終りに本研究の機会を与えられました東京薬科大学女子部部长 寺阪教授および終始御指導御鞭撻を賜りました 大木教授および実験に御協力下さいました 柳氏に深く感謝致します。

また混融の sample を分与下さいました田辺製薬東京研究所の 溝口氏および元素分析を御担当下さいました東京薬科大学女子部 馬場, 岡部の両氏, IR スペクトルを測定して下さいました男子部 中村氏に厚くお礼申し上げます。

東京薬科大学女子部

UDC 547.863.1

184. 林 英作, 飯島千穂子: Quinoxaline N-Oxide に関する研究(第1報)

2-Phenylquinoxaline 4-Oxide について

Eisaku Hayashi and Chihoko Iijima: Studies on Quinoxaline N-Oxides. I.

On 2-Phenylquinoxaline 4-Oxide.

(Shizuoka College of Pharmacy^{*1})

As the chemical properties of 2-phenylquinoxaline 4-oxide, various following reactions were examined in detail. Results of these reactions and considerations on them are given with the reaction formulae in the text.

(1) Catalytic reduction over Raney nickel at ordinary temperature and pressure, and reaction with phosphorus trichloride. (2) Oxidation with hydrogen peroxide. (3) Reaction with acetic anhydride. (4) Reaction with sulfonyl chloride. (5) Reaction with tosyl chloride and alkali. (6) Reaction with benzyl chloride and potassium cyanide. (7) Reaction with phenyl isocyanate. (8) Reaction with phenyllithium. (9) Reaction with phenylmagnesium bromide. (10) Reaction with hydrogen cyanide. (11) Reaction with sulfurous acid. (12) Reaction with hydrazine.

(Received November 15, 1961)

quinoxaline およびその誘導体の N-オキシドに関する有機化学的研究はすでに 1940 年代より取り上げられ、幾多の報文が発表されている。¹⁻⁹⁾ しかしこれらの報文の内容はその N-オキシドの合成を目的としたもの、あるいは N-オキシド生成反応における知見を論じたものが多く、生成した N-オキシドの化学的性質に関する記載は断片的に散見される程度である。著者等は含窒素芳香複素環 N-オキシドに常用される諸反応を quinoxaline およびその誘導体の N-オキシドに試みて、本環 N-オキシドの化学的性質をまとめ、quinoxaline の化学の一步前進をはかろうとするものである。

そこで本研究の第一段階として 2-phenylquinoxaline 4-oxide (I) に関する知見を報告するが、(I) を選んだ理由は次の通りである。

i) quinoxaline は mono-N-oxide および di-N-oxide をつくるが、順序として mono-N-oxide について検討を行なう。

ii) N→O 基の α 位に対する求核反応を検討する場合には、試薬の種類によってはもう一方の N の α 位にも反応する可能性がある。したがって混乱を防ぐ意味でその位置を phenyl 基で塞いでおく。

(I) はすでに Landquist 等⁹⁾ により 2-phenylquinoxaline (II) にギ酸中過酸化水素を作用させて得られているが、(II) に酢酸中過酸化水素を作用させても、またベンゼン・エーテルの混合溶媒中モノ過フタル酸を作用

^{*1} Oshika, Shizuoka.

1) H. McIlwain: J. Chem. Soc. 1943, 322.

2) G. T. Newbold, F. S. Spring: *Ibid.* 1948, 519.

3) J. K. Landquist: *Ibid.* 1953, 2816.

4) J. K. Landquist, G. J. Stacy: *Ibid.* 1953, 2822.

5) J. K. Landquist: *Ibid.* 1953, 2830.

6) J. K. Landquist, J. A. Silk: *Ibid.* 1956, 2052.

7) J. A. Silk: *Ibid.* 1956, 2058.

8) G. W. H. Cheesman: *Ibid.* 1957, 3236.

9) A. S. Elina, et al.: Zhur. Obshchei Khim. 25 161(1955); 28, 1378(1958); 29, 2763(1959) (C. A. 50, 1839(1956); 52, 20186(1958); 54, 11037(1960)).

