燥後 CHCl_3 を留去する。残留物質を CHCl_3 に溶かし、シリカゲルカラムクロマトにて精製すれば、油状の acetoxy-acetal-ketal (XXII) 1.7 g. を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1730 ($-\text{OAc}$). NMR (CCl_4 , τ): 4.90 (1H) (multiplet, $-\text{CH}(\text{OAc})-\text{CH}_2$); 5.38 (1H) (triplet, $J=5 \text{ c.p.s.}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O})$) 4.10~4.40 (8H) (multiplet, acetal, ketal), 8.05 (3H) ($-\text{O}-\text{COCH}_3$).

2,3-Methylenedioxy-7,8,10,11-tetrahydro-9H-cyclohepta[*a*]naphthalen-9-one(XXIV) acetoxy-acetal-ketal (XXII) 1.0 g. を [50% AcOH 10 ml. に溶かし, conc. HCl 3 滴を加えて, 水浴上で, 10 min. 加熱する。冷後, 水を加えて, CHCl_3 で抽出する。抽出液を 5% Na_2CO_3 水溶液, 水で順次洗浄し, 乾燥 (Na_2SO_4) し, CHCl_3 を留去する。残留物質を benzene から再結晶し, m.p. 144° の naphthohydrotropone (XXIV) 0.5 g. を得る。 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$ Anal. Calcd.: C, 75.57; H, 5.55. Found: C, 75.53; H, 5.69. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1700 (CO). NMR (CDCl_3 , τ): 2.92 (1H) (singlet, C_1-H); 2.65 (1H) (singlet, C_4-H); 2.51 (1H), 2.83 (1H) (AB type quartet, $J_{AB}=8 \text{ c.p.s.}$, $-\text{C}_5\text{H}=\text{C}_6\text{H}-$); 6.61~7.50 (8H) (multiplet, methylene protons), 6.01 (2H) ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{ m}\mu$ (log ϵ): 230 (4.70), 250 (4.32, shoulder), 273 (3.77), 283 (3.80), 294 (3.67), 310 (3.21), 317 (3.49), 324 (3.42), 330 (3.73).

京都大学薬学部

薬 学 雜 誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (5) 442 ~ 450 (1965)

UDC 547.779.07

69. 林 貞男: Pyrazole 誘導体の研究 (第10報^{*1})

Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine 誘導体の合成

Sadao Hayashi: Synthesis of Pyrazole Derivatives. X.

Synthesis of Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.^{*2})

Ethyl [(5-pyrazolyl)aminoalkylidene]cyanoacetates were obtained by heating ethyl (1-ethoxyalkylidene)cyanoacetates with 5-aminopyrazoles. In the cyclization reaction of these compounds, ethylidene-(XI~XIII) and propylidene-cyanoacetates (XIV to XV) tended undergo cyclization at the ester group to form 6-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4H)-one compounds (XXIV to XXIX). When heated with sodium ethoxide catalyst in ethanol, they formed only the 7-one compounds, while heating with hydrochloric acid catalyst gave, besides the 7-one compound, ethyl 7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxylates (XVII to XXII) formed by cyclization at the nitrile group. Methylenecyanoacetates (XVI and XXXII) tended to form the 7-amino compounds by cyclization at the nitrile group. When heated in ethanol with the hydrochloric acid catalyst or a large excess of sodium ethoxide catalyst, 7-amino compounds (XXXIII and XXXIII) are almost the only product, while the use of about 2 molar equivalents of sodium ethoxide as a catalyst gives the 7-one compounds (XXX and XXXIV) at the same time. Heating of (1-ethoxyethylidene)malononitrile (IV) and 5-aminopyrazoles (V to VIII) in ethanol without a catalyst results in condensation and cyclization to form 7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carbonitriles (XXXV to XXXVIII).

(Received December 2, 1964)

さきに¹⁾ ethyl ethoxymethylenecyanoacetate (I) と 2, 3 の 5-aminopyrazole 類との反応から合成した 5-pyrazolylaminomethylenecyanoacetate 体は, その閉環反応で塩化水素触媒では主として ethyl 7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxylate 体を, そしてナトリウムエトキシ触媒では同時に 6-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4H)-one 体をも生成する例が認められることを報告した。引続き I のほか ethyl (1-ethoxy-

^{*1} 本研究は高見沢 映: Pyrazole 誘導体の合成研究 (A. Takamizawa: Synthesis of Pyrazole Derivatives) の 1 部である。第 9 報: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 142 (1965).

