

フラン誘導体の合成化学的研究 (第35報¹⁾) Wittig 反応における立体異性について²⁾

西海枝東雄, 中村周三

九州大学薬学部³⁾

Synthesis of the Furan Derivatives. XXXV.¹⁾ Stereo-
specification of Wittig Reaction²⁾

HARUO SAIKACHI and SHUZO NAKAMURA

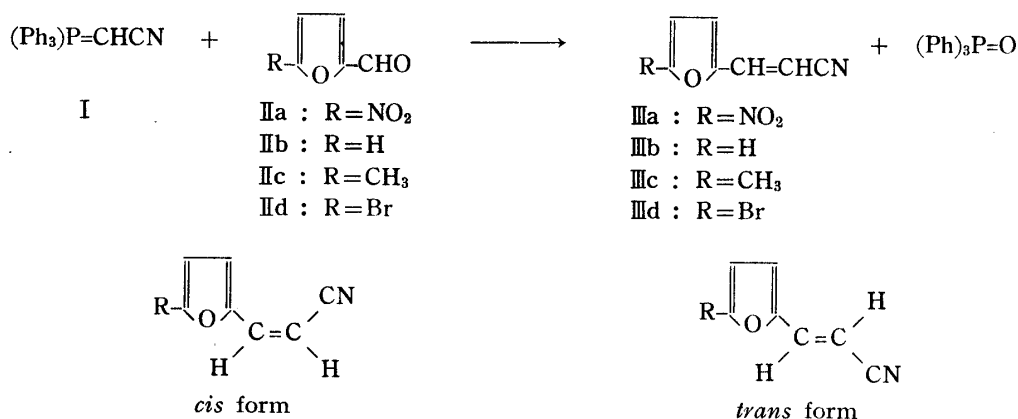
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University³⁾

(Received September 2, 1967)

The Wittig reaction was carried out on cyanomethylenetriphenylphosphorane (I) and α -bromocyanomethylenetriphenylphosphorane (IV) as the phosphoranes and 5-nitrofurfural (IIa) as the aldehyde, and also the reaction of I with furfural (IIb), 5-methylfurfural (IIc), and 5-bromofurfural (IId). Examinations were also made on the solvent effect and the salt effect of Lewis bases on the formation ratio of *cis* and *trans* compounds. Identification of the components was made through elemental analyses and the infrared and NMR spectra, and the formation ratio of *cis*- and *trans*-olefins was determined by gas chromatography. It was thereby found that the *cis* compound was formed in larger amounts in benzene solvent.

一般に Wittig reagent を用いての olefination は *cis* および *trans* の幾何異性体を同時に生成する⁴⁾ が, 現在までのところ, その使用する溶媒種,²⁾ Lewis base 類^{5,6)} の存在の有無およびその他の反応条件の相違が両異性体の生成比にいかにか影響を与えるかは明確にされていない. Shemyakin 等⁷⁾ は alkylidene および aralkylenetriphenylphosphorane と各種の aldehyde 類との反応においては, 程度の差こそあれ, 溶媒および Lewis base 類の強弱あるいはそれらの存在の有無が両異性体の生成比に強く影響し, 特に benzyldenetriphenylphosphorane と propionaldehyde との反応ではヨードイオンの存在で N,N-dimethylformamide 溶液では優先的 (約 90%) に

Chart 1.



1) 第34報: 薬誌, **86**, 927 (1967).

2) 日本薬学会九州支部第41回例会 (1965, 2) で発表.

3) Location: Katakasu, Fukuoka.

4) S. Trippett, *Advances in Org. Chem.*, **1**, 83 (1960).

5) G. Wittig, W. Haag, *Ber.*, **88**, 1654 (1955); L.D. Bergelson, M.M. Shemyakin, *Tetrahedron*, **19**, 149 (1963); G. Drefahl, G. Schnitt, *J. Prakt. Chem.*, **23**, 143 (1964).

