Thianaphtheno[2,3-*c*]pyridazine 誘導体の合成

古川 淳, 渡辺三明

長崎大学薬学部¹⁾

Synthesis of Thianaphtheno[2,3-*c*]pyridazine Derivatives

SUNAO FURUKAWA and MITSUAKI WATANABE

Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki¹⁾

(Received August 26, 1971)

3-Phenacylidenebenzothiophen-2-one (IIIa) was obtained in a good yield by the application of triphenylphosphinebenzoylmethylene (IIa) to thionaphthenequinone (I). The reduction of IIIa with Na₂S₂O₄ in EtOH-H₂O produced the corresponding dihydro compounds (IV) (enol form) and (V) (keto form). Reaction of IV and V with hydrazine hydrate in AcOH afforded 3-phenylthianaphtheno[2,3-*c*]pyridazine (VII).

著者らは、今回、thionaphthenequinone と phosphorane 類を作用させ thionaphthenequinone の 3 位に acylidene 基を有する化合物を得た。この化合物を還元後、hydrazine hydrate と処理することにより新しい骨格の異項環化合物 thianaphtheno[2,3-*c*]pyridazine を合成し得たので報告する。

先に Lindwall,²⁾ Pietra,³⁾ 小林ら⁴⁾ は isatine と acetophenone 誘導体を反応させる際、diethylamine 存在下に収率よく、3-hydroxy-3-phenacyloxindole 類を得、ついで酢酸中塩酸で脱水し、さらに Na₂S₂O₄ で還元することにより 3-phenacyloxindole 類を得ている。

著者らも上の反応を thionaphthenequinone (I) に応用し各種活性メチレン化合物との縮合を各種塩基すなわち、diethylamine, triethylamine, sodium methylate, potassium carbonate, 10% NaOH らの存在で種々検討したが目的とした縮合生成物は得られなかった。

そこで著者らは、I に Wittig 反応を利用して phosphorane 類を反応させたところ、高収率で目的化合物 (III) を合成し得た。使用した phosphorane 類⁵⁾ は、benzoylmethylidene- (IIa), acetylmethylidene- (IIb), carboethoxymethylidene triphenylphosphorane (IIc) の 3 種である。I と IIa, b, c との反応は無水 tetrahydrofuran あるいは無水 benzene 中でおこない IIIa, b, c をそれぞれ 60—70% の収率で得た。

Chart 1

- 1) Location: Bunkyo-machi, 1-14, Nagasaki.
- 2) H.G. Lindwall, J.S. MacLennan, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 4739 (1932).
- 3) S. Pietra, G. Tacconi, *Farmaco (Pavia) Ed. Sci.*, **13**, 893 (1958).
- 4) G. Kobayashi, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **12**, 1129 (1964).
- 5) F. Ramirez, *J. Org. Chem.*, **22**, 41 (1957); D.B. Denney, *ibid.*, **27**, 998 (1962).

Fig. 1. Infrared Spectra (KBr)

IV: ——— V: ———

次に III 類の還元を試みた。すなわち IIIa の EtOH 溶液を窒素気流中で $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液中に滴下すると淡黄色結晶が析出する。これをろ取り大量のエーテルから再結晶すると mp 157—158° の化合物 (IV) を得た。IV は 10% NaOH に溶解し、ジアゾ試薬で呈色し、酢酸銅反応が陽性の化合物である。IV の元素分析値は $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ に一致し、infrared absorption spectrum (IR) (KBr) (Fig. 1) は $\nu_{\text{O-H}}$ 3375 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ 1680 cm^{-1} の吸収がみられる。この際、IV をベンゼンで再結晶し

たところ、漸次融点が下降する変化がみられた。これは再結晶によって IV が一部変化していくものと考えられた。そこで、IV をベンゼンに溶かし数時間還流すると mp 124—125° の白色針状結晶 (V) を得た。V は 10% NaOH に溶解せず、ジアゾ試薬、酢酸銅反応が陰性であった。V の元素分析値は、 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ に一致するが、IR (KBr) スペクトル (Fig. 1) では $\nu_{\text{C=O}}$ 1675 cm^{-1} に broad な吸収があるが $\nu_{\text{O-H}}$ の吸収はみられない。

