薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
105 (2) 119-128 (1985)

縮合環を有する Pyridazine 誘導体に関する研究 (第3報) 4,7-Dichloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine と Carbanion 類との反応

大石悦男,* 松原秀樹, 林 英作
静岡薬科大学

Condensed Pyridazines. III. Reaction of 4,7-Dichloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine with Carbanions

ETSUO ŌISHI,* HIDEKI MATSUBARA, and EISAKU HAYASHI
Shizuoka College of Pharmacy, 2-2-1, Oshika, Shizuoka, 422, Japan

(Received July 20, 1984)

4,7-Dichloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (I) reacted with active methylene compounds *i.e.* ethyl cyanoacetate (IIa), ethyl acetoacetate (IIb), diethyl malonate (IIc), malononitrile (IIId) and phenylacetonitrile (IIe) in the presence of sodium hydride in refluxing benzene to afford the corresponding 4-substituted (R^1) 7-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (III) or 7-substituted (R^2) 4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (IV) *i.e.* IIIa ($R^1=NC-CH-CO_2C_2H_5$), IVa ($R^2=NC-CH-CO_2C_2H_5$), IVb ($R^2=CH_3CO-CH-CO_2C_2H_5$), IVc ($R^2=CH(CO_2C_2H_5)_2$), IIId ($R^1=CH(CN)_2$), IIIe ($R^1=NC-CH-Ph$).

Compound I also reacted with ketones having an active methylene group *i.e.* acetophenone (IIIf), propiophenone (IIg), acetone (IIh) and diethyl ketone (IIi) in the presence of sodium hydride in refluxing toluene to afford the corresponding 4-substituted (R^1) 7-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (IX), 7-substituted (R^2) 4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (X) or 4,7-disubstituted (R^3) 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (XI) *i.e.* IXa ($R^1=CH_2COPh$), Xa ($R^2=CH_2COPh$), XIa ($R^3=CH_2COPh$), XIb ($R^3=CH_3-CH-COPh$), IXc ($R^1=CH_2COCH_3$), Xc ($R^2=CH_2COCH_3$), XIc ($R^3=CH_2COCH_3$), IXd ($R^1=CH_3-CH-COC_2H_5$).

Keywords—4,7-dichloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine; active methylene compound; carbanion; nucleophile; sodium hydride

縮合環を有するピリダジン誘導体の研究の一環として, pyrido[2,3-*d*]pyridazine 誘導体の化学的性質について前報¹⁾で既に報告したが, これについて今回は pyrazolopyridazine 類について検討した.

1956年, Jones²⁾により 4,7-dihydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine の合成が報告されてはいるが, その後 pyrazolopyridazine 環の系統的解明はなされていない. そこで今回 4,7-dichloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine について carbanion による 4, 7 位の求核置換反応の検討及び 4, 7 位に新しい炭素鎖の導入を目的として, 活性メチレン化合物及びケトンとの反応を検討した.

1. 活性メチレン化合物との反応

NaH 存在下, 4,7-dichloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (I) に無水ベンゼン中還流下, 活性メチレン化合物, ethyl cyanoacetate (IIa), ethyl acetoacetate (IIb), diethyl malonate (IIc), malononitrile (IIId), phenylacetonitrile (IIe) を反応させた. I と IIa との反応では 4 位及び 7 位モノ置換体, ethyl 7-chloro- α -cyano-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-acetate (IIIa), ethyl 4-chloro- α -cyano-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-acetate (IVa) が各々 19.9% 及び 33.4% の収率で生成した. しかし IIb, c との反応では, いずれも 7 位モノ置換体, ethyl α -acetyl-4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-acetate (IVb), diethyl 4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-malonate (IVc) を各々 19.8% 及び 40.9% の収率で生成した

Chart 1

TABLE I. Properties of III and IV, Obtained in the Reaction of I with IIa—e in the Presence of Sodium Hydride in Refluxing Benzene

No.	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)		
					Calcd	Found	
					C	H	N
IIIa	19.9	237—238	Pale yellow needles (Methanol)	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅ O ₂	56.13 (56.19)	3.54 3.51	20.49 20.24
IVa	33.4	185—187	Yellow needles (Methanol)	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅ O ₂	56.13 (55.94)	3.54 3.57	20.49 20.46
IVb	19.8	149—150	Pale orange needles (Benzene)	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O ₃	56.91 (56.99)	4.21 4.23	15.62 15.61
IVc	40.9		Pale yellow oil	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O ₄	55.60 (55.46)	4.41 4.31	14.41 14.35
IIIId	4.7	283—285	Yellow powder (Chloroform)	C ₁₄ H ₇ ClN ₆	57.06 (56.80)	2.39 2.60	28.52 28.23
IIIe	57.5	178—180	Yellow prisms (Methanol)	C ₁₉ H ₁₂ ClN ₅	65.99 (65.84)	3.50 3.61	20.25 20.10

