〔薬 学 雑 誌〕
〔YAKUGAKU ZASSHI〕
87 (5) 543 ~ 546 (1967)

UDC 547.722.07:615.788

90. 伊藤真純： ニトロフラン誘導体の合成研究 (第12報^{*1}) 3-(5-Nitro-2-furyl)-5-methylpyrazole およびその誘導体の合成

Masumi Ito: Synthesis of Nitrofuran Derivatives. XII.^{*1} Synthesis of 3-(5-Nitro-2-furyl)-5-methylpyrazole and its Derivatives.

(Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

Reaction of 2-(4-Bromo-3-oxo-1-butenyl)-5-nitrofuran (I) with hydrazine gave 5-methyl-3-(5-nitro-2-furyl)pyrazole (II), which was identified with an authentic sample prepared by the nitration of 3-(2-furyl)-5-methylpyrazole (III). Some derivatives (IV~VI) of II were also prepared. Antimicrobial activities of II and its derivatives are listed in the Table.

(Received December 14, 1966)

前報^{*1} において 2-(3-oxo-4-bromo-1-butenyl)-5-nitrofuran (I) とチオ尿素との反応による 2-amino-4-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,3-thiazole の合成その他について報告した。これらの結果とは異なり I とヒドラジンとを反応させると 3-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,4-dihydro-1,2-diazete (II') は得られず、生成物は 3-(5-nitro-

Chart 1.

^{*1} 第 11 報：本誌 87, 539(1967)

^{*2} Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

2-furyl)-5-methylpyrazole¹⁾ (II) であることが明らかとなった. II は IR スペクトル (KBr disk) 上 3320 cm^{-1} に $\nu_{\text{N-H}}$, 1610 cm^{-1} に $\nu_{\text{C=N}}$ の吸収を示し, トランス二重結合に基づく 970 cm^{-1} 付近の強い吸収^{2,3)} は認められない. また, NMR スペクトル³⁾ は 2.64 p.p.m. (δ) に doublet ($J=0.5\text{ c.p.s.}$, 3H), 6.97 p.p.m. に quartet ($J=0.5\text{ c.p.s.}$, 1H), 7.30 および 7.50 p.p.m. に AB quartet ($J=4\text{ c.p.s.}$) の吸収を示す.

したがって II は chart 1 に示すようなピラゾール誘導体と考えられ, メチル基とピラゾール環4位のプロトンとの coupling^{4,5)} の結果からメチル基は5位であろうと思われる.

Fig. 1. Infrared Absorption Spectrum of II in Nujol

pyrazole を生成する.⁶⁾ しかし現在までに知られている例では脱離基は二重結合の側の α 位で, I から II の生成に相当する例は見当らない.

II の生成メカニズムは Chart 1 に示すようにまずヒドラゾンを生成し, つぎに臭化水素の脱離と二重結合への付加のコースを通るものと考えられる.

II の構造をさらに確かめるために Ponomarov 等¹⁾ の方法で別途合成を行なった (Chart 2).

3-(2-furyl)-5-methylpyrazole^{1,9)} (III) を硝酸-濃硫酸中でニトロ化すると 12.4% の収率で II を生成し, IR スペクトルによって別途合成品と比較同定した. III を硝酸-無水酢酸中でニトロ化すると 1-acetyl-3-(5-nitro-2-furyl)-5-methylpyrazole (IV) を 21% の収率で生成する. III は NMR スペクトル上³⁾ 2.23 p.p.m. (δ) に doublet

Chart 2.

*³⁾ Varian, 60 Mc Apparatus. Internal reference: Tetramethyl silane Solvents: II in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, III and IV in CDCl_3 , V and VI in $(\text{CD}_3)_2\text{C=O}$.

1) A. A. Ponomarov, L. V. Cherkosova: J. Gen. Chem. **33**, 3884 (1963).

2) 西海枝, 田中: 本誌, **83**, 240 (1963).

3) 伊藤, 杉原: 本誌, **86**, 617 (1966).

4) J. D. Albright, L. Goldman: J. Org. Chem., **31**, 273 (1966).

5) A. R. Katritzky, F. W. Maine: Tetrahedron, **20**, 314 (1964).

6) J. van Alphen: Rec. trav. chim., **64**, 112 (1945) (C. A., **41**, 409 (1947)).

7) R. C. Elderfield: "Heterocyclic Compounds" Vol. V, p. 68. John Wiley & Sons Inc., New York (1957).

8) K. von Auwers, R. Hügel: J. prakt. Chem., **143**, 157 (1935).

9) I. Grandberg, A. N. Kost, D. V. Sibiryakova: Zhur. Obshechi Khim., **30**, 2920 (1960).

