ヘテロ環化合物の研究 (第 23 報¹⁾) 3,4-ジフェニールフラン誘導体の合成 その 1

吉名重多賀, 山本勝美

名城大学薬学部²⁾

Studies on Heterocyclic Compounds. XXIII.¹⁾ Synthesis of 3,4-Diphenyl Furan Derivatives. (1)

SHIGETAKA YOSHINA and KATSUMI YAMAMOTO

Faculty of Pharmacy, Meijo University²⁾

(Received June 3, 1974)

Several kinds of novel 3,4-bis(substituted phenyl)furan derivatives were synthesized by the condensation reaction of α -diketones and dimethyl diglycolate. These novel furans were used to synthesize novel compounds; 3,4-bis(substituted phenyl)-2-furoyl hydrazides and -2-furamides, 4-substituted 1-(3,4-diphenyl-2-furyl)thiosemicarbazides, 2-substituted 5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-2-substituted hydrazines, and 2-substituted 5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-oxadiazoles.

ニトロフラン誘導体は, 一般に *in vitro* においてすぐれた抗菌力を示すにもかかわらず, *in vivo* においてはいちぢるしく不活性となる. 著者らは, この欠点の除去のための一考察として, フラン核自身の化学的性質の安定性を重要視した. その一つとして, さきに, 3,4-dihydroxy-2,5-dicarbomethoxyfuran 誘導体を合成し, その抗菌力を検したがいずれも満足すべきものは得られず, またそれらの化学的性質は必ずしも安定なものではなかった.^{3,4)}

そこで今回はフラン核の 3,4-位にフェニール基を配し, フラン核そのものの π 電子状態の安定化を配慮し, しかもフラン核の化学的活性部位 2,5-位に種々の置換基を有する誘導体の合成を試み, 以てその生物活性を期待した.

さて, 3,4-diphenyl furan 類の合成については Hinsberg,⁵⁾ Backer⁶⁾ および Dimorth⁷⁾ らが環合成についてのみ報告し, また反応性については Kleinfeller⁸⁾ および Bailey⁹⁾ らが二種の誘導体について報告しているにすぎず, 詳細な検討¹⁰⁾ はなされていない.

そこで今回著者らは benzil (I), 4,4'-dimethoxybenzil (II) および 4,4'-dimethylbenzil (III) と dimethyl diglycolate (IV) とを反応し, おのおのその 3,4-diphenylfuran 類, 3,4-bis(4-methoxyphenyl)furan 類および 3,4-bis(4-methylphenyl)furan 類を合成し, 基礎的な化学的検討をおこなった.

α -Diketone 類と IV との反応

1) 3,4-Diphenylfuran 類の合成 Backer ら⁶⁾ は Hinsberg⁵⁾ の改良法として, I と IV とをナトリウムメトキシドの存在下メタノール中, 4 時間還流することによって 3,4-diphenyl-2-furancarboxylic acid (V), 3,4-diphenyl-2,5-furandicarboxylic acid (VI) および methyl 3,4-diphenyl-2-furancarboxylate (VII) を得ている. 著

1) 第 22 報: 吉名重多賀, 山本勝美, 薬誌, 94, 1139, (1974).

2) Location: Tenpaku-cho, Sowa-ku, Nagoya.

3) 吉名重多賀, 山本勝美, 薬誌, 88, 971 (1968).

4) 吉名重多賀, 山本勝美, 薬誌, 94, 1139 (1974).

5) O. Hinsberg, Chem. Ber., 45, 2413 (1912).

6) J. Backer, W. Stevens, Rec. Trav. Chim., 59, 423 (1940).

7) K. Dimorth, G. Pohl, H. Follmann, Chem. Ber., 99, 634 (1966).

8) H. Kleinfeller, Chem. Ber., 72, 249 (1939).

9) P.H. Bailey, H.W. White, H.O. Colomb, J. Org. Chem., 30, 487 (1965).

10) H. Wynberg, H.J. Kooreman, J. Am. Chem. Soc., 87, 1739 (1965).

者らもこの方法を追試したが、収率が極めて悪く、出発原料の合成法としては不適であった。そこでまず Backer⁶⁾ および Hinsberg⁵⁾ の方法の再検討から着手した。

さて、I と IV との縮合反応時の溶媒にはメタノールが用いられているが、I を溶解するのにかなりの量を必要とし、したがって実際には不溶性物質の存在のまままで反応操作がすすめられる危険すらある。著者らはベンゼンが比較的 I を良く溶かすことを利用し、この縮合反応にベンゼンを用いた。すなわち、Backer⁶⁾ の方法にしたがいナトリウムメトキシドを調製し、これに I と IV のベンゼン溶液を加え、6 時間還流、反応混合物は Backer⁶⁾ 等の方法に準じて処理し、V と VI の混合物および VII を得た。V と VI の混合物はメタノールによる分別再結晶により分離した。ここで得た V, VI および VII は文献記載の融点と一致したが、赤外吸収スペクトル (IR)、質量スペクトル (Mass) および核磁気共鳴スペクトル (NMR) によって確認した (実験の部参照)。