が、4位置換体は得られなかった。これとは反対に IIId, e との反応では4位モノ置換体, 7-chloro-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine-4-malononitrile (IIIId), 7-chloro-1,α-diphenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine-4-acetonitrile (IIIe) のみが各々 4.7% 及び 57.5% の収率で生成した (Chart 1, Table I)。

反応生成物 III, IV の構造は, 元素分析値, 赤外線吸収 (IR), 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルデータより決定した。すなわち III, IV は I のモノ置換体に一致するが, 4位置換体であるか7位置換体であるかは NMR スペクトルより決定した (Table II)。IIIa, IVa の3位水素のケミカルシフト (IIIa : 8.99 ppm, IVa : 8.23 ppm) には大きな違いがあり, これは, 4位に置換基が導入され, エノール型をとることにより3位水素が低磁場シフトしたためと考えられ, 3位水素が低磁場シフトしたものを4位置換体 (IIIa), そうでないものを7位置換体 (IVa) と決定した。^{1a)} これと同様に3位水素のケミカルシフトより IIIId 及び IIIe は4位置換体, IVb 及び IVc は7位置換体と考えられるが, IIIe, IVb, c についてはさらに誘導体に導いてその置換位置を確定した (Chart 2)。

すなわち, 7位置換体 (IVa) に濃塩酸を反応させ, ついでエチルエステル化すると ethyl 4-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine-7-acetate (V) を生成するが, V は IVb, c に KOH を反応させ, 次いでエチルエ

TABLE II. IR and ¹H-NMR Spectral Data for III and IV

No.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3 , ppm)						
		Enol H (1H, br)	C $_3$ -H (1H, s)	Ph-H	Methin-H (1H, s)	-OCH $_2$ -CH $_3$ ^{a)} (2H, q)	-OCH $_2$ -CH $_3$ ^{a)} (3H, t)	-CO-CH $_3$ (3H, s)
IIIa	3150—3100 (enol H) 2205 (CN) 1655 (C=O)	14.10—13.80	8.99	7.45 (5H, s)		4.30	1.38	
IVa	3150—3100 (enol H) 2210 (CN) 1660 (C=O)	14.60—14.25	8.23	7.50 (5H, br s)		4.25	1.30	
IVb	3150—3100 (enol H) 1660—1630 (C=O)	12.95—12.85	8.31	7.55—7.05 (5H, m)		3.78	0.94	1.92
IVc	1760—1730 (C=O)		8.30	7.70—7.20 (5H, m)	4.88	4.06	1.16	
IIIId	3200—3070 (enol H) 2210 (CN)	11.70—10.43	8.95	7.67—7.40 (5H, m)				
IIIe	3400—3300 (enol H) 2190 (CN)	9.35— 9.25 (1/4H, br)	8.35 (3/4H, s) 8.90 (1/4H, s)	7.54—7.25 (10H, m)	5.92 (3/4H, s)			

^{a)} J=7.0 Hz.

Chart 2

ステル化しても得られることより, IVb, c は 7 位置換体である. また IIIe に CH₃ONa を反応させると 7-methoxy-1,α-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-acetonitrile (VI) を生成するが, VI は, ベンゼン中, NaH 存在下 4-chloro-7-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (VII)³⁾ に IIe を反応させても得られることより, IIIe は 4 位置換体であると決定した (Chart 2).

本反応で得た化合物のうち IVc は NMR スペクトルで enol H は観測されず, IR スペクトルでも 1760—1730 cm⁻¹ にカルボニルの吸収が観測されることより互変異性型をとってはいないが, 他の III, IV はいずれも IR スペクトルで 3400—3070 cm⁻¹ (enol H), 1660—1630 cm⁻¹ (C=O) に吸収を示し, カルボニル基に起因する吸収が通常のそれと比較して低波数移動し, NMR スペクトルで低磁場に enol H の吸収を示し, 互変異性型 (Chart 1, IIIa-B) をとっている.^{1a)} IIIe は NMR スペクトル (in CDCl₃, ppm) で enol H (9.35—9.25) 3 位水素 (8.90, 8.35), メチン水素 (5.92) が観測され, その積分比より, 重クロロホルム中では 25% が互変異性型として存在している.⁴⁾ これに対して VI は NMR スペクトル⁵⁾ に enol H は観測されず, エノール型をとってはいない (Table II).

2. ケトンとの反応

I と IIa—e との反応の場合と同様に, 無水ベンゼン中加熱還流下, I に NaH 存在下 acetophenone (IIf), propiophenone (IIg), acetone (IIh), diethyl ketone (IIi) を反応させた.

