Phenoxazine 関連化合物の研究 (第 1 報) 1,2-Dihydro-3H-pyrazino-
[3,2,1-*kl*]phenoxazine の合成

白井秀明, 早崎孝則, 安尾悠紀
名古屋市立大学薬学部¹⁾

Studies on Phenoxazine Related Compounds. I. Synthesis of
1,2-Dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine

HIDEAKI SHIRAI, TAKANORI HAYAZAKI and HARUNORI YASUO
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University¹⁾

(Received October 3, 1969)

Dehydrative cyclization of 1-aminophenoxazine-10-ethanol (VI), obtained on reduction of the corresponding nitrocompound (IV), with phosphorus pentoxide afforded 1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (VII). This new four-ringed nitrogen heterocycle was also synthesized by the following three routes.

- 1) Reduction of 1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine-1,2-dione (XI), prepared from 1-aminophenoxazine (VIII) and oxalyl chloride.
- 2) Detosylation of 3-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (X), prepared from 1-tosylaminophenoxazine (IX) and ethylene dibromide.
- 3) Reduction of 3-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine-1,2-dione (XIII), prepared from IX and oxalyl chloride.

著者らは phenoxazine 誘導体とその薬理作用の関係を究明する目的で phenoxazine 核の増環反応を企図し、まず phenoxazine に pyrazine 核が融合した 1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (VII) の合成を試み一連の知見を得たので報告する。

o-Aminophenol と尿素を熔融縮合して得られる 2-benzoxazolinone (I)²⁾ に ethylene chlorohydrine を作用させて 3-(β-hydroxyethyl)-2-benzoxazolinone (II) とし、これをエタノール性水酸化ナトリウムで加水分解すれば 2-(2-hydroxyphenyl)aminoethanol (III) となる。本物質は空气中不安定で、すみやかに褐色樹脂状物となるため精製することなく、直ちに酢酸ナトリウム存在下にエタノール中で 2,6-dinitrochlorobenzene と加熱還流し、ついで熱時アルカリ処理したところ 1-nitrophenoxazine-10-ethanol (IV) を mp 117—119° の鮮紅色プリズム晶として得た。IV を 1-nitrophenoxazine (V) と ethylene chlorohydrine より直接合成する目的でベンゼ

Chart 1

1) Location: Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya.

2) T. Takahashi, F. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **6**, 378 (1958).

ルエンにかえて 4 時間還流したところ、同一の油状物を 75% の好収率で得ることに成功した。この油状物はアルミナ-ベンゼンによるカラムクロマトグラフィーのみでも十分精製できるが、真空蒸留に付せば 148—150° (0.04 mmHg) で留出する。本品ならびにそのピクラートの元素分析値は VII の組成によく一致し、IR スペクトルにおいては VI に見られた第 1 級アミンの ν_{NH_2} 3350, 3280 cm^{-1} の吸収が消失して新たに第 2 級アミンの ν_{NH} 3325 cm^{-1} の吸収が現われ、また NMR スペクトルは 3.05—3.92 τ に aromatic proton の 7H, 6.41 τ に >NH の 1H, そして 6.53 τ に $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$ の 2 組の methylene の 4H が認められることなどより、目的の閉環体 VII であることは確実である。

VII の合成法として、このほかつぎに述べる諸経路についても検討した。

第 1 は V を還元して得られる 1-aminophenoxazine (VIII)⁴⁾ のピリジン溶液中に tosyl chloride を作用させて 1-tosylaminophenoxazine (IX) とし、無水キシレン中、ナトリウムヒドリドでいったんナトリウム塩としたのち、ethylene dibromide を反応させて 3-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-kl]phenoxazine (X) を得、これを常法にしたがって 90% 硫酸と攪拌するか、あるいは 70% エタノール中で NaBH_4 、炭酸カリウムの存在下に 100 W 高圧水銀ランプを照射して脱トシル化するものであり、第 2 は VIII の無水エーテル溶液に無水炭酸カリウムの存在のもと -15° で oxalyl chloride を作用させて 1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-kl]phenoxazine-1,2-dione (XI) とし、 LiAlH_4 で還元する方法である。これら二方法によつて得られた無色油状物はいずれもさきに合成した 1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-kl]phenoxazine (VII) にまったく一致した。しかし第 2 の方法では中間体のラクタム体 XI の生成は極めて悪く、主成績体は mp $>300^\circ$ の黄色針状晶 XII であった。

