

13. 梁井光二, 木下敏夫, 山口昌昭: Pyridazine 誘導体の合成研究 (第6報^{*1})
3,6-Dialkoxypyridazine 1-Oxide 類とハロゲン化アルキル
およびハロゲン化アシルとの反応 その 1

Mitsuji Yanai, Toshio Kinoshita, and Masa-aki Yamaguchi: Studies on the
Syntheses of Pyridazine Derivatives. VI. Reactions of
3,6-Dialkoxypyridazine 1-Oxide with Alkyl
Halides and Acyl Halides. (1).

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki^{*2})

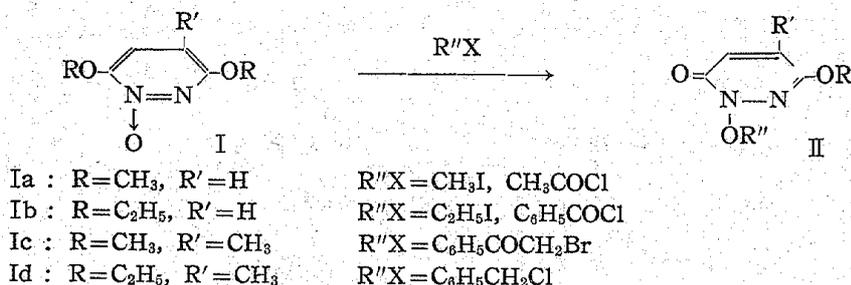
Twenty-four kinds of pyridazinone derivatives (II) were synthesized by the application of methyl or ethyl iodide, acetyl, benzoyl, or benzyl chloride, or 2-bromoacetophenone to 3,6-dimethoxy-, 3,6-diethoxy-, 3,6-dimethoxy-4-methyl-, and 3,6-diethoxy-4-methylpyridazine 1-oxides (I), and infrared and ultraviolet spectra of II were measured. Reactivity of these reagents decreased in the order of acetyl chloride, benzoyl chloride, methyl and ethyl iodide, and benzyl chloride. 1-Phenacyloxy-3-alkoxy-6(1H)-pyridazinones (II₁₃₋₁₆) were found to undergo decomposition by heat, alcohol, acid, and alkali to form 3-alkoxy-6(1H)-pyridazinones (IIIa, b, c) and phenylglyoxal (IV).

(Received April 22, 1965)

著者等は第4報¹⁾において 3,6-dialkoxypyridazine 1-oxide 類の 1,3-dialkoxy-6(1H)pyridazinone 類への転位について報告し, これらの転位がカルボニウムカチオンの生成によって起こるのではないかと推定した. 今回これら 3,6-dialkoxypyridazine 1-oxide 類にカルボニウムカチオンを生じやすい化合物として, ハロゲン化アルキル, ハロゲン化アシルを作用させて, 2, 3 の知見を得た.

原料には 3,6-dimethoxy-(Ia), 3,6-diethoxy-(Ib), 3,6-dimethoxy-4-methyl-(Ic), 3,6-diethoxy-4-methylpyridazine 1-oxide (Id) を, 反応試薬としてヨウ化メチル, ヨウ化エチル, 塩化ベンジル, ω-ブロムアセトフェノン, 塩化アセチル, 塩化ベンゾイルの6種を用いた. 一般反応式は Chart 1 に示す.

Chart 1.



反応はいずれも溶媒なしで行なった. ヨウ化メチル, ヨウ化エチルは還流または封管中 100° に熱することによって反応し, かなりの収量を得る.

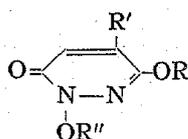
塩化ベンジルとは 100° では反応せず原料回収にとどまり, 120~130° でも一部原料を回収し, 145~155° で長時間反応させることによってはじめて目的物を得た.

*1 第5報: 本誌, 86, 69 (1966).

*2 Bunkyo-cho, Nagasaki.

1) 梁井, 木下: 本誌, 85, 344 (1965).

TABLE I.