I と IIf との反応では, 4 位モノ置換体, 2-(7-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)acetophenone (IXa, 1.5%), 7 位モノ置換体, 2-(4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-yl)acetophenone (Xa, 2.0%) 及び 4,7 ジ置換体, 2,2'-(1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4,7-diyl)-bis-[1-phenylethanone] (XIa, 3.9%) を, IIg との反応では 4 位モノ置換体 2-(7-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)propiophenone (IXb, 6.3%) を, IIh との反応では 7 位モノ置換体, 1-(4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-yl)-2-propanone (Xc, 2.8%) を, IIi との反応では, 4 位モノ置換体, 2-(7-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)-3-pentanone (IXd, 6.4%) を得たが, いずれも低収率であった. そこでベンゼンにかえて無水トルエン中で加熱還流を行った. その結果, I と IIf との反応では IXa, Xa 及び XIa を各々 23.7, 12.2 及び 40.5% の収率で得, IIg との反応では 4,7 ジ置換体 2,2'-(1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4,7-diyl)-bis-[1-phenyl-1-propanone] (XIb, 6.9%) を得, IIh との反応では 4 位モノ置換体, 1-(7-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)-2-propanone (IXc, 14.8%), Xc (13.9%) 及び 4,7 ジ置換体, 1,1'-(1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4,7-diyl)-bis-[2-propanone] (XIc, 5.2%) を得, IIi との反応では IXd を 7.6% の収率で得た. IIf, h との反応の場合には収量が向上したが, いずれの場合にも同時に構造不明の粘稠物質を生成した (Chart 3, Table III).

反応生成物の構造は次のようにして決定した. すなわち IXa にメタノール中水酸化カリウムを反応させると, 2-(7-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)acetophenone (XII) の他に 7-methoxy-4-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (XIII)⁶⁾ 及び benzoic acid を生成した. 同様な反応により IXb より 4-ethyl-7-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (XIV)⁶⁾ と benzoic acid を, IXc より XIII を, IXd より

Chart 3

TABLE III. Properties of IX, X and XI, Obtained in the Reaction of I with IIIf-i in the Presence of Sodium Hydride in Refluxing Toluene

No.	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)		
					Calcd	(Found)	
					C	H	N
IXa	23.7 (1.5) ^{a)}	154—155	Yellow prisms (Benzene)	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$	65.43 (65.21)	3.76 (3.88)	16.06 (15.79)
Xa	12.2 (2.0)	182—184	Yellow needles (Benzene)	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$	65.43 (65.14)	3.76 (3.87)	16.06 (15.83)
XIa	40.5 (3.9)	235—237	Yellow powder (Chloroform-benzene)	$\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$	74.98 (74.79)	4.66 (4.68)	12.96 (12.74)
IXb	(6.3)	130—131	Pale yellow prisms (Methanol)	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$	66.21 (65.98)	4.17 (4.16)	15.44 (15.37)
XIb	6.9	143—145	Yellow prisms (Chloroform-ether)	$\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$	75.63 (75.37)	5.25 (5.34)	12.17 (11.97)
IXc	14.8	157—159	Yellow prisms (Methanol)	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$	58.65 (54.41)	3.87 (3.84)	19.54 (19.37)
Xc	13.9 (2.8)	150—151	Yellow needles (Methanol)	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$	58.65 (58.40)	3.87 (3.81)	19.54 (19.54)
XIc	5.2	185	Yellow scales (Benzene)	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$	66.22 (66.07)	5.23 (5.16)	18.17 (18.12)
IXd	7.6 (6.4)	130—132	Pale yellow prisms (Ether-petr. benzene)	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$	61.05 (60.81)	4.80 (4.61)	17.80 (17.98)

a) The value in parenthesis is the yield in the reaction of I with IIIf-i in the presence of sodium hydride in refluxing benzene.

り 2-(7-methoxy-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine-4-yl)-3-pentanone (XV) が生成した。XV は 4-chloro-7-methoxy-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine (VII)³⁾ に無水トルエン中, NaH 存在下 diethyl ketone (IIg) を反応させて得られる標品に一致した。以上の結果から IXa—d の構造を 4 位モノ置換体と決定した。したがって Xa, c は 7 位モノ置換体である。ジ置換体 XI はメタノール中水酸化カリウムを反応させると, XIa より 4,7-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine (XVI) と benzoic acid を, XIc より XVI を, XIb より 4,7-diethyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine (XVII) と benzoic acid を生成することよりその構造を決定した (Chart 4)。

本反応で得た生成物のうち, IXa, Xa は IR スペクトルで 3100—3000, 3090—3000 cm^{-1} (enol H), 1620, 1610 cm^{-1} (C=O) に吸収を示し, NMR スペクトルで 15.40—15.10, 15.50—15.20 ppm (1H, br) に enol H, 6.25,

