〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
83 (10) 934 ~ 939

UDC 547.852.2.07

174. 中込孟也：ピリダジン誘導体の合成 (第10報^{*1}) 3,6-ジ置換ピリダジン
1-オキサイドと無水酢酸との反応

Takenari Nakagome: Synthesis of Pyridazine Derivatives. X.
Reactions of 3,6-Disubstituted Pyridazine 1-Oxides
with Acetic Anhydride.

(Research Department, Pharmaceutical Division, Sumitomo Chemical Co., & Ltd.^{*2})

1-Acetoxy-3-methoxy-6(1*H*)-pyridazinone (II) and 1,3-dimethoxy-6(1*H*)-pyridazinone (IV) are formed by the reaction of 3,6-dimethoxypyridazine 1-oxide (I) and acetic anhydride, but IV can also be obtained by merely heating I. Reaction of 4-methyl-3,6-dimethoxypyridazine 1-oxide (V) and acetic anhydride results in the formation of a compound in which the acetoxy group had undergone rearrangement to the side chain, dehydroxylated compound (VIII), and 1-hydroxy-6(1*H*)-pyridazinone (IX). In the case of 3-methoxy-4-methyl-6-chloropyridazine 1-oxide, the same reaction also afforded a 4-chloromethyl compound (XV). The structure of the products formed by rearrangement to the side chain was determined by oxidation of the side chain with potassium dichromate and sulfuric acid to a carboxylic acid.

(Received June 18, 1963)

金子¹⁾は 2-ethoxyquinoline 1-oxide にクロロホルム中 benzoyl chloride を作用して 1-benzoyloxy-carbo-styryl を得、浜名等²⁾は pyridine 1-oxide の 2-chloro 体、2-ethoxy 体および 2-phenoxy 体が無水酢酸との加熱により 1-hydroxy-2(1*H*)-pyridone を生ずることを報告している。さきに著者³⁾は 3-methoxy-4-methyl-6-nitropyridazine 1-oxide の構造を決定する目的で、浜名等にならい、3-methoxy-6-chloropyridazine 1-oxide 類に無水酢酸を作用し、生成物を加水分解して 1-hydroxy-3-methoxy-6(1*H*)-pyridazinone 類を合成したが、4-methyl 体を除きいずれも好収率で目的物が得られ、この方法が 1-hydroxy-6(1*H*)-pyridazinone 誘導体製造法として有利であることを示した。

今回、著者は 1-hydroxy-6(1*H*)-pyridazinone 誘導体の製造法を検討する目的で、さらに 3,6-dimethoxy-pyridazine 1-oxide と無水酢酸との反応を試み、主成分として収率 68% で m.p. 130~131° の 1-acetoxy-3-methoxy-6(1*H*)-pyridazinone (II) を、他に m.p. 71~72° を示す 1,3-dimethoxy-6(1*H*)-pyridazinone (IV) (収率 23%) および II の加水分解産物である 1-hydroxy-3-methoxy-6(1*H*)-pyridazinone (III) (収率 9%) を分離した。II はさきに著者³⁾が 3-methoxy-6-chloropyridazine 1-oxide より無水酢酸により III を製した際に得た中間体 (m.p. 126~128°)^{*3} と同一の化合物であって、塩化第二鉄水溶液により呈色しないが、その水溶液を室温に放置すると、しだいに III に変化して塩化第二鉄に黒紫色を呈するに至る事実、さらに II の IR スペクトルは 1686, 1799 cm⁻¹ (Nujol) にカルボニル基に基づく 2 本の吸収を示すが、第 5 報³⁾において N-O-benzoate 基について示したように、低波数部の吸収は 6 位 CO に起因するものであり、高波数部の吸収は N-benzoyloxy 基の CO 帯であると考えられるところから、その構造を上記のように確認するものであるが、本化合物の構造は最近、新田、米田⁴⁾により報告されている。^{*4} III、⁵⁾ IV⁵⁾ はいずれも標準品と混融して確認した。IV は I を単に

^{*1} Part IX: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 11, 726 (1963).

^{*2} Kasugade-cho, Konohana-ku, Osaka.

^{*3} 第 5 報³⁾ においては構造未決定。

^{*4} この他、板井、夏目は 3,6-dimethoxypyridazine 1-oxide をクロロホルム中 benzoyl chloride と反応させて、好収率で 1-benzoyloxy-3-methoxy-6(1*H*)-pyridazinone を、さらにこれを加水分解して III を得ている (私信)。

1) C. Kaneko: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 8, 286 (1960).