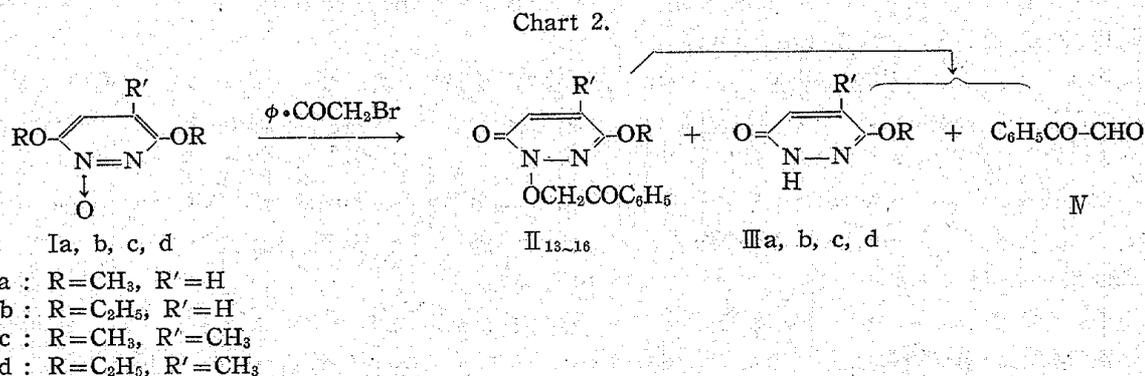


No.	R	R'	R''	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)			
							C	H	N	
1 ^{a)}	CH ₃	H	CH ₃	68~69	70					
2	C ₂ H ₅	H	CH ₃	50	60	C ₇ H ₁₀ O ₃ N ₂	Calcd. Found	49.40 49.61	5.92 5.79	16.46 16.69
3 ^{b)}	CH ₃	CH ₃	CH ₃	111~112	75					
4	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	100~101	60	C ₈ H ₁₂ O ₃ N ₂	Calcd. Found	52.16 52.31	6.57 6.68	15.21 15.66
5	CH ₃	H	C ₂ H ₅	49~51	81	C ₇ H ₁₀ O ₃ N ₂	Calcd. Found	49.40 49.43	5.92 6.02	16.46 16.55
6	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	60~60.5	72.5	C ₈ H ₁₂ O ₃ N ₂	Calcd. Found	52.16 52.03	6.57 6.47	15.21 15.55
7	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	54	84	C ₈ H ₁₂ O ₃ N ₂	Calcd. Found	52.16 51.80	6.57 6.60	15.21 15.08
8	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	83~84	93	C ₉ H ₁₄ O ₃ N ₂ · ½H ₂ O	Calcd. Found	52.16 52.20	7.30 7.29	13.52 13.86
9 ^{a)}	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂	82.5~83	74	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₂	Calcd. Found	62.06 62.02	5.21 5.28	12.07 12.34
10	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅ CH ₂	99~99.5	92	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₂	Calcd. Found	63.40 63.69	5.73 5.65	11.38 11.35
11	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	66~67	75	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₂	Calcd. Found	63.40 63.57	5.73 5.78	11.38 11.38
12	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	106~107	63	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N ₂	Calcd. Found	64.61 64.93	6.20 6.04	10.76 10.57
13	CH ₃	H	C ₆ H ₅ COCH ₂	117~118	84	C ₁₃ H ₁₃ O ₄ N ₂	Calcd. Found	60.00 60.43	4.65 4.55	10.77 10.74
14	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅ COCH ₂	113.5~115	53	C ₁₄ H ₁₄ O ₄ N ₂	Calcd. Found	61.31 61.67	5.15 5.07	10.21 10.41
15	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ COCH ₂	109~110.5	35	C ₁₄ H ₁₄ O ₄ N ₂	Calcd. Found	61.31 61.63	5.15 5.29	10.21 10.45
16	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅ COCH ₂	118~119	60	C ₁₅ H ₁₆ O ₄ N ₂	Calcd. Found	62.49 62.76	5.59 5.81	9.72 10.01
17 ^{3,6)}	CH ₃	H	CH ₃ CO	127.5~128	95.5	C ₇ H ₈ O ₄ N ₂	Calcd. Found	45.65 45.95	4.38 4.37	15.21 15.28
18	C ₂ H ₅	H	CH ₃ CO	135.5~136	92	C ₈ H ₁₀ O ₄ N ₂	Calcd. Found	48.48 48.74	5.09 4.99	14.14 14.58
19 ³⁾	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CO	98~99	78	C ₈ H ₁₀ O ₄ N ₂	Calcd. Found	48.48 48.22	5.09 5.06	14.14 14.16
20	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ CO	114~115	95	C ₉ H ₁₂ O ₄ N ₂	Calcd. Found	50.94 51.38	5.70 5.57	13.20 13.25
21 ^{3),4)}	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CO	131~132	82.5	C ₁₂ H ₁₀ O ₄ N ₂	Calcd. Found	58.53 58.93	4.09 4.06	11.38 11.43
22	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅ CO	106.5~107	80	C ₁₃ H ₁₂ O ₄ N ₂	Calcd. Found	60.00 60.23	4.65 4.88	10.77 11.01
23 ^{b)}	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CO	124.5~125.5	77	C ₁₃ H ₁₂ O ₄ N ₂	Calcd. Found	60.00 59.69	4.65 4.55	10.77 11.16
24	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅ CO	122~123.5	66	C ₁₄ H ₁₄ O ₄ N ₂	Calcd. Found	61.32 61.33	5.11 5.05	10.22 10.52

a) T. Nakagome: This Journal, 82, 244 (1962).

