

[薬学雑誌]
YAKUGAKU ZASSHI
89 (1) 34—37 (1969)

UDC 547.721.04.07

フラン誘導体の合成化学的研究 (第43報¹⁾) (5-Nitro-2-furyl)carbamoyl Azide,
(5-Nitro-2-furyl)vinylcarbamoyl Azide の合成および
それらの脂肪族アミン類との反応

西海枝東雄, 高井啓二

九州大学薬学部²⁾

Studies on the Synthesis of Furan Derivatives. XLIII.¹⁾ The Preparation of
(5-Nitro-2-furyl)carbamoyl Azide and (5-Nitro-2-furyl)vinylcarbamoyl
Azide, and the Reaction of These Azides with Aliphatic Amines

HARUO SAIKACHI and KEIJI TAKAI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University²⁾

(Received May 30, 1968)

5-Nitro-2-furyl isocyanate and (5-nitro-2-furyl)vinyl isocyanate were each reacted with hydrazoic acid to obtain their corresponding (5-nitro-2-furyl)carbamoyl azide and (5-nitro-2-furyl)vinylcarbamoyl azide. These two latter compounds were reacted with strongly basic aliphatic amines (benzylamine, butylamine, isopropylamine, piperidine) of below pK_b 4.6, and seven kinds of corresponding new urea compound were obtained.

著者等は、先に³⁾ 5-nitro-2-furyl isocyanate (I) および (5-nitro-2-furyl)vinyl isocyanate (II) を合成し、それぞれ alcohol 類, thiol 類ならびに芳香族および異節環第一級アミン類などの求核試薬と反応を行ない、それぞれに相当する carbamate 体, thiocarbamate 体および urea 体を得たことを報告した。これらのうちアミン類との反応において、強塩基に属する脂肪族アミン類と I および II の反応では、morpholine (pK_b 5.30)⁴⁾ の場合 I, II ともに相当する urea 体を得たが、*n*-butylamine (pK_b 3.55)⁴⁾ および benzylamine (pK_b 4.61)⁴⁾ と I, cyclohexylamine (pK_b 3.36)⁴⁾ と II さらに piperidine (pK_b 2.90)⁴⁾ および isopropylamine (pK_b 3.46)⁴⁾ と I および II の反応においてはいずれもはなはだしく樹脂化を伴い、目的物を捕捉し得なかった。

そこで、I および II を hydrazoic acid (HN_3) でおのおのに相当する carbamoyl azide 体⁵⁾ に導き、それぞれアミン類と作用させ、目的とする urea 体の合成に成功した (Chart 1)。

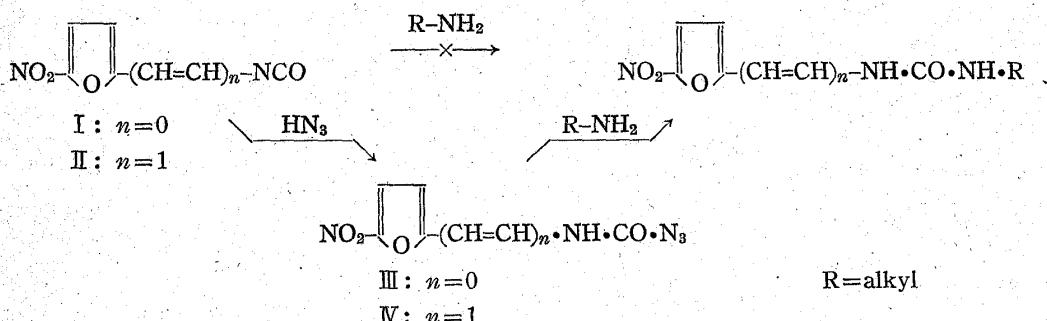


Chart 1

1) 第 42 報：西海枝東雄, 高井啓二, 薬誌投稿中.

2) Location: Katakasu, Fukuoka.

3) 西海枝東雄, 高井啓二, 薬誌, 88, 1189 (1968).

4) E.H. Rodd, *Chemistry of Carbon Compounds*, 4, 1475.5) R. Neidlein, *Angew. Chem.*, 78, 333 (1966).

まず 5-nitro-2-furyl isocyanate (I) のベンゼン溶液と HN_3 のエーテル溶液との反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで処理したところ、黄色結晶 ($\text{mp } 123\text{--}126^\circ$) が得られた。このものの IR スペクトル (Nujol; cm^{-1}) は Fig. 1 に示すように $\nu_{\text{NH}} 3240$ および $\nu_{\text{N}_3}^{(6)}$ 2170 であり、また元素分析からも (5-nitro-2-furyl)carbamoyl azide (III) の構造を支持している。しかし、この方法では収率が 5% 以下にとどまったため、反応条件を種々検討した結果 HN_3 のエーテル溶液に触媒量の triethylamine を添加することによって、III の収率を 66% にまで上昇させることができた。

