ヘテロ環化合物の研究 (第 37 報¹⁾) Furo[3,2-*c*]pyrazole 誘導体の合成 その 5¹⁾
 α -Methyl-1-(*p*-substituted phenyl)-3-phenylfuro[3,2-*c*]
 pyrazole-5-acetic Acid 類の合成

(故) 吉名重多賀, 郭 盛助
 名城大学薬学部²⁾

Studies on Heterocyclic Compounds. XXXVII.¹⁾ Synthesis of Furo[3,2-*c*]pyrazole
 Derivatives. (5).¹⁾ Synthesis of α -Methyl-1-(*p*-substituted phenyl)-3-
 phenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetic Acids

SHIGETAKA YOSHINA (the late) and SHENG-CHU KUO
 Faculty of Pharmacy, Meijo University²⁾

(Received August 1, 1977)

Examination of methods for the synthesis of α -methyl-1-(*p*-substituted phenyl)-3-phenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetic acid showed that the following route was found to be the most appropriate. 5-Benzoyl-2-furyl- α -methylacetonitrile is derived to methyl 5-benzoyl- α -methyl-2-furylacrylate, which is oxidized with lead tetraacetate and boron trifluoride etherate, without isolation of the intermediate, followed by cyclization to methyl α -methyl-1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetate which is hydrolyzed to the objective acid.

Keywords—furo[3,2-*c*]pyrazoles; Friedel-Crafts acylation of α -furylacetonitrile; hydrolysis of benzoyl- α -methylfurylacetonitrile; electrophilic cyclization of phenylhydrazones; methylation with methyl iodide; benzoyl- α -methylfurylacetic acid; benzoyl- α -methylfurylacetamide; α -methylfuropyrazoleacetic acids

鎮痛, 抗炎症作用を有するアリル脂肪酸類としては, 近年 *p*-isobutylphenylacetic acid (Ibuprofen) および *p*-isobutylphenyl- α -methyl-acetic acid (Ibuprofen) が開発されて以来, 酢酸および α -メチル酢酸誘導体がよく研究されている。Shen³⁾ は diphenylacetic acid あるいは *p*-cyclohexylphenylacetic acid を用いて構造活性相関を検討した結果, それら誘導体では酢酸部分の α 位の置換基は $\text{CH}_3 > \text{CH}_2 = > \text{H} > -\text{CH}_2\text{CH}_3 > \text{high alkyl, phenyl}$ の順で抗炎症活性が弱くなり, α -メチルフェニル酢酸型が抗炎症薬としてすぐれていることを示した。そこで著者らは 1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetic acid (XI)⁴⁾ の酢酸部分の α 位にメチル基を導入した誘導体, α -methyl-1-(*p*-substituted phenyl)-3-phenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetic acid (XIV) の合成研究を行なった。

まず Chart 1 に示すように 1,3-diphenyl-furo[3,2-*c*]pyrazole-5-acetonitrile (V)⁴⁾ および XI を出発原料とし, α -methyl-1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetic acid (XIVa) の合成を試みた。

前報⁴⁾ において著者らは 5-bromomethyl-1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole から種々の方法により V および XI の合成を検討したが, いずれの場合も好収率で V および XI を得ることができなかった。そこで, 別途に 1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-carboxaldehyde (I)¹⁾ および (2-furyl)acetonitrile (VIII)⁵⁾ から V および XI の合成を検討した。

まず V の合成については, I に rhodanine⁶⁾ を縮合させ, 5-(1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazol-5-ylmethylidene)

1) 第 36 報: (故) 吉名重多賀, 田中 昭, 郭 盛助, 薬誌, 98, 272 (1978).

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

3) T.Y. Shen, *Chimie, Thérap.*, 2, 459 (1967).

4) (故) 吉名重多賀, 郭 盛助, 薬誌, 98, 264 (1978).

5) a) K. Yu. Novitskii, Kh. Grest. Yu. k. Yurév., *Zh. Organ. Khim.*, 1, 539 (1965) [*C. A.* 63, 1761f (1965)];

b) J. Plucker, E.O. Amstutz, *J. Am. Chem. Soc.* 62, 1512 (1940).