させても好収量で得られる。

以下 (I) の化学的性質につき検討した結果を記載する。

(1) N→O 基の還元：(I) はメタノール中 Raney Ni を触媒とする常温常圧下の接触還元¹⁰⁾ により、あるいは三塩化リンの作用¹¹⁾ により円滑に還元されて (II) を生成する。

(2) 過酸化水素による酸化：(I) に過酸化水素を作用させる場合、酢酸中 (100°) では 2-phenylquinoxaline 1,4-dioxide (III) を生成するが、水酸化アルカリの存在では 2-phenylbenzimidazole 3-oxide (IV) (あるいは 2-phenyl-1-benzimidazolol (IV')) を生成する。

前者は通常の N-オキソ生成反応の条件であるが、後者は phenanthridine 5-oxide (V) を 6-phenanthridinol 5-oxide (VI) に酸化した条件¹²⁾ 下の反応であって、おそらく反応の第一段階では N→O 基の酸化が行なわれ、ついで水酸イオンの作用により環縮小が行なわれて (IV) あるいは (IV') が生成するものと考え、反応過程をつぎのように推定する。

10) E. Hayashi, H. Yamanaka, K. Shimizu: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **7**, 141, 146(1957).

11) 浜名: 本誌 **71**, 263(1951); **75**, 135(1955). 12) 林, 堀田: 本誌 **80**, 834(1960).

benzimidazole 誘導体の N-オキシドの合成は常法にしたがう N-オキシド生成反応によっては困難である¹³⁾が, 本反応を 2-置換 quinoxaline 4-oxide に適用すれば 2-置換 benzimidazole 3-oxide の合成の可能性が期待される. なお (IV) は Raney Ni を触媒とする常温常圧接触還元により 2-phenylbenzimidazole (VII) に導き確認した.

(3) 無水酢酸との反応¹⁴⁾: (I) を無水酢酸と加熱すると所期の 3-phenyl-2(1H)-quinoxalinone (VIII) も生成するが, 主生成物は構造不明物質 (IX) mp 243° である. (IX) の構造については研究中である.

(4) 塩化スルフリルとの反応: (I) を塩化スルフリルと加温すると定量的に 2-chloro-3-phenylquinoxaline (X) を生成する.

(5) Tosyl chloride およびアルカリとの反応: 落合, 横川¹⁵⁾ は quinoline 1-oxide (XI) をクロロホルム中 tosyl chloride と加熱し, ついでアルカリを作用させて好収量で carbostyryl (XII) を得ているが, 本反応を (I) に適用すると主として 2-chloro-3-phenylquinoxaline (X) を生成し, (XII) に対応する 3-phenyl-2(1H)-quinoxalinone (VIII) は微量得られるに過ぎない. 本反応の反応過程はつぎのように比較される.

すなわち (XI') の 2 位と (I') の 3 位の求核活性は後者に比較し前者は小さいため, (XI') では求核試薬としての活性が塩素イオンより大きい水酸イオンの作用をまわって, その 2 位が攻撃されるが, (I') では水酸イオンの作用をまたぎ塩素イオンによって反応が完結するものと推定される. なお微量得られる (VIII) は (X) に水酸イ

13) 林, 石黒, 榎本: 第 80 回日本薬学会年會に発表 (1960).

14) 堅田: 本誌 67, 15(1947).

15) 落合, 横川: 本誌 75, 213(1955).

オンが作用して生成したものか、(I') に水酸イオンが作用して生成したものか判定は困難であるが、おそらく後者であろうと推定する。なお (X) より (VIII) を得るには 10% 水酸化ナトリウムと加熱還流する条件を必要とする。

(6) benzoyl chloride およびシアン化カリウムとの反応¹⁶⁾：クロロホルム中 (I) に benzoyl chloride を加え、これにシアン化カリウムを作用させると主として 3-phenyl-2(1H)-quinoxalinone (VIII) を生成し、副生成物として少量の 3-phenyl-2-quinoxalinecarbonitrile (XIII)、微量の 2-chloro-3-phenylquinoxaline (X) および少量の構造不明物質 (XIV) mp 307° (decomp) が得られる。(XIV) は元素分析値は $C_{21}H_{16}O_3N_2$ に一致し (XIVa) あるいは (XIVb) の構造が考えられるが、これの解明は今後に残す。

なお上に得た (XIII) は別途につぎの通り合成し確認した。すなわち 2-methyl-3-phenylquinoxaline (XV) を二酸化セレンで酸化して 3-phenyl-2-quinoxalinecarboxaldehyde (XVI) とし、その oxime (XVII) を無水酢酸と加熱すると (XIII) が得られる。

(7) phenyl isocyanate との反応¹⁷⁾：(I) を phenyl isocyanate と加熱すると 2-anilino-3-phenylquinoxaline (XVIII) を生成する。その反応過程はつぎのように説明される。

なお上に得た (XVIII) は別途合成して確認した。すなわち 2-chloro-3-phenylquinoxaline (X) を aniline と加熱して、あるいは (X) に phenol を水酸化カリウムの存在下加熱して 2-phenoxy-3-phenylquinoxaline (XIX) に導き、これを aniline と加熱して (XVIII) が得られる。

16) C. Kaneko: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 286(1960).