2) 3,4-Bis(4-methoxyphenyl)furan 類の合成 II と IV とを Backer⁶⁾ の方法で反応したが原料を回収した。そこで前記著者らの方法で反応したところ、12% の収率で mp 209—211° (decomp.) の 3,4-bis(4-methoxyphenyl)-2-furancarboxylic acid (VIII), 27% の収率で mp 260° (decomp.) の 3,4-bis(4-methoxyphenyl)-2,5-furandicarboxylic acid (IX) および 7.4% の収率で mp 147° の methyl 3,4-bis(4-methoxyphenyl)-2-furancarboxylate (X) を得た。ここに得た VIII, IX および X の構造は Mass, NMR および元素分析によって決定した (実験の部参照)。

3) 3,4-Bis(4-methylphenyl)furan 類の合成 III と IV とを Backer⁶⁾ の方法で反応し、3,4-bis(4-methylphenyl)-2-furan carboxylic acid (XI), 3,4-bis(4-methylphenyl)-2,5-furandicarboxylic acid (XII) および methyl 3,4-bis(4-methylphenyl)-2-furandicarboxylate (XIII) を得た。また著者らの方法では、XII と mp 188—189° の dimethyl 3,4-bis(4-methylphenyl)-2,5-furandicarboxylate (XIV) とを得た。化合物の融点および収率は Table II のごとくである。

TABLE I

Compd. No.	R ¹	R ²	R ³	mp (°C)	Appearance	Formula	Analysis (%)	
							Calcd. (Found)	
							C	H
V	H	H	COOH	230—232 (decomp.)	colorless needles	C ₁₇ H ₁₂ O ₃	77.28 (77.46)	4.55 (4.32)
VI	H	COOH	COOH	298—300 (decomp.)	colorless needles	C ₁₈ H ₁₂ O ₅	70.13 (70.25)	3.92 (4.03)
VII	H	H	COOCH ₃	125—126	colorless needles	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	77.68 (77.86)	5.07 (5.18)
VIII	OCH ₃	H	COOH	209—211 (decomp.)	colorless needles	C ₁₉ H ₁₆ O ₅	70.37 (70.52)	4.94 (5.12)
IX	OCH ₃	COOH	COOH	260 (decomp.)	colorless needles	C ₂₀ H ₁₆ O ₇	65.22 (65.04)	4.35 (4.18)
X	OCH ₃	H	COOCH ₃	147	colorless needles	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	70.99 (70.76)	5.36 (5.21)
XI	CH ₃	H	COOH	241—243 (decomp.)	colorless needles	C ₁₉ H ₁₆ O ₃	78.06 (77.95)	5.52 (5.36)
XII	CH ₃	COOH	COOH	292—293 (decomp.)	colorless needles	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	71.42 (71.53)	4.80 (4.98)
XIII	CH ₃	H	COOCH ₃	146—147	colorless needles	C ₂₀ H ₁₈ O ₃	78.41 (78.15)	5.92 (5.85)
XIV	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	188—189	colorless needles	C ₂₂ H ₂₀ O ₅	72.53 (72.62)	5.49 (5.52)

TABLE II

Product	mp (°C)	Method of Backer yield (%)	Method of author yield (%)
I+IV			
V	230—232 (decomp.)	8	3
VI	298—300 (decomp.)	1	27
VII	125—126	11	8
II+IV			
VIII	209—211 (decomp.)	—	12.2
IX	260 (decomp.)	—	27.2
X	147	—	7.4
III+IV			
XI	241—243 (decomp.)	6	0
XII	292—293 (decomp.)	2	14.9
XIII	146—147	8	0
XIV	188—189	0	1.6

以上の結果より縮合反応時の溶媒の性質により反応生成物のちがいが生ずることがわかった。すなわち Table II に示すごとく、ベンゼンのごとき無極性溶媒を用いた場合は、主にジカルボン酸型とジエステル型が得られ、メタノールのような極性溶媒を用いれば主にモノカルボン酸型とモノエステル型が得られることを知った。

3,4-Bis(4-substituted phenyl)furan の Mono および Dicarboxylic Acid 類の脱炭酸反応

Backer⁹⁾ らは VI を直接 310° に加熱して 3,4-diphenylfuran (XV) を得、また Bailey⁹⁾ らはキノリン中活性化銅を用いて XV を得ている。

著者らも Bailey⁹⁾ の方法にしたがい VI の脱炭酸を追試すると同時に VIII と IX, および XI と XII の脱炭酸をおこない、mp 47—48° の 3,4-bis(4-methoxyphenyl)furan (XVI) および mp 106—107° の 3,4-bis(4-methylphenyl)furan (XVII) を得た (Chart 1)。

