〔薬 学 雜 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (8) 744 ~ 751 (1965)

UDC 547.721.07

杉原 明, 伊藤真純: ニトロフラン誘導体の合成研究 (第3報^{*1})

1,3,4-Oxadiazole 類の合成 その 1^{*2}

Akira Sugihara and Masumi Ito: Synthesis of Nitrofuran Derivatives.

III. Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles. (1).

(Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.^{*3})

Syntheses of 5-substituted-1,3,4-oxadiazole derivatives in various ways are described. Although 5-nitro-2-furohydrazide (I) gave 2-(5-nitro-2-furyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (X) by refluxing with acetic anhydride, its vinylog (II) did not yield the corresponding 1,3,4-oxadiazole (XIV) under the same condition. On the other hand, II gave 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,3,4-oxadiazole (XI) by refluxing with ethyl orthoformate, but I did not yield the corresponding compound (III) under the same condition.

2-(5-Nitro-2-furyl)-5-aryl(or furyl)-1,3,4-oxadiazoles and their vinylogs were obtained by refluxing of the corresponding diacylhydrazines with phosphoryl chloride in a good yield, but the yield decreased markedly when aryl or furyl group in the 5-position was replaced by an alkyl group. Antimicrobial activities of these nitrofuran compounds are presented in Tables III to V.

(Received January 16, 1965)

前報^{*1}において合成した 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-5-methyl-1,3,4-oxadiazole が強い抗トリコモナス作用を有し、動物実験において実験的トリコモナス症に対して有効¹⁾であることおよび 2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-oxadiazolin-5-one²⁾ が高血中濃度を示す特性³⁾のあることを考え合わせて 1,3,4-oxadiazole 環がニトロフラン誘導体の助抗菌性原子団⁴⁾として優れていることを知り、さらに若干の 1,3,4-oxadiazole 環を有するニトロフラン誘導体の合成研究を行なった。

今回は 5-nitro-2-furohydrazide (I)⁵⁾ または 3-(5-nitro-2-furyl)acrylohydrazide (II)⁶⁾ を原料とした 1,3,4-oxadiazole 環を有するニトロフラン誘導体の合成研究について報告する。

カルボン酸ヒドラジド類がオルトギ酸エチルエステルと反応して、対応する 1,3,4-oxadiazole 類を与えることはよく知られている。⁶⁻⁹⁾しかし、2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-oxadiazole (III) を得る目的で Chart 1 に示すように I とオルトギ酸エチルエステルの反応を種々な反応条件において検討したが III は得られなかった。そして酸触媒を添加したときには異常反応が認められた。すなわち、I を単に過剰のオルトギ酸エチルエステルとともに加熱還流したときは原料回収であり、反応を促進する目的で数滴の濃硫酸を I とオルトギ酸エチルエステルの混合溶液に添加して 14 時間加熱還流した場合に m.p. 177° (decomp.), 組成式が $C_{11}H_8O_8N_6$ である黄色針状結晶が少量得られた。この結晶の IR スペクトル (Nujol) は Fig. 1 に示すように、3360 および 3260 cm^{-1} に ν_{NH} , 1685 および 1640 cm^{-1} に $\nu_{C=O}$, 1565 cm^{-1} にアミド II の吸収を示した。元素分析ならびに IR スペクトルより考えて、この結晶は N,N'-bis(5-nitro-2-furamido)formamidine (IV) であると推定した。IV はまた I とオル

*1 第2報: 本誌, 85, 424 (1965).

*2 日本薬学会近畿支部例会にて発表 (1963年12月).

*3 Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 唐崎: Chemotherapy, 12, 107 (1964).

2) W. R. Sherman: J. Org. Chem., 26, 88 (1961).

3) 唐崎: Chemotherapy, 12, 99 (1964).

4) 高橋, 他: 本誌, 69, 284 (1949).

5) T. Sasaki: Pharm. Bull. (Tokyo), 2, 95 (1954).

6) 伊藤: 薬学研究, 34, 410 (1962).