6) S. Fliszar, *et al.*, *Helv. Chim. Acta.*, **47**, 159 (1964).

7) M. M. Shemyakin, *et al.*, *Angew. Chem.*, **76**, 113 (1964).

cis 体の生成を認めている。しかし House 等⁸⁾ は先きの Shemyakin 等の報告を吟味追試した結果、それとはちがった結論に到達している。ここに著者等は cyanomethylenetriphenylphosphorane (I)⁹⁾ と 4 種の 5 置換 furfural 類 (IIa~d) との反応を試みたところ、溶媒および Lewis base 類の影響による “Stereospecific olefination” に関して興味ある実験結果を得たので報告する (Chart 1)。

まず I と IIa とをエタノール溶液中で反応させたところ、粗製の黄色結晶 (mp 63–105°) を得た。これを分別再結晶法で淡黄色結晶 (mp 110–112°) と黄色プリズム晶 (mp 74–77°) とに分離することができた。両物質は分子量および元素分析値が一致したが、IR スペクトル (Fig. 1a) の異なることから両結晶物質は幾何異性体の関係にあると推定した。さらに前者の結晶は、さきに西海枝、小川¹⁰⁾ によって合成された *trans*-3-(5-nitro-2-furyl) acrylonitrile と混融試験の結果、全く一致することから、mp 110–112° を示す結晶は *trans* 体で、mp 74–77° を示す結晶は *cis* 体であることが判明した。

さらに 6 種の溶媒および 7 種の Lewis base 類を用い、おのおのについて実験を行なった (Table I)。

TABLE I. Reaction of Cyanomethylenetriphenylphosphorane and 5-Nitrofurfural



Solvent	Additive	Product (ratio)		Solvent	Additive	Product (ratio)	
		<i>cis</i>	<i>trans</i>			<i>cis</i>	<i>trans</i>
Benzene	—	83	17	EtOH	piperidine	78	22
"	KI	85	15	"	N,N-dimethyl-aniline	63	37
"	KBr	83	13	ether	—	72	28
"	aniline	93	7	THF ^{a)}	—	83	17
"	<i>n</i> -hexylamine	92	8	DMF ^{b)}	—	72	28
"	piperidine	98	2	N,N-dimethyl-amine	—	73	27
EtOH	—	73	27				
"	NaBr	75	25				

a) THF: tetrahydrofuran

b) DMF: dimethylformamide

Condition of gas chromatogram: 20% SE-30 on chromsorb W. 2 m ϕ 5 mm copper column. temp. column 208°
H₂ 30 ml/min

またおのおのについて *cis* および *trans* 体の生成比を求める目的で gas chromatography によって分離定量を試みた。著者等はさらに gas chromatography 測定中の異性化の可能性を考慮されるので、あらかじめそれを確かめるために、4-[5-nitro-2-furyl]acrylonitrile の両異性体を gas chromatography で純粋に分取し、そのおのおのを再び試料として全く同一条件で試験を行なった結果、おのおののピークのみしか認められなかった。この事実は少なくとも著者等の行なった gas chromatography の条件ではほとんど異性化反応が伴わないことを示すものである。また定量に際しては常法によって半値幅×高さの値を用い、あらかじめ分取したおのおのの標準試料についての検量線を作成し、その信頼度を確認した。Table I から明らかなように、いずれの場合も *cis* 体の生成量が *trans* 体のそれより多く、また溶媒の効果は予想に反して極性の小さいベンゼン溶液の方がエタノール溶液中より *cis* 体の生成量が多い結果を得た。特にベンゼン溶液中で piperidine の存在下では *cis* 体の生成量が 98% に達していることはきわめて興味のあることである。なお *n*-hexylamine および aniline 存在下でも同様に *cis* 体の生成量が 90% 以上に達している。つぎに I と IIb とをエタノール中で緩和な条件で反応を行ない、黄色油状物を得た。これを gas chromatography で無色結晶物質 (mp 31°) と無色油状物質との 2 成分をそれぞれ分取した。前者の結晶物質は Gilman 等¹¹⁾ の合成法にしたがって 3-(furyl)acrylic acid から誘導した *trans*-3(furyl)

8) H. O. House, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **29**, 3327 (1964).

