ベンゾジアジン類の研究 (第16報¹⁾) 置換基を有するフタラジンの

4 級塩の合成とその化学的性質

池田鉄太郎, 金原三郎,^{2a)} 青木恭子武庫川女子大学薬学部²⁾

Studies on Benzodiazines. XVI. Quaternary Salts of Substituted Phthalazines and Their Chemical Properties

TETSUTARO IKEDA, SABURO KANAHARA,^{2a)} and KYOKO AOKIFaculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University²⁾

(Received September 4, 1967)

Nine kinds of quaternary salts of phthalazines, possessing a substituent (C_6H_5 , $C_6H_5CH_2$, CH_3 , RO) in 1-position, were synthesized, and it was clarified that the nitrogen in 3-position had been quaternized in these compounds. Since the methiodide of 1-methyl-4-ethoxyphthalazine formed a trimethinecyanine dye, the quaternization had taken place at the nitrogen in 2-position in this case. Structure of main products was determined when these quaternary salts were (a) heated above their decomposition temperature and (b) when they were reacted with silver oxide in the cold.

著者の 1 人金原は 5-nitrophthalazine をヨー化メチルと反応させて 2-methyl-5-nitro-および 3-methyl-5-nitrophthalazininium iodide をほぼ同量得たことを報告した。³⁾

今回はその含窒素環上に置換基をもつ phthalazine 誘導体の 4 級塩を合成し, その 4 級化窒素の位置を明らかにし, またこれら 4 級塩の性質につき若干の知見を得たのでここに報告する。

まず既知の方法によって合成した 1-phenyl (Ia), 1-benzyl-(Ib), 1-methyl-(Ic), 1-methoxy-(Id) および 1-ethoxyphthalazine (Ie) にメタノールまたはベンゼン溶液中, それぞれヨー化メチルを室温あるいは微に加熱して反応させ, 比較的好収量で対応する methiodide (IIa-IIe) を得たこれらの methiodide をアルカリ性赤血塩酸化して得られる物質 IIIa-IIIe はそれぞれ対応する 1-置換 phthalazinone 類 (IVa-IVe) を常法により N-メチル化したものに一致する。このことから, これら 5 種の 1-置換 phthalazine 類の methiodide は全部 3 位窒素が 4 級化されていることが明らかになった。

Chart 1

つぎに Ie に塩化ベンジルを作用させて 4 級塩とし, これにヨー化カリを加えて mp 142—144° (分解) の iodide (V) を得た。V はアルカリ性赤血塩酸化により mp 74—76° の結晶を与えるが, このものは 2-benzyl-

1) 第 15 報: 池田鉄太郎, 青木恭子, 武庫川女子大学紀要, **14**, S-231 (1966).

2) Location: Edagawa-cho, Nishinomiya, Hyogo-prefecture; a) Present address: Ishikawa High Technological College, Tsubata, Ishikawa.

3) 金原三郎, 薬誌, **84**, 489 (1964).

2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione (VII)⁴⁾ に炭酸カリの存在の下, ヨー化エチルを作用させて得られる 2-benzyl-4-ethoxy-1 (2H)-phthalazinone (VI) に一致する. すなわち V もまた 3 位窒素が 4 級化されていることが判る.

Chart 2

以上のように 1 位に置換基のある phthalazine 誘導体においては, 置換基の極性に関係なく常に 3 位窒素に 4 級化がおこることは置換基によって 2 位窒素が立体障害を受けているためと考えられる. このことから 1,4-ジ置換 phthalazine においては 4 級化が困難であろうと予想された. ところが 1-methyl-4-ethoxyphthalazine (VIII) はヨー化メチルによってモノ置換体の場合と全く同様に室温またはわずかに加温することにより容易に 4 級化がおこり, mp 204° (分解) の methiodide (IX) を生じる. このものをオルトギ酸エチルエステルとピリジン溶液中に加熱すると濃緑色金属光沢を有する trimethinecyanine 色素 (X) を好収量で得た. このことは VIII においてはメチル基の隣り, すなわち 2 位窒素が 4 級化されたことを示すものである.

