

UDC 547.722.2

77. 高見沢 映, 林 貞男: Pyrazole 誘導体の合成研究(第5報^{*1}) Pyrazoline
合成の一反応について

Akira Takamizawa and Sadao Hayashi: Syntheses of Pyrazole Derivatives.

V. A Reaction of Pyrazoline Synthesis.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.^{*2})

Reaction of 2-ethoxymethyl-3-ethoxy-3-methoxypropionitrile (I), 2-methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (II), or 2-ethoxymethoxymethylacrylonitrile and *o*-nitrophenylhydrazine gives 1-(*o*-nitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carbonitrile (VI), whose catalytic reduction over 2.5% palladium-carbon gives 1-(*o*-aminophenyl) compound (VII) and its diazotization affords 1*H*-benzo[*e*]pyrazolo[1,2-*a*][1,2,3,4]tetrazine-2-carbonitrile (VIII). On the other hand, treatment of VI with 35% palladium-carbon gives 1-(*o*-nitrophenyl)-4-pyrazolecarbonitrile (IX) and its catalytic reduction over 2.5% palladium-carbon results in amination to X whose diazotization gives 1-phenyl-4-pyrazolecarbonitrile (XI). By a similar reaction, ethyl 2-ethoxymethyl-3-ethoxy-3-methoxypropionate (IV) and ethyl 2-methoxymethylene-3-ethoxypropionate give ethyl 1-(*o*-nitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carboxylate (XV), whose treatment with 35% palladium carbon affords the pyrazole compound (XVI). Catalytic reduction of XVI and diazotization give ethyl 1-phenyl-4-pyrazolecarboxylate (XVIII). Reaction of I, II, III, IV, and V with 2,4-dinitrophenylhydrazine results in the formation of corresponding 1-(2,4-dinitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carbonitrile and ethyl 1-(2,4-dinitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carboxylate.

(Received October 26, 1962)

さきに 2-ethoxymethyl-3-ethoxy-3-methoxypropionitrile (I), 2-methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (II), 2-(ethoxymethoxymethyl)acrylonitrile (III), ethyl 2-alkoxymethyl-3-ethoxy-3-methoxypropionate (IV) および ethyl 2-methoxymethylene-3-ethoxypropionate (V) と phenylhydrazine ならびに *p*- および *m*-nitrophenylhydrazine との反応はいづれも同一 type の 1-aryl-4-pyrazolecarbonitrile^{*1,2)} および ethyl 1-aryl-4-pyrazolecarboxylate を与えることを明らかにした。今回はこれらのニトリル類 (I), (II), (III) およびエステル類 (IV), (V) と *o*-nitrophenylhydrazine (以下 ONPH) ならびに 2,4-dinitrophenylhydrazine (以下 DNPH) との反応においてさきの報告と幾分趣を異にする知見を得たので報告する。

ONPH と I, II あるいは III をエタノール-濃塩酸中加熱反応させいづれも同一の m.p. 225~228° の黄色柱状晶 (VI) を得た。VI は C₁₀H₈O₂N₄ に一致し, IR スペクトル^{*3} は 2213 cm⁻¹ に conj. C≡N の吸収があり同時に 3320 cm⁻¹ に NH の吸収が認められ, さきの反応^{*1,2)} から予想した 1-aryl-4-cyanopyrazole 体とは異なることが明らかになった。VI のオゾン分解はホルムアルデヒドそのほかの反応生成体が捕捉されず, したがって pyrazoline に閉環していることが類推されその生成過程から 1-(*o*-nitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carbonitrile の構造が支持される。VI を常法にしたがいブロムあるいは KMnO₄ を使用して脱水素反応を試みたが反応はうまく進行せず, またイオウによる処理も分解物を得るのみで pyrazole 体を与えない。そこでニトロ基の除去を考え, まずアセトニトリル中 2.5% パラジウム炭で接触還元を行なったところ期待通りニトロ基の選択的還元が進行した。すなわち 3 モル相当量の水素を吸収し m.p. 160~161° の結晶 (VII) が得られた。VII は C₁₀H₁₀N₄ に一致し, IR スペクトルは 3417 と 3325 cm⁻¹ に NH₂, 2219 cm⁻¹ に conj. C≡N の吸収がありニトロ基のアミノ基への還元を支持する。ついで VII を diazo 化し m.p. 218~220° の板状晶 (VIII) を得たが VIII は C₁₀H₇N₅ の組成で β-naphthol と反応せず, また IR スペクトルに NH の吸収がなく 2214 cm⁻¹ に conj. C≡N の吸収がありその構造は目的の diazo 体ではなく 1*H*-benzo[*e*]pyrazolo[1,2-*a*][1,2,3,4]tetrazine-2-carbonitrile と推定され脱 amino 化が困難であると認められるにいたった。ここにおいて VI を nitrobenzene 中 35% パラジウム炭で

