182. 佐藤志摩夫：ピリダジンチオール誘導体の研究^{*1}

Shimao Sato: Studies on Pyridazinethiol Derivatives.

(Tokyo Factory, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

Pyridazine-thiol derivatives were synthesized through the reaction between chloro-pyridazine and thiourea. The reaction of thiol derivatives with aniline and sulfanilamide was attempted to examine the reactivities. The antibacterial properties of these thiol derivatives were also studied.

(Received August 23, 1961)

ピリダジン誘導体の中、チオール誘導体には種々の薬理効果が期待されているが現在までその報告が少なく、またチオール誘導体の合成法およびその性質、反応性についてはなお未検討の点が多い。このような見地から著者等は既報¹⁾において 3,6-dichloropyridazine からその反応性を調べるとともにチオール誘導体の合成法を検討し、新しい合成法を見出し報告した。今回はこれらチオール誘導体の反応性を調べる目的でアニリンおよびスルファミンとの反応を試み新知見を得た。また得られたチオール誘導体の抗菌性を調べたので併せて報告する。

まず出発原料に用いた 3,6-dichloropyridazine は Mizzoni 等²⁾の報告にしたがい合成した。なお精製法として Mizzoni 等は昇華法を用いたが著者は蒸留することにより容易に mp 69~71°, bp₄₋₅ 120~125° の無色針状晶として得ることができた。

つぎにこれを用いてチオール誘導体の新しい合成法、すなわちチオ尿素法により相当するチオール誘導体、3-chloro-6-pyridazinethiol および 3,6-pyridazinedithiol を収率良く合成し、アニリンおよびスルファミンとの反応を試みた。まず 3-chloro-6-pyridazinethiol (II) とアニリンをエタノール溶媒中 5 時間還流すると mp 184~185° の 3-anilino-6-pyridazinethiol (VI) とともに mp 220° の構造不明物質(黄色結晶性粉末)が得られ当初予想された dianilino 体は得られなかった。このことより SH 基とは反応しないことが分った。また構造不明物質については検討中であるがスルフィド化合物ではないかと推定される。

つぎに (II) を沃化メチル、水酸化カリウムでメチル化し mp 101~102° の (III) を 90% の収率で得た。さらにこれとアニリンとの反応を試みると SH 基よりも反応し易いだろうと思われるが矢張り SCH₃ 基とも反応せず mp 179~180° の 3-anilino-6-methylthiopyridazine (VIII) が収率 63% で得られた。

つぎに (III) とスルファミンとの反応を試みた。クロルピリダジンとスルファミンとの反応についてはすでに Druey 等³⁾の報告があるのでその方法にしたがった。すなわち (III) をスルファミン、無水炭酸カリウム、塩化ナトリウムと良く混合し 150~160° に加熱すると CO₂ を発生しながら反応する。さらに 160° に加熱して 6-sulfanilamido-3-methylthiopyridazine (IX) を収率 60% で得た。つぎに (III) を氷酢酸中過酸化水素で酸化し mp 118~120° の 3-chloro-6-methylsulfonylpyridazine (IV) を 65% の収率で合成し、これとスルファミンとの反応を試み mp 208~210° の 3-sulfanilamido-6-methylsulfonylpyridazine (V) を収率 40% で得、これの抗菌力を期待したがそれ程の抗菌力は見られなかった。

つぎに (I) とスルファミンとの反応から mp 190~191° の (X) を収率 80% で合成し、これをアニリン中 5 時間還流することにより mp 254~256° の (XI) を収率 70% で得た。さらに (X) をチオ尿素法で mp 229~

^{*1} 第 81 回日本薬学会年会で発表 (1961)。本報は熊谷万平：ピリダジン誘導体に関する研究 (M. Kumagai: Studies on Pyridazine Derivatives) の一部である。

^{*2} Ukima, Kita-ku, Tokyo.

1) 熊谷：日化誌 81, 1604(1961).

2) R.H. Mizzoni, et al.: J. Am. Chem. Soc. 73, 1873(1951).

3) J. Druey, et al.: Helv. Chim. Acta 37, 121(1954).

230° 6-sulfanilamido-3-pyridazinethiol (XII) とした (収率 75%).

