UDC 547.869.2.07

170. 砂川玄俊, 市井 武: フェノチアジン誘導体の合成研究(第3報^{*1}) 3H-ピリ
ド[3,2,1-kl]フェノチアジン-3-オン誘導体のアルデヒドとの反応

Genshun Sunagawa and Takeshi Ichii: Synthesis of Phenothiazine
Derivatives. III. Reaction of 3H-Pyridophenothiazin-3-one
Derivatives with Aldehydes.

(Takamine Laboratory, Sankyo Co., Ltd.^{*2})

Reaction between 1,2-dihydro-3H-pyrido[3,2,1-kl]phenothiazin-3-one and aromatic aldehydes was examined and 2-benzylidene-1,2-dihydro-3H-pyrido[3,2,1-kl]phenothiazin-3-one derivatives and their isomers, 2-benzyl-3H-pyrido[3,2,1-kl]phenothiazin-3-one derivatives, were obtained. Relationship between the structure of these products and their ultraviolet and infrared spectra were clarified. Reduction of 2-benzyl-3H-pyrido[3,2,1-kl]phenothiazin-3-one with lithium aluminium hydride afforded 2-benzyl-1,2-dihydro-3H-pyrido[3,2,1-kl]phenothiazin-3-one and -3-ol.

(Received October 11, 1961)

著者等は第1報¹⁾ および第2報^{*1} において 1,2-dihydro-3H-pyrido[3,2,1-kl]phenothiazin-3-one (I) よりピリドフェノチアジン核の3位に amino 基, hydroxy 基, phenyl 基または dimethylcarbamoyloxy 基を有する化合物の合成について述べた。またその 3-alkyl(or aryl)-3-hydroxy 誘導体よりピリドフェノチアジニウム塩を生成することを明らかにした。

著者等は引きつづきピリドフェノチアジン核を有する化合物の合成について研究し, その2位に置換基を導入する目的で (I) に数種の芳香族アルデヒドを縮合させ benzylidene 化合物を合成し, この二重結合を核内に転位させて 2-aralkylpyridophenothiazine 誘導体を合成し, 新知見を得た。

すなわち (I) をエタノール中で水酸化ナトリウムと共に *p*-dimethylaminobenzaldehyde と室温で反応させると mp 153° の橙色結晶 (A) が得られた。(A) は元素分析の結果よりその組成は C₂₄H₂₀ON₂S に一致し, その

UV スペクトル ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 246, 290, 410 m μ) は (I) のそれ ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 244.5, 285, 405 m μ) に類似し, 各吸収帯は (I) より約 5 m μ 長波長に移動している。また IR スペクトルは 1680 cm⁻¹ に $\nu_{\text{C=O}}$ の強い吸収を示し (I) の $\nu_{\text{C=O}}$ 1695 cm⁻¹ に比較して低波数にずれており C=O に共役した二重結合が新生したことを示している。さ

^{*1} 第 81 回日本薬学会年会 (1961) で発表。第 2 報: 本誌 79, 1409(1959)。

^{*2} Nishi-shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo。

1) 砂川, 市井: 本誌 79, 1401(1959)。

らにこのずれは acetophenone ($\nu_{C=O}$ 1692 cm^{-1}) と 2-benzalacetophenone ($\nu_{C=O}$ 1670 cm^{-1}) のずれとほぼ同程度の値である。したがってこの結晶 (A) が benzylidene 型化合物すなわち 2-(*p*-dimethylaminobenzylidene)-1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (III) であることは明らかである。

Fig. 1.
Ultraviolet Absorption Spectra in Ethanol

— (I) - · - · - (III)
- - - (II) · · · · · (IV)

ついで橙色結晶 (III) をエタノール溶液中水酸化カリウムと加熱還流すると速やかに変色し、反応成績体として mp 127° の黄色結晶 (B) が得られた。(B) は元素分析の結果、組成は $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ON}_2\text{S}$ に一致しこれは (III) の組成と同じであることより (B) は (III) の異性体と考えられる。(B) の UV ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 251, 296, 380 $\text{m}\mu$) 曲線は (I) の脱水素産物 3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (II) の UV ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 240, 294, 371 $\text{m}\mu$) 曲線に類似している。また (B) の IR スペクトルは 1620 cm^{-1} に $\nu_{C=O}$ の強い吸収を示し、これは benzylidene 化合物 (III) に比してはなほだしく低波数にずれているが、脱水素産物 (II) の $\nu_{C=O}$ 1623 cm^{-1} によく類似している。これらのことより (B) の構造は (III) の二重結合が核内に転位した 2-(*p*-dimethylaminobenzyl)-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (IV) であることは明らかである。