^{*2} Sagisu, Fukushima-ku, Osaka.

1) 高見沢, 浜島, 林, 城戸: 本誌, 83, 745 (1963).

ethylidene)cyanoacetate (II),²⁾ ethyl (1-ethoxypropylidene)cyanoacetate (III)²⁾ および (1-ethoxyethylidene)-malononitrile (IV)²⁾ と 5-aminopyrazole 類との反応から一連の pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine 誘導体を合成し、その間閉環の挙動について若干の検討を行なったので報告する。

前報¹⁾と同様に 5-aminopyrazole (V), 3-methyl-5-aminopyrazole (VI) および 4-methyl-5-aminopyrazole (VII) と II および III とを無水エタノール中加熱反応させれば対応する ethyl 2-[(5-pyrazolyl)aminoalkylidene]-cyanoacetate (XI~XV) を与える。

これらの化合物はいずれもジアゾ反応陰性でその構造は Table I および II に掲げる元素分析値, UV および IR スペクトルから確実である。

なお 3-methyl-5-acetamidopyrazole (X) と II との反応は反応成績体を与えず原料を回収した。

つぎにここに得た XI~XV をエタノール中塩化水素触媒 (以下 A 法とする) あるいはナトリウムエトキシ触媒 (以下 B 法とする) で閉環反応を試みるに、この場合はさきの知見¹⁾と幾分趣を異にし Table III に示すよ

Chart 1.

TABLE I.

Compd. No.	m.p. (°C)	Appearance	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
XI	162~163	colorless plates	52	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₄	54.54	5.49	25.44	54.59	5.76	24.98
XII	135	colorless needles	71	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₄	56.40	6.02	23.92	56.44	6.27	23.90
XIII	152~153	colorless needles	67	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₄	56.40	6.02	23.92	56.04	6.20	23.71
XIV	126~127	colorless prisms	56	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₄	56.40	6.02	23.92	56.30	6.28	23.88
XV	123	colorless prisms	46	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ N ₄	58.02	6.50	22.57	58.10	6.79	22.50
XVI	153~154	colorless needles	68	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₄	56.40	6.02	23.92	56.46	6.04	23.69

2) L. Nicholl, *et al.*: U. S. Pat. 2,824,121, Feb. 18 (1958) (C. A., 52, 11909i (1958)).

TABLE II.

Compd. No.	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)	IR ν_{Nujol} cm $^{-1}$		
		N-H	C $\equiv$ N	R-O-C=O
XI	298 (4.29)	3284, 3156	2219	1668, 1283
XII	299 (4.30)	3252, 3150	2204	1665, 1284
XIII	291 (4.25)	3192, 3117	2207	1660, 1287
XIV	295 (4.29)	3258, 3174	2208	1664, 1284
XV	294 (4.29)	3261, 3152	2198	1665, 1287
XVI	314 (4.40)	3184, 3137	2224	1712, 1248

うに A 法は同時にそれぞれ対応する ethyl 7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxylate 体 (XVII~XIX および XXI, XXII) と 6-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4*H*)-one 体 (XXIV~XXVI および XXVIII, XXIX) の二種の閉環体を, そして B 法は 7-one 体のみを与え 7-amino 体は単離捕捉されない結果を得た. また XI および XIII についてエタノール中酢酸触媒 (以下 C 法とする) で閉環反応を試みたが XI は 7-one 体 (XXIV) を 4% 程度の収率で与えるのみであり, XIII は原料の回収に終わった. また II と 5-amino-3,4-dimethylpyrazole (VIII) とをエタノール中加熱後触媒を加えて一挙に閉環体を得る製法を試みたがこの場合も A 法は ethyl 7-amino-2,3,5-trimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxylate (XX) m.p. 132~133° 無色針状晶を 20%, 6-cyano-2,3,5-trimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4*H*)-one (XXVII) m.p. >300° 無色柱状晶を 55% の収率で与え, B 法は XXVII のみ 75% の収率で生成した. 以上により得た一連の化合物 XVII~XXIII および XXIV~XXX の構造は Table IV, V に示す元素分析値, UV および IR スペクトルから確定される.

Chart 2.

TABLE III.