2) 浜名、山崎: 本誌, 81, 574 (1961).

3) 中込: 本誌, 82, 1005 (1962).

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

5) 中込: 本誌, 82, 244 (1962).

7) 梁井, 木下: 日本薬学会九州支部第 29 回例会 (1962 年 10 月 19 日) および私信.

Chart 2.

成物を得た。VI は稀炭酸ナリウム水溶液中加熱すると容易に加水分解を受けて VII を生じ、VII は重クロム酸カリウム-硫酸で酸化すると、VIII の同じ酸化で得た 3,6-dimethoxy-4-pyridazinecarboxylic acid (X) を生ずるところから、VI および VII の構造を確認し、また、VIII,⁹⁾ IX⁹⁾ はそれぞれ標準品と混融して確認した。VIII は $\text{N}^+-\text{OCOCH}_3$ の脱アセトキシ化によって、VII は反応後処理中に VI が加水分解を受けて生成したものであろう。一方、V を acetyl chloride とともに煮沸還流すれば、メチル基への転位は起きず、1-acetoxy-3-methoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (XI) が好収率で得られる。XI は II 同様 IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1667 ($-\text{CONR}-$), 1802 (N-OCOCH_3) (Nujol) を示し、水溶液中室温下しだいに加水分解を受けて IX を生ずる。

XII と無水酢酸との反応は第 5 報において報告し、この際は XII を無水酢酸中煮沸還流した後、稀塩酸で煮沸加水分解し、少量の IX および構造不明の m.p. 206~207°(decomp.) の化合物を得た。今回これを再検討し、XII を V 同様に反応および後処理を行なって、3-methoxy-4-chloromethyl-6-chloropyridazine (XV) (収率 11%), 3-methoxy-6-chloro-4-pyridazinemethanol (XIII) (収率 8%, IR cm^{-1} : ν_{OH} 3279), 1-hydroxy-3-methoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (IX) (収率 9.4%), 3-methoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (XVI) (収率 8%), および 3-methoxy-4-methyl-6-chloropyridazine (XIV) (収率 1%) を分離した。

XIII は VII 同様酸化すると、3-methoxy-6-chloro-4-pyridazinecarboxylic acid (XVII) を生じ、XVII を稀酸で加水分解すると、m.p. 219~220° の 3-oxo-6-chloro-2,3-dihydro-4-pyridazinecarboxylic acid (XX) を生ずるが、XVII は 3-methoxy-4-methyl-6-chloropyridazine (XIV) の酸化により得たカルボン酸と一致し、XX は倉石等⁹⁾の方法によって製したものと一致することを、いずれも混融および IR スペクトルの比較により確認した。ただし、倉石等は XVIII の酸化によって直ちに XX を得ているが、著者は XVIII の酸化生成物として 3,6-dichloro-4-pyridazinecarboxylic acid (XIX) を得たので、これを加水分解して XX を得た。XV を炭酸ナトリウム水溶液中加熱すると樹脂化し、酢酸中酢酸ナトリウム存在下加熱すると 6 位塩素のみ反応して 3-methoxy-4-chloromethyl-6(1H)-pyridazinone (XXI) を生ずるが、XIII 同様酸化した後直ちに稀酸で加水分解すると XX を与える。以上の結果から XIII, XV の構造を上記のように確認した。XVI,³⁾ IX,⁵⁾ XIV^{5,10,11)} はそれぞれ標準品と混融および IR スペクトルの比較によって確認した。この反応において XIV は XII の脱オキシ化により、XVI は XIV がさらに二次的に無水酢酸と反応して生じたものと推定されるが、IX, XVI の生成の際に生じた acetyl chloride が XII

8) J. Druet, Kd. Meier, K. Eichenberger: *Helv. Chim. Acta*, **37**, 121 (1954).

9) T. Kuraishi: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **5**, 587 (1957).

10) 森: 本誌, **82**, 304 (1962).

11) S. Linbolter, *et al.*: *Acta Chem. Scand.*, **15**, 1660 (1961) (*C.A.*, **56**, 14276 (1962)).

