UDC 547.852.2.07

森 一雄：1,2-ジアジン誘導体の合成 (第7報^{*1}) 3,6-Dichloro-4-methylpyridazine の置換反応について

Kazuo Mori: Synthesis of 1,2-Diazine Derivatives. VII. Substitution Reactions of 3,6-Dichloro-4-methylpyridazine.

(Research Laboratory, Nippon Shinyaku Co., Ltd.^{*2})

Boiling of 3,6-dichloro-4-methylpyridazine (II) with methanolic solution of sodium methoxide results in formation of two kinds of monomethoxyl derivatives (IVa and b). Heating of these two with 28% ammonia water in a sealed tube results in demethylation of the methoxyl group to form chlorohydroxy derivatives (Va and b). Amination of (Va) in the presence of bronze powder gives 4-methyl-6-amino-3-pyridazinol (VII), which can also be obtained by demethylation of 3-methoxy-4-methyl-6-aminopyridazine (VIII), obtained by methoxylation of 3-chloro-4-methyl-6-aminopyridazine (IIIa) formed by amination of (II), with ammonia water. Catalytic reduction of (III) and (V) afforded the corresponding (IX) and (VI) compounds. Mono-dimethylamino derivative (XI) was prepared by heating (II) with 40% dimethylamine in a sealed tube but this compound was not separated into two kinds of isomers. Methyl group in (Va) and (Vb) was oxidized to obtain the corresponding carboxylic acids (XIIa and b).

(Received April 18, 1961)

citraconic anhydride とヒドラジンより得られる 3,6-dihydroxy-4-methylpyridazine (I) を酸塩化磷で処理して得られる 3,6-dichloro-4-methylpyridazine (II) はアミン類との反応により 2 種の異性体を与えるが、このことに関してはすでに Druey,¹⁾ 高林,²⁾ 倉石³⁾ 等によつて報告されている。筆者もスルホンアミド誘導体合成の中間体として、この系列の誘導体の合成を行ない、興味ある知見を得たので報告する。

Chart 1.

ジクロル体 (II) をアンモニアと加熱すると 2 種類のアミン (IIIa, b) が得られる。高融点 (192°) のものが (IIIa) であつて低融点 (113°) のものが (IIIb) であることは高林²⁾ により証明されたが、筆者等は (IIIa) をメトオキシ化して、メトオキシアミン (VIII) を得、さらに (II) を逆にメトオキシ化してから、ついでアミノ化することを考え、(II) をナトリウムメチラート溶液と煮沸したところメタノール難溶 (IVa: 116~118°), 易溶 (IVb: 68°) の 2 種の結晶が得られた。その中 (IVb) を 28% アンモニア水と封管中 130° に 30 時間加熱したところ意外にもハロゲン positive の物質が得られ分析の結果クロルヒドロオキシ体 (Vb) に一致した。この物質は高林²⁾ または倉石³⁾ によつて (II) の加水分解によつて得られたものと同一物なることを混融により確認し、また (Vb) の接触還元生成物 (VIb) も高林²⁾ および Druey⁴⁾ により得たものと同一物である。しかしながら高林²⁾ は同様なメトオキシ化において mp 68° のもののみを得、(IVa) 式を与えているが、当然そうであれば mp

*¹ 第6報：本誌 82, 233(1962).

*² Kisshoin, Minami-ku, Kyoto.

1) J. Druey, *et al.*: *Helv. Chim. Acta* 37, 128(1954).

2) N. Takahayashi: *Pharm. Bull.* 5, 229(1957). 3) T. Kuraishi: *Ibid.* 5, 587(1957).

4) J. Druey, *et al.*: *Helv. Chim. Acta* 37, 1469(1954).

Chart 2.

