Katalytisch hydriert und dadurch das Reduktionsprodukt in Nadeln vom Fp. 157° erhalten. Diese Substanz stimmt mit dem Reduktionsprodukte des Phenylcholestans, nämlich Cyclohexylcholestan vom Fp. 158° vollständig überein.

Diese Resultate zeigen bestimmt, dass die durch Einwirkung von Säureton auf Cholestanol erhaltene Substanz 3-Phenylcholestan (II) ist. Verfasser hat die Friedel-Crafts-Reaktion auch auf β -Cholestylchlorid und Benzol angewandt, konnte aber keine kristalline Substanz bekommen.

Da sowohl Cholestanol als auch α -Cholestylchlorid dasselbe Phenyl-Cholestan liefert, so wäre α -Cholestylchlorid, falls bei der Reaktion nach Friedel-Crafts keine Walden'sche Umkehrung eintritt, ein dem Cholestanol entsprechende Chlorid, nämlich cis-Chlorid.²⁾

Synthese verschiedener Pyrazolonderivate.

von

Yoshiro SAWA

[Aus dem chemischen Laboratorium der Firma Shionogi.]

(Eingegangen am 23. Oktober 1937.)

Verf. hat zur Untersuchung der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung der Pyrazolonderivate mehrere Derivate des 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolons der folgenden allgemeinen Formel synthetisch erhalten.

²⁾ Es wäre die sterische Konfiguration von $-\text{CH}_3$ des C_{10} .

Hierin sind $\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

$\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-C}_3\text{H}_7, i\text{-C}_3\text{H}_7, n\text{-C}_4\text{H}_9, i\text{-C}_4\text{H}_9, \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}, i\text{-C}_5\text{H}_{11}, \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2.$

Zur Herstellung von 1-Phenyl-3-methyl-4-alkyl-5-pyrazolon wurde nach der Knorr'schen Antipyrinsynthese Alkyl-acetessigester und Phenylhydrazin bei Gegenwart von absolutem Alkohol kondensiert, das Produkt mit Dimethylsulfat bzw. Diäthylsulfat entweder methyliert oder äthyliert.

Die physikalischen Konstanten für diese synthetischen Verbindungen sind in folgender Tabelle angegeben:

$\text{R}_1 \backslash \text{R}_2$	H	CH_3	C_2H_5
CH_3-	Fp. 130-131°	Fp. 83°	Kp. 3 183-185°
C_2H_5-	Kp. 109°	Kp. 15 170°	Kp. 25 178-181°
$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	Fp. 101-102°	Fp. 57°	Kp. 1.5 175.5°
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	Fp. 117-119°	Fp. 101-103°	Fp. 88°
$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	Fp. 98°	Kp. 3 193-195°	Kp. 3 194-196°
$(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2-$	Fp. 118°	Fp. 51-52°	Kp. 3 187-189°
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}-$	Fp. 91°	Fp. 91°	Fp. 90-91°
$(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	Kp. 1.5 186-188°	Fp. 61-62°	Kp. 3 193-195°
$\text{CH}_2=\text{CH} \cdot \text{CH}_2-$	Kp. 2 161-163°	Kp. 2 182-183°	Kp. 1.5 181-182°

Die Untersuchung der pharmakologischen Wirkung dieser Verbindungen hat Herr Dr. med. K. Yano des pharmakologischen Laboratoriums der Kaiserl. Universität

Koyto ausgeführt. Darnach haben von den 27 Pyrazolonderivaten, die Verfasser synthetisiert hat, die folgenden eine stark antipyretische Wirkung:

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-sec. butyl-5-pyrazolon,

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-allyl-5-pyrazolon und

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isoamyl-5-pyrazolon.

Die folgenden Verbindungen haben eine stark analgetische Wirkung:

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-n-butyl-5-pyrazolon,

1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-4-isobutyl-5-pyrazolon,

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-sec. butyl-5-pyrazolon,

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isoamyl-5-pyrazolon und

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-allyl-5-pyrazolon.

Beim 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-sec. butyl-5-pyrazolon ist die Toxizität am schwächsten, die analgetische Wirkung am stärksten und die antipyretische Wirkung am vorzüglichsten.

Untersuchungen über Sterine, XII. Mitteil.:

Über die Synthese der Glykoside der

3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-derivaten.

von

Satoru KUWADA und Masanobu YAGO

[Aus dem Wissenschaftlichen Laboratorium der Firma Takeda-chôbei, Osaka.]

