〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
92 (11) 1322-1326 (1972)

UDC 547.852.9.057 : 547.866.057

含窒素複素環式化合物の合成研究 (第 10 報¹⁾) 2-Phenyl-pyrazino-
[2,3-*d*]pyridazine 誘導体の合成

万木庄次郎, 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. X.¹⁾ Syntheses
of 2-Phenyl-pyrazino[2,3-*d*]pyridazine Derivatives

SHOJIRO YURUGI and MASARU HIEDA

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

(Received January 31, 1972)

Chlorination of 2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazino[2,3-*d*]pyridazine-5,8-dione (3) gave 2-phenyl-5,8-dichloropyrazino[2,3-*d*]pyridazine (10) in a high yield. Treatment of 10 with an aliphatic amine gave a mixture of the isomeric monoamino compounds (16 and 17). Probably due to the resonance effect of 2-phenyl group, chlorine atoms at both 5 and 8 were readily substituted by various nucleophiles to give disubstituted products (27).

著者らは前報^{1,3)}において tetraazanaphthalene 系の一つである 2,5,8-trisubstituted pyrimido[4,5-*d*]pyridazine 誘導体に興味ある利尿作用があることを見いだした。

本報は同系に属する pyrazino[2,3-*d*]pyridazine 誘導体の薬理作用に興味をもち, 検討した 2・3 の反応について述べる。

Pyrazino[2,3-*d*]pyridazine 系の合成に関しては Jones⁴⁾ や Hemmerich ら⁵⁾ の 5,6,7,8-tetrahydropyrazino[2,3-*d*]pyridazine-5,8-dione (1a) およびこれから誘導される Castle ら⁶⁻⁹⁾ の一連の 5,8-disubstitutedpyrazino[2,3-*d*]pyridazine などの報告がある。

Castle ら⁶⁾ は 1a のクロル化で 5,8-dichloropyrazino[4,5-*d*]pyridazine (1b) を得ているが, 収率はかなり悪い。著者らは原料である 2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazino[2,3-*d*]pyridazine-5,8-dione (3) は Castle らの方法を応用してつくった。

すなわち phenylenediamine (4) と phenylglyoxal (5) から 2-phenylquinoxaline (6) を合成したが, 6 はすでに Hinsberg¹⁰⁾ が 5 の代わりに phenacylbromide を用いてつくっているが, きわめて収率が悪く, 著者らの方法の方がより簡単で収率もよかった。6 はさらに過マンガン酸カリウムで酸化して 6-phenylpyridazine-2,3-dicarboxylic acid (7) とし, さらにエステル化 (8) およびヒドラジニウム塩 (9) を経て, 遊離型の 3 に導いた。

3 のクロル化はオキシン塩化リンと五塩化リンの混合物中で加熱して行なったが, 反応は約 1 時間で完結し, 2-

1) 第 9 報: 万木庄次郎, 伏見富吉, 稗田 勝, 薬誌, 92, 1316 (1972)。

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

3) S. Yurugi, M. Hieda, T. Fushimi, Y. Kawamatsu, H. Sugihara, M. Tomimoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 20, 1513 (1972)。

4) R.G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 159 (1956)。

5) P. Hemmerich, S. Fallab, *Helv. Chim. Acta*, 41, 498 (1958)。

6) N.R. Patel, R.N. Castle, *J. Heterocyclic. Chem.*, 3, 512 (1966)。

7) N.R. Patel, W.M. Rich, R.N. Castle, *J. Heterocyclic. Chem.*, 5, 13 (1968)。

8) L. DiStefano, R.N. Castle, *J. Heterocyclic. Chem.*, 5, 53 (1968)。

9) L. DiStefano, R.N. Castle, *J. Heterocyclic. Chem.*, 5, 109 (1968)。

10) O. Hinsberg, *Ann.*, 292, 246 (1896)。

Chart 1

phenyl-5,8-dichloropyrazino[2,3-d]pyridazine (10) を高収率で得ることができた。

一般に tetrahydropyridazine-3,6-dione のクロル化は順調に進行するが、これに含窒素複素環が縮合するとクロル化はきわめて困難となる。^{8,11)} 前述のように 1a に限り、低収率ながらもジクロル体が得られるのは縮合ピラジン核の 1 および 4 位の窒素がカルボニル基のエノール化を水素結合の形成によって促進するいわゆる “peri effect”¹²⁾ (11) によるものと考えられる。3 の場合にはさらに 2 位のフェニル基がカルボニル基のエノール化を促進するいわゆる “Resonance effect”¹³⁾ が大きく寄与するために容易にジクロル化反応が進行するものと考えられる。

1a のアシル化反応においてはジアシル体は得られず、モノアシル体のみを得たと報告されている。⁶⁾ しかし 3 の場合には無水酢酸と常温で容易に 5,8-ジアセチルオキシ体 (15) を生成することも上記の推論を支持するものと思われる。

つぎにジクロル体 (10) に対する求核置換反応を行なった。Pyrimido[4,5-d]pyridazine のモノ置換反応¹⁴⁾ と同様、ジクロル体 (10) と脂

Chart 2

Chart 3

11) L.C. Dorman, *J. Heterocyclic Chem.*, **4**, 491 (1967)

12) A.R. Katritzky(ed.), “Advances in Heterocyclic Chemistry,” Vol. 1, Academic Press, New York and London, 1963, p. 368.

