この場合には, 非特異的作用でしかも競合的ということになり, 同一阻害作用を示す volume fraction がほぼ等しく, かつ amphetamine による保護作用の認められる脂肪族アミンの MAO 阻害作用の説明にとり入れてよい 1つの考え方がここに示されているように思われる.

phenethyl 型化合物については, phenethylamine と tyramine の被酸化能の差から, 特異的作用(基質としての作用)には, 4 位水酸基の寄与が大であることが知られた. そこで phenethyl alcohol にも pentylamine に認められたような特異的作用の因子があることを予想して, 4-hydroxy- および 4-methoxy-phenethyl alcohol の MAO 阻害作用を検討したところ, いずれも水溶性は phenethyl alcohol より大であるにもかかわらず熱力学的活量も大となり, hydroxyphenyl 基に特異的作用を見いだし得なかった. 同じ目的で行なった piperidinoacetophenone 誘導体でも同様であった.

非特異的作用の機序については, まだほとんど研究が行なわれず, 先に記した Miles の説⁹⁾ や Pauling の説¹⁰⁾ などが提出されているが, まだ確定的になっていない. 本報で論じた MAO 阻害作用についても, その機序まで論じられる段階になっていないが, 現在までの実験事実は, Mullins の仮説に代表されるような考え, すなわち生体相の格子構造への侵入またはその置換現象によるとする説明が無理なくあてはまるように思われる.

終わりに臨み本研究に終始御指導御鞭撻をいただき, 原稿の御校閲を賜った東京大学薬学部 高木敬次郎教授に深く感謝の意を表します.

東京大学薬学部

10) L. Pauling: Science, 134, 15 (1961).

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
86 (6) 487 ~ 492 (1966)

UDC 547.852.07

82. 牧 敬文,*¹ 高谷昌弘,*² 鈴木巳喜男*¹: 転位反応の研究(第12報*³)
ピリダゾン誘導体からピラゾロン誘導体への縮環反応 (4*⁴)

Yoshifumi Maki, Masahiro Takaya, and Mikio Suzuki: Studies on
Rearrangement Reactions. XII. Ring Contraction
Reaction from Pyridazone Derivatives
to Pyrazolone Derivatives.

(Gifu College of Pharmacy*¹ and Scientific Research Institute
for Production Development*²)

Attempts were made to examine the effect of substituents at 1-position of 6(1*H*)-pyridazinone ring on ring-contraction reaction into pyrazole ring. It was concluded that methyl and non-substituted derivatives do not undergo ring-contraction, but *para*-substituted phenyl derivatives do regardless of the electronic character of substituents in the *para* position.

(Received August 13, 1965)

著者等はすでに 1-phenyl-3,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone (I) を 10% 水酸化ナトリウムと加熱すると容易に 1-phenyl-3-hydroxy-5-pyrazolecarboxylic acid (II) に転位することを証明し, この新転位縮環反応の機構および限界につき報告した.*^{4,1)} しかし今までに検討した化合物は 6(1*H*)-pyridazinone 環の 1 位にフェニル基を有

*¹ Sakanoshita, Mitabora, Gifu.

*² Morimoto-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

*³ 第 11 報: 本誌, 86, 50 (1966).

*⁴ Part 3: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 176 (1964).

1) 牧, 木津, 小畑: 本誌, 83, 725 (1963); 牧, 小畑: *Ibid.*, 83, 819 (1963).

するもののみで、1位に置換フェニル基 (*p*-ニトロ、アミノ、クロルフェニル基)、メチル基、さらに置換基を持たない化合物については未検討である。

そこで今回1位置換基の影響を調べる目的で上記化合物のアルカリによる転位を検討し知見を得たので以下に報告する。

Chart 1.

1-(*p*-置換-phenyl)-3,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone と苛性アルカリとの作用 1-(*p*-nitrophenyl)-3,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone (III) は I をニトロ化して合成した。III は文献記載²⁾ で構造確実な 1-(*p*-nitrophenyl)-3-hydroxy-6(1*H*)-pyridazinone を五塩化リンで塩素化しても低収量に得られた。また 1-(*p*-aminophenyl)-3,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone (VII) は III を亜塩化錫と塩酸で還元して合成した。

さて III, VII のアルカリによる転位であるが、III は 10% 苛性ソーダと 120~130° で1時間加熱すると完全に溶消し m.p. 268~269°(decomp.) を示す物質を与える。本品は過クロル鉄反応陰性、IR スペクトル (Nujol) で

2) 日本特許：昭和 30-3935.

