薬 雜 学 誌
YAKUGAKU ZASSHI
84 (5) 416 ~ 420

UDC 547.722.5

60. 西海枝東雄, 松尾純郎: フラン誘導体の合成化学的研究 (第33報^{*1})

フリルおよびニトロフリル関連化合物について

Haruo Saikachi and Junro Matsuo: Synthesis of the Furan Derivatives.

XXXIII. Studies on Furil and Nitrofuril Derivatives.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University^{*2})

Nitration of furil and furoin with a mixed acid of acetic anhydride, fuming nitric acid, and a small amount of conc. sulfuric acid at -10° to -15° afforded 5,5'-dinitrofuril from the former and 5-nitrofuril from the latter. Nitration of 2,3-difurylquinoxaline, obtained by condensation of furil and *o*-phenylenediamine, with acetic anhydride and fuming nitric acid gave 2,3-bis(5-nitro-2-furyl)quinoxaline in a good yield of 70%. The same nitrated product was obtained from the condensation of 5,5'-dinitrofuril and *o*-phenylenediamine. Oxidation of 2,3-difurylquinoxaline and 2,3-bis(5-nitro-2-furyl)quinoxaline with potassium permanganate afforded 2,3-quinoxalinedicarboxylic acid, which was identified by synthesis through another route and through infrared spectrum.

(Received December 5, 1963)

さきに著者等の1人西海枝およびその協同研究者は5-ニトロフラン関連化合物の分子内共役二重結合、とくにフラン核の2位で、核の二重結合と共役する鎖状あるいは環状側鎖の共役二重結合数のある程度の増加が、その抗菌力にきわめて重要な関係にあることを見だしている。¹⁾ 最近、卯尾田²⁾の1,3-bis(5-nitro-2-furfurylidene)-2-propanone 関連化合物の研究に端を発した児玉³⁾および三浦等⁴⁾の5-nitrofurfurylidene-1,2,4-triazine 誘導体、なお別に Sherman 等⁵⁾および Skgins⁶⁾の研究および米国特許⁷⁾は少なくとも *in vitro* での抗菌価はその事実を裏書きしているものと思われる。ここにおいて、著者等は分子内の比較的近接した位置に2個の5-ニトロフリール基を有し、しかも鎖状あるいは環状にせよともにその2個のフラン核と共役系にある化合物を合成しようと試みた。

まず、Chart 1 に示すように furfural をシアン化カリウムの存在でベンゾイン縮合⁸⁾を行なって furoin (I) を得、I を少量のピリジンの存在で硫酸銅水溶液中空気酸化⁹⁾または酢酸中酢酸銅を触媒として硝酸アンモニウム酸化¹⁰⁾を行ない furil (II) を合成し、さらに II を発煙硝酸および無水酢酸の混酸に少量の濃硫酸を加え、低温で直接硝化反応を行ないきわめて低収率ながら 5,5'-dinitrofuril 淡黄色針状晶を得た。なお本反応を改良する目的で無水磷酸あるいは濃硫酸の添加量、反応温度および時間などにつき探索実験を行なったが、いずれも多量の樹脂状物質を伴ない好結果は得られなかった。つぎに III と *o*-phenylenediamine とを酢酸中縮合反応を試

*1 第32報: 本誌, 83, 240 (1963).

*2 Katakasu, Fukuoka.

- 1) 高橋, 西海枝, 水野: 本誌, 69, 34 (1949); 西海枝, 星田: 本誌, 71, 982 (1951); H. Saikachi, H. Ogawa: J. Am. Chem. Soc., 80, 3642 (1958); H. Saikachi, Z. Aramaki, T. Aoki: Pharm. Bull. (Japan), 3, 194 (1951); 西海枝, 田中: 本誌, 82, 147 (1962); 本誌, 83, 241 (1961); U.S. Pat., 3031, 447 (1962).
- 2) 卯尾田, 他: 日本特許, 196, 651.
- 3) 児玉, 他: 日本薬学会第81年年会で講演 (1961, 7, 20).
- 4) 三浦, 他: 日本薬学会第81年年会で講演 (1961, 7, 20); 金沢大学十全医学雑誌, 67, 1 (1961); 本誌, 82, 1462 (1962).
- 5) W.R. Sherman, D.E. Dickson: J. Org. Chem., 27, 1351 (1962).
- 6) K. Skgius: Acta. Chem. Scand., 14, 1054 (1960).
- 7) U.S. Pat., 2,992,225 (1961); U.S. Pat., 3,001,992 (1961); U.S. Pat., 2,742,462 (1960); U.S. Pat., 2,759,932 (1956).
- 8) R. Adams, *et al.*: Org. Syn., Coll. Vol., 1, 98 (1948).
- 9) H. T. Clarke, *et al.*: *Ibid.*, 1, 87 (1948).
- 10) M. Weiss, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 70, 3666 (1948).

