固体Ⅵ mp 188°C (分解), 141°~149°C 軟化を得た。IR; 3450 cm^{-1} (ν_{OH}), 1370 と 1380 cm^{-1} (δ_{CH} ジエムジメチル), 1180 cm^{-1} (C-O-C の変角振動), 805 と 750 cm^{-1} (δ_{CH} ベンゼン環の面外変角)。UV; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 240, 273, 330 (肩) $\text{m}\mu$ 。

クロマトで分離した粗Ⅵを真空昇華(260°~280°C / 0.001mm)

し黄色固体 mp 94°C Ⅶを得た。IR; Ⅵとほとんど同じ吸収を示すが, ν_{OH} は消失している。UV; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 238, 291, 330 (肩) $\text{m}\mu$ 。

終りにのぞみ種々御指導をいただいた表 美守助教授と, 測定に協力していただいた斉賀 耀氏に深く感謝する。

(1963 年 4 月, 日本化学会第 16 年会発表)

5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン

およびその誘導体の合成*1

(昭和 40 年 6 月 3 日 受理)

加 藤 安 彦・原 泰 毅・平 尾 一 郎†

3-(5-ニトロ-2-フリル)-2-メチルアクリル酸から酸クロリド, 酸ヒドラジドを経て 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オンを合成した。このオキサジアゾリン誘導体にナトリウムメチラートを作用させてナトリウム塩とし, ついで活性ハロゲン化合物を反応させて 3-置換 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン誘導体を得た。また, オキサジアゾリン誘導体を酸無水物中で加熱, あるいは Mannich 反応を応用すると, それぞれ 3-アシル-, あるいは 3-アミノメチル置換 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン誘導体を得られた。

1 緒 言

既報¹⁾において, フラン核の 2 位の側鎖が -C=C- 結合で始まる化合物の一例として, 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オンおよびその誘導体の合成について報告した。そのうちそれらの中には抗菌力の点においても興味あるものが多いので, 合成研究を拡張する意味において, フラン核 -C=C- 側鎖の β 炭素に種々の置換基を導入した類似体の合成を検討したが, 本報ではメチル基を導入した 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン誘導体 (A) の合成について報告する。

2 結果および考察

3-(5-ニトロ-2-フリル)-2-メチルアクリル酸²⁾ (B) を塩化チオニルでクロル化して 3-(5-ニトロ-2-フリル)-2-メチルアクリル酸クロリド (C) とし, ついで C をエーテル中 -15°~-10°C³⁾, あるいはジオキサンまたはトリクロルエタン中 5°~10°C でおのおの脱塩化水素剤をかねた過剰量のヒドラジンヒドラートと反応させて, 3-(5-ニトロ-2-フリル)-2-メチルアクリロイルヒドラジン (D) を得た。この際, ジオキサンを溶媒としたときには D のほかに生成物 (E) mp 243°~244°C (分解) を得たが, 元素分析結果

および 5-ニトロフルフラールと Schiff 塩基をつくらなかったことから, E はビス[3-(5-ニトロ-2-フリル)-2-メチルアクリロイル]ヒドラジンであることを確認した。このことは D がエーテルおよびトリクロルエタンに難溶で, ジオキサンには易溶であることから, はじめ C とヒドラジンの反応で生成した D がエーテルおよびトリクロルエタンの場合には分離析出して C との反応が妨げられるのに反し, ジオキサンでは生成した D が溶解しているので, さらに D と C との反応が容易に起り E を生成したものと考察される。D をジオキサン-水 (3:2) 中または 2N 塩酸中, 15°~17°C でホスゲンを吹き込み, 反応させて 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン³⁾ (I) を得た。

I を等モル量のナトリウムメチラートとメタノール中室温で処理すると, ナトリウム塩すなわち 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オンナトリウム (II) を生じた。II をメタノール中アルキル化剤をはじめとする活性ハロゲン化合物などと還流下に加熱して, 3-アルキル誘導体をはじめ 3-位置換誘導体を得た。I を大過剰量の無水酢酸, 無水プロピオン酸中で還流下に加熱して, 3-アシル誘導体を得た。また既報¹⁾と同じ方法で I に Mannich 反応を適用すると 3-アミノメチル置換誘導体を得られた。

