

牧敬文, 鈴木巳喜男, 馬杉峻, 高谷昌弘*1:

ピリダジノン誘導体の NMR スペクトル

Yoshifumi Maki, Mikio Suzuki, Takashi Masugi, Masahiro Takaya:

Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Pyridazinone Derivatives.

Various kinds of 6(1*H*)-pyridazinone derivatives were synthesized to measure their nuclear magnetic resonance spectra and chemical shifts of 6(1*H*)-pyridazinone ring-protons were discussed.

著者らは既に数種の 6(1*H*)-pyridazinone 誘導体の NMR スペクトルを測定し、ハロゲン置換位置の^{1),2)}決定、さらに chloromaleic hydrazide の互変異性の³⁾決定に応用した。

また Katritzky⁴⁾らは maleic hydrazide の互変異性は monooxo-monohydroxy form が優先的であることを数種のモデル化合物の NMR スペクトルから決定している。

本報告では NMR スペクトル未測定 of 6(1*H*)-pyridazinone 誘導体を数種合成し、同スペクトルにつき若干の知見を得たので報告する。

なお NMR スペクトルは Varian A-60 High Resolution NMR Spectrometer を用い CDCl₃ 中で測定し、化学シフトは p. p. m. 単位で表わした。

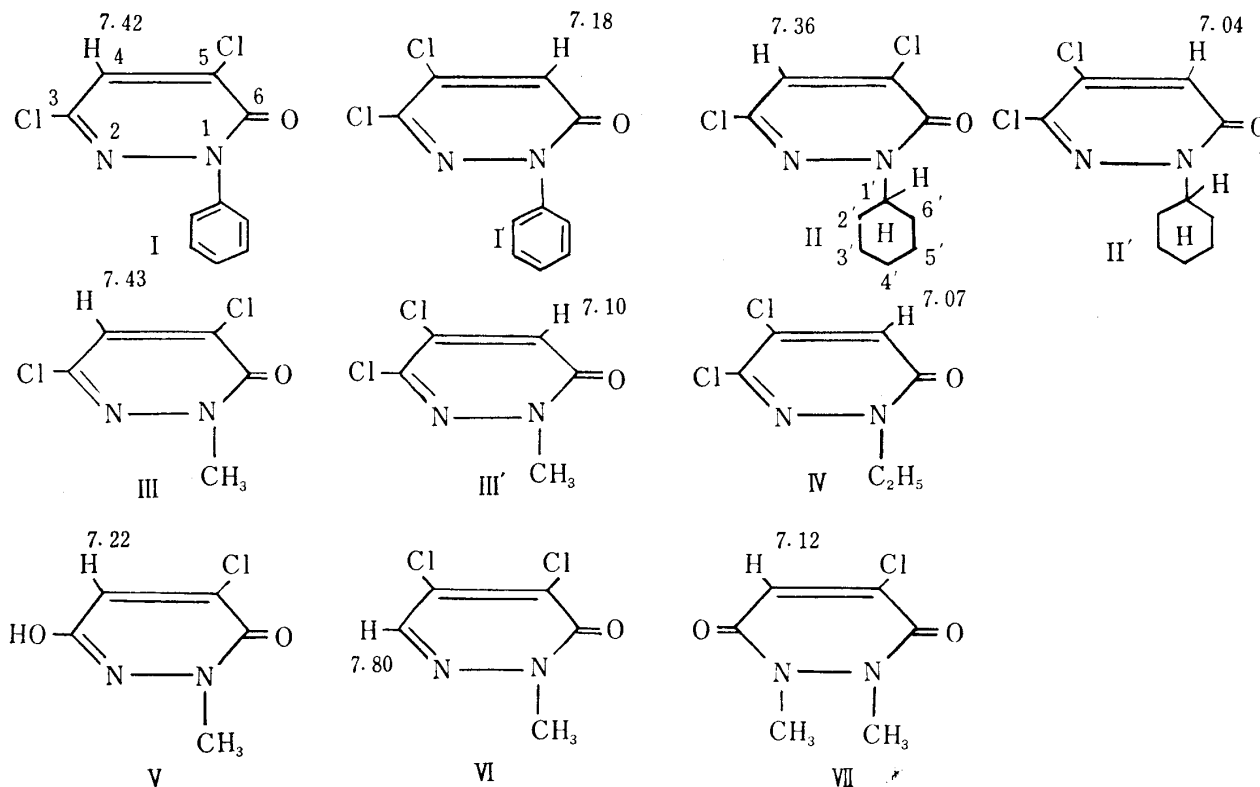


Chart 1.

