離することにより、幾何異性体の関係にあると思われる二種の物質すなわち、橙色プリズム晶 (XII) mp 89—90° と橙赤色針状晶 (XIII), mp 126.5—127.5° を得た。さらに幾何異性体の関係にあると思われる VII および VIII の IR スペクトルを測定したところ、それぞれ全体にあまり違いは認められないが、VII と VIII では 900—1000 cm^{-1} の吸収帯に大きな差異が認められ、また XII と XIII では 600—800 cm^{-1} に若干幾何異性らしい違いが認められた。その Chart は Fig. 1 のようである。

以上得た化合物を表で示せば Table I のようである。

さて、ニトロフラン誘導体の半波還元電位に関する研究は館,⁸⁾ 佐々木⁹⁾ および Beckett¹⁰⁾ 等により行なわれているが、測定された物質は主としてかなり古くに合成された 5-nitro-2-furfural の Schiff 塩基型化合物が主体であり、その後合成された概して抗菌力の強いフリールビニール型化合物についてはほとんど研究されていない。他方 Beckett 等,¹¹⁾ Austin¹²⁾ および Paul 等¹³⁾ はニトロフラン誘導体薬剤を含む medium 中で細菌を incubate して得られたものや、またはニトロフラン誘導体薬剤を投与した動物尿中より得られた代謝産物のク

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra VII, VIII, XII and XIII in Nujol

5) E.W. Scott, J.R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 2549 (1932).

6) E.D. Amstutz, E.R. Spitzmiller, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 367 (1943).

7) D.M. Brown, G.A.R. Kon, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2147.

8) 館勇, 薬学研究, **20**, 38 (1948).

9) T. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **2**, 99, 104 (1954).

10) A.H. Beckett, A.E. Robinson, *J. Med. Pharm. Chem.*, **1**, 155 (1959).

11) A.H. Beckett, A.E. Robinson, *J. Med. Pharm. Chem.*, **1**, 135 (1959).

12) F.L. Austin, *Chem. & Ind.* (London), **1957**, 523.

13) H.F. Paul, V.R. Ells, F. Kopko, C. Bender, *J. Med. Pharm. Chem.*, **2**, 563 (1960).

TABLE I.

No.	R	NO ₂	Synthetic method	Solvent	mp (°C)	Appearance	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
									Calcld.			Found		
									C	H	N	C	H	N
V	CH ₃	<i>o</i>	A	—	(bp ₆ 175—178)	yellowish oil	32	C ₁₃ H ₇ O ₃ N	64.72	4.84	6.11	64.55	5.01	6.33
VI	CH ₃	<i>m</i>	A	EtOH	79—81	yellow prisms	20	C ₁₃ H ₇ O ₃ N	64.72	4.84	6.11	64.77	4.91	6.30
VII	CH ₃	<i>p</i>	B	50% EtOH	50—52	yellow needles	3.9	C ₁₃ H ₇ O ₃ N	64.72	4.84	6.11	64.59	4.77	6.10
VIII	CH ₃	<i>p</i>	B	50% EtOH	110—111	reddish prisms	9.8	C ₁₃ H ₇ O ₃ N	64.72	4.84	6.11	64.68	4.83	6.13
IX	H	<i>o</i>	A	—	(bp ₂ 145—147)	yellowish oil	3.5	C ₁₂ H ₉ O ₃ N	—	—	—	—	—	—
X	H	<i>m</i>	A	50% EtOH	70—72	yellow plates	65	C ₁₂ H ₉ O ₃ N	—	—	—	—	—	—
XI	H	<i>p</i>	A	EtOH	130—131	yellow plates	56	C ₁₂ H ₉ O ₃ N	—	—	—	—	—	—
XII	Br	<i>p</i>	B	EtOH	79—80	orange prisms	5.1	C ₁₂ H ₈ O ₃ NBr	48.33	2.74	4.69	48.41	2.93	4.58
XIII	Br	<i>p</i>	B	EtOH	126.5—127.5	orange red needles	5.34	C ₁₂ H ₈ O ₃ NBr	48.33	2.74	4.69	48.09	2.82	4.44