9) G. Wittig, Ger. pat., 943, 648 [*C.A.*, **52**, 16292d (1958)]

10) 西海枝東雄, 小川晴, 薬学研究, **31**, 86 (昭和34年); 日本薬学会九州支部例会発表 (昭和34).

11) H. Gilman, *Iowa State Coll. J. Sci.*, **4**, 27.

acrylonitrile と IR スペクトル [Fig. 1b] および混融試験の結果が共に一致することから *trans* 体であることを確認した。さらに gas chromatography で分取したおのこの物質について IR スペクトル [Fig. 1b] および NMR スペクトル (Table V) の測定結果、後述の説明からも判るように、後者の油状物質が *cis* 体で前者の結晶物質が *trans* 体であることが判明した。さらに溶媒および Lewis base 類の組合わせの変化による *cis* 体および *trans* 体の生成比におよぼす影響を上述と同様に gas chromatography で観察した (Table II)。

TABLE II. Reaction of Cyanomethylenetriphenylphosphorane with Furfural



Solvent	Additive	Product (ratio)		Solvent	Additive	Product (ratio)	
		<i>cis</i>	<i>trans</i>			<i>cis</i>	<i>trans</i>
Benzene	—	29	71	EtOH	KI	65	35
"	KI	32	68	"	Et ₃ N	57	43
"	NaBr	26	74	"	aniline	61	39
"	Et ₃ N	36	64	"	<i>n</i> -hexylamine	57	43
"	aniline	36	64	"	piperidine	56	44
"	<i>n</i> -hexylamine	46	54	Ether	—	19	81
"	piperidine	59	41	THF ^a)	—	24	76
EtOH	—	54	46				

a) THF: tetrahydrofuran

Condition of gas chromatogram: 20% SE-30 on chromsolb W 2 m ϕ 5 mm copper column temp. column 150°
H₂ 30 ml/min

Table II から明らかなように、エタノール溶液では *cis* 体の生成量が *trans* 体に比べて多く、それに反してエチルエーテルまたはベンゼン溶液中では *trans* 体の生成量が多い。一方 Lewis base 類を添加した場合には *cis* 体の生成量が若干増加することがわかる。つぎに I と IIc とをエタノール溶液中で反応させて黄色油状物を得た。この油状物を gas chromatography で 2 種の油状物質に分取し、それぞれ IR スペクトル [Fig. 1c] および NMR スペクトル [Table V] を測定した。さらに上記の反応において Lewis base 類および溶媒の種類を変化させること

TABLE III. Reaction of Cyanomethylenetriphenylphosphorane and 5-Methylfurfural



Solvent	Additive	Product (ratio)		Solvent	Additive	Product (ratio)	
		<i>cis</i>	<i>trans</i>			<i>cis</i>	<i>trans</i>
Benzene	—	33	67	EtOH	aniline	61	39
"	KI	35	65	"	<i>n</i> -hexylamine	71	29
"	NaBr	35	65	"	piperidine	60	40
"	Et ₃ N	35	65	"	N,N-dimethyl-aniline	52	48
"	aniline	37	63				
EtOH	—	56	44	Ether	—	25	75
"	KI	57	43	THF ^a)	—	35	65
"	NaBr	57	43	DMF ^b)	KI	48	52
"	Et ₃ N	56	44				

a) THF: tetrahydrofuran

b) DMF: dimethylformamide

Condition of gas chromatogram: 20% SE-30 on chromsolb W, 2 m ϕ 5 mm copper column. temp. column 163°
H₂ 30 ml/min

によって *cis* および *trans* 体の生成量の変化を前述と同様に gas chromatography で定量した (Table III).