3 実験の部*2

3.1 3-(5-ニトロ-2-フリル)-2-メチルアクリル酸クロリド (C)
3-(5-ニトロ-2-フリル)-2-メチルアクリル酸 (B) 49.3 g (250 mmol) と塩化チオニル 59.5 g (500 mmol) の混合物を 1 時間還流後減圧下に過剰の塩化チオニルを留去して黄色残留物を得た。収量 53 g (98.4%), mp 128°~132°C (分解)。酸塩化物は粗製のままつぎの実験に用いた。

4) 平尾, 加藤, 日化 86, 633 (1965)。

*2 本実験記載の融点, 分解点はすべて未補正值であり, 測定は毛細管中, 硫酸浴を使用して行なった。

*1 この報文を“フラン誘導体合成に関する研究(第 11 報)”とする; 前報(第 10 報), 松田, 平尾, 日化投稿中。

† Yasuhiko KATO, Yasutake HARA, Ichiro HIRAO 九州工業大学工業化学科有機合成化学教室, 北九州市戸畑区中原

1) 平尾, 加藤, 日化 85, 693 (1964)。

2) 西海枝, 田中, 薬誌 83, 240 (1963)。

3) 才川, 高井, 児玉, 薬誌 84, 225 (1964)。

3.2 3-(5-ニトロ-2-フリル)-2-メチルアクリロイルヒドラジン(D)およびビス[3-(5-ニトロ-2-フリル)-2-メチルアクリロイル]ヒドラジン(E)

a): 才川ら³⁾の方法で合成した。収率 84%, メタノールで再結晶して mp 167°~168°C (分解), 淡黄土色針状結晶。

b): 80% ヒドラジンヒドラート 22.5 g (360 mmol) とジオキサン 90 ml の混合物を 5°~10°C でかきまぜながら, 酸クロリド(C) 16 g (74 mmol) のジオキサン溶液(60 ml)を滴下し, 以後 5°~10°C で 2 時間かきまぜ, 析出生成物をろ取, 水で洗浄後乾燥。収量 4.2 g (27.9%), mp 230°~232°C (分解)。ジメチルホルムアミドに溶解後水で再沈殿して mp 243°~244°C (分解)の黄土色粉末を得た。

分析値 C 49.11%, H 3.18%, N 14.12%

C₁₆H₁₄O₄N₂(E)としての

計算値 C 49.23%, H 3.59%, N 14.36%

母液から減圧下にジオキサンを留去濃縮し, 冷却下に水を加え析出物質をろ取, 水ついでメタノールで洗浄後乾燥。収量 10 g (64%), mp 165°~166°C (分解)。メタノールで再結晶して淡黄土色針状結晶, mp 166°~167°C (分解)。a) 法で合成した試料との混融点は降下しなかった。

分析値 C 45.56%, H 4.53%, N 19.66%

C₉H₉N₃O₄(D)としての

計算値 C 45.50%, H 4.30%, N 19.90%

3.3 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(I)

D 10.6 g (50 mmol) をジオキサン 300 ml と水 200 ml の混合液または 2N 塩酸 500 ml に溶解し, かきまぜながら 15°~17°C でホスゲンを 2 時間通じ析出黄色結晶をろ取, 水で洗浄後乾燥。収量 10.4 g (87.8%), mp 208°~209°C。メタノールで再結晶して黄色針状結晶, mp 210°~211°C。

分析値 C 45.94%, H 2.91%, N 17.83%

C₉H₇N₃O₅としての

計算値 C 45.59%, H 2.97%, N 17.72%

3.4 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オンナトリウム(II)

無水メタノール 150 ml に金属ナトリウム 0.46 g を溶解し, ついで I 4.74 g (20 mmol) を添加し室温で 2 時間かきまぜた。反応後減圧下にメタノールを留去濃縮し, 多量の無水エーテルを加え析出物質をろ取後エーテルで洗浄して乾燥。収量 5.2 g (定量的), mp >260°C。無水メタノールに溶解後無水エーテルを加え, 再沈殿して黄色結晶性粉末, mp >260°C。

分析値 C 41.21%, H 2.53%, N 15.99%

C₉H₆N₃O₅Na としての

計算値 C 41.69%, H 2.31%, N 16.21%

3.5 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-3-メチル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(III)(A; R=CH₃)

II 2.16 g (8.4 mmol), ヨウ化メチル 2.39 g (16.8 mmol) および無水メタノール 50 ml の混合物を還流下に 7 時間加熱した。反応後減圧下にメタノールを留去し, 残留物を熱水 300 ml 中でかきまぜ洗浄して乾燥。収量 1.39 g (65.8%), mp 207°~208.5°C。ジメチルホルムアミド-メタノールで再結晶して淡黄色結晶, mp 208.5°~209.5°C。