b) *Idem*: *Ibid.*, 82, 1005 (1962).

ω -ブromアセトフェノンとは 100° で 2~3 時間反応させると目的物を得るが, 収量はやや悪いものがある. いずれの場合にも副生物として 3-alkoxy-(または 3-alkoxy-4-methyl)-6(1H)-pyridazinone (III) およびフェニルグリオキザール (IV) を得る.



3,6-diethoxy-pyridazine 1-oxide (Ib) の場合には, この条件で目的物を得ることはできず, 大部分は IIIb と IV である. また Ib と ω -ブromアセトフェノンとの混合物の融点より少し高い 55~60° で反応を行なっても同じような結果であったので, この場合のみクロロホルム中で反応を行ないかなりの収量で目的物を得ることができた. 以上のことから一度生成した II が分解して III と IV になるのではないかと考え, 融点以上に加熱したところ III と IV が得られた. その他, 塩酸, 炭酸水素ナトリウムによる加水分解, メタノールまたはエタノールとの加熱, およびアルミナカラムを通すだけでも分解することを知った.

TABLE II. Decompositions of II₁₃, II₁₅ and II₁₆

II (mg.)	Method	Temp. (°C)	Time (hr.)	Products (mg. (%))			
				II	III	IV	
13	800	heat	130~140	1.0	193 (24.2)	215 (55.5)	166 (40.3)
	800	MeOH-HCl	18	3.5	—	262 (67.5)	285 (69.3)
	800	MeOH	refluxed	1.25	780 (97.5)	—	—
	800	MeOH-NaHCO ₃	20	3.0	279 (34.9)	123 (31.8)	100 (24.3)
15	250	heat	120~130	3.0	49 (39)	130 (52)	—
	280	MeOH-HCl	refluxed	2/3	109 (39)	79 (56)	—
	100	MeOH	refluxed	2/3	60 (60)	16 (30)	—
	130	Al ₂ O ₃	—	—	49 (38)	31 (47)	—
16	600	heat	120~130	3.0	—	232 (74)	65 (23)
	600	EtOH-HCl	35~40	2.0	182 (30)	185 (58)	—
	123	EtOH	refluxed	6 min.	5 (4)	48 (70)	—
	130	Al ₂ O ₃	—	—	70 (54)	26 (38)	—

これらの分解は物質によってかなり異なった結果を示し, 加熱によって II-16 は分解物を 74% 生成するが他は 40~55% である. 塩酸による分解では II-13 は 70% 近く分解し原料を回収しないが他は 60% 近く分解し 35% 前後の原料を回収する. メタノールまたはエタノールとの反応では II-16 > II-15 > II-13 となつて, II-13 では定量的に原料を回収するが II-16 では 75% も分解する. アルカリによつては約 32% 分解する. またエーテルに溶かしてアルミナ柱を通すことによつて 38~47% 分解し, 38~54% の原料を回収する. したがつてこれらの化合物の精製において, 酸, アルカリとの処理, およびアルコール類による再結晶, アルミナクロマト処理については充分の注意を必要とする. なお加藤等²⁾ は α -picoline N-oxide に R-COCH₂Br を作用させ第四級アンモニウム塩をつくり, これを炭酸水素ナトリウムで分解し, かなりの収量で R-COCHO を得て R-COCHO の簡易合成法としている.

2) 加藤, 後藤, 山本: 本誌, 84, 287 (1964).

