アミン N-オキシドの関与する反応 (第 10 報¹⁾) ジアジン類と
ピリジン N-オキシドとの反応²⁾萩庭丈寿, 樋口義洋, 西岡浩一郎, 横川祐子
千葉大学薬学部³⁾Reactions Concerned in Tertiary Amine N-Oxides. X.¹⁾ Reactions of
Diazines with Pyridine N-Oxide²⁾JOJU HAGINIWA, YOSHIHIRO HIGUCHI, KOICHIRO NISHIOKA and YUKO YOKOKAWA
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University³⁾

(Received June 13, 1977)

When a reaction is carried out with pyridine 1-oxide and platinized palladium-carbon catalyst, the 4-position of pyrimidine and 2-position of pyrazine and quinoxaline are highly reactive, and products thereby obtained are 4,4'-tripyrimidine, 2,2'-dipyrazine, tripyrazine, and 2,2'-diquinoxaline. The 2-position of pyridazine and pyrimidine, and quinazoline are entirely unreactive, while phthalazine gives a small amount of phthalonitrile. Among reactive compounds, pyrimidine and quinoxaline undergo reaction with pyrimidine, formed by deoxygenation of the N→O group, and form 4-(2'-pyridyl)pyrimidine and 2-(2'-pyridyl)quinoxaline, respectively, but a corresponding compound is not formed from pyrazine. When a hydroxyl group is introduced into the position adjacent to the ring nitrogen, 3(2H)-pyridazinone thus formed shows reactivity and forms 6-(2'-pyridyl)-3(2H)-pyridazinone, while 2(1H)-pyrazinone gives a minute amount of 3-(2'-pyridyl)-2(1H)-pyrazinone. Neither forms a dimer. 4(3H)-Pyrimidinone and 4(3H)-quinazolinone both form pyridine derivatives at their 2-position and corresponding dimers.

Keywords—pyridine N-oxide; platinum-added palladium carbon catalyst; diazine; diazinone; didiazine; pyridyldiazine

先に著者らは白金添加パラジウム炭素 (Pd/Pt-C) 触媒存在下ピリミジン誘導体にピリジン N-オキシド (PNO) を作用させその成績体について検討した。すなわちピリミジンではその 4 位で脱水素縮合し 4,4'-dipyrimidine, 4,4',4''-tripyrimidine および脱水素して生ずるピリジンの 2 位とピリミジンの 4 位で同様に縮合した 4-(2'-pyridyl)pyrimidine 等が得られ,⁴⁾ 一方 4(3H)-pyrimidinone においては, ピリミジンでは反応性を示さない 2 位が反応にあずかり, 2-(2'-pyridyl)-4(3H)-pyrimidinone および 2,2'-di-4(3H)-pyrimidinone を生成することを報告した。⁵⁾ 今度 pyridazinone 誘導体, pyrazine 誘導体について同様の検討を行ったのでその結果についてピリミジンの結果と合わせ考察し報告する。

すなわち pyrazine (I) に 4.4 倍モルの PNO を入れ Pd/Pt-C 触媒存在下反応温度約 120—125° で 4 時間加熱すれば 25% の収量で 2,2'-dipyrazine (II) と微量の難溶性物を与える。⁶⁾ また約 120° で等モルの PNO をもちい 3 時間同様に反応を行えば II, 17% と tripyrazine (III), 6% を与える。なお 3 倍モルの PNO を用い水浴上反応温度 80°, 12 時間加熱する場合には 17% の収量で II を与え他には反応生成物を与えない。また PNO を用いず同様の反応を反応温度 120°, 4 時間行っても II の収量は 2% にとどまる。このことは N-オキシドの酸素により脱水素縮合反応は容易になるものと考えられる。Pyrazine と PNO との反応の場合には反応温度を高くすると PNO の量には無関係に各種有機溶媒に難溶性の化合物が生じ好ましくなくまた反応温度が同

1) 第 9 報: 萩庭丈寿, 樋口義洋, 牧 郁子, 薬誌, 97, 1261, (1977).

2) 日本薬学会 97 年会, 1977 年 4 月, (東京) にて発表.

3) Location: Yayoicho, Chiba.

4) 萩庭丈寿, 樋口義洋, 薬誌, 94, 12 (1974).