($J=0.6$ c.p.s., 3H), 6.26 p.p.m. に quartet ($J=0.6$ c.p.s., 1H), 6.37, 6.58 および 7.37 p.p.m. にそれぞれフラン核の 4, 3, 5 位のプロトンに相当する 3 組の quartet ($J_{34}=3.4$ c.p.s., $J_{45}=2$ c.p.s., $J_{35}=1$ c.p.s.) を示し, IV は IR スペクトル上 (Nujol) 1730 cm^{-1} に $\nu_{C=O}$ 吸収を示し, また NMR スペクトル上*³ 2.61 p.p.m. (δ) に doublet ($J=0.9$ c.p.s., 3H), 2.72 p.p.m. に singlet (3H), 6.55 p.p.m. に quartet ($J=0.9$ c.p.s., 1H), 6.94 と 7.34 p.p.m. にフラン核の AB quartet ($J=4$ c.p.s.) の吸収を示す. すでに II の場合に述べたように III, および IV はいずれもピラゾール核のメチル基と 4 位のプロトンとの long range coupling を示しており, したがってメチル基の位置は 5 位であり coupling を示さない 3-methyl 異性体は否定される.^{4,5)} IV は II をアセチル化することにより好収率に生成し, 逆に IV を 3% 塩酸で加水分解すると II にもどる.

II は 37% ホルマリン水とともに加熱すると 1-hydroxy-methyl-3-(5-nitro-2-furyl)-5-methylpyrazole (V) を生ずる. V は IR スペクトル (Nujol) 上 3200 cm^{-1} に ν_{O-H} を示し, ν_{N-H} 吸収は消失する. V は安定な化合物ではなくエタノール中加熱すると 1 部は脱 hydroxymethyl して原料の II にもどる.¹⁰⁾ V の NMR スペクトル*³ は 2.45 p.p.m. (δ) に doublet ($J=0.6$ c.p.s., 3H), 5.63 p.p.m. に singlet (2H), 6.55 p.p.m. に quartet ($J=0.6$ c.p.s., 1H), 6.95 と 7.57 p.p.m. にフラン核 AB quartet ($J=3.5$ c.p.s.) の吸収を示す. したがって V の構造は II, III, IV と同様であり 3-methyl 異性体は否定される.

II を酢酸中塩化スルフリルを用いてクロル化を行なうと 3-(5-nitro-2-furyl)-4-chloro-5-methylpyrazole (VI) を生ずる. VI は IR スペクトル (Nujol) 上 3170 cm^{-1} に ν_{N-H} 吸収を示し, NMR スペクトル*³では 2.36 p.p.m. (δ) に singlet (3H), 7.19 と 7.65 p.p.m. にフラン核の AB quartet ($J=4$ c.p.s.) を示し, ピラゾール核 4 位のプロトン吸収は消失する. したがってクロルの置換位置はピラゾール核の 4 位である.

Fig. 2. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of II in Trifluoroacetic acid at 60 Mc.p.s.

TABLE I. Antimicrobial Activities of 5-Nitrofuranyl Derivatives
(Minimum inhibitory concentration $\mu\text{g./ml.}$)

Compds. No.	<i>Escherichia coli</i> NIHJ ^{a)}	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P ^{a)}	<i>Trichomonas vaginalis</i> 4FM ^{b)}
II	1.25	40	2.5
IV	5	>40	2.5
V	2.5	>40	
VI	1	40	1

a) incubated at 37° for 20 hr. in neutral bouillon medium

b) incubated at 37° for 40 hr. in V bouillon medium

このようにして合成した誘導体について *Escherichia coli* NIHJ 株および *Staphylococcus aureus* FDA 209P 株に対する抗菌力を中性ブイヨン培地中で 37°, 20 時間培養して検定し, *Trichomonas vaginalis* 4FM 株に対する抗原虫力を V ブイヨン培地中で 37°, 48 時間培養して検定した. その結果を Table I に示す.

実験の部*⁴

3-(5-Nitro-2-furyl)-5-methylpyrazole (II)¹⁾ A 法 2-(3-oxo-4-bromo-1-butenyl)-5-nitrofuranyl (I) 2.5 g. をジオキサン 30 ml. に溶かし, 氷水で冷却下 100% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 0.7 g. の 99% EtOH (5 ml.) 溶液を加え室温 1 夜放置すると黒褐色重合物を析出する. 活性炭を加え水浴上加熱して濾過し濾液を減圧濃縮後水を加えて析出結晶を濾取水洗. 粗結晶 0.8 g. を得. 含水 EtOH から 2 回再結晶を行ない, m.p. 221.5~222.5°(decomp.) の黄色結晶 0.5 g. (26%) を得. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 232.5 (4.10), 360 (4.19) $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C,

*⁵ 融点はすべて未補正.

10) 高井, 才川: 本誌, 84, 16 (1964).

49.74; H, 3.65; N, 21.76. Found: C, 49.64; H, 3.86; N, 21.82.

