含窒素複素環式化合物の合成研究 (第 9 報¹⁾) 2-Aryl-5,8-disubstituted
Pyrimido[4,5-*d*]pyridazine の還元について

万木庄次郎, 伏見富吉, 稗田 勝
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. IX.¹⁾ On the Reduction
of 2-Aryl-5,8-disubstituted Pyrimido[4,5-*d*]pyridazine

SHOJIRO YURUGI, TOMIYOSHI FUSHIMI and MASARU HIEDA
Chemical Research Laboratories, Research and Development Division,
Takeda Chemical Industries, Ltd.²⁾

(Received January 31, 1972)

Reduction of 2-aryl-5,8-disubstituted pyrimido[4,5-*d*]pyridazine (4) to 2-aryl-3,4-dihydro-5,8-disubstitutedpyrimido[4,5-*d*]pyridazine (5) was carried out with sodium borohydride, lithium aluminum hydride, sodium isopentoxide, and a catalyst. Acylation of 3,4-dihydro-compound (5) gave 2-aryl-3-acyl-3,4-dihydro-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (16), and alkylation of 5 gave 2-aryl-3-alkyl-3,4-dihydro-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (12). Among these compounds, 2-aryl-5,8-disubstituted-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyridazine (5a—g) showed a strong diuretic activity.

一般に異項環化合物の接触または化学的還元は比較的容易に行なわれる。たとえばピリド・ピリダジン環化合物 (1³⁾ および 2⁴⁾ を接触還元するとピリジン環の還元が起こり, どちらも同一の生成物, 8-hydroxy-1,2,3,5-tetrahydropyrimido[2,3-*d*]pyridazine (3) が得られる。

本報はさきに利尿効果のあった 2,5,8-trisubstitutedpyrimido[4,5-*d*]pyridazine 誘導体⁵⁾ の還元を行ない, 還元体ならびにそれからさらに誘導される成績体と薬理活性との関連性について検討した。

2-Phenyl-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (4a) を sodium boro hydride で還元すると thin-layer chromatography (TLC) で 4a の橙黄色スポットが消失し, 新しくそれより *R_f* 値の小さい黄緑色のスポットが検出され, 反応液から mp 246—247° (decomp.) を示す黄緑色プリズム晶が析出した。本品の mass spectrum は 4a より質量 2 が増加しており, 元素分析値から分子式 C₂₀H₂₄O₂N₆ が与えられた。赤外吸収 (IR) スペクトルで NH と推定される吸収が Nujol 中で 3300 cm⁻¹ に, クロロホルム中では 3440—3200 cm⁻¹ にそれぞれ認められ, また核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (in *d*₆-DMSO) で 4a のピリミジン核 4 位のプロトン (H₄, S, 2H, 1.6τ) が認められた。このような事実から本品の構造は 3,4-dihydro 体 (5) があるいは 1,4-dihydro 体 (7) のいずれかであると推定される。

還元生成物を無水酢酸中, 窒素気流下に加熱しながら反応させると mp 244—245° (decomp.) の橙黄色針状晶が好収量で得られ, IR スペクトル (Nujol) で 3300 cm⁻¹ の NH の吸収は消失し, 1685 cm⁻¹ にアミドの吸収を認めた。NMR (in *d*₆-DMSO) でも NH (τ: 1.00) が消失し, CH₃ (τ: 8.24) が新たに認められた。Mass スペクトルおよび元素分析値の結果から組成式 C₂₂H₂₀O₃N₆ のモノアセチル体であることが確認された。

Takamizawa ら^{6,7)} は 1,2,3,5-tetrahydropyrimidine-2-one 誘導体 (8) の 1-alkyl-, 3-alkyl-, 1,3-diacetyl 化

1) 第 8 報: 稗田 勝, 万木庄次郎, 薬誌, 92, 1312 (1972).

2) Location: Juso, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

3) Y. Nitta, I. Matsuura, F. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 13, 586 (1965).

4) F. Bottari, S. Carboni, *Gazz. Chim. Ital.*, 86, 990 (1956).

5) S. Yurugi, M. Hieda, T. Fushimi, Y. Kawamatsu, H. Sugihara, M. Tomimoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 20, 1528 (1972).

6) A. Takamizawa, K. Hirai, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 12, 804 (1964).

7) A. Takamizawa, K. Hirai, Y. Sato, K. Tori, *J. Org. Chem.*, 29, 1740 (1964).