XII は $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$ の組成に合致し、IR スペクトルは 1660 cm^{-1} における $\nu_{\text{C=O}}$ の吸収が N,N'-diphenyl-oxalamide のスペクトルに類似することから N,N'-di(1-phenoxazinyl)oxalamide と考えられる。これは側鎖の窒素の塩基度と核窒素の塩基度との間に差があり、側鎖に oxalyl chloride が優先的に反応するためと思われる。そこで第 3 の方法として両方の窒素の塩基性がほぼ等しいと考えられる IX にナトリウムヒドリドの存在下、 -15° で oxalyl chloride を作用させたところ好収率で 3-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-kl]phenoxazine-1,2-dione (XIII) を得た。この際反応条件を強くして温度を 0° にすると XIII の生成は認められずビス体 N,N'-bis[tosyl(1-phenoxazinyl)]oxalamide (XIV) となった。この XIII を LiAlH_4 と処理すると還元と同時に脱トシル化が起り、目的の VII が得られた。かくして合成した VII に 5% エタノール性水酸化カリウム中で methyl iodide, tosyl chloride をそれぞれ作用させれば反応は容易に進行して対応する誘導体 3-methyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-kl]phenoxazine (XV), 3-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-kl]phenoxazine (X) となった。

VII ならびにその誘導体の薬理試験については別に報告する予定である。

実 験 の 部

3-(β -Hydroxyethyl)-2-benzoxazolinone (II) Na 1.9 g を無水 EtOH 50 ml に溶解し、これに 2-benzoxazolinone (I) 6.2 g, ethylene chlorohydrine 5.2 ml を加えて 6 hr 還流後、溶媒留去、残留物に水を加え 1 夜放置。析出物を濾取、水洗、熱湯より再結晶すれば無色針状晶 7 g (85%) を得。mp 100—101°。Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$: C, 60.32; H, 5.06; N, 7.82. Found: C, 60.52; H, 5.09; N, 7.55. IR cm^{-1} : ν_{OH} 3350, $\nu_{\text{C=O}}$ 1750 (KBr).

2-(2-Hydroxyphenyl)aminoethanol (III) II 13 g を KOH 20 g を含む MeOH 70 ml に溶解し N_2 気流中で 2 hr 還流後、溶媒留去、AcOH 酸性とし ether 抽出、5% Na_2CO_3 、水で洗浄、乾燥。Ether 留去すれば淡黄色油状物 11 g (98%) を得。本品は精製することなく直ちにつぎの反応に使用した。

1-Nitrophenoxazine-10-ethanol (IV) III 11 g, 2,6-dinitrochlorobenzene 14 g に EtOH 60 ml, 2N AcONa 40 ml を加え N_2 気流中 4 hr 攪拌還流後、熱時 2N NaOH 70 ml を加え、さらに 30 min 煮沸還流。冷後、水に注ぎ析出物を ether にとり水洗、乾燥。Ether 留去し得られる粗結晶をシリカゲル-ベンゼンによるカラムクロマトグラフィーに付して最初に溶出する画分を集め、濃縮乾固。Ether-石油エーテルより再結晶すれば鮮紅色プリズム晶 2 g (10%) を得。mp 118—119°。Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 61.76; H, 4.44; N, 10.29. Found: C, 61.72; H, 4.48; N, 10.24. IR cm^{-1} : ν_{OH} 3500; ν_{NO_2} 1533, 1350 (KBr).

1-Aminophenoxazine-10-ethanol (VI) IV 2 g を温 EtOH 20 ml にけん濁し $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 7 g, conc. HCl

4) V.G. Samolovova, T.V. Gortinskaya, M.N. Shchukina, Z. Obshch. Khim., 31, 1492 (1961).

16 ml を加えて 2 hr 攪拌還流. 冷後 20% NaOH で中和し ether 抽出, 水洗, 乾燥. Ether 留去して得られる粗結晶を ether-石油エーテルより再結晶すれば無色針状晶 1.5 g (86%) を得. mp 132—133°. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{14}O_2N_2$: C, 69.40; H, 5.83; N, 11.57. Found: C, 69.60; H, 6.14; N, 11.60. IR cm^{-1} : ν_{NH_2} 3350, 3280 (KBr).