つぎに 3,6-pyridazinedithiol の反応性を調べる目的でアニリンおよびヒドラジンとの反応を試みた。ヒドラジンとの反応についてはすでに Druey 等³⁾ の報告があるが、それによると硫化水素を発生し収率良くジヒドラジノ体を得たと報告しているが、著者の実験では反応中硫化水素とともにアンモニアを発生し反応途中で mp 230° の構造不明の黄色結晶性粉末が析出し僅かにジヒドラジノ体が得られたのみである。なお構造不明物質は有機溶媒に不溶であり僅かに塩酸に溶けるだけで、分子量の大きくなった化合物ではないかと推定しているが目下検討中である。またアニリンとの反応ではメルカプタンの発生が見られず原料回収に終わった。さらに沃化メチル水酸化カリウムでメチル化しジメチルチオ体とし同様の反応を試みたが全く反応が進まず原料回収に終わり、前記モノチオール体との反応と同様の結果を得た。

以上の実験で得られた化合物の確認は元素分析および IR スペクトル⁴⁾ により検討確認した。なお合成経路は Chart 1 に示す。またピリダジン誘導体の抗菌試験についてはすでに衣川等⁵⁾ によって詳しく報告されているが、著者等は数種の新誘導体を得たので衣川等と異なる菌株を用いて抗菌試験を行ない構造の変化と抗菌力との関係を調べたのでその結果を一括して Table I に示す。

Chart 1.

なおピリダジン誘導体の IR スペクトルについては後日報告の予定である。

以上の抗菌試験の結果から塩素原子の存在する化合物がすぐれた抗菌力を持つことが分り、衣川等の報告と同様の 3-chloro-6-pyridazinethiol が最もすぐれた抗菌力を示した。なお塩素を他の置換基、例えば -SH 基等で置換すると抗菌力が低下することが分った。

4) J. Druey, *et al.*: *Helv. Chim. Acta* **37**, 1298(1954).

5) 衣川, 落谷, 山本: 本誌 **80**, 1559(1960).

Table I. Antimicrobial Activity of Pyridazinethiols
 (Minimum inhibitory concentration (γ /cc.))

Test organism		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Compound.		<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	<i>Escherichia coli</i> NIHJ	<i>Mycobacterium</i> sp 607	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i> 408~701	<i>Saccharomyces sake</i>	<i>Candida albicans</i> 3147

X	Y									
SH	SH	100	>500	>500	>500	400	400	400	>500	500
Cl	SH	< 20	< 80	< 50	< 20	50	100	100	100	100
Cl	SCH ₃	>500	>500	>500	>500	400	400	300	500	450
Cl	SO ₂ CH ₃	200	200	150	< 40	< 20	100	200	80	100
Cl	Cl	>500	>500	>500	500	500	500	>500	>500	>500
Cl	NH ₂ - ϕ -SO ₂ NH	200	100	100	< 20	< 20	400	200	>500	>500
NH- ϕ	NH ₂ - ϕ -SO ₂ NH	>500	>500	>500	>500	90	>500	250	>500	>500
SH	NH ₂ - ϕ -SO ₂ NH	>500	>500	>500	< 80	< 20	>500	>500	>500	>500
SO ₂ CH ₃	NH ₂ - ϕ -SO ₂ NH	>500	>500	>500	400	400	400	400	>500	500
SH	NH- ϕ	>500	>500	>500	80	< 20	>500	>500	>500	>500
SCH ₃	NH ₂ - ϕ -SO ₂ NH	200	200	200	80	100	>500	400	>500	>500
SCH ₃	SCH ₃	>500	>500	>500	>500	400	400	250	500	450
NH ₂ NH	NH ₂ NH	70	200	300	40	40	>500	400	>500	>500

実験の部

3-Anilino-6-pyridazinethiol (VI) (II) 3 g (0.0205 mol), aniline 3.5 g (0.0376 mol) を EtOH 15 cc 中 5 hr 還流冷後析出結晶を濾過。緑褐色結晶性粉末。有機溶媒に不溶。mp 220°。母液を濃縮，冷却。結晶析出，EtOH より再結晶，黄色結晶性粉末，ハロゲン試験陰性，mp 184~185°。別法すなわち 3-anilino-6-chloro-pyridazine からチオ尿素法で得られたチオール体と混融し融点降下認めない。収量 0.8 g。C₁₀H₉N₃S Anal. Calcd. N 20.68. Found N 20.94.

