306. 西海枝東雄, 木村隆一, 星田晴彦: フラン誘導体の合成研究 (第9報*)

フラン誘導体の硝化反応に就いて

Haruo Saikachi, Ryuichi Kimura, and Haruhiko Hoshida: Syntheses of Furan Derivatives. IX. Nitration of Some Furan Derivatives.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyushu**)

著者等¹⁾は先きにニトロフルフラルジアセタイトのみの製造的条件に関する基礎的研究を行つたが、今のところ該物質及びその他一般フラン誘導体の硝化条件及びその触媒に関して一、二の報告に接するに過ぎない。一般にフラン核の硝化反応はベンゼン核の場合に比して収率悪く又複雑な中間錯化合物を経て最後に目的のニトロ化合物を得るのが普通である。しかし場合によつては恰も直接ニトロ基がフラン核に導入されたが如き反応経過を辿る事もあつて未だ詳らかではない。今回は、何れにせよフラン核の5位にニトロ基を導入する場合、その混酸の組成(無水酢酸及び濃硝酸)、触媒の有無及び種類とその収率に及ぼす影響につき行つた搜索的実験結果について報告する。先づ上述の如く一、二の文献を調するに Gilman, Wright²⁾の無水酢酸と発煙硝酸による方法、更にニトロフルフラルジアセタイト製造工程の簡略化を目的とする米国イートン研究所の報告³⁾とがある。該法は pH を 1.79~4.05 に反応中調節することによつて複雑な中間錯化合物を捕捉する事なく約 50%の収率で直接ニトロフルフラルジアセタイトを製造する方法である。尙竹原, 新野⁴⁾は無水酢酸と濃硝酸との混酸に少量の濃硫酸を触媒として添加する事によつて好収率でニトロフルフラルジアセタイトを得る事を報じて居る。茲に於いて著者等は被硝化フラン誘導体としてフルフラルジアセタイト, エチルフロエート, フルフリルアセタイト及びフリルアクリル酸を選び、触媒として濃硫酸 (sp gr₄¹⁵ 1.840), *p*-トルエンスルホン酸 (CH₃C₆H₄SO₃H·H₂O mp 104°), 正磷酸 (mp 42°), 無水磷酸, 硼酸, 蔞酸 (mp 101~102°) 及び塩化第一錫 (SnCl₂·2 H₂O) をとつた。先づ標準として無触媒下に於ける混酸(無水酢酸及び濃硝酸)の組成と収率との関係に就いて搜索的実験を行つた結果は Table I の如くである。その結果フルフラルジアセタイト (mp 51~52°), 硝酸 (sp gr 1.44 無色透明) 及び無水酢酸との重量比が凡そ 1:1.5:5.3 の場合に於いてニトロフルフラルジアセタイトは収率 73%を示した。本実験に於て特に強調したい事は直射日光に曝さない無色透明の硝酸を使用する事である。次に上記竹原, 新野両氏の方法の追試吟味を行ふ目的で触媒として濃硫酸の添加を行つた。その結果は Table II に示すようにニトロフルフラルジアセタイトの収率は硫酸の添加量に極めて敏感に影響する事を認めた。尙原料のフルフラルジアセタイトに対して約 1.2%の濃硫酸を添加した場合、78.5%の収率でニトロフルフラルジアセタイトの生成をみる事が出来た。斯の如く濃硫酸に触媒作用の顯著なるものが認められたので、更に有効な触媒を探究する目的を以て無水磷酸, 塩化第一錫, 硼酸, 蔞酸及び *p*-トルエンスルホン酸各々の触媒能と濃硫酸のそれとの比較実験を行つた結果は Table III に示す如くである。Table III から明かな如く *p*-トルエンスルホン酸はこの際極めて優秀な触媒能を発揮し濃硫酸と同程度である事を知つた。次にフランカルボン酸エチルエステル (mp 34°)⁵⁾の硝化を行つた実験結果について述べる。この場合は触媒として濃硫酸, *p*-トルエンスルホン酸, 無水磷酸及び正磷酸をとつた。その結果 Table IV に示すように前記フルフラルジアセタイトの硝化の場合と異つて正磷酸は最も効果的触媒であり、78%の収率で 2-(5-ニトロ)-フランカルボン酸エチルエステルを生成することが出来た。尙更にフルフリルアセタイトの硝化⁶⁾を試みた。その結果は Table V に示すようにエステルの場合と同様正磷酸は効果的触媒で 78%の収率で 2-(5-ニトロ)-フルフリルアセタイト (mp 44°) を生成した。最後にフリルアクリル酸⁷⁾は上記の三種の化合物とは異なり、側鎖の最も近い位置にある不飽和結合のためと思れるが、中間錯化合物

* 第8報: 本誌 73, 716 (1953).

