

[薬 學 雜 誌]  
YAKUGAKU ZASSHI  
98 (5) 585-592 (1978)

UDC 547.867.8.04 : 547.22.04

含窒素複素環化合物の合成研究(第30報<sup>1)</sup>) 10H-Pyrido[3,2-*b*][1,4]-benzoxazineとアルキルハライドの反応<sup>2)</sup>

浜田喜樹, 伊藤義雄

名城大学薬学部<sup>3)</sup>

Syntheses of Nitrogen-containing Heterocyclic Compounds. XXX.<sup>1)</sup> Reaction of 10H-Pyrido[3,2-*b*][1,4]benzoxazine with Alkyl Halide<sup>2)</sup>

YOSHIKI HAMADA and YOSHIO ITO

Faculty of Pharmacy, Meijo University<sup>3)</sup>

(Received September 24, 1977)

N-Alkylation of 10H-pyrido[3,2-*b*]-[1,4]-benzoxazine (I) was examined both in alkaline and neutral media. 10-Alkyl-10H-pyrido[3,2-*b*]-[1,4]-benzoxazine derivatives were easily obtained by the reaction of I with a variety of alkyl halides (methyl iodide, isobutyl bromide, dimethylaminopropyl chloride, etc.) in dimethylformamide, in the presence of sodium hydride. 10-Methyl-10H-pyrido[3,2-*b*]-[1,4]-benzoxazine (XI) was prepared by this method. Reaction of I with methyl iodide in acetone afforded the corresponding quaternary salt. 1-Methyl-1H-pyrido[3,2-*b*]-[1,4]-benzoxazine (XXIII) was obtained by the treatment of this quaternary salt with sodium carbonate solution.

The compounds XI and XXIII were used as models for the amino and imino tautomers of I, and ultraviolet spectra of these model compounds were compared. The spectral data show that the amino tautomer is preferred in both cyclohexane and methanol. The selective alkylation pathways of I were discussed with some evidence and speculations.

**Keywords**—selective N-alkylation of 10H-pyrido[3,2-*b*]-[1,4]-benzoxazine; electrophilic reactivity; alkyl halide; preparation of N-methylamino and N-methylimino-form; tautomer of 10H-pyrido[3,2-*b*]-[1,4]-benzoxazine; UV; NMR

フェノキサジン誘導体中にはオマチン, アクチノマイシン, シナバリン等生物学的活性物質が見い出されている。<sup>4)</sup> その骨格は三環系ヘテロ環化合物に属し, 特に自律神経系に著効を示すフェノチアジン誘導体の骨格に類似する。しかし, 多数のフェノチアジン誘導体が有用な医薬品として開発されているにも拘らず, それと同じような薬効を持つフェノキサジン誘導体はまだ見い出されていない。

著者らは, フェノチアジンのアザアナログが生理活性を増強したり,<sup>5)</sup> 多含窒素ヘテロ環化合物である三環性アゾール類<sup>6)</sup>が, クロルプロマジンの薬効を保持したまま毒性は数倍も低下する例を見て, まず, アザフェノキサジン誘導体の合成を計画し, 将来これらの薬理作用を検討したいと考えた。ここでは, 前報<sup>1)</sup>で簡便な合成法により得た 3-substituted 10H-pyrido[3,2-*b*][1,4]benzoxazine を原料とするアルキル化反応によるアルキル誘導体の合成法について報告する。

10H-Pyrido[3,2-*b*][1,4]benzoxazine (以下 1-azaphenoxazine という) アルキル誘導体は, 高橋ら<sup>7)</sup>が若干の 10-alkyl-3-substituted 1-azaphenoxazine を N-alkyl-*o*-aminophenol と 5-substituted 2-chloro-3-nitropyridine から縮合, 閉環の方法で合成している。この方法は, 特に多数の誘導体を薬理試験に試供する場合, 反応行

- 1) 第29報: Y. Ito, Y. Hamada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **26**, 1375 (1978).
- 2) 日本薬学会第97年会, 東京, 1977年4月。
- 3) Location: 15 Yagotourayama, Tenpaku-cho, Tenpaku-ku, Nagoya, 468, Japan.
- 4) 川俣順一, 化学の領域, **16**, 822 (1962).
- 5) E. von, Schenker, H. Herbst, "Progress in Drug Research," Vol. 5, ed. by E. Jucker, Birkhauser, Basel, 1963, pp. 296-627.
- 6) 小倉治夫, 有合化誌, **30**, 147 (1972).
- 7) T. Takahashi, F. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **6**, 378 (1958).