Chart 3

IIId を含水アルコールから再結晶したものは結晶水を有しており 83° 付近で湿潤するが再び固化し mp 158—160° (分解) の無水物となる. これをさらに分解温度以上に加熱すると ヨー化メチルを失い 2-methyl-1 (2H)-phthalazinone (XI), mp 114° を生じる. 前記の赤血塩酸化の結果から IIId は 3 位窒素が 4 級化されていることは明らかであるから, このメチル基は IIId のもつ 2 つのメチル基のどちらかが 2 位に転位したものである. このことを明らかにする目的で 1-ethoxy-3-methyl-(IIe), 1-n-propoxy-3-methyl (XIIa), 1-methoxy-3-ethyl- (XIIb) および 1-methoxy-3-n-propylphthalazinium iodide (XIIc) を合成し, そのおのおのを分解温度以上に

Chart 4

4) 池田, 武庫川女子大学紀要, 12, S-183 (1964).

加熱したところ、すべて同一の (XI) を生成した。これらの結果から 2 つのアルキル基の少なくとも 1 方がメチル基である場合には常にメチル基が 2 位窒素に転位し、他のアルキル基がヨウ素と共に脱離することがわかった。

これらの 4 級塩の mp および分析値を Table 1 に示す。

TABLE I. Substituted Phthalazinium Iodides

No.	R ¹	R ²	R ³	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
IIa	H	C ₆ H ₅	CH ₃	245—246	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ I	51.72	3.74	8.08	52.03	3.86	7.54
IIb	H	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	212—214	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ I	53.03	4.14	7.73	52.70	4.34	8.12
IIc	H	CH ₃ O	CH ₃	158—160	C ₁₀ H ₁₁ ON ₂ I	39.74	3.67	9.27	39.90	3.72	8.92
IId	H	C ₂ H ₅ O	CH ₃	147	C ₁₁ H ₁₃ ON ₂ I	41.77	4.11	8.86	41.82	4.28	8.62
IV	H	C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅ CH ₂	142—144	C ₁₇ H ₁₇ ON ₂ I	52.05	4.37	7.14	52.42	4.40	7.48
IX	CH ₃	C ₂ H ₅ O	CH ₃	204	C ₁₂ H ₁₅ ON ₂ I	43.65	4.58	8.49	43.43	4.53	8.04
XIIa	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇ O	CH ₃	150—151	C ₁₂ H ₁₅ ON ₂ I	43.65	4.58	8.49	43.87	4.62	8.42
XIIb	H	CH ₃ O	C ₂ H ₅	122	C ₁₁ H ₁₃ ON ₂ I	41.77	4.11	8.86	41.88	4.26	8.56
XIIc	H	CH ₃ O	<i>n</i> -C ₃ H ₇	130—133	C ₁₂ H ₁₅ ON ₂ I	43.65	4.58	8.49	43.31	4.04	8.04

また IId を減圧下、徐々に加温して結晶水を除いたのち、さらに減圧下、120° に加熱すると IId は熔融することなく次第に黄色から無色の結晶に変る。このものは mp 236°, ヨウ素を含有せず、水、アルコールに溶けるがベンゼンには溶けない。分析値は C₉H₉ON₂ で phthalazone のモノメチル化体に一致するがその mp および溶解性から既知の Id, XI および IVc のいずれとも相違している。また IR に amide C=O による吸収が認められない。以上のことからこのものに XIII のベタイン構造⁵⁾を推定した。J.C.E. Simpson の記載⁶⁾にならい、このものを 3-methyl-1-ketophthalazine と呼ぶ。XIII はまた IId の水溶液に冷時酸化銀を加えた時にも得られる。さらに phthalazinone に酸化銀の存在下、ヨウ化メチルを作用させた反応生成物からベンゼン可溶物として

Chart 5

5) 池田, 武庫川女子大学紀要, 10, S-151 (1962); 同誌 11, S-131 (1963).