つぎに、(5-nitro-2-furyl)vinyl isocyanate (II) と HN_3 との反応においても III の場合とほとんど同様にして、(5-nitro-2-furyl)vinylcarbamoyl azide (IV) ($\text{mp } 161\text{--}164^\circ$) を 76% の好収率で得た。この IR スペクトル (Nujol; cm^{-1}) は Fig. 2 のように $\nu_{\text{NH}} 3255$ および $\nu_{\text{N}_3}^{(6)}$ 2210 であり、また元素分析の結果からも (IV) の構造を支持した。

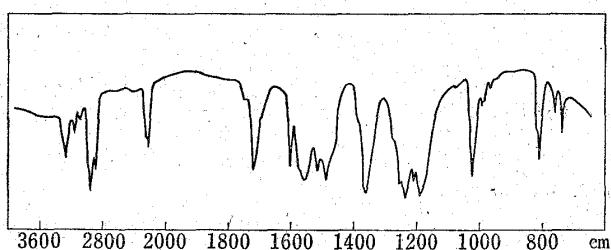


Fig. 1. IR Spectrum of 5-Nitro-2-furyl Carbamoyl Azide (III) in Nujol

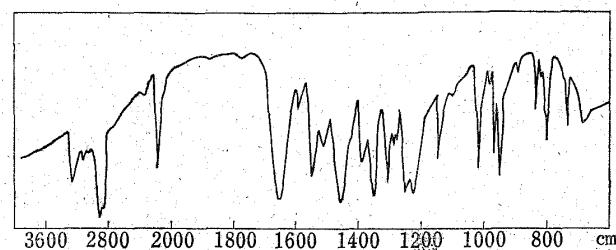
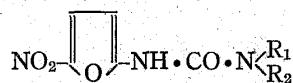


Fig. 2. IR Spectrum of (5-Nitro-2-furyl)-vinylcarbamoyl Azide (IV) in Nujol

ここに得られた (5-nitro-2-furyl)carbamoyl azide (III) とベンゼン溶媒中、aniline ($\text{pK}_b 9.30$)⁴⁾ との反応を試みたところ、容易に $\text{mp } 162\text{--}163^\circ$ の反応成績体を得た。このものは混融試験の結果 1-(5-nitro-2-furyl)-3-phenylcarbamate⁵⁾ に一致した。しかし、強塩基性の脂肪族アミン類、すなわち *n*-butylamine, benzylamine, cyclohexylamine, piperidine および iso-propylamine と III とをそれぞれベンゼン溶媒中反応を試みたところ、いずれも空气中で速かに樹脂化する赤橙色の析出物 (Meisenheimer complex)⁷⁾ 様物質と考えられるが、これについての詳細は次報にゆずる。) を生じ、予期した urea 体は得られなかった。

TABLE I. 5-Nitro-2-furyl Carbamoyl Amines



Compd. No.	R_1	R_2	Appearance (Recryst. Solv.)	mp (°C) (decomp.)	Yield ^{a)} (%)	Formula	Analysis (%)			
							Calcd.	Found	C	H
V	H	$\text{CH}_2\text{--C}_6\text{H}_5$	yellow needles (benzene)	(137--139)	70	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_3$	55.17	4.24	16.09	55.64
VI	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	yellow plates (benzene)	(116--119)	13	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_3$	45.07	5.20	19.71	45.79
VII	H	$(\text{CH}_2)_3\text{--CH}_3$	yellow needles (ether-- pet. ether)	(102--105)	10	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_3$	47.57	5.77	18.49	47.96
VIII	--	$-(\text{CH}_2)_5-$	yellow needles (ether-- pet. ether)	(94--95)	15	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_3$	50.20	5.48	17.57	50.69
										5.60
										18.21

a) Calcd. from the corresponding amines.

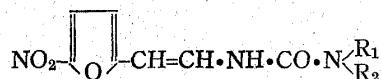
6) L. J. Bellamy, *Infrared Spectra of Complex Molecules*, 263 (1958).

7) J. Meisenheimer, *Ann.*, 205, 323 (1902); E. Buncel, A. R. Norris, K. E. Russell, *Quart. Reviews*, 22, 123 (1968).

そこで、tetrahydrofuran を溶媒とし、(5-nitro-2-furyl)carbamoyl azide (III) と 4 種の脂肪族アミン類 (benzylamine, iso-propylamine, n-butylamine および piperidine) とを 0° で反応させた。benzylamine では好収率 (70%) で目的の urea 体 (V) を得たが、残りの 3 種のアミン類についてはかなり樹脂化を伴い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー法によって低収率 (10—15%) ながらも辛うじて、おのおのに相当する urea 体 (VI, VII, VIII) を得ることができた (Table I)。