5. 56 ppm (1H, s) に methine 水素の吸収を示すことより先の IIIa, IVa の場合と同様にエノール型として存在している。^{1a)} IXc, Xc も IR スペクトルで 3250—3100, 3150—3050 cm^{-1} (enol H), 1625, 1620 cm^{-1} (C=O) に吸収を示し, エノール型として存在していると考えられたが, NMR スペクトルで enol H, methine 水素の他に methylene 水素も観測され, 3 位水素及び methyl 水素も 2 種観測されることより, 重クロロホルム中では先の IIIe の場合と同様に, IXc, Xc とともにケト-エノール互変異性型が存在し, その割合は積分比より IXc (1 : 3), Xc (1 : 2) である. XII も NMR スペクトルよりケト-エノール (1 : 3) 互変異性型として存在している。⁴⁾ IXb, d, XV 及び XIb は IR, NMR スペクトルで enol H は観測されずケト型として存在している. Xla, c は IR スペクトルで 1680, 1615 cm^{-1} (Xla), 1720, 1623 cm^{-1} (XIc) に吸収を示すことより, 2 個のカルボニル基のうち 1 個はエノール型として存在している (Table IV).

以上 I と carbanion 類との反応においては, ケトンよりも活性メチレン化合物の方が反応性が高いが, I の 4 位及び 7 位炭素の反応性は, pyrazole 環窒素のメゾメリー効果及び 1 位 phenyl 基の立体効果より 4 位炭素の方が 7 位炭素より活性を示すのではないかと予想されたが, 反応させる試薬により置換部位が異なり, 一定の規則性を見出すことは出来なかった. 特に Iib, c との反応では 4 位置換体は捕捉されず, 7 位置換体のみを得, 興味をもたれるが, その理由については不明である. また I とケトン carbanion との反応では, 予期された生成物の収率は低く, 多量の粘稠物を生成するが, これは pyrazolopyridazine 環の分解等の二次的反応により生成するものと考えられる. 今後これらの構造, 生成過程を解明することにより, さらに pyrazolopyridazine 環の化学を明らかにしていく予定である.

実 験 の 部

融点は未補正, IR は日本分光 A-102, NMR は日立 R-24B (TMS を内部標準) を用い測定.

4,7-Dichloro-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine (I) 4,7-Dihydroxy-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine²⁾ 20.0 g に塩化ホスホリル 100 ml を加え 30 分間還流後, 塩化ホスホリルを減圧下留去し, 残渣に CHCl_3 を加え溶解し, 氷片を浮かべたアンモニア水と振り, CHCl_3 層を分取し, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒濃縮し, アルミナ (住友 KCG 1525, 以下同じ) のカラムクロマトグラフにかけ, CHCl_3 で溶出精製し, CHCl_3 より再結晶し, 淡黄色針状, mp 180°C の I を 18.1 g (77.9%) 得る. Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_4$: C, 49.84; H, 2.28; N, 21.14. Found: C, 50.14; H, 2.36; N, 20.91. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3 , ppm): 8.30 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.50 (5H, s, Ph-H).

I と Ethyl Cyanoacetate (IIa) との反応 I 500 mg (0.0019 モル) を無水ベンゼン 4 ml に溶解し, これに IIa 470 mg (0.0042 モル), NaH (50%) 226 mg (0.0048 モル) を加え 1 時間還流する. 冷後, 反応溶液を 10% 酢酸水溶液 4 ml 中に投入し, ベンゼン層を分取し, 水洗する. 水層及び不溶物は CHCl_3 10 ml で抽出し, 水洗する. ベ

TABLE IV. IR and $^1\text{H-NMR}$ Spectral Data for IX, X, XII and XV

No.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3 , ppm)			
		Enol H	$\text{C}_3\text{-H}$	Ph-H	
IXa	3100—3000 (enol H) 1620 (C=O)	15.40—15.10 (1H, br)	8.25 (1H, s)	8.20—7.25 (10H, m)	6.25 (1H, s, $=\text{CH-}$)
Xa	3090—3000 (enol H) 1610 (C=O)	15.50—15.20 (1H, br)	8.12 (1H, s)	7.80—7.20 (10H, m)	5.56 (1H, s, $=\text{CH-}$)
IXb	1690 (C=O)		8.40 (1H, s)	8.25—7.30 (10H, m)	5.53 (1H, q, $\text{CH}_3\text{-CH-}$, $J=7.0\text{ Hz}$) (3H, d, $\text{CH}_3\text{-CH-}$) 1.78
IXc	3250—3100 (enol H) 1625 (C=O)	14.90—14.50 (3/4H, br)	8.31 (1/4H, s) 8.18 (3/4H, s)	7.50 (5H, br s)	4.42 (1/2H, s, $-\text{CH}_2\text{-C-}$) (3/4H, s, $\text{CH}_3\text{-C-}$) 2.39 2.20 (9/4H, s, $\text{CH}_3\text{-C=}$)
Xc	3150—3050 (enol H) 1620 (C=O)	15.16—14.85 (2/3H, br)	8.37 (1/3H, s) 8.11 (2/3H, s)	7.80—7.20 (5H, m)	4.11 (2/3H, s, $-\text{CH}_2\text{-C-}$) 4.83 (2/3H, s, $-\text{CH=}$) 1.80 (1H, s, $\text{CH}_3\text{-C-}$) 1.93 (2H, s, $\text{CH}_3\text{-C=}$)
IXd	1720 (C=O)		8.37 (1H, s)	7.50 (5H, br s)	4.60 (1H, q, $\text{CH}_3\text{-CH-}$) (3H, d, $\text{CH}_3\text{-CH-}$) (2H, q, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$) (3H, t, $-\text{CH}_3\text{-CH}_3$) 1.73 2.60 1.05
XII	3100—3000 (enol H) 1620 (C=O)	15.40—15.00 (3/4H, br)	8.22 (1/4H, s) 8.22 (3/4H, s)	8.15—7.20 (10H, m)	4.80 (1/2H, s, $-\text{CH}_2\text{-C-}$) (3/4H, s, $-\text{OCH}_3$) 6.15 (3/4H, s, $-\text{CH=}$) (9/4H, s, $-\text{OCH}_3$) 4.07 3.85
XV	1715 (C=O)		8.24 (1H, s)	7.70—7.35 (5H, m)	4.46 (1H, q, $\text{CH}_3\text{-CH-}$) (3H, d, $\text{CH}_3\text{-CH-}$) (2H, q, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$) (3H, t, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$) 1.70 2.54 1.01