13) A.R. Katritzky, A.J. Boulton, J.M. Lagowski (eds.), “Advances in Heterocyclic Chemistry,” Vol. 3, Academic Press, New York and London, 1964, p. 285.

14) S. Yurugi, M. Hieda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **20**, 1522 (1972).

Chart 4

肪族アミンやナトリウムエトキシドとをエタノール中で加熱するとモノ置換体の2種異性体(16と17)が混合物として生成する。しかし芳香族アミンとの反応では上記の条件でもジ置換体(27)が得られた。

2つの位置異性体の存在はモノ置換体のピラジン核3位の ring proton (H_3) の核磁気共鳴(NMR)におけるケミカルシフトの差によって確認された。すなわちピペリジンのモノ置換体の両異性体をカラム・クロマトグラフィーで分離し、各々の異性体(16aと17a)の H_3 のケミカルシフトが singlet であり、混合物における doublet のいずれか一方に一致した。両

異性体の構造は各々の H_3 のケミカルシフト, pK_a 値, および両異性体の生成比などのデータから, 前報¹⁴⁾の場合と同様に考えることにより推測することができる。

すなわち 8-置換体(16a)は H_3 のケミカルシフトが高磁場側にあり, pK_a 値は小さく, 生成割合は大きくなることが予測される。したがってピペリジンのモノ置換体の構造と物性のデータは Table I に示したごとくになる。

TABLE I. 2-Phenyl-5-chloro-8-piperidinopyrazino[2,3-*d*]pyridazine (16a) and 2-Phenyl-5-piperidino-8-chloropyrazino[2,3-*d*]pyridazine (17a)

Physical properties
TLC ^{a)} (R_f)	0.70	0.80
mp (°C)	228—230	219—220
pK_a	3.2	3.5
Yield (%)	52.2	34.8
NMR (H_3), τ	0.42	0.53

a) $(CH_3)_2CO : C_6H_6 = 1:4$; b) in $CDCl_3$

TABLE II. 2-Phenyl-5-chloro-8-substituted pyrazino[2,3-*d*]pyridazine (16) and 2-Phenyl-5-substituted-8-chloropyrazino[2,3-*d*]pyridazine (17)

	and
	R	Yield (%)	Formula	NMR (in $CDCl_3$) τ (H_3) (ratio)
b		80	$C_{16}H_{14}ON_5Cl$	0.40:0.52 (3:2)
c		88	$C_{23}H_{21}N_6Cl$	0.41:0.52 (5:1)
d		72	$C_{14}H_{11}ON_4Cl$	0.33:0.44 (5:1)

さらに他の求核試薬によるモノ置換体の合成を行なったが、いずれも H_8 のケミカルシフトが doublet を示して混合物であることが確認された。しかし両異性体の分離に成功することはできなかった。Table II に数種のモノ置換体の混合物としての確認データを示した。

上記 3 種のモノ置換体においても H_8 のケミカルシフトが低磁場側の 8-置換体の生成比が大きい。すなわちジクロル体 (10) においてはフェニル基の resonance effect により 8 位クロルがより活性化されているものと考えられる。

Castle ら⁶⁾ は 5,8-dichloropyrazino[2,3-*d*]-pyridaine (1b) の求核置換反応で芳香族アミン、アルコキシド、メルカプチドなどはジ置換体 (25) を、また脂肪族アミンはモノ置換体 (26) を与えることの理由として 1b の求核置換反応においてはまずモノ置換体 (27) が生成し、その置換したアミンの窒素の electron donating

capacity によってさらにもう 1 分子のアミンが反応してジ置換体 (25) が生成するか否かが決まる。芳香族アミンにくらべて脂肪族アミンではその capacity が大きいためにパラ位の核炭素原子上電子密度は増大し、2 番目のアミンによる求核攻撃が抑制されるが、芳香族アミンなどではその効果が小さいためにジ置換反応は進行すると述べている。