一般に 4(1*H*)-pyridone 型の化合物は図のような共鳴構造の寄与の結果著しく低波数にずれて $\nu_{C=O}$ を 1610~1650 cm^{-1} に示し²⁾ 例えば 1,3-dimethyl-4(1*H*)-quinolone³⁾ は $\nu_{C=O}$ を 1625 cm^{-1} に示す。さきに著者等は (IV) の $\nu_{C=O}$ が異常に低波数にずれて 1620 cm^{-1} にあらわれることを述べたが、この大きいずれは (IV) が 4(1*H*)-pyridone 構造をとるため図のような共鳴構造が寄与しておいたものと考えればよく説明し得る。

また anisaldehyde を (I) に作用させると *p*-dimethylaminobenzaldehyde の場合と同様に mp 157° の橙色結晶が得られ、この UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 246, 286, 405 $\text{m}\mu$ で IR スペクトルは $\nu_{C=O}$ 1680 cm^{-1} でこれは 2-(*p*-methoxybenzylidene)-1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (V) であることは明らかである。これをさらにアルカリと加熱することにより異性化され mp 141° の黄色結晶が得られるが、この UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 243, 295, 380 $\text{m}\mu$ であり、IR スペクトルは $\nu_{C=O}$ を 1613 cm^{-1} に示す。これらの事実は (IV) の場合と同様であることよりこれは 2-(*p*-methoxybenzyl)-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (VI) であることは明らかである。

2) S.F. Mason: J. Chem. Soc. 1957, 4874.

3) P.I. Ittyerah, F.G. Mann: Ibid. 1958, 467.

つぎに *p*-dimethylaminobenzaldehyde と電子効果の異なる芳香族アルデヒドすなわち *p*-chlorobenzaldehyde, *m*-nitrobenzaldehyde, benzaldehyde をそれぞれ (III) を単離したと同じ条件で (I) と反応させると、いずれも黄色結晶が得られ、これらの UV スペクトルはそれぞれ $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 244, 296, 380 m μ , $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 248, 296, 380 m μ , $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 246, 296, 380 m μ であっていずれも脱水素体 (II) の吸収とほとんど一致し、また IR スペクトルは

それぞれ 1620, 1627, 1616 cm⁻¹ に強い $\nu_{\text{C=O}}$ を示すことよりこれらの生成物は (IV) と類似構造を有し二重結合が転位した 4(1*H*)-pyridone 型の化合物であることは明らかである。したがってこれらの事実よりそれぞれ 2-(*p*-chlorobenzyl)-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (VII), 2-(*m*-nitrobenzyl) 誘導体 (VIII), 2-benzyl 誘導体 (IX) であることは明らかである。これらのアルデヒドを反応させるとき (III) に相当する benzylidene 化合物が得られず常に異性化された benzyl 誘導体のみが得られたことは、一次生成物と考えられる benzylidene 化合物が非常に異性化されやすいことを示している。なおさきに Mackie 等⁴⁾ は (I) に水酸化ナトリウムの存在下で benzaldehyde を作用させ mp 164° の黄色針状晶を得て、これを 2-benzylidene 化合物であると報告している。前に述べたように著者等は benzylidene 型の化合物は橙色を、benzyl 型の化合物は黄色を呈することを示した。このことより、Mackie の得た化合物は著者等の得た 2-benzyl-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (IX) の融点より 3° 低い、その色が黄色であると記載している点より (IX) と同一物であることが推察される。それでこれを確かめるために著者等は Mackie と同一条件で追試したところ得られた化合物は mp 167° の黄色針状晶で、(IX) と同定した。したがって Mackie の得た化合物は 2-benzylidene 化合物ではなく著者等の得た 4(1*H*)-pyridone 型構造をもつ 2-benzyl-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one であることは明らかである。

以上 (I) に芳香族アルデヒドを作用させて benzylidene 化合物とその異性体の benzyl 化合物が得られることを明らかにしたが Rapoport^{5,6)} 等は 1-keto-lilolidine と benzaldehyde より水酸化ナトリウムの存在で 1-keto-2-benzyl-4²-liloline を得、また 1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-3-one の場合も同様に 2-benzyl-3*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole を得、これに反し *p*-diethylaminobenzaldehyde より 2-*p*-diethylaminobenzylidene 誘導体を得ている。さらにこの benzylidene 体はアルカリと加熱すると benzyl 体に異性化されることを述べている。以上の反応例もまた著者等のピリドフェノチアジンとアルデヒドとの反応の結論を支持するものである。

以上の反応においていかにして benzylidene 型が 4(1*H*)-pyridone 型に異性化されるか、または芳香族アルデヒドの置換基の相違により benzylidene 型化合物として単離されるものと、単離されにくいものがあること

4) A. Mackie, A. A. Cutler: J. Chem. Soc. 1954, 2577.