合物の NMR スペクトルを検討し, 3,4-あるいは 1,4-dihydropyrimidine 体をアセチル化すれば N-アセチル基の隣の炭素原子上のプロトンはアセチル化されていない場合に比較して低磁場にシフトし, その値は約 0.5 τ であったと報告している. 一方 Shabolt ら⁸⁾ は多数の ethyl 2-methylthio-4-substitutedpyrimidine-5-carboxylate 誘導体 (9) の還元反応について検討し, 機構として核の窒素原子に隣接する炭素原子に hydride ion が求核攻撃すると考えており, したがって還元体の構造は 1,4-dihydro 体 (11) ではなく, 3,4-dihydro 体 (10) であることを

8) R.S. Shabolt, T.L.V. Ulbricht, *J. Chem. Soc.*, 1968, 733.

TABLE I. 2-Aryl-3,4-dihydro-5,8-disubstituted pyrimido[4,5-*d*]pyridazine (5)

5	Ar	R	mp (°C)	Yield (%)	NMR (τ) (in d_6 -DMSO) -CH ₂ - (4)	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
							C	H	N	C	H	N
a			245—247	89.5	5.54	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ N ₆	63.14	6.36	22.09	63.35	6.34	22.25
b			118—121	66.0	5.62	C ₂₂ H ₂₈ N ₆ ·H ₂ O	66.97	7.67	21.30	67.87	7.95	20.59
c			180—190	69.6	5.64	C ₂₂ H ₂₇ N ₆ Cl	64.30	6.62	20.45	64.04	6.47	20.21
d			238—240	74.6	5.58	C ₁₈ H ₂₂ O ₂ N ₆ S	55.94	5.74	21.75	55.90	5.64	22.18
e			130—133	74.6	5.66	C ₂₀ H ₂₆ N ₆ S·H ₂ O	60.00	7.05	20.98	60.52	7.05	20.50
f			145—146	69.7	5.74	C ₂₃ H ₂₉ O ₄ N ₇	58.01	6.42	21.53	57.06	6.82	19.91
g			114—119	90.0	5.37 ^a	C ₂₄ H ₃₂ O ₂ N ₆	66.03	7.39	19.25	65.90	7.51	19.25
h			104—105	95.3	5.75 ^a	C ₂₆ H ₂₄ N ₆	74.26	5.75	19.99	74.17	5.81	19.44
i			133—137	96.0	5.65 ^a	C ₂₄ H ₂₀ N ₆ ·CH ₃ OH	70.33	5.69	19.79	70.54	5.32	20.13
j			135—140	91.3	5.48 ^a	C ₂₄ H ₃₀ N ₆	71.25	7.97	20.78	70.72	8.04	20.14
k			104—109	90.5	5.51 ^a	C ₁₉ H ₂₈ N ₆	67.42	7.74	24.83	67.41	8.01	24.71

^a in CDCl₃

Chart 2

明らかにしている。

さきに得たモノアセチル体の NMR スペクトルを検討してみるに、まず重クロロホルム中での測定ではピリミジンのメチレンが 0.2τ だけ、重ジメチルスルホキシド中ではそれが 0.36τ だけ、それぞれ **5a** より低磁場にシフトした。これらの事実はピリミジンのメチレンへの N-アセチル基の隣接基関与の結果と考えられる。さらにこの事実を確かめるためにアセチル体の Nuclear Overhauser Effect (NOE) を測定した。すなわちメチル (τ : 8.24) に照射するとピリミジン核のメチレンは 11.5%, 他方ピリミジン核のメチレンへの照射ではメチルは 5.1% のそれぞれ面積強度の増加を認めた。このことからアセチル体は **6a**, 還元成績体は 3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]-pyridazine (**5a**) と考えられる。同様に **4b—k** も sodium borohydride で収量よく、3,4-dihydro 体 (**5b—k**) に還元される (Table I)。

他の還元方法たとえば lithium aluminum hydride, 金属ナトリウム・イソアミルアルコールによる還元, あるいは接触還元でも **5a** が得られたが, いずれもやや収率が悪かった。そして還元剤としてナトリウム・アマルガムを用いた場合, まったく反応が起こらずに原料の回収に終わった (Table II)。

TABLE II. 2-Phenyl-3,4-dihydro-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (**5a**)

Starting materials	Reduction reagents	Yield (%)
4a	$\text{NaBH}_4\text{--MeOH}$	89.5
4a	$\text{LiAlH}_4\text{--ether}$	9.0
4a	Na--iso-AmOH	50.0
4a	$\text{PtO}_2/\text{H}_2\text{--AcOH}$	88.2

還元体 (**5**) はもとの化合物 (**4**) に比較してやや水溶性が増加する。一般に部分還元された芳香異項環は空気酸化を受けて再びもとの原料化合物にもどることが知られている。^{9,10} **5a—k** の場合も結晶状態では空气中で安定であるが, 溶液中で空気と接触させると脱水素されてもとの **4a—k** に戻る。したがって N-アシル化や N-アルキル化の反応は窒素気流中で行なう必要がある。

