チオピラズロン誘導体の分析化学的研究 (第 8 報¹⁾) 1-Phenyl-3-methyl-3-pyrazoline-5-thione 類の合成について

田中共生
静岡薬科大学²⁾

Analytical Studies on Thiopyrazolone Derivatives. VIII.¹⁾ On the Synthesis of 1-Phenyl-3-methyl-3-pyrazolin-5-thione and Related Compounds

TOMOO TANAKA
Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received August 6, 1970)

1-Phenyl-3-methyl-3-pyrazolin-5-thione, 1-phenyl-3,4-dimethyl-3-pyrazolin-5-thione, and 1,3-dimethyl-3-pyrazolin-5-thione were synthesized and it was found that their chemical reactivity indicated a thiol structure.

前報までに 1,2,3,4-substituted-3-pyrazoline-5-thione 類の化学的性質および分析化学的应用について報告したが、今回、1-phenyl-3-methyl-3-pyrazoline-5-thione 類の合成法とその反応性について若干の知見を得たので報告する。

1-Phenyl-3-methyl-3-pyrazoline-5-thione (I) はすでに Michaelis によって 1-phenyl-3-methyl-3-pyrazoline-5-one (IV) に五硫化リンを作用する方法,³⁾ あるいは 1-phenyl-2,3-dimethyl-3-pyrazoline-5-thione (V) に benzoyl chloride を作用して 1-phenyl-2,3-dimethyl-5-(benzoylthio)pyrazolium chloride とし、これを熱分解して得られた 1-phenyl-3-methyl-5-(benzoylthio)pyrazole を塩酸で加水分解する方法^{3b,4)} で合成されている。著者は、この五硫化リンを用いる方法を利用して、脱水キシレン中 1-phenyl-3,4-dimethyl-3-pyrazoline-5-one (VI) および 1,3-dimethyl-3-pyrazoline-5-one (VII) から新化合物 1-phenyl-3,4-dimethyl-3-pyrazoline-5-thione(II)および 1,3-dimethyl-3-pyrazoline-5-thione (III) を合成した。しかし 1,3-diphenyl-3-pyrazoline-5-one は対応する 5-hionet を生成せず、反応温度 80° では原料回収、100° 以上の温度では構造不明の油状物が微量得られるのみであった。

Chart 1

つぎに、1-phenyl-3-methyl-5-chloropyrazole (VIII) から I を合成する方法を検討した。VIII を 1-phenyl-2,3-dimethyl-5-chloropyrazolium salt (IX) に導くと、その 5 位の塩素はきわめて活性で、硫化水素ナトリウムと反応して V を生成する。⁵⁾ また、アンモニア,^{6a)} アニリン,^{6b)} フェニールヒドラチン,^{6c)} 亜硫酸ナトリウム,^{6d)} 水酸化ナトリウム,⁷⁾ ナトリウムメトキシド,⁷⁾ ナトリウムフェノキシド,⁷⁾ チオ尿素⁷⁾ などの求核試薬と反応すること

1) 第 7 報：田中共生，分析化学，20, 351 (1971)。

2) Location: Oshika, Shizuoka.

3) a) R. Stoermer, D. Johannsen, *Chem. Ber.*, **40**, 3701 (1907); b) A. Michealis, *Ann.*, **361**, 251 (1908).

4) A. Michaelis, R. Pander, *Chem. Ber.*, **37**, 2774 (1904).

5) 田中共生，薬誌，**91**, 311 (1971)。

6) a) F. Stolz, *Chem. Ber.*, **36**, 3279 (1903); b) A. Michaelis, E. Hepner, *Chem. Ber.*, **36**, 3271 (1903); A. Michaelis, *Ann.*, **339**, 177 (1905); c) A. Michaelis, K. Kobert, *Chem. Ber.*, **42**, 2765 (1909); d) A. Michaelis, *Ann.*, **331**, 197 (1904)。

