

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (11) 1099~1104 (1966)

UDC 547.476.2.07

181. 神谷庄造, 中村晃忠, 板井孝信, 越沼きみえ,*¹ 大草原三*²: マレイン酸
ヒドラジドおよび関連化合物の Mannich 反応*³

Shozo Kamiya, Akitada Nakamura, Takanobu Itai, Kimie Koshinuma,*¹
and Genzo Okusa*²: The Mannich Reaction of Maleic
Hydrazide and Related Compounds.

(National Institute of Hygienic Sciences*¹ and Showa Pharmaceutical College*²)

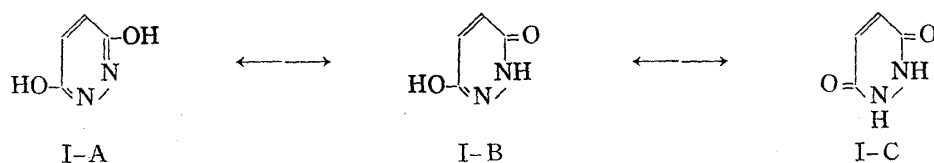
The Mannich reaction of various kinds of 3(2*H*)-pyridazinone derivatives with 2,2'-dichloro-diethyl amine was examined, and the N-mustard derivatives were obtained only from maleic hydrazide and 4,5-dichloro-3(2*H*)-pyridazinone. Other 3(2*H*)-pyridazinones gave corresponding N-hydroxymethyl compounds. However, the Mannich reaction with dimethylamine, piperidine, or morpholine yielded the corresponding N-Mannich bases in good yields. Similarly, 4(1*H*)-pyridazinone gave the N-Mannich base, 1-piperidinomethyl-4(1*H*)-pyridazinone in 66% yield.

The N-Mannich bases derived from 4,5-dichloro-3(2*H*)-pyridazinone showed bacteriostatic activities to *S. aureus* and *E. coli*.

(Received March 18, 1966)

マレイン酸ヒドラジド (I) は slit pea carvature test において, 用いられた indole-3-acetic acid による生長促進をさまたげる, いわゆる antiauxin 作用を有する. I は植物の細胞分裂の阻害剤としても知られ, それゆえに除草剤として広く応用されている.¹⁾ I の植物に対するこのような生理作用より, われわれは 2,2'-dichloro-diethylamine および 2-chloro-N-methylethylamine のような alkylating group を持ったマレイン酸ヒドラジド誘導体の薬理作用を検討する目的で, I および関連化合物の Mannich 反応を試みた.

一般に Mannich 反応は活性メチレン, 活性メチルあるいはフェノール類の *o*-位に対するアルキルアミノメチル化である. しかしながら, イミド水素を有するサッカリン²⁾, フタルイミドあるいはコハク酸イミド³⁾ の Mannich 反応では相当する N-Mannich base を生成し, またサリチルアミドではフェノール性水酸基を有するにもかかわらず N-Mannich base を生成すると報告されている.



I にはプロトトロピーにより dihydroxy 型 (I-A), monohydroxy-monoketo 型 (I-B) および diketo 型 (I-C) が考えられるが, その紫外および赤外吸収スペクトル, pK 値あるいはジアゾメタン, ジメチル硫酸などによるアルキル化反応の結果より, 主として I-B 型, すなわち 6-hydroxy-3(2*H*)-pyridazinone として存在している.⁴⁾

*¹ Tamagawayoga, Setagaya, Tokyo.

*² Turumaki, Setagaya, Tokyo.

*³ 日本薬学会第85年年会有機化学部会で発表 (昭和40年10月27日, 徳島).

1) W. A. Andreae: "Metabolic Inhibitors-A Comprehensive Treatise," Ed. by R. M. Hochster, J. H. Quastel, Vol. II, 249 (1963), Academic Press.