Method	Compd. No.	m.p. (°C)	Appearance	Yield (%)	Compd. No.	m.p. (°C)	Appearance	Yield (%)
A	XVII	124~125	colorless pillars	44	XXIV	>300	colorless scales	38
B	XVII				XXIV	>300	colorless scales	94
A	XVIII	147	colorless needles	37	XXV	>300	colorless plates	45
B	XVIII				XXV	>300	colorless plates	91
A	XIX	108	colorless needles	25	XXVI	>310	colorless needles	53
B	XIX				XXVI	>310	colorless needles	85
A	XXI	125~126	colorless needles	31	XXVIII	>300	colorless needles	52
B	XXI				XXVIII	>300	colorless needles	85
A	XXII	126~127	colorless needles	22	XXIX	>300	colorless needles	43
B	XXII				XXIX	>300	colorless needles	81
A	XXIII	136	colorless pillars	89	XXX			
B	XXIII	136	colorless pillars	55	XXX	>300	colorless rocks	34

TABLE IV.

Compd. No.	Formula	Analysis (%)						UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$	m μ (log ϵ)	IR ν_{Nujol} cm ⁻¹			
		Calcd.			Found					NH ₂	R-O-C=O		
		C	H	N	C	H	N						
XVII	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₄	54.54	5.49	25.44	54.64	5.76	25.09	226 (4.43),	307 (4.16)	3332,	3247	1680,	1299
XVIII	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₄	56.40	6.02	23.92	56.60	6.07	23.83	232 (4.51),	308 (4.19)	3475,	3335	1671,	1306
XIX	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₄	56.40	6.02	23.92	56.58	6.23	23.82	231 (4.42),	316 (4.17)	3354,	3240	1678,	1308
XX	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ N ₄	58.05	6.50	22.57	58.31	6.57	22.68	236 (4.47),	316 (4.19)	3347,	3254	1671,	1306
XXI	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₄	56.40	6.02	23.92	56.48	6.19	23.83	227 (4.46),	307 (4.19)	3378,	3275	1678,	1306
XXII	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ N ₄	58.05	6.50	22.57	58.06	6.40	22.19	233.5(4.51),	309(4.19)	3380,	3275	1670,	1305
XXIII	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₄	56.40	6.02	23.92	56.49	6.27	23.91	232 (4.53),	307 (4.22)	3354,	3263	1676,	1281

TABLE V.

Compd. No.	Formula	Analysis (%)						UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$	$m\mu$ (log ϵ)	IR ν^{Nujol} cm^{-1}			
		Calcd.			Found					N-H	C $\equiv$ N	C=O	
		C	H	N	C	H	N						
XXIV	C ₈ H ₈ ON ₄	55.17	3.47	32.17	55.12	3.64	32.16	215 (4.52),	270 (4.15),	302 (4.10)	3124	2249	1689
XXV	C ₉ H ₈ ON ₄	57.44	4.29	29.77	57.49	4.57	29.46	219 (4.49),	265 (4.03),	303 (3.98)	3137	2208	1675
XXVI	C ₉ H ₈ ON ₄	57.44	4.29	29.77	57.63	4.51	29.75	218 (4.52),	279 (4.09),	309 (4.12)	3326	2226	1670
XXVII	C ₁₀ H ₁₀ ON ₄	59.39	4.98	27.71	59.33	5.33	27.75	221 (4.44),	276 (4.05),	310 (3.96)	3235	2244	1669
XXVIII	C ₉ H ₈ ON ₄	57.44	4.29	29.77	57.80	4.50	29.94	217 (4.43),	274 (3.98),	304 (4.09)	3149	2225	1679
XXIX	C ₁₀ H ₁₀ ON ₄	59.39	4.98	27.71	59.20	5.03	27.82	220 (4.49),	268 (4.02),	303 (3.96)	3243	2219	1669
XXX	C ₉ H ₈ ON ₄	57.44	4.29	29.77	57.54	4.54	29.70	218.5(4.45),	269(4.01),	308 (3.94)	3135	2243	1687

