

フロ縮合三環系化合物の
合成化学的研究

乙第47号

小川雅之

フロ縮合三環系化合物の
合成化学的研究

小川 雅之

目次

第1章 緒言	1
第1節 三環系化合物の薬理活性について	1
第2節 フロ縮合三環系化合物の薬理活性について	3
第3節 研究の動機及び目的	4
第2章 2-Carboxynaphtho[2,3-<i>b</i>]furan-4,9-dione 4 誘導体の合成	5
第1節 概要	5
第2節 2-Carboxynaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione 4 の合成	6
第3節 2-Carboxynaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione 4 誘導体の合成	7
1. 2-Chloroformylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione 5 の合成	7
2. 2-Chloroformylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione 5 とアルコール類との反応	9
3. 2-Chloroformylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione 5 とアミン類との反応	10
4. 2-Azidocarbonylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione 11 の合成と反応	11
5. 2-Methoxycarbamoylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione 16 の合成	13
第4節 小括	16
第3章 Furobenzothiazepine, furobenzoxazepine 誘導体合成の検討	19
第1節 概要	19
第2節 Furobenzothiazepine 骨格の合成	21
1. 5-(2-Carboxyphenylthio)furan 類 17-24 の合成 —電子吸引性基を有するニトロフラン類の求核置換反応の利用—	21
2. 5-(2-Chloroformylphenylthio)furan 類 25-32 の合成	23
3. 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)furan 類 33-40 の合成	24

4. 5-(2-Azidcarbonylphenylthio)furan 類 33-40 の熱分解による閉環の検討	25
5. Methyl 5-(2-Isocyanatophenylthio)-2-furancarboxylate 41 の Friedel-Crafts 反応による閉環の検討	28
6. Methyl 5-(2-Methoxycarbonylaminophenylthio)-2-furancarboxylate からの閉環の検討	31
7. Methyl 5-(2-Chloroformylphenylthio)-2-furancarboxylate の Beckmann 転位による合成の検討	33
第3節 Furobenzoxazepine 骨格合成の検討	35
1. 5-(2-Carboxyphenoxy)furan 類の合成 -電子吸引性基を有するニトロフラン類の求核置換反応-	36
2. Furobenzoxazepine 骨格合成の検討	37
第4節 Furobenzothiazepine 誘導体の合成	40
1. 5 <i>H</i> -2-Methoxycarbonyl-4-oxofuro[2,3- <i>b</i>][1,5]benzothiazepine 42 のイミノクロライド化反応	41
2. Methyl 5-(2-Aminocarbamoylphenylthio)-2-furancarboxylate 59-62 の Bischler-Napieralski 反応による閉環反応	42
第5節 小括	45
第4章 薬効スクリーニング	49
第1節 概要	49
第2節 薬効スクリーニング	49
1. マウス一般症状に及ぼす影響	49
2. 炭酸ガス誘発健忘に対する作用	51
3. 脳内アセチルコリンエステラーゼ阻害作用	53

4. 血管透過性亢進に対する作用	53
第3節 小括	54
第5章 結論	56
謝辞	58
実験の部	59
第2章の実験	59
第3章の実験	65
参考文献	86

第1章 緒言

第1節 三環系化合物の薬理活性について

三環系化合物は、医薬品に数多く用いられ、その薬理作用は多岐に渡っており、同じフェノチアジン（phenothiazine）骨格を有する化合物でもクロルプロマジン（chlorpromazine）は、強力精神安定薬、プロメタジン（promethazine）は、抗ヒスタミン薬、メチアジン酸ⁱ（metiazinic acid）は、非ステロイド系抗炎症薬として用いられている。

三環系化合物が医薬品として注目されたのは、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害作用のある所謂三環系抗うつ薬作用を有することを見出してからである。その後、イミプラミン（imipramine）、アミトリプチン（amitriptyine）、クロカプラミン（clocapramine）等々の数多くの三環系抗うつ薬が開発されている¹ (Fig. 1)。

ⁱ 現在製造中止

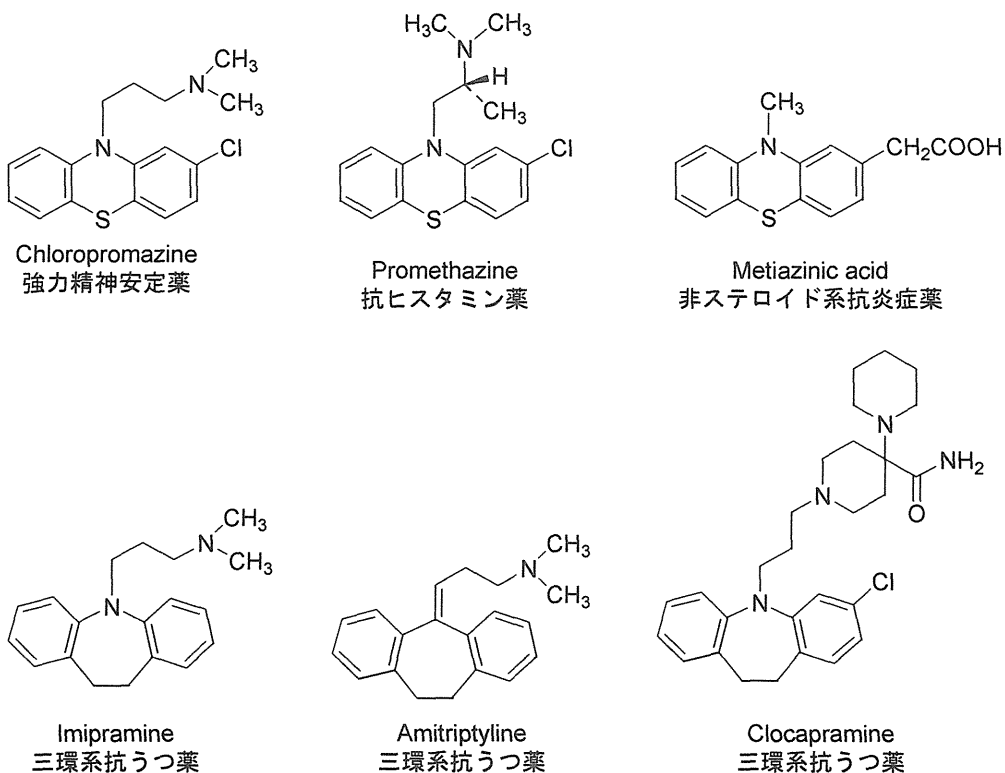


Fig. 1. Structures of tricyclic compounds using for medicines

また、ここ数年、認可の数が増えている医薬品に非定型抗精神病薬（atypical anti-
 psychotics）がある。この一連の医薬品は、統合失調症に対して、幻覚や妄想などの
 陽性症状を改善させ、錐体外路系副作用を最小限しか起こさないとされている²。現
 在、市販されているもののうち クエチアピン（quetiapine；2001年2月発売、医薬品
 売上高世界順位ⁱⁱ44位³）は、セロトニン・ドーパミン拮抗薬（serotonin-dopamine
 antagonist：SDA）として、オランザピン（olanzapine；2001年6月発売、医薬品売上高
 世界順位ⁱⁱ4位）は、多元作用型標的薬（multi-acting receptor targeted antipsychotics：
 MARTA）として作用し、同じ非定型抗精神病薬でもその作用に微妙な違いがある。
 しかし、この2つの医薬品がいずれも三環系化合物であることは、大いに注目すべき

ⁱⁱ 2002年度

ことである (Fig. 2)。

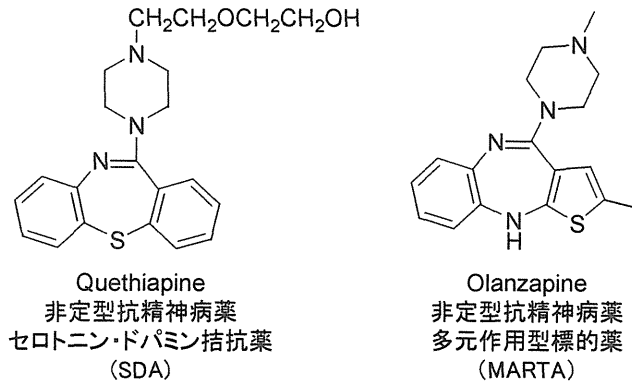


Fig. 2. Structures of tricyclic antipsychotic drug

第2節 フロ縮合三環系化合物の薬理活性について

一方、フロ縮合三環系化合物に目を向けると、その薬理活性は、三環系化合物と同様に多岐にわたる。

天然由来のフロ縮合三環系化合物としては、フロナフトキノン類がある。数多くの植物から単離され^{4,5,6,7}、その細胞毒性活性が注目されている。近年、南米原産のクマツヅラ科 (*Verbenaceae*) の植物 CEDRON (*Lippia triphylla*) のジクロロメタンエキスに強い抗 *Helicobacter pylori* 活性を有する誘導体が確認され報告されている⁸ (Fig. 3)。

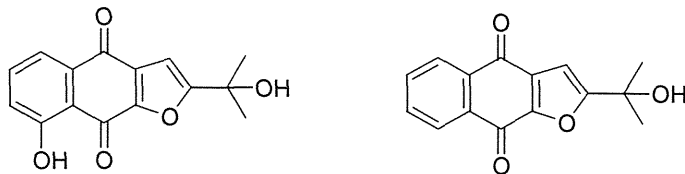


Fig. 3. Structures of furonaphthoquinones isolated from plants

さらに、これらの生理活性に着目し、小柳らが数多くの誘導体を合成している⁹。

また、田中らにより新規に合成されたフロ縮合三環系化合物にフロ[3,2-*b*]インドール類がある¹⁰。これらの化合物は、向精神薬としての薬理作用を期待して合成されたが、種々の化合物について薬理作用を検討した結果、Fig. 4に示すような2つの系列の化合物に抗炎症作用が見いだされた¹¹。この系列の化合物は、その薬理作用から典型的な非ステロイド性消炎鎮痛薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug : NSAID）と考えられている。

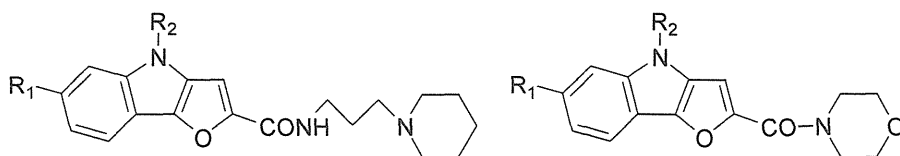


Fig. 4. Structures of furo[2,3-*b*]indoles

第3節 研究の動機及び目的

今まで述べてきたように、三環系化合物には、幅広い薬理作用が期待でき、フロ縮合三環系化合物においても、合成ならびに薬理活性について研究されている。

そこで、著者は、細胞毒性活性が期待でき、未だその合成方法が確立されていないフロナフトキノン誘導体 naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の2位カルボキシ誘導体の合成、及び新規薬理活性物質の開発を目指しクエチアピンのベンゼン環をフラン環で置き換えたフロベンゾチアゼピンの誘導体の合成並びに薬理作用に興味を持ち、本研究を行った。

第2章 2-Carboxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 4 誘導体の合成

第1節 概要

前節で述べたように、フロナフトキノン類は、広い薬理活性を持つことから大変興味深い化合物である。著者は、さらに強い細胞毒性活性を持つフロナフトキノン類を合成することを目的に合成計画を立てた。

小柳らは、2-(3-furanoyl)benzoic acid から、1 工程で naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione を合成するルートを確認し、数多くのフロナフトキノン類を合成した⁹。著者は、その合成中間体と共に、KB cell culture 法により測定された ED₅₀ 値を解析して、フロナフトキノン類の細胞毒性活性の発現について、次のような知見が得られた¹²。

- ◆ フロナフトキノン構造が細胞毒性活性の発現に必須条件である。
- ◆ 2位の置換基の電子的効果（電子供与性あるいは電子吸引性）とは無関係である。
- ◆ 酸素原子のような DNA と結合しやすい置換基が2位に存在すると作用が強くなる。

著者は、以上のような点を念頭におき、新規なフロナフトキノン類として、カルボン酸誘導体の合成を検討することにし、次節以降に述べる結果を得た。

なお、合成及び反応における生成物の確認は全て ¹H-NMR を利用しているが、それらのデータは全て実験の部に記載し、必要に応じて本文にも引用した。

第2節 2-Carboxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 4 の合成

まず、2-carboxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 4 の合成に着手した。フラン環へのカルボキシル基の導入については、福山ら¹³が、3-lithiofuran とドライアイスとを反応させることにより、3-furoic acid を合成している。著者は、すでに、小柳らにより合成された 2-lithio-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan⁹ 2 に福山らの方法を適用し、4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan 1 のフラン環 2 位へのカルボキシル基の導入を計画した。

最初に、小柳らの方法により調製した化合物 1 をアルゴン気流下、-15°C で n-BuLi でリチオ化後、化合物 2 を単離することなく、反応混合物をドライアイスに注加することで化合物 3 が得られた(Chart 1)。

化合物 3 は、IR スペクトルにおいて 2947 cm⁻¹ に OH 基、1696 cm⁻¹ にカルボニル基の吸収、MS スペクトルにおいて 272 (M⁺) の分子イオンピーク、及び、¹H-NMR スペクトルにおいて δ10.50 にカルボン酸の水素の存在を示すシグナルが観察されたことより 2-carboxy-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan 3 であることが確認された(収率 84%)。

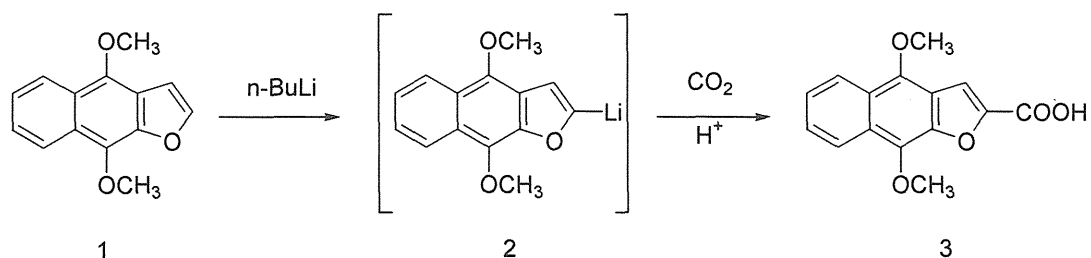


Chart 1

引き続き、化合物 3 をアセトニトリル溶液に懸濁させ、0-5°C に冷却した。これに硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)溶液を加え酸化することで、化合物 4 を得るこ

とができた(Chart 2)。

化合物 4 は、IR スペクトルにおいて 1715cm^{-1} と 1672cm^{-1} にカルボニル基の吸収が観察され、MS スペクトルにおいて $242 (\text{M}^+)$ が観察されたことより、目的とする 2-carboxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 4 であることが確認された (収率 40%)。

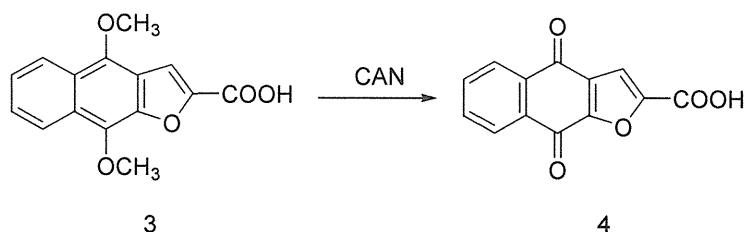


Chart 2

第3節 2-Carboxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 4 誘導体の合成

前節で得られた化合物 4 のカルボキシル基を修飾して誘導体へ変換することを検討した。

1. 2-Chloroformylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 5 の合成

カルボン酸誘導体の合成法としては、酸塩化物が最も反応性が高く、アルコール類、アミン類と反応しやすいことから酸塩化物を中間原料とする方法を検討することにした。

まず、前節で得られた化合物 4 のカルボキシル基を酸塩化物へ変換するため、塩化チオニル中で加熱還流したが、目的とする 2-chloroformylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 5 は、得られず原料を回収した。これは、化合物 5 の反応性が低いためと考え、より反応性が高いと考えられる化合物 4 の還元体である化合物 3 を同様に塩化チオニル

中で加熱還流すると化合物 **5** を得ることができた。

化合物 **5** は、IR スペクトルにおいて 1761,1674 及び 1579 cm^{-1} に 3 個のカルボニル基の吸収、MS スペクトルにおいて 260 (M^+) の分子イオンピーク及びハロゲンの存在を示す 262 (M^++2) のピーク、及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、メトキシ基の存在を示すシグナルが観察されないことから chloroformylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **5** であることが確認された(収率 42%)。

この事実は、2位のカルボン酸のクロル化と同時に、CAN 酸化することなしにフロナフトキノン骨格を得ることができたことから、4位及び9位の methyl ether は、反応によって生じた塩化水素よりフェノールに変換され、その後空気中の酸素により酸化されたものと考えられる (Chart 3)。

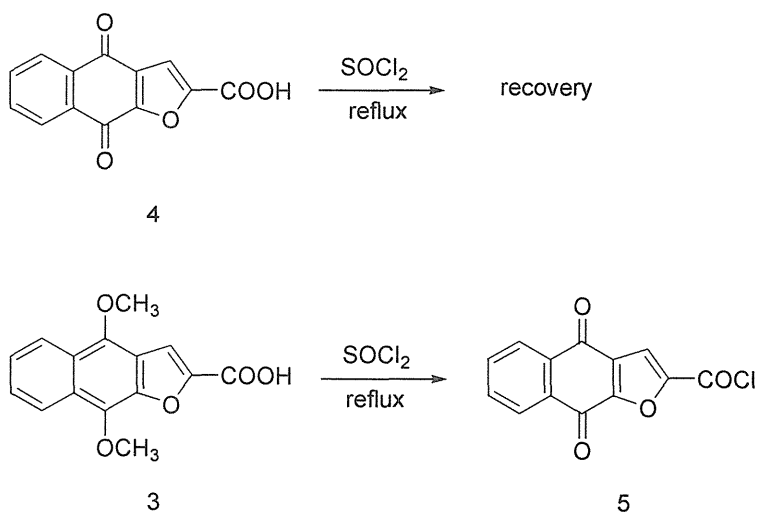


Chart 3

2. 2-Chloroformylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **5** とアルコール類との反応

カルボン酸誘導体として、エステル類を合成するため、前項で得られたカルボン酸塩化物 **5** とアルコール類との反応を行った。

酸塩化物とアルコールの反応によるエステル化はピリジン存在下で速やかに起こることが知られている。

まず、化合物 **5** をピリジンの存在下、メタノール中で加熱還流すると、化合物 **6** を得ることができた。

化合物 **6** は、¹H-NMR スペクトルにおいて δ 4.00 にカルボメトキシ基のメチル基の水素 3 個分のシグナルが一重線で観察されたことから、メチルエステル体 2-methoxycarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **6** であることが確認された (収率 50%)。

同様に、エタノールと還流したところエチルエステル体 2-ethoxycarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **7** が収率 29%で得られた(Chart 4)。

化合物 7 は、各種スペクトルデータから構造が確認された。

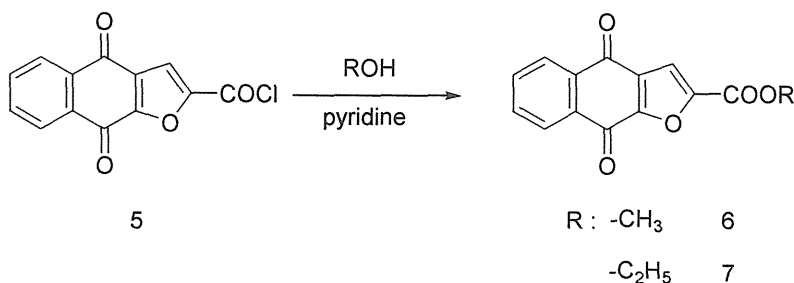


Chart 4

3. 2-Chloroformyl-naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 5 とアミン類との反応

次に酸アミド類の合成するため、酸塩化物 5 とアミン類との反応を行った。

まず、化合物 5 を室温でアンモニア水と反応させると、化合物 8 を得ることができた。

化合物 8 は、IR スペクトルにおいて $3418 - 3178 \text{ cm}^{-1}$ にアミド基の NH を示す吸収が、 1672 と 1591 cm^{-1} にアミドカルボニル基の吸収が観察され、MS スペクトルにおいて $241(\text{M}^+)$ が観察され、さらに $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて $\delta 7.28$ に NH_2 基の水素 2 個分のシグナルが 1 重線で観察されたことにより 2-carbamoylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 8 であることが確認された (収率 65%)。

また、化合物 5 を無水ベンゼン中、モルホリン及びエチルアミンと反応させ、それぞれ対応するアミド体 2-morpholinocarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 9 及び 2-ethylaminocarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 10 をそれぞれ 50%及び 29%の収率で得ることができた(Chart 5)。化合物 9 と 10 は、各種スペクトルデータから構造が確

認された。

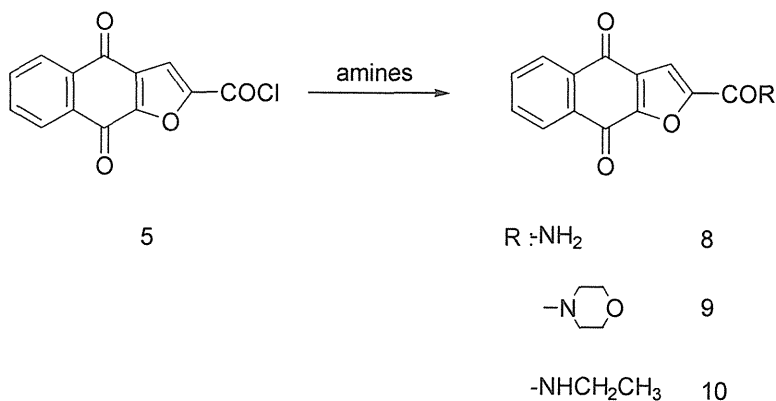


Chart 5

4. 2-Azidocarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **11** の合成と反応

次に、カルバメート体の合成を計画した。まず、すでに合成されている酸塩化物で **5** とアジ化ナトリウムを反応させ、酸アジドを合成し、さらにアルコールとの反応させる合成工程を検討した。

すなわち、化合物 **5** をジオキサンに溶かし、この溶液にアジ化ナトリウムの水溶液を加え、反応することで、化合物 **11** を得ることができた。(Chart 6)。

