

フタラジン及び関連化合物の研究 (第2報)

ヒドラジン誘導体に対するポリリン酸の反応 (2)

池田 鉄太郎, 金原 三郎, 西川 典子

(薬化学教室)

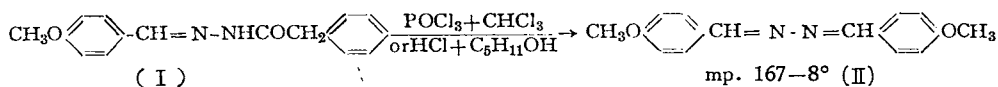
Studies on Phthalazines and Related Compounds. II.
Reactions of Polyphosphoric Acid on Hadrazine
Derivatives. (2).

By Tetsutaro Ikeda, Saburo Kanahara, and Noriko Nishikawa.

前報¹⁾で吾々は Aggarwal²⁾等の報告に従い 1-benzoyl-2-benzal hydrazone 類を脱水閉環して 1-phenylphthalazine 類を得んとするとき, 閉環反応は行われず却つて分解反応によつて生じたと思われる成績体³⁾が得られることを知つた. そこでこの分解を防ぐため原料 1-benzoyl-2-benzalhydrazone を還元し 1-benzoyl-2-benzylhydrazone とし, これに同様の脱水閉環を試みたが, その結果は原料の回収に終つた (Table I, 1).

又 1-benzoyl-2,2-dibenzylhydrazone の場合 (Table I, 2) は一個の benzyl 基の脱離が認められたのみであつた.

なお脱水剤としてポリリン酸を用い, 1-benzoyl-2-benzal, 及び 1-benzoyl-2-benzyl hydrazone 類及び dibenzoyl-hydrazone 類の閉環を試みたが何れも所期の phthalazine 類は得られず, benzaldazine 及び 2,5-diphenyl-oxadiazole 類を生ずるのみであつた (Table II, 1~6).



次に 1-phenacetyl-2-anisal hydrazone (I) を Aggarwal 等³⁾の報告に従いオキソ塩化リンクロホルム, 又はアミルアルコール性塩酸と処理すると彼等の報告する 7-methoxy-1-benzyl-phthalazine (mp. 168~9°) (II') と融点の一致する物質を得たが, これは dianisal hydrazone (mp. 167~8°) (II) であつて