以上により XI~XV の閉環の挙動は ethyl 2-[(5-pyrazolyl)aminomethylene]cyanoacetate 類が 7-amino-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine 体を形成する傾向が顕著で B 法のと看 pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4*H*)-one 体の形成が認められたさきの知見¹⁾ に反し、むしろ 7-one 体を形成する傾向に反応が進行し A 法のと看 7-amino 体が生成することが明らかになった。そこでさらに I と 3-ethyl-5-aminopyrazole (K) との反応を行なうため、まず III と 80% ヒドラジンヒドレートとをエタノール中塩化水素触媒で反応させ ethyl 3-ethyl-5-aminopyrazole-4-carboxylate (XXXI) を m.p. 93~94° の結晶として得て、これを塩化水素と加熱処理し 3-ethyl-5-aminopyrazole (K) を b.p._{2.5} 138° の液体として得た。K と I とを Chart 1 にしたがいいエタノール中反応させれば ethyl 2-[(3-ethyl-5-pyrazolyl)aminomethylene]cyanoacetate (XVI) を与える。XVI を Chart 2 にしたがいいエタノール中塩化水素触媒 (A 法) またはナトリウムエトキシド触媒 (B 法) で処理すれば Table III に示すように A 法は 7-amino 体 (XXIII) のみが 89% の収率で得られ、B 法は 7-amino 体 (XXIII) を 55%, 7-one 体 (XXX) を 34% の収率で与え、さきの知見¹⁾ と近似した結果が得られた。ここに得た XVI, XXIII および XXX の構造は Table I, II, IV および V に示すようにそれぞれの元素分析値, UV および IR スペクトルから支持される。

以上の比較実験から I の methylene 基に alkyl 基を置換すればその閉環の挙動は大きく変わることが明らかになったが同時にこの種誘導体の閉環の方向性は触媒の種類以外の反応条件によっても変動するのではないかと予想されるにいたった. そこで第 6 報¹⁾で得た ethyl 2-[(3,4-dimethyl-5-pyrazolyl)aminomethylene]cyanoacetate (XXXII) についてナトリウムエトキサイド触媒による閉環反応の再検討を試み, 添加するナトリウムの触媒量および反応温度, 時間について検討したところ Table VI に示すように反応温度および時間による顕著な差異は認められないが触媒量によって影響されるという興味ある知見が明らかになった. なおこの詳細については今後さらに検討の予定である.

Chart 3.

TABLE VI.

No.	mmole of XXXII	Catalyst	Solvent EtOH (ml.)	Reaction temperature (°C)	Reaction time (hr.)	Yield of		
						XXXIII (%)	XXXIV (%)	XXXIII+XXXIV (%)
1	16.7	conc. HCl 0.8 ml.	200	reflux	2	95	—	95
2	1.28	Na 2.6 mmole	50	25~30	15	59	38	97
3	1.28	Na 2.6 mmole	50	reflux	2	74	24	98
4	1.28	Na 21.7 mmole	50	reflux	2	86	1	87
5	1.28	Na 2.6 mmole	10	reflux	2	80	2	82

IV と 5-aminopyrazole 類 (V~VIII) との反応は単にエタノール中加熱すればすでに対応する 5-methyl-7-aminopyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carbonitrile 類 (XXXV~XXXVIII) を与える. これらの構造は Table VII, VIII に示すように元素分析値, UV および IR スペクトルから確定される.

最後にここに得た pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 誘導体は当然互変異性が考えられる. たとえば XXXIV においては 1H, 3H, 4H, 6H および 7-hydroxy 体の存在が可能であるが alkyl 化される構造としては 1H, 4H および 7-hydroxy が考えられる. すでに著者等は 3,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(1H)-one のメチル化はジメチル硫酸では進行しがたいがヨウ化メチルでは 1 位のメチル化された 1,3,6-trimethylpyrazolo[1,5-a]pyri-

Chart 4.

TABLE VII.

Compd. No.	m.p. (°C)	Appearance	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
XXXV	304	colorless scales	70	C ₈ H ₇ N ₅	55.48	4.07	40.44	55.74	4.25	40.39
XXXVI	228	colorless needles	67	C ₈ H ₉ N ₅	57.74	4.85	37.41	57.63	5.02	37.51
XXXVII	>310	colorless plates	65	C ₈ H ₉ N ₅	57.74	4.85	37.41	57.62	4.99	37.83
XXXVIII	242~243	colorless plates	37	C ₁₀ H ₁₁ N ₅	59.68	5.51	34.81	59.74	5.68	34.98

TABLE VIII.