** Katakasu, Fukuoka.

1) 西海枝, 木村, 星田: 薬学研究 23, 270 (1951).

2) H. Gilman, G. H. Wright: J. Am. Chem. Soc. 52, 2550, 4165 (1930); Rec. trav. chim. 59, 833 (1931).

3) 特許 (公告) 2683 (1951).

4) 竹原, 新野: 特許 189,609, 189,610 (1951).

5) Marquis: Ann. chim. (8) 4, 256 (1905).

6) H. Gilman, G. F. Wright: J. Am. Chem. Soc. 53, 1923 (1931); "Org. Syntheses" Coll. Vol. I, 279.

7) "Org. Syntheses" Coll. Vol. II, 956.

物の生成を認め得ずして直ちに目的の 2-(5-ニトロ)-フリルアクリル酸 (mp 233°) を生成し, この際触媒として正磷酸を使用する時は約 58%の収率で目的の 2-(5-ニトロ)-フリルアクリル酸を生成する事が出来た. これに関する実験結果は Table VI に示す通りである.

Table I Yield of Nitrofurfural Diacetate by Various Compositions of Mixed Acids without Catalyst

No. of expt.	Reactants		Yields of nitrofurfural diacetate		
	Nitric acid (sp. gr. 1.44) (g.)	Acetic anhydride (g.)	g.	%	m.p.
1	16.6	129	30.0	61	84~86
2	"	54	21.0	43	81
3	32.2	129	34.4	70	87~89
4	"	108	33.2	67.7	90
5	"	129	33.3	71	86~87
6	50.4	65	8.0	16.3	79
7	"	194	36.0	73.5	88
8	"	323	32.0	65.0	89
9	"	516	21.4	43.5	90
10	66.4	129	28.0	57	82~85
11	"	214	36.0	73.4	88
12	83.4	126	10.5	21.4	63~75
13	99.6	323	32.2	66	90

Forty g. of furfural diacetate (m.p. 51~52°) was used as a starting material in each experiment. The reaction temperature was kept at -5 to -7°.

Table II Effect of Sulfuric Acid on the Yield of 2-(5-Nitro)-furfural Diacetate

No. of expt.	Sulfuric acid (sp. gr. ¹⁵ ₄ 1.840) (g.)	Yield of 2-(5-nitro)-furfural diacetate		
		g.	%	m.p.
14	0	28.0	57.0	82~88
15	0.25	34.4	70.1	90~92
16	0.50	38.6	78.5	"
17	1.00	37.4	76.0	"
18	2.00	34.5	70.3	"
19	4.00	34.0	69.3	87~90

The reaction temperature was kept at -10°, the reaction time, 3 hrs.

Forty g. of furfural diacetate, 194 g. of acetic anhydride, and 50 g. of nitric acid (sp. gr. 1.44) were used in each experiment.

Table III Various Catalytic Effects on the Yield of 2-(5-Nitro)-furfural Diacetate

No. of expt.	Catalyst (g.)	The yield of 2-(5-nitro)-furfural diacetate		
		g.	%	m.p.
20	Nil	3.4	28	83~86
21	Stannous chloride 0.1	4.1	34	80~84
22	Sulfuric acid (sp. gr. 1.840) 0.1	9.3	77	91~92
23	Phosphorus pentoxide 0.1	4.1	34	80~82
24	p-Toluenesulfonic acid 0.5	9.0	74	90~91

25	Boric acid 0.5	3.5	29	80~82
26	Oxalic acid 0.5	2.6	21	76~79

The reaction temperature was kept at -10° , the reaction time, 2 hrs.

9.9 g. of furfural diacetate, 38.6 g. of acetic anhydride, and 9.5 g. of nitric acid (sp. gr. 1.44) were used in each experiment.