Table III から明らかなように I と IIb との反応と同様に *cis* 体の生成量がエタノール溶液中では多く、逆にベンゼン中では *trans* 体の生成量の増加が認められた。つぎに I と IIc とをエタノール溶液中で反応を行ない淡褐色結晶を得た。これを gas chromatography で分取し、2種の結晶物質を得た。IR スペクトル [Fig. 1d] からさきの実験事実と同様に retention time の短い方が *cis* 体で長い方が *trans* 体であると推定した。さらに溶媒および Lewis base 類の変化による両異性体の生成比の変化を gas chromatography で定量した (Table IV).

TABLE IV. Reaction of Cyanomethylenetriphenylphosphorane and 5-Bromofurfural



Solvent	Additive	Product (ratio)		Solvent	Additive	Product (ratio)	
		<i>cis</i>	<i>trans</i>			<i>cis</i>	<i>trans</i>
Benzene	—	30	70	EtOH	aniline	58	42
"	KI	37	63	"	<i>n</i> -hexylamine	54	55
"	NaBr	29	71	"	piperidine	56	44
"	Et ₃ N	47	53	"	<i>N,N</i> -dimethyl-aniline	55	45
"	aniline	44	56	ether	—	34	66
"	<i>n</i> -hexylamine	53	47	THF ^{a)}	—	47	53
EtOH	—	51	49	DMF ^{b)}	—	52	48
"	KI	61	39	"	KI	54	46
"	NaBr	57	43				
"	Et ₃ N	58	42				

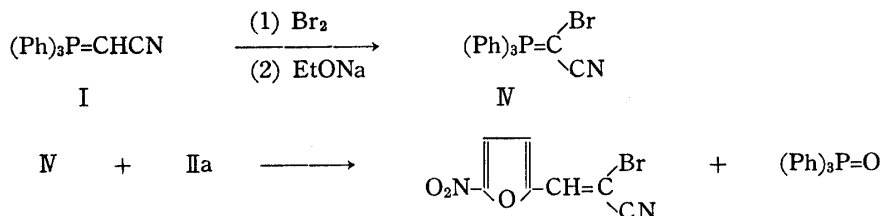
a) THF: tetrahydrofuran

b) DMF: dimethylformamide

Condition of gas chromatogram: 20% SE-30 on chromsolb W, 2 m ϕ 5 mm copper column, temp. column 184°
H₂ 30 ml/min

Table IV の示すようにエタノール溶液では *cis* 体の生成量が *trans* 体より多く、反対にベンゼン中では *trans* 体の生成量が多い。また Lewis base 類存在下では若干 *cis* 体の生成量が増加している。さらに著者等は I の α 位の水素原子を臭素原子で置換し、対応する phosphorane [IV] を合成し、これを IIa と反応させて黄色針状晶 (mp 123°) を得た。これは IR スペクトルおよび元素分析から 2-bromo-3-(5-nitro-2-furyl)acrylonitrile であることが判明した。この反応で Lewis base 類を添加して *cis* 体を得ようと試みたが成功しなかった (Chart 2).

Chart 2.



IR スペクトルに関する考察 furan 環の吸収は ν_{CH} 3100—3170 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1550—1590 cm^{-1} および $\nu_{\text{syn-C-O-C}}$ 1020 cm^{-1} に認められるが、山口等¹²⁾ が報告しているような特異吸収 (870—880 cm^{-1}) は認められない。また二重結合の *cis* および *trans* 体の特異吸収は *cis* 体で 730 cm^{-1} , *trans* 体では 970 cm^{-1} と報告¹³⁾ されている。IIIb—d ではそれぞれこれらの特異吸収は認められるが (Fig. 1 b-d), しかし IIIa の場合は両異性体の特有の吸収を読むことは困難である。これはフラン環の 5 位のニトロ基の電子吸引性が強いから、2 位の側鎖の二重結合の π

12) 山口正雄, 分析化学, 7, 210 (1958).

