くまざつ後 20 分放置し生じた遊離の塩基 (2.87 g) を汙取しアセトンより再結晶. mp 261~262° の結晶を得. 最初の汙液を苛性ソーダと炭酸ソーダとを用いて注意して中和し, 得られた粗製の塩基 (0.72 g) をアセトンから再結晶, mp 261~262° の結晶を得 (粗塩基の収率 60%). これ等は (III) の Skraup 反応 i) において得られた同一融点の結晶と混融, 融点降下せず.

徳島大学薬学部

U.D.C. 547.778' 532.07

203. 伊藤磯雄: ピラツォロン誘導体の合成研究 (第 2 報*)

3-Amino-1-phenyl-2-methyl-5-pyrazolone とその関連化合物の合成

Isoo Ito: Synthesis of Pyrazolone Derivatives. II. Synthesis of 3-Amino-1-phenyl-2-methyl-5-pyrazolone and Related Compounds.

(College of Pharmacy, Nagoya City University**)

In order to examine their pharmacological actions, 3-amino-, 3-methylamino-methyl-, and 3-dimethylaminomethyl-1-phenyl-2-methyl-5-pyrazolone and 4-dimethylaminomethylantipyrine were prepared. However, none of these compounds showed antipyretic or analgesic actions.

(Received May 8, 1956)

4-aminoantipyrine 誘導体は古くから知られている鎮痛解熱剤である. 対応する 3 位誘導体が如何なる作用を示すかを検する目的で著者は図に示す経路によつて 3-amino(II), 3-methylaminomethyl (XI) 及び 3-dimethylaminomethyl (IX) 誘導体を合成した. これ等の中 (II) は既知物質で Stenzel 等¹⁾は 3-カルボン酸アミドの Hofmann 分解によりまた Geigy²⁾は酸に Curtius 反応を応用して作つているが, 著者はそれ等の方法を若干改良し antipyrine を原料として良好な得量でこれを作る事が出来た.

* 第1報: 本誌 76, 167(1956).

** Hagiya, Mizuho-ku, Nagoya.

1) H. Stenzel, A. S. Staub: *Helv. Chim. Acta* 33, 1183(1950); *C. A.* 46, 104(1952).

2) T. R. Geigy A.-G.: *Swiss Pat.* 237,510(1945); *C. A.* 43, 7049(1949).

即ち先づ 3-hydroxymethyl-4-bromo 体 (III) を氷冷下に過マンガン酸カリと水酸化バリウムの存在で酸化して 3-carboxylic acid (IV) を得、これをジメチル硫酸と炭酸水素ナトリウム及びアセトンにて加熱エステル化、後菅沢、斎藤³⁾等の Curtius 変法により benzyl carbamate (VII) を好収量で得て、次に苛性カリの存在で接触還元を行い脱ハロゲンと同時に収率 87% で (II) を製した。別に 3-methoxycarbonyl 体 (V) を Raney Ni, 炭酸水素ナトリウム、メタノールと混じて接触還元により脱ハロゲン化、この化合物にアンモニアを作用して酸アミドとなしこれを Hofmann 分解して同様に (II) を得た。これ等両方法で合成した (II) は混融して融点降下を示さず同一物質である事を確認した。

また (I) を methylamine 或いは dimethylamine と反応せしめ、次にアルカリの存在にて接触還元して脱ハロゲン化し 3-methylaminomethyl 体 (XI) 及び 3-dimethylaminomethyl 体 (IX) を得た。別に Mannich 反応で 4-dimethylaminomethylantipyrin (XII) 無色針状晶 mp 94° を製し、解熱作用を検したが作用は認められなかつた。

終りに御指導を賜わつた東大菅沢教授に深謝し、また解熱、鎮痛効果の検討を煩わした田辺製薬小沢 光博士に感謝の意を表する。また実験の便宜を与えられた本学伊東教授及び元素分析を担当された本学後藤 光燦に感謝する。

実 験 の 部

1-Phenyl-2-methyl-4-bromo-5-pyrazolone-3-carboxylic acid (IV) (III)⁴⁾ 5.6 g に水 56 cc を加え氷冷撹拌下に KMnO_4 と $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ おおの 6.35 g の粉末混合物を徐々に加えて 6 時間反応。後常法により処理し母液、洗液を合し 10% H_2SO_4 にて酸性となし結晶析出。無色葉状晶 (エタノールより), mp 186~187° (decomp). 得量 5.5 g (93.6%). $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$ 計算値 N 9.42, 実験値 N 9.77.