ロマトおよびスペクトルの考察からニトロフラン類のニトロ基のアミノ基への還元を暗示している。また、Ebentino 等¹⁴⁾ はニトロフラン類のアミノフラン類への合成化学的還元成功した。続いて Olivard 等¹⁴⁾ はニトロフラン類を投与した動物の尿中より得た代謝産物を Ebentino 等の合成したアミノフラン類と同定し、もって動物体内でも 5-位ニトロフラン類がアミノフラン類に還元される事実を実験的に証明した。以上述べた事実からニトロフラン類においてはニトロ基がアミノ基へ還元される過程がニトロフラン類の抗菌性発現に深い関連性があるのではないかと考えた。したがって、まず著者等は今回合成した化合物、V—XIII、および前報までに合成した 2-(2-furyl)vinylbenzene 類のニトロ置換誘導体のニトロ基の位置の違いによる半波還元電位の差異 (Table II) を検討した。さらに、それら半波還元電位の差異が抗菌性とどのような関係があるかを究明するため、種々ニトロ置換フリールビニールベンゼン類 (Table II) ならびにすぐれた抗菌性を有するニトロフラン化合物 (Table III) の半波還元電位の測定を行なった。測定の結果は Table II, III, および IV に示すようである。

TABLE II. Half-wave Potentials of Various 2-(2-Furyl)vinylbenzenes

Compound			E _{1/2}				
No.	X	R	pH 8.0	7.0	6.0	5.0	2.2
XIV	NO ₂	H	-0.470	-0.450	-0.340	-0.300	-0.160
XV	NO ₂	<i>o</i> -NO ₂	-0.450	-0.359	-0.279	-0.223	-0.070
					-0.487	-0.353	-0.231
XVI	NO ₂	<i>m</i> -NO ₂	-0.380	-0.340	-0.282	-0.170	-0.132
			-0.615	-0.521	-0.440	-0.365	

14) F.F. Ebentino, J.J. Carroll, G. Gever, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 513 (1962).15) J. Olivard, S. Valenti, J.A. Buzard, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 524 (1962).

XVII	NO ₂	<i>p</i> -NO ₂	-0.380	-0.370	-0.282	-0.240	-0.095
			-0.570	-0.536	-0.440	-0.390	-0.243
XVIII	NO ₂	<i>p</i> -Cl	-0.400	-0.333	-0.294	-0.233	-0.088
							-0.108
XIX	NO ₂	<i>p</i> -CH ₃	-0.464	-0.375	-0.310	-0.250	-0.095
XX	NO ₂	<i>p</i> -OH	-0.390	-0.206	-0.276	-0.230	-0.067
IX	H	<i>o</i> -NO ₂	-0.600	-0.589	-0.490	-0.365	-0.295
X	H	<i>m</i> -NO ₂	-0.686	-0.605	-0.530	-0.460	-0.238
XI	H	<i>p</i> -NO ₂	-0.636	-0.617	-0.599	-0.460	-0.314
V	CH ₃	<i>o</i> -NO ₂	-0.615	-0.575	-0.560	-0.520	-0.165
VI	CH ₃	<i>m</i> -NO ₂	-0.570	-0.515	-0.475	-0.425	-0.160
VII	CH ₃	<i>p</i> -NO ₂	-0.727	-0.649	-0.566	-0.498	-0.332
VIII	CH ₃	<i>p</i> -NO ₂	-0.570	-0.468	-0.405	-0.350	-0.201
XII	Br	<i>p</i> -NO ₂	-0.580	-0.499	-0.490	-0.450	-0.198
XIII	Br	<i>p</i> -NO ₂	-0.499	-0.466	-0.465	-0.437	-0.167
XXI	-COOCH ₃	<i>o</i> -NO ₂	-0.676	-0.544	-0.424	-0.382	-0.221
			-1.206	-1.167	-0.940	-0.832	-0.448
XXII	-COOCH ₃	<i>m</i> -NO ₂	-0.616	-0.537	-0.450	-0.360	-0.191
XXIII	-COOCH ₃	<i>p</i> -NO ₂	-0.580	-0.495	-0.394	-0.350	-0.185

