303. 高林 昇：ピリダチン誘導体の合成 (第 3 報*) 2,3-トリアゾロ及び
1,2,3-テトラゾロピリダチン類の合成**

Noboru Takahayashi: Synthesis of Pyridazine Derivatives. III. Synthesis
of 2,3-Triazolo- and 1,2,3-Tetrazolo-7,0-Pyridazines.

(Pharmaceutical Faculty, University of Toyama***)

著者は先にピリジン及びピリダチン類のヒドラチノ誘導体の合成研究を行い¹⁾, その薬理試験を依頼中である。その研究の中で 3,6-dichloropyridazine の Cl 原子のアミノノイド置換に対する活性について論じた²⁾。今回は 3-chloro-6-hydrazino 化合物 (I) の Cl 原子のアミノノイド置換を容易にしたいと考えて研究を進めた。それにはまずヒドラチノ基をアシル化し, 更に脱水縮合により閉環すると好結果を得た。即ち acylhydrazino 基は CH_3ONa や KSH により深紅色を呈するので好ましくないが, acylhydrazino- 化合物 (II, VI) を更に酸と加熱閉環して得た triazole 誘導体 (III, VII) は, その Cl 原子が CH_3ONa や KSH と容易に置換して methoxy- 化合物 (IV, VIII) 及び thiol- 化合物 (V) を生成した。因みにこの様にして合成した化合物は総べて文献未知であつて全行程が殆んど定量的に進んだ。

なお 2,3-triazolo-7,0-pyridazine 類の合成については Bülow の報告があるが, その合成法は N-1-amino-3,4-triazole に 1,3-diketone 類を縮合させるものである³⁾。また ピリダチンと類似構造をもつ phthalazine の誘導体について同様な試みが行われているが, 反応機構や中間体については記載されていない⁴⁾。

今回著者は中間体を経て幾らかの閉環方法を検討したが, 機構の詳細は続報で述べたい。まずヒドラチノ化合物に 80% 義酸または無水酢酸を氷冷時に反応させるか, 或いは義酸メチルまたは酢酸エチルエステルを熱時反応させて中間体の acylhydrazino- 化合物 (II, VI) を合成した。これに 80% 義酸または無酢を熱時 10 分~1 時

間反応させて閉環成環体 (III, VII) を合成したが, これ等の閉環物質はまた, 別にヒドラチノ化合物に 80% 義酸または無酢を加えて約 15 分~1 時間加熱反応させるか, 或いはオルト義酸エステルを 3 時間加熱反応させても

* 第 75 回日本薬学会年会で発表 (1955). 第 2 報: 本誌 75, 778(1955).

** 当時の小演題「ヒドラチノ化合物等」を訂正.

*** Okuda, Toyama.

1) 志甫, 高林: 本誌 75, 773, 778(1955);

2) 志甫, 高林: 本誌 75, 776(1955).

3) C. Bülow: Ber. 42, 2, 2208, 2489, 2594(1909); 43, 1980(1910).

4) J. Druey, B. H. Ringier: Helv. Chim. Acta 37, 121(1954).

合成できた。これ等 triazolo-化合物の中、6-chloro 化合物 (III, VII) は何れも昇華性の無色稜柱状結晶であり、6-methoxy-化合物 (IV, VIII) と同様メタノール、エタノール、ベンゾールに易溶性で水に難溶性である。ベンゾール溶液は紫色の螢光を著明に示した。

悪性腫瘍細胞の代謝物質である guanine に対して強力な拮抗作用をもつと認められる 8-azaguanine は癌化学療法剤として用いられるが、今回著者は薬理試験に供するために類似構造の物質として 1,2,3-tetrazolo-7,0-pyridazine 類を合成した⁵⁾。即ちヒドラチノ化合物 (I) の 12% 酢酸溶液を氷冷した中へ重硝酸ソーダを加えて析出する結晶を回収した。生成物 (IX) はメタノール、エタノール、ベンゾール可溶性で、微かに加熱すると黄白色の光輝ある焰を出して爆発的に燃焼した。6-methoxy-誘導体 (X) の性状も良く似ていた。

なお同様な試みを 3-chloro-4(or 5)-methyl-6-hydrazino- 化合物 (XI) mp 149° について行つた。(XI) は 3,6-dichloro-4-methylpyridazine の monohydrazino- 置換体で、methyl- 基の位置については研究中である。

Fig. 1.