7) 田中共生，薬誌投稿予定。

TABLE I. 1,3,4-Substituted-3-pyrazoline-5-thiones

Compd. No.	Substituents			Appearance (Recryst. solvent ^{a)})	mp (°C)	Formula	Analysis (%)			
	R ₁	R ₃	R ₄				C	H	N	S
I	C ₆ H ₅	CH ₃	H	colorless prisms (p.+p.b.)	109—110	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S	Calcd. 63.13 Found 63.15	5.30 5.27	14.72 14.83	16.85 16.93
II	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	colorless prisms (p.+p.b.)	89—90	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S	Calcd. 64.67 Found 64.74	5.92 6.02	13.71 13.69	15.70 15.98
III	CH ₃	CH ₃	H	colorless prisms (b.+p.b.)	130—131	C ₅ H ₈ N ₂ S	Calcd. 46.84 Found 46.96	6.29 6.34	21.85 22.07	25.01 24.95

a) p.: 2-propanol, b.: benzene, p.b.: petroleum benzin

が知られている。しかし VIII は含水アルコール中硫化水素カリウムと加熱するも I を生成しない。また、エタノール中ナトリウムエチラートと数日加熱還流させても置換反応は認められない。そこで、沸点が高くかつ硫化水素カリウムを溶解する溶媒としてプロピレングリコールを選び、この溶媒に乾燥した硫化水素カリウムを溶解し、VIII を加えて 180—200° の温度で 12 時間反応を行ない、I を 40—45% の収率で合成することができた。このとき、I の外にアルカリ性水溶液に難溶の化合物が得られた。この化合物は元素分析、分子量の測定より 5,5'-thio-bis(1-phenyl-3-methylpyrazole) (X) であることを推定した。X は反応時において VIII の滴加速度が速いと多量に捕捉される。このことは VIII の一部が硫化水素カリウムと反応せず、生成した I と反応するためであると考えられる。X は酢酸溶液中過マンガン酸カリウムで酸化すると、5,5'-sulfo-bis(1-phenyl-3-methyl-

Chart 2

pyrazole) (XI) となる。また, dimethyl sulfate と反応させると 5,5'-thio-bis (1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolium) salt (XII) が得られる。さらに XII は硫化水素ナトリウムと反応して V を生成する.⁷⁾

1-Phenyl-3-methyl-3-pyrazoline-5-thione 類には続報⁸⁾ で述べるようにチオール型およびチオン型の互変異性体が存在する。したがって, これらの化合物がいかなる化学的性質を示すか興味がある。Michaelis^{3b)} は I の反応性について報告しているが, 著者はこれをさらに検討し, 2,3 の知見を得た。

I はメタノール中当モル量のヨウ化メチルと室温で反応して 1-phenyl-3-methyl-5-methylthiopyrazole (XIII) を生成する。これを酢酸溶液中過マンガン酸カリウムで酸化すると, その sulfone 誘導体 (XIV) となる。さらに I はメタノール中 2 倍モル量のヨウ化メチルと封管中 100° で反応して 1-phenyl-2,3-dimethyl-5-methylthiopyrazolium iodide (XV) を生ずる。また, I は含水メタノール中炭酸水素ナトリウムアルカリ性でヨウ素と反応して 5,5'-dithio-bis(1-phenyl-3-methylpyrazole) (XVI) を生成する。XVI は dimethyl sulfate と反応して 5,5'-dithio-bis (1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolium) salt (XVII) となる。この化合物は V を希塩酸酸性でヨウ素で酸化して得られる化合物と一致する。⁹⁾ 水酸化ナトリウムアルカリ性で I に過酸化水素を作用させると 1-phenyl-3-methylpyrazole-5-sulfonic acid (XVIII) が得られる。XVIII を 5 塩化リンと反応し, アンモニア水と振盪す

Chart 3

8) 田中共生, 薬誌, 91, 338 (1971).

9) 田中共生, 薬誌, 91, 332 (1971).

ると、1-phenyl-3-methyl-4-chloropyrazole-5-sulfonamide (XX) が得られる。Michaelis^{3b)} は上記と同じ反応を行ない、1-phenyl-3-methylpyrazole-5-sulfonamide を得たと報告している。一般にピラゾール核の4位は親電子試薬と反応しやすく、たとえば antipyrine, IV, VIII に五塩化リン、塩素、臭素、ヨウ素などを作用させると、その4位が塩素、臭素、ヨウ素で置換された化合物が得られる。¹⁰⁾ したがって、XVIII に五塩化リンを反応させた場合、スルホン基以外にピラゾール核の4位をも塩素置換して 1-phenyl-3-methyl-4-chloropyrazole-5-sulfonylchloride (XIX) を生成したものと考えられる。

これらの反応は I がチオールの化学的性質をもつことを示唆するものと思われる。一般に I, II および III は他のチオール類と同様に空気酸化を受けやすく、溶媒中ではとくに不安定である。