ンゼン-CHCl₃ 層合わせ, Na₂SO₄ で乾燥. 溶媒濃縮し, シリカゲル (Wakogel, C-200, 以下同じ) のカラムクロマトグラフにかけ CHCl₃ で溶出分離を行う. 初めに ethyl 4-chloro- α -cyano-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-acetate (IVa), 黄色針状晶, mp 185—187°C (from methanol), 215 mg (33.4%) 溶出され, 次いで ethyl 7-chloro- α -cyano-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-acetate (IIIa), 淡黄色針状晶, mp 237—238°C (from methanol), 128 mg (19.9%) 溶出され, 最後に I が 105 mg (21.0%) 溶出される.

I と Ethyl Acetoacetate (IIb) との反応 I 500 mg を無水ベンゼン 4 ml に溶解し, これに IIb 547 mg (0.0042 モル), NaH (50%) 226 mg 加え 1 時間還流する. 冷後, 反応溶液を 10% 酢酸水溶液 4 ml 中に投入し, ベンゼン層分取し, 水洗する. ベンゼン層は 2*N* Na₂CO₃ 水溶液で抽出し, 2*N* Na₂CO₃ 層を AcOH で中和し, 析出物を CHCl₃ で抽出する. CHCl₃ 層は溶媒留去し, ベンゼンより再結晶し, ethyl α -acetyl-4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-acetate (IVb), 淡黄色針状晶, mp 149—150°C を 134 mg (19.8%) 得る. ベンゼン層より I を 121 mg (24.2%) 回収する.

I と Diethyl Malonate (IIc) との反応 I 500 mg, IIc 673 mg (0.0042 モル), NaH (50%) 226 mg を用い I と IIa の場合と同様に反応, 処理する. ベンゼン-CHCl₃ 溶液は濃縮し, シリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ CHCl₃ で溶出分離を行う. 初めに diethyl 4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-malonate (IVc), 淡黄色液体, 300 mg (40.9%) が溶出され, 次いで I が 208 mg (41.6%) 溶出される.

I と Malononitrile (IId) との反応 I 500 mg, IId 277 mg (0.0042 モル), NaH (50%) 226 mg を用い I と IIa の場合と同様に反応, 処理する. ベンゼン-CHCl₃ 溶液は濃縮放置すれば I が 320 mg 析出する. 母液はシリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ CHCl₃ で溶出分離を行う. 初めに 7-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-malononitrile (IIId), 黄色粉末状, mp 283—285°C (from chloroform), 26 mg (4.7%) が溶出され, 次いで I が 110 mg 溶出される. I の合計回収量 430 mg (86.0%).

I と Phenylacetoneitrile (IIe) との反応 I 500 mg, IIe 492 mg (0.0042 モル), NaH (50%) 226 mg 用い I と IIa の場合と同様に反応, 処理する. ベンゼン-CHCl₃ 溶液は濃縮し, シリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ CHCl₃ で溶出分離を行う. 初めに 7-chloro-1, α -diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-acetonitrile (IIIE), 黄色プリズム, mp 178—180°C (from methanol), 375 mg (57.5%) 溶出され, 次いで I が 75 mg (15.0%) 溶出される.