*1 第4報: 本誌, 83, 318 (1963).

*2 Sagisu, Fukushima-ku, Osaka.

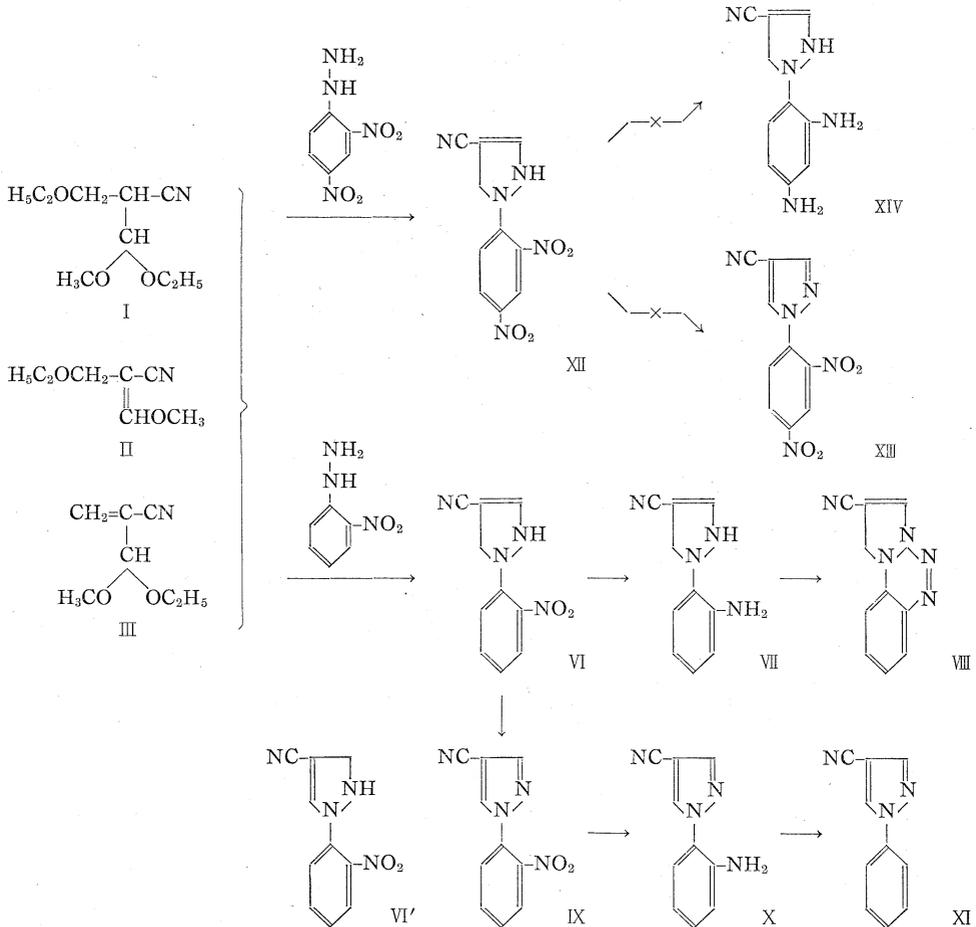
*3 本文中の IR スペクトルはすべて Nujol で測定したものである。

1) 高見沢, 林: 本誌, 79, 334 (1959).

