

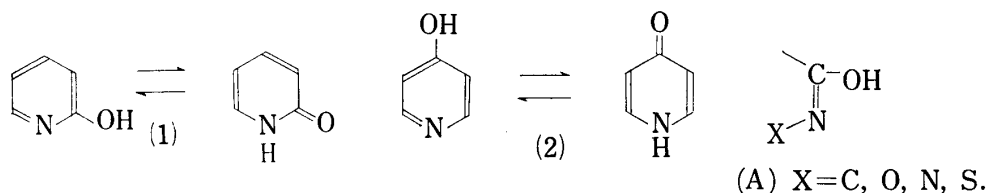
総 説

牧 敬文, 佐藤 誠, 山根一之: Pyrazolone 誘導体の互変異性

Yoshihumi Maki, Makoto Sato, Kazuyuki Yamane:

The Tautomerism of Pyrazolone Derivatives.

2- および 4-oxypyridine (1), (2) の水酸基が, プロトトロピーによる互変異性系を形成することはよく知られた事実であり, これらの紫外線スペクトル測定の結果は, 中性溶液では pyridone 構造をとることを支持している。



しかし液性によっては, pyridone, oxypyridine の両構造が存在するであろうと考えられ, これは分光学的方法のみならず, 化学反応によっても明らかにされている。すなわち 2- および 4-oxypyridine の ambident 性は種々の条件でのアルキル化反応で観察されている。

上記 oxypyridine 誘導体以外に一般式(A)で表わされる部分構造を持つ多くの異項環化合物は, すべてこの互変異性が問題となるのであって, 研究の進んだ化合物については, 既に多くの成書に記載されている。

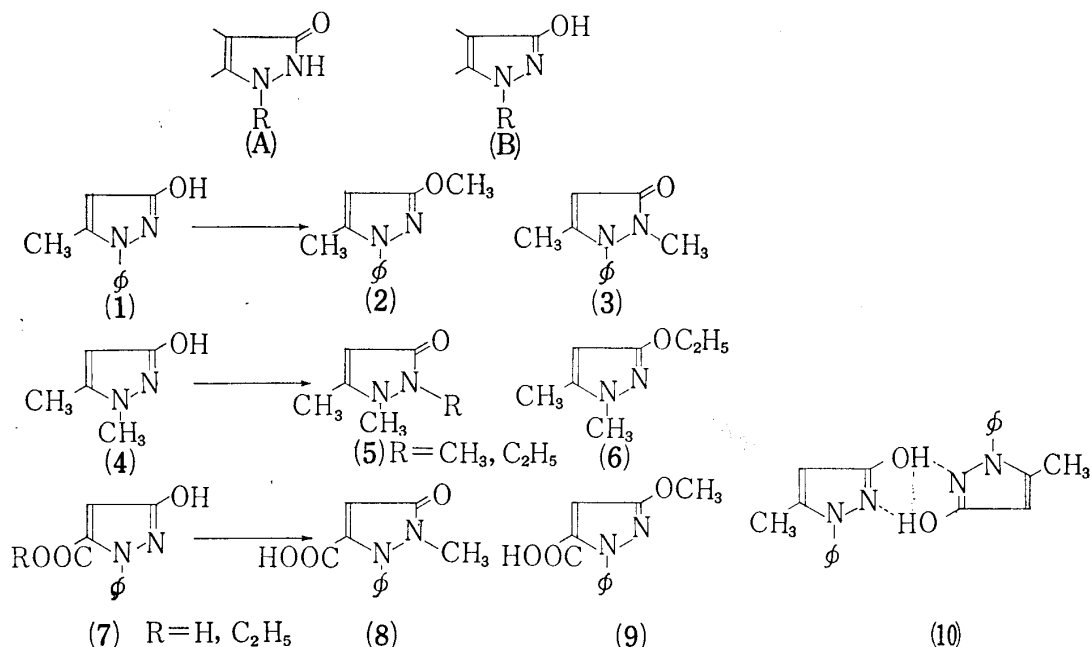
pyrazolone 誘導体についても, 従来から数多くの研究が行われてきたのであるが, 最近に至り物理的手段を駆使して漸くかなりの結論が得られるようになった現状である。本稿では特に議論が盛んな, 3-pyrazolone および 5-pyrazolone 誘導体を対照として, 最近発表された興味ある問題を紹介し, 著者らの知見をも加えて, 考察してみたいと思う。

1) 1-置換-3-pyrazolone 誘導体

1-置換-3-pyrazolone 誘導体には, ケト型(A)と水酸基型(B)の二つの互変異性が可能であるが, このことは次のようなアルキル化反応の例で容易に理解できる。

