

本類藥物易出現幻覺、不安、興奮等之精神症狀

上述由於加齡而隨伴神經系之機能減低，而導致生命維持機構之統合調節機能減低。因此關於中樞神經系統，老年者使用藥物時，因其對導物感受性之變化及代謝排泄之遲延等，使用時要特別加以注意。尤其對於安全性症加以考慮之處為，向精神藥之一般藥理作用<sup>1)</sup>，及發現中毒作用

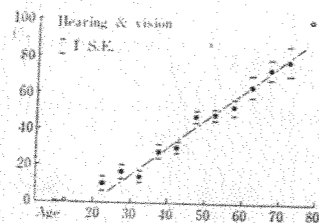


圖1：人之聽力及視力障礙之發現率與年齡之變化推移 ( Webster (4) 1974 )

時，應如何處置其對策。因此從動物至人；或由於從人至動物之 feedback，為今後研究之趨勢。

老年者之精神障礙，由於器質、心理、環境等外在因素，及其他有關因素所引起者為多，故應加以治療。又向精神藥之適用範圍很廣泛，不能輕意加以使用，本文之目的為喚起使用向精神藥時應加以注意。(註：本文以日文發表於 Geriatric Medicine vol 17, No. 2, 1979)。

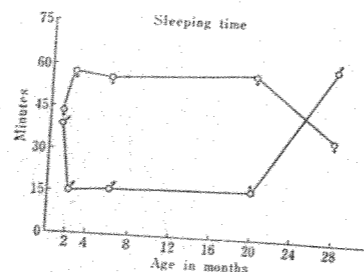


圖2：老鼠由於加齡 hexobarbital 對睡眠時間之變化推移 ( Streicher (6) 1955 )

壹、強力精神安定藥 major tranquilizer, 神經抑制藥 neuroleptics

1) phenothiazine 衍生物 ( chlorpromazine, acetylpromazine, levomepromazine, metoxypromazine, prochlorperazine, perphenazine, thioridazine, trifluoperazine, promethazine )

2) rauwolfia alkaloids ( reserpine )

3) benzquinolizine ( tetrabenazine )

4) butyrophenone 衍生物 ( haloperidol )

5) lithium

貳、緩和及精神安定藥 minor tranquilizer

1) propandiol dicarbamate ( meprobamate )

2) benzodiazepine 衍生物 ( chlordiazepoxide, diazepam, nitrazepam, oxazepam )

3) 其他抗不安藥 ( azacyclonol, benactyzine, ectylurca )

參、抗抑鬱藥 antidepressant drugs

1) 精神與興奮藥 psychostimulant ( amphetamine, piperadrol, methylphenidate )

2) 感情調整藥 thymoleptics

i) dibenzazepine ( imipramine )

ii) dibenzocycloheptadine ( amitriptyline )

3) thymerehics

4) MAO inhibitor

# ヘテロ環化合物の研究

## Furo [3.2-C] Pyrazole 誘導體の合成

## Furo [3.2-C] Pyrazole 類の合成化學的研究

作者：

吉名重多賀博士 日本名城大學教授  
田中昭博士 日本城西大學教授

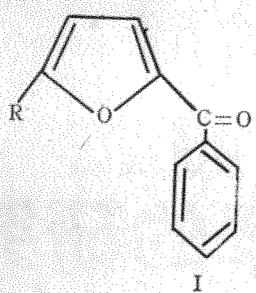
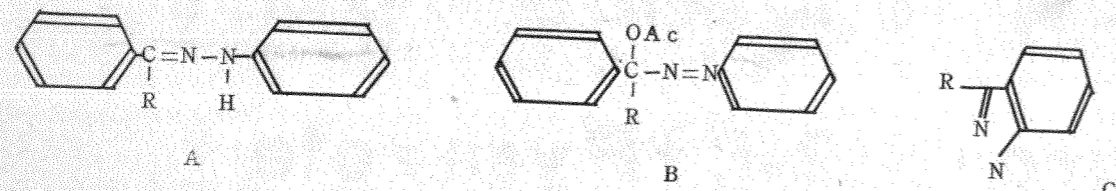
郭盛助博士

日本名城大學藥學博士  
本院 R3

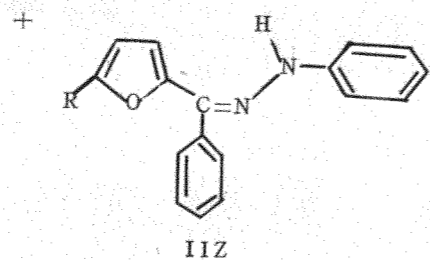
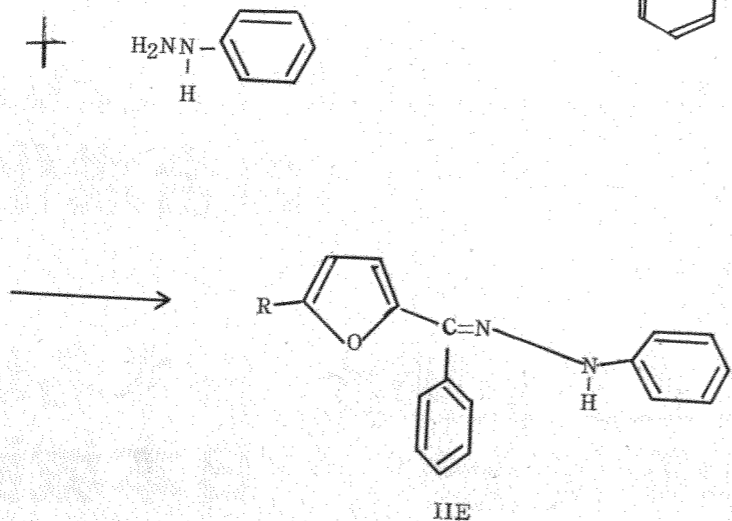
指導：郭盛助教授

譯者：廖名權





- Ia: R=H  
 Ib: R=CH<sub>3</sub>  
 Ic: R=Br  
 Id: R=COOCH<sub>3</sub>  
 Ie: R=NO<sub>2</sub>