塩化アセチルとは室温に放置後5分程で結晶が析出して容易に反応し、収量もよくほぼ定量的である。なお中込³⁾は Ic と塩化アセチルを2時間還流し II-19 を好収量で得ている。これら acetoxy 体は中込が指摘しているように水またはアルコール類によって容易に分解して hydroxy 体となって塩化第二鉄溶液で黒紫色を呈するようになる。特に 1-acetoxy-3-methoxy-4-methyl-6-(1H)-pyridazinone (II-19) はイソプロピルエーテル再結晶中ほとんど完全に分解して hydroxy 体になる。

塩化ベンゾイルとは1夜室温に放置し、のちなるべく低温で過剰の塩化ベンゾイルを減圧で留去することによって反応し、その収量は良い。これらは acetoxy 体にくらべてかなりの安定性を示し室温において水またはアルコール類によって分解されにくい。なお板井等⁴⁾は Ia に塩化ベンゾイルと硝酸銀を室温で長時間反応させてニトロ化を試みたが、ニトロ化合物を得ず II-21 および 1-hydroxy-3-methoxy-6(1H)-pyridazinone を得ている。このような場合には著者等の実験結果から、まず塩化ベンゾイルと Ia が反応して II-21 が生成し、もはや N-oxide でなくなることからニトロ化されなくなるものと考えられる。

以上のような反応について、浜名、山崎、⁵⁾ 米田、新田、⁶⁾ 中込等³⁾は N-oxide の o 位にアルコキシ、クロール基がある物質に無水酢酸を作用させて 1-hydroxy 体または 1-acetoxy 体を得、金子⁷⁾は塩化ベンゾイルを作用させて 1-benzoyloxy 体を得ている。

著者等のデータは定量的な結果ではないが、反応の容易さについては、塩化アセチル>塩化ベンゾイル>ヨウ化エチル≒ヨウ化メチル>塩化ベンジルとなつて、ほぼカルボニウムカチオンを生じやすいものほど緩和な条件で反応することを知った。

実 験 の 部^{*3}

ヨウ化メチルとの反応 a) 1,3-Dimethoxy-6-(1H)-pyridazinone (II-1) Ia 0.4 g. と CH₃I 2.5 ml. を封管中 95~100° に 2 hr. 加熱、過剰の CH₃I を留去、残渣を CHCl₃ に溶かし Al₂O₃ クロマト処理、CHCl₃ 留去、残渣をエーテルより再結晶し無色板状晶 0.28 g. を得る。標品と混融して降下しない。

b) 1-Methoxy-3-ethoxy-6(1H)-pyridazinone (II-2) Ib 1.6 g. と CH₃I 7.0 ml. を 3 hr. 還流し、過剰の CH₃I を減圧留去、残渣をエーテル-石油エーテルより再結晶し無色針状晶 0.9 g. を得る。

c) 1,3-Dimethoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (II-3) Ic 0.6 g. と CH₃I 4 ml. を 5 hr. 還流し、過剰の CH₃I を減圧留去、残渣をエーテルより再結晶し無色板状晶 0.45 g. を得る。標品と混融して降下しない。

d) 1-Methoxy-3-ethoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (II-4) Id 0.4 g. に CH₃I 3 ml. を加え1夜放置後 1 hr. 還流、過剰の CH₃I を減圧留去、残渣をエーテルより再結晶し無色針状晶 0.21 g. を得る。

ヨウ化エチルとの反応 a) 1-Ethoxy-3-methoxy-6(1H)-pyridazinone (II-5) Ia 0.5 g. と C₂H₅I 2 ml. を封管中 95~100° に 2.5 hr. 加熱し、過剰の C₂H₅I を留去、残渣をエーテルに溶かし Al₂O₃ 柱を通しエーテル留去、残渣をイソプロピルエーテルのちエーテルより再結晶し無色柱状晶 0.44 g. を得る。

b) 1,3-Diethoxy-6(1H)-pyridazinone (II-6) Ib 0.4 g. に C₂H₅I 1 ml. を加えて 5 hr. 還流、過剰の C₂H₅I を留去し残渣をエーテルより再結晶し無色柱状晶 0.29 g. を得る。

c) 1-Ethoxy-3-methoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (II-7) Ic 0.5 g. に C₂H₅I 4 ml. を加え封管中 95~100° に 5 hr. 加熱、過剰の C₂H₅I を留去し残渣をエーテルに溶かし Al₂O₃ 柱を通しエーテル留去、残渣をエーテル-石油エーテルより再結晶し無色針状晶 0.45 g. を得る。

d) 1,3-Diethoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (II-8) Id 0.3 g. に C₂H₅I 2 ml. を加えて 5 hr. 還流、過剰の C₂H₅I を留去、残渣を c) と同様に処理しエーテルより再結晶し無色針状晶 0.28 g. を得る。