Ultraviolet Absorption Spectra in absolute Ethanol

終りに御指導と御鞭撻を賜つた京大教授 高橋先生、有益な御助言を賜つた当学部教授 志甫博士、金沢大学薬学部山本博士に謹んで感謝申し上げます。実験に協力された田中悌二、古川 進、本田陸子、元素分析室石黒寿子の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

3-Formylhydrazino-6-chloropyridazine (II) 1) 3-hydrazino-6-chloropyridazine (I) 1.5 g に約 5 cc の義酸メチルエステルを加えて水浴上に加熱濃縮し、析出する結晶を回収。メタノールから再結晶、無色葉状結晶、mp 172°。C₅H₅ON₄Cl 計算値 C 34.79, H 2.90, 実験値 C 34.24, H 2.93. 2) (I) 1 g を水 0.5 cc に溶解し氷冷下に 80%義酸 0.5 cc を加えて後 2~3 分間加温し、析出する結晶を回収。メタノールから再結晶、mp 172°。1) の生成物と混融して融点降下せず。

6-Chloro-2,3-triazolo-7,0-pyridazine (III) 1) (I) 1 g に 80%義酸 0.5 cc を加え水浴上に 30 分間加熱し析出する結晶を回収、メタノールから再結晶。無色稜柱状結晶、mp 203.5°, 0.8 g. C₅H₃N₄Cl 計算値 C 38.85, H 1.96, 実験値 C 38.58, H 2.02. 2) (II) 0.3 g に 80%義酸 0.2 cc を加え 1) と同様処理。mp 203.5°。

5) Julius v. Braun: C. A. 27, 723(1933); Ber. 65, 1677(1932); C. A. 35, 2892(1941); Ber. 74B, 264(1941).

1) の生成物と混融試験して融点降下せず。3) (I) 0.3 g にオルト義酸エステル 3 cc を加え水浴上に 3 時間加熱後、析出する結晶を濾取、メタノールから再結晶、mp 203°, 0.15 g。1) の生成物と混融して融点降下せず、

6-Methoxy-2,3-triazolo-7,0-pyridazine (IV) (III) 0.15 g をナトリウム 0.025 g のメタノール溶液と合わせて 30 分間還流して後、メタノールを留去し、残渣をベンゾール抽出、再結晶。無色葉状結晶, 0.1 g, mp 178°. $C_6H_6ON_4$ 計算値 C 47.99, H 4.02, 実験値 C 48.33, H 4.34.

2,3-Triazolo-7,0-pyridazine-6-thiol (V) (III) 0.68 g を、苛性カリ 0.35 g のメタノール溶液に硫化水素を飽和させた溶液に加えて 30 分間還流して後、減圧濃縮し重曹飽和水 2 cc を加えて不溶物を濾別し、母液に希塩酸を加えて析出する結晶を濾取。同様操作を反復して精製、黄色微細結晶。mp 190~193°(decomp), 0.5 g. $C_6H_4N_4S$ 計算値 C 39.46, H 2.64, 実験値 C 39.27, H 3.20.

3-Acetylhydrazino-6-chloropyridazine (VI) 1) (I) 1.5 g を氷冷した無酢 2 cc 中へ徐々に加えると発熱反応後白く固まる。水 1 cc を加えて加温し減圧濃縮後に結晶を濾取、メタノールから再結晶。無色葉状結晶, mp 77°, 1.5 g. $C_6H_7ON_4Cl$ 計算値 C 38.61, H 3.78, 実験値 C 38.57, H 4.11. 2) (I) 0.5 g と酢酸エチルとから (II) の合成法 1) と同様操作で mp 77° の物質 0.4 g を得。1) 法で得た物質と混融して融点降下せず。

1-Methyl-6-chloro-2,3-triazolo-7,0-pyridazine (VII) 1) (VI) 0.3 g に無酢 0.5 cc を加え水浴上に 1 時間加熱後、温時水 0.5 cc を加え暫時水冷し 20% 苛性ソーダでアルカリ性にしてベンゾール抽出、再結晶。無色砂状結晶, mp 103.5°, 0.2 g. $C_6H_5N_4Cl$ 計算値 C 42.74, H 2.99, 実験値 C 42.45, H 3.04. 2) (I) 0.3 g に無酢 0.7 cc を加えて水浴上 1 時間加熱し 1) と同様処理。mp 103.5°, 0.3 g。1) の生成物と混融して融点降下せず。