Chart 1

3,4-Diphenylfuran 類の 2,3 の求電子置換反応

ジフェニールフラン誘導体の合成とその化学的性質を知るために、2,3 の反応を試みた。

1) クロルメチル化 フラン類のクロルメチル化、特に methyl-2-furancarboxylate のように電子吸引基をもつものに対しては、酸の存在下、ホルムアルデヒドと塩化水素とで処理し、好収率でクロルメチル基が導入さ

れる.^{11,12)}

著者らはまず XV のクロルメチル化を試みた。すなわち、XV をクロロフォルムに溶解して、パラホルムアルデヒドと触媒の塩化亜鉛を加え、塩化水素で処理したが分解して目的物を得ることができなかった。

次に電子吸引基を有する VII のクロルメチル化を前

記同様おこなったところ好収率 (61%) で、mp 182—183° の methyl 3,4-diphenyl-5-chloromethyl-2-furancarboxylate (XVIII) を得ることができた (Chart 2)。

2) Friedel-Craft's 反応 フラン類の Friedel-Craft's 反応によるアシル化では、Lewis 酸として AlCl_3 を用いる例は少なく、 ZnCl_2 、 SnCl_4 および BF_3 -etherate が多く用いられている。しかし Kleinfeller⁸⁾ は 3,4-diphenyl-2-furoyl chloride とベンゼンの反応に AlCl_3 を用い、3,4-diphenyl-2-benzoylfuran (XX) を得ている。

そこで著者らは Kleinfeller⁸⁾ の方法に準じ、XV に acetyl chloride または benzoyl chloride を AlCl_3 の存在下反応せしめ、それぞれ mp 122—123° の 3,4-diphenyl-2-acetylfuran (XIX) と XX を好収率で得た。なお XX は、Kleinfeller⁸⁾ の方法で別途合成したものとの混融試験により確認した (Chart 3)。

Chart 3

TABLE III. 3,4-Diphenyl-2-furoyl Amides

Compd. No.	R	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)	C	H N
XXII	H	80	153—155	colorless needles (EtOH)	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$	77.55 (77.75)	4.98 (5.12)	5.32 (5.48)
XXIII		60	209—210	colorless needles (EtOH)	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_3$	74.78 (74.63)	5.18 (5.25)	11.38 (11.52)
XXIV		65	160	colorless needles (EtOH)	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_3$	68.81 (68.72)	4.77 (4.68)	10.47 (10.26)
XXV		45	149 (decomp.)	colorless prisms (acetone)	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$	65.06 (65.22)	4.56 (4.61)	6.07 (6.33)

11) A.L. Mndzhoyan, A.A. Aroyan, *Dokl. Akad. Nauk Arm. SSR*, **25**, 277 (1957).

12) S. Adjanga, D. Billet, C. Mentzer, *Bull. Soc. Chim. France*, **1962**, 132.

13) S. Hiller, I. Berklava, *Latvijas PSR Zinatnu Akad. Vestis*, **1956**, 53.

14) M. Fetizon, P. Baranger, *Bull. Soc. France*, **1957**, 1311.

15) P.A. Finan, G.A. Fothergil, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2723.

以上 3,4-diphenylfuran 類のクロルメチル化および Friedel-Craft's 反応等における酸に対する性質は、フラン類よりも、かなり安定化されていることがわかった。

3,4-Diphenyl-2-furamide 類の合成

3,4-Diphenyl-2-furoyl chloride (XXI) は Kleinfeller⁹⁾ の方法で、V をベンゼン中五塩化リンでクロル化した。この XXI をベンゼンに溶解してアンモニアガスを通じ、mp 153—155° の 3,4-diphenyl-2-furamide (XXII) を得た。続いて XXI と 2,4-dimethoxy-6-aminopyrimidine, 2,4-dimethyl-6-aminopyrimidine, 6-aminopenicillanic acid とをそれぞれベンゼン中で反応せしめ、好収率で目的物を得ることができた。その結果は Table III に示した。

Chart 4

3,4-Bis(substituted phenyl)-2-furoylhydrazine 類および Acetone 3,4-Bis(substituted phenyl)-2-furoyl hydrazone 類の合成

3,4-Diphenyl-2-furoylhydrazine (XXVI) の合成は Chart 4 に示す二つの径路で合成した。まず VII をエノール中、ヒドラジンヒドラートと還流し収率 85% で得た。次に XXI をベンゼン中、ヒドラジンヒドラートと還流することにより 90% の好収率で得た。一方 VIII をベンゼン中、塩化チオニールで処理して得た 3,4-bis-(4-methoxyphenyl)-2-furoylchloride (XXVII) に前記同様ヒドラジンヒドラートを反応せしめ、3,4-bis(4-me-