化合物 **11** は、IR スペクトルにおいて 2168cm^{-1} にアジド基、 1711cm^{-1} と 1678cm^{-1} にカルボニル基の吸収が観察され、MS スペクトルにおいて $239 (M^+ - N_2)$ が観察されたこと及びから酸アジド 2-azidocarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **11** であることが確認された (収率 40%)。

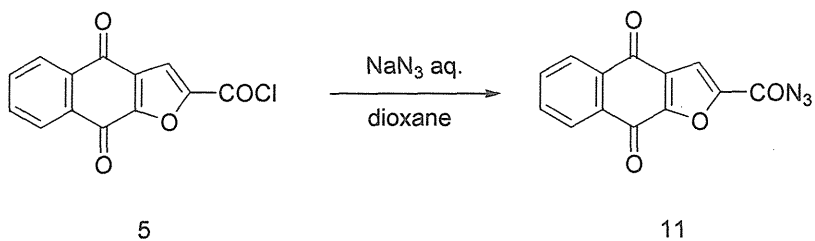


Chart 6

次に、化合物 **11** をクロロベンゼン中で熱分解を行い、Curtius 転位して生成したイソシアナート体としたが、本品は単離をすることなく、メタノールに無水ベンゼンを加え、先に得られたイソシアナート体の粗生成物の無水ベンゼン溶液を加え、加熱還流して化合物 **12** を得ることができた(Chart 7)。

化合物 **12** は、IR スペクトルにおいて、 3229cm^{-1} に NH 基、 1712cm^{-1} と 1676cm^{-1} にウレタンのカルボニル基の吸収、及び MS スペクトルにおいても分子量に相当する分子イオンピーク $271 (M^+)$ が観察されることから 2-methoxycarbonylaminonaphtho-[2,3-*b*]furan-4,9-dione **12** であることを確認した (収率 22%) 。

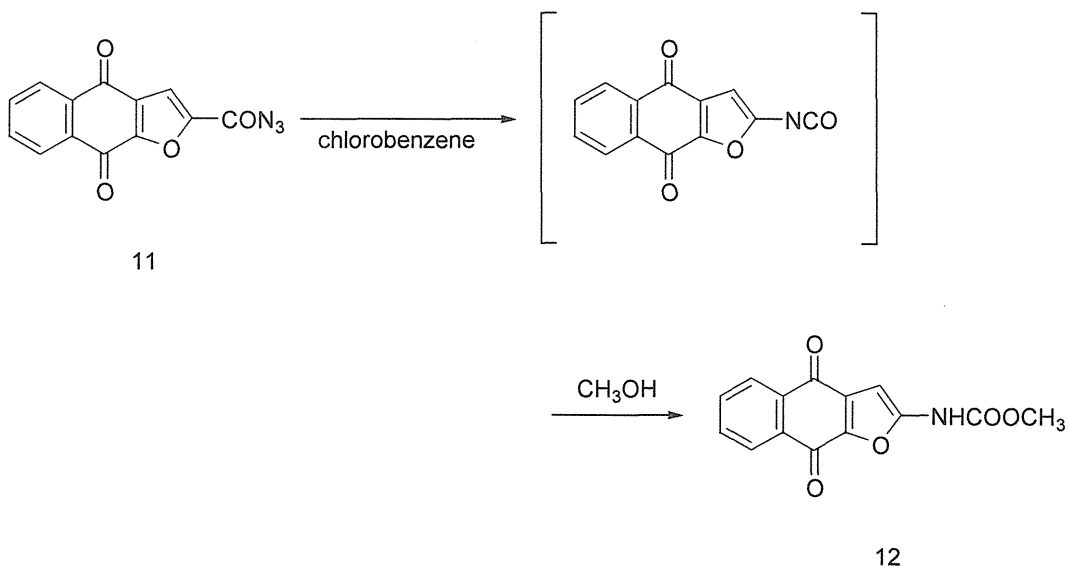


Chart 7

5. 2-Methoxycarbamoylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 16 の合成

最後に、酸ヒドラジドをメチルエステル体 **6** とヒドラジン—水和物との反応による方法で検討した。

まず、化合物 **6** とヒドラジン—水和物をメタノール中で反応させたが、目的とする 2-hydrazinocarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **16** は、得られず、原料を回収した (Chart 8)。

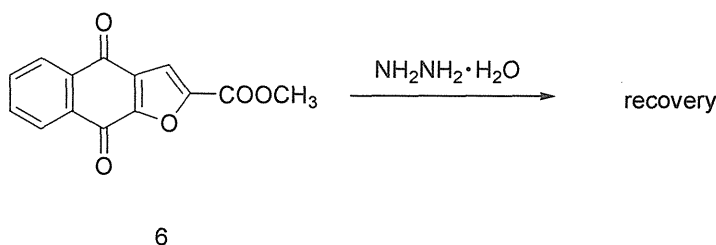


Chart 8

そこで、別のルートからの合成を計画した。先に合成した4位及び9位が還元された構造のカルボン酸 **3** をエステルに誘導し酸ヒドラジド体を合成した後に CAN 酸化により目的である化合物 **16** の合成を試みた。

まず、化合物 **3** をベンゼンに溶かし、塩化チオニルで加熱還流し、化合物 **13** を得ることができた (Chart 9)。

化合物 **13** は、MS スペクトルにおいて分子イオンピーク $290(M^+)$ とハロゲンの存在を示す $292 (M^++2)$ が観察されたことにより塩素存在が確認され、 ^1H-NMR スペクトルにおいては、 $\delta 4.31$ と $\delta 4.28$ にそれぞれメトキシ基の水素3個分のシグナルが1重線で観察されることより4位と9位が還元された形を保っていることが確認されたことにより、2-chloroformyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan **13** であることが確認された (収率 66%)。

続いて、化合物 **13** にメタノールを加え加熱還流することで、化合物 **14** を得ることができた (Chart 9)。

化合物 **14** は、 ^1H-NMR スペクトルにおいて、 $\delta 4.00$ にメチルエステルのメトキシ基の水素3個分のシグナルが1重線で観察され、MS スペクトルにおいて、分子量に相当する分子イオンピーク $286 (M^+)$ が観察されたことにより 2-methoxycarbonyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan **14** であることが確認された (収率 71%)。

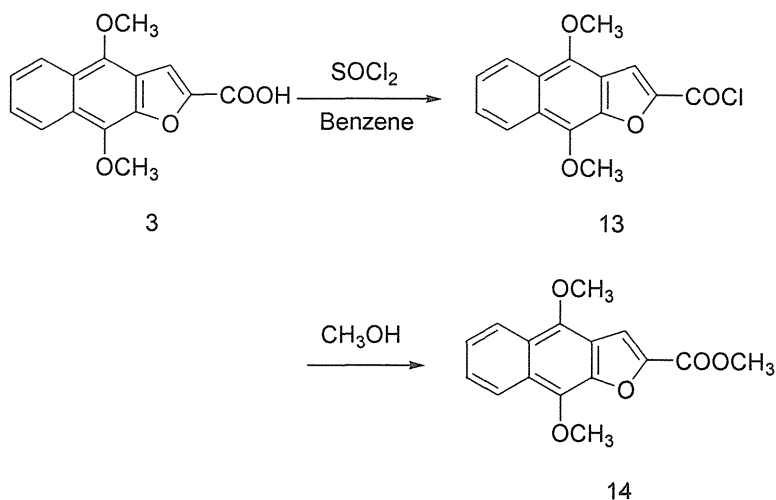


Chart 9

次に、化合物 **14** をヒドラジン-水和物とメタノール中で加熱還流し、化合物 **15** を得ることができた (Chart 10)。

化合物 **15** は、IR スペクトルにおいて 3325cm^{-1} と 3267cm^{-1} にヒドラジド基の NH 基の吸収が観察され、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、 $\delta 10.13$ に NH 基の水素 1 個分のシグナルが 1 重線で、 $\delta 4.66$ に NH_2 基の水素 2 個分のシグナルが 1 重線で観察されることにより、2-hydrazinocarbonyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan **15** であることを確認した (収率 60%)。

引き続き、化合物 **15** をアセトニトリルに懸濁させ $0 - 5^\circ\text{C}$ に冷却し、これを硝酸セリウム(IV)アンモニウム (CAN) 溶液で処理し、化合物 **16** を得ることができた (Chart 10)。

化合物 **16** は、IR スペクトルにおいて 1676cm^{-1} と 1593cm^{-1} にカルボニル基の吸収が観察され、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、化合物 **15** で観測されたメトキシ基のシ

グナルが消失していることから、2-hydrazinocarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **16** であることが確認された (収率 30%)。

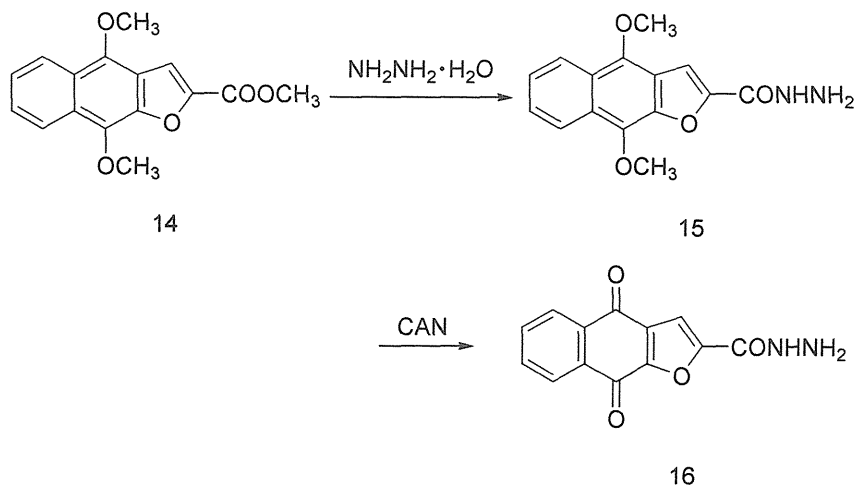


Chart 10

第4節 小括

- 1) 2-Carboxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **4** の合成は、既知の化合物 4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan **1** より 3 工程で比較的容易に合成できた。
- 2) 化合物 **4** より、酸塩化物 chloroformylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **5** を合成し、これを中間体とし、カルボン酸誘導体の合成を計画したが、塩化チオニルでの塩素化では、カルボキシル基の反応性が低く、化合物 **4** から直接化合物 **5** を合成することはできなかった。
- 3) Chloroformylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **5** は、2-carboxy-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan **3** を塩化チオニルで処理することで、CAN 酸化することなしに合

成することができた。

- 4) 化合物 **3** は、ベンゼンを溶媒中塩化チオニルで処理すると、対応するカルボン酸塩化物 2-chloroformyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan **13** に変換できることが明らかになった。
- 5) Chloroformylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **5** 及び 2-chloroformyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan **13** を合成できたことにより、細胞毒性活性が期待できる naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione のフラン環 2 位のカルボン酸誘導体を合成する工程を確立することができた。

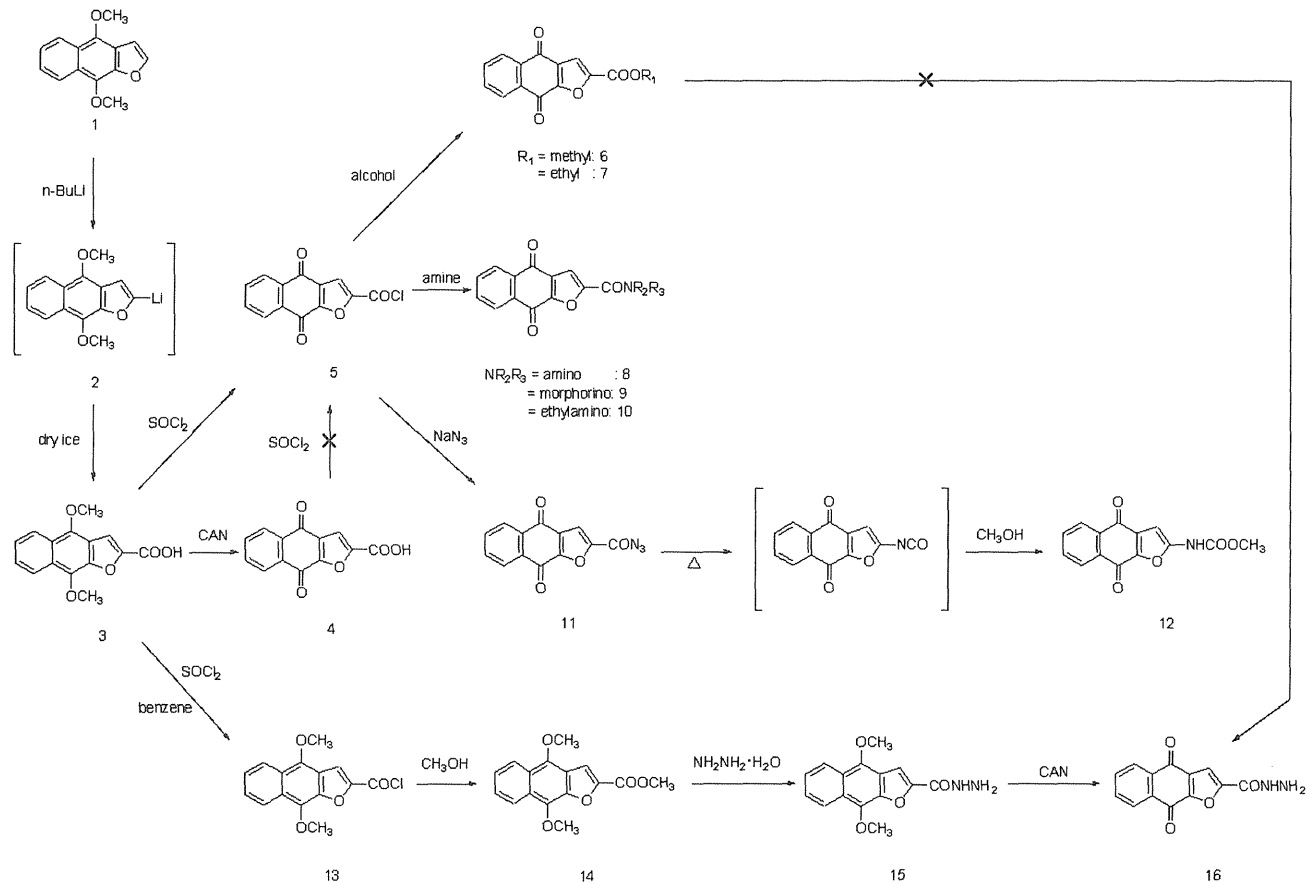


Chart 11

第3章 Furobenzothiazepine, furobenzoxazepine 誘

導体合成の検討

第1節 概要

新規のフロ縮合三環系化合物の合成について過去に行われた合成例並びにその試みの例を示す。Chart 12に示すように、緒言に述べた、furo[3,2-*b*]indole 骨格は、田中らにより *o*-dichlorobenzene 中 5-(2-azidophenoxy) furan 類の熱分解を行うことにより得られている¹⁰。

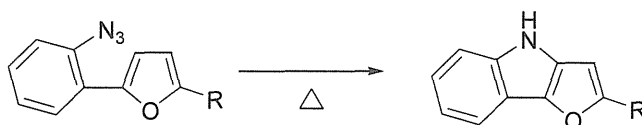


Chart 12

また、フラン環とベンゼン環の間に6員環を有する furo[2,3-*c*]isoquinoline 骨格は、Chart 13に示すように伊藤らにより *o*-dichlorobenzene 中 3,4-diphenyl- 2-furoyl azide の熱分解を行うことにより得られている¹⁴。

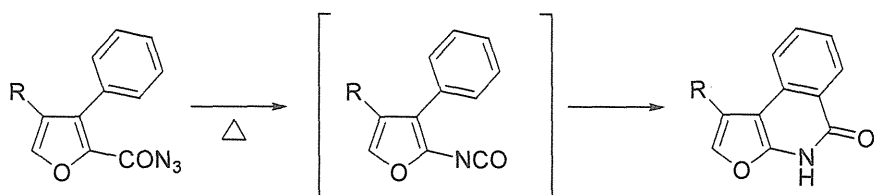


Chart 13

さらに、Chart 14に示すように、*o*-dichlorobenzene 中 methyl 5-(2-azidophenoxy)-2-furancarboxylate の熱分解を行ったが、目的とする閉環体は得られず、ベンゾキサゾール体を得ている¹⁵。

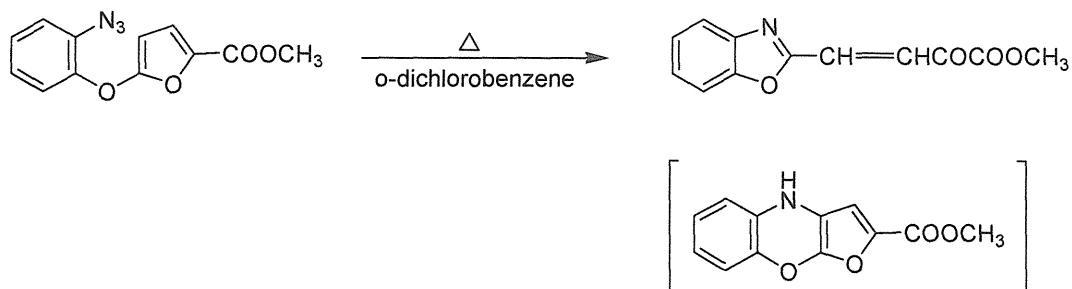


Chart 14

目的のところでも述べたように、著者はフラン環とベンゼン環の間に7員環を有するクエチアピンのようなフロ縮合三環系化合物に興味を持ち、Chart 15 に示すように、次節に述べる5-ニトロフラン類の求核置換反応により得られる phenyl 2-furyl sulfide 類及び phenyl 2-furyl ether 類を中間体として、その後イソシアナートへ誘導し、フラン環のβ位へ閉環する経路を計画し、以下の実験を行った。

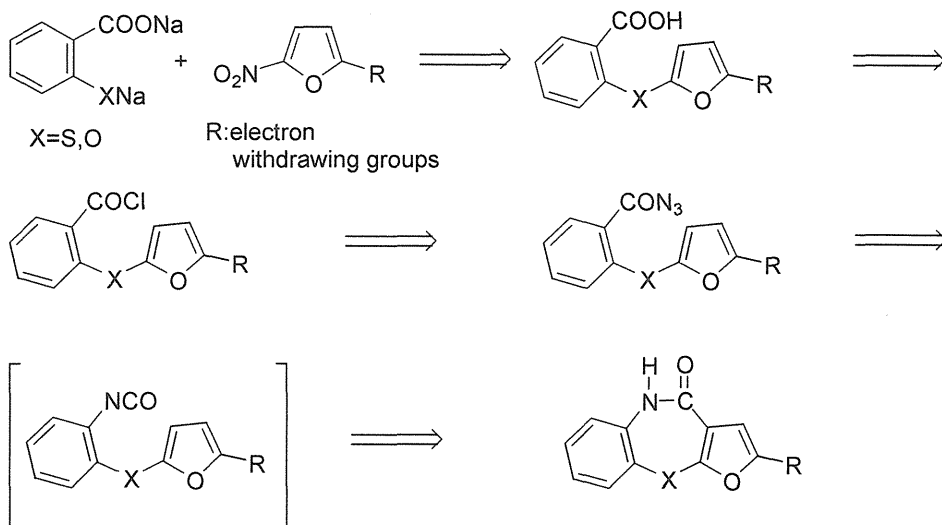


Chart 15

第2節 Furobenzothiazepine 骨格の合成

前述のように、furobenzothiazepine 骨格を合成するために、フラン環の α 位とオルト位にカルボキシル基を有するベンゼン環との間にスルフィド結合を形成し、引き続き、その後カルボキシル基をイソシアナートへ誘導しフラン環の β 位に閉環する工程を検討した。

1. 5-(2-Carboxyphenylthio)furan 類 17-24 の合成¹⁶

—電子吸引性基を有するニトロフラン類の求核置換反応の利用—

まず、フラン環とベンゼン環との間にスルフィド結合を形成するために電子吸引性基を有するニトロフラン類の求核置換反応を行った。

フラン環における求核置換反応の報告はベンゼン環と比較すると少なく、1935年に Gilman ら¹⁷、1966年に菅野ら¹⁸、1968年に Olivard ら¹⁹そして1973年に Snyder ら²⁰により、ニトロフラン類のニトロ基が置換されることが偶然発見されたが、“求核置換”という取り扱いをしてはいなかった。ニトロフラン誘導体のニトロ基の求核置換生成物を得ることを目的にした研究は、1972年に Lieb ら²¹、1973年に Severin ら²²、1979年に Kovác ら²³、そして1980年に田中ら²⁴により報告されている。

チオフェノキシド類による電子吸引性基を有するニトロフラン類の求核置換反応は島津らにより、適当な極性非プロトン溶媒中で行われている²⁵。しかし、チオサリチル酸二ナトリウム塩を求核種にしての反応は行われていない。そこで、チオフェノールのオルト位にカルボキシル基を持ったチオサリチル酸二ナトリウム塩を求核試薬とした電子吸引性基を有するニトロフラン類の求核置換反応を行い、スルフィド結合を形成することを計画した。

Chart 16 に示したように、チオサリチル酸二ナトリウム塩を *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 中で2位に電子吸引性基を有する5-ニトロフラン類8種類と反応させたところ対応するフリルフェニルスルフィド類 **17-24** を得ることができた。

化合物 **17-24** の構造は、各種スペクトルデータより確認された。

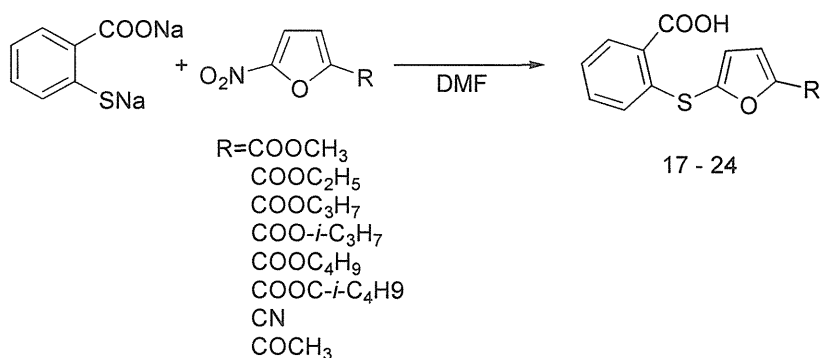


Chart 16

Table 1. 5-(2-Carboxyphenylthio)furans 17-24

Compound No.	R	Yield (%)	Mp (°C)	Recrystallization solvent
17	COOCH ₃	71	224-225	-
18	COOC ₂ H ₅	50	193-194	ethanol
19	COOC ₃ H ₇	54	176-178	benzene
20	COO- <i>i</i> -C ₃ H ₇	63	182-183(dec.)	benzene
21	COOC ₄ H ₉	88	183-186	-
22	COO- <i>i</i> -C ₄ H ₉	90	183-186	-
23	CN	66	183-4	methanol
24	COCH ₃	61	225(dec.)	benzene-hexane