著者らは 2-phenyl-5,8-dichloropyrazino[2,3-*d*]pyridazine (10) の各種求核試薬によるジ置換反応を試みたところ、sodium alkoxide, potassium hydrosulfide, aromatic amine のほか aliphatic amine も容易にジ置換反応が進行し、対応するジ置換体 (27) を得られることがわかった。1b の 2 位にフェニル基を導入することによりこのように脂肪族アミンも容易にジ置換反応が進行する理由は前報³⁾ の 2-phenylpyrimido[4,5-*d*]pyridazine のジ置換反応の場合と全く同一と考えられる。このようにして合成したジ置換体 (27) を Table III に示す。

TABLE III. 2-Phenyl-5,8-disubstitutedpyrazino[2,3-*d*]pyridazine (27)

27	R	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
					C	H	N	C	H	N
a		131—133	84	C ₂₂ H ₂₆ N ₆	70.59	6.95	22.46	70.29	7.04	22.23
b		191—192	81	C ₂₀ H ₂₂ O ₂ N ₆	63.49	5.82	22.22	63.37	5.98	22.25
c	C ₆ H ₅ CH ₂ -	178—180	80	C ₃₄ H ₃₆ N ₈	73.38	6.48	20.14	73.32	6.43	19.87
d		170—171	95	C ₂₀ H ₂₂ N ₆	69.36	6.36	24.28	69.43	6.47	24.04
e		132—133	57.7	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ N ₆	62.83	6.81	21.99	62.63	6.84	21.84
f	C ₆ H ₁₁ NH-	91—93	66	C ₂₂ H ₃₀ N ₆	69.84	7.94	22.22	69.68	7.76	22.36
g	C ₆ H ₅ NH·½H ₂ O	229—231	76	C ₂₄ H ₁₈ N ₆ ·½H ₂ O	72.18	4.76	21.05	72.14	4.61	21.19
h	CH ₃ O-	228—231	60	C ₁₄ H ₁₂ O ₂ N ₄	62.76	4.48	20.90	61.91	4.57	19.52
i	HS-	216—219	90	C ₁₂ H ₈ N ₄ S ₂	52.94	2.94	20.59	52.93	3.37	16.98
j	CH ₃ S-	214—216	90	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ S ₂	56.00	4.00	18.67	55.78	3.91	18.63

実験の部

2-Phenylquinoxaline (6) Phenylglyoxal (5)¹³ 134 g と NaHSO₃ 208 g とを 750 ml の 75—80° の水に溶解またはけんだくさせ、これを phenylenediamine (4) 108 g を 75—80° の水 1.5 liter に溶かした溶液中へかきまぜながら加える。析出する油分は冷却すると結晶化する。濾取し、ligroin から再結晶すると淡黄色のサイコロ状晶として 6 が得られた。141 g (93%), mp 76°.

2-Phenylpyrazine-5,6-dicarboxylic Acid (7) 4 (41.2 g) を 1 liter の水にけんだくし、還流、攪拌下に KMnO₄ 237 g と H₂O 1.5 liter の熱溶液を約 2—3 時間で滴下する。析出した MnO₂ を温時濾取、濾液を約 500 ml まで濃縮し、濃 HCl で pH 2—3 にすると 7 が析出する。MeOH から再結晶すると無色粒状晶となる。32 g (65.6%), mp 225—227°. IR (Nujol) cm⁻¹: 1710 (COOH). Anal. Calcd. C₁₂H₁₀O₄N₂·1.5 H₂O: C, 53.14; H, 4.06; N, 10.33. Found: C, 53.15; H, 3.49; N, 9.20.

Dimethyl 6-Phenylpyrazine-2,3-dicarboxylate (8) 7 (93 g) を 1.5 liter MeOH に溶解またはけんだくし、氷冷下に HCl ガスを飽和させ、一夜室温に放置。MeOH を減圧下に留去すると 8 の粗結晶が得られる。MeOH から再結晶すると無色柱状晶が得られた。67.8 g (65.4%), mp 113—115°. IR (Nujol) cm⁻¹: 1747, 1726 (COOCH₃). Anal. Calcd. C₁₄H₁₂O₄N₂: C, 61.77; H, 4.41; N, 10.29. Found: C, 61.69; H, 4.44; N, 10.26.

2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazino[2,3-*d*]pyridazine (3) 8 (54.4 g) を MeOH 1 liter に溶解し、80% N₂H₄·H₂O (50 g) を加えて 2 時間還流する。冷後析出した結晶 (9) を濾取、乾燥後、75—80° の水 1.5 liter にけんだくし、濃 HCl で pH 2—3 とする。析出した結晶を濾取し、水洗、乾燥すると無色粉末として 3 が得られた。45.1 g (94%). これをジオキサンから再結晶すると mp 300° 以上の無色粒状晶となる。IR (Nujol) cm⁻¹: 1670, 1680 (CONH). Anal. Calcd. C₁₂H₈O₂N₄: C, 59.01; H, 3.33; N, 23.33. Found: C, 59.78; H, 3.34; N, 23.86.

