薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (7) 774-778 (1980)

アルキルピリダジン類のメタル化 (第 4 報¹⁾) リチオ化された
メチルピリダジン類の求核反応 (補遺)

大沢昭緒, 上江洲富夫, 井下田浩*
昭和大学薬学部²⁾

Metalation of Alkylpyridazines. IV.¹⁾ Nucleophilic Reaction
of Lithiated Methylpyridazines (Supplement)

AKIO OHSAWA, TOMIO UEZU, and HIROSHI IGETA*
School of Pharmaceutical Sciences, Showa University²⁾

(Received March 10, 1980)

Anions formed from a reaction of pyridazine 1-oxides having methyl groups in their 6-positions with lithium diisopropylamide underwent alkylation, acylation, and addition of electrophilic reagents, whereas pyridazine 1-oxides devoid of 6-methyl groups, e. g., pyridazine 1-oxide, 3-methylpyridazine 1-oxide, and 5-methylpyridazine 1-oxide underwent decomposition of materials under comparable conditions.

Keywords—pyridazine *N*-oxides; metalation of methylpyridazine 1-oxides; alkylation; acylation; addition; pyridazines; heteroaromatics

筆者らは、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) の作用により、アルキルピリダジン (I) から生じるアニオンが、種々の求電子試剤と反応し、アルキル化、アシル化、ケトンとの付加反応などを比較的容易に受けることを報告した^{3a-c)} (Chart 1).

一方、メチルピリダジン *N*-オキサイド (II) から生じるアニオンと、求電子試剤との反応に関しては、II とアルデヒドとの間のアルドール縮合が知られているのみである⁴⁾ (Chart 2).

Chart 1

Chart 2

1) Part III: A. Ohsawa, T. Uezu, H. Igeta, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 916 (1979).

2) Location: Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan.

3) a) A. Ohsawa, T. Uezu, H. Igeta, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2428 (1978); b) *Idem, ibid.*, **26**, 3633 (1978); c) *Idem, ibid.*, **27**, 916 (1979).

4) T. Itai, S. Sako, G. Okusa, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1146 (1963); H. Igeta, T. Tsuchiya, C. Kaneko, *ibid.*, **21**, 125 (1973).

Chart 3

Chart 4

また、IIからの水素引き抜き試薬（強塩基）として、アリール，あるいは，アルキル金属化合物を用いたのでは，これらのIIへの付加反応が優先し，環開裂した生成物が得られることも知られている。⁵⁾

そこで筆者らは，先のLDAによるアニオン生成法がIIの側鎖延長法としてどの程度利用出来るかを検討した。

6-メチルピリダジン 1-オキサイド (IIa) および，3,6-ジメチルピリダジン 1-オキサイド (IIb) と LDA から生じたアニオンと，（アルキル化剤として）塩化ベンジル (III) との間の反応では，モノアルキル化体 (IV) と，ジアルキル化体 (V) が生成した (Chart 3)。

IVa, IVb を同様の条件下で更にベンジル化すると，それぞれ Va, Vb を生じることから，Va, Vb はそれぞれ IVa, IVb からの二次成績体であることがわかる。Va は接触脱酸素により VIa^{3a)} をあたえた (Chart 4)。

IVb は，無酢転移反応によりフェネチル部がアセトキシ化された化合物 VII をあたえたので，この構造として IVb' は否定される (Chart 4)。

なお，IIb あるいは IVb と，III の間の反応からの生成物の中に，Vb' は見出されなかった。

以上の事実は，6-アルキルピリダジン 1-オキサイド (II および IV) の，6 位のアルキル部位が，その 3 位の

5) Ref. 3 and refs. cited therein.

アルキル部位あるいは、ベンジル部位などに優先してアルキル化される性質を持つことを示している。

次に、アシル化剤として安息香酸メチルを用いると、アシル体 (VIII) をあたえるが収率は良好ではない。

また、二次アシル体は捕捉されなかった (Chart 3)。

VIIIb として、3 位のメチル基がフェナシル化された構造も完全に除外することはできないが、前述の塩化ベンジルによるアルキル化の結果からの類推により、6 位のフェナシル体 (VIIIb) であると推定される。

IIa との反応でアシル化剤として炭酸メチルをもちいるとエステル (IX) をあたえた (Chart 5)。

なお、VIII, IX いずれの場合も、 CDCl_3 , d_6 -DMSO などの溶媒中で、3-アシルメチルピリダジンにおいて観測された^{3b)} ような水素移動異性体 (X) の存在は認められなかった (Chart 5)。

