ヘテロ環化合物の研究 (第6報¹⁾) 2-(5-Carbomethoxy-2-furyl)vinyl
Benzene 類の合成ならびに紫外線吸収スペクトルについて

吉名重多賀, 田中 昭, 楊 光男
名城大学薬学部²⁾

Studies on Heterocyclic Compounds. VI.¹⁾ 2-(Carbomethoxy-2-furyl)vinyl
Benzenes and Their Ultraviolet Spectra

SHIGETAKA YOSHINA, AKIRA TANAKA, and GUANG NAN YANG
Faculty of Pharmacy, Meijo University²⁾

(Received January 5, 1968)

2-[(5-Methoxycarbonyl-2-furyl)vinyl]benzenes were synthesized by the Wittig reaction of 5-methoxycarbonyl-2-furfuryl triphenyl phosphonium chloride and various benzaldehydes or ketones. In the synthesis of 2-[(5-methoxycarbonyl-2-furyl)-1-(5-nitro-2-furyl)vinyl]benzene, two substances of mp 146—147° and of mp 155—157°, assumed to be stereoisomers, were obtained. These substances formed the corresponding stereoisomers during the process of hydrolysis, chlorination with thionyl chloride, and amination. The determination of *cis* or *trans* forms of these isomers was made through ultraviolet absorption and nuclear magnetic resonance spectra.

著者等は前報³⁾において 2-(5-carbomethoxy-2-furyl)vinyl nitrobenzene 類の合成に関する報告を行なったが, その報告では該誘導体のうち, 2-[2-(5-carbomethoxy-2-furyl)vinyl]nitrobenzene の幾何異性体の分離精製ならびにそれらの反応性などについて言及するに留まり, その他の 2-(5-carbomethoxy-2-furyl)vinyl benzene 類の合成にはふれなかった。

したがって, 今回は前報³⁾に続いて, 該誘導体のベンゼン核上の置換基の違いによる, 抗菌性の比較検討をおこなうため, それらの合成をおこなった。さらに, 2-(5-carbomethoxy-2-furyl)-1-(5-nitro-2-furyl)vinyl benzene を合成し, それらの幾何異性体を得, 2, 3 の知見を得たのでここに報告する。

まず, 2-(Carbomethoxy-2-furyl)vinyl benzene 類の合成は Chart 1 に示すごとく 5-carbomethoxy-2-furfuryl triphenyl phosphonium chloride⁴⁾ (I) とベンズアルデヒド類とをメタノール中に混和し, これに水素化ナトリウムを加え Wittig 反応をおこない Table I の化合物を得た。

Chart 1

続いて, ここに合成した 2-(5-carbomethoxy-2-furyl)vinyl benzene 類の紫外線吸収スペクトル (UV スペクトル) と前報⁵⁾で報告した, Furyl vinyl benzene 類のそれとを比較するため, それらの UV スペクトルの測定をおこなった。それらの結果は Table II に示すごとくであり, またその λ_{max} 値と Hammett's rule との関係を検討したところ Fig. 1 に示すごとくであり, 前報⁵⁾の 2-(5-nitro-2-furyl)vinyl benzene 類, 2-(*p*-substituted phenyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylic acid の場合のごとく, 直線関係は見られなかった。一方以上合成した化合

1) 第5報: 吉名重多賀, 山本勝美, 薬誌, 88, 971(1968).

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

3) 吉名重多賀, 田中昭, 泉喜八郎, 薬誌, 88, 405 (1968).

4) 吉名重多賀, 田中昭, 山本勝美, 薬誌, 88, 65 (1968).

5) 吉名重多賀, 田中昭, 薬誌, 88, 410 (1968).

