ピラツォロン誘導体の合成研究 (第 25 報¹⁾)Thiopyrano[3,4-*c*]pyrazole 誘導体の合成

伊藤磯雄, 植田泰誠, 織田範一

名古屋市立大学薬学部²⁾Synthesis of Pyrazolone Derivatives. XXV.¹⁾Synthesis of Thiopyrano[3,4-*c*]pyrazoles

ISOO ITO, TAISEI UEDA, and NORIICHI ODA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University²⁾

(Received October 5, 1975)

1-Methyl-4-oxo-2-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3(7*H*)-thiopyrano[3,4-*c*]pyrazolone (IV) and its derivatives were synthesized. The reaction of 4-hydroxyimino-1-methyl-2-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3(7*H*)-thiopyrano[3,4-*c*]pyrazolone (VI) with phosphorus pentachloride gave 2-[(4-chloro-2-methyl-1-phenyl-3-pyrazoline-3-methyl)thio]acetonitrile (X).

著者らはピラツォロン環 3,4 位に複素環の融合した新しい縮合環系化合物の生理活性と反応性を検討する目的で, 先に benzo[6,7]thiepine[3,4-*c*]pyrazole³⁾ および pyrazolo[3,4-*c*][1,5]benzothiazepine 類^{4,5)} の合成を行ない, それらの反応性について検討してきた。^{1,6)} 今回はピラツォロン環とチオピラン環の縮合した新しい縮合環, すなわち thiopyrano[3,4-*c*]pyrazole 誘導体の合成を行なった。

まず 4-bromo-3-bromomethyl-2-methyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one⁷⁾ (I) にチオグリコール酸をエタノール性苛性ソーダの存在下に縮合して 2-[(4-bromo-2-methyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazoline-3-methyl)thio]acetic acid (II) を 95% の収率で得た。II はすでに著者らが合成している ethyl 2-[(4-bromo-2-methyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazoline-3-methyl)thio]acetate⁸⁾ を加水分解しても得られるが収量は劣る。II を鉄と塩酸で還元脱ハロゲン化を行ない 32% の収率で 2-[(2-methyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazoline-3-methyl)thio]acetic acid (III) を得た。脱ハロゲン化の進行は Beilstein 反応⁹⁾ が陰性であること, および核磁気共鳴 (以下 NMR と略) スペクトルにより新に 4 位のオレフィンプロトンが δ 4.45 ppm に認められることより確認した。III は II を定電位電解還元によっても得られたが収率は 26% にとどまった。II をラネーニッケル触媒による接触還元脱プロム化についても検討したがメチレン-イオウ間の切断が起こり, 4-ブロムアンチピリンおよびアンチピリンを得たのみで III は得られなかった。III をポリリン酸 (以下 PPA¹⁰⁾ と略) で閉環して 1-methyl-4-oxo-

1) 第 24 報 : I. Ito, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), "accepted."

2) Location: Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya.

3) I. Ito, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 1994 (1970).4) I. Ito, T. Ueda, N. Oda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 2058 (1970).5) 伊藤磯雄, 植田泰誠, 薬誌, **93**, 207 (1973).6) I. Ito, T. Ueda, *Tetrahedron*, **30**, 1027 (1974).7) H. Graef, J. Ledrut, G. Combes, *Bull. Chim. Belges*, **61**, 331 (1952) [*Chem. Abstr.*, **47**, 12363 (1953)].8) I. Ito, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **17**, 1309 (1969).9) F.K. Beilstein, *Chem. Ber.*, **5**, 620 (1872).

10) L.F. Fieser, M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1967, p. 892.