実験の部

1-Phenyl-3-methyl-3-pyrazoline-5-one (IV) と P_2S_5 との反応 IV^{11,12a)} 10 g に脱水キシレン 100 ml を加え、110—120° に加熱する。この溶液に微細な海砂 20 g と混合した P_2S_5 5 g を攪拌下徐々に加える。1 hr 加熱後、熱時キシレン液を傾斜分離し、冷後、5% NaOH で抽出。エーテルで洗浄、HCl で中和、 $CHCl_3$ にて抽出。 Na_2SO_4 で乾燥、溶媒を留去。残分は Table I 記載の溶媒から再結晶、I を得る。収量 2 g (18%)。

1-Phenyl-3,4-dimethyl-3-pyrazoline-5-one (VI) と P_2S_5 との反応 VI^{11a,12)} 5 g を脱水キシレン 100 ml に加熱溶解し、微細な海砂 10 g と混合した P_2S_5 3 g を徐々に加えて 110—120° で 1 hr 加熱。以下 IV と P_2S_5 との反応の場合と同様に処理し、II を得る。収量 750 mg (15%)。

1,3-Dimethyl-3-pyrazoline-5-one (VII) と P_2S_5 との反応 VII¹³⁾ 3 g を脱水キシレン 200 ml に加熱溶解し、微細な海砂 10 g と混合した P_2S_5 3 g を徐々に加えて 110—120° で 1 hr 加熱。以下 IV と P_2S_5 との反応の場合と同様に処理し、III を得る。収量 500 mg (15%)。

1-Phenyl-3-methyl-5-chloropyrazole (VIII) と KSH との反応 KOH 100 g を水 50 ml に溶かし、 H_2S ガスを通じて飽和したのち減圧にて濃縮乾固、さらに減圧デシケーター中で除湿する。この乾燥 KSH にプロピレングリコール 300 ml を加え、油浴中 200° に加熱溶解する。温度を 190—200° に保ち攪拌下 VIII¹⁴⁾ 25 g を 3.5—4 hr かけて加え、さらに 8 hr 加熱反応する。冷後、析出した KCl を汙別、減圧にてプロピレングリコールを留去、残留物に水 200 ml を加え溶解する。不溶物は汉別、水洗、リグロインから再結晶。X を得る。無色柱状結晶。mp 100—101°。Anal. Calcd. $C_{20}H_{18}N_4S$: C, 69.34; H, 5.24; N, 16.17; S, 9.26. Found: C, 69.40; H, 5.36; N, 16.03; S, 9.47. X を汉別分離した溶液は conc. HCl を加えて中和、 $CHCl_3$ にて抽出。 Na_2SO_4 で乾燥、溶媒を留去、減圧蒸留。bp 160—170° (15 mmHg) の留分をとり、放置すると固化する。これを $CHCl_3$ に溶かし、活性アルミナカラムを通して微量に含まれる IV を除去する。カラム流出液は溶媒を留去後 2-PrOH + 石油ベンジンから再結晶。I を得る。収量 10.5 g (42%)。

5,5'-Sulfo-bis(1-phenyl-3-methylpyrazole) (XI) X 500 mg を AcOH 5 ml に溶かし、 $KMnO_4$ 粉末 500 mg を徐々に加え水浴上で 30 min 加熱。反応後、水 30 ml を加え少時加温したのち汉別し褐色を分離。汉液は濃縮、析出した結晶を MeOH + 水から再結晶。XI を得る。無色柱状結晶。mp 101—103°。Anal. Calcd. $C_{20}H_{18}O_2N_4S$: C, 63.47; H, 4.79; N, 14.81; S, 8.47. Found: C, 63.40; H, 4.82; N, 15.02; S, 8.36. 収量 300 mg (56%)。

5,5'-Thio-bis(1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolium) diperchlorate (XII) X 500 mg に dimethyl sulfate 500 mg を加え 100—110° で 2 hr 加熱。反応後、水 10 ml を加えて水浴上で少時加温、 Na_2CO_3 で中和、飽和 NH_4ClO_4 を加える。沈殿生成、汉別、水洗、MeOH + 水から再結晶。無色リン片状結晶。mp 220—225° (decomp.)。別途⁷⁾ に得られた XII に一致する。収量 750 mg (90%)。