Ethyl 4-Hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-acetate (V) i) IVa 100 mg に濃塩酸 1 ml 加え水浴上で 2 時間加熱する. 反応後 EtOH 5 ml 加えて, これを留去する. この操作を 3 回繰り返す. 残渣を EtOH 5 ml に溶解し, 濃硫酸 0.1 ml 加え 3 時間還流後 EtOH 留去し, 残渣を水 5 ml に溶解し, 固型 K₂CO₃ で中和, 酢酸で弱酸性にし, 析出物を CHCl₃ で抽出する. CHCl₃ 層を分取, 水洗, Na₂SO₄ で乾燥. CHCl₃ 濃縮し, ベンゼン少量加え放置すれば, 無色針状晶, mp 231—233°C の V を 43 mg (49.3%) 得る. *Anal.* Calcd C₁₅H₁₄N₄O₃: C, 60.40; H, 4.73; N, 18.78. Found: C, 60.13; H, 4.68; N, 18.87. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3200—2800 (NH), 1740, 1690 (C=O). ¹H-NMR (in CF₃COOD, ppm): 8.75 (1H, s, C₃-H), 7.90—7.40 (5H, m, Ph-H), 4.13 (2H, q, -O-CH₂-CH₃, *J*=7.0 Hz), 3.87 (2H, s, -CH₂-CO₂C₂H₅), 1.25 (3H, t, -O-CH₂-CH₃, *J*=7.0 Hz).

ii) IVb 100 mg を MeOH 3 ml に溶解し, これに KOH 水溶液 (KOH 0.1 g in H₂O 0.1 ml) 加え 1 時間還流後溶媒留去し, 残渣を IVa の場合と同様にエチルエステル化し, V を 30 mg (36.1%) 得る.

iii) IVc 100 mg を用い IVb の場合と同様に反応, 処理し, V を 28 mg (36.5%) 得る.

7-Methoxy-1, α -diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-acetonitrile (VI) i) MeOH 25 ml に金属 Na 40 mg を溶解し, これに IIIE 200 mg を加え 2 時間還流, 後 AcOH で弱酸性とし, 溶媒留去し, 残渣に水, CHCl₃ 各 10 ml 加え振り, CHCl₃ 層を分取, 水洗, Na₂SO₄ で乾燥. CHCl₃ 濃縮し, シリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ CHCl₃ で溶出する. 初めに未反応の IIIE が微量溶出され, 次いで, 無色プリズム状, mp 142°C (from ether) の VI が 120 mg (60.8%) 溶出される. *Anal.* Calcd C₂₀H₁₅N₅O: C, 70.37; H, 4.43; N, 20.52. Found: C, 70.29; H, 4.39; N, 20.45. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2250 (CN). ¹H-NMR (in CDCl₃, ppm): 8.20 (1H, s, C₃-H), 7.75—7.20 (10H, m, Ph-H), 5.86 (1H, s, NC-CH-Ph), 4.14 (3H, s, CH₃O-).

ii) 4-Chloro-7-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (VII)³⁾ 250 mg を無水ベンゼン 4 ml に溶解し, これに phenylacetoneitrile (IIe) 225 mg, NaH (50%) 115 mg 加え 5 時間還流. 冷後, 反応溶液を 10% 酢酸水溶液 4 ml に投入し, ベンゼン層を分取, 水洗, Na₂SO₄ で乾燥. ベンゼン留去し, CHCl₃ 少量に溶かし, シリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ CHCl₃ で溶出精製し, エーテルより再結晶する. VI を 205 mg (62.6%) 得る.

I と Acetophenone (IIIf) との反応 I 500 mg (0.0019 モル) を無水トルエン 4 ml に溶解し, これに IIIf 505

mg (0.0042 モル), NaH (50%) 226 mg (0.0048 モル) を加え 1 時間還流. 冷後反応溶液を 10% 酢酸水溶液 4 ml 中に投入し, トルエン層分取し水洗する. 水層及びトルエン不溶物は CHCl_3 10 ml で抽出し, 水洗する. トルエン- CHCl_3 層合わせ, Na_2SO_4 で乾燥. 溶媒濃縮し, シリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ CHCl_3 で溶出分離を行う. 初めに 2-(4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-yl)acetophenone (Xa), 黄色針状晶, mp 182—184°C (from benzene), 80 mg (12.2%) 溶出され, 次いで 2-(7-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)acetophenone (IXa), 黄色プリズム, mp 153—155°C (from benzene), 156 mg (23.7%) 溶出され, 最後に 2,2'-(1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4,7-diyl)-bis-[1-phenylethanone] (XIa), 黄色粉末状, mp 235—237°C (from chloroform-benzene), 330 mg (40.5%) 溶出される.

無水ベンゼン中同様に反応, 処理し, Xa, IXa, XIa を各々 13 mg (2.0%), 10 mg (1.5%), 32 mg (3.9%) 得る.

