薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
98 (9) 1274-1278 (1978)

UDC 547.853.3.04 : 547.831.9.04

Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine 誘導体に関する研究 (第 12 報¹⁾) 1-Phenyl-1*H*-
pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-4-carboxylic Acid について

鈴木 紳一

ライオン歯磨 (株) 基礎研究所²⁾

Studies on Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine Derivatives. XII.¹⁾ On 1-Phenyl-1*H*-
pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-4-carboxylic Acid

SHIN-ICHI SUZUKI

Basic Research Laboratories, Lion Dentifrice Co., Ltd.²⁾

(Received January 11, 1978)

1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-4-carboxylic acid (I) forms an ester (III) with alcohols, in the presence of an acid. III reacts with hydroxylamine, hydrazine, and amines to form hydroxamic acid, hydrazide, and amides, respectively. I also forms a labile acid chloride (V) with thionyl chloride, and V reacts with alcohols, amines, and thioalcohols to form esters, amides, and thioesters, respectively. On the other hand, I easily undergoes decarboxylation to form 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (VII). I undergoes the Hammick reaction, and decarboxylation by heating in the presence of a carbonyl compound affords a carbinol derivative (IX) or aryl 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl ketone (X) formed by oxidation of IX.

Keywords—pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives; 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-4-carboxylic acid; synthesis; carboxylic acid derivatives; decarboxylation; Hammick reaction

1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine³⁾-4-carboxylic acid (I) は P-4-carbonitrile (II) を加水分解により好収量で得られることを報告した。¹⁾ 制ガンスクリーニングによって II に抗腫瘍性が認められた⁴⁾ので、抗腫瘍性物質の探索を目的として I に関連する化合物の合成を検討した。I は濃硫酸の存在下、常法によるエステル化によって、エチルエステル [ethyl P-4-carboxylate (III_E)], メチルエステル [methyl P-4-carboxylate (III_M)] を生成する。III_E, III_M は aniline, hexylamine, 2-ethylhexylamine, hydroxylamine, hydrazine と反応し、それぞれ対応するアミド [N, 1-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-4-carboxamide (IV₁), N-hexyl-P-4-carboxamide (IV₂), N-(2-ethylhexyl)-P-4-carboxamide (IV₃)], ヒドロキサム酸 [N-(hydroxy)-P-4-carboxamide (IV₄)], およびヒドラジド [(P-4-carbonyl)hydrazine (IV₅)] に導かれる。また、I に塩化チオニルを反応させて得られる I の酸クロリド [P-4-carbonyl chloride (V)] にメタノール、アニリンまたは、メタンチオールを作用させるとそれぞれ、III_M, IV₁, チオエステル [S-methyl P-4-thiocarboxylate (VI)] が生成する (Chart 1)。

ところで、 π 電子欠乏部位にある carboxyl 基は熱によって容易に脱炭酸することが知られている。Hammick ら⁵⁾ は quinaldinic acid (A), isoquinaldinic acid について、aldehyde 中でこの脱炭酸反応を行うと、中間に生成した carbanion (B) が aldehyde の carbonyl 基の炭素を攻撃し、carbinol 誘導体 (C) を生成することを報告している (Chart 2)。

1) 第 11 報: 林 英作, 東野武郎, 鈴木紳一, 薬誌, 98, 891 (1978)。

2) Location: 100 Tajima Odawarasshi, 256 Japan.

3) 以下, 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridine を P と略記する。

4) 未発表。

5) P. Dyson, D.Ll. Hammick, *J. Chem. Soc.*, 1937, 1724.

Chart 1

Chart 2

Chart 3

同様な反応は picolinic acid,⁶⁾ methoxypyridine-2-carboxylic acid⁷⁾ についても報告されているが、その他あまり例がない。I は 170° で、融解しながら脱炭酸し、1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (VII) を生成することから、Hammick 反応が進行することが期待される。そこで、carbonyl 化合物として、*p*-acetamidobenzaldehyde (VIII₁), *p*-methoxybenzaldehyde (VIII₂), *p*-chlorobenzaldehyde (VIII₃), benzaldehyde (VIII₄), *o*-nitrobenzaldehyde (VIII₅), *m*-nitrobenzaldehyde (VIII₆), *p*-nitrobenzaldehyde (VIII₇), furfural (VIII₈), nicotinaldehyde (VIII₉), cyclopentanone (VIII₁₀), cyclohexanone (VIII₁₁), acetophenone (VIII₁₂), を用い検討

6) N.H. Cantwell, E.V. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1489 (1953).

