

Title	3-pyrazoline誘導体の研究 : 3-(N-Alkylthioureido)-2-phenyl-3-pyrazolines, 3-(N-Methylthioureido)-1-(N-methylthiocarbamoyl)-2-phenyl-3-pyrazolineの合成
Sub Title	Studies on the 3-pyrazoline derivatives synthesis of 3-(N-alkylthioureido)-2-phenyl-3-pyrazolines, 3-(N-methylthioureido)-1-(N-methylthiocarbamoyl)-2-phenyl-3-pyrazoline
Author	山本, 有一(Yamamoto, Yuichi) 与田, 玲子(Yoda, Reiko) 幸田, 聡子(Koda, Satoko)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1974
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.19 (1974. ) ,p.27- 33
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	原報
Genre	Technical Report
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000019-0027">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000019-0027</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

3-pyrazoline 誘導体の研究  
3-(N-Alkylthioureido)-2-phenyl-3-pyrazolines, 3-(N-Methyl-  
thioureido)-1-(N-methylthiocarbamoyl)-2-phenyl-3-pyrazoline の合成

山本有一, 与田玲子, 幸田聡子

Studies on the 3-Pyrazoline Derivatives  
Synthesis of 3-(N-Alkylthioureido)-2-phenyl-3-pyrazolines,  
3-(N-Methylthioureido)-1-(N-methylthiocarbamoyl)-2-phenyl-3-pyrazoline

YUICHI YAMAMOTO, REIKO YODA, SATOKO KOUDA

(Received September 30, 1974)

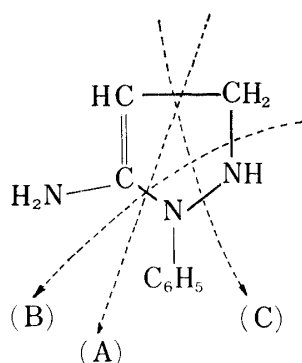
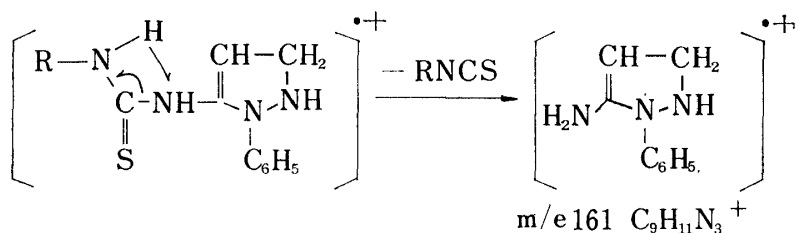
Several 3-(N-Alkylthioureido)-2-phenyl-3-pyrazolines derivatives (3 a, b, c), (4a) were synthesized by 2-Phenyl-3-amino-3-pyrazoline (1) and Alkylisothiocyanate(2) in ethanol or benzene under reflux. Identification of these compounds were made by melting point, elementary analysis, infrared spectrum (I R), ultraviolet spectrum (U V), mass spectrum (M S) and nuclear magnetic resonance spectrun (NMR) (Table I, Fig I, II).

著者らは thioureido 基をもつ hetero 環化合物の構造と生物活性相関の研究の一環<sup>1)</sup>として、二、三の 3-Pyrazoline 誘導体を合成したので報告する。

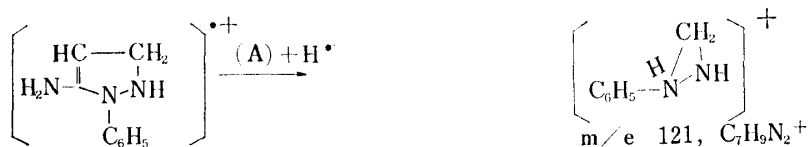
Chart I に示す 2-Phenyl-3-amino-3-pyrazoline (1) は P. Schmidt<sup>2)</sup> らにより合成されている既知の化合物である。