Table IV Catalytic Effects on the Yield of Ethyl 2-(5-Nitro)-furoate

No. of expt.	Catalyst (g.)	Yield of ethyl 2-(5-nitro)-furoate		
		g.	%	m.p.
27	Nil	3.3	50	91~92
28	Sulfuric acid (sp. gr. 1.840) 0.1	3.8	57	"
29	Sulfuric acid (sp. gr. 1.840) 0.5	3.3	50	93~94
30	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid 0.5	4.1	62	91~92
31	Phosphorus pentoxide 0.5	4.8	72	"
32	Orthophosphoric acid 0.5	"	"	"

The reaction temperature was kept at -10° , the reaction time, 2 hrs.

Fifty g. of ethyl furoate, 12.5 g. of nitric acid (sp. gr. 1.44), and 7.5 g. of acetic anhydride were used in each experiment.

Table V Catalytic Effects on the Yield of 2-(5-Nitro)-furfuryl Acetate

No. of expt.	Catalyst (g.)	Yield of 2-(5-nitro)-furfuryl acetate		
		g.	%	m.p.
33	Nil	4.3	46	40~44
34	Sulfuric acid (sp. gr. 1.840) 0.1	5.7	62	38~43
35	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid 0.5	4.2	46	40~43
36	Orthophosphoric acid 0.5	7.2	78	38~44

The reaction temperature was kept at -25° , the reaction time, 1 hr.

Seven g. of furfuryl acetate (b.p. $69\sim 70^{\circ}$), 8.7 g. of nitric acid (sp. gr. 1.44), and 10.2 g. of acetic anhydride were respectively used.

Table VI Catalytic Effects on the Yield of 2-(5-Nitro)-furylacrylic Acid

No. of expt.	Catalyst (g.)	Yield of 2-(5-nitro)-furylacrylic acid		
		g.	%	m.p.
37	Nil	2.5	54	235
38	Sulfuric acid (sp. gr. 1.840) 0.1	2.0	43	"
39	Sulfuric acid (sp. gr. 1.840) 0.2	2.4	52	236
40	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid 0.5	"	"	234
41	Orthophosphoric acid 0.5	2.7	58	236

The reaction temperature was kept at -10° , the reaction time, 2 hrs.

3.5 g. of furylacrylic acid, 8.8 g. of nitric acid (sp. gr. 1.44), and 14.2 g. of acetic anhydride were used.

実 験 の 部

原 料 フルフラルジアセテイト, bp₃ $110\sim 112^{\circ}$, mp $52\sim 53^{\circ}$, 無色プリズム晶. 濃硝酸 sp gr 1.44, 無色透明. 無水酢酸 bp $136\sim 139^{\circ}$.

混酸 (無水酢酸と硝酸) の組成と 2-(5-ニトロ)-フルフラルジアセテイトの収率との関係 (Table I 参照)

攪拌器を附した3径フラスコに表示せる如き量に無水酢酸と濃硝酸とを秤量し冷時注意して混酸とする。次に温度を0°に保ちながらフルフラルジアセタイトの微粉末40gを2.5時間を要して少量づつ添加溶解せしめる。反応終了後約1.5Lの氷水中に徐々に注入し、強く攪拌し暫時放置する時は無色ブリズム晶を析出。本品は中間的錯化合物(α , β , γ の同質異像体の混合物, 詳しくは後報に譲る)である。該結晶物質を吸引濾過し更にこれと同量のピリジンに完溶せしめる(この際成る可く発熱を防止するように注意。若し急激に発熱する時は収率の減少を伴う)。次に適当量の冷水に希釈する時は目的の2-(5-ニトロ)-フルフラルジアセタイトの結晶を析出。これを吸引濾過洗滌後乾燥して収率とした。

2-(5-Nitro)-furfural diacetate の収率に対する濃硫酸触媒の影響について 実験IIと全く同様な装置に無水酢酸194gを入れ内温を0°に保持しながらTable IIに示すような濃硫酸を含む硝酸50.4gを滴下する。次に反応温度を-10°附近に保ちながらフルフラルジアセタイトの微粉末40gを2.5時間を要して加える。以下実験IIの場合と同様にして2-(5-ニトロ)-フルフラルジアセタイトの収率とした。