- |                            |                           |
|----------------------------|---------------------------|
| IIaE: R=H                  | IIa: R=H                  |
| IIbE: R=CH <sub>3</sub>    | IIb: R=CH <sub>3</sub>    |
| IIcE: R=Br                 | IIc: R=Br                 |
| IIdE: R=COOCH <sub>3</sub> | IId: R=COOCH <sub>3</sub> |
| IIeE: R=NO <sub>2</sub>    | IIe: R=NO <sub>2</sub>    |

Condensed Furan 衍生物在很早以前即有學者從事於研究，尤其是 benzofuran, dibenzofuran 等衍生物的研究，陸續的有很多報告。又 furopyridine, furopyrimidine, furopyridazine 及 furoquinoline 等缺乏 electron 的 N-hetero ring 和 furan ring 所形成的 Condensed furan derivatives 也陸續的有很多報告由學者提出。但是  $\pi$  電子過剩之 N-hetero five members ring 和 furan ring 的 Condensed ring 化合物幾乎沒有人來做研究報告。然而 pyrazole 衍生物在重要的醫藥品中均有之。所以作者對 Furo[3.2-C] pyrazole 類的生物活性特別感到興趣，於是作了其合成化學的研究。

1965年 Norman 等即有 1-arylidazole 類合成法的報告，即他們是將 Aromatic Ketone phenylhydrazone 類以 LTA 來氧化，形成的中間體(B)再用 Lewis Acid 來處理，即得到 1-Arylidazole(C)。又這種閉環性的反應機構是一種 electrop-

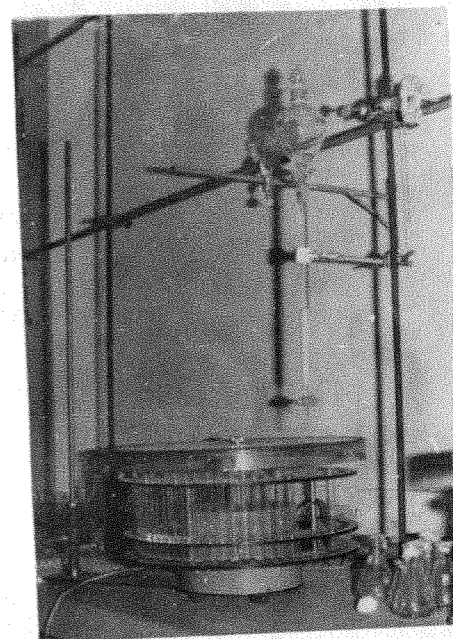
hilic reaction 的特性已有人提出報告，所以著者等從事 Furo[3.2-C] pyrazole 類的合成時即參照了 Norman 等人的方法，利用 5-substituted-2-Furyl phenyl ketone phenylhydrazone 類 (IIa-e) 從事以下的實驗：

(IIa-e) 是 5-substituted-2-furyl phenyl ketone 類與過量的 phenylhydrazine 在 ethanol 中 reflux 而合成者。實際上從反應液中所得到的混合物，經分別再結晶法和 Colum Chromatography 分離精製後即可分離出 [(IIa-e)-(IId-e)] 與 [(IIaz)-(IIdz)] 等二種生成物。首先關於 IIae (mp: 105-107 °C) 及 IIaz (mp: 80-82 °C) 的結構分析如下：即，IIae 與 IIaz 二者之 Mass 均有相同之 parent peak ( $M^+$  262)，又元素分析值均與 C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O 相對符合，可見二者是互為異構物。關於 IIae, IIaz 的 NMR 光譜，在 DMSO-d<sub>6</sub> 中，IIae 的 furan ring 第 3 位 proton (以下略記成 H<sub>3</sub>) 所引起之 signal 在  $\delta$  = 6.14 ppm，而 IIaz 之 H<sub>3</sub> signal 係在  $\delta$  = 6.84 ppm 比 IIae 者稍微偏向於高磁場，這可能是因為受到 C=N 結合的影響。更且對於 benzene-d<sub>6</sub> 中 IIae 的 H<sub>3</sub> signal 是與在 DMSO-d<sub>6</sub> 中者大致相同，約在 6.10 ppm，然而 IIaz 的 H<sub>3</sub> signal 在  $\delta$  = 6.17 ppm，和 IIae 比較下很明顯的是受到 Solvent effect 的影響而偏向於高磁場。以上之 NMR 光譜的結果與順度，田中基明等作者所發表的 2-Acetyl furan 之 hydrazone 類的 E, z- 體在 NMR 光譜所顯示之 H<sub>3</sub> signal 相似，而且也和 Karabatsos 等作者所發表的 Aliphatic ketone phenyl hydrazone 類之二異構物在於 solvent effect 的情況相符合，因此我們就大膽的斷定了 IIae 與 IIaz 之結構。

對於 IIb-d 的 E 體和 Z 體在 NMR 光譜中被認為有同樣的現象，所以各個的結構也相同的可推斷出來。

又如表 1 所示，將 IIa-d 的 z 體和 E 體之 mp 與 Rf 值比較，Z 體之 mp 總是比 E 體高，而 Rf 值比 E 體為小。續而將 IIae 溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中，加入 LTA，在室溫下反應，產物  $\alpha$ -(2-furyl)- $\alpha$ -phenylazobenzyl acetate (IIIa) 未被分離精製，直接用 BFE 處理 mp: 147-149 °C 的結晶物將可獲得到，在 IR 光譜上，IIae IR 所擁有之  $\nu_{\text{NH}}$  3318 cm<sup>-1</sup> 的吸收已消失，又在 NMR 光譜上，fu-

ranring 在第 4 個 proton 之 signal 以 doublet 的形式在  $\delta$  = 6.80 ppm 出現。從上述分析 data，我們可以推測 Compound IIae 之 furan ring 第 3 位已有取代 (ring formation)，而反應生成物 IIIa 被推定為 1,3-diphenylfuro[3.2-C] pyrazole。



另一方面與 IIae 和 IIaz 在同樣條件場所來處理，大體上能得到相同收率的 IIIa，從這個事實可知 E 體和 Z 體在反應時所產生之中間體均為相同 (如 Chart 2 所示)。