に作用して XV を生じたものと思われる。事実, XII を単に acetyl chloride とともに煮沸還流させるのみで XV および XIII が各 37% および 11% の収率で得られた。

異項環 N-オキサイドに対して, オキシン塩化リン^{12,13)} 塩酸¹⁴⁾ あるいはパラトルエンスルホン酸クロライド^{15,16)} を作用させることにより側鎖のクロル置換体を得る例が既に知られているが, 最近 Voza¹⁷⁾ は α -pico-line N-oxide が acetyl chloride および benzoyl chloride によって主成物として ω -acyloxy 体を, 副産物として ω -chloro 体を生ずることを報告している。XV の生成も, これらと軌を一にするものと思われる。

実験の部^{*5}

3,6-Dimethoxypyridazine 1-oxide (I) と無水酢酸との反応 I 2.5 g. を Ac_2O 15 ml. に溶解, 2 hr. 煮沸還流後 Ac_2O を減圧留去し, 残留物を氷水にかけ, 析出沈殿を濾取水洗乾燥すると m.p. 128~129° の 1-acetoxy-3-methoxy-6(1H)-pyridazinone (II) 2 g. (68%) が得られる。(iso-Pr)₂O より再結晶して m.p. 130~131° の無色板状晶。FeCl₃ 水溶液に呈色しない。C₇H₉O₄N₂ Anal. Calcd.: C, 45.65; H, 4.38; N, 15.21. Found: C, 45.32; H, 4.27; N, 15.18. IR cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1799, 1686. 粗 II 濾取後の濾液は室温に放置するとしだいに FeCl₃ に黒紫色を呈する。Na₂CO₃ アルカリ性として数時間放置後 CHCl₃ にて抽出, CHCl₃ 層 Na₂SO₄ 乾燥後 CHCl₃ 留去, 残渣を (iso-Pr)₂O より再結晶して m.p. 71~72° の無色板状結晶 (IV) 0.57 g. (23%) を得る。1,3-dimethoxy-6(1H)-pyridazinone と混融して融点降下を示さない。水層は HCl 酸性として減圧で乾固し, 残渣を CHCl₃ で抽出, CHCl₃ を留去すると m.p. 176~177° の 1-hydroxy-3-methoxy-6(1H)-pyridazinone (III) 0.21 g. (9%) を得る。MeOH より再結晶すると無色柱晶 m.p. 177~178°, III の標準品と混融して融点降下を示さない。

1-Acetoxy-3-methoxy-6(1H)-pyridazinone (II) の加水分解 II 0.3 g. を水 10 ml. とともに 95° の水浴上に 30 min. 加熱した後減圧で濃縮乾固し, 残渣を EtOH-Et₂O より再結晶, m.p. 176~177° の無色針状晶 0.2 g. (87%) を得る。1-hydroxy-3-methoxy-6(1H)-pyridazinone (III) の標準品⁵⁾ と混融して融点降下を認めない。

3,6-Dimethoxypyridazine 1-oxide (I) の転位 I 8 g. を 150~160° の油浴上 7 hr. 加熱溶融させる。冷後 Et₂O で洗浄し, 不溶物 (0.7 g., 9%) は (iso-Pr)₂O より再結晶して m.p. 155°, 原料の I と混融して融点降下を認めない。Et₂O 溶液は Et₂O 留去, 残渣を (iso-Pr)₂O より再結晶して m.p. 71~73° の結晶 5.2 g. (65%) を得る。1,3-dimethoxy-6(1H)-pyridazinone⁵⁾ と混融して融点降下を認めない。