3-(N-Alkylthioureido)-2-phenyl-3-pyrazoline (3 a, b, c), 3-(N-Methylthioureido)-1-(N-methylthiocarbamoyl)-2-phenyl-3-pyrazoline hydrate (4a) は著者らの調査では文献が見当らず新化合物と思われる。合成方法としては、無水エタノール又はベンゼンを溶媒として (1) と当量の Alkylisothiocyanate (2) を 2~4hr 攪拌還流する。溶媒留去後、黄色油状物質を精製、3-Pyrazoline 環の 3 位アミノ基に置換された Mono 体が得られる。一方 (1) と 2 当量の (2a) を上記同様反応させることによって 3-Pyrazoline 環の 1 位と 3 位アミノ基に置換された Bis 体が得られる。(3 a, b, c), (4 a) の構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル (IR), 紫外吸収スペクトル (UV), マススペクトル (MS), 核磁気共鳴スペクトル (NMR) によって確認した。これらの測定データを Table (I) に示す。

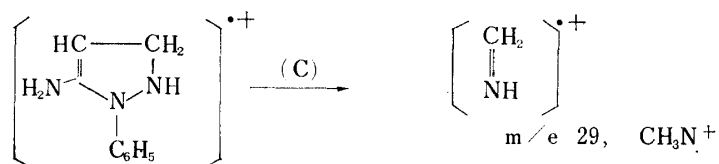
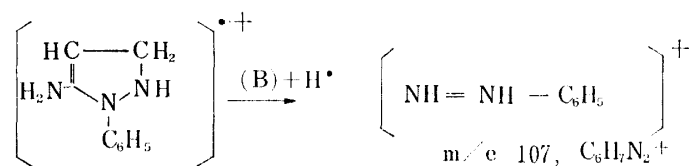
(3 b, c) の MS については、Fig (I A, B) に示すようにそれぞれ m/e 248 (13% : 以下 ( ) 内は相対強度を示す), 262 (25%) に分子イオンピークを与え、またいずれも下記のように四員の遷移状態での水素転位に起因すると考えられるピークを m/e 161 (base peak) に与える。2-Phenyl-3-amino-3-pyrazoline イオンのその後の開裂パターンは (A), (B), (C)



の三方向が考えられる。(A) 方向の開裂と水素転位によって、それぞれ  $m/e 121$  (48%),  $m/e 121$  (22%) に  $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2^+$  イオンと考えられるピークを与える。また (B) 方向の開裂と水素転位によって



それぞれ  $m/e 107$  (29%),  $m/e 107$  (22%) に  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2^+$  イオンと考えられるピークを与える。



(C) 方向の開裂はそれぞれ  $m/e 29$  (11%),  $m/e 29$  (4%) に  $\text{CH}_3\text{N}^+$  イオンと考えられるピークをわずかに示している。

さらに  $m/e 93$  には aniline イオンと推定される相対強度の大きいピーク (3b) (60%), (3c)

(52%) を示し、その後の開裂パターンは aniline イオンと同様に推定出来る。Fig (I-C) は (3b) に  $C_2D_5OD$  と  $D_2O$  溶媒を加え 1 時間 30 分還流後得られた結晶の MS データを示す。m/e 251 (24%) に  $M^+$  イオンを示し、重水素化前の  $M^+$  イオンに比べて、m/e 3 増加している。明らかに 3 個の NH 基の存在を示していることがわかる。さらに  $M^+$  イオンから  $C_2H_5NCS$  の脱離した重水素化 2-Phenyl-3-amino-3-pyrazoline イオンと考えられるピークを m/e 164 (49%) に与える。