分析値 C 48.08%, H 3.63%, N 16.52%

C₁₀H₉N₃O₅としての

計算値 C 47.81%, H 3.61%, N 16.73%

3.6 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-3-エチル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(IV)(A; R=C₂H₅)

II 2.16 g (8.4 mmol), ヨウ化エチル 2.62 g (16.8 mmol) および無水メタノールの混合物を 3.5 とまったく同様に処理して, 粗生成物 1.7 g (76.4%)を得た。mp 164°~180°C。ジオキサに溶解後水を加え再沈殿して黄緑色結晶性粉末, mp 180°~184°C。

分析値 C 49.70%, H 3.97%, N 15.91%

C₁₁H₁₁N₃O₅としての

計算値 C 49.81%, H 4.15%, N 16.07%

3.7 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-3-*n*-プロピル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(V)(A; R=*n*-C₃H₇)

3.5と同様にして, 1.1.08 g (4.2 mmol), *n*-臭化プロピル 1.03 g (8.4 mmol) および無水メタノール 50 ml から粗生成物 0.3 g (25.6%) 得た。mp 117°~120°C。メタノールで再結晶して黄色針状結晶, mp 129°~130°C。

分析値 C 51.36%, H 4.32%, N 14.96%

C₁₂H₁₃N₃O₅ としての

計算値 C 51.61%, H 4.66%, N 15.05%

3.8 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-3-*n*-ブチル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(VI)(A; R=*n*-C₄H₉)

3.5と同様にして, 1.1.08 g (4.2 mmol), *n*-ヨウ化ブチル 1.54 g (8.4 mmol) および無水メタノール 50 ml から粗生成物 0.3 g (24.4%) 得た。mp 115°~121°C。メタノールで再結晶して黄色針状結晶, mp 126°~127°C。

分析値 C 53.63%, H 5.21%, N 14.56%

C₁₃H₁₅N₃O₅ としての

計算値 C 53.24%, H 5.12%, N 14.33%

3.9 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-3-*n*-アミル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(VII)(A; R=*n*-C₅H₁₁)

3.5と同様にして, 1.1.08 g (4.2 mmol), *n*-臭化アミル 1.27 g (8.4 mmol) および無水メタノールから粗生成物 0.65 g (50.4%) を得た。mp 103°~112°C。メタノールで再結晶して黄色針状結晶, mp 120°~121°C。

分析値 C 54.29%, H 5.36%, N 13.69%

C₁₄H₁₇N₃O₅ としての

計算値 C 54.72%, H 5.53%, N 13.68%

3.10 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-3-ベンジル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(VIII)(A; R=CH₂-C₆H₅)

1.1.08 g (4.2 mmol), 塩化ベンジル 0.53 g (4.2 mmol) および無水メタノール 50 ml を7時間加熱還流。反応後冷却して析出生成物をろ取, 少量の冷メタノールで洗浄後乾燥。収量 0.6 g (43.7%), mp 140°~142°C。メタノールで再結晶して黄色針状結晶, mp 139°~140°C。

分析値 C 58.70%, H 3.99%, N 12.49%

C₁₆H₁₃N₃O₅ としての

計算値 C 58.71%, H 3.97%, N 12.84%

3.11 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-3-アリル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(IX)(A; R=CH₂-CH=CH₂)

1.1.08 g (4.2 mmol), 塩化アリル 3.21 g (40 mmol) および無水メタノール 50 ml から 3.5と同様にして, 粗生成物収量 0.95 g (81.9%), mp 105°~162°C。ジオキサンに溶解後水で再沈殿して黄色結晶性粉末, mp 108°~110°C。

分析値 C 51.42%, H 3.89%, N 14.92%

C₁₂H₁₁N₃O₅ としての

計算値 C 51.99%, H 3.97%, N 15.16%

3.12 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-3-アセチル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(X)(A; R=COCH₃)

1.1 g (4.2 mmol) を無水酢酸 5 ml 中で2時間加熱還流した。反応後水 100 ml を加え無水酢酸を分解し, 析出生成物をろ取, 水洗後乾燥。収量 1.1 g (93.5%), mp 208°~210°C。ジメチルホルムアミド-メタノールで再結晶して淡黄色結晶, mp 210.5°

~211.5°C。

分析値 C 47.22%, H 3.20%, N 15.30%

C₁₁H₉N₃O₅ としての

計算値 C 47.32%, H 3.25%, N 15.05%

3.13 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-3-プロピオニル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(XI)(A; R=COC₂H₅)