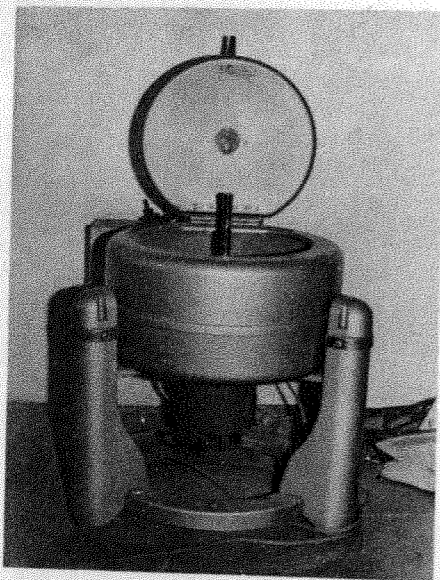
因此在以下的實驗裏 E, Z 體均不經分離而以其 Compound 供作 ring formation 之反應。

作者為了提高 III 之 yield，將上述中間體之生成及 ring formation 二個步驟同時進行，但其 yield 之提高却相當有限。

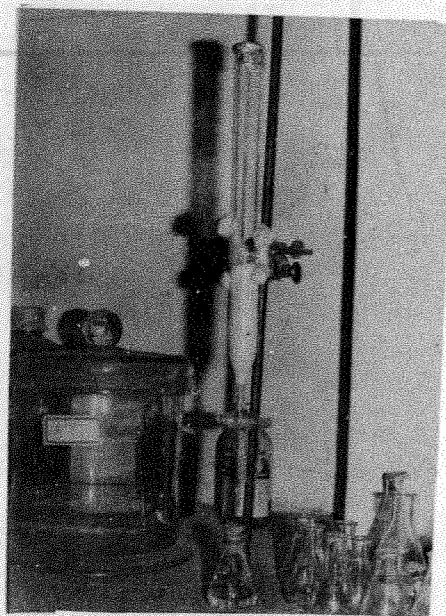
接著，作者等為了探求在 Furan ring 第 5 位 functional group 對 ring formation 的影響而從事以下的研究：

首先，nucleophilic group CH<sub>3</sub> 在 furan 第 5 位存在時之 Compound，用 LTA 與 BFE 的混合物在短時間的反應，則可得到 72% 的產物：5-methyl-1,3-diphenyl-furo[3.2-C] pyrazole (IIIb) 這種結構可用各種 spectrum 來加以確認。而 5-b-

romo-2-furyl phenyl ketone phenylhydrazone (IIc) 亦用同樣的方法來處理，可得到30%的yield: 5-bromo-1,3-diphenylfuro[3,2-C]pyrazole。



關於具有methoxycarbonyl基之II d 閉環反應，將II d 溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中，在室溫下和LTA反應可得生成物III d，對於這個Compound 上有之C=O吸收。(1730, 1770 cm<sup>-1</sup>)。又這個uv 光譜的λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup>是266 mμ，比原反應物II d 的λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup>(370 mμ)更偏於短



在 6.85 (J = 4.0 H<sub>2</sub>) 及 = 7.40 ppm (J = 4 H<sub>2</sub>) 出現。

波長，在NMR Spectrum上兩個CH<sub>3</sub> group 之signal在 = 2.25 ppm (3H, S, CH<sub>3</sub>, CO-) 及 = 3.80 ppm (3H, S, -COOCH<sub>3</sub>) 出現。又furan ring之3位與4位proton signal 是在 = 6.85 ppm (J = 4.0 H<sub>2</sub>) 及 = 7.40 ppm (J = 4.0 H<sub>2</sub>) 出現。從以上的光譜和元素分析的結果，我們可以推定III d 是α(5-methoxy carbonyl-2-furyl)-α-phenyl-azobenzene。繼而將III d 用BFE 處理，所得到的生成物(II d)之IR spectrum及反應原料III d 之IR spectrum 上 1770 cm<sup>-1</sup> 的Vc=O 的吸收已消失。又III d 之NMR 上之CH<sub>3</sub> signal (= 2.25 ppm) 也已不在II d 上出現。

而且furan ring 3位或4位之signal



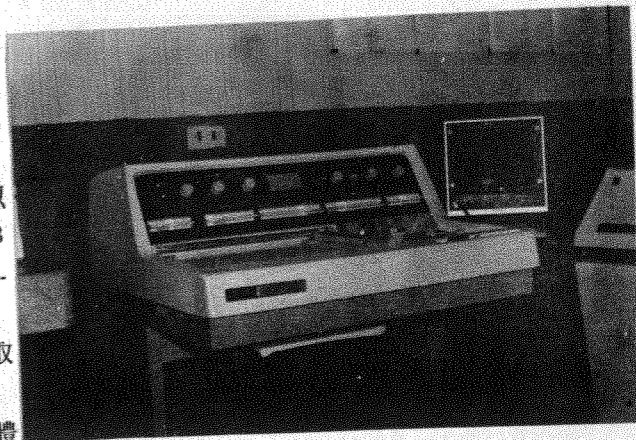
從以上data，再加上元素分析的結果，II d 的結構3-(5-methoxy carbonyl, 2-furyl) 1-phenylindazole 業已推定。II d 通常加水分解，繼續在quinolin 中進行脫碳酸，可得到3-(2-furyl) 1-phenylindazole (VII)，這個NMR spectrum 是在 : 6.50 ppm (double, doublet J<sub>3.4</sub> = 3.5 H<sub>2</sub>, J<sub>4.5</sub> = 2.0 H<sub>2</sub>) 上是屬於Furan ring 的4位proton之signal。在 : 6.95 ppm (double-doublet, J<sub>3.4</sub> = 3.5 H<sub>2</sub>, J<sub>3.5</sub> = 1.0 H<sub>2</sub>) 是屬於Furan ring 第3位的proton signal。由這此NMR spectrum data 我們可以推知VII是monosubstituted furan Co.

mpound 於是Vd 的structure 也就可確認了。

若中間體III d 不分離比較，III a 合成法的進行也同樣的可以得到。具有electron-withdrawing 更強的nitro group 之5-nitro-2-Furyl phenyl ketone phenyl Hydrazone (IIe) 和II d 相同，以LTA及BFE 的混合物來反應時，可以得到3-(5-nitro-2-furyl)-1-phenylindazole。