6) P.L. Julium, B.M. Sturgis., *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 1126 (1935).

Chart 2

rhodanine (II) とし, 続いて II を 20% NaOH により加水分解し, β -(1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazol-5-yl)- α -thioxopropionic acid (III) を得, III をヒドロキシルアミンと反応させ, β -(1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazol-5-yl)- α -hydroxyiminopropionic acid (IV) を得. さらに IV を無水酢酸中加熱して, 目的物, V を得た. この方法はやや行程が長いが各段階とも比較的好収率であった.

また, 別途に VIII を出発原料とし, 塩化ベンゾイルとの Friedel-Crafts 反応を行ない, α -(5-benzoyl-2-furyl)acetonitrile (IX) を得た. この際, 塩化アルミニウムがもっとも適当な触媒であることがわかった.

さらに furo[3,2-*c*]pyrazole 類の合成法⁷⁾にしたがい, IX とフェニルヒドラジンとを縮合し, 得られた IX の phenylhydrazone (X) を引き続き四酢酸鉛 (LTA) および三フッ化ホウ素エーテラート (BFE) により閉環したところ, V を 12% の収率で得た. このものは上記 I より得た V と同定された. この経路は現在まで著者らが検討した V の合成法のうち, もっとも適当な方法であった.

V は水素化ナトリウムの存在下, ヨウ化メチルによりメチル化され, 2 種の成績体, α -methyl-1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetonitrile (XII) および α , α -dimethyl-1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetonitrile (XIII) を与え, XII および XIII の構造は各種のスペクトルデータおよび元素分析の結果により決定された. さらに XII を 20% NaOH あるいは濃塩酸で加水分解を行ない, 目的物, XIVa を得た. 別法⁸⁾として V を 10% NaOH で加水分解し, XI に導き, 続いて水素化ナトリウムの存在下, ヨウ化メチルでメチル化を行なったが, 単一物質を得ることができなかった.

また, XI の合成については Ogura ら⁹⁾が開発した芳香族アルデヒドからのアリール酢酸体の合成法にしたがい, I と formaldehyde dimethyl mercaptal S-oxide (FAMSO) を Triton B の存在下反応させたが目的とする 1-methyl-sulfinyl-1-methylthio-2-(1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazol-5-yl)ethylene (VI) は得られず, 1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-carboxylic acid (VII) を得たに過ぎなかった.

以上の実験結果は XIV の合成についてより適切な手段を検討することの必要性を示すものである. そこで Chart 2 に示す経路について実験を行ない, 目的を達成することができた.

すなわち, まず α -methyl-(2-furyl)acetonitrile (XV)⁹⁾ を二硫化炭素中, 塩化アルミニウムの存在下, 塩化ベンゾイルと反応させ, 5-benzoyl- α -methyl-(2-furyl)acetonitrile (XVI) を合成し, 続いて XVI を濃塩酸と 50° に加温, 加水分解して XVII (65%) を得た. なお, この際加熱還流すれば脱炭酸が起り, XIX が生成し, 室温下では加水分解が充分進行せず XVIII が主成績体となる. また希アルカリによる加水分解では樹脂化が著しく, XVII は得られなかった. ついで XVII を常法により塩化チオニルと反応させ, 酸塩化物, XX とし, 単離精製することなくメタノールで処理したところ好収率で methyl 5-benzoyl- α -methyl-(2-furyl)acetate (XXI) が得られた. さらに IX から V への合成法にしたがい, XXI とフェニルヒドラジンとを縮合し, 生じた phenylhydrazone, XXIIa を単離せず引き続き LTA と BFE により閉環したところ, 閉環体, XXIIIa が 26% の収率で得られた. XXIIIa を濃塩酸で加水分解したところ定量的に目的とする XIVa を得た. また, XIVa の合成法に準じ, XXI と *p*-クロロフェニルヒドラジンとを用い, 1-(*p*-chlorophenyl)- α -methyl-3-phenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetic acid (XIVb) を合成した.

以上いくつかの経路で XIV の合成を検討した結果, Chart 2 に示した経路は著者らの検討範囲内ではもっとも適切であることがわかった. なお, ここに合成された XIV, XVII および XVIII などの薬理試験の結果については別の機会に報告する予定である.