13) N. D. Sheppard, G.B.B.M. Sutherland, Proc. Roy. Soc., 1949 (A) 196.

電子が隣接する furan 核に強く pull over されて、両異性体の差が明確に現われなかったものと推定される (Fig. 1 a-d).

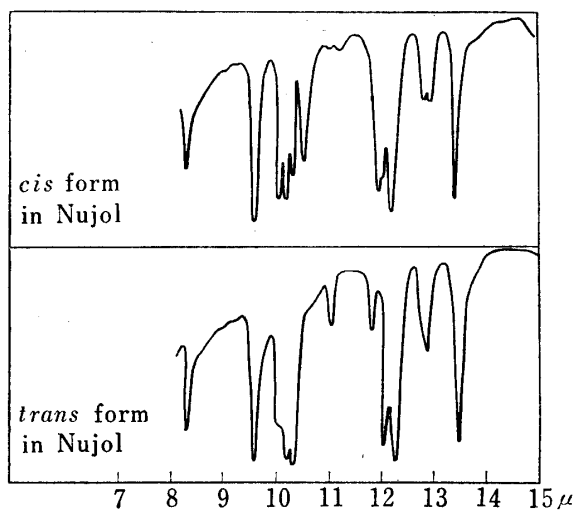


Fig. 1a. Infrared Spectra of *cis*- and *trans*-3-(5-Nitro-2-furyl)acrylonitrile

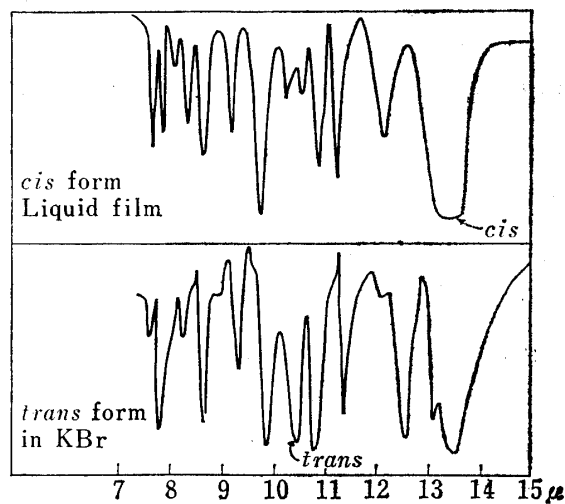


Fig. 1b. Infrared Spectra of *cis*- and *trans*-3-(2-Furyl)acrylonitrile

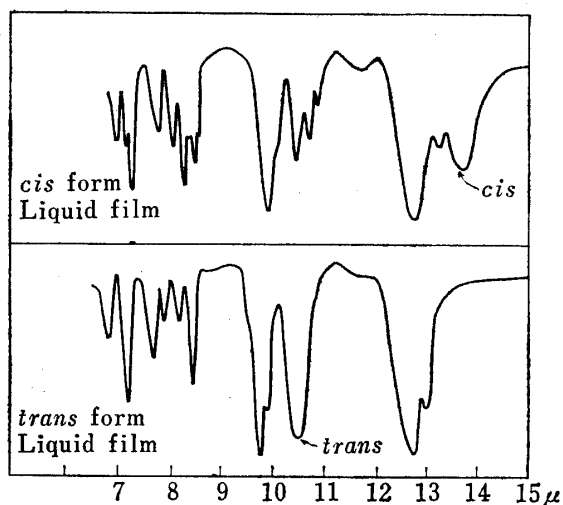


Fig. 1c. Infrared Spectra of *cis*- and *trans*-3-(5-Methyl-2-furyl)acrylonitrile