Chart 5

TABLE IV

Compd. No.	R	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)	C	H N
XXXI	H	68	212—213 (decomp.)	colorless needles (acetone)	C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	60.17 (60.26)	4.18 (4.16)	17.78 (17.59)
XXXII	CH ₃	70	225 (decomp.)	colorless prisms (acetone)	C ₁₉ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	64.96 (65.12)	4.84 (4.96)	11.97 (12.23)
XXXIII	C ₂ H ₅	70	228 (decomp.)	colorless prisms (acetone)	C ₂₀ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	65.75 (65.54)	5.21 (4.98)	11.51 (11.38)
XXXIV		65	219 (decomp.)	colorless prisms (acetone)	C ₂₄ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	69.73 (69.86)	4.60 (4.77)	10.17 (10.32)
XXXV		60	205 (decomp.)	colorless prisms (acetone)	C ₂₄ H ₁₃ O ₂ N ₃ SCl	64.36 (64.53)	4.02 (3.88)	9.37 (9.52)

thoxyphenyl)-2-furoylhydrazine (XXVIII) を好収率 (64%) で得た。また X とヒドラジンヒドレートとを前記同様処理して XXVIII を得た。

続いて XXVI おたび XXVIII を、それぞれアセトンと反応せしめ、XXIX と XXX を得た。

2-Substituted-5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole 類の合成

1,3,4-Thiadiazole 類の一般的合成法としては濃硫酸による 1-acyl-thiosemicarbazide 類の閉環反応がある。¹⁶⁾ この方法を用いて数種の 5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole 類を合成した。

まず 1-(3,4-diphenyl-2-furoyl)-thiosemicarbazide (XXXI) の合成は Sharman¹⁶⁾ の方法により、XXVI とロダンカリを水溶液中で反応せしめることにより得た (Chart 5)。また 4-methyl-1-(3,4-diphenyl-2-furoyl)-thiosemicarbazide (XXXII), 4-ethyl-1-(3,4-diphenyl-2-furoyl)thiosemicarbazide (XXXIII), 4-phenyl-1-(3,4-diphenyl-2-furoyl)thiosemicarbazide (XXXIV) および 4-(4-chlorophenyl)-1-(3,4-diphenyl-2-furoyl)thiosemicarbazide (XXXV) は Chart 5 に示すごとくエタノール中、それぞれ methyl isocyanate, ethyl isothiocy-

TABLE V

Compd. No.	R	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)	C	H N
XXXVI	H	68	220 (decomp.)	colorless crystals (DMF-H ₂ O)	C ₁₈ H ₁₃ ON ₃ S	67.71 (67.65)	4.08 (4.20)	13.17 (13.02)
XXXVII	CH ₃	73	228 (decomp.)	colorless crystals (DMF-H ₂ O)	C ₁₉ H ₁₅ ON ₃ S	68.47 (68.63)	4.50 (4.62)	12.61 (12.73)
XXXVIII	C ₂ H ₅	70	208 (decomp.)	colorless crystals (DMF-H ₂ O)	C ₂₀ H ₁₉ ON ₃ S	68.77 (68.53)	5.44 (5.40)	12.03 (11.89)
XXXIX		59	>400	colorless crystals (DMF-H ₂ O)	C ₂₄ H ₁₇ ON ₃ S	72.91 (73.04)	4.30 (4.28)	10.63 (10.77)
XL		62	368 (decomp.)	colorless crystals (DMF-H ₂ O)	C ₂₄ H ₁₆ ON ₃ SCl	67.05 (66.88)	3.73 (3.65)	9.78 (9.62)

16) W. Sherman, *J. Org. Chem.*, **26**, 88 (1961).

Chart 6

anate, phenyl isothiocyanate および 4-chlorophenylisothiocyanate 等で処理することにより得られた (Table IV).

次にここで得た XXXI および 4-alkyl (or aryl)-1-(3,4-diphenyl-2-furyl)thiosemicarbazide 類を濃硫酸¹⁶⁾ によって閉環, Table V に示すような 2-substituted-5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole 類を得た.

2-Substituted-5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-oxadiazole 類の合成

2-Amino-5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-oxadiazole (XLI) は Sherman¹⁶⁾ の方法, すなわち XXVI にメタノール中, ブロムシアンを反応せしめることにより得られた (Chart 6).