実験の部¹⁰⁾

1,3-Diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetonitrile (V) A) 1,3-Diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-carboxaldehyde (I), 0.8 g (0.0028 mol) および rhodanine 0.4 g (0.003 mol) を AcOH 60 ml に溶解し, それに AcONa 1.2 g を加え, 1.5 hr 還流, 反応液を氷水に注入, 析出した結晶をろ取し, 水, MeOH で洗浄, 黄色粉末状晶 5-(1,3-

7) (故) 吉名重多賀, 田中 昭, 郭 盛助, 薬誌, 97, 955 (1977).

8) K. Ogura, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 1383.

9) K. Yu. Novitskii, Kh. Gresl, O. V. Lyubinskaya, T. A. Pershina, *Khi, Get. Soedin.*, 5, 411 (1969).

10) 融点はすべて未補正. NMR は Me₄Si を内部基準として δ 値 (ppm) で示し, Singlet は s, doublet は d, triplet は t, quartet は q, multiplet は m, broad は b と略記した.

diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazol-5-ylmethylidene)-rhodanine (II), mp 325° (dec.), 0.9 g (80%) を得. II, 0.8 g を 15% NaOH に懸濁し, 1 hr 還流, 放冷後反応液を 10% HCl 15 ml で中和, 析出した結晶をろ取し, 水洗, 乾燥後淡黄色粉末状晶, β -(1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazol-5-yl)- α -thioketopropionic acid (III), mp 208—209° (dec.), 0.65 g (90%) を得. また, 金属 Na 0.3 g を無水 EtOH 9 ml に溶解し, 攪拌下, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 0.9 g を水 2 ml に溶解した溶液を加え, 析出した結晶をろ去し, ろ液に III 0.6 g を加え, 水浴上 30 min 加熱, 放冷後析出した結晶をろ取し, 5% NaOH に溶解, 不溶物をろ去, ろ液を氷冷下, 10% HCl で酸性とし, 淡黄色粉末状晶, β -(1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazol-5-yl)- α -hydroxyimino-propionic acid (IV), mp 175—176° (dec.), 0.5 g (83%) を得. IV, 0.5 g を AC_2O 10 ml に懸濁し, 徐々に加熱, 95°, 30 min 加熱後 AC_2O を留去し, 残留物をエーテルで抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去し, 残留物をカラムクロマトグラフィー (C_6H_6 -シリカゲル) で精製, EtOH から再結晶, 淡黄色針状晶, V, mp 153—155°, 0.31 g (75%) を得た. 本品は前報⁴⁾で報告した標品と混融試験により同定された.

B) (2-Furyl)acetonitrile (VIII)⁵⁾ 5.0 g (0.05 mol) および塩化ベンゾイル 9.8 g (0.07 mol) を乾燥 CS_2 150 ml に溶解し, AlCl_3 9.3 g (0.07 mol) を少量ずつ加え, 室温 1 hr 攪拌後さらに 3 hr 還流, CS_2 を傾斜で除去し, 残留物に氷水を加え, 3 hr 攪拌後 C_6H_6 で抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去し, 残留物をカラムクロマトグラフィー (C_6H_6 -シリカゲル) により精製, エーテル-石油エーテルから再結晶, 黄色針状晶, (5-benzoyl-2-furyl)acetonitrile (IX), mp 89—90°. 4.1 g (42%) を得た. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$: C, 73.92; H, 4.30; N, 6.63. Found: C, 73.71; H, 4.52; N, 6.80. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2210 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1640 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (CDCl_3) δ : 3.84 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6.40 (1H, d, $J=4.0$ Hz, $\text{C}^3\text{-H}$), 7.00 (1H, d, $J=4.0$ Hz, $\text{C}^4\text{-H}$), 7.25—7.90 (5H, m, phenyl proton). MS m/e : 211 (M^+). IX, 1.0 g (0.005 mol) を EtOH 30 ml に溶解し, フェニルヒドラジン 2.0 g (0.019 mol) を加え, AcOH 5 滴を滴下し, 8 hr 還流, 反応後溶媒を留去し, 残留物を C_6H_6 に溶解し, 10% HCl, 水で順次洗い, MgSO_4 で乾燥, 溶媒留去, 残留物をカラムクロマトグラフィー (C_6H_6 -シリカゲル) により精製, 淡黄色油状物質 (X) を得, それを無水 C_6H_6 50 ml に溶解し, 攪拌下, LTA および BFE (contained 47% BF_3) 15 ml を乾燥 CH_2Cl_2 20 ml と無水 C_6H_6 25 ml に溶解した混合液を加え, 5 min 攪拌したのち氷水に注入, C_6H_6 層を水, 10% NaOH, 水で順次洗い, MgSO_4 で乾燥後溶媒を留去し, 残留物をカラムクロマトグラフィー (C_6H_6 -シリカゲル) で精製, EtOH から再結晶, 淡黄色針状晶, V, mp 153—155°, 0.17 g (12%) を得た. 本品は A 法で得た標品と混融試験により同定された.