7) C. Ainsworth: J. Am. Chem. Soc., 77, 1148 (1955).

8) J. Maillard, et al.: Bull. soc. chim. France, 3, 529 (1961) (C. A., 55, 25927 (1961)).

9) M. Vincent, et al.: Ibid., 1962, 1580.

トギ酸エチルエステルの反応の際に濃硫酸にかえて無水酢酸を少量添加した場合にも 1-acetyl-2-(5-nitro-2-furoyl)hydrazine⁹⁾ とともに生成することがわかった. このような formamidine 類の生成については, すでに Runti 等¹⁰⁾ がカルボン酸ヒドラジド類をアルコール中でオルトギ酸エチルエステルとともに 3~15 時間加熱還流したときに formamidine 類 (VII) を得たという報告があり, さらにまた著者の一人である伊藤⁹⁾ もサリチル酸ヒドラジドをオルトギ酸エチルエステルと反応せしめて 2-(*o*-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole を合成する際の反応中間体として N,N'-bis(*o*-hydroxybenzoylamino)formamidine (VIII) を得たことを報告している.

Chart 1.

つぎに I をオルトギ酸エチルエステルおよび濃硫酸と反応させる際にエタノールを添加して 1 夜室温に放置後, 沸騰水浴上で 6 時間加熱還流したときは m.p. 225~226°(decomp.), 組成式が $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_7\text{N}_6$ である淡黄色結晶が得られた. Fig. 2 に示すように IR スペクトル (Nujol) は 3140 cm^{-1} に ν_{NH} , 1702 cm^{-1} に $\nu_{\text{C=O}}$, 1550 cm^{-1} にアミド II の吸収を示し, $2700\sim 2100\text{ cm}^{-1}$ に分子間または分子内水素結合に基づくと考えられる一連の吸収が認められる. UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{1\text{cm}} 310\text{ m}\mu$ ($\epsilon=17,900$) であった. 以上の結果より考えて, この結晶は 1-(5-nitro-2-furamido)-2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-triazole (V) であると推定した. 式 (A) のそれぞれの水素原子の NMR^{*4} は τ 2.23 (Ha, doublet), τ 2.30 (Hb, doublet), τ 3.60 (Hc, multiplet), τ 0.93 (Hd, singlet), τ 2.51 (He, doublet), および τ 2.15 (Hf, doublet)

Fig. 1. Infrared Absorption Spectrum of N,N'-Bis-(5-nitro-2-furamido)formamidine (IV) (Nujol)

Fig. 2. Infrared Absorption Spectrum of 1-(5-Nitro-2-furamido)-2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-triazole (V) (Nujol)

*4 Varian, 60 Mc, 難溶性のためにジメチルホルムアミド溶液で測定.

10) C. Runti, *et al.*: Ann. chim. (Rome), **49**, 1649 (1959) (C. A., **54**, 22601 (1960)).

化磷とともに3時間加熱還流したが、IIIは得られないで、Vが得られた。

であり V を支持している。この V は IV が脱水閉環して生成したと考えられる。

また、I を 99.6% ギ酸とともに 1.5 時間加熱還流して得られる 1-formyl-2-(5-nitro-2-furoyl)hydrazine (VI), m.p. 147~148° を脱水閉環して III を合成する目的で、VI を無水酢酸とともに2時間加熱還流するか、またはトルエン中でオキシ塩

Chart 2.

Chart 3.