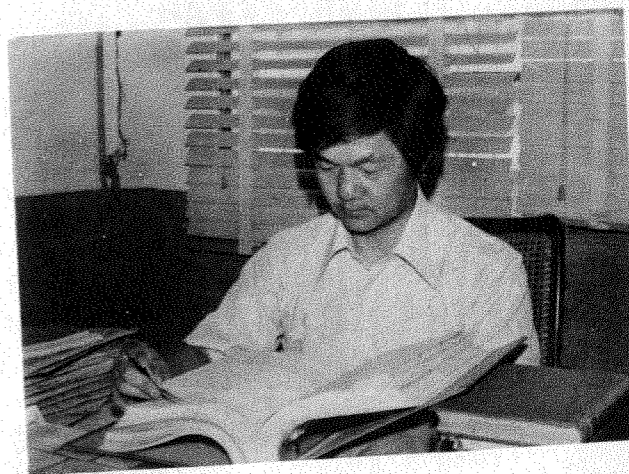
由以上實驗的結果可得知furan 第5位取代基不同可能產生二種類型的閉環體，furo[3,2-C]pyrazole 體(III)及indazole 體(V)，亦即當III 之furan 環第5位上有CH<sub>3</sub>, group, H, Br等atom時Furan ring 第3位比較容易產生ring formation 而形成F-

uro[3α-c]pyrazole 體，另一方面若見



NO<sub>2</sub>, COOCH<sub>3</sub> 等電子吸收基團的話，則所形成的事Indazole 體。

2-Furyl phenyl ketone phenylhydrazone (IIae 及 IIaz):  
 ↓ 2-Furyl phenyl ketone (Ia) 2g 溶解在 30 ml 的 EtOH。  
 ↓ 加入 4g 的 phenyl hydrazine (合 0.037 mol)。  
 ↓ 滴入 5 滴 Acoh。  
 ↓ 加熱六小時。  
 ↓ 反應後除去溶媒。  
 ↓ 把殘留物溶解在 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 中。  
 ↓ 用水洗後再加入稀鹽酸。  
 ↓ C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 層用水洗滌。  
 ↓ 於 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 層用 MgSO<sub>4</sub> 來乾燥。  
 ↓ 除去溶媒。  
 ↓ 殘留物溶解在 MeOH。  
 ↓ 放置後，已析出的結晶過濾之。  
 ↓ 從 MeOH 中分別再結晶。  
 ↓ 得到 0.6g 的 IIaE。  
 ↓ 合併濾液和再結晶之母液。  
 ↓ 除去 MeOH。  
 ↓ 殘留物溶解在 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-n-hexane (1:1) 中。  
 ↓ 利用 Silica gel colum chromatography 來分離。  
 ↓ 用 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-n-hexane (1:1) 展開溶媒來溶出。  
 ↓ 在室溫低壓下除去溶媒。(加溫則 E form 和 Z form 會起相互變化)。  
 ↓ 從第一次溶出液中得到 (IIaz) 0.9g (30%) 和從第二次溶出液中得到 0.4g (IIaE)。



Anal: calcd: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O C: 77.84% H: 5.88% N: 10.68%  
 Found: IIaE: C: 77.63% H: 5.49% N: 10.45%  
 IIaz: C: 77.99% H: 5.82% N: 10.89%

MS: <sup>m/e</sup> IIaE: 269[M<sup>+</sup>] IIaz: 262[M<sup>+</sup>]

5-methyl-2-Furyl phenyl ketone phenylhydrazone (IIbE及IIbz)

↓ 首先用 2.0g 的 5-methyl-2-Furyl phenyl ketone。

↓ 與 IIaE 及 IIaz 的合成法，同樣條件來從事處理，做實驗。

↓ 可得到 IIbE: 1.1g, IIbz: 0.8g。

Anal: calcd: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O C: 78.23% H: 5.84% N: 10.14%

Found: IIbE: C: 78.49% H: 5.95% N: 10.02%

IIbz: C: 78.03% H: 5.99% N: 10.28%

MS <sup>m/e</sup> IIbE: 276 [M<sup>+</sup>]

IIbz: 276 [M<sup>+</sup>]

5-Bromo-2-Furyl ketone phenylhydrazone (IIcE及IIcz)

↓ 利用 2.0g 之 5-Bromo-2-furyl phenyl ketone。

↓ 與 IIaE 及 IIaz 的同樣條件來做實驗。

↓ 可得到 IIcE: 1.0g IIcz: 0.8g

Anal: calcd: C<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O C: 59.84% H: 3.84% N: 8.21%

Found: IIcE: C: 59.7% H: 3.99% N: 8.23%

IIcz: C: 59.99% H: 3.71% N: 8.20%

MS <sup>m/e</sup> IIcE: 340[M<sup>+</sup>] IIcz: 340[M<sup>+</sup>]

5-Methoxycarbonyl-2-furyl phenyl ketone phenylhydrazone (IIaE及IIdz)

↓ 取 2.0g 之 5-methoxycarbonyl-ketone。

↓ 利用與 IIaE 及 IIaz 同樣條件來從事實驗。

↓ 結果得到 IIdz=1.0g, IIaE=1.3g

Anal: calcd: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> C: 71.24% H: 5.03% N: 8.75%

found: IIaE = C: 71.44% H: 5.25% N: 8.69%

IIdz = C: 71.12% H: 5.01% N: 8.66%

MS <sup>m/e</sup> IIaE: 320[M<sup>+</sup>] IIdz: 320[M<sup>+</sup>]

5-nitro-2-Furyl phenyl ketone phenylhydrazone (IIeE及IIez)

↓ 取 2.0g 之 5-nitro-2-Furyl phenyl ketone。

↓ 利用與 IIaE 及 IIaz 合成法同樣條件來從事實驗。

↓ 結果可得到 IIe (E form 和 Z form 的混合物) 0.2g。

Anal: calcd: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> C: 66.44% H: 4.26% N: 13.68%

found: IIe C: 66.21% H: 4.07% N: 13.39%

MS <sup>m/e</sup> 307 [M<sup>+</sup>]

IR: V <sup>kBr</sup> Max cm: 3330 (NH) 1610 (C=N, C=C) 1560, 1350 (C-NO<sub>2</sub>)

1.3-Diphenylfuro [3.2-C] pyrazole [IIIa]

(A)

↓ IIaE 2.0g (0.008 mol) 溶解在無水之 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 中。