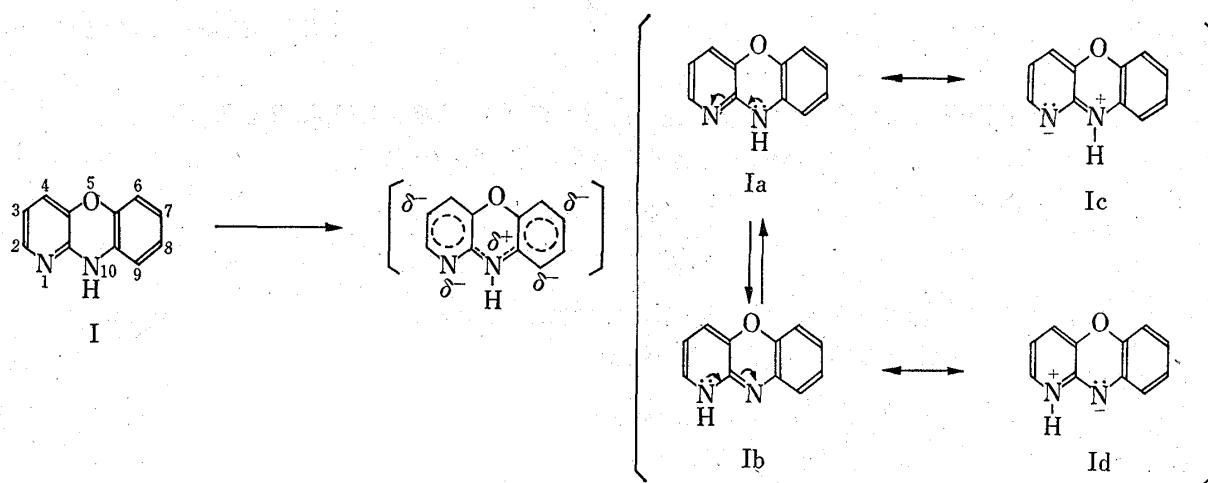


Chart 1

程数および収率の面で難があるので一般的でない。<sup>1)</sup> 例えは *o*-aminophenol のアミンに嵩高い isopropyl 基を導入した場合、2-(2'-hydroxy-N-isopropylanilino)-3-nitropyridine への誘導は立体障害から縮合不利が予想される。そこで、著者らはその不利を補うための別途方法を開拓したく、1-azaphenoxazine 母核の反応性を利用するアルキル基導入法を検討した。

1-Azaphenoxazine (I) の化学的性質は、phenoxyazine<sup>8)</sup> と 2-anilinopyridine<sup>9)</sup> の性質に類似すると考えられるが (Chart 1),<sup>10)</sup> その求電子的反応性についてはまだ報告はない。ここで目的とする I の 10 位アルキル化は塩基性下アルキルハライドで有利となるが、Chart 1 で示すように互変異性体 (Ic) と (Id) の関与も予想される。そこでアルキル化反応を塩基性および中性の 2 条件下で試みた。

#### Dimethylformamide 中 I と NaH によるアルキル化反応

Olmsted ら<sup>12)</sup> は phenoxyazine のアルキル化をナトリウムアミドを用いてトルエン中還流して、10-alkyl-phenoxyazine を高収率で得ている。著者らもこれに従って 1-azaphenoxazine (I) のアルキル化を試みたが、収率は極めて悪くほとんど原料を回収するに終った。I の場合、この方法では無極性溶媒中で結晶性のナトリウム

塩を形成するため、アルキルハライドと反応し難いと考えられる。そこで著者らは、反応溶媒として dimethylformamide を、塩基には水素化ナトリウムを用いて I と benzyl bromide を反応させたところ、目的とする 10-benzyl 体 (II) が室温で定量的に得られることが判った。化合物 (II) は、別途に *N*-benzyl-*o*-aminophenol<sup>7)</sup> と 2-chloro-3-nitropyridine から縮合、閉環して得た 10-benzyl-1-azaphenoxazine<sup>11)</sup> と混融試験で融点降下を認めず、赤外吸収 (IR) スペクトルは一致することより構造を