つぎに、Chart 2 に示すように I に無水酢酸を4時間加熱還流して反応せしめたところ、2-(5-nitro-2-furyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (X), m.p. 154~155° が 19.3% の収率で得られた。その際に 1,1-diacetyl-2-(5-nitro-2-furoyl)hydrazine (K), m.p. 161~162° もほとんど同量副生した。K を 180~200° に2時間加熱すると脱酢酸して X が 52.3% の収率で得られた。

Chart 3 に示すように II を過剰のオルトギ酸エチルエステルとともに11時間加熱還流するときはIの場合と異なり 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,3,4-oxadiazole (XI),*⁶ m.p. 176~177° が 75.9% の収率で得られる。

X の合成と同様に II を過剰の無水酢酸とともに1.5時間加熱還流して 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-5-

*⁶ 原岡, 杉原, 伊藤: 特許公告, 昭 39-19,644 (1964).

methyl-1,3,4-oxadiazole (XIV) を合成しようとしたが 2-[3-(5-nitro-2-furyl)acryloyl]-1,1,2-triacetylhydrazine (XII), m.p. 115.5~116.5° を 76.9% の収率で得たに過ぎなかった. そこで, II と塩化アセチルより得た 1-acetyl-2-[3-(5-nitro-2-furyl)acryloyl]hydrazine (XIII), m.p. >250° を常法により過剰のオキシ塩化磷とともに 1.5 時間加熱還流して 49.0% の収率で XIV, m.p. 223°(decomp.) を得た. XIV は前報^{*1} で 5-nitro-2-furaldehyde と 2,5-dimethyl-1,3,4-oxadiazole との縮合反応により合成した XIV の標品と IR スペクトルにより同定した.

Huisgen 等¹¹⁾ は酸塩化物を 5-置換テトラゾール類に反応させて 2,5-ジ置換-1,3,4-オキサジアゾール類を得たと報告している. 著者等も 3-(5-nitro-2-furyl)acryloyl chloride (XV)¹²⁾ と 5-methyl-tetrazole (XVI)¹³⁾ を無水キシレン中で 1 時間加熱還流して XIV を収率 63.4% で得た.

オルトギ酸エチルエステルならびに無水酢酸に対する反応性が I と II で相違することは興味深い. Grekov 等¹⁴⁾ は 2-furohydrazide とオルトギ酸エチルエステルとの反応により 2-(2-furyl)-1,3,4-oxadiazole を得ているので, I とオルトギ酸エチルエステルの反応により III が得られないのは, フラン環に置換した電子吸引性の強いニトロ基の影響により I のヒドラジノ基の末端 N 原子のカチオノイド試薬に対する反応性が低下しているためであると考えられる. II の場合はヒドラジノ基の末端 N 原子とニトロ基が離れすぎているためにニトロ基の影響が少なく, N 原子の電子密度があまり低下していないのでオルトギ酸エチルエステルと反応する. I および II の無水酢酸に対する反応性の相違もまたニトロ基の影響の差違によると考えられる.

つぎに, Chart 4 に示すように酸ヒドラジド類 (XVII) に計算量の酸塩化物, すなわち methoxyacetyl chlo-

Chart 4.

11) R. Huisgen, *et al.*: Chem. Ber., **93**, 2106 (1960).

12) 高橋, 他: 本誌, **69**, 286 (1949).

13) E. Wiberg: Ger. Pat., 962,798 (1957) (C. A., **53**, 10253 (1959)).

14) A. P. Grekov, *et al.*: Zhur. Obsheei Khim., **29**, 2027 (1959) (C. A., **54**, 9898 (1960)).

TABLE I.
$$\text{O}_2\text{N}-\text{O}=\text{C}-(\text{CH}=\text{CH})_n-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{COR} \quad \text{XVIIIa} \sim \text{d}$$

Compd. No.	R	n	Method	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
XVIIIa	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	0	A	155~156	57.5	$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_6\text{N}_3$	39.51	3.73	17.28	39.44	3.80	17.42
XVIIIb	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	1	A	256 (decomp.)	63.6	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}_3$	44.61	4.12	15.61	44.87	4.11	15.73
XVIIIc	$-\text{CH}_2\text{Cl}$	1	A	224 (decomp.)	61.8	$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_3\text{Cl}$	39.50	2.95	15.36	39.59	2.95	15.75
XVIIId		1	B	235 (decomp.)	92.2	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}_3$	54.38	3.96	12.69	54.27	3.98	12.72