3-Chloro-6-methylthiopyridazine (III) MeOH 70 cc に KOH 1.8 g をとかしこれに (II) 4.5 g (0.03 mol) をとかし攪拌下室温で CH₃I 4.5 g (0.03 mol) を滴下，後 30 min 還流，冷後析出結晶を濾去。母液を濃縮，乳白色結晶析出，ベンゼンより再結晶，無色柱状晶，mp 101~102° (文献値⁶⁾ 102°)，収量 1.2 g。

3-Anilino-6-methylthiopyridazine (VIII) (III) 2 g (0.0125 mol) をアニリン 10 g (0.107 mol) 中 2 hr 還流，冷えると固化。これを砕き濾過，温湯に溶解，10% Na₂CO₃ を加えアルカリ性になると黄白色沈殿を生ず，冷後濾別，EtOH より再結晶。微黄色針状晶，ハロゲン試験陰性，mp 179~180°，収量 1.5 g。C₁₁H₁₁N₃S Anal. Calcd. N 19.35. Found N 19.20.

3-Chloro-6-methylsulfonylpyridazine (IV) (III) 1.6 g (0.01 mol) を AcOH 20 cc にとかし，攪拌下 30% H₂O₂ 4 cc (0.035 mol) を室温で滴下，40~50°，2 hr 攪拌，H₂O₂ 消失。濃縮，白色結晶析出，EtOH より再結晶，無色針状晶，mp 118~120°，0.9 g。C₅H₅O₂N₂SCl Anal. Calcd. N 17.50. Found N 17.60. IR cm⁻¹ 3120, 1550, 1390, 1150.

3-Sulfanilamido-6-methylsulfonylpyridazine (V) (IV) 1 g (0.005 mol)，スルファミン 1.4 g (0.008 mol)，K₂CO₃ 0.5 g (0.004 mol)，NaCl 0.4 g (0.0007 mol) を混和，160° に加熱溶融，CO₂ 発生，約 30 min 加熱，冷後水 50 cc を加え溶解，不溶物を濾去。母液を Et₂O で洗浄，活性炭処理，dil AcOH 中に滴下，淡黄色結晶析出。EtOH より再結晶，白色針状晶，ハロゲン試験陰性。mp 208~210°，0.6 g。C₁₁H₁₂O₄N₄S₂ Anal. Calcd. N 17.07. Found N 16.93.

3-Sulfanilamido-6-chloropyridazine (X) Druey 等³⁾ の方法に従い合成。mp 190~191°，文献値 (190~191°) と一致。

3-Sulfanilamido-6-pyridazinethiol (XII) (X) 3 g (0.0105 mol) とチオ尿素 3 g (0.0945 mol) を EtOH 120 cc に溶解，水浴上 8 hr 還流，冷後濃縮，結晶析出，濾別，水に溶かし Na₂CO₃ 3 g を加え数分間加熱，活性炭処理後 10% HCl で酸性にすると黄色沈殿が生ずる，濾別後 EtOH より再結晶，ハロゲン試験陰性。mp 229~230°，2.3 g。C₁₀H₁₀O₂S₂N₄ Anal. Calcd. C 42.56, H 3.57, N 19.85. Found C 42.69, H 3.82, N 19.30. IR cm⁻¹ 3440, 3360, 1580, 1420, 1365, 1150, 715.

6) 高林：本誌 75, 778(1955).

3-Sulfanilamido-6-methylthiopyridazine (IX) (V) と全く同様の方法で合成した。すなわち (III) 2 g とスルファミン 2.8 g, K_2CO_3 1.0 g, NaCl 0.8 g を混和し油浴上 $150\sim 160^\circ$ で加熱熔融, CO_2 発生, 冷後水に溶解, 不溶物を濾去, 活性炭処理後 30% AcOH で中和すると黄褐色結晶析出, EtOH より再結晶, 白色結晶性粉末, ハロゲン試験陰性, mp $193\sim 195^\circ$. $C_{11}H_{12}O_2N_4S_2$ Anal. Calcd. N 18.91. Found N 19.18.