Chart 1. に示したように 1-phenyl(cyclohexyl, methyl)-3,5-dichloro-6(1*H*)-pyridazinone (I~III) の 4 位

*1 生産開発科学研究所 (Morimoto-cho, Sakyo-ku, Kyoto)

ロトンはそれぞれ対応する 3,4-dichloro 体 (I'~III') の 5 位プロトンより低磁場に共鳴する^{1),2)}.

5 位プロトンの化学シフトに対する 1 位置換基の影響を見ると, II', III' および 1-ethyl-3,4-dichloro-6(1H)-pyridazinone(IV) の比較から明らかのように, 1 位アルキル基が bulky なほど, 僅かであるが, 高磁場シフトが見られる. これに関連して Katritzky⁴⁾らは 1 位 methyl 基は 1 位に置換基を有しないものより 5 位プロトンを 0.4 ppm 低磁場シフト (但し Dimethylsulfoxide 中で) させると報告している. また 1 位置換基がフェニル基の場合 (I') は先の脂肪性置換基より低磁場シフトを惹起する.

Katritzky⁴⁾らは 1-methyl-3-hydroxy-6(1H)-pyridazinone の水酸基を塩素で置換した場合, 4 位プロトンは約 0.5 ppm 常磁性シフト (但し Dimethylsulfoxide 中で) することを報告している. III および V の比較から明らかのように, 5 位が塩素化されている化合物においては 3 位水酸基の塩素置換により 4 位プロトンは約 0.2 ppm 常磁性シフトする.

なお II, II' は 5 ppm 附近に半値幅約 25 c. p. s. の幅広い N-C1'H によるグシナルを有する. この場合 bulky な pyridazinone 環はシクロヘキサン環に対して安定な equatorial に配位し, 環反転は困難とみられるし, C1'H の半値幅からこのプロトンの axial 配位が支持される.

1-methyl-4,5-dichloro-6(1H)-pyridazinone (VI) は III および III' に比較してかなり低磁場に共鳴することが期待されるが, 事実, VI の C₃-H は 7.80 ppm にシグナルを有している.

また 1,2-dimethyl-5-chloro-3,6(1H, 2H)-pyridazinone (VII) の C₄-H は他のハイゲン置換-6(1H)-pyridazinone 誘導体に比して最も高磁場に共鳴する.

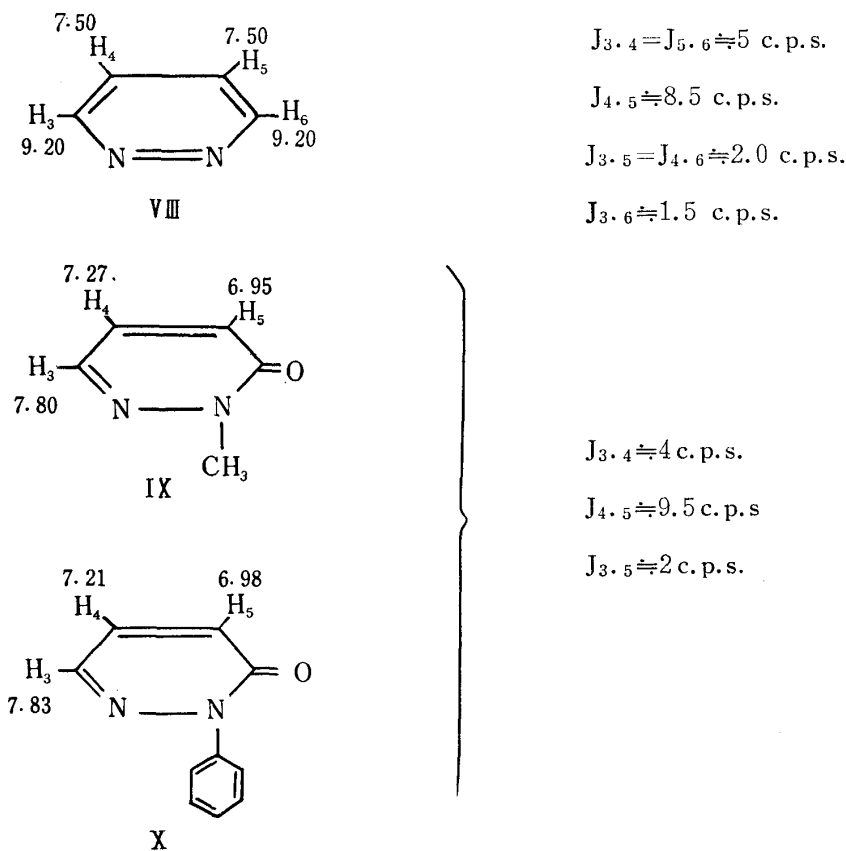


Chart 2.

pyridazine(VIII)の NMR の詳細な解析は Tori,⁵⁾ Elvidge⁶⁾ らにより報告されているが, その chemical shift と結合定数の近似を示すと Chart 2. のようである.