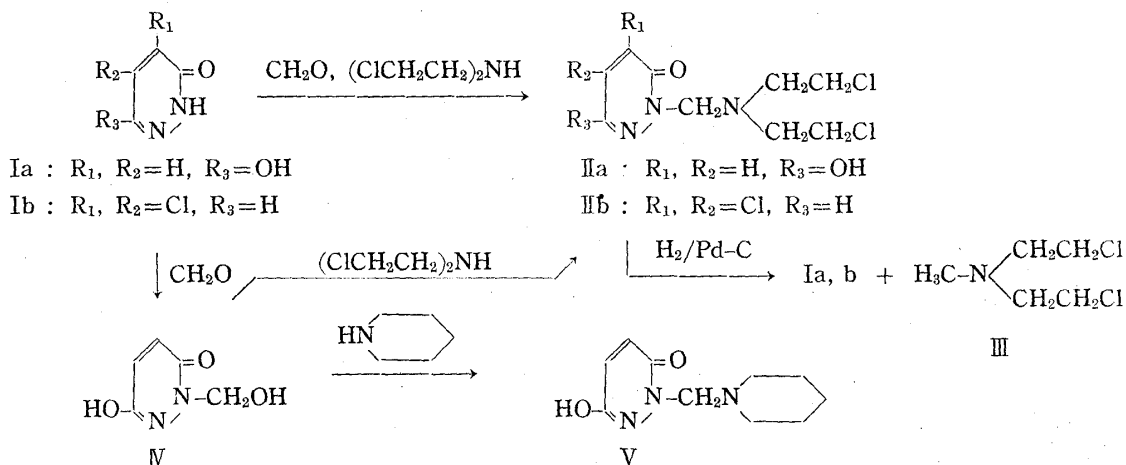
2) G. R. Pettit, J. A. Settepain: J. Org. Chem., **27**, 1714 (1962); M. B. Winstead, H. W. Heine: J. Am. Chem. Soc., **77**, 1913 (1955).

3) H. Hellmann, I. Löschmann: Ber., **87**, 1684 (1954); G. R. Pettit, A. K. DasGupta: Chem. & Ind. (London), **1962**, 1016.

4) A. R. Katritzky, J. A. Lagowski: "Advances in Heterocyclic Chemistry," Ed. by A. R. Katritzky, Vol. 1, 367 (1963), Academic Press.

また monohydroxypyridazine 類, たとえば Chart 1 の Ib ($R_1, R_2=Cl, R_3=H$) あるいは $R_1, R_2=H$ で $R_3=H, Cl, OCH_3$ などの場合は keto 型として存在していることが知られている。

Chart 1.



マレイン酸ヒドラジド (Ia) あるいは 4,5-dichloro-3(2*H*)-pyridazinone (Ib) を室温で当モルの 2,2'-dichlorodiethylamine および 37% ホルマリン液と混合すると, ただちに発熱して反応し, それぞれ 36% および 77% の収率で Mannich base が得られる。Ia よりの Mannich base は 1660 cm^{-1} に, また Ib よりのそれは 1642 cm^{-1} にアミドカルボニルに特有の吸収を示し, また原料に見られる 3200 cm^{-1} 付近の NH の吸収は消失する。また両者には $1050\sim 1200\text{ cm}^{-1}$ にエーテル結合に由来する吸収がない。

TABLE I.

	$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)		$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)
	312 (3.41)		301 (3.33)
	315 (3.49)		288 (3.26)
	322 (3.28)		336 (3.50)
	300 (3.46)		

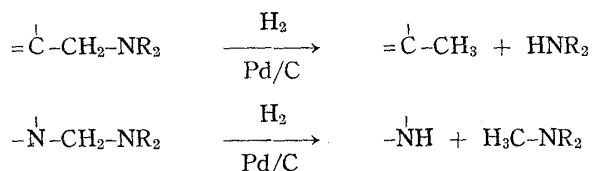
両者の紫外外部吸収スペクトルでは Table I に示すように 2-methyl-6-methoxy-3(2*H*)-pyridazinone,⁵⁾ 2-benzyloxy-6-methoxy-3(2*H*)-pyridazinone⁶⁾ および 2-methyl-4,5-dichloro-3(2*H*)-pyridazinone のとき mono-N-置換-pyridazinone 誘導体の吸収スペクトルに近似し, 3,6-dimethoxypyridazine および 1,2-dimethyl-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione のそれとは異なる。