I と Propiophenone (IIg) との反応 I 500 mg (in dry toluene 4 ml), IIg 564 mg, NaH (50%) 226 mg を用い IIf の場合と同様に反応, 処理する. トルエン- CHCl_3 溶液濃縮し, シリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ CHCl_3 , MeOH で溶出する. CHCl_3 溶出部より, 2,2'-(1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4,7-diyl)-bis-[1-phenyl-1-propanone] (XIb), 黄色プリズム, mp 143—145°C (from chloroform-ether), 120 mg (6.9%), 次いで 7-chloro-4-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (XVIII),⁷⁾ 無色りん片状晶, mp 247°C (from methanol), 25 mg (5.4%) 溶出され, MeOH 溶出部より構造不明の赤黒色粘稠混合物が得られる (280 mg).

無水ベンゼン中, 同様に反応, 処理し, 原料 I を 350 mg (70.0%) 回収する他に 2-(7-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)propiophenone (IXb), 淡黄色プリズム, mp 129—131°C (from methanol), 43 mg (6.3%) を得る.

I と Acetone (IIh) との反応 I 500 mg (in dry toluene 4 ml), IIh 241 mg, NaH (50%) 226 mg 用い IIf の場合と同様に反応, 処理する. トルエン- CHCl_3 溶液濃縮し, シリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ CHCl_3 次いで MeOH で溶出する. CHCl_3 溶出部は, 初め 1-(4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-7-yl)-2-propanone (Xc), 黄色針状晶, mp 150—151°C (from methanol), 75 mg (13.9%) 溶出され, 次いで 1-(7-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)-2-propanone (IXc), 黄色プリズム, mp 157—159°C (from methanol), 80 mg (14.8%) 溶出され, 次いで XVIII が微量溶出され, 最後に 1,1'-(1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4,7-diyl)-bis-[2-propanone] (XIc), 黄色りん片状晶, mp 185°C (from benzene), 30 mg (5.2%) 溶出される. MeOH 溶出部より構造不明の黒褐色粘稠物を得る (160 mg).

無水ベンゼン中同様に反応, 処理し, I を 332 mg (66.4%) 回収する他に Xc を 15 mg (2.8%) 得る.

I と Diethyl Ketone (IIi) との反応 I 500 mg (in dry toluene 4 ml), IIi 362 mg, NaH (50%) 226 mg を用い IIf の場合と同様に反応, 処理する. トルエン- CHCl_3 溶液をシリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ, CHCl_3 , MeOH で溶出する. CHCl_3 溶出部より初め, 2-(7-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)-3-pentanone (IXd), 淡黄色プリズム, mp 130—132°C (from ether-petroleum benzene), 45 mg (7.6%) 溶出され, 次いで 4-chloro-7-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (XIX),⁷⁾ 無色針状晶, mp 210—211°C (from methanol), 15 mg (3.2%), 次いで XVIII が 15 mg (3.2%) 溶出される. MeOH 溶出部より構造不明の赤黒色粘稠混合物を得る (290 mg).

無水ベンゼン中同様に反応, 処理し, I を 400 mg (80.0%) 回収する他に, IXd を 38 mg (6.4%) 得る.

2-(7-Chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)acetophenone (IXa) の MeOH 中 KOH 分解 IXa 150 mg を MeOH 12 ml に加熱溶解し, これに KOH 水溶液 (KOH 450 mg in H_2O 1 ml) 加え 5 時間還流. 反応後 MeOH 留去し, 残渣に水, CHCl_3 各 2 ml 加え振る. CHCl_3 層を分取し, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥. CHCl_3 溶液濃縮し, シリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ CHCl_3 で溶出する. 初めに 2-(7-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)acetophenone (XII), 淡黄色針状晶, mp 176°C (from benzene-petroleum benzene), 25 mg (16.9%). Anal. Calcd $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 69.75; H, 4.68; N, 16.27. Found: C, 69.47; H, 4.60; N, 16.17. 溶出され, 次いで 7-methoxy-4-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (XIII),⁹⁾ 淡黄色針状晶, mp 133—134°C (from benzene-petroleum benzene), 60 mg (58.1%) 溶出される. CHCl_3 抽出後の水層は濃塩酸で強酸性となし, CHCl_3 で抽出する. CHCl_3 留去し, 石油ベンジンより再結晶し, benzoic acid, 22 mg (41.9%) を得る.

2-(7-Chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)propiophenone (IXb) の MeOH 中 KOH 分解 IXb 60 mg を MeOH 3 ml に溶解し, これに KOH 水溶液 (KOH 150 mg in H_2O 0.5 ml) 加え 5 時間還流後 MeOH 留去し, 残渣に水, CHCl_3 各 2 ml 加え振る. CHCl_3 層を分取し, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥. CHCl_3 留去し, エーテルより再結晶. 淡黄色プリズム, mp 69—71°C の 4-ethyl-7-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine

(XIV)⁶⁾ を 20 mg (47.6%) 得る。CHCl₃ 抽出後の水層より benzoic acid を 10 mg (49.5%) 得る。

1-(7-Chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)-2-propanone (IXc) の MeOH 中 KOH 分解 IXc 60 mg を用い IXb の場合と同様に反応、処理し、XIII を 30 mg (59.7%) 得る。

