Phenoxazine 関連化合物の研究 (第 9 報¹⁾) 3-(*p*-Toluenesulfonyl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine と 4-Benzenesulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]-diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine の混合物の光照射反応について

白井秀明, 早崎孝則

名古屋市立大学薬学部²⁾

Studies on Phenoxazine Related Compounds. IX.¹⁾ Photochemical Reaction of the Mixture of 3-(*p*-Toluenesulfonyl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine and 4-Benzenesulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]-diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine

HIDEAKI SHIRAI and TAKANORI HAYAZAKI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University²⁾

(Received May 29, 1972)

Photochemical reaction of the mixture of 3-(*p*-toluenesulfonyl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (I) and 4-benzenesulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (VII) in benzene gave 1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (III), 1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (IV), 6-(*p*-toluenesulfonyl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (V), and 7-benzenesulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (XI), but 6-benzenesulfonyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (XIII) and 7-(*p*-toluenesulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (VI), compounds formed by intermolecular rearrangement of the substituent, were not obtained. Therefore, it was concluded that the formation mechanism of V and XI progressed by the solvent cage reaction.

さきに著者らは 3-(*p*-toluenesulfonyl) (以下 *p*-toluenesulfonyl を tosyl と略す)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine(I) あるいは 4-tosyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (II) の光照射反応において対応する脱トシル体 1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine(III) および 1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine(IV) のほかトシル基の分子内転位した 6-tosyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine(V), 7-tosyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine(VI) のそれぞれ得られることを発見し³⁾ (Chart 1), この機構としては生成物の収率が濃度の濃淡に影響されないこと, I と IV

Chart 1

1) 第 8 報 : 白井秀明, 早崎孝則, 薬誌, 92, 775 (1972).

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

3) 白井秀明, 早崎孝則, 薬誌, 91, 1109 (1971).

または II と III の混合物の同様の光反応で IV あるいは III のトシル化合物は全く捕捉されないことから,⁴⁾ “cage” 反応を推測し説明した。

今回は 4-benzenesulfonyl (以下 benzenesulfonyl を besyl と略す)-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]-phenoxazine(VII) と I, または 3-besyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine(VIII) と II の混合物を用いての光照射を試み “cage” 反応による進行を完全に証明することができたので以下報告する。

まず 1-aminophenoxazine⁵⁾ (IX) に besyl chloride を作用させて 1-besylaminophenoxazine(X) とし, これに水素化ナトリウムの存在下 1,3-dibromopropane を反応させれば VII となる。この VII を無水ベンゼン中で 100W 高圧水銀ランプにより照射すると ベシル基のはずれた IV と mp 161—162° の黄色鱗片晶 XI を得た。XI は VII と同一の $C_{21}H_{18}O_3N_2S$ の組成を示すが赤外線吸収 (以下 IR と略す) スペクトルは 3430 cm^{-1} に ν_{NH} の吸収が現われ, ν_{SO_2} の吸収も 1300 cm^{-1} , 1151 cm^{-1} と VII に比していずれも低波数側にあること, また核磁気共鳴 (以下 NMR と略す) スペクトルにおいても 2.56τ , 3.76τ の AB 型 ($J=8\text{ cps}$) の各 1H 分の各二重線が XI のアセチル体 XII においては 2.24 , 3.14τ と著しく低磁場にシフトして観察されることなどより, トシル基の場合と同様ベシル基が 7 位に移動した 7-besyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine に間違いない (Chart 2)。

Chart 2

ここにベシル体においてもトシル化合物に見られる転位反応と同一の挙動を示すことが判明したので I と VII の混合物の光照射を行なったところ生成物は III, IV, V, XI の 4 種であった。もしもこの転位反応が non-“cage” free radical mechanism により進行するものであるならば VI と 6-besyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (XIII) の生成も加わる筈であるがこれら化合物は全く得られず, これより “cage” 反応であることが確実となった。