5) 萩庭丈寿, 樋口義洋, 山本陽子, 薬誌, 95, 8 (1975).

6) mp>300° で tripyrazine とは異なる.

TABLE I.

Reaction type	PNO Pyrazine (mol)	Reaction Temp (°C)	Reaction time (hr)	Yield (%) of II
Pd/Pt-C {	3	80	12	17
	4.4	120	4	25
	1	120	3	17
Pd/Pt-C {	—	80	12	—
	—	120	4	2

III
(6%)

TABLE II.

Reaction type	Reaction temp. (°C)	Reaction time (hr)	Yield (%) of V
Pd/Pt-C	140—150	1	77
Pd/Pt-C	170	4	51

VI
(2.3%)

じ場合には PNO の量を多くする方が dimer の生成は良く、難溶性物質の副生も少い。先に著者らはピリジン誘導体と PNO よりその dimer, trimer を合成する際、等モルの場合が一番収量良く、PNO を多くするにしたがい収量は低下した。この事実も考慮し PNO を多く用いることにより触媒活性が劣るのではないかと考えられる。III はピリジンより再結晶し $mp > 300^\circ$ の各種有機溶媒に難溶性の物質でその mass spectrum より $m/e: 236 (M^+)$ で元素分析値より組成式 $C_{12}H_8N_6$ を有する化合物で I の 3 分子縮合したものと推定し、II は各種機器分析値およびその融点が文献値⁷⁾ に一致した。またこれら反応においては pyridylpyrazine, 2,2'-dipyridine 等のピリジン誘導体は生成せずピリジンに比しはるかに pyrazine は反応性が高いものと思われる。以上の結果を Table I に示す。

また Table II に示すごとく quinoxaline (IV) についても同様に PNO, Pd/Pt-C 触媒を用い油浴温度約 150° , 1 時間反応を行えば 77% の収量で 2,2'-diquinoxaline (V)⁸⁾ と 2,3% の 2-(2-pyridyl)quinoxaline (VI)⁹⁾ を与える。このように Pd/Pt-C 触媒存在下 PNO を作用させることにより容易に V を得ることができる。この場合も 2,2'-dipyridine は生成せず pyrazine と同様ピリジンに比しはるかに反応性が高いものと考えられる。ま

7) J.J. Lafferty, F.H. Case, *J. Org. Chem.*, **32**, 1591 (1967).8) K. Maurer, B. Boettger, *Ber.*, **71**, 2092 (1938).9) F.R. Pfeiffer, F.H. Case, *J. Org. Chem.*, **31**, 3384 (1966).

たこの反応は VI 誘導体合成の簡便法として利用価値あるものと考えられその収量を高くするためには先に報告¹⁰⁾ したごとくピリジンを加え同様の反応を行う方法, quinoxaline-N-oxide とピリジンを同様に反応させる方法について検討する必要がある目下検討中である. ちなみに VI は F.R. Pfeiffer 等⁹⁾ により ethyl-2-pyridylglyoxylateoxime より 3 行程をへて通算収量 4.8% で得られている.

次に pyridazine 誘導体についても同様の検討を行った. すなわち pyridazine (VII) に Pd/Pt-C 触媒と PNO を加え反応温度 150—160°, 5 時間加熱を行っても 97% の原料を回収し痕跡の 2,2'-dipyridine を得るだけで何ら反応成績体を与えない.¹¹⁾ PNO を加えることなく同様の反応を行えば 12% 収量で 3,3'-dipyridazine を与え N-オキシドを加えることは反応の防げとなる. phthalazine (VIII) についても VII と同様の反応を試み Chart 1 のごとくである.

すなわち油浴温度 170—180° で 8 時間 Pd/Pt-C 触媒, PNO 存在下加熱すれば VII では見られなかった N の 2 位炭素に結合した水素の脱水素および N-N の開裂した phthalonitrile (IX) を微量 (1%) ながら生成し他はほとんど定量的な原料の回収でありこの反応は PNO 不在下では起らない. シンノリンについては目下検討中である.

次に Chart 2 のごとくピリダジン, ピラジン核の窒素の隣接位に水酸基を導入した化合物では先の 4(3H)-pyrimidinone に示したごとく⁹⁾ 異った挙動を示すと考えられる. そこで同様の反応を試みた. 結果は以下のごとくである. 3(2H)-pyridazinone (X) では反応温度約 150°, 5 時間加熱し 3% の 2,2'-dipyridine と 2% の

10) 萩庭丈寿, 樋口義洋, 川島恒男, 後藤つる子, 薬誌, **95**, 204 (1975).