即ち 1-phenyl-3-oxy-5-methylpyrazole (1) にジアゾメタンを作用させると, O-メチル体(2), N-メチル体(3)が殆んど等量に得られる。これに反して, 1,5-dimethyl-3-oxypyrazole (4) は, ジアゾメタン (または酸化銀の存在下ヨウ化メチル) を作用させると, N-メチル体(5) R=CH₃ のみが得られる。もし(4)を triethyl oxonium fluoroborate と処理すると, 少量の N-エチル体(5) R=C₂H₅ を伴って主として, O-エチル体(6)を生成する。著者らは pyridazone 誘導体の縮環反応で得た 1-phenyl-3-oxy-pyrazole-5-carboxylic aci (7) R=H, C₂H₅ を水酸化アルカリ存在下にジメチル硫酸と反応して, O-メチル体(8)と N-メチル体(9)を殆んど等量に得ている。このように反応条件によってアルキル基の導入位置の異なることは, 1-置換-3-oxypyrazole の ambident 性が置換基, 反応試薬, 液性等で微妙に変化することに他ならない。またこれは取りも直さず互変異性を論ずる立場からすれば, 特に外的因子に注意して平衡を論じなければならないことを意味している。

この系の化合物につきその互変異性を研究した例は殆んどないが、最近 A. R. Katrisky らは赤外線スペクトル (IR), 紫外線スペクトル (UV), 核磁気共鳴 (NMR) 等を使ってその結果を発表している⁵⁾ので、彼等の研究を中心に考察して見よう。



赤外線スペクトル 互変異性の考えられる 3-hydroxy-5-methyl-1-phenylpyrazole(1) の 0.2mol クロロホルム溶液 (または四塩化炭素, nujol) の IR を、互変異性系の固定された O-メチル体(2)、N-メチル体(3)と比較すると、(2)と類似しており、(3)とは $1700\sim 1500\text{cm}^{-1}$ 領域で著しく異っている。これは 1-メチル系(4)にもあてはまり、このような medium では(1)、(4)ともに水酸基型が優先していることがわかる。

(1)は固体または高濃度溶液で $3200\sim 2400\text{cm}^{-1}$ に複雑な吸収を有し、これは非常に強く水素結合した水酸基の存在を示すものである。(1)を 0.0004mol クロロホルムで 5cm cell で測定しても水酸基の吸収は会合状態を示し、(10)のような dimer 構造をとっているものと推測される。しかし 3575cm^{-1} に弱い吸収があり、これはその位置から遊離水酸基によるものと考えられる。なお $3500\sim 3200\text{cm}^{-1}$ に吸収を欠くので遊離アミノ基は存在しないものと見なされる。同様な IR による考察は S. Refin によっても報告された⁹⁾。著者らの化合物(7) $R=C_2H_5$ の IR (nujol, $CHCl_3$) を Fig. 1 に示す。この化合物も固体または溶液でともに強く水素結合した水酸基の吸収を $3300\sim 2400\text{cm}^{-1}$ に示し、ラクタムの $\nu_{C=O}$ を欠くことから会合した水酸基型として存在していることが判る¹⁰⁾。

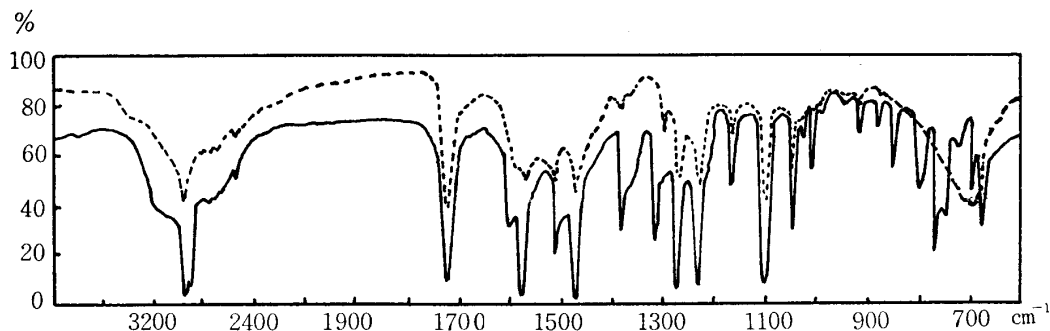
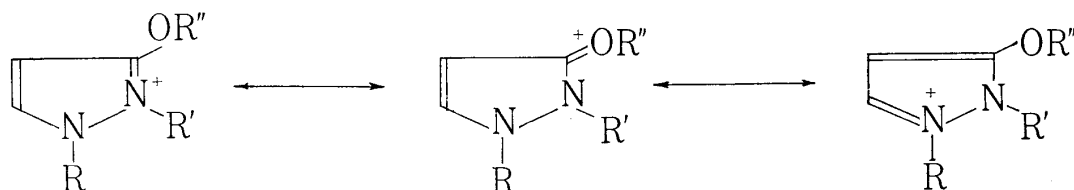