TABLE I

 $\text{H}_3\text{COOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$

No.	Ar	Solvent	mp (C°)	Appearance	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
II		MeOH	163—164	yellow plates	21.3	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$	70.83	6.32	5.16	70.63	6.21	5.20
III		MeOH + H_2O	192—194 (decomp.)	yellow needles	53.4	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$	68.84	4.95		69.01	5.03	
IV		"	186 (decomp.)	yellow prisms	63.2	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$	68.84	4.95		68.77	5.10	
V		"	173—174 (decomp.)	green prisms	25.3	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5$	64.61	4.65		64.71	5.00	
VI		"	107—109	slightly yellow needles	34.1	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$	74.36	5.83		74.37	5.51	
VII		MeOH	108—110	yellow needles	31.7	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$	69.75	5.46		70.09	5.62	
VIII		"	215—217	pale yellow needles	35.6	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$	67.36	5.30	4.91	67.56	5.61	5.06
IX		MeOH + H_2O	69—70.5	colorless needles	10.5	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$	73.67	5.30		73.35	5.04	
X		MeOH	138—139	colorless plates	49.1	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}$	64.01	4.22		63.99	4.28	
XI		"	145—147	slightly yellow prisms	76.2	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$	54.74	3.61		54.84	3.52	
XII		"	82—84	colorless plates	71.7	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Cl}_2$	56.62	3.39		56.71	3.52	
XIII		"	228—230	yellow needles	63.8	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NCl}$	54.64	3.28	4.55	54.21	3.47	4.66

TABLE II. Ultraviolet Absorption Spectra of

R	λ_{max} (m μ)	ϵ_{max}	R	λ_{max} (m μ)	ϵ_{max}
{380 285 240}	{33000 21800 16200}		{356 (s) 335 240}	{22500 35750 17500}
{339 262 230}	{23750 13000 12000}		{355 (s) 338 240}	{35250 50000 13800}
{356 338 321}	{13500 19530 18500}		{360 (s) 342 (s) 322 242}	{10000 19000 21500 14500}
{338 254}	{22600 15200}		{403 (s) 357 272}	{8000 31700 10400}
{335 261 228}	{21500 13750 12750}		{354 (s) 334 (s) 318 280 (s)}	{18000 23750 26400 17500}
{356 (s) 337 231}	{32000 46000 17000}		{362 344 244}	{49250 64220 14800}
{340 266 238 (s)}	{21300 16600 14500}		{346 (s) 328 228}	{25500 36000 15200}

(s): shoulder

物の抗菌性に関しては見るべきものは認められなかった。ここに興味あることは前報⁵⁾で述べた Hammett's rule の $\log K/K_0$ が 0 より小さい値のものに抗菌性の優ぐれたものが多く見られるという関係と比較して、今回合成した化合物は全部 $\log K/K_0 > 0$ であり、前報⁵⁾同様、抗菌性が低いことである。

一方、著者等が前報で報告した 2-carbomethoxy-5-[2-(5-nitro-2-furyl)]vinyl furan (XIV)⁶⁾ の抗菌性が *in vitro* では優ぐれているが、*in vivo* では余り好結果を与えなかった。この *in vivo* と *in vitro* の抗菌性の相違する理由としては、該化合物の吸収、安定性および溶解性、その他種々の理由が考えられるが、今回この中特に化合物の安定化を計るための、一つの試みとして、XIV のエチレン結合の 5-nitro-2-furyl 基のある方の炭素上水素をフェニル基で置換した 2-(5-carbomethoxy-2-furyl)-1-(5-nitro-2-furyl)vinyl benzene (XVI) の合成をおこなった。すなわち Chart 2 のごとく I と 5-nitro-2-furyl-phenylketone⁷⁾ (XV) とを Table I の場合と同様に反応をおこない、*cis-trans* 異性体の混合物と思われる結晶を得、続いて分別再結晶し、淡黄色針状晶 mp 155—157° XVII および黄色針状晶 mp 146—147° XVIII の幾何異性体と思われる二種の結晶を得た。

Fig. 1. Hammett's Rule Graph

7) H. Gilman, R.V. Young *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 464 (1934).

Chart 2

Fig. 2. Nuclear Magnetic Resonance Spectra of XVII, XVIII, XXI and XXII in $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

ここに得た XVII および XVIII の立体配置を推定するため NMR スペクトルの測定をおこなった. その結果 Fig. 2 a) および Fig. 2 b) に示すようにフェニル基水素のシグナルの状態を比較すると XVII では δ 7.60 に多重線として, 一方 XVIII では δ 7.50 にシングレットとして観察された. この結果を部分的に XVII および XVIII と共通した構造(: α -type; : β -type) を有する *trans*-スチルベン (A)

および *cis*-スチルベン (B) の NMR スペクトルを比較すると Varian NMR catalog⁸⁾ から明らかなように, α -type に属する A ではフェニル基水素のシグナルの領域で δ 7.18 前後に複雑な多重線として, また一方 β -type に属する B では δ 7.17 にシングレットとして観察される.