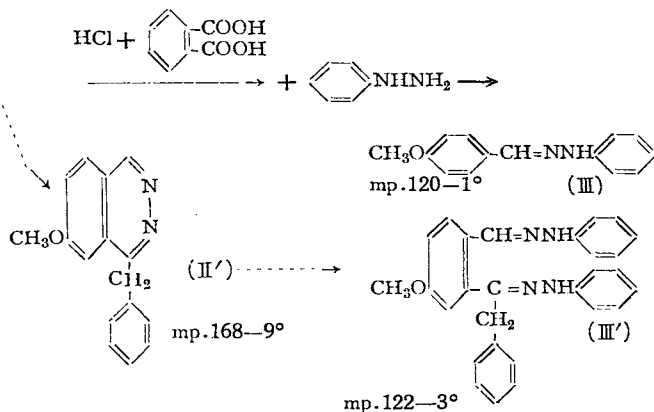


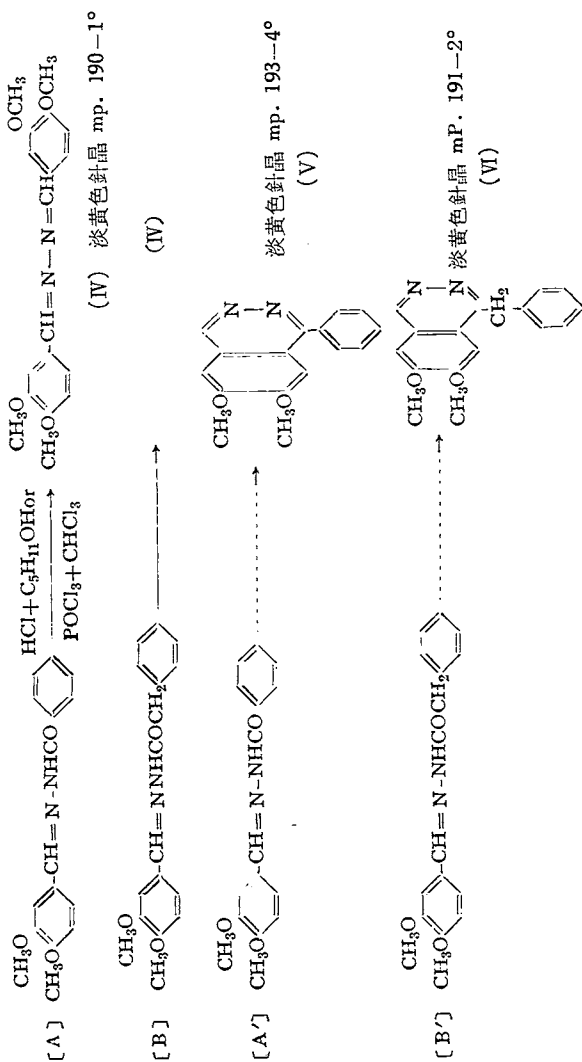
Table I

No.	Material	React. Condition			Product	mp.
		Reagent	Temp.	Hrs.		
1		HCl Amyl alcohol	100~140°	2	Recovered (as HCl salt)	115° (207-8°)
2		POCl ₃	110°	3		115°

Table II

No.	Material	React. Condition			Product	mp.
		Reagent	Temp.	Hrs.		
1		Polyphosphoric acid	100°	5		92-3°
						136-8°
2		"	120-130°	3		92-3°
						96-7°
3		"	120°	4		137-8°

4		"	120°	4		136-8°
5		"	100°	4		136-8°
6		"	100°	3		96-7°



de-phenyl hydrazone (III) mp. 121° であることを確認した。

又同様に次の [A] 及び [B] の反応における

生成物(IV)の融点は Aggarwal 等の同一の反応〔A'〕〔B'〕によつて得た物質(V)及び(VI)の融点に極めて近似している。

以上吾々の実験で得られた成績体はそれぞれ対応する Aggarwal 等の成績体と融点等殆んど一致するものであるが、何れも彼等の報告するフトラジン構造を有するものでないことが明ら

かとなつた。これらの事実より Aggarwal 氏等の報告する hydrazine 誘導体の脱水閉環によるフトラジン化合物の合成反応にはなお多くの検討を要する問題が残されていると考え、更に研究を進めている。

本研究に際し、元素分析を担当された板谷氏、原料の一部の合成に協力された氏家君に深謝する。

実験の部

1) 1-Benzoyl-2-benzyl-hydrazine とアミルアルコール性塩酸との反応

1-Benzoyl-2-benzyl-hydrazine の回収：文献²⁾の方法に従い 1-benzoyl-2-benzyl-hydrazine を還元して得た 1-benzoyl-2-benzyl-hydrazine (mp. 115°) 2g を氷冷下に乾燥塩酸ガスを飽和した無水アミルアルコール 22cc と 100° に 1 時間加熱し更に直火で 1 時間還流し放冷する。析出した結晶を吸引濾過し、ベンゼンで洗う、白色針晶 mp. 208° (分解) 1.7g. 熱湯より再結すると鱗片晶 mp. 115° に変わり、これは原料 1-benzoyl-2-benzyl-hydrazine と混融し融点降下しない。