2-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3(7*H*)-thiopyrano[3,4-*c*]pyrazolone (IV) を 64% の収率で得た. IV は赤外線吸収 (以下 IR と略) スペクトルで III に認められたカルボキシル基の吸収を示さないこと, NMR スペクトルで 4 位オレフィンプロトンの吸収が消失していることよりピラツォロン環 4 位との閉環が認められた. IV の紫外線吸収 (以下 UV と略) スペクトルは共役系の拡大により極大吸収が 296 mμ に深色シフトしている. 閉環体 (IV) の確認のために IV をラネーニッケル触媒下接触還元的脱硫反応に付し, 4-acetyl-2,3-dimethyl-3-pyrazolin-5-one (V) を得た. V はアンチピリンとアセチルクロライドより合成した標品¹¹⁾ と混融して融点降下なく, IR スペクトルも完全に一致した. V をオキシム体 (VI) とし, これに methyl iodide, ethylbromide, monochloroacetic acid を縮合して VII, VIII, IX を得た.

Chart 2

11) J. Klosa, *Arch. Pharm.*, **288**, 217 (1955) [*Chem. Abstr.*, **50**, 4130h (1956)].

VI を五塩化リンを試薬として Beckmann¹²⁾ 反応を行なったところ、予期した七員環への転位生成物は得られず mp 131—133° の化合物 (X) を微量捕捉した。X は IR スペクトルで新に 2200 cm⁻¹ にニトリルの吸収を認め、Beilstein⁹⁾ 反応によるハロゲンの反応は陽性であった。UV スペクトルはオキシム体 (VI) より低波長に移行した。元素分析値から C₁₃H₁₂ON₃SCl の組成式を得、NMR スペクトルも X の構造に一致した。以上の事柄より X は異常 Beckmann 反応生成物、2-[(4-chloro-2-methyl-1-phenyl-3-pyrazoline-3-methyl)thio]acetonitrile で、Chart 2 に示す経路により Beckmann-fission が起こったと考えられる。VI を PPA または硫酸中での反応と、アジ化ナトリウムでトリクロル酢酸か硫酸中で Schmidt¹³⁾ 反応を行なった場合のいずれも目的のチアゼピン環は得られなかった。

実験の部¹⁴⁾

2-[(4-Bromo-2-methyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazoline-3-methyl)thio]acetic Acid (II) チオグリコール酸 4.6 g (0.05 モル) を氷冷下 5% アルコール性カセイソーダ 80 ml 中に加える。ついで 4-bromo-3-bromomethyl-2-methyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one⁷⁾ (I) 17.3 g (0.05 モル) と EtOH 50 ml を混ぜ 1 時間水浴上で還流すると澄明な溶液となる。EtOH を減圧下に留去し、残渣を約 50 ml の水に溶解し、10% 硫酸で中和すると白色沈殿物を得。EtOH より再結晶して mp 189—190° の無色プリズム晶 17 g (95%) を得。Anal. Calcd. C₁₃H₁₃O₃N₂SB: C, 43.71; H, 3.67; N, 7.84. Found: C, 43.52; H, 3.49; N, 7.91. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3000—2500 (OH), 1710 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{absolute EtOH}}$ m μ (log ϵ): 272 (4.09). NMR $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$: 3.15 (3H, singlet, N-CH₃), 3.52 (2H, singlet, -CH₂-S-), 4.00 (2H, singlet, -S-CH₂-COOH), 7.25—7.52 (5H, multiplet, aromatic protons). II は ethyl 2-[(4-bromo-2-methyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazoline-3-methyl)thio]acetate⁸⁾ を加水分解して得られたものと IR スペクトルおよび融点が一致。

2-[(2-Methyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazoline-3-methyl)thio]acetic Acid (III) (a) II 10 g を濃塩酸 16 ml に溶解し、鉄粉 10 g を加え水浴上で 1 時間加温 (50—60°)。黒色混合物を 500 ml のクロロホルム-EtOH (19:1) で抽出。抽出液を水洗後、無水 Na₂SO₄ で乾燥。クロロホルムおよび EtOH を減圧下に留去して 2.5 g (32%) の結晶を得。EtOH より再結晶して mp 171—172° の無色プリズム晶を得た。Beilstein 反応陰性。Anal. Calcd. C₁₃H₁₄O₃N₂S: C, 56.10; H, 5.07; N, 10.06. Found: C, 55.82; H, 5.17; N, 9.93. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3000—2500 (OH), 1710 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{absolute EtOH}}$ m μ (log ϵ): 277 (3.98). NMR $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$: 3.15 (3H, singlet, N-CH₃), 3.40 (2H, singlet, -CH₂-S-), 3.90 (2H, singlet, -S-CH₂-COOH), 5.45 (1H, singlet, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.25—7.45 (5H, multiplet, aromatic protons).