次に 2-furyl-5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-oxadiazole (XLIV) および 2-(5-methyl-2-furyl)-5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-oxadiazole (XLV) は Chart 6 のようにして合成した. すなわち, XXVI に furoyl chloride ま

TABLE VI. 1-(3,4-Diphenyl-2-furoyl)-2-Substituted Hydrazines and Substituted-5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-oxadiazoles

Compd. No.	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)		
					Calcd.	Found	
					C	H	N
XXVI	80	195—197	colorless prisms (MeOH)	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$	71.27 (71.12)	4.32 4.27	13.36 13.58
XLII	81	185—186	colorless prisms (EtOH)	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2$	70.96 (70.68)	4.33 4.22	7.52 7.37
XLIII	62	108—109	colorless needles (EtOH)	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$	71.49 (71.33)	4.70 4.59	7.25 7.12
XLIV	73	161—162	colorless needles (EtOH)	$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$	74.56 (74.20)	3.98 3.98	7.91 7.93
XLV	60	150—152	colorless prisms (EtOH)	$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$	74.99 (75.29)	4.38 4.21	7.61 7.63
XLVI	21	247—249 (decomp.)	colorless prisms (EtOH)	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$	69.55 (69.72)	4.38 4.55	12.17 11.96
XLVII	22	209—211	colorless powder (EtOH)	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_3$	66.11 (65.70)	4.72 4.56	11.57 11.97

たは 5-methyl-2-furoyl chloride をベンゼン中反応せしめ、それぞれ 1-(3,4-diphenyl-2-furoyl)-2-furoylhydrazine (XLII) および 1-(3,4-diphenyl-2-furoyl)-2-(5-methyl-2-furoyl)hydrazine (XLIII) を得た。続いて XLII および XLIII をオキソ塩化リンで処理して XLIV および XLV を得た (Table VI)。

さらに, Chart 6 に示すように XLI を無水酢酸中で処理し, 2-caetoamide-5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-oxadiazole (XLVI) を得た。また XLI を才川¹⁷⁾の方法により DMF 中, ホルムアルデヒドで処理し (2-[bis-(hydroxymethyl)amino]-5-(3,4-diphenyl)-1,3,4-oxadiazole (XLVII) を得た (Table VI)。

実験の部

α -Diketone 類と Dimethyl Diglycolate (IV) との反応 I と IV との反応 Backer 法⁶⁾—I 52.5 g (0.25 mole) と IV 40.5 (0.25 mole) とを 200 ml の MeOH に懸濁し, 金属ナトリウム 26 g を MeOH 450 ml に溶解したものと同量と混和し, 4 hr 還流。ついで 2000 ml の水に投入, 析出した結晶をろ別し, 結晶は MeOH から再結晶 mp 125—126°, 無色針状晶 VII を 7 g (11%) 得, ろ液は塩酸酸性となし, 析出結晶をろ取, MeOH で数回分別再結晶し, mp 230—232° (decomp.) の無色針状晶 V の 3.6 g (8%), と mp 298—300° (decomp.) の無色針状晶 VI の 0.4 g (1%) を得。V [IR cm^{-1} : ν_{OH} 2700—3200; $\nu_{\text{C=O}}$ 1670. Mass Spectrum: m/e 264 (M^+); m/e 220 ($\text{M}-\text{CO}_2$); m/e 219 ($\text{M}-\text{COOH}$); m/e 191; m/e 189. NMR (DMSO) δ : 8.18 (1H, singlet, フラン環 5 位); 7.20 (10H, multiplet, phenyl group)]. VI [IR cm^{-1} : ν_{OH} 2700—2400; $\nu_{\text{C=O}}$ 1720. Mass Spectrum: m/e 308 (M^+); m/e 264 ($\text{M}-\text{CO}_2$); m/e 220 ($\text{M}-2\text{CO}_2$); m/e 191; m/e 189. NMR (DMSO) δ : 7.15 (10H, singlet, phenyl group)]. VI [IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1750. Mass Spectrum: m/e 278 (M^+); m/e 247 ($\text{M}-\text{OCH}_3$); m/e 245; m/e 219 ($\text{M}-\text{COOCH}_3$); m/e 191; m/e 189. NMR (DMSO) δ : 8.22 (1H, singlet, フラン環 5 位); 7.25 (10H, multiplet, phenyl group); 3.69 (3H, singlet, CH_3)].

著者らの法—I 25 g (0.12 mole) と IV 19 g (0.12 mole) とを C_6H_6 160 ml に溶解し, これに別に調製した CH_3ONa 溶液 (Na 12 g, MeOH 160 ml) を加え, 6 hr 還流, ついで氷水に投入, 不溶物をろ取し, ろ液は塩酸酸性となし, 析出結晶をろ取, MeOH で数回分別再結晶し V (1 g, 3%) および VI (9 g, 27%) を得, 不溶物は MeOH から再結晶し VII (2.7 g, 8%) を得。