1.1 g (4.2 mmol) を無水プロピオン酸 5 ml 中で 30 分間加熱還流後 3.12 と同様に処理して粗生成物を得た。収量 1.1 g (89.4%), mp 180°~184°C。ジメチルホルムアミドに溶解後メタノールで再沈殿して淡黄褐色結晶, mp 183°~184°C。

分析値 C 48.97%, H 3.81%, N 14.29%

C₁₂H₁₁N₃O₆ としての

計算値 C 49.14%, H 3.75%, N 14.33%

3.14 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-3-ジエチルアミノメチル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(XII)(A; R=CH₂N(C₂H₅)₂)

1.1.16 g (5 mmol), 37% ホルマリン 0.82 g (10 mmol), ジメチルホルムアミド 0.5 g およびエタノール 20 ml の混合物を加熱, 均一溶液になったのちジエチルアミン 0.4 g (5.5 mmol) を加え1時間還流下に加熱。反応混合物を減圧下に 10°C で濃縮, 乾固して残留物をエーテル 50 ml で加熱抽出し, エーテル抽出液を活性炭処理したのち減圧下にエーテルを留去して黄褐色残留物を得た。

収量 0.35 g (21.7%), mp 81°~83°C。メタノールで再結晶して黄橙色結晶, mp 82°~84°C。

分析値 C 51.79%, H 5.58%, N 16.87%

C₁₄H₁₃N₄O₅ としての

計算値 C 52.17%, H 5.59%, N 17.08%

3.15 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-3-メチルフェニルアミノメチル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(XIII)(A; R=CH₂N(CH₃)C₆H₅)

1.1.16 g (5 mmol), 37% ホルマリン 0.82 g (10 mmol), メチルアニリン 0.58 g (5.5 mmol), ジメチルホルムアミド 0.5 g およびエタノール 50 ml の混合物を還流下に3時間加熱。反応混合物から減圧下にエタノールを留去し, 残留物をエーテルで還流下に加熱洗浄したのち乾燥。収量 1.2 g (67.4%), mp 169°~170.5°C。エタノールで再結晶して赤色針状結晶, mp 168.5°~169.5°C。

分析値 C 57.26%, H 4.38%, N 15.30%

C₁₇H₁₆N₄O₅ としての

計算値 C 57.30%, H 4.49%, N 15.73%

3.16 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルビニル]-3-モルホリノメチル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(XIV)(A; R=CH₂-N<O)

モルホリン 0.48 g (5.5 mmol) を用い, 3.15 とまったく同様に処理した。反応混合物を冷却し析出生成物をろ取, エーテルで洗浄後乾燥。収量 1.3 g (77%), mp 182°~184°C (分解)。エタノールで再結晶して輝黄色針状結晶。mp 177°~178°C。

分析値 C 49.54%, H 4.83%, N 16.47%

C₁₄H₁₆N₄O₆ としての

計算値 C 50.00%, H 4.76%, N 16.66%

3.17 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルピニル]-3-ピペリジノメチル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(XV)(A; $R=CH_2 \cdot$)

I 1.16 g (5 mmol), 37% ホルマリン 0.82 g (10 mmol), ピペリジン 0.47 g (5.5 mmol), ジメチルホルムアミド 0.5 g およびジオキサン 50 ml の混合物を沸騰水浴中で 2.5 時間かきまぜたのち 37% ホルマリン 0.4 g を添加し, さらに 2 時間かきまぜた。反応混合物から減圧下にジオキサンを留去し, 残留物をエーテルに溶解。エーテル溶液を冷却して析出物質をろ取後乾燥。収量 0.7 g (42%), mp 151°~152°C (分解)。エーテルで再結晶して黄色結晶性粉末, mp 161°~162°C。

分析値 C 53.78%, H 5.40%, N 16.31%

$C_{15}H_{18}N_4O_5$ としての

計算値 C 53.84%, H 5.38%, N 16.73%

3.18 5-[2-(5-ニトロ-2-フリル)-1-メチルピニル]-3-ジフェニルアミノメチル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン(XVI)(A; $R=CH_2N(C_6H_5)_2$)

ジフェニルアミン 0.93 g (5.5 mmol)のほかは 3.15 とまったく同様にして, 反応混合物から減圧下にエタノールを留去。残留物をエーテルに溶解し, エーテル不溶物を去り, 活性炭処理後さらに減圧下にエーテルを留去して残留物を 0.8 g (38.3%)得た。mp 146°~147°C。エタノールで再結晶して黄色針状結晶, mp 161°C。