まず N-アシル化の反応でのイソブチル化は無水酢酸を用いるアセチル化の場合よりも強い条件が必要であり, またベンゾイル化やエトキシカルボニル化では両者のクロライドとピリミジンを用いる条件では TLC で多数の分別像の生成が認められたが, Schotten-Baumann 法では単一の成績体が得られた。Table III に 3-アシル体 (**6**) の data を示す。

つぎにジヒドロ体 (**5a**) の N-アルキル化を検討した。封管中で窒素置換して完全に空気を除き, ジメチルホルムアミドを溶媒とし, sodium hydride の存在下に **4a** と alkyl halide または dialkyl sulfate を反応させると対応する N-アルキル体を得られた。この場合も N-アシル体と同様にアルキル化反応は N-1-または N-3-で起こる可能性がある。得られた N-メチル体の NOE (in CDCl_3) を測定したところ, 3 位の

Chart 3

9) W. Peleiderer, E.C. Taylor, "Pteridine Chemistry," 1964, p 181.

10) 川合真一, 田中早苗, 市川 浄, 日化, **75**, 40 (1954).

TABLE III. 2-Phenyl-3-acyl-3,4-dihydro-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (6)

6	R	mp (°C)	Yield (%)	IR (Nujol) cm ⁻¹ ν _{CONH}	NMR (τ) (d ₆ - DMSO)	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
							C	H	N	C	H	N
a	CH ₃	243—245	75.3	1685	5.18	C ₂₂ H ₂₆ O ₃ N ₆	62.54	6.20	19.87	62.28	6.42	19.56
b	iso-C ₃ H ₇ -	189—191	42.3	1685	5.25	C ₂₄ H ₃₀ O ₃ N ₆	63.98	6.71	18.65	64.01	7.10	17.82
c		240—241	50.0	1660	5.14	C ₂₇ H ₂₈ O ₃ N ₆	66.92	5.82	17.35	66.95	6.00	16.72
d	C ₂ H ₅ O-	132—136	28.8	1720	5.27	C ₂₃ H ₂₈ O ₄ N ₆	61.05	6.24	18.57	61.77	6.55	17.23

TABLE IV. 2-Phenyl-3-alkyl-3,4-dihydro-5,8-dimorpholino pyrimido[4,5-*d*]pyridazine (12)

12	R	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
					C	H	N	C	H	N
a	CH ₃	196—198	51.0	C ₂₁ H ₂₆ O ₂ N ₆	63.96	6.60	21.32	63.97	6.75	20.77
b	C ₂ H ₅	221—223	20.0	C ₂₂ H ₂₈ O ₂ N ₆	64.71	6.86	20.59	64.79	6.90	20.34
c	C ₃ H ₇	201—204	23.6	C ₂₃ H ₃₀ O ₂ N ₆	65.37	7.15	19.89	65.49	7.35	19.76
d	C ₃ H ₅	218—221	15.1	C ₂₃ H ₂₈ O ₂ N ₆	65.69	6.71	19.98	65.66	6.89	19.88

メチル基と4位のメチレンプロトンとの間に 9.2% の NOE が認められ、また IR (Nujol) において NH (3320 cm⁻¹) の吸収が消失したことから一連の N-アルキル体には 12a の構造が考えられる (Table IV)。

以上の合成化合物のうち、2-アシル-3,4-dihydro-5,8-disubstituted pyrimido[4,5-*d*]pyridazine (5a—g) にはかなり強い利尿作用が見出されたが、3-N-アシル体 (6a—d) になると作用が弱まり、また N-アルキル体 (12a—d) になると反対に抗利尿作用が発現することがわかった。これらの薬理作用については別に発表される予定である。

実験の部

Sodium Borohydride の還元による 2-Aryl-3,4-dihydro-5,8-disubstituted pyrimido[4,5-*d*]pyridazine (5a—k) の一般的合成法 (Table I) 2-Aryl-5,8-disubstituted pyrimido[4,5-*d*]pyridazines (4a—k) 1.0 g を MeOH 40—60 ml に溶解、氷冷、攪拌のもとに、NaBH₄ 1.0 g を少しずつ加える。反応液は橙色から淡黄色に変わり、結晶が析出する。反応完結のため 1—2 時間攪拌し、濃縮して析出する結晶をろ取し、アルコールから再結晶すると黄色針状または粒状晶の 5a—k が得られる。

