Phthalazine 誘導体に関する研究 (第7報¹⁾) 1-(Methylsulfonyl)-
phthalazine と求核試薬との反応について

大石悦男

静岡薬科大学²⁾

Phthalazines. VII.¹⁾ On the Reaction of 1-(Methylsulfonyl)-
phthalazine with Nucleophiles

ETSUO ÔISHI

Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received January 16, 1969)

The ring carbon at 1-position in 1-(methylsulfonyl)phthalazine (I) is active to nucleophilic reagents, same as that in 1-(methylsulfonyl)-4-phenylphthalazine, and reacts with sodium methoxide, butylamine, aniline, hydrazine, and hydroxylamine to form 1-methoxy- (VIa), 1-butylamino- (VIb), 1-anilino- (VIc), 1-hydrazino- (VID), and 1-hydroxylamino-phthalazine (VIE). VIa to VIE were identified with samples synthesized from 1-chlorophthalazine (II) and the above reagents (Table I).

I also reacts with active methylene compounds such as ethyl cyanoacetate, ethyl acetoacetate, phenylacetonitrile, diethyl malonate, malononitrile, and acetonitrile to form ethyl α -cyano-1-phthalazineacetate (VIIIa), ethyl α -acetyl-1-phthalazineacetate (VIIIb), α -phenyl-1-phthalazineacetonitrile (VIIIc), diethyl 1-phthalazinemalonate (VIIId), and 1-phthalazinemalononitrile (VIIIe). The reaction of I and phenylacetonitrile afforded, besides VIIIc, a structurally unknown substance of mp 244–246°, while the reaction of I and acetonitrile produced a minute amount of a substance assumed to be bis(1-phthalazinyl)acetonitrile (VIIIg') and not the anticipated 1-phthalazineacetonitrile (VIIIg) (Tables II and III).

I differs from 1-(methylsulfonyl)-4-phenylphthalazine in its reaction with ketone carbanion and the phenyl group in 4-position was found to affect the direction of this reaction. Reaction of I in dehyd. benzene, in the presence of sodium amide, with ketones afforded 1-(1-phthalazinyl)-2-propanone (Xc) and 2-(1-phthalazinyl)-3-pentanone (Xd) in respective yield of 8% and 14% from the reaction with acetone and diethyl ketone, same as in the reaction of II with these ketones. Reaction of I with acetophenone, propiophenone, and cyclohexanone failed to produce the expected compounds and only XIVa–x, XIVb, and XIVe were obtained (Table VI). The same reaction of I with ketones in the presence of sodium hydroxide also produced XIVa–e and not the anticipated Xa–e. Prolonged reaction of I and acetophenone also gave XIVa–x, besides XIVa. The structure of XIVa–x is now being examined (Table VII). The structure of XVa to XVe was presumed from the analytical values and from IR, UV, NMR, and mass spectral data of XIVa to XIVe and the compounds (XVa to XVe) obtained by conversion of their $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ group with $-\text{CN}$. For example, XIVd was assumed to be 2-[1,2-dihydro-2-(1-phthalazinyl)-4-(methylsulfonyl)-1-phthalazinyl]-3-pentanone and XVd to be 3,4-dihydro-4-(1-methyl-2-oxobutyl)-3-(1-phthalazinyl)-1-phthalazine-carbonitrile (Chart 3).

Phthalazine 環の1位にある CH_3SO_2 -基が種々の求核試薬によって容易に置換されることは、1-(methylsulfonyl)-4-phenylphthalazine について報告してきたが³⁾、さらに 1-(methylsulfonyl)phthalazine (I) についても同様の反応の検討を行なった。その結果、ketone carbanion との反応において4位の phenyl 基の有無により反

1) 第6報: 林 英作, 大石悦男, 手塚忠夫, 江間公子, 薬誌, **88**, 1333 (1968).

2) Location: 160 Oshika, Shizuoka.

3) a) 林 英作, 東野武郎, 大石悦男, 佐野 勝, 薬誌**87**, 687 (1967); b) 林 英作, 大石悦男, 薬誌, **87**, 807 (1967); c) 林 英作, 大石悦男, 薬誌, **88**, 83 (1968).

応方向に大きな差異のあることを見いだした。なお π 電子欠乏部位にある塩素が種々の求核試薬によって置換されることは各種の環系で周知の事実であるが、求核試薬として ketone carbanion との反応についてはほとんど試みられていない。そこで 1-chlorophthalazine (II) と ketone carbanion との反応として、 NaNH_2 の存在下においてケトンとの反応を試みた結果を合わせて報告する。

ここに用いる I は 1 (methylthio)phthalazine (III) をベンゼンあるいはジオキサンに溶かし、硫酸マグネシウムの存在下中性で過マンガン酸カリウムの水溶液と室温で激しく振盪して酸化を行なえば、合成される。I は比較的不安定な物質で、空气中に放置しておくと数日で分解され、酸あるいはアルカリ水溶液によって容易に分解されて、1(2H)-phthalazinone (IV) に変化する。したがって III を酸化する際、酢酸中で過マンガン酸カリウムあるいは過酸化水素との反応を行なうと、I は得られないで IV のみが得られる。

I 1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) と一般求核試薬との反応について

1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) に一般求核試薬として、sodium methoxide (Va), butylamine (Vb), aniline (Vc), hydrazine (Vd), hydroxylamine (Ve) を作用させると、I は容易に求核置換を受け、1-methoxyphthalazine (VIa), 1-butylaminophthalazine (VIb), 1-anilinophthalazine (VIc), 1-hydrazinophthalazine (VID), 1-hydroxylaminophthalazine (VIE) を生成し、I の 1 位の環炭素は求核活性を示す。ここに得られる VIa—e の各生成物は、1-chlorophthalazine (II) と各求核試薬 Va—e との反応生成物の標品と混融確認した。その結果を Table I に示す。

TABLE I. Reaction of 1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) with Nucleophilic Reagents (Va—e)

Nucleophilic reagents	Products	Yield (%)	Appearance (recryst. solvt. ^{c)})
$\text{CH}_3\text{O}^-\text{Na}^+$ (Va)	$\text{Pa}^a\text{-OCH}_3$ (VIa)	52 (70) ^{b)}	pale yellow powders (Ether)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ (Vb)	$\text{P-NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ (VIb)	82 (95)	white needles (B. + P.B.)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH}_2$ (Vc)	$\text{P-NHC}_6\text{H}_5$ (VIc)	68 (30)	pale yellow needles (C. + B.)
H_2NNH_2 (Vd)	P-NHNH_2 (VID)	71 (77)	yellow needles (EtOH)
H_2NOH (Ve)	P-NHOH (VIE)	55 (57)	yellow prisms (MeOH)

b) Yield of reaction of II with Va—e

c) b.: benzene p.b.: petroleum benzine (bp 60—80°) c.: chloroform

II ナトリウムアミド存在下における 1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I), と活性メチレン化合物との反応

すでに 1-(methylsulfonyl)-4-phenylphthalazine と活性メチレン化合物との反応結果については報告したが、さらに 1-(methylsulfonyl)phthalazine (I) と活性メチレン化合物との反応の検討を行なった。

