

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (9) 867 ~ 869 (1966)

UDC 547.771.07

高橋西蔵, 古川 稔,*¹ 牧 敬文*²: 1-Phenyl-3-hydroxy-
pyrazole-5-carboxylic Acid 誘導体の合成

Torizo Takahashi, Minoru Furukawa,*¹ and Yoshifumi Maki*²: Synthesis
of 1-Phenyl-3-hydroxypyrazole-5-carboxylic Acid Derivatives.

(Research Institute for Production Development*¹ and Gifu College Pharmacy*²)

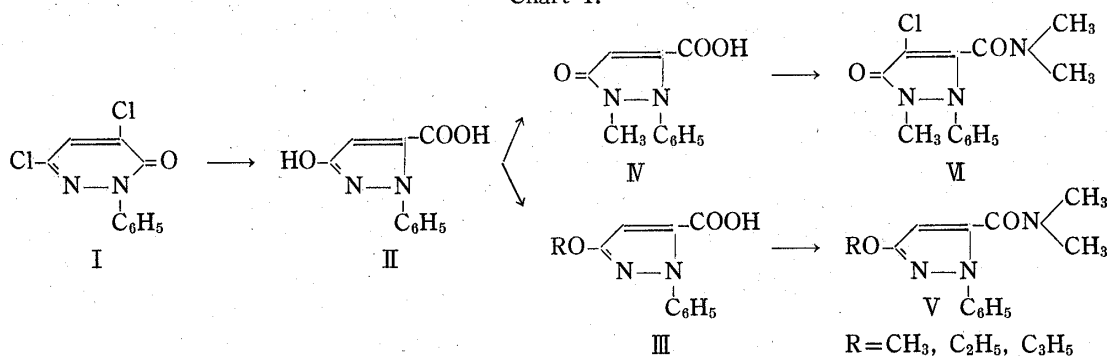
N,N-Dimethyl-1-phenyl-3-alkoxypyrazole-5-carboxamide (V: R=CH₃, C₂H₅, C₃H₅) and N,N-dimethyl-1-phenyl-2-methyl-4-chloro-3-oxypyrazole-5-carboxamide (VI) were synthesized, and (V: R=CH₃, C₂H₅) was found to have an analgesic activity comparable to that of aminopyrine.

(Received October 22, 1965)

著者等の1人^{1~4)}は 1-phenyl-3,5-dichloro-6(1H)-pyridazinone (I) がアルカリで転位縮環して 1-phenyl-3-hydroxypyrazole-5-carboxylic acid (II) を生成することを証明, この転位縮環反応の限界および反応機構につき検討した。

今回 II の医薬品としての応用面を開発するため主に鎮痛作用の発現を期待して II のジメチルアミド誘導体を合成したのでその結果を報告する。

Chart 1.



II は IR スペクトルおよび UV スペクトルの知見からその測定状態においてラクタム構造より II のようなラクチム構造をとると考えられる⁵⁾が, その ambident 性に基づきアルキル化の条件により N-アルキル体も生成する。すなわち苛性アルカリ水溶液中実験の部記載の条件でジメチル硫酸と反応する時は N-メチル体 (IV) を得ることができた。しかし過剰のナトリウムアルコラート存在下当量のヨウ化メチルを作用すると IV はほとんど得られず O-メチル体 (III(R=CH₃)) を生成した。O-エチル体 (III(R=C₂H₅)), O-アリル体 (III(R=C₃H₅)) も同様に II と対応するハロゲンアルキルの作用により合成した。

III(R=CH₃, C₂H₅, C₃H₅) をチオニルクロリドと反応させ, 生ずる酸クロリドを単離することなしにジメチルアミンと反応させると目的とする N,N-dimethyl-1-phenyl-3-alkoxypyrazole-5-carboxamide (V(R=CH₃, C₂H₅, C₃H₅)) を好収量に合成し得た。V の化学構造は元素分析値, IR スペクトルにより支持される。

*¹ Morimoto-cho, Shimogamo, Sakyo-ku, Kyoto.