↓ 加入 6.0g 的 LTA 和 26ml 的 BFE (包括有 47% BF<sub>3</sub>)。

↓ 在 26ml 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中乾燥。

↓ 溶解在無水 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 50 ml 的混合物中。

↓ 攪拌一分鐘後注入水液。

↓ 用水 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution 水順序洗滌。

↓ 用 MgSO<sub>4</sub> 來乾燥。

↓ 除去溶媒。

↓ 殘留物在 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 中精製。

↓ 從 MeOH 中再結晶。

↓ a mp 為 147~149°C 結果有 200mg 之 a 得到。

Anal calcd: C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> C: 78.44% H: 4.65% N: 10.67%  
 Found: C: 78.58% H: 4.31% N: 10.89%

MS: <sup>m/e</sup> : 260 [M<sup>+</sup>], 129 [M<sup>+</sup>-131]

NMR: (CDCl<sub>3</sub>) : 6.80 (1H, doublet, J=2.0Hz, furo-pyrazole ring proton 6 pos), 7.20-8.20 (1H, multiplet, furo-pyrazole ring proton 5 pos, and benzene ring proton)。

(B)

↓ 2.0g 的 IIaE (0.008mol) 溶解在 50ml 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。

↓ 加入 6.0g 的 LTA。

↓ 在室溫中攪拌 3 mins 後注入冰水。

↓

↓ 用水洗滌。

↓ 用 MgSO<sub>4</sub> 來乾燥。

↓ 一邊攪拌著 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液一邊加入 26ml 的 BFE。

↓ 1 min 攪拌後注入冷水。

↓ 用水洗滌。

↓ 用 MgSO<sub>4</sub> 來乾燥。

↓ 除去溶媒。殘留物在 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 中精製。

↓ 從 MeOH 中再結晶。

↓ mp: 147°C ~ 149°C 可得本品 80mg。用 A 法得到 a，和混合溶點試驗與 IR 光譜的比較確認係同一物質。

(C)

↓ 取 2.0g 的 IIaz (0.008 mol)。

↓ 和 (A) 法同樣條件來處理。

↓ 可得無色鱗片晶狀體之物質。

↓ mp: 147~149°C 可得到本品 170mg。本品用 (A) 法得到 a。混合溶點試驗及 IR 光譜的比較確認係同一物質。

5-methyl-1.3-diphenyl furo [3.2-C] pyrazole (b)

↓ 取 2.0g 的 IIb，而和 a 的 A 法同樣反應條件來處理。

↓ 結果得到無色鱗片晶狀物 b。

↓ mp: 106~108°C，可得到 1.43g。

Anal: calcd: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O C: 78.81% H: 5.14% N: 10.21%  
 found: C: 79.05% H: 5.19% N: 10.33%

MS:  $m/e$  274 [M<sup>+</sup>], 143 [M<sup>+</sup>-131]  
NMR: [CDCl<sub>3</sub>] : 3.00 (3H, doublet, J=1.0 Hz CH<sub>3</sub>) 6.40 (1H, furan ring proton 6 pos), 7.20~8.20 (10H multiplet benzene ring proton)

5-bromo 1,3-diphenyl furo [3,2-C]pyrazole (C)

↓取2.0g的IIc。

↓與a的(A)法同樣反應條件來做實驗。

↓結果得到無色晶狀體。

↓mp: 114°C~115°C, 可得0.6g的C。

Anal: calcd: C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O C: 60.19% H: 3.27% N: 8.26%  
found: C: 60.33% H: 3.45% N: 8.11%

MS:  $m/e$  338 [M<sup>+</sup>]

NMR: [CDCl<sub>3</sub>] : 6.85 (1H singlet furo pyrazole ring proton 6 pos)  
7.30~8.20 (10H multiplet benzene ring proton)

3-(5-Methoxycarbonyl-2-furyl)-1-phenylindazole II d.

(A)

↓乾燥2.0g的II d。

↓溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 60 ml中。

↓在室溫下攪拌。

↓乾燥4.0g的LTA溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20ml中後加入。

↓

↓25 mins 攪拌後注入冰水。

↓用水洗去CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層。

↓用水洗滌。

↓用MgSO<sub>4</sub>來乾燥。

↓殘留物用Colum chromatography (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> - Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)精製。

↓從ether - pet ether中再結晶。

↓可得到淡黃色晶狀體, 2-(5-methoxy carbonyl-2-furyl) 2-phenylazo benzyl acetate (III d), mp: 125°C (decomp) 1.4g。

Anal calcd: C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> C: 66.66% H: 4.8% N: 7.40%

found: C: 66.95% H: 4.53% N: 7.58%

IR:  $\frac{kBr}{max}$  cm = 1730, 1770 (C=O)

NMR [CDCl<sub>3</sub>] : 2.25 (3H singlet CH<sub>3</sub>CO<sup>-</sup>), 3.80 (3H, singlet -COOCH<sub>3</sub>)  
6.85 (1H doublet J=4.0 H<sub>2</sub> furan ring proton 3 pos)  
7.45~8.00 (10H multiplet benzene ring proton)

↓III d 1.0g 溶解在C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 30 ml中。

↓滴下20ml的BFE。

↓攪拌20mins 後反應液注入冰水中。

↓用水, 10% N<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水順序洗滌。

↓用MgSO<sub>4</sub>來乾燥。

↓除去溶媒。

↓殘留物在Colum chromatography (CHCl<sub>3</sub> - Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)中精製。

↓從CHCl<sub>3</sub>-Meoh中再結晶。

↓可得到淡黃色針狀晶體, d: mp: 138~140°C 0.7g。

Anal calcd: C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> C: 71.69% H: 4.43% N: 8.80%  
Found: C: 71.8% H: 4.31% N: 8.72%

MS  $m/e$  : 318 [M<sup>+</sup>]

NMR: [CDCl<sub>3</sub>] : 3.80 (3H singlet CH<sub>3</sub>) 7.15 (1H doublet J: 3.5 H<sub>2</sub> furan ring proton 3 pos) 7.30~7.80 (10H multiplet furan ring proton 4 pos and indazole benzene proton)

(B)

↓取2.0g的II d。

↓與III a的A法同樣反應條件來處理。

↓可得到淡黃色針狀晶體 mp: 138~140°C 0.6g。

本品是用融點試驗及IR光譜的比較, 確認和(A)法得到的化合物相同。

3-(5-nitro-2-furyl)-1-phenylindazole (II e)。

取2.0g的II e, 乾燥後, 溶解在80 ml的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中。