塩化ベンジルとの反応 a) 1-Benzoyloxy-3-methoxy-6(1H)-pyridazinone (II-9) Ia 0.4 g. に塩化ベンジル 2 ml. を加え 150~155° に 10 hr. 加熱、過剰を減圧留去し、MeOH を加えて数回減圧乾固、残渣をエーテルより再結晶し無色針状晶 0.44 g. を得る。

b) 1-Benzoyloxy-3-ethoxy-6(1H)-pyridazinone (II-10) Ib 0.45 g. に塩化ベンジル 2 ml. を加え 145~155° に 10.5 hr. 加熱、a) と同様に処理し残渣をイソプロピルエーテルより再結晶し無色針状晶 0.56 g. を得る。少々吸湿性。

c) 1-Benzoyloxy-3-methoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (II-11) Ic 0.45 g. に塩化ベンジル 2 ml. を加

*3 融点は未補正。

3) 中込：本誌，83，934 (1963)。

4) T. Itai, S. Natsume: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 228 (1964)。

5) 浜名，山崎：本誌，81，574 (1961)。

6) F. Yoneda, Y. Nitta: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 11, 269 (1963)。

7) C. Kaneko: *Ibid.*, 8, 286 (1960)。

え 145~155° に 10.5 hr. 加熱, a) と同様に処理し, 残渣は油状で氷室に 1 カ月ほど放置すると結晶化する. エーテルに溶かして Al_2O_3 柱を通す. エーテル留去, 残渣をエーテルより再結晶し無色板状晶 0.49 g. を得る.

d) 1-Benzoyloxy-3-ethoxy-4-methyl-6(1*H*)-pyridazinone (II-12) Id 0.3 g. に塩化ベンジル 1.5 ml. を加え 145~155° に 10.5 hr. 加熱, a) と同様に処理, 残渣を $CHCl_3$ に溶かし Al_2O_3 柱を通す. $CHCl_3$ 留去, 残渣をエーテルより再結晶し無色針状晶 0.25 g. を得る.

TABLE III. Infrared and Ultraviolet Absorption Spectra of II₁₋₁₂

No.	IR $\nu_{C=O}$ cm ⁻¹ (KBr)	UV λ_{max}^{EtOH} (log ϵ)	No.	IR $\nu_{C=O}$ cm ⁻¹ (KBr)	UV λ_{max}^{EtOH} (log ϵ)
1	1679	313 (3.458)	7	1680	307 (3.415)
2	1675	315 (3.406)	8	1667	308 (3.440)
3	1682	306 (3.484)	9	1679	313 (3.466)
4	1673	307 (3.461)	10	1673	316 (3.510)
5	1672	314 (3.436)	11	1676	308 (3.513)
6	1669, 1683	315 (3.415)	12	1680	310 (3.643)

ω -ブromアセトフェノンとの反応 a) 1-Phenacyloxy-3-methoxy-6(1*H*)-pyridazinone (II-13) Ia 3.987 g. と ω -ブromアセトフェノン 5.840 g. (1:1) をよく混和して 95~100° に 3 hr. 加熱する. 発泡しながら徐々に溶ける. 反応後 2.111 g. の減量がある (CH_3Br が揮発したもとして理論値の 91%). エーテルで洗い, 不溶物を AcOEt より再結晶すると無色粒状晶 5.60 g. を得る (II-13). 母液より無色針状晶 m.p. 161° (IIIa) 0.35 g. を得る. 3-methoxy-6(1*H*)-pyridazinone m.p. 161° と混融して降下しない. エーテル液は乾固し残渣を減圧蒸留する. b.p.₁₅ 110~130° (浴温) 0.44 g. の黄色油状物を得る. osazone をつくる m.p. 149~150°, 別途合成した phenyl glyoxal⁸⁾ の osazone m.p. 149~150° と混融して降下しない.

b) 1-Phenacyloxy-3-ethoxy-6(1*H*)-pyridazinone (II-14) Ib 1.00 g. を無水 $CHCl_3$ 4 ml. に溶かし, これに ω -ブromアセトフェノン 1.08 g. (1:1) を 6 ml. の無水 $CHCl_3$ に溶かした液を加え 3 hr. 還流する. 反応後 10% NaOH について水洗し $MgSO_4$ 乾燥, $CHCl_3$ 留去残渣を AcOEt より再結晶し無色針状晶 0.80 g. を得る (II-14). NaOH 液は 10% HCl で中和し $CHCl_3$ 抽出, $MgSO_4$ 乾燥, $CHCl_3$ 留去残渣を AcOEt より再結晶し m.p. 173~174° (IIIb) 35 mg. を得る. 3-ethoxy-6(1*H*)-pyridazinone m.p. 173° と混融して降下しない.

