含窒素複素環式化合物の合成研究 (第 8 報¹⁾) 2-Phenylpyrimido-
[4,5-*d*]pyridazine 誘導体の加水分解

稗田 勝, 万木庄次郎

武田薬品工業株式会社, 研究開発本部, 化学研究所²⁾

Studies on the Syntheses of N-Heterocyclic Compounds. VIII.¹⁾ Hydrolysis of
2-Phenylpyrimido[4,5-*d*]pyridazine Derivatives

MASARU HIEDA and SHOJIRO YURUGI

Chemical Research Laboratories, Research and Developments Division,
Takeda Chemical Industries, Ltd.²⁾

(Received January 31, 1972)

Hydrolysis of 2-phenyl-5,8-dichloropyrimido[4,5-*d*]pyridazine (1) and its mono- or di-substituted derivatives was carried out. Among the hydrolyzed products, 2-phenyl-5-substituted-7,8-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyridazine-8-one (7) was found to be unstable, undergoing further cleavage of the pyrimidine ring to afford pyridazine derivatives (16, 17).

著者らは前報¹⁾で数種の 2-phenyl-5,8-bis(substituted amino)pyrimido[4,5-*d*]pyridazine に強い利尿効果があることを知った。本報はこれら 2-phenylpyrimido[4,5-*d*]pyridazine 関係の安定性, とくに加水分解における挙動について検討した。まず原料の 2-phenyl-5,8-dichloropyrimido[4,5-*d*]pyridazine (1) についてであるが, さきに新田ら³⁾は triazanaphthalene 系の 5,8-dichloropyrido[2,3-*d*]-また松浦ら⁴⁾は 5,8-dichloropyrido[3,4-*d*]-pyridazine のアルカリ分解で 5 または 8 位の塩素が加水分解されたモノクロル体が得られると述べている。

さて 1 は空気中の水分によって徐々に加水分解を受けるが, アルカリ溶液中で加温するとその 5 または 8 位のいずれか一方のクロル基が水酸基に変わった 2 つの異性体の混合物が得られた。カラム・クロマトグラフィーで分離すると mp 262—265° および mp 300° 以上の 2 種の結晶に分れる。しかしいずれが構造 2 または 3 に該当するかは不明である。

Chart 1

著者らは前報¹⁾でモノ置換体 2-phenyl-5-chloro-8-morpholino-(4a) および 5-morpholino-8-chloropyrimido[4,5-*d*]pyridazine (5a) の加水分解反応を行ない, それぞれのクロル基が水酸基となり, さらに安定なラクタム構造に変わった 6a および 7a が得られると述べた。

イソプロピルアミンやブチルアミンの置換した 4b あるいは 4c の場合にも対応する加水分解生成体 (6b, 6c) が

- 1) 第 7 報 : S. Yurugi, M. Hieda, T. Fushimi, Y. Kawamatsu, H. Sugihara, M. Tomimoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 20, 1528 (1972).
- 2) Location: Juso, Higashiyodogawa-ku, Osaka.
- 3) Y. Nitta, I. Matsuura, F. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 13, 586 (1965).
- 4) I. Matsuura, K. Okui, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 17, 2266 (1969).

得られるが、これらの5位異性体(5b, 5c)では複雑な分解が起こり、多くの生成物が認められた。たとえば5cから25%の収率で単離した分解生成物はピリミジン環のみ開裂したピリダジン誘導体 3-butylamino-4-formyl-5-amino-6-chloropyridazine (8) であることがわかった。

このように8位置換体(4)では5位のクロル基は容易に加分解を受けるにもかかわらず、5位置換体(5)ではピリミジン核の開裂が起こる。これら両異性体の反応性の差を説明するには求核置換反応の場合と同様ピリミジン核より2位のフェニル基の“Resonance effect”の寄与が大きいのと考えるのが妥当であると思われる。すなわち異性体(4)においてはフェニル基の“Resonance effect”により8位のアミンの窒素による電子供与性は減少しているので、5位のクロル基は活性であり、容易に加分解を受ける。

一方異性体(5)の5位のアミンはフェニル基と共鳴する位置関係にはなく、むしろピリミジン環の核窒素と共鳴してその電子密度を増加させ、ピリミジン環の“Covalent hydration”⁵⁾による環開裂を起こし易くしていると考えられる。

異性体(5)において5位のアミンとしてイソプロピル

5) A.R. Katritzky, A.J. Boulton, J.M. Lagowski (eds.), "Advances in Heterocyclic Chemistry," Vol. 3, Academic Press, New York and London, 1964, p. 302.