I と Methyl iodide との反応 a) I 500 mg を MeOH 10 ml に溶かし、methyl iodide 500 mg を加え室温で 30 min 放置、MeOH を留去。油状物 XIII を得る。これを AcOH 5 ml に溶かし、 $KMnO_4$ 粉末 500 mg を徐々に加え水浴上で 30 min 加熱。反応後、水 50 ml を加え少時加温、汉別し褐色を分離。汉液は濃縮、析出した結晶を MeOH + 水から再結晶。XIV を得る。無色針状結晶。mp 87—89°。収量 400 mg (65%)。

b) I 500 mg を MeOH 10 ml に溶かし、methyl iodide 1 g を加え封管中 100—110° で 2 hr 加熱。反応後、

10) 近藤平三郎, 小川三郎, 薬誌, **46**, 545 (1926); 北村良一, 石渡三郎, 薬誌, **57**, 1011 (1937); 駒田 勤, 日化, **58**, 1315, 1324 (1937); 北村良一, 砂川玄俊, 薬誌, **60**, 115, 120 (1940); 薬誌, **61**, 26 (1941); 北村良一, 薬誌, **61**, 33 (1941)。

11) a) L. Knorr, *Chem. Ber.*, **16**, 2597 (1883); A. Michaelis, *Am. Chem. J.*, **14**, 519 (1892); b) L. Knorr, *Ann.*, **238**, 137 (1887)。

12) a) D. Biquard, P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, **8**, 246 (1941); b) L. Knorr, A. Blank, *Chem. Ber.*, **17**, 2049 (1884); 白井秀明, 八代 有, 名古屋市立大学薬学部紀要, **3**, 30 (1955)。

13) K.v. Auwers, F. Niemeyer, *J. Prakt. Chem.*, [2], **110**, 153 (1925); S. Veibel, K. Eggensen, S.C. Linholt, *Acta Chem. Scand.*, **8**, 768 (1954)。

14) A. Michaelis, R. Pasternack, *Chem. Ber.*, **32**, 2398 (1899); A. Michaelis, H. Behn, *ibid.*, **33**, 2595 (1900)。

MeOH を留去。残分は MeOH+エーテルから再結晶。無色結晶。mp 191—192° (decomp.)。別途⁵⁾に得られた XV に一致する。収量 750 mg (82%)。

I と Iodine との反応 I 500 mg を 50% MeOH+水 30 ml に溶かし, NaHCO₃ 2 g を加えたのち I₂ 溶液 5 ml (I₂ 350 mg, KI 2 g 含有) を加える。反応後, 減圧にて MeOH を留去。5% Na₂S₂O₃ 5 ml および水 10 ml を加えて CHCl₃ で抽出。Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒を留去。粘調な油状物 XVI を得る。これに dimethyl sulfate 500 mg を加え 100—110° で 2 hr 加熱。反応後, 水 10 ml を加え水浴上で少時加温, dil. NaOH で中和, 飽和 NH₄ClO₄ 液を加える。沈殿生成。濾別, 水洗, MeOH+水から再結晶。淡黄白色結晶。mp 245—250° (decomp.)。別途⁹⁾に得られた XVII の diperchlorate に一致する。収量 1.25 g (78%)。

I と H₂O₂ との反応 I 2 g を 5% NaOH 10 ml に溶かし, 水 100 ml で希釈, 30% H₂O₂ 5 ml を徐々に加え 1 hr 室温で放置。反応後, Na₂SO₃ を加えて過剰の H₂O₂ を分解。HCl で酸性とし濃縮乾固。残分は EtOH で抽出, 溶媒を留去。無色結晶 XVIII を得る。これを PCl₅ 2 g と混合し油浴上 120—130° で 1 hr 加熱。反応後, 10 ml の氷水中に投入, POCl₃ を分解, エーテルで抽出, CaCl₂ で乾燥, 溶媒を留去。刺激臭をもつ無色結晶 XIX を得る。これに conc. NH₃ 水 5 ml を加え 1 hr 振盪後, HCl で中和, CHCl₃ で抽出。Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒を留去。残分は 2-PrOH+石油ベンジンから再結晶。XX を得る。無色結晶。mp 173—175°。Anal. Calcd. C₁₀H₁₀O₂N₂SCl: C, 44.20; H, 3.71; N, 15.47; S, 11.80; Cl, 13.05. Found: C, 44.33; H, 3.82; N, 15.29; S, 11.61; Cl, 12.82. 収量 1 g (35%)。

謝辞 終わりにのぞみ, 御鞭撻を賜わった静岡薬科大学 入谷信彦教授に深謝します。また, 元素分析を実施された成田九州男, 山崎則子の諸氏に感謝します。