3200~2400 cm^{-1} (3位 OH および COOH の OH を含む) および 1710 cm^{-1} (COOH の C=O) に吸収を有し, 転位生成物 1-(*p*-nitrophenyl)-3-hydroxy-5-pyrazolecarboxylic acid (IV) であると推測されるが, これは次のデータで確実にした. IV は硫酸とメチルアルコールでメチルエステル (V), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1750 (COOCH₃ の C=O), 2800~2400 (3位 OH), を生成する. さらに V は発煙硝酸によってジニトロ化合物 (VI) となるが, 本物質は II のメチルエステルをニトロ化して得たものと, IR, 混融により完全に一致した.

VII は III と同様の条件で約 30 分加熱すると m.p. 264° の物質を生成する. 本物質は IV を塩化第一錫と塩酸で還元したものと IR スペクトルおよび混融で完全に一致したからその構造は VIII であり転位が起こっている. しかしこの反応時間では VII は完全に溶消しないので加熱時間を延長したが樹脂化して生成物を単離できない. なお VIII の IR スペクトル (Nujol) においてカルボキシル基の $\nu_{\text{C=O}}$ は 1640 cm^{-1} にあり IV や次に述べる 1-(*p*-chlorophenyl)-3-hydroxy-5-pyrazolecarboxylic acid (X) に比較して低波数に過ぎるが, この吸収はメチルエステルとすると 1730 cm^{-1} に移動するからカルボキシル基の $\nu_{\text{C=O}}$ である.

次に 1-(*p*-chlorophenyl)-3,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone (X) の転位であるが, これは互いに電子効果の異なるパラ位置換基 (ニトロ基, アミノ基) を持つ III, VII の場合から考え当然転位するはずである. 事実文献記載の方法³⁾ で合成した X は 10% 苛性ソーダと約 4 時間加熱すると完全に溶消し m.p. 265° の物質, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1710 (COOH の C=O), を与える. 本品はメチルエステル, IR cm^{-1} : 1750 (COOCH₃ の C=O), を生成するので 1-(*p*-chlorophenyl)-3-hydroxy-5-pyrazolecarboxylic acid (X) である.

先に 1-phenyl-4,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone は I と同様に転位して II を与えることを報告しこの反応は中間にいわゆる cine-substitution を含むことを推測した.¹⁾ 文献記載の方法⁴⁾ で合成した 1-(*p*-chlorophenyl)-4,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone (XI) も強い条件, すなわち 150° で約 10 時間加熱したところ予想どおり X と IR, 混融により一致する物質を生成した.

以上 I のフェニル基のパラ位に電子効果の異なる置換基を導入してその転位反応を観察したが, いずれも用いた条件下に転位縮環することが判った. なお目下のところ置換基の種類による転位反応の難易を定量的に比較することには成功していない.

1-Methyl-3-hydroxy-5-chloro-6(1*H*)-pyridazinone (XII), 1-methyl-4,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone (XIV) および 3-hydroxy-5-chloro-6(1*H*)-pyridazinone (XVI) と苛性アルカリとの作用 無水クロルマレイン酸と

Chart 2.

メチルヒドラチンを縮合すると元素分析値が共に分子式 $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ に一致する m.p. 262~263° の物質と m.p. 196~197° の物質が得られた. 両者の生成比は約 1:1 である. Druey⁵⁾ は無水クロルマレイン酸とフェニルヒドラチンを縮合するとクロルの位置異性体である 1-phenyl-3-hydroxy-4-chloro-6(1*H*)-pyridazinone (m.p. 255~

3) 日本特許: 昭和 35-6634.

4) 日本特許: 昭和 38-25686.

5) K. Meier, B. H. Ringier, J. Druey: Helv. Chim. Acta, **37**, 523 (1954).