さらに N-Mannich base であることの化学的証明として, これらの Mannich base の hydrogenolysis を試み

5) K. Eischenberger, A. Staehelin, J. Druey : Helv. Chim. Acta, **37**, 837 (1954).

6) 中込 : 本誌, **82**, 244 (1962).

た。すなわち IIa, b を 5% パラジウム炭を触媒として常温で水素気流中振とうすると、急速に 1 モルの水素を吸収し、定量的に Ia, b および第 3 級アミンである N-methyl-bis(2-chloroethyl)amine (III) を生成する。また 2-piperidinomethyl-6-hydroxy-3(2H)-pyridazinone (V) も hydrogenolysis により N-methylpiperidine と Ia になる。この事実は、一般に C-Mannich base が hydrogenolysis により次式のようにメチル基を残し第 2 級アミンを脱離するが、このタイプの N-Mannich base では第 3 級アミンを脱離する。



すなわち、Ia において、もし水酸基の *o*- 位である 5- 位が、または 1 種の不飽和環状アミドカルボニルの *o*- 位である 4- 位にアルキルアミノメチル化が起きたのであるならば、それは C-Mannich base であるからメチル基に hydrogenolysis され methylpyridazinone 誘導体を生成するか、または hydrogenolysis に強く抵抗するはずである。以上の事実より両者は N-Mannich base, すなわち 2-[bis(2-chloroethyl)]aminomethyl-6-hydroxy-3(2H)-pyridazinone (IIa) および 2-[bis(2-chloroethyl)]aminomethyl-4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone (IIb) である。

また IIa にさらに過剰の 2,2'-dichlorodiethylamine およびホルマリンを反応させても、5- 位にアルキルアミノメチル化が起きず原料を回収するから、Ia および IIa の 6- 位水酸基はいわゆる potential phenol である。^{*4}

一方、Ia にホルマリンのみと反応させると 2-hydroxymethyl-6-hydroxy-3(2H)-pyridazinone (IV) を生成する。IV は水と煮沸するとホルマリンを脱離して定量的に Ia にもどる。また IV を過剰の 2,2'-dichlorodiethylamine とエタノール溶液中で 5 日間室温に放置すると 2~4% の低収率であるが IIa が得られる。しかしながら、IV とピペリジンの反応では N-Mannich base (V) が 28% の収率で得られた。

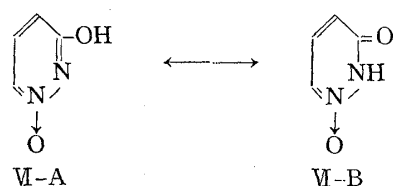
Ia の 2-chloro-N-methylethylamine による Mannich 反応では相当する N-Mannich base は生成せず IV のみが得られ、また IV に 2-chloro-N-methylethylamine を反応させても相当する N-Mannich base は得られず Ia にまで分解してしまった。

Ia, b 以外の 6-置換-3(2H)-pyridazinone (I: R₁, R₂=H, R₃=H, I, OCH₃ 等) と 2,2'-dichlorodiethylamine との Mannich 反応では N-mustard 誘導体は得られず、それぞれの N-hydroxymethyl 体 (Table III) を生成する。また、これらの N-hydroxymethyl 体に 2,2'-dichlorodiethylamine を反応させても N-mustard 体は得られず原料を回収した。しかしながら、これらの 6-置換-3(2H)-pyridazinone 類とピペリジン、モルホリン、ピロリジンなどとの Mannich 反応では室温で反応して Table II に上げたような N-Mannich base を生成する。