V のメチル化 V, 1.0 g (0.003 mol) を乾燥ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し, NaH 0.1 g (0.004 mol) を加え, 室温で 10 min 攪拌後ヨウ化メチル 0.5 g (0.0035 mol) を滴下し, 滴下後さらに室温で 2 hr 攪拌したのち反応液を氷水に注入. C_6H_6 で抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去. 残留物をカラムクロマトグラフィー (C_6H_6 -シリカゲル) および MeOH による分別再結晶法で分離, 精製し, 淡黄色針状晶, α -methyl-1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetonitrile (XII), mp 106—108°, 0.2 g (19%) および淡黄色鱗状晶, α , α -dimethyl-1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetonitrile (XIII), mp 156—158°, 0.1 g (9%) を得た. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$: C, 76.66; H, 4.83; N, 13.41. Found: XII, C, 76.95; H, 4.70; N, 13.68. *Anal.* Calcd; $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$: C, 77.04; H, 5.23; N, 12.84. Found: XIII, C, 77.21; H, 5.44; N, 12.69. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : XII, 2200 ($\text{C}\equiv\text{N}$), XIII, 2210 ($\text{C}\equiv\text{N}$). NMR (CDCl_3) δ : XII, 1.84 (3H, d, $J=7.0$ Hz, $-\text{CH}_3$), 4.19 (1H, q, $J=7.0$ Hz, $-\dot{\text{C}}\text{H}-$), 6.80 (1H, s, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.20—8.15 (10H, m, phenyl proton), XIII, 1.84 (6H, s, $\text{CH}_3\times_2$), 6.68 (1H, s, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.20—8.15 (10H, m, phenyl proton). MS m/e : XII, 313 (M^+), XIII 327 (M^+).

XII の加水分解 A) XII, 0.5 g (0.0016 mol) を EtOH 20 ml に懸濁し, 20% NaOH 20 ml を加え, 1 hr 還流後 EtOH を留去, 残留液に水 150 ml を加え, 不溶物をろ去し, ろ液を 10% HCl で酸性とし, 析出した結晶をろ取し, CCl_4 から再結晶, 淡黄色針状晶, α -methyl-1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetic acid (XIVa), mp 184—186° (dec.), 0.3 g (57%) を得た. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 72.28; H, 4.85; N, 8.43. Found: C, 72.11; H, 4.70; N, 8.62. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 2500—2900 (OH). NMR (CDCl_3) δ : 1.66 (3H, d, $J=7.0$ Hz, $-\text{CH}_3$), 4.10 (1H, q, $J=7.0$ Hz, $-\dot{\text{C}}\text{H}-$), 6.64 (1H, s, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.20—8.10 (10H, m, phenyl proton).

B) XII, 0.5 g (0.0016 mol) を Conc. HCl 50 ml に懸濁し, 50°, 24 hr 加熱, 放冷後氷水 100 ml を加え, 析出した結晶をろ取し, CCl_4 から再結晶, 淡黄色針状晶, mp 184—186° (dec.), 0.26 g (50%) を得た. 本品は A 法で得た標品と混融試験により同定された.