つぎに求電子試剤としてアセトフェノン (XI) をもちいると対応する付加体である三級アルコール (XII) をあたえた (Chart 3)。

IIb をもちいた場合には二次生成物である XIII を少量生成した。なお XIIb として、3 位のメチル基で反応した生成物であることも完全には否定し得ないが、これも先に述べた理由により、6 位のメチル基において反応した生成物であると推定される。

以上のように、酸素フリーのピリダジン (I) と LDA から生じるアニオンに対応する反応が II と LDA から生じるアニオンについてもほぼ同様に進行するが、一般に後者の方が生成物の収率は低い。以上述べた II からの反応においては、いずれの場合もタール様の副生成物が生じ、しかも原料の回収率も低い (0—10%)。このことは II と LDA との反応において副反応としての分解反応が進行していることを示している。⁶⁾

さらに、3-メチルピリダジン 1-オキサイド (IIc), 5-メチルピリダジン 1-オキサイド (IIId) について、これまで述べた反応を試みたが、いずれの場合もタール様の生成物を得たのみで、期待生成物は全く得られず、また原料回収も全く見られなかった (Chart 6)。

これは IIc あるいは IIId のメチル基水素に優先して 6 位の水素が引き抜かれて生じるアニオン (XIV), あるいはジイソプロピルアニオンの IIc あるいは IIId への付加により生じるアニオン (XV) が不安定であり分解する結果であろうと推定される⁷⁾ (Chart 6)。

Chart 6

実験の部

記載の融点はすべて未補正である。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、日立 R-20 または、R-22 を用いて測定した。

6) 例えば、IIa と LDA とから得られる反応混合物を室温下 4 時間放置後、水で処理した後回収される IIa はたかだか 40% であった。

7) 例えば、IIc と LDA から得られる反応混合物を室温下 1 時間放置後水で処理して回収された IIc はたかだか 10% であった。また、(置換基を持たない) ピリダジン 1-オキサイドも、同条件下で原料回収はわずか 5% であった。

アルキルピリダジン *N*-オキサイド (IIa, IIb, IVa および IVb) のアニオンのテトラヒドロフラン (THF) 溶液の調製³⁾ 窒素気流下, ドライアイス-アセトン冷却下で用時調製³⁾した LDA (1.27×10^{-2} モル) の THF (50 ml) 溶液に, 同条件下にて攪拌下, 1.06×10^{-2} モルの II または IV を含む THF (20–30 ml) 溶液を徐々に加える. その後冷却浴をとり除き, 室温にて 1 時間攪拌すると, 赤紫色の溶液を得た. 本溶液は再びドライアイス-アセトン浴にて冷却し, 同一容器中で以下の実験に供した.

