薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
92 (12) 1557-1560 (1972)

UDC 547.851.2.04 : 547.241.04

亜リン酸トリエチルによる 3,6-Dichloro-4-(*o*-nitrophenyl)pyridazine の閉環反応について

栗原拓史, 岡田恵美子, 赤木昌夫
大阪薬科大学¹⁾

Intramolecular Cyclization of 3,6-Dichloro-4-(*o*-nitrophenyl)pyridazine
in Triethyl Phosphite

TAKUSHI KURIHARA, EMIKO OKADA and MASAO AKAGI
Osaka College of Pharmacy¹⁾

(Received February 28, 1972)

The reductive cyclization of 3,6-dichloro-4-(*o*-nitrophenyl)pyridazine in excess triethyl phosphite afforded 1,4-dichloro-5-ethylpyridazino[4,5-*b*]indole as a sole product and its structure was confirmed from its spectrometric data and by synthesis.

Triethyl phosphite (以下 TEP と略す) による nitro- および nitroso- 化合物の nitrene²⁾ 中間体を経た indole 閉環反応はおもに Cadogan,^{3,4)} Sundberg,^{5,6)} 亀谷⁷⁾ らによって多くの報告がなされている。中でも Cadogan⁴⁾ らは 3-*o*-nitrophenylpyridine を TEP と反応させ α -carboline と γ -carboline の混合物を得ており, さらに Suschitzky⁸⁾ らは 3-nitro-2-phenylbenzo[*b*]thiophene および 2-(*o*-nitrophenyl)benzo[*b*]thiophene の TEP との反応で同一の benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]indole を得ている。

今回われわれはこのような nitrene 中間体の異項環への indole 閉環に興味をもち, いまだ文献に例を見ない pyridazine 系に応用し, 薬理的にも興味のある azacarboline の一種 pyridazino[4,5-*b*]indole 誘導体を合成する目的で下記の実験を行ない, 若干の知見を得ることができたので報告する。

Denivelle⁹⁾ らは *p*-nitroaniline の diazonium 塩を acetone 中塩化第一銅の存在下, maleic acid と反応させ, 50% の収率で 2-chloro-3-(*p*-nitrophenyl)succinic acid を得ているが, *o*-nitroaniline についての報告は見られない。一方 Rai¹⁰⁾ らは *o*-, *m*-, および *p*-nitrobenzenediazonium chloride の acrylic acid への付加体をそれぞれ 7%, 29%, 60%¹¹⁾ の収率で得ている。

われわれは Denivelle⁹⁾ らの条件下 *o*-nitroaniline の diazonium 塩を maleic acid と反応させ, 最高 12% の収率で 2-chloro-3-(*o*-nitrophenyl)succinic acid (I) を得ることができた。I を無水酢酸と加熱して *o*-nitrophenylsuccinic anhydride (II) とし, hydrazine hydrate を作用させ 4-(*o*-nitrophenyl)pyridazine-3,6-dione (III) を得た。III に phosphorous oxychloride を作用させ目的の 3,6-dichloro-4-(*o*-nitrophenyl)pyridazine (IV) を II からの収率 91% で得た。IV の構造は nuclear magnetic resonance spectrum (NMR) (CDCl₃) において,

- 1) Location: Kawai-cho, Matsubara, Osaka.
- 2) J.H. Boyer, in "Nitrenes," ed. W. Lwoski, Interscience, New York, 1970, ch. 5, p. 163.
- 3) P.J. Bunyan, J.I.G. Cadogan, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 42.
- 4) J.I.G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R.K. Mackie, R.J.G. Searle, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4831.
- 5) R.J. Sundberg, *J. Org. Chem.*, **30**, 3604 (1965); *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3781 (1966).
- 6) R.J. Sundberg, T. Yamazaki, *J. Org. Chem.*, **32**, 290 (1967).
- 7) T. Kametani, K. Ogasawara, T. Yamanaka, *J. Chem. Soc.*, **1968**, 1006.
- 8) K.E. Chippendale, B. Idon, H. Suschitzky, *Chem. Comm.*, **1971**, 203.
- 9) L. Denivelle, D. Razavi, *Compt. Rend.*, **237**, 570 (1954).
- 10) J. Rai, K.B.L. Mathur, *J. Indian. Chem. Soc.*, **24**, 413 (1947).
- 11) C.S. Rondestvedt, Jr., "Organic Reaction," Vol. XI, ed. by R. Adams, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., **1960**, p. 189.