(Eingegangen am 4. November 1937.)

Die Verfasser beschäftigten sich mit den Synthesen der Glykoside der 3-Oxy- $\Delta^{5,6}$ -cholensäure-derivaten, um einige neue Beispiele der Glykoside von Sterinreihe hinzuzufügen.

Der Cholensäuremethylester wurde im Äther mit Acetobromglukose und Silberoxyd, das aus Silbernitrat und Natriumamid dargestellt worden ist, 8 stundenlang bei Zimmertemperatur geschüttelt und über Nacht Stehengelassen. Löst man den Rückstand des Äther-Filtrats in Alkohol und versetzt mit einer Digitonin-Alkohollösung

種々なるピラツオロン誘導體の合成

澤 芳 郎

(昭和 12 年 10 月 23 日受理)

(大阪, 鹽野義商店研究所)

Yoshiro Sawa: Synthese verschiedener Pyrazolonderivate.

現今鎮痛鎮靜の目的に使用せらるる藥物は實に多數に存し, 其の内 Pyrazolon 誘導體に屬する化合物中 1 Phenyl 5 pyrazolon 系の藥物のみにても

- 1 Phenyl 2.4 dimethyl 5 pyrazolon.
- 1 Phenyl 2.3.4 trimethyl 5 pyrazolon.
- 1 Phenyl 2.4 dimethyl 3 methylol 5 pyrazolon.
- 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 dimethylamino 5 pyrazolon.
- 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 diäthylamino 5 pyrazolon.
- 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 diäthylamino 5 pyrazolon.

等多數に存在す, 此等藥物に就きては少々詳細なる報告あり, 然して此等報告に依れば Pyrazolon 誘導體は其の化學構造の相違に依りて, 其の解熱, 鎮痛鎮靜作用及び毒性に大なる差異を生ず.

然して此の差異が化學的構造の如何なる點に存する物なりやに就ては系統的に觀察したる報告甚だ少く, 殊に鎮痛作用に到りては更に少し.

著者は此の點に興味を持ち, 1 Phenyl 5 pyrazolon-Derivat に於て

(A) 2 の位置に Methyl. Äthyl の變化.

(B) 4 の位置に Methyl. Äthyl. Propyl 等の變化.

を與へたる種々なる化合物を合成し, 此等化合物の鎮痛, 鎮靜作用を知らんとせり.

此等化合物の藥物學的研究は, 京都帝國大學醫學部藥物學教室(荻生教授)に於て, 醫學士矢野寛一氏施行せられたるものなり.

試験に用ひたる化合物は以下 18 種類にして※印の物は未だ文獻に記載なきものなり.

No. 1 1 Phenyl 2.3.4 trimethyl 5 pyrazolon.

*No. 2 1 Phenyl 2 äthyl 3.4 dimethyl 5 pyrazolon.

No. 3 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 äthyl 5 pyrazolon.

- *No. 4 1 Phenyl 2.4 diäthyl 3 methyl 5 pyrazolon.
 No. 5 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 *n*-propyl 5 pyrazolon.
 *No. 6 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 *n*-propyl 5 pyrazolon.
 No. 7 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 *iso*-propyl 5 pyrazolon.
 *No. 8 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 *iso*-propyl 5 pyrazolon.
 *No. 9 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 *n*-Butyl 5 pyrazolon.
 *No. 10 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 *n*-butyl 5 pyrazolon.
 *No. 11 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 *iso*-butyl 5 pyrazolon.
 *No. 12 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 *iso*-butyl 5 pyrazolon.
 *No. 13 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 *sec*-butyl 5 pyrazolon.
 *No. 14 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 *sec*-butyl 5 pyrazolon.
 No. 15 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 *iso*-amyl 5 pyrazolon.
 *No. 16 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 *iso*-amyl 5 pyrazolon.
 No. 17 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 allyl 5 pyrazolon.
 *No. 18 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 allyl 5 pyrazolon.