11) ピリダジン-N-オキシドとピリダジンを同様に反応させても痕跡程度の 3,3'-dipyridazine を得るだけである.

Chart 3. Reactivities of Diazines with Pyridine N-oxide

Chart 4. Reactivities of Diazinones with Pyridine N-oxide

6-(2-pyridyl)-3(2H)-pyridazinone (XI) と薄層クロマトグラフィー (TLC) 上 Fe^{2+} で赤—紫色を呈する化合物が微量見られる. PNO なしに同様の反応を行ってもほぼ定量的に原料の回収である. このように 3 位に水酸基を導入することにより他の窒素の隣接位 (6 位) は反応性を示してくる. XI は EtOH より再結晶し mp 218.5—219°, MS m/e : 173 (M^+) でその元素分析値より $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ なる組成式を有し赤外吸収 (IR) スペクトルより 1658 cm^{-1} に $\text{C}=\text{O}$ 吸収を示す Fe^{2+} で赤く呈色する化合物で核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (DMSO) より NH を 13.22 ppm にまたピリダジン核の H^3, H^4 をそれぞれ 8.26 ppm , 6.98 ppm に各々 $J=10.0\text{ cps (d.)}$ に認められる. また通常 pyridine は 2-位で結合することが分っている. 以上の事実によりその構造を表示のように決定した.

次に 2(1H)-pyrazinone (XII) についても Pd/Pt-C 触媒存在下油浴温度 $140\text{—}160^\circ$, 7 時間反応を行ったが痕跡の 2,2'-dipyridine とピリジンの 2 位と 2(1H)-pyrazinone (XII) の 3 位で結合した 3-(2-pyridyl)-2(1H)-pyrazinone (XIII) を 0.5% 与え他には反応生成物は見られず原料の回収であり pyrazine に比し反応性は非常に乏しくなる. XIII は *n*-ヘキサンより再結晶し mp 116° , MS m/e : 173 (M^+) でその元素分析値より $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ の組成式を有し Fe^{2+} で藍色を呈する. IR スペクトルより 2600 cm^{-1} (weak, broad) に OH (chelation) および NMR スペクトル (CDCl_3) より 14.95 ppm に OH (1H, s), ピラチン核, H^5, H^6 を 8.19 ppm , 8.15 ppm に各々 1H 分 $J=2.9\text{ cps (d.)}$ で認めることにより決定した. この場合もピリジンは通例のごとく 2 位で結合しているとした.

以上のように Pd/Pt-C 触媒存在下 PNO を用いて dimer およびピリジン誘導体を合成するという観点からすると Chart 3, Chart 4 に示すようにピリミジンの 4 位, ピラチン, キノキサリンの 2 位は反応性が高くピリダジンの 3 位ピリミジンの 2 位, キナゾリンおよびフタラジンでは全く反応生成物を与えない. また反応性のある化合物中ピリミジン, キノキサリンではピリジン誘導体を与えるがピラジンでは与えない. フタラジンでは N-N 開裂したフタロニトリルを与える. また水酸基を窒素の 2 位に導入することすなわちピリミジン, キナゾリンにおいては 4 位に導入すれば 2 位は反応性を有し良好な収量で各々 dimer およびピリジン誘導体を与えた. 一方 3(2H)-pyridazinone (X), 2(1H)-pyrazinone (XII) では極めて低収量ではあるがピリジン誘導体を与え dimer は与えない. 特に 2(1H)-pyrazinone (XII) ではその反応性は非常に劣り XII の 3 位にピリジンの置換した化合物を少量与える.

実験の部¹²⁾

Pyrazine (I) と Pyridine N-oxide (PNO) との反応 (A) I, 2 g に PNO, 8 g (4.4 倍モル) と 0.35 g の精製活性炭より調製した¹³⁾ Pd/Pt-C 触媒 (以下単に「0.35 g の Pd/Pt-C 触媒」の如く記す) を入れ反応温度 $120\text{—}125^\circ$, 4 時間加熱する. 少し固まる気配が見えたらすぐ加熱を止める. 冷後 CHCl_3 で温浸を繰り返し触媒をろ過, 水で数回洗浄, 芒硝乾燥, 溶媒留去後 CHCl_3 を展開溶媒としシリカゲルカラムクロマトグラフィー (以下シリカ

12) 融点は未補正, TLC は Merck 製 Kieselgel GF 254.