加入LTA 5.0g 與BFE 40ml。

加熱一小時。

放冷後把反應液注入冷水。

↓用MgSO<sub>4</sub>來乾燥。

↓除去溶媒。

↓殘留物在Colum chromatography (CHCl<sub>3</sub> - Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)中精製。

↓從MeOH中再結晶。

↓可得到淡黃色針狀晶體, mp: 134~136°C 0.5g

Anal calcd: C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> C: 66.88% H: 3.63% N: 13.77%  
Found: C: 66.68% H: 3.51% N: 13.57%

MS:  $m/e$  305 [M<sup>+</sup>]

NMR: [CDCl<sub>3</sub>] : 7.40 (1H doublet J=3.5 H<sub>2</sub> furan ring proton 3 pos), 7.45~8.40 (10H multiplet furan ring proton 3 pos), 7.45~8.40 (10H multiplet furan ring proton 3 pos, indazole ring proton benzene ring proton)

3-(5-carboxy-2-furyl)-1-phenylindazole (VD)

↓1.0g的Vd 溶解在10ml的dioxane中。

↓攪拌下滴入5% N<sub>2</sub>OH 30 ml。

↓以50°C, 加熱15 mins。

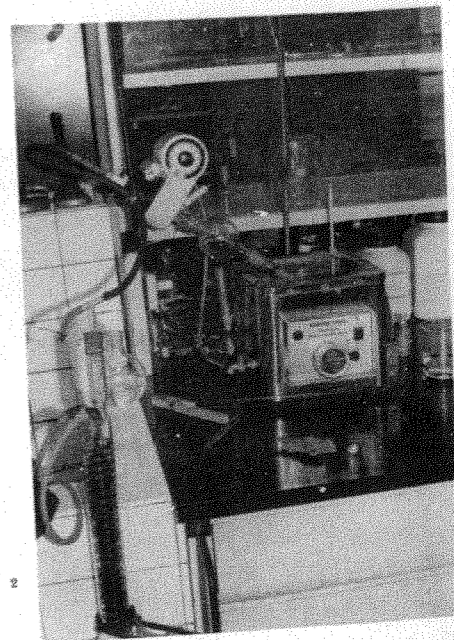
↓放冷後注入冰水。

↓用稀HCl來酸化。

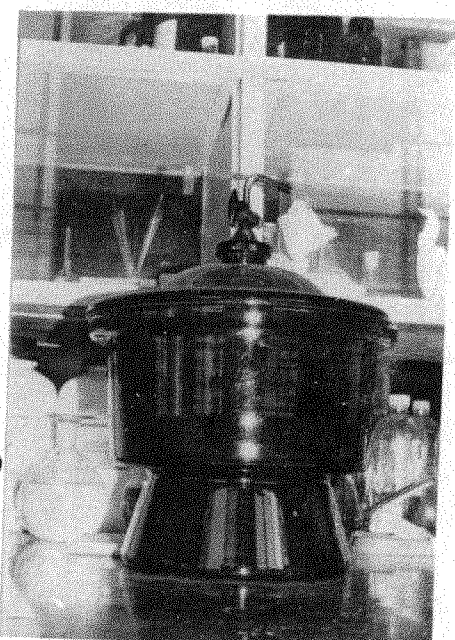
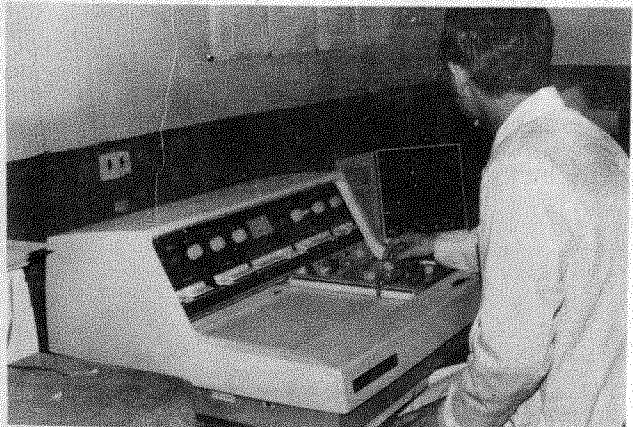
↓濾取析出的結晶。

↓水洗, 乾燥後, 從dioxane-水, 中再結晶。

↓可得到無色針狀晶體 mp: 211°C, 0.8g。



Anal calcd :  $C_{18}H_{12}N_2O_3$  C : 71.04% H : 3.98% N : 9.21%  
 Found: C : 70.75% H : 3.81% N : 9.11%  
 MS :  $m/e$  : 340  $[M^+]$   
 IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm : 2500 ~ 2800 (OH), 1700 (C=O)



3-(2-furyl)-1-phenylindazole (VII)

