薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (8) 940 ~ 941 (1967)

UDC 547.852.7.04.07

160. 林 英作, 大石悦男: Phthalazine 誘導体に関する研究 (第4報^{*1})

1-Phenylphthalazine 3-Oxide と Acetophenone との反応について

Eisaku Hayashi and Etsuo Oishi: Phthalazines. IV.^{*1} On the Reaction of 1-Phenylphthalazine 3-Oxide with Acetophenone.

(Shizuoka College of Pharmacy^{*2})

Application of acetophenone (II) to 1-phenylphthalazine 3-oxide (I) in the presence of sodium hydroxide at room temperature affords 2-(2-oxido-4-phenyl-1-phthalazinyl)acetophenone (III), which is deoxygenated by phosphorus tribromide to 2-(4-phenyl-1-phthalazinyl)acetophenone (V)¹⁾. Since the alkaline hydrolysis of III gives 1-methyl-4-phenylphthalazine 2-oxide (VI)¹⁾, the structure of III seems certain. Oxidation of V with monoperphthalic acid gives, not its N-oxide, but a substance assumed to be phenyl(4-phenyl-1-phthalazinyl)glyoxal (VIII).

(Received December 19, 1966)

1-phenylphthalazine 3-oxide (I) に acetophenone (II) を水酸化ナトリウムの存在下, 常温で作用させると 2-(2-oxido-4-phenyl-1-phthalazinyl)acetophenone (III) が低い収率 (13%) ではあるが生成する. III の構造はつぎのようにして確認した.

i) III に三臭化リンを作用させて得られるものは, 1-(methylsulfonyl)-4-phenylphthalazine (IV) に水酸化ナトリウムあるいはナトリウムアミドの存在下に II を反応させて得られる 2-(4-phenyl-1-phthalazinyl)acetophenone (V) と一致した.

^{*1} 第3報: 本誌, 87, 807 (1967).

^{*2} Oshika, Shizuoka.

(V)¹⁾と一致する.

ii) III をアルカリ性で加水分解して得られるものは, I に methylmagnesium iodide を作用させて得られる 1-methyl-4-phenylphthalazine 2-oxide (VI)¹⁾と一致する. VI は 1-methyl-4-phenylphthalazine (VII) にモノ過フタル酸を作用させても得られる.¹⁾

なお V にモノ過フタル酸を作用させると V の N-oxide は得られないで phenyl (4-phenyl-1-phthalazinyl) glyoxal (VIII) と推定される物質が得られる.

I と II との反応過程を考察するとまず第1段階で 2-(1,2-dihydro-2-hydroxy-4-phenyl-1-phthalazinyl)acetophenone (K) の生成することが予想される. K から III が生成するためには H₂ が脱離しなければならない. 何とその水素の受容体となるかは明らかでない. また, 本反応では III の収量が低く同時に粘稠物が相当に生成するが, この構造は明らかでない.

この反応の過程については不明の部分もありなお検討すべき点もあるが, ketone carbanion が N-oxide に反応し N $\rightarrow$ O 基の α 位に置換されるという反応は現在までに報告されていないものであって興味がある.

実験の部

1-Phenylphthalazine 3-oxide (I) と acetophenone (II) との反応 I 2.50 g. を II 50 ml. に溶かし, これに NaOH aq. (NaOH 3.30 g. を H₂O 3.3 ml. に溶かす) を加え常温で 1.5 hr. はげしく振盪. 後 AcOH 7.0 ml. を加えて弱酸性とし, ベンゼン 40 ml. を加えてベンゼン+II の層を分取, 水洗, つぎに水蒸気蒸留を行なってベンゼンおよび II を除き, 残留分を CHCl₃ で抽出, CHCl₃ 層を水洗, Na₂SO₄ で乾燥, CHCl₃ を留去, 得られる粘稠物を少量のベンゼンに溶かし活性 Al₂O₃ のカラムに通し, ベンゼンついで CHCl₃ で展開溶出. 構造不明の黄色粘稠物について I と II の反応生成物, 最後に未反応の I 770 mg. (31%) が溶出される. I と II との反応生成物はベンゼンから再結晶して淡黄色リン片状結晶. m.p. 184~185°. C₂₂H₁₆O₂N₂ (2-(2-oxido-4-phenyl-1-phthalazinyl)acetophenone (III)) Anal. Calcd.: C, 77.63; H, 4.74; N, 8.26. Found: C, 77.5; H, 4.9; N, 8.1. IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1678 cm⁻¹ (C=O). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 251 (4.62), 304 (4.15), 314 (4.13), 370 (3.57). 収量 515 mg. (13%).

III と三臭化リンとの反応 III 130 mg. を CHCl₃ 3.5 ml. に溶かし, PBr₃ 220 mg. を加え, 1 hr. 加熱還流. 後水中に入れ 15% K₂CO₃ で中和し, CHCl₃ で抽出. CHCl₃ 抽出液は水洗, Na₂SO₄ で乾燥, CHCl₃ を留去. 得られる結晶は EtOH+CHCl₃ から再結晶. 黄色針状結晶. m.p. 193~194°. 別途に合成¹⁾した 2-(4-phenyl-1-phthalazinyl)acetophenone (V) と一致する. 収量 85 mg. (69%).

III の加水分解 III 100 mg. を EtOH 6 ml. に溶かし, これに NaOH aq. (NaOH 500 mg. を H₂O 0.5 ml. に溶かす) を加え, 10 min. 加熱還流. 後減圧下に蒸発乾固し, H₂O, CHCl₃ それぞれ 10 ml. を加えて振り, CHCl₃ 層を分取, 水洗, Na₂SO₄ で乾燥. CHCl₃ を留去, 得られる結晶をベンゼン+石油ベンジンから再結晶. 淡黄色針状結晶. m.p. 166~168°. 別途に合成¹⁾した 1-methyl-4-phenylphthalazine 2-oxide (VI) と一致する. 収量 50 mg. (72%).

V のモノ過フタル酸による酸化 V 200 mg. を CHCl₃ 5 ml. に溶かし, これにモノ過フタル酸のエーテル溶液 (活性酸素 12 mg./ml.) 0.7 ml. を加え, 1 夜冷蔵庫中 (10° 以下) に放置後, CHCl₃ をいくらか加え 15% K₂CO₃ を加えて振って CHCl₃ 層を分取, 水洗, Na₂SO₄ で乾燥, CHCl₃ を留去, 得られる結晶をベンゼン+石油ベンジンから再結晶. 黄色柱状結晶. m.p. 150~151°. C₂₂H₁₄O₂N₂ (phenyl(4-phenyl-1-phthalazinyl)glyoxal (VIII)) Anal. Calcd.: C, 78.09; H, 4.17; N, 8.28. Found: C, 78.1; H, 4.0; N, 8.3. IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1685, 1657 (O=C=C=O). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ) 247 (4.46), 481 (4.00), 323 (3.84) (肩), 407 (3.05), 428 (3.01). 収量 140 mg. (69%).

元素分析を施行された成田九州男, 天野浩子, 加藤智枝の三氏, UV スペクトルを測定された山本佳苗氏に感謝する.

静岡薬科大学

1) 林, 大石: 本誌, 87, 807 (1967).