17) 林: 本誌 81, 1030(1961).

(8) Phenyl lithium との反応: (I) と phenyl lithium とをベンゼン・エーテル中加熱し, 後加水分解すると主として 2,3-diphenylquinoxaline 1-oxide (XX) を生成し, 微量の 2,3-diphenylquinoxaline (XXI) を副生する. この反応過程としてはつぎの推定も可能である.

(9) Phenylmagnesium bromide との反応: (I) と phenylmagnesium bromide とをエーテル中加熱し, 後加水分解すると主として 2,3-diphenylquinoxaline 1-oxide (XX) を生成し, 2,3-diphenyl quinoxaline (XXI) を副生する. 本反応の反応過程については (I) に諸種の Grignard 化合物を作用させた結果を考慮して, つぎのように推定するが詳細については別途に報告する.

(10) シアン化水素との反応: 東野¹⁸⁾ は quinazoline 3-oxide (XXII) にシアン化水素をメタノール中常温で作用させて 4-quinazolinecarbonitrile (XXIII) を得ている. しかし同様の条件下で (I) はシアン化水素と全く反応しない. また封管中でその反応温度を 100° (浴温) に上げてもほとんど反応しない. これは (I) の 3 位の求核試薬に対する活性が, (XXII) の 4 位に比して小さいためである. 一方 Lehmstedt 等¹⁹⁾ は acridine 10-oxide (XXIV) の塩酸塩とシアン化カリウムをエタノール中加熱することにより 9-acridinecarbonitrile (XXV) を得ている. これにならい (I) の塩酸塩とシアン化カリをメタノール溶液として封管中 100° (浴温) に加熱すると, 相当量の (I) も回収するが, 反応生成物の主なものは 3-phenyl-2-quinoxalinecarbonitrile (XIII) で, 少量の 3-phenyl-2-quinoxalinecarboxamide (XXVI) および微量の 3-phenyl-2(1H)-quinoxalinone (VIII) を副生する. この反応過程はつぎのように推定される.

18) T. Higashino: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 9, 635(1961).

19) K. Lehmstedt, H. Klee: Ber. 69, 1157(1936).

なお微量得られる (VIII) の生成過程としては KCN の水溶液中に存在する OH^- が (I) あるいは (XIII) に作用する二通りを考えることができる。

しかし (I) を水酸化カリウムの水溶液と加熱しても、ほとんど反応しないことから i) の過程によらず ii) の過程によることが推定される。事実 (XIII) を水酸化カリウムの水溶液と加熱すると (VIII) を生成するが、これについては (XIII) の化学的性質をとりまとめて別に報告する。

(11) 亜硫酸との反応：(I) のメタノール溶液に二酸化イオウ飽和水溶液を加え放置すると $\text{N} \rightarrow \text{O}$ 基の脱酸素反応が行なわれ 2-phenylquinoxaline (II) が生成する。この反応過程としてはつぎの 2 通りが考えられる。

主としてどの経路をたどって反応が進行するかを推定するために 2-phenylquinoxaline 1,4-dioxide (III)

および 2,3-diphenylquinoxaline 1-oxide (XX) について本反応を検討した。その結果 (III) からは好収量で 2-phenylquinoxaline 1-oxide (XXVII) を生成し、同時に微量の 2-phenylquinoxaline (II) を副生する。(XX) の場合には微量の 2,3-diphenylquinoxaline (XXI) が生成する以外ほとんど原料を回収した。

すなわち N→O 基の α 位に置換基がない場合には反応は容易に進行するが、 α 位にフェニル基がある場合には反応に抵抗を示すことが明らかである。以上より本反応に考えられる 2 経路は主として (B) を経由するものと推定し、(III) および (XX) の場合、N→O 基の α 位にあるフェニル基は (B) のような付加体の形成を妨げるために反応に抵抗を示すものと解釈する。しかし (III) および (XX) の場合、微量ながら (II) および (XXI) が得られることは本反応において若干は (A) 経路の過程をたどる可能性を示している。

(12) ヒドラジンとの反応: 東野¹⁸⁾ は quinoxaline 3-oxide (XXII) に常温でヒドラジンを作用させて 4-hydrazinoquinoxaline (XXV) を得ているが、同様条件下では全く反応しない。またメタノールを溶媒として加熱還流してもほとんど原料を回収する。すなわちシアン化水素との反応結果と同じく、(I) における 3 位の求核試薬に対する活性が (XXII) における 4 位に比較して小なることを示すものである。