2-Phenyl-5,8-dichloropyrazino[2,3-*d*]pyridazine (10) 3 (24 g), POCl₃ 360 ml および PCl₅ 72 g の混合物を 2—3 時間還流し、冷後析出する結晶を濾取し、ether または C₆H₆ から再結晶すると 10 が無色粒状晶として得られた。mp 234—236°. 21 g (76%). Anal. Calcd. C₁₂H₆N₄Cl₂: C, 51.99; H, 2.17; N, 20.22; Cl, 25.30. Found: C, 52.52; H, 2.31; N, 20.11; Cl, 24.71.

2-Phenyl-5,8-diacetoxypyrazino[2,3-*d*]pyridazine (15) 3 (0.4 g) と Ac₂O 10 ml の混合物を 3 時間還流する。冷後反応液に ether を加えていくと結晶が析出してくる。濾取して AcOEt から再結晶すると 15 が無色針状晶として得られた。0.4 g (74%). mp 158—160°. IR (Nujol) cm⁻¹: 1781, 1749, 1736 (—OCOCH₃). Anal. Calcd. C₁₆H₁₂O₄N₄: C, 59.26; H, 3.70; N, 12.28. Found: C, 59.21; H, 3.40; N, 17.51.

2-Phenyl-5-chloro-8-piperidinopyrazino[2,3-*d*]pyridazine (16a) と 2-Phenyl-5-piperidino-8-chloropyrazino[2,3-*d*]pyridazine (17a) との分離 (Table I) 10 (2.77 g) とピペリジン 17 g を EtOH 150 ml に溶解し、還流する。TLC (acetone: C₆H₆=1:4 の混合液で展開) で 10 が消失するまで反応をつづけ、放冷すると結晶が析出する。濾取して EtOH から再結晶すると 16a と 17a との混合物が得られる。mp 195—197°. 2.8 g (87%). このうち 1 g を silica gel 100 g を用いたカラムに吸着させ、初めは C₆H₆ で展開し、流出するフラクションを集めて溶媒を留去する。残留物を EtOH から再結晶すると mp 219—220° の黄色鱗片状晶が得られた (0.4 g). ついで acetone: C₆H₆=1:10 の混合液で展開し、流出するフラクションを集めて溶媒を留去し、残留物を EtOH から再結晶すると mp 228—230° の黄色針状晶が得られた (0.6 g). UV: mp 219—220° の化合物, λ_{max}^{EtOH} (mμ): 247 (ε: 1.94×10⁴), 269 (ε: 1.60×10⁴), 318 (ε: 1.72×10⁴), 418 (ε: 5.0×10³). Anal. Calcd. C₁₇H₁₆N₅Cl: C, 62.67; H, 4.92; N, 21.51. Found: C, 62.79; H, 4.71; N, 21.34. mp 228—230° の化合物, λ_{max}^{EtOH} (mμ): 245.5 (ε: 2.08×10⁴), 313 (ε: 1.96×10⁴), 428 (ε: 5.1×10³). Anal. Calcd. C₁₇H₁₆N₅Cl: C, 62.67; H, 4.92; N, 21.51. Found: C, 62.58; H, 4.75; N, 21.35.

2-Phenyl-5-chloro-8-substitutedpyrazino[2,3-*d*]pyridazine (16) と 2-Phenyl-5-substituted-8-chloropyrazino[2,3-*d*]pyridazine (17) の一般的合成法 (Table II) 10 (2.77 g) とアミン (20 mm) を EtOH 150 ml に溶解し、還流する。TLC (acetone: C₆H₆=1:4 の混合液で展開) で原料 (10) が消失するまで反応をつづけ、反応液を放冷すると結晶が析出する。濾取して EtOH から再結晶すると 16 と 17 の混合物が得られる。16d と 17d の混合物は上記のアミンのかわりに EtONa (10 mm) を用いて同様に行なった。

2-Phenyl-5,8-disubstitutedpyrazino[2,3-*d*]pyridazine (27) の一般的合成法 (Table III) 10 (1.0 g) とアミン (10 ml) の混合物を 100—150° で 5—6 時間加熱後、過剰のアミンを留去し、残留物に H₂O を加えると結晶が析出する。濾取して EtOH から再結晶すると 27 が得られる。27 g の場合には反応混合物に 90% EtOH を少量加え、氷室中に放置することにより粗結晶が得られ、さらに 90% EtOH から再結晶を行なった。

謝辞 終りに本研究の遂行と発表を許可されました当社研究開発本部長 立岡末雄博士に深謝し、また元素分析や NMR の測定を担当されました諸氏に対しまして感謝いたします。