したがって, XVII は *trans*-スチルベン (A) の配位に対応し, XVIII は *cis*-スチルベン (B) の配位に対応するものと考えられ, それぞれの構造は Chart 2 に示すようなものと推定した.

さらに XVII および XVIII の NMR スペクトルにおいて観察されたフェニル基水素のシグナルの差異が他の類似化合物において, どのように観察されるかを検討するため, XVII および XVIII の 5-carbomethoxy-2-furyl 基の代りに carbomethoxy 基を有する ethyl 3-(5-nitro-2-furyl)-3-phenylacrylate の合成をおこなった. すなわち, XV と carboethoxymethylene triphenyl phosphorane (XIX) との, 反応により, ethyl 3-(5-nitro-2-furyl)-3-phenylacrylate の *cis-trans* 混合物と思われる XX を得, 分別結晶の結果淡黄色板状晶 mp 130—131° (XXI) および淡黄色針状晶 mp 86—88° (XXII) の 2 種の結晶を得た. これらは元素分析の結果全く一致し, XVII および XVIII と同様幾何異性の関係にあるものと考え, NMR スペクトルの測定を行なった. その結果, それぞれ Fig. 2 c) および Fig. 2 d) に示すように, フェニル基水素のシグナルは XXI では δ 7.50

前後に複雑な多重線として, 一方 XXII では δ 7.50 にシングレットとして観察され, *cis* および *trans* スチルベンならびに XVII および XVIII のそれと極めて類似した関係が認められた. したがってこの場合も XXI お

8) Varian NMR Spectra catalog Spectrum No. 305, 306.

よび XXII の構造式の関係は Chart 3 に示すようなものと考えられる。

以上述べた XVII と XVIII, XXI と XXII および *trans*-スチルベンと *cis*-スチルベンの NMR に関する事実から判断すると、この種の幾何異性体におけるフェニル基水素のシグナルは α -type では多重線として、 β -type ではシングレットであられるものと予想される。

Chart 4

続いて、さらに幾何異性体の構造を確実にするため、Chart 4 に示すように、加水分解、塩化チオニールによる塩素化およびアンモニア水により、酸アミド類を合成し、それぞれの紫外線吸収スペクトルの測定をおこなった。その結果は Fig. 3 a), b) および c) に示すようであり、前報³⁾で報告した *cis* および *trans* 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]nitrobenzene の UV スペクトルで、*cis* 体に比し *trans* 体には強い深色効果が見られたのときわめて

Fig. 3. Ultraviolet Absorption Spectra (in EtOH)

類似した関係が認められた。以上述べた NMR スペクトルおよび UV スペクトルならびに融点等の関係から著者等は Chart 2 に示すように, XVII および XXI は α -Type でフェニール基と水素が *cis* 配位に, XVIII および XXII は β -type でフェニール基と水素が *trans* 配位にあるものと推定した。

実 験 の 部

2-(Carbomethoxy-2-furyl)vinyl Benzenes (Table II) I の 3.0 g (0.07 mole) およびアルデヒド類 0.07 mole を MeOH 50 ml 中で攪拌し, これに NaH 0.17 g (0.07 mole) を加え, 2—3 hr 室温にて攪拌, 反応後析出せる結晶を汙取水洗後, 再結晶を行ない Table I の化合物を得た。III, IV および V の場合には反応後 MeOH を留去し, 5% NaOH 100 ml を加え, 残渣を汙去し, 汙液を dil. HCl で酸性となし, 析出した結晶を吸引汙取, 水洗後精製した。

紫外線吸収スペクトルの測定 EtOH を溶媒として, 10^{-4} — 10^{-6} mole で日本分光 UV 175 を用いて測定した。

2-(5-Carbomethoxy-2-furyl)-2-(5-nitro-2-furyl)vinyl Benzene (XVI, XVII および XVIII) 5-Nitro-2-furyl phenylketone (XV) 11.0g (0.05 mole) と I の 23 g (0.05 mole) を ether 300 ml 中にて攪拌下 NaH 1.2 g (0.05 mole) を加え, 8 hr 反応をおこない, 反応後 ether を留去, 黒褐色油状物質を得, 該油状物に冷 MeOH 200 ml を加え, 不溶物 $[(C_6H_5)_3P=O]$ を汙去し, 減圧下 MeOH を留去し, 黄色結晶 mp 120—149° XVI 15.0 g (85.0%) を得, ここに得た XVI は EtOH で分別結晶を行ない淡黄色針状晶 mp 155—157° 5.3 g XVII および黄色針状晶 mp 146—147° 2.8 g XVIII を得た。Anal. Calcd. $C_{18}H_{13}O_6N$: C, 63.72; H, 3.86; N, 4.13. Found: XVII C, 63.34; H, 3.81; N, 4.05; XVIII C, 63.39; H, 3.63; N, 3.92.