アミンやブチルアミンのような塩基性の大きいアミン (pK_a 約 10.6) が置換している場合、これまで述べたようにピリミジン核の開裂が優先するものと考えられる。

モルホリンのような塩基性の弱いアミン (pK_a 8.7) の場合には電子供与性が小さいため **5a** の 8 位クロル基はなお活性で加水分解のみが優先したものと考えられる。しかしモルホリンの場合でもさらに強い条件で加水分解するとピリミジン核の開裂を起こす。

つぎに置換体として 2-phenyl-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (**15**) を用い、10% 塩酸と還流すると 4 種の生成物 (**16**, **17**, **18** および **6a**) が得られた。

Chart 4

この反応における主生成物は **15** の 5 位のモルホリンが加水分解された 2-phenyl-5,6-dihydro-8-morpholino-pyrimido[4,5-*d*]pyridazin-5-one (**6a**) であり、収率は 50% であった。また化合物 3,6-dimorpholino-4-amino-5-formylpyridazine (**17**) はモルホリンが加水分解される前にピリミジン環の開裂が起こったものであり、収率は 2.2% であった。化合物 (**17**) がさらに加水分解を受けたと思われる化合物である 2,3-dihydro-4-hydroxy-6-morpholinopyridazin-3-one (**16**) が 46% の収率で得られたが、本品は **17** を同じ条件で加水分解しても得られなかった。したがって、**16** は **15** の 8 位のモルホリンが加水分解された化合物 (**7a**) において、そのピリミジン核が開裂して生成したものと考えられる。実際に **7a** を同じ条件下で加水分解すると容易に生成体 **16** が得られた。さらに **15** の加水分解生成物として安息香酸 (**18**) が 30% の収率で得られた。**16** の生成する径路は Chart 5 に示される。

Chart 5

このように 15 の加水分解においてはまず最初に 5 または 8 位のモルホリンが加水分解され、化合物 (6a) および (7a) がほぼ同量生成する。6a は 10% 塩酸中では熱時でも安定なため単離される。一方 7a は不安定なためにさらにピリミジン核の開裂を受けて 16 および 18 に分解すると考えられる。また化合物 (17) が得られたことは 15 のピリミジン核が最初に開裂分解したことを示しているが、収率的にはきわめて低かった。

以上の結果から一般的にいて加水分解生成物の 2 つの異性体、2-phenyl-5,6-dihydro-8-substitutedpyrimido[4,5-*d*]pyridazin-5-one (6) および 2-phenyl-5-substituted-7,8-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyridazin-8-one (7) においては 7 のタイプの化合物は不安定で加水分解条件において容易にピリミジン環の開裂を受けることが判明した。しかしモルホリンのような弱塩基が置換している 7 の場合にはいくぶん安定であり、さきにも述べたように緩和なアルカリ性条件下での加水分解によって単離することもできる。

実 験 の 部

2-Phenyl-5,8-dichloropyrimido[4,5-*d*]pyridazine (1) の加水分解 1 (2.8 g) を 1% NaOH 100 ml 中で 100°, 6 時間反応させたのち、不溶物を濾去し、濾液を濃 HCl で酸性にすると 2-phenyl-5-chloro-7,8-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyridazin-8-one (2) と 2-phenyl-5,6-dihydro-8-chloropyrimido[4,5-*d*]pyridazin-5-one (3) との混合物 1.5 g (68%) が得られた。IR (Nujol) cm^{-1} : 1680 (CONH). これをカラム・クロマトグラフィー (シリカゲル 100 g, $(\text{CH}_3)_2\text{CO} : \text{C}_6\text{H}_6 = 1:4$ の混合物で展開) で処理する。最初に流出してくる化合物はジオキサンから再結晶して mp 262—265° の結晶となり、 H_4 のケミカルシフト 0.34 τ (d_6 -DMSO) で収率は 330 mg (15%) であった。Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ON}_4\text{Cl}$: C, 55.71; H, 2.71; N, 21.66. Found: C, 55.16; H, 2.55; N, 21.16. つぎに流出してくる化合物はジオキサンから再結晶して mp 300° 以上の結晶となり、 H_4 のケミカルシフト 0.65 τ , 収率 660 mg (30%). Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ON}_4\text{Cl}$: C, 55.71; H, 2.71; N, 21.66. Found: C, 55.21; N, 2.36; N, 20.96.