Compd. No.	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ)	IR ν_{Nujol} cm^{-1}	
		NH ₂	C $\equiv$ N
XXXV	226 (4.49), 300 (4.14)	3307, 3175	2214
XXXVI	232 (4.59), 300 (4.16)	3498, 3373	2209
XXXVII	230 (4.47), 307 (4.16)	3302, 3154	2201
XXXVIII	236 (4.55), 307 (4.16)	3350, 3217	2237

Chart 5.

midin-7(1H)-one を得、かつヒドラジンヒドレートと加熱処理して 3-amino-1,4-dimethylpyrazole を得ている。³⁾ 本報において得た 7-one 体はアルカリ液に可溶なるゆえジメチル硫酸でのメチル化を試みたところ m.p. 209° 無色針状晶 (XXXIX) および m.p. 260° 無色柱状晶 (XL) の二種の反応成績体が単離された。両者は $C_9H_9ON_4$ の組成を有し、XXXIX は UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 208 (4.42), 275 (3.94), 331 (4.30). IR ν_{Nujol} cm $^{-1}$: 2214 (C $\equiv$ N), 1688 (C=O), XL は UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 215 (4.41), 271 (4.08), 307 (3.96). IR ν_{Nujol} cm $^{-1}$: 2234 (C $\equiv$ N), 1693 (C=O) とともに IR スペクトルに NH の吸収なく C=O の吸収が存在することよりメチル化された位置が 1 位か 4 位の異性体であることが明らかである。XXXIX をヒドラジンヒドレートで処理し m.p. 178~180° の黄色柱状晶で $C_{10}H_{10}O_7N_6$ の組成を有するピクラートを得た。本ピクラートは Schmidt 等⁴⁾ の記載にしたがって合成した ethyl 1-methyl-3-aminopyrazole-4-carboxylate を 20% 塩酸と加熱して加水分解、脱炭酸を行なって得た 1-methyl-3-aminopyrazole (XLI) のピクラートと混融および IR スペクトルで同定した。XLI は同じく Schmidt 等⁴⁾ の記載にしたがい合成した ethyl 1-methyl-5-aminopyrazole-4-carboxylate を同様に塩化水素処理して得た 1-methyl-5-aminopyrazole (XLII) のピクラート m.p. 217° と明らかに異なる。すなわち XXXIX は 6-cyano-1,5-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(1H)-one と決定される。したがって XL は 4 位がメチル化された 6-cyano-4,5-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one である。なおこの種同族体の置換基の導入については一部は別に報告⁵⁾ しているがさらに引続き検討中でありつぎの機会に報告する。

実 験 の 部^{*3}

Ethyl 3-ethyl-5-aminopyrazole-4-carboxylate (XXXI) ethyl (1-ethoxypropylidene)cianoacetate (III) 29.5 g. と 80% $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ 9.31 g. および EtOH 100 ml. の溶液に conc. HCl 20 ml. を加えて 5 hr. 加熱還流後 EtOH を留去し、残余に水 50 ml. を加え、 Na_2CO_3 アルカリ性とし、AcOEt で抽出、芒硝乾燥、AcOEt を留去、残留結晶を benzene から再結晶 m.p. 93~94° の XXXI の無色針状晶 25.4 g. (収率 91%) を得る。 $C_8H_{13}O_5N_3$ Anal. Calcd.: C, 52.44; H, 7.15; N, 22.94. Found: C, 52.43; H, 7.21; N, 23.02. UV λ_{max}^{EtOH} OR
m μ (log ϵ): 257 (3.80). IR ν_{Nujol} cm $^{-1}$: 3445, 3313 (N-H), 1707, 1140 (C=O).

3-Ethyl-5-aminopyrazole (IX) XXXI 8 g., 25% HCl 100 ml. の溶液を水浴上 11 hr. 加熱還流後減圧濃縮、 Na_2CO_3 で中和し EtOH 溶液とし析出物を濾去後減圧濃縮し EtOH を加えてさらに濃縮逐次析出物を可及的に除去し残留物を減圧蒸留。b.p._{2.5} 138° の K 4.1 g. (収率 84%) を得る。 $C_5H_9N_3$ Anal. Calcd.: C, 54.05; H, 8.11; N, 37.84. Found: C, 54.36; H, 8.39; N, 38.21.