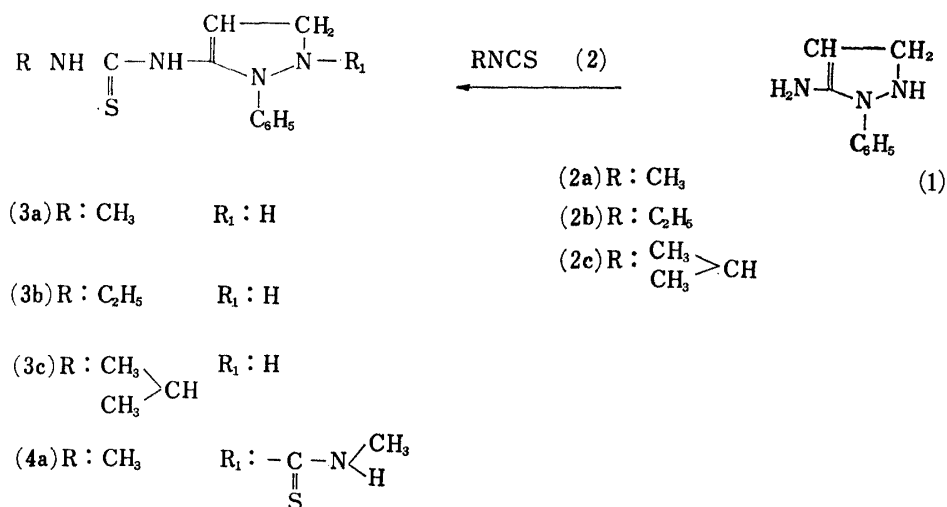


Chart I

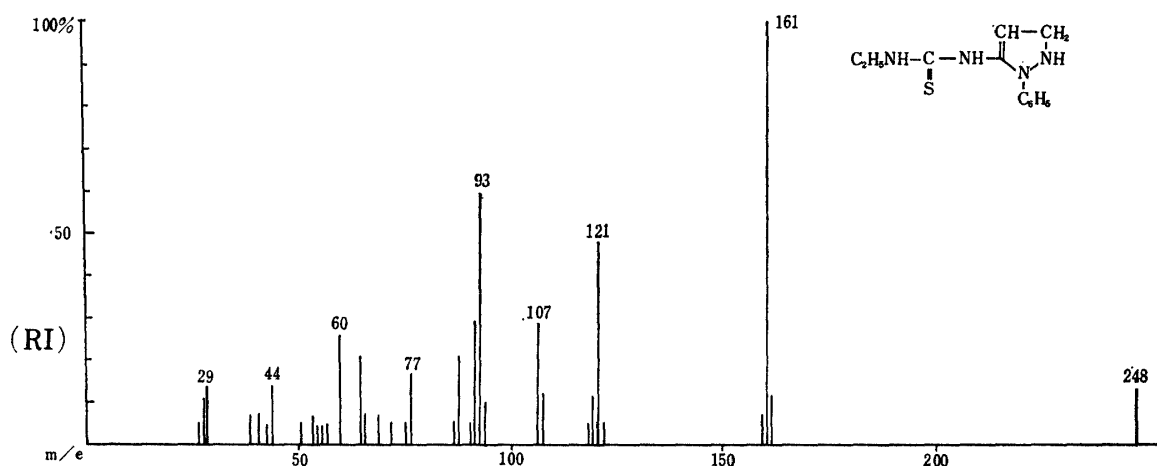


Fig (I-A) Mass Spectrum of (3b)

Table I m.p., Elemental Analysis, UV, IR Data

Compd. (No.)	m.p. (Recrys. solv.)	Formula	Analysis (%)			U V $\lambda$ Isopropanol max nm ( $\epsilon$ )	I R $\text{KBr cm}^{-1}$ max			
			C	H	N		—3000	1700—1500	—1300	—1200
(3a)	124° (EtOH—H <sub>2</sub> O)	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S	56.38 (55.88)	6.02 5.97	23.91 23.45	242.5 (21293) 280.0 ( 2839)	3325 3225	1605 1530 1430	1495 1345 1445 1305	1280 1245
(3b)	132° (Benzene)	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S	58.03 (57.91)	6.50 6.51	22.56 22.67	245.0 (22545) 280.0 ( 1734)	3325 3225	1600 1530	1490 1395 1445 1358 1305	1275 1240
(3c)	135° (EtOH—H <sub>2</sub> O)	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	59.51 (59.22)	6.92 6.96	21.36 21.09	247.0 (19377) 280.0 ( 1336)	3325 3225	1600 1530	1490 1390 1460 1360 1445 1330 1310	1270 1250 1215
(4a)	196° (EtOH)	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub> O	47.97 (47.74)	5.88 5.84	21.52 21.48	243.5 (22352) 272.5 (11921)	3325 3200 3050	1670 1580 1600 1530	1495 1390 1450 1360 1430 1350	1280 1215
(1)	103° (Isopropyl—Ether)	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>				273.5 ( 9653)	3300 3150	1615 1580	1490 1350 1450 1320 1400	1280 1250