さらに、V の nuclear magnetic resonance spectrum (NMR) (CDCl_3) では、4.16 ppm にメチレンプロトンを確認することができた。しかしながら IV は CDCl_3 に難溶であり、trifluoro acetic acid で NMR スペクトルを測定したが、IV は一部 V に変化し、IV のビニルプロトンを確認することはできなかった。

また、ultraviolet absorption spectrum (UV) は EtOH 溶液で測定すれば IV, V の差異はみられないが、エーテルあるいはシクロヘキサン溶液で測定すれば、IV の 307 m μ の吸収が V では 359 m μ へと移行し、明らかに両者の間に差異がみられる。これらのことから著者らは、IV を 3-phenacylbenzo[b]thiophen-2(3H)-one のエノール体、V をそのケト体と決定した。また IIIb, IIIc を同様な条件で還元を試みたが目的とする還元生成物は得られなかった。

Chart 2

次に著者らは、IV, V と hydrazine hydrate との反応を試みた。IV または V と hydrazine hydrate を酢酸に溶かし窒素気流中で加熱還流すれば 30 分後には mp 195—196° の淡黄色結晶 (VI) が析出する。この結晶は、その後、さらに 3 時間加熱を続けても溶解しない。VI の元素分析値は $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ に一致する。IR (KBr) スペクトル (Fig. 2) では、 $\nu_{\text{N-H}}$ 3440 cm^{-1} の吸収がみられ、また NMR スペクトルでは、4.13 ppm に 4 位の proton の吸収が singlet に 2H 確認できた。

さらに著者らは、IV または V と hydrazine hydrate を酢酸に溶かし、窒素気流としないで加熱還流した。30 分後に析出した黄色結晶は、さらに加熱を続けると次第に溶解し、この反応液を 6—8 時間後に処理すると mp 152° の白色化合物 (VII) を得た。VII の元素分析値は $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ に一致し、IR (KBr) スペクトル (Fig. 2) には、 $\nu_{\text{N-H}}$, $\nu_{\text{C=O}}$ の吸収はみられない。VI をデカリン中で加熱還流しても VII に変化する。

以上のことから著者らは VII を 3-phenyl-thianaphtheno[2,3-c]pyridazine と決定し、VI はその 1,4 dihydro 体であると決定した。

Fig. 2. Infrared Spectra (KBr)

VI: ---- VII: —

著者らの実験から, VI より VII への変化は空気酸化によると推定される. この事実を証明するために UV スペクトルを用いて追跡した. すなわち, 温度を 70° とし溶媒は *n*-BuOH を使用し空気量を 1 分間 160—170 ml として経時変化を UV で測定した. Fig. 3 では 242.5, 263, 314 mμ に isosbestic point を示す明瞭な吸収曲線が得られ 8 時間後には完全に VII へ変化していることがわかる.

なお, thianaphtheno pyridazine 類としては, Huntress⁶⁾ が thianaphtheno[2,3-*d*]pyridazine を報告しているが, 今回, 著者らが合成した, 3-phenyl-thianaphtheno[2,3-*c*]pyridazine は, 新しい骨格を持つ化合物である.

Fig. 3. Change of the Ultraviolet Spectra of VI to VII by Air Oxidation in *n*-BuOH

temp. 70°
air vol. 160—170 ml/min
----: 0 hr
—▲—: 1.5 hr
—×—: 2.5 hr
—○—: 3.5 hr
---: 5 hr
—: 8 hr

