Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine 誘導体に関する研究 (第 2 報¹⁾) 4-Chloro-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine と Ketone Carbanion との反応

東野武郎, 岩井義久, 林 英作

静岡薬科大学²⁾

Studies on Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine Derivatives. II.¹⁾ On the Reaction of 4-Chloro-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine with Ketone Carbanion

TAKEO HIGASHINO, YOSHIHISA IWAI and EISAKU HAYASHI

Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received October 19, 1973)

As a part of systematic studies on pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives, reaction of 4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (I) with ketone carbanion was carried out. Reaction of I with acetone, acetophenone, cyclohexanone, cyclopentanone, and dibenzyl ketone, in the presence of sodium amide, afforded the corresponding 1-(1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-propanone (II), 2-(1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)acetophenone (III), 2-(1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)cyclohexanone (IV), 2-(1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)cyclopentanone (V), and 1,3-diphenyl-1-(1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-propanone (VI).

π 電子欠乏部位にある Cl 基は ketone carbanion と容易に置換することが 1-chloroisoquinoline,³⁾ 1-chlorophthalazine,⁴⁾ 4-chloroquinazoline³⁾ および 4-chloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine⁵⁾ について報告されている。例えば 4-chloroquinazoline は Chart 1 に示すごとく sodium amide 存在下ケトンと反応して, alkyl 4-quinazolinylmethyl ketone (A) および 4-alkylquinazoline (B) を与える。

Chart 1

一方 1-alkyl(or phenyl)-4-chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine については amine, thiourea, hydroxide ion, alkoxide ion および thioalkoxide ion との求核置換反応が報告されているが,^{6a-d)} ketone carbanion との反応は報告されていない。今回 sodium amide 存在下 4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (I) と数種のケトンとの反応を行なったところ, 期待した反応が進行して, (1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-methyl alkyl(or phenyl) ketone の生成が認められたので, その詳細について報告する。

- 1) 第 1 報: 東野武郎, 岩井義久, 林 英作, 薬誌, **94**, 666 (1974).
- 2) Location: 2-2-1 Oshika, Shizuoka-shi.
- 3) T. Higashino, Y. Tamura, K. Nakayama, E. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 1262 (1970).
- 4) 大石悦男, 薬誌, **89**, 959 (1969).
- 5) T. Higashino, E. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 1457 (1970).
- 6) a) C.C. Cheng, R.K. Robins, *J. Org. Chem.*, **21**, 1240 (1956); b) *Idem, ibid.*, **23**, 852 (1958); c) E.Y. Sutcliffe, K.Y. Zee-Cheng, C.C. Cheng, R.K. Robins, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 588 (1962); d) P. Schmidt, K. Eichenberger, M. Wilhelm, J. Druey, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 763 (1959).

すなわち, sodium amide 存在下 I に Chart 2 に示す反応温度にて 1 hr acetone, acetophenone, cyclohexanone, cyclopentanone および dibenzyl ketone を反応させると, それぞれ対応する 1-(1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-propanone (II), 2-(1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)acetophenone (III), 2-(1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)cyclohexanone (IV), 2-(1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)cyclopentanone (V) および 1,3-diphenyl-1-(1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-propanone (VI) が生成する. II, III, IV, V および VI の構造は, それぞれの質量 (mass) スペクトル, 赤外線 (IR) スペクトルおよび元素分析値より推定した.

TABLE I. 1-Methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-ylmethyl Alkyl Ketone

Compd.	mp	Formula	Analysis						IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹ : (C=O)
			Calcd.			Found			
			C	H	N	C	H	N	
II ^{a)}	193—195°	C ₉ H ₁₀ ON ₄	56.83	5.30	29.46	56.59	5.06	29.80	1635
III ^{a)}	220—222°	C ₁₄ H ₁₂ ON ₄	66.65	4.80	22.20	66.51	4.69	22.51	1630
IV ^{a)}	156—159°	C ₁₂ H ₁₄ ON ₄	62.59	6.13	24.33	62.90	6.45	24.11	1610
V ^{a)}	228—229°	C ₁₁ H ₁₂ ON ₄	61.09	5.59	25.91	61.17	5.58	25.53	1640
VI ^{a)}	158—159°	C ₂₁ H ₁₈ ON ₄	73.66	5.30	16.36	73.47	5.47	16.18	1615