2-Phenyl-5-chloro-8-isopropylaminopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (4b) の加水分解 4b (1.0 g) を 10% NaOH 40 ml と EtOH 40 ml の混液中で 10—15 時間還流後、EtOH を留去し、残留物に水を加え、析出する固体を EtOH から再結晶すると 2-phenyl-5,6-dihydro-8-isopropylaminopyrimido[4,5-*d*]pyridazin-5-one (6b) が無色粒状晶として得られた。250 mg (23%), mp 293—296°. Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ON}_5$: C, 64.06; H, 5.34; N, 24.91. Found: C, 64.01; H, 5.27; N, 25.08.

2-Phenyl-5-chloro-8-butylaminopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (4c) の加水分解 上記 4b の場合と全く同様に 4c (1.0 g) を処理し、2-phenyl-5,6-dihydro-8-butylaminopyrimido[4,5-*d*]pyridazin-5-one (6c) を得た。150 mg (13%). これを EtOH から再結晶すると mp 245—246° の結晶となる。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ON}_5$: C, 65.08; H, 5.76; N, 23.73. Found: C, 65.11; H, 5.71; N, 23.68.

3-Butylamino-4-formyl-5-amino-6-chloropyridazine (8) 2-Phenyl-5-butylamino-8-chloropyrimido[4,5-*d*]pyridazine (5c) (0.5 g) を 10% NaOH 10 ml と EtOH 10 ml の混液中で 8 時間還流する。EtOH 留去後、残留物に水を加えて析出する固体を EtOH から再結晶すると 8 が無色針状晶として得られた。100 mg (25%) mp 270—271°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3120 (NH), 3220 (OH), 1660 (CHO). NMR (in d_6 -DMSO) τ : 0.54 (s) (H, CHO), 6.72 (m), 8.55 (m), 9.10 (m) (9H, C_4H_9). Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ON}_3\text{Cl}$: C, 47.05; H, 5.23; N, 18.30. Found: C, 47.45; H, 5.28; N, 18.40. Mass Spectrum m/e : 2135 (M^+).

2-Phenyl-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (15) の加水分解 15 (70 g) を 10% HCl 2 liter 中で 4 時間還流後、析出した結晶を濾取し、ジオキサンから再結晶すると 6a が薄い黄緑色粒状晶として得られた。28.6 g (50%), mp > 305°. 本品は前報³⁾において得られた標品と IR で一致した。濾液を約 300 ml まで濃縮し、 CHCl_3 で抽出、乾燥後 CHCl_3 を留去すると安息香酸 (18) 6.8 g (30%) が得られた。mp 121—122° 抽出母液は NaHCO_3 でアルカリ性になるとさらに結晶が析出する。濾取して EtOH から再結晶すると 2,3-dihydro-4-hydroxy-6-morpholinopyridazin-3-one (16) が無色粒状晶として得られた。15.5 g (46%) mp 232—235° (decomp.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3180 (OH, NH), 1710 (CONH). NMR (in d_6 -DMSO) τ : 3.85 (s) (H, ring H), 0.0—2.0 (2H, OH, NH), 6.4 (m), 6.9 (m) (8H, $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \end{array}$). Mass Spectrum m/e : 197 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_3$: C, 48.73; H, 5.58; N, 21.32. Found: C, 48.92; H, 5.65; N, 21.32.

さらに濾液を CHCl_3 で抽出し、 CHCl_3 を留去、残留物を 10% NaOH で処理すると結晶が析出する。濾取して EtOH から再結晶すると 3,6-dimorpholino-4-amino-5-formylpyridazine (17) が得られた。1.2 g (2.2%). mp 194—195°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3500—3400, 3250 (NH_2), 1655 (CHO). NMR (in CDCl_3) τ : -0.12 (s) (H, CHO), 6.18 (m), 6.62 (m), 6.86 (m) (16H, 2 $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \end{array}$). Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_5$: C, 53.24; H, 6.48; N, 23.89. Found: C, 53.12; H, 6.44; N, 23.64. Mass Spectrum m/e : 293 (M^+).