ゲルカラム) に付し 0.5 g の 2,2'-dipyrazine (II) を得 (25%). ベンゼンより再結晶し mp 184.5—185.5° (lit⁵⁾ 183—184°, *n*-ヘキサンより再結晶) の Fe²⁺ で赤く呈色する白色針状晶. MS *m/e*: 158 (M⁺, 100%). Anal. Calcd. C₈H₆N₄: C, 60.75; H, 3.82; N, 35.43. Found: C, 60.69; H, 3.74; N, 35.56. 尚 I に 3 倍モルの PNO と 0.35 g の Pd/Pt-C 触媒を加え 80°, 15 時間加熱し A と同様に処理し 17% の収量で II を得, この場合他の反応生成物は TLC¹⁴⁾ 上検知されない.

I と PNO との反応 (B) A と同様の反応を PNO を等モル用いて行う反応である. すなわち I, 2 g に PNO, 2.4 g (等モル) を入れ反応温度 120° で 3 時間加熱すれば激しく反応し容器内は尽く固化する. 冷後溶出物が無くなるまで CHCl₃ を用いて温浸を繰り返しながら触媒をろ去後, 残部が 10 ml となるまで CHCl₃ を留去し同量の EtOH を加えしばらく放置後ろ過して得られる結晶をピリジンより再結晶し tripyrazine (III) 0.12 g を得. mp > 300°, MS *m/e*: 236 (M⁺, 100%). Anal. Calcd. C₁₂H₈N₆: C, 61.00; H, 3.41; N, 35.58. Found: C, 61.35; H, 3.40; N, 35.22. 結晶ろ液を水流減圧下数回 CHCl₃ を加えて溶媒留去し CHCl₃ を展開溶媒としシリカゲルカラムに付す. *n*-ヘキサンより再結晶し 0.3 g の II を得. 母液より更に少量の III を得た.

Quinoxaline (IV) と PNO との反応 IV, 5 g に等モルの PNO, 3.7 g と 0.76 g の Pd/Pt-C 触媒を加え油浴温度 150—180° (反応温度約 140—150°) で 3 時間加熱, この時反応物は固化している. 次に溶出物が無くなるまで CHCl₃ を用い温浸しつつ触媒をろ去, この CHCl₃ 溶液より析出する結晶をろ過, 溶媒留去し約 50 ml の EtOH を加え放置, 析出する結晶を取る, 結晶を集めピリジンより再結晶し 3.8 g の 2,2'-diquinoxaline (V) を得. mp 287—289° (lit⁸⁾ 274°). MS *m/e*: 258 (M⁺, 100%). Anal. Calcd. C₁₆H₁₀N₄: C, 74.40; H, 3.90; N, 21.70. Found: C, 74.38; H, 3.79; N, 21.53. 更にろ液より溶媒留去し数回 CHCl₃ を入れ溶媒留去を繰り返してから CHCl₃ を展開溶媒としてシリカゲルカラムに付し Fe²⁺ で淡紫色を呈するフラクションを集め *n*-ヘキサンより再結晶し 0.2 g の 2-(2-pyridyl)quinoxaline (VI) を得. mp 119—119.5° (lit⁷⁾ 116—118°. MS *m/e*: 207 (M⁺, 100%). Anal. Calcd. C₁₃H₉N₃: C, 75.34; H, 4.38; N, 20.28. Found: C, 75.10; H, 4.38; N, 20.28.

Pyridazine (VII) の Pd/Pt-C 触媒による脱水素縮合反応 VII, 5 g に 0.7 g の Pd/Pt-C 触媒を加え 150—160°, 12 時間加熱, CHCl₃ を用い触媒をろ去, 溶媒が少量残る程度に CHCl₃ を留去後, 数倍のエーテルを入れ放置, 析出する結晶をろ取. 酢酸エチルより再結晶 0.4 g (8%) の 3,3'-dipyridazine を得. mp 227—227.5° (lit¹⁵⁾ 227—228°). またろ液より溶媒留去後減圧蒸留し 195—103°/15 mmHg を取り 4.3 g の原料を回収す. Anal. Calcd. C₈H₆N₄: C, 60.75; H, 3.82; N, 35.43. Found: C, 60.70; H, 3.67; N, 35.72.