2. 5-(2-Chloroformylphenylthio)furan 類 25-32 の合成

次に、前項で得られたフリルフェニルスルフィド類 17-24 を酸塩化物に誘導するために、大過剰の塩化チオニルで処理したところ、それぞれ対応する酸塩化物 25-32 を好収率で得ることができた。

化合物 25-32 は、MS スペクトルにおいて、分子量を示す分子イオンピーク(M⁺) ならびに塩素の存在を示す同位体ピーク (M⁺+2) が観察されるほか、各種スペクトルデ

一タにより 5-(2-Chloroformylphenylthio)furan 類 **25-32** であることが確認された。

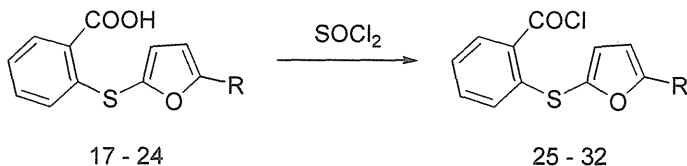


Chart 17

Table 2. 5-(2-Chloroformylphenylthio)furans 25-32

Compound No.	R	Yield (%)	Mp (°C)
25	COOCH ₃	84	115
26	COOC ₂ H ₅	87	113-115
27	COOC ₃ H ₇	86	61-62
28	COO- <i>i</i> -C ₃ H ₇	94	104-105
29	COOC ₄ H ₉	91	73-74
30	COO- <i>i</i> -C ₄ H ₉	89	62-63
31	CN	70	110-111
32	COCH ₃	75	81-84

3. 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)furan 類 33-40 の合成

引き続き、酸塩化物 **25-32** を酸アジドへ変換するために、1,4-ジオキサン中室温でアジ化ナトリウムと反応させることで酸アジド **32-40** を Table 3 に示す収率で得ることができた。

化合物 **32-40** は、IR において特徴的な N₃ の吸収が 2100 cm⁻¹ 付近に観察されるほか、MS スペクトルにおいて酸アジド基が脱窒素した M⁺-28 が観察されたことにより 5-(2-azidocarbonylphenylthio)furan 類 **33-40** であることが確認された。

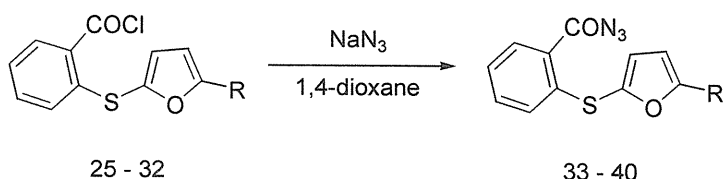


Chart 18

Table 3. 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)furans 33 - 40

Compound No.	R	Yield (%)	Mp (°C)
33	COOCH ₃	94	111(dec.)
34	COOC ₂ H ₅	85	106-107
35	COOC ₃ H ₇	97	65-67
36	COO- <i>i</i> -C ₃ H ₇	94	85-89
37	COOC ₄ H ₉	80	85-89(dec.)
38	COO- <i>i</i> -C ₄ H ₉	72	96(dec.)
39	CN	97	97-98
40	COCH ₃	60	99-100

4. 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)furan 類 33-40 の熱分解による閉環の検討

次に、前項で得られた 5-(2-azidocarbonylphenylthio)furan 類 **33-40** を加熱することで Curtius 転位して生成するイソシアナートを経て、フラン環の 4 位への閉環を試みた。

まず、化合物 **33-40** のうち化合物 **33** について diphenyl ether 中で熱分解を試みたところ、目的の閉環体ではなく未知の化合物 **43** が得られた。

化合物 **43** は、IR スペクトルにおいて 3270cm⁻¹ に NH 基の吸収、1728 と 1650cm⁻¹ に CO 基の吸収が観察された。これは、目的とした 5*H*-2-methoxycarbonyl-4-oxofuro-[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine **42** の構造を否定するようなデータではなかった。しかし、

$^1\text{H-NMR}$ においては、閉環した場合に観察されないはずのフラン環 4 位のシグナルが 2 重線で $\delta 6.86$ に観察され、さらに、これに共鳴しているフラン環 3 位のシグナルも $\delta 7.28$ に 2 重線で同じ積分強度で観察されたことから、フラン環の 3 位と 4 位には置換基が存在しないことが推定され、目的とする閉環体 **42** が得られていないことがわかった。また、MS スペクトルより、分子イオンピーク $524(\text{M}^+)$ が観察されることより、化合物 **43** は、Fig. 5 に示すような 2,2'-bis(5-methoxy-carbonyl-2-furylthio)carbanilide **43** であると確認された。

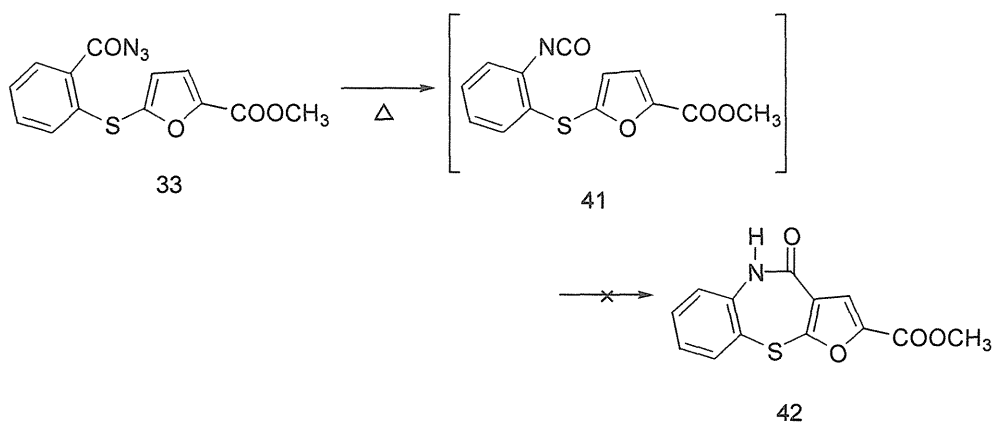


Chart 19

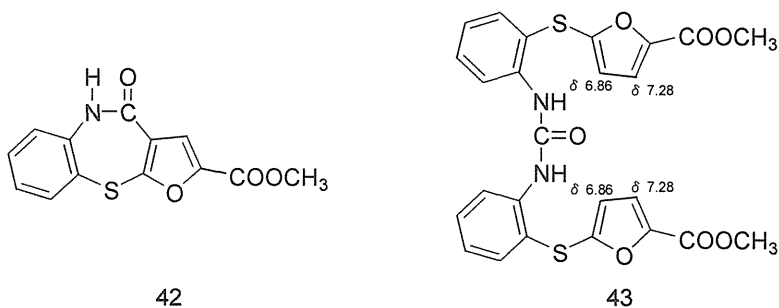


Fig. 5. Structures of 42 and 43

同様に、酸アジド体 **34-40** についてもTable 4 に示すような条件で反応させたが、目的の閉環体を得ることはできず、furylthiocarbanilide 類 **44-50** が得られた。化合物 **44-50** の構造は、各種スペクトルデータ及び元素分析により確認された。

化合物 **43-50** の生成は、Chart 20に示すように化合物 **32-40** の熱分解で生成したイソシアナート体に溶媒中わずかに存在する水分によりアミノ体へと変換され、このアミノ体にさらに一分子のイソシアナート体が付加し furylthiocarbanilide 類が生成したものと考えられる。

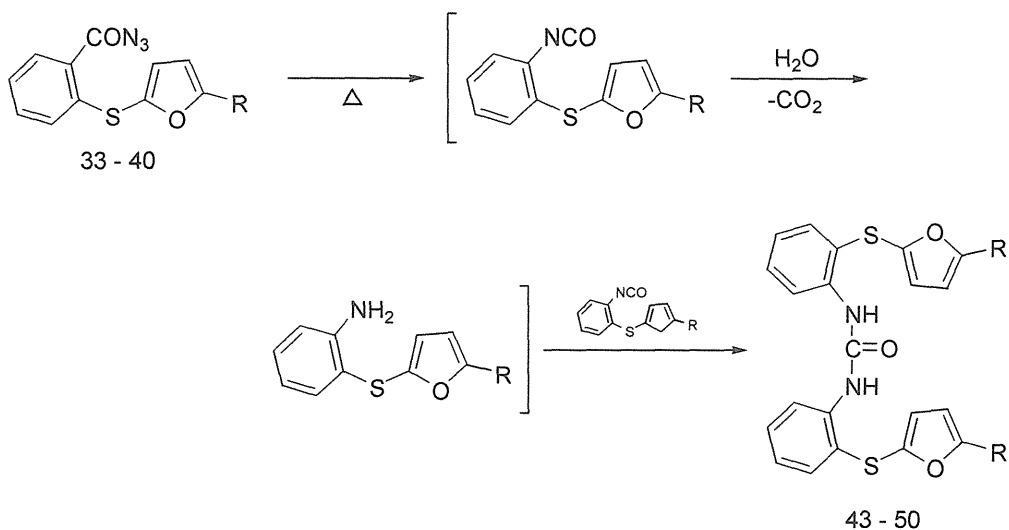


Chart 20

Table 4. 2,2'-Bis(5-Substituted-2-furylthio)carbanilide 43-50

Compound No.	R	Solvent	Temp. (°C)	Time (min.)	Yield (%)	Mp (°C)
43	COOCH ₃	diphenyl ether	250	30	28	189-190
44	COOC ₂ H ₅	diphenyl ether	250	10	22	186-187
45	COOC ₃ H ₇	<i>o</i> -dichlorobenzene	160	20	26	114-116
46	COO- <i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>o</i> -dichlorobenzene	160	20	70	138-139
47	COOC ₄ H ₉	diphenyl ether	250	30	23	105-109
48	COO- <i>i</i> -C ₄ H ₉	diphenyl ether	250	30	23	113-116
49	CN	diphenyl ether	250	30	26	240-241
50	COCH ₃	diphenyl ether	250	20	22	194-196

5. Methyl 5-(2-Isocyanatophenylthio)-2-furancarboxylate 41 の Friedel-Crafts 反応による閉環の検討

前節で述べたとおり、酸アジド体 33-40 の熱分解によるイソシアナートを経ての閉

環は、カルバニライド体 **43-50** を得られただけで、目的の閉環体を得ることはできなかった。そこで、今までの過程で得られた化合物を利用して他の方法での閉環を検討することにした。また、フラン環 2 位の電子吸引性基による収率及び反応性に顕著な差は見られなかったので、以降の閉環の検討はメチルエステル誘導体に絞って進めることにした。

Effenberger と Gleiter は、イソシアナート誘導体によるベンゼン誘導体へのアシル化反応の際に、Lewis 酸として塩化アルミニウムが有効であることを報告している²⁶。この方法を、酸アジド体 **33** を熱分解して得られるイソシアナート体 **41** に適用して Friedel-Crafts 反応による化合物 **42** の合成を試みることにした。

最初に、酸アジド体 **33** を加熱し、Curtius 転位したイソシアナート体の合成を検討した。Table 4 に示したように diphenyl ether 中で熱分解した場合には、furylthiocarbanilide 類が生成してしまうため、低温で熱分解することでイソシアナート体を得られるのではないかと考え、種々溶媒中で熱分解を検討した結果、クロロベンゼン中で非常に安定なイソシアナート体を得られることがわかった。すなわち、酸アジド体 **33** のクロロベンゼン懸濁液をクロロベンゼン加熱還流中に滴下し、熱分解を行ったところ、イソシアナート体 **41** が得られた (Chart 21)。

化合物 **41** は、IR スペクトルにおいて 2220cm^{-1} にイソシアナートの強い吸収が観察され、MS スペクトルにおいて酸アジド体 **33** が脱窒素した分子イオンピーク $275 (\text{M}^+)$ が観察されたことにより、methyl 5-(2-isocyanatephenylthio)-2-furancarboxylate **41** であることが確認された (収率 78%)。

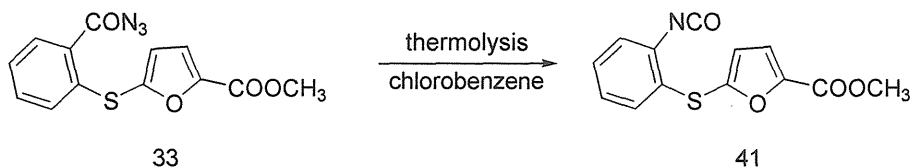


Chart 21

次に、化合物 **41** に Effenberger と Gleiter の方法を適用し、閉環を検討した。すなわち、オルトジクロロベンゼン中塩化アルミニウム存在下 150°C で 1 時間反応させることで目的の閉環体 **42** を得ることができた (Chart 22)。

化合物 **42** は、¹H-NMR において化合物 **41** に観察されたフラン環 4 位のシグナルが観察されないこと及びフラン環 3 位のシグナルが 7.44 ppm に一重線で観察された (Fig. 6)。さらに、IR スペクトルにおいて 3180cm⁻¹ に NH、1745cm⁻¹ と 1675cm⁻¹ に CO が観察されたこと、MS スペクトルにおいて分子イオンピーク 275 (M⁺) が観察されたことから 5*H*-2-methoxycarbonyl-4-oxofuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine **42** であることが確認された (収率 25%)。

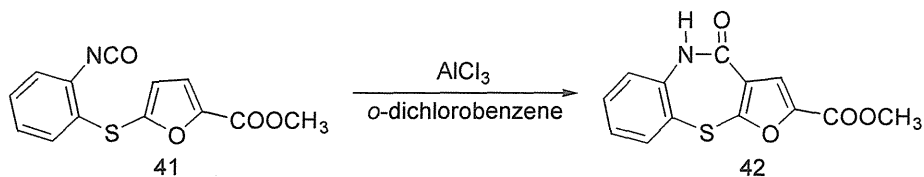


Chart 22

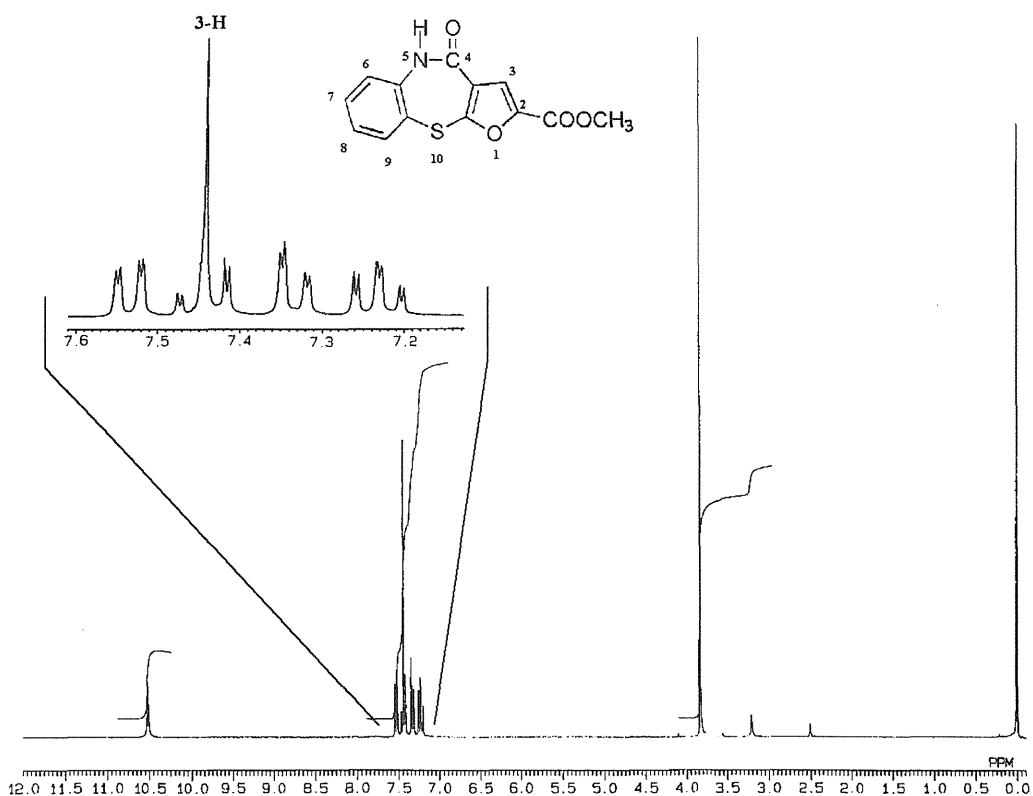


Fig. 6. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 42

6. Methyl

5-(2-Methoxycarbonylamino-phenylthio)-2-furancarbolate からの閉環の検討

前節で、目的とする閉環体 5*H*-2-methoxycarbonyl-4-oxofuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine 42 を得ることができたが、その収率は 25%と決して満足いくものではなかった。そこで、さらに高い収率で閉環体 42 を得る目的で別の閉環方法を検討することにした。

最初に、化合物 33 の酸アジド基をカルバメート基へ導き、Bischler-Napieralski 反応を利用して furobenzothiazepine 骨格を合成する工程を検討した。

カルバメート類からの閉環の例は、1986年に Takai ら²⁷が、1-benzyl-4-[2-(methoxycarbonylamino)-5-chlorophenyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridine をオキシ塩化リンで処理することで、閉環体を単離せず、さらには、環がクロロ化されたイミノクロライド体 2-benzyl-6,10-dichloro-1,2,3,4-tetrahydro-2,9-diazaphenanthrene を得ている。

まず、カルバメート体を合成するためイソシアナート体 **41** をメタノール中で加熱還流することで methyl 5-(2-methoxycarbonylaminothiophenylthio)-2-furancarboxylate **51** を98%の高収率で得ることができた(Chart 23)。

化合物 **51** は、IR スペクトルにおいて 3360cm^{-1} にカルバメートの NH の吸収が新たに観察されたこと及び各種スペクトルデータにより確認された。

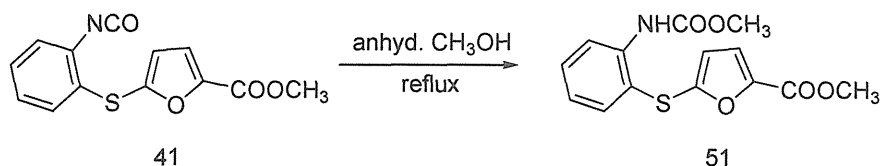


Chart 23

次に、化合物 **51** を Takai ら²⁷の方法にしたがって、オキシ塩化リン中、加熱還流したが、目的の閉環体 **42** は得られず、原料を回収した。また同時に、一般に Bischler-Napieralski 反応で用いられる試薬や溶媒についても検討したので、その反応条件を Table 5 に示した。

Table 5. Cyclization reaction conditions of compound 51

run	reagent	solvent	temperature	time	yield (%)
1	POCl ₃	-	reflux	2 hour	recovery
2	POCl ₃ , P ₂ O ₅	-	reflux	10 min	5.2
3	POCl ₃ , P ₂ O ₅	-	r. t.	3 hour	recovery
4	P ₂ O ₅	toluene	reflux	2 hour	trace
5	P ₂ O ₅	benzene	reflux	4 hour	recovery

低収率 (5.2%) ではあるが、Run 2 に示した条件で目的の閉環体 **42** を得ることができた²⁸ (Chart 24)。すでに、イソシアナート体 **41** の Friedel-Crafts 反応によって合成された標品と各種スペクトルデータを比較することで構造を決定した。その他にも条件を検討したが、目的とする化合物 **42** を得ることができなかった。

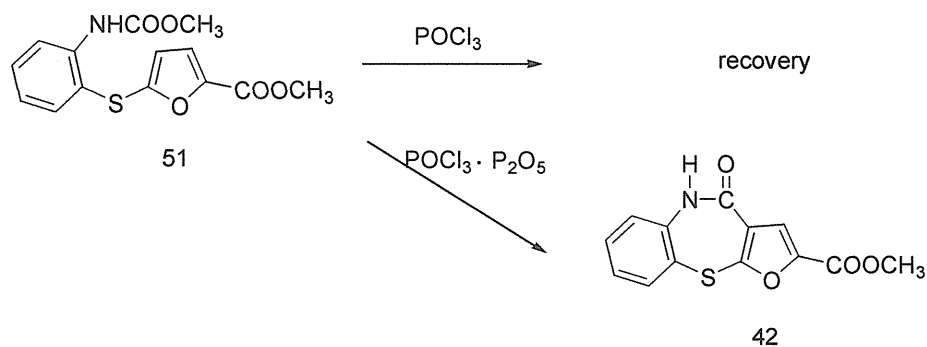


Chart 24

7. Methyl 5-(2-Chloroformylphenylthio)-2-furancarboxylate の Beckmann 転位による合成の検討

以上のように、新しいフロ縮合三環系化合物 **42** を 2 通りの方法で得ることができ

たが、いずれの方法も収率が低く、さらに検討の必要がある。

次に Beckmann 転位を利用した計画を立てた。Nagarajan らは、ジベンゾチアゼピン類を合成する際にチオキサントンオキシムの Beckmann 転位を利用し合成している²⁹。

そこで著者は、すでに得られている酸塩化物 **25** を二硫化炭素中、塩化アルミニウムを触媒として用いて分子内 Friedel-Crafts 反応により、2-methoxycarbonylfuro[2,3-*b*]thiochromone **52** を合成した (Chart 25)。

化合物 **52** は、¹H-NMR において、原料の酸塩化物 **25** に観察されるフラン環 4 位のシグナルが観察されず、 δ 7.80 にフラン環 3 位のシグナルが一重線で観察されることより構造が確認された (収率 92%)。