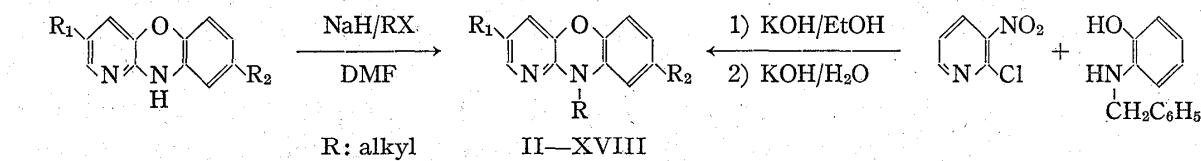


Chart 2

- 8) M. Ionescu, H. Mantsh, "Advances in Heterocyclic Chemistry," Vol. 8, ed. by A.R. Katritzky, A.J. Boulton, Academic Press Inc., New York, 1967, pp. 98-101.
- 9) Y. Ito, Y. Hamada, M. Hirota, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **20**, 2678 (1972).
- 10) HMO 計算<sup>11)</sup> による考察から、phenoxyazine では 1,3 位が、1-azaphenoxazine では 7,9 位が高い反応性を示していることから、NH 基の配向性効果が、エーテル型酸素原子の配向性効果よりも強く反応性を支配している。
- 11) Azaphenoxazine のニトロ化反応性と併せて別報で報告する。
- 12) M.P. Olmsted, P.N. Craig, J.J. Lafferty, *J. Org. Chem.*, **26**, 1901 (1961).

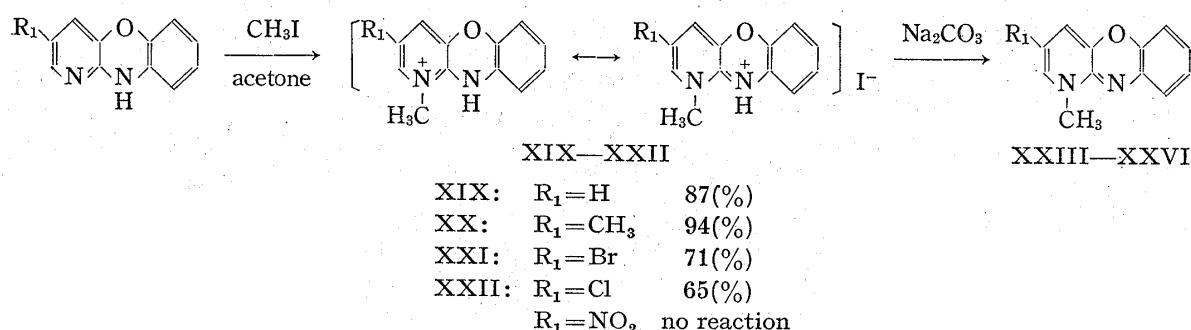
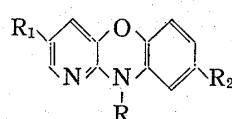


Chart 3

TABLE I



Compd. No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
							C (Calcd.)	H (Found)	N (Found)
							C	H	N
II	H	H	B	92	116—117 <sup>a)</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	71.26 (71.18)	6.98 6.85	13.85 13.77)
III	H	H	Iso-P	60	Oil <sup>b)</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	—	—	—
IV	H	H	n-Bu	90	60—61	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	74.97 (74.86)	6.71 6.83	11.66 11.59)
V	H	H	sec-Bu	50	Oil <sup>b)</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	—	—	—
VI	H	H	Iso-A	56	56—58	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O	75.86 (75.94)	6.77 6.81	11.07 10.91)
VII	H	H	Iso-Bu	77	Oil <sup>b)</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	—	—	—
VIII	H	H	Ac	77	222—223	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	64.72 (65.01)	4.60 4.48	17.42 17.63)
IX	H	H	Di-MAE	78	Oil <sup>c)</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O·HCl	61.75 (61.55)	5.87 5.63	14.40 14.61)
X	H	H	Di-MAP	61	Oil <sup>c)</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O·HCl	62.84 (62.64)	6.26 6.03	13.74 13.95)
XI	H	H	M	93	73—75 <sup>d)</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	72.71 (72.68)	5.09 5.13	14.13 14.08)
XII	CH <sub>3</sub>	H	M	57	67—68	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	73.56 (73.75)	5.70 5.62	13.20 13.36)
XIII	Br	H	M	94	104—105	C <sub>12</sub> N <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> O	52.01 (52.27)	3.27 3.14	10.11 10.40)
XIV	Br	H	B	70	157—158	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O	61.21 (61.07)	3.43 3.15	7.93 7.71)
XV	Cl	H	M	93	102—103	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O	61.95 (61.79)	3.90 3.83	12.04 12.28)
XVI	Cl	H	B	80	135—136	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O	70.02 (69.85)	3.92 3.79	9.07 8.96)
XVII	H	CH <sub>3</sub>	B	75	106—107	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	79.14 (78.92)	5.59 5.64	9.72 10.02)
XVIII	NO <sub>2</sub>	H	M	65	183—185 <sup>e)</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	59.26 (59.52)	3.73 3.84	17.28 17.06)

R=B; benzyl, P; propyl, Bu; butyl, A; amyl, Ac; acetamido, MAE; methylaminoethyl, MAP; methylaminopropyl, M; methyl-  
a) Ref. 1.

a) Ref. 1.  
b) Mass sp.

c) Hydrochloride: IX mp 182–187° (dec.), X mp 175–180° (dec.).

d) This compound is reported as an oil (ref. 7).