Ethyl 2-[(5-Pyrazolyl)aminoalkylidene]cyanoacetate (XI~XVI) 5-aminopyrazole 類 (V, VI, VII, K) 12 mmole と ethyl (1-ethoxyalkylidene)cianoacetate (I~III) 11 mmole を無水 EtOH 50 ml. に溶解し水浴上 4 hr. 加熱還流後減圧濃縮、析出する結晶を濾取、EtOH から再結晶それぞれ目的の結晶 (XI~XVI) を得る。結果は Table I および II に示す。

3-Methyl-5-acetaminopyrazole (X) 3-methyl-5-aminopyrazole (VI) 641 mg. を Ac_2O 10 ml. と 85° に 30 min. 加温後水 90 ml. を加え 1 hr. 軽く還流後減圧濃縮、残渣に AcOEt を加え析出する結晶を含水 EtOH から再結晶、目的の X m.p. 210° 無色プリズム晶 422 mg. (収率 46%) を得る。 $C_6H_9ON_3$ Anal. Calcd.: C, 51.78; H, 6.52; N, 30.20. Found: C, 51.95; H, 6.68; N, 30.31.

3-Methyl-5-acetaminopyrazole (X) と ethyl (1-ethoxyethylidene)cianoacetate (II) との反応 X 63 mg., II 83 mg. と無水 EtOH 63 ml. の溶液を 6 hr. 加熱還流するも UV スペクトルは変わらない。溶媒を減圧濃縮、残渣に AcOEt を加えて析出する結晶を濾取すれば原料 (X) を 50 mg. 回収、IR スペクトルにて確認。AcOEt 母液を Al_2O_3 層 (径 2.2 cm. 長さ 20 cm. の円柱, Merk Standard) を通して精査すれば原料 (II) を 80 mg. ならびに X をさらに 7 mg. 回収する。それぞれ IR スペクトルで確認。

Ethyl 2-[(5-pyrazolyl)aminoalkylidene]cyanoacetate (XI~XVI) の閉環反応 (Table III, IV および V 参照)
A 法 XI 140 mg. (0.64 mmole) と EtOH 30 ml. の溶液に冷却下 conc. HCl 3 ml. を加え水浴上 3 hr. 加熱還流後溶媒を減圧留去、水 30 ml. を加え析出する結晶を濾取、EtOH から再結晶すれば 5-methyl-6-cyano-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one (XXIV) m.p. >300° 41 mg. (収率 38%) を得る。反応母液を Na_2CO_3 アルカリ性とし析出する結晶を濾取、EtOH から再結晶すれば ethyl 5-methyl-7-aminopyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylate (XVII) m.p. 124~125° 61 mg. (収率 44%) を得る。その他の反応例は Table III, IV および V

*3 融点はすべて未補正。

3) 高見沢, 林: 本誌, 83, 313 (1963).

4) P. Schmidt, et al.: Helv. Chim. Acta., 42, 349 (1959).

5) A. Takamizawa, Y. Hamashima: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 142 (1965).

に示す。^{*4} **B 法** XI 150 mg. (0.68 mmole) と EtOH 30 ml. の溶液に NaOEt 15 mg. (0.22 mmole) を加え蒸気浴上 3 hr. 加熱還流後溶媒を減圧留去, 残渣に水 30 ml. を加え, 10% HCl で中和, 析出する結晶を濾取, EtOH から再結晶, XXIV 111 mg. (収率 94%) を得る. IR スペクトルで確認. XXIV を濾取した母液を Na_2CO_3 アルカリ性とし AcOEt で抽出, 精査するも反応成績体を与えず. その他の反応例は Table III, IV および V に示す。^{*5} **C 法** XI 1.1 g. と無水 EtOH 25 ml. の溶液に AcOH 1 ml. を加え水浴上 6 hr. 加熱還流後溶媒を減圧留去, 水 40 ml. および 20% HCl 5 ml. を加え析出する結晶を濾取, m.p. $>300^\circ$ XXIV 42 mg. (収率 3.8%) を得る. IR スペクトルで確認. 母液を 10% Na_2CO_3 で中和析出する結晶を濾取すれば原料 XI を 0.7 g. 回収する. さらに母液を検索するも反応成績体を与えない. なお XIII 1.3 g. について同様に処理, 反応成績体を与えず。^{*6}