1,3-Diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-carboxylic Acid (VII) I, 0.3 g (0.001 mol) と formaldehyde dimethyl mercaptal S-oxide (FAMSO) 0.14 g (0.001 mol) と無水テトラヒドロフラン 20 ml に溶かし, Triton B, 0.6 g を加え, 室温で 2 hr 攪拌, 30° 以下で溶媒を留去し, 残留物に CH_2Cl_2 を加え, dil. H_2SO_4 で洗浄, 水洗, 乾燥後 30° 以下で溶媒を留去, 残留物を C_6H_6 で結晶化させ, 結晶をろ取し, MeOH から再結晶, 無色針状晶, VII, 294° (dec.), 0.2 g (63%) を得た. 本品は前報¹⁾で合成した標品と混融試験および IR スペクトルにより同定された.

5-Benzoyl- α -methyl-(2-Furyl)acetonitrile (XVI) α -Methyl-(2-furyl)acetonitrile (XV)⁹⁾, 5.0 g (0.04 mol) を用い, IX の合成と同様に反応処理し, 淡黄色油状物質, XVI, bp 190—192° (4 mm, Hg), 4.3 g (46%) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Liquid}}$ cm^{-1} : 2210 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1650 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, d, $J=7.0$ Hz, $-\text{CH}_3$), 4.50 (1H, q, $J=7.0$ Hz, $-\dot{\text{C}}\text{H}-$), 6.45 (1H, d, $J=4.0$ Hz, $\text{C}^3\text{-H}$), 7.45 (1H, d, $J=4.0$ Hz, $\text{C}^4\text{-H}$), 7.25—7.95 (5H, m, phenyl proton).

MS m/e : 225 (M^+).

XVI の加水分解 A) XVI, 1.0 g (0.004 mol) を conc. HCl 50 ml に懸濁し, 室温で 72 hr 攪拌後反応液を氷水に注入, CH_2Cl_2 で抽出, CH_2Cl_2 層を 10% NaHCO_3 で抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去. 残留物を CH_2Cl_2 から再結晶, 無色針状晶, 5-benzoyl- α -methyl-(2-furyl)acetamide (XVIII), mp 160—162°, 0.8 g (74%) を得た. 一方, NaHCO_3 抽出液を CH_2Cl_2 で洗浄, 氷冷下 dil. HCl で酸性とし, 再び CH_2Cl_2 で抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去. 残留物をエーテル-石油エーテルから再結晶, 無色針状晶, 5-benzoyl- α -methyl-(2-furyl)acetic acid (XVII), mp 108—110°, 0.1 g (9%) を得た. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 69.12; H, 5.39; N, 5.76. Found: XVIII, C, 69.04; H, 5.19; N, 5.60. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 68.84; H, 4.95. Found: XVII, C, 68.66, H, 4.79. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : XVIII, 3200—3400 (NH_2), 1640, 1700 ($\text{C}=\text{O}$), XVII, 2500—2900 (OH), 1640, 1750 ($\text{C}=\text{O}$). NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : XVIII, 1.42 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$, $-\text{CH}_3$), 3.83 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$, $-\dot{\text{C}}\text{H}$), 6.47 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$ $\text{C}^3\text{-H}$), 7.06 (2H, 6. $-\text{NH}_2$), 7.25 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$, $\text{C}^4\text{-H}$) 7.30—7.95 (5H, m, phenyl proton). NMR (CDCl_3) δ : XVII, 1.63 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$, $-\text{CH}_3$), 4.01 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$, $-\dot{\text{C}}\text{H}$), 6.43 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$, $\text{C}^3\text{-H}$), 7.09 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$, $\text{C}^4\text{-H}$), 10.82 (1H, s, OH), 7.35—8.00 (5H, m, phenyl proton). MS m/e : XVIII, 243 (M^+), XVII, 244 (M^+).

B) XVI, 1.0 g (0.004 mol) を conc. HCl 50 ml に懸濁し, 4 hr 還流後反応液を氷水に注入し, C_6H_6 で抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去し, 残留物をカラムクロマトグラフィー (C_6H_6 -シリカゲル) により精製し, 淡黄色油状物質, 5-benzoyl-2-ethylfuran (XIX). 0.58 g (65%) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Liquid}}$ cm^{-1} : 1650 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$, CH_3), 2.81 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-$), 6.20 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$, $\text{C}^3\text{-H}$), 7.05 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$, $\text{C}^4\text{-H}$). 7.25—8.00 (5H, m, phenyl proton). MS m/e : 200 (M^+).

