HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	抗結核剤の研究(第27報)：ピリド[2,3-d]ピリダジ-5(6H)-オンのジヒドロ化合物
Author(s)	柿本, 七郎; 外岡, 秀一
Citation	結核の研究, 30, 11-13
Issue Date	1970
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/26800
Type	bulletin (article)
File Information	30_P11-13.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

抗結核剤の研究（第27報）*

ピリド[2,3-*d*]ピリダジ-5(6*H*)-オンのジヒドロ化合物

柿本七郎・外岡秀一

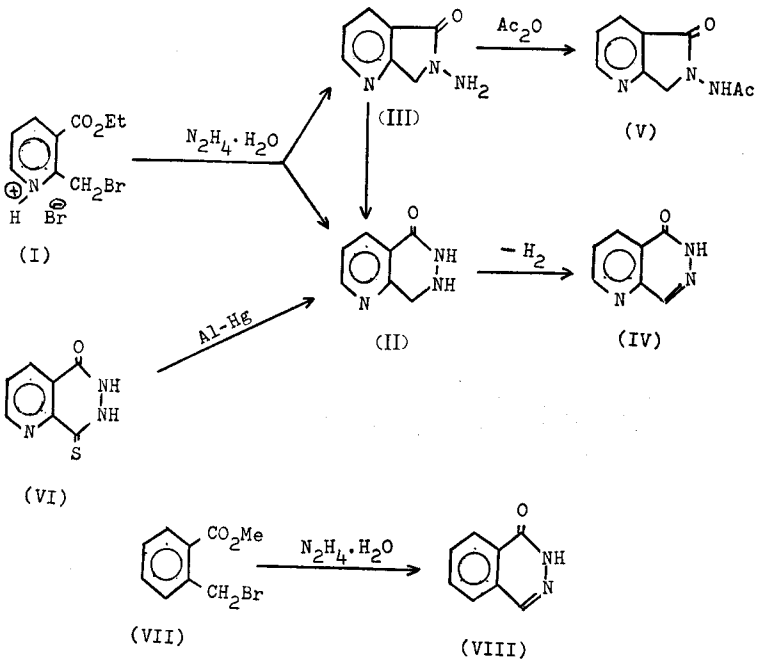
（北海道大学結核研究所化学部）**

さきに著者らはいくつかの新しい化合物ピリド[2,3-*d*]ピリダジン誘導体の合成に関して報告したが[1]今回は元来の目的のジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリダジン誘導体のうちの一つ7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリダジ-5(6*H*)オンを異った二つのルートから合成したのでその結果を報告する。

Hurstらは[2] 2-メチルニコチン酸のエチルエステルをN-ブロモコハク酸イミドで処理することによってそのブロモメチル体を得ているが著者らはその臭化水素塩[I]を直接好収量で得た。[I]をヒドラジンハイドレートで処理すると二種類の新化合物[II] m.p. 213～215°C及び[III] m.p. 195～197°Cが好収量で得られその比率は約4：1であった。[III]をアルカリ溶液中で加温した後，塩酸酸性とすると[II]に変化する。この[II]はピリド[2,3-*d*]ピリダジ-5(6*H*)-オン-チオール[VI][3]を Al-Hg で選択的還元することによっても得られる。[VI]の接触還元ではピリダジン核の二重結合は抵抗を示し，逆にピリジン核が反応することは前報で述べた。

[II]の I.R. スペクトルは 3270cm^{-1}，1660cm^{-1} に吸収帯を示しそれぞれアミノ基，カルボニル基の存在を示している。N.M.R. スペクトルではピリジン核の3ケのプロトンが示され，さらにτ 6.45にメチレン基のプロトン2ケ分の単一吸収があらわれている。またこの[II]はクロム酸または peroxide の存在下での aeration によって脱水素されピリド[2,3-*d*]ピリダジ-5(6*H*)-オンになる[1]。これらのことから[II]は7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリダジ-5(6*H*)オンと結論された。

ピリダジン核にベンゼン核が隣接の場合は前述に相当する結果とは異なる。2-ブロモメチル安息香酸のメチルエステルを前述と同様な方法で抱水ヒドラジンで処理す



るとフタラジ-1 (2*H*)-オンのみが得られて3,4-ジヒドロ体は得られない。Hirsch ら[4] はいくつかの4-置換の3,4-ジヒドロフタラジン誘導体を合成しようとしたが反応中に空気酸化されて相当するフタラジオン誘導体に変化することを見出している。このことを考え合わせると3,4-ジヒドロフタラジ-1 (2*H*) オンは反応中に容易に脱水素されてフタラジ-1 (2*H*)-オン (VIII)[5] になるものと考えられる。

[III] の I.R. スペクトルは 3330cm^{-1}, 3270cm^{-1} に1級アミンの2本の吸収が有り，1690cm^{-1} に5員環共役ケトンの吸収を示している。N.M.R. スペクトルではピリジン核の3ケのプロトンによる二重-二重線が τ 1.25. 1.90, 2.60, に位置し，τ 5.40 にはメチレンの単一吸収，さらに τ 5.65 にアミノ基の broad 吸収がある。この [III] は無水酢酸でアセチル化される。以上から [III] は2-アミノジヒドロピロロ [3,4-*b*] ピリジ-1-オンであると結論された。

なお抗菌試験は他の三種の化合物が合成でき次第まとめて実施する予定である。

実　験　の　部

2-ブロモメチルニコチン酸エチルエステルの HBr 塩 [I]