Chart 1

Fig. 1. UV Absorption Spectra in EtOH

—x—x—: IV —: V
—: VI - - - - -: XI

τ 2.48 に pyridazine 核の proton (1H, singlet) を示し、さらに benzene 核の proton の分列パターンを、文献既知の *p*-nitrophenylsuccinic anhydride¹¹⁾ から合成した 3,6-dichloro-4-(*p*-nitrophenyl)pyridazine (VII) の benzene 核の proton の分列パターンと比較して決めた。

次に IV を過剰の TEP と a) 150°/10 時間, b) 120°/5 時間, c) 100°/5 時間の条件で窒素気流中反応させたところ, c) の条件で最高 12.5% の収率で、融点 183—185° の無色針状晶 (V) のみが単離された。V の mass spectrum (MS) は m/e 266 に molecular ion peak を示し、分子式 $C_{10}H_9N_3Cl_2$ に合致する。

NMR ($CDCl_3$) で pyridazine 核上の proton の消失、 $>N-CH_2CH_3$ による吸収および 4 個の benzene 核上の proton を認めた。また ultraviolet spectrum (UV) (EtOH) は 232, 245, 259, 289 $m\mu$ に吸収極大を、infrared spectrum (IR) で nitro 基による吸収の消失が認められた。

V を 10% palladium-炭素の存在下接触還元すると VI が得られ、その MS は m/e 197 に molecular ion peak を、UV (EtOH) は 228, 237, 257, 285 $m\mu$ に吸収極大を示した。

1961 年 Suvorov¹²⁾ らは 5-pyridazino[4,5-*b*]indole (XI) を 2-carbethoxyindole-3-aldehyde (VIII) から合成しており、その UV のデータが今回得られた VI と類似していることから、彼らの方法に若干の改良を加えて XI の合成を行なった。

すなわち VIII を hydrazine hydrate で閉環して 5-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one (IX) を得、phosphorous oxychloride を作用させ 4-chloro-5-pyridazino[4,5-*b*]indole (X) とし、ついで酢酸-EtOH (1:1) の溶液中、10% palladium-炭素の触媒下、接触還元し XI を得た。XI の UV は Fig. 1 に見られるように VI のそれとほとんど一致した。

以上の結果から、VI の構造を 5-ethylpyridazino[4,5-*b*]indole、V を 1,4-dichloro-5-ethylpyridazino[4,5-*b*]indole と推定し、さらに methyl 1-ethyl-3-formylindole-2-carboxylate (XV) からの VI の合成によって、V の

Chart 2

12) N.N. Suvorov, Zh. D. Ovchinnikova, Yu. N. Sheinker, *J. Gen. Chem.*, 31, 2174 (1961).

構造を確実にした。

すなわち pyruvic acid N-ethylphenylhydrazone (XII) の indol 閉環¹³⁾ で 1-ethylindole-2-carboxylic acid (XIII) を得、methyl ester (XIV) とした後、N-methylformanilide と phosphorous oxychloride による Vilsmeier 反応¹⁴⁾ で融点 118—119° の XV を得た。ついで ethyl cellosolve 中 hydrazine hydrate で閉環して 5-ethylpyridazino[4,5-b]indol-4-one (XVI), nitrobenzene 中 phosphorous oxychloride を作用させ 4-chloro-5-ethylpyridazino[4,5-b]indole (XVII) を得、10% palladium-炭素の存在下、接触還元して VI を得た。本品はすでに得られている VI と混融降下なく、UV, IR で完全な一致が認められた。