アニオンのベンジル化³⁾ 調製したアニオン溶液に (窒素気流下, ドライアイス-アセトン冷却下), III (1.27×10^{-2} モル) を含む THF (20 ml) を攪拌下徐々に滴下後, 冷却浴を除き, 室温にて 3 時間攪拌. 水約 3 ml を加え, 反応液を濾過し, 濾液を MgSO_4 にて乾燥後, 溶媒を減圧留去し, 残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーにより分離した. 溶出溶媒はヘキサン/エーテル (1:1) → エーテル → 塩化メチレンと順次変換した. IIa を出発物質とした混合物からは (溶出順) Va (14%), IVa (10%) および IIa (10%, 原料回収) が得られた. IVa: 無色板状晶 (エーテル), mp 92–93°, *Anal.* Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C, 71.98; H, 6.04; N, 13.99. Found: C, 72.20; H, 6.09; N, 13.84. NMR δ : 2.92–3.34 (4H, m, $\text{CH}_2\text{--CH}_2$), 6.93 (1H, dd, $J=8.0, 5.5$ Hz, 5-H), 7.04–7.46 (6H, m, ArH+4-H), 8.40 (1H, dd, $J=5.5, 2.5$ Hz, 3-H). Va: 無色針状晶 (エーテル), mp 92.5–93.5° *Anal.* Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 78.59; H, 6.25; N, 9.65. Found: C, 78.93; H, 6.36; N, 9.69. NMR δ : 3.04 (2H, dd, $J=14.0, 6.5$ Hz, $\text{PhCH}^{3a)}$, 3.27 (2H, dd, $J=14.0, 8.5$ Hz, $\text{PhCH}^{3a)}$, 3.75–4.15 (1H, m, $\text{CH}^{3a)}$, 6.76 (1H, dd, $J=8.0, 5.5$ Hz, 5-H), 6.85–7.40 (11H, m, ArH+4-H), 8.30 (1H, dd, $J=5.5, 2.5$ Hz, 3-H). IIb を出発物質とした混合物からは溶出順に Vb (16%), IVb (12%) および IIb (15%, 原料回収) が得られたが, 他の化合物 (IVb' あるいは Vb' など) は捕捉されなかった. IVb: 無色針状晶 (四塩化炭素), mp 110.5–111.0°, *Anal.* Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 72.87; H, 6.59; N, 13.08. Found: C, 72.87; H, 6.64; N, 12.80. NMR δ : 2.56 (3H, s, CH_3), 2.95–3.37 (4H, m, $\text{CH}_2\text{--CH}_2$), 6.87 (1H, d, $J=7.8$ Hz, 4- or 5-H), 7.12–7.50 (6H, ArH+4- or 5-H). Vb: 無色針状晶 (四塩化炭素), mp 154–155°, *Anal.* Calcd $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 78.92; H, 6.62; N, 9.20. Found: C, 78.88; H, 6.67; N, 9.12. NMR δ : 2.45 (3H, s, CH_3), 3.03 (2H, dd, $J=14.0, 6.2$ Hz, $\text{PhCH}^{3a)}$, 3.26 (2H, dd, $J=14.0, 8.0$ Hz, $\text{PhCH}^{3a)}$, 3.76–4.18 (1H, m, $\text{CH}^{3a)}$, 6.64 (1H, d, $J=8.0$ Hz, 4- or 5-H), 6.88–7.45 (11H, m, ArH+4- or 5-H). 同様にして, IVa, IVb から得られたアニオンの溶液を前記に準じた処理を施して得た混合物からは, それぞれ, IVa (50%, 原料回収), Va (45%) あるいは IVb (40%, 原料回収), Vb (50%) を得た. IVb を原料とした反応混合物からは Vb' などは捕捉されなかった.

アニオンのベンゾイル化 IIa あるいは IIb のアニオン溶液に, 同様条件下で安息香酸メチル (1.27×10^{-2} モル, THF 20 ml) を作用させ, 先と同様の後処理を施して得た混合物をアルミナカラムクロマトグラフィーにより分離した. 溶出溶媒は, ベンゼン/エーテル (1:1) → エーテル → 塩化メチレンと順次変換した. IIa を出発物質とした混合物からは, 原料 (trace) の他に, VIIIa (6%) が得られた. 無色粒状晶 (ベンゼン), mp 150–152°, *Anal.* Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 67.29; H, 4.67; N, 13.08. Found: C, 67.41; H, 4.57; N, 13.04. NMR δ : 4.55 (2H, s, CH_2), 7.08 (1H, dd, $J=8.0, 5.4$ Hz, 4-H), 7.35–7.69 (3H, m, ArH), 7.80 (1H, dd, $J=8.0, 2.2$ Hz, 5-H), 8.12 (2H, dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, ArH), 8.49 (1H, dd, $J=5.4, 2.2$ Hz, 3-H). IIb からは原料 (trace) の他に, VIIIb (5%) が得られた. 無色針状晶 (ベンゼン), mp 160–161°, *Anal.* Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 68.42; H, 5.26; N, 12.28. Found: C, 68.61; H, 5.29; N, 12.29. NMR δ : 2.52 (3H, s, CH_3), 4.53 (2H, s, CH_2), 6.93 (1H, d, $J=8.0$ Hz, 4- or 5-H), 7.34–7.70 (4H, m, ArH+4- or 5-H), 8.08 (2H, dd, $J=7.8, 2.0$ Hz, ArH).

アニオンと炭酸メチルとの反応 IIa のアニオン溶液に, 炭酸メチル (1.3×10^{-2} モル, THF 20 ml) を作用させた. 後処理をして得た混合物をアルミナカラムクロマトグラフィーによって分離を試みたが, そのみでは原料とエステル (IX) の分離が困難であったので, 粗分画をイソプロピルエーテル/塩化メチレン (1:1) から数回再結晶し IX (10%) を得た. 原料回収は 10%, IX: 無色針状晶, mp 119–120°, *Anal.* Calcd $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$: C, 50.00; H, 4.76; N, 16.66. Found: C, 49.44; H, 4.85; N, 16.90. NMR δ : 3.73 (3H, s, CH_3), 3.84 (2H, s, CH_2), 7.00 (1H, dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 4-H), 7.67 (1H, dd, $J=8.0, 2.2$ Hz, 5-H), 8.27–8.47 (1H, m, 3-H).