6) J.C.E. Simpson, Condensed Pyridazine and Pyrazine Rings. (1953), P.119

XI を、またベンゼン不溶物の中、エタノール易溶部から XIII を得た。ベンゼン不溶物の中、エタノール難溶部から得られる mp 193—194° (分解) の結晶 (XIV) は水に可溶、 $C_{18}H_{17}O_2N_4I$ の組成を有している。アルカリ性では前記 (XIII) となり、XIII にヨウ化水素酸を加えると再び (XIV) となる。XIV は赤外線吸収 (IR) において amide C=O の吸収なく、メトキシ基も存在しない。紫外線 (UV) 吸収は XIII と全く同形で λ_{min} 280 $m\mu$, λ_{max} 330 $m\mu$ を示す。XIII をジメチル硫酸と加温して得られる mp 146—148° の結晶は 1-methoxy-phthalazine (Id) とジメチル硫酸から合成した methanesulfate (XV) に一致する。このことも XIII の構造を支持するものである。

TABLE II. Ultraviolet Spectra of Betaines

No.	R	R'	$\lambda_{\text{shoulder}}$ (log ϵ)	λ_{min} (log ϵ)	λ_{max} (log ϵ)
XIII	H	CH ₃	268 (3.65)	280 (3.03)	330 (3.94)
XIX	H	C ₆ H ₅ CH ₂	270 (3.83)	283 (3.22)	332 (3.98)
XVI	CH ₃	CH ₃	270 (3.57)	283 (3.02)	332 (3.81)

Chart 6

XVI を得ようと試みたが大部分は原料を回収し、メチル化体としては極少量の IIIc を得たのみであった。また IX と酸化銀の反応によって得られた mp 106—107.5° のベンゼン可溶の結晶は元素分析値、IR の比較および混融により IIIe であることがわかった。これは IX と酸化銀によって生じた methylene base XVII が酸化されて生じたものと思われる。

つぎに V を 155—165° に加熱して 2 種の結晶、mp 102—104° および mp 195—196° を得た。元素分析値は共に phthalazinone のモノベンジル化体 $C_{15}H_{12}ON_2$ に一致する。混融および IR の

つぎに IX を 205—210° に加熱したところ、4-methyl-1 (2H)-phthalazinone (IVc) とその N-メチル体 (IIIe) を生じた。また IX の水溶液に冷時酸化銀を加えて mp 220—222° の水溶性結晶と mp 106—107.5° のベンゼン可溶の結晶を得た。前者は IR において amide C=O の吸収を欠き、3400 cm^{-1} 付近に結晶水によると思われる広い吸収が認められる。分析値は IVc のモノメチル化体に 1 分子の水が付加したものに一致し、UV 吸収は 3-置換 1-ketophthalazine のそれに極めて近似している。これらのことからこのものは XVI のベタイン構造を有するものと考えられる。

IVc に酸化銀の存在下、ヨウ化メチルを作用させて

Chart 7

比較によって前者は 2-benzyl-1(2H)-phthalazinone (XVIII), 後者は 4-benzyl-1(2H)-phthalazinone(IVb)であることが決定できた. V から IVb の生成は 4 級窒素に結合したベンジル基の隣接炭素への転位によるもので Stevens 転位の 1 例と考えられる. この転位反応はアルカリの存在下に起ることが多く,⁷⁾ 今回のように単に加熱によっておこる例は稀である. また (V) の水溶液に冷時酸化銀を作用させたところ, mp 218—220° の水溶性結晶と mp 72—74° のベンゼン可溶の結晶を生成した. 前者は予想通り betaine 体 (XIX) であることが合成品⁵⁾ との比較により決定できた. 後者は元素分析値および IR 吸収の一致により V の赤血塩酸化によって得た VI と同定した.

実 験 の 部

1-Methoxy-3-methylphthalazinium iodide (IIId) 1-Methoxyphthalazine (Id) 1.6 g, CH₃I 2.5 g を C₆H₆ にとかし 1 夜室温に放置, 析出した黄色結晶を吸引濾過, 90% EtOH より再結晶. 収量 2.0 g, mp 158—160° (decomp.) (80—83° で湿潤). 分析値は Table 1 に記す.