Fig 1. Infrared Spectra of (7) $R=C_2H_5$ (nujol—, $CHCl_3$)

紫外線スペクトル (1)のシクロヘキサン中における UV は O-メチル体(2)と類似し N-メチル体(3)とは著しく異なっている。それゆえシクロヘキサン中では水酸基型が安定であると考えられる。しかし緩衝液中に



おいては(1)は(2)と(3)の中間の曲線を示すので、その pH の水溶液中においては水酸基型とケト型の平衡にあると見なされる。20N-硫酸中では(1), (2), (3)はともに同一の曲線を示す。これは(1), (2), (3)が上に示すような共鳴の結果同一のカチオンを形成することによると解釈される。

なお著者らの検討した化合物(7)のエタノール中での UV は Fig. 2 の如く(8)のそれと類似し, (9)とは著しく異なるから(7)R=H は極性溶媒であるエタノール中で主に水酸基型をとるものと考えられる¹⁰⁾。

核磁気共鳴

測定された化合物の構造と帰属された化学シフト(τ)の値を下に示す。

ここで問題となるのは(1), (4)に見られる極めて低磁場に共鳴するシグナル(4) -1.14τ , (1) -1.1τ である。このシグナルは NH によるとも思われるがそれが sharp であるから水素結合した OH と考える方がよい。若し NH

が水素結合するとそのシグナルは broad になる。(例えば化合物(11)は broad となることが観察されている。)¹¹⁾ これら核磁気共鳴の結果もまたその測定状態では水酸基型として存在することを示している。

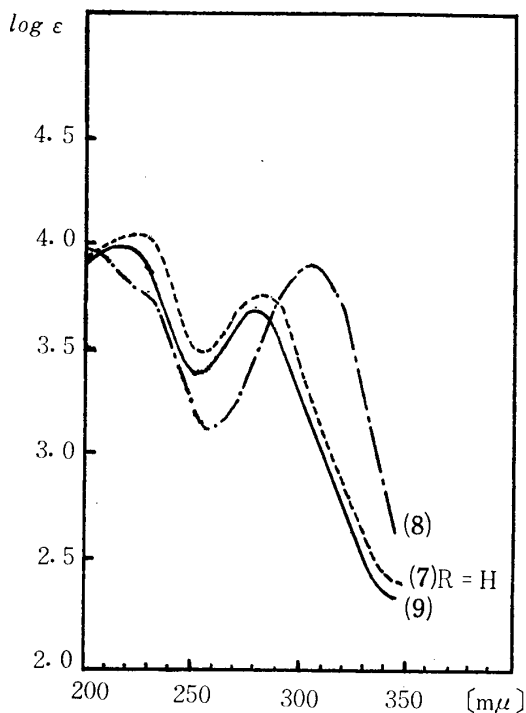
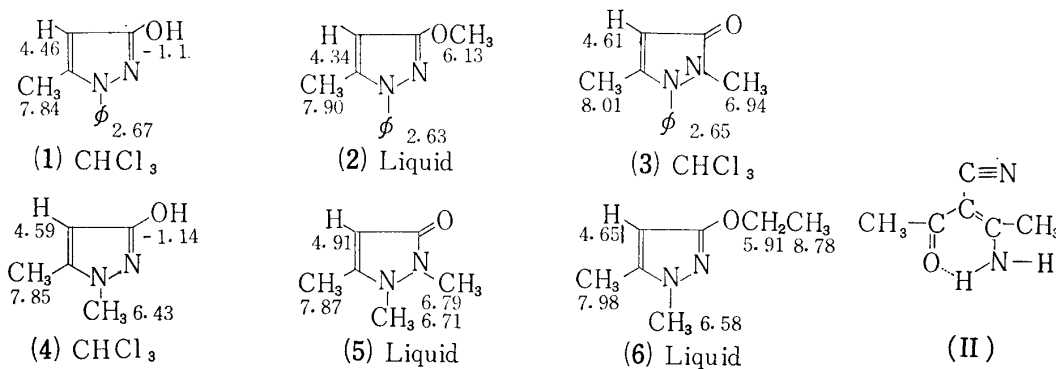


Fig 2. Ultraviolet Spectra of (7) R=H, (8) and (9) (EtOH)



以上 1-置換-3-oxypyrazole 誘導体について得られた結論を要約すると、溶媒中または固体状態では水酸基型として存在し、緩衝液中では水酸基型、ケト型の平衡があると考えられる。

II) 1- 置換 -5-pyrazolone 誘導体

1- 置換 -5-pyrazolone は次のような3つの互変異性体(A), (B), (C)が可能である.

