(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. $76\sim77^\circ$ 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. $97\sim98^\circ$ (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 $140\sim150^\circ$ 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. $282\sim284^\circ$ (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. $83\sim85^\circ$ 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. $257\sim258^\circ$ 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. $125\sim126^\circ$ 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.

dinone 誘導体の合成につき報告した.¹⁾ 今報はさらにその意図を拡張して Southwick 等²⁾ の合成による ethyl 1-phenyl-2,3-dioxo-4-pyrrolidinecarboxylate (I) を原料にして, その官能基が pyrimidine 環および pyrazolidine 環を形成する新規な化合物の合成を試み若干の知見を得たので報告する.

Southwick 等³⁾ は ethyl 1-置換-2,3-dioxo-4-pyrrolidinecarboxylate を原料として各種の pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine 類を合成した.

しかしながら 6-phenyl 体の合成は行っていない. そこで著者等は, Southwick 等の方法に準じて ethyl 1-phenyl-2,3-dioxo-4-pyrrolidinecarboxylate (Ia), またはその 5-methyl 誘導体 (Ib) に過剰の尿素をアスピレータ吸引下に油浴温度 180~190° に 10~15 分熔融反応せしめて, 低収率ながら 2,4-dihydroxy-6-phenylpyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine-7-one (II) が得られた. この際に副生物として ethyl 1-phenyl-3-amino-2-oxo-4-pyrrolinecarboxylate (III) が生成する. この化合物は他の pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine 化合物への中間化合物として用いることができる. ethyl 1-phenyl-3-amino-2-oxo-4-pyrrolinecarboxylate (III) はまた ethyl 1-phenyl-2,3-dioxo-4-pyrrolidinecarboxylate 類 (I) を酢酸アンモンと熔融することによっても収率よく得ることができる. この化合物を無水 alcohol 中縮合剤に sodium alcoholate を用い, guanidine 塩酸塩または acetamidine 塩酸塩と反応せしめて pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine の 2-amino 置換体 (IV), および 2-methyl 置換体 (V) を得ることができた. また formamide 中 170~190° に 2 時間加熱反応せしめると, 微量ながら 6-phenyl-7-oxopyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-ol (Va) が得られた.

R : H, benzyl, cyclohexyl
R' : -OH, -NH₂

これら生成化合物は, Southwick 等が報告している pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine 化合物と同様の特性を有している. すなわち水に難溶性であって苛性アルカリ水に溶解する. その融点が高く 300° 前後で分解する. これら化合物の収率ならびに各性状を Table I に示す.

ついで pyrrolo[3,4-*d*]pyrazolidine 環合成の試みは, ethyl 1-phenyl-2,3-dioxo-4-pyrrolidinecarboxylate 類 (I) を alcohol 中酢酸酸性で phenylhydrazine を作用するとそれらの hydrazone 体 (VII) が得られる. この際

- 1) K. Okumura, I. Inoue : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **12**, 718 (1964).
- 2) P.L. Southwick, R.T. Crouch : J. Am. Chem. Soc., **75**, 3413 (1953).
- 3) P.L. Southwick, G.H. Hofman : J. Org. Chem., **28**, 1332 (1963).

Ia, Ib 共に C=N 結合に関する *syn*, *anti* 型の異性体と思われる 2 種の isomer を分離し, この 2 種化合物について酢酸, quinoline などの溶媒中における縮環, ポリ磷酸, sodium alcoholate などの縮合剤による閉環反応を検討したが, いずれも目的化合物を得ることができなかった。

TABLE I. 2-Substituted-6-phenylpyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-7-ones

Compds.	R	R'	Yield (%)	m.p. (°C)	Solvent	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
IIa	H	OH	22	290~300 (decomp.)	AcOH	C ₁₂ H ₉ O ₃ N ₂	59.26	3.73	17.28	59.14	3.66	16.95
IIb	CH ₃	OH	14	>300 (decomp.)	"	C ₁₃ H ₁₁ O ₂ N ₃	60.69	4.13	16.34	60.49	4.40	16.04
IVa	H	NH ₂	20	>300 (decomp.)	"	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ N ₄	59.50	4.16	23.13	59.43	4.12	22.96
IVb	CH ₃	NH ₂	21	295~310 (decomp.)	DMF	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ N ₄	60.93	4.72	21.87	61.10	4.17	22.07
Va	H	CH ₃	48	307~312 (decomp.)	AcOH	C ₁₃ H ₁₁ O ₂ N ₃	64.72	4.60	17.42	64.57	4.52	17.63
Vb	CH ₃	CH ₃	17	>260 (decomp.)	EtOH	C ₁₄ H ₁₃ O ₂ N ₃	65.87	5.13	16.46	65.49	5.05	16.86
VIa	H	H	34	265~270 (decomp.)	DMF	C ₁₂ H ₉ O ₂ N ₃	63.43	3.99	18.49	63.55	3.82	18.15