触媒下に於ける2-(5-ニトロ)-フルフラルジアセタイトの収率について 攪拌器、温度計及び滴下漏斗を附した1Lの三径フラスコに無水酢酸28.6gを採り、外部を氷冷して0°以下に保ちながら硝酸の8.7gを注意深く滴下する。次にTable IIIに示す如く実験毎にそれぞれの触媒を添加溶解する。別にフルフラルジアセタイト(mp 52°)を無水酢酸の10.2gに溶解調製した溶液を上記の反応液に温度を-10°以下に保ちながら約1時間を要して滴下する。反応終了後約500ccの氷水中に注入し激しく攪拌する時は無色結晶性の沈澱(mp 70~103°)を析出する。該沈澱を冷時吸引濾別し、それと同量のピリジンに完溶せしめる(この場合相当発熱する事あり注意を要する)。次に約30分間後、約2倍量の碎水中に注加する時は無色(微に黄色を呈する事あり)を析出する。これを吸引濾過洗滌及び乾燥しその収率とした。

Ethyl furoate の硝化 (Table IV 参照) 装置は実験IIIのそれと全く同様にして行う。先づ無水酢酸20.4gを取り-3°に保持しながら硝酸12.5gを加え各実験に於てTable IVに示すような触媒を添加した溶液に内温を-10°に冷却しなお激しく攪拌しながらエチルフロエート(融点34°)の5.0gを無水酢酸の7.5gに溶解せる溶液を1.5時間を要して静かに滴下する。反応終了後500ccの氷水中に徐々に注加攪拌後約2時間冷時放置する時は無色の油状物質を分離する。これを分液漏斗で分離し、同量のピリジンを加えて冷却しながら完溶せしめ約40分室温で放置後、2倍量の水で希釈すれば暫くして2-(5-ニトロ)-フランカルボン酸エチルエステル(mp 91~92°)の葉状晶を析出する。本品を濾別、乾燥し各実験に於ける収率とした。

Furfuryl acetate の硝化 (Table V 参照) 装置は実験IIIのそれと同様のものを使用する。先づ無水酢酸38.8gを採り-3°に保持しながら濃硝酸の8.7gとTable Vに示すが如き触媒を加えて各々の混酸を調製する。別に無水酢酸の10.2gにフルフリルアセタイト(bp₇ 69~70°)の7.0gを含む溶液を激しく攪拌し、更に外部を-25°にドライアイスにて冷却しつつ上記混酸中に1.5時間を要して滴下し続いて1時間攪拌を続ける。この反応に於て無触媒の場合には反応液は淡黄色、有触媒の場合には何れも淡緑色を呈した。次に反応液を300ccの氷水中に注入すれば液は淡紅色を呈し、該液を外部から充分に冷却しながら20%水酸化ナトリウム水溶液で或る程度酸性を弱めてから重炭酸ナトリウムを用いてコンゴー赤に感じなくなるまで中和する。斯して得た液を70ccのエーテルで3回抽出、続いてエーテル層を冷却しながらピリジンの20ccを加えて1夜冷蔵庫中に放置した後、エーテルを留去し残液を約2倍量の水で希釈すれば2-(5-ニトロ)-フルフリルアセタイト(mp 44°)の葉状晶を析出する。本結晶は冷時吸引濾過され、氷水で洗滌、乾燥して収率とした。

Furylacrylic acid の硝化 (Table VI 参照) 反応容器、装置は実験IIIと同様なものを設ける。これに無水酢酸の14.2gを採り、これを-3°に保持しながら濃硝酸の8.8gとTable VIに示すが如き各種触媒を加えて混酸を調製する。次にこの液を-10°に冷却攪拌しながらフリルアクリル酸(mp 138~139°)の粉末を少量づつ加える。添加後更に1時間攪拌を続行する時は淡黄色の沈澱を生ずる。次に予め冷却してあるガラスフィルターで速かに吸引濾過、冷水で水洗し赤色ガラスの硫酸乾燥器中に保存し秤量して各実験の収率とした。