C) XVI, 1.0 g (0.004 mol) を conc. HCl 50 ml に溶解し, 攪拌下, $50 \pm 2^\circ$, 12 hr 加温したのち A 法と同様に処理し, XVII, 0.05 g (4.6%), XVII, 0.7 g (65%) を得た.

Methyl 5-Benzoyl- α -methyl-(2-furyl)acetate (XXI) XVII, 0.5 g (0.002 mol) を無水 C_6H_6 10 ml に懸濁し, SOCl_2 1.0 g (0.008 mol) を加え, 20 min 還流, 溶媒留去, 残留物に MeOH 50 ml を加え, 3 hr 還流, 溶媒を留去し, 残留物をカラムクロマトグラフィー (C_6H_6 -シリカゲル) で精製し, 淡黄色油状物質, 0.4 g (75%) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Liquid}}$ cm^{-1} : 1640, 1735 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (CDCl_3) δ : 1.59 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$, $\text{C}-\text{CH}_3$), 3.65 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.94 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$, $-\dot{\text{C}}\text{H}-$), 6.39 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$, $\text{C}^3\text{-H}$), 7.12 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$, $\text{C}^4\text{-H}$), 7.25—8.00 (5H, m, phenyl proton). MS m/e : 258 (M^+).

Methyl α -Methyl-1,3-diphenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetate (XXIIIa) XXI, 1.0 g (0.004 mol) を用い, IX から V への合成法と同様に反応処理し, MeOH から再結晶, 淡黄色針状晶, mp 137—139°, 0.35 g (26%) を得た. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 72.82; H, 5.24; N, 8.09. Found: C, 72.68; H, 5.00; N, 8.20. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1730 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$, $-\text{CH}_3$), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.95 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$, $-\dot{\text{C}}\text{H}-$) 6.58 (1H, s, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.25—8.10 (10H, m, phenylproton). MS m/e : 346 (M^+).

XXIIIa の加水分解 XXIIIa, 1.0 g (0.0029 mol) を conc. HCl 50 ml に懸濁し, 攪拌下, $50 \pm 2^\circ$ で 4 hr 加熱したのち, 氷水に注入, 析出した結晶をろ取し, 水洗後 CCl_4 から再結晶. 淡黄色針状晶, XIVa, mp 184—186°, 0.87 (91%) を得た. 本品は XII より得た標品と混融試験により同定された.

Methyl 1-(*p*-chlorophenyl)- α -methyl-3-phenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetate (XXIIIb) XXI, 1.0 g (0.004 mol) を用いて XXIIIa の合成と同様に反応処理し, MeOH から再結晶, 黄色鱗片状晶, mp 135—137°, 0.47 g (32%) を得た. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 66.23; H, 4.50; N, 7.36. Found: C, 66.42; H, 4.40; N, 7.49. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1740 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (CDCl_3) δ : 1.62 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$, CH_3), 3.68 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.99 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$, $-\dot{\text{C}}\text{H}-$), 6.60 (1H, s, $\text{C}^6\text{-H}$) 7.25—8.10 (9H, m, phenyl proton). MS m/e : 380 (M^+).

1-(*p*-chlorophenyl)- α -methyl-3-phenylfuro[3,2-*c*]pyrazole-5-acetic Acid (XIVb) XXIIIb 1.0 g (0.0026 mol) を用い, XXIIIa の加水分解と同様に処理し, エーテルから再結晶, 黄色針状晶, mp 217—219° (dec.) 0.9 g (94%) を得た. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 65.49; H, 4.12; N, 7.64. Found: C, 65.31; H, 4.20; N, 7.46. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2500—2900 (OH), 1720 ($\text{C}=\text{O}$).

謝辞 終わりに臨み本研究の元素分析を実施された名城大学薬学部分析センターの諸氏に深謝致します.