実 験 の 部

2,4-Dihydroxy-6-phenyl-5-alkylpyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-7-ones (II) a) ethyl # 1-phenyl-2,3-dioxo-4-pyrrolidinecarboxylate (Ia) 1 g. を尿素 5.2 g. と油浴中アスピレータで吸引しながら内温 180~190° に 7 min. 加熱する. 冷却して熱湯に溶解して不溶物を汙取, 熱 EtOH で抽出し, 抽出残渣を AcOH から再結晶, Zp. 295~300° の白色結晶として 2,4-dihydroxy-6-phenylpyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-7-one (IIa) が 0.22 g. が得られる. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3150, 3050, 1745, 1700, 1665, 1600, 1540, 1500, 753, 734. EtOH 抽出液は濃縮して冷却放置すると, ethyl 1-phenyl-3-amino-2-oxo-4-pyrrolinecarboxylate (IIIa) が 0.07 g. 得られる, m.p. 124~127°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3450, 3300, 1690, 1647, 1600, 1500, 755, 690. C₁₃H₁₄O₃N₂ Anal. Calcd.: C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38. Found: C, 63.48; H, 5.49; N, 11.50.

b) ethyl 1-phenyl-2,3-dioxo-5-methyl-4-pyrrolidinecarboxylate (Ib) 10 g. を尿素 4.5 g. と同様にアスピレータ減圧下に内温 180~190° に 20 min. 加熱反応せしめ, まったく同様に処理して Zp. 300° 以上 (AcOH) 白色針晶として 2,4-dihydroxy-6-phenyl-5-methylpyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-7-one (IIb) 1.3 g. を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3150, 3050, 1740, 1690, 1670, 1600, 1550, 1500, 780, EtOH 抽出液は濃縮, 放置すると同様に ethyl # 1-phenyl-3-amino-5-methyl-2-oxo-4-pyrroline carboxylate (IIIb) 4 g. が得られる. m.p. 115~118°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3400, 3300, 1690, 1640, 1600, 1550, 1500, 780, 700. C₁₄H₁₆O₃N₂ Anal. Calcd.: C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76. Found: C, 64.65; H, 6.07; N, 10.37.

Ethyl 1-phenyl-3-amino-5-alkyl-2-oxo-4-pyrrolinecarboxylate (III) a) ethyl # 1-phenyl-2,3-dioxo-4-pyrrolidinecarboxylate (Ia) 10 g. を AcONH₄ 4 g. と油浴中加熱, 内温 110° より溶融する. 130° で約 15 min. 加熱後, 冷却放置すると結晶化する. EtOH から再結晶すると m.p. 124~127° の無色針晶 6 g. が得られる. 前記 ethyl 1-phenyl-3-amino-2-oxo-4-pyrrolinecarboxylate (IIIa) と混融して溶融点降下を認めず, IR 吸収スペクトルもまったく一致した.

b) ethyl 1-phenyl-2,3-dioxo-5-methyl-4-pyrrolidinecarboxylate (Ib) 1 g. と AcONH₄ 0.4 g. を油浴中に加熱すると, 内温 110° で溶融する. 130° で 10 min. 加熱後冷却放置すると結晶化する. EtOH で同様に再結晶, m.p. 115~118° の ethyl # 1-phenyl-3-amino-5-methyl-2-oxo-4-pyrrolinecarboxylate (IIIb) 0.6 g. が得られ, 前記反応で得られたものと混融試験ならびに IR 吸収スペクトルでまったく一致する.

2-Amino-4-hydroxy-6-phenyl-5-alkylpyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-7-one (IV) a) ethyl 1-phenyl-3-amino-2-oxo-4-pyrrolinecarboxylate (IIIa) 2 g. を guanidine-HCl 4.1 g. と EtOH 100 ml. 中 Na 1.18 g., EtOH 50 ml. から調製した NaOEt 溶液を加え 70 hr. 水浴上に攪拌還流せしめる. 溶媒を留去後, 残渣を水に溶解し, AcOH で酸性にして析出する結晶を AcOH から再結晶, Zp. 300° 以上の無色針状晶, 2-amino-4-hydroxy-6-phenyl-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-7-one (IVa) 0.6 g. を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3270, 3130, 1670, 1625, 1500, 760.

b) ethyl 1-phenyl-3-amino-5-methyl-2-oxo-4-pyrrolinecarboxylate (IIIb) 2 g. と guanidine-HCl 3.7 g. を a) と同様に反応処理して DMF から再結晶, Zp. 295~310° の無色針状晶として 2-amino-4-hydroxy-6-phenyl-5-methylpyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-7-one (IVb) 0.4 g. が得られる. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3250, 3100, 3050, 1700, 1660, 1613, 1500, 763.