(e) Lit. mp 182° (ref. 7).

see, Lat. imp 132 (ref. 7).

TABLE II.

O=C1C=CC2=C1N=C(Oc3ccc(C)c4)C=C2C4-

Compd. No.	NMR (in $\text{CDCl}_3$ ) $\delta^a$			UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_6\text{H}_{12}}$ nm (log $\epsilon$ )	
	N-CH <sub>n</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	R		
II <sup>b</sup>	5.04 (2, s)	—	7.24 (s, Ph)	233 (4.49)	338 (3.91)
III	4.70 (1, sv, <i>J</i> )	—	1.56 (d, 2Me)	233 (4.49)	333 (4.03)
IV	3.76 (2, m, <i>J</i> )	1.4—1.7 (4, m)	0.96 (t, Me)	233 (4.45) 237 (4.45)	342 (3.91)
V	4.48 (1, se, <i>J</i> )	2.00 (2, m, <i>J</i> )	1.55 (d, $\alpha$ -Me) 0.96 (t, $\gamma$ -Me)	233 (4.24)	335 (3.78)
VI	3.80 (2, t, <i>J</i> )	1.4—1.7 (3, m)	1.00 (d, 2Me)	233 (4.62) 237 (4.62)	342 (4.08)
VII	3.66 (2, d, <i>J</i> )	2.15 (1, sv, <i>J</i> )	1.00 (d, 2Me)	233 (4.85) 237 (4.86)	343 (4.32)
VIII <sup>c</sup>	4.35 (2, s)	—	6.97 (b, NH <sub>2</sub> )	233 (4.31)	338 (3.71)
IX	3.92 (2, t, <i>J</i> )	2.50 (2, t, <i>J</i> )	2.30 (s, N(Me) <sub>2</sub> )	233 (3.64) 237 (3.64)	342 (3.10)
X	3.86 (2, t, <i>J</i> )	2.40 (2, t, <i>J</i> )	2.25 (s, N(Me) <sub>2</sub> )	233 (4.91) 237 (4.90)	343 (4.36)
		1.82 (2, qu, <i>J</i> )			

a) qu=quintet, se=sextet, sv=seventet, b=broad; The others are shown in footnotes of Table V. *J* in parentheses are coupling constant in Hz (*J*=8).

b) Ring protons of II: 7.56 (H, q, *J*=2 Hz and 5 Hz, C<sub>2</sub>-H), 6.5 (H, q, *J*=5 Hz and 8 Hz, C<sub>3</sub>-H), 6.75 (H, q, *J*=2 Hz and 8 Hz, C<sub>4</sub>-H), 6.4—6.9 (4H, m, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>-H); II and III to X are much the same on the ring protons.

c) In DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Ph=phenyl.

TABLE III.

O=C1C=CC2=C1N(R)=C(Oc3ccc(R2)cc4)C=C2C4-

Compd. No.	NMR (in $\text{CDCl}_3$ ) $\delta^a$			UV <sup>c</sup> $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log $\epsilon$ )		
	2-H ( <i>J</i> <sub>2,4</sub> )	3-H ( <i>J</i> <sub>2,3</sub> )	4-H ( <i>J</i> <sub>3,4</sub> )	R		
XI	7.64 (q, 1)	6.50 (q, 6)	6.74 (q, 8)	3.24 (s)	231 (4.49)	338 (3.92)
XII	7.42 (d, 1)	2.10 <sup>b</sup> (s, Me)	6.54 (d)	3.16 (s)	231 (4.53)	341 (4.09)
XIII	7.60 (d, 2)	—	6.76 (d)	3.14 (s)	235 (4.48)	350 (3.91)
XIV	7.56 (d, 2)	—	6.82 (d)	5.00 (s, Ph)	234 (4.58)	350 (4.01)
XV	7.52 (d, 2)	—	6.68 (d)	3.16 (s)	234 (4.61)	345 (4.04)
XVI	7.52 (d, 2)	—	6.76 (d)	5.04 (s, Ph)	234 (4.41)	350 (3.85)
XVII	7.52 (q, 2)	6.44 (q, 5)	6.72 (q, 8)	5.04 (s, Ph)	233 (4.26)	340 (3.73)

a) The numerical number in parentheses are coupling constant in Hz.

b) 3-CH<sub>3</sub> on the pyridine ring.

c) Compound II UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 233 (4.49), 340 (3.91).