($R^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5,$
 $R^2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}.$)

此等藥物の動物試験に依る¹成績は次表の如し。

(a) 解熱作用

數字は體溫降下度の平均數を示す。

化合物 番號	2 の位置の變化	4 の位置の變化	體溫降下度	化合物 番號	2 の位置の變化	4 の位置の變化	體溫降下度
No. 13	Methyl	sec. Butyl	4.5	No. 1	Methyl	Methyl	2.6
No. 17	Methyl	Allyl	4.5	No. 4	Äthyl	Äthyl	2.5
No. 15	Methyl	iso-Amyl	4.0	No. 11	Methyl	iso-Butyl	2.4
No. 7	Methyl	iso-Propyl	3.6	No. 5	Methyl	<i>n</i> -Propyl	2.2
No. 9	Methyl	<i>n</i> -Butyl	3.2	No. 10	Äthyl	<i>n</i> -butyl	1.8
No. 3	Methyl	Äthyl	3.0	No. 12	Äthyl	iso-Butyl	1.7
No. 18	Äthyl	Allyl	3.0	No. 16	Äthyl	iso-Amyl	0.8
No. 8	Äthyl	iso-Propyl	3.0	No. 14	Äthyl	sec-Butyl	0.7
No. 6	Äthyl	<i>n</i> -Propyl	2.9	No. 2	Äthyl	Methyl	0.5

(b) 鎮痛作用

藥物投與後 2 時間に於て完全に痛覺を失へりと認め得るものの被檢動物數に對する比率を以て示し表中

++..... $1/2$ 以上のもの

+..... $1/2 \sim 1/3$ のもの

±..... $1/3 \sim 1/9$ のもの

—..... $1/9$ 以下のもの

なるを示す。

化合物 番號	2 の位置の變化	4 の位置の變化	鎮痛作用	化合物 番號	2 の位置の變化	4 の位置の變化	鎮痛作用
No. 9	Methyl	n-Butyl	++	No. 6	Äthyl	n-Propyl	±
No. 12	Äthyl	iso-Butyl	++	No. 7	Methyl	iso-Propyl	±
No. 13	Methyl	sec-Butyl	++	No. 10	Äthyl	n-Butyl	±
No. 15	Methyl	iso-Amyl	++	No. 14	Äthyl	sec-Butyl	±
No. 17	Methyl	Allyl	++	No. 18	Äthyl	Allyl	±
No. 4	Äthyl	Äthyl	+	No. 2	Äthyl	Methyl	—
No. 1	Methyl	Methyl	±	No. 8	Äthyl	iso-Propyl	—
No. 3	Methyl	Äthyl	±	No. 11	Methyl	iso-Butyl	—
No. 5	Methyl	n-Propyl	±	No. 16	Äthyl	iso-Amyl	—

(c) 毒性

毒性は藥物投與後 24 時間以内の死亡數の最も多きものを(強)，以下毒性の減するに従ひ強，中，+，±，を以て示す。

化合物 番號	2 の位置の變化	4 の位置の變化	毒 性	化合物 番號	2 の位置の變化	4 の位置の變化	毒 性
No. 11	Methyl	iso-Butyl	±	No. 10	Äthyl	n-Butyl	中
No. 18	Äthyl	Allyl	±	No. 15	Methyl	iso-Amyl	中
No. 1	Methyl	Methyl	+	No. 3	Methyl	Äthyl	強
No. 2	Äthyl	Methyl	+	No. 6	Äthyl	n-Propyl	強
No. 4	Äthyl	Äthyl	+	No. 8	Äthyl	iso-Propyl	強
No. 12	Äthyl	iso-Butyl	+	No. 9	Methyl	n-Butyl	強
No. 13	Methyl	sec-Butyl	+	No. 14	Äthyl	sec-Butyl	(強)
No. 5	Methyl	n-Propyl	中	No. 17	Methyl	Allyl	(強)
No. 7	Methyl	iso-Propyl	中				

以上成績に依れば

(a) 解熱作用の強きものは

1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 *sec*-butyl 5 pyrazolon.

1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 allyl 5 pyrazolon.

にして後者に屬する物質は

1 Phenyl 3 methyl 4 iso-propyl 5 pyrazolon.

1 Phenyl 3 methyl 4 *sec*-butyl 5 pyrazolon.

1 Phenyl 3 methyl 4 iso-amyl 5 pyrazolon.

1 Phenyl 3 methyl 4 allyl 5 pyrazolon.

なり、然してÄther より結晶析出せずと雖も 1 Phenyl 3 methyl 4 iso-propyl 5 pyrazolon 及び 1 Phenyl 3 methyl 4 *sec*-butyl 5 pyrazolon は Aceton にて處置せる時は結晶す、Äther Aceton にて結晶せざる物質は反復減壓蒸溜して精製したり。