(b) II 5 g を 5% NaOH 500 ml に溶解し次の条件で定電位電解還元を行なった。陰極液: II 5 g を 5% NaOH 500 ml に溶解した液。陽極液: 20% NaOH 50 ml。陰極: 水銀 (20 cm²)。陽極: 鉛板 (100 cm²)。電解電位: 1.5V。電解温度: 15°。還元後陰極液を 20% 硫酸で中和し、減圧下に蒸発乾固。残渣をクロロホルム-EtOH (19:1) で抽出。クロロホルムおよび EtOH を留去して無色プリズム晶 1.0 g (26%) を得た。IR スペクトルおよび混融試験により (a) 法で得たものと一致。

1-Methyl-4-oxo-2-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3(7H)-thiopyrano[3,4-c]pyrazolone (IV) 85% リン酸 10 ml 中に P₂O₅ 16 g を油浴中 (110—120°) 攪拌しながら溶解する。これに III 2 g を加えて同温度で 3 時間攪拌後、冷水中に注ぎ K₂CO₃ で中和し、クロロホルムで抽出。抽出液を水洗し無水 Na₂SO₄ で乾燥後クロロホルムを留去して淡褐色プリズム晶 1.2 g (64%) を得。MeOH より再結晶して mp 201—203° の無色プリズム晶を得。Anal. Calcd. C₁₃H₁₂O₂N₂S: C, 59.98; H, 4.65; N, 10.76. Found: C, 59.89; H, 4.76; N, 10.44. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1690 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{absolute EtOH}}$ m μ (log ϵ): 296 (3.95). NMR $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$: 3.52 (5H, singlet, N-CH₃, $\text{CH}=\text{CH}_2$ -S-), 3.98

(2H, singlet, -S-CH₂-CO-), 7.75—7.78 (5H, multiplet, aromatic protons).

4-Acetyl-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one (V) IV 0.5 g を EtOH 50 ml に溶解し、ラネーニッケル触媒 1 g を加え、オートクレープ中、水素圧: 100 kg/cm²、温度: 80° で 5 時間攪拌還元し、反応後触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮。残渣を EtOH より再結晶して mp 151—152° の無色プリズム晶 150 mg を得。本品を金属ナトリウムと溶融後ニトロプルシッドソーダおよび酢酸鉛によるイオウ元素の定性試験は陰性。Anal. Calcd. C₁₃H₁₄O₂N₂: C, 67.81; H, 6.13; N, 12.17. Found: C, 67.79; H, 6.11; N, 12.03. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1660, 1630 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{absolute EtOH}}$ m μ (log ϵ): 293 (4.15).

12) E. Beckmann, *Chem. Ber.*, **19**, 988 (1886); **20**, 1507, 2580 (1887).

13) K.F. Schmidt, *Chem. Ber.*, **57**, 704 (1924); *Angew. Chem.*, **36**, 511 (1923).

14) 融点はすべて未補正, IR スペクトルは日本分光 IR-S 型, NMR スペクトルは日本電子 JNM-MH-60 型により TMS を内部標準として, また UV スペクトルは日立 EPS-3T 型を用いて測定した。

NMR $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$: 2.55 (3H, singlet, $-\text{CH}_3$), 2.63 (3H, singlet, $-\text{COCH}_3$), 3.30 (3H, singlet, $\text{N}-\text{CH}_3$), 7.30—7.50 (5H, multiplet, aromatic protons).