4-Methyl-3,6-dimethoxypyridazine 1-oxide (V) と無水酢酸との反応 V 2.5 g. を Ac_2O 15 ml. に溶解し, 95~100° の水浴上 2 hr. 加熱した後 Ac_2O を減圧で留去, 残留物に氷水, ついで Na₂CO₃ 水溶液を加えてアルカリ性とし, 一夜室温に放置する。CHCl₃ で抽出して CHCl₃ 層と水層に分け, 水層は HCl で酸性とした後減圧乾固し, 残渣を CHCl₃ にて抽出, CHCl₃ 留去, EtOH より再結晶して m.p. 202~204° の無色針状晶 0.09 g. (4%) を得る。さらに再結晶を行なって m.p. 204~205° を示し, 1-hydroxy-3-methoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone の標準品 (m.p. 204~205°) と混融して融点降下を示さない。CHCl₃ 層は Na₂SO₄ で乾燥後 CHCl₃ 留去し, 残渣をベンゼンに溶解して Al₂O₃ クロマトグラフィーを行ない, 初めの部分より m.p. 50~62° の結晶を 1.34 g. 得, 石油ベンジンより再結晶して m.p. 62~64° の無色稜柱晶 1 g. (32%) を得る。さらに再結晶をくり返すと m.p. 66° となる。C₉H₁₃O₄N₂ (VI) Anal. Calcd.: C, 50.94; H, 5.70; N, 13.20. Found: C, 51.17; H, 5.94; N, 12.81. IR cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1739. Al₂O₃ 柱をさらに CHCl₃ で展開すると黄褐色の油状物を少量得るが, これについては精査していない。ついで淡褐色の結晶が得られ, ベンゼンより再結晶して m.p. 159~160° の無色葉状晶 0.45 g. (18%) を与える。さらに再結晶をくり返すと m.p. 161~161.5° となる。C₇H₁₀O₃N₂ (VII) Anal. Calcd.: C, 49.40; H, 5.92; N, 16.46. Found: C, 49.70; H, 6.04; N, 15.97. m.p. 62~64° の VI 1 g. をとった母液より溶媒留去後 10% Na₂CO₃ を加えて 1 hr. 煮沸還流し, 冷後 CHCl₃ 抽出, CHCl₃ 留去。残渣をベンゼンに溶解, Al₂O₃ クロマトグラフィーを行なう。ベンゼン-CHCl₃ (1:1) 混液で展開した部分より 0.08 g. (3.5%) の m.p. 77~83° の結晶を得, 石油ベンジンより再結晶して m.p. 83~84.5° の無色結晶, 0.04 g. (1.8%)。4-methyl-3,6-dimethoxypyridazine (VIII) の標準品 (m.p. 84~85°) と混融して融点降下を認めない。さらに Al₂O₃ 柱を CHCl₃-MeOH (95:5) 混液で展開, 無色板状晶, m.p. 159~160°, 0.12 g. (4.8%) を得る。前述の VII と混融して融点降下を認めない。

*5 融点はいずれも未補正值。IR スペクトルは島津 IR 型赤外分光光度計を用いて測定した。

12) R. A. Baxter, G. T. Newbold, F. S. Spring: J. Chem. Soc., 1948, 1859.

13) 加藤: 本誌, 75, 1236, 1239 (1955).

14) G. T. Newbold, F. S. Spring: J. Chem. Soc., 1948, 519.

15) 松村: 日化, 74, 363 (1953); 82, 616 (1961).

16) 谷田: 本誌, 78, 611 (1958).

17) J. F. Voza: J. Org. Chem., 27, 3856 (1962).

3,6-Dimethoxy-4-pyridazinemethanol acetate (VI) の加水分解 VI 0.2 g. を 5% Na_2CO_3 10 ml. に加えて 1 hr. 煮沸還流し、冷却して析出する無色針状晶を濾取、水洗、乾燥して m.p. 162~162.5° を示す。前述の VII と混融して融点降下を示さない。収量 0.13 g. (81%)。

1-Acetoxy-3-methoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (XI) V 1 g. を氷冷下 AcCl 10 ml. に加え、2 hr. 煮沸還流する。 AcCl 留去後、残渣に氷水を加え、析出する結晶を濾取、水洗、乾燥して m.p. 99~100°。Beilstein 反応陰性、 FeCl_3 水溶液に呈色しない。収量 1.1 g. (95%)。(*iso-Pr*) $_2\text{O}$ より再結晶して m.p. 99~99.5° の無色プリズム状晶 1 g. を得る。 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 48.48; H, 5.09; N, 14.14. Found: C, 48.24; H, 5.08; N, 14.01. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1667, 1802. 酢洗液を減圧乾固して常法通り処理し、m.p. 203~204° の IX 0.13 g. を得る。標準品と混融して融点降下を示さない。

1-Acetoxy-3-methoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone (XI) の加水分解 XI 0.5 g. を 5 ml. の水に加え、95~100° の水浴上に 1 hr. 加熱、減圧下濃縮後冷却、析出結晶を濾取、m.p. 198~200° の粗製 IX 0.4 g. を得る。MeOH より再結晶して m.p. 203~204°, 無色針状晶。IX の標準品 (m.p. 204~205°) と混融して融点降下を示さない。収量 0.28 g. (71%)。