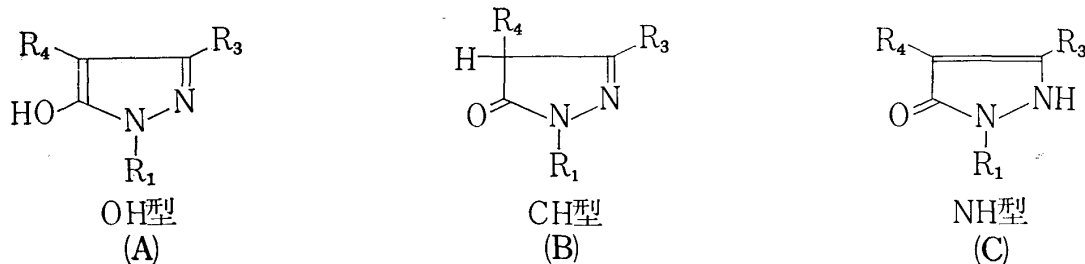
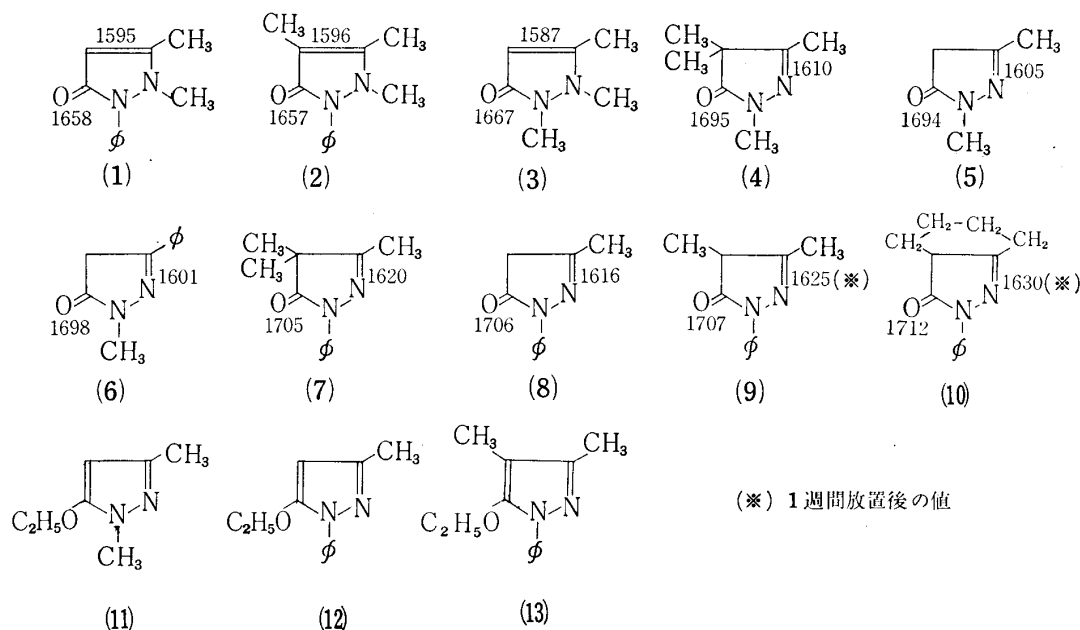


Table 1. Summary of Previous Investigations

Ref	Year	Tautomeric Pyrazolone Substituents			Fixed Derivatives		Conclusion on Tautomerism	Remarks
		R ₁	R ₂	R ₃	Method	Phase Comparison		
12	1941	Ph Ph	Me Me	— Me	UV	EtOH CMe NMe	CH+NH	{no proportions given. {OH not considered
13	1941	Ph	Me	—	UV	C ₆ H ₁₂ EtOH OMe	"all Structures important"	—
14	1952	Ph	Me	Br	UV	CHCl ₃ EtOH CMe	CH, OH or NH	Comparison between effect of Br and H made
15	1952	Ph	Ph	R	{UV PKa IR	H ₂ O — H ₂ O — nujol —	OH or NH OH	— —
16	1958	{Me Ph}	{H Me Ph Br}	{H Me Ph}	IR	nujol CMe	not CH	incidental to another investigation
17	1958	Ph	Me	—	IR	{CHCl ₃ — CH ₃ CN — KBr —	CH CH+NH NH or OH	—
18	1959	Me Ph Ph	CF ₃ — CF ₃ —(CH ₂) ₄ —	—	IR	nujol CR NMe	NH	zwitterionic structure proposed
19	1959	Ph	Me	N ₂ Ar	IR	KBr —	CH or 4=N, NH·Ph	no firm conclusion
20	1959	Ph Ph	Me Me	N ₂ Ph	IR IR	nujol CHCl ₃ ?	? 4=N, NH Ph	—
21	1959	Ph	Me	COR	recrystn	CHCl ₃ - etc	CH or OH	both forms claimed to be isolated
22	1959	Ph	Me	CCOMe CH ₂	IR	KBr	OH	Chelated
23	1960	Ph Ph Ph	Me Me Me	Me H N=NPh	IR IR UV	{KBr — CHCl ₃ — KBr CMe CHCl ₃ CMe MeOH CMe	OH CH OH OH	Chelated OH
24	1960	Ph	Ar	N ₂ Ph	IR	KBr —	CH	OH, NH, band reported absent
25	1960	2, 4-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃	Ph	—	{IR NMR	CHCl ₃ — CDCl ₃ —	CH	Suggests that CH always occurs
9	1961	{Me Ph Ph}	{Me Ph Me}	—	IR PKa	KBr CMe, NMe AcOH CMe, NMe OMe, OMe,	OH NH+OH(1 : 1)	— CH not considered