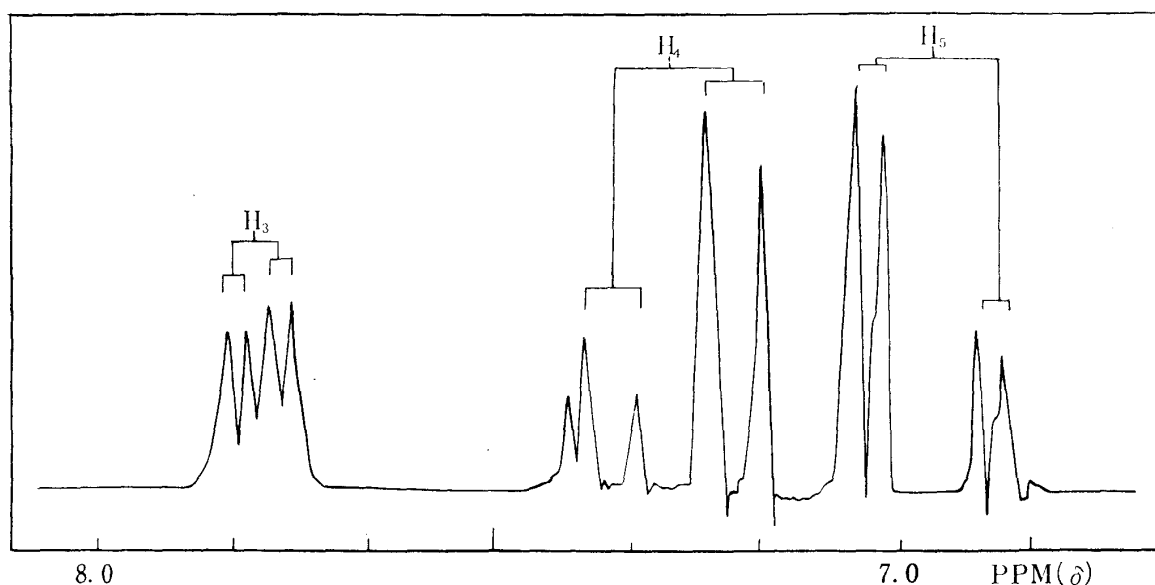


Fig. 1. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of IX (in CDCl_3)

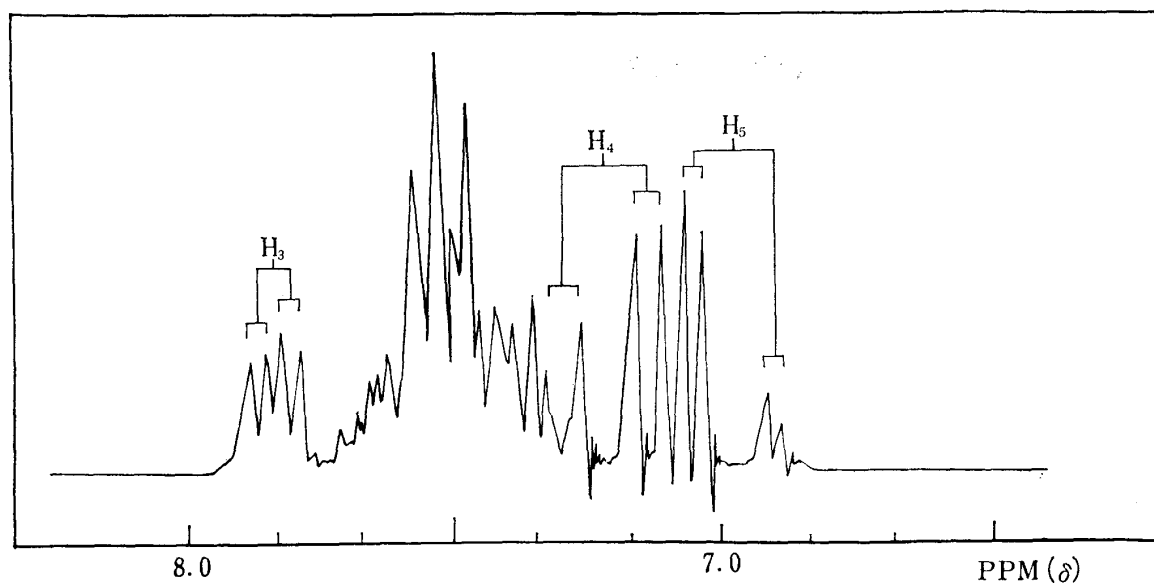


Fig. 2. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of X (in CDCl_3)