5) H. Rapoport, J. R. Tretler: J. Org. Chem. 23, 248(1958).

6) H. Rapoport, D. M. Bowman: Ibid. 24, 324(1959).

はつぎに示す異性化の反応機構により説明される。Rapoport⁶⁾ は 2-benzylidene-1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-3-one (C) の異性化の機構として上式のように、まず (C) より塩基によってプロトンが脱離して (D)⇌(D') を生じ、ついでプロトンが付加して (C) または (E) となり両者の安定度の相違によってその

方向がきまらるだろうとしており、特に *p*-diethylaminobenzylidene 誘導体が転位しにくいことは図のような共鳴構造の寄与によって安定化されるためであるとしている。これは著者等の benzylidenepyridophenothiazine 誘導体の異性化の場合にも適用できるものとする。

ついで 2-benzyl-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazine (IX) の LiAlH₄ による還元について述べる。通常 α,β-不飽和ケトンは LiAlH₄ によって二重結合は水素化されないで不飽和アルコールの合成に応用されている。これは鎖状化合物だけでなく環状不飽和ケトンの場合でも同様で例えば 3-methyl-2-cyclohexenone⁷⁾ の還元によって 3-methyl-2-cyclohexenol が得られている。著者等は 2-benzyl-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-ol を得る目的で (IX) を LiAlH₄ によって還元した。

すなわち (IX) と LiAlH₄ をテトラヒドロフラン中で加熱反応させて、油状物と mp 176° の無色針状晶を得た。油状物の IR スペクトルは $\nu_{C=O}$ を 1695 cm⁻¹ に示しこれは (I) とまったく同じであり、UV スペクトルも λ_{max}^{EtOH} 245, 405 mμ でその吸収曲線は (I) と同じである。またこの油状物はオキシムを容易につくり元素分析の結果組成は C₂₂H₁₈ON₂S に一致する。これらの結果より油状物の構造は 2-benzyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (X) であると結論できる。

つぎに前記の mp 176° の結晶は元素分析の結果よりその組成は C₂₂H₁₉ONS に一致し、またその IR スペクトルには $\nu_{C=O}$ の吸収がなく、3400 cm⁻¹ に OH による吸収を示し、また UV スペクトルは 259, 317 mμ に極大を有しこれは 1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-ol の吸収と似ている。またこれはさきに得た (X) を還元しても得られる。これらの事実よりこの構造が 2-benzyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-ol (XI) であることは明らかである。この還元において (X) と (XI) のほかに 3 位のケトンのみ還元された α,β-不飽和アルコールは得ることができなかった。以上の結果 α,β-不飽和ケトンを有する (IX) の LiAlH₄ による還元によってはまず二重結合が還元されついでケトンが還元されることが明らかになった。

実 験 の 部

3*H*-Pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (II) *p*-cymene 20 cc 中に 1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (I) 2 g と 5% Pd-C 40 mg を加え 180°, 3 hr 加熱後、温時濾過、濾液を濃縮、析出する結晶を EtOH より再結晶。黄色針状晶、1.4 g を得。mp 213°. C₁₅H₉ONS Anal. Calcd. C 71.71, H 3.61, N 5.57. Found C 71.98, H 3.67, N 5.65. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε) 240 (4.47), 294 (3.94), 371 (4.07). IR (cm⁻¹): $\nu_{C=O}$ 1623.

2-(*p*-Dimethylaminobenzylidene)-1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (III) (I) 3 g と *p*-dimethylaminobenzaldehyde 1.8 g を EtOH 250 cc に溶解、これに 50% EtOH 60 cc に NaOH 6 g を溶解した液を加え室温で 4 hr 攪拌、析出する結晶を濾取、EtOH より再結晶。橙色針状晶、1.5 g を得。mp

7) H. Born, R. Rappo, J. Szmuzkovicz: J. Chem. Soc. 1953, 1779.

153°. $C_{24}H_{23}ON_2S$ Anal. Calcd. C 74.98, H 5.24, N 7.29. Found C 74.69, H 5.05, N 7.42. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ) 246 (4.66), 290 (3.93), 410 (3.76). IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1680.

2-(*p*-Methoxybenzylidene)-1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (V) (III)と同様にして (I) 0.5 g と anisaldehyde 0.5 g より橙色針状晶 (EtOH) 0.35 g を得. mp 157°. $C_{23}H_{17}O_2NS$ Anal. Calcd. C 74.38, H 4.61, N 3.77. Found C 74.15, H 4.76, N 4.01. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ) 246 (4.58), 285 (3.84), 405 (3.68). IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1680.