256°) と 1-phenyl-3-hydroxy-5-chloro-6(1*H*)pyridazinone (m.p. 198~199.5°) が 3 : 1 の比で生成することを報告しているが、4-クロル体の方が 5-クロル体より高融点である。このことから類推すれば m.p. 262~263° の物質を 4-クロル体 (XII'), m.p. 196~197° の物質は 5-クロル体 (XII) と考えられる。

この推測を確かめるため m.p. 262~263°, m.p. 196~197° の両物質を五塩化リンで塩素化してそれぞれ対応する dichloro 体に導き、塩素の位置の確定している I および 1-phenyl-3,4-dichloro-6(1*H*)pyridazinone (I') とそれぞれピリダゾン環プロトンの核磁気共鳴スペクトルにおける化学シフトを比較した。

Chart 3.

I の C₄-H, I' の C₅-H は Chart 3 に示す様にそれぞれ 7.40, 7.10 p.p.m. にシグナルを有し I の C₄-H の方が低磁場で共鳴する。また Katrizky⁶⁾ は 1-methyl-3-chloro-6(1*H*)-pyridazinone (XVIII) の NMR において C₄-H は C₅-H より低磁場に共鳴することを報告している。m.p. 196~197° の物質から導かれる dichloro 体は 7.43 に、m.p. 262~263° の物質から導かれる dichloro 体は 7.10 p.p.m. にそれぞれシグナルを有するから低磁場にシグナルを有する dichloro 体の構造は XVII である。したがって融点の比較からの推定どおり低融点 (m.p. 196~197°) の物質が 5-chloro 体 XII である。

すでに 3 位がクロルで置換されていない 1-phenyl-3-hydroxy-5-chloro-6(1*H*)-pyridazinone が 10% 苛性ソーダによって転位することを明らかにしている⁷⁾ ので XII を用いて転位反応を調べた。

XII は 10% 苛性ソーダと 2 時間加熱し生成物を分離した結果 m.p. 282~284°(decomp.), 過クロル鉄反応陽性, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3200~2400 (3 および 5 位 OH を含む), 1690 (ラクタムの C=O) を示す物質を得た。このデータから m.p. 282~284° の物質は予想される転位体 1-methyl-3-hydroxy-5-pyrazolecarboxylic acid でなく 5 位塩素が単に水酸基で置換した 1-methyl-3,5-dihydroxy-6(1*H*)-pyridazinone (XIII) であろうと推測されるが、アセチル化すると diacetyl 体となりその IR スペクトル (Nujol) で XIII に存在する 3200~2400 cm^{-1} の幅広い吸収は消失し 1770 cm^{-1} (2 個のアセチルの C=O), および 1680 cm^{-1} (ラクタムの C=O) が存在することから確実である。

次に XII と比較する目的で文献記載の方法⁷⁾ により合成した 1-methyl-4,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone (XIV) を XII と同様 10% 苛性ソーダと処理したところ m.p. 258° の物質を得た。本品は Beilstein 反応, 過クロル鉄反応陽性, そのモノアセチル体は IR スペクトルで ν_{OH} の吸収を欠く。すなわち XII のように転位しないで 1-methyl-4-hydroxy-5-chloro-6(1*H*)-pyridazinone (XV) が生成したと考えられる。水酸基の位置が 4 位であることはすでに 1-phenyl-6(1*H*)-pyridazinone 環上のクロル原子は求核置換反応に対し 4>5>3 位の順に活性であることを証明¹⁾ しているのでそれからの類推によった。

3-hydroxy-5-chloro-6(1*H*)-pyridazinone (XVI)⁸⁾ を同様に 10% 苛性アルカリと 10 時間加熱反応させたところ XVI の 5 位クロル原子は用いた条件では置換されずほとんど原料を回収した。この原因については XVI の 6 位はラクタム型に固定されておらずラクタム型をとるため塩素原子の活性が減ずることによると考えているが、この互変異性の問題は目下検討中で近く発表の予定である。

以上 6(1*H*)-pyridazinone 環の 1 位置換基を変化して転位に対する影響を調べた結果、1 位がフェニル基の場合はそのパラ位置換基の別なく転位し、メチル基あるいは置換基のない場合は用いた反応条件では転位しないことが判った。

6) A.R. Katrizky, A.J. Waring: J. Chem. Soc., 1964, 1523.

7) R.F. Homer, H. Gregory, L.F. Wiggins: J. Chem. Soc., 1948, 2191.

8) R.H. Mizzni, P.E. Spoerri: J. Am. Chem. Soc., 76, 2201 (1954).