c) 1-Phenacyloxy-3-methoxy-4-methyl-6(1*H*)-pyridazinone (II-15) Ic 1.00 g. と ω -ブromアセトフェノン 1.170 g. (1:1) をよく混和して 95~100° に 2 hr. 加熱する. 少量の不溶物が残る. 反応後エーテルで温浸し不溶物をアセトンより再結晶し m.p. 210~211° の無色針状晶 (IIIc) 45 mg. またエーテル液を濃縮することによって m.p. 210° の針晶 (IIIc) が 100 mg. 得られる. これらはいずれも 3-methoxy-4-methyl-6(1*H*)-pyridazinone m.p. 211° と混融して降下しない. エーテル液をさらに濃縮すると柱晶が得られ, これをエーテルより再結晶し無色柱状晶 m.p. 109~110.5° の II-15 を 565 mg. 得る. エーテル液は乾固し残渣を減圧蒸留して b.p.₄ 90~100° (浴温) の黄色油状物 112 mg. が得られる. osazone m.p. 149~150° は標品と混融して降下しない.

d) 1-Phenacyloxy-3-ethoxy-4-methyl-6(1*H*)-pyridazinone (II-16) Id 2.5 g. と ω -ブromアセトフェノン 2.5 g. をよく混和して 95~100° に 2 hr. 加熱する. 一度溶けて固まり 2 hr. で完全にまた溶ける. 反応減量 0.860 g. エーテル 10 ml. で温浸し不溶物をさらにエーテル 80 ml. と温浸する. 初めのエーテル液は乾固して残渣を減圧蒸留する. b.p.₄ 90~100° (浴温) の黄色油状物 312 mg. を得る. osazone m.p. 149~150° は標品と混融して降下しない. 蒸留残渣をアセトンより再結晶して m.p. 206~207° の針状晶 (III d) 65 mg. を得る. 3-ethoxy-4-methyl-6(1*H*)-pyridazinone と混融して降下しない. 後のエーテル液を濃縮して得られる結晶をエーテルより再結晶し m.p. 118~119° の無色板状晶 (II-16) 2.20 g. を得る. エーテル不溶物は大量のエーテルより再結晶し針状晶 m.p. 206~207° (III d) 210 mg. をさらに得る.

塩化アセチルとの反応 a) 1-Acetoxy-3-methoxy-6(1*H*)-pyridazinone (II-17) Ia 0.4 g. を氷冷し, これに氷冷した AcCl 2 ml. を徐々に加える. はげしく発泡する. 室温 (27°) に 2 hr. 放置し, AcCl を加熱せずに減圧留去, 残渣に氷水を加えて $CHCl_3$ 抽出, 5% $NaHCO_3$ について水洗し Na_2SO_4 乾燥, $CHCl_3$ 留去, 残渣をエーテルより再結晶し無色柱状晶 0.45 g. を得る.

b) 1-Acetoxy-3-ethoxy-6(1*H*)-pyridazinone (II-18) Ib 0.4 g. を氷冷し, これに氷冷した AcCl 2.5 ml. を徐々に加える. 発泡して結晶は溶ける. しばらくすると粉状の結晶が析出してくる. 室温 (26.5°) に 2.5 hr. 放置し, a) と同様に処理し水に不溶の結晶を濾取, 5% $NaHCO_3$ について水洗, エーテルより再結晶し無色柱状晶 0.4 g. を得る.

c) 1-Acetoxy-3-methoxy-4-methyl-6(1*H*)-pyridazinone (II-19) Ic 0.4 g. を氷冷し, これに氷冷した AcCl 2 ml. を徐々に加える. 発泡して溶ける. 室温 (28.5°) に 2 hr. 放置し, a) と同様に処理し $CHCl_3$ 留去,

8) H. A. Riley, A. R. Gray: Organic Syntheses, Col. Vol. II, p. 509 (1943).

残渣をエーテルより再結晶し無色柱状晶 0.34 g. を得る.

d) 1-Acetoxy-3-ethoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (II-20) Id 0.4 g. を氷冷し, これに氷冷した AcCl 2 ml. を徐々に加える. 発泡して溶ける. 室温 (15°) に 3.5 hr. 放置し, a) と同様に処理し CHCl₃ 留去, 残渣をエーテルより再結晶し無色柱状晶 0.41 g. を得る.