VII と PNO との反応 VII, 10 g に等モルに相当する PNO, 12 g と 1.5 g の Pd/Pt-C 触媒を加え油浴温度 150—160°, 5 時間加熱後 CHCl₃ を用いて溶出し触媒をろ去, CHCl₃ を留去し残渣の TLC¹⁶⁾ においては Fe²⁺ で呈色するものは痕跡の 2,2'-dipyridine だけであり 3,3'-dipyridazine は得られない. 残渣を減圧蒸留し 95—103°/15 mmHg を取り 9.7 g の原料を回収する.

Phthalazine (VIII) と PNO との反応 VIII, 5 g に等モルの PNO, 3.7 g と 0.76 g の Pd/Pt-C 触媒を加え良く混和し反応温度 170—180°, 8 時間加熱後, CHCl₃ を展開溶媒としシリカゲルカラムに付す. 最初に流出する TLC¹¹⁾ 上 Dragendorff 試薬で淡橙色を呈するフラクションを集めれば phthalonitrile (IX) を得. 石油ベンゼンより再結晶し 50 mg を得, mp 142°, 市販品と混融, 融点降下を見ない. Anal. Calcd. C₈H₄N₂: C, 74.99; H, 3.19; N, 21.89. Found: C, 74.87; H, 3.00; N, 21.93. さらに流出を続け 4.9 g の VIII を回収する. なお PNO を入れずに同条件で 170—180° で 16 時間反応を行い同様に処理してもほぼ定量的な原料の回収.

3(2H)-Pyridazinone (X) と PNO との反応 X, 10 g に等モルの PNO, 10 g と 2 g の Pd/Pt-C 触媒を加え反応温度 150° で 5 時間加熱する. 定法により CHCl₃ で温浸しながら触媒除去, 溶媒留去し CHCl₃ を展開溶媒としシリカゲルカラムに付す. 最初に 2,2'-dipyridine 0.3 g を得, さらに流出して Fe²⁺ で呈色するフラクションを集めて EtOH より再結晶し 6-(2-pyridyl)-3(2H)-pyridazinone (XI) 0.2 g を得, mp 218.5—219°. MS *m/e*: 173 (M⁺, 100%), 117 (M⁺—56, 51%), 116 (M⁺—57, 14%). Anal. Calcd. C₉H₇N₃O: C, 62.42; H, 4.07; N, 24.27. Found: C, 62.20; H, 3.99; N, 24.19. さらに Fe²⁺ で呈色する物が TLC 上見られるが痕跡である.

2(1H)-Pyrazinone (XII) と PNO との反応 XII, 5 g に約 3 倍モルの PNO, 15 g と 3 g の Pd/Pt-C 触媒を加え油浴上反応温度 145—155°, 5 時間加熱後 CHCl₃ で反応混合物を溶出し触媒ろ過後溶出液を数回水洗し芒硝乾燥後溶媒留去, CHCl₃ を展開溶媒としシリカゲルカラムに付し最初の溶出部より Fe²⁺ で呈色するフラクションを集める. 60°/2 mmHg で昇華後 *n*-ヘキサンより再結晶し 3-(2-pyridyl)-2(1H)pyrazinone (XIII) 37 mg (0.5%) を得. mp 116°. Anal. Calcd. C₉H₇N₃O: C, 62.42; H, 4.07; N, 24.27. Found: C, 62.34; H, 4.07; N, 24.24; なお反応終了後の混合物の TLC¹¹⁾ では XIII の他には痕跡の 2,2'-dipyridine を認めるだけで他は原料及び PNO である.

謝辞 終りに臨み, 本学中央機器室の諸氏に深謝致します.

13) 萩庭丈寿, 樋口義洋, 薬誌, 93, 140 (1973).

14) CHCl₃:EtOH/9.5:0.5.

15) H. Igeta, T. Tsuchiya, M. Nakajima, H. Yokogawa, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2360 (1969).

16) CHCl₃:EtOH/9:1.