3-Methoxy-4-methyl-6-chloropyridazine 1-oxide (XII) と無水酢酸との反応 XII 6 g. を Ac_2O 30 ml. に加え、90~95° の水浴上 2 hr. 加熱後減圧で Ac_2O を留去、残留物に氷水ついで Na_2CO_3 水溶液を加えアルカリ性とし一夜放置、 CHCl_3 で抽出して CHCl_3 層と水層に分ける。水層は HCl 酸性とし、減圧濃縮乾固し、残渣を熱 CHCl_3 で抽出、 CHCl_3 留去して残渣 (1 g.) を MeOH よりくり返し再結晶し、m.p. 205~206° の無色針晶 0.5 g. (9.4%) を得る。IX の標準品 (m.p. 204~205°) と混融して融点降下を認めない。 CHCl_3 層は CHCl_3 留去後、残渣をベンゼンに溶解し、 Al_2O_3 クロマトグラフィーを行なう。最初の流出部より m.p. 55~60° の結晶 1 g. を得、石油ベンジンより再結晶して m.p. 63~64° の 3-methoxy-4-chloromethyl-6-chloropyridazine (XV) 0.72 g. (11%) を得る。さらに再結晶して m.p. 64~65°, 無色柱晶。 $\text{C}_8\text{H}_8\text{ON}_2\text{Cl}_2$ Anal. Calcd.: C, 37.34; H, 3.13; N, 14.52. Found: C, 37.57; H, 3.28; N, 14.72. さらに CHCl_3 で展開し、少量の油状物を得た後、淡褐色結晶 0.57 g. を得、ベンゼンより再結晶して m.p. 150~151° の 3-methoxy-6-chloro-4-pyridazine-methanol (XIII) 0.48 g. (8%) を得る。 $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 41.87; H, 4.17; N, 15.28. Found: C, 41.26; H, 4.01; N, 16.03. IR cm^{-1} : ν_{OH} 3279 (Nujol). さらに Al_2O_3 柱を CHCl_3 -MeOH (95:5) 混液で展開して 0.76 g. の固体を得、MeOH より再結晶して m.p. 212~213°, 0.4 g. (8%)。さらに再結晶をくり返して m.p. 214~215°, 3-methoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone の標準品と混融して融点降下を示さない。XV を取った再結晶母液より溶媒留去し、10% Na_2CO_3 10 ml. を加えて 1 hr. 煮沸後 Et_2O で抽出。 Al_2O_3 処理を行なって樹脂状物を除いた後 Et_2O 留去、残渣を石油ベンジンより再結晶して m.p. 116° の 3-methoxy-4-methyl-6-chloropyridazine 0.05 g. (1%) を得る。標準品と混融して融点降下を示さない。

3-Methoxy-4-chloromethyl-6-(1H)-pyridazinone (XXI) XV 0.1 g. を AcONa 0.1 g. とともに AcOH 5 ml. に加え、1 hr. 煮沸還流する。減圧で AcOH 留去後氷水を加え析出沈殿濾取、水洗、乾燥して m.p. 210°, 収量 0.08 g. (88%)。AcOEt より再結晶すると m.p. 213~214° の無色針状晶として得られる。 $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 41.28; H, 4.04; N, 16.05. Found: C, 41.18; H, 3.97; N, 15.61. IR cm^{-1} : ν_{CO} 1678 (Nujol)。

3-Methoxy-4-chloromethyl-6(1H)-pyridazinone (XXI) の還元 XXI 0.2 g., 5% Pd-C 0.1 g., conc. NH_4OH 1 ml., 水 20 ml. の混液を常温常圧で接触還元するとほぼ計算量の H_2 を吸収して反応は終わる。触媒濾去後酢液を CHCl_3 で抽出、 Na_2SO_4 乾燥後 CHCl_3 留去、m.p. 214° の無色結晶 0.13 g. (81%) を得る。Beilstein 反応陰性、3-methoxy-4-methyl-6(1H)-pyridazinone の標準品 (m.p. 214~215°) と混融して融点降下を示さない。