激しく処理 m.p. 175~177° の結晶 (IX) を得た. IX は $C_{10}H_6O_2N_4$ に一致し, IR スペクトルは VI に認めた 3320 cm^{-1} の NH の吸収が消失し 2248 cm^{-1} に conj. $C\equiv N$ の吸収が残存する. また UV スペクトルは $236\text{ m}\mu$ に極大吸収があり, 1-(*o*-nitrophenyl)-4-pyrazolecarbonitrile と予想される. そこで IX を 2.5% パラジウム炭で接触還元し油状の反応成績体 (X) を精製することなく硫酸酸性で亜硝酸ナトリウムを加えて diazo 化後エタノールで処理し m.p. 94~95° の結晶 (XI) を得た. XI はすでに得ている 1-phenyl-4-cyanopyrazole¹⁾ の標品と混融して変化なく同一物質であることが確認された. したがってこれより VI は推定通り 1-(*o*-nitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carbonitrile と確認されこの場合 4-pyrazoline 体 (VI') と 3-pyrazoline 体とが構造上可能であるがその反応の経緯から後者の 3-pyrazoline 体として間違いないものとする.

つぎに I, II あるいは III と DNPH とを同様に反応させ m.p. $230\sim 232^\circ$ の黄色微細板状晶 (XII) を得た. XII の組成は $C_{10}H_7O_4N_5$ に一致し, IR スペクトルは 3322 と 2212 cm^{-1} にそれぞれ NH と conj. $C\equiv N$ の吸収がある. また UV スペクトル^{*4} は $342\text{ m}\mu$ (4.20) に極大吸収があり, Roberts 等²⁾ あるいは Braude 等³⁾ が 2,4-dinitrophenylhydrazone の UV スペクトルは一般に $\lambda_{\text{max}}\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$): $348\sim 365$ (4.30~4.78), これに共軛した $C=C$ 結合が一つ存在する場合は $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$): $366\sim 387$ (4.40~4.54) と報告しているのと比較して

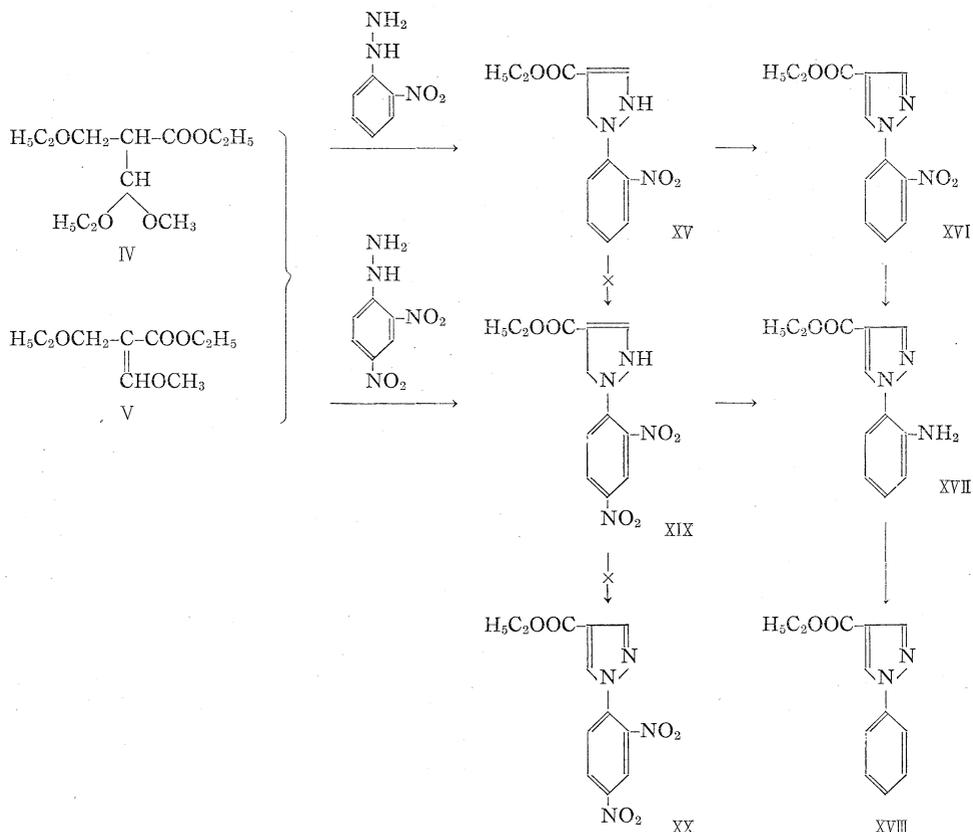
Chart 1.