1-Phenyl-2-methyl-3-methoxycarbonyl-4-bromo-5-pyrazolone (V) (IV) 5.5 g, ジメチル硫酸 2.5 g, 炭酸水素ナトリウム 4 g, アセトン 200 cc を水浴上 6 時間加熱後溶媒留去。この残渣をベンゼンにて抽出。無色針状晶 (メタノールより), mp 128°. 得量 5.3 g (92.0%). エーテル、石油エーテルに難溶。 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$ 計算値 N 9.00, 実験値 N 8.82.

1-Phenyl-2-methyl-4-bromo-5-pyrazolone-3-carbohydrazide (VI) (V) 6.5 g, メタノール 30 cc, 65 % hydrazine hydrate 1.5 g を加えて室温に 1 夜放置して結晶析出、無色針状晶 (エタノールより), mp 192° (decomp). 得量 6.3 g (96.9%). エタノール、アセトンに難溶。 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_4\text{Br}$ 計算値 C 42.41, H 3.53, N 18.06, 実験値 C 42.65, H 3.85, N 18.32.

Benzyl 1-phenyl-2-methyl-4-bromo-5-pyrazolone-3-carbamate (VII) (VI) 3 g, 10% HCl 9 cc を加え氷冷撹拌しつつ NaNO_2 7.5 g, 水 10 cc を滴加して析出する淡黄色粉末を濾取、氷水で洗う。アチド体 mp 109~110° (decomp) を菅沢、斎藤等 Curtius 変法に準じベンゼン 350 cc, ベンチルアルコール 1.5 g を加え水浴上 4 時間加熱、後ベンゼンを留去、次に水蒸気蒸留を行い benzyl alcohol を留去せしめこの残渣にエタノールとエーテルを加え結晶析出、無色針状晶 (エタノールより). mp 163~164°. 収量 3.1 g (80%). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_3\text{Br}$ 計算値 N 10.44, 実験値 N 10.69.

3-Amino-1-phenyl-2-methyl-5-pyrazolone (II) (VII) 0.5 g, エタノール 20 cc, NaOH 0.05 g, 水 3 滴, Pd 黒と Adams 白金の混合 0.2 g で還元, 280 cc の水素を吸収, 後常法により処理, 無色柱状晶 (エタノールより). mp 230~231°. 収量 0.2 g (87%). 融点文献記載^{1,2)}と一致。 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ON}_3$ 計算値 N 22.21, 実験値 N 22.14. (II) 1 g を義酸と加熱, 水で希釈, 結晶析出。黄色針状晶, mp 212° (decomp). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3$ (3-フォルミルアミノ体) 計算値 N 19.35, 実験値 N 19.35.

3-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-2-methyl-4-bromo-5-pyrazolone (VIII) (I) 2 g, dimethylamine 0.6 g, メタノール 20 cc を封管中で 60°, 2 時間加熱して減圧にて溶媒留去。残渣をベンゼン抽出。無色針状晶 (メタノールより). mp 143°. 収量 1.5 g (83%). エタノール、ベンゼンに可溶, エーテルに難溶。 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ON}_3\text{Br}$ 計算値 N 13.33, 実験値 N 13.32.

3-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-2-methyl-5-pyrazolone (IX) (VIII) 1 g, Adams 白金 0.1 g, KOH 0.16 g, メタノール 10 cc を加えて還元, 73 cc の水素を吸収, 濾過して溶媒留去, この残渣をエーテルにて抽出。無色針状晶 (石油エーテルより). mp 83~84°. 得量 0.66 g (89.1%). 水, エーテルに可溶, 石油エーテルに難溶, 苦味あり。 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ON}_3$ 計算値 N 18.17, 実験値 N 18.40.

3-Methylaminomethyl-1-phenyl-2-methyl-4-bromo-5-pyrazolone (X) (I) 3.46 g, methylamine 0.9 g, ベンゼン 50 cc を耐圧瓶に入れ 1 夜放置, 後濾過減圧にて溶媒留去。無色針状晶 (ベンゼン, エーテル混液より). mp 84° (decomp). 収量 0.6 g. 吸湿性で直ちに飴状物質となる。エーテルに不溶, ベンゼン, 水, エタノールに可溶。dipicrate 黄色柱状晶 (アセトンより), mp 224° (decomp). $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ON}_3\text{Br} \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ 計算

3) 菅沢, 斎藤: 本誌 64乙, 20(1944).