Chart 1.

みたところ目的とする 2,3-bis(5-nitro-2-furyl)quinoxaline (IV) をほとんど定量的に生成した。ここに興味あることには、別途に II と *o*-phenylenediamine とから得られた 2,3-di(2-furyl)quinoxaline¹¹⁾ を上記とほぼ同様な方法で硝化したところ、淡黄色針状晶の物質をきわめて好収率 (70%) で得、本品と IV とを混融しても融点降下は認められなかった。この事実は少なくとも上記の硝化条件においてはフラン核はベンゼン核に優先して硝化を受け易いことを立証するとともに、しかもキノキサリン核の形成後は 2 個のフラン核の 5- 位にきわめて容易に硝化を受け得ることをも明らかにした。後者の理由としては一般に不安定なフラン核が 2 位置において新たな共役した安定系に移ったためと思われる。

Chatterway 等¹²⁾ は benzoin を無水酢酸と濃硫酸中、硝酸カリウムを用いて硝化後、つづいて硝酸で酸化を行ない、*o*-, *m*-, および *p*-mononitrobenzil を得ているが furoin ではまだその例を見ない。したがって著者等は I を発煙硝酸と無水酢酸との混酸中低温で硝化を試みたところきわめて低収率ではあったが、m.p. 171~172°を示す黄色針状晶 (VI) を得た。この物質の IR スペクトル (in Nujol) は原料 furoin に見られた ν_{OH} 3550 cm^{-1} を示さず、本文先に確認した dinitrofuril のそれとほとんど同じ位置に芳香性ニトロ基の吸収帯 (ν_{as} 1539 cm^{-1} , ν_s 1361 cm^{-1}) および 2 個のカルボニル基の吸収 ($\nu_{C=O}$ 1688, 1658 cm^{-1}) が顕著に認められ、さらに元素分析値は $C_{10}H_6O_6N$ のモノニトロ化合物に一致した (Table I)。念のため VI を酢酸中過酸化水素を用いて室温で酸化を行なうと、その反応液から 5-nitro-2-furoic acid (m.p. 185°) と 2-furoic acid (m.p. 135°) と思われる両物

11) R. W. Bost, *et al.*: *Ibid.*, **70**, 903 (1948).

12) F. D. Chatterway, *et al.*: *J. Chem. Soc.*, **1928**, 1080.

TABLE I.

Compound	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)						IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm ⁻¹			
			Calcd.			Found			OH	C=O	as-NO ₂	s-NO ₂
			C	H	N	C	H	N				
Furoin (I)	136	C ₁₀ H ₈ O ₄							3550	1688	—	—
Furil (II)	165	C ₁₀ H ₈ O ₄							—	1658	—	—
Dinitrofuril (III)	252	C ₁₀ H ₄ O ₈ N ₂	42.87	1.44	10.00	43.10	1.61	9.83	—	1692	1541	1361
Nitrofuril (V)	172	C ₁₀ H ₅ O ₆ N	51.07	2.18	5.96	51.12	2.19	5.68	—	1688 1658	1539	1361

質を水に対する溶解度の異なる差を利用して、ほぼ等モルずつ分離捕捉し、別途合成した両物質¹³⁾とそれぞれ混融しても融点降下は示さなかった。以上述べた事実から黄色針状晶 m.p. 171~172°を示す物質 VI (Chart 1) は硝化と同時に α -オキシケトン体が酸化されたものに相当する α -ジケトン体、すなわち mono-5-nitrofuril であると推定した。さらに VI と *o*-phenylenediamine とから相当する 2-(5-nitro-2-furyl)-3-(2-furyl)quinoxaline (VII) m.p. 180°の黄色針状晶を得た。

前に述べたように III と *o*-phenylenediamine とはほとんど定量的に反応し、目的とするキノキサリン体を得たが、さらにアミン類との縮合反応を探索する目的で III とヒドロキシルアミン、セミカルバチッド, ethylenediamine, aniline および aminoguanidine との反応をそれぞれほぼ常法に則り縮合を試みたが、そのいずれから目的とする縮合体は捕捉し得ず、ほとんどの場合原料回収に終わった (Table II)。ただし aminoguanidine carbonate との反応においては 80% エタノール溶液中 50°, 30 分では予想に反し 5-nitro-2-furoic acid (m.p. 185°) を得¹³⁾ さらに 80°, 30 分ではほとんど樹脂化が進行して、縮合体は得られなかった。