この系列の化合物は医薬品や色素としてその用途が広いので, その互変異性に関する研究もかなり多いが, 何れも満足な結論を得ていないし, また研究者によって見解が異っている. Table. 1 に次項で述べる arylazo-5-pyrazolone を含めて従来の文献に見られる主な結果を要約して示す. A. R. Katrizky らは従来の結果を批判し, 最も妥当と考えられる結論に到着したので, 彼等の結果に基づいてその互変異性について考えてみよう.

赤外線スペクトル クロロホルム中で測定された IR の主なる吸収位置と構造式を下に示す.



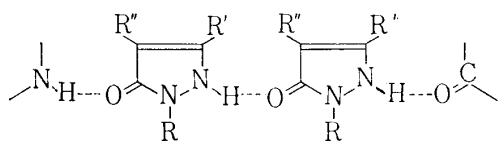
1, 2 位を固定した化合物(1), (2), (3)の $\nu_{C=O}$ は約 1655cm^{-1} に存在する. 4 位にメチル基を 2 個有し, 4, 5 位での互変異性が不可能な化合物(4) (7)およびその位置での互変異性が可能な(5) (6) (8)の $\nu_{C=O}$ を検討すると, 1-メチル系では $1698\sim 1694\text{cm}^{-1}$ に, 1-フェニル系では $1712\sim 1705\text{cm}^{-1}$ にそれぞれ吸収を持っている. 5 位をエトキシ基に固定した化合物(11), (12), (13)の吸収は帰属困難であるが, 重要なことはこの系の化合物は, 1600cm^{-1} 以上に強い吸収を持たないことである.

上の IR スペクトルの知見から 4 位に置換基を持たない互変異性可能な 5-pyrazolone 誘導体(5), (6), (8) は, クロロホルム中では, N-メチル系, N-フェニル系ともに CH 型として存在するものと考えられる. また四塩化炭素中での $\nu_{C=O}$ の値は N-メチル系, N-フェニル系ともに, クロロホルム溶液の値より $20\sim 14\text{cm}^{-1}$ 高波数に移動するが, これはクロロホルムの場合とは異って溶媒との水素結合がないためである.

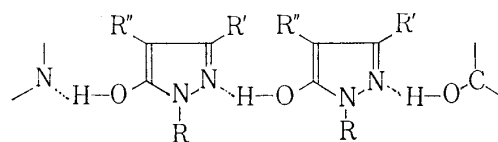
4 位に置換基を持った互変異性可能な 5-pyrazolone 誘導体(9), (10)の IR は複雑である. 例えば(9)のクロロホルム溶液を一週間放置したときの $\nu_{C=O}$ 1707cm^{-1} は(7) (8)と極めて類似している. しかしクロロホルムに溶解直後に測定すると $\nu_{C=O}$ 1707cm^{-1} と更に 1630cm^{-1} に別の吸収が現われ, この吸収は >C=C-CON- 系の $\nu_{C=O}$ と見なされる. この事実はクロロホルムに溶解直後は CH 型, NH 型の平衡があり, 放置するとその平衡が移動して CH 型のみになると考えればよい. NH 型に固定された化合物(1), (2)の $\nu_{C=O}$ は 1650cm^{-1} 付近に出るが, これに比べて(9)のクロロホルム溶解直後の $\nu_{C=O}$ 1630cm^{-1} は少し長波長にすぎる. この原因は(9)では, 遊離の NH があるためこれがケトン基との分子間水素結合を惹起することによると解釈される. 更にクロロホルムに溶解直後の 2 本の $\nu_{C=O}$ の relative intensity から CH 型 50%, NH 型 50% の割合で平衡関係にあることが推測された. (10)も(9)と同様な挙動を示し, 溶解直後の NH 型, CH 型の比は 60 : 40 と推