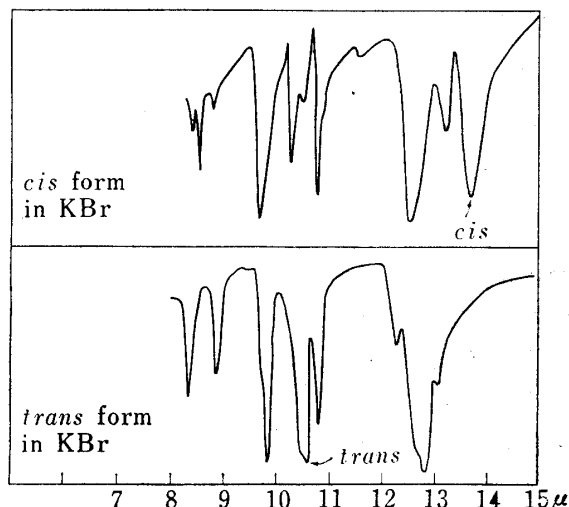


Fig. 1d. Infrared Spectra of *cis*- and *trans*-3-(5-Bromo-2-furyl)acrylonitrile

TABLE V. Nuclear Magnetic Resonance Spectra of *cis* and *trans* isomer on 3-(2-Furyl)acrylonitrile and 3-(5-Methyl-2-furyl)acrylonitrile

	<i>cis</i> isomer	<i>trans</i> isomer
IIIb	$J^{cis} = 12.2$ cps $\delta H^1 = -5.60$ ppm (ref. C_6H_{12}) $\delta H^2 = -3.90$ ppm (ref. C_6H_{12})	$J^{trans} = 16.2$ cps $\delta H^1 = -5.69$ ppm (ref. C_6H_{12}) $\delta H^2 = -4.33$ ppm (ref. C_6H_{12})
IIIc	$J^{cis} = 12.2$ cps $\delta H^1 = -5.47$ ppm (ref. C_6H_{12}) $\delta H^2 = -3.77$ ppm (ref. C_6H_{12})	$J^{trans} = 16.0$ cps $\delta H^1 = -5.51$ ppm (ref. C_6H_{12}) $\delta H^2 = -4.01$ ppm (ref. C_6H_{12})

operating at 40 Mcps

NMR スペクトルに関する考察 Wittig 反応で生成した olefine の *cis* および *trans* 体をさらに確認するために, IIIb と IIIc の NMR スペクトルの測定を行なった. さきに Banwell¹⁴⁾ 等は ABC Type において J_{AB} および J_{AC} を求めて経験的に J_{AC}^{trans} 12—18 cps $>$ J_{AB}^{trans} 4—12 cps $\gg$ J_{BC}^{trans} -3.5—2 cps の値を示しさらに Jackmann¹⁵⁾ 等は J の値を J_{AC}^{trans} 11—18 cps $>$ J_{AB}^{trans} 6—14 cps であると報告している. 著者等が gas chromatography で精製分取した IIIb と IIIc の *cis* および *trans* 体の NMR スペクトルの結果はつぎのようである (Table V).

Table V から明らかなように gas chromatography で retention time の短い方が *cis* 体で, 長い方が *trans* 体であることをさらに確実なものにすることができた.

本反応の stereospecific olefination の機構については, 今後のさらに精密な実験にまきたい.

実 験 の 部

(1) **Cyanomethylenetriphenylphosphorane (I) と 5-Nitrofurfural (IIa) との反応** I 6g (0.02mole) を EtOH 50ml に混和, IIa 2.8g (0.02mole) を加え, 約 20° で 21hr 放置後, 減圧で溶媒留去, 残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで黄色結晶 (mp 63—110°) を単離した. これの EtOH 溶液を室温で徐々に減圧で溶媒留去, 結晶がある程度析出するたびにろ取しながら, 得られた淡黄色の結晶性粉末 (mp 110—112°) と, さらに濃縮して得た黄色プリズム晶 (mp 78—80°) とを分離捕捉した. この両結晶物質はともに類似の IR スペクトルを示し, 前者は元素分析の結果および既知の *trans*-3-(5-nitro-2-furyl)acrylonitrile と混融試験の結果, 融点降下を示さず, *trans* 体であることを確認した. *trans* 体および *cis* 体の総収量 3g (92%).

