

Benzofuro[2,3-*c*]pyridazine 誘導体の合成

古川 淳, 渡辺三明

長崎大学薬学部¹⁾Synthesis of Benzofuro[2,3-*c*]pyridazine Derivatives

SUNAO FURUKAWA and MITSUAKI WATANABE

Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki¹⁾

(Received April 10, 1972)

3-Phenacylidenebenzofuran-2-one (IIIa) was obtained by the application of triphenylphosphinebenzoylmethylene (IIa) to coumarandione (I). The reduction of IIIa with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ in $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ yielded the corresponding dihydro compound (IV). Reaction of IV with hydrazine hydrate in AcOH afforded a pyridazinone derivative (V) which was a recyclization product. Treatment of V with P_2O_5 in decalin afforded 3-phenylbenzofuro[2,3-*c*]pyridazine (VII).

著者らは、異項環 diazine 化合物の合成研究として、さきに thionaphthenequinone と triphenylphosphinebenzoylmethylene との反応により 3-phenacylidenebenzothiophen-2-one とし、これを還元の後 hydrazine hydrate と反応させて 3-phenyl-thianaphtheno[2,3-*c*]pyridazine を合成したことを報告した。²⁾

今回、この研究の一環として coumarandione を出発原料として Wittig 反応を利用し、同様な異項環化合物である 3-phenyl-benzofuro[2,3-*c*]pyridazine を合成し得たので報告する。

Coumarandione は一般に不安定で、水、アルコールで処理すると簡単にラクトン環が開裂することが報告されている。³⁾ この coumarandione の 3 位に acylidene 基を導入するために Wittig 反応を利用した。Chart 1 に示すように、著者らは coumarandione (I) に窒素気流中、無水 THF 溶液で、benzoylmethylidene-(IIa), acetylmethylidene-(IIb), carboethoxymethylidene-triphenylphosphorane (IIc) を反応させたところ 50—70% の収率で目的化合物 IIIa, b, c を得た。

次いで IIIa, b, c の還元を試みた。すなわち、IIIa の EtOH 溶液を窒素気流中で $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液に滴下し還元成績体 IV を得た。この際、溶液として使用する H_2O と EtOH の混合比が還元体の収率に影響をおよぼすことが判った。そこで検討した結果 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}=1:1.5$ の混合比がもっとも良好であると判明した。

また、IIIb, IIIc の還元を同様な条件で試みたが目的の還元生成物は得られなかった。

次に著者らは、IV と hydrazine hydrate の反応を試みた。すなわち、IV と hydrazine hydrate を酢酸にかし、窒素気流中で加熱して 2 時間後に処理をすれば、mp 208° の化合物 (V) を 85% の収率で得た。V の元素分析値は、 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$ に一致し、その infrared absorption spectrum (IR) (KBr) は ν_{CO} 1645 cm^{-1} の吸収がみられる。V と同様の元素分析値を持つ化合物として IV の hydrazone 体 (V') の構造も考えられる。さきに Pummerer⁴⁾ は、 β -benzoyl- α -phenylpropionic acid と hydrazine hydrate を CH_3OH 中処理することにより、3,5-diphenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-6-one (VI) を得ることを報告している。著者らは、彼らの方法で VI を合成し、さきに得られた V と IR, ultraviolet absorption spectrum (UV), mass spectrum, nuclear magnetic resonance spectrum (NMR) の比較検討を行なった。VI の IR スペクトルでは ν_{CO} 1665 cm^{-1} であり、V の IR スペクトルでは ν_{CO} 1645 cm^{-1} である。この差は化合物 V においてはベンゼン核の水酸基とピリダチノンのカルボニルとの間の水素結合が生じているためであると考えられる。また、VI と V の UV スペク

1) Location: Bunkyo-machi, 1-14, Nagasaki.

2) 古川 淳, 渡辺三明, 薬誌, 92, 417 (1972).

3) K. Fries, W. Pfaffendorf, *Chem. Ber.*, 45, 154 (1912).

4) R. Pummerer, *Chem. Ber.*, 69, 1005 (1936).