九州大学医学部薬学科

Summary

Attempts were made to introduce the nitro group into the 5-position of some furan derivatives possessing a substituent in the 2-position of the furan nucleus by the application of acetic anhydride and conc. nitric acid (sp. gr. 1.44), in order to determine optimum conditions of reaction and suitable catalyst. Furfural diacetate (I), ethyl furoate (II), furfuryl acetate (III), and furylacrylic acid (IV) were the furan derivatives used, and conc. sulfuric acid, stannous chloride, orthophosphoric acid, boric acid, phosphorus pentoxide, oxalic acid, and *p*-toluenesulfonic acid, were selected for the catalyst. (I) formed 2-(5-nitro)-furfural diacetate in 73% yield from a mixture of (I):HNO₃:

Ac₂O in weight ratio of 1:1.5:5.3, and in 78% yield when conc. sulfuric acid and *p*-toluenesulfonic acid were used as the catalyst. When orthophosphoric acid was used as the catalyst, (II) gave ethyl 2-(5-nitro)-furoate in 72% yield, (III) gave 2-(5-nitro)-furfuryl acetate in 78% yield, and (IV) gave 2-(5-nitro)-furylacrylic acid in 58% yield.

(Received August 20, 1953)

——購読、投稿について——

1. 購読料金について 日本薬学会々費年 1,500 円を日本薬学会（東京都文京区東京大学医学部薬学科内、振替口座東京 8404 番）及び近畿支部（京都大学薬学科内）へ払い込まれたい。

2. 原稿の送り先 東大薬学科柴田承二宛、原稿受理日附は、柴田の手許に到着した日付とし、郵送の際には受理と同時に投稿者にその旨通知する。他の編集者宛の郵送は、柴田へ廻附の手間とその間遅延、紛失事故等の可能性があるから止められたい。10 日以内に受理通知の届かぬ場合は、念の為薬学会に問合せられたい。

原稿の取捨 原稿の取捨は編集会で決定、不採用の場合には通知する。また編集技術上必要のある場合には原稿の体裁を変更する事がある。

投稿規定 原稿は本誌 73 巻第 1 号所載の投稿規程に拠り原報は和文原稿のみを受理し、実験ノート、寄書は和・欧何れにても可とする。本誌最近号をモデルにしてその統一された書き方に依られたい。なお欧文つづりはタイプまたは活字体にする事、構造式や図表は組版の簡単なように十分に配慮されたい。

3. 別刷代納入について 1 論文 (450 字詰 12 枚以内) について 400 円を日本薬学会あて払込むこと。著者には別刷 50 部を送付する。

4. 正誤訂正について 別冊受領とともに、誤植お調べの上至急御通知されれば、正誤表を掲げる。

編集、発行所 東京都文京区本富士町東京大学医学部薬学科内 日本薬学会

監 修 菅沢重彦、落合英二、刈米達夫、富田真雄、木村康一、宮木高明、高木誠司、石館守三、秋谷七郎、伊藤四十二、野上 寿、掛見喜一郎

編集関係者 編集幹事 柴田承二 編集委員 橘田喜策、久万楽也、高木敬次郎、赤星三弥、一色 孝
地区編集委員 (近畿) 犬伏康夫、上尾庄次郎 (北陸) 三浦孝次 (九州) 田口胤三
編 集 員 溝口歌子、名取信策、田中とり、富沢 宏、小林凡郎、金岡祐一、田中 治

Members of the Review Board

Shigehiko Sugawara, Eiji Ochiai, Tatsuo Kariyone, Masao Tomita, Koichi Kimura, Komei Miyaki, Seishi Takagi, Morizo Ishidate, Shichiro Akiya, Yosoji Ito, Hisashi Nogami, Kiichiro Kakemi.

Members of the Editorial Board

Chief Editor — Shoji Shibata

Assistant Editors — Shojiro Uyeo, Kisaku Kitsuta, San-ya Akahoshi, Yasuo Inubushi,

Keijiro Takagi, Tanezo Taguchi, Koji Miura, Rakuya Kuma, Takashi Isshiki.

Staff — Utako Mizoguchi, Shinsaku Natori, Tori Tanaka, Hiroshi Tomisawa, Bonro

Kobayashi, Yuichi Kanaoka, Osamu Tanaka.

Editorial and Publishing Office: The Pharmaceutical Society of Japan. Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo, Hongo, Tokyo, Japan.