実験の部

2-Phenylquinoxaline (II) *o*-phenylenediamine 4.4 g, 1-hydroxyiminoacetophenone 6 g を 50% AcOH 40 cc に溶かし、沸騰水浴上 5 min 加熱。後 H_2O 150 cc を加え、10% NaOH でアルカリ性とし、析出した結晶を濾取、水洗、風乾後 MeOH より再結。白色または微黄色板状晶。mp 78° .²⁰⁾ 収量 6.5 g (78%)。

2-Phenylquinoxaline 4-oxide (I) i) (II) 10 g を C_6H_6 100 cc に溶かし、これにモノ過フタル酸の Et_2O 溶液 (1 cc 中活性酸素 0.013 g) 100 cc を加え、冷蔵庫中 (10° 以下) に 3 日放置。結晶が析出。溶媒は傾斜して捨て、残る結晶は 10% K_2CO_3 でアルカリ性として CHCl_3 で抽出。 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去。残る結晶をベンゼン・石油ベンジン (bp $60\sim 80^\circ$) より再結。黄色針晶。mp 138° .⁴⁾ (I) を得。収量 8.4 g (78%)。

ii) (II) 5 g を AcOH 30 cc に溶かし、これに 30% H_2O_2 4.1 g を加えて $75\sim 80^\circ$ (浴温) に 6 hr 加熱。後減圧濃縮して H_2O 50 cc を加える。析出した結晶を濾取、水洗、風乾後石油ベンジン (bp $60\sim 80^\circ$) より再結。黄色針晶。mp 138° , (I) を得。収量 4.9 g (90%)。なお石油ベンジン難溶物質が微量残る。これを MeOH より再結。黄色針晶。mp 202° .⁴⁾ 2-phenylquinoxaline 1,4-dioxide (III) である。

(I) の接触還元 (I) 500 mg を MeOH 10 cc に溶かし、Raney Ni (Ni-Al 合金 1 g より調製¹⁰⁾) を触媒として常温常圧下接触還元。急速に 1 mol の H_2 を吸収して反応は停止。触媒を濾去後溶媒を留去。残渣を

石油ベンジン (bp 60~80°) より再結. 微黄色針晶. mp 78°. (II) を得. 収量 400 mg (87%).

(I) と PCl_3 との反応 (I) 500 mg を CHCl_3 8 cc に溶かし, 氷冷下これに PCl_3 0.6 g を加える. 10 min 加熱還流. 冷後分液ロート中で氷片を浮かべた conc NH_4OH と振る. CHCl_3 層を水洗, Na_2SO_4 で乾燥. 溶媒を留去. 残渣を石油ベンジン (bp 60~80°) より再結. 微黄色針晶. mp 78°. (II) を得. 収量 220 mg (48%).

AcOH 中 (I) と H_2O_2 との反応 (I) 500 mg を AcOH 4 cc に溶かし, 30% H_2O_2 0.4 g を加えて 100° (浴温) で 12 hr 加熱. 後減圧濃縮して, 適当量の水を加える. 橙色粘稠物質が析出するが放置すると固化. これを汙取, 水洗, 風乾後 MeOH より再結. 黄色針晶. mp 202°. 2-phenylquinoxaline 1,4-dioxide (III) を得. 収量 340 mg (64%).

KOH の存在下 (I) と H_2O_2 との反応 KOH 1 g を 50% MeOH 10 cc に溶かし, これに (I) 1 g を懸濁. 加温しよくかきまぜながら 30% H_2O_2 を徐々に加える. 結晶が溶失して橙色溶液となつたら放冷. AcOH 3 cc を加えると粘稠物質が析出するが, 放置すると固化. これを汉取, 水洗, 風乾後, ベンゼン・MeOH より再結 (活性炭処理). 白色砂状晶. mp 222~223° (decomp), 300 mg を得. この再結晶母液より (I) 100 mg を回収. mp 222~223° (decomp) の物質は FeCl_3 により紫褐色を呈す. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ON}_2$. Anal. Calcd. C 74.27, H 4.79, N 13.33. Found C 74.0, H 4.7, N 13.0. 2-phenylbenzimidazole 3-oxide (IV) と推定.

(IV) の接触還元 (IV) 200 mg を MeOH 8 cc に溶かし, Raney Ni (Al-Ni 合金 1 g より調製¹⁰⁾) を触媒として常温常圧下で接触還元. 急速に H_2 を吸収して反応は停止. 触媒を汉去, 溶媒を留去, 残渣を MeOH より再結. 白色針状晶, mp 287~288°, 収量 170 mg. 別途²¹⁾ に合成した 2-phenylbenzimidazole (VII) と一致.