又此等 1 Phenyl 3 methyl 4 alkyl 5 pyrazolon のアルキール化に於ては Dialkylsulfat と約 130°C 前後に 3 時間加熱反應せしめ、次に 20% 苛性曹達溶液と半時間 100°C に加熱分解、溶劑にて抽出したり。低級の化合物にありては比較的 Äther に難溶にして、高級となるに随ひ易溶となる。

生成せる Antipyrin 誘導體は減壓蒸溜に附し、結晶する物は石油エーテル、石油ベンジンにて再結晶せり。

粘稠なる油狀にて結晶せざる物質は反復減壓蒸溜して精製せり。

今此等物質の物理恒數を表にて示せば次の如し、

一般式

2 の位置の 4 の位置の變化	H	CH ₃	C ₂ H ₅
CH ₃ -	Fp. 130-1° C	Fp. 83° C	Kp. ₃ 183-5° C
C ₂ H ₅ -	Fp. 109° C	Kp. _{1.5} 170° C	Kp. _{2.5} 178-181° C
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	Fp. 101-2° C	Fp. 57° C	Kp. _{1.5} 175.5° C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH}-$	Fp. 117-9° C	Fp. 101-3° C	Fp. 88° C
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Fp. 98° C	Kp. ₃ 193-5° C	Kp. ₃ 194-6° C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH} \cdot \text{CH}_2-$	Fp. 118° C	Fp. 51-2° C	Kp. ₃ 187-9° C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} > \text{CH}-$	Fp. 91° C	Fp. 91° C	Fp. 90-1° C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2-$	Kp. _{1.5} 186-8° C	Fp. 61-2° C	Kp. ₃ 193-5° C
CH ₂ =CH·CH ₂ -	Kp. ₂ 161-3° C	Kp. ₂ 182-3° C	Kp. _{1.5} 181-2° C

終りに臨み本原稿の御校閲を賜はりし東京帝國大學醫學部藥學科近藤平三郎教授に謹謝し、又終始御指導を賜はりし藥學博士矢野潔氏及び分析を施行せられし平山久雄氏に謝意を表す。

實 驗 の 部

(A) 1 Phenyl 2,3,4 trimethyl 5 pyrazolon (4 Methylantipyrin).

(I) 1 Phenyl 3,4 dimethyl 5 pyrazolon.

² Knorr 氏に従ひ Phenylhydrazin 32 g, Methylacetessigester (Kp₄ 60~62°C) 43 g, 85% Alkohol 3 g を混合す、強く發熱し水を分離し來る。沸騰水浴上にて 4 時間加熱反應を完結せしむ。一夜放置後析出せる結晶は吸引濾過し Äther を以て洗滌す、Fp. 122~3°C の結晶 30 g を得。

尚母液洗液を合し脱水し濃縮し放置すれば約 5 g の結晶を得。收得量 35 g, 此を減壓蒸溜すれば 2 mm の壓に於て 166~8°C に溜出す、此の溜出物を Äther にて處置すれば Fp. 130~131°C の白色結晶を得、² 文獻に依れば本品は Fp. 127~132°C にして一致す。

(II) 1 Phenyl 2,3,4 trimethyl 5 pyrazolon (4 Methylantipyrin).

前記 Fp. 122~3°C の 1 Phenyl 3,4 dimethyl 5 pyrazolon 15 g を Dimethylsulfat 13 g と 150~160°C に於て 3 時間加熱反應せしむ、冷後 20% 苛性曹達溶液 30 cc と半時間 100°C に加熱分解す、油狀物質は Äther, Chloroform 混液にて浸出、溶劑を回收すれば粗アンチピリン化合物體を残す、結晶せざりし故減壓蒸溜に附す、Kp₅ 198~208°C の溜分 10.2 g を得、冷蔵庫に放置すれば結晶す、此を Äther, Petroläther にて精製すれば無色板狀晶の 4 Methylantipyrin を得 Fp. 83°C にして此を ³ Knorr 氏の 1 Phenyl 3,4 dimethyl 5 chlorpyrazol の Jod 又は Chlormethylat より製せる物と比較するに全く一致す。

物質 4.238 mg, N-Vol 0.517 cc (762 mm, 30°C)

Gef. N 13.50% Ber. N 13.86% (C₁₂H₁₄N₂O としとの理論數)

(B) 1 Phenyl 2 äthyl 3,4 dimethyl 5 pyrazolon.