2-Methyl-4-hydroxy-6-phenyl-5-alkylpyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-7-one (V) a) ethyl 1-phenyl-3-amino-2-oxo-4-pyrrolinecarboxylate (IIIa) 2 g. を acetamidine-HCl 4 g. と EtOH 100 ml. 中 Na 1.18 g. と EtOH 50 ml. から調製した NaOEt 溶液を加え 70 hr. 加熱還流する. 溶媒を留去し残渣を水に溶解し AcOH 酸性として析出する結晶をろ取, AcOH から再結晶して Zp. 307~312° の無色針状晶として, 2-methyl-4-hydroxy-6-phenylpyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-7-one (Va) 1 g. が得られる. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3070, 1714, 1680, 1590, 1498, 820, 770.

b) ethyl # 1-phenyl-3-amino-5-methyl-2-oxo-4-pyrrolinecarboxylate (IIIb) 3 g. と acetamidine-HCl 5.4 g. を EtOH 150 ml. 中 Na 1.6 g. と EtOH 50 ml. から製した NaOEt 溶液を加え, 同様に反応処理して EtOH から再結晶, Zp 260° 以上の無色針状晶として 2-methyl-4-hydroxy-6-phenyl-5-methylpyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-7-one (Vb) 1.2 g. を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3080, 1705, 1669, 1578, 1500, 768.

4-Hydroxy-6-phenylpyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-7-one (VIa) ethyl # 1-phenyl-3-amino-2-oxo-4-pyrrolinecarboxylate (IIIa) 1 g. を HCONH₂ 25 ml. と油浴上に 2 hr. 170~190° に加熱し, 冷却放置すると結晶化する. 熱 EtOH にて処理し不溶物を DMF から再結晶すると Zp. 300° 以上の無色プリズム晶 0.07 g. が得られる. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3560, 1690, 1604, 1585, 1500, 900, 757.

Ethyl 1-phenyl-3-phenylhydrazo-2-oxo-4-pyrrolidinecarboxylate (VIIa) ethyl 1-phenyl-2,3-dioxo-4-pyrrolidinecarboxylate (Ia) 10 g. を abs. EtOH 200 ml. に溶解し, phenylhydrazine 5.7 g. の EtOH 5 ml. 溶液を加えるとすぐに結晶を析出する. 室温に 3 hr. 放置後ろ取し, EtOH から再結晶, m.p. 120~165°, 9 g. FeCl₃ 試薬によってわずかに赤色を呈す. これをさらに再結晶し, EtOH に対する溶解度差によって 2 種に分離する. EtOH 難溶性部分より β 体 3.2 g. を得る. m.p. 167~170°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3250, 3110, 1740, 1690, 1593, 1540, 1485~1495 (doublet), 765, 750. C₁₉H₁₉O₃N₃ Anal. Calcd.: C, 67.64; H, 5.68; N, 12.46. Found: C, 67.14; H, 5.56; N, 12.46. NMR: NCH₂; τ =5.75 p.p.m. (multiplet); CH₂O, CO-CH; τ =5.45~6.10 p.p.m. (CDCl₃). EtOH 易溶性部分より α 体 2.06 g. を得る. m.p. 109~111°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3250, 1730, 1690 (w), 1665, 1605~1600~1579 (triplet), 1504, 759 (sh), 750. C₁₉H₁₉O₃N₃ Anal. Calcd.: C, 67.64; H, 5.68; N, 12.46. Found: C, 67.83; H, 5.51; N, 12.49. NMR: NCH₂, CH₂O, COCH; τ =5.55~6.15 p.p.m. (CDCl₃). よって β 体を *trans*, α 体を *cis* と判定.

Ethyl 1-phenyl-2-oxo-3-phenylhydrazo-5-methyl-4-pyrrolidinecarboxylate (VIIb) ethyl 1-phenyl-2,3-dioxo-5-methyl-4-pyrrolidinecarboxylate (Ib) 5 g. を EtOH 50 ml. 中 phenylhydrazine 3.3 g. の EtOH 5 ml. 溶液を加え, 前記同様に反応し, EtOH から再結晶, m.p. 110~172°, 4.75 g. を得る. 同様に EtOH から再結晶をくり返し, β 体 1.4 g. m.p. 202~204°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3350, 1730, 1692, 1663, 1605~1590~1578 (triplet), 1508, 1480~1460 (doublet), 1193, 768. C₂₀H₂₁O₃N₃ Anal. Calcd.: C, 68.36; H, 6.02; N, 11.96. Found: C, 68.69; H, 5.78; N, 12.06. NMR: NCH; τ =4.72 p.p.m.; O-CH₂; τ =5.90 p.p.m.; CO-CH; τ =6.90 p.p.m. (CDCl₃). EtOH 易溶性部分から α 体 0.9 g. m.p. 111~112°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3430, 1730, 1678, 1663, 1605~1580 (doublet), 1508, 1480, 1460, 1190, 765. C₂₀H₂₁O₃N₃ Anal. Calcd.: C, 68.36; H, 6.02; N, 11.96. Found: C, 68.19; H, 6.30; N, 12.07. NMR: N-CH; τ =5.30 p.p.m., OCH₂; τ =5.88 p.p.m.; CO-CH; τ =6.48 p.p.m. (CDCl₃). よって β 体を *trans*, α 体を *cis* と判定.

田辺製薬株式会社大阪研究所