2) 1-Benzoyl-2,2-dibenzyl-hydrazine とオキシ塩化燐の反応

a) 原料 1-benzoyl-2, 2-dibenzyl-hydrazine の合成：benzhydrazide 15g, benzylchloride 15g をエーテル溶液中 NH₃ を通じ乍ら 40 分還流後エーテルを留去し、水を加えて攪拌し、析出する結晶を濾過して取り酢酸エチルより再結、針晶 mp. 164~6° 15g. (収率 43%) C₂₁H₂₀ON₂ 計算値 C. 79.71 H. 6.37 N. 8.85 実験値 C. 79.73 H. 6.20 N. 8.59 なお融点は文献³⁾に一致する。

b) 1-Benzoyl-2-benzyl-hydrazine の生成：上記の 1-benzoyl-2,2-dibenzyl-hydrazine 6g, POCl₃ 50g を水浴上 3 時間加熱した後、オキシ塩化燐を減圧で留去し、残留する濃緑色粘稠液をベンゼンで抽出し、抽出液を稀塩酸 (5%) で振盪して得た水溶液を炭酸ソーダで中和すると

細針晶を析出する。mp. 115° 1g. 既知の 1-benzoyl-2-benzyl-hydrazine と混融して融点降下しない。なおベンゼン溶液より原料を回収する。

3) 1-Benzoyl-2-benzal-hydrazine とポリリン酸の反応

a) ポリリン酸の作成：文献⁵⁾に準じてリン酸 (84%) と同量の無水リン酸とを 150°~200° に長時間加熱振盪して溶かし濃稠液とする。

b) 2,5-Diphenyl-oxadiazole 及び benzaldazine の生成：1-benzoyl-2-benzal-hydrazine 3.7g とポリリン酸 22g を混合し沸騰水浴中に時々振盪し乍ら 5 時間保つて得られた濃稠液に倍量の氷水を加えて攪拌し、析出する結晶を吸引濾過、水洗乾燥する。3.6g. これを石油ベンゼンで熱時抽出し、分別結晶により benzaldazine mp. 92~3° 1.5g 及び 2,5-diphenyloxadiazole mp. 136~8° 約 1.2g を得た。何れも既知⁷⁾の方法による合成品と混融し確認した。

4) 1-m-Methoxybenzoyl-2-benzal-hydrazine とポリリン酸の反応

a) 1-m-Methoxybenzoyl-2-benzal-hydrazine の合成：m-Methoxy benzoic acid methylester 7.5g, hydrazinhydrate 3g を 120~130° に 1 時間加熱し、冷後析出する結晶をアルコールより再結、m-methoxybenzoyl hydrazine (mp. 88°) 6.2g (83%) を得る。C₈H₁₀O₂N₂ 計算値 C. 57.87, H. 6.06, 実験値 C. 57.82, H. 6.07. 次にこの hydrazide 5.7g, benzaldehyde 5g を沸騰水浴上に 30 分加熱し、冷後析出する結晶をアルコールより再結、1-m-Methoxybenzoyl-2-ben-

zal hydrazine (mp. 146°) 5g (収率59%) $C_{15}H_{14}O_2N_2$ 計算値 N.11.02 実験値 N.11.37.

b) Benzaldazine 及び 2,5-m-methoxyphenyl-oxadiazole の生成 : 1-m-Methoxybenzoyl-2-benzal-hydrazine 4g をポリリン酸 18g と混合し油浴中 120~130° に振盪し乍ら 3 時間保ち, 冷後緑色粘稠物を氷水と混和しクロロホルムで抽出, 乾燥後溶媒を留去し, 残留する暗色粘稠液をベンゼン約 30cc に溶かし, アルミナを用いて液体クロマトグラフィを行う. ベンゼン展開液の初めの部分より benzaldazine mp. 92~93° 1.2g (既知⁹⁾ 物質と混融確認)を得, 中間の展開液の溶媒を留去し粗結晶 0.8g を得, これを再び同様クラマトグラフィにより夾雑する少量の benzaldazine を除いて, リグロインより再結する. 長針晶 (mp. 96~7°) 約 1g. 2,5-di-m-methoxyphenyl-oxadiazole $C_{16}H_{14}O_3N_2$ 計算値 C.68.08, H.5.00, N.9.92 実験値 C.68.58, H.4.86, N.9.85.