1-Ethoxy-3-benzylphthalazinium iodide (V) 1-Ethoxyphthalazine (Ie) 3.5 g, C₆H₅CH₂Cl 3.5 g, EtOH 80 ml を 2 hr 煮沸, EtOH を留去後残留物を H₂O にとかし過剰の C₆H₅CH₂Cl を C₆H₆ で除いて後, 水溶液に KI を加え黄色結晶が析出, 氷冷後吸引濾過, EtOH より再結晶, mp 142—144° (decomp.), 収量 5.4 g.

1,2-Dimethyl-4-ethoxyphthalazinium iodide (IX) 1-Methyl-4-ethoxyphthalazine (VIII) 6.0 g, CH₃I 4.5 g, MeOH 80 ml を 3 hr 水浴上に加熱, 反応液を冷却すると mp 196—197° (decomp.) の黄色結晶が析出する. 8.9 g. EtOH より再結晶, mp 204° (decomp.) 7.7 g.

4-Methoxy-2-methyl-1(2H)-phthalazinone (IIIId) a) 1-Methoxy-3-methylphthalazinium iodide (IIId) 1.0 g, 赤血塩 2.5 g, H₂O 10 ml の溶液に冷時攪拌しながら粒状 KOH 7.0 g を除々に加える. 析出物を C₆H₆ で抽出, 水洗, 乾燥後 C₆H₆ を留去する. 残留する結晶を C₆H₆ で再結晶し mp 94—95° の板状晶 0.4 g を得る. *Anal.* Calcd. C₁₀H₁₀O₂N₂: C, 63.15, H, 5.30, N, 14.73. Found: C, 62.66, H, 5.37, N, 14.42.

b) 4-methoxy-1(2H)-phthalazinone (IVd) 0.7 g, Me₂SO₄ 1.75 ml, 20% KOH 3.0 ml を水浴中攪拌しながら 2 hr 加熱, 冷後 20% KOH を加えアルカリ性として吸引濾過, 結晶をエーテル抽出, エーテル可溶物 0.6 g を得る. C₆H₆ より再結晶, mp 97—98° 収量 0.4 g.

2-Benzyl-4-ethoxy-1(2H)-phthalazinone (VI) a) 1-Ethoxy-3-benzylphthalazinium iodide (V) 2.0 g を 150 ml H₂O にとかし, これに赤血塩 4.0 g, H₂O 70 ml の溶液を加える. これを氷冷攪拌しながら粒状 KOH 6.0 g を加える. 反応液を C₆H₆ で抽出し, 25 g Al₂O₃ を用いてクロマトグラフィーを行なうと始め油状物質が, ついで結晶性物質が流下する. ここに得た 0.7 g の粗結晶を EtOH より再結晶し, mp 74—76° の結晶 (VI) を得る. *Anal.* Calcd. C₁₇H₁₆O₂N₂: C, 72.84, H, 5.75, N, 9.99. Found: C, 73.13, H, 5.81, N, 9.85.

b) 2-benzyl-2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione (VII) 1.0 g, EtI 2.0 g, 粉末 K₂CO₃ 2.0 g, EtOH 50 ml を水浴中 5 hr 還流させる. 反応液を濾過, EtOH を留去し残留物を C₆H₆ にとかし, 3% NaOH, H₂O で洗い MgSO₄ で脱水後 C₆H₆ を留去. 残留物を EtOH より再結晶し mp 74—76° の純品を得る.

Trimethinecyanine dye (X) 1,2-Dimethyl-4-ethoxyphthalazinium iodide (IX) 3.0 g 無水 pyridine 15 ml HC(OC₂H₅)₃ 4.5 ml を 120—130° に 1 hr 加熱, 反応液は濃青色となり冷却すると緑色の結晶 0.8 g が析出する. DMF を用い 3 回再結晶を行ない緑色金属光沢を有する mp 225—226° の針晶を得る. *Anal.* Calcd. C₂₅H₂₇O₂N₄I: C, 55.35, H, 5.02, N, 10.33. Found: C, 55.53, H, 5.14, N, 10.26.