*4 UV スペクトルはすべて $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$)

2) J.D. Roberts, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 68, 2141 (1946).

3) E.A. Braude, *et al.*: J. Chem. Soc., 1945, 498.



むしろ DNPH の $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 350 m μ (log ϵ 4.16) に近似する. 以上の結果を総合すれば XII の構造もまた 1-(2,4-dinitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carbonitrile であることが明らかである. そこで同様に XII の 35% パラジウム炭による脱水素反応を試みたが反応は進行しない. またブロム, KMnO_4 あるいはイオウによる処理も不成功に終わった. つぎにニトロ基のアセトニトリル, 酢酸あるいは無水酢酸中 2.5% パラジウム炭による接触還元は反応の初期水素の吸収を認めるが間もなく中断され反応成績体を与えない. また硫化アンモニウムあるいは塩化第一スズを使用したニトロ基の還元も樹脂状物質を与えるのみであった. なお VI のニトロ化による XII の合成は VI が強い条件下特に濃硫酸との熱時の処理に不安定で成功しなかった.

以上のように XII の処理は不成功に終わったが興味あることに酢酸エチルから再結晶すれば m.p. 190~193° の黄色柱状晶の同質異像体を与える.

つぎに IV あるいは V と ONPH との反応を同様に試み m.p. 145~147° の黄色板状晶 (XV) を得た. XV は $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_3$ に一致し, IR スペクトルは 3347 と 1733 cm^{-1} にそれぞれ NH と conj. ester の吸収がありこの場合も ethyl 1-(*o*-nitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carboxylate の生成したことが類推される. そこで XV を同様に nitrobenzene 中 35% パラジウム炭で加熱処理したところ m.p. 113~115° の柱状晶 (XVI) を得た. XVI は $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_3$ に一致し ethyl 1-(*o*-nitrophenyl)-4-pyrazolecarboxylate の得られたことが明らかである. XVI を 2.5% パラジウム炭で接触還元し, 得られた amino 体 (XVII) を精製することなく, diazo 化しついでエタノールで処理し m.p. 99~100° の無色針状晶 (XVIII) を得た. 本品は既報の ethyl 1-phenyl-4-pyrazolecarboxylate*1 の標品と混融して融点降下を認めず同一物質であることが確認された. すなわちこれよりさかのぼって XV は ethyl 1-(*o*-nitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carboxylate であることが証明されその縮合の経緯から 3-pyrazoline 体と決定される.

つぎに IV あるいは V と DNPH との反応から同様に m.p. 135~136° の黄色板状晶 (XIX) を得た. XIX は $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{N}_4$ に一致し, IR スペクトルは 3311 と 1701 cm^{-1} にそれぞれ NH と conj. ester の吸収がある. ま

た UV スペクトルは $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 341 m μ (log ϵ 4.26) でこの場合も全く同様に ethyl 1-(2,4-dinitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carboxylate の生成したことは明らかである。本品は XII と同様種々の脱水素反応に抵抗ししてニトロ基 amino 化も成功できない。また XV のニトロ化による XIX の合成も成功しなかった。