この種の不飽和環状アミド窒素に対する Mannich 反応の機構についての研究は見あたらないので、目下速度論的に検討中である。しかしながら、以上述べた事実より、少なくとも N-hydroxymethyl 体 (IV) は反応の中間体ではないといえる。なぜならば、もし IV が中間体であるならば、IV と第 2 級アミンを反応させることにより、前述の Mannich 反応と同程度の収率で Mannich base を得るはずだからである。現在までのフェノールやケトン類での Mannich 反応に関する機構の研究によれば、反応の initial step はアミンとホルムアルデヒドとの反応であるとされている。^{7,8)} Ia と 2,2'-dichlorodiethylamine の系では Mannich base (IIa) が得られるが、類似の 6-置換体 (I: R₁, R₂=H, R₃=I, Cl, OCH₃ など) では得られていない。この事実は反応機構研究において、substrate 側の電子状態の効果を問題とする上に、1 つのヒントを与えるものと思われ興味深い。

1 種の不飽和環状ヒドロキサム酸である 2-hydroxy-5-chloro-6-methoxy-3(2H)-pyridazinone (VII) の Mannich

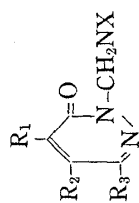
^{*4} 3-pyridazinol 1-oxide (VI) では同様に hydroxy 型 (VI-A) および amido 型 (VI-B) が考えられるが、VI の Mannich 反応に関しては別に報告する。



7) E.R. Alexander, E.J. Underhill: J. Am. Chem. Soc., **71**, 4014 (1949).

8) J.H. Burckhalter, J.N. Wells, W.J. Mayer: Tetrahedron Letters, **1964**, 1353.

TABLE II. The N-Mannich bases derived from Maleic Hydrazide Derivatives and their Bacteriostatic Concentrations



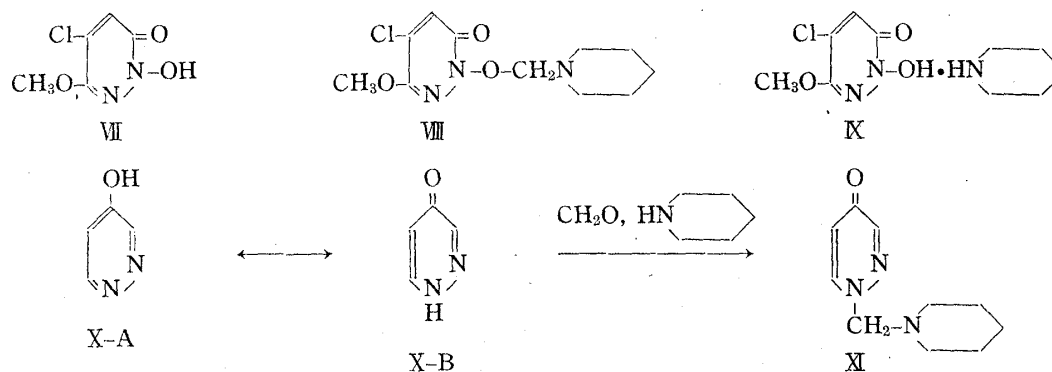
R ₁	R ₂	R ₃	NX	Yield (%)	m.p. (°C)	Cryst. solv.	IR cm ⁻¹ ; ν _{co} (Nujol)	Analysis (%)						Bacteriost. conc. (γ/ml.)	
								Calcd.			Found			S. aureus F.D.A. 209P	E. coli O-1 U5/41
								C	H	N	C	H	N		
H	H	OH	N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	36	143 ^{d)}	EtOH	1660	40.62	4.92	15.79	40.63	4.99	15.52	5000	5000
Cl	Cl	H	N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	77	75~79	EtOH	1642	33.88	3.47	13.17	33.94	2.98	12.59	1000	2500
H	H	OH	N 	68	180~181 ^{d)}	EtOH	1653	57.40	7.23	20.08	57.31	7.21	20.18	5000	5000
H	H	Cl	N 	44	92~94	isopropyl ether	1668	52.75	6.20	18.46	52.80	6.36	18.31	>5000	5000
H	H	Cl	N 	60	126	ether	1665	47.07	5.27	18.30	47.15	4.75	18.27	>5000	5000
H	H	I	N(CH ₃) ₂	45	137~145	EtOH	1660	30.12	3.61	15.06	30.00	3.80	15.25	>5000	>5000
H	H	I	N 	83	148~152	EtOH	1660	37.63	4.42	13.17	37.68	4.35	13.02	5000	>5000
Cl	Cl	H	N 	76	115~116	EtOH	1642	45.82	5.00	16.03	45.84	5.24	15.80	1000	1000
Cl	Cl	H	N 	67	127~128	EtOH	1660	40.93	4.17	15.91	41.05	4.32	16.00	1000	1250
Cl	Cl	H	N 	48	86~89	isopropyl ether	1658	43.57	4.44	16.93	43.96	4.76	16.94	1000	1250