足立等⁴⁾ は 1-chlorophthalazine (II) と活性メチレン化合物、すなわち ethyl cyanoacetate (VIIa), ethyl acetoacetate (VIIb), phenylacetonitrile (VIIc), diethyl malonate (VIId), malononitrile (VIIe), diphenylmethane (VIIIf), とを無水ベンゼン中 NaNH_2 存在下反応させ、VIIb, VIIIf, の場合には原料回収に終わったが、他の活性メチレン化合物、VIIa, VIIc, VIId, VIIe との反応生成物、ethyl α -cyano-1-phthalazineacetate (VIIIa), α -phenyl-1-phthalazineacetoneitrile (VIIIc), diethyl 1-phthalazinemalonate (VIId), 1-phthalazinemalononi-

4) Y. Mizuno, K. Adachi, K. Ikeda, *Chem Pharm. Bull.* (Tokyo), **2**, 225 (1954).

trile (VIIIe) を得たことを報告している。われわれは活性メチレン化合物として, VIIa, VIIb, VIIc, VIId, VIIe, を用い, 無水ベンゼン NaNH_2 中存在下において, carbanion を生成すると予想されるような活性水素を持った acetonitrile (VIIg) についても反応を行なった。その結果, VIIa—e, よりその生成が予想された VIIIa, ethyl α -acetyl-1-phthalazineacetate (VIIIb), VIIIc—e を捕捉したが, VIIc との反応においては VIIIc を 11% 得る他に構造不明の mp 244—246° の物質をかなりの量捕捉するが, この物質の構造については現在研究中である。しかし VIIg との反応では, その生成が予想される 1-phthalazineacetonitrile (VIIIg) は捕捉されず, 構造不明の多量の粘稠物および原料 I を 50% 回収するとともに, VIIg にさらに I が作用して生成したと考えられる, bis(1-phthalazinyl)acetonitrile (VIIIg') と推定される物質が微量得られたが, この VIIIg' の構造は, 1-(methylsulfonyl)-4-phenylphthalazine と VIIg との反応において捕捉した, bis(4-phenyl-1-phthalazinyl)-acetonitrile^{3e)} との赤外線吸収 (IR) スペクトル, 紫外線吸収 (UV) スペクトルの比較および元素分析値よりその構造を推定した。

TABLE II. Reaction of 1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) with Active Methylene (Methine) Compounds (VII) in Benzene in the Presence of Sodium Amide

No.	VII	Reaction time (hr) (temperature)	Product (VIII)	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (recryst. solvt. ^{b)})	Formula
1	$\text{NC-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$ (VIIa)	5 (room temp.)	$\text{CN-CH(COOC}_2\text{H}_5\text{)-COOC}_2\text{H}_5$ (VIIIa)	78	188—190	yellow needles (b.)	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3$
2	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ (VIIb)	5 (room temp.)	$\text{CO-CH}_2\text{-P-CH(COOC}_2\text{H}_5\text{)-COOC}_2\text{H}_5$ (VIIIb)	38	92—94	pale yellow needles (b.+p.b.)	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$
3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CN}$ (VIIc)	1 (room temp.)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-P-CH-CN}$ (VIIIc)	11	138—139	yellow needles (b.+p.b.)	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3$
4	$\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ (VIId)	5 (room temp.)	$\text{P-CH(COOC}_2\text{H}_5\text{)}_2$ (VIId)	48	71—72	yellow needles (b.+p.b.)	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2$
5	$\text{CH}_2(\text{CN})_2$ (VIIe)	5 (room temp.)	P-CH(CN)_2 (VIIIe)	64	>300	yellowish brown powders (wash with m.)	$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_4$
6	$\text{CH}_3\text{-CN}$ (VIIg)	2 (reflux)	$\text{P}_2\text{-CH-CN}$ (VIIIg')	3	271	yellow needles (m.)	$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_5$

b) b.: benzene p.b.: petroleum benzine (bp 60—80) m.: methanol

TABLE III

No.	Analysis (%)						IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)		
	Calcd.			Found						
	C	H	N	C	H	N				
1	64.72	4.60	17.42	64.96	4.48	17.44	2188 (C≡N) 1638 (C=O)	212 (4.64), 368 (4.25)	282 (3.96), ^{a)}	291 (4.17),
2	65.10	5.46	10.85	65.33	5.28	10.52	1660—1600 (C=O)	219.5 (4.75),	254.5 (4.06),	384 (3.10)
3	78.35	4.52	17.18	78.50	4.48	16.95	1158 (C≡N)	219 (4.70), 276 (3.72),	260 (3.69), 286 (3.65), ^{a)}	267 (3.71), 380 (3.30)
4	62.49	5.59	9.72	62.73	5.61	9.70	1750—1720 (C=O)	210 (4.76), 275 (3.65), ^{a)} 372 (2.83)	255 (3.60), ^{a)} 288 (3.48), ^{a)}	266.5 (3.68), 307 (3.03),
5	68.03	3.11	28.85	67.72	3.17	28.73	2195 (C≡N)	216 (4.64), 357 (4.17)	282 (3.96),	291 (4.09),
6			23.56			23.29	2180 (C≡N)	220 (4.72), 438 (4.28)	290 (4.02),	419 (4.31),

^{a)} shoulder

反応条件, 反応結果, 反応生成物の元素分析値, IR スペクトル, UV スペクトルを Table II, Table III に示す.

III ナトリウムアミド存在下における 1-Chlorophthalazine (II) あるいは 1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) とケトンとの反応

1-Chlorophthalazine (II) は一般求核試薬および活性メチレン化合物に対し活性を示し, ketone carbonion に対しても活性を示すことが当然予想されるが, この種の反応はほとんど行なわれていない. そこでこの II とケトンとの反応を検討し, さらに 1-(methylsulfonyl)phthalazine (I) とケトンとの反応を比較検討する目的で, まず II と 5 種のケトンとの反応を行なった. すなわち II に無水ベンゼン中, NaNH₂ 存在下, 室温にて, acetophenone (IXa), propiophenone (IXb), acetone (IXc), diethyl ketone (IXd), cyclohexanone (IXe) を II に作用させると, いずれのケトンの場合にも, その生成が予想される 2-(1-phthalaziny)acetophenone (Xa), 2-(1-phthalaziny)propiophenone (Xb), 1-(1-phthalaziny)-2-propanone (Xc), 2-(1-phthalaziny)-3-pentanone (Xd), 2-(1-phthalaziny)cyclohexanone (Xe) を捕捉した. 各生成物 Xa—e の構造は, i) 元素分析値が Xa—e に一致すること, ii) メタノール溶媒中 NaOH 水溶液による加水分解により, Xa より 1-methylphthalazine (XI) と benzoic acid を, Xb より 1-ethylphthalazine (XII) と benzoic acid を, Xc より XI を, Xe より 1-phthalazinecaproic acid (XIII) を生成すること, iii) Xd の NMR はその構造に一致する吸収を示すこと, すなわち, NMR (20% solution in CDCl₃) τ : 8.98 (3H, triplet, $J=7.4$ cps, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 7.53 (2H, quartet,

$J=7.4$ cps, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 8.24 (3H, doublet, $J=7$ cps, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{C}-$), 5.25 (1H, quartet, $J=7$ cps, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{C}-$), 0.44 (1H, singlet, フタラジン環 4 位の水素), 1.65—2.15 (4H, multiplet, フタラジン環 5, 6, 7, 8 位水素

に吸収を示すことより, その構造を推定した. また Xa—e の IR スペクトル, UV スペクトルは, 1-(methylsulfonyl)-4-phenylphthalazine とケトンとの反応生成物の場合と同様の知見を示す.^{3b)} すなわち, カルボニル基に隣接する CH₃-基が I の 1 位環炭素を攻撃して生成した Xa, Xc と, カルボニル基に隣接するメチレン基が I の 1 位環炭素を攻撃して生成した, Xb, Xd, Xe とのスペクトルを比較すると, IR スペクトルにおいて Xa, Xc は 1608—1535 cm⁻¹ に幅広い強い吸収を示し, Xb, Xd, Xe は 1700 cm⁻¹ 付近に強い吸収を示し, UV スペクトルにおいて, log $\epsilon=4$ 程度の強度の吸収の最も長波長の極大は, Xa, Xc では 400 m μ 以上であり, Xb, Xd, Xe は log $\epsilon=3$ 程度の強度の吸収を最も長波長側 305 m μ 付近に示す.