測された。

互変異性可能な 5-pyrazolone 誘導体(5), (6), (8), (9), (10)の固体状態での IR は, 通常的位置に $\nu_{C=O}$ を欠き, しかも強く水素結合した水酸基またはイミノ基の吸収を有するので, (14), (15)のような会合した NH 型または OH 型の存在が考えられる。



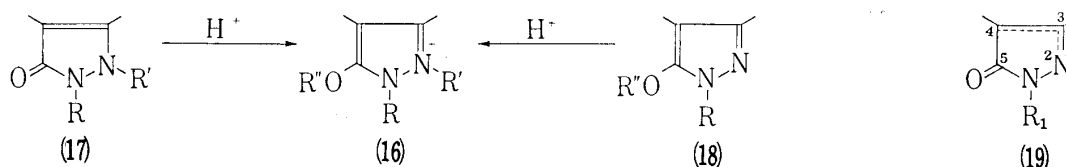
(14)



(15)

紫外線スペクトル 1-フェニル系で3-メチル-, 3,4-ジメチル体(8), (9)は, シクロヘキサン中で, 3,4-トリメチル体(7)と同様の曲線を示すので, (8), (9)は CH 型として存在するものと思われる。しかし長波長部に肩があり, その吸収強度から約 10% 程度の NH 型または OH 型の混在を考えている。3,4-テトラメチレン体(10)は(9)と同じ曲線を示す。緩衝液中において(8), (9), (10)は N-メチル体(1), (2), O-エチル体(12), (13)の中間の UV 曲線を示すので, (8), (9), (10)は僅かな CH 型を含んだ NH 型, OH 型の平衡混合物であろう。互変異性系の固定された化合物(1), (2), (12), (13)等は, 水溶液からシクロヘキサんに溶媒を変えると bathochromic shift するが, 曲線の型は変化しない。これに反し互変異性可能な化合物は溶媒を変化させると曲線の形状変化が見られ, これは明らかに互変異性系の存在を示唆するものである。また(7)以外の化合物は酸で(16)のようなカチオンを形成するから同一の UV 曲線を与える。なお 1-メチル系(5), (6)の UV も 1-フェニル系と同一の挙動を示した。

酸解離定数



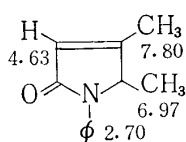
NH 型(17)と OH 型(18)は共通のカチオン(16)を形成するから, その互変平衡は pK_a から決定される。一般式(19)で表わされる化合物の置換基と pK_a の値を Table. 2 に示す。

Table 2. pK_a Values

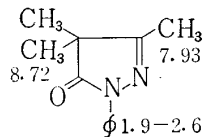
1	2	Substituents			pka as base	pka (proton loss)
		3	4	5		
Me	—	Me	Me ₂	—	-3.79 ± 0.10	—
Me	Me	Me	—	—	+2.22 ± 0.03	—
Me	—	Me	—	OC ₂ H ₅	+3.51 ± 0.03	—
Me	—	Me	—	—	+2.35 ± 0.03	7.94 ± 0.03
Ph	—	Me	Me ₂	—	-4.02 ± 0.08	—
Ph	Me	Me	Me	—	+1.24 ± 0.02	—
Ph	—	Me	—	OC ₂ H ₅	+2.34 ± 0.03	—
Ph	—	Me	Me	OC ₂ H ₅	+2.55 ± 0.06	—
Ph	—	Me	—	—	+1.42 ± 0.05	7.17 ± 0.03
Ph	—	Me	Me	—	+1.39 ± 0.05	7.38 ± 0.13

Table. 2 より 1-メチル系, 1-フェニル系ともに 2-methyl-5-pyrazolone 類は, 5-ethoxypyrazole 類に比して約 1pka 単位だけ弱い塩基であることが判るから, 互変異性可能な化合物はその pka から, NH 型が 90% OH が 10% の平衡混合物として存在していると考えられる. 4,4-置換 pyrazolone 誘導体は非常に弱い塩基であるがこれは互変異性の阻害により (16) とは別の強い共役酸の生成を考えることにより説明できる.