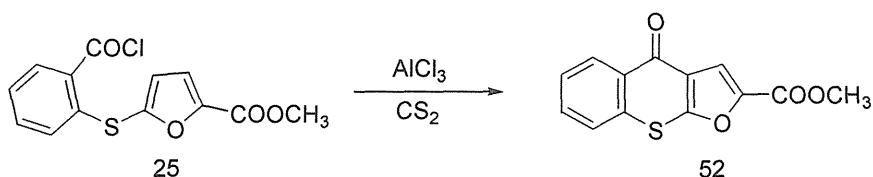


Chart 25

次に、化合物 **52** に種々条件下、塩酸ヒドロキシルアミンを作用させたが、対応する 2-methoxycarbonylfuro[2,3-*b*]thiochromone oxime **53** を合成することはできなかった。

Nagarajan らは、チオキサントンオキシムを合成する際に一旦チオキサントンチオンを経て合成している²⁹。この方法に準じて一旦、化合物 **52** をチオクロムチオン誘導体に通じ、その後ヒドロキシルアミンとの反応により化合物 **53** へ導くことを検討した。

すなわち、Chart 26に示したようにピリジン中五硫化ニリンと化合物 **52** の反応により容易に化合物 **54** を得ることができた (収率 98%)。そしてこの化合物 **54** にピリジン中ヒドロキシルアミンを作用させることで化合物 **53** を得ることができた (収率 67%)。化合物 **54** 及び **53** の構造は、各種スペクトルデータ及び元素分析により確認

された。

さらにこの化合物 **53** の Beckmann 転位を種々条件のもと (phosphorus pentachloride, polyphosphate ester, formic acid) 検討したが furobenzothiazepine を得ることはできなかつた (Chart 26)。

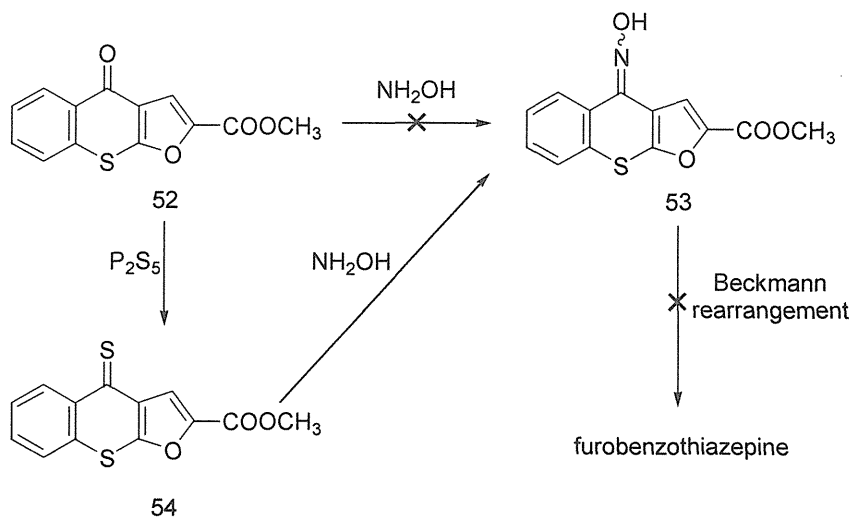


Chart 26

第3節 Furobenzoxazepine 骨格合成の検討³⁰

前節で述べたとおり、新しいフロ縮合三環系化合物 5*H*-2-methoxycarbonyl-4-oxofuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine **42** は、収率は満足いくものではなかつたものの2通りの合成経路で合成することができた。この反応工程を利用して 5*H*-2-methoxycarbonyl-4-oxofuro[2,3-*b*][1,5]benzoxazepine の合成を検討することにした。

1. 5-(2-Carboxyphenoxy)furan 類の合成

—電子吸引性基を有するニトロフラン類の求核置換反応—

Furobenzothiazepine 骨格を合成した場合と同様に、フラン環の α 位とオルト位にカルボキシル基を有するベンゼン環との間にエーテル結合を形成し、引き続き、そのカルボキシル基をイソシアナートに変換し、利用してフラン環の β 位に閉環する工程を検討した。

最初に電子吸引性基を有する 5-ニトロフラン類として methyl 5-nitro-2-furancarboxylate を用い、サリチル酸二ナトリウム塩との求核置換反応を試みた。田中ら³¹は、適当な極性非プロトン溶媒中、水素化ナトリウムで種々のフェノールよりフェノキシドを調製し、電子吸引性基を有するニトロフラン類と求核置換反応を行っている。

この条件を参考に、DMF 中サリチル酸二ナトリウム塩と methyl 5-nitro-2-furancarboxylate の反応を行ったが、目的とする methyl 5-(2-carboxyphenyl)-2-furancarboxylate **55** を得ることはできなかった。また、溶媒・温度等種々条件下で反応を試みたが同様の結果であった (Chart 27)。

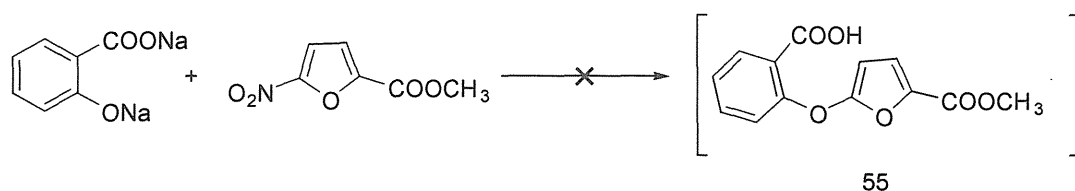


Chart 27

これは、この反応に用いたフェノレートイオンと先のベンゼンチオレートイオンとの求核性の違いが示唆される。Fig.

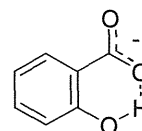


Fig. 7 salicylate anion

7に示したように、サリチレートアニオンが非常に安定であるためこのような差が生じたものと考えられる。

そこで、化合物 **55** の別途合成を試みた。Chart 28に示すようにまず、ベンジルサリチレートと methyl 5-nitrofurancarboxylate をジメチルスルホキシド(DMSO)中 90°C で 12 時間 反応させたところ求核置換反応によって methyl 5-(2-benzyloxycarbonylphenoxy)-2-furancarboxylate **56** を得ることができた(収率 60%)。

引き続き、化合物 **56** のベンゾイルオキシ基を還元的にカルボキシル基に変換するために、接触還元を行った。すなわち、メタノール中 5%パラジウム炭素を触媒として水素化したところ化合物 **55** を得ることができた(収率 62%)。

化合物 **56** 及び **55** の構造は、各種スペクトルデータ及び元素分析により確認された。

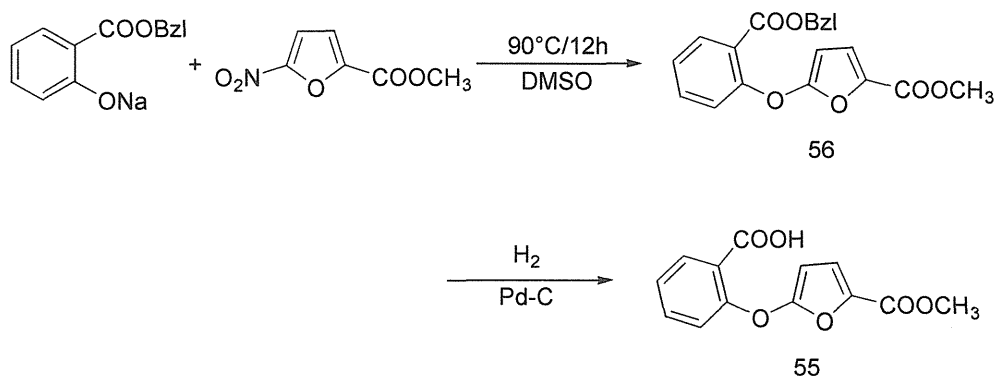


Chart 28

2. Furobenzoxazepine 骨格合成の検討

さらに、前項で得られた化合物 **55** のカルボキシル基をカルボン酸塩化物に変換するためにベンゼン中塩化チオニルを作用させることにより methyl

5-(2-chloroformylphenoxy)-2-furancarboxylate **57** を得ることができた。

化合物 **57** は、MS スペクトルにおいて分子イオンピーク 280 (M^+)のほか塩素の存在を示すイオンピーク 282 (M^+2) が観察されたことでその構造が確認された。

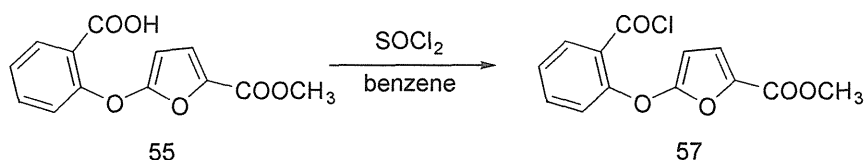


Chart 29

次に、このカルボン酸塩化物 **57** をカルボン酸アジドへ変換することにした。すなわち、1,4-ジオキササン中アジ化ナトリウムを作用させたところ対応するカルボン酸アジド体 methyl 5-(2-azidocarbonylphenoxy)-2-furancarboxylate ではなく、複雑な化合物 **58** が得られた³²。化合物 **58** は、MS スペクトルにおいて分子イオンピーク 492 (M^+)が観察されるほか、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて $\delta 6.92$ と $\delta 5.23$ にフラン環の 3 位と 4 位のシグナルが水素 2 個分、 $\delta 8.26$ に重水置換が可能な幅広い単一線として観察されたことから、化合物 **58** の構造は 2,2'-Bis(5-methoxycarbonyl-2-furyloxy)carbanilid と確認された (Chart 30)。

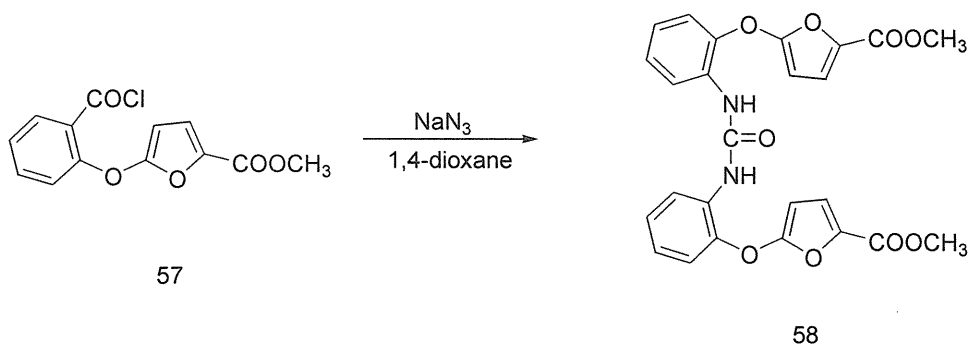


Chart 30

これは、化合物 **57** とアジ化ナトリウムの反応で生成したカルボン酸アジド体が不安定で、直ちに Curtius 転位してイソシアナート体へ変換し、わずかに存在する水分によってアミノフェノキシ体、そしてこのアミノフェノキシ体にイソシアナート体が反応してついに化合物 **58** が生成したと考えられる。

そこで、確認のため 1,4-ジオキササン-水系で化合物 **57** とアジ化ナトリウムを反応させたところ、化合物 **58** が得られたのでこの構造を確認した (Chart 31)。

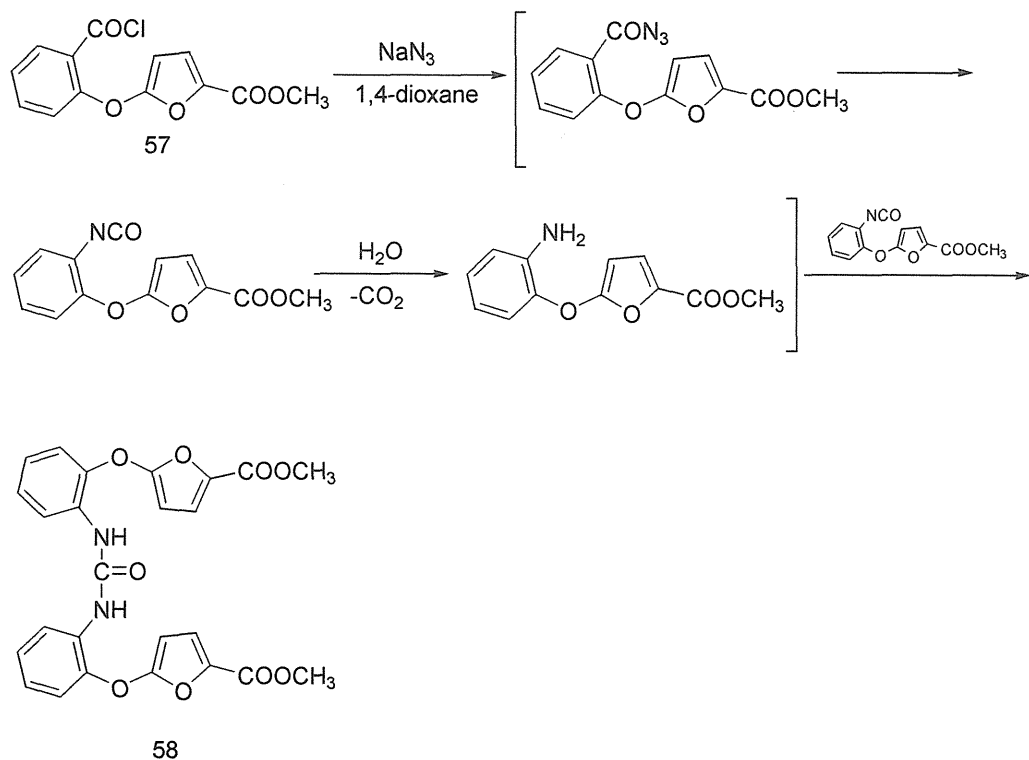
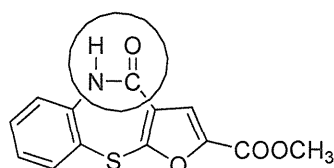


Chart 31

第4節 Furobenzothiazepine 誘導体の合成

前節までに、目的とする2つの新しいフロ縮合三環系骨格のうち *5H*-2-methoxycarbonyl-4-oxofuro[2,3-*b*][1,5]benzoxazepine の合成は不成功に終わったが、*5H*-2-methoxycarbonyl-4-oxofuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine **42** の合成には成功した。

この章では、新規に合成された furobenzothiazepine 誘導体を合成するため Fig. 8 に示すように thiazepine 環の修飾を実施することにした。



42

Fig. 8

1. 5*H*-2-Methoxycarbonyl-4-oxofuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine 42 のイミノクロライド化反応

まず最初に、Furobenzothiazepine 骨格の中央の環であるチアゼピン環をイミドクロライド体とし、引き続きアミン類と反応しチアゼピン環の修飾を検討した。

すでに、Schmutz ら³³は、ジベンゾチアゼピン誘導体 10,11-Dihydro-11-oxo-dibenzo[b,f]-1,4-thiazepine を大過剰のオキシ塩化リン中、*N,N*-ジメチルアニリンと加熱還流することによりイミノクロライド体 11-Chloro-dibenzo[b,f]-1,4-thiazepine へと導いたのちアミン類と反応させ誘導体を合成している。

そこで、Schmutz ら方法に準じて、化合物 42 を大過剰のオキシ塩化リン中、*N,N*-ジメチルアニリンと 9 時間加熱還流した。しかし、目的とする 4-chloro-2-methoxycarbonylfuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine を得ることはできず原料を回収 (21%) した。さらに、Table 6 に示すように試薬、溶媒、反応時間などの反応条件を検討したが、イミノクロライド体を得ることはできなかった (Chart 32)。

これは、化合物 42 のチアゼピン環の歪みにより窒素-炭素間の結合が平面構造を取ることができないためイミノクロライド体を得られないものと考えられる。フロ縮合三環系化合物では、Usui ら³⁴が、2-Methylfuro[2,3-*c*]quinoline-4(5*H*)-one を封管中オキシ塩化リンと 180°C で反応させることで 4-Chloro-2-methylfuro[2,3-*c*]quinoline を得ている。そして同様な反応条件で、Ito ら¹⁴は、1-Phenylfuro[2,3-*c*]isoquinoline-5(4*H*)-one

から 4-Chloro-1-phenylfuro[2,3-*c*]isoquinoline を得たのち、アミン類と反応させることで誘導体を得ている。このことから、化合物 **42** においても、封管中での反応のように強い反応条件が必要と考えられる。

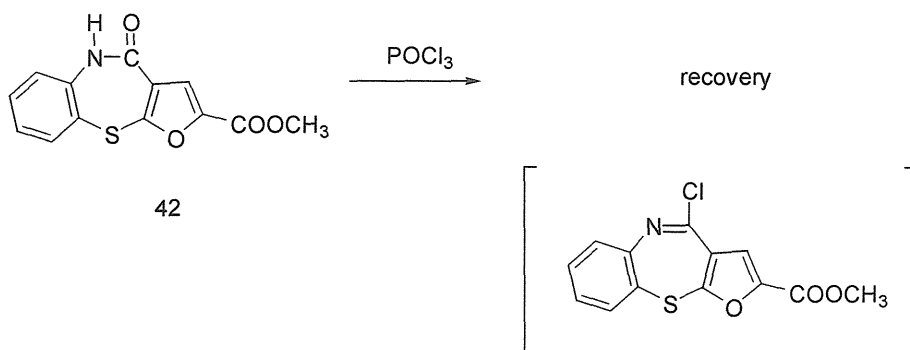


Chart 32

Table 6.

run	Reagent	Solvent	Temp.	Time	Recovery yield
1	<i>N,N</i> -dimethylaniline, POCl ₃	-	reflux	9h	21%
2	PCl ₅	benzene	reflux	4d	16%
3	PCl ₅	toluene	reflux	2h	trace
4	PCl ₅ , <i>N</i> -methylpiperazine	toluene	reflux	2h	trace

2. Methyl

5-(2-Aminocarbamoylphenylthio)-2-furancarboxylate **59-62** の Bischler-Napieralski 反応による閉環反応^{3,5}

前述のとおり、化合物 **42** の中央のベンゾチアゼピン環はイミノクロライド体に変

換されにくく、より強い反応条件が必要と思われる。

そこで強い反応条件を避け、Furobenzothiazepine 骨格の 4 位の修飾について別工程からの合成を検討した。すなわち、すでに先の節で安定に得ることができたイソシアナート体 **41** からカルバモイル体を合成し、さらに Bischler-Napieralski 反応により閉環と同時に Furobenzothiazepine 骨格の 4 位の修飾をすることを試みた。すでに、ジベンゾオキサゼピン類においては、Howell ら^{3 6}がアミン類で修飾されたカルバモイル体をオキシ塩化リン、五酸化二リンで処理することで、オキサゼピン環がアミン類で修飾された閉環体を得ている。

そこで、この方法にしたがって Bischler-Napieralski 反応を利用して合成を行うため、Table 7に示すような 4 種類の環状アミン類を選び、イソシアナート体 **41** と反応させて、カルバモイル体を合成することにした。

まず、化合物 **41** と環状アミン類を無水ベンゼン中室温で 1 時間反応させることで対応するカルバモイル体 **59 - 62** を容易に得ることができた(Chart 33, Table 7)。

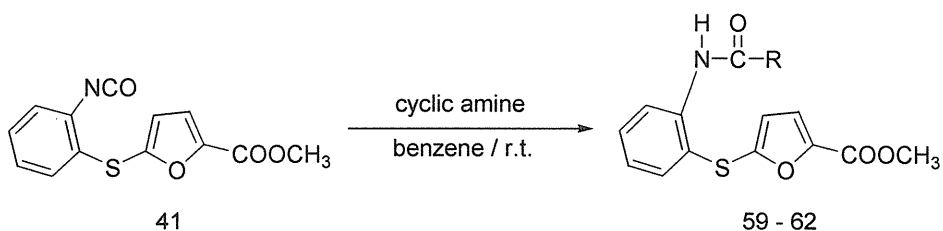
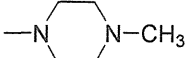
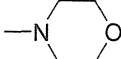
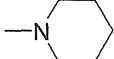
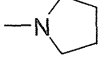


Chart 33

Table 7. Methyl 5-(2-Cyclicaminocarbonylphenylthio)-2-furancarboxylate 59 - 62

Compound	R	Mp(°C)	Yield(%)
59		100-101	96
60		147-148	73
61		97-98	62
62		118-120	88

さらに、この反応で得られたカルバモイル体 **59** について Howell らの方法に準じて閉環を試みた。すなわち、オキシ塩化リン中、五酸化二リンを加え 2 時間加熱還流させることで化合物 **63** を得ることができた。

化合物 **63** は、MS スペクトルにおいて分子イオンピークの 357 (M^+) が観察されたほか、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて原料である化合物 **59** では観察できたフラン環 4 位のシグナルが観察されなかったことより 4-*N*-methylpiperazinyl-2-methoxycarbonylfuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine **63** であることが確認された(Chart 34)。

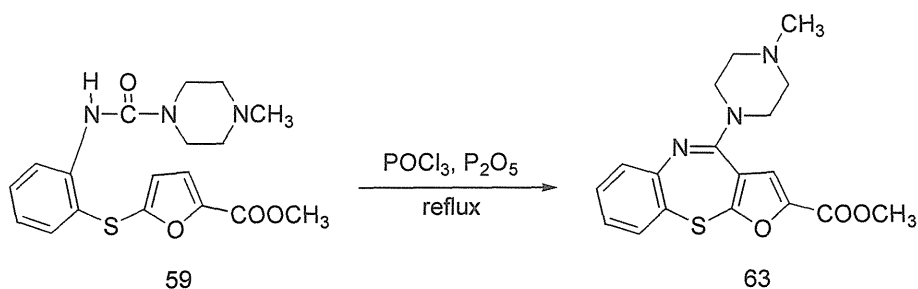


Chart 34

引き続き、カルバモイル体 **60 - 62** についても同条件で反応を行ったところ対応する閉環体 **64 - 66** を得ることができた (Chart 35, Table 8)。

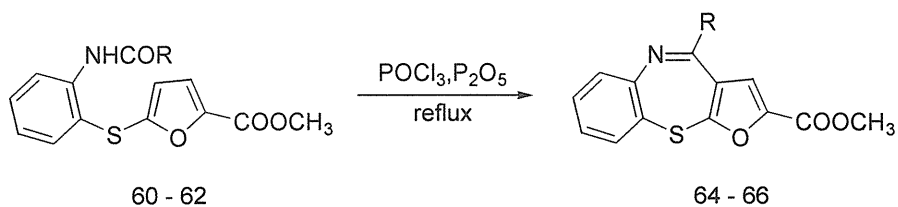


Chart 35

Table 8. 4-Amino-2-methoxycarbonylfuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine **63 - 66**