名種の還元剤による 2-Phenyl-3,4-dihydro-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (5a) の製法 (Table II) a) Lithium Aluminum Hydride—乾燥エーテル 100 ml に LiAlH_4 1.0 g をけんたくさせ、かくはん下に 4a (0.5 g) を加えて 5 時間還流する。氷冷下にエーテル 2 ml, ついで 6N NaOH 1 ml を加えてしばらくかくはん後不溶物を汙去する。多量のエーテルで洗浄後有機層をあわせ、 MgSO_4 で乾燥、減圧下に溶媒を留去するとシラップ状物質を得た。これをカラム・クロマトグラフィー (シリカゲル, $\text{AcOEt}:\text{acetone}=3:1$ の混合物で展開) に付し、黄緑色プリズム晶を得た。本品は 5a の標品と混融して融点降下を認めず、IR スペクトルも一致した。

b) Sodium Isopentoxide—4a (1.0 g) を iso-AmOH に溶解し、100—110° に加熱、攪拌下に Na (3.0 g) の小片を少しずつ加える。1 時間緩和に還流させた後、反応液を冷却、水洗、乾燥して減圧下に溶媒を留去、残留物を a) にならってカラム・クロマトグラフィーに付し、MeOH から再結晶すると黄緑色プリズム晶が得られた。本品は 5a の標品と混融して融点降下を認めず、IR スペクトルも一致した。

c) 接触還元—4a (7.56 g) を AcOH 7.5 ml に溶解、 PtO_2 (0.7 g) をけんたくさせ、常温、常圧、攪拌下に H_2 を吸収させて還元を行なう。40 時間還元をつづけて 4a に対してほぼ等モル量 (500 ml) の H_2 の吸収を認めた。反応混合物をできるだけ低温で減圧下に留去し、残留物に H_2O 200 ml を加えて結晶を汉取、MeOH から再結晶を行なうと黄緑色プリズム晶が得られる。本品は 5a の標品とよく一致した。

2-Phenyl-3-acetyl-3,4-dihydro-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (6a) (Table III) 5a (0.3 g) を Ac_2O 15 ml に溶解し、 N_2 気流中 90—95° に 5 時間加熱する。減圧下に Ac_2O を留去し、残留物に少量の水を加えて結晶化させた後、汉取する。これを MeOH から再結晶すると橙黄色針状晶となる。

2-Phenyl-3,4-dihydro-3-isobutyroyl-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (6b) (Table III) 4a (0.3 g) を $(\text{iso-PrCO})_2\text{O}$ 20 ml にけんたくさせ、pyridine 2 ml を加え、 N_2 気流中、沸騰水浴上で 10 時間、ついで油浴中 120—130° に 5 時間加熱する。冷後反応混合物をカラム・クロマトグラフィー (silica gel, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}:\text{C}_6\text{H}_6=1:3$ の混合物で展開) に付し、単一の分別像のフラクションを集め、溶媒を留去し、残留物を石油エーテルで結晶化させると黄色粉末状晶を得た。

2-Phenyl-3-benzoyl-3,4-dihydro-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (6c) (Table III) 4a (0.38 g) 4a を CHCl_3 15 ml に溶解し、NaOH 2.8 g と H_2O 10 ml とから調製した溶液を加え、氷冷、かくはん下に窒素ガスを通じながら $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ 8.4 g を 30 分間で滴下する。反応完結のためさらに 4 時間かくはんを続ける。この間適宜 CHCl_3 を追加して有機層を一定量に保つ。反応液を室温にもどした後 CHCl_3 層を分離、水層を CHCl_3 で洗浄して合わせ、乾燥、減圧下に溶媒を留去し、残留物を 6b の場合にならってカラム・クロマトグラフィーに付した後エーテルで結晶化させると黄色粉末状晶が得られた。

2-Phenyl-3-ethoxycarbonyl-3,4-dihydro-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (6d) (Table III) (0.76 g) を CHCl_3 20 ml に溶解し、NaOH 5.2 g と H_2O 10 ml から調製した溶液を加え、氷冷、攪拌下に窒素ガスを通じながら Cl-COOEt 1.3 g を滴下し、6c の場合にならって反応、処理を行ない、カラム・クロマトグラフィーに付し、EtOH から再結晶すると黄色粉末状晶を得た。

2-Phenyl-3-alkyl-3,4-dihydro-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (12) の一般的合成法 (Table IV) 4a (1.9 g), NaH 150 mg および DMF 50 ml の混合物に窒素を通じて空気を置換し、封管中 70—100° に 30 分間加温する。つぎに RX または $(\text{RO})_2\text{SO}_4$ (6 mm) を加え、約 6 時間 70—100° で攪拌下に加温する。DMF を留去し、残留物に水を加え、析出する油分を CHCl_3 で抽出する。 CHCl_3 を留去し、残留物を EtOH から再結晶すると 12a—d が得られる。

謝辞 終りに本研究の遂行と発表を許可された当社研究開発本部長 立岡末雄博士に深謝し、また薬理部門を担当された菊地慎太郎博士の研究室および元素分析、NOE および NMR の測定の労をとられた諸氏に対し感謝致します。