(I) と Ac_2O との反応 (I) 500 mg を Ac_2O 6 cc に溶かし, 1 hr 加熱還流. 減圧濃縮後 Na_2CO_3 水を加えてアルカリ性とし, CHCl_3 で抽出. CHCl_3 抽出液を 2N NaOH で振つて, NaOH 層と CHCl_3 層とに分けて処理. NaOH 層は AcOH 酸性として CHCl_3 抽出, 10% Na_2CO_3 , ついで H_2O で洗い, Na_2SO_4 で乾燥. 溶媒を留去. 残渣を MeOH より再結. 淡黄色針状晶. mp 247°. 3-phenyl-2(1H)-quinoxalinone (VIII). 収量 65 mg.

CHCl_3 層は水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去. 淡黄色針状晶, mp 243°. 収量 240 mg. Anal. Found C 77.3, H 4.0, N 12.8. 本物質 (IX) の構造は不明であるが, 現在検討中である.

なお (I) と Ac_2O とは 100° (浴温) ではほとんど反応せず, 原料回収に終わる.

(I) と SO_2Cl_2 との反応 (I) 500 mg を SO_2Cl_2 5 cc に徐々に加え, 水浴上 5 min 加熱還流. 過剰の SO_2Cl_2 を留去後, 10% Na_2CO_3 でアルカリ性として CHCl_3 で抽出. Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去, 残渣を石油ベンジン (bp 60~80°) で再結. 白色針状晶, mp 128°. 収量 500 mg. $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{N}_2\text{Cl}$ (2-chloro-3-phenylquinoxaline (X)) Anal. Calcd. C 69.85, H 3.74, N 11.64. Found C 69.9, H 3.8, N 11.5. なお (X) は次の (VIII) と POCl_3 との反応によっても得られる.

(VIII) と POCl_3 との反応 (VIII) 100 mg に POCl_3 2 g を加えて加熱. 結晶溶失後 1 min 煮沸. 放冷後氷片を浮かべた conc NH_4OH 中にあげ, CHCl_3 で抽出. 3% NaOH ついで H_2O で洗い, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去, 残渣を石油ベンジン (bp 60~80°) で再結. 白色針晶. mp 128°. 収量 100 mg. 先に得た (X) と一致.

(I) と TsCl およびアルカリとの反応 (I) 300 mg を CHCl_3 5 cc に溶かし, TsCl 250 mg を加えて 10 min 加熱還流. 冷後 10% K_2CO_3 でよく洗い, 後 5% NaOH で抽出. NaOH 層と CHCl_3 層とを分けて処理.

NaOH 層は AcOH 酸性とし, 析出した結晶を汉取. MeOH より再結. 淡黄色針状晶. mp 247°. (VIII) を得. 収量 15 mg (5%).

CHCl_3 層は水洗後, Na_2SO_4 で乾燥, 濃縮後, 活性 Al_2O_3 (200 mesh) 10 cc のカラムを通し, まず石油ベンジン (bp 60~80°) で, ついで CHCl_3 で溶出. 石油ベンジン溶出液よりは白色針状晶. mp 128°, (X) を得. 収量 200 mg (62%). CHCl_3 溶出液よりは黄色針状晶. mp 138°. (I) を回収. 回収量 50 mg (17%).

(X) のアルカリによる加水分解 (X) 100 mg に 10% NaOH 10 cc を加え, 結晶が溶失するまで還流. 1.5 hr を要す. 冷後 AcOH 酸性とし CHCl_3 で抽出. 10% Na_2CO_3 ついで H_2O で洗い, Na_2SO_4 で乾燥. 溶媒を留去, 残渣を MeOH で再結. 淡黄色針状晶. mp 247°. (VIII) を得. 収量 70 mg (78%).

(I) と Benzoyl chloride および KCN との反応 (I) 500 mg を CHCl_3 10 cc に溶かし, これに BzCl 0.4 g を加え, ついで KCN 0.2 g を結晶のもま加えて 4.5 hr よく振盪. KCl のほかに針状結晶が析出. 一夜放置後 10% Na_2CO_3 を加え, さらに適当量の CHCl_3 を加えて結晶を溶かし, その CHCl_3 層を 10% Na_2CO_3 でよく洗い, 後 3% NaOH で抽出して, NaOH 層と CHCl_3 層とに分けて処理. まず NaOH 層は AcOH 酸性として析出した結晶を汉取, 水洗, 風乾後 MeOH より再結. 淡黄色針状晶, mp 247°. (VIII) を得. 収量 300 mg (60%).