*² Sakanoshita, Mitahora, Gifu.

1) 牧, 木津, 小畑: 本誌, 83, 723 (1963).

2) 牧, 小畑: 本誌, 83, 819 (1963).

3) Y. Maki, K. Obata: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 176 (1964).

4) 牧, 高谷, 鈴木: 本誌, 86, 487 (1966).

5) 牧, 佐藤, 山根: 岐阜薬科大学紀要, 14, 1 (1964).

一方 N-メチル体 (V) 同様にチオニルクロリド次にジメチルアミンと作用させ、アルミナクロマトで精製して m.p. 171~172° の物質を得た。本物質は Beilsteine 反応陽性で元素分析の結果は $C_{12}H_{14}O_2N_3Cl$ の分子式に一致する。IR スペクトルは 1665, 1685 cm^{-1} にラクタムカルボニルおよび第 3 アミドカルボニルに帰属し得る吸収を有し、その NMR スペクトル ($CDCl_3$) は 2.85 p.p.m. にジメチルアミドの 2 個のメチル基、3.26 p.p.m. に 2 位の N-メチル基、7.40 p.p.m. を中心にモノ置換ベンゼンの A_2B_2C 型と見られる 5H に相当する multiplet のシグナルを示した。以上のデータおよび IR スペクトルで *p*-ジ置換ベンゼンの C-H 面外変角振動に帰属し得る吸収を認めないことから m.p. 171~172° の物質の構造に N,N-dimethyl-1-phenyl-2-methyl-4-chloro-3-oxopyrazole-5-carboxamide (VI) を与えた。

合成した化合物 V(R=CH₃, C₂H₅, C₃H₅) および VI はマウスの尾部加圧刺激法で鎮痛作用を調べた。その結果これら化合物の中 V(R=CH₃, C₂H₅) がアミノピリンとの効力比 0.9~1.3, 0.7~1.4 の鎮痛作用を顕した。目下さらに類縁化合物の薬理が検討されているが詳細は一括して第一製薬中央研究所 大島康雄博士等により後日発表の予定である。

実 験 の 部

1-Phenyl-3-hydroxypyrazole-5-carboxylic acid (II) とジメチル硫酸の作用 II 1g. を 5% NaOH 40 ml. に溶解、攪拌下に 2 g. の $(CH_3)_2SO_4$ を反応温度 60~100° で徐々に滴下する。約 7 hr. 加熱反応する。反応の進行とともに反応液のアルカリ性は弱まるから少量の NaOH を追加する。冷後不溶分を濾去、濾液に 5% H₂SO₄ を加えて中和すると結晶析出するからこれを濾取、十分乾燥してエーテルで洗浄をくり返す。MeOH から再結晶すると m.p. 209~211° を示す 1-phenyl-2-methyl-3-oxopyrazole-5-carboxylic acid (IV) 0.5 g. を得る。C₁₁H₁₀O₃N₂ Anal. Calcd.: C, 60.54; H, 4.62. Found: C, 60.52; H, 4.46. IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 3000~2500 (COOH の OH), 1700 (COOH の CO), 1660 (ラクタム CO). UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 303 (3.84). 本品はすでに報告²⁾したように 1-phenyl-2-methyl-5-bromo-3,6(1H, 2H)-pyridazinedione を苛性アルカリで転位縮環して得たものと IR および混融により同定した。上に得られたエーテル洗液は合わせて濃縮するとつぎに述べる 1-phenyl-3-methoxypyrazole-5-carboxylic acid (III) を与えるがその得量は悪い。なお上記 II の $(CH_3)_2SO_4$ によるメチル化を常温で行なう時は III の収量が増す。