4) Jules, Ledrut: Compt. rend. 231, 1513(1950).

値 N 16.72, 実験値 N 17.03.

3-Methylaminomethyl-1-phenyl-2-methyl-5-pyrazolone (XI) (X) 1 g, Raney Ni 0.5 g, KOH 0.2 g, メタノール 20 cc を加え還元, 76 cc の水素を吸収, 後常法により処理, 残渣をエーテルにて抽出, 無色針状晶 (石油エーテルより). 吸湿性, mp 70~71°. 収量 0.4 g. 水, エーテルに可溶. $C_{12}H_{15}ON_3$ 計算値 N 19.35, 実験値 N 19.43.

名古屋市立大学薬学部

U.D.C. 547.773' 532.07

204. 伊藤磯雄: ピラツォロン誘導体の合成研究 (第 3 報) 3-Formyl- 及び
3,4-Diformyl-1-phenyl-2-methyl-5-pyrazolone の合成

Isoo Ito: Synthesis of Pyrazolone Derivatives. III. Synthesis of
3-Formyl- and 3,4-Diformyl-2-methyl-5-pyrazolone.

(College of Pharmacy, Nagoya City University)

3-Formyl- and 3,4-diformyl-1-phenyl-2-methyl-5-pyrazolone were synthesized. The 3-formyl compound was obtained by the McFadyen-Stevens method from 1-phenyl-2-methyl-5-pyrazolone-3-carboxylic acid or by the Ball reaction of the 3-hydroxymethyl compound, the latter being the more preferred due to the easy availability of the starting material and good yield of the product. The 3,4-diformyl compound was obtained by the Ball reaction of 3,4-dihydroxymethyl-1-phenyl-2-methyl-5-pyrazolone as an unstable oil, which was identified as the crystalline diphenylhydrazone and a pyridazine derivative.

(Received May 8, 1956)

著者は本研究第1報においてアンチピリンを原料として 4-formylantipyrine を比較的容易に好収量で合成しその二,三の反応について報告したり. 今回は題記の formyl 誘導体の合成について記載する.

先づ 3-formyl 体 (I) を合成する目的で 1-phenyl-2-methyl-3-bromomethyl-4-bromo-5-pyrazolone (II) を Sömmlet²⁾ に従いウロトロピン塩 mp 221°(decomp) となし種々な条件下その加水分解を試みたが, 目的物を得る事が出来なかつた. 従つて次に (II) より本研究第2報記載の方法により対応する 3-carboxylic acid (III) を作り, これをエステル化後還元して4位 Br を脱し, 得られたエステル (IV) に McFadyen-Stevens³⁾ 法を応用して目的とする 3-formyl 体 (I) を得る事が出来た. 最終工程の得量は phenylhydrazone として 23.4%であつた.

さきに菅沢, 水上等⁴⁾ は Ball 反応を種々なる芳香族第一級アルコールに応用して比較的良好な得量で対応するアルデヒド類を得たが, 著者は (II) より容易に得られる 1-phenyl-2-methyl-3-hydroxymethyl-5-pyrazolone (VIII) に本反応を応用したところ好収量で (I) を得る事が出来た. 原料及び得量の点から見て McFadyen-Stevens 法より優れている.

(VIII) にフォルムアルデヒドを作用させると容易に 4-hydroxymethyl 誘導体 (IX) が得られるが, 本品の Ball 反応は (VIII) の場合の如く円滑ならず種々反応条件を検討の上実験の部記載の如く兎も角 3,4-diformyl 体 (X) を得る事が出来た. 本品は精製困難で結晶性に導き得ぬ不安定な油状物質で diphenylhydrazone 及び pyrazolo pyridazine 誘導体 (XI) として確認した.

合成経路は次の通りである.

1) 伊藤: 本誌 76, 167(1956).

2) Sömmlet: Compt. rend. 157, 852(1913).

3) McFadyen, Stevens: J. Chem. Soc. 1936, 584.

4) 菅沢, 水上: Pharm. Bull. (Japan) 2, 341 (1954); 3, 393(1955).