なお、XI を dimethylsulfoxide 中、水酸化ナトリウムの存在下 diethyl sulfate を作用させたが、VI を得ることはできなかった。

TEP による ethyl 化をともなった indole 閉環の例はほとんど見られず、1967 年 Sundberg⁶⁾ は α -methyl-2'-nitrostilbene を TEP と処理し、転位反応をともなった成績体として 2-methyl-3-phenylindole および 1-ethyl-2-methyl-3-phenylindole を得ており、後者は反応中に生ずる triethyl phosphate^{4,5,15)} によって ethyl 化が進行したものと推定している。

実験の部¹⁶⁾

2-Chloro-3-(*o*-nitrophenyl)succinic Acid (I) Maleic acid 23 g, acetone 80 ml の溶液に cupric chloride dihydrate 8 g を水 14 ml に溶かした溶液を加え、10° 以下に保ちながら、*o*-nitroaniline 27.6 g から得た *o*-nitrobenzenediazonium chloride の HCl 溶液を一度に加えて、12—18° で 2 hr 激しく攪拌、一夜放置後、分離した油層を減圧濃縮、benzene を加え、析出する結晶を濾取、AcOEt-ligroin から再結晶し、淡黄色結晶 6.7 g (12%) を得。mp 296—298°。Anal. Calcd. $C_{10}H_5O_6NCl$: C, 43.88; H, 2.92; N, 5.12. Found: C, 43.97; H, 3.05; N, 5.37.

***o*-Nitrophenylsuccinic Anhydride (II)** I 12 g を Ac_2O 24 g に溶かし、6 hr 還流、減圧下過剰の Ac_2O を留去。残渣を benzene から再結晶して淡黄色針状晶 8.2 g (86%) を得。mp 139—140°。Anal. Calcd. $C_{10}H_5O_5N$: C, 54.80; H, 2.30; N, 6.39. Found: C, 55.10; H, 2.45; N, 6.48. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1770 (CO).

4-(*o*-Nitrophenyl)pyridazine-3,6-dione (III) II 3.0 g を hydrazine hydrate (80%) 1.5 g, conc. HCl 4 ml を含む水 50 ml の溶液に加えて 30 min 還流、冷後析出した結晶を濾取、水洗後、95% EtOH から再結晶して、淡黄色針状晶 2.6 g (81.6%) を得。mp 280—282°。Anal. Calcd. $C_{10}H_7O_4N_3$: C, 51.51; H, 3.03; N, 18.02. Found: C, 51.38; H, 3.01; N, 17.89. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1658 (CO).

3,6-Dichloro-4-(*o*-nitrophenyl)pyridazine (IV) III 2.5 g を $POCl_3$ 10 ml に溶解し 5 hr 還流、冷後氷水中に注ぎ、 NH_4OH で中和、多量の $CHCl_3$ で抽出、水洗、乾燥、溶媒留去、 $Al_2O_3-CHCl_3$ による column chromatography で精製すれば、淡黄色結晶 2.68 g (92.5%) を得。MeOH から再結晶し、淡黄色針状晶、mp 170—172°。Anal. Calcd. $C_{10}H_5O_2N_3Cl_2$: C, 44.48; H, 1.85; N, 15.56. Found: C, 44.25; H, 1.72; N, 15.48. IR

13) E. Fisher, O. Hess, *Ber.*, **17**, 559 (1884).

14) A.C. Shabica, E.E. Howe, J.B. Ziegler, M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1156 (1946).

15) J.I.G. Cadogan, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1079.

16) 融点、沸点はすべて未補正。NMR spectrum は Varian Associate Recording Spectrometer A-60 により TMS を内部標準として測定。Mass spectrum は Hitachi Mass Spectrometer RMU-7L 型にて測定。

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1525, 1345 (NO_2). NMR (CDCl_3) τ : 2.48 (1H, singlet, pyridazine 核の H), 2.6 (1H, multiplet, benzene 核の H), 2.2 (2H, multiplet, benzene 核の H), 1.6 (1H, multiplet, benzene 核の H).