なお最近 Dury⁹⁾ は 1-phenyl-4-nitro-5-hydroxy-6(1*H*)-pyridazinone をアルカリと加熱すると 1-phenyl-4-nitro-5-pyrazolecarboxylic acid に転位するが, 1 位フェニル基をアルキル基とするとアルカリでは転位しないと述べており, 1 位置換基の転位に対する影響は著者等の結論と一致して興味深い。

実験の部

1-(*p*-Nitrophenyl)-3,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone (III) と 10% NaOH との作用 氷冷した発煙 HNO₃ 50 ml. 中に I 10.0 g. を攪拌下徐々に加え, 2 hr. 放置後氷水中に注ぐと結晶析出。濾取, 水洗, 乾燥後 CHCl₃-(CH₃)₂CO 混液から再結晶して m.p. 247~249° の無色針状晶 III, 6.8 g. を得る。C₁₀H₅O₃N₃Cl₂ Anal. Calcd.: C, 41.98; H, 1.76. Found: C, 41.91; H, 2.00.

III 1.0 g. を 10% NaOH 20 ml. と浴温 120~130° で 1 hr. 加熱すると III は溶解する。冷後ごく少量の不溶物を濾去し, 濾液を希 HCl で弱酸性にし, 析出する粗結晶を濾取, 水洗, MeOH から再結晶すると m.p. 268~269°(decomp.) を示す IV, 0.5 g. を得る。淡黄色針晶。C₁₀H₇O₅N₃•½H₂O Anal. Calcd.: C, 46.51; H, 3.10. Found: C, 46.12; H, 3.37.

また III は次のような条件でも転位して IV を与える。III 1.5 g. を 5% NaOH 30 ml., MeOH 20 ml. の混液とともに水浴中 4 hr. 加熱還流すると III は溶解する。冷後不溶物を濾別, 濾液は 30% H₂SO₄ で酸性とすると粗結晶析出。濾取, 水洗, 乾燥後 MeOH から再結晶して m.p. 268~269°(decomp.) の淡黄色針晶 IV, 0.5 g. を得る。このものは上の条件で得たものと IR, 混融により同定した。

1-(*p*-Nitrophenyl)-3-hydroxy-5-pyrazolecarboxylic acid methyl ester (V) のニトロ化 無水 MeOH 2 ml. に濃 H₂SO₄ 0.1 ml. を溶解し, これに V 0.1 g. を加えて, 水浴中 2.5 hr. 還流する。溶媒留去後残留物に H₂O を加え, 不溶物を濾取。水洗, 乾燥後 MeOH から再結晶すると m.p. 236~238° を示す VI, 0.06 g. を得る。淡黄色針晶。C₁₁H₉O₅N₃•½H₂O Anal. Calcd.: C, 48.52; H, 3.67. Found: C, 49.14; H, 3.51.

冷却した発煙 HNO₃ 1 ml. 中に V 0.04 g. を加え, 1 hr. 放置後, 氷水中に投入すると結晶析出。濾取, 水洗, 乾燥後 MeOH から再結晶すると m.p. 155~157° の淡黄色針晶 VI, 0.02 g. を得る。C₁₁H₉O₇N₄ Anal. Calcd.: C, 42.85; H, 2.60. Found: C, 42.50; H, 3.13. VI は II のメチルエステルを同様にジニトロ化(収率 70%)して得たものと IR, 混融により同定した。

1-(*p*-Aminophenyl)-3,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone (VII) と 10% NaOH との作用 SnCl₂•2H₂O 15 g. と濃 HCl 100 ml. の混液中に, III 5.0 g. を添加し, 水浴中で加熱攪拌する。冷後, 30% NaOH を加えアルカリ性になると黄色の不溶分析出。EtOAc で抽出し, EtOAc 層を水洗, Na₂SO₄ で乾燥後, 液媒を留去すると m.p. 158~165° の橙色針晶 VII, 4.5 g. を得る。橙色針晶, m.p. 164~165.5° (MeOH 再結)。C₁₀H₇ON₃Cl₂ Anal. Calcd.: C, 46.88; H, 2.73. Found: C, 47.49; H, 2.93.