II と IV との反応—金属ナトリウム 9 g を MeOH 150 ml に溶解, これに II 22 g (0.08 mole) と IV 13.5 g (0.08 mole) とを C_6H_6 150 ml に溶解して加え, 6 hr 還流, ついで前記 I と IV との反応における著者らの方法に従い処理し VIII (3 g, 12.2%), IX (8 g, 27.2%) および X (2 g, 7.4%) を得。VIII の構造 [Mass Spectrum: m/e 324 (M^+); m/e 280 ($\text{M}-\text{CO}_2$). NMR (CDCl_3) δ : 7.20 (1H, singlet, フラン環 5 位); 7.00 (8H, multiplet, 4-methoxyphenyl group); 3.72 (3H, singlet, CH_3); 3.80 (6H, singlet, CH_3)]. IX の構造 [Mass Spectrum: m/e 368 (M^+); m/e 324 ($\text{M}-\text{CO}_2$); m/e 280 ($\text{M}-2\text{CO}_2$). NMR (CDCl_3) δ : 6.90 (8H, quartet, $J=8$ cps, 4-methoxyphenyl group); 3.73 (6H, singlet, CH_3). X の構造 [Mass Spectrum: m/e 338 (M^+); m/e 307 ($\text{M}-\text{OCH}_3$); m/e 279 ($\text{M}-\text{COOCH}_3$). NMR (CDCl_3) δ : 7.60 (1H, singlet, フラン環 5 位); 7.00 (8H, multiplet, 4-methoxyphenyl group); 3.80 (6H, singlet, CH_3); 3.78 (3H, singlet, CH_3)].

III と IV との反応 Backer 法⁶⁾—III 6.6 g (0.027 mole) と IV 4.5 g (0.027 mole) とを MeOH 60 ml に懸濁し, 金属ナトリウム 5 g を MeOH 70 ml に溶解したものを混和す, 4 hr 還流。ついで氷水 500 ml に投入, 析出する結晶をろ別, 結晶は MeOH から再結晶, mp 146—147°, 無色針状晶, XIII を 0.7 g (8%) 得。ろ液は塩酸酸性となし, 析出する結晶をろ取, MeOH から数回再結晶し mp 241—243° (decomp.) XI 0.5 g (6%) と mp 292—293° (decomp.) XII 0.2 g (2%) とを得 (Table I)。

著者らの法—III 42 g (0.2 mole) と IV 32.4 g (0.2 mole) とを C_6H_6 350 ml に溶解し, これに金属ナトリウム 20 g を MeOH 266 ml に溶解したものを加え, 6 hr 還流。ついで氷水 500 ml に投入, 減圧下溶媒留去, 析出する結晶をろ別, 結晶は MeOH から再結晶, mp 188—189°, XIV を 1.2 g (1.6%) 得, ろ液は塩酸酸性となし析出する結晶をろ取, MeOH から再結晶, mp 292—293° (decomp.), XII 10 g (14.9%) を得 (Table I)。

3,4-Diphenylfuran (XV) V 10 g (0.038 mole) をキノリン 100 ml に溶解し, 活性化銅 0.5 g を加え, 160—180° で 1.5 hr 反応。ついで氷水に投入, dil. HCl で酸性となし, C_6H_6 にて抽出, 水洗後 Na_2SO_4 で乾燥。溶媒留去, 残渣を MeOH から再結晶。mp 110° の無色針状晶 5.9 g (70%) を得。NMR (DMSO) δ : 7.91 (2H, singlet, furan 環 2 位); 7.28 (10H, singlet, phenyl group)。

3,4-Bis(4-methoxyphenyl)furan (XVI) VIII 10 g (0.03 mole) を V と同様に処理し, mp 47—48°, 淡黄色プリズム晶 5.9 g (70%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 77.14; H, 5.71. Found: C, 77.39; H, 5.94. Mass Spectrum: M^+ (m/e 280). NMR (CDCl_3) δ : 7.46 (2H, singlet, furan 環 2, 5 位); 6.92 (8H, quartet, $J=8$ cps, 4-methoxyphenyl group); 3.71 (6H, singlet, CH_3)。

3,4-Bis(4-methylphenyl)furan (XVII) XI 10 g (0.034 mole) を V と同様に処理し, mp 106—107°, 無色プリズム晶 5 g (67.6%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 87.06; H, 6.50. Found: C, 86.89; H, 6.47. Mass Spe-

17) 才川 勇, 薬誌, 84, 212 (1964)。

ctrum: M^+ (m/e 248).

Methyl 3,4-Diphenyl-5-chloromethyl-2-furancarboxylate (XVIII) VII 3.5 g (0.0125 mole), paraformaldehyde 0.5 g (0.019 mole) および $ZnCl_2$ 0.4 g (0.0003 mole) を $CHCl_3$ 12 ml に懸濁し、氷冷下 HCl ガスを通じ、25—32° で 1 hr 反応。ついで氷水に投入、 $CHCl_3$ で抽出、水洗後 $CaCl_2$ で乾燥、溶媒留去、MeOH から再結晶、mp 182—183°, 無色針状晶 2.5 g (61%) を得。Anal. Calcd. $C_{19}H_{15}O_3Cl$: C, 69.83; H, 4.59. Found: C, 70.02; H, 5.15.