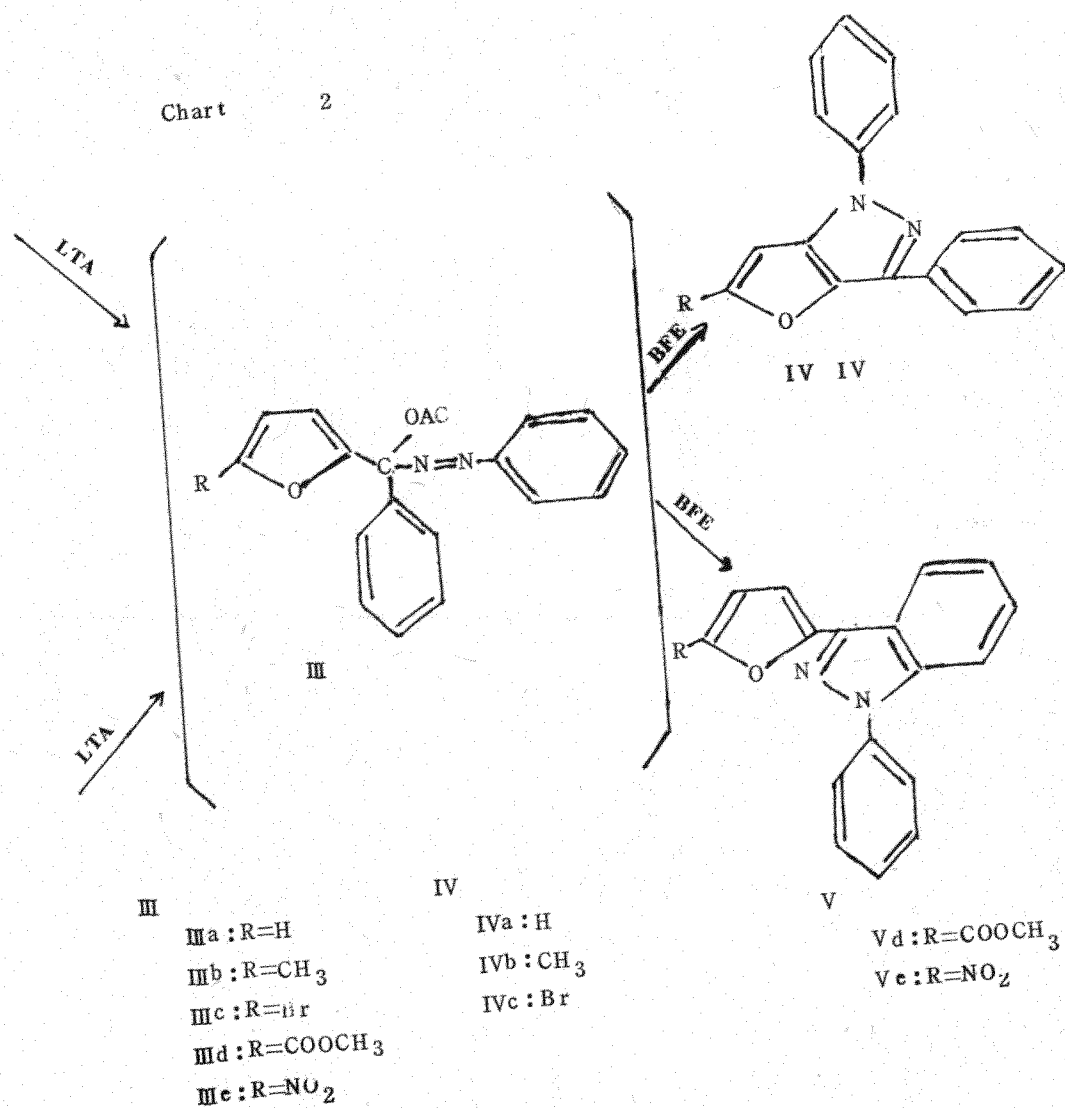
- ↓ 0.5g of VI 溶解在 quinoline 中。
- ↓ 加入 200mg 的活性。
- ↓ 在 200 °C 下加熱 30 mins。
- ↓ 放冷後滴入 10% HCl 50 ml。
- ↓ 用  $CHCl_3$  抽出，水洗，乾燥後除去溶媒。
- ↓ 殘留物用 column chromatography ( $C_6H_6-AI_2O_3$ ) 來處理。
- ↓ 得到淡黃色油狀物質。將這個物質溶解在 pet-ether-ether 中。
- ↓ 放置後析出結晶，濾出結晶。
- ↓ 從 pet ether-ether 中再結晶。
- ↓ 可得無色針狀結晶，mp: 53~55°C 0.43g。

Anal calcd :  $C_{11}H_{12}N_2O$  C : 78.44% H : 4.65% N : 10.76%  
 Found: C : 78.35% H : 4.51% N : 10.96%

MS :  $m/e$  260  $[M^+]$

NMR :  $[CDCl_3]$  : 6.50 (1H, double-doublet,  $J_{3,4} = 3.5 H_2$ ,  $J_{4,5} = 2.0 H_2$ , furan ring proton 4 pos)  
 6.95 (1H double-doublet,  $J_{3,4} = 3.5 H_2$ ,  $J_{3,5} = 1.0 H_2$ , furan ring proton, 3 pos)  
 7.20~8.20 (10H, multiplet furan ring proton 5 pos, and indazole ring, benzen ring proton)