1-Phenyl-3-hydroxypyrazole-5-carboxylic acid (II) とハロゲンアルキルの作用 II 5.0 g. を abs. EtOH 50 ml. に 1.5 g. の金属 Na を溶解したものに加え、CH₃I 1.4 g. を滴下して 4 hr. 水浴上に加熱攪拌する。反応終了後減圧下に溶媒を除去し残渣に H₂O を加えて析出する不溶分を濾去、濾液を 5% H₂SO₄ で酸性となし得られた結晶を乾燥後イソプロピルエーテルから再結晶すると m.p. 168~169° の 1-phenyl-3-methoxypyrazole-5-carboxylic acid (III (R=CH₃)) の 3.5 g. を得る。IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 3000~2500 (COOH の OH), 1700 (COOH の CO). UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 221 (3.96), 280 (3.70). C₁₁H₁₀O₃N₂ Anal. Calcd.: C, 60.54; H, 4.62. Found: C, 60.77; H, 4.70.

同様に C₂H₅I, CH₂=CHCH₂I を用いて III (R=C₂H₅, C₃H₅) を合成した。III (R=C₂H₅) m.p. 163~164° (イソプロピルエーテル-MeOH 混液より再結)。C₁₂H₁₂O₃N₂ Anal. Calcd.: C, 62.05; H, 5.21. Found: C, 61.85; H, 5.28. (R=C₃H₅) m.p. 149~150° (イソプロピルエーテルより再結)。C₁₃H₁₂O₃N₂ Anal. Calcd.: C, 63.92; H, 4.95. Found: C, 63.83; H, 4.90.

N,N-dimethyl-1-phenyl-3-alkoxypyrazole-5-carboxamide (V(R=CH₃, C₂H₅, C₃H₅)) III (R=C₃H₅) 1 g. を無水ベンゼン 30 ml. に溶解、これに SOCl₂ 0.6 g. を加えて約 1.5 hr. 水浴上に加熱すると HCl ガスの発生は止む。反応終了後ベンゼン留去、残渣に $(CH_3)_2NH$ のベンゼン飽和溶液を加えて微に加温しベンゼンを留去する。残渣は油状で結晶化しない故減圧蒸留を行ない、b.p._{0.1} 138~140° の部分を集める。本物質は薄層クロマトにより単一スポットを示したので薬理サンプルとした。ピクラー、m.p. 92~93° (EtOH より再結)。C₁₅H₁₇O₂N₂•C₆H₅O₇N₃ Anal. Calcd.: C, 50.40; H, 4.03. Found: C, 50.52; H, 4.21.

同様に V (R=CH₃, C₂H₅) を合成したがこれらは結晶化するもので再結により精製した。V (R=CH₃), m.p. 39~40° (エーテルより再結)。C₁₂H₁₅O₂N₃ Anal. Calcd.: C, 61.78; H, 6.48. Found: C, 61.36; H, 6.35. V (R=C₂H₅), m.p. 85~86° (エーテルより再結)。C₁₃H₁₇O₂N₃ Anal. Calcd.: C, 63.14; H, 6.93. Found: C, 62.89; H, 6.82.

N,N-dimethyl-1-phenyl-2-methyl-4-chloro-3-oxopyrazole-5-carboxamide (VI) IV 1.1 g. を SOCl₂ 4 ml., ベンゼン 30 ml. とともに水浴上 4 hr. 加熱還流すると液は黄色となり IV は溶消する。減圧下にベンゼンを留去して黄色結晶を得る。これに $(CH_3)_2NH$ のベンゼン溶液を加え微に 30 min. 加温後ベンゼンを留去すると橙黄色結晶が残留する。アセトン-ベンゼン混液によりアルミナクロマトを行ない m.p. 171~172° の VI 0.35 g. を得る。IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1685, 1665 (ラクタムおよびアミド CO). UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 288 (3.95). C₁₂H₁₄O₂N₃Cl Anal. Calcd.: C, 55.81; H, 5.05. Found: C, 55.90; H, 5.14.