68° の物質の脱メチル化反応により (Va) が得られるべきであり、上述の実験から (Vb) が得られるので mp 68° の物質は (IVb) の構造を持つことが考えられる。同様に (IVa) (116~118°) をアンモニアで処理するとクロロハイドロオキシン体 (Va) が得られたが、反応温度を 150~200°, bronze powder を触媒に用い、50~70° 時間加熱するとアミノ化されてハイドロオキシアミノ体 (VII) を与える。(VII) はまた (VIII) のアンモニアによる脱

メチル化反応 (VII→VIII) によつても得られるが、この両者の (VII) を混融により同一物であることを確認した。以上のことから (IVa, b) の構造が確認できるが、さらに (Va) を Pd-C で接触還元するとハイドロオキシ体 (VIa: mp 158°) が得られる。この物質は筆者の研究途次に King⁵⁾ より別法 (Chart 3) で合成報告されたが、その融点は筆者の得たものと一致している。

Chart 3.

以上の合成の中で筆者の得た (Va) は mp 171° であり高林等^{2,3)} の (II) の加水分解で得られたものは mp 148° で一致しない。さらに高林²⁾ は mp 148° の物質を還元した (VIa) に対し 134° の記載をしているが、筆者の得た mp 158° または King の得た mp 158° と一致しない。この理由についてはなお検討中である。(IIIa, b) および (IVa) を接触還元してそれぞれ相応するアミン (XIa, b) および (X) を得た。また (II) を 40% ジメチルアミンと封管中加熱してジメチルアミノ誘導体 (XI) を得たが、この場合は 2 種の異性体を捕捉することができなかった。(Va, b) を倉石³⁾ の報告に基づきクロム酸々化を実施したが、それぞれ相応するカルボン酸 (XIIa, b) が得られ、これらの融点は倉石の報告に一致する。さらに (XII) のエステル化および接触還元を実施し、それぞれ (XIII), (XIV) を得たが、この際興味あることは倉石³⁾ は前述の mp 148° の物質すなわち (Va) の酸化により (XIIa) (mp 210°) を得ているが、筆者の得た (Va) すなわち mp 171° の物質を酸化しても同一物質が得られることである。

Chart 4.

実 験 の 部^{*3}

Table I.

No.	R ₁	R ₂	m.p. (°C)	(Analysis %)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
(IIIa)	Cl	NH ₂	192	41.82	4.21	29.27	41.84	4.31	29.36

5) J. A. King: U.S. Pat. 2,832,780 (C. A. 52, 14701(1958)).

^{*3} 融点は Table I, II に一括記載、未補正值である。

(IIIb)	NH ₂	Cl	111~113	41.82	4.21	—	42.14	4.54	—
(IVa)	OCH ₃	Cl	116~118	45.44	4.45	17.67	45.66	4.65	17.53
(IVb)	Cl	OCH ₃	68~70	45.44	4.45	17.67	45.10	4.40	17.87
(Va)	OH	Cl	171	41.53	3.49	19.38	41.30	3.43	19.06
(Vb)	Cl	OH	227	41.53	3.49	19.38	41.90	3.63	19.18
(VIa)	OH	H	157~158	54.54	5.49	25.44	54.47	5.42	25.49
(VIb)	H	OH	154	—	—	—	—	—	—
(VII)	OH	NH ₂	213	47.99	5.64	33.58	48.24	5.71	33.90
(VIII)	OCH ₃	NH ₂	83~85	51.78	6.52	30.20	50.82	6.69	30.27
(IXa)	H	NH ₂ ·HCl	264 (decomp.)	41.24	5.54	28.86	41.35	5.82	28.68
(IXb)	NH ₂ ·HCl	H	194 (decomp.)	41.24	5.54	—	41.17	5.69	—
(X)	OCH ₃ ·HCl	H	150 (decomp.)	44.87	5.65	17.44	45.05	5.65	17.46
(XI)	$\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \cdot \text{Cl}^{*4}$		126	48.98	5.87	24.49	49.25	5.79	24.54