分析値 C 63.40%, H 4.47%, N 13.00%

$C_{22}H_{18}N_4O_5$ としての

計算値 C 63.15%, H 4.34%, N 13.39%

終りにあたり, 本研究にご協力下さった国信浩将, 植田昭嘉両君に感謝します。

(1965 年 4 月, 日本化学会第 18 年会講演)

マ キ シ マ 物 質 C の 合 成^{*1}

(昭和 40 年 6 月 8 日 受理)

福井 憲二・中山 充・岡崎 公平†

2,4-ジオキシフェニル-2-メトキシ-4,5-メチレンジオキシベンジルケトン(V)をオルトギ酸法で閉環して 7-オキシ-2'-メトキシ-4',5'-メチレンジオキシイソフラボン(IV)を得た。IV のメチルエーテルはデヒドロ-O-ジメチルソフォロールに一致した。IV を γ , γ -ジメチル臭化アリルでエーテル化してマキシマ物質 C (I) の合成を行なった。また V を無水酢酸と無水酢酸ナトリウムで閉環して IV の 2-メチル誘導体を得た。

天然産イソフラボンの中マキシマ物質 C¹⁾, ジャマイシン²⁾, デヒドロネオテノン³⁾(ネオソソ)⁴⁾, イヒシノン⁵⁾などは B 環に 2'-メトキシ-4',5'-メチレンジオキシ基を持っている。このうちマキシマ物質 C はマキシマ物質 A, B²⁾ とともに 1954 年 *Tephrosia maxima* Aers. の根から単離され⁶⁾, 1959 年分解反応などにより I の構造が提出され, 近年 Whalley らにより合成され構造が確認された⁷⁾。著者らはすでにマキシマ物質 B⁸⁾, 2-メトキシ-4,5-メチレンジオキシベンジルニトリル(II)⁹⁾, マキシマ物質 C の類似物(III)¹⁰⁾の合成について報告した。今回は 7-オキシ-2'-メ

トキシ-4',5'-メチレンジオキシイソフラボン(IV)を誘導し, ついでマキシマ物質 C (I) を合成したので報告する。

レゾルシンとセザモールから数段階を経て調製した 2,4-ジオキシフェニル 2-メトキシ-4,5-メチレンジオキシベンジルケトン(V)¹¹⁾をピリジン中ピペリジンの存在でオルトギ酸エチルと加熱閉環して目的とするイソフラボン(IV)(mp 297°~298°C)を得た。Rangaswami らが天然産マキシマ物質 C から誘導した IV の

(I) $R_1 = R_2 = O-CH_2-O$

(III) $R_1 = R_2 = OMe$

(II)

(V)

*1 この報告を"セザモール誘導体の合成研究(第7報)"とする; 前報(第6報), K. Fukui, T. Matsumoto, *Bull. Chem. Soc. Japan* **38**, 612(1965).

† Kenji FUKUI, Mitsuru NAKAYAMA, Kimihira OKAZAKI 広島大学理学部化学教室, 広島市東千田町

1) S. Rangaswami, B. V. Rama Sastry, *Arch. Pharm.* **292**, 170 (1959).

2) O. A. Stamm, H. Schmid, J. Büchi, *Helv. Chim. Acta* **41**, 2006 (1958).

3) L. Crombie, D. A. Whiting, *Tetrahedron Letters* No. 18, 801 (1962); *J. Chem. Soc.* **1963**, 1569.

4) W. D. Ollis, "Symposium on Phytochemistry" Hong Kong Univ. Press, Hong Kong(1964)p. 145.

5) S. F. Dyke, W. D. Ollis, M. Sainsbery, J. S. P. Schwarz, *Tetrahedron* **20**, 1331(1964).

*2 マキシマイソフラボン A, B と呼ぶ(A. S. Kukla, T. R. Seshadri, *Tetrahedron* **18**, 1443(1962)).

6) S. Rangaswami, B. V. Rama Sastry, *Current Sci. (India)* **23**, 397(1954); *Chem. Abstr.* **49**, 8568(1955).

7) C. A. Anirudhan, W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.* **1963**, 6049.

8) K. Fukui, M. Nakayama, M. Hatanaka, *Bull. Chem. Soc. Japan* **35**, 1929(1962).

9) 福井, 中山, 日化 **84**, 606(1963).

10) K. Fukui, M. Nakayama, M. Hatanaka, *J. Sci. Hiroshima Univ. A-II*, **27**, 5(1963).