しかしながら pyridazinone 環上 3,4,5 位に置換基を欠く 1-methyl(phenyl)-6(1*H*)-pyridazinone(IX, X) の NMR スペクトルは報告されていない. Fig. 1, Fig. 2. に IX, X の NMR スペクトルを示す.

Fig. 1. のように IX のリングプロトン典型的な ABX type のスペクトルを示し, AB 部分は明瞭に分裂した 8 重線, X 部分は 4 重線を示す. 従ってスペクトルから近似的に結合定数を読みとると, Chart 2. に示すように 7.8 p. p. m. を中心とする quartet は $\text{C}_3\text{-H}$ に, 7.27 および 6.95 p. p. m. を中心とする quartet はそれぞれ $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$ に帰属できる. この $\text{C}_3\text{-H}$ の chemical shift は VIII の $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$ に比べると著しく高磁場に現われる.

XのAB部分はフェニルプロトンのシグナルと一部重なるが、IXと対照して、7.83 p. p. m.を中心とする quartet は C₃-H に、6.88, 7.21 p. p. m. を中心とする quartet はそれぞれ C₅-H, C₄-H に帰属される。この場合1位の phenyl 基は methyl 基より C₃-, C₄-, C₅-Hを低磁場にシフトさせるが、これは phenyl 基の電子効果および磁気異方性によるものであろう。

実験の部

I, I'⁷⁾は Druey, II, II', III, III', Vは高橋, 牧ら,⁸⁾ VIは Wiggins,⁹⁾ Xは Druey¹⁰⁾の方法により合成した。その他の新規化合物は以下のように合成した。

1-ethyl-3,4-dichloro-6(1H)pyridazinone (IV)

3-hydroxy-5-chloro-6(1H)-pyridazinone 14.6g. を NaOH 8.0g. を含む H₂O 50 ml. に溶解し、攪拌加熱下に Et₂SO₄ 27 g. を滴下する。約 3 hr. 加熱反応を続けて一夜放置後、反応物に 10%NaOH を加えて強アルカリ性となし、Et₂O で中性の生成物を除く。アルカリ水層は過剰 10%H₂SO₄ で酸性となし、一夜放置して析出する結晶を濾取、水洗、乾燥する。この結晶を含水メタノールより再結晶すると m. p. 213~214° を示す鱗片晶として 1-ethyl-3-hydroxy-4-chloro-6(1H)-pyridazinone の 2.5 g. を得る。^{*2} C₆H₇O₂N₂Cl Anal. Calcd.: C, 41.30; H, 4.05; N, 16.05. Found: C, 41.46; H, 4.20; N, 15.90. IR λ_{max}^{nujol} cm⁻¹: 3000~2400(OH), 1640(CO).

上に得た 1-ethyl-3-hydroxy-4-chloro-6(1H)-pyridazinone 1.0g. を POCl₃ と 30 min. 加熱還流する。後、減圧下に過剰の POCl₃ を除去し、残留物に水を加えて放置、析出する結晶を CHCl₃ で抽出する。CHCl₃ 層水洗、乾燥後 CHCl₃ を溜去して残留物を *n*-hexane より再結晶する。m. p. 57~59° の IV 0.6 g. を得る。C₆H₆ON₂Cl₂ Anal. Calcd.: C, 37.33; H, 3.12. Found: C, 37.33; H, 3.18. IR λ_{max}^{nujol} cm⁻¹: 1680(CO). IVの構造は NMR スペクトルにおいて1個の pyridazinone 環プロトンを 7.07 p. p. m. (CDCl₃)に示し、構造の確実な III, III' の環プロトンの chemical shift との比較からも支持される。

1,2-dimethyl-3,6(1H, 2H)-pyridazinone (VII)

sym-dimethylhydrazine hydrochloride 11.0g. を H₂O 50 ml. に溶解し、加熱攪拌しつつ chloromaleic anhydride 11.0 g. を滴下する。更に 3 hr. 反応を続け、冷後過剰し、母液を 1/3 量まで減圧下に濃縮する。残留物を *n*-C₆H₁₄-(CH₃)₂CO より再結晶する。m. p. 181~182° の針晶として VII の 10 g. を得る。C₆H₇O₂N₂Cl Anal. Calcd.: C, 41.25; H, 4.04. Found: C, 41.52; H, 4.11.