3-Methoxy-4-methyl-6-chloropyridazine 1-oxide (XII) とアセチルクロライドとの反応 XII 1 g. を氷冷下 8 ml. の AcCl に加え、1 hr. 煮沸還流を行なう。 AcCl 留去後残留物を氷水にあげ、 Na_2CO_3 でアルカリ性とし、 CHCl_3 で抽出、 CHCl_3 層は Na_2SO_4 乾燥後 CHCl_3 留去、1.3 g. の油状残渣を得る。これをベンゼンに溶解、 Al_2O_3 クロマトグラフィーを行ない、ベンゼンで展開流出した部分より 0.54 g. の無色柱状晶を得る。石油ベンジンより再結晶して m.p. 65~66°, 収量 0.41 g. (37%)。前述の XV と混融して融点降下を示さない。さらに CHCl_3 で展開した部分より得た固体 (0.13 g.) をベンゼンより再結晶し、m.p. 148~149°, 無色柱晶 0.11 g. (11%) を得る。前述の XIII と混融して融点降下を示さない。

3,6-Dimethoxy-4-pyridazinecarboxylic acid (X) i) 4-methyl-3,6-dimethoxypyridazine (VIII) 5 g. を conc. H_2SO_4 30 ml. に溶解し、攪拌下 30° 以下で $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 15.5 g. (計算量の 1.6 倍) を 70 ml. の conc. H_2SO_4 に懸濁した液を滴下する (2.5 hr. を要す)。滴下終了後室温 (20~30°) に一夜放置、反応液を氷水約 600 ml. にあげ、 Na_2CO_3 を加え pH 2 とし、 Et_2O で連続抽出を行なう。 Et_2O 層は NaHCO_3 水溶液で洗浄。 Et_2O 留去して 0.9 g. (18%) の白色結晶を得る。石油ベンジンより再結晶して m.p. 84~85°, 原料の VIII (m.p. 85~86°) と混融して融点降下を示さない。 NaHCO_3 層は pH 2 とし Et_2O で連続抽出、 Et_2O 留去して 2.23 g. の白色固体を得る。 Et_2O より再結晶、m.p. 153~154° の無色結晶 1.43 g. (24%) を得る。さらに Et_2O より再結晶、m.p. 156° を示す。 $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 45.65; H, 4.38; N, 15.21. Found: C, 45.27; H, 4.38; N, 14.93. IR cm^{-1} : ν_{CO} 1720 (Nujol)。

ii) XIII 3.4 g. を conc. H_2SO_4 20 ml. に溶解し, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 4.7 g. (計算量の 1.2 倍) を conc. H_2SO_4 40 ml. に懸濁した液を 20° 以下で攪拌下加え (約 1.25 hr. を要する), 室温 ($20\sim 30^\circ$) に一夜放置する. 反応液を氷水約 1 L. にあけ, i) 同様後処理して 0.4 g. (12%) の原料を回収, m.p. $134\sim 144.5^\circ$ の粗製のカルボン酸 2.6 g. を得る. Et_2O より再結晶, m.p. $155\sim 156^\circ$ の無色結晶 1.4 g. (38%) を得る. i) で得た X と混融, 融点降下を示さない. IR も全く一致する.

3-Methoxy-6-chloro-4-pyridazincarboxylic acid (XVII) i) XIV 3 g. を 20 ml. の conc. H_2SO_4 に溶解し, これに $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 9.1 g. (計算量の 1.6 倍) を 40 ml. の conc. H_2SO_4 に懸濁した液を滴下する (30° 以下, 約 2 hr. を要す). 滴下後室温に一夜放置, 氷水約 500 ml. にあけ, 以下 VII の酸化と同様に後処理して m.p. $153^\circ(\text{decomp.})$ の粗製カルボン酸 (XVII) 2.2 g. (61%) および m.p. $149^\circ(\text{decomp.})$ の第二結晶 0.4 g. (11%) を得る. Et_2O または水より再結晶して m.p. $158.5^\circ(\text{decomp.})$ の無色針状晶として得る. $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 38.21; H, 2.67; N, 14.86. Found: C, 38.04; H, 2.67; N, 15.31. IR cm^{-1} : ν_{CO} 1747 (Nujol).

ii) XIII 0.3 g. を 2 ml. の conc. H_2SO_4 に溶解, これに $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 1.6 g. (計算量の 1.4 倍) を conc. H_2SO_4 5 ml. に懸濁した液を $20\sim 25^\circ$ で攪拌下滴下 (約 0.5 hr. を要す), さらに 5 hr. 同温度に保った後反応液を氷水 50 ml. にあけ, i) 同様後処理を行ない, 粗製の XVII 0.25 g. を得る. Et_2O より再結晶して m.p. $158.5^\circ(\text{decomp.})$ の無色針晶 0.2 g. (63%) を得る. i) で得た XVII と混融して融点降下を認めず, IR も全く一致する.