Compound	R	Mp(°C)	Yield(%)
63		153-154	40
64		168-169	84
65		136-138	84
66		173-174	75

第5節 小括

- 1) 目的とする新規フロ縮合三環系化合物 5*H*-2-Methoxycarbonyl-4-oxo-furo[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine **42** をイソシアナート体 **41** の塩化アルミニウム

を触媒として用いる Friedel-Crafts 反応により合成することができた。

- 2) 酸アジド体 **33 - 40** の熱分解による目的の化合物 **42** の合成は、2 量化したカルバニリド化合物 **41 - 48** を得たのみであった。
- 3) オキシム体 **53** の Beckmann 転位から目的の化合物 **42** を得ることはできなかった。
- 4) Furobenzothiazepine の合成と同様に試みたが、furobenzoxazepine 類の合成は不成功に終わった。
- 5) 化合物 **42** の中心のチアゼピン環の修飾は、**42** のイミノクロライド体を経ての合成は、イミノクロライド体の合成が容易ではなく不成功に終わったが、カルバモイル化合物 **59 - 62** にオキシ塩化リン、五酸化二リンを用いる Bischler-Napieralski 反応を応用することにより環化と同時に環状アミン類の置換した閉環体 **63 - 66** を得ることができた。

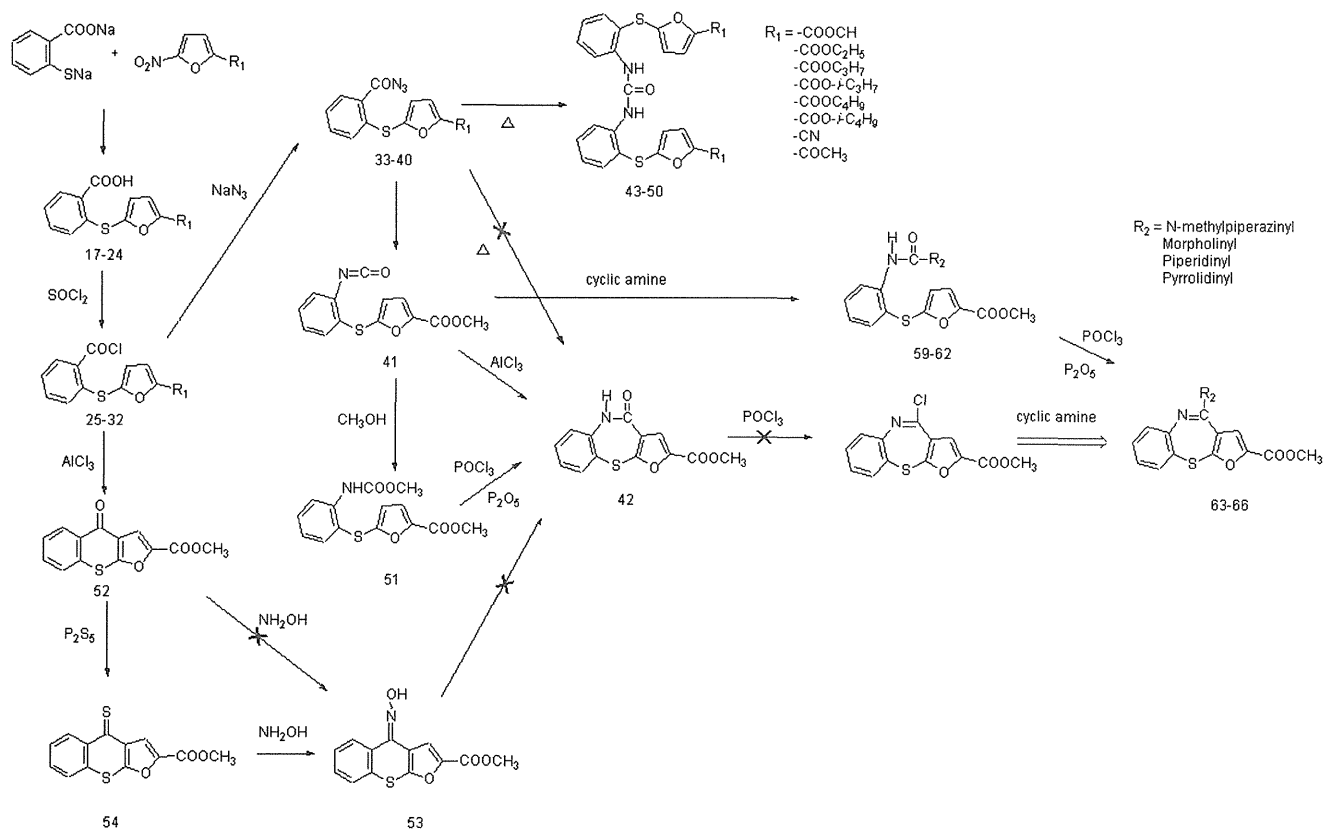


Chart 36

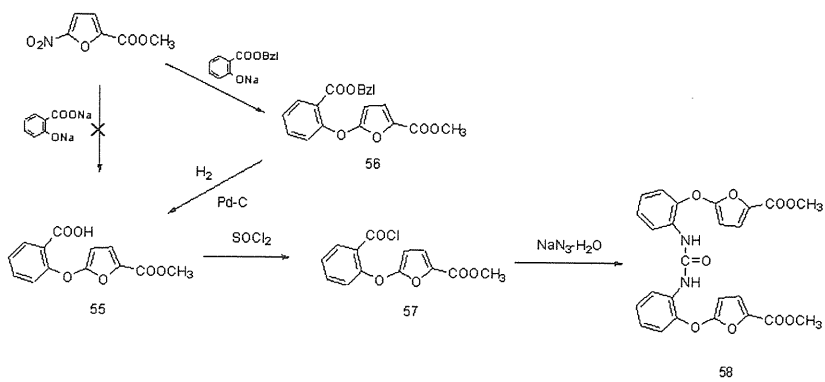


Chart 37

第4章 薬効スクリーニング

第1節 概要

この章では、前章までに合成した3種類の化合物 **52**, **64** ならびに **66** と化合物 **52** を加水分解して合成した 2-carboxyfuro[2,3-*b*]thiochromone **67** の併せて4種類 (Fig. 9) について、薬効スクリーニングを実施した結果を示す。

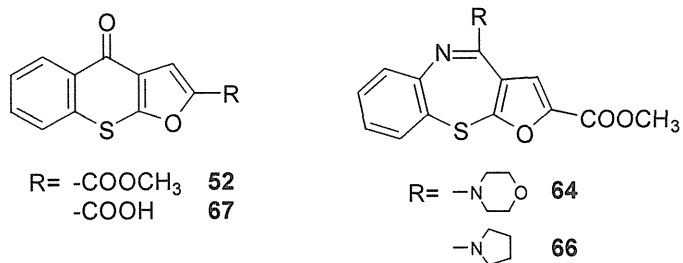


Fig. 9. The compounds used for the pharmacological studies

第2節 薬効スクリーニング

1. マウス一般症状に及ぼす影響

実験には Std:ddY 系雄性マウス (日本エスエルシー) を一群3匹として使用した。マウスを1匹ずつ5連ケージの中に入れ、Irwin の一般症状観察記録法³⁷に従って観察した。観察した結果は、化合物により症状が変化のなかった濃度には (-)、軽度

に抑制された濃度には（↓），抑制された濃度には（↓↓）を用いて示した。

経口投与では、化合物 **52**, **67**, **64**, **66** は 100mg/kg で何ら一般症状に対して影響を示さなかった（Table 9）。

Table 9 Effect of compounds 52, 67, 64, 66 on general behavior of mice (1)

経口投与 化合物 52 , 67 , 64 , 66					
投与量 (mg/kg)	1	3	10	30	100
stretching	-	-	-	-	-
懸垂力	-	-	-	-	-
角膜反射	-	-	-	-	-
洗顔運動	-	-	-	-	-
自発運動	-	-	-	-	-

腹腔内投与では、化合物 **52** と **67** は 3mg/kg 以上で stretching の抑制を、10mg/kg 以上で腹臥姿勢を伴う自発運動の低下を、さらに 100mg/kg で軽度の懸垂力の低下を、角膜反射の抑制及び洗顔運動の抑制を示した。

化合物 **64** と **66** は 100mg/kg で stretching の抑制を、またそれぞれ 30mg/kg 以上で腹臥姿勢を伴う自発運動の低下を示した（Table 10）。

Table 10 Effect of compounds 52, 67, 64, 66 on general behavior of mice (2)

腹腔内投与 化合物 52, 67					
投与量 (mg/kg)	1	3	10	30	100
stretching	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
懸垂力	-	-	-	-	↓
角膜反射	-	-	-	-	↓
洗顔運動	-	-	-	-	↓
自発運動	-	↓	↓↓	↓↓	↓↓

化合物 64, 66					
投与量 (mg/kg)	1	3	10	30	100
stretching	-	-	-	↓	↓↓
懸垂力	-	-	-	-	-
角膜反射	-	-	-	-	-
洗顔運動	-	-	-	-	-
自発運動	-	-	↓	↓↓	↓↓

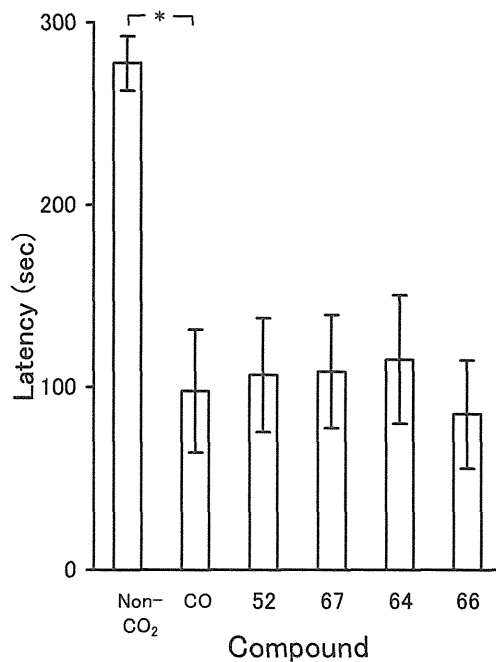
これらの化合物で見られる stretching は pH の影響によるものではなくそれ以外の要因によるものである。非常に高用量においては、中枢性か末梢性かは不明ではあるが、筋弛緩作用が現れた。

2. 炭酸ガス誘発健忘に対する作用

次に、炭酸ガス誘発健忘に対する作用について検討した。実験には、Std:ddY 系雄性マウス（日本エスエルシー）を一群 10 匹として使用し、Sara and David-Remacle の方法³⁸に準じて、ステップスルー型受動的回避学習装置を使用して行った。獲得試行においてはマウスが明室から暗室へ移動すると同時に床グリッドから電気ショックを与え、その後直ちにマウスを炭酸ガスが充満する容器の中へ入れ炭酸ガスに暴露した。

一定時間後にマウスを取りだし人工呼吸により蘇生させた。獲得試行から 24 時間後に再生試行を行い、マウスが明室から暗室へ移動するまでの時間（反応潜時）を測定する。反応潜時は最大 300 秒まで測定した。炭酸ガス暴露対照群以外に、炭酸ガスを暴露しない非健忘群設けた。被験化合物 **52**, **67**, **64**, **66** は 5%アラビヤゴム溶液に懸濁または溶解し、炭酸ガス暴露直後及び再生試行の 1 時間前に経口投与した。

各化合物の反応潜時をグラフにした (Fig. 10)。



*P<0.05 vs the CO₂ group(Dunnett's test)

Fig. 10 Effect of compounds **52**, **67**, **64**, **66** on CO₂-induced disruption of the memory of a passive avoidance response in mice

化合物 **52**, **67**, **64**, **66** は 100 mg/kg × 2, p.o. 投与でいずれも抗健忘効果を示さなかった。

3. 脳内アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

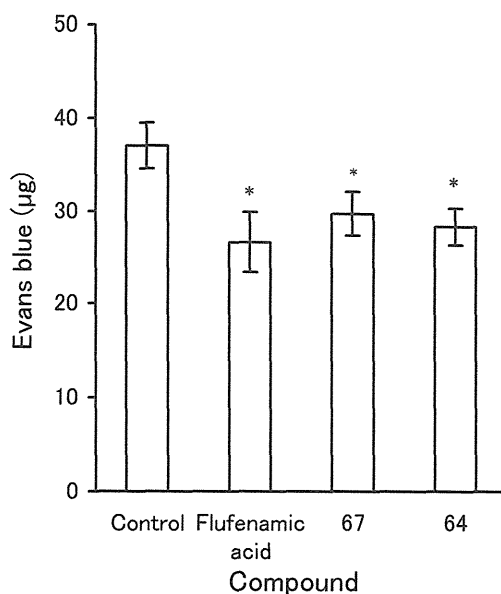
次に、アセチルコリン作動性機構を機序とする抗健忘効果の可能性を検討するため、Ellman らの方法³⁹にしたがって *in vitro* で検討した。すなわちアセチルチオコリンと脳内コリンエステラーゼの作用によって生成するチオコリンをジチオビスニトロ安息香酸と反応させ発色する黄色を 412 nm の吸光度で測定した。

この結果、化合物 **52** に軽度のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用 (10^{-4} M : 32.1%) が認められたが、その他の化合物にはいずれも効果がなかった。

4. 血管透過性亢進に対する作用

次に、血管透過性亢進に対する作用を検討した。実験には 6 週齢、Std:ddy 系雄性マウスを使用し、Whittle 法⁴⁰を用いて検討した。被検薬物は懸濁液を経口投与した。その 45 分後に 1 % Evans blue (in saline) 0.1ml / 10 g, B.W. を尾静脈内に注射し、直ちに 1 % 酢酸 (in saline) 0.1ml / 10 g, B.W. を腹腔内に注射した。30 分後に屠殺した後、腹腔内を 2 ml / 10 g, B.W. の生理食塩水で洗浄した。洗液を 3,000 rpm にて 10 分間遠心した後、上清中の Evans blue 量 (μ g) を求めた。

化合物 **67**, **64** の Evans blue 量 (μ g) をグラフに示した (Fig. 11)。



*Significantly different from the control at $p < 0.05$

Fig. 11 Effect of compounds 67, 64 on increased vascular permeability induced by acetic acid in mice

化合物 **67**, **64** は 100 mg / kg, p.o. 投与で抗炎症剤のフルフェナム酸と同程度の血管透過性亢進抑制作用を示した。

第3節 小括

- 1) マウス一般症状において、経口投与では何ら一般症状を示さなかったが、腹腔内投与では、化合物 **52**, **67** に自発運動の低下を示し、stretching 反応（疼痛反応）の抑制がみられた。また、非常に高用量においては筋弛緩作用が現れた。
- 2) 炭酸ガス誘発健忘に対する抗健忘効果を示さなかった。また、化合物 **52** に軽

度のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用が認められたのみで、その他はいずれも効果を示さなかったことから、一連の化合物においてアセチルコリン作動性機構を機序とする抗健忘効果は期待できないものと考えられる。

- 3) 血管透過性亢進に対する作用において、化合物 **67** と **64** は、フルフェナム酸と同程度の血管透過性亢進抑制作用を示した。

第5章 結論

現在、三環系化合物は、非定型抗精神病薬である Quethiapine や Olanzapine に利用されている。一方、フロ縮合三環系化合物は、天然物では、フロナフトキノン類で細胞毒性活性や抗 *Helicobacter pylori* 活性が、合成物では、フロ [3,2-*b*] インドール類で性消炎鎮痛作用あることが報告されている。

著者は、本研究に当たって、現状の三環系化合物の作用について解析を行うことから開始し、目的とするフロ縮合三環系化合物の構造を決定しその合成に着手した。

第2章では、すでに報告されているフロナフトキノン類の細胞毒性活性に着目し、従来合成が困難であった naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione の2位のカルボン酸誘導体を目的として合成を行った。そして、2-carboxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 4 を少ない工程で容易に合成できる方法を確立した。さらにそのカルボン酸誘導体を容易に得る方法を確立した。

第3章では、現在医薬品として使用されている非定型抗精神病薬 Quethiapine や Olanzapine に着目し、この三環のうちの一つの環をフラン環に置き換えたものを目的にして合成を行った。そして、新しいフロ縮合三環系化合物 5*H*-2-methoxycarbonyl-4-oxofuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine 42 を合成することに成功した。また、中心の環 thiazepine 環の修飾方法を確立した。

第4章では、第3章で新規に合成した化合物 52, 67, 64, 66 について、薬効スクリーニングを行い、フロチオクロモン誘導体 52, 67 に抗精神病薬の一つの特徴である自発運動の抑制作用のあることを明らかにした。また、フロベンゾチアゼピン誘導体 64, 66 に臨床で用いられているフルフェナム酸と同程度の血管透過性亢進抑制作用があ

ることを明らかにした。

これらの結果は、今後の新規フロ縮合三環系化合物の合成と臨床的に有用な薬物の開発が期待できることを示したものである。

謝辞

本研究の発表の機会を御与えくださいました城西大学薬学研究科科長 森本雍憲教授に衷心から謝意を表します。

本論文作成にあたり、終始御懇篤なる御指導ならびに御鞭撻を賜りました城西大学薬学部臨床薬物化学講座 齋藤節生 教授に厚く深謝の意を表します。また、御高閲ならびに御教示を賜りました城西大学薬学部臨床薬理学講座 荻原政彦 教授に深く感謝いたします。

本研究を開始にあたり、多大なる御協力を頂きました城西大学 田中 昭 学長、山本勝美 教授、中山光治 博士、小柳順一 博士、佐久間克也 博士、藤原直子 修士を始めとする城西大学薬学部旧薬化学講座の先生方ならびに配属の学生の皆様に厚く御礼申し上げます。

本研究の機会を御与えくださいました中央医療技術専門学校 小嶋義尚 学校長、菱田豊彦 前学校長、ならびに石原純一 元学校長を始めとする中央医療技術専門学校の教職員の皆様に心より感謝申し上げます。

各種スペクトルデータを測定して頂きました城西大学機器分析センターの皆様に感謝いたします。

実験の部

融点 (m p) は、Yamato MP-21 を用いて測定し、全て未補正。

機器スペクトルの測定は次の機種を用いた。

IR スペクトル : JASCO IR 810 及び

MS スペクトル : 日本電子 DX300 及び

¹H-NMR スペクトル : 日本電子 PMX-60SI 及び

日本電子 JEOL-GX 270FT NMR

¹H-NMR の chemical shift は TMS を内部標準とした δ 値で示し、略号は次のように記載した。

s : singlet, d : doublet, t : triplet, m : multiplet, F : furan ring, Ph : benzene ring

カラムクロマトグラフィにおいては、全て SiO₂ (Wako gel C-300) を用いた。

第 2 章の実験

2-Carboxyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan 3

n-ブチルリチウム(3.9 mL of 1.69 mol/L *M*-solution in ヘキサン, 6.1 mmole)

に THF をアルゴン気流下、-15 °C で滴下し、引き続き同温度で 4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan (1) (0.7 g, 3.1 mmole) の THF 溶液(30 ml)を滴下し、さらに 4 時間攪拌した。この反応混合物を、ドライアイスに注加し、水を加え、水層をエーテルで洗い、10 %塩酸で酸性とした後、エーテルで抽出した。エーテル層を 5 %重曹水で抽出し、この水層を再び 10 %塩酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、結

晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、mp243-245 °C の茶色プリズム結晶 **3** が 0.7 g (83 %)得られた。

IR (potassium bromide): 2947 (OH), 1696 (COOH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (dimethyl- d_6 sulfoxide): δ 10.50 (1H, bs, OH, exchangeable proton), 8.24 - 8.18 (2H, m, Ph), 8.06 (1H, s, F-3), 7.60 - 7.48 (2H, m, Ph), 4.25 (3H, s, OCH_3), 4.15 (3H, s, OCH_3) ; ms: m/z 272 (M^+).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C, 66.17; H, 4.44. Found : C, 66.65; H, 4.82.

2-Carboxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **4**

化合物 **3** (272 mg, 1.0 mmole)をアセトニトリル(15.6 ml)に懸濁させ、0-5°Cに冷却した。これに CAN (1.4 g)の水溶液(14 ml)を、激しく攪拌しながら 20 分かけて滴下した。更に 20 分間、同じ温度で攪拌し、氷水に注加した。水層をメチレンクロライドで抽出し有機層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、mp223-225°C の茶色プリズム結晶 **4** が 97 mg (40 %)得られた。

IR (potassium bromide): 3113 (OH), 1715 (COOH), 1672 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (dimethyl- d_6 sulfoxide): δ 10.12 (1H, bs, OH, exchangeable proton), 8.17 - 8.11 (2H, m, Ph), 7.94 - 7.90 (2H, m, Ph), 7.78 (1H, s, F-3) ; ms: m/z 242 (M^+).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{O}_5$: C, 64.47; H, 2.50. Found : C, 64.81; H, 2.73.

2-Chloroformynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **5**

化合物 **3** (1 g, 3.7 mmole)に塩化チオニル(4 ml)を加えて 30 分加熱還流した。冷後、過剰の塩化チオニルを留去し、残渣をベンゼン-ヘキサンで再結晶して、mp 149°C の淡緑色粉末 **5** が 0.4 g (42 %)得られた。

IR (potassium bromide): 1761 (COCl), 1674, 1579 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (dimethyl- d_6 sulfoxide): δ 8.31-8.24 (2H, m, Ph), 7.92 (1H, s, F-3), 7.87-7.81 (2H, m, Ph); ms: m/z 260

(M⁺), 262 (M⁺+2).

Anal. Calcd. for C₁₃H₅ClO₄: C, 59.91; H, 1.93. Found : C, 59.61; H, 1.67.

2-Methoxycarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 6

化合物 5 (1 g, 3.8 mmole)に無水メタノール(20 ml)を加え、さらにピリジンを1,2滴加え、1時間加熱還流した。冷後、過剰のメタノールを減圧下で留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、mp 182 - 184 °C の茶色針状晶 6 が 0.5 g (50 %)得られた。

IR (potassium bromide): 1739 (COOCH₃), 1679 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (deuteriochloroform): δ 8.28 - 8.22 (2H, m, Ph), 7.83 - 7.79 (2H, m, Ph), 7.65 (1H, s, F-3), 4.00 (3H, s, COOCH₃); ms: m/z 256 (M⁺).

Anal. Calcd. for C₁₄H₈O₅: C, 65.63; H, 3.15. Found: C, 65.93; H, 2.95.