3-Sulfanilamido-6-anilinopyridazine (XI) (X) 2 g をアニリン 10 g 中 2 hr 攪拌還流すると黒色溶液となる。水蒸気蒸留で過剰のアニリンを留去。残渣を EtOH より再結晶。mp $254\sim 256^\circ$, ハロゲン試験陰性, $C_{16}H_{16}O_2N_4S$ Anal. Calcd. N 20.52. Found N 20.61. IR cm^{-1} 3440, 1590, 1500, 1380, 1320, 1180, 1030, 950, 825, 750.

3,6-Dihydrazinopyridazine 3,6-pyridazinedithiol 3 g (0.021 mol) と 80% hydrazinehydrate 18 cc (0.25 mol) を EtOH 15 cc 中 6 hr 還流, 数分後に H_2S が発生し間もなく NH_3 が盛んに発生し黄色結晶が析出し次第に多くなる。冷後析出結晶を濾過, mp $230\sim 231^\circ$, 構造不明物質。濾液を濃縮すると結晶析出, 濾過, EtOH より再結晶, 淡黄色針状晶, mp $193\sim 195^\circ$ (decomp) (文献値³⁾ $193\sim 195^\circ$ (decomp)). $C_4H_8N_6$ Anal. Calcd. N 58.73. Found N 59.0.

抗菌試験 (Table I) (1) 使用菌株: No. 1~5 が細菌で, No. 6~9 がカビである。

(2) 薬物添加培地の調製: 水に難溶性の薬物のため秤量後一定量の EtOH に溶かしこれから一定量を取り予め加温溶解した寒天培地に加え均等になるまで良く混和し平板に固める。この際培地中の EtOH 濃度は 3.3% をこえぬように留意した。これ以上の EtOH 濃度は微生物の発育に悪影響を認めた。

(3) 培養観察, 細菌の場合 (No. 1~5): 普通寒天斜面に 37° で 48 hr 前培養した菌体それぞれ 1 白金耳量を滅菌生理食塩水 10 cc に懸濁して菌浮遊液を調製し, 上記試料の各種濃度の寒天平板に画線接種し, 37° に 48 hr 培養後肉眼的に完全に発育阻止に要した最少有効濃度 (γ/cc) を求めた。

カビの場合 (No. 6~9): ブドウ糖—ペプトン寒天斜面に $25\sim 27^\circ$ で 72 hr 前培養した菌体それぞれ 1 白金耳量とり細菌の場合と全く同様に菌浮遊液を調製したのち画線接種し, $25\sim 27^\circ$ に 96 hr 培養後前記同様に最少発育阻止濃度を求めた。

本研究に際し終始御指導を賜った東京工業大学教授 大田先生に厚く感謝致します。また元素分析を煩わした東京工業大学有機化学教室の 近藤朝士氏に感謝致します。また抗菌試験, IR スペクトルを担当された白井, 多田の両氏に感謝する。

杏林製薬株式会社東京工場

UDC 547.538.1'554

183. 浜口文子: 炭素-炭素二重結合への閉環反応 (第1報) 1,1-Diphenyl- ω -acylamino-1-alkene の閉環反応

Fumiko Hamaguchi: Cyclization towards Carbon-Carbon Double Bond. I.
Cyclization of 1,1-Diphenyl- ω -acylamino-1-alkenes.

(Tokyo College of Pharmacy, Women's department*1)

Pyrroline and tetrahydropyridine derivatives (IV) were synthesized by the Bischler-Napieralski cyclization with 1,1-diphenyl- ω -acylamino-1-alkene (III). The synthesis of (IIIa, c) were carried out in the reaction of 2,2-diphenyltetrahydrofuran (IX) by hydrobromic acid to 4-bromo-1,1-diphenyl-1-butene (X), which gave the amine (XI) by the Gabriel reaction, followed by acylation. (IIIb, d) were obtained from acylation of the amine (XII) which was prepared by the reduction over Raney Co from the nitrile (XIII), which was derived from (X).

(Received September 22, 1961)

Bischler-Napieralski 反応は, 従来 アシルアミノ基が芳香環に向かって閉環する反応とされていたが, 適当な

*1 Ueno-Sakuragi-cho, Taito-ku, Tokyo.