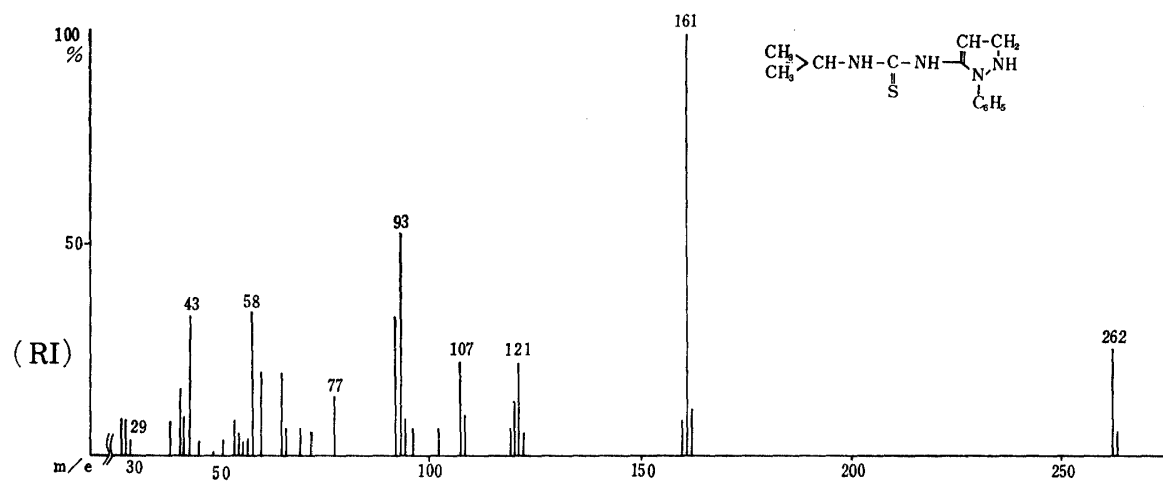


Fig (I-B) Mass Spectrum of (3c)