7) E.V. Brown, M.B. Shambhu, *J. Org. Chem.*, **36**, 2002 (1971).

した。反応は I と過剰の carbonyl 化合物を 170°, 10 分間加熱して行った。VIII₄, VIII₉, または VIII₁₁ との反応ではそれぞれ予期した生成物, α , 1-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-4-methanol (IX₄), α -(3-pyridyl)-P-4-methanol (IX₉), 1-(P-4-yl)-cyclohexanol (IX₁₁) を得たが, VIII₂, VIII₃, VIII₅, VIII₆, VIII₇, または VIII₈ との反応ではそれぞれ, 4-methoxyphenyl P-4-yl ketone (X₂), 4-chlorophenyl P-4-yl ketone (X₃), 2-nitrophenyl P-4-yl ketone (X₅), 3-nitrophenyl P-4-yl ketone (X₆), 4-nitrophenyl P-4-yl ketone (X₇), 2-furanyl P-4-yl ketone (X₈) を得た。化合物 X_{2,3,5-8} は Chart 3 に示すように, 一旦できた alcohol 体が酸化されて生成したものと思われる (Chart 3)。

しかし, VIII₁, VIII₁₀ または VIII₁₂ との反応では予期した生成物は得られず, 脱炭酸だけが行われ, VII を得ただけだった。上述した反応で, このほか少量 (収率 1% 以下) の 4, 4'-bis-P(XI) を得た。IX₄, X₂, X₃, X₈ および XI は別途合成により得た標品⁸⁾ から, IX₉, IX₁₁, X₅, X₆, および X₇ は元素分析値, 機器分析データより確認同定した。以上, I の carboxyl 基は一般のカルボン酸と同様に容易に, エステル, クロリドを生成する。また, carboxyl 基が電子欠乏部位にあるため, 脱炭酸しやすく, Hammick 反応が行われることを確認した。

実験の部⁸⁾

核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは 60 Mc, 22±2° で Hitachi High Resolution NMR Spectrometer Model R-24 を, 内部標準として SiMe₄ を用いて測定。紫外吸収 (UV) スペクトルは 99.5% EtOH 中 Hitachi UV-124 Spectrophotometer を, 赤外吸収 (IR) スペクトルは JASCO IRA-1 Grating Infrared Spectrometer を, Mass スペクトルは Hitachi RMS-4 mass spectrometer を使用し, イオン化電圧 80 eV で測定した。

P-4-Carboxylic Acid (I) の誘導体の合成 エステル—I 0.50 g を EtOH または MeOH 20 ml に溶かし, 濃硫酸 1 滴を加え 3 hr 還流。後アルコールを留去, 残渣から, それぞれ ethyl P-4-carboxylate (III_E), methyl P-4-carboxylate (III_M) を得る。

酸クロリド—I 0.50 g に SOCl₂ 5 ml を加え, 0.5 hr 還流, 後過剰の SOCl₂ を留去, 残渣を石油ベンジンで洗うと不安定な黄色粉末結晶 P-4-carbonyl chloride (V) を得る。粗結晶としての収量 518 mg (96.0%)。

酸アミド—III_E, III_M または V, 0.3 g に amine (aniline, 2-ethylhexylamine, hexylamine) 1.0 g を加え 1 hr 還流。後 amine を留去, 残渣はベンゼンを溶媒とし, SiO₂ カラムを通し精製すると, それぞれ N,1-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-4-carboxamide (IV₁), N-(2-ethylhexyl)-P-4-carboxamide (IV₂), N-

TABLE I. Derivatives of P-4-Carboxylic Acid

Compd.	mp (°C)	Appearance ^{a)} (solvent of recrystn. ^{b)})	Formula	Elementary analysis (%)			Yield (%)	UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$	nm (log ϵ)
				Calcd. (Found)					
				C	H	N			