d) decomp.

TABLE III. The N-Hydroxymethyl Compounds derived from Maleic Hydrazide Derivatives

R ₁	R ₂	R ₃	Yield (%)	m.p. (°C)	Cryst. solv.	IR cm ⁻¹ : ν _{co} (Nujol)	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
H	H	OH	69	169~170	ether	1650	42.26	4.26	19.71	42.61	4.46	20.56
H	H	H	76	148~152	EtOH	1644	47.62	4.80	22.22	47.81	4.79	22.08
H	H	I	43	163	acetone	1635	23.83	2.00	11.12	24.24	1.91	11.47
H	H	OCH ₃	62	162~166 (decomp.)	EtOH	1670	46.15	5.16	17.94	45.58	5.02	17.61

Chart 2.



反応では O-Mannich base (VIII) の生成が期待されるが、VII をピペリジンおよびホルマリンで処理すると VII のピペリジン塩 (K) を生成するのみで VIII は得られなかった。すなわち、VII は pyridazinone 類に比較して 2-位水素の酸性が強く、3 者の脱水反応に関与出来ないためであろう。

4-pyridazinol (X-A) は 4(1H)-pyridazinone (X-B) と互変異性であるが、X-B として存在している。X の Mannich 反応でも N-Mannich base, すなわち、1-piperidinomethyl-4(1H)-pyridazinone (XI) を 66% の収率で生成した。XI は熱に鋭敏で、パラジウム炭を触媒とする hydrogenolysis により X にもどる。

ここに合成された Mannich base について、実験の部の方法により抗菌作用を調べた。その結果、Table II に示すように 2-[bis(2-chloroethyl)]aminomethyl-4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone, 2-morpholinomethyl-4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone および 2-pyrrolidinomethyl-4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone はブドウ球菌 (F.D.A. 209 P) に、また 2-piperidinomethyl-4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone はブドウ球菌および大腸菌 (*E. coli* U5/41) にも 1000 γ /ml. で抗菌性を示した。なお、これらの化合物の制ガン性に関しては、目下スクリーニングテスト中である。

実験の部^{*5}

反応操作はいずれもほとんど同じであるので、代表例として、マレイン酸ヒドラジドおよび 4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone の場合を上げる。なおホルマリンは Hellmann 等⁹⁾の方法により 37% ホルマリン液を使用した。

2-Bis(2-chloroethyl)aminomethyl-6-hydroxy-3(2H)-pyridazinone (IIa) 2,2'-dichlorodiethylamine hydrochloride 4.4 g. (0.024 mole) を H₂O 6 ml. および NaOH 0.6 g. の氷冷液の中に加え混和し、析出する 2,2'-