TABLE II. Condensation of 5,5'-Dinitrofuril with some Amines

Amines (Molal ratio ^{a)})	Reaction conditions			Product
	Solvent (%)	Temp. (°C)	Time (hr.)	
NH ₂ OH·HCl (2.2)	C ₂ H ₅ OH (80)	refluxed	2	unchanged
NH ₂ NHCONH ₂ ·HCl (1.2)	C ₂ H ₅ OH (80)	refluxed	0.5	unchanged
NH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ (1.2)	AcOH	refluxed	2	unchanged
NH ₂ NHC(NH)NH ₂ HCO ₃ (1.2)	C ₂ H ₅ OH (80)	80	0.5	resinous matter
NH ₂ NHC(NH)NH ₂ HCO ₃ (1.2)	C ₂ H ₅ OH (80)	50	0.5	5-nitro-2-furoic acid
NH ₂ NHC(NH)NH ₂ ·HCl (1.2)	C ₂ H ₅ OH (80)	refluxed	2	unchanged
C ₆ H ₅ NH ₂	benzene	refluxed	2	unchanged

a) Molal ratio based on 5,5'-dinitrofuril as an unity.

最後に著者等は付随的であるが IV の酸化反応を試みた (Chart 2)。文献¹⁴⁾によるとキノキサリン誘導体は過マンガン酸カリウムで酸化するとピラジン核に直結したベンゼン核が開裂し、2,3-ピラジンジカルボン酸誘導体を与える。そこで IV を炭酸ガス中、温和な条件で過マンガン酸カリウム酸化しニトロフランのピラジンカルボン酸を得ようと試みたところ大部分の原料回収と同時に極少量の昇華性を有する無色針状物質 (VIII) を得た。また別に炭酸ガスを導入せず同様酸化を行なったところ VIII の収量は僅かに増加すると認められた。また一方 2,3-difurylquinoxaline (V) を後者と同様な方法で酸化すると約 50% の原料回収とともに約 40% の収率で同一物質を得た。この物質は融点測定中 110° 付近で少し黄変し、半熔融状態を経て不透明なブリズム晶に変化し、結晶

13) W.C. Wilson: Org. Syn. Coll. Vol., 1, 276 (1948); B.T. Freure, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 53, 1142 (1931).

14) R.G. Jones, *et al.*: Org. Syntheses, 30, 86 (1950); F. Leonard, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 68, 526 (1946); S. Gabriel, *et al.*: Ber., 40, 4850 (1907).

Chart 2.

水の含有が推定されたので, 120° , 3 時間減圧下乾燥し得られた m.p. $190^\circ(\text{decomp.})$ の物質の元素分析の結果, 2,3-quinoxalinedicarboxylic acid ($\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_4\text{N}_2$) に一致し, 本品をエタノール中常法によりエステル化を行なうと m.p. 83° の無色針状晶 (K) を得た. 本物質 (K) は diethyl 2,3-quinoxalinedicarboxylate ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$) に一致した. 念のため以上の変化を IR スペクトル (in Nujol) にて比較観察すると, ベンゼン環の C-H 伸縮振動よりやや高波数側にあるフラン核特有の $\nu_{\text{C-H}}$ 3125 付近の吸収,^{15,16)} フラン核 2 置換の 1020 cm^{-1} 付近の帰属 C-O-C の逆対称伸縮振動, 1225 cm^{-1} 付近の同様対称伸縮振動およびフラン核特有の $870\sim 890\text{ cm}^{-1}$ の吸収帯¹⁷⁾ のいずれもが消失, その代わりカルボキシル基の $\nu_{\text{C=O}}$ に相当する 1690 cm^{-1} (K においては 1715 cm^{-1} , 1698 cm^{-1}) に新たな吸収帯が認められた (Fig. 1). この IR スペクトルの消長からしても quinoxaline 核中のベンゼン核より優先して近接せる 2 個のフラン核が同時に酸化されジカルボン酸になったことを明示するもので

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra of 2,3-Difurylquinoxaline (V) and 2,3-Quinoxalinedicarboxylic Acid (VIII) (in Nujol)

15) 奥住: 日化, 82, 1235 (1961).

16) A. H. Cross, *et al.*: J. Appl. Chem., 7, 562 (1957).

17) 高野: 日化, 83, 373 (1960).

ある。別途 Chatterway 等¹⁸⁾の方法により *o*-phenylenediamine と dihydroxytartaric acid とから合成された VIII および IX に相当物質とおのおの比較検討したところ、VIII においては IR スペクトルが完全に一致し、K と混融するも融点降下は認められなかった。

実 験 の 部

5,5'-Dinitrofuril (III) (Ac)₂O 90 g. と発煙 HNO₃ (*d*=1.50) 19.0 g. および conc. H₂SO₄ 1 g. の混酸中に -10~-15° で微粉末とした furil 9.5 g. を約 3 hr. で添加し、さらに 3 hr. 反応、反応混合物を氷水中にあげ一夜放置した後得られた結晶を吸取し、ベンゼンまたはジオキサンから再結晶。淡黄色針状晶 m.p. 250~252°. 120 mg.