2-Ethoxycarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 7

化合物 5 (1 g, 3.8 mmole)に無水エタノール(20 ml)を加え、さらにピリジンを1,2滴加え、1時間加熱還流した。冷後、過剰のエタノールを減圧下で留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、mp135°C の赤茶色針状晶 7 が 0.3 g (29 %)得られた。

IR (potassium bromide): 1738 (COOC₂H₅), 1682 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (dimethyl-*d*₆ sulfoxide): δ 8.16 - 8.12 (2H, m, Ph), 7.93 - 7.91 (2H, m, Ph), 7.79 (1H, s, F-3), 4.39 (2H, q, *J*=7 Hz, CH₂), 1.32 (3H, t, *J*=7 Hz, CH₃); ms: m/z 270 (M⁺).

Anal. Calcd. for C₁₅H₁₀O₅: C, 66.67; H, 3.73. Found: C, 66.42; H, 3.97.

2-Carbamoylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 8

化合物 5 (1 g, 3.85 mmole)にアンモニア水(4 ml, 47 mmole)を加え室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール-水で再結晶して、mp320°C

(dec)の黒緑色粉末 **8** が 0.6 g (65 %)得られた。

IR (potassium bromide) 3418-3178 (NH₂), 1672 (C=O), 1591 (CON) cm⁻¹; ¹H-NMR (dimethyl-*d*₆ sulfoxide): δ 8.37 (2H, s, NH₂, exchangeable proton), 8.15 - 8.07 (2H, m, Ph), 7.94 - 7.86 (2H, m, Ph), 7.68 (1H, s, F-3); ms: m/z 241 (M⁺).

Anal. Calcd. for C₁₃H₇NO₄: C, 64.73; H, 2.93; N, 5.81. Found: C, 64.43; H, 2.66; N, 5.53.

2-Morpholinocarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **9**

モルホリン (0.5 g, 6 mmole) の無水ベンゼン溶液 (3.7 ml) に、化合物 **5** (1 g, 3.82 mmole)の無水ベンゼン溶液 (4.5 ml) を加え、さらにピリジンを 1,2 滴加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール-水で再結晶して、mp 165 - 167 °C の淡黄色粉末 **9** が 0.6g (50 %) 得られた。

IR (potassium bromide): 1672 (C=O), 1572 (CON) cm⁻¹; ¹H-NMR (deuteriochloroform): δ 8.22 - 8.19 (2H, m, Ph), 7.79 - 7.77 (2H, m, Ph), 7.40 (1H, s, F-3), 4.00 (4H, t, *J*=4 Hz, morpholine), 3.21 (4H, t, *J*=4 Hz, morpholine); ms: m/z 311 (M⁺).

Anal. Calcd. for C₁₇H₁₃NO₅: C, 65.59; H, 4.21; N, 4.50. Found: C, 65.34; H, 3.99; N, 4.26.

2-Ethylaminocarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **10**

エチルアミン (0.3 g, 6 mmole) の無水ベンゼン溶液 (2.2 ml) に、化合物 **5** (1 g, 3.82 mmole)の無水ベンゼン溶液 (4.5 ml) を加え、さらにピリジンを 1,2 滴加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール-水で再結晶して、mp 218°C の紫色針状晶 **10** が 0.3 g (29 %) 得られた。

IR (potassium bromide) 3395 (NH), 1668 (C=O), 1587 (CON) cm⁻¹; ¹H-NMR (dimethyl-*d*₆ sulfoxide): δ 8.94 (1H, bs, NH, exchangeable proton), 8.14 - 8.09 (2H, m, Ph), 7.91 - 7.87 (2H, m, Ph), 7.60 (1H, s, F-3), 3.29 (2H, q, *J*=7 Hz, CH₂), 1.13 (3H, t, *J*=7 Hz, CH₃); ms: m/z 269 (M⁺).

Anal. .Calcd. for C₁₅H₁₁NO₄: C, 66.91; H, 4.12; N5.20. Found: C, 67.03; H, 3.90; N, 4.95.

2-Azidocarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **11**

化合物 **5** (1 g, 3.82 mmole) を 1,4-ジオキサン (14 ml) に溶かし、この溶液にアジ化ナトリウム (0.3 g, 4.7 mmole) の水溶液 (6 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応後、氷水に注加し、析出した結晶を濾取し、メチレンクロライド-エーテルで再結晶し、mp 146 °C (dec) の緑黄色粉末 **11** が 0.4 g (40 %) 得られた。

IR (potassium bromide) 2168 (N₃), 1711 (CON₃), 1678 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (dimethyl-*d*₆ sulfoxide): δ 8.15 - 8.05 (2H, m, Ph), 7.94 - 7.80 (2H, m, Ph), 6.97 (1H, s, F-3); ms: m/z 267 (M⁺), 239 (M⁺-N₂).

Exact Mass Calcd for C₁₂H₅N₃O₄: 267.0280. Found: 267.0284.

2-Methoxycarbamoylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **12**

化合物 **11** (2.2 g, 8.2 mmole) のクロロベンゼン溶液 (12 ml) を、還流下のクロロベンゼン (20 ml) に加え、30 分還流した。冷後、減圧下で溶媒を留去して得た残渣 (1.0 g) の無水ベンゼン溶液 (5.0 ml) 中に、無水メタノール (10 ml) の無水ベンゼン溶液 (5 ml) を加え、1 時間加熱還流した。冷後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール-水で再結晶して、mp 134 °C の淡橙色プリズム結晶 **12** が 0.5 g (22 %) 得られた。

IR (potassium bromide): 3329 (NH), 1712 (COOCH₃), 1676 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (dimethyl-*d*₆ sulfoxide): δ 8.16 - 8.03 (2H, m, Ph), 7.93 - 7.81 (2H, m, Ph), 7.11 (1H, s, NH, exchangeable proton), 6.48 (1H, s, F-3), 3.75 (3H, s, OCH₃); ms m/z 271 (M⁺).

Anal. Calcd. for C₁₄H₉NO₅: C, 62.00; H, 3.34; N, 5.16. Found: C, 62.28; H, 3.12; N, 5.02.

2-Chloroformyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan **13**

化合物 **2** (1 g, 3.7 mmole) を無水ベンゼン溶液 (20 ml) に懸濁し、塩化チオニル(10 ml) を加え、3 時間加熱還流した。冷後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をベンゼン-ヘキサンで再結晶して、mp 130 - 132 °C の赤茶色粉末 **13** が 0.7 g (66 %) 得られた。

IR (potassium bromide): 1753 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): δ 8.32 - 8.24 (2H, m, Ph), 8.14 (1H, s, F-3), 7.58 - 7.46 (2H, m, Ph), 4.31 (3H, s, OCH₃), 4.28 (3H, s, OCH₃); ms: m/z 290 (M^+), 292 (M^++2).

Anal. Calcd. for C₁₅H₁₁ClO₄: C, 61.98; H, 3.81. Found: C, 62.23; H, 4.04.

2-Methoxycarbonyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan **14**

化合物 **13** (1 g, 3.4 mmole) に無水メタノール (20 ml) を加えて 1 時間加熱還流した。冷後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、mp 118 °C の淡黄色針状晶 **14** 0.7 g (71 %) が得られた。

IR (potassium bromide): 1732 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): δ 8.29 - 8.25 (2H, m, Ph), 7.85 (1H, s, F-3), 7.53 - 7.44 (2H, m, Ph), 4.31 (3H, s, OCH₃), 4.24 (3H, s, OCH₃), 4.00 (3H, s, COOCH₃); ms: m/z 286 (M^+).

Anal. Calcd. for C₁₆H₁₄O₅: C, 67.13; H, 4.93. Found: C, 67.44; H, 5.22.

2-Hydrazinocarbonyl-4,9-dimethoxynaphtho[2,3-*b*]furan **15**

化合物 **14** (1 g, 3.5 mmole) に 85 %ヒドラジン-水和物 (5 ml) を加えて 1 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶を濾取し、メタノール-水で再結晶して、mp 216 - 218 °C の無色針状晶 **15** が 0.6 g (60 %) 得られた。

IR (potassium bromide): 3325, 3267 (NHNH₂), 1664 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (dimethyl-*d*₆ sulfoxide): δ 10.13 (1H, s, NH, exchangeable proton), 8.19 - 8.16 (2H, m, Ph), 7.89 (1H, s, F-3), 7.55- 7.45 (2H, m, Ph), 4.66 (2H, s, NH₂, exchangeable proton), 4.22 (3H, s, OCH₃) 4.21

(3H, s, OCH₃); ms: m/z 286 (M⁺).

Anal. Calcd. for C₁₅H₁₄N₂O₄: C, 62.93; H, 4.93; N, 9.79. Found: C, 62.83; H, 4.82; N, 9.98.

2-hydrazinocarbonylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 16

化合物 15 (260 g, 1.0 mmole) をアセトニトリル (15.6 ml) に懸濁させ、0 - 5 °C に冷却した。これに CAN (1.4 g) の水 (14 mL) の溶液を、激しく攪拌しながら 20 分かけて滴下した。さらに 20 分間、同じ温度で攪拌した後、氷水に注加した。水層をメチレンクロライドで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、亡硝で乾燥した。メチレンクロライドを留去後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、mp 237 °C の黄色粉末 16 が 76.8 mg (30 %) 得られた。

IR (potassium bromide): 3435, 2924 (NHNH₂), 1676 (C=O), 1593 (CONH) cm⁻¹; ¹H-NMR (dimethyl-*d*₆ sulfoxide) : δ 8.89 (1H, s, NH, exchangeable proton), 8.14 (2H, m, Ph), 7.82 (2H, m, Ph), 7.66 (1H, s, F-3), 7.57 (2H, s, NH₂, exchangeable proton); ms: m/z 256 (M⁺).

Anal. Calcd. for C₁₃H₈N₂O₄: C, 60.94; H, 3.15; N, 10.93. Found: C, 61.15; H, 2.87; N, 11.18.

第 3 章の実験

2-Substituted 5-(2-Carboxyphenylthio)furan 類の合成

(電子吸引性基を有するニトロフラン類の求核置換反応)

チオサリチル酸 (15.4 g, 0.1 mol) の DMF (120 ml) 溶液を 60 % NaH (8 g, 0.333 mol) の DMF (120 ml) 懸濁液中に 5°C 以下で滴下した。滴下後、80°C に加温し、5-ニトロフラン類 (0.1mol) の DMF (50ml) 溶液を滴下し、80°C で 3 時間加熱した。室温に戻

した後、氷水に注加し、10%塩酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、Table 1に示した再結晶溶媒で再結晶することで、目的とする furyl phenyl sulfide 類が得られた。

Methyl 5-(2-Carboxyphenylthio)-2-furancarboxylate 17

mp 224 - 225°C 淡黄色針状晶 (crude)、19.8 g (71 %)。IR (potassium bromide): 3200 - 2800 (OH), 1725 (COOMe), 1680 (COOH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (dimethyl- d_6 sulfoxide) δ : 12.93 (1H, brs, OH, exchangeable proton), 7.97 (1H, dd, $J=2, 8$ Hz, Ph), 7.48-7.17 (2H, m, Ph), 7.42 (1H, d, $J=4$ Hz, F-3), 7.15 (1H, d, $J=4$ Hz, F-4), 6.67 (1H, dd, $J=2, 8$ Hz, Ph), 3.83 (3H, s, CH_3). MS m/z : 278 (M^+), 260 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 247 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{S}$: C, 56.11; H, 3.62. Found: C, 55.96; H, 3.67.

Ethyl 5-(2-Carboxyphenylthio)-2-furancarboxylate 18

mp 193-194°C の淡黄色針状晶 (ethanol), 14.6 g (50%)。IR (potassium bromide): 3200 - 2800 (OH), 1730 (COOCH_3), 1670 (COOH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (dimethyl- d_6 sulfoxide) δ : 8.10 - 6.83 (4H, m, Ph-H), 7.50 (1H, d, $J=4$ Hz, F-3), 7.24 (1H, d, $J=4$ Hz, F-4), 4.38 (2H, q, $J=7$ Hz, CH_2), 1.25 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_3); MS m/z : 292 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$: C, 57.53; H, 4.14. Found: C, 57.48; H, 4.06.

Propyl 5-(2-Carboxyphenylthio)-2-furancarboxylate 19

mp 176 - 178°C の淡黄色針状晶、16.5 g (54%)。IR (potassium bromide): 3200 - 2800 (OH), 1730 (COOCH_3), 1680 (COOH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (dimethyl- d_6 sulfoxide) δ : 8.01 - 6.65 (4H, m, Ph-H), 7.22 (1H, d, $J=4$ Hz, F-3), 6.85 (1H, d, $J=4$ Hz, F-4), 4.25 (2H, t, $J=7$ Hz, OCH_2), 1.36 (2H, m, CH_3), 1.00 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_3); MS m/z : 306 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$: C, 58.81; H, 4.61. Found: C, 58.76; H, 4.75.

Isopropyl 5-(2-Carboxyphenylthio)-2-furancarboxylate 20

mp(dec.)182-183°C の白色針状晶、19.3 g (63%). IR (potassium bromide): 3200 - 2800 (OH), 1725 (COOCH₃), 1690 (COOH) cm⁻¹; ¹H-NMR (dimethyl-*d*₆ sulfoxide) δ: 8.30 - 6.63 (4H, m, Ph-H), 7.36 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 7.12 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4), 5.25 - 4.93 (1H, m, CH), 1.30 (6H, d, *J*=6 Hz, CH₃ × 2); MS *m/z*: 306 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₅H₁₄O₅S: C, 58.81; H, 4.61. Found: C, 58.89; H, 4.57.

Butyl 5-(2-Carboxyphenylthio)-2-furancarboxylate 21

mp183 - 186°C の淡黄色針状晶、28.2 g (88%); IR (potassium bromide): 3200 - 2800 (OH), 1725 (COOCH₃), 1675 (COOH) cm⁻¹; ¹H-NMR (dimethyl-*d*₆ sulfoxide) δ: 8.06 - 6.60 (4H, m, Ph-H), 7.41 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 7.15 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4), 4.23 (2H, t, *J*=6 Hz, OCH₂), 1.83-1.20 (4H, m, CH₂ × 2), 0.90 (3H, t, *J*=6 Hz, CH₃); MS *m/z*: 320 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆O₅S: C, 59.99; H, 5.03. Found: C, 59.92; H, 5.06.

Isobutyl 5-(2-Carboxyphenylthio)-2-furancarboxylate 22

mp183 - 186°C の淡黄色針状晶、28.2 g (90%). IR (potassium bromide): 3200 - 2800 (OH), 1720 (COOCH₃), 1685 (COOH) cm⁻¹; ¹H-NMR (dimethyl-*d*₆ sulfoxide) δ: 8.06 - 6.60 (4H, m, Ph-H), 7.40 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 7.14 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4), 4.28-3.97 (2H, m, CH₂), 2.17-1.76 (1H, m, CH), 0.96 (6H, d, *J*=6 Hz, CH₃ × 2); MS *m/z*: 320 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆O₅S: C, 59.99; H, 5.03. Found: C, 60.05; H, 4.59.

5-(2-Carboxyphenylthio)furan-2-nitrile 23

mp183 - 184°C の淡黄色プリズム晶、16.2 g (66%). IR (potassium bromide): 3000 - 2500 (OH), 2230 (CN), 1630 (CO) cm⁻¹; ¹H-NMR (dimethyl-*d*₆ sulfoxide) δ: 8.08 - 6.67 (4H, m, Ph-H), 7.78 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 7.27 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4); MS *m/z*: 245 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₂H₇O₃NS: C, 58.77; H, 2.88; N, 5.71. Found: C, 58.57; H, 2.72; N, 5.93.

5-(2-Carboxyphenylthio)-2-acetylfuran 24

mp (dec.) 225°C の淡黄色針状晶、16.0 g (61%). IR (potassium bromide): 3100 - 2600 (OH), 1780 (CO), (CO) cm⁻¹; ¹H-NMR (deuteriochloroform) δ: 8.00-6.60 (4H, m, Ph-H), 7.52 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 7.15 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4), 2.42 (3H, s, CH₃); MS *m/z*: 262 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₃H₁₀O₄S: C, 59.53; H, 3.84. Found: C, 59.50; H, 3.95.

Methyl 5-(2-Chloroformylphenylthio)-2-furancarboxylate 25

化合物 17 (20.0g, 71.9mmol)を塩化チオニル (100ml) 中で 30 分加熱還流した後、過剰の塩化チオニルを減圧除去した。残渣をベンゼン-n-ヘキサンから再結晶して、mp 115°C の白色針状晶 25 が 17.8g (84 %) 得られた。

IR (KBr): 1760 (COCl), 1730 (COOMe) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.25 (1H, m, Ph), 7.57-7.33 (2H, m, Ph), 7.25 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 6.90 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4), 6.78 (1H, m, Ph), 3.87 (3H, s, CH₃). MS *m/z*: 298 (M⁺+2), 296 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₃H₉ClO₄S: C, 56.62; H, 3.06. Found: C, 52.82; H, 3.13.

2-Substituted 5-(2-chlorocarbonylphenylthio)furoate 類の一般的合成法

Alkyl 5-(2-chlorocarbonylphenylthio)-2-furoate 類 (18 - 22) (14.4mmol)を塩化チオニル 20 ml 中で 30 分加熱還流後、過剰の塩化チオニルを減圧除去し、残渣をベンゼンから再結晶して、対応する酸塩化物 26 - 30 が得られた。

Ethyl 5-(2-Chloroformylphenylthio)-2-furancarboxylate 26

淡黄色針状晶 (ベンゼン) ; mp 113 - 115 °C、収率 87 %

IR (KBr): 1770, 1730 (CO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.03 - 6.63 (6H, m, Ph), 4.29 (2H,

q, $J=7$ Hz, CH₂), 1.38 (3H, t, $J=7$ Hz, CH₃). MS m/z : 310 (M⁺), 312 (M⁺+2).

Anal. Calcd for C₁₄H₁₁ClO₄S: C, 54.11; H, 3.57. Found: C, 54.20; H, 3.51.

Propyl 5-(2-Chloroformylphenylthio)-2-furancarboxylate 27

淡黄色針状晶 (ベンゼン) ; mp 61 - 62 °C、収率 86 %

IR (KBr): 1775, 1730 (CO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.91 - 6.60 (6H, m, Ph), 4.16 (2H, t, $J=7$ Hz, O-CH₂), 1.86 - 1.36 (2H, m, CH₂), 0.93 (3H, t, $J=7$ Hz, CH₃). MS m/z : 324 (M⁺), 326 (M⁺+2).

Anal. Calcd for C₁₅H₁₃ClO₄S: C, 55.47; H, 4.03. Found: C, 55.54; H, 4.11.

i-Propyl 5-(2-Chloroformylphenylthio)-2-furancarboxylate 28

無色針状晶 (ベンゼン) ; mp 104 - 105 °C、収率 94%

IR (KBr): 1770, 1740 (CO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.00 - 6.58 (6H, m, Ph), 5.20 - 5.00 (1H, m, CH), 1.30 (6H, d, $J=6$ Hz, CH₃×2). MS m/z : 324 (M⁺), 326 (M⁺+2).

Anal. Calcd for C₁₅H₁₃ClO₄S: C, 55.47; H, 4.03. Found: C, 55.51; H, 4.05.

Butyl 5-(2-Chloroformylphenylthio)-2-furancarboxylate 29

無色針状晶(ベンゼン); mp 73 - 74 °C、収率 91%

IR (KBr): 1765, 1735 (CO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.98 - 6.70 (6H, m, Ph), 4.22 (2H, t, $J=6$ Hz, O-CH₂), 1.90 - 1.20 (4H, m, CH₂×2), 0.90 (3H, t, $J=6$ Hz, CH₃). MS m/z : 338 (M⁺), 340 (M⁺+2).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₅ClO₄S: C, 56.72; H, 4.46. Found: C, 56.79; H, 4.52.

i-Butyl 5-(2-Chloroformylphenylthio)-2-furancarboxylate 30

淡黄色針状晶 (ベンゼン) ; mp 62 - 63 °C、収率 89%

IR (KBr): 1765, 1725 (CO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.70 - 6.58 (6H, m, Ph), 4.22 - 4.01 (2H, m, CH_2), 2.26 - 1.81 (1H, m, CH), 0.94 (6H, d, $J=7$ Hz, CH_3). MS m/z : 338 (M^+), 340 (M^++2).

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_4\text{S}$: C, 56.72; H, 4.46. Found: C, 56.80; H, 4.52.

5-(2-Chlorocarbonylphenylthio)-2-cyanofuran 31

5-(2-Carboxyphenylthio)-2-cyanofuran **23** (2 g 8.16 mmol)を塩化チオニル 10 ml 中で30分加熱還流後、過剰の塩化チオニルを減圧留去し、残渣をリグロインから再結晶すると mp 110 - 111°C の淡黄色プリズム晶 **31** が 1.5 g (70 %) が得られた。

IR (nujol): 2230 (CN), 1730 (CO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.16 - 6.79 (6H, m, Ph). MS m/z : 263 (M^+), 265 (M^++2).

Anal. Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClNO}_2\text{S}$: C, 54.66; H, 2.29; N, 5.31. Found: C, 54.96; H, 2.11; N, 5.12.

5-(2-Chlorocarbonylphenylthio)-2-acetylfuran 32

5-(2-Carboxyphenylthio)-2-acetylfuran **24** (2 g 7.63 mmol) をベンゼン 80 ml に溶解し、続いて塩化チオニル 10 ml を加えて 20 分間還流した。溶媒及び過剰の塩化チオニルを減圧留去し、残渣をベンゼンから再結晶すると、mp 81 - 84 °C の淡黄色のプリズム晶 **32** が 1.6 g (75 %) 得られた。

IR (KBr): 1770, 1730 (CO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.03 - 6.60 (6H, m, Ph), 2.42 (3H, s, CH_3). MS m/z : 280 (M^+), 282 (M^++2).

Anal. Calcd. For $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClO}_3\text{S}$: C, 55.62; H, 3.23. Found: C, 55.70; H, 3.18.

Methyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furancarboxylate 33

化合物 **25** (3.4g, 11.5 mmol) の 1,4-ジオキサン(34 ml) 溶液にアジ化ナトリウム(1.1 g, 16.9 mmol) を加え、室温で 24 時間反応させた後、氷水にあげ析出した結晶を吸引

ろ過した。乾燥後、塩化メチレン-エーテルから再結晶すると mp 111°C (dec.)の白色針状晶 **33** が 3.3g (94%) 得られた。

IR (KBr): 2130 (N₃), 1725 (COOMe), 1685 (CON₃) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.98 (1H, dd, *J*=2, 8 Hz, Ph), 7.53- 7.05 (2H, m, Ph), 7.23 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 6.90 (1H, m, CH₃), 3.90 (3H, s, CH₃). MS *m/z*: 275 (M⁺-N₂).