1-methyl-6(1H)-pyridazinone (IX)

1-methyl-3-chloro-6(1H)-pyridazinone 4.0g. を EtOH 60ml. に溶解し、これに活性炭 3.6g. Pd-1 w/v% の PdCl₂ 液 40 ml. を加え、H₂ 気流中で接触還元する。約 920 ml. (計算量 710ml.) の H₂ を吸収した時、活性炭を濾別し、濾液を濃縮、乾固する。残留物はアルカリ性となし、CHCl₃ で抽出する。CHCl₃ 層水洗、乾燥後 CHCl₃ 溜去、残留物を一夜氷室中に放置、プリズム晶として IX の 2.4g. を得る。(iso-C₃H₇)₂O より再結晶。

^{*2} 3-hydroxy-5-chloro-6(1H)-pyridazinone と Et₂SO₄ との反応の詳細は 3) で報告した。生成する 1-ethyl-3-hydroxy-4-chloro-6(1H)-pyridazinone の構造は対応する異性体 5-chloro 体との融点および NMR の比較から決定される。

m. p. 42~43°. $C_5H_6ON_2$ Anal. Calcd: C, 54.53; H, 5.49. Found: C, 54.77; H, 5.57. IX は吸湿性である。

本報告の NMR スペクトルは京都大学薬学部 新宮徹朗博士により測定された。ここに感謝の意を表す。

文 献

- 1) 牧, 高谷, 鈴木: 薬誌, **86**, 487(1966).
- 2) 高橋, 牧, *et al.*: 薬誌, **86**(1966)投稿中,
- 3) Y. Maki, M. Takaya, T. Masugi: Chem. Pharm. Bull., **14**(1966)投稿中.
- 4) A. R. Katritzky, A. J. Waring: J. Chem. Soc., **1964**, 1523.
- 5) K. Tori, M. Ogata: Chem. Pharm. Bull., **12**, 272(1964).
- 6) J. A. Elvidge, P. D. Ralph: J. Chem. Soc. (B), **1966**, 250.
- 7) J. Druey, *et al.*: Helv. Chim. Acta., **37**, 523(1954).
- 8) 高橋, 牧, *et al.*: 薬誌, **86**(1966)投稿中.
- 9) L. F. Wiggins, *et al.*: J. Chem. Soc., **1948**, 2191.
- 10) J. Druey, *et al.*: Helv. Chim. Acta., **37**, 510(1954).

鍛冶健司, 長島弘, 真下喜世彦, 仲恭寛, 重実桂助:

Grignard 反応による合成研究 (第7報)*

O-アルキル マンデル酸アミド類に対するアルキル Grignard 試薬の
反応による混合アシロインアルキルエーテル類の合成

**Kenji Kaji, Hiromu Nagashima, Kiyohiko Mashimo, Yasuhiro Naka, Keisuke
Shigezane:**

Study on Grignard reactions VII Synthesis of Mixed Acyloin

O-Alkyl Ethers by the reaction of alkyl Grignard reagents on O-Alkyl Mandelamides
(Gifu college of pharmacy**)

It was already observed that mandelonitrile, or ethyl mandelimidate, even mandelamide reacted with methylmagnesium iodide to form phenyl methylcarbinol together with phenyl acetylcarbinol. (K. Kaji, Yakugaku Zasshi, **77**, 855(1957))

The tendency of the reaction is confirmed in the case of some different kinds of substituted mandelamides and some heteroaromatic analogues. However, various mixed acyloin O-alkylethers (α -alkoxy- α -arylmethyl alkylketones), i. e., 1-methoxy-1-phenyl acetone, 1-methoxy-1-phenyl-2-butanone, 1-methoxy-1-phenyl-2-pentanone, 1-methoxy-1-phenyl-2-hexanone, 1-methoxy-1-phenyl-3-methyl-2-butanone, 1-ethoxy-1-phenyl-acetone, 1-ethoxy-1-phenyl-2-butanone, 1-methoxy-1-(*o*-anisyl)-acetone, 1-methoxy-1-(*p*-anisyl)-acetone, 1-methoxy-1-(*o*-bromophenyl)-acetone and 1-methoxy-(*p*-bromo-

* The preceding paper, K. Kaji, Yakugaku Zasshi, **77**, 858(1957)

** Mitahora, Gifu