^{*5} 融点は未補正。

9) H. Hellmann, I. Löschmann: Ber., 89, 594 (1956).

dichlorodiethylamine をエーテルで3回抽出する。エーテル抽出液を氷水で洗い、 Na_2SO_4 で乾燥後、エーテルを氷水浴中より減圧で留去する。油状の残留物を EtOH 10 ml. に溶かし、これに 37% CH_2O 液 4.0 ml. を加え混和する。攪拌下に粉末としたマレイン酸ヒドラジド 2.68 g. (0.024 mole) を EtOH 10 ml. 中に懸濁した液を加え、水浴上で 40~50° にふりまぜながら数分間加温すると全溶する。1夜放置し、析出した無色薬品を吸沭、少量の EtOH で洗い、減圧デシケーター中で乾燥する。m.p. 139~140°(decomp.). 2.3 g. (36%). EtOH に溶解し、減圧で濃縮し結晶を析出させることにより精製する。m.p. 143°(decomp.).

2-Hydroxymethyl-6-hydroxy-3(2H)-pyridazinone (IV) マレイン酸ヒドラジド 1.34 g. (0.012 mole) を EtOH 20 ml. に懸濁し、37% CH_2O 液 3 ml. を加え、室温で 24 hr. 攪拌する。未反応のマレイン酸ヒドラジドを沭去し、沭液を減圧で乾固、残渣を少量の 37% CH_2O 液を加えたエーテルで再結晶する。無色の粉末、m.p. 169~170°. 1.17 g. (69%).

2-Hydroxymethyl-6-hydroxy-3(2H)-pyridazinone (IV) とピペリジンの反応 IV 0.71 g. (0.005 mole), ピペリジン 0.85 g. (0.01 mole) および EtOH 5 ml. を 30 min. 攪拌する。全溶後、3日間室温に放置する。減圧で濃縮し放置すると無色針状晶を析出する。吸沭し、減圧デシケーター中で乾燥する。EtOH で再結晶。無色針状晶、m.p. 183~185°. 別に合成した 2-piperidinomethyl-6-hydroxy-3(2H)-pyridazinone と混融するに融点は降下しない。0.29 g. (28%).

2-Piperidinomethyl-4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone 4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone¹⁰⁾ 3.3 g. (0.02 mole) を EtOH 10 ml. に懸濁し、これにピペリジン 1.87 g. (0.022 mole) および 37% CH_2O 液 2.0 ml. を加えると、ただちに発熱して反応する。水浴上、40~60° にふりまぜながら数分間加温すれば全溶する。冷後、析出した無色の葉状晶を吸沭、乾燥する。m.p. 108~111°. 4.00 g. (76%). EtOH で再結晶すると m.p. 115~116° となる。

6-Iodo-3(2H)-pyridazinone 3,6-diiodopyridazine¹¹⁾ 26.5 g. を 8% NaOH 液 150 ml. と 2 hr. 還流する。脱色炭を加え熱時沭過し、AcOH で酸性とすると黄色の結晶を析出する。吸沭し、少量の水で洗い乾燥する。AcOEt より再結晶し、黄色針状晶、m.p. 173° を 16.50 g. (93%) を得る。 $\text{C}_4\text{H}_3\text{ON}_2\text{I}$ Anal. Calcd.: C, 21.64; H, 1.36; N, 12.62. Found: C, 21.94; H, 1.43; N, 12.07. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{N-H}}$ 3200~2600, $\nu_{\text{C=O}}$ 1665 (Nujol).