アニオンとベンゾフェノンとの反応 同様の方法で反応せしめ, 後処理した. 混合物の分離にはシリカゲルカラムクロマトグラフィー, 溶出溶媒としては塩化メチレンを用いた. IIa からは XIIa が 33% の収率で得られた. 無色粒状晶 (クロロホルム-ベンゼン), mp 142.5–143.5°, *Anal.* Calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73.95; H, 5.48; N, 9.58. Found: C, 73.97; H, 5.59; N, 9.60. NMR δ : 4.00 (2H, s, CH_2), 5.81 (1H, s, OH), 6.77 (1H, dd, $J=8.0, 5.3$ Hz, 5-H), 6.94 (1H, dd, $J=8.0, 2.2$ Hz, 4-H), 7.15–7.55 (10H, m, ArH), 9.43 (1H, dd, $J=5.3, 2.2$ Hz, 3-H). 原料回収は 2%. IIb からは XIIb (67%), XIIIb (1.5%) が得られた. XIIb: 無色プリズム晶 (クロロホルム), mp 188–189°, *Anal.* Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74.49; H, 5.92; N, 9.15. Found: C, 74.75; H, 6.08; N, 9.27.

NMR δ : 2.48 (3H, s, CH₃), 4.00 (2H, s, CH₂), 6.06 (1H, s, OH), 6.65 (1H, d, $J=8.0$ Hz, 4- or 5-H), 6.80 (1H, d, $J=8.0$ Hz, 4- or 5-H), 7.14—7.58 (10H, m, ArH). XIIIb: 無色針状晶 (酢酸エチル), mp 206—207°, *Anal.* Calcd C₃₂H₂₈N₂O₃: C, 78.69; H, 5.74; N, 5.74. Found: C, 78.64; H, 5.73; N, 5.70, NMR δ : 3.70 (2H, s, CH₂), 3.80 (1H, s, OH), 3.90 (2H, s, CH₂), 5.79 (1H, s, OH), 6.34 (1H, d, $J=8.0$, 4- or 5-H), 6.54 (1H, d, $J=8.0$, 4- or 5-H), 6.97—7.63 (20H, m, ArH). XIIb を同様の条件下で処理すると原料回収 (13%) の他に XIIIb (51%) が得られた。

3-メチルピリダジン 1-オキサイド (IIc), 5-メチルピリダジン 1-オキサイド (IIId) と LDA との反応 IIc あるいは IIId を先に示した方法で LDA と反応せしめ (THF 中), 冷却下 3 ml の水を加え, 後処理すると, タール様の混合物を得た。混合物の薄層クロマトグラム (アルミナおよびシリカゲル) および NMR スペクトルは, いずれの場合も本混合物が複雑な組成のものであることを示した。アルミナおよびシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離を試みたが生成物は単離されなかった。IIc の場合のみ原料回収が約 7% 認められた。

IIc, IIId の LDA 処理液と求電子試剤との反応 先に示した方法で IIc, IIId を LDA と反応せしめた後, 塩化ベンジル, 安息香酸メチル, 炭酸メチル, あるいはベンゾフェノンに作用させた。前述の後処理をおこない, 得たタール様の混合物につきカラムクロマトグラフィーにより分離を試みたが生成物, 原料のいずれも単離されず, 本混合物の TLC および NMR スペクトルは極めて複雑な組成を示した。

Va の接触還元 Va (50 mg) をメタノール (20 ml) 中, Pd-C (5 mg) を触媒として常温常圧にて水素添加した。1 モルの水素を吸収せしめた後反応液を汙過, 減圧乾固して得た生成物 (40 mg) は既知の VIa^{3a)} と混融同定した。mp 105°。

IVb の無酢転移 IVb (40 mg) を 3 ml の無水酢酸中で 1.5 時間加熱還流後, 減圧乾固し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離した。主分画をヘキサンより再結晶し, 23 mg (48%) の mp 70.5—71.5° の無色針状晶を得。 *Anal.* Calcd C₁₅H₁₆N₂O₂: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Found: C, 70.18; H, 6.32; N, 11.11. NMR δ : 1.98 (3H, s, COCH₃), 2.63 (3H, s, CH₃), 3.20 (1H, dd, $J=13.8, 7.2$ Hz, PhCH), 3.44 (1H, dd, $J=13.8, 5.6$ Hz, PhCH), 6.01 (1H, dd, $J=7.2, 5.6$ Hz, CH), 6.81—7.45 (7H, m, ArH+4- and 5-H). IR (KBr): 1750 cm⁻¹.