TABLE II.
$$\text{O}_2\text{N}-\text{O}=\text{C}-(\text{CH}=\text{CH})_n-\text{O}=\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{R} \quad \text{XIXa} \sim \text{g}$$

Compd. No.	R	n	Reflux time (hr.)	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
XIXa	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	0	0.5	97	38.8	$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_5\text{N}_3$	42.67	3.13	18.66	42.61	3.10	19.15
XIXb		0	6.5	275~276 (decomp.)	91.2	$\text{C}_{10}\text{H}_4\text{O}_7\text{N}_4$	41.11	1.38	19.18	41.26	1.53	19.47
XIXc	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	1	1.5	134~136	44.0	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_5\text{N}_3$	47.81	3.61	16.73	47.78	3.59	16.89
XIXd	$-\text{CH}_2\text{Cl}$	1	0.5	157~159	48.2	$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_4\text{N}_3\text{Cl}$	42.29	2.37	16.44	42.63	2.50	16.49
XIXe		1	4	205~206 (decomp.)	85.1	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_3$	59.36	3.20	14.84	59.58	3.55	15.37
XIXf		1	0.5	229 (decomp.)	95.3	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}_3$	57.51	3.54	13.42	57.35	3.64	13.66
XIXg		1	1	236 (decomp.)	82.8	$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{O}_5\text{N}_3$	52.75	2.58	15.38	52.43	2.67	15.68

ride,¹⁵⁾ monochloroacetyl chloride¹⁶⁾ および 4-methoxybenzoyl chloride¹⁷⁾ をピリジンの存在下に冷時反応せしめるかまたはベンゼン中で加熱還流することにより 1,2-diacylhydrazine 類 (XVIIIa~d) を得た (Table I).

これらの 1,2-diacylhydrazine 類 (XVIIIa~d) ならびに 1,2-bis(5-nitro-2-furyl)hydrazine,⁵⁾ 1-benzoyl-2-[3-(5-nitro-2-furyl)acryloyl]hydrazine⁵⁾ および 1-furoyl-2-[3-(5-nitro-2-furyl)acryloyl]hydrazine⁵⁾ を常法により過剰のオキシン塩化磷とともに 0.5~6.5 時間加熱還流するときは 1,3,4-oxadiazole 類 (XIXa~g) が得られた (Table II). Table II から明らかなように 1,3,4-oxadiazole 環の 5 位の置換基がアルキル基の場合は収量が悪く 38.8~48.2% であったが、置換基が芳香環または異項環の場合は収量が良く、82.8~95.3% であり、1,3,4-oxadiazole 環が容易に形成されることがわかった。

著者等が合成した新規ニトロフラン誘導体について *Escherichia coli* NIH J 株および *Staphylococcus aureus* FDA 209 株に対する抗菌力を中性ブイオン培地中で 37°, 20 時間培養して検定し、*Trichomonas vaginalis* 4 FM 株に対する抗原虫力を V ブイオン培地中で 37°, 48 時間培養して検定した。その結果を Table III, IV および

15) W. H. Miller, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **70**, 500 (1948).

16) H. C. Brown: *Ibid.*, **60**, 1325 (1938).

17) E. Bergmann, J. Hervey: Chem. Ber., **62**, 916(1929).

V に示す.

Table IV ならびに V の diacylhydrazine 誘導体と相応する 1,3,4-oxadiazole 誘導体の抗菌スペクトルの比較検討を XVIIIa と XIXa, XVIIIb と XIXc, および XVIIIc と XIXd の 3 組について行なうと 1,3,4-oxadiazole 誘導体の細菌類に対する発育阻止作用は相応する diacylhydrazine 誘導体より減弱する傾向を示し, 逆に原虫に対する発育阻止作用は増強する傾向を示すという興味ある知見が得られた. 同時に, この結果は細菌類と原虫に対するそれらの化合物の作用機序が異なっていることを暗示しているように思われる.

