Table I.

Compound No.	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)						
			Calcd.			Found			
			C	H	N	C	H	N	
(III)	a	117~118	C ₅ H ₇ O ₂ N ₃	42.55	5.00	29.78	42.73	4.77	29.55
	b	133~134.5	C ₆ H ₇ O ₄ N ₃	38.92	3.81	22.70	38.62	3.60	22.55
	c	152~153(decomp.)	C ₅ H ₅ O ₄ N ₃	35.09	2.95	24.56	35.22	2.97	24.10
	d	64~65	C ₇ H ₉ O ₄ N ₃	42.21	4.45	21.10	42.30	4.43	21.03
(IV)	a	253~254(decomp.)	C ₃ H ₄ ON ₄	32.14	3.60	49.90	32.26	3.58	49.40
	b	260 (decomp.)	C ₃ H ₅ ON ₅	28.35	3.97	55.10	28.38	3.84	54.71
	c	246~247(decomp.)	C ₄ H ₄ O ₃ N ₄	30.78	2.58	35.89	30.70	2.84	35.00
	d	>200 (decomp.)	C ₄ H ₅ O ₃ N ₅ •H ₂ O	25.40	3.70	37.04	25.65	3.76	37.29
(V)	a	138~140	C ₅ H ₅ O ₂ N ₄	38.46	5.16	35.88	38.74	5.11	35.99
	b	144~145	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ N ₄	55.04	4.62	25.68	55.35	4.53	25.40

1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylic acid (IIb) の methyl ester に関しては, カルボン酸銀塩に methyl iodide を作用せしめる Trochimovski 等の報告¹⁾があり, (IIIa) 及び (IIId) をそれぞれ mp 66~67°, 83.5~84° と記載している. 著者等は (IIb) の冷時常法に依る ester 化を行つて mp 133~134.5° の結晶を得た. 本品は酸性炭酸ナトリウム溶液に発泡して溶解し, あたかも -COOH 基の存在する如き性質を示すが, 元素分析値は (IIIb) に一致し, 酸による加水分解で再び (IIb) を得る故, 核 N-CH₃ 体ではなく (IIIb) に間違いない. 1,2,3-triazole の 4,5 位の陰性基に依つて核の NH の酸性が増大せるものと考えられる. また (IIb) を熱時 ester 化を行うと一部希アルカリ溶液不溶の mp 64~65° を示す trimethyl 体 (IIIa) が得られる. その融点から見て Trochimovski 等の dimethyl ester は本品の誤認ではないかと考えられる.

ester 類は何れも常法通りの反応に依り, carboxamide 及び hydrazide を与える. 更にこれ等の Hofmann 転位, Curtius 転位に依る triazole 核への amino 基の導入を試みた.

1,2,3-triazole 核に対するこれ等の反応は非常にその例が少なく, Dimroth²⁾ が 1-phenyl-1,2,3-triazole-5-carbohydrazide の Curtius 反応に依り, 対応する amine を得たという報告があるに過ぎない. 著者等の実験では carboxamide 体 (IVa 及び IVc) に対する Hofmann 反応は, いずれの場合も diazo 化反応陽性を示す微量の飴状物質が得られたに過ぎず, 目的は達せられなかつたが hydrazide 体 (IVb 及び IVd) に対する Curtius 反応は進行する事が認められ, 共に azide, urethane 体を経て amine を得た. 併し後者 (IVd) の場合, 著者らの採つた条件下では反応中に脱 CO₂ し得られた amine は (IVb) より得たる成績体 (VI) に一致した. (VI) はまた前報で 8-azaguanine のアルカリ分解によつて得たるものと一致する事を確めた. (IIb) より, 対応する酸無水物, imide を経てアミノ酸 (IX) を得る目的で, (IIb) に対する無水酢酸, 酸塩化磷, formamide 等の作用を検討した. (IIb) を無水酢酸中加熱すると, 1,2,3-triazole (VII) 及び C₅H₅O₃N の組成を有する無色針状晶が得られた. このものの性質(実験の部)及び Bacher 等が 1-methoxy-5,5-bis(methylsulfonyl)-4²-1,2,3-triazoline の脱 N₂ により 1-methoxy-2,2-bis(methylsulfonyl)azacyclopropane が得られるという報告³⁾から (VIII) の如き azacyclopropene 構造を想像している. (IIb) を formamide 中加熱すると, その元素分析値が C₅H₇O₄N₅ に一致する成績体を得た. 酸塩化磷中加熱するときは分解甚しく, 成績体を把握し得なかつた. 何れの方法に依つても (IIb) の酸無水物, 或いは imide 体は得られなかつた.