5) 1-Benzoyl-2-benzyl-hydrazine とポリリン酸の反応

2,5-Diphenyl-oxadiazole の生成 : 1-benzoyl-2-benzyl-hydrazine 3g, ポリリン酸 12g を 120° に 4 時間振盪し, 放冷後氷水と混和し, ベンゼン抽出, 溶媒留去後アセトンより再結, 針晶 2g mp. 137~8°. 既知⁶⁾ の 2,5-diphenyl-oxadiazole と混融し確認した.

6) 1-Benzoyl-2,2-dibenzyl-hydrazine とポリリン酸の反応

2,5-Diphenyl-oxadiazole の生成 : 1-benzoyl-2,2-dibenzyl-hydrazine 3g, ポリリン酸 20g を約 120° 4 時間振盪後, 氷水 80cc と攪拌し, エーテルで抽出, 乾燥後エーテルを留去し, 残留濃稠物 (2.4g) をベンゼンに溶解し, 更にリグロインに転溶し, 再結法により樹脂様物質より分離する. mp. 136~8° 約 1g. 既知⁶⁾ の 2,5-diphenyl-oxadiazole と混融確認した.

7) 1,2-Dibenzoyl-hydrazine とポリリン酸の反応

2,5-Diphenyl-oxadiazole の生成 : 1,2-diben-

zoyl-hydrazine 2g, ポリリン酸 11g を 100° 4 時間 5) と同様に処理して 2,5-diphenyl-oxadiazole (mp. 136~8°) 1.2g を得, 同様に確認した.

8) 1,2-Di-m-methoxybenzoyl-hydrazine とポリリン酸の反応

2,5-di-m-methoxyphenyl-oxadiazole の生成 : 1,2-di-m-methoxybenzoyl-hydrazine 2g, ポリリン酸 10g を 100° に 3 時間振盪加熱し, 冷後氷片 50g を加え炭酸ソーダで中和後ベンゼンで抽出, 溶媒留去後リグロインより再結 mp. 96~97° 1g. この物質は 3) に得られた 2,5-di-m-methoxyphenyl-oxadiazole と混融して融点変化しない.

9) 1-Phenacetyl-2-anisal-hydrazine (I) とオキシ塩化リン+クロロホルム, 又はアミルアルコール性塩酸との反応

Dianisal-hydrazine (II) の生成 : Aggarwal 等⁹⁾ の方法に従い, a) 1-phenacetyl-2-anisal-hydrazine (mp. 168~9°) 2g, $POCl_3$ 10cc, $CHCl_3$ 10cc を水浴上 4 時間還流後, 減圧で $POCl_3$ 及び $CHCl_3$ を留去し, 残留する橙色シロップを $CHCl_3$ 約 100cc で抽出, 抽出溶液を炭酸ソーダ溶液で洗い, 芒硝乾燥後, 溶媒を留去, 残渣をアルコールより結晶せしめる. 淡黄色針晶 mp. 167~8° (II) 0.8g を得る.

b) (I) 1g を予め氷冷下に塩化水素ガスを飽和したアミルアルコール 10cc と共に水浴中に 1 時間加熱, 更に直火で 1.5 時間還流後, 冷却すると淡黄色結晶を析出する. これを吸引濾取し, 5%苛性ソーダ液と摺り混ぜ, 黄白色になつた結晶をアルコールより再結, 淡黄色針晶 mp. 167~8° (II) 0.3g を得る.

a), b) より得られた (II) 結晶は既知⁶⁾ の dianisal-hydrazine 並びに前報¹⁾ の (II') と互に混融するも融点降下なく同一物質であることを確認した.