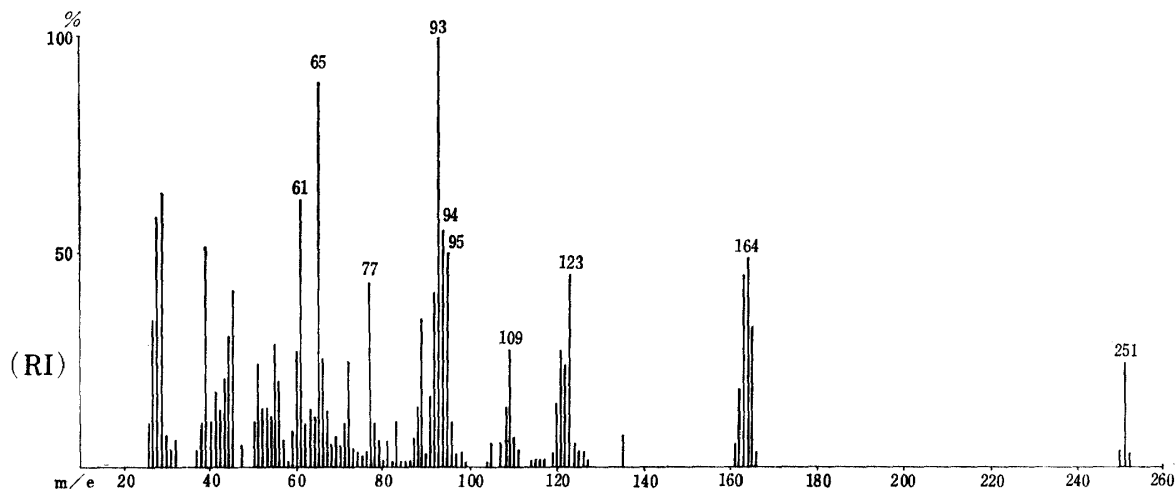
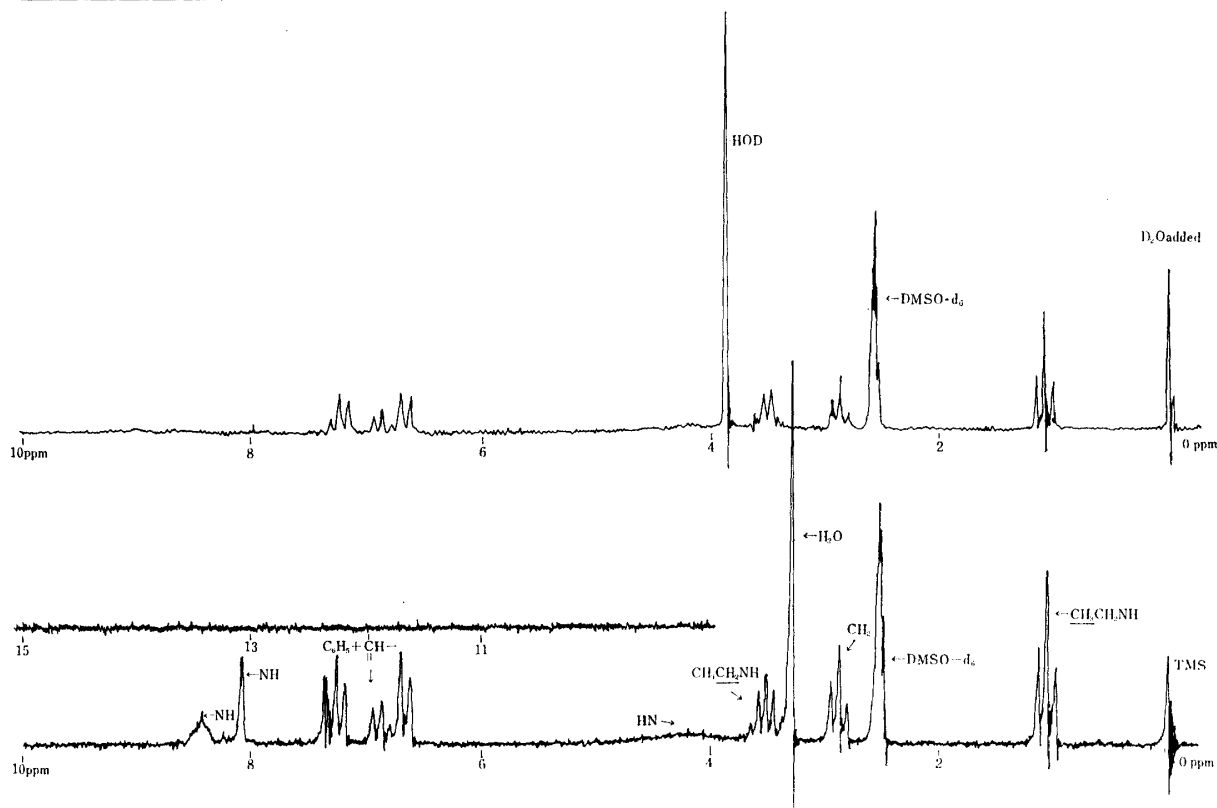


Fig (I-C) Mass spectrum of deuterated (3b)

Fig II NMR Spectrum of (3b) in DMSO- $d_6$  solvent ( $D_2O$  added)

DMSO- $d_6$  solvent による (3b) の NMR スペクトルを Fig (II) に示す。面積強度比から  $\delta$  2.86 ( $t$ ,  $J=7.0$  Hz, 2H) に 3-Pyrazoline 環のメチレン,  $\delta$  6.80~7.30 ( $multiplet$ , 6H) に phenyl 基と 3-pyrazoline 環のメチン基と考えられるピークを示している。  $CH_3$   $CH_2$  NH シグナルは  $\delta$  1.05 ( $t$ ,  $J=7.0$  Hz, 3H) に示す。  $CH_3$   $CH_2$  NH シグナルは  $\delta$  3.50 ( $multiplet$ , 2H) を示し,  $D_2O$  添加により  $multiplet$  から  $octet$  となる。これに関連した NMR のデータについては関連化合物とともにまとめて報告する。

NMR spectrum についてご教示を戴だいた本学松井道夫博士, 実験に助力された松村万喜子学士に深謝する。並びに元素分析, MS スペクトルを測定された, 三共中央研究所物理研究室の担当の方々に深謝する。