3,6-Dichloro-4-pyridazincarboxylic acid (XIX) 4-methyl-3,6-dichloropyridazine (XVIII) 6.5 g. を 20 ml. の conc. H_2SO_4 に溶解し, これに $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 14 g. (計算量の 1.6 倍) を 40 ml. の conc. H_2SO_4 に溶解した液を, 攪拌下 $35\sim 40^\circ$ で加え (約 3 hr. を要す), 以後 2 hr. 40° に保温, 氷水 500 ml. にあけ, 以下 VII および XIV の酸化と同様に後処理を行ない, 約 6 g. の粗製カルボン酸 m.p. $136^\circ(\text{decomp.})$ を得, これを Me_2CO -ヘキサンより再結晶して m.p. $144^\circ(\text{decomp.})$ の無色結晶 2.5 g. (33%) を得る. $\text{C}_5\text{H}_2\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2$ Anal. Calcd.: C, 31.11; H, 1.04; N, 14.52. Found: C, 31.30; H, 1.05; N, 14.35. IR cm^{-1} : ν_{CO} 1733 (Nujol).

3-Oxo-6-chloro-2,3-dihydro-4-pyridazincarboxylic acid (XX) i) (XIX) 0.5 g. を 10 ml. の水に溶解し, 1 hr. 煮沸還流後氷冷し, 析出する結晶を濾取, 水洗, 乾燥する. m.p. 205° . 水より再結晶して無色プリズム晶 m.p. $209\sim 210^\circ$, 収量 0.3 g. (62%). 減圧下 $100\sim 110^\circ$ に乾燥して m.p. $219\sim 220^\circ$ となる. 倉石⁹⁾の記載は 1 分子の結晶水を有するもの m.p. $209\sim 210^\circ$, 無水物は m.p. 216° である. $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 31.19; H, 2.62. Found: C, 31.12; H, 2.67. $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 34.40; H, 1.73; N, 16.05. Found: C, 34.46; H, 1.98; N, 16.02. IR cm^{-1} : ν_{CO} 1636, 1751 (Nujol).

ii) XVII 0.5 g. を 2N HCl 10 ml. に加え, $90\sim 95^\circ$ の水浴上 1 hr. 加温, 氷冷して析出する無色プリズム晶を濾取, 水洗, 乾燥して m.p. 207° , 0.5 g. 水より再結晶, m.p. $209\sim 210^\circ$, 0.45 g. (88%). 脱水して m.p. $219\sim 220^\circ$. i) で得た XX と混融して融点降下を示さず, IR も全く一致する.

3-Methoxy-4-chloromethyl-6-chloropyridazine (XV) の酸化 XV 0.3 g. を conc. H_2SO_4 2 ml. に溶解し, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 0.49 g. (計算量の 1.6 倍) を 5 ml. の conc. H_2SO_4 に懸濁した液を攪拌下 $25\sim 30^\circ$ で滴下, 以後室温で一夜攪拌, 氷水にあけ XIV の酸化と同様に後処理して m.p. $144^\circ(\text{decomp.})$ の無色固体 0.32 g. を得る. これに N HCl 5 ml. を加え, $90\sim 95^\circ$ の水浴上 1 hr. 加温し, 氷冷, 析出する無色プリズム状晶を濾取, 水洗, 乾燥して m.p. $215^\circ(\text{decomp.})$, 収量 0.2 g. (67%). 減圧下 $100\sim 110^\circ$ に加温乾燥して m.p. $218\sim 219^\circ(\text{decomp.})$, 前述の XX と混融して融点降下を認めず, IR も全く一致する.

終りに当たり, 御鞭撻, 御助言を賜りました東京大学名誉教授 落合英二先生, 岡本敏彦教授に深謝致します. また, IR スペクトル測定のをとられた当社大阪製造所研究部 大井尚文氏, 元素分析を行なって戴いた岩井, 西村, 藤田, 高橋の諸氏, 実験に協力された近田充弘氏に感謝致します.