Anal. Calcd. for C₁₃H₉N₃O₄S: C, 51.48; H, 2.99; N, 13.85. Found: C, 51.55; H, 3.00; N, 13.61.

Alkyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furoate 類 **34 - 38** の一般的合成法

Alkyl 5-(2-Chlorocarbonylphenylthio)-2-furoate 類 **26 - 30** 20 mmol を 1,4-ジオキサン 70 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 2 g (30 mmol) を加え、室温で 24 時間反応させた。氷水にあげ析出した結晶を吸引ろ過し、次いで水洗すると、対応する酸アジド **34 - 38** が得られた。

Ethyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furoate **34**

無色針状晶; mp 106 - 107 °C ; 収率 85 %

IR (KBr): 2140 (N₃), 1720, 1675 (CO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.00 - 6.62 (6H, m, Ph), 4.26 (2H, q, *J*=7 Hz, CH₂), 1.26 (3H, t, *J*=7 Hz, CH₃). MS *m/z*: 317 (M⁺), 289 (M⁺-28).

Anal. Calcd. for C₁₄H₁₁N₃O₄S: C, 52.99; H, 3.49; N, 13.24. Found: C, 53.05; H, 3.39; N, 13.31.

Propyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furoate **35**

淡黄色粉末結晶; mp 65 - 67 °C (dec.); 収率 97%

IR (KBr): 2140 (N₃), 1720, 1680 (CO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.80 - 6.76 (6H, m, Ph), 4.13 (2H, t, *J*=7 Hz, O-CH₂), 1.90 - 1.40 (2H, m, CH₂), 1.03 (3H, t, *J*=7 Hz, CH₃). MS

m/z : 331 (M^+), 303 (M^+-28).

Anal. Calcd. for $C_{15}H_{13}N_3O_4S$: C, 54.37; H, 3.95; N, 12.68. Found: C, 54.41; H, 3.89; N, 12.62.

i-Propyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furoate 36

無色粉末結晶; mp 85 - 89 °C (dec.); 収率 94%

IR (KBr): 2169 (N_3), 1730, 1675 (CO) cm^{-1} . 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.04 - 6.66 (6H, m, Ph), 5.31 - 4.90 (1H, m, CH), 1.31 (6H, d, $J=6$ Hz, $CH_3 \times 2$). MS m/z : 331 (M^+), 303 (M^+-28).

Anal. Calcd. for $C_{15}H_{13}N_3O_4S$: C, 54.37; H, 3.95; N, 12.68. Found: C, 54.31; H, 3.92; N, 12.71.

Butyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furoate 37

無色粉末結晶; mp 96 °C (dec.); 収率 80%

IR (KBr): 2140 (N_3), 1720, 1675 (CO) cm^{-1} . 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.05 - 6.67 (6H, m, Ph), 4.22 (2H, t, $J=6$ Hz, O- CH_2), 1.85 - 1.21 (4H, m, CH_2), 0.90 (3H, t, $J=6$ Hz, CH_3). MS m/z : 317 (M^+-28).

Anal. Calcd. for $C_{16}H_{15}N_3O_4S$: C, 55.64; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 55.56; H, 4.33; N, 11.97.

i-Butyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furoate 38

淡黄色粉末結晶; mp 76 °C (dec.); 収率 72%

IR (KBr): 2145 (N_3), 1730, 1680 (CO) cm^{-1} . 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.10 - 6.63 (6H, m, Ph), 4.21 - 4.00 (2H, m, CH_2), 2.30 - 1.89 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, $J=6$ Hz, $CH_3 \times 2$). MS m/z : 345 (M^+), 317 (M^+-28).

Anal. Calcd. for $C_{16}H_{15}N_3O_4S$: C, 55.64; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 55.71; H, 4.44; N,

11.95.

5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-cyanofuran 39

5-(2-Chlorocarbonylphenylthio)-2-cyanofuran **30** 2.6 g (10 mmol) を 1,4-ジオキサン 26 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 1 g (15 mmol) を加え、室温で 24 時間反応した後、氷水にあけ、析出した結晶をろ取した。水洗し乾燥すると、mp 97 - 98 °C (dec.) の無色針状晶 (**39**) が 2.6 g (97 %) 得られた。

IR (nujol): 2230 (CN), 2150 (N₃), 1695 (CO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.09 - 6.73 (6H, m, Ph). MS *m/z*: 242 (M⁺-28).

Anal. Calcd. for C₁₂H₆N₄O₂S: C, 53.33; H, 2.24; N, 20.73. Found: C, 53.63; H, 1.82; N, 20.65.

5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-acetylfuran 40

5-(2-Chlorocarbonylphenylthio)-2-acetylfuran **31** 2.8 g (10 mmol) を 1,4-ジオキサン 35 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 1 g (15 mmol) を加え、室温で 24 時間反応した後、氷水にあけ、析出した結晶をろ取した。水洗し乾燥すると、mp 99 - 100 °C (dec.) の淡黄色針状晶 **40** が 1.7 g (60 %) 得られた。

IR (KBr): 2140 (N₃), 1680 (CO) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.04 - 6.60 (6H, m, Ph), 2.42 (3H, s, CH₃). MS *m/z*: 259 (M⁺-28).

Anal. Calcd. for C₁₃H₉N₃O₃S: C, 54.35; H, 3.16; N, 14.63. Found: C, 54.41; H, 3.20; N, 14.58.

2,2'-Bis(5-Methoxycarbonyl-2-furylthio)carbanilide 43

Methyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furoate **33** 1 g (3.30 mmol) をジフェニルエーテル 6 ml の懸濁液とし、250°C に加温した同溶媒 10 ml 中に 30 分かけて滴下した。続い

て、30 分間反応させた後、溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶して、mp189 - 190°C の無色針状晶 **43** が 0.24 g (28 %)得られた。

IR (KBr): 3270 (N-H), 1728, 1650 (CO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.98 (1H \times 2, s, NH \times 2, exchangeable proton), 7.82 - 7.00 (4H \times 2, m, Ph-H \times 2), 7.28 (1H \times 2, d, $J=4\text{Hz}$, F-3 \times 2), 6.86 (1H \times 2, d, $J=4\text{Hz}$, F-4 \times 2), 3.73 (3H \times 2, s, CH $_3$ \times 2). MS m/z : 524 (M^+).

Anal. Calcd. for C $_25$ H $_{20}$ N $_2$ O $_7$ S $_2$: C, 56.97; H, 3.90; N, 5.08. Found: C, 57.24; H, 3.84; N, 5.34.

2,2'-Bis(5-Ethoxycarbonyl-2-furylthio)carbanilide 44

Ethyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furoate **34** 1 g (3.15 mmol) をジフェニルエーテル 10 ml の懸濁液とし、250°C に加温した同溶媒 6 ml 中に 20 分かけて滴下した。続いて、10 分間反応させた後、溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶して mp186 - 187°C の無色針状晶 **44** が 0.19 g (22 %) 得られた。

IR (KBr): 3290 (N-H), 1730, 1650 (CO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.04 (1H \times 2, s, NH \times 2, exchangeable proton), 7.80 - 7.08 (4H \times 2, m, Ph-H \times 2), 7.33 (1H \times 2, d, $J=4\text{Hz}$, F-3 \times 2), 6.91 (1H \times 2, d, $J=4\text{Hz}$, F-4 \times 2), 4.42 (2H \times 2, q, $J=7\text{Hz}$, CH $_2$ \times 2), 1.25 (3H \times 2, t, $J=7\text{Hz}$, CH $_3$ \times 2). MS m/z : 552 (M^+).

Anal. Calcd. for C $_{27}$ H $_{24}$ N $_2$ O $_7$ S $_2$: C, 58.68; H, 4.38; N, 5.07. Found: C, 58.72; H, 4.41; N, 5.13.

2,2'-Bis(5-Propoxycarbonyl-2-furylthio)carbanilide 45

Propyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furoate **35** 1 g (3.15 mmol) をオルトジクロロベンゼン 10 ml の懸濁液とし、160°C に加温した同溶媒 6 ml 中に 20 分かけて滴下した。続いて、20 分間反応させた後、溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムで再結晶して、mp 114 - 116°C の無色針状晶 **45** が 0.24 g (26 %) 得られた。

IR (KBr): 3270 (N-H), 1730, 1640 (CO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.05 (1H \times 2, s, NH \times 2, exchangeable proton), 7.81 - 7.08 (4H \times 2, m, Ph-H \times 2), 7.34 (1H \times 2, d, $J=4\text{Hz}$, F-3 \times 2), 6.90 (1H \times 2, d, $J=4\text{Hz}$, F-4 \times 2), 4.03 (2H \times 2, t, $J=7\text{Hz}$, -OCH $_2$ \times 2), 1.64 (2H \times 2, m, CH $_2$), 0.89 (3H \times 2, t, $J=7\text{Hz}$, CH $_3$ \times 2). MS m/z : 580 (M^+).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$: C, 59.98; H, 4.86; N, 4.82. Found: C, 59.96; H, 4.80; N, 4.87.

2,2'-Bis(5-Isopropoxycarbonyl-2-furylthio)carbanilide 46

Isopropyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furoate **36** 1 g (3.15 mmol) をオルトジクロロベンゼン 10 ml の懸濁液とし、160 $^\circ\text{C}$ に加温した同溶媒 6 ml 中に 20 分かけて滴下した。続いて、20 分間反応させた後、溶媒を減圧留去し、残渣をベンゼンで再結晶して、mp 138 - 139 $^\circ\text{C}$ の無色針状晶 **46** が 0.64 g (70 %) 得られた。

IR (KBr): 3300 (N-H), 1730, 1650 (CO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.06 (1H \times 2, s, NH \times 2, exchangeable proton), 7.82 - 7.08 (4H \times 2, m, Ph-H \times 2), 7.31 (1H \times 2, d, $J=4\text{Hz}$, F-3 \times 2), 6.90 (1H \times 2, d, $J=4\text{Hz}$, F-4 \times 2), 5.11 - 5.02 (1H \times 2, m, CH), 1.26 (6H \times 2, d, $J=6\text{Hz}$, CH $_2$). MS m/z : 580 (M^+).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$: C, 59.98; H, 4.86; N, 4.82. Found: C, 59.99; H, 4.82; N, 4.88.

2,2'-Bis(5-Butoxycarbonyl-2-furylthio)carbanilide 47

Butyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furoate **37** 1.1 g (3.15 mmol) をジフェニルエーテル 10 ml の懸濁液とし、250 $^\circ\text{C}$ に加温した同溶媒 6 ml 中に 20 分かけて滴下した。続いて、30 分間反応させた後、溶媒を減圧留去し、残渣をベンゼンで再結晶して、mp 105 - 109 $^\circ\text{C}$ の淡黄色プリズム晶 **47** が 0.22 g (23 %) 得られた。

IR (KBr): 3290 (N-H), 1730, 1640 (CO) cm^{-1} . MS m/z : 608 (M^+).

Anal. Calcd. for C₃₁H₃₂N₂O₇S₂: C, 61.17; H, 5.30 ; N, 4.64. Found: C, 61.20; H, 5.34 ; N, 4.64.

2,2'-Bis(5-Isobutoxycarbonyl-2-furylthio)carbanilide 48

Isobutyl 5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-furoate **37** 1.1 g (3.15 mmol) をジフェニルエーテル 10 ml の懸濁液とし、250°C に加温した同溶媒 6 ml 中に 20 分かけて滴下した。続いて、30 分間反応させた後、溶媒を減圧留去し、残渣をベンゼンで再結晶して、mp 113 - 116°C の淡黄色プリズム晶 **48** が 0.22 g (23 %)得られた。

IR (KBr): 3300 (N-H), 1720, 1650 (CO) cm⁻¹. MS *m/z*: 608 (M⁺).

Anal. Calcd. for C₃₁H₃₂N₂O₇S₂: C, 61.17; H, 5.30 ; N, 4.64. Found: C, 61.21; H, 5.27 ; N, 4.59.

2,2'-Bis(5-Cyano-2-furylthio)carbanilide 49

5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-cyanofurane **38** 1.1 g (3.70 mmol) をジフェニルエーテル 6 ml の懸濁液とし、250°C に加温した同溶媒 10 ml 中に 30 分かけて滴下した。続いて、30 分間還流した後、溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸で再結晶して、mp 240 - 241°C の無色針状晶 **49** が 0.22 g (26 %) 得られた。

IR (KBr): 3270 (N-H), 2230 (CN) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.00 (1H×2, s, NH×2, exchangeable proton), 7.87 - 6.98 (4H×2, m, Ph-H×2), 7.62 (1H×2, d, *J*=4Hz, F-3×2), 6.90 (1H×2, d, *J*=4Hz, F-4×2). MS *m/z*: 492 (M⁺).

Anal. Calcd. for C₂₃H₁₄N₄O₃S₂: C, 60.25; H, 3.08; N, 12.22. Found: C, 60.21; H, 3.03; N, 12.18.

2,2'-Bis(5-Acetyl-2-furylthio)carbanilide 50

5-(2-Azidocarbonylphenylthio)-2-acetylfurane **39** 1.1 g (3.48 mmol) をジフェニルエーテ

ル 10 ml の懸濁液とし、250°C に加温した同溶媒 6 ml 中に 20 分かけて滴下した。続いて、20 分間還流した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルで再結晶して、mp 194 - 196°C の無色針状晶 **50** が 0.20 g (22 %) 得られた。

IR (KBr): 3270 (N-H), 1685, 1655 (CO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.07 (1H \times 2, s, NH \times 2, exchangeable proton), 7.83 - 7.08 (4H \times 2, m, Ph-H \times 2), 7.48 (1H \times 2, d, $J=4\text{Hz}$, F-3 \times 2), 6.84 (1H \times 2, d, $J=4\text{Hz}$, F-4 \times 2), 2.36 (3H \times 2, s, CH $_3$ \times 2). MS m/z : 492 (M^+).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: C, 60.96; H, 4.09; N, 5.69. Found: C, 60.91; H, 4.02; N, 5.73.

Methyl 5-(2-Isocyanatophenylthio)-2-furancarboxylate **41**

クロロベンゼン(40 ml) を加熱還流中に **33** (4.0g, 13.2 mmol) のクロロベンゼン (24 ml) 懸濁液を 30 分以上かけて滴下した。反応混合物を 30 分加熱還流した後、クロロベンゼンを減圧下留去した。残渣をリグロインで再結晶して、mp 92-93°C の白色針状晶 **41** が 2.8 g (78%) 得られた。

IR (KBr): 2220 (NCO), 1725 (COOMe) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40-7.08 (4H, m, Ph), 7.17 (1H, d, $J=4\text{ Hz}$, F-3), 6.63 (1H, d, $J=4\text{ Hz}$, F-4), 3.83 (3H, s, CH $_3$), 3.90 (3H, s, CH $_3$). MS m/z : 275 (M^+), 244 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$: C, 56.72; H, 3.30; N, 5.09. Found: C, 56.87; H, 3.37; N, 4.81.

5H-2-Methoxycarbonyl-4-oxofuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine **42**

(分子内 Friedel-Crafts 反応による合成)

90 - 100°C に加温した塩化アルミニウム (1.2g, 9.0mmol) のオルトジクロロベンゼン(40ml)懸濁液中に、化合物 **41** (2.0g, 7.3mmol) のオルトジクロロベンゼン(20 ml) 溶液を加えた。150 °C に加熱して 1 時間反応させたのち、氷水中にあげジクロロメタンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留

去し、残渣をメタノールで再結晶して、mp 262 - 264°C (dec.)の無色針状晶 **42** が 0.5g (25 %) 得られた。

IR (KBr): 3180 (NH), 1745 (COOMe), 1675 (CONH) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.51 (1H, brs, NH, exchangeable proton) 7.53 (1H, dd, $J=1.5, 7.7$ Hz, Ph), 7.45 (1H, dt, $J=1.5, 7.7$ Hz, Ph), 7.44 (1H, s, F-3), 7.33 (1H, dd, $J=1.5, 7.7$ Hz, Ph), 7.23 (1H, dt, $J=1.5, 7.7$ Hz, Ph), 3.83 (3H, s, CH_3). MS m/z : 275 (M^+), 244 (M^+-OMe), 216 (M^+-COOMe).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$: C, 56.72; H, 3.30; N, 5.09. Found: C, 56.51; H, 3.32; N, 4.87.

Methyl 5-(2-Methoxycarbonylamino-phenylthio)-2-furancarboxylate **51**

化合物 **33** (5.5g, 20mmol)を無水メタノール 10ml に懸濁させ、無水メタノール 40ml を加熱還流中に 30 分かけて滴下し、さらに 1 時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去し、残渣を乾燥して、mp 71 - 72°C の白色針状晶 **51** が 6.0g (98 %) 得られた。

IR (nujol) : 3360 (N-H), 1727, 1722 (C=O) cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}$ (Acetone- d_6) δ : 8.03 (1H, bs, NH), 7.93 - 6.68 (6H, m, Ph and F-H), 3.78 (3H, s, CH_3), 3.70 (3H, s, CH_3), MS: m/z 307 (M^+)

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$, C, 54.71; H, 4.26; N, 4.56. Found: C, 54.92; H, 4.14; N, 4.56.

5H-2-Methoxycarbonyl-4-oxofuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine **42**

(Bischler-Napieralski 反応による合成)

化合物 **51** (0.614g, 2mmol) を五酸化二リン (0.8g) のオキシ塩化リン 7 ml 懸濁液中で 10 分間加熱還流した。室温に戻し、氷水中にあげ、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をメタノールで再結晶して、無色針状晶 **42** が 32 mg (5.5 %) 得られた。

2-Methoxycarbonylfuro[2,3-*b*]thiochromone 52

化合物 **25** (12.0g, 40.5mmol) の二硫化炭素 (120 ml) 溶液中に塩化アルミニウム (10.8g, 81mmol) を加え、7時間加熱還流した後、氷水中に空けた。析出した結晶をろ取り、メタノールで再結晶して、mp 164 - 165 °C の白色針状晶 **52** が(9.7 g, 92 %) 得られた。

IR (KBr): 1740 (COOMe), 1645 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.57 (1H, m, Ph), 7.80 (1H, s, F-3), 7.62-7.43 (3H, m, Ph), 3.93 (3H, s, CH_3). MS m/z : 260 (M^+), 229 (M^+-OMe).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$: C, 59.99; H, 3.10. Found: C, 60.03; H, 3.20.

2-Methoxycarbonylfuro[2,3-*b*]thiochromthione 54

化合物 **52** (4.0 g, 15.4 mmol) のピリジン (80 ml) 溶液中に、五硫化二リン (4.0 g, 18 mmol) を加え、アルゴン気流下 120 °C で 40 分間加熱した後、ピリジンを減圧留去した。残渣に水を加え粗結晶をろ取り、クロロホルム-*n*-ヘキサンより再結晶すると mp 116 °C の褐色粉 **54** が (4.1 g, 98 %)得られた。

IR (KBr): 1725 (COOMe) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.03 (1H, m, Ph), 8.00 (1H, s, F-3), 7.62 - 7.42 (3H, m, Ph), 3.93 (3H, s, CH_3). MS m/z : 276 (M^+), 245 (M^+-OMe).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}_2$: C, 56.51; H, 2.92. Found: C, 56.37; H, 2.99.

2-Methoxycarbonylfuro[2,3-*b*]thiochrome Oxime 53

化合物 **54** (1.8 g, 6.5 mmol) のピリジン (16 ml) 溶液中に塩酸ヒドロキシルアミン (1.6 g, 23 mmol) を加え、90 °C で 1 時間加熱した後、氷水中に空けた。残渣をろ取り、メタノールから再結晶すると mp 222 °C (dec.) の褐色針状晶 **53** (1.2g, 67%) が得られた。

IR (KBr): 3360 (OH), 1705 (COOMe) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 11.77 (1H, s, OH, exchangeable proton), 8.25 (1H, m, Ph), 8.08 (1H, s, F-3), 7.56-7.23 (3H, m, Ph) 3.83 (3H, s,

CH₃). MS *m/z*: 275 (M⁺), 244 (M⁺-OMe).

Anal. Calcd for C₁₃H₉NO₄S: C, 56.72; H, 3.30; N, 5.09. Found: C, 56.93; H, 3.36; N, 4.97.

Methyl 5-(2-Benzoyloxycarbonylphenoxy)-2-furancarboxylate 56

サリチル酸ベンジル (40 g, 175.4 mmol) の DMSO (250 ml) 溶液中に水素化ナトリウム(60 %, 8.5 g, 212.5 mmol) を加えた。この混合物に Methyl 5-nitrofrancarboxylate (25.0 g, 146.2 mmol) の DMSO (50 ml) 溶液を加え、90 °C で 12 時間反応させた後、室温に戻し、氷水中にあけた。水相をベンゼンで抽出した。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ベンゼンを留去し、残渣をベンゼンによるシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色液体 **56** 35.5 g (69 %) が得られた。この化合物は、減圧下蒸留が不可能であった。

IR (neat): 1730 (COOMe and COOBzl) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.90 (1H, dd, *J*=2, 7 Hz, Ph), 7.57-7.10 (3H, m, Ph), 7.28 (5H, s, Ph), 7.00 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 5.26 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4), 5.23 (2H, s, CH₂), 3.77 (3H, s, CH₃). MS *m/z*: 352 (M⁺), 321 (M⁺-OMe), 261 (M⁺-Bzl).

Methyl 5-(2-Carboxyphenoxy)-2-furancarboxylate 55

化合物 **56** (20.0 g, 56.8 ml) のメタノール (350 ml) 溶液を 5 %パラジウム炭素 (3.5 g) を触媒として常圧で水素化した。触媒をろ過して除き減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール-水で再結晶して、mp 134 - 136°C の白色針状晶 **55** (9.3 g, 62 %) が得られた。

IR (KBr): 3130 - 2825 (OH), 1715 (COOMe), 1690 (COOH) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 13.16 (1H, brs, OH, exchangeable proton), 7.85 (1H, dd, *J*=2, 8 Hz, Ph), 7.63-7.43 (2H, m, Ph), 7.22 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 7.20 (1H, dd, *J*=2, 8 Hz, Ph), 5.53 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4), 3.73 (3H, s, CH₃). MS *m/z*: 262 (M⁺), 231 (M⁺-OMe).