VII 0.5 g. を 10% NaOH 10 ml. と浴温 120~130° に 30 min. 還流する。冷後, 不溶分を濾去, 濾液に希 HCl を加え弱酸性とし析出する結晶を濾取, 水洗, MeOH から再結晶。m.p. 264°(decomp.) の淡黄色針晶 VIII, 0.2 g. を得る。C₁₀H₉O₃N₃ Anal. Calcd.: C, 54.79; H, 4.14. Found: C, 54.15; H, 4.00. また VIII は VII の場合と同様 IV を HCl-SnCl₂ で還元しても収率 30% で得られる。

1-(*p*-Chlorophenyl)-3-hydroxy-5-pyrazolecarboxylic acid (X) a) X 1.0 g. を 10% NaOH 20 ml. と浴温 120~130° に 4.5 hr. 還流する。冷後, 不溶分を濾去し, 濾液を 30% H₂SO₄ で酸性にすると粗結晶析出。濾取, 水洗, MeOH から再結晶すると m.p. 265~266°(decomp.) の針晶 X, 0.3 g. を得る。C₁₀H₇O₃N₂Cl Anal. Calcd.: C, 50.34; H, 2.96. Found: C, 50.12; H, 3.25.

b) X 0.5 g. を 10% NaOH 15 ml. と浴温 150° に 11 hr. 還流する。冷後, 不溶分を濾去し, 濾液に 30% H₂SO₄ を加え酸性にすると粗結晶析出。MeOH から再結晶すると m.p. 266~267°(decomp.) の針晶 X, 0.2 g. を得る。本品は a) で得たものと IR により同定。

1-Methyl-3-hydroxy-5-chloro-6(1*H*)-pyridazinone (XII) および 1-methyl-3-hydroxy-4-chloro-6(1*H*)-pyridazinone (XII') メチルヒドラチン硫酸塩 26 g. を H₂O 120 ml. に溶解, 無水クロルマレイン酸 24 g. を加熱攪拌下に滴加し, さらに 1 hr. 加熱攪拌を続け 1 夜放置。析出する結晶を濾取。水洗乾燥後, 水から再結晶すると m.p. 262~263° の針晶または板晶 XII', 7.2 g. (収率 25%) を得る。C₉H₈O₂N₂Cl Anal. Calcd.: C, 37.40; H, 3.14. Found: C, 37.78; H, 3.29. ペーパークロマト(展開溶媒: H₂O 飽和 CH₃COC₂H₅, 濾紙は 20% H₂O-CH₃COCH₃ 混合液で処理する。呈色剤: FeCl₃ 溶液): R_f=0.60. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (ε): 218 (2.1×10⁴), 328 (2.9×10³).

上の母液および再結晶母液を合わせ, アンバーライト IR-45, 280 ml. を加え脱酸後減圧濃縮。析出した結晶を濾別, 乾燥後, 水から再結晶すると m.p. 196~197° の針晶 XII, 6.4 g. (収率 22.1%) を得る。C₉H₈O₂N₂Cl Anal. Calcd.: C, 37.40; H, 3.14. Found: C, 37.45; H, 3.04. ペーパークロマト: R_f=0.70. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (ε): 214 (1.7×10⁴), 330 (3.0×10³).

1-Methyl-3,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone (XVII) および 1-methyl-3,4-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone

9) K. Dury: Angew. Chem., 77, 282 (1965).

(XVII') POCl_3 15 ml. 中に XII 5.0 g. を加え油浴中 30 min. 還流. 冷後減圧下に過剰の POCl_3 を除き残留物を H_2O 中に投入, 析出物を CHCl_3 で抽出. CHCl_3 層水洗, 乾燥後濃縮し, 残留結晶を含水 EtOH から再結晶すると m.p. $76\sim 77^\circ$ を示す針晶 XVII, 3 g. を得る. $\text{C}_5\text{H}_4\text{ON}_2\text{Cl}_2$ Anal. Calcd.: C, 33.55; H, 2.25. Found: C, 33.28; H, 2.21. NMR (p.p.m.) (CDCl_3): 3.83 (3H) ($\text{N}-\text{CH}_3$), 7.43 (1H) (C_4-H).

同様に XII' をクロル化して m.p. $97\sim 98^\circ$ (含水 EtOH) の XVII' を得た. $\text{C}_5\text{H}_4\text{ON}_2\text{Cl}_2$ Anal. Calcd.: C, 33.55; H, 2.25. Found: C, 33.40; H, 2.30. NMR (p.p.m.) (CDCl_3): 3.75 (3H) ($\text{N}-\text{CH}_3$), 7.10 (1H) (C_5-H).