3-Chloro-4 および 5-methyl-6-aminopyridazine (III) (II) 30 g を 28% アンモニア水 100 cc と封管中 20~24 hr 120~140° に加熱する。析出物 (24~26 g) を汙取, EtOH より再結晶すると高融点 (160~180°) すなわち (IIIa) が得られ, 再結晶を繰返すと mp 190~192° となる。母液を放置するかまたはヘキサンを加えると (III-b) が結晶化する。EtOH ヘキサンより再結晶を繰返すと mp 111~113° となる。

3-Chloro-4 および 5-methyl-6-methoxypyridazine (IV) MeOH 1.2 L に金属 Na 25 g を溶かし, (II) 163 g を加える。7 hr 攪拌下煮沸還流させた後 MeOH 約 0.7 L を留去, 一夜放置。析出物を汉取水洗し (IVa) 59 g, mp 112~116° を得 (MeOH より再結晶)。汉液を濃縮乾固, 水を加えて不溶物 91 g を得。ヘキサンにて再結晶を繰返すと (IVb) 81 g, mp 68~70° を得。

3-Methoxy-4-methyl-6-aminopyridazine (VIII) (IIIa) 2.4 g を Na-methylate 溶液 (Na 0.5 g + MeOH 50 cc) と封管中 165° で約 12 hr 加熱する。MeOH 留去後残渣を少量の水に溶かし, CHCl₃ 抽出, CHCl₃ 層より約 1.5 g の結晶を得。水より再結晶。

4- および 5-Methyl-3-aminopyridazine monohydrochloride (IX) (IIIa) または (IIIb) 1 g を EtOH 約 100 cc に溶かし, 10% Pd-C 存在下接触還元する。汉過後母液を濃縮すると結晶化。EtOH より再結晶。

4-Methyl-6-amino-3-pyridazinol (VII) イ) (IVa) 2 g を 28% NH₄OH 約 80 cc, bronze powder 少量と合わせ封管中 130°~160° に約 50 hr 加熱する。汉過濃縮, 残渣を MeOH より再結晶 mp 213°。ロ) (VIII) 1 g を 28% NH₄OH 80 cc と同様にして 120~140° に 24 hr 加熱。得られた mp 212° の結晶を イ) より得られたものと混融同一物なることを確認。

4- および 5-Methyl-6-chloro-3-pyridazinol (V) (IVa) 3 g を 28% NH₄OH 100 cc と封管中 130~150° に 28 hr 加熱後濃縮析出する結晶を水より再結晶。(Va) 2 g を得。(IVb) 2.3 g より同様にして (Vb) 1.5 g を得。

4- および 5-Methyl-3-pyridazinol (VI) (IX) の合成と同様にして (V) を接触還元する。EtOH より再結晶。

3-Methoxy-4-methylpyridazine monohydrochloride (X) (IX) の合成と同様にして (IVa) を接触還元する。

4- または 5-Methyl-3-chloro-6-dimethylaminopyridazine (XI) (II) 20 g を 40% デメチルアミン 80 cc と封管中 130° に 8 hr 加熱。析出物を汉取, MeOH より再結晶。

3-Hydroxy-6-chloro-4-pyridazinecarboxylic acid (XIIa) イ) (II) 13 g を倉石の報告にしたがい, K₂Cr₂O₇ で酸化 11 g (mp 110~170°) を得。水より再結晶すると mp 210°(decomp) となる。ロ) (Va) 2 g を H₂SO₄ 30 cc に溶かし K₂Cr₂O₇ 7 g を加える。反応液が緑色になつてから 1 hr 50° に加熱後氷水中に投入析出する結晶を汉取, また母液を Et₂O 抽出するとさらに結晶が得られる。mp 210°(decomp), 110° で減圧乾燥すると結晶水がとび mp 216°(decomp) となる。

3-Hydroxy-6-chloro-5-pyridazinecarboxylic acid (XIIb) 倉石の報告にしたがい (Vb) をクロム酸々化すると得られる。mp 245°(decomp)。