1,2-Dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (VII) a) VI 0.35 g, P_2O_5 3 g を無水トルエン 20 ml に加え 4 hr 攪拌還流後, 水中に注ぎ Na_2CO_3 アルカリ性とし ether 抽出, 水洗, 乾燥. Ether 留去し得られる油状物をアルミナ-ベンゼンによるカラムクロマトグラフィーに付して最初に溶出する画分を集め, 溶媒留去すれば無色油状物 0.25 g (75%) を得. 本品を真空蒸留に付せば 148—150° (0.04 mmHg) で留出する. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{12}ON_2$: C, 74.96; H, 5.39; N, 12.49. Found: C, 75.01; H, 5.40; N, 12.80. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3300 (film). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 248 (4.19), 320 (3.59). NMR τ : 6.53 (4H, s., $>NCH_2CH_2-NH-$); 6.41 (1H, s., $>NH$); 3.49 (7H, m., aromatic proton) (in $COCl_2$). ピクラー: 赤色針状晶 (EtOH). mp 139—141° (decomp.). *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{12}ON_2 \cdot picrate$: C, 52.97; H, 3.30; N, 15.45. Found: C, 52.98; H, 3.35; N, 15.50.

b) X 0.36 g に 90% H_2SO_4 10 ml を加え N_2 気流中室温で 7 日間攪拌後, NH_4OH アルカリ性とし ether 抽出, 以下 a) の場合と同様操作すれば無色油状物 0.09 g (42%) を得. 本品の IR, さらにピクラーの融点, IR は a) 法より得られたものに一致.

c) X 0.5 g, $NaBH_4$ 0.2 g, Na_2CO_3 0.2 g を 70% EtOH 100 ml に混じ, N_2 気流中 100 W 高圧水銀ランプ照射下に 20—27° で 10 hr 攪拌. つぎに減圧濃縮して水 50 ml を加え, 5% HCl で過剰の $NaBH_4$ を分解したのち, Na_2CO_3 アルカリ性とし ether 抽出, 以下 a) の場合と同様操作すれば無色油状物 0.21 g (71%) を得. 本品の IR, さらにピクラーの融点, IR は a) 法より得られたものに一致.

d) XI 0.3 g, 無水 ether 20 ml の混液に $LiAlH_4$ 0.3 g を加え 20 hr 攪拌還流. 冷後少量の水を加えて過剰の $LiAlH_4$ を分解し汙過. 汙液を水洗, 乾燥, 以下 a) の場合と同様操作すれば無色油状物 0.03 g (12%) を得. 本品の IR, さらにピクラーの融点, IR は a) 法より得られたものに一致.

e) XIII 0.5 g, 無水 ether 30 ml の混液に $LiAlH_4$ 0.5 g を加え, 以下 d) の場合と同様操作すれば無色油状物 0.03 g (11%) を得. 本品の IR, さらにピクラーの融点, IR は a) 法より得られたものに一致.

1-Tosylaminophenoxazine (IX) VIII 2.8 g, 無水ピリジン 40 ml の溶液に TsCl 3 g を少量のピリジンに溶かしたものを冷時, 徐々に加水浴上 2 min 加温した後, 直ちに氷水中に注ぎ析出物を汙取, 5% HCl, 水で洗浄. EtOH より再結晶すれば無色針状晶 3.6 g (72%) を得. mp 230—232° (decomp.). *Anal.* Calcd. $C_{19}H_{16}O_3N_2S$: C, 64.75; H, 4.58; N, 7.95. Found: C, 64.81; H, 4.62; N, 8.00. IR cm^{-1} : ν_{SO_2} 1330, 1160 (KBr). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 283 (4.52), 322 (3.81).

3-Tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (X) a) IX 1 g, 50% NaH 0.48 g に無水キシレン 20 ml を加え N_2 気流中 9 hr 攪拌還流後, 放冷し ethylene dibromide 0.3 ml を加えて, さらに N_2 気流中 20 hr 攪拌還流. 冷後 NH_4Cl 0.5 g を含む水 50 ml に注ぎ ether 抽出, 水洗, 乾燥. 溶媒留去しシリカゲル-ベンゼンによるカラムクロマトグラフィーで精製, EtOH より再結晶すれば無色プリズム晶 0.6 g (53%) を得. mp 131—132°. *Anal.* Calcd. $C_{21}H_{18}O_3N_2S$: C, 66.70; H, 4.80; N, 7.41. Found: C, 66.86; H, 4.92; N, 7.42. IR cm^{-1} : ν_{SO_2} 1350, 1160 (KBr). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 238 (4.52), 322 (3.81).

b) VII 0.2 g, 5% EtOH 性 KOH 10 ml の溶液に TsCl 0.2 g を加え水浴上数分間加温したのち, 氷水中に注ぎ ether 抽出, 水洗, 乾燥. Ether 留去し EtOH より再結晶すれば無色プリズム晶 0.28 g (84%) を得. 本品は a) 法で得られた結晶と混融するも融点降下せず, IR も一致.