1-Methoxy-3-methylphthalazinium iodide (IIId) の熱分解 a) 2-Methyl-1(2H)-phthalazinone (XI) の生成 IIId 1.0 g を蒸留コルベンに入れ, CO₂ ガスを通しながら 150—160° (浴温) に 4 hr 加熱する. 残留物 0.4 g は冷後結晶となる. C₆H₆, *n*-hexane の混液から再結晶し, mp 114° の XI を得た.

b) 3-Methyl-1-ketophthalazine (XIII) の生成 IIId 1.0 g を 25 mm Hg の減圧下に徐々に温度を上げ, 3—4 hr 後に 120° としさらに 1 hr この温度に保つと内容は溶融することなく次第に褪色し, ついに白色となる. 収量 0.4 g. これを EtOH, アセトンの混液より再結晶し mp 236° の無色板晶 (XIII) を得る. 水に可溶, ヨウ素の反応陰性. *Anal.* Calcd. C₉H₈ON₂: C, 67.48, H, 5.03, N, 17.49. Found: C, 67.26, H, 5.23, N, 17.08.

1-Methoxy-3-Methylphthalazinium iodide (IIId) に対する Ag₂O の作用 (IIId) 0.6 g を H₂O 30 ml にとかし, Ag₂O 約 0.6 g を加えて 30 min 室温で攪拌後濾過, 濾液を濃縮して 0.26 g の砂状晶を得る. EtOH にとかしアセトンを加えて析出させると, mp 235—236° の XIII を得る.

Phthalazinone に対する CH₃I, Ag₂O の反応 Phthalazone 3.0 g, MeOH 120 ml の溶液に過剰の CH₃I と Ag₂O を加え 40—50° に 4 hr 加温後濾過, 濾液より MeOH を留去し, 残留物を C₆H₆ で抽出, C₆H₆ 可溶物 1.0 g を石油ベンジンより再結晶し 0.3 g の XI, mp 114° を得る. C₆H₆ 不溶物 2.2 g を少量の EtOH₆ にとかし冷却すると黄色針状晶の XIV が析出する. mp 193—194° (decomp.) 収量 0.25 g 水に可溶. *Anal.* Calcd. C₁₈H₁₇O₂N₄I: C, 48.23, H, 3.82, N, 12.50, I, 28.31. Found: C, 48.60, H, 4.00, N, 12.60, I, 28.20. XIV を除いた母液

7) 湯川, “実験化学講座”, 18, 上, p.357 (昭.36) 丸善など.

中の結晶をくりかえし再結晶し, mp 236°, 無色砂状晶の XIII 0.4 g を得た. XIII を dil. HI にとかし水浴上に濃縮すると XIV が析出する. また XIV の水溶液に Ag_2O を加えるとその母液より XIII が得られる.

1-Methoxy-3-methylphthalazinium methanesulfate (XV) a) Id 1.0g, C_6H_6 10 ml の溶液に Me_2SO_4 3 ml を滴下すると発熱反応して粥状となる. 60—70° に 1 hr 加温後吸引濾過し 0.8 g の結晶を得た. EtOH より再結晶, mp 146—148°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$: C, 46.16, H, 4.90, N, 9.80. Found: C, 46.08, H, 5.04, N, 9.73.

b) XIII 0.5 g MeOH 7 ml MeSO_4 1.5 ml を 60° に 4 hr 加温し, 少量の Ba_2CO_3 末を加えて中和後濾過, 母液を濃縮し析出する結晶を EtOH から再結晶し前項 a) と同一の結晶 XV mp 146—148° を得た.