塩化ベンゾイルとの反応 a) 1-Benzoyloxy-3-methoxy-6(1H)-pyridazinone (II-21) Ia 0.4 g. に BzCl 2 ml. を加える. 発泡し少し発熱して溶ける. 室温に 1 夜放置, 結晶析出 BzCl を減圧留去し残渣をエーテルで洗い, 不溶物を CHCl₃ に溶かし 5% NaHCO₃ ついで水洗し, MgSO₄ 乾燥, CHCl₃ 留去, 残渣をベンゼンより再結晶し無色粒状晶 0.52 g. を得る.

b) 1-Benzoyloxy-3-ethoxy-6(1H)-pyridazinone (II-22) Ib 0.4 g. に BzCl 2 ml. を氷冷下に加える. しだいに溶ける. 室温に 1 夜放置し, a) と同様に処理し CHCl₃ 留去, 残渣をエーテルより再結晶すると無色リョウ状晶 0.455 g. を得る.

c) 1-Benzoyloxy-3-methoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (II-23) Ic 0.4 g. に BzCl 2 ml. を加える. しだいに発泡しながら溶ける. 室温に 1 夜放置, a) と同様に処理し, CHCl₃ 留去残渣をエーテルより再結晶し無色針状晶 0.47 g. を得る.

d) 1-Benzoyloxy-3-ethoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (II-24) Id 0.4 g. に BzCl 3 ml. を加え室温に 1 夜放置. BzCl を減圧留去し, 残渣を冷石油エーテルで洗い不溶物をエーテル-石油エーテルより再結晶し無色板状晶 0.37 g. を得る.

TABLE IV. Infrared and Ultraviolet Absorption Spectra of II₁₃₋₂₄

No.	IR $\nu_{C=O}$ cm ⁻¹ (KBr)	UV λ_{max}^{EtOH} (log ϵ)	No.	IR $\nu_{C=O}$ cm ⁻¹ (KBr)	UV λ_{max}^{EtOH} (log ϵ)
13	{1670 1700}	{248.5 (4.125) 294 (3.424)}	20	{1670 1680 1800}	304 (3.402)
14	{1665 1690}	{243.5 (4.119) 293 (sh.) 316 (3.455)}	21	{1685 1770}	{231.5 (4.341) 286 (3.551) 310 (3.603)}
15	{1676 1690}	{248 (4.125) 291 (3.462)}	22	{1684 1772}	{231.5 (4.252) 286.5 (3.430) 311 (3.490)}
16	{1676 1705}	{244 (4.137) 295.5 (3.530)}	23	{1678 1756 1770}	{231.5 (4.298) 286 (3.564) 301 (3.545)}
17	{1687 1802}	313 (3.441)	24	{1667 1759}	{231.5 (4.299) 286 (3.530) 303 (3.518)}
18	{1680 1802}	311 (3.462)			
19	{1672 1812}	302 (3.511)			

II-13, II-15, II-16 の分解 1. 加熱による分解 a) II-13 をゼーベルフラスコに入れ 130~140° に加熱し 20 min. 後減圧蒸留を初め, 1 hr. 行なう. bp₁₈ 120~140° (浴温) で黄色油状物が得られる. 蒸留残渣を MeOH で洗い出し濃縮, 析出する結晶を AcOEt より再結晶し m.p. 161~162° の IIIa を得る. MeOH 母液より原料を得る.

b) II-15 を 120~130° に 3 hr. 加熱後アセトンに溶かし濃縮, 析出する結晶をアセトンより再結晶し m.p. 210° の IIIc を得る. 母液を乾固し, 残渣をエーテルより再結晶し原料を得る.

c) II-16 を 120~130° に 3 hr. 加熱後エーテルで温浸し不溶物をアセトンより再結晶し m.p. 207° の IIId を得る. エーテル液は乾固し残渣を減圧蒸留, 黄色油状物を得る. 蒸留残渣よりさらに IIId を得る.

2. 塩酸酸性アルコールによる分解 a) II-13 0.80 g., MeOH 12 ml., conc. HCl 0.5 ml. を室温放置後, 加熱せずに MeOH を減圧留去し減圧デシケーター乾燥, エーテル抽出し不溶物を AcOEt より再結晶し m.p. 161~162° の IIIa を得る. エーテル液は乾固し残渣を減圧蒸留, 黄色油状物を得る.

b) II-15 0.28 g., MeOH 6 ml., conc. HCl 0.1 ml. を 40 min. 還流, 減圧乾固しアセトンに溶かして濃縮, m.p. 210~211° の IIIc を得る. 母液は乾固しエーテル温浸, 不溶物をアセトンより再結晶し, さらに IIIc を得, エーテル液より原料を得る.

c) II-16 0.60 g., EtOH 13 ml., conc. HCl 0.2 ml. を 35~40° に 2 hr. 加熱, 1 夜氷室放置, 40° 以下で減圧乾固し残渣をエーテル温浸, 不溶物をアセトンより再結晶し m.p. 208° の IIId を得る. エーテル液より原料を得る.