TABLE IV. Reaction of 1-Chlorophthalazine (II) with Ketones (IXa—e)

No.	Ketone	Reaction time (hr)	Product	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (Recryst. solvt. ^{e)})	Formula
1	CH ₃ COC ₆ H ₅ (IXa)	1	P ^a -CH ₂ -COC ₆ H ₅ (Xa)	75	140—141 (150) ^b	yellow needles (b.+p.b.)	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O (C ₂₂ H ₁₅ N ₅ O ₈) ^d
2	CH ₃ CH ₂ COC ₆ H ₅ (IXb)	1	P-CH(CH ₃)-COC ₆ H ₅ (Xb)	45	137—139 (177—178)	pale yellow needles (e)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O (C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₈)
3	CH ₃ COCH ₃ (IXc)	1	P-CH ₂ COCH ₃ (Xc)	30	105—107 (165)	yellow needles	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O (C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₈)
4	CH ₃ CH ₂ COCH ₂ CH ₃ (IXd)	1	P-CH(CH ₃)-COCH ₂ CH ₃ (Xd)	48	liquid (175)		(C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₈)
5	(IXe)	1	P- (Xe)	55	125—126	pale yellow needles (m.+b.)	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O

b) mp of picrate

c) b.: benzene p.b.: petroleum benzin (bp 60—80) e.: ether m.: methanol

d) formula of picrate

次いで I とケトンとの反応を無水ベンゼン中、NaNH₂ 存在下、II とケトンとの反応の場合と同様の結果を期待して行なったのであるが、IXc, IXd との反応の場合のみ II と IXc, IXd との反応で得られる、Xc, Xd を各 8%, 14% の収率で捕捉し、IXa, IXb, IXe との反応では、Xa, Xb, Xe は捕捉されず、Table VI に示すように、IXa より mp 115—117° (XIVa—x) の物質を、IXb より I を 28% 回収する外に、mp 173—176°

TABLE V

No.	Analysis (%)						IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} (C=O)	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ)		
	Calcd.			Found						
	C	H	N	C	H	N				
1	77.40 (55.38)	4.87 3.17	11.28 14.67	77.52 55.38	4.58 3.30	11.35 14.50 ^{a)}	1585—1535 (broad)	219 (4.48), 297 (4.06), 420 (4.47)	262.5 (3.89), 376 (4.24), ^{b)}	276 (3.85), 398 (4.50),
2	77.84 (56.21)	5.38 3.49	10.68 14.25	77.62 56.38	5.44 3.59	10.74 14.35)	1670	218 (4.72), 306 (3.13)	246.5 (4.15),	275 (3.76), ^{b)}
3	70.95 (49.16)	5.41 3.16	15.25 16.86	70.42 49.09	5.45 3.28	14.80 16.90)	1608, 1593, 1555	217 (4.47), 282.5 (4.01), 382 (4.24),	252 (3.61), 291 (4.32), 400 (4.11)	260 (3.59), 360 (4.04), ^{b)}
4	(51.47)	3.86	15.80	51.25	3.90	15.73)	1713	218.5 (4.78), 307 (3.13)	266 (3.69), ^{b)}	275 (3.67),
5	74.31	6.24	12.38	73.93	6.26	12.14	1710, 1690	218.3 (4.79), 274 (3.71),	257 (3.67), ^{b)} 305.5 (3.10)	265.5 (3.73),

^{a)} analysis of picrate^{b)} shoulder

TABLE VI. Reaction of 1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) with Ketones (IXa—e) in Benzene in the Presence of Sodium Amide

I (g)	IX (ml)	NaNH ₂ (g)	Time (hr)	P ^{a)} -CH ₂ COR'	P-CH-COR' R''	
1	CH ₃ COC ₆ H ₅ (3)	1	1			mp 115—117° (0.64 g) (XIVa—x)
1	CH ₃ CH ₂ COC ₆ H ₅ (3)	1	9			mp 173—176° (15%) (XIVb) I (28%)
1	CH ₃ COCH ₃ (1.4)	0.6	0.5	Xc (8%)		
1	CH ₃ CH ₂ COCH ₂ CH ₃ (3)	1	1		Xd (14%)	
1	(3)	1	0.5			mp 193—195° (38%) (XIVe)

(XIVb) の物質を, IXe より mp 193—195° (XIVe) の物質を捕捉したが, XIVa—x, XIVb, XIVe の詳細については次の項にて記す。

IV 水酸化ナトリウムの存在下における 1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) とケトン (IXa—e) との反応

1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) に無水ベンゼン中, NaNH₂ 存在下ケトン (IXa—e) を作用させると, IXc, IXd の場合のみ予期した生成物 Xc, Xd を捕捉し, 他の 3 種のケトン IXa, IXb, IXe との反応に際しては, XIVa—x, XIVb, XIVe を捕捉したので, 水酸化ナトリウム存在下, I にケトン (IXa—e) を室温にて激しく振盪下作用させ, 無水ベンゼン中 NaNH₂ 存在下 I とケトン (IXa—e) との反応の場合と比較検討を行なった。その結果 II とケトン (IXa—e) との反応により生成した Xa—e は捕捉されず, Table VII に示すような結果を得た。

すなわち IXa, IXb, IXe との反応により得られる XIVa—x, XIVb, XIVe の物質は, NaNH₂ 存在下 I とケトン (IXa, IXb, IXe) との反応により得られる生成物と同一物質であるが, その他に, Table VII に示すようにケトン (IXa, IXc, IXd) との反応により, mp 210° (XIVa), mp 183—185° (XIVc), mp 163—165° (picrate) (XIVd) を得る。なお IXa との反応に際しては, 短時間で XIVa を, 3 時間に反応時間を延長すると XIVa は少量捕捉され, かわって XIVa—x が多量捕捉されるようになる。これは XIVa がさらに反応にあ

TABLE VII. Reaction of 1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) with Ketones (IX) in the Presence of Sodium Hydroxide Solution

I (g)	IX (ml)	NaOH (g)/ H ₂ O (ml)	Time (hr)	Products
1	CH ₃ COC ₆ H ₅ (10) (IXa)	1/1	1/4	mp 210° (64%) (XIVa)
6	CH ₃ COC ₆ H ₅ (60) (IXa)	4/4	3	mp 210° (12%) (XIVa) mp 115—117° (2.9 g) (XIVa—x)
2	CH ₃ CH ₂ COC ₆ H ₅ (40) (IXb)	2/3	3	mp 173—176° (66%) (XIVb)
1	CH ₃ COCH ₃ (30) (IXc)	1/2	3	mp 183—185° (49%) (XIVc)
2.7	CH ₃ CH ₂ COCH ₂ CH ₃ (110) (IXd)	6/6	4	mp 163—165° (picrate, 36%) (XIVd)
2	=O (30) (IXe)	2/4	3	mp 193—195° (38%) (XIVe)