(VII)

(VIII)

(IX)

本報で得られた各種の誘導体の制癌作用の有無に就いては, 別の機会に報告する予定である.

1) E. W. Grischkewitsch-Trochimovski: Chem. Zentr. **1923**, III, 1365; **1925**, II, 818.

2) O. Dimroth: Ann. **364**, 183(1909).

3) H. J. Backer, H. Bos: Rec. trav. chim. **69**, 1223(1950) (C. A. **45**, 6999(1951)).

終始御指導御鞭撻を賜わった当研究所長藤沢正男博士に厚く御礼申上げる。また元素分析を担当された田辺製菓東京研究所依田貞治男、久道富美子両氏に感謝の意を表する。

実 験 の 部

1,2,3-Triazole-4-carboxylic acid (IIa)⁴⁾ propargylic acid 19.0 g に 4.72% (v) hydrazoic acid (HN_3) クロロホルム溶液 367 cc を加え 50° に 20 時間加温撈拌、冷後析出せる結晶を濾取、収量 14 g (45.6%)。熱湯より再結晶、無色柱状晶, mp $220^\circ(\text{decomp})$ 。

1,2,3-Triazole-4,5-dicarboxylic acid (IIb)³⁾ acetylene-1,2-dicarboxylic acid 11.4 g を dioxane 200 cc に溶解し, 4.3% (v) hydrazoic acid エーテル溶液 180 cc を加え $50\sim 54^\circ$ で 8 時間加熱撈拌後上記同様処理して 12.0 g (76.5%) の無色柱状晶を得。mp $200^\circ(\text{decomp})$ 。

Ethyl 1,2,3-triazole-4-carboxylate (IIIa) (IIa) 22.6 g に 30% エタノール-塩酸 230 cc を加え 80° に 6 時間還流後、減圧下に乾固し、残渣を多量のエーテルで抽出、エーテルを留去し残渣を熱湯より再結晶。21.3 g (76%) の無色針状晶を得。炭酸水素ナトリウム溶液に不溶、水酸化ナトリウム溶液に可溶。

Dimethyl 1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate (IIIb) (IIb) 5.0 g を無水メタノール 100 cc に溶解し、冷時乾燥塩酸ガスを飽和し室温に 40 時間放置後減圧下に乾固し、熱ベンゼン 100 cc に溶解して濾過、濾液を放冷すると結晶析出。4.5 g。無色針状晶(熱湯またはエーテル・石油エーテル)。炭酸水素ナトリウムに発泡して溶解。希塩酸に温時溶解し放置すれば mp 200° の (IIb) を析出。

5-Methoxycarbonyl-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (IIIc) ナトリウム 1.5 g を無水メタノール 30 cc に溶解し、(IIIb) 6.0 g 及び水 0.585 cc を加えて、5 時間加熱還流撈拌後、減圧下にメタノールを蒸発し、残渣を可及的少量の水に溶解し、塩酸性とした後、酢酸エチルで抽出、乾燥後留去。熱ベンゼンで抽出して可溶物を去り、不溶の結晶 (4.5 g) をエーテル・石油エーテルより再結晶して (IIIc) の無色針状晶を得。

Dimethyl 1-methyl-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate (IIIa) (IIb) 5.0 g の 10 cc メタノール溶液に濃硫酸 2 cc を加え、煮沸エステル化す。減圧下蒸発し、残渣を氷水にあげ、固体炭酸水素ナトリウムで中和後、ベンゼン抽出、乾燥、留去し油状の残渣を少量のベンゼンにとかし、炭末脱色後、石油エーテルを加えて放置すると無色針状晶が析出。0.8 g。炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム溶液に不溶。ベンゼン抽出母液を硫酸酸性とし、エーテルで抽出し、2.4 g の (IIIb) を得た。