2-(*p*-Chlorobenzyl)-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (VII) (III)と同様にして (I) 0.5 g と *p*-chlorobenzaldehyde 0.5 g より黄色針状晶 (EtOH) 0.25 g を得. mp 179°. $C_{22}H_{14}ONSCl$ Anal. Calcd. C 70.29, H 3.75, N 3.72. Found C 70.57, H 3.67, N 3.67. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ) 244 (4.54), 296 (3.96), 380 (4.11). IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1620.

2-(*m*-Nitrobenzyl)-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (VIII) (III)と同様にして (I) 0.5 g と *m*-nitrobenzaldehyde 0.5 g より黄色針状晶 (EtOH) 0.38 g を得. mp 169°. $C_{22}H_{14}O_3N_2S$ Anal. Calcd. C 68.39, H 3.65, N 7.25. Found C 68.50, H 3.76, N 7.46. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ) 248 (4.53), 296 (4.02), 380 (4.05). IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1627.

2-Benzyl-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (IX) (III)と同様にして (I) 0.5 g と benzaldehyde 0.5 g より黄色針状晶 (EtOH) 0.35 g を得. mp 167°. $C_{22}H_{15}ONS$ Anal. Calcd. C 77.40, H 4.43, N 4.10. Found C 77.74, H 4.48, N 4.35. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ) 246 (4.50), 296 (3.91), 380 (4.10). IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1616.

Aralkylidene 誘導体の異性化: 2-(*p*-Dimethylaminobenzyl)-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (IV) 2-*p*-dimethylaminobenzylidene 体 (III) 0.1 g を EtOH 性 *N* KOH 20 cc に溶解し 30 min 加熱還流. 溶媒留去後析出する結晶を MeOH より再結晶. 黄色針状晶 0.06 g を得. mp 127°. $C_{24}H_{20}ON_2S$ Anal. Calcd. C 74.98, H 5.24, N 7.29. Found C 74.67, H 5.14, N 7.36. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ) 251 (4.68), 296 (4.10), 380 (4.17). IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1620.

2-(*p*-Methoxybenzyl)-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (VI) (IV)と同様にして (V) 0.1 g より黄色針状晶 (EtOH) 0.06 g を得. mp 141°. $C_{23}H_{17}O_2NS$ Anal. Calcd. C 74.38, H 4.61, N 3.77. Found C 74.29, H 4.65, N 4.00. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ) 243 (4.54), 295 (3.93), 380 (4.11). IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1613.

2-Benzyl-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (IX) の LiAlH_4 による還元 LiAlH_4 0.25 g をテトラヒドロフラン 10 cc 中に懸濁し, これに (IX) 2.5 g のテトラヒドロフラン溶液 75 cc を徐々に加えて後, 水浴上 10 hr 加熱還流, 水で分解後常法により処理すると油状物 2.5 g 残留. これを Al_2O_3 クロマトにより精製. a) 前流出部のベンゼン溶液より油状物質 2-benzyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (X) 0.6 g を得. $C_{22}H_{17}ONS$ Anal. Calcd. C 76.95, H 4.99, N 4.08. Found C 76.87, H 4.92, N 4.12. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ 245, 405. IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1695. オキシム: 黄色針状晶, mp 83°. $C_{22}H_{18}ON_2S$ Anal. Calcd. C 73.73, H 5.06, N 7.82. Found C 73.88, H 4.90, N 7.81. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ 243, 266, 318, 355. IR (cm^{-1}): ν_{OH} 3200, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1635, $\nu_{\text{N}-\text{O}}$ 966. b) 後流出部のベンゼン溶液を濃縮, 残留物を AcOEt またはベンゼンより再結晶. 無色針状晶 1 g を得. mp 176°. $C_{22}H_{19}ONS$ (2-benzyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-ol (XI)) Anal. Calcd. C 76.50, H 5.55, N 4.06. Found C 76.57, H 5.62, N 4.41. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ ($m\mu$) 259, 317. IR (cm^{-1}): ν_{OH} 3400.

2-Benzyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-one (X) の LiAlH_4 による還元 テトラヒドロフラン 40 cc 中で LiAlH_4 0.2 g と (X) 1 g を 5 hr 加熱還流. 常法処理後 AcOEt より再結晶, 無色針状晶 0.7 g を得. mp 176°. $C_{22}H_{19}ONS$ Anal. Calcd. C 76.50, H 5.55, N 4.06. Found C 76.57, H 5.61, N 4.06. 本品は前項において得た (XI) と混融して融点降下を示さず, 同一物質すなわち 2-benzyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrido[3,2,1-*kl*]phenothiazin-3-ol である.

本研究にあたり終始御懇篤な御指導御鞭撻を賜った京都大学 上尾庄次郎教授ならびに研究所長 松居宗俊氏に深謝します. また IR スペクトルに関して助言を与えられた進藤英世氏, 元素分析, 分光学的測定を担当された当研究所の諸氏に深謝します.