(A) の (1) に於て製造したる Fp. 122~3°C の Pyrazolon 化合物 15 g, Diäthylsulfat 15 g を混合 140~150°C にて 3 時間反應せしむ。以下前に準ず、粗製物質 11.2 g 結晶せず、故に反復減壓蒸溜して精製す、Kp₃ 183~5°C の物質 7.8 g を得。Äther に易溶。

物質 4.089 mg, N-Vol 0.478 cc (761.5 mm, 27.5°C)

Gef. 13.29% Ber. 12.96% (C₁₃H₁₆N₂O としとの理論數)

(C) 1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 äthyl 5 pyrazolon (4 Äthylantipyrin).

(I) 1 Phenyl 3 methyl 4 äthyl 5 pyrazolon.

² Knorr 氏に従ひ Phenylhydrazin 81 g, Äthylacetessigester (Kp₄ 65~8°C) 115 g, 85% Alkohol 8 g を混合すれば發熱す、沸騰水浴上に 4 時間反應せしむ。Äther 液より結晶を析出せしむ、Fp. 102~5°C の物質 95 g を得、此の一部を減壓蒸溜すれば 2 mm に於て 162°C に溜出し、此の溜出物を Äther にて處置すれば Fp. 109°C の白色結晶を得。² 文獻 108°C。

(II) 1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 äthyl 5 pyrazolon.

前記 Fp. 102~5°C の Pyrazolon 化合物 40 g を Dimethylsulfat 30 g と 130~140°C に 3 時間加熱、次に苛性曹達液にて分解、Äther にて抽出す。粗製物質は再三減壓蒸溜に附す。

Kp₁₋₅ 170°C 淡黄色の粘稠なる油狀物質、放置するに一部結晶せり、其の融點は 65~6°C にして ³ 文獻の Fp. 68°C に近似す。

物質 3.067 mg N-Vol 0.349 cc (761.5 mm, 28°C)

Gef. N 12.93% Ber. N 12.96% (C₁₃H₁₆N₂O としとの理論數)

(D) 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 äthyl 5 pyrazolon.

(C) の (I) に於て製したる Pyrazolon 化合物 20 g, Diäthylsulfat 17 g を混合, 130~40°C にて 3 時間反應せしむ, 後苛性曹達液にて分解 Äther にて抽出す, 粗製物質 10.5 g 結晶せず, 依りて反復減壓蒸溜して精數す. $K_{p_{2.5}}$ 178-181°C.

物質 3.391 mg N-Vol 0.364 cc (768 mm, 24.5°C)

Gef. N 12.18% Ber. N 12.17% ($C_{14}H_{18}N_2O$ としての理論數)

(E) 1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 n-propyl 5 pyrazolon (4 n-propylantipyrin).**(I) 1 Phenyl 3 methyl 4 n-propyl 5 pyrazolon.**

Phenylhydrazin 38 g, Propylacetessigester (K_{p_4} 77-82°C) 58 g, 85% Alkohol 5 g を混合, 沸騰水浴上に 4 時間反應せしむ, Äther に溶解し水洗乾燥, 濃縮し放置する時は結晶を析出す, Fp. 99~101°C の物質 40 g を得. 此の一部を減壓蒸溜するに 2 mm に於て 176~7°C に溜出し, 此を Äther にて處置すれば, Fp. 101~2°C の白色結晶を得.

(II) 1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 n-propyl 5 pyrazolon.

⁴ 文獻に従ひ前記 Fp. 99~101°C の Pyrazolon 化合物 20 g を Dimethylsulfat 13 g にて Methylieren す. 粗製物質 18.5 g 結晶せず, 此を減壓蒸溜するに $K_{p_{2.5}}$ 180~1°C の物質 12.9 g を得, 冷蔵庫に放置すれば結晶す, 此を石油ベンゼン (K_{p_1} 60~80°C) より再結晶す Fp 57°C にして ⁴ 文獻に一致す. 收得量 10 g.

(F) 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 n-propyl 5 pyrazolon.

(E) の (I) にて製せる Pyrazolon 化合物 20 g を Diäthylsulfat 16 g と 130~140°C に於て 3 時間反應, 後苛性曹達にて分解, Äther にて抽出す, 粗製物質 19 g 結晶せざりし故再三減壓蒸溜して精製す. $K_{p_{1.5}}$ 175.5°C 黄色粘稠なる油狀物質.