TABLE I

III

Compd. No	R	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)		IR (KBr) cm ⁻¹	UV λ _{max} ^{EtOH} mμ log ε	
				Calcd.	Found			
III-a	-C ₆ H ₅	180 ^{a)}	75	{ C 72.18 H 3.79	{ 72.22 3.91	ν _{C=O} 1633 1687	465 299 241	3.69 4.33 4.30
III-b	-CH ₃	150 ^{b)}	64	{ C 64.70 H 3.95	{ 64.88 3.90	ν _{C=O} 1660 1690	450 278.5 240	3.56 4.32 4.13
III-c	-OC ₂ H ₅	147 ^{b)}	62	{ C 61.53 H 4.30	{ 61.90 4.37	ν _{C=O} 1690 ^{c)}	440 271 242	3.55 4.37 4.18

recrystallized from a) EtOH, b) MeOH
c) broad

実験の部⁷⁾

III 類の一般合成法 ホスホラン類 (II) 0.02 mole を無水 THF 100 ml に溶解し, この溶液を thionaphthenequinone⁸⁾ (I) 0.02 mole の無水 THF 50 ml 溶液中に窒素気流中で滴下した. 室温で 2 時間攪拌し, その後, THF を減圧留去して析出した結晶をエーテルで洗い, MeOH または EtOH より再結晶した.

なお, IIIb の生成の際には, 溶媒を無水ベンゼンとし, 反応時間を 15 分とした (Table I 参照).

6) E.H. Huntress, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2762 (1941).

7) 融点は未補正.

8) R. Stollé, *Chem. Ber.*, **47**, 1130 (1914).

3-Phenacylidenebenzothiophen-2-one (IIIa) の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ による還元 IIIa 2.66 g (0.01 mole) を EtOH 150 ml に溶解し、この溶液を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 5 g の水溶液 70 ml 中に窒素気流中で滴下した。反応液は赤色より乳白色へと変化した。室温で 30 分間攪拌後、EtOH を減圧留去すると乳白色結晶が析出した。これを大量のエーテルで再結晶すると mp 157—158° のエノール体 (IV) を得た。収率 95%。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$: C, 71.63; H, 4.51. Found: C, 71.30; H, 4.38. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{O-H}}$ 3375, $\nu_{\text{C=O}}$ 1680. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 294 (3.98), 239 (4.44). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 307 (3.86), 246.5 (4.64).

さらに、IV をベンゼン中で 8 時間還流し、ベンゼンを濃縮すれば mp 124—125° のケト体 (V) を得た。エーテルより再結晶。収率 85%。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$: C, 71.63; H, 4.51. Found: C, 71.58; H, 4.46. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1674. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 359 (3.58), 238.5 (4.73).

IV 及び V とヒドラジンとの反応 a) IV 1.34 g (0.005 mole) を氷酢 40 ml に溶解し、hydrazine hydrate 0.25 g (0.005 mole) を加え、窒素気流中で還流した。15 分後に黄色結晶が析出し、これをろ取して CHCl_3 より再結晶すると mp 195—196° の VI を得た。V と hydrazine hydrate との反応も全く同様な結果を得た。収率 70%。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$: C, 72.71; H, 4.58; N, 10.60. Found: C, 72.86; H, 4.68; N, 10.40. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{N-H}}$ 3440. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 360 (3.82), 315 (3.95), 254 (4.45).

b) IV 1.34 g (0.005 mole) を氷酢 40 ml に溶解し、hydrazine hydrate 0.25 g (0.005 mole) を加え還流した。30 分後に黄色結晶が析出したが、そのまま還流を続ければ 2 時間後に結晶が溶解した。3 時間後に氷酢を減圧留去すれば mp 152° の VII を得た。エーテルより再結晶。V と hydrazine hydrate との反応も全く同様な結果を得た。収率 74%。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$: C, 73.27; H, 3.84; N, 10.68. Found: C, 73.18; H, 3.80; N, 10.69. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 280 (4.77), 234 (4.45).

VI から VII への反応 VI 0.5 g に氷酢 10 ml を加え加熱還流した。5 時間後に氷酢を減圧留去し、mp 152° の化合物を 0.42 g 得た。これは上記 b) で得られた VII と混融降下は無く、IR, UV スペクトルすべて一致した。

謝辞 終わりに元素分析を実施された馬詰久子氏、IR および UV スペクトルの測定をされた大渡 優氏に感謝の意を表します。また実験の一部を担当された篠原亮太氏に感謝します。