TABLE VIII

XIV	Analysis (%)								IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹ (C=O)	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)		
	Calcd.				Found							
	C	H	N	S	C	H	N	S				
XIVa	65.77	4.42	12.27	7.02	65.92	4.47	12.22	7.31	1660	245 (4.40)	280 (3.80) ^{a)}	363 (4.24)
XIVb	66.37	4.71	11.91	6.81			11.57	6.78	1664	245 (4.33)	280 (3.79)	368 (4.21)
XIVc	60.90	4.60	14.20	8.13	61.21	4.74	14.19		1695	245 (4.06) ^{a)}		362 (4.27)
XIVd	51.61	3.87	15.05	4.92	51.76	4.03	15.09		1703	250 (3.92) ^{a)}		368 (4.11)
XIVe	63.58	5.10	12.90	7.38	63.94	5.23	12.89		1698	250 (3.99) ^{a)}		370 (4.23)

^{a)} shoulder

TABLE IX

XV	Analysis (%)						IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹			UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)		
	Calcd.			Found			$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$					
	C	H	N	C	H	N	(C=O)	(C≡N)				
XVa	74.43	4.25	17.36	74.56	4.30	17.07	1675	2230	245 (4.46)	285 (3.81)	372 (4.33)	
XVb	74.80	4.59	16.78	74.97	4.78	16.76	1665	2240	245 (4.37)	280 (3.76)	377 (4.26) 392 (4.18) ^{a)}	
XVc	70.37	4.43	20.52	70.61	4.56	20.69	1695	2225	250 (4.02) ^{a)}		373 (4.26)	
XVd	71.52	5.18	18.96	71.35	5.21	18.97	1698	2230	255 (4.00) ^{a)}		378 (4.28)	
XVe	72.42	5.02	18.36	72.26	5.07	18.48	1690	2221	255 (4.01) ^{a)}		379 (4.31) 393 (4.25) ^{a)}	

^{a)} shoulderTABLE X. NMR (in CDCl₃, τ Value) of XIVa—e

XIVa	0.66	1.00—2.70	3.14	5.80—6.60	6.69		
	S	M	Q	M	S		
	H1	H13	H1	H2	H3		
XIVb	0.60	0.75—2.70	3.10	4.90—5.50	6.75	8.90	
	S	M	D	M	S	D	
	H1	H13	H1	H1	H3	H3	
XIVc	0.63	1.00—2.60	3.43	6.30—7.30	6.71	7.90	
	S	M	Q	M	S	S	
	H1	H8	H1	H2	H3	H3	

XIVd	0.70	1.00—2.60	3.30	6.40—6.90	6.70	7.30	9.01	9.08
	S	M	D	M	S	Q	T	D
	H1	H8	H1	H1	H3	H2	H3	H3
XIVe	0.74	0.90—2.70	3.17	6.30—7.10	6.68	7.30—8.80		
	S	M	D	M	S	M		
	H1	H8	H1	H1	H3	H8		

S: singlet D: doublet T: triplet Q: quartet M: multiplet

TABLE XI. NMR (in CDCl_3 , τ Value) of XVa—e

XVa	0.62	0.90—2.60	3.05	5.70—6.70				
	S	M	Q	O				
	H1	H13	H1	H2				
XVb	0.72	1.03—2.70	3.00	5.00—5.80	8.84			
	S	M	D	M	D			
	H1	H13	H1	H1	H3			
XVc	0.65	1.20—2.70	3.27	6.35—7.30	7.87			
	S	M	Q	O	S			
	H1	H8	H1	H2	H3			
XVd	0.70	0.80—2.70	2.96	6.50—7.30	7.67	8.91	9.10	
	S	M	D	M	Q	D	T	
	H1	H8	H1	H1	H2	H3	H3	
XVe	0.73	1.04—2.70	2.79	6.20—7.00	7.30—9.10			
	S	M	D	M	H			
	H1	H8	H1	H1	H8			

S: singlet D: doublet T: triplet Q: quartet O: octet M: multiplet

ずかり, XIVa—x に変化したものと推定されるが, その詳細は不明で, この XIVa—x については現在研究中である. 上記反応生成物 XIVa—e の IR スペクトル, UV スペクトル, NMR, 元素分析値の測定結果を Table VIII, Table X に示す.

前記反応生成物中 XIVa—x を除いた 5 種の生成物, すなわち mp 210° (XIVa), mp 173—176° (XIVb), mp 183—185° (XIVc), mp 163—165° (picrate) (XIVd), mp 193—195° (XIVe) の各生成物は, その元素分析値が $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$ (XIVa), $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$ (XIVb), $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$ (XIVc), $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_{10}\text{N}_7\text{S}$ (picrate) (XIVd), $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$ (XIVe) の組成に一致し, IR スペクトルにおいて, 1300 cm^{-1} および 1150 cm^{-1} に強いスルフォンの吸収を, $1660\text{—}1703\text{ cm}^{-1}$ にカルボニルの吸収を示し, NMR において τ 値 6.69 (XIVa), 6.75 (XIVb), 6.71 (XIVc), 6.70 (XIVd), 6.68 (XIVe) に水素 3 個分の singlet の吸収を示すことより, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 基の存在が推定される. [1-(methylsulfonyl)phthalazine (I) の $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 基は IR スペクトルにおいて 1300 cm^{-1} , 1140 cm^{-1} に強いスルフォンの吸収を, NMR において τ 値 6.32 に水素 3 個分の singlet の $-\text{CH}_3$ の吸収を示す] またこの $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 基は $-\text{CN}$ 基に置換することができ, たとえば 1-(methylsulfonyl)-4-phenylphthalazine に $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ 中 KCN を作用させると, 4-phenyl-1-phthalazinecarbonitrile を生成する. そこで XIVa—e に $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ 中 KCN を作用させると, IR スペクトルにおいて強いスルフォンの吸収が消失し, 新たに $-\text{CN}$ の吸収が各 2230 , 2240 , 2225 , 2230 , 2221 cm^{-1} に現われ, 元素分析値が $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ON}_5$ (mp 203°) (XVa), $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ON}_5$ (mp 182—184°) (XVb), $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ON}_5$ (mp 163—164°) (XVc), $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ON}_5$ (mp 162—164°) (XVd), $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ON}_5$ (mp 193—194°) (XVe) の組成に一致する生成物が捕捉され XIVa—e には $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 基が存在することが確認される (Table IX, Table XI 参照).