つぎに、(5-nitro-2-furyl)vinylcarbamylazide (IV) と強塩基性の脂肪族アミン類 (benzylamine, isopropylamine, n-butylamine, cyclohexylamine および piperidine) との反応は、III との場合とは異なり、着色析出物の生成は認められず、ベンゼン溶媒中でも順調に反応して、容易に反応成績体を得た、これらのうち benzylamine および n-butyl amine との成績体の融点はそれぞれ 147—149° および 112—114° であり、先に得られた³⁾ (5-nitro-2-furyl)vinyl-3-phenylcarbamate および 1-(5-nitro-2-furyl)vinyl-3-n-butylcarbamate との混融試験の結果、融点の降下は認められなかった。他の今回新たに得られた 3 種の urea 体 (IX, X, XI) については Table II に示す。

TABLE II. (5-Nitro-2-furyl)vinyl Carbamoyl Amines



Compd. No.	R ₁	R ₂	Appearance (Recryst. Solv.)	mp (°C) (decomp.)	Yield ^{a)} (%)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd.	Found	C H N
X	H	CH(CH ₃) ₂	red prisms (50% EtOH)	(175—177)	23	C ₁₀ H ₁₃ O ₄ N ₃	50.20 5.48 17.57	49.75 5.76 16.75	
X	H		yellow needles (50% EtOH)	(164—166)	46	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ N ₃	55.20 6.16 15.05	55.31 6.30 14.81	
XI	—(CH ₂) ₅ —		red prisms (benzene— pet. ether)	(137—139)	38	C ₁₂ H ₁₅ O ₄ N ₃	54.33 5.70 15.85	54.58 5.77 15.34	

a) Calcd. from the corresponding amines.

実験の部

(5-Nitro-2-furyl)carbamoyl Azide (III) 触媒量の triethylamine と HN₃ 約 0.2 mole を含むエーテル溶液 100 ml に、5-nitro-2-furoyl azide³⁾ 9 g (0.05 mole) を含む乾燥ベンゼン 800 ml から Curtius 反応 (4 hr 還流) によって生成した 5-nitro-2-furyl isocyanate (I) の溶液を、かきまぜながら 10° で滴下した。さらに同一条件を 3 hr 保持したのち、溶媒を留去し、黄色結晶状残渣を得た。これをベンゼンから再結晶して mp 123—126° の黄色針状晶を収率 66% で得た。Anal. Calcd. C₅H₃O₄N₅: C, 30.47; H, 1.53; N, 35.53. Found: C, 30.63; H, 1.53; N, 35.64. IR; Fig. 1.

(5-Nitro-2-furyl)vinylcarbamoyl Azide (IV) 上の方法と同様に HN₃ 約 0.05 mole と triethylamine を含むエーテル溶液 20 ml に、(5-nitro-2-furyl)acroyl azide³⁾ 2.2 g (0.011 mole) を乾燥トルエン 140 ml 中 2 hr 還流して得られた (5-nitro-2-furyl)vinyl isocyanate (II) の溶液を滴下した。反応溶液から溶媒を留去して得られた暗黄色結晶性の残渣をベンゼンから再結晶し、mp 161—164° (decomp.) の黄色針状晶を収率 76% で得た。Anal. Calcd. C₇H₅O₄N₃: C, 37.67; H, 2.26; N, 31.39. Found: C, 37.48; H, 2.12; N, 31.24. IR; Fig. 2.

(5-Nitro-2-furyl)-3-phenylcarbamate (V) III 200 mg (0.001 mole) の THF 溶液 100 ml に、benzyl amine 107 mg (0.001 mole) の THF 溶液 10 ml を 0° でかきまぜながら滴下した。同温度でさらに 2 hr かきまぜたのち、溶媒を留去し、結晶性暗黄色の残渣をベンゼンから再結晶して mp 137—139° (decomp.) の黄色針状晶を得た (Table I).

3-(5-Nitro-2-furyl)-3-alkylcarbamate 類 (VI, VII, VIII) III 200 mg (0.001 mole) の THF 溶液 100 ml に、3 種の alkyl amine 類 (isopropyl amine, n-butyl amine, piperidine) 0.001 mole をそれぞれ含む THF 溶液 10 ml を 0° でかきまぜながら滴下した。同温度でさらに 2 hr かきまぜたのち、溶媒を留去し暗褐色の粘稠性油状の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、ベンゼンで溶出してそれに相当する urea 体 (VI, VII, VIII) を得た (Table I).

1-(5-Nitro-2-furyl)vinyl-3-alkylcarbamate 類 (IX, X, XI) IV 220 mg (0.001 mole) のベンゼン溶液 100 ml に、3 種の alkyl amine 類 (isopropyl amine, cyclohexylamine, piperidine) 0.001 mole をそれぞれ含むベンゼン溶液 10 ml を 10° でかきまぜながら滴下した。同温度でさらに 2 hr かきまぜたのち、溶媒を留去しそれぞれに適する溶媒で再結晶を行ない、各々に相当する urea 体 (IX, X, XI) を得た (Table II).

謝辞 終わりにあたり元素分析および IR 測定をして頂いた本学部元素分析室ならびに機器分析室の諸氏、実験に御協力された井上俊彦君に感謝致します。また貴重な原料の一部を与えられた三菱化成黒崎工場開発部、上野製薬株式会社研究所樋原博士に厚く感謝します。