V はアンチピリンとアセチルクロライドより文献¹¹⁾記載の方法によって得られた化合物と IR スペクトルは完全に一致し、混融しても融点降下は認められなかった。

4-Hydroxyimino-1-methyl-2-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3(7H)-thiopyrano[3,4-c]pyrazolone (VI) IV 1 g, 塩酸ヒドロキシルアミン 2 g, ピリジン 3 ml, 無水 EtOH 3 ml の混合物を油浴上 2 時間還流。溶媒を留去し、残渣に水を加えて白色結晶性粉末 1g (94.0%) を得。一部を EtOH より再結晶して mp 235—237° の無色プリズム晶を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$: C, 56.71; H, 4.76; N, 15.26. Found: C, 56.47; H, 4.91; N, 15.01. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300 (OH), 1650 (C=O), 990 (N-O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{absolute EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 297 (4.05), 239 (4.12).

4-Methoxyimino-1-methyl-2-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3(7H)-thiopyrano[3,4-c]pyrazolone (VII) ナトリウム 23 mg を溶かした無水 EtOH 10 ml 中に VI 275 mg を加え、油浴上 1 時間還流。冷後ヨウ化メチル 1 ml を加えてさらに 2 時間還流。溶媒と過剰のヨウ化メチルを減圧留去し、残渣に水を加えて褐色物質を得。EtOH より再結晶して mp 208—209° の淡褐色プリズム晶を得。収量 250 mg (86.4%)。Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$: C, 58.11; H, 5.23; N, 14.52. Found: C, 57.92; H, 5.31; N, 14.30. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1650 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{absolute EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 243 (4.19), 299 (4.13).

4-Ethoxyimino-1-methyl-2-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3(7H)-thiopyrano[3,4-c]pyrazolone (VIII) VII の合成の場合と同様に処理。mp 209—210°. Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$: C, 59.39; H, 5.65; N, 13.85. Found: C, 59.44; H, 5.72; N, 13.75.

4-Carboxymethoxyimino-1-methyl-2-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3(7H)-thiopyrano[3,4-c]pyrazolone (IX) VI 1.375 g (0.005 モル) を 20% アルコール性苛性ソーダ 20 ml に溶解し、これにモノクロル酢酸 0.95 g (0.005 モル) を加え、水浴上でしばらく加温後溶媒を留去。残渣に水を加えてろ過。ろ液を 10% H_2SO_4 で中和し白色沈殿物 1 g (60.2%) を得。mp >250°. Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$: C, 54.04; H, 4.54; N, 12.61. Found: C, 54.27; H, 4.39; N, 12.50.

2-[(4-Chloro-2-methyl-1-phenyl-3-pyrazoline-3-methyl)thio]acetonitrile (X) VI 1 g を乾燥クロロホルム 20 ml に溶解し、これに五塩化リン 0.5 g を加え、水浴上でしばらく加温。反応後溶媒を減圧蒸留し乾固。残渣をクロロホルムで抽出。クロロホルムを留去し、褐色油状の残渣に少量のエーテルを加えて結晶とする。EtOH より再結晶して mp 131—133° の無色プリズム晶 20 mg を得。Beilstein 反応によるハロゲンの定性反応陽性。Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ON}_3\text{SCl}$: C, 53.15; H, 4.12; N, 14.30. Found: C, 52.91; H, 4.03; N, 14.22. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2200 (C $\equiv$ N), 1650 (C=O). NMR $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d_6(1:1)}$: 3.45 (2H, singlet, $-\text{CH}_2\text{-S}-$), 3.50 (3H, singlet, $\text{N}-\text{CH}_3$), 4.83 (2H, singlet, $-\text{SCH}_2\text{CN}$), 7.30—7.60 (5H, multiplet, aromatic protons). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{absolute EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 286 (3.99).

謝辞 本研究にあたり、元素分析および NMR スペクトルを測定された本学総合機器分析施設の皆様に感謝致します。