XIVa—e およびその $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 基を $-\text{CN}$ に置換した XVa—e は, NMR において τ 値 0.66, 0.60, 0.63, 0.70, 0.74 (XIVa—e); 0.62, 0.72, 0.65, 0.70, 0.73 (XVa—e) に水素 1 個分の singlet の吸収を示すが, これは 1-methylphthalazine, 1-phenylphthalazine, 1-methoxyphthalazine の 4 位の水素は NMR において τ 値 0.53, 0.38, 0.75 に singlet の吸収を示し, phthalazine の 1 位置換誘導体の 4 位の水素が NMR において τ 値 0—1

この生成過程は、1-phthalazinecarbonitrile (XVI) に無水ベンゼン中、 NaNH_2 存在下 acetophenone, diethyl ketone を作用させると、Chart 5 に示す XVII, および XVIII を得ることより支持されるものと思われる。⁵⁾

実験の部

1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) i) 1-(Methylthio)phthalazine⁶⁾ (III) 4.5 g をベンゼン 150 ml に溶解し、これに $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 8.0 g (in H_2O 30 ml) および KMnO_4 8.4 g (in H_2O 120 ml) を加え、マージン中室温にて 10 hr 激しく振盪。後析出せる MnO_2 を吸引濾別し、ベンゼン層分取し、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥後ベンゼン濃縮する (全量 20—30 ml にする)。放置すれば無色針状結晶析出する。mp 158—160°. Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ (I): C, 51.92; H, 3.87; N, 13.46. Found: C, 51.89; H, 3.98; N, 13.24. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1300, 1140 ($-\text{SO}_2-$). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\mu\mu$ (log ϵ): 225 (4.64), 276.5 (3.58). 収量 3.0 g (57%). ii) 1-(Methylthio)phthalazine (III) 3.0 g をジオキサン 20 ml に溶解し、これに水 100 ml, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 6.0 g, KMnO_4 6.0 g 加えマージン中 1 hr 激しく振盪後、 CHCl_3 100 ml 加え数分間振盪、後析出せる MnO_2 吸引濾別し、 CHCl_3 層分取、水層は CHCl_3 50 ml にてさらに抽出し、前後の CHCl_3 層合し、水洗 Na_2SO_4 で乾燥、 CHCl_3 留去し、ベンゼンより再結晶すれば 1-methylsulfonylphthalazine (I) 1.6 g (46%) を得る。

1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) のアルカリおよび酸による分解 i) I 0.85 g に NaOH 水溶液 (NaOH 3 g in H_2O 10 ml) 加え、水浴上で 2 hr 加熱後水 10 ml 加え、次いで AcOH で弱酸性となし、 CHCl_3 20 ml で抽出。 CHCl_3 層水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、 CHCl_3 留去し、ベンゼン- CH_3OH より再結晶、mp 183—185°, 白色針状結晶の 1(2H)-phthalazinone⁷⁾ (IV) 0.40 g (67%) 得る。ii) I 0.30 g を CH_3OH 10 ml に溶解し、これに conc. HCl 2 ml 加え水浴上で 3 hr 還流後減圧下溶媒留去し、残分に水 10 ml 加え、 K_2CO_3 にて弱アルカリ性となし、 CHCl_3 10 ml にて抽出。 CHCl_3 層水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、 CHCl_3 留去し、ベンゼン- CH_3OH より再結晶すれば IV 0.11 g (48%) を得る。

1-Methoxyphthalazine (VIa) I 0.5 g を無水メタノール 10 ml に加温溶解し、これに $\text{CH}_3\text{O}^-\text{Na}^+$ (無水 CH_3OH 10 ml + 金属ナトリウム 0.6 g → 3.5 ml 取る) 加え、水浴上で 2 hr 加熱還流後溶媒留去、残分にベンゼン、水各 15 ml 加え振盪。ベンゼン層分取、ベンゼン層水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、ベンゼン留去しエーテルより再結晶。mp 60—62°. 淡黄色粉末状結晶。収量 0.2 g (52%) 1-chlorophthalazine (II) と $\text{CH}_3\text{O}^-\text{Na}^+$ との反応により別途合成⁸⁾ した VIa と混融しても融点降下せず。

1-Butylaminophthalazine (VIb) i) I 0.5 g に butylamine 1.2 g 加え水浴上にて 1 hr 反応後、butylamine を減圧下留去、残分に 15% K_2CO_3 , CHCl_3 各 10 ml 加え振盪。 CHCl_3 層分取、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥。 CHCl_3 留去し、残分に石油ベンゼン加え結晶化させ、析出せる結晶を吸引濾取し (0.4 g) ベンゼン-石油ベンゼンより再結晶。mp 90—97°. ベンゼン少量に溶解し、 Al_2O_3 カラムを通し、ベンゼン次いで CHCl_3 にて展開精製し、ベンゼン-石油ベンゼンより再結晶。mp 99—100°. 白色針状結晶。収量 0.2 g (41%). Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3$: C, 71.61; H, 7.51; N, 20.88. Found: C, 71.42; H, 7.51; N, 20.72. ii) II 0.50 g, butylamine 2.00 g 用い i) と同様に反応、処理し、VIb 0.58 g (95%) 得る。

1-Anilinophthalazine (VIc) i) I 0.50 g に aniline 0.80 g 加え、水浴上で 15 min 加温、次いで 5 min 加熱還流する。冷後析出せる結晶を吸引濾取し、15% K_2CO_3 , CHCl_3 各 10 ml と振盪 CHCl_3 層分取、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥。 CHCl_3 留去し、 CHCl_3 -ベンゼンより再結晶、mp 184—186°, 淡黄色針状 Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3$: C, 75.99; H, 5.01; N, 18.99. Found: C, 76.18; H, 5.21; N, 18.60. 収量 0.36 g (68%). ii) II 1.00 g に aniline 2.40 g 加え 20 min 加熱還流 i) と同様に処理。VIc 0.40 g (30%) 得る。

1-Hydrazinophthalazine (VIId) i) I 0.50 g に hydrazine hydrate (80%) 1 g 加え水浴上 30 min 加温 (5 min 後に hydrazine hydrate (80%) 1 g 追加) 後析出せる橙黄色結晶を吸引濾取し EtOH より再結晶、mp 173—175°. 橙黄色針状結晶。収量 0.25 g (71%). 本品は 1(2H)-phthalazinethion と hydrazine hydrate よ

5) 林 英作, 渡辺 勇, 未発表。

6) A. Albert, G.B. Barlin, *J. Chem. Soc.*, 1962, 3129 [*C.A.*, 57, 9852h (1962)].

7) 足立亀久夫, 薬誌, 75, 1423 (1955).

8) 林 英作, 東野武郎, 飯島千穂子, 幸野康子, 土肥原利子, 薬誌, 82, 584, (1962).

り別途合成⁹⁾の標品と混融しても融点降下示さない。

ii)¹⁰⁾ II 1.00 g に hydrazine hydrate (80%) 4 ml 加え水浴上 30 min 加温。II は数分で溶解し、次いで黄色結晶析出してくる。反応後 CH_3OH 8 ml 加え析出せる結晶を溶解する。不溶の赤橙色結晶は吸引濾別し、濾液を濃縮放置し、冷後析出せる結晶を吸引濾取し、 EtOH より再結晶すれば VI d 0.75 g (77%) 得る。

1-Hydroxylaminophthalazine (VIe) i) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ 1.40 g (in H_2O 7 ml) に 1N NaOH 14 ml 加え、この溶液に I 0.70 g (in CH_3OH 30 ml) 加え、水浴上 1 hr 還流後 CH_3OH 留去すれば、黄色結晶析出する。吸引濾取し水洗、 CH_3OH より再結晶、mp 183—185° (decomp.). 黄色プリズム状結晶。Anal. Calcd. $\text{C}_8\text{H}_7\text{ON}_3$: C, 59.62; H, 4.38; N, 26.07. Found: C, 59.49; H, 4.34; N, 26.20. 収量 0.35 g (55%).

ii) II 0.50 g (in CH_3OH 10 ml) 用い i) と同様に反応、処理すれば VIe 0.28 g (57%) 得る。

Ethyl α -Cyano-1-phthalazineacetate (VIIIa) I 1.00 g を無水ベンゼン 40 ml に溶解し、これに ethyl cyanoacetate 3 ml, NaNH_2 1.00 g 加え室温にて 5 hr 攪拌後、水 40 ml 加え振盪、次いで AcOH 2 ml 加え弱酸性となし振盪する。この時結晶析出してくるので吸引濾取し、水洗、乾燥後ベンゼンより再結晶。mp 188—190°. 黄色針状結晶、0.31 g 得る。ベンゼン層分取し、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、ベンゼン濃縮し放置すれば黄色結晶析出する。mp 188—190° 0.60 g 得る。合計収量 0.91 g (78%).