#### 実験の部

機器による測定は IR: 日立赤外分光光度計 FPI-S 型 (KBr disk) UV: 日立自記記録式分光光度計 EPS-3T 型 (溶媒 Merk 製 UV 用 Isopropanol, Reference dist.  $H_2O$ ) MS: 日本電子 TMS-OSG 型 70e/v, NMR: 日本電子 JNM-NH-100 (100MHz) (内部標準液 TMS, chemical shift:  $\delta$  (ppm)  $s$ ,  $singlet$ ;  $d$ ,  $doublet$ ;  $t$ ,  $triplet$ )

#### 3-(*N*-Methylthioureido)-2-phenyl-3-pyrazoline (3a)

3-Amino-2-phenyl-3-pyrazoline (13.6 mmole) in Benzene (22ml) に Methylisothiocyanate (15 mmole) in Benzene (2ml) を加え 3hr 攪拌還流する。しばらく放置すると細い結晶析出する。トンプラット上で乾燥後 EtOH- $H_2O$  から再結晶する。m.p.  $124^\circ$ , N と S の定性反応 N: +, S: +, NMR (DMSO- $d_6$  solvent)  $CH_3$  NH  $\delta$  2.92 ( $d$ , 3H,  $J=5.0$  Hz,

D<sub>2</sub>O 添加により *singlet* となる.) CH<sub>2</sub> δ 3.20 (broad, 2H) NH δ 4.40, 7.98, 8.22, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> と CH, δ 6.60~7.40 (6H)

*3-(N-Ethylthioureido)-2-phenyl-3-pyrazoline (3b)*

3-Amino-2-phenyl-3-pyrazoline (4.9mmole) in EtOH (14ml) に Ethylisothiocyanate (5.0mmole) in EtOH (2ml) を加え, 3hr 攪拌還流する. 溶媒留去後, 黄色油状物質を得る. EtOH-H<sub>2</sub>O から再結晶後更に Benzene から再結晶する. N と S の定性反応 N: +, S: +, NMR (CDCl<sub>3</sub> solvent) CH<sub>3</sub> δ 1.18 (*t*, J=7.0 Hz, 3H), 5位 CH<sub>2</sub> δ 2.90 (*broad*, 2H), CH<sub>3</sub> CH<sub>2</sub> N δ 3.60 (*multiplet*, 2H). C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> と CH δ 6.70~7.40 (*multiplet*, 6H), NH δ 4.20 (*broad*), 6.12 (*s*), 7.60 (*broad*)

(3b) *Deuteration*

(3b) (20mg) を C<sub>2</sub>D<sub>5</sub>OD (1ml) と D<sub>2</sub>O (2ml) にとかし 1.5hr 還流する. 温時過, 冷後白色結晶析出する.

*3-(N-Isopropylthioureido)-2-phenyl-3-pyrazoline (3c)*

3-Amino-2-phenyl-3-pyrazoline (4.9 mmole) in EtOH (14ml) に Isopropylisothiocyanate (4.8 mmole) in EtOH (2ml) を加え 2hr 攪拌還流する. 溶媒留去後黒褐色粘性物質を得る. EtOH-H<sub>2</sub>O 加えると結晶する. Roh m.p. 128°. EtOH と 脱色炭加え40分還流する. m.p. 135° 収量 0.38g

*3-(N-Methylthioureido)-1-(N-methylthiocarbamoyl)-2-phenyl-3-pyrazoline hydrate (4a)*

3-Amino-2-phenyl-3-pyrazoline (6.2 mmole) in EtOH (24ml) に Methylisothiocyanate (13.6 mmole) in EtOH (2ml) を加えしばらく室温で攪拌後, 4hr 還流する, 溶媒留去後 EtOH と 15% HCl soln. 加えしばらく放置すると白色結晶析出する. From EtOH m.p. 196°

Mass m/e (RI) : 325 (5%) (M<sup>+</sup>), 235 (94%) (M<sup>+</sup>-(CH<sub>3</sub>NCS+OH)), 162 (5%) (M<sup>+</sup>-(2CH<sub>3</sub>NCS+OH)), 120 (7%), 93 (80%) (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 91 (base peak)

文 献

- 1) 薬理学データとともに別に発表予定
- 2) P. Schmidt und J. Druey ; Hel. Chim. Acta, *XLI* No 37 (1958) 306-9