CHCl_3 層は水洗, Na_2SO_4 で乾燥後, 溶媒を留去し, 残渣はベンゼンを溶媒として活性 Al_2O_3 (200 mesh) 20

21) E. L. Hölljes, Jr., E. C. Wagner: J. Org. Chem. 9, 31(1944).

22) Beilstein's 24, 209.

cc のカラムを通し, まずベンゼンで, ついで MeOH で溶出. ベンゼン溶出液はベンゼンを留去した残渣を石油ベンジン (bp 60~80°) で再結. 石油ベンジンに比較的難溶物と易溶物とに分別. 前者は白色針晶, mp 163°. ²³⁾ C₁₅H₉N₃. Anal. Calcd. C 77.90, H 3.92, N 18.17. Found C 78.1, H 3.9, N 17.8. 後記の別途合成により得た 3-phenyl-2-quinoxalinecarbonitrile (XIII) と一致. 収量 40 mg (8%). 後者は白色針晶. mp 128°. (X) を得. 収量は微量. MeOH 溶出液は溶媒を留去した残渣を MeOH より再結. 白色針晶. mp 307° (decomp). C₂₁H₁₆O₃N₂. Anal. Calcd. C 73.24, H 4.68, N 8.14. Found C 73.5, H 5.0, N 8.5. (XIVa) あるいは (XIVb) などに相当するが, その構造については検討中である. 収量 30 mg.

2-Methyl-3-phenylquinoxaline (XV) より (XIII) の合成 (XV) 500 mg を AcOMe 5 cc に溶かし, SeO₂ 400 mg を加えて 4 hr 還流. 溶媒を留去, 残渣をベンゼンで浸出. ベンゼンを留去して残渣をベンゼン・石油ベンジン (bp 60~80°) より再結. 橙色針状晶. mp 133.5°. C₁₅H₁₀ON₂ (3-phenyl-2-quinoxalinecarboxaldehyde (XVI)) Anal. Calcd. C 76.91, H 4.30, N 11.96. Found C 76.7, H 4.3, N 11.7. 収量 350 mg (66%).

ついで (XVI) 250 mg を MeOH 5 cc に溶かし, AcONa 120 mg NH₄OH·HCl 100 mg を加え 2 hr 還流. 溶媒を留去後, Ac₂O 2 cc を加えて 30 min, ついで H₂O 20 cc を加えて 15 min 還流. 冷後 K₂CO₃ でアルカリ性として CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒を留去, 残渣はベンゼンを溶媒として活性 Al₂O₃ (200 mesh) 10 cc のカラムを通して精製. さらに石油ベンジン (bp 60~80°) より再結. 白色針状晶. mp 163°. ²³⁾ (XIII) を得. 収量 200 mg (80%).

(I) と Phenylisocyanate との反応 (I) 500 mg を CHCl₃ 6 cc に溶かし, C₆H₅NCO 350 mg を加え, 溶媒を揮散させながら沸騰水浴で 2 hr 加熱. 後ベンゼンを溶媒として活性 Al₂O₃ (200 mesh) 20 cc のカラムを通し, ベンゼンで溶出して吸着能の小さい部分, やや大きい部分とに分ける. 前者より得られた結晶はベンゼン・MeOH より再結. 黄色針状晶. mp 112~113°. C₂₀H₁₃N₃. Anal. Calcd. C 80.78, H 5.09, N 14.13. Found C 80.5, H 5.0, N 14.0. 後記の別途合成により得た 2-anilino-3-phenylquinoxaline (XVIII) と一致. 収量 120 mg (17%).

後者よりは黄色針状晶. mp 138°, (I) を得. 回収量 400 mg (80%).

2-Phenoxy-3-phenylquinoxaline (XIX) (X) 400 mg, PhOH 1.1 g, KOH 100 mg を混ぜ, 130° (浴温) に 1.5 hr 加熱. 冷後 10% NaOH 10 cc を加え, CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒を留去. 残渣は石油ベンジンより再結. 白色針状晶. mp 150°. C₂₀H₁₄ON₂ (XIX) Anal. Calcd. C 80.51, H 4.73, N 9.39. Found C 80.3, H 4.8, N 9.2. 収量 430 mg (88%).