唐崎¹⁾ は XI および XIV-XI の合剤がハツカネズミを使用した実験的トリコモナス感染症に対して有効であることを認めた. 後者は毒性もまた比較的弱い.¹⁾

TABLE III. Antimicrobial Activity of Various Nitrofuranyl Compounds (MIC* in $\mu\text{g./ml.}$)

Compd. No.	<i>Escherichia coli</i> ^{a)}	<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a)}	<i>Trichomonas vaginalis</i> ^{b)}
IV	>80	>80	40
V	>80	>80	40
VI	40	40	40
IX	>80	>80	40
XII	>80	>80	>40

* Minimum inhibitory concentration

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

b) Incubated at 37° for 48 hr. in V bouillon medium

TABLE IV. Antimicrobial Activity of Nitrofurazone and Nitrofuryl Acryloylhydrazide Derivatives (MIC* in $\mu\text{g./ml.}$)

Compd. No.	<i>Escherichia coli</i> ^{a)}	<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a)}	<i>Trichomonas vaginalis</i> ^{b)}
XVIIIa	40	40	40
XVIIIb	5	20	80
XVIIIc	2.5	10	20

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

b) Incubated at 37° for 48 hr. in V bouillon medium

TABLE V. Antimicrobial Activity of 5-Substituted-1,3,4-oxadiazole Derivatives containing Nitrofuranyl Nucleus (MIC in $\mu\text{g./ml.}$)

Compd. No.	<i>Escherichia coli</i> ^{a)}	<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a)}	<i>Trichomonas vaginalis</i> ^{b)}
X	20	>80	10
XI	10	40	2.5
XIXa	40	>80	40
XIXb	>80	>80	5
XIXc	20	80	2.5
XIXd	2.5	10	2.5
XIXe	>40	>40	5
XIXf	>40	>40	5
XIXg	>40	>40	2.5

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

b) Incubated at 37° for 48 hr. in V bouillon medium

実 験 の 部^{*6}

N,N'-Bis(5-nitro-2-furamido)formamidine (IV) 5-nitro-2-furohydrazide (I)⁵⁾ 4g., オルトギ酸エチルエステル 40 ml., conc. H₂SO₄ 2 滴を沸騰水浴上に 8 hr., ついで油浴上 130~140° にて 6 hr. 加熱還流. 反応終了後減圧濃縮. 得られるあめ状残留物に含水 EtOH を加えて粗結晶を得. EtOH から再結晶. 黄色針状結晶, m.p. 177°(decomp.), 0.1 g. を得. C₁₁H₈O₈N₆ Anal. Calcd.: C, 37.51; H, 2.29; N, 23.86. Found: C, 37.20; H, 2.43; N, 23.95.

また I 1g. をオルトギ酸エチルエステル 8 ml. および Ac₂O 1 ml. の混液に加え 3 hr. 加熱還流. 前記同様に後処理して IV 20 mg. を得. IV の再結晶母液より 1-acetyl-2-(5-nitro-2-furoyl)hydrazine⁵⁾ が得られた.

1-Formyl-2-(5-nitro-2-furoyl)hydrazine (VI) I 5g., 99.6% ギ酸 20 ml. を 1.5 hr. 油浴上にて加熱還流. 反応終了後, 減圧濃縮し残留物に H₂O を加え析出した結晶を濾取. EtOH から再結晶し黄色結晶, m.p. 147~148°, 4.2 g. (72.1%) を得. C₆H₅O₅N₃ Anal. Calcd.: C, 36.19; H, 2.53; N, 21.10. Found: C, 36.71; H, 2.72; N, 21.01.