3,4-Diphenyl-2-acetylfuran (XIX) Acetyl chloride 0.7 g (0.01 mole) を CS_2 15 ml に溶解し、 $AlCl_3$ 2.7 g (0.02 mole) を攪拌下加える。これに XV 2.2 g (0.01 mole) を CS_2 15 ml に溶解し、攪拌下滴加する。後 30—40° に加温して 1.5 hr 反応、ついで氷水に投入、析出した結晶をろ別。結晶は MeOH から再結晶。mp 122—123°, 無色針状晶 1.5 g を得。ろ液は CS_2 を分離し、溶媒留去、残渣を MeOH から再結晶、mp 123°, 無色針状晶 0.5 g を得。総収量 2 g (76.3%)。Anal. Calcd. $C_{18}H_{14}O_2$: C, 82.42; H, 5.38. Found: C, 82.19; H, 5.09.

3,4-Diphenyl-2-benzoylfuran (XX) XV 2.2 g (0.01 mole) と benzoyl chloride 1.4 g (0.01 mole) とを用いて XIX と同様に反応処理して、MeOH から再結晶、mp 127—128° の無色プリズム晶を 2.3 g (72%) 得。

3,4-Diphenyl-2-furoyl Chloride (XXI) V 26 g (0.1 mole) の C_6H_6 20 ml の溶液に、 $SOCl_2$ 14.3 g (0.12 mole) の C_6H_6 10 ml の溶液を加え、5 hr 還流。反応後減圧下過剰の $SOCl_2$ および C_6H_6 を留去、残渣を C_6H_6 から再結晶、mp 155—156°, 無色プリズム晶 23 g (82%) を得。Mass Spectrum: $M+2$ (m/e 284); M^+ (m/e 282); m/e 247 (M-Cl); m/e 219 (M-COCl).

3,4-Diphenyl-2-furamide (XXII) XXI 2.8 g (0.01 mole) を C_6H_6 20 ml に溶解し、 NH_3 ガスを数分間通じ、ついで溶媒留去、残渣を EtOH から再結晶、XXII を 2 g 得 (Table III).

3,4-Diphenyl-2-furamide 類 (XXIII, XXIV) XXI (0.005 mole) とアミン類 (0.005 mole) を C_6H_6 20 ml に溶解し、ピリジン 0.6 g (0.008 mole) を加え、1 hr 還流。反応後溶媒留去、残渣を EtOH から再結晶 (Table III).

3,4-Diphenyl-2-furoylpenicillanic Acid (XXV) 6-Aminopenicillanic acid 0.4 g (0.002 mole) を 10 ml のアセトンに溶かし、これに $NaHCO_3$ 0.5 g を H_2O 20 ml に溶解して加う。冷却下、攪拌しながら、XXI 0.5 g (0.002 mole) のアセトン 10 ml 溶液を 20 分間かけて滴加する。滴加後 0—5°, 0.5 hr 反応、ついで室温で 2 hr 反応。反応後一夜放置。エーテルを加う。水層を 10% HCl で pH 2.0 となし $AcOEt$ 10 ml で抽出、水洗後 $MgSO_4$ で乾燥、溶媒を減圧下留去、残渣をエーテルで洗う。アセトンから再結晶、mp 149° (decomp.), XXV を 0.4 g (45%) 得 (Table III).

3,4-Diphenyl-2-furoylhydrazide (XXVI) (1) VII 14 g (0.05 mole) と 80% $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ 20 ml を EtOH 200 ml に加う。1 hr 還流、反応後析出した結晶をろ取、EtOH から再結晶、mp 190—191°, 無色プリズム晶、11.8 g (85%) を得。Anal. Calcd. $C_{17}H_{14}O_2N_2$: C, 73.36; H, 5.07; N, 10.07. Found: C, 73.65; H, 5.11; N, 9.87. (2) XXI 2.8 g (0.01 mole) を C_6H_6 10 ml に溶解し、これに 80% $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ 5 ml を加う、1 hr 還流、反応後濃縮、析出した結晶をろ取、EtOH から再結晶、XXVI を 2.5 g (90%) 得。

3,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2-furoylhydrazide (XXVIII) (1) X 4.6 g (0.014 mole) と 80% $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ 6 ml を EtOH 60 ml に加う、1 hr 還流。反応後析出した結晶をろ取、EtOH から再結晶、mp 158—160°, 無色針状晶、3 g (64%) を得。Anal. Calcd. $C_{19}H_{18}O_4N_2$: C, 67.44; H, 5.36; N, 8.28. Found: C, 67.07; H, 5.07; N, 8.39.