TABLE III. Half-wave Potentials of Various Nitrofurans Derivatives

No.	Compound	$E_{1/2}$				
		pH 8.0	7.0	6.0	5.0	2.2
XXIV	NF ^a)-CH=CHCONH ₂	-0.445	-0.390	-0.375	-0.342	-0.090
XXV	NF ^a)-CH=NNHCONH ₂	-0.445	-0.414	-0.362	-0.299	-0.120
XXVI		-0.400	-0.345	-0.295	-0.280	-0.100
	HCl					
XXVII	(NF ^a)-CH=CH-) ₂ -C=N-NH C=NH NH ₂	-0.370	-0.337	-0.305	-0.219	-0.080
XXVIII	NF ^a)-CH=CH-	-0.372	-0.315	-0.276	-0.235	-0.080
XXIX	NF ^a)-CH=CH-	-0.373	-0.340	-0.316	-0.305	-0.101
XXX	NF ^a)-CH=CH-COCH ₃	-0.390	-0.350	-0.300	-0.273	-0.095
XXXI	NF ^a)-CH=CHCOCH ₂ Br	-0.350	-0.336	-0.322	-0.275	-0.075
XXXII	NF ^a)-CH=CH-	-0.440	-0.375	-0.342	-0.240	-0.075
XXXIII	NF ^a)-CH=CH-	-0.432	-0.355	-0.321	-0.268	-0.095
XXXIV	NF ^a)-CH=CH-	-0.388	-0.349	-0.240	-0.156	-0.080

TABLE IV. Antibacterial Activities

(Minimum inhibitory concentration $\mu\text{g/ml}$)

Compound No.	<i>E. coli</i> ^{a)} (0-55)	<i>St. aureus</i> ^{a)} (209-P)	<i>B. subtilus</i> ^{a)}
XV	>3.13	>3.13	0.39
XVI	3.13	3.13	0.78
XVII	>3.13	>3.13	0.19>
XVIII	>25	25	12.5
XIX	1.56	1.56	0.19
XX	>25	25	>25
K	>25	>25	>25
X	>25	>25	>25
XI	>25	>25	>25
VI	>25	>25	>25
VIII	>3.13	>3.13	>3.13
XII	>12.5	>12.5	>12.5
XIII	>3.13	>3.13	>3.13
XXI	>25	>25	>25
XXII	>6.25	>6.25	>6.25
XXIII	>6.25	>6.25	>6.25
XXIV	12.5	12.5	3.13
XXV	3.13	1.56	0.39

^{a)} incubation time 48 hrFacing investigation of the relation between antibacterial activity and half-wave potential, in order to simplify these conceptions, the antibacterial activity test had been done just three species *in vitro* which mentioned above.

考 察

以上の結果から (1) ベンゼン核上のニトロ基の位置の相違による半波還元電位 ($E_{1/2}$) の変化は 2-(2-furyl)-vinylnitrobenzene 類を除いて大略, *o*, *m*, *p* (V, VI, VII; XV, XVI, XVII; XXI, XXII, XXIII.) の順に減少する。また, (2) ベンゼン核とフラン核の両方にニトロ基がある場合には Table II から明らかなように, フラン核 5-位のニトロ基の $E_{1/2}$ は -0.400 前後であり, ベンゼン核上のニトロ基の $E_{1/2}$ は -0.600 前後であることが明らかであり, フラン核上のニトロ基の影響により若干ベンゼン核上のニトロ基の $E_{1/2}$ は減少する。つぎに, 興味あることは (3) Table II の XV, XVI, XVII と Table III の XXXII, XXXIII, XXXIV のフラン核上ニトロ基の $E_{1/2}$ を比較するにベンゼン核上のニトロ基が *o*, *m* および *p* 位にある場合の $E_{1/2}$ とピリジール基の α , β および γ の $E_{1/2}$ とがそれぞれ対応し, これらの *in vitro* における抗菌力も *m*-ニトロ体および β -ピリジール体が最も大であることである。(4) 総括的に Table IV の抗菌性と Table II の $E_{1/2}$ との関係を見ると XX を除いて pH 7 における $E_{1/2}$ が -0.400 より 0 付近の XV, XII XVII および XIX はかなりの抗菌性を有することが判明した。換言すれば furylvinylbenzene 類のニトロ体のニトロ基がベンゼン核上のみあるものでは抗菌性は認められず, 従来のニトロフラン類と同様フラン核 5-位にある場合のみ相当の抗菌力が認められそれらの $E_{1/2}$ の値は一定の範囲内 (-0.400 — -0.300) にある傾向がうかがわれる。つぎに (5) Table III から考えられることは強い抗菌力を有するこれら化合物の $E_{1/2}$ は XXV を除いてすべて pH 7 で -0.400 — -0.35 の範囲にあり, とくにニトロフリールビニール型化合物における抗菌力と $E_{1/2}$ との関係の密接さを物語るものであろう。このことはさきに述べたニトロフラン類のニトロ基の還元過程が抗菌性に深い関係があるのではないかと推考した思想を支持する一つの資料と考えられる。