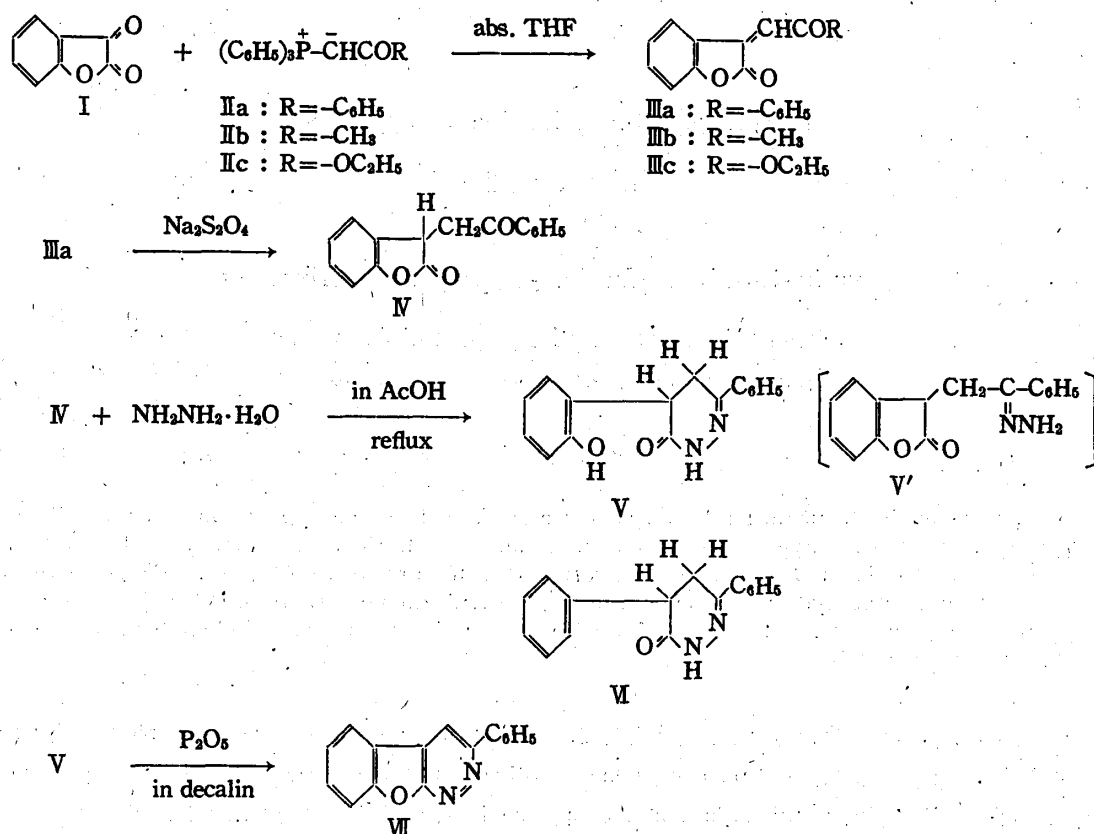


Chart 1

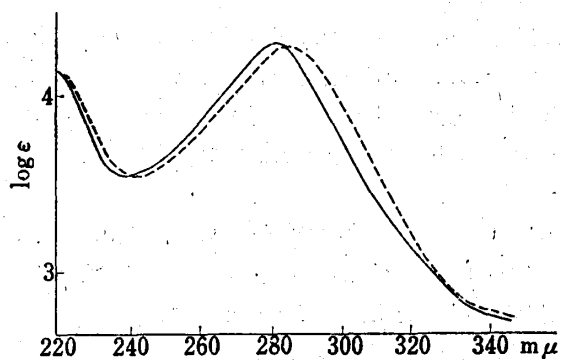


Fig. 1. Ultraviolet Spectra of V(—) VI(---) in EtOH

トルは Fig. 1 に示すようにほとんど近似している。さらに、VI と V のマスペクトルは、それぞれ分子イオンピーク $M^+ 250$, $M^+ 266$ を示し、VI と V の構造に帰因する dihydropyridazinone の $m/e 173$ のフラグメントを確認することができた (Fig. 2 参照)。

VI の NMR スペクトルは、 α, β -dibromoethylbenzene、アスパラギン酸の NMR スペクトルとほとんど類似の AB_2 型パターンを示している。また、V の NMR スペクトルは、Fig. 3 に示すように、VI のそれとは多少変形している AB_2 型パターン ($J_{\text{AB}} 9 \text{ cps}$) である。

これは、ベンゼン核の水酸基とピリダチノン環のカルボニルとの間の分子内水素結合により、分子がある程度固定され、4 位の 2 個の水素が、VI のそれよりも磁氣的に、より非等価となり、5 位の水素との結合定数がほとんど等しくなったためであると推定される。