終わりに NMR 測定をされた京都大学薬学部 新宮博士, 元素分析を担当された岐阜薬科大学元素分析室 および京都大学元素分析センターの諸氏に御礼申し上げます。

生産開発科学研究所, 岐阜薬科大学

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
86 (9) 869 ~ 870 (1966)

UDC 581.19 : 582.998

佐々木慎一, 姜 宏哲, 幅口一夫, 山田泰司, 中西香爾,*¹ 松枝 澄,*²
許 鴻源, 吳 武男*³: 台湾産薬用植物成分の検索

Shin-ichi Sasaki, H. C. Chiang, Kazuo Habaguchi, Taiji Yamada, Koji
Nakanishi,*¹ Sumu Matsueda,*² Hong-Yen Hsü, and Wu-Nan
Wu*³: Studies on the Constituents of
Medical Plants in Taiwan.

(Department of Chemistry, Tohoku University,*¹ Faculty of Science, Hirosaki
University,*² and Taiwan Bristol Laboratory*³)

From several medicinal plants in Taiwan the following compounds were isolated and identified with authentic samples: Dulcitol, uracil, euparin, morin, arjunolic acid, and serratenediol monoacetate.

(Received January 14, 1966)

マレー地方に産する薬用植物の生薬学および薬理学的研究の予備実験についてはさきに報告した¹⁾が, 現在台湾産薬用植物についても同様の研究をおこなっており, その途上単離された化合物の化学構造についてはたとえば *Crossostephium chinense* MAKINO 中に taraxerol, tarxeryl acetate, および taraxerone が共存すること²⁾ あるいは *Psidium guajava* LINN から得られる arjunolic acid の 2, 3 の興味ある性質等については報告してきた。³⁾ また現在いまだ構造の定まらぬものに *Fibraurea chloroleuca* からの fibraurin (C₂₀H₂₀O₇, ラクトン性化合物), *Podocarpus* NAKAI から未知化合物 (C₂₉H₅₀O₇) などがありこれらは逐次報告する予定である。今回は台湾産植物から得られた既知化合物を一括して報告する。同定はすべて標品と混融試験および赤外スペクトルを比較することによって確認した。

実 験 の 部

Dulcitol の単離 *Euonymus pellucidifolius* HAY の茎部 (4.8 kg.) を細切し 12 L. の 95% EtOH と 3 日間煮沸したのち熱時ろ過し, ろ液を 1 L. に濃縮 1 夜放冷すると白色粗結晶 (12 g.) が析出する。n-ヘキサンで熱時可溶部を除き残渣 (5.0 g.) を EtOH-水 (4:1) から 2 回再結晶すると純粋な dulcitol が得られる。収量 3.1 g., m.p. 185~186°.

Uracil の単離 *Polypodium ensatosessilifrons* HAYATA の葉部 (200 g.) を細かくきざみエーテルに 20 日間冷浸する。エーテルを留去すると無晶性物質がのこりこれを 70% EtOH から 2 回再結晶すると 110~115° で昇華する uracil の結晶が得られる。収量 300 mg.

Euparin の単離 *Eupaterium quasin tripartium* HAYATA の根部 (2 kg.) を n-ヘキサンで数時間熱浸してから溶媒を除去すると 2.6 g. の油状物が得られる。これをふたたび n-ヘキサンにとかし中性アルミナ (200~300

*¹ Katahira-chō, Sendai.

*² Bunkyo-chō, Hirosaki.

*³ Taipei, Republic of China.

1) K. Nakanishi, S. Sasaki, A. K. Kiang, J. Goh, H. Kakisawa, M. Ohashi, M. Goto, J. Watanabe, H. Yokotani, C. Matsumura, M. Togashi: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **13**, 882 (1965).

2) S. Sasaki, S. Aoyagi, H. Y. Hsü: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **31**, 87 (1965).

3) S. Sasaki, C. H. Chiang, H. Y. Hsü, K. Habaguchi, K. Nakanishi: Bull. Chem. Soc. Japan (投稿中).