以上のように I, II, III, IV および V は ONPH あるいは DNPH との反応で、さきに phenylhydrazine その他では容易に pyrazole 体^{*1,1)} を生成したのと異なり 3-pyrazoline 体を与えることが明らかになった。この反応性の相違は *o*-位のニトロ基の影響によることは明らかであるがこの間の詳細についてはつぎの機会に報告する。またこの場合 II, III および V の挙動についてはさきの報告^{*1,1)} と同様大部分の II, III は溶媒のエタノールとまず反応して I にそして V は IV になりその後 pyrazoline 縮合に働くものと考えられるがこれについてもつぎの機会に精査する予定である。

実 験 の 部

1-(*o*-Nitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carbonitrile (VI) a) ONPH 9 g., I 11 g., EtOH 200 cc., conc. HCl 20 cc. の溶液を水浴上 60° に 5 hr. 加温後放冷析出する結晶を濾取, AcOEt から再結晶 (VI) m.p. 225~228° (decomp.) 黄色柱状晶 2.5 g. を得る。得率 20%。C₁₀H₈O₂N₄ Anal. Calcd.: C, 55.55; H, 3.70; N, 25.93. Found: C, 55.51; H, 4.07; N, 26.03. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 227 (4.18), 265 (4.14), 394 (3.68). b) ONPH 5.8 g., II 5.3 g., EtOH 150 cc., conc. HCl 13 cc. より同様に VI 0.9 g. を得る。得率 11%。a) で得た VI と IR スペクトルで同定。c) ONPH 0.58 g., III 0.53 g., EtOH 40 cc., conc. HCl 3 cc. より同様に VI 0.12 g. を得る。得率 15%。a) で得た VI と IR スペクトルで同定。

1-(*o*-Aminophenyl)-3-pyrazoline-4-carbonitrile (VII) VI 0.53 g., CH₃CN 100 cc. の溶液に 2.5% Pd-C 0.2 g. を添加接触還元。H₂ を 188 cc. (at 27° 理論量 181 cc.) 吸収する, 触媒を濾去, 40° の浴温上 CH₃CN を減圧留去, 残留物を少量の EtOH から再結晶 VII m.p. 160~161°(decomp.) 無色微細柱状晶 0.256 g. を得る。得率 69%。C₁₀H₁₀N₄ Anal. Calcd.: C, 64.58; H, 5.38; N, 30.11. Found: C, 64.58; H, 5.68; N, 30.08.

1*H*-Benzo[e]pyrazolo[1,2-*a*][1,2,3,4]tetrazine-2-carbonitrile (VIII) VII 0.37 g. を conc. H₂SO₄ 0.4 cc., H₂O 20 cc. の溶液に溶解させ氷冷攪拌下 NaNO₂ 0.15 g., H₂O 4 cc. の溶液を滴加, 滴加後なお 2 hr. 攪拌を続けた後水浴上 60° に 3 hr. 加温, 反応液を氷冷下に Na₂CO₃ でアルカリ性とし析出する結晶を濾取, AcOEt から再結晶。VIII m.p. 218~220°(decomp.) 無色針状晶 0.245 g. を得る。得率 62%。C₁₀H₇N₅ Anal. Calcd.: C, 60.90; H, 3.58; N, 35.52. Found: C, 60.55; H, 3.80; N, 35.77. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 251 (4.22), 309 (3.60).

1-(*o*-Nitrophenyl)-4-pyrazolecarbonitrile (IX) VI 0.5 g. をニトロベンゼン 100 cc. 中 35% Pd-C 0.3 g. を添加 170~180° に 8 hr. 加熱攪拌後触媒を濾去, 触媒を減圧留去し残渣を EtOH から再結晶 IX m.p. 175~177°。淡黄色柱状晶 0.073 g. を得る。得率 14%。C₁₀H₆O₂N₄ Anal. Calcd.: C, 56.07; H, 2.80; N, 26.16. Found: C, 55.73; H, 3.21; N, 26.17. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 236 m μ (log ϵ 4.22).