a) slightly yellow needles

TABLE II. UV Spectra of II, III, IV, V, VI and VII

Compd.	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)					
II	240(3.58) ^{a)}	246(3.60)		328 ^{a)} (3.94)	343(4.17)	357(4.22)
III		250(4.04)			358(4.49)	367 ^{a)} (4.47)
IV	241(3.58)	249 ^{a)} (3.52)		340 ^{a)} (3.72)	363(4.44)	377(4.49)
V	244(3.67)	249 ^{a)} (3.66)		340 ^{a)} (4.24)	356(4.50)	372(4.58)
VI	240(3.90)	249 ^{a)} (3.79)	265 ^{a)} (3.58)	335(4.16)	349(4.51)	355(4.59)
VII		260(3.54)	278(3.48)			

a) shoulder

Chart 2

Chart 3

本反応で得た II—VI の化合物は Chart 3 に示すごとく keto 型および enol 型の互変異性型が考えられる. Table I の IR スペクトルを観察すると carbonyl 基に起因する吸収が 1610—1640 cm⁻¹ に認められ, 通常のそれと比較して低波数移動を示している. また Table II の紫外線吸収 (UV) スペクトルにおいても, 長波長部の極大吸収が 355—377 m μ (log ϵ : 4.2—4.6) に認められ, 1,4-dimethyl-1*H*-pyra-

zolo[3,4-*d*]pyrimidine (VII)¹⁾ のそれ (278 mμ, log ε: 3.48) と比較して著しい長波長移動が観察される。これらの事実から II—VI は KBr 中または ethanol 溶液中において keto 型よりも enol 型の寄与が大であると考えられる。

一方核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを観察すると、重クロロホルム (CDCl₃) 溶液中では、II はほぼ enol 型 2 に対して keto 型 1 の割合で存在していることがわかる (Table III 参照)。同様の傾向が III においても認められ、ほぼ enol 型 3 に対して keto 型 1 の割合で存在している。一方 IV および V は両者とも 1H 分の分子内水素結合に起因する broad singlet を示すが、keto 型のメチン基に由来する singlet を示さず、enol 型として存在していることを示している。また VI は分子内水素結合に關与するプロトンの吸収が認められないこと、ならびに keto 型のメチン基に由来するプロトンの吸収が τ: 4.17 (1H 分) に認められることから keto 型として存在しているものと考えられる。

しかしながら KBr あるいは ethanol 溶液中 enol 型の寄与が大であると考えられる II—VI が、CDCl₃ 中で平衡が変わり、II および III は enol 型と keto 型の混合物として存在し、VI は keto 型として存在するの

TABLE III. The NMR Spectra of II, III, IV, V and VI

Compd.		NMR (τ) in CDCl ₃					
		-COCH ₃ ^{a)}	R-CO-CH ₂ - ^{a)}	R-CO-CH ₂ - ^{a)} Ar	Conjugate olefinic H	Chelating H ^{b)}	N-CH ₃ ^{a)} 3-H ^{a)} or 6-H ^{a)}
II	enol	8.10 (2H)	—	—	4.17 (2/3H)	-5.9 (2/3H)	5.84 (2H), 2.13(2/3H), 1.94(2/3H)
	keto	7.82 (1H)	6.10 (2/3H)	—	—	—	5.92 (1H), 2.22(1/3H), 0.90(1/3H)
III	enol	—	—	—	3.75 (3/4H)	-4.9 (3/4H)	6.04 (9/4H), — ^{c)}
	keto	—	6.09 ^{d)} (2/4H)	—	—	—	6.09 ^{d)} (3/4H), — ^{c)}
IV	enol	—	—	—	—	-5.3 (1H)	6.04 (3H), 2.14(1H), 2.20(1H)
V	enol	—	—	—	—	-4.8 (1H)	6.04 (3H), 2.28(1H), 2.20(1H)
VI	keto	—	6.36 (2H)	4.17 (1H)	—	—	6.17 (3H), 2.17(1H), — ^{c)}

Values in parentheses are relative intensities shown by integral.

a) singlet

b) broad singlet which is easily removed by D₂O exchange

c) The peak appears in overlapping with aromatic protons of phenyl group.

d) The peaks appear in overlapping.