B 法 conc. H_2SO_4 4.1 g. を -10° の浴中冷却しておき, これに HNO_3^{*5} (d 1.42) 2.7 g. (0.03 mole) を 10 min. で滴下し, 3-(2-furyl)-5-methylpyrazole^{1,9)} (III) 3.7 g. (0.025 mole) を少量ずつ 1 hr. を要して加える (内温 $0\sim 3^\circ$). 同温で 1 hr. 攪拌後氷水中に注入し, AcOEt 抽出後 NaHCO_3 水溶液および水で洗浄し MgSO_4 で乾燥. 溶媒を留去し粗結晶 1.4 g. を得. 含水 EtOH から再結晶を行ない m.p. $219\sim 220^\circ(\text{decomp.})$ の黄色結晶 0.6 g. (12.4%) を得. 本結晶は IR スペクトルにより A 法によって合成した II と同定した.

C 法 1-Acetyl-3-(5-nitro-2-furyl)-5-methylpyrazole (IV) 1.7 g. を 3% HCl 30 ml. に懸濁させ, 2.5 hr. 加熱還流する. 冷後析出結晶を濾取し, NaHCO_3 水溶液および水で洗浄, m.p. $217\sim 218^\circ(\text{decomp.})$ の粗結晶 1.3 g. を得. 60% EtOH から再結晶を行ない, m.p. $219\sim 220^\circ(\text{decomp.})$ の黄色結晶 1.2 g. (85.9%) を得. 本結晶は IR スペクトルにより A 法によって合成した II と同定した.

1-Acetyl-3-(5-nitro-2-furyl)-5-methylpyrazole (IV) A 法 II 0.5 g. を Ac_2O 10 ml. とともに沸騰水浴上 1 hr. 加熱する. 減圧濃縮を行ない, 水を加えて析出する結晶を濾取し, m.p. $173\sim 177^\circ$ の粗結晶 0.6 g. を得. EtOH から再結晶を行ない, m.p. $180\sim 181^\circ$ の黄色針状晶を得. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 343 (4.18) $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 51.06; H, 3.86; N, 17.87.: mol. wt., 235. Found: C, 51.05; H, 3.99; N, 18.09: mol. wt. (Semi micro Rast), 229.

B 法 Ac_2O 34 ml. を -15° に冷却し, conc. H_2SO_4 5 滴を加え, さらに HNO_3^{*5} (d 1.42) 19.0 g. (0.1 mole) を $-10\sim -15^\circ$ で滴下. この溶液に III 14.3 g. (0.097 mole) の Ac_2O (50 ml.) 溶液を $-8\sim -15^\circ$ で 1.5 hr. を要して滴下後さらに 1 hr. 攪拌. 反応液を氷水中に注入し, NaHCO_3 で中和し, 粗結晶 3.8 g. を得. abs. EtOH から再結晶を行ない m.p. $174\sim 178^\circ$ の黄色針状晶 1.9 g. (21%) を得. 本結晶は IR スペクトルにより A 法による合成品と同定した.

1-Hydroxymethyl-3-(5-nitro-2-furyl)-5-methylpyrazole (V) II 100 mg. を 37% HCHO 水溶液 5 ml. とともに沸騰水浴上 45 min. 加熱. 結晶は溶けて澄明な溶液となる. 水 2 ml. を加えて炭末処理を行ない, 濾液を冷却すると淡黄色粉末晶を析出. 濾取し十分水洗を行ない乾燥. m.p. $176\sim 178^\circ(\text{decomp.})$ の結晶 90 mg. (77%) を得. $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 48.48; H, 4.06; N, 18.83. Found: C, 48.18; H, 4.27; N, 18.92.

3-(5-Nitro-2-furyl)-4-chloro-5-methylpyrazole (VI) II 0.5 g. を AcOH 5 ml. とともに 53° に加温攪拌する. これに SO_2Cl_2 0.36 g. を滴下し, 同温度で 6 hr. 攪拌. 反応終了後, 反応液を氷水 200 ml. 中に注入し析出結晶を濾取, 飽和 NaHCO_3 水溶液および水で洗浄. C_8H_8 または 50% EtOH から再結晶を行なうと m.p. $225\sim 226^\circ$ の黄色針状晶 0.5 g. (85%) を得. $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_3\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 42.21; H, 2.26; N, 18.46; Cl, 15.58. Found: C, 42.33; H, 2.91; N, 18.69; Cl, 15.85.

本研究に際して発表の機会を与えられた藤沢薬品工業株式会社社長 藤沢友吉氏, 御指導御鞭撻を頂いた中央研究所所長 小原正郎博士, 部長 中野浩博士, 適切な御助言を頂いた紙谷孝博士, 杉原明博士に深謝するとともに実験に協力された坪内真二, 高杉寿両氏, 各種測定を担当された測定部門ならびに微生物部門の各氏に感謝します.

藤沢薬品工業株式会社

*5 HNO_2 をのぞくため HNO_3 10 ml. に尿素 60 mg. を加え 3 min. 煮沸.