3,6-Dichloro-4-(*p*-nitrophenyl)pyridazine (VII) 文献既知の *p*-nitrophenylsuccinic anhydride を hydrazine hydrate と処理して得た 4-(*p*-nitrophenyl)pyridazine-3,6-dione 1.5 g を POCl_3 6 ml に溶かし, IV と同様に処理, MeOH から再結晶して, 淡黄色針状晶 1.5 g (87%) を得. mp 201—202°. Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}_2$: C, 44.48; H, 1.85; N, 15.56. Found: C, 44.50; H, 1.82; N, 15.61. NMR ($\text{DMSO}-d_6$) τ : 1.80 (1H, singlet, pyridazine 核の H), 2.1 (2H, doublet, benzene 核の H), 1.60 (2H, doublet, benzene 核の H).

1,4-Dichloro-5-ethylpyridazino[4,5-*b*]indole (V) IV 1.5 g を TEP 18 g に溶解し, 窒素気流中 100° で 5 hr 攪拌. 減圧下過剰の TEP を留去した残渣を $\text{Al}_2\text{O}_3\text{--CHCl}_3$ による column chromatography で精製して得た結晶性物質を benzene-ligroin から再結晶して無色針状晶 178 mg を得. mp 183—185°. Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{Cl}_2$: C, 54.18; H, 3.39; N, 15.82. Found: C, 54.39; H, 3.43; N, 16.12. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 232 (4.19), 245 (4.40), 259 (4.69), 289 (3.74). NMR (CDCl_3) τ : 8.50 (3H, triplet, CH_2CH_3) 5.20 (2H, quartet, CH_2CH_3), 2.20—2.80 (3H, multiplet, aromatic H), 1.53 (1H, doublet of triplet, aromatic-H). Mass Spectrum m/e : 266 (M^+), 251 (M^+-15), 196 (M^+-70), 181 (M^+-85).

5-Ethylpyridazino[4,5-*b*]indole (VI) a) V 250 mg を MeOH 10 ml に溶かし 5% Pd-C 50 mg の存在下, 常圧常流中, 水素気流中 2 hr 振盪する. 触媒除去, 母液を減圧濃縮し, 残留物を水に溶かし NH_4OH で中和, CHCl_3 抽出, 水洗, 乾燥, 溶媒留去, ligroin から再結晶して無色粉末 146 mg (80%) を得. mp 119—120°. Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3$: C, 73.07; H, 5.62; N, 21.31. Found: C, 73.24; H, 5.81; N, 21.51. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ) 228 (4.91), 237 (5.08), 257 (5.24), 285 (4.41). Mass Spectrum m/e : 197 (M^+), 182 (M^+-15).

b) XVII の HCl 塩 500 mg を EtOH-AcOH (1:1) 混液 10 ml に溶かし 10% Pd-C 200 mg の存在下, 常圧常流中水素気流中 2 hr 振盪する. a) と同様に後処理, ligroin から再結晶して mp 119—120° の無色粉末を得. 本品は a) で得られたものと混融降下を示さず, IR, UV で完全に一致した.

Pyruvic Acid N-Ethylphenylhydrazone (XII) N-Ethylphenylhydrazine hydrochloride 60 g を水 300 ml に溶かし, 激しく振盪しながら pyruvic acid 30.6 g を水 100 ml に溶かした溶液を加え, 1 hr 振盪後析出する結晶をろ取, 水洗, ligroin から再結晶して黄色針状晶 55 g (76.7%) を得. mp 53—54°. Anal. Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 64.06; H, 6.84; N, 13.58. Found: C, 64.15; H, 7.01; N, 13.66. NMR (CDCl_3) τ : 8.72 (3H, triplet, CH_2CH_3), 6.22 (2H, quartet, CH_2CH_3), 2.5—3.2 (5H, multiplet, aromatic-H), 0.1 (1H, singlet, CO_2H).