Ethyl α -Acetyl-1-phthalazineacetate (VIIIb) I 1.00 g を無水ベンゼン 40 ml に溶解し、これに ethyl acetoacetate 3 ml, NaNH_2 1.00 g 加え室温にて 5 hr 攪拌後、水 40 ml, AcOH 4 ml 加え振盪しベンゼン層分取、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥。ベンゼン濃縮し活性 Al_2O_3 カラムを通しベンゼン次いで CHCl_3 にて展開精製し、ベンゼン-石油ベンゼンより再結晶。mp 92—94°. 淡黄色針状結晶。収量 0.47 g (38%).

α -Phenyl-1-phthalazineacetonitrile (VIIIc) I 1.00 g を無水ベンゼン 40 ml に溶解、これに phenylacetone 3 ml, NaNH_2 1.00 g 加え室温にて 1 hr 攪拌後水 40 ml, AcOH 4 ml とともに振盪し、ベンゼン層分取、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、ベンゼン留去し、残分にエーテル少量加え 1 夜冷蔵庫中に放置し、析出せる結晶を吸引濾取、エーテルにて洗浄後 CHCl_3 より再結晶。mp 244—264°, 黄色りん片状結晶。Anal. Found: C, 74.85; H, 4.38; N, 17.90. 収量 0.26 g (この物質の構造については現在研究中) エーテル濾液およびエーテル洗液合し、エーテル留去、 CHCl_3 少量に溶解し、 Al_2O_3 カラムを通し CHCl_3 にて展開すれば、まず mp 138—139° (VIIIc) (ベンゼン-石油ベンゼンより再結晶) 黄色針状結晶、0.13 g (11%) 展開され、次いで 1(2H)-phthalazinone (IV) 極微量展開される。

Ethyl 1-Phthalazinemalonate (VIIId) I 0.90 g を無水ベンゼン 40 ml に溶解し、これに ethyl malonate 3 ml, NaNH_2 1.00 g 加え室温にて 5 hr 攪拌後水 40 ml, AcOH 4 ml 加え振盪し、ベンゼン層分取、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥。ベンゼン留去すれば赤色粘稠でエステル臭有るので水蒸気蒸留にてエステル留去し、残分を CHCl_3 10 ml にて抽出。 CHCl_3 層水洗、 Na_2SO_4 で乾燥後 CHCl_3 留去、残分の赤橙色粘稠物をベンゼン少量に溶解し、 Al_2O_3 カラムを通しベンゼン次いで CHCl_3 にて展開精製し、ベンゼン-石油ベンゼンより再結晶。mp 71—72°, 黄色針状結晶。収量 0.70 g (48%).

1-Phthalazinemalononitrile (VIIIe) I 1.00 g を無水ベンゼンに 40 ml 溶解し、これに malononitrile 3 ml, NaNH_2 1.00 g 加え室温にて 5 hr 攪拌後水 40 ml, AcOH 4 ml 加え振盪、このとき結晶析出するので吸引濾取、 CH_3OH にて洗う (この結晶は CHCl_3 , ベンゼン, CH_3OH に不溶)。mp >300°. 黄褐色粉末状結晶、収量 0.60 g (64%). ベンゼン層分取水洗、 Na_2SO_4 で乾燥し、ベンゼン留去すれば上記結晶極微量捕捉される。

Bis(1-phthalazinyl)acetonitrile (VIIIg') I 1.00 g を無水ベンゼン 40 ml に溶解し、これに acetonitrile 3 ml, NaNH_2 1.00 g 加え 2 hr 加熱還流後水 40 ml, AcOH 2 ml 加え振盪し、ベンゼン層分取、水層は CHCl_3 40 ml にて抽出する。ベンゼンおよび CHCl_3 層水洗合し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒留去し、 CHCl_3 少量に溶解し Al_2O_3 カラムを通し CHCl_3 にて展開すれば、まず原料 I 0.50 g (50%) 展開され次いで構造不明の赤色粘稠物とともに黄色物質展開されるので、ベンゼン加え放置し、析出せる結晶をデカントして取り出し、 CH_3OH に加熱溶解する。このとき不溶の赤色物は濾過して除く、後 CH_3OH 濃縮放置すれば黄色針状結晶析出する。mp 268—271°. 収量 20 mg (3%).

2-(1-Phthalazinyl)acetophenone (Xa) II 0.50 g を無水ベンゼン 15 ml に溶解し、これに acetophenone 1.5 ml, NaNH_2 0.50 g 加え室温にて 1 hr 攪拌 (赤黒色となる) 後、水 15 ml, AcOH 1.5 ml 加え弱酸性となし振盪、ベンゼン層分取、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥しベンゼン濃縮、 Al_2O_3 カラムを通しベンゼン次いで CHCl_3 にて展開すれば、まず mp 140—141° (picrate mp 150°) (ベンゼン-石油ベンゼンより再結晶) の黄色針状結晶 (Xa) 0.56 g (75%) 展開され、最後に構造不明の粘稠物少量展開される。

Xa の NaOH による分解 Xa 140 mg を CH_3OH 10 ml に溶解し、これに NaOH 水溶液 (NaOH 0.5 g in H_2O 1 ml) 加え、水浴上溶媒揮散しつつ 10 min 加熱後、減圧下溶媒を留去、残分に CHCl_3 10 ml 加え抽出 CHCl_3 層を Na_2SO_4 で乾燥、 CHCl_3 留去し、残分に picric acid 加え picrate となし、 CH_3OH より再結晶する。mp 203—205° (decomp.). 黄色針状結晶。別途合成の 1-methylphthalazine picrate と混融しても融点降下せず、収量 150 mg (71%) CHCl_3 抽出後の水層を conc. HCl にて酸性となし、 CHCl_3 10 ml にて抽出、水洗、

9) K. Fujii, S. Sato, *Ann. Rept. G. Tanabe Co., Ltd.*, 1, 1—3 (1956) [*C.A.*, 51, 6650c (1957)].

10) CIBA Ltd., Brit. Patent 629177, Sept. 14, 1949 [*C.A.*, 44, 4516h (1950)].