trans 体 (mp 110—112°) *Anal.* Calcd. $C_7H_4O_3N_2$: C, 51.22; H, 2.46; N, 17.07. Found: C, 51.50; H, 2.52; N, 16.79.

cis 体 (mp 71—77°) *Anal.* Calcd. $C_7H_4O_3N_2$: C, 51.22; H, 2.46; N, 17.07. Found: C, 51.27; H, 2.67; N, 16.94.

(2) **I と Furfural (IIb) との反応** I 3g (0.01mole) を EtOH 50ml に混和, IIb 0.96g を加えて 15° 前後で 2 日間放置, 減圧で溶媒留去, 残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで黄色油状物を単離, これを減圧蒸留した後, gas chromatography で *cis* および *trans* 体のみの混合物であることを確認, さらに残りの部分を直接, gas chromatography で無色結晶物質 (mp 31°) と油状物質とに分取し, それぞれ NMR スペクトルおよび IR スペクトルの測定に供した.

ちなみに上記蒸留混合物の元素分析を行なったところ, C_7H_5ON と全く一致した. 総収量は 90% *Anal.* Calcd. C_7H_5ON : C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76. Found: C, 70.30; H, 4.20; N, 11.55.

(3) **I と 5-Methylfurfural (IIc) との反応** (2) と同様にして実験を行なった. 総収量は 95% *Anal.* Calcd. C_8H_7ON : C, 72.16; H, 5.30; N, 10.52. Found: C, 72.30; H, 5.49; N, 10.30.

(4) **I と 5-Bromofurfural (IId) との反応** (2) と同様にして実験を行なった. 総収量は 90%. *Anal.* Calcd. C_7H_4ONBr : C, 42.45; H, 2.03; N, 7.07. Found: C, 42.96; H, 2.05; N, 7.02.

(5) **α -Bromocyanomethylenetriphenylphosphorane (IV) の合成** I 10g (0.033mole) を含む CH_2Cl_2 420ml 溶液に臭素 6.9g (0.04mole) を溶かした CCl_4 50ml 溶液を -71—-65° で滴下した. 反応終了後溶媒を完全に留去, EtONa (Na 1g 含有) を加え中和, さらに石油エーテルを加えると最初 NaBr が析出, これをろ去し, さらに石油エーテルを追加すると黄色結晶が析出した (6.1g 53.5%). この黄色結晶が α -bromocyanomethylenetriphenylphosphorane (IV) であることを IR スペクトルで確認したのち, 直ちに次の反応に供した. この結晶物質は数日で室温中で完全に分解し, triphenylphosphine oxide と少量の刺激性物質(構造不明)の生成を認めた.

(6) **IV と 5-Nitrofurfural (IIa) との反応** IV の 3.3g (0.009 mole) を EtOH に溶かし IIa 1.2g (0.009 mole) を加え, 7hr 水浴上で還流, 溶媒留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで分離, EtOH から再結晶して黄色プリズム晶 (mp 122—123°) を得た (1.4g 63%). *Anal.* Calcd. $C_7H_3O_3N_2Br$: C, 34.59; H, 1.54; N, 11.53. Found: C, 34.89; H, 1.52; N, 11.40.

謝辞 本研究に貴重な原料を提供されし上野製薬株式会社 榎原亘博士に感謝する. なお NMR の測定に好意を示されし九大理学部化学科 松浦教授および元素分析を担当された九大薬学部の石村および井上の両氏に深く謝意を表する. 本研究に協力された岡孝子および井上澄男の両君に感謝します.

14) C.N. Banwell, *Mol. Phys.*, **3**, 351 (1960).

15) L.M. Jackmann, "Application of NMR Spectroscopy in Org. Chem." (1959).