実 験 の 部

2-Furfuryl triphenylphosphonium chloride (IV') 2-Furfuryl chloride の 18.6 g (0.161 mole) と $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ の 42 g (0.161 mole) を C_6H_6 の 100 ml 中で 12 hr 還流後冷却, 吸引ろ取, 淡褐色板状晶 mp 215—240° 48 g (79.5%). CHCl_3 —石油エーテルから再結晶, 無色板状晶, mp 245—246° Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{OCIP}$: C, 72.92; H, 5.32.

Found: C, 72.87; H, 5.31.

5-Methyl-2-furfuryl triphenylphosphonium chloride (IV) 5-Methyl-2-furfuryl alcohol 27 g (0.259 mole) とピリジン 25 g (0.361 mole) を ether 25 ml に溶解し, $-8-10^{\circ}$ に冷却し, 攪拌下, SOCl_2 40 g を ether の 30 ml に溶かした溶液を徐々に滴下後, さらに 30 min 攪拌, 反応後 ether の 100 ml を加え, ether 溶液をサイフォンで取り出し, 50% NaOH 溶液で中和し, 無水酢酸ナトリウムで一夜乾燥, ether を留去し残渣 17 g を得, この残渣中にある 5-methyl-2-furfuryl chloride (III) は不安定で蒸留中容易に分解をおこすので, このまま C_6H_6 50 ml 中で 51 g の $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ と混和し, 暗所で室温にて 1 週間後析出せるペースト状の物質少量を得た. このものはそのまま 2-[2-(5-methyl-2-furyl)vinyl]nitrobenzene 類の製造に供した.

2-(2-Furyl)vinylbenzene 類 A 法 (V, VI, IX, X) Furfuryl triphenylphosphonium chloride 類 0.02 mole とニトロベンズアルデヒド類 3.2 g (0.02 mole) を ether 100 ml に混和し, MeONa 1.1 g (0.02 mole) を加え, 室温で約 1 hr 攪拌, 反応後石油ベンジン 20 ml を加え析出した結晶を吸引濾別. 母液を濃縮後, 続いて少量の C_6H_6 に溶解し $\text{C}_6\text{H}_6\text{-Al}_2\text{O}_3$ カラムクロマトにより精製を行ない $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P=O}$ と分離後蒸留または再結晶により, Table I に示す V, VI, IX, および X の化合物を得た.

B 法 (VII, VIII, XI, XII, XIII) 4-Nitrobenzyl triphenylphosphonium chloride 4.3 g (0.01 mole) と 5-位置換フルフラール類 0.01 mole とを ether 100 ml に混和し, EtOH 200 ml に加え攪拌下 NaH 0.24 g (0.01 mole) を加え, 室温にて約 2 hr 反応後, 減圧下 EtOH を留去し, ether 少量を加え析出する結晶を濾別, 母液を濃縮後分離精製を行ない, Table I に示す. VII, VIII, XI, XII および XIII を得た.

VII と VIII の分離精製 B) 法の 2 倍量の反応により得られた反応混合物を下に示すごとく分離精製を行ない, VII および VIII を得た (Chart 3).

XII と XIII の分離精製 B) 法の 2 倍量で反応を行ない得られた反応混合物を下に示すごとく分離精製を行ない XII および XI を得た (Chart 4).

半波還元電位の測定 試料の調製

- (1) 10^{-3} モルアルコール溶液を調製する.
- (2) (1) の溶液の 0.5 ml に EtOH 4.5 ml, McIlvain 緩衝溶液 (pH8—2.2) の 5 ml, 1 N KCl 溶液 2.5 ml および精製水 2.5 ml を順に加えてよく振盪した後測定に供した.

測定法 器種: TF 500 型 (柳本製); 直流ポーラロ使用. 外部標準電極には飽和甘汞電極使用, 対極は水銀池, 水銀滴下速度 14—16 drop/min, 測定温度 30° (恒温槽使用).

Chart 4.

謝辞
す.

本研究にあたり，元素分析を実施された本学分析センターの出口芳彦氏および中西徳義氏に深謝しま