Na_2SO_4 で乾燥。 CHCl_3 留去し石油ベンゼンより再結晶すれば benzoic acid 40 mg (57%) 得る。

2-(1-Phthalazinyl)propiophenone (Xb) II 0.50 g を無水ベンゼン 15 ml に溶解し、これに propiophenone 1.5 ml, NaNH_2 0.50 g 加え、acetophenone との反応の場合と同様に反応、処理する。エーテルより再結晶。mp 137—139° (picrate 177—178°) 淡黄色針状結晶。収量 0.36 g (45%)。

Xb の NaOH による分解 Xb 150 mg を CH_3OH 5 ml に溶解し、これに NaOH 水溶液 (NaOH 0.5 g in H_2O 1 ml) 加え Xa の場合と同様に反応、処理すれば、1-ethylphthalazine picrate mp 175—177° (from CH_3OH) *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_7\text{N}_5$: C, 49.62; H, 3.38; N, 18.08. Found: C, 49.57; H, 3.59; N, 18.32. 収量 160 mg (72%) および, benzoic acid 40 mg (57%) を得る。

1-(1-Phthalazinyl)-2-propanone (Xc) II 0.50 g を無水ベンゼン 15 ml に溶解し、これに acetone 0.7 ml, NaNH_2 0.30 g 加え、水冷下 1 hr 攪拌後水 15 ml, AcOH 1 ml 加え振盪。ベンゼン層分取、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、ベンゼンを減圧下 50° 以下にて濃縮し、 Al_2O_3 のカラムを通しベンゼン次いで CHCl_3 にて展開すれば、まず mp 105—107° (picrate mp 165°) の黄色針状結晶 (Xc), 0.17 g (30%) 展開され(この物質は不安定で、溶媒留去するときは 50° 以下減圧下行なった方がよい、ベンゼン, isopropyl ether, ether, より再結晶試みたが、いずれの場合にも褐変し、再結晶しない方がよい、)最後に構造不明の赤色粘稠物少量展開される。

Xc の NaOH による分解 Xc 150 mg を CH_3OH 5 ml に溶解、これに NaOH 水溶液 (NaOH 0.5 g in H_2O 1 ml) 加え Xa の場合と同様に反応、処理すれば、1-methylphthalazine picrate mp 203—205°, 190 mg (56%) 得る。

2-(1-Phthalazinyl)-3-pentanone (Xd) II 1.00 g を無水ベンゼン 30 ml に溶解し、これに diethyl ketone 3 ml, NaNH_2 1.00 g 加え Xc の場合と同様に反応、処理する。ベンゼン溶液濃縮、 Al_2O_3 のカラムを通しベンゼン次いで CHCl_3 にて展開精製すれば、淡黄色液体得られ、この物質 (Xd) は picrate 作る。 CH_3OH より再結晶。mp 175°, 黄色針状結晶。収量 1.30 g (48%)。

2-(1-Phthalazinyl)cyclohexanone (Xe) II 0.50 g を無水ベンゼン 15 ml に溶解し、これに cyclohexanone 1.5 ml, NaNH_2 0.50 g 加え Xa の場合と同様に反応、処理し、ベンゼン溶液濃縮し Al_2O_3 カラムを通し、ベンゼン次いで CHCl_3 にて展開精製し、ベンゼン-石油ベンゼンより再結晶、mp 125—126°。淡黄色針状結晶、収量 0.38 g (55%)。

Xe の NaOH による分解 Xe 190 mg を CH_3OH 5 ml に溶解し、これに NaOH 水溶液 (NaOH 0.5 g in H_2O 1 ml) 加え、水浴上溶媒揮散しつつ 10 min 加熱後、減圧下溶媒留去させ、残分に水 10 ml 加え、ついで conc. HCl にて酸性にすれば結晶析出する。結晶吸引ろ取し水洗、 CH_3OH -ベンゼンより再結晶。mp 150—151°。無色プリズム状結晶。 *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ (XIII): C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47. Found: C, 68.75; H, 6.67; N, 11.69. 収量 130 mg (63%)。

無水ベンゼン中 NaNH_2 存在下 1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) とケトン (IXa—e) との反応 i) Acetophenone との反応—I 1.00 g を無水ベンゼン 40 ml に溶解、これに acetophenone 3 ml, NaNH_2 1.00 g 加え室温にて 1 hr 攪拌後水 40 ml 加え NaNH_2 分解し、次いで酢酸 4 ml 加え弱酸性となし振盪、ベンゼン層分取、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、ベンゼン留去し、次いで水蒸気蒸留にて acetophenone 留去し、残分の赤黄色粘稠物を CHCl_3 20 ml で抽出、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥。 CHCl_3 留去し、ベンゼン少量に溶解し、 Al_2O_3 のカラムを通し、ベンゼン次いで CHCl_3 にて展開する。ベンゼン展開部より最初少量の構造不明の黄赤色粘稠物展開され、次いで赤黒色粘稠物展開され、この粘稠物はエーテル-ベンゼン混合溶媒加えると結晶化する。吸引ろ取し、ベンゼンより再結晶すれば、mp 115—117°, 黄色粉末状結晶 0.64 g 得られる。 *Anal.* Found (XIVa—x): C, 78.68; H, 5.29; N, 9.89. CHCl_3 展開部より構造不明の黒色粘稠物得られる。

ii) Propiophenone との反応—I 1.00 g を無水ベンゼン 40 ml に溶解し、これに propiophenone 3 ml, NaNH_2 1.00 g 加え室温にて 9 hr 攪拌後水 40 ml, にて 3 回ベンゼン層水洗、ベンゼン層分取し Na_2SO_4 で乾燥、ベンゼン溶液濃縮し、 Al_2O_3 カラムを通し、ベンゼンにて展開し propiophenone を溶出除き、次いで CHCl_3 にて展開すれば、まず mp 173—176°, 黄色砂状結晶 (from CHCl_3 -ベンゼン) (XIVb) 0.17 g (15%) 溶出され、次いで原料 I 0.28 g (28%) 溶出される。

iii) Acetone との反応—I 1.00 g を無水ベンゼン 40 ml に溶解し、これに acetone 1.4 ml, NaNH_2 0.60 g 加え室温にて 30 min 攪拌後水 40 ml, AcOH 2 ml 加え振盪。ベンゼン層分取、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、ベンゼン濃縮し、 Al_2O_3 のカラムを通しベンゼン次いで CHCl_3 にて展開する。ベンゼン溶出部より構造不明の黄緑色粘稠物少量を、 CHCl_3 溶出部より、まず 1-(1-phthalazinyl)-2-propanone (Xc) 0.07 g (8%) を、次いで構造不明の赤色粘稠物を得る。

iv) Diethyl ketone との反応—I 1.00 g を無水ベンゼン 40 ml に溶解し、これに diethyl ketone 3 ml, NaNH_2 1.00 g 加え室温にて 1 hr 攪拌後水 40 ml, AcOH 4 ml 加え振盪、ベンゼン層分取、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、ベンゼン濃縮し、 Al_2O_3 のカラムを通しベンゼン次いで CHCl_3 にて展開すれば、ベンゼン溶出部より、2-(1-phthalazinyl)-3-pentanone (Xd) 0.15 g (14%) 得、 CHCl_3 溶出部より構造不明の黄褐色粘稠物を得る。

v) Cyclohexanone との反応—I 1.00 g を無水ベンゼン 40 ml に溶解し、これに cyclohexanone 3 ml, NaNH_2 1.00 g 加え室温にて 30 min 攪拌。Diethyl ketone の場合と同様に処理し、XIVe (ベンゼン-石油ベンゼンより再結晶、黄色プリズム状結晶, mp 193—195°). 0.40 g (38%) 得る。