転位化合物の分離確認についてはつぎのような方法を用いた。V, VI, XI, XIII のアルミナ-ベンゼンあるいはアルミナ-混合展開溶剤 (酢酸エチル:アセトン:メタノール:ジエチルアミン=68:2:20:15) による薄層クロマトグラフィー (以下 TLC と略す) の各 R_f 値は Table I のごとくであり, したがって 4 転位化合物の混合体をアルミナ-ベンゼンの管クロマトグラフィーに処したとき 6 員環系転位化合物 (V および XIII) と 7 員環系転位化合物 (VI および XI) の分割は一応できるが, V と XIII あるいは VI と XI の分離は不可能である。しかし確認にはアルミナ-混合展開溶剤による TLC を用いれば 7 員環系は不能であるが 6 員環系の V と XIII

4) 早崎孝則, 薬誌, **92**, 146 (1972).

5) V.G. Samolovova, T.V. Cortinskaya, M.N. Shchukina, *Z. Obshch. Khim.*, **31**, 1492 (1961).

TABLE I

		<i>R_f</i>			
		V	VI	XI	XII
Alumina-benzene		0.48	0.52	0.54	0.46
Alumina-	AcOEt. 68				
	acetone 2				
	MeOH 20	0.65	0.67	0.66	0.56
	Et ₂ NH 15				

の判別は可能となってくる。

そこで I と VII の混合物の光照射体をアルミナ-ベンゼンの管クロマトグラフィーに付すと IV つづいて III が溶出し、最後に転位体が黄色溶液としてでてくる。この黄色液を溶出された順に A, B および C 溶出部に別け (アルミナ-ベンゼンの TLC では A 溶出部は 1 spot, B 溶出部は 2 spot, C 溶出部は 1 spot), A 溶出部の NMR を測定すると VI において見られる 7.55 τ のメチルのシグナルは認められないことから XI のみであり, C 溶出部については IR スペクトルにおける XIII の 670 cm^{-1} のモノ置換体の特性吸収がなく, また混合展開溶剤による TLC は 1 spot ($R_f=0.65$) であることなどより溶出物質は V で, XIII は存在していないこと

Chart 3

TABLE II

	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ)		UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ)
I	228(4.55), 242(4.22), 320(3.64)	VI	234(4.51), 292(4.40)
II	235(4.52), 320(3.79)	VII	239(4.48), 317(3.80)
III	246(4.22), 319(3.59)	VIII	222(4.49), 245(4.56), 324(3.89)
IV	246(4.50), 318(3.81)	XI	230(4.52), 292(4.45)
V	234(4.46), 288(4.37)	XIII	229(4.49), 288(4.37)

Chart 4

が明白となった。B 溶出部についてもアルミナ-ベンゼンの TLC では 2 spot, 混合展開液による TLC においては 2 次展開を行なっても spot は 1 個であることから V と XI の 2 物質が混在していると考えられ, ここにトシル基あるいはベシル基の分子間転位した VI および XIII の生成はないものと断定した。

なお 6-besyl 転位化合物 XIII は X を無水キシレン中で水素化ナトリウムにより一旦ナトリウム塩としたのち, これに ethylene bromide を作用させて 3-besyl-1,2-dihydro-3H-pyrido[3,2,1-h]phenoxazine(VIII) とし, VIII を無水ベンゼン中 100W 高圧水銀ランプ照射すれば III とともに mp 243—244° の黄色針状晶として得ることができる (Chart 3)。

また II と VIII の混合物の光反応についても行なったが生成物は III, IV, VI,

XIII でこの場合も置換基の分子間転位した V と XI は得られなかった。

以上 4 種の転位化合物の紫外線吸収 (以下 UV と略す) スペクトルを見るといずれも 290 m μ 近辺に極大吸収を有し I, II, VII, VIII あるいは III, IV の UV 曲線に比べ著しく異なるが (Table II), これは XIV の構造による bathochromic shift に起因するものと考える (Chart 4)。

実験の部

1-Besylaminophenoxazine(X) 1-Aminophenoxazine⁵⁾ (IX) 10 g を乾燥ピリジン 50 ml に溶解させ、これに besyl chloride 13.1 g, 乾燥ピリジン 5 ml の混液を氷冷下に滴下し、室温で 1 hr 放置し、沸騰水浴上で 2 min 加温。冷後 5% HCl 300 ml 中に注ぎ析出物を濾取、水洗、EtOH より再結晶すれば無色針状晶 16.2 g (95%) を得。mp 243—245° (decomp.). *Anal.* Calcd. C₁₈H₁₄O₃N₂S: C, 63.90; H, 4.17; N, 8.28. Found: C, 63.89; H, 4.12; N, 7.99. IR cm⁻¹: ν_{NH} 3264, 3434; ν_{SO_2} 1325, 1159 (KBr).