1-(5-Nitro-2-furamido)-2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-triazole (V) i) I より I 2g., オルトギ酸エチルエステル 10 ml. を abs. EtOH 5 ml. に加え, これに conc. H₂SO₄ 3 滴を加えた後 1 夜放置. 翌日水浴上で 6 hr. 加熱還流. 反応終了後冷却し, 析出した結晶を濾別し, 母液を AcOEt にて抽出. 水洗後ボウ硝で乾燥し減圧濃縮すると 0.7 g. の結晶を得. 含水 EtOH から再結晶して淡黄色結晶, m.p. 225~226°(decomp.), 0.5 g. を得. C₁₁H₆O₇N₆ Anal. Calcd.: C, 39.53; H, 1.81; N, 25.15. Found: C, 39.51; H, 1.88; N, 25.44.

ii) VI より VI 0.9g., Ac₂O 5 ml. を 2 hr. 加熱還流. 反応終了後, 反応混合物はあめ状となる. このあめ状物質に MeOH を加えて粗結晶を得. 粗結晶を濾取し MeOH で洗浄. MeOH から再結晶して V 0.2 g. を得.

また VI 4.6g., POCl₃ 1.2g. を無水トルエン 30 ml. 中で 3 hr. 加熱還流. 前記同様に後処理して MeOH から再結晶. V 0.9 g. を得. ii) 法により合成した V の IR スペクトルと i) 法により得た V の IR スペクトルは完全に一致した.

5-Nitro-2-furohydrazide (I) と無水酢酸との反応 I 5g., Ac₂O 15 ml. を油浴上 4 hr. 加熱還流し, 反応終了後, 減圧にて濃縮. 残留物に H₂O 20 ml. を加えて放置し, 析出結晶を濾取して EtOH で洗浄. EtOH から再結晶して淡黄色結晶の 2-(5-nitro-2-furyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (X), m.p. 154~155°, 1.1 g. (19.3%) を得. C₉H₅O₄N₃ Anal. Calcd.: C, 43.08; H, 2.58; N, 21.54. Found: C, 43.35; H, 2.67; N, 21.52.

反応母液はさらに減圧濃縮し AcOEt で抽出. NaHCO₃, H₂O で洗浄後乾燥. 溶媒を留去し残留物を EtOH から再結晶. 淡黄色結晶の 1,1-diacetyl-2-(5-nitro-2-furoyl)hydrazine (K), m.p. 161~162°, 1.0 g. (13.4%) を得. C₉H₅O₆N₃ Anal. Calcd.: C, 42.36; H, 3.56; N, 16.47. Found: C, 42.82; H, 3.62; N, 16.21.

1-(5-Nitro-2-furoyl)-2,2-diacetylhydrazine (IX) の加熱反応 K 0.5 g. を 180~200° の油浴中で 2 hr. 加熱すると AcOH が生成. 冷後 EtOH 少量を加えて粗結晶を得. これを濾取し EtOH から再結晶して淡黄色結晶 (X), 0.2 g. (52.3%) を得.

2-[2-(5-Nitro-2-furyl)vinyl]-1,3,4-oxadiazole (XI) 3-(5-nitro-2-furyl)acrylohydrazide (II)⁵⁾ 1.5 g. を オルトギ酸エチルエステル 15 ml. とともに油浴上 11 hr. 加熱還流. 反応終了後, 過剰のオルトギ酸エチルエステルおよび生成した EtOH を減圧で留去し残留物に含水 EtOH を加えて粗結晶を得. EtOH から再結晶し, 淡黄色長針状結晶, m.p. 176~177°, 1.2 g. (75.9%) を得. C₈H₅O₄N₃ Anal. Calcd.: C, 46.38; H, 2.43; N, 20.29. Found: C, 46.69; H, 2.56; N, 20.44.

3-(5-Nitro-2-furyl)acrylohydrazide (II) と無水酢酸の反応 II 5g. を Ac₂O 25 ml. とともに 170~180° の油浴上にて 1.5 hr. 加熱還流し反応終了後, 減圧濃縮して H₂O を加え, NaHCO₃ にて中和して粗結晶を得. EtOH から再結晶し, 淡黄色針状結晶の 2-[3-(5-nitro-2-furyl)acryloyl]-1,1,2-triacetylhydrazine (XII), m.p. 115.5~116.5°, 6.3 g. (76.9%) を得. C₁₃H₁₃O₇N₃ Anal. Calcd.: C, 48.30; H, 4.05; N, 13.00. Found: C, 48.47; H, 3.96; N, 13.24.