1,2-Dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine-1,2-dione (XI) および N,N'-Di(1-phenoxazinyl)oxalamide (XII) VIII 3 g, K_2CO_3 粉末 3 g, 無水 ether 300 ml の混液に -15° で oxalyl chloride 2 g を無水 ether 50 ml に稀釈したものを激しく攪拌しながら滴下. ついで 0° で 3 hr 攪拌続行し析出物を汙取, 5% HCl, 水で洗浄, 乾燥して得た灰白色粉末を熱 EtOH で抽出. 抽出液を濃縮乾固し, 昇華法により精製すれば無色針状晶 XI 0.3 g (9%) を得. mp >300°. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_8O_3N_2$: C, 66.66; H, 3.20; N, 11.11. Found: C, 66.78; H, 3.25; N, 11.31. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1745, 1660 (KBr). 熱 EtOH 抽出残渣をピリジン-水より再結晶すれば黄色針状晶 XII 2.6 g (76%) を得. mp >300°. *Anal.* Calcd. $C_{26}H_{18}O_4N_4$: C, 69.32; H, 4.03; N, 12.44. Mol. wt., 450. Found: C, 69.22; H, 4.14; N, 12.65. Mol. wt., 465 (Rast 法). IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1660 (KBr).

3-Tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine-1,2-dione (XIII) IX 1 g, 無水キシレン 40 ml の混液に 50% NaH 0.3 g を加え N_2 気流中 6 hr 攪拌還流後, -15° で oxalyl chloride 0.4 g を無水キシレン 10 ml に稀釈したものを滴下, 同温度で 1 hr 攪拌し, さらに 0° で 2 hr 攪拌. つぎに NH_4Cl 0.5 g を含む水 50 ml に注ぎ, $CHCl_3$ 抽出, 水洗, 乾燥. 溶媒留去しシリカゲル- $CHCl_3$ によるカラムクロマトグラフィーで精製, ベンゼン-EtOH より再結晶すれば淡黄色針状晶 0.8 g (69%) を得. mp 210—211°. *Anal.* Calcd. $C_{21}H_{14}O_5N_2S$: C, 62.07; H, 3.47; N, 6.89. Found: C, 62.20; H, 3.53; N, 6.85. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1740, 1695; ν_{SO_2} 1355, 1180 (KBr).

N,N'-Bis[tosyl(1-phenoxazinyl)]oxalamide (XIV) IX 0.5 g, 無水キシレン 20 ml の混液に 50% NaH 0.15 g を加え N_2 気流中 6 hr 攪拌還流後, 0° で oxalyl chloride 0.2 g を無水キシレン 5 ml に稀釈したものを滴下, 同温度で 3 hr 攪拌. つぎに NH_4Cl 0.3 g を含む水 30 ml に注ぎ, $CHCl_3$ 抽出, 水洗, 乾燥. 溶媒留去しシリ

カゲル- CHCl_3 によるカラムクロマトグラフィーで精製, ベンゼン-EtOH より再結晶すれば無色針状晶 0.26 g (48%) を得. mp 236—237°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}_2$: C, 63.31; H, 3.97; N, 7.38; Mol. wt., 758.8. Found: C, 63.16; H, 4.11; N, 7.56; Mol. wt., 750 (Rast 法). IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1690; ν_{SO_2} 1370, 1175 (KBr).

3-Methyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-kl]phenoxazine (XV) VII 0.1 g, 5% EtOH 性 KOH 10 ml の溶液に methyl iodide 0.2 ml を加え室温で 30 min, 40° で 1 hr 攪拌後, さらに 1 hr 攪拌還流. 冷後析出物を濾取し, 濾液を減圧乾固, 残留物を CHCl_3 にとり, 水洗, 乾燥. CHCl_3 留去しアルミナーベンゼンによるカラムクロマトグラフィーで精製すれば淡黄色油状物 0.06 g (56%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ON}_2$: C, 75.60; H, 5.92; N, 11.76. Found: C, 75.48; H, 5.84; N, 11.80. ピクレート: 赤色針状晶 (EtOH). mp 215—217° (decomp.). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ON}_2 \cdot \text{picrate}$: C, 53.96; H, 3.67; N, 14.99. Found: C, 53.70; H, 3.83; N, 15.15.

謝辞 終りにのぞみ, 本研究の元素分析を施行された元素分析室 山岸民枝嬢に感謝します.