2-(7-Methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-yl)-3-pentanone (XV) i) IXd 60 mg を用い、IXc の場合と同様に KOH 水溶液を反応させ、処理する。CHCl₃ 抽出液は濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ CHCl₃ で溶出精製し、石油ベンジンから再結晶する。淡黄色針状晶、mp 65°C の XV を 36 mg (60.9%) 得る。Anal. Calcd C₁₇H₁₈N₄O₂: C, 65.79; H, 5.85; N, 18.05. Found: C, 65.69; H, 5.86; N, 8.06.

ii) 4-Chloro-7-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (VII)⁸⁾ 440 mg を無水トルエン 6 ml に溶解し、これに diethyl ketone (Ili) 362 mg, NaH (50%) 226 mg 加え 1 時間還流。冷後、反応溶液を 10% 酢酸水溶液 6 ml に投入し、トルエン層分取し、水洗、Na₂SO₄ で乾燥。トルエン留去し、残渣を CHCl₃ 少量に溶かし、シリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ CHCl₃ で溶出精製し、石油ベンジンより再結晶する。XV を 220 mg (42.0%) 得る。

2,2'-(1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4,7-diyl)-bis-[1-phenylethanone] (XIa) の KOH 分解 XIa 300 mg を MeOH 20 ml に懸濁し、これに KOH 水溶液 (KOH 900 mg in H₂O 2 ml) 加え 20 時間還流後 MeOH 留去し、残渣に水、CHCl₃ 各 2 ml 加え振る。CHCl₃ 層分取、水洗、Na₂SO₄ で乾燥。CHCl₃ 濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフにかけ CHCl₃ で溶出精製し、ベンゼン-石油ベンジンより再結晶。黄色針状晶、mp 188—189°C、の 4,7-dimethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (XVI) を 60 mg (38.6%) 得る。Anal. Calcd C₁₈H₁₈N₄: C, 69.62; H, 5.39; N, 24.99. Found: C, 69.36; H, 5.34; N, 24.74. ¹H-NMR (in CDCl₃, ppm): 8.24 (1H, s, C₈-H), 7.50 (5H, s, Ph-H), 2.90 (3H, s, -CH₃), 2.45 (3H, s, -CH₃).

CHCl₃ 抽出後の水層は、濃塩酸で強酸性とし、CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 留去し、石油ベンジンより再結晶し、benzoic acid 100 mg (59.0%) 得る。

1,1'-(1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4,7-diyl)-bis-[2-propanone] (XIc) の KOH 分解 XIc 30 mg を MeOH 2 ml に懸濁し、これに KOH 水溶液 (KOH 90 mg in H₂O 0.2 ml) 加え 5 時間還流。後 XIa の場合と同様に処理し、XVI を 19 mg (87.1%) 得る。

2,2'-(1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4,7-diyl)-bis-[1-phenyl-1-propanone] (XIb) の KOH 分解 XIb 150 mg を MeOH 10 ml に懸濁し、これに KOH 水溶液 (KOH 450 mg in H₂O 1 ml) 加え 5 時間還流。後 XIa の場合と同様に処理する。CHCl₃ 抽出液より、淡黄色液体の 4,7-diethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine (XVII) を 57 mg (69.4%) 得る。Anal. Calcd C₁₈H₁₈N₄: C, 71.40; H, 6.39; N, 22.21. Found: C, 71.61; H, 6.37; N, 22.10. ¹H-NMR (in CDCl₃, ppm): 8.25 (1H, s, C₈-H), 7.48 (5H, s, Ph-H), 3.25 (2H, q, -CH₂-CH₃, *J*=7.0 Hz), 1.50 (3H, t, -CH₂-CH₃, *J*=7.0 Hz), 2.81 (2H, q, -CH₂-CH₃, *J*=7.0 Hz), 1.10 (3H, t, -CH₂-CH₃, *J*=7.0 Hz).

CHCl₃ 抽出後の水層より benzoic acid を 60 mg (75.4%) 得る。

引用文献及び注

- 1) a) 第 1 報: 大石悦男, 渡辺裕美, 林 英作, 薬誌, **103**, 623 (1983); b) 第 2 報: 大石悦男, 中村克己, 林 英作, *ibid.*, **103**, 631 (1983).
- 2) R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 159 (1956).
- 3) VII は 7-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine 5-oxide (VIII) と phosphoryl chloride との反応により合成されるが、これについては第 4 報で述べる。
- 4) 東野武郎, 岩井義久, 林 英作, 薬誌, **94**, 1191 (1974); *idem, ibid.*, **96**, 1352 (1976).
- 5) 実験の部参照。
- 6) XIII, XIV は VIII に CH₃MgI, C₂H₅MgBr を反応させて合成されるが、これについては第 4 報で述べる。
- 7) XVIII, XIX は I に KOH を反応させると得られるが、これについては第 4 報で述べる。