1,2-Dimethyl-4-ethoxyphthalazinium iodide (IX) に対する Ag_2O の反応 IX 5.0g を H_2O 300 ml にとかし 3.5g AgNO_3 から新たに作った Ag_2O を加え冷時 1 hr 攪拌する. 反応液を濾過, 母液を濃縮し 1.3 g の黒褐色油状物を得る. これを少量の EtOH にとかし, 7—8 倍量の C_6H_6 を除々に加えると mp 213—216° の粗結晶 0.55 g が析出する. これを C_6H_6 5 + EtOH 1 の混液より再結晶し, mp 216—217° の XVI を得る. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}_2 + \text{H}_2\text{O}$: C, 62.48, H, 6.29, N, 14.58. Found: C, 62.31, H, 6.43, N, 14.11.

反応液を濾過して得た Ag_2O を EtOH で抽出し 2.2 g の黒褐色油状物を得た. これを C_6H_6 にとかし, 20 g Al_2O_3 を用いてクロマトグラフィーを行い少量の結晶を得た. C_6H_6 —*n*-hexane (3:10) の混液より再結晶し mp 106—107.5° の結晶 (IIIe) を得た. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 64.69, H, 5.92, N, 13.72. Found: C, 65.00, H, 6.15, N, 13.80.

1-Ethoxy-3-benzylphthalazinium iodide (V) の熱分解 (V) 2.0 g を硬質ガラス管に入れ 155—165° に 20 min 加熱する. 内容は発泡溶融し赤褐色油状物となる. これを C_6H_6 にとかし不溶物を濾去, 母液を Al_2O_3 15 g を用いてクロマトグラフィーを行なう. 始め C_6H_6 で低融点の結晶が流出する. これを再び 10 g Al_2O_3 を用いてクロマトにかけ, mp 97—102° の粗結晶 0.2 g を得た. C_6H_6 にとかし倍量の *n*-hexane を加えると結晶が析出する. mp 102—104° *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ON}_2$: C, 76.25, H, 5.12, N, 11.86. Found: C, 76.71, H, 5.21, N, 11.53. 混融および IR から 2benzyl-1 (2H)-phthalazinone (XVIII) と同定した.

XVIII が流下し終った後, C_6H_6 —EtOH (99:1) の混液で elute すると mp 194—197° の結晶 0.4 g が得られる. これを EtOH より再結晶し mp 195—196° の純品とする. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ON}_2$: C, 76.25, H, 5.12, N, 11.86. Found: C, 76.21, H, 5.58, N, 12.28. 合成品との混融および IR の一致により IVb と同定した.

1-Ethoxy-3-benzylphthalazinium iodide (V) に対する Ag_2O の反応 V 3.7 g を H_2O 300 ml にとかし, 3.0 g の AgNO_3 より新たに作った Ag_2O を加え, 室温で 1 hr 攪拌後, 反応液を濾過, 母液を減圧濃縮し残留物に EtOH を加えると結晶化する. 収量 0.4 g, これを EtOH より再結晶し mp 218—220° の XIX の純品を得た. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ON}_2$: C, 76.25, H, 5.12, N, 11.86. Found: C, 76.44, H, 5.36, N, 12.23.

一方 Ag_2O を EtOH で抽出して 1.8 g の褐色油状物を得た. これを C_6H_6 にとかし Al_2O_3 20 g を用いてクロマトグラフィーを行ない, ここに得た粗結晶 0.8 g を再び 15 g の Al_2O_3 でクロマトグラフィーを行い mp 62—72° の結晶 0.3 g を得た. これを C_6H_6 —*n*-hexane (2:1) の混液より再結晶し (VI) の純品 mp 72—74° を得た. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 72.84, H, 5.75, N, 9.99. Found: C, 73.23, H, 5.99, N, 10.29.

謝辞 本研究にあたり原料の合成に協力された本学学生, 作田, 寺村, 前中, 本多の諸君, 元素分析をお願いした金沢大学薬学部板谷芳京氏, 本学坂本敦子氏, および塩野義製薬研究所分析研究室の各位にお礼申し上げます. また研究費の 1 部は昭和 40 年度および 41 年度文部省科学研究費によって支弁しました, ここに感謝の意を表します.