Ethyl 7-amino-2,3,5-trimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylate (XX) および 6-cyano-2,3,5-trimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one (XXVII) **A 法** 5-amino-3,4-dimethylpyrazole (VIII) 2.2 g., II 3.75 g. と無水 EtOH 100 ml. の溶液を 5 hr. 水浴上に加熱還流後氷冷下 conc. HCl 7 ml. を添加, 3 hr. 加熱還流後溶媒を減圧留去, 残余に水 70 ml. を加え析出する結晶を濾取, 水から再結晶すれば XXVII m.p. $>300^\circ$ 無色柱状晶 2.2 g. (収率 55%) を得る. XXVII を濾取した母液を Na_2CO_3 アルカリ性とし析出する結晶を濾取, EtOH から再結晶すれば XX m.p. $132\sim133^\circ$ 無色針状晶 1.0 g. (収率 20%) を得る (Table IV, V 参照). **B 法** VIII 222 mg., II 366 mg. と無水 EtOH 44 ml. の溶液を 5 hr. 加熱還流後, 氷冷下 0.1% NaOEt 溶液 6 ml. を添加, 蒸気浴上 3 hr. 加熱還流後溶媒を減圧留去, 残渣に水 30 ml. を加え 10% HCl を添加して酸性とし析出する結晶を濾取, 水から再結晶すれば XXVII m.p. $>300^\circ$ 302 mg. (収率 75%) を得る. IR スペクトルで A 法で得た XXVII と同定. XXVII を濾取した反応母液をアルカリ性とするも XX の析出を認めず.

Ethyl [(3,4-dimethyl-5-pyrazolyl)aminomethylene]cyanoacetate (XXXII) の閉環反応 a) (Table VI, No. 1) XXXII 3.9 g. (16.7 mmole) と EtOH 200 ml. の溶液に氷冷時 conc. HCl 0.8 ml. を添加, 水浴上 2 hr. 加熱還流後溶媒を減圧留去, 残渣に水 200 ml. を加え 10% Na_2CO_3 でアルカリ性とし析出する結晶を濾取, EtOH から再結晶すれば ethyl 7-amino-2,3-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-carboxylate (XXXIII) m.p. 173° 無色針状晶 3.7 g. (収率 95%) を得る. XXXIII の標品と IR スペクトルで同定. XXXIII を濾取した反応母液を再び HCl で酸性として精査するも反応成績体を単離し得ず。^{*7} b) (Table VI, No. 3) XXXII 300 mg. (1.28 mmole) と無水 EtOH 44 ml. の溶液に氷冷下 1% NaOEt-EtOH 6 ml. (2.6 mmole) を滴下, 水浴上 2 hr. 加熱還流後溶媒を減圧濃縮, 残渣に水 20 ml. および 10% Na_2CO_3 水溶液 10 ml. を加え析出する結晶を濾取, EtOH から再結晶 XXXIII m.p. 173° 221 mg. (収率 74%) を得る. IR スペクトルで XXXIII と同定. XXXIII を濾取した反応母液を 10% HCl で pH 2.0 付近にし, 析出する結晶を濾取, EtOH から再結晶 6-cyano-2,3-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one (XXXIV) m.p. $>300^\circ$ 無色板状晶 57 mg. (収率 24%) を得る. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ON}_4$ Anal. Calcd.: C, 57.44; H, 4.29; N, 29.77. Found: C, 57.24; H, 4.71; N, 29.65. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 219 (4.37), 277 (4.01), 314 (3.92). IR ν_{Nudol} cm^{-1} : 3174 (N-H), 2249 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1660 ($\text{C}=\text{O}$). 他の反応例は Table VI に示す.

5-Methyl-7-aminopyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carbonitrile (XXXV~XXXVIII) 5-aminopyrazole 類 (V~VIII) 24 mmole, (1-ethoxyethylidene)malononitrile (IV) 3.26 g. (24 mmole) と無水 EtOH 50 ml. の溶液を水浴上に 4 hr. 加熱還流後減圧濃縮, 析出する結晶を濾取, EtOH から再結晶すればそれぞれ対応する結晶 (XXXV~XXXVIII) を得る (Table VII および VIII 参照).