3. アルコールとの加熱 a) II-13 0.8 g., MeOH 10 ml. を加熱後 MeOH 留去, 残渣を AcOEt より再結晶し原料を, さらに母液より原料を得る.

b) II-15 0.10 g., MeOH 3 ml. を加熱後 MeOH 留去, 残渣をアセトンより再結晶し m.p. 209° の IIIc を得る. 母液は乾固しエーテル再結晶によって原料を得る.

c) II-16 0.123 g., EtOH 4 ml. を加熱再結晶し m.p. 208° の IIId を得る. 母液を濃縮してエーテルを加えて析出する結晶をエーテルより再結晶し原料を得る.

4. 炭酸水素ナトリウムによる分解 II-13 0.8 g., MeOH 15 ml., 5% NaHCO₃ 2 ml. を反応後, 少量の水を加えて CHCl₃ 抽出, MgSO₄ 乾燥後 CHCl₃ 留去, 残渣をエーテル抽出し, 不溶物を AcOEt より再結晶し m.p. 162~163° の IIIa を得. エーテル液は一度乾固しエーテルで洗う. 不溶物を AcOEt より再結晶し原料を得る. エーテル洗液および母液は乾固し残渣を減圧蒸留すると黄色油状物を得る. 水層はなるべく低温で減圧乾固し残渣を AcOEt より再結晶することによって, さらに IIIa を得る.

5. アルミナによる分解 a) II-15 130 mg. をエーテル 8 ml. に溶かし Al₂O₃ 4.5 g. 26 cm. のカラムを通す. fraction 1, 18 ml. (エーテル): 濃縮して析出する結晶を fraction 2~4 のものと合わせて再結晶し m.p. 209° の IIIc を得る. エーテル母液より原料を得る. fraction 2, 3 各 18 ml. (エーテル), fraction 4 (アセトン) 30 ml. 以下は結晶流出しない.

b) II-16 130 mg. をエーテル 20 ml. に溶かし Al₂O₃ 4.5 g. 26 cm. のカラムを通す, fraction 1~3 15 ml. (エーテル), fraction 4 80 ml. (エーテル), fraction 5 30 ml. (アセトン): a) と同じように 1 の母液より原料を, 1~4 より IIId を得る.

以上この分解の項で得られたものはいずれも標品と混融して降下しない. なお黄色油状物は osazone を作って同定した.

終わりに臨み, 元素分析を実施された馬詰久子氏, および IR, UV スペクトル測定の労をとられた川内清己氏に謝意を表します.

長崎大学薬学部

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (2) 87 ~ 95 (1966)

UDC 615.778.296 : 547.789.2

14. 碓井義郎, 松村 親: 抗カビ剤の研究(第9報^{*1}) チアゾール誘導体 その 1^{*2}

Yoshiro Usui and Chikashi Matsumura: Studies on
Fungicides. K. Thiazole Derivatives. (1).

(Technological Research Laboratories, Research and Development
Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.^{*3})

Syntheses were carried out on 4-alkylthiazole-2-thiol, 4-phenylthiazole-2-thiol, and their derivatives substituting the thiol group in 2-position with alkyl, aryl, and carboxylic acid ester group, and introduction of ethylthio and phenylthio group into the 5-position. Relationship between the chemical structure of these compounds and their antifungal activity is discussed.

(Received May 26, 1965)

1931年 Du Pont 社の研究により dithiocarbamate 系化合物の抗カビ性が発見されて以来, この系統の化合物の研究が盛んに行なわれるようになった. dialkyldithiocarbamate, thiuram monosulfide, thiuram disulfide などに続いて 1943年 ethylene bisdithiocarbamate の抗カビ性が報告され実用化されるようになった.¹⁾ これらの化合物はいずれもその構造中に >N-C-S- 群を含んでいる. このような化合物はその構造自体, あるいは S

*1 第8報: J. Kinugawa, *et al.* Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, (4) 433 (1964).

*2 日本薬学会関西支部例会で発表 (1965年1月16日).

*3 Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) W. F. Hester: U. S. Pat. 2, 317, 765 (C. A., 37, 6082 (1943)).