TABLE IV. Mass Spectra of II, III, IV, V and VI

Compd.																	
II	<i>m/e</i>	198	190	175	161	149	148	147	121	120							
	I(%)	8	63	100	5	31	25	10	9	61							
III	<i>m/e</i>	253	252	251	235	224	223	209	176	175	147	120	105	93	78	77	
	I(%)	19	94	79	11	29	22	8	11	82	7	81	63	11	84	100	
IV	<i>m/e</i>	231	230	229	215	202	201	187	175	174	161	160	159	148	135		
	I(%)	20	100	38	5	19	13	7	96	29	33	22	41	13	16		
V	<i>m/e</i>	217	216	215	201	188	187	173	172	160	159						
	I(%)	16	100	75	4	41	39	21	17	35	36						
VI	<i>m/e</i>	343	342	252	251	224	223	208	196	180	169	168	155	140			
	I(%)	9	19	19	100	11	29	10	14	7	6	6	10	9			

I: relative intensities

その理由については、立体障害の面からも説明できず、現在のところ不明である。

Table IV および V の mass スペクトルを観察すると、II, III および VI においては共通した主開裂経路が 1 つ、ならびに IV および V においては 2 つ認められる。

すなわち、II, III および VI は、Chart 4 に示すごとく、 α 開裂による alkyl (or phenyl) radical の放出によって fragment ion **a** を与え、**a** から carbon monoxide を放出して fragment ion **b** を形成する。**b** は、続いて diazatropylum 型の ion **c**¹⁾ に転換される。

TABLE V. Metastable Peaks and Associated Transitions^{a)}

Compd.				
II	190→175 (161.1)161.1	175→147 (123.5)124.0	147→120 (97.9)97.8	175→120 (82.3)82.3
III	252→175 (121.4)121.5	175→147 (123.5)123.5	147→120 (97.9)98.0	175→120 (82.3)82.5
IV	230→202 (177.4)177.3	230→215 (201.0)200.5	215→187 (162.6)162.5	202→174 (149.8)149.7
V	216→201 (187.0)186.7	216→188 (163.6)163.5	188→160 (136.2)137.0	
VI	342→251 (184.2)184.0	251→223 (198.1)198.0	223→196 (172.2)172.5	

a) Values in parentheses are theoretical maxima for the metastable peaks.

Chart 4

Chart 5

一方 IV および V の共通した主開裂経路 2 つの中の 1 つは, Chart 5 に示すごとく, 分子イオン (M^+) から carbon monoxide が脱離して radical ion d を形成するものであり, 他の 1 つは M^+ が開裂して radical ion e を形成し, e から methyl radical が脱離し, fragment ion f を経て, さらに carbon monoxide を放出して fragment ion g を形成するものである.

実 験 の 部⁷⁾

UV スペクトルは 99.5% EtOH 中 Hitachi Spectrophotometer Model ESP-2U を, IR スペクトルは Jasco IRA-1 Grating Infrared Spectrophotometer を使用して, それぞれ測定した.

NMR スペクトルは 60 Mc で 21° にて Hitachi High Resolution NMR Spectrometer Model R-24 を用い, 内部標準として SiMe_4 を使用した.

Mass スペクトルは, Hitachi RMS-4 mass spectrometer を使用して測定した. イオン化電圧は通常 80 eV で, 融点 150° 以下の化合物は全硝子製導入装置を, 150° 以上のものには直接導入装置を用いた.

4-Chloro-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (I) とケトンとの反応 I 3.36 g (0.020 mole) とケトン 0.20 mole の混合物中へ, 攪拌下 NaNH_2 3.90 g (0.10 mole) を加え 1 hr 反応させる. 反応温度は Chart 2 に記載した. 反応混合物に多量の H_2O を加え, dil. AcOH にて中和する. CHCl_3 抽出を行ない, CHCl_3 層を anhyd. Na_2SO_4 にて乾燥し, 50 g の Al_2O_3 カラムに通して得た結晶を MeOH より再結晶する. 収量は Chart 2 に, および元素分析値ならびに融点は Table I に, それぞれ記載した.

謝辞 本研究の一部は昭和 46 および 47 年度厚生省がん研究助成金ならびに昭和 47 年度文部省科学研究費補助金によって行なったものであり, 深謝する. また元素分析および mass スペクトルを測定された静岡薬科大学分析センターの諸氏に感謝する.

⁷⁾ 融点はすべて未補正である.