1-Ethylindole-2-carboxylic Acid (XIII) XII 55 g を 12% HCl 660 g に熱時溶かし, 水浴上で 0.5 hr 攪拌, 冷後析出する結晶をろ取, 水洗, 50% EtOH から再結晶して, 無色針状晶 33 g (65%) を得. mp 188—190°. Anal. Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$: C, 69.82; H, 5.86; N, 7.40. Found: C, 69.95; H, 5.87; N, 7.53. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1685 (CO_2H). NMR ($\text{DMSO}-d_6$) τ : 8.8 (3H, triplet, CH_2CH_3), 5.4 (2H, quartet, CH_2CH_3), 2.7 (1H, singlet, indole 核の H), 2.2—3.0 (4H, multiplet, indole 核の H).

Methyl 1-Ethylindole-2-carboxylate (XIV) XIII 33 g を無水 MeOH 300 ml に溶かし, 乾燥 HCl gas を飽和, 一夜放置後, 3 hr 還流, 溶媒留去, 残渣に冷水を加え, CHCl_3 抽出, NaHCO_3 飽和水溶液で洗い, 乾燥, 溶媒留去, 減圧蒸留し, bp₂ 99° の淡黄色油 29.5 g (74%) を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$: C, 70.91; H, 6.45. Found: C, 71.25; H, 6.62. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1700 (CO_2CH_3). NMR (CDCl_3) τ : 8.65 (3H, triplet, CH_2CH_3), 6.15 (3H, singlet, OCH_3), 5.40 (2H, quartet, CH_2CH_3), 2.7 (1H, singlet, indole 核の H).

Methyl 1-Ethyl-3-formylindole-2-carboxylate (XV) N-Methyl formanilide 7.72 g と POCl_3 8.74 g を合わせ 15 min 攪拌, XIV 10 g を 1,2-dichloroethane 40 g に溶かした溶液を加え 1 hr 還流, 冷後 AcONa 40 g を含む氷水中に注ぎ, 0.5 hr 攪拌. CHCl_3 100 ml を加え, 有機溶媒層を分取, 水洗, 乾燥, 溶媒留去, petr. ether から再結晶して無色鱗片状晶 10.5 g (93%) を得. mp 116—117°. Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06. Found: C, 67.57; H, 5.77; N, 6.12. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1708 (CO). NMR (CDCl_3) τ : -0.52 (1H, singlet, CHO).

5-Ethylpyridazino[4,5-*b*]indol-4-one (XVI) Hydrazine hydrate (100%) 11 g を ethyl cellosolve 50 ml に溶かし, これに XV 5 g を ethyl cellosolve 450 ml に溶かした溶液を還流温度を保ちつつ 2 hr で滴下する. さらに 1 hr 還流した後, 減圧で結晶が析出しはじめるまで溶媒留去, 冷後結晶をろ取, エーテルで洗い, EtOH から再結晶して無色針状晶 4.2 g (91%) を得. mp 247—248°. Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ON}_3$: C, 67.59; H, 5.20; N, 19.71. Found: C, 67.34; H, 5.15; N, 19.66. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1640 (CO).

4-Chloro-5-ethylpyridazino[4,5-*b*]indole (XVII) XVI 0.2 g を POCl_3 20 ml と nitrobenzene 20 ml の混液に加え 3 hr 還流する. 減圧で過剰の POCl_3 を留去し, 冷後析出する結晶をエーテルで洗い, 20 ml の水に溶かし, 活性炭処理後, dil. NH_4OH でアルカリ性とし, 析出する結晶をろ取, dil. MeOH から再結晶し無色針状晶 160 mg (74%) を得. mp 162—165°. Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{Cl}$: C, 62.20; H, 4.35; N, 18.14. Found: C, 62.25; H, 4.39; N, 18.33. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 230 (5.08), 239 (5.22), 259 (5.48), 285 (4.63).

謝辞 本研究に際し, NMR の測定をお願いした本学 沼田 敦博士, 和田富子嬢, Mass の測定をお願いした本学松永春洋博士, 坂井厚子嬢, ならびに元素分析を施行された本学分析室の諸氏に厚く感謝致します.