1-[3-(5-Nitro-2-furyl)acryloyl]-2-acetylhydrazine (XIII) II 9.9 g. をジメチルホルムアミド 160 ml. に溶解しピリジン 20 ml. を加えて氷冷する. AcCl 3.9 g. を攪拌しつつ, 20 min. に滴下, 滴下終了後, 同温度にて 1 hr., 室温にて 3 hr. 攪拌. 反応液を氷水 500 ml. に注入し, HCl にて中和後, 析出結晶を濾取し水洗, ジメチルホルムアミドから再結晶. 黄色結晶, m.p. >250°, 8.2 g. (68.6%) を得. C₉H₉O₅N₃ Anal. Calcd.: C, 45.19; H, 3.79; N, 17.57. Found: C, 45.07; H, 3.54; N, 17.61.

1,2-Diacetylhydrazine 類 (XVIIIa~d) の一般的合成法 A 法 カルボン酸ヒドラジド類 (XVII) をジオキサンまたはジメチルホルムアミドに溶解し過剰のピリジンを加えて後, 攪拌しつつ冷却. 計算量の酸塩化物を 0~9° において 10~30 min. で滴下し, 滴下終了後も同温度にて 1 hr., 室温にて 3~4 hr. 攪拌. 反応終了後, 反応液を多量の氷水に注入し, ついで 10% HCl にて中和. 析出結晶を濾取し水洗後, MeOH または EtOH から再結晶. XVIIIa~c を収率 57.5~63.6% で得 (Table I).

B 法 計算量の II と 4-methoxybenzoyl chloride¹⁷⁾ を無水ベンゼン中で 8 hr. 加熱攪拌. 反応終了後,

*6 融点はすべて未補正.

ベンゼンを留去し結晶を汙取。結晶を H_2O , 飽和 NaHCO_3 溶液, H_2O の順序で洗浄。EtOH から再結晶。XVIII を収率 92.2% で得 (Table I)。

2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazole 類 (XIXa~g) の一般的合成法 XVIII を過剰の POCl_3 とともに 0.5~6.5 hr. 加熱還流し, 反応終了後, 減圧にて濃縮し冷後残留物に H_2O または MeOH を加えて残存する POCl_3 を分解。析出する結晶を汉取し十分水洗した後, EtOH, エトオキシエタノールまたはジオキサンなどから再結晶。XIXa~g を収率 38.8~95.3% で得 (Table II)。

2-[2-(5-Nitro-2-furyl)vinyl]-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (XIV) XIX の一般的合成法により XIII から収率 49.0% で合成されるほかに, つぎの反応によっても合成される。

3-(5-nitro-2-furyl)acryloyl chloride (XV)¹²⁾ 0.7 g., 5-methyltetrazole (XVI)¹³⁾ 0.3 g. を無水キシレン 10 ml. に加え 1 hr. 加熱還流。減圧にてキシレンを留去し残留物を NaHCO_3 溶液で洗浄後, 汉取し水洗, EtOH から再結晶し黄色粉末状結晶, m.p. $223^\circ(\text{decomp.})$, 0.5 g. (63.4%) を得。本品の IR スペクトルは前報^{*1} で得た XIV ならびに XIX の一般的合成法により得た XIV の IR スペクトルと完全に一致した。

本研究に際して発表の機会を与えられました藤沢薬品工業株式会社社長 藤沢友吉氏, 終始御指導, 御鞭撻を賜った中央研究所長 小原正郎博士ならびに原岡頼太郎氏に深謝するとともに実験に協力された坪内真二氏, IR, UV スペクトルの測定を担当された近藤尚志氏, 元素分析を担当された太田茂輝, 小室友重両氏に感謝します。また, 生物学的性質の検討を担当された当研究所の微生物部門の各氏に謝意を表します。NMR の測定の便宜をはかられた Varian 社に深謝します。

藤沢薬品工業株式会社中央研究所