Methyl 3-hydroxy-6-chloro-4- および -5-pyridazinecarboxylate (XIII) (XIIa) 1.5 g を MeOH 20 cc に溶かし H₂SO₄ 数滴を加え 5~8 hr 煮沸, 濃縮すると (XIIIa) が結晶化する。水より再結晶。(XIIb) を同様に処理して (XIIIb) を得。

Methyl 3-hydroxy-4- および -5-pyridazinecarboxylate (XIV) (XIIa) 2.5 g を MeOH 80 cc に溶かし少量の 10% Pd-C 存在下接触還元する。汉過後常圧で煮沸するとさらにエステル化を受け (XIVa) が得られる。MeOH より再結晶。(XIIb) を同様に処理して (XIVb) を得。

*4 位置不明。

Table II.

No.	R ₁	R ₂	R ₃	m.p. (°C)	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
(XIa)	OH	Cl	H	216 (decomp.)	34.40	1.73	16.05	34.66	1.67	16.14
(XIIa)	OH	Cl	CH ₃	132	38.21	2.67	14.86	38.01	2.61	15.06
(XIVa)	OH	H	CH ₃	159	46.76	3.92	18.18	46.64	3.98	18.38
(XIIIb)	Cl	OH	CH ₃	99~101	38.21	2.67	14.86	37.86	2.66	14.90
(XIVb)	H	OH	CH ₃	163	46.76	3.92	18.18	46.66	4.05	18.11

終わりに本研究の発表の機会を与えられた 森下 弘 社長に深謝すると共に終始御指導、御鞭撻を賜わった研究所長 里田 勲博士、種々御教示いただいた 楠田冬樹博士、福井富次郎博士、実験に協力された 糸井欣治、立脇信清の両氏、元素分析を施行された 木下盛雄、新田暢子の両氏に感謝します。

日本新薬株式会社研究所

UDC 547.94 : 582.675.1

松井又夫^{*1}, 富松利明^{*2}, 藤田栄一^{*2}: シギンカラマツ *Thalictrum actaeifolium*

SIEB. et ZUCC. のアルカロイド研究 (第1報)

第四級塩基について その 1

Matao Matsui, Toshiaki Tomimatsu, and Ei-ichi Fujita: Studies on
the Alkaloids of *Thalictrum actaeifolium* SIEB. et ZUCC. I.
On the Quaternary Base. (1).

(Pharmacy of Kahoku Hospital,^{*1} and Pharmaceutical Faculty, University of Tokushima^{*2})

A quaternary base, berberine (II), was isolated and identified from the whole herb of *Thalictrum actaeifolium* SIEB. et ZUCC. (Japanese name "Shigin-karamatsu"). A quaternary base was also isolated from the root of the same plant growing in Gifu Prefecture but the base did not crystallize. It was identified by derivation to tetrahydroberberine (III) by reduction with zinc dust and acetic acid. Other quaternary bases are under investigation yet due to the minute amount available.

(Received April 18, 1961)

先に著者等は Ranunculaceae の *Thalictrum* 属植物のアルカロイド研究を企図し、すでにアキカラマツ *Thalictrum Thunbergii* DC. については若干報告した。¹⁾ 今回その近縁であるシギンカラマツ *Thalictrum actaeifolium* SIEB. et Zucc.^{*3} の第4級塩基について検索の結果得た知見を報告する。

シギンカラマツは本州の中部地方以南および四国、九州の主として石灰岩山地に自生する比較的希産なかつ矮

^{*1} Omia-cho, Kami-gun, Kochi.

^{*2} Sho-machi, Tokushima.

^{*3} 本研究に使用した植物は大阪大学 田村道夫氏の鑑定によるものであり、ここに記して謝意を表します。

1) E. Fujita, T. Tomimatsu: Pharm. Bull. (Tokyo), **4**, 489(1956); **6**, 107(1958). 藤田, 富松: 本誌 **79**, 1082, 1252, 1256, 1260(1959); 富松: 本誌 **79**, 1386(1959); 藤田, 富松, 加納: 本誌 **80**, 1137(1960).