物質 2.379 mg N-Vol 0.239 cc (766.5 mm, 25°C)

Gef. N 11.38% Ber. N 11.48% ($C_{15}H_{20}N_2O$ としての理論數)

(G) 1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 isopropyl 5 pyrazolon (4 Isopropylantipyrin).**(I) 1 Phenyl 3 methyl 4 isopropyl 5 pyrazolon.**

Phenylhydrazin 40 g, Isopropylacetessigester (K_{p_3} 66-71°C) 60 g, 85% Alkohol 4 g を混合 4 時間沸騰水浴上に反應せしむ, 後 Äther に溶解水洗乾燥す, Äther より結晶析出せず, 粗製物質は減壓蒸溜して精製す, K_{p_3} 164-9°C 收得量 53 g.

放置すれば徐々に結晶す, 此を Aceton より再結晶すれば Fp. 117-9°C を示し, ⁵¹ 1 phenyl 3 methyl 5 pyrazolon と Aceton とを縮合せしめ, 此を還元して得たる物と諸性質一致す.

(II) 1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 isopropyl 5 pyrazolon.

⁴ 文獻に従ひ前記 Pyrazolon 化合物 40 g を Dimethylsulfat 25.8 g を以て methylieren す, 粗製物質 33 g 此を石油ベンゼン (K_{p_1} 60~80°C) より再三再結晶す, Fp. 101-3°C 收得量 21 g.

⁴ 文獻に全く一致す. 又此の場合 Dimethylsulfat の代りに *p*-Toluolsulfomethylester を用ふる事を得.

(H) 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 isopropyl 5 pyrazolon.

Fp. 117-9°C の Pyrazolon 化合物 20 g を Diäthylsulfat 16 g と 3 時間 125~135°C に加熱反應せしむ, 此を處理して得たる粗製物質は減壓蒸溜す, K_{p_3} 174-9°C の物質 8.7 g (結晶)を得.

此を石油ベンゼン (K_{p_1} 60~80°C) より再結晶す. Fp. 88°C 收得量 7 g 無色板狀晶.

物質 4.714 mg N-Vol 0.497 cc (767 mm, 30°C)

Gef. N 11.26% Ber. N 11.48% ($C_{15}H_{20}N_2O$ としての理論數)

(I) 1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 *n*-butyl 5 pyrazolon (4 *n*-butylantipyrin).(I) 1 Phenyl 3 methyl 4 *n*-butyl 5 pyrazolon.

Phenylhydrazin 54g, *n*-Butylacetessigester (Kp₄ 85-92°C) 90 g, 85% Alkohol 6 g を混合, 4 時間沸騰水浴上に加熱反應せしむ, Äther に溶解水洗, 濃縮放置すれば結晶を析出す. Fp. 94~5°C の物質 60 g を得. 此の一部を減壓蒸溜するに 1.5 mm に於て 173~5°C に溜出し, 此を Äther にて處置すれば Fp. 98°C の白色結晶を得.

(II) 1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 *n*-butyl 5 pyrazolon.

前記 Fp. 94~5°C の Pyrazolon 化合物 20 g を Dimethylsulfat 14 g と 125~35°C に 3 時間加熱す. 粗製物質 18.5 g 放置するも結晶せず, 依りて減壓蒸溜して精製す, Kp₃ 193~5°C の物 12 g を得, 微黄色の粘稠なる油狀物質にして冷蔵庫に放置すれば, 結晶するも石油ベンゼンより再結晶する事困難なり.

物質 2.760 mg, N-Vol 0.280 cc (757 mm, 27.5°C)

Gef. N 11.48% Ber. N 11.48% (C₁₅H₂₀N₂O としての理論數)

(J) 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 *n*-butyl 5 pyrazolon.

(I) の (I) にて製したる Fp. 94~5°C の Pyrazolon 化合物 20 g を Diäthylsulfat 16 g と 130~140°C に於て, 3 時間加熱反應せしむ. 粗製物質は反復減壓蒸溜に附し精製す. Kp₃ 194~6°C. 淡黄色粘稠なる液狀物質, 收得量 10.4 g.

物質 4.054 mg N-Vol 0.395 cc (757 mm, 28°C)

Gef. N 11.01% Ber. N 10.85% (C₁₆H₂₂N₂O としての理論數)

(K) 1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 isobutyl 5 pyrazolon (4 Isobutylantipyrin).

(I) 1 Phenyl 3 methyl 4 isobutyl 5 pyrazolon.