III _E	103—104	c. s. (P)	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂	62.68 (62.45)	4.51 4.50	20.88 20.89)	62.1	251 (4.45),	330 (3.16)
III _M	120—121	py. s. (M)	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₂	61.41 (61.19)	3.96 3.99	22.04 22.07)	49.5	251 (4.38),	330 (3.10)
IV ₁	211—212	py. n. (B)	C ₁₈ H ₁₃ N ₅ O	68.56 (68.43)	4.16 4.19	22.21 22.34)	44.3	250 (4.47),	275 ^s (3.94), 320 (3.90)
IV ₂	63—65	c. n. (P)	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O	68.35 (68.25)	7.17 7.11	19.93 19.73)	99.0	250 (4.54),	275 ^s (4.05), 329 (3.34)
IV ₃	103.5—104.5	c. n. (P)	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O	66.85 (66.65)	6.55 6.53	21.66 21.72)	86.9	250 (4.50),	270 ^s (4.08), 327.5 (3.29)
IV ₄	192—193	py. po. (M)	C ₁₂ H ₉ N ₅ O ₂	56.47 (56.35)	3.55 3.70	27.44 26.95)	91.8	249 (4.50),	270 ^s (4.00), 325 ^s (3.46)
IV ₅	224.5—225.5	c. n. (M)	C ₁₂ H ₁₀ N ₆ O	56.68 (56.25)	3.96 3.99	33.06 33.19)	96.9	250 (4.48),	275 ^s (3.98), 320 ^s (3.55)
VI	119—120	py. n. (P + B)	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ OS	57.76 (57.91)	3.73 3.78	20.73 20.71)	86.2	253 (4.46),	295 ^s (3.84), 350 ^s (3.39)

8) T. Higashino, M. Goi, E. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **24**, 238 (1976).

Compd.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹		Mass M ⁺ (<i>m/e</i>)	NMR (δ) in CDCl ₃
	NH	C=O		
III _E		1720	268	4.60 (2H ^a , <i>J</i> =6.6 Hz, -OCH ₂ -), 1.53 (3H ^t , <i>J</i> =6.6 Hz, -CH ₃)
III _M		1723	254	4.15 (3H ^s , -CH ₃)
IV ₁		1695	315	9.86 (1H ^{b.s.} , -NH-)
IV ₂	3380	1690	351	3.48 (2H ^t , NH-CH ₂ -), 1.80—0.80 (15H ^m , -CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₃ -CH ₃)
IV ₃	3600	1680	323	3.50 (2H ^a , -NH-CH ₂ -), 1.90—1.05 (8H ^m , -(CH ₂) ₄ -), 0.88 (3H ^t , -CH ₃)
IV ₄		1698	254	2.52 (3H ^s , -CH ₃)
IV ₅	3256, 3168 (-NH-NH ₂)	1684	254	
VI		1660	270	

a) c.=colorless, py.=pale yellow, s.=scales, n.=needles, po.=powders

b) P.=petroleum benzene, M.=methanol, B.=benzene.

s=shoulder

q.=quartet, s.=singlet, t.=triplet, b.s.=broad singlet, m.=multiplet.

TABLE II. Products of Hammick Reaction

Carbonyl compd.	Yield (%) of products		
	IX	X	VII
VIII ₁	—	—	93.3
VIII ₂	—	16.5(X ₂)	69.6
VIII ₃	—	43.2(X ₃)	39.8
VIII ₄	25.3(IX ₄)	—	60.1
VIII ₅	—	55.0(X ₅)	24.7
VIII ₆	—	56.1(X ₆)	20.5
VIII ₇	—	52.6(X ₇)	26.6
VIII ₈	—	35.0(X ₈)	45.3
VIII ₉	35.2(IX ₉)	—	48.7
VIII ₁₀	—	—	98.3
VIII ₁₁	20.7(IX ₁₁)	—	73.2
VIII ₁₂	—	—	93.7

hexyl-P-4-carboxamide (IV₃) を得る.

ヒドロキサム酸—NH₂OH·HCl 0.50 g を H₂O 2 ml に溶かし, これに NaHCO₃ 0.44 g を加え発泡が鎮まってから III_M 0.30 g と MeOH 10 ml を加え 1 hr 還流, 冷後, 塩酸々性にとると N-hydroxy-P-4-carboxamide (IV₄) を得る.

酸ヒドラジド—III_E 0.50 g を MeOH 20 ml に溶かし, これに NH₂·NH₂·H₂O 0.6 g を加え一夜室温に放置すると P-4-carbonyl-hydrazine (IV₅) を得る.

メチルチオエステル—V 1.00 g に MeSH 0.50 g を pyridine 10 ml に溶かした溶液を加え, 密栓し結晶が溶けるまで振盪, 後一夜室温に放置, 後溶媒を留去. 残渣はベンゼンを溶媒とし, SiO₂ カラムを通して精製すると S-methyl P-4-thiocarboxylate (VI) を得る.