2-メチルニコチン酸エチルエステル (5g) を通常の方法で四塩化炭素中 N.B.S. でブロム化する。浮遊してくるコハク酸イミドを濾別して，塩化カルシウム乾燥後，乾燥 HBr ガスを30分間通す。黄色い結晶性物質が分離してくる。エタノール～リグロインより再結晶して m.p. 157～159°C (dec.) の [I] 4.4g を得る。

N.M.R. (D_2O) τ 4.93 (-CH_2Br, singlet)

分析値　実測値　C, 33.17 : H, 3.62 %

$C_9H_{10}O_2NBr \cdot HBr$ としての理論値

C, 33.26 : H, 3.41 %

7,8- ジヒドロピリド [2,3-*d*] ピリダジ-5(6*H*)-オン [II]

i) I (0.95g) を 20mℓ のエタノールに溶解し，これに抱水ヒドラジン 0.7mℓ を加え，水浴上で 2.5時間還流する。半量のエタノールを飛ばして冷却すると m.p. 213～215°C の [II] 320mg が得られる。

ii) VI (0.5g) と Al-Hg (0.5g) を 100mℓ の 50%-エタノール中で 10時間還流する。浮遊物を濾別してその濾液を蒸発乾固する。残査を水で抽出し抽出液の水を蒸発乾固すると結晶性物質が残こる。これを水から再結晶して m.p. 213～215°C の [II] 0.2g が得られる。

N.M.R. (D_2O) τ : 2.20 (1H, d.d. J=5.0, 2.0 cps) 2.45 (1H, d.d. J=8.0, 2.0 cps) 3.40 (1H, d.d. J=5.0, 8.0 cps) 6.45 (2H,s) 分析値

実測値　C, 50. 29 : H, 5.38 : H_2O, 10.88 %

$C_7H_7ON_3 \cdot H_2O$ としての理論値

C, 50.29 : H, 5.43 : H_2O, 10.77 %

[II] から [IV] へ

i) II (0.1g) を酢酸に 2mℓ 溶解，これに 0.2 *N*-クロム酸酢酸溶液を 10mℓ 加え，室温で1時間放置する。減圧下で酢酸を飛ばした後，残査を水から再結晶すると0.1gの白色針状結晶を得る。このものの I.R. スペクトル，及び融点は [IV] に一致する。

ii) II (0.1g) を 5mℓ のエタノールに溶解し，数 mg の過酸化ベンゾイルを加え，50～60°C で 24時間空気を通す。エタノールを減圧下で除去した後，その残査をエタノール～リグロインより再結晶すると 35mg の白色針状結晶が得られる。I.R. スペクトル及び融点は [IV] に一致する。

2-アミノジヒドロピロロ [3,4-*b*] ピリジ-1-オン [III]

II を濾別した濾液を減圧下で蒸発乾固する。その残査をエタノール～リグロインから再結晶すると m.p. 195°～197°C の [III] 85mg が得られる。

I.R. 3330, 3270, 1690cm^{-1}, N.M.R. ($CDCl_3$)

τ : 1.25 (1H, d.d. J=4.5, 1.5 cps) 1.90 (1H, d.d. J=8.0, 1.5 cps) 2.60 (1H, d.d. J=8.0, 4.5 cps) 5.40 (2H,s) 5.65 (2H, broad)

分析値　実測値　C, 56.37 : H, 4.75 %

$C_7H_7ON_3$ としての理論値

C, 56.37 : H, 4.73 %

[III] のアセチル化

III [60mg] を無水酢酸 5mℓ に溶解し，水浴上で4時間加温する。減圧下で過剰の無水酢酸を除去した後，残査をエタノール～リグロインより再結晶すると m.p. 173～175°C の [V] 25mg が得られる。

I.R. 3270, 1720, 1690cm^{-1}

分析値　実測値　C, 51.65 : H, 5.35 : H_2O, 8.99 %　$C_9H_9O_2N_3 \cdot H_2O$ としての理論値

C, 51.67 : H, 5.30 : H_2O, 9.23 %

[III] から [II] へ

III (50mg) を稀苛性カリ水溶液に溶解し水浴上で1時間加温する。稀塩酸で中和した後，減圧下で蒸発乾固する。残査をエタノールで抽出する。抽出エタノールを減圧下で除去して，その残査をエタノール～リグロインより再結晶すると 20mg の白色針状結晶が得られる。I.R.

スペクトル及び融点は II のそれらに一致する。

フタラジ-1 (2*H*) -オン [VIII]

2-メチル安息香酸メチルエステルをIに於けると同様に四塩化炭素中で N.B.S. で処理すると [VII] が得られる。N.M.R. スペクトルでベンゼンの4ケのプロトンの吸収が τ 2.0～2.6に位置し，τ 5.05にプロトン2ケ分の単一吸収があり，τ 6.10にメチル基のプロトン3ケ分の単一吸収が示されていることから確められた。この VII (2g) を抱水ヒドラジンで処理すると m.p. 181～183 °C の [VIII] 0.35g が得られる。同定は I.R. スペクトル及び混融試験で行なった。

終わりにのぞみ N. M. R. スペクトルを測定された北大工学部の下川氏，ならびに元素分析の一部を担当された薬学部の藤間嬢に感謝の意を表します。

文　献

1) S. Kakimoto and S. Tononka : *Bull. Chem. Soc. Japan* **40** 153 (1967).
2) J. Hurst and D. G.Wibberley : *J. Chem. Soc.* **1962** 120.
3) 柿本，新谷，山本：結核の研究 **27** 1 (1966).
4) A. Hirsch and D. G. Orphanos : *J. Heterocyclic. Chem.* **3** 38 (1966).
5) Paul : *Ber.* **32** 2020 (1900).

* 前報　結核の研究 **27** 1 (1966).

** 札幌市北15条西7丁目