2-Anilino-3-phenylquinoxaline (XVIII) i) (X) 200 g, PhNH₂ 1 g を 190° (浴温) で 3.5 hr 加熱. 冷後 AcOH 0.5 cc, H₂O 5 cc を加えると粘稠物質が析出するが, これに MeOH 少量を加えると固化. これを濾取し MeOH より再結 (活性炭処理), 黄色柱状晶, mp 113°. さきに得た (XVIII) と一致. 収量 130 mg (60%).

ii) (XIX) 150 mg, PhNH₂ 1 g を封管中 200° (浴温) で 5 hr 加熱. 冷後 AcOH 1 cc, H₂O 5 cc を加える. 粘稠物質が析出するが, 放置すると固化. これを濾取, 風乾後 MeOH より再結. (XIX) は (XVIII) に比し MeOH に難溶故両者を分別する. (XIX) の回収量 50 mg (33%). (XVIII) は黄色柱状晶. mp 113°. 収量 70 mg (46%).

(I) と PhLi との反応 (I) 1.0 g をベンゼン 10 cc に溶かし, これに Li 50 mg, ブロムベンゼン 1.0 g よりつくった PhLi の Et₂O 溶液 20 cc を氷冷下徐々に加える. 液は暗赤色を呈す. 7.5 hr 静かに還流. 冷後氷上にあけ 20% H₂SO₄ 10 cc を加えて水浴上 5 min 加温. 冷後 K₂CO₃ でアルカリ性とし, 析出した LiCO₃ を濾去後 CHCl₃ で抽出. Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去. 残渣はベンゼンを溶媒として活性 Al₂O₃ (200 mesh) 20 cc のカラムを通し, ベンゼンで溶出. 吸着能の小さい部分より得た微量の結晶は MeOH より再結して白色針状晶. mp 125°. ²⁴⁾ 2,3-diphenylquinoxaline (XXI) と一致. 次のフラクションより得た結晶はベンゼン・石油ベンジン (bp 60~80°) より再結して白色針状晶. mp 197°. ⁴⁾ 2,3-diphenylquinoxaline 1-oxide (XX) と一致. 収量 760 mg (54%).

(I) と C₆H₅MgBr との反応 ブロムベンゼン 800 mg, Mg 170 mg より Et₂O 10 cc 中で C₆H₅MgBr の溶液をつくり, これを氷冷下 (I) 500 mg, ベンゼン 10 cc の溶液中に徐々に加える. 加えはじめは暗褐色沈殿が析出するが, 加えていく程に沈殿は溶失し赤橙色の溶液となる. さらに Et₂O 10 cc を加えて 6 hr 還流. 暗褐色沈殿が析出. 放冷後飽和 NH₄Cl 液 40 cc を加えて振盪. ベンゼン・Et₂O と H₂O 層とに分け H₂O 層はさらに CHCl₃ で抽出して, その CHCl₃ 層はさきのベンゼン・Et₂O 層と合し, Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去. 残渣は少量の CHCl₃ に溶解して, 活性 Al₂O₃ (200 mesh) 20 cc のカラムに入れ, まず石油ベンジン (bp 60~80°) で, ついでベンゼンで溶出. 石油ベンジン溶出液より溶媒を留去して得た結晶は石油ベンジン (bp 60~80°) より再結. 白色針状晶. mp 125°. (XXI) を得. 収量 160 mg (25%). ベンゼン溶出液より溶媒を留去して得た結晶はベンゼンより再結. 黄色柱状晶. mp 197°. (XX) を得. 収量 460 mg (69%).

(I) と HCN との反応 i) (I) 500 mg を MeOH 5 cc に溶かし, これに HCN 0.2 cc を加え封管中常温に一夜放置後溶媒を留去して原料をほとんど回収. また同様処方で 100° (浴温) に 3 hr 加熱. 後溶媒を留去して原料をほとんど回収.