Anal. Calcd for C₁₃H₁₀O₆: C, 59.55; H, 3.84. Found: C, 59.39; H, 3.88.

Methyl 5-(2-Chlorofoumylphenoxy)-2-furancarboxylate 57

塩化チオニル (40 ml) を化合物 **55** (8.0 g, 30.5 mmol) のベンゼン (160 ml) 溶液中に滴下し、8 時間加熱還流した。過剰の塩化チオニルとベンゼンを減圧下留去し、残渣を石油ベンジンで再結晶して、mp 77°C の黄色針状晶 **57** (6.5 g, 76 %) が得られた。

IR (KBr): 1785 (COCl), 1720 (COOMe) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.02 (1H, dd, *J*=2, 8Hz, Ph), 7.42(1H, m, Ph), 7.13 (1H, m, Ph), 7.00 (1H, d, *J*=4Hz, F-3), 6.98 (1H, dd, *J*=2, 8Hz, Ph), 5.58 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4), 3.56 (3H, s, CH₃). MS *m/z*: 282 (M⁺+2), 280 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₃H₉ClO₅: C, 55.63; H, 3.23. Found: C, 55.56; H, 3.29.

2,2'-Bis(5-Methoxycarbonyl-2-furyloxy)carbanilid 58

アジ化ナトリウム (0.6 g, 9.2 mol) の水 (6 ml) 溶液を 化合物 **57** (2.0 g, 7.1 mmol) のジオキサン (20 ml) 溶液中に滴下した。室温で 24 時間反応させた後、氷水中にあげ、エーテルで抽出した。エーテル相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をメタノール-水で再結晶して、mp 160 - 161 °C の白色針状晶 **58** (1.0 g, 56 %) が得られた。

IR (KBr): 3375 (NH), 1720 (COOMe) 1690 (NHCONH) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.24 (2H, dd, *J*=1.5, 8.0 Hz, Ph × 2), 8.26 (2H, brs, NH × 2, exchangeable proton), 7.19 (2H, dt, *J*=1.5, 8.0 Hz, Ph×2), 7.01 (2H, dd, *J*=1.5, 8.0 Hz, Ph × 2), 6.92 (2H, d, *J*=3.7 Hz, F-3 × 2), 6.91 (2H, dd, *J*=1.5, 8.0 Hz, Ph × 2), 5.23 (2H, d, *J*=3.7 Hz, F-4 × 2), 3.84 (6H, s, CH₃ × 2). MS *m/z*: 492 (M⁺).

Anal. Calcd for C₂₅H₂₀N₂O₉: C, 60.98; H, 4.09; N, 5.69. Found: C, 60.98; H, 4.19; N, 5.71.

Methyl 5-(2-Cyclicaminocarbonylphenylthio)-2-furancarboxylate 59 - 62 の一般的合成法

環状 2 級 アミン 類 (10.0 mmole) の無水ベンゼン溶液中に methyl 5-(2-isocyanatocarbonylphenylthio)-2-furancarboxylate (1.0 g, 3.6 mmole) の無水ベンゼン溶液を室温で滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、減圧下ベンゼンを留去した。残渣をベンゼン-ヘキサンで再結晶して、対応するカルバニリド体 **59-62** が得られた。

Methyl 5-(2-*N*-Methylpiperazinocarbamoyl phenylthio)-2-furancarboxylate **59**

mp 100 - 101 °C の無色針状晶 1.3 g (収率 96 %)。IR (KBr): 1740 (COOCH₃), 1675 (CONH) cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.15 (1H, dd, *J*=2, 8 Hz, Ph), 7.81 (1H, bs, NH, exchangeable proton), 7.53 (1H, dd, *J*=2, 8 Hz, Ph), 7.37 - 6.80 (2H, m, Ph), 7.07 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 6.41 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4), 3.85 (3H, s, COOCH₃), 3.61 (4H, t, *J*=6 Hz, piperazine), 2.47 (4H, t, *J*=6 Hz, piperazine), 2.33 (3H, s, NCH₃), ms: *m/z* 375 (M⁺).

Anal. Calcd. for C₁₈H₂₁N₃O₄S: C, 57.58; H, 5.64; N, 11.19. Found: C, 57.47; H, 5.63; N, 11.20.

Methyl 5-(2-Morpholinocarbamoyl phenylthio)-2-furancarboxylate **60**

mp 147 - 148 °C の無色針状晶, 0.96 g (収率 73 %) 。 IR (KBr): 1735 (COOCH₃), 1680 (CONH) cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.17 (1H, dd, *J*=2, 8 Hz, Ph), 7.86 (1H, bs, NH, exchangeable proton), 7.55 (1H, dd, *J*=2, 8 Hz, Ph), 7.37 - 6.80 (2H, m, Ph), 7.05 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 6.45 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4), 3.91-3.47 (8H, m, morpholine), 3.83 (3H, s, COOCH₃), ms: *m/z* 362 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₈N₂O₅S: C, 56.34; H, 5.01; N, 7.73. Found: C, 56.54; H, 5.00; N, 7.73.

Methyl 5-(2-Piperidinocarbamoyl phenylthio)-2-furancarboxylate **61**

mp 97 - 98 °C の無色針状晶、0.81 g (62 %) 。 IR (KBr): 1675 (COOCH₃), 1680 (CONH)

cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.08 (1H, dd, *J*=2,8 Hz, Ph), 7.68 (1H, bs, NH, exchangeable proton), 7.33 (1H, dd, *J*=2,8 Hz, Ph), 6.98 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 6.80 - 7.28 (2H, m, Ph), 6.30 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4), 3.80 (3H, s, COOCH₃), 3.47 (4H, bs, piperidine), 1.62 (6H, bs, piperidine), ms: *m/z* 360 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₈H₂N₂O₄S: C, 59.98; H, 5.59; N, 7.77. Found: C, 60.11; H, 5.61; N, 7.53.

Methyl 5-(2-Pyrrolidinocarbamoyl phenylthio)-2-furancarboxylate 62

mp 118 - 120 °C の無色針状晶、1.1 g (88 %) 。IR (nujol): 1735 (COOCH₃), 1670 (CONH) cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.30 (1H, dd, *J*=2,8 Hz, Ph), 7.60 (1H, bs, NH, exchangeable proton), 7.53 (1H, dd, *J*=2,8 Hz, Ph), 7.35 - 6.75 (2H, m, Ph), 7.30 (1H, d, *J*=4 Hz, F-3), 6.37 (1H, d, *J*=4 Hz, F-4), 3.83 (3H, s, COOCH₃), 3.66-3.43 (4H, m, pyrrolidine), 2.10-1.87 (4H, m, pyrrolidine), ms: *m/z* 346 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₈N₂O₄S: C, 58.94; H, 5.24; N, 8.09. Found: C, 59.17; H, 5.29; N, 8.14.

4-cyclicamino-2-methoxycarbonylfuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine 63 - 66 の一般的合成法

Methyl 5-(2-Aminocarbamoyl phenylthio)-2-furancarboxylate **59 - 62** の 2 mmole を五酸化二リン 0.8 g のオキシ塩化リン 7 ml の懸濁液中で 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、氷水にあげ炭酸水素ナトリウムで中性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、10%塩酸で逆抽出した。水層を分離し、炭酸水素ナトリウムで中性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層は、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をメタノールで再結晶して対応する閉環体 **63-66** が得られた。

4-*N*-Methylpiperazinyl-2-methoxycarbonyl-furo[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine 63

mp 153 - 154 °C の無色プリズム晶、0.29 g (40 %) 。 IR (nujol): 1730(COOCH₃) cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.33 - 6.74 (4H, m, Ph), 6.98 (1H, s, F-3), 3.99 - 3.39 (4H, m, piperazine), 3.83 (3H, s, COOCH₃), 2.71 - 1.94 (4H, m, piperazine), 2.33 (3H, s, NCH₃), ms: m/z 357 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₈H₁₉N₃O₃S: C, 60.49; H, 5.36; N, 11.76. Found: C, 60.74; H, 5.40; N, 11.64.

4-Morpholinyl-2-methoxycarbonylfuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine 64

mp 168 - 169 °C の無色針状晶、0.58 g (84 %)。 IR (nujol): 1720 (COOCH₃) cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.36 - 6.95 (4H, m, Ph), 7.02 (1H, s, F-3), 3.85 (3H, s, COOCH₃), 3.82 - 3.43 (8H, m, morpholine), ms: m/z 344 (M⁺), 313(M⁺ - OMe).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆N₂O₄S: C, 59.29; H, 4.68; N, 8.13. Found: C, 59.28; H, 4.68; N, 8.05.

4-Piperidiny-2-methoxycarbonylfuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine 65

mp 136 - 138 °C の無色プリズム晶、0.57 g (84 %) 。 IR (nujol): 1730 (COOCH₃) cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.30-6.72 (4H, m, Ph), 6.97 (1H, s, F-3), 3.82 (3H, s, COOCH₃), 3.53 (4H, bs, piperidine), 1.68 (6H, bs, piperidine), ms: m/z 342 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₈H₁₈N₂O₃S: C, 63.14; H, 5.30; N, 8.18. Found: C, 63.10; H, 5.44; N, 8.10.

4-Pyrrolidinyl-2-methoxycarbonylfuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine 66

mp 173 - 174 °C の無色針状晶、0.49 g (75 %)。 IR (nujol): 1720 (COOCH₃) cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.30 (1H, dd, *J*=7.70, 1.46 Hz, Ph), 7.72 (1H, dt, *J*=7.70, 1.46 Hz, Ph), 7.17 (1H, s, F-3), 7.11 (1H, dd, *J*=7.70, 1.46 Hz, Ph), 6.95 (1H, dt, *J*=7.70, 1.46 Hz, Ph), 3.88 (3H, s,

COOCH₃), 3.60 (4H, bs, CH₂×2), 2.00 (4H, bs, CH₂×2), ms: *m/z* 328 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆N₂O₃S: C, 62.18; H, 4.19; N, 8.53. Found: C, 62.15; H, 5.07; N, 8.29.

参考文献

- 1 堀岡正義, 高取吉太郎, 新薬論 改訂7版, 南山堂, 東京, 1993.
- 2 加藤進昌, 上島国利, 小山 司, 新規抗精神病薬のすべて, 先端医学社, 東京, 2004.
- 3 北 泰行, 平岡哲夫, 創薬化学 有機合成からのアプローチ, 東京化学同人, 東京, 2004, 付録1.
- 4 Tisler M., Heterocyclic Quinones in Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 45, Katritzky, A. R., Ed, Academic Press, Inc. London, pp56 (1989).
- 5 a) Rao M. M., and Kingston D. G. I., Plant anticancer agents. XII. Isolation and structure elucidation of new cytotoxic quinines from *Tabebuia cassinoides.*, *J. Nat. Prod.*, **45**, 600-604 (1982).
- 6 Sandermann W., Simatupang M. H., and Wendeborn W., Neue Chinone aus dem Kernholz von *Paratecoma peroba* Kuhl., *Naturwissenschaften.*, **55**, 38 (1968).
- 7 Inoue K., Chen C. C., Inouye H., and Kuriyama K., Quinones and Related Compounds in Higher Plants. Part 16. Naphthoquinones from *Radermachera sinica* Hemsl. (Bignoniaceae)., *J. Chem. Soc. Parkin Trans. 1*, 2764 (1974).
- 8 野口直人, 神田稔久, 奥 幸夫, 寺田澄男, 川島誠一郎, 抗 *Helicobacter pylori* 活性を有する、ペルー産薬用植物 CEDRON からの新規フロナフトキノン誘導体の構造, 日本薬学会 118 年会, 京都, 1998 年 3 月, 要旨集 2 p126.
- 9 a) Koyanagi J., Yamamoto K., Nakayama K., and Tanaka A., Preparation of 3-Bromo-2-methylfuran and 4-Bromo-2-methylfuran, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 1093

(1994).

b) *idem.*, A Short-step Synthesis of Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione, *ibid.*, **31**, 1303 (1994).

c) *idem.*, A Facile Synthesis of 2-Acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione, *ibid.*, **32**, 1289 (1995).

d) *idem.*, A New synthetic Route to 2-Substituted Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione, *ibid.*, **34**, 407 (1997).

e) *idem.*, Nucleophilic Substitutions of 2-Halonaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-diones and 2-Nitronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1579 (1997).

f) Koyanagi J., Ogawa M., Yamamoto K., Nakayama K., and Tanaka A., Nucleophilic Substitutions of 2-Chloronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione with Amines, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 301 (1998).

g) 小柳順一, 山本勝美, 菅谷愛子, 津田 整, 大口広美, 中山光治, 田中 昭, 小川雅之, Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione 誘導体の合成 4, 日本薬学会 118 年会, 京都, 1998 年 3 月, 要旨集 2 p87.

1 0 a) Tanaka A., Yakushijin K., and Yoshina S. (the late), Synthesis of 4*H*-Furo[2,3-*b*]indole Derivatives (1). A New Heterocyclic Ring System, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 975 (1977).

b) *idem.*, Synthesis of 4*H*-Furo[2,3-*b*]indoles. II. Bromination, Acylation and Nitration of 4*H*- and 4-Benzoylfuro[2,3-*b*]indoles, *ibid.*, **15**, 123 (1978).

c) *idem.*, Synthesis of 4*H*-Furo[3,2-*b*]indole Derivatives. III (1), *ibid.*, **16**, 785 (1979).

d) Nakashima Y., Kawashima Y., Amanuma F., Sota K., Tanaka A., and Kameyama T., Furo[3,2-*b*]indole Derivatives. I. Synthesis and Analgesic and Anti-inflammatory Activities of 4,6-Disubstitutedfuro[3,2-*b*]indole-2-carboxamide Derivatives, *Chem.*

- Pharm. Bull.*, **32**, 4271 (1984).
- 1 1 a) Nakashima Y., Kawashima Y., Sato M., Okuyama S., Amanuma F., Sota K., and Kameyama T., Furo[3,2-*b*]indole Derivatives. II. Synthesis and Analgesic and Anti-inflammatory Activities of 4-Alkoxy carbonyl-2-morpholinofuro[3,2-*b*]indole Derivatives *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5250 (1985).
- b) Kawashima Y., Sota K., Hatada Y., Okuyama S., Amanuma F., Nakashima Y., Sota K., and Moriguchi I., Furo[3,2-*b*]indole Derivatives. III. Structure-Activity Studies of 4,6-Disubstituted N-(3-Piperidinopropyl)furo[3,2-*b*]indole-2-carboxamide Derivatives for Analgesic and Anti-inflammatory Activities, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3267 (1986).
- c) Kawashima Y., Hosoda K., Goto J., Sato M., Hatada Y., Asami Y., Nakashima Y., and Sato K., Furo[3,2-*b*]indole Derivatives. VI. Synthesis and Inhibitory Effect on Platelet Aggregation of Furo[3,2-*b*]indole Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 5149 (1986).
- d) Kawashima Y., Amanuma F., Sato M., Okuyama S., Nakashima Y., Sato K., and Moriguchi I., Structure-Activity Studies of 4,6-Disubstituted 2-(Morpholinocarbonyl)-furo[3,2-*b*]indole Derivatives with Analgesic and Anti-inflammatory Activities, *J. Med. Chem.*, **29**, 2284 (1986).
- 1 2 Ogawa M., Koyanagi J., Sugaya A., Tsuda T., Ohguchi H., Nakayama K., Yamamoto K., and Tanaka A., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, accepted.
- 1 3 Fukuyama Y., Kawashima Y., Miwa T., and Tokoroyama T., Preparation of 3-Lithiofuran. An Efficient Synthesis of 3-Furoic Acid, *Synthesis*, **6**, 443 (1974).
- 1 4 Ito K., Yakushijin K., Yoshina S. (the late), Tanaka A., and Yamamoto K., Synthesis of Furo[2,3-*c*]isoquinoline Derivatives, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 301(1978).

- 1 5 Tanaka A., and Usui T., Studies on Furan Derivatives. XIII. Thermolysis of Methyl 5-(2-Azidophenoxy)-2-furoate, *Heterocycles*, **16**, 963(1981).
- 1 6 Ogawa M., Okamoto H., Sakuma K., Koyanagi J., Yamamoto K., and Tanaka A., *J. Heterocycl. Chem.*, submitted.
- 1 7 Gilman H., Burtner R. R., Calloway N. O., and Turck J. A. V. Jr., The Friedel-Crafts Reaction with Nitro Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 907(1935).
- 1 8 a) 菅野三郎, 詫摩真澄, 渡辺重信, 村井旬子, 食品添加物の分析に関する研究 (第 10 報) 比色法による食品中の 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリル酸アミド (フリルフラマイド) の新定量法, *食衛誌*, **7**, 140(1966).
- b) 菅野三郎, 詫摩真澄, 渡辺重信, 村井旬子, 食品添加物の分析に関する研究 (第 13 報) 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)-acrylamide および 4-Nitropyridine-*N*-oxide の水酸化ナトリウム処理による亜硝酸イオンの遊離, *食衛誌*, **7**, 493(1966).
- 1 9 Oliverd J., and Heotis J. P., Synthesis of 4-Oxoglutaraldehydic Acid Derivatives from Nitrofurans and Aminofurans, *J. Org. Chem.*, **33**, 2552(1968).
- 2 0 Snyder H. R. Jr., and Seehausen P. H., A Novel Displacement Reaction of 5-Nitro-2-furaldehyde, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 385(1973).
- 2 1 Lieb F., and Eiter K., Nucleophile Substitutionsreaktionen am 5-Nitro-2-furfurol, *Liebigs Ann. Chem.*, **761**, 130(1972).
- 2 2 Severin Th., and Kullmer H., Umsetzung von 2,5-Dinitroduran mit CH-aciden Verbindungen, *Chem. Ber.*, **106**, 1688(1973).
- 2 3 Knoppová V., Kada R., and Kovác J., KINETICS OF NUCLEOPHILIC DISPLACEMENT OF 2,5-DISUBSTITUTED FURANS, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, **44**, 2417(1979).
- 2 4 Tanaka A., Usui T., and Shimadzu M., Studies on Furan Derivatives. IX. Nucleophilic

- Substitution of 5-Nitro-2-furancarbaldehyde: Preparation of 5-Phenoxy-2-furancarbaldehydes, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2846(1980).
- 2 5 Shimadzu M., Ishikawa N., Yamamoto K., and Tanaka A., Studies on Furan Derivatives. XIV. Nucleophilic Substitution of Methyl 5-Nitro-2-furancarboxylate and 5-Nitrofuran-2-nitrile, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1179(1986).
- 2 6 Effenberger F., and Gleiter R., Die Friedel-Crafts-Reaktion von Isocyanaten mit Benzolderivaten, *Chem. Ber.*, **97**, 472(1964).
- 2 7 Takai H., Obase H., and Teranishi M., Reaction of Spiro[4*H*-3,1-benzoxazine-4,4'-piperidi]-2(1*H*)-one Derivatives and Related Compounds with Phosphorus Oxychloride, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**(5), 1907(1986).
- 2 8 小川雅之、藤原直子、山秀清志、山本勝美、田中 昭, Furobenzothiazepine 類の簡易合成, 日本薬学会第 120 年会, 岐阜, 2000 年 3 月, 要旨集 2 p9.
- 2 9 Nagarajan K., Kulkarni C. L., and Venkateswarlu A., Condensed Heterotricycles: Beckmann Rearrangement of Xanthone & Thioxanthone Oximes as Route to Dibenz[*b,f*][1,4]oxazepine & Thiazepines, *Indian J. Chem.*, **12**, 247(1974).
- 3 0 Yamamoto K., Koyanagi J., Horie I., Ogawa M., Sakuma K., and Tanaka A., Synthesis of a New Compound, 5*H*-2-Methoxycarbonyl-4-oxofuro[2,3-*b*][1,5]benzothiazepine, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**(12), 2064 (1995).
- 3 1 Tanaka A., Usui T., and Shimadzu M., Studies on Furan Derivatives. XII. Nucleophilic Substitution of Methyl 5-Nitro-2-furancarboxylate. Preparation of Methyl 5-Phenoxy-2-furancarboxylates., *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 1241(1981).
- 3 2 山本勝美、小柳順一、堀江育子、小川雅之、佐久間克也、田中 昭, Furo[2,3-*b*][10,5]benzothiazepine-4(5*H*)one 誘導体の合成, 第 22 回複素環化学討論会, 仙台, 1991 年 10 月, 講演要旨集 p 97.

- 3 3 Schmutz J., Künzle F., Humziker F., and Gauch R., Über in 11-Stellung amino-substituierte Dibenzo[b,f]-1,4-thiazepine und -oxazepine, *Helv. Chem. Acta*, **50**, 245(1967).
- 3 4 Usui T., Tsubone Y., and Tanaka A., Studies on Furan Derivatives. X. Preparation of 2-Methylfuro[2,3-c]quinoline Derivatives, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 849 (1985).
- 3 5 Ogawa M., Koyanagi J., Sakuma K., Tanaka A., and Yamamoto K., Facile Synthesis of Frobenzothiazepines, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 819 (1999).
- 3 6 Howell C. F., Hardy R. A. Jr., Quinones N. Q., 2-Chloro-11-(1-Piperaziny)Dibenz-[b,f][1,4]Oxazepine, NonToxic Acide Addition Salts thereof, and Therapeutic Compositions containing said Oxazepine or Salts., British. Patent 1192812 [*Chem. Abstr.*, **74**, 141902k (1971)].
- 3 7 Irwin S, Comprehensive Observational Assessment: Ia. A Systematic, Quantitative Procedure for Assessing the Behavioral and Physiologic State of the Mouse. *Psychopharmacologia*, **13**, 222-257(1968).
- 3 8 Sara, S.J. and David-Remacle M., Recovery from Electroconvulsive Shock-Induced Amnesia by Exposure to the Training Environment: Pharmacological Enhancement by Piracetam., *Psychopharmacologia* **36**, 59-66(1974).
- 3 9 Ellman G. L., Courtney K. D., Andres V. Jr., and Featherstone R. M., A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochem. Pharmacol.*, **7**, 88(1961).
- 4 0 Whittle B. A., THE USE OF CHANGES IN CAPILLARY PERMEABILITY IN MICE TO DISTINGUISH BETWEEN NARCOTIC AND NONNARCOTIC ALALGESICS., *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **22**, 246-253(1964).