10) Dianisal-hydrazine のアルコール性塩酸による分解

Anisaldehyde phenylhydrazone (III) の生成 : Aggarwal 等の報告に従い 9) の成績体 (II) 1g,

フタル酸 1g を濃塩酸 0.5cc を加えたエタノール 5cc と共に封管に入れ 100° に 10 時間加熱し、放冷後析出する多量の針状晶 (Phthalylhydrazide) を除き、濾液とアルコール洗液を合せ溶媒を留去し、ソーダ溶液で中和しエーテルで抽出、エーテル留去後油状物中の淡黄色結晶を吸引濾過して除く (淡黄色結晶 0.4g mp. 165~7° 原料(II), 混融確認), 濾液の油状物に phenylhydrazine 1g, 酢酸 1 滴, エタノール 3cc を加え少時加温後, 放冷し, 析出する結晶をアルコールより再結, 鱗片晶 mp. 120~1° 0.3g. C₁₄H₁₄ON₂ 計算値 N. 12.38, 実験値 N. 12.60, 既知⁹⁾ の anisaldehyd phenylhydrazone (mp. 120~1°) と混融し融点変化なく同一物と確認する。

11) 1-Benzoyl-2-veratral-hydrazine とオキシ塩化磷+クロロホルム, 又はアミルアルコール性塩酸の反応

Diveratral-hydrazine (IV) の生成 : Aggarwal³⁾ 等の方法に従い

a) 1-benzoyl-2-veratral-hydrazine (174~6°) 2.5g を 0°c で乾燥塩化水素ガスを飽和した無水アミルアルコール 25cc と水浴中 1 時間更に

小直火で 1 時間還流し, 冷後析出した暗綠色結晶を濾過して取り, 5%苛性ソーダ液と良く摺り, 更に少量の冷水で洗い, エタノール, クロロホルム 混合液より再結晶する. 淡黄色針晶 mp. 190~191° (VI) 1.2g. 既知⁹⁾ の方法で合成した diveratral-hydrazine (mp. 190~1°) と混融して同一物質であることを確認した。

b) 1-benzoyl-2-veratral-hydrazine 1g を POCl₃ 5cc, CHCl₃ 5cc と 3 時間還流し, 減圧で CHCl₃ 及び POCl₃ を留去し, クロロホルムで抽出, ソーダ溶液で洗い, 溶媒を留去し, アルコールより再結, 淡黄色針晶 mp. 190~1° 0.2g. a) の (IV) と混融同一物質であることを確認した。

12) 1-Phenacetyl-2-veratral-hydrazine とオキシ塩化磷+クロロホルムの反応

diveratral-hydrazine (IV) の生成 : 1-phenacetyl-2-veratral-hydrazine (171°) 1g, POCl₃ 5cc, CHCl₃ 5cc を 11) b) のように処理し, 融点 189~91° の物質 0.1g を得た, 混融により (IV) 並びに既知⁹⁾ の diveratral-hydrazine と同一物質であることを確認した。

文

- 1) 池田, 金原 : 金沢大学薬研報, 5, 5 [1955].
- 2) J.S. Aggarwal, N.L. Darbari, J.N. Ray : J. Chem. Soc. 1929, 1941.
- 3) J.S. Aggarwal, I.D. Kaera, J.N. Ray : J. Chem. Soc. 1930, 2354.
- 4) G. Eberhardt, R. Behrend. : Ann. 329, 364 (1903).
- 5) R. Gilmore : J. Am. Chem. Soc. 73,

献

- 1411 (1951).
- W. E. Bachmann : J. Am. Chem. Soc. 69, 58 (1947).
- 6) G. Knöpper : M. 30, 31 (1909).
- 7) R. Stolle : Ber. 32, 797; J. Pr. 69, 157 (1899).
- 8) O. Rudolph : Ann. 248, 103 (1888).
- 9) L. Gatterman : Ann. 357, 368 (1907).

Summary

Continued from the previous paper, several attempts on cyclization of benzoyl-benzal- and benzoyl-benzyl-hydrazine and their derivatives to 1-aryl-phthalazines were made and resulted in failure.

In addition to c.H₂SO₄ and POCl₃, polyphosphoric acid was also used in these attempts.

The results were shown in the previous tables (I) and (II).

昭和31年6月30日受理