2,3-Bis(5-nitro-2-furyl)quinoxaline (IV) 1) III 280 mg. を AcOH 50 ml. に溶解し、*o*-phenylenediamine 110 mg. を加え油浴中 30 min. 加熱還流させ、反応混合物を氷水中にあげ析出する結晶を沝取、EtOH から再結晶、淡黄色針状晶。m.p. 220°, 300 mg.

2) Ac₂O 18.4 g. と発煙 HNO₃ (*d*=1.50) 7.5 g. の混酸中に difurylquinoxaline (V) 2.62 g. を徐々に添加し、さらに 2 hr. 反応を続けた後、反応混合物を氷水中にあげ析出する結晶を沝取し、冷アルコールで洗浄、黄色結晶性粉末 1.8 g. を得。EtOH から再結、上記と同一物を得。C₁₆H₈O₆N₄ Anal. Calcd.: C, 54.4; H, 2.29; N, 15.95. Found: C, 54.47; H, 2.43; N, 16.24.

5-Nitrofuril (VI) Ac₂O 90 g. と発煙 HNO₃ 19 g. の混酸中に -10~-15° で furoin 9.5 g. を約 3 hr. で添加し、さらに 3 hr. 反応を続け、得られた反応混合物を氷水中にあげ冷時 NaOH 溶液にて中和し、析出する油状物を Et₂O にて抽出し、脱水乾燥後減圧にて Et₂O を溜去し得られる物質を EtOH から再結。黄色針状晶 100 mg. m.p. 171~172°.

2-(5-Nitro-2-furyl)-3-(2-furyl)quinoxaline (VII) VI 240 mg. を AcOH 50 ml. に溶解し、*o*-phenylenediamine 110 mg. を加え、油浴中 30 min. 加熱還流させ、反応物を氷水中にあげ析出する結晶を沝取し、EtOH から再結。黄色針状晶。m.p. 180°. 280 mg. C₁₆H₈O₄N₃ Anal. Calcd.: C, 62.54; H, 2.95; N, 13.68. Found: C, 62.67; H, 3.12; N, 13.4.

5-Nitrofuril (VI) の酸化 VI 240 mg. を AcOH 30 ml. に溶解し、30% H₂O₂ 10 ml. を加え室温にて一昼夜放置した後、AcOH を減圧にて溜去し、水 30 ml. を加え吸引沝別し、無色結晶性物質 m.p. 165~183°, 70 mg. を得。ベンゼンから再結、無色プリズム晶、m.p. 185°. また一方沝液を濃縮し得た物質を水から再結晶し、無色プリズム晶、m.p. 130~134°. 50 mg. を得。既知物質と混融試験の結果、前者は 5-nitro-2-furoic acid、後者を 2-furoic acid であることを確認した。

2,3-Bis(5-nitro-2-furyl)quinoxaline (IV) と 2,3-difurylquinoxaline (V) の酸化 V 2.62 g. を水 50 ml. に懸濁し沸騰水浴中で加熱し、KMnO₄ 9.6 g. の溶液を徐々に滴下し、反応終了後熱時沝別し、さらに沸騰水 50 ml. で洗い、沝液と洗液とを合して減圧下約 20 ml. に濃縮した。冷後 HCl で中和し析出する結晶を沝取水洗、無色結晶性物質 m.p. 175~190°, 0.9 g. を得た。水から再結晶し、無色柱状晶、m.p. 185~190°, 2,3-quinoxalinedicarboxylic acid (VIII) を得。一方沝取した物質を熱ジオキサン 50 ml. で抽出し濃縮すると 1.3 g. の原料 V を回収した。

IV 3.52 g. を同様処理して 0.1 g. の VIII と 3.3 g. の原料を回収した。

VIII は減圧下 120°, 3 hr. 加熱脱水して m.p. 190°(decomp.) の物質を得元素分析を行なった。C₁₀H₆O₄N₂ Anal. Calcd.: C, 55.05; H, 2.77; N, 12.84. Found: C, 55.28; H, 3.01; N, 12.95.

Ethyl 2,3-quinoxalinedicarboxylate (IX) VIII 0.2 g. に EtOH 20 ml. と conc. H₂SO₄ 5 滴を加え常法通りエステル化を行なって無色針状晶、m.p. 82~83°, 0.2 g. を得。C₁₄H₁₄O₄N₂ Anal. Calcd.: C, 61.31; H, 5.15; N, 10.21. Found: C, 60.90; H, 4.82; N, 10.03.

最後に元素分析をされた松葉、石村両氏ならびに IR スペクトルを測定された松井、疋田の両氏に謝意を表します。また原料の一部を提供された上野製薬伊丹工場長 井上広重氏に深謝します。本研究費の一部は文部省科学研究費によって実施したものである。

九州大学薬学部

18) F.D. Chatterway, *et al.*: J. Chem. Soc., 1929, 645.