2-Bis(2-chloroethyl)aminomethyl-6-hydroxy-3(2H)-pyridazinone (IIa) の hydrogenolysis IIa 0.44 g. を MeOH 20 ml. に溶解し、5% Pd-C 0.2 g. を加え、水素気流中で振盪する。理論量の H_2 を数分間で吸収する。MeOH 30 ml. を追加し加熱後、熱時沭過し触媒を除く。沭液を減圧で乾固し、残渣をエーテルで抽出する。抽出液を Na_2SO_4 で乾燥後、エーテルを留去し、残渣の1部をとり picrate とする。黄色針状晶 (from EtOH), m.p. 127~131°. 別途合成した N-methyl-2,2'-dichlorodiethylamine¹²⁾ の picrate と混融しても融点降下を示さない。上記のエーテル不溶分を MeOH より再結晶すると無色サイコロ状晶、m.p. 294~298°(decomp.) を得る。本品の IR スペクトルはマレイン酸ヒドラジドのそれに一致。0.18 g. (97%).

2-Chloro-N-methylethylamine hydrochloride 2-methylaminoethanol 25.0 g. をエーテル 200 ml. に溶解し、この液に HCl ガスを氷冷下に通じ塩酸塩とする。エーテルを減圧で留去すれば液状の塩酸塩が残る。これを氷冷、攪拌しながら SOCl_2 50 ml. を滴下し、室温で 1 hr. 攪拌する。ついで水浴上で 2 hr. 還流すると反応液は暗褐色となる。過剰の SOCl_2 を減圧で留去し、残渣を EtOH に溶解し、石油ベンジンを加え、冷蔵庫中に放置すると無色の針状晶を析出する。吸沭し、EtOH-石油ベンジン (1:5) で洗い、減圧デシケーター中で乾燥する。EtOH-石油ベンジンで再結晶。無色針状晶、m.p. 96~103° (文献値¹³⁾ m.p. 89~90°). 25.2 g. (58%).

1-Piperidinomethyl-4(1H)-pyridazinone (XI) 4(1H)-pyridazinone 0.96 g. (0.01 mole) を EtOH 5 ml. に懸濁し、ピペリジン 0.85 g. (0.01 mole) および 37% CH_2O 液 1.0 ml. を加え、振盪すると全溶する。室温に約 2 hr. 放置後、さらにピペリジン 0.85 g. (0.01 mole) を加え、水浴上で 60~70° に 5 min. 加熱後、1夜放置する。EtOH を減圧で留去し、得られた結晶をエーテルで洗い乾燥する。iso-プロピルエーテルで再結晶すれば無色針状晶、m.p. 104~105° となる。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1620 (Nujol). 1.28 g. (66%). $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ON}_3$ Anal. Calcd.: C, 62.15; H, 7.82; N, 21.75. Found: C, 61.75; H, 7.90; N, 22.74.

XI の hydrogenolysis: XI 0.20 g., MeOH 50 ml. および 5% Pd-C 0.1 g. を水素気流中で振盪すれば、20 min. で理論量の H_2 を吸収する。Pd-C を沭別し、沭液を乾固し、残渣を MeOH より再結晶する。無色結晶性粉末、m.p. 225~226°(decomp.). 本品の IR スペクトルは 4(1H)-pyridazinone のそれに一致。0.07 g. (70%).

抗菌力試験 ブイヨン培地 (pH 7.2) を用いて、それぞれ 5000~250 γ /ml. の濃度になるように調製し、なお水に難溶性の試料は、少量の EtOH を加え、同一濃度溶液とし、ブドウ球菌および大腸菌を供試菌とした。24 hr. 培養菌の 1000 倍希釈液 0.1 ml. を接種、37° で培養し、抗菌作用を調べた。

終わりに、御鞭撻をいただいた所長、石館守三先生ならびに衛生微生物部長、岩原繁雄先生に御礼申し上げます。また元素分析を実施された東京薬科大学女子部元素分析室の方々に感謝します。

国立衛生試験所製薬研究部、昭和薬科大学

10) 倉石: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **4**, 497 (1956).

11) P. Coad, *et al.*: J. Org. Chem., **28**, 218 (1963).

12) A. F. Nikolaev, *et al.*: Zhur. Obshechei Khim., **33**, 391 (1963) (C. A., **59**, 424 (1963)).