(2) XXVII 3.4 g (0.01 mole) を XXVI の (2) 法と同様に反応処理して XXVIII を 2.8 g (60%) 得。

Acetone 3,4-diphenyl-2-furoylhydrazone (XXIX) XXVI 2.7 g (0.01 mole) をアセトン 50 ml に加う。1 hr 還流、放冷後析出した結晶をろ取、MeOH- H_2O から再結晶、mp 158—160°, 無色針状晶、2.6 g (81%) を得。Anal. Calcd. $C_{20}H_{18}O_2N_2$: C, 75.45; H, 5.70; N, 8.80. Found: C, 75.17; H, 5.56; N, 8.50.

Acetone 3,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2-furoylhydrazone (XXX) XXVIII 3.4 g (0.01 mole) を XXIX と同様に反応処理して、mp 144—145°, 無色針状、2.9 g (78%) を得。Anal. Calcd. $C_{22}H_{22}O_4N_2$: C, 69.82; H, 5.86; N, 7.40. Found: C, 69.69; H, 5.72; N, 7.25.

1-(3,4-Diphenyl-2-furoyl)thiosemicarbazide (XXXI) XXVI 2.8 g (0.01 mole) $KSCN$ 1.5 g (0.016 mole), conc. HCl 0.8 ml および H_2O 11 ml の混合液を水浴上、4 hr 加熱。放冷後析出した結晶をろ取、アセトンから再結晶、mp 212—213° (decomp.), 3.7 g を得 (Table IV).

4-Alkyl(or Aryl)-1-(3,4-diphenyl-2-furoyl)thiosemicarbazide 類 (XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV) XXVI 2.8 g (0.01 mole) と $RNCS$ ($R=CH_3, C_2H_5, \text{phenyl}, \text{p-tolyl}$) 0.01 mole を EtOH 25 ml 溶解、2 hr 還流。放冷後析出した結晶をろ取、アセトンから再結晶して Table IV に示すとき結果を得。

2-Substituted-5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole 類 (XXXVI, XXXVII, XXXVIII, XXIX, XI) conc. H_2SO_4 50 ml を 0° に冷却し、これに thiosemicarbazide 類 (XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV) 0.01 mole を少量宛加う。0° で 1 hr 攪拌、更に室温で 1 hr 攪拌、ついで水に投入、析出する結晶をろ取、DMF- H_2O から再結晶して Table V に示すとき結果を得。

2-Amino-5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-oxadiazole (XLI) XXVI 2.7 g (0.01 mole) と $BrCN$ 1.3 g (0.012

mole) とを MeOH 50 ml に加う。1 hr 還流, 放冷後, 析出する結晶をろ取, MeOH から再結晶, mp 195—197°, 2.4 g を得 (Table VI).

1-(3,4-Diphenyl-2-furoyl)-2-substituted Hydrazine 類 (XLII, XLIII) XXVI 2.7 g (0.01 mole), acid chloride 類 (furoyl chloride, 5-methyl-2-furoyl chloride) 0.01 mole, およびピリジン 0.8 g を C_6H_6 10 ml に加う, 0.5 hr 還流, ついで溶媒留去, 残渣を水で洗い, EtOH から再結晶す (Table VI).

2-Substituted-5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-oxadiazole (XLIV, XLV) Hidrazine 類 (XLII, XLIII) 0.0027 mole を $POCl_3$ 5 ml に加う, 3 hr 還流, ついで水に投入, 析出する結晶をろ取, EtOH から再結晶す (Table VI).

2-Acetoamide-5-(3,4-diphenyl-2-furyl)-1,3,4-oxadiazole (XLVI) XLI 4 g (0.014 mole) と Ac_2O 0.8 g (0.007 mole) とを, AcOH 10 ml に加う, 120—130°, 2 hr 反応, 反応後, 水に投入, 析出する結晶をろ取, EtOH から再結晶, mp 147—149° (decomp.), 1 g を得 (Table VI).

2-[Bis(hydroxymethyl)amino]-5-(3,4-diphenyl)-1,3,4-oxadiazole (XLVII) XLI 1.5 g (0.005 mole) とホルマリン (37%) 2.8 g とを DMF 20 ml に溶解, 90° で 0.5 hr 攪拌, 反応後, 水に投入, 析出する結晶をろ取, エーテルで洗浄, mp 209—211°, 1.8 g を得 (Table VI).

Mass の測定 日立 RMU-6D 型質量分析計, イオン加速電圧: 1800, イオン化電圧: 70 eV, 全放射電流: 80 μA , 試料加熱 150—180°, イオンソース温度 220°.

NMR の測定 Varian A-60A 型機磁気共鳴分光計を使用, 内部標準として $(CH_3)_4Si$ を用う.

謝辞 終りにのぞみ Mass, NMR および元素分析を実施された本学分析センターの諸氏に謝意を表します.