1-Phenyl-4-pyrazolecarbonitrile (XI) IX 0.2 g., EtOH 100 cc. の溶液に 2.5% Pd-C 0.1 g. を添加接触還元すれば, H₂ 68 cc. (at 27° 理論量 69 cc.) を吸収する。触媒を濾去, EtOH を留去, 残留物に油状の 1-(*o*-aminophenyl)-4-pyrazolecarbonitrile (X) を得る。X は結晶化しない。IR $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: ν_{NH_2} 3512, 3413, $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2247. ここに得た粗製の X をそのまま H₂SO₄ 0.2 cc., H₂O 5 cc. の溶液に溶かし, 氷冷下 NaNO₂ 0.1 g. H₂O 1 cc. の溶液を加え約 20 min. 後 EtOH 10 cc. を加えて水浴上徐々に加温し, 最後は 80° に 0.5 hr. 加熱する。溶媒を半量に減圧留去し AcOEt で抽出, 抽出物を Al₂O₃ 層 (径 3.0 cm., 長さ 30 cm. の円柱) にベンゼンで展開, XI m.p. 94~95° 無色針状晶 0.02 g. を得る。得率 13%。XI の標品と混融して融点降下を認めない。

1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carbonitrile (XII) a) I 0.19 g., DNPH 0.21 g., EtOH 10 cc., conc. HCl 2 cc. の溶液を水浴上 60° に 20 min. 間加温, 冷後析出する結晶を濾取, EtOH から再結晶。XII m.p. 230~232°(decomp.) 黄色微細板状晶 0.16 g. を得る。得率 61%。C₁₀H₇O₄N₅ Anal. Calcd.: C, 45.98; H, 2.70; N, 26.81. Found: C, 45.71; H, 2.76; N, 26.81. b) III 0.14 g., DNPH 0.21 g., EtOH 10 cc., conc. HCl 2 cc. から a) 同様にして XII m.p. 230~232° 板状晶 0.13 g. を得る。得率 50%。c) b) と同様に II 0.14 g. から XII 0.09 g. を得る。得率 34%。XII を AcOEt から再結晶 m.p. 193~194°(decomp.) 黄色微細柱状晶を得る。C₁₀H₇O₄N₅ Anal. Calcd.: C, 45.98; H, 2.70; N, 26.81. Found: C, 46.13; H, 2.99, N, 26.64. 本結晶を再び AcOEt に溶解させ XII m.p. 230~232° 微細板状晶を結晶核として添加すれば XII m.p. 230~232° 微細板状晶を与える。

Ethyl 1-(*o*-Nitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carboxylate (XV) a) IV 6 g., ONPH 3.9 g., EtOH 100 cc., conc. HCl 10 cc. の溶液を 45° に 4 hr. 水浴上に加熱反応させ, 冷後析出する結晶を濾取, EtOH から再結晶 XV m.p. 145~147°(decomp.) 黄色板状晶 1.6 g. を得る。得率 24%。C₁₂H₁₃O₄N₃ Anal. Calcd.: C, 54.75; H, 4.94; N, 15.97. Found: C, 54.41; H, 4.98; N, 16.18. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 228 (4.17), 273 (4.26), 403

(3.74). b) V 1.9 g., ONPH 1.6 g., EtOH 40 cc., conc. HCl 2 cc. を同様に反応させ XV m.p. 145~147° 板状晶 0.34 g. を得る. 得率 13%.

Ethyl 1-(*o*-Nitrophenyl)-4-pyrazolecarboxylate (XVI) XV 0.5 g., ニトロベンゼン 100 cc. の溶液に 35% Pd-C 0.3 g. を添加, 油浴上 170~180° に 8 hr. 加熱触媒を除去, 溶媒を減圧留去, 残留物をベンゼン溶液とし Al₂O₃ 層(径 3.0 cm., 長さ 30 cm. の円柱)にベンゼンで展開, XVI m.p. 113~115°, 淡黄色柱状晶 0.04 g. を得る. 得率 8%. C₁₂H₁₁O₄N₃ Anal. Calcd.: C, 55.17; H, 4.22; N, 16.09. Found: C, 55.32; H, 4.33; N, 16.18. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 237 m μ (log ϵ 4.22).