4-Besyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (VII) X 1.06 g, 50% NaH 0.48 g, 無水キシレン 30 ml の混液を N₂ 気流中 15 hr 攪拌還流。冷後 1,3-dibromopropane 0.94 g を加え、さらに 20 hr 攪拌還流し、NH₄Cl 0.5 g を含む水 100 ml に注ぎ、析出物をエーテルにとり、水洗、乾燥。エーテル留去、残留物をシリカゲル-ベンゼンによる管クロマトグラフィーで精製し、EtOH より再結晶すれば淡黄色針状晶 0.86 g (77%) を得。mp 122.5—123.5°. *Anal.* Calcd. C₂₁H₁₈O₃N₂S: C, 66.66; H, 4.80; N, 7.40. Found: C, 66.64; H, 4.87 N, 7.35. IR cm⁻¹: ν_{SO_2} 1346, 1163 (KBr).

4-Besyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine(VII) の無水ベンゼン中における光照射反応 VII 500 mg, 無水ベンゼン 100 ml の溶液を N₂ 気流中 24—27° で 100W 高圧水銀ランプ照射下に 3 hr 攪拌後、水洗、乾燥。ベンゼン留去、残留物をアルミナ-ベンゼンによる管クロマトグラフィーに付す。i) 前溶出部のベンゼン留去すれば無色油状物 1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (IV) 69 mg (22%) を得。本品は標品³⁾と一致。ii) 後溶出部のベンゼン留去し、残留物を EtOH より再結晶すれば黄色鱗片晶 7-besyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (XI) 160 mg (32%) を得。mp 161—162°. *Anal.* Calcd. C₂₁H₁₈O₃N₂S: C, 66.66; H, 4.80; N, 7.40. Found: C, 66.78; H, 4.78; N, 7.32. IR cm⁻¹: ν_{NH} 3430; ν_{SO_2} 1300, 1151 (KBr). NMR (in CDCl₃) τ : 2.12—3.80 (2.56, 3.76 に AB 型の各 1H, d. を含む aromatic proton, 11H, m.), 6.08—6.68 (>N-CH₂-CH₂-CH₂-NH-, 5H, m.), 8.09 (>N-CH₂-CH₂-CH₂-NH-, 2H, m.).

4-Acetyl-7-besyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (XII) XI 90 mg, Ac₂O 10 ml の溶液を N₂ 気流中 15 hr 還流後、減圧濃縮して残留物に水 5 ml を加え、一夜放置。析出した結晶を濾取、水洗、乾燥。シリカゲル-ベンゼンによる管クロマトグラフィーで精製し、EtOH より再結晶すれば無色針状晶 90 mg (90%) を得。mp 201.5—202.5°. *Anal.* Calcd. C₂₃H₂₀O₄N₂S: C, 65.70; H, 4.80; N, 6.66. Found: C, 65.77; H, 4.79; N, 6.58. IR cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1678; ν_{SO_2} 1300, 1150 (KBr). NMR (in CDCl₃) τ : 2.12—3.50 (2.24, 3.14 に AB 型の各 1H, d. を含む aromatic proton, 11H, m.), 6.22—6.82 (>N-CH₂-CH₂-CH₂-N<, 4H, m.), 8.06 (>N-CH₂-CH₂-CH₂-N<, 2H, m.), 8.76 (>N-COCH₃, 3H, s.).