以上の化合物についての融点, 元素分析値, 収率, 機器分析データは Table I に記載する.

I の熱分解 I 0.25 g を 170°, 5 分間加熱, 後ベンゼンに溶かし, ベンゼンを溶媒とし, SiO₂ カラムを通して, はじめに溶出されるフラクション (F₁) とついで溶出されるフラクション (F₂) に分ける. F₁ から得られる結晶はベンゼンから再結晶. 淡黄色針状結晶. mp 293—294° (lit⁸) 300° 以上). 4,4'-Bis P(XI) を得る. 収量 4 mg (2%). F₂ から得られる結晶は石油ベンジンから再結晶. 無色針状結晶. mp. 81—82° (lit⁹) 79—81°) P(VII) を得る. 収量 167 mg (82%).

Hammick 反応 I 0.40 g とカルボニル化合物 2.0 g を 170° 10 分間加熱, 後反応生成物は SiO₂ カラム

9) 東野武郎, 岩井義久, 林 英作, 薬誌, **94**, 666 (1974).

TABLE III

Compd.	mp (°C)	Appearance ^{a)} (solvent of recrystn. ^{b)}	Formula	Elementary analysis Calcd. (Found)		
				C	H	N
X ₂	153.5—154.5 (Lit ⁸⁾ 150—151)	py. n. (M)	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₂	69.08 (—)	4.27 (—)	16.96 (—)
X ₃	181—182 (Lit ⁸⁾ 177—179)	py. n. (B)	C ₁₈ H ₁₁ N ₄ OCl	64.58 (—)	3.31 (—)	16.74 (—)
IX ₄	108—109 (Lit ⁸⁾ 107—110)	c. po. (P + B)	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O	71.51 (—)	4.67 (—)	18.53 (—)
X ₅	231—232	y. n. (B)	C ₁₈ H ₁₁ N ₅ O ₃	62.61 (62.37)	3.21 (3.22)	20.28 (20.03)
X ₆	184—185	y. n. (B)	C ₁₈ H ₁₁ N ₅ O ₃	62.61 (62.60)	3.21 (3.29)	20.28 (20.25)
X ₇	232—234	y. n. (B)	C ₁₈ H ₁₁ N ₅ O ₃	62.61 (62.45)	3.21 (3.24)	20.28 (20.20)
X ₈	167—168 (Lit ⁸⁾ 165—166)	py. n. (A)	C ₁₆ H ₁₀ N ₄ O ₂	66.20 (—)	3.47 (—)	19.30 (—)
IX ₉	185—188	b. l. (M)	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O	67.32 (66.85)	4.32 (4.32)	23.09 (22.96)
IX ₁₁	143—144	c. n. (P)	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ O	69.37 (69.25)	6.16 (6.09)	19.03 (19.09)

Compd.	UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ)	IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹				Mass M ⁺ (<i>m/e</i>)
		-OH	-CH ₂ -	=C=O	-NO ₂	
X ₅	254(4.56), 300 ^s (3.90), 345(3.45)			1670	1560, 1344	345
X ₆	250(4.57), 257.5 ^s (4.54), 300 ^s (3.85), 360 ^s (3.23)			1670	1570, 1350	345
X ₇	252 ^s (4.51), 262(4.53), 365 ^s (3.20)			1670	1560, 1344	345
X ₉	244(4.58), 260 ^s (4.19), 267.5 ^s (4.08), 277.5 ^s (3.83), 300(3.55)	3080				303
X ₁₁	243(4.61), 270 ^s (3.88), 300(3.62)	3280	2910, 2830			294

a) py.=pale yellow, c.=colorless, y.=yellow, b.=brownish, n.=needles, po.=powders, l.=leaflets.

b) M=methanol, B=benzene, P=petroleum benzene, A=acetone.

s=shoulder.

を通し分離精製すると VII と carbinol 誘導体 (XI) またはケトン化合物 (X) を得る。生成物および収率は Table II に、融点、元素分析値、機器分析データは Table III に記載する。

謝辞 本研究を行なうに際し、終始御指導下さいました静岡薬科大学 林 英作教授、東野武郎助教授、ライオン歯磨 (株)、松村輝男氏、佐久間彰氏、阿部龍二氏、また元素分析を施行された北村久代氏、質量分析を施行された内田三夫氏に感謝する。