1,2,3-Triazole-4-carboxamide (IVa) (IIIa) 7.0 g を 70 cc の 28% アンモニア水に溶かし、封管中、沸騰水浴中 7 時間加熱。冷後減圧下に蒸発乾固し、残渣をエタノールで洗い mp $255\sim 257^\circ(\text{decomp})$ 、粗結晶 5.2 g を得。水酢酸より再結晶し無色板状晶。収量 4.9 g。

1,2,3-Triazole-4-carbohydrazide (IVb) (IIIa) 1.4 g をエタノールに溶かし、hydrazine hydrate (bp $116\sim 118^\circ$) 0.75 cc を加え、15 分間煮沸。冷後析出する結晶を濾取し、エタノール、エーテルで洗い、含水エタノールより再結晶、0.9 g の純品を得。

5-Carbamoyl-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (IVc) (IIIc) 1.0 g を 28% アンモニア水に溶かし、室温で一晩放置。減圧下に濃縮し氷冷すると、モノアミドアンモニウム塩の無色針状晶が析出 (0.1 g)。母液を氷冷下塩酸性とし、生ずる白沈を濾取水洗し mp $246^\circ(\text{decomp})$ の粗結晶 0.68 g を得。先に得たアンモニウム塩を温水に溶かし塩酸性とし 0.08 g のアミドを得。mp $246^\circ(\text{decomp})$ 。熱湯より再結晶し純品を得。

5-Hydrazinocarbonyl-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (IVd) (IIIc) 2.0 g を無水メタノールに溶かし、85% hydrazine hydrate 2.0 g を加えて 40 分間煮沸。氷冷して析出する結晶を濾取、水洗、乾燥。2.0 g。 200° より徐々に軟化褐変分解し明瞭な融点を示さない。銀鏡反応陽性で有機溶媒には殆んど不溶。

Ethyl 1,2,3-triazole-4-carbamate (Va) (IVa) 3.9 g、水 30 cc、6 N 塩酸 9 cc を 0° で撈拌しながら、亜硝酸ナトリウム 2.2 g の 6 cc 水溶液を滴下。1 時間撈拌後析出する結晶を濾取し、十分水洗して mp $143^\circ(\text{decomp})$ の酸アチド 4.1 g を得。デシケーター中で十分乾燥したる後、20 cc 無水エタノール中に加えると、窒素ガスを発生しつつ反応。4 時間煮沸後、減圧下に蒸発乾固し、多量のベンゼンで抽出乾燥蒸発し mp $125\sim 132^\circ(\text{decomp})$ の粗結晶 2.5 g を得。熱湯より再結晶して純品を得。

Benzyl 1,2,3-triazole-4-carbamate (Vb) (IVd) 3.0 g を 20% 塩酸 50 cc に懸垂し、 $-3\sim 0^\circ$ で撈拌下、1.3 g、亜硝酸ナトリウムの水溶液を滴下。30 分撈拌後、50 cc エーテルで数回抽出。氷冷下、塩化カルシウムで乾燥したる後、無水トルエン 50 cc、ベンチルアルコール 10 cc を加え、エーテルを留去しつつ加温し、4 時間還流。冷後微量の不溶物を濾別し、減圧下に蒸発乾固し、残渣を石油エーテル・エーテル (1:1) 混液で洗い、1.5 g の粗結晶を得。メタノールを含む水から再結晶して無色針状晶。

4-Amino-1,2,3-triazole (VI) i) (Va) 6.5 g をエタノール 20 cc に溶かし 10% エタノール KOH 150 cc を加え、9 時間水浴上加温。冷後析出するカリウム塩を濾取しエタノールで洗い、水に溶かし濃塩酸を加えて酸性となし、エーテルで 1 回抽出、塩酸溶液を減圧下蒸発乾固し、残渣をエタノールで熱時抽出、エーテルを加えて放冷すると飴状の沈澱を生成。これを数回エタノール、エーテルから再結晶をくり返し塩酸塩の無色針状晶 1 g

4) O. Mandalà, Coppola: Atti reale accad. Lincei [5] 19, I, 565; Gazz. chim. ital. 40, II, 436(1910).