ii) (I) 450 mg を 10% HCl 0.4 cc, MeOH 4 cc に溶かし, KCN 300 mg, H₂O 1 cc の溶液を加え, 封管

中 100° (浴温) で 2 hr 加熱. 放冷すると結晶化. これを減圧下蒸発乾固し. 残渣をデシケータ中に乾燥. この無機物質含有の残渣はベンゼンを溶媒として活性 Al_2O_3 (200 mesh) 20 cc のカラムを通し, まずベンゼン, ついで CHCl_3 , 最後に MeOH で溶出. ベンゼン溶出液より溶媒を留去して得た結晶はベンゼン・石油ベンジン (bp 60~80°) より再結して白色針状晶. mp 163°. (XII) を得. 収量 180 mg (39%). CHCl_3 溶出液の第 1 フラクションより溶媒を留去して得た結晶は黄色針状晶. mp 138°. (I) を回収. 回収量 170 mg (38%). CHCl_3 溶出液の第 2 フラクションより溶媒を留去して得た結晶はベンゼンより再結して白色針状晶. mp 198~199°. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ON}_3$. Anal. Calcd. C 72.27, H 4.45, N 16.86. Found C 72.6, H 4.4, N 16.8. 3-phenyl-2-quinoxalincarboxamide (XXVI) と推定. 収量 40 mg (8%). 最終の MeOH 溶出液より溶媒を留去して得た結晶は MeOH より再結して淡黄色針状晶. mp 247°. (VII) を得る. 収量 20 mg (4%).

(I) と KOH との反応 (I) 250 mg を MeOH 5 cc に溶かし, 50% KOH 1 cc を加えて 3 hr 加熱還流. 後減圧下濃縮し CHCl_3 および H_2O を加えて振り, CHCl_3 層は 10% NaOH で洗う. NaOH 層はさきの H_2O 層と合し, AcOH 酸性とするも何れも得られない. CHCl_3 層は Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去して (I) をほとんど回収.

(I) と H_2SO_3 との反応 (I) 200 mg を MeOH 20 cc に溶かし, これに飽和 SO_2 水溶液 20 cc を加え 2 日放置. 減圧濃縮後 NH_4OH を加え減圧下蒸発乾固. 残渣は石油ベンジン (bp 60~80°) より再結 (無機物は除去). 黄色針状晶. mp 138°. (I) である. 回収量 80 mg (40%). この再結晶母液を濃縮して得た結晶は石油ベンジン (bp 60~80°) あるいは MeOH より再結, 白色板状晶. mp 78°. (II) を得. 収量 80 mg (42%).

(III) と H_2SO_3 との反応 (III) 110 mg を MeOH 20 cc に溶かし, これに飽和 SO_2 水溶液 20 cc を加え 4 日放置. 減圧濃縮後 NH_4OH を加え減圧下蒸発乾固. 残渣 (無機物含有のまま) はベンゼンを溶媒として活性 Al_2O_3 (200 mesh) 10 cc のカラムを通しベンゼンで溶出. 吸着能の小さい第 1 フラクションより得られる微量の結晶は石油ベンジン (bp 60~80°) より再結して, 白色板状晶. mp 78°. (II) を得. ついで第 2 フラクションより得られた結晶は石油ベンジン (bp 60~80°) より再結して, 白色針晶. mp 154°. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ON}_2$. Anal. Calcd. C 75.65, H 4.54, N 12.61. Found C 75.8, H 4.6, N 12.6. 2-phenylquinoxaline 1-oxide (XXVII) と推定. 収量 80 mg (78%).

(XXVII) の接触還元 (XXVII) 170 mg を MeOH 10 cc に溶かし, Raney Ni (Ni-Al 合金 1 g より調製¹⁰⁾) を触媒として常温常圧下接触還元. 速やかに H_2 を吸収して反応は停止. 触媒を除去, 溶媒を留去, 得られた結晶は石油ベンジン (bp 60~80°) より再結. 白色板状晶. mp 78°. (II) を得. 収量 140 mg (90%).

(XX) と H_2SO_3 との反応 (XX) 200 mg を MeOH 70 cc に溶かし, これに飽和 SO_2 水溶液 20 cc を加え 4 日放置. 減圧濃縮後 NH_4OH を加え減圧下蒸発乾固. 残渣 (無機物含有のまま) はベンゼンを溶媒として活性 Al_2O_3 (200 mesh) 20 cc のカラムを通し, ベンゼンで溶出. 吸着能の小さい第 1 フラクションより得られる微量の結晶は石油ベンジン (bp 60~80°) より再結して, 白色針状晶, mp 125°. (XXI) を得. ついで第 2 フラクションより得られる結晶は石油ベンジン (bp 60~80°) より再結して, 白色針状晶. mp 197°. (XX) を得. 回収量 180 mg (90%).

(I) と $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{NH}_2$ との反応 (I) 100 mg を MeOH 6 cc に溶かし, $\text{NH}_2\cdot\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (80%) 45 mg を加えて, 1 夜放置. あるいは 4.5 hr 加熱還流. 後溶媒を留去, 残渣を石油ベンジン (bp 60~80°) より再結して, いずれの場合にも (I) をほとんど回収.

本研究は昭和 36 年度文部省科学研究費によつた. 元素分析を施行された 斎藤佳子, 中島すみ子の両氏に感謝します.

静岡薬科大学