以上の点から著者らは、V の構造は、ラクトン環が開裂し、pyridazinone 環へ再閉環したものであると決定した。

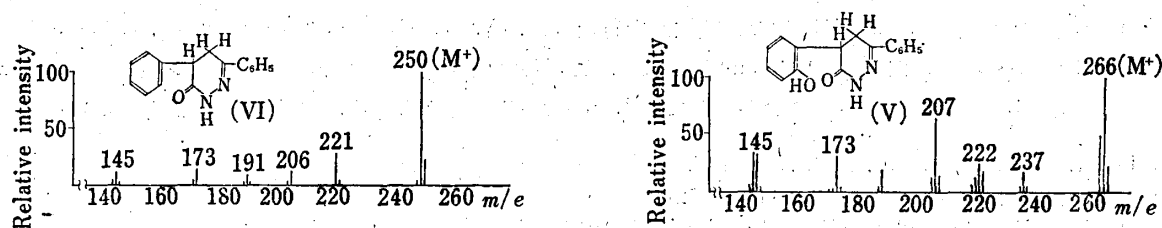


Fig. 2. Mass Spectra of V, VI

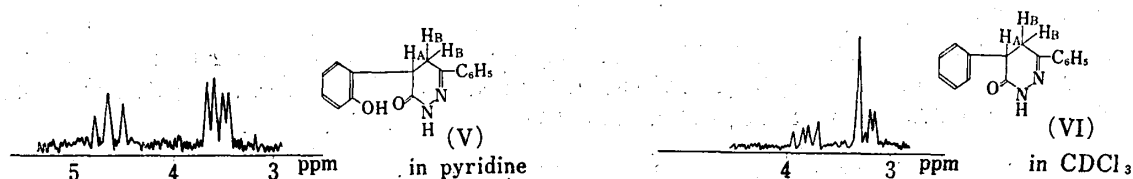
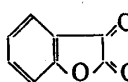


Fig. 3. NMR Spectra of V, VI

TABLE I  III

Compd. No.	R	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)		IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ log ϵ	
				Calcd.	Found			
IIIa	-C ₆ H ₅	82 ^{a)}	50	C 76.79	76.99	ν_{co} 1780	245.5	4.196
				H 4.03	4.07	1665	290	3.966
IIIb	-CH ₃	114—115 ^{a)}	74	C 70.25	70.40	ν_{co} 1780	245	4.009
				H 4.27	4.39	1690	320	3.903
IIIc	-OEt	84—85 ^{b)}	50	C 66.05	66.06	ν_{co} 1790	244.5	3.987
				H 4.62	4.51	1710	248.5	3.925
							311.1	3.917
							360	3.493

Recrystallized from a) ether, b) petroleum ether.

次に著者らは V の閉環を試みた。まずポリリン酸中で、温度ならびに反応時間を種々変化させて処理したが、いずれも原料を回収した。さらに DDQ⁵⁾ による閉環を試みたが目的化合物を得ることができなかった。そこで P₂O₅ による閉環反応を行なった。すなわち、decalin 溶液中で P₂O₅ と 4 時間還流の後に処理すると、mp 226—227° の化合物 (VII) を 21% の収率で得た。VII の元素分析値は C₁₆H₁₀ON₂ に一致し、IR スペクトルではカルボニルの吸収はなく、また NMR スペクトルでは芳香族領域以外の吸収はみられなかった。

以上のことから著者らは、VII を 3-phenylbenzofuro[2,3-c]pyridazine と決定した。なお、benzofuopyridazine 類としては、Huntress⁶⁾ が benzofuro[2,3-d]pyridazine の合成を報告しているが、今回著者らが得た 3-phenylbenzofuro[2,3-c]pyridazine は新しい骨格の異項環化合物である。

実験の部⁷⁾

III 類の一般合成法 ホスホラン類 (II) 0.02 mole を無水 THF 100 ml に溶解し、この溶液を coumaran-dione (I) 0.02 mole の無水 THF 30 ml 溶液中に窒素気流中で滴下した。室温で 2 時間攪拌し、その後 THF を減圧留去し析出結晶をエーテルまたは石油ベンジンで再結晶した (Table I 参照)。

3-Phenacylidenebenzofuran-2-one (III) の Na₂S₂O₄ による還元 III 2.5 g (0.01 mole) を EtOH 75 ml に溶解し、この溶液を Na₂S₂O₄ 5 g の水溶液 50 ml 中に窒素気流中で滴下した。室温で 15 分間攪拌後、析出結晶を濾取しエーテルより再結晶すると mp 142° の IV を得た。収率 52%。Anal. Calcd. C₁₆H₁₂O₃: C, 76.18; H, 4.80. Found: C, 76.57; H, 4.86. IR cm⁻¹ (KBr) ν_{co} : 1790, 1680. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 245 (4.168), 270 (3.350), 278 (3.283)。

IV とヒドラジンとの反応 IV 1.2 g (0.005 mole) を氷酢 30 ml に溶解し、hydrazine hydrate 0.25 g (0.005 mole) を加え窒素気流中で還流した。2 時間還流の後氷酢を減圧留去し残渣にエーテルを加えると結晶が析出した。これを濾取しベンゼンから再結晶すると mp 208° の V を得た。収率 85.5%。Anal. Calcd. C₁₆H₁₄O₂N₂: C, 72.10; H, 5.30; N, 10.52. Found: C, 72.03; H, 5.36; N, 10.41. IR cm⁻¹ (KBr) ν_{co} : 1645. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 283 (4.220)。

5) 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone.