5-Methyl-6-cyanopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one (XXIV) のメチル化 無水 EtOH 50 ml. と Na 0.23 g. の溶液に XXIV 1.74 g. を溶解し攪拌下 $0\sim3^\circ$ に保ち $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 1.26 g. の EtOH 20 ml. の溶液を滴下, 3 hr. 反応後 50° に 3 hr. 攪拌反応を完結させ, 冷後析出する結晶を濾取, 5% HCl 中に加え不溶の結晶を濾取すれば原料 XXIV 1.15 g. を回収する. 反応母液を減圧濃縮, Na_2CO_3 アルカリ性とし, NaCl を飽和し, AcOEt で抽出, 芒硝乾燥, 溶媒を留去残渣を PPC^{*4} で検索, Rf 0.56 (螢光) および Rf 0.69 (螢光) の二個のスポットを示す. Al_2O_3 層 (径 2.2 cm. 長さ 25 cm. の円柱 Merk Standard) を AcOEt で展開. 最初に流出する結晶を AcOEt から再結晶 6-cyano-1,5-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(1H)-one (XXXIX) m.p. 209° 無色針状晶 0.318 g. (収率 17%) を得る. つぎに流出する結晶を EtOH から再結晶 6-cyano-4,5-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one (XL) m.p. 260° 無色柱状晶 0.065 g. (収率 3.5%) を得る. XXXIX $\text{C}_9\text{H}_8\text{ON}_4$ Anal. Calcd.: C, 57.44; H, 4.29; N, 29.77. Found: C, 57.47; H, 4.57; N, 29.53. Rf 0.65. XL $\text{C}_9\text{H}_8\text{ON}_4$ Anal. Calcd.: C, 57.44; H, 4.29; N, 29.77. Found: C, 57.41; H, 4.52; N, 29.43. Rf 0.55.

^{*4} XVI の場合 paper partition chromatography (以下 PPC と略記する) で 7-one 体 (XXX) に相当するスポット Rf 0.82 (螢光) を認めることができるが単離できなかった. PPC: 上昇法, 東洋濾紙 No. 50, BuOH-AcOH- H_2O =4:1:5 (容量比) の上澄液を展開液とす. (螢光) は紫外線照射による. 以下の PPC は同じ条件.

^{*5} XIII の場合 PPC で 7-amino 体 (XIX) に相当するスポット Rf 0.87 (橙色) を認めることができるが (橙色は Dragendorff 試薬による呈色) 単離できなかった.

^{*6} PPC で 7-one 体 (XXVI) に相当するスポット Rf 0.71 (螢光) を認めることができるが単離できなかった.

^{*7} PPC で 7-one 体 (XXXIV) に相当するスポット Rf 0.80 (螢光) を認めることができる.

6-Cyano-1,5-dimethylpyrazolo[1,5- α]pyrimidin-7(1H)-one (XXXIX) の hydrazinolysis XXXIX 100 mg. を 25 ml. の 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ に溶解し, 5 hr. 加熱還流後減圧濃縮, 水 30 ml. を加えて析出物を濾去, 減圧濃縮再び水 30 ml. を加えて析出物を濾去後減圧濃縮, これをさらに繰返して $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を可及的に除去, 残渣を EtOH 溶液としピクリン酸飽和アルコール溶液を加え析出する結晶を EtOH から再結晶, 1-methyl-3-aminopyrazole (XLI) のピクラート m.p. 178~180° 黄色柱状晶 32 mg. を得る. 別途により合成した標品と混融および IR スペクトルで同定.

1-Methyl-3-aminopyrazole (XLI) ethyl 1-methyl-3-aminopyrazole-4-carboxylate⁴⁾ 2.8 g. を 20% HCl 25 ml. に溶解し, 直火で 2 hr. 加熱還流減圧濃縮し, NaOH アルカリ性とし AcOEt で抽出, Na_2SO_4 で乾燥後 AcOEt を留去, 残留物を減圧蒸留する. b.p. 92~98° 0.6 g. (収率 35%). ピクラート m.p. 178~180°. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_7\text{N}_6$. Anal. Calcd.: C, 36.81; H, 3.07; N, 25.76. Found: C, 37.11; H, 3.57; N, 26.14.

1-Methyl-5-aminopyrazole (XLII) ethyl 1-methyl-5-aminopyrazole-4-carboxylate⁴⁾ 17 g. を conc. HCl 75 ml. と水 30 ml. の溶液とし, 直火で 2 hr. 加熱還流後濃縮し, Na_2CO_3 アルカリ性とし CHCl_3 で抽出, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒留去後減圧蒸留. b.p. 110° 暫時にして結晶化する. 白色柱状晶 m.p. 67° 強潮解性. 3.2 g. (収率 33%) を得る. ピクラート m.p. 217°. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_7\text{N}_6$. Anal. Calcd.: C, 36.81; H, 3.07; N, 25.76. Found: C, 37.08; H, 3.54; N, 25.54.

終わりに臨み御指導御鞭撻を賜った東大名誉教授 落合英二博士ならびに当研究所長 武田健一博士に厚く御礼申し上げます. また IR スペクトルおよび UV スペクトルを測定していただいた物理化学研究室の諸氏ならびに元素分析を施行していただいた分析室の諸氏に謝意を表します.

塩野義製薬株式会社研究所