Ethyl 3-(5-Nitro-2-furyl)-3-phenyl Acrylate (XX, XXI および XXII) XV 2.15 g (0.01 mole) および (XIX) の 3.25 g (0.01 mole) を ether 50 ml に溶かし, 加圧瓶中で 80—90° で 3 hr 反応, 反応混合物を室温に冷やし, 石油エーテルを 100 ml 加え, 析出した結晶を吸引汙去, 汙液を濃縮し, 淡褐色結晶 mp 60—70° XX 2.5 g (87.2%) を得。続いて, EtOH から分別再結晶し, 淡黄色板状晶 mp 130—131° XXI 0.1 g および黄色針状晶 mp 86—88° XXII 0.7 g を得た。Anal. Calcd. $C_{15}H_{13}O_5N$: C, 62.71; H, 4.56; N, 4.88. Found: XXI C, 63.30; H, 4.57; N, 5.12. XXII C, 62.88; H, 4.60; N, 5.27.

2-(5-Carboxy-2-furyl)-1-(5-nitro-2-furyl)vinyl Benzene (XVIIa) XVII の 1.0 g (0.0029 mole) を 50 ml の acetone に溶解し, これに 1.0% NaOH 溶液 50 ml を加え, 攪拌下 40°, 30 min 反応を行ない, 反応後 100 ml の水を加え, dil. HCl で中和後析出した結晶を吸引汙取し, 黒褐色結晶 mp 221—224° (decomp.) XVIIa 0.7 g (71.4%) を得, acetone から再結晶し, 褐色針状晶 mp 226—227° (decomp.) を得た。Anal. Calcd. $C_{17}H_{11}O_6N$: C, 62.77; H, 3.41; N, 4.31. Found: C, 63.19; H, 3.49; N, 4.72.

2-(5-Carbamoyl-2-furyl)-1-(5-nitro-2-furyl)vinyl Benzene (XVIIb) XVIIa の 0.5 g (0.0015 mole) をベンゼン 20 ml に混和し, これに $SOCl_2$ 1.0 g (0.008 mole) を加え 5 hr 還流, 反応後 C_6H_6 および $SOCl_2$ を留去し, 黄褐色結晶性物質を得, 該結晶を C_6H_6 20 ml に溶解後 10% NH_4OH 溶液 20 ml を加え, 室温にて 5 hr 攪拌を行ない, 反応後 C_6H_6 溶液を分離し, 脱水芒硝で乾燥後, 留去, 黄褐色結晶 mp 198—203° XVIIb 0.32 g (64.1%) を得。acetone から再結晶し, 黄色プリズム晶 mp 222—224° を得た。Anal. Calcd. $C_{17}H_{12}O_5N_2$: C, 62.92; H, 3.73; N, 8.64. Found: C, 63.27; H, 3.88; N, 9.01.

2-(5-Carboxy-2-furyl)-1-(5-nitro-2-furyl)vinyl Benzene (XVIIIa) XVIIa と同様にして XVIII から粗製品 0.75 g (78.3%) を得, 再結晶により, 橙黄色板状晶 mp 200° (decomp.) (XVIIIa) を得た。Anal. Calcd. $C_{17}H_{11}O_6N$: C, 62.77; H, 3.41; N, 4.31. Found: C, 62.59; H, 3.33; N, 4.08.

2-(5-Carbamoyl-2-furyl)-1-(5-nitro-2-furyl)vinyl Furan (XVIIIb) XVIIb と同様にして XVIIIa から粗製品 0.28 g (56.0%) を得, 再結晶により, 橙色プリズム晶 mp 172—174° (XVIIIb) を得た。Anal. Calcd. $C_{17}H_{12}O_5N_2$: C, 62.96; H, 3.73; N, 8.64. Found: C, 63.13; H, 3.52; N, 8.57.

謝辞 本研究に際し, NMR スペクトルの測定を実施された高田進氏に深謝するとともに, 元素分析を実施された本学分析センターの出口芳彦, 中西徳義の両氏に深謝します。