1-Methyl-3-hydroxy-5-chloro-6(1H)-pyridazinone (XII) と 10% 苛性ソーダとの作用 XII 1.0 g. を 10% NaOH 20 ml. と浴温 $140\sim 150^\circ$ に 11 hr. 還流. 冷後, H_2O 80 ml. を加え, アンバーライト IRC-50, 25 ml. のカラムを通して脱アルカリする. さらに H_2O 100 ml. を通し, 流出液を合わせて減圧下濃縮する. 残留物を CHCl_3 -EtOH (2:1) 混液で抽出液が FeCl_3 反応を示さなくなるまで抽出 (30 ml. ずつ 4 回). 抽出液を合わせ, 溶媒を留去すると結晶性粉末 0.35 g. を得る. H_2O から再結晶し m.p. $282\sim 284^\circ$ (decomp.) の XIII を得る. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 213 (1.6×10^4), 233 (shoulder), 296 (3.5×10^3). $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 42.25; H, 4.26. Found: C, 42.43; H, 4.21.

XIII のアセチル化は無水酢酸と加熱して行ない, ($\text{iso}-\text{C}_3\text{H}_7$) $_2\text{O}$ -EtOH 混液から再結晶すると m.p. $83\sim 85^\circ$ を示すアセチル体となる. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 47.79; H, 4.46. Found: C, 47.68; H, 4.56.

1-Methyl-4,5-dichloro-6(1H)-pyridazinone (XIV) と 10% NaOH との作用 XIV 1.5 g. を 10% NaOH 30 ml. と浴温 160° で 10 hr. 加熱還流する. 冷後反応液を濾過, 濾液を濃 HCl で酸性とし析出する結晶を濾取. EtOH から再結晶すれば m.p. $257\sim 258^\circ$ を示す針晶 (XV), 1.1 g. を得る. $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 37.40; H, 3.41. Found: C, 37.60; H, 3.19.

XV は常法により無酢でアセチル化し, EtOH より再結晶すると m.p. $125\sim 126^\circ$ のモノアセチル体となる. $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 41.50; H, 3.48. Found: C, 41.63; H, 3.48.

終わりに臨み NMR 測定 of 労をとられた京都大学薬学部 新宮徹郎博士, 元素分析を担当された京都大学元素分析センター, および岐阜薬科大学元素分析室の諸氏に御礼申し上げる.

岐阜薬科大学, 生産開発科学研究所

薬 学 雜 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (6) 492 ~ 495 (1966)

UDC 547.743.07 : 615.75

83. 奥村健太郎, 池崎宗克: 2-Pyrrolidinone 誘導体の合成研究 (第3報^{*1})
2-置換-4-hydroxy-6-phenylpyrrolo[3,4-d]pyrimidin-7-one
およびその 5-Methyl 誘導体の合成

Kentaro Okumura and Muneyoshi Ikezaki: Synthetic Studies on 2-Pyrrolidinone Derivatives. III. Syntheses of 2-Substituted-6-phenylpyrrolo[3,4-d]pyrimidin-7-ones and Its 5-Methyl Analogs.

(Osaka Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.^{*2})

Treatment of ethyl 1-phenyl-2,3-dioxo-4-pyrrolidinecarboxylate (I) with excess urea afforded the corresponding 2,4-dihydroxy-6-phenylpyrrolo[3,4-d]pyrimidin-7-ones (II). Ethyl 3-amino-1-phenyl-2-oxo-4-pyrrolinecarboxylate (III), prepared by the Leucalt reaction of I with ammonium acetate, gave 2-amino (and 2-methyl)-4-hydroxy-6-phenylpyrrolo[3,4-d]pyrimidin-7-ones (IV) and (V) by reaction with guanidine hydrochloride (and acetamidine hydrochloride) by the use of a base catalizer. Heating of IIIa in formamide gave a small amount of VI.

(Received August 13, 1965)

先に著者等は鎮痛作用を有する N-tert-aminoalkylpropionanilides と解熱鎮静剤 4-alkylaminoantipyrine とに関連した 1-phenyl-2-pyrrolidinone 骨格を有する化合物の薬理作用に興味を持ち 1-phenyl-3-alkylamino-2-pyrroli-

*1 第2報: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 725 (1964).

*2 Kajima-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.