1-Methyl-6-methoxy-2,3-triazolo-7,0-pyridazine (VIII) (VII) 0.07 g とナトリウム 0.01 g から作ったナトリウムメチラートとを (IV) と同様に処理。無色針状結晶、バイルスタインハロゲン検出反応陰, mp 166°, 0.05 g. $C_7H_7ON_4$ 計算値 C 51.20, H 4.91, 実験値 C 51.19, H 5.06.

6-Chloro-1,2,3-tetrazolo-7,0-pyridazine (IX) (I) 0.5 g を 12% 酢酸 1.5 cc に溶解し氷冷下に亜硝酸ソーダ 0.23 g の水 1.5 cc 溶液を徐々に加えると直ちに白色結晶を析出。濾取しベンゾール再結晶。無色稜柱状結晶, mp 107°, 0.5 g. $C_4H_2N_5Cl$ 計算値 C 30.88, H 1.30, 実験値 C 30.69, H 1.52.

6-Methoxy-1,2,3-tetrazolo-7,0-pyridazine (X) (IX) 0.2 g とナトリウム 0.03 g から作ったナトリウムメチラートとを常法により反応、ベンゾールから再結晶。無色針状結晶、バイルスタインハロゲン検出反応陰, mp 154.5°, 加熱すると光輝ある焰を出し爆発的に煤煙を出して燃焼。0.15 g. $C_5H_5ON_5$ 計算値 C 39.73, H 4.45, 実験値 C 39.50, H 4.47.

3-Formylhydrazino-4(or 5)-methyl-6-chloropyridazine (XII) (XI) から (II) と同様処理して合成、メタノールから再結晶、ベンゾール難溶性、無色針状結晶, mp 189.5°. $C_6H_7ON_4Cl$ 計算値 C 38.56, H 3.78, 実験値 C 38.41, H 4.23.

4(or 5)-Methyl-6-chloro-2,3-triazolo-7,0-pyridazine (XIII) (XI) または (XII) から (III) と同様処理して合成、ベンゾールから再結晶。無色板状結晶, mp 107°. $C_6H_5N_4Cl$ 計算値 C 42.74, H 2.99, 実験値 C 42.40, H 3.07.

4(or 5)-Methyl-6-methoxy-2,3-triazolo-7,0-pyridazine (XIV) (XIII) から常法により合成、無色稜柱状結晶、バイルスタインハロゲン検出反応陰, mp 120.5°. $C_7H_5ON_4$ 計算値 C 51.20, H 4.91, 実験値 C 51.43, H 5.23.

1,4(or 5)-Dimethyl-6-chloro-2,3-triazolo-7,0-pyridazine (XV) (XI) から (VII) と同様処理して合成、ベンゾールから再結晶。無色板状結晶, mp 135°. $C_7H_7N_4Cl$ 計算値 C 46.02, H 3.86, 実験値 C 45.56, H 3.94.

4(or 5)-Methyl-6-chloro-1,2,3-tetrazolo-7,0-pyridazine (XVI) (XI) から (IX) と同様処理して合成、ベンゾールから再結晶。無色針状結晶, mp 97°. $C_5H_4N_5Cl$ 計算値 C 35.53, H 2.38, 実験値 C 35.33, H 2.42.

4(or 5)-Methyl-6-Methoxy-1,2,3-tetrazole-7,0-pyridazine (XVII) (XVI) から常法により合成。無色稜柱状結晶、バイルスタインハロゲン検出反応陰, mp 108°. $C_6H_7ON_5$ 計算値 C 43.63, H 4.27, 実験値 C 43.30, H 4.67.

富山大学薬学部

Summary

Eight kinds of 2,3-triazolo-7,0-pyridazines and four kinds of 1,2,3-tetrazolo-7,0-pyridazines were newly synthesized. All of these compounds possessed hydrogen or methyl in 1-position and chloro or methoxyl group in 6-position. The ultraviolet absorption spectra of these compounds are shown.

(Received June 7, 1955)