Ethyl 1-Phenyl-4-pyrazolecarboxylate (XVIII) XVI 0.26 g., EtOH 100 cc. の溶液に 2.5% Pd-C 0.2 g. を添加接触還元する. H₂ 43 cc. を吸収する (at 27° 理論量 4 cc.), 触媒を除去, EtOH を留去, 残留する油状の ethyl 1-(*o*-aminophenyl)-4-pyrazolecarboxylate (XVII) をそのまま conc. H₂SO₄ 0.2 cc., H₂O 5 cc. の溶液に溶解し氷冷攪拌下 NaNO₂ 0.07 g., H₂O 1 cc. の溶液を滴加し, 20 min. 後これを EtOH 20 cc. を加えて水浴上 80° に 30 min. 加熱後, 約半量に減圧濃縮, 冷後ベンゼン抽出, 抽出液を Na₂SO₄ 乾燥, Al₂O₃ 層(径 3.0 cm., 長さ 30 cm. の円柱)にベンゼンで展開. XVIII m.p. 99~100° 無色針状晶 0.03 g. を得る. 得率 14%. XVIII の標品*¹ と混融して変化なし.

Ethyl 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-pyrazoline-4-carboxylate (XIX) a) IV 1.25 g., DNPH 1 g., EtOH 50 cc., conc. HCl 3 cc. の溶液を水浴上 20 min. 還流, 冷後析出す結晶を除去, EtOH から再結晶 XIX m.p. 135~136° (decomp.) 黄色板状晶 0.62 g. を得る. 得率 40%. C₁₂H₁₂O₆N₄ Anal. Calcd.: C, 46.76; H, 3.92; N, 18.18. Found: C, 46.59; H, 4.12; N, 17.95. b) V 0.48 g., DNPH 0.5 g., EtOH 35 cc., conc. HCl 2 cc. より同様に XIX m.p. 135~136° 黄色板状晶 0.26 g. を得る. 得率 33%.

終りに種々御鞭撻を頂いた東京大学薬学部 落合英二名誉教授, 京都大学薬学部 富田真雄教授, 上尾庄次郎教授に深謝する.

塩野義製薬株式会社研究所

UDC 582.287.238 : 616-006-085

78. 中西香爾, 大橋 守, 鈴木 冲, 多田 愈, 山田泰司,*¹ 稲垣清二郎*² :
ツキヨタケからの Lampterol の単離

Koji Nakanishi, Mamoru Ohashi, Noboru Suzuki, Masaru Tada, Yasuji
Yamada, and Seijiro Inagaki: Isolation of Lampterol from
Lampteromyces japonicus (KAWAM.) SING.

(Department of Chemistry, Tokyo Kyoiku University*¹ and Nakamura-kasei Co., Ltd.*²)

An antitumor substance, lampterol (C₁₅H₂₀O₄) has been isolated from a Japanese poisonous mushroom *Lampteromyces japonicus* (KAWAM.) SING., in an overall yield of 2×10⁻³% from the raw mushroom. The procedure is described in Chart 1. The activity of lampterol as measured against Ehrlich ascitic tumor in mice is 120 γ /kg., and the toxicity as measured by intraperitoneal injection into normal mice is 5 mg./kg. Lampterol gave a diacetate. Lampterol is isomerized to isolampterol when passed through an alumina column; isolampterol gave a triacetate.

(Received October 4, 1962)

ツキヨタケ (*Lampteromyces japonicus* (KAWAM.) SING.) は 10 月頃ブナの朽木に生える本邦特産の茸である。古くから夜光性の毒茸として知られ, 外観が食用茸に似ているためしばしば中毒事件をひき起こしている。

この毒成分については 1958 年中井の研究¹⁾があるが, 純粋な状態には得られていない。著者らはこの毒成分

*¹ Otsuka-kubomachi, Bunkyo-ku, Tokyo.

*² Gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) 中井: 医学と生物学, 49, 129 (1958).