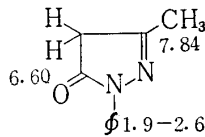
核磁気共鳴



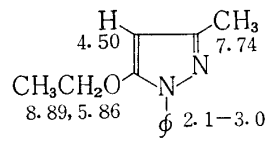
(1) CHCl₃



(7) CHCl₃



(8) CHCl₃



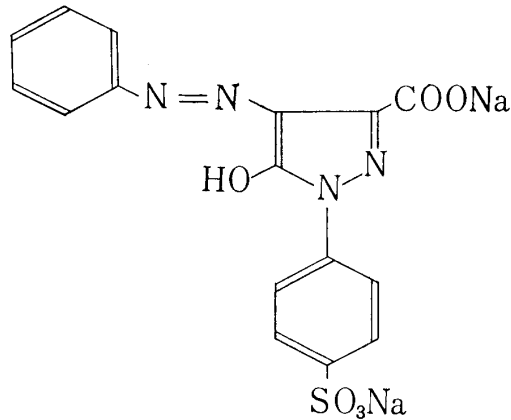
(11) CHCl₃

上に示したように互変異性可能な化合物(8)の4位プロトンの化学シフトの値を(1), (7), (11)と比較すると, クロロホルム中では CH 型として存在することが判る.

以上 5-pyrazolone 誘導体について様々な物理的方法によって互変異性の問題が調べられたが, すべてよく一致した結論を得ることができる. 即ち互変異性可能な 5-pyrazolone 誘導体は, 非極性溶媒中では主に CH 型として存在するが, 3,4 位にそれぞれ1つのアルキル基を置換した化合物では, 固体を溶解した直後は CH 型と NH 型の平衡混合物として存在している. 水溶液中では, CH 型は僅かである約 10% の OH 型を含んだ主に NH 型として存在する. また固体状態では強く水素結合した NH 型または OH 型として存在する. 非極性溶媒にするに従って NH 型が増すことは, NH 型はそれ自身 CH 型より極性が大きく, 高い透電恒数と水素結合能力をもった媒体中では NH 型の方が好ましいためだと説明される.

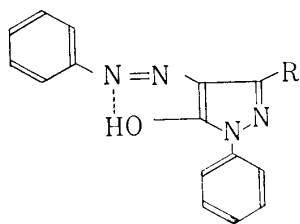
Ⅲ] 4-arylazopyrazolone 誘導体

構造式(1)で表わされる, 4-arylazopyrazolone 誘導体は tartazine とも呼ばれ, 食用色素として用いられるのであるが, 普通のアゾ色素と異って, 生体内でアゾ結合が還元されることなく安定である. 例えば rat liver homogenate で長時間処理しても変化がない. この事実は(1)の互変異性構造¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²⁷⁾によるものと考えられ, この化合物の互変異性は従来から論じられている.

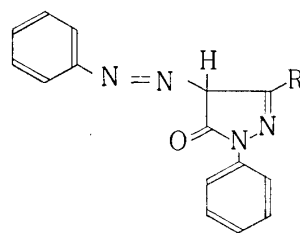


(1)

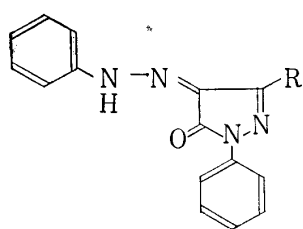
4-arylazopyrazolone は上式のような(A), (B), (C), (D)の互変異性が考えられ議論の対照となる. Snavely は主に IR, スペクトルによってアゾケト型 (B) で存在するこ



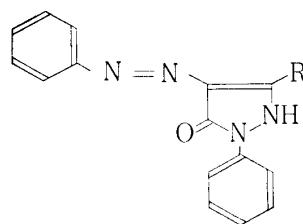
(A) Hydroxyazo型



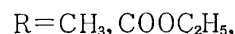
(B) Azoketo型



(C) Hydrazone型



(D) Antipyrine型

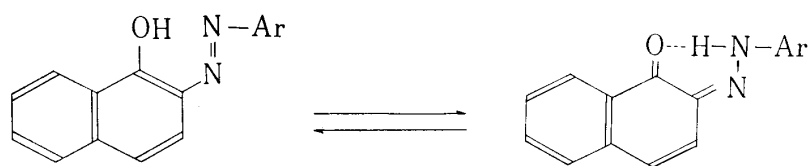


を示唆したが、最近 R. Jones²⁸⁾らは hydrazone 型(C)が優先することを推測している。

1-phenyl-3-methyl-4-phenylazo-5-pyrazolone は固体状態で測定した IR スペクトルで $1630\sim 1670\text{cm}^{-1}$ に強い $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ による吸収を有し、前項で述べた 5-pyrazolone 誘導体、例えば 1-phenyl-3,4,4-trimethyl-pyrazolone の $\nu_{\text{C}=\text{O}} 1705\text{cm}^{-1}$ 等と比較して一般に長波長にあり、これは強い水素結合によるものと考えられる。また 1600cm^{-1} に pyrazolone 環の $\text{C}=\text{N}$ 結合と思われる吸収を有するがベンゼンの吸収帯と重なる可能性があるから、正確な帰属はできない。しかし NMR でビニル性メチルのシグナルを 7.75τ に有することより、アンチピリン型(D)を取らない限り $-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{N}-$ の存在が支持される。又 3440cm^{-1} に弱い ν_{NH} を有している。この吸収が ν_{NH} であり ν_{OH} でないことはラクタムカルボニル基が強く水素結合している様子から伺い知ることができるが、NMR で $-3.8\sim -4.2\tau$ に幅広い重水素交換可能なシグナルを有することからも確実視された。また NMR で CH のシグナルは認められない。