Phenylhydrazin 50 g, Isobutylacetessigester (Kp₈ 84-93°C) 83 g, 85% Alkohol 5 g を混合, 4 時間沸騰水浴上に反應せしむ, Äther に溶解水洗乾燥後濃縮し放置すれば結晶を析出す, Fp. 115~6°C の物質 60 g を得, 此の一部を減壓蒸溜するに 2 mm の減壓に於て 182~4°C に溜出し, 此を Äther にて處置すれば Fp. 118°C の白色結晶を得, 然して此の物は⁵ 文獻記載の方法, 即 Isobutylaldehyd と 1 Phenyl 3 methyl 5 pyrazolon とを縮合せしめ, 其の成績體を還元して得たる Fp. 118-9°C の物と全く一致す.

(II) 1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 isobutyl 5 pyrazolon.

前記 Fp. 115~6°C の Pyrazolon 化合物 13 g を Dimethylsulfat 9 g を以て 125~35°C に於て methylieren す. 粗製物質 10.9 g 此を減壓蒸溜するに Kp_{2.5} 185~7°C の物質 7.6 g を得たり. 冷蔵庫に放置すれば結晶す, 此を石油ベンゼン (Kp. 60~80°C) より再結晶す. Fp. 51~2°C. 收得量 6.3 g.

物質 3.996 mg N-Vol 0.409 cc (766.5 mm, 24°C)

Gef. N 11.63% Ber. N 11.48% (C₁₅H₂₀N₂O としての理論數)

(L) 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 isobutyl 5 pyrazolon.

(K) の (I) に於て得たる Fp. 115~6°C の Pyrazolon 化合物 13 g を Diäthylsulfat 10 g を以て 125~35°C に於て äthylieren す. 粗製物質は結晶せざりし故再三減壓蒸溜して精製す. Kp₃ 187~9°C 淡黄色粘稠の油狀物質, 收得量 7.6 g.

物質 2.068 mg N-Vol 0.192 cc (767 mm, 24°C)

Gef. N 10.60% Ber. N 10.85% (C₁₆H₂₂N₂O としての理論數)

(M) 1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 *sec*-butyl 5 pyrazolon (4 *sec* Butylantipyrin).(I) 1 Phenyl 3 methyl 4 *sec*. butyl 5 pyrazolon.

Phenylhydrazin 50 g, *sec*-Butylacetessigester ($K_{p_{2.5}}$ 72-9°C) 83 g, 85% Alkohol 5 g を混合, 4 時間沸湯水浴上に加熱反應せしむ, 次に Äther に溶解水洗乾燥す, Äther 液は放置するも結晶を析出せず, 依りて溶劑回收後減壓蒸溜に附す.

K_{p_2} 168-173°C の粘稠なる物質 79 g を得, 放置すれば徐々に結晶を析出し來る, 此を Aceton より再結晶すれば Fp. 91°C にして, ⁵ 文獻の 1 Phenyl 3 methyl 5 pyrazolon と Methyläthylketon とを縮合せしめ, 此を還元して得たる物と一致す.

(II) 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 *sec*-butyl 5 pyrazolon.

前記 K_{p_2} 168-173°C の Pyrazolon 化合物 79 g を Dimethylsulfat 58 g と 125-135°C に 3 時間加熱 methylieren す.

粗製物質は Äther にて抽出す, 粗製物質(結晶) 73 g, 此を一回減壓蒸溜して不純物を除き, 溜出物(結晶)は石油ベンジン (K_p . 60-80°C) より再結晶す, Fp. 91°C 收得量 54 g.

物質 4.489 mg N-Vol 0.450 cc (771 mm, 13°C)

Gef. N 11.89% Ber. N 11.48% ($C_{15}H_{20}N_2O$ としての理論數)

(N) 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 *sec*-butyl 5 pyrazolon.

(M) の (I) に於て得たる K_{p_2} 168-173°C の Pyrazolon 化合物 24 g を Diäthylsulfat 20 g を以て 125-135°C に於て äthylieren す. 粗製物質 24 g 此を減壓蒸溜して低沸點の物を除き $K_{p_{3.5}}$ 183-192°C の物を求む, 16 g 結晶す. 此を石油ベンジン (K_p . 60-80°C) より再結晶す, Fp. 90-1°C, 收得量 12 g 此を (M) 即 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 *sec*-butyl 5 pyrazolon (Fp. 91°C) と混融するに, 融點 72°C を示し明に異物質なり.