Chart 2



# 倍伴粘年內脂類和其相關化 合物之結構與抗菌性間的關係



指導：林宗旦教授

△R 6

△日本昭和大學藥學碩士

譯者：林隆達

△R 17

△藥五學生

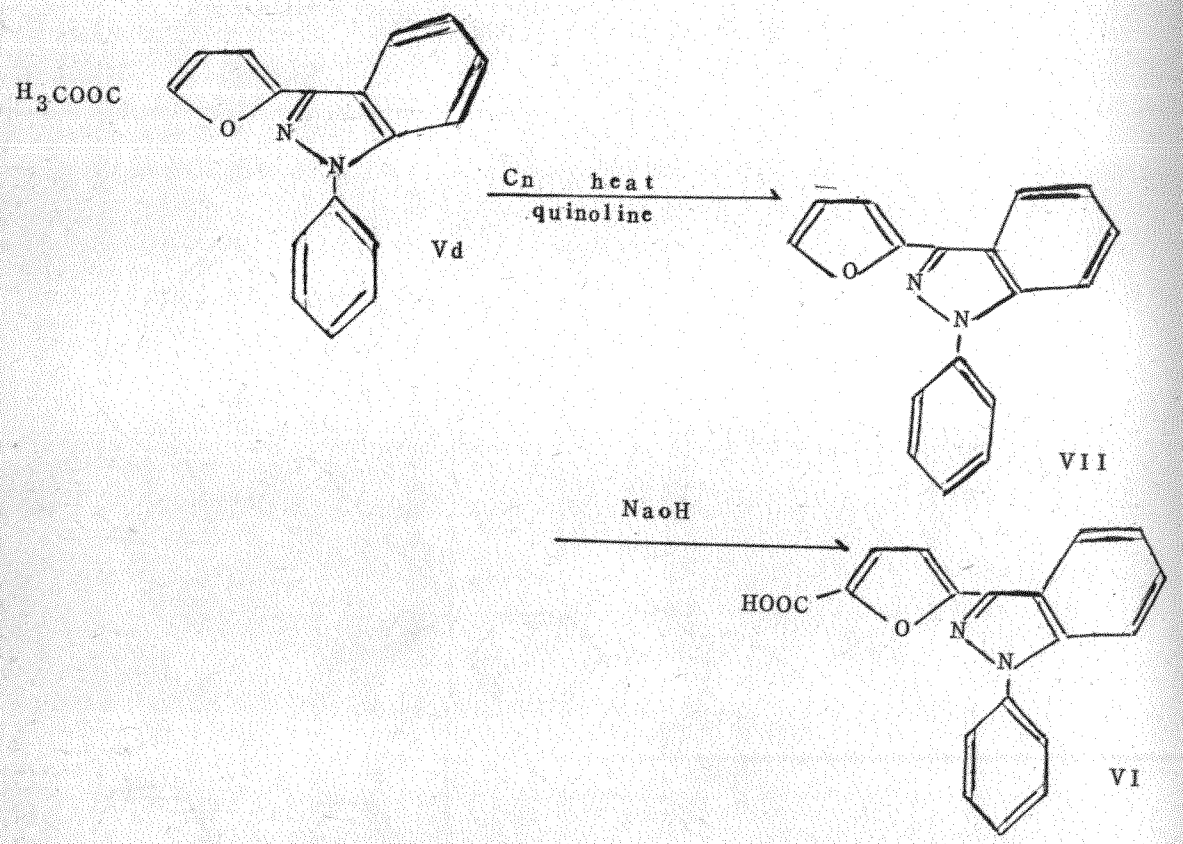


TABLE I. NMR Spectral Data of IIa—d in DMSO-*d*<sub>6</sub><sup>a)</sup> and in Benzene-*d*<sub>6</sub><sup>b)</sup>

Compound No.	mp (°C)	TLC Rf	H <sub>3</sub> <sup>b)</sup>	H <sub>4</sub> <sup>b)</sup>	H <sub>5</sub> <sup>b)</sup> (d <sub>ppm</sub> )	H <sub>6</sub> <sup>b)</sup>	H <sub>7</sub> <sup>b)</sup>	CH <sub>3</sub> <sup>b)</sup>	CH <sub>2</sub> <sup>b)</sup>	NH <sup>b)</sup>	NH <sup>c)</sup>
IIaE	105—107	0.31 <sup>d)</sup>	6.14 <sup>d)</sup>	6.10 <sup>d)</sup>	4	6.41 <sup>d)</sup>	6.05 <sup>d)</sup>	—	—	8.90 <sup>b)</sup>	7.50 <sup>b)</sup>
IIaZ	80—82	0.51 <sup>d)</sup>	6.84 <sup>d)</sup>	6.17 <sup>d)</sup>	67	6.70 <sup>d)</sup>	6.00 <sup>d)</sup>	—	—	9.75 <sup>b)</sup>	9.25 <sup>b)</sup>
IIbE	74—76	0.30 <sup>d)</sup>	5.90 <sup>d)</sup>	6.05 <sup>d)</sup>	—15	6.05 <sup>b)</sup>	5.80 <sup>b)</sup>	2.36 <sup>d)</sup>	2.02 <sup>d)</sup>	8.80 <sup>b)</sup>	7.50 <sup>b)</sup>
IIbZ	56—58	0.52 <sup>d)</sup>	6.66 <sup>d)</sup>	6.15 <sup>d)</sup>	50	6.30 <sup>b)</sup>	5.75 <sup>b)</sup>	2.40 <sup>d)</sup>	1.95 <sup>d)</sup>	9.65 <sup>b)</sup>	9.39 <sup>b)</sup>
IIcE	90—91	0.44 <sup>d)</sup>	6.07 <sup>d)</sup>	5.86 <sup>d)</sup>	21	6.44 <sup>b)</sup>	5.82 <sup>b)</sup>	—	—	9.00 <sup>b)</sup>	7.42 <sup>b)</sup>
IIcZ	83—85	0.59 <sup>d)</sup>	6.89 <sup>d)</sup>	5.87 <sup>d)</sup>	102	6.75 <sup>b)</sup>	5.80 <sup>b)</sup>	—	—	9.00 <sup>b)</sup>	9.00 <sup>b)</sup>
IIdE	163—165	0.21 <sup>d)</sup>	6.32 <sup>d)</sup>	6.08 <sup>d)</sup>	24	7.20—7.60	6.60—7.20	3.80 <sup>d)</sup>	3.40 <sup>d)</sup>	9.22 <sup>b)</sup>	7.65 <sup>b)</sup>
IIdZ	92—94	0.35 <sup>d)</sup>	6.96 <sup>d)</sup>	5.91 <sup>d)</sup>	105	7.20—7.60	6.80 <sup>b)</sup>	3.81 <sup>d)</sup>	3.40 <sup>d)</sup>	9.90 <sup>b)</sup>	10.10 <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> Concentration: 3 mol %.  
<sup>b)</sup> Measured in DMSO-*d*<sub>6</sub> (0).  
<sup>c)</sup> Measured in benzene-*d*<sub>6</sub> (0).  
<sup>d)</sup> δ, δ' = chemical shift (in benzene-*d*<sub>6</sub>) - chemical shift (in DMSO-*d*<sub>6</sub>).  
<sup>e)</sup> Solvent: n-hexane: benzene = 1:1. Adsorbent: Wakogel B-5FM (silica gel).  
<sup>f)</sup> Double-doublet, J<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz; J<sub>1,3</sub> = 1.0 Hz.  
<sup>g)</sup> Double-doublet, J<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz; J<sub>1,3</sub> = 2.0 Hz.  
<sup>h)</sup> Broad.  
<sup>i)</sup> Doublet, J = 3.5 Hz.  
<sup>j)</sup> Doublet, J = 1.0 Hz.  
<sup>k)</sup> Solvent: benzene. Adsorbent: Wakogel B-5FM (silica gel).  
<sup>l)</sup> Singlet.

TABLE II. IR Spectral Data of IIa—d, IVa—c and Vd,e (KBr, cm<sup>-1</sup>)

Compound No.	ν <sub>NH</sub>	ν <sub>C=O</sub>	ν <sub>C=N</sub> and ν <sub>C=C</sub>	Compound No.	ν <sub>NH</sub>	ν <sub>C=O</sub>	ν <sub>C=N</sub> and ν <sub>C=C</sub>
IIaE	3318	—	1600	IIdZ	3320	1730	1600
IIaZ	3320	—	1600	IVa	—	—	1600
IIbE	3320	—	1605	IVb	—	—	1600
IIbZ	3320	—	1600	IVc	—	—	1600
IIcE	3320	—	1605	Vd	—	1730	1610
IIcZ	3320	—	1600	Ve	—	—	1610
IIdE	3325	1730	1610				