6) E.H. Huntress, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2762 (1941).

7) 融点は未補正。

V と P₂O₅ の反応 V 0.4 g を Decalin に溶解し P₂O₅ 0.8 g を加えて還流した。4 時間後に decalin を留去し、黒色残渣に氷水を加え析出する結晶をろ取した。ベンゼンより再結晶すると mp 226—227° の VII を得た。収率 21%。Anal. Calcd. C₁₆H₁₀ON₂: C, 78.03; H, 4.09; N, 11.38. Found: C, 77.74; H, 4.14; N, 11.38. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 257.5 (4.440), 292.5 (4.119), 323 (3.739).

謝辞 終わりに実験の一部を担当して下さった森 賢造氏にまた、元素分析をお願いした馬詰久子氏、IR、UV の測定をお願いした大渡 優氏に厚く感謝いたします。

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
92 (12) 1564—1566 (1972)

UDC 547.913.02.05:581.192

セスキテルペンラクトン類の研究 (第 8 報¹⁾) ヒメヨモギ (高知県産) の切株からでた新芽の成分

松枝 澄, 里見建裕, 大滝義博, 佐藤節子,^{2a)} 佐々木慎一, 丸山雅雄, 鈴木 実^{2b)}
弘前大学教養部,^{2a)} 宮城教育大学^{2b)}

Studies on Sesquiterpene Lactones. VIII.¹⁾ Chemical Constitution of the Ratoons of *Artemisia feddei* collected in Kochi Prefecture

SUMU MATSUEDA, TAKEHIRO SATOMI, YOSHIHIRO OTAKI, SETSUKO SATO,^{2a)}
SHIN-ICHI SASAKI, MASAO MARUYAMA and MINORU SUZUKI^{2b)}

Faculty of General Education, Hirosaki University^{2a)} and
Miyagi Educational University^{2b)}

(Received April 24, 1972)

β -Sitosterol (I), scopoletin (II), and a sesquiterpene lactone (compd. C) were isolated from the ratoons of *Artemisia feddei* collected in Kochi Prefecture. Besides compd. C, I was also found in the mature plant.

著者らはヨモギ類 *Artemisia* sp. に含まれるセスキテルペンラクトン類の検索を行ないヨモギ類は生育場所、時期によって含有セスキテルペンラクトン類に異同のあることがわかった。^{3,4)}

著者らは前報⁴⁾で高知県で 9 月の開花期に採集したヒメヨモギ *A. Feddei* LEV. et VAN. より薄層クロマトグラフィー (TLC)⁵⁾ で判別できるすべてのセスキテルペンラクトン類の 4 種類を単離報告した。今回はこの成熟体の含有成分と比較する目的でヒメヨモギの根出芽について検索を行なった。

前年の秋試料を刈り取った残株から生育したものを試料として、1 月初旬の根出芽,⁶⁾ 3 月中旬および 5 月初旬の地上部⁷⁾ について TLC で比較検索したところ Fig. 1 に示すように成分に相異は認められなかったが、これらは秋に採集した試料とは全く異なっていることを示し、また 1 月に採集した根出芽をつけている毛根の成分はそのいずれと比較しても著しい相異を示した。3 月中旬に採集した全草 (根を除く) を試料として、クロロホルム抽出後シリカゲルクロマトグラフィー法で各成分を単離することができた (Chart 1)。これは生材料から抽出した原液を TLC で検討して検出できるすべての成分を単離したことを確認した。まず葉緑素 ($R_f=0.80$)。芳香をもつ油状物 ($R_f=0.76$) について β -sitosterol (I), 無色板状結晶, mp 136—137° ($R_f=0.68$) を得た。収量は乾燥試

1) 第 7 報: 松枝 澄, 薬誌, 92, 905 (1972).

2) Location: a) Bunkyo-cho, Hirosaki, Aomori, 036, Japan; b) Aoba, Aramaki, Sendai.

3) 松枝 澄, 薬誌, 90, 1024 (1970).

4) 松枝 澄, 大滝義博, 薬誌, 90, 1140 (1970).

5) TLC の試料溶液の調製法および展開条件は既報³⁾ に従った。

6) 土中にあって赤い鱗片につつまれている緑色の芽。

7) 丈の高さは 3 月平均 7 cm, 5 月平均 30 cm, 葉および茎について TLC で相異は認められなかった。