物質 5.035 mg N-Vol 0.483 cc (766 mm, 31°C)

Gef. N 10.64% Ber. N 10.85% ($C_{16}H_{22}N_2O$ としての理論數)

(O) 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 isoamyl 5 pyrazolon (4 Isoamylantipyrin).

(I) 1 Phenyl 3 methyl 4 isoamyl 5 pyrazolon.

Phenylhydrazin 40 g, Isoamylacetessigester (K_{p_2} 85-93°C) 68 g, 85% Alkohol 4 g を混合, 沸騰水浴上に 4 時間加熱反應せしむ, Äther に溶解水洗乾燥す, 放置するも結晶析出せず, 依りて減壓蒸溜して精製す. $K_{p_{1.5}}$ 186-8°C 收得量 62 g, 黄色粘稠なる物質なり.

(II) 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 isoamyl 5 pyrazolon.

前記 $K_{p_{1.5}}$ 186-8°C の Pyrazolon 化合物 70 g を Dimethylsulfat 44 g を以て 125-135°C に於て methylieren す.

粗製物質 56 g, 石油エーテル (K_p 40-60°C) より再結晶す, Fp. 61-2°C 收得量 47 g.

物質 4.700 mg N-Vol 0.449 cc (765.5 mm, 24°C)

Gef. N 10.84% Ber. N 10.85% ($C_{16}H_{22}N_2O$ としての理論數)

(P) 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 isoamyl 5 pyrazolon.

(O) の (I) に於て得たる Pyrazolon 化合物 30 g を Diäthylsulfat 21 g にて 125-135°C に於て 3 時間加熱 äthylieren す.

粗製物質 22.5 g 結晶せざる故反復減壓蒸溜す.

K_{p_3} 193-5°C 本物質は冷蔵庫に放置すれば結晶するも再結晶する事困難なり.

物質 3.510 mg N-Vol 0.325 cc (758 mm, 27°C)

Gef. N 10.51% Ber. N 10.29% ($C_{17}H_{24}N_2O$ としての理論數)

(Q) 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 allyl 5 pyrazolon (4 Allylantipyrin).

(I) 1 Phenyl 3 methyl 4 allyl 5 pyrazolon.

Phenylhydrazin 54 g, Allylacetessigester (K_{P_1} 67-71°C) 90 g, 85% Alkohol 6 g を混合すれば強く發熱し水を分離し來る, 3 時間反應後 Äther に溶解し水洗放置す, 結晶析出せず, 依りて Äther 蒸溜殘留物は減壓蒸溜して精製す.

K_{P_2} 161~3°C 收得量 68 g.

(II) 1 Phenyl 2,3 dimethyl 4 allyl 5 pyrazolon.

前記 K_{P_2} 161~3°C の Pyrazolon 化合物 20 g を Dimethylsulfat 14 g にて 120~5°C に於て methyl-ieren す. Äther にて粗製物質を浸出するに不溶の油狀物質あり, Äther に可溶の物質は放置するも結晶せざりし故反復減壓蒸溜して精製す, K_{P_2} 182-3°C 收得量 5 g 螢石彩を有す.

物質 4.147 mg N-Vol 0.445 cc (767 mm, 25.5°C)

Gef. N 12.14% Ber. N 12.28% ($C_{14}H_{16}N_2O$ としての理論數)

(R) 1 Phenyl 2 äthyl 3 methyl 4 allyl 5 pyrazolon.

(Q) の (I) にて得たる K_{P_2} 161~3°C の Pyrazolon 化合物 20 g を Diäthylsulfat 16 g にて 120~5°C にて äthyl-ieren す. 4 Allylantipyrin の場合と同様 Äther に不溶の油あり, Äther 可溶の物質は反復減壓蒸溜して精製す.

$K_{P_{1.5}}$ 181~2°C 收得量 4 g 螢石彩を有す.

物質 5.417 mg N-Vol 0.540 cc (769 mm, 9°C)

Gef. N 11.97% Ber. N 11.57% ($C_{15}H_{18}N_2O$ としての理論數)

(以上)

参 考 文 献

1. 日本藥物學雜誌第二十三卷第三號
2. A. 238 162
B. 17 2050
3. A. 238 209
A. 293 9
B. 17 2050
B. 34 1301
4. Friedlaender 19-I 1186 (D. R. P. 558,473)
日本特許 105,690 號
5. Friedlaender 19-I 1184 (D. R. P. 565,799)