3-Tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine(I) と 4-Besyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (VII) の混合物の無水ベンゼン中における光照射反応 I, VII 各 300 mg, 無水ベンゼン 120 ml の溶液を N₂ 気流中 24—27° で 100W 高圧水銀ランプ照射下に 3 hr 攪拌。以下 VII の光照射の場合と同様処理し、アルミナ-ベンゼンによる管クロマトグラフィーに付す。i) 第 1 溶出部のベンゼン留去すれば無色油状物 1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine(IV) を得。本品は標品と一致。ii) 第 2 溶出部のベンゼン留去すれば無色油状物 1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (III) を得。本品は標品³⁾と一致。iii) 第 3 溶出部のベンゼン留去し、残留物を EtOH より再結晶すれば黄色鱗片晶 7-besyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (XI) を得。mp 161—162°. 本品は標品と一致。iv) 第 4 溶出部のベンゼン留去し、残留物を EtOH より再結晶すれば黄色針状晶 6-tosyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (V) を得。mp 186—187°. 本品は標品³⁾と一致。

3-Besyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (VIII) X 1.0 g, 50% NaH 0.5 g, 無水キシレン 30 ml の混液を N₂ 気流中 15 hr 攪拌還流。冷後 ethylene bromide 0.84 g を徐々に加え、さらに 10 hr 攪拌還流し、NH₄Cl 0.5 g を含む水 50 ml に注ぐ。以下 VII 合成の場合と同様処理し、EtOH より再結晶すれば淡黄色針状晶 0.56 g (52%) を得。mp 117.5—118.5°. *Anal.* Calcd. C₂₀H₁₆O₃N₂S: C, 65.93; H, 4.43; N, 7.69. Found: C, 66.20; H, 4.38; N, 7.62. IR cm⁻¹: ν_{SO_2} 1343, 1164 (KBr).

3-Besyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (VIII) の無水ベンゼン中における光照射反応 VIII 500 mg, 無水ベンゼン 100 ml の溶液を VII の光照射の場合と同様操作し、アルミナ-ベンゼンによる管クロマトグラフィーに付す。i) 前溶出部のベンゼン留去すれば無色油状物 1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (III) 91 mg (30%) を得。本品は標品と一致。ii) 後溶出部のベンゼン留去し、残留物を EtOH より再結晶すれば黄色針状晶 6-besyl-1,2-dihydro-3H-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (XIII) 115 mg (32%) を得。mp 243—244°. *Anal.* Calcd. C₂₀H₁₆O₃N₂S: C, 65.93; H, 4.43; N, 7.69. Found: C, 66.25; H, 4.49; N, 7.63.

IR cm^{-1} : ν_{NH} 3360; ν_{SO_2} 1330, 1148 (KBr). NMR (in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) τ : 1.95—3.70 (aromatic proton, 11H, m.), 5.67 (-NH-, 1H, br.), 6.47—7.07 (>N-CH₂-CH₂-NH-, 4H, br.).

4-Tosyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (II) と 3-Besyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (VIII) の混合物の無水ベンゼン中における光照射反応 II, VIII 各 300 mg, 無水ベンゼン 120 ml の溶液を I と VII の混合物の光照射の場合と同様操作し, アルミナーベンゼンによる管クロマトグラフィーに付す. i) 第 1 溶出部のベンゼン留去すれば無色油状物 1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (IV) を得. 本品は標品と一致. ii) 第 2 溶出部のベンゼン留去すれば無色油状物 1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (III) を得. 本品は標品と一致. iii) 第 3 溶出部のベンゼン留去し, 残留物を EtOH より再結晶すれば黄色針状晶 7-tosyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,4]diazepino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (VI) を得. mp 186—187°. 本品は標品³⁾と一致. iv) 第 4 溶出部のベンゼン留去し, 残留物を EtOH より再結晶すれば黄色針状晶 6-besyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazino[3,2,1-*kl*]phenoxazine (XIII) を得. mp 243—244°. 本品は標品と一致.

謝辞 終りにのぞみ, 本研究の NMR 測定をお願いした愛知医科大学村井不二男教授に深謝します. また元素分析を施行された本学総合機器分析施設の皆様に感謝します.