また UV スペクトルは $400\sim 430\text{m}\mu$ ($\epsilon=13000\sim 18000$) に吸収を有し、若し Snavley らが考えたアゾケト型で存在するとすれば説明がつかない。即ちアゾケト型ではアゾベンゼンの $\text{UV}320\text{m}\mu$ より長波長に吸収を持たないはずである。

arylazonaaphthol(2)は aromatic destruction を起してヒドラゾン型との平衡混合物として存在することが認められている。²⁹⁾



(2)

これは arylazopyrazolone 誘導体が殆んど独立して(C)構造をとることと対照的であり、その原因は、(2)のヒドラゾン型の共鳴安定性が小さいことおよび arylazopyrazolone 誘導体では4位水素が非常に活性であることに基くと解釈される。

R. Jones は上の知見から arylazopyrazolone の互変異性系では、ヒドラゾン型(C)が優先して存在し、生体内で(1)が還元抵抗するのはアゾ結合が欠如していることに帰納した。

以上ピラゾロン誘導体の互変異性の問題を取りあげ述べてきたが、簡単な化合物においてもその構造を論ずるには、多方面からの検討が必要で物理的手段が如何に重要な役割を演ずるかがうかがわれよう。

文 献

- 1) A. Michaelis: *Ann.*, **338**, 274 (1904).
- 2) C. A. Rojahn: *Ber.*, **55**, 2968 (1922).
- 3) 北村: *薬誌.*, **60**, 45 (1940).
- 4) L. Lederer: *J. Prakt. Chem.*, **45**, 91 (1892).
- 5) A. R. Katritzky, F. W. Maine: *Tetrahedron.*, **20**, 315 (1964).
- 6) H. Meerwein, G. Hing, *etal*: *J. Prakt. Chem.*, **147**, 268 (1937).
- 7) A. V. Topchiev, *et al*: "Boron Trifluoride and its Compounds as Catalysts in Organic Chemistry"
P. 33 Pergamon Press, London (1959).
- 8) 牧, 小畑: *薬誌.*, **83**, 819 (1963).
- 9) S. Refin: *Spectrochim. Acta.* **117**, 40 (1961).
- 10) 牧, 佐藤, 山根: 未発表.
- 11) A. R. Katritzky, R. E. Reavill: unpublished work.
- 12) D. Biquard, M. P. Grammaticakis: *Bull. Soc. Chim. Fr.* **8**, 246 (1941).
- 13) N. A. Valyashko, V. I. Bliznyukov: *J. Gen. Chem., U.S.S.R.* **11**, 23, 559 (1941).
- 14) G. Westöö: *Acta. Chem. Scand.*, **6**, 1499 (1952).
- 15) P. E. Gagnon, *et al*: *Canad. J. Chem.* **31**, 1025 (1953).
- 16) L. A. Carpino: *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5796 (1958).
- 17) R. Jannssen, H. Ruyschaert: *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **67**, 270 (1958).
- 18) G. de Stevens, *et al*: *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6292 (1959).
- 19) F. A. Sneathley, F. H. Suydam: *J. Org. Chem.*, **24**, 2039 (1959).
- 20) 戸田: *日化.*, **80**, 402 (1959).
- 21) B. S. Jensen: *Acta. Chem. Scand.*, **13**, 1688 (1959).
- 22) G. Westöö: *ibid.*, **13**, 679 (1959).
- 23) W. Pelz, W. Püschell *et al*: *Angew. Chem.*, **72**, 967 (1960).
- 24) H. Dahn, G. Rotzler: *Helv. Chim. Acta.*, **43**, 1555 (1960).
- 25) R. M. Silverstein, J. N. Shoolery: *J. Org. Chem.*, **25**, 1355 (1960).
- 26) A. R. Katritzky, F. W. Maine: *Tetrahedron*, **20**, 299 (1964).
- 27) F. A. Sneathley, *et al*: *J. Org. Chem.*, **27**, 994 (1962).
- 28) R. Jones, *et al*: *Tetrahedron*, **19**, 1495 (1963).
- 29) K. J. Morgan: *J. Chem. Soc.* 2151 (1961).

吉田甚吉: フィールド・セールス・マネージャーの職能について

Jinkichi Yoshida: On the Field Sales Manager's Functions

1. Introduction

2. Outline of the Management Functions

(1) Planning (2) Organizing (3) Controlling