NaOH 存在下 1-(Methylsulfonyl)phthalazine (I) とケトンとの反応 i) Acetophenone との反応——(1) I 1.00 g を acetophenone 10 ml に溶解し, これに NaOH 水溶液 (NaOH 1 g in H_2O 1 ml) 加え, マーゲン中室温にて 15 min 激しく振盪する (赤黒色となる). 後 AcOH 2 ml 加え弱酸性となし, 水 20 ml, ベンゼン 20 ml 加え振盪, ベンゼン層分取し, ベンゼン層水洗, 18% HCl とともに振盪, このとき塩酸塩析出するので吸引濾取し, これに NaOH 水溶液 (NaOH 5 g in H_2O 20 ml) 加え, 遊離した塩基を, CHCl_3 40 ml にて抽出する. CHCl_3 層分取, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥, CHCl_3 留去し, CHCl_3 -ベンゼンより再結晶すれば, mp 210°, 淡黄色粉末状結晶の XIVa, 0.70 g (64%) 得る. (2) I 6.00 g を acetophenone 60 ml に溶解し, これに NaOH 水溶液 (NaOH 4 g in H_2O 4 ml) 加え, マーゲン中室温で 3 hr 激しく振盪後 AcOH 12 ml 加え弱酸性となし, 水 40 ml 加え CHCl_3 80, 40 ml にて抽出する. CHCl_3 層合し, 水洗, CHCl_3 留去し, 残分の粘稠物を水蒸気蒸留にかけ acetophenone 留去し, 残分を CHCl_3 にて抽出, CHCl_3 層水洗, Na_2SO_4 で乾燥, CHCl_3 留去し, 残分に 10 ml のベンゼン加え 1 夜放置し, 析出せる結晶を吸引濾取する. この結晶に少量の CHCl_3 加え可溶物と不溶物に分け, CHCl_3 可溶物をデカントして分離し, CHCl_3 留去し, ベンゼンより再結晶すれば, mp 115—117° (XIVa-x) 2.9 g を得る. CHCl_3 不溶物はベンゼン- CHCl_3 混合溶媒より再結晶する. mp 210° (XIVa) 0.80 g (12%) を得る.

ii) Propiophenone との反応——I 2.00 g を propiophenone 40 ml に溶解し, これに NaOH 水溶液 (NaOH 2 g in H_2O 3 ml) 加えマーゲン中室温にて 3 hr 激しく振盪後, 水 60 ml, AcOH 4 ml, ベンゼン 40 ml 加え振盪しベンゼン・ケトン層分取し, 水蒸気蒸留にてベンゼン・ケトン留去させ, 残分を CHCl_3 にて抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥, CHCl_3 留去し, CHCl_3 -ベンゼンより再結晶すれば, mp 173—176°, 黄色砂状結晶 (XIVb), 1.50 g (66%) を得る.

iii) Acetone との反応——I 1.00 g を acetone 30 ml に溶解し, これに NaOH 水溶液 (NaOH 1 g in H_2O 2 ml) 加えマーゲン中室温にて 3 hr 激しく振盪後 AcOH 2 ml 加え弱酸性となす. 析出せる AcONa を吸引濾別し, アセトン層はアセトンを留去し, 残分を CHCl_3 にて抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥. CHCl_3 留去し, ベンゼン少量に溶解し Al_2O_3 のカラムに通し, ベンゼンついで CHCl_3 にて展開精製し, ベンゼンより再結晶すれば mp 183—185°, 淡黄色粉末状結晶 (XIVc), 0.46 g (49%) を得る.

iv) Diethyl ketone との反応——I 2.70 g を diethyl ketone 110 ml に溶解し, これに NaOH 水溶液 (NaOH 6 g in H_2O 6 ml) 加えマーゲン中室温にて 4 hr 激しく振盪後水 100 ml, AcOH 12 ml 加え振盪し, ケトン層分取. 水洗, 減圧下ケトン留去し残分を CHCl_3 50 ml にて抽出. CHCl_3 層水洗, Na_2SO_4 で乾燥. CHCl_3 留去し, ベンゼン少量に溶解し Al_2O_3 のカラムを通しベンゼン次いで CHCl_3 にて展開精製し, picrate となし, ベンゼン- CH_3OH 混合溶媒より再結晶すれば, mp 163—165°, 黄色プリズム状結晶 (XIVd) 1.50 g (36%) を得る.

v) Cyclohexanone との反応——I 2.00 g を cyclohexanone 30 ml に溶解し, これに NaOH 水溶液 (NaOH 2 g in H_2O 4 ml) 加えマーゲン中室温にて 3 hr 激しく振盪後水 60 ml, AcOH 4 ml, ベンゼン 40 ml 加え振盪, ベンゼン・ケトン層分取, 水洗後水蒸気蒸留にてベンゼン・ケトン留去し, 残分を CHCl_3 にて抽出, CHCl_3 層水洗, Na_2SO_4 で乾燥. CHCl_3 留去させ, ベンゼン少量に溶解し, Al_2O_3 のカラムを通し, ベンゼン次いで CHCl_3 にて展開精製し, ベンゼン-石油ベンゼンより再結晶すれば, mp 193—195°, 黄色プリズム状結晶 (XIVe) を 0.80 g (38%) 得る.

XIVa-e と KCN との反応 i) XIVa との反応——XIVa 1.75 g を dimethyl sulfoxide 60 ml に溶解, これに KCN 3.00 g を加え室温にて 1 hr 攪拌後水中に投入し, CHCl_3 にて抽出, CHCl_3 層水洗, Na_2SO_4 で乾燥. CHCl_3 濃縮し, Al_2O_3 のカラム通し CHCl_3 にて展開精製し, CHCl_3 -ベンゼンより再結晶. mp 201—203°, 黄色針状結晶, (XVa) 収量 1.35 g (88%).

ii) XIVb との反応——XIVb 0.90 g, dimethyl sulfoxide 45 ml, KCN 1.80 g 用い上と同様に反応, 処理する. ベンゼン-石油ベンゼンより再結晶, mp 182—184° 黄色プリズム状結晶 (XVb), 収量 0.50 g (63%).

iii) XIVc との反応——XIVc 0.60 g, dimethyl sulfoxide 20 ml, KCN 1.20 g 用い上と同様に反応, 処理する. ベンゼンより再結晶, mp 163—164°, 黄色針状結晶 (XVc), 収量 0.45 g (87%).

iv) XIVd との反応——XIVd (picrate を NH_3 水にて分解) 1.00 g, dimethyl sulfoxide 20 ml, KCN 2.00 g 用い, 上と同様に反応, 処理する. ベンゼン-イソプロピルエーテルより再結晶, mp 162—164°, 黄色針状結晶 (XVd), 収量 0.53 g (61%).

v) XIVe との反応——XIVe 0.80 g, dimethyl sulfoxide 30 ml, KCN 1.50 g 用い上と同様に反応, 処理する, ベンゼン-石油ベンゼンより再結晶, mp 193—194°, 黄色針状結晶 (XVe), 収量 0.36 g (51%).

4-Phenyl-1-phthalazinecarbonitrile 1-(Methylsulfonyl)-4-phenylphthalazine 0.50 g を dimethyl sulfoxide 20 ml に溶解し, これに KCN 0.20 g 加え, 沸騰水浴上で 2 hr 反応させ, 後水中に投入し, CHCl_3 にて抽出, CHCl_3 層水洗, Na_2SO_4 で乾燥. CHCl_3 濃縮し, Al_2O_3 のカラムを通し CHCl_3 で溶出すれば, まず 4-phenyl-1-phthalazinecarbonitrile (ベンゼンより再結晶, 淡黄色針状結晶, mp 180—182°) 0.09 g (25%) 溶出され, 次いで 4-phenyl-1-phthalazinecarboxamide (ベンゼンより再結晶, 白色針状結晶, mp 203°) 0.10 g (24%) が溶出される (小野田実験).

謝辞 元素分析を施行された成田九州男, 鈴木浩子, 河村久代, UV スペクトル, NMR, Mass スペクトルを測定された豊田孝子, 片山誠二, 内田三夫, 以上の諸氏に感謝する.