を得. diazo 化反応陽性を示す. mp 142°(decomp). $C_2H_5N_4Cl$ 計算値 C 19.90, H 4.20, N 46.46, 実験値 C 20.20, H 4.46, N 46.70. ビクラート: メタノールから再結晶, 黄色針状晶, mp 178°(decomp). 塩酸塩及びビクラートはいずれも ii) の方法によつて得たものと混融, 融点降下を認めず.

ii) (Vb) 1.2 g を無水エタノール 30 cc に溶かし, 30% Pd 炭 0.3 g を触媒として常圧常温下に還元し, 触媒を濾別, 減圧下蒸発乾固し残渣を 5% 塩酸 20 cc に溶かし, 酢酸エチルで抽出後, 塩酸溶液を減圧下蒸発乾固, 残渣は結晶化する. 粗結晶収量 0.9 g. mp 134~135°(decomp). エタノール・エーテルから再結晶, 無色針状晶, mp 142°(decomp). ビクラート: メタノールから再結晶, 黄色針状晶, mp 178°(decomp).

1,2,3-Triazole-4,5-dicarboxylic acid と無水酢酸の反応 (IIb) 3.0 g に無水酢酸 20 cc を加え, 加熱すると発泡しつつ溶解. 1 時間煮沸後減圧下無水酢酸を留去し, 褐色鉛状残渣 1.7 g を得. 減圧蒸留すると bp₆ ~98° で油状物留出し, 同時に枝管中に昇華性結晶析出. 無水ベンゼンで洗つて両者を分離. 結晶は昇華精製し無色針状晶, mp 184~185°. 炭酸水素ナトリウム溶液に発泡して溶解し, 冷水にやや難溶, ベンゼンに不溶, エタノール, アセトンに可溶. 過マンガン酸カリウム溶液を脱色し, Rast 法による分子量測定値から (Ⅳ) 式が推定される. $C_5H_3O_3N$ 計算値 C 47.25, H 3.97, N 11.02, 分子量 127.1, 実験値 C 47.59, H 3.86, N 10.98, 分子量 120.3.

油状物はこれを benzoyl 化し, エーテルから再結晶, 無色針状晶, mp 110°. 1-benzoyl-1,2,3-triazole の文献記載融点⁵⁾に一致.

1,2,3-Triazole-4,5-dicarboxylic acid と formamide の反応 (IIb) 1.0 g 及び formamide 0.8 g を油浴中 140~150° に 30 分加熱. 一旦溶融後再び固化. 冷後無水メタノールで洗い淡褐色粗結晶 1.0 g を得. 希エタノールから再結晶, 無色針状晶, mp 253°(decomp). 更に加熱すると異変分解し, また希塩酸に溶解放置すれば再び mp 200° の (IIb) 無色針状晶を析出. $C_5H_7O_4N_5$ 計算値 C 29.85, H 3.51, N 34.82, 実験値 C 29.94, H 3.45, N 34.73.

田辺製薬株式会社大阪研究所

5) J. A. Bladin: Ber. 26, 2738(1893).

U. D. C. 547.791, 5.07

100. 山田俊一, 溝口富茂, 綾田 渙: 1,2,3-Triazole 誘導体の研究 その 3 5-Amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide の合成

Shun'ichi Yamada, Tomishige Mizoguchi, and Akira Ayata: Studies on
1,2,3-Triazole Derivatives. (3). Synthesis of
5-Amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.)

By the reaction of malonamimidine or ethyl cyanoacetamide and phenyl or benzyl azide, 1-phenyl- and 1-benzyl-5-amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide was obtained. Debenzylation afforded 4-amino-1,2,3-triazole-5-carboxamide.

(Received January 26, 1957)

前報で著者らは, 数種の 1,2,3-triazole カルボン酸誘導体について報告したが, 今回は生体内において purine 前駆物質として重要な意義を持つと考えられている AICA (5-aminoimidazole-4-carboxamide) (I) との関連において, また triazole 誘導体であつて 8-azaguanine の骨格により近い構造を有する化合物として, 表題の化合物 (II) に興味を持ち, その合成を行った.

(II) の構造から考えられる一合成法として 5-amino-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid を経る試みは, 工程が長く, また脱 CO_2 し易い事が前報に依り判つたので, 著者らは以下の如き方法を採用する事に依り (II) を好収量