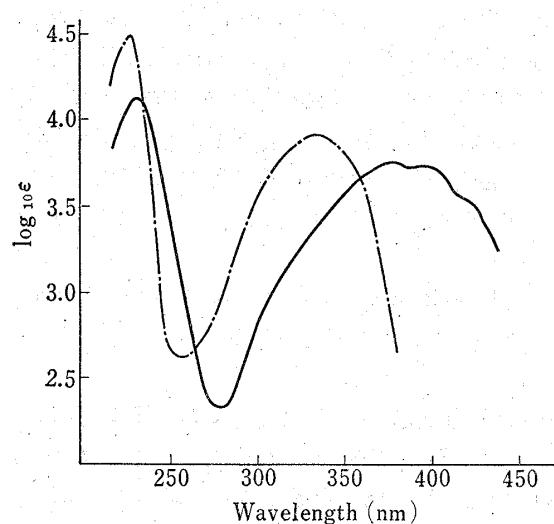


Fig. 1. UV Spectra in MeOH

---: 10-methyl-10*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]benzoxazine  
(XI).  
—: 1-methyl-1*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]benzoxazine  
(XXIII).

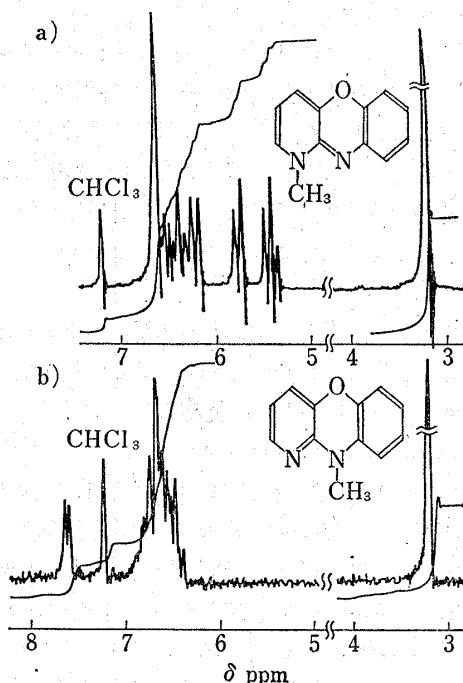
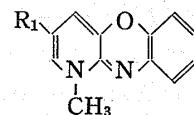
Fig. 2. NMR Spectra of a) XXIII and  
b) XI in  $\text{CDCl}_3$ 

TABLE IV.



Compd. No.	R <sub>1</sub>	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.		Found			
C	H	N	C	H	N					
XXIII	H	98	130—131	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	72.71	5.09	14.13	72.56	5.01	14.27
XXIV	CH <sub>3</sub>	94	98—99	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$	73.56	5.70	13.20	73.34	5.89	13.46
XXV	Br	97	114—116	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$	52.01	3.27	10.11	51.82	3.06	9.85
XXVI	Cl	97	118—120	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$	61.95	3.90	12.04	62.15	4.21	11.82

Compd. No.	NMR (in $\text{CDCl}_3$ ) $\delta^a$				UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log. $\epsilon$ )			
	2-H ( $J_{2,4}$ )	3-H ( $J_{2,3}$ )	4-H ( $J_{3,4}$ )	N-CH <sub>3</sub>				
XXIII	6.24 (q, 1)	5.44 (t, 8)	5.80 (q, 8)	3.24 (s)	234 (4.14)	380 (3.75)	399sh (3.73)	421sh (3.56)
XXIV	6.10 (d, 1)	1.80 <sup>b</sup> (s, Me)	5.76	3.24 (s)	231 (4.25)	382 (3.87)	401sh (3.86)	425sh (3.71)
XXV	6.36 (d, 2)	—	5.84	3.20 (s)	236 (4.34)	239sh (4.63)	387 (3.87)	410sh (3.81)
XXVI	6.36 (d, 2)	—	5.84	3.24 (s)	235 (4.66)	239sh (4.32)	388 (4.21)	410sh (4.14)
								433sh (3.64)
								435sh (3.95)

sh; shoulder.

a) 100 Hz. s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet. The numerical number in parentheses are coupling constant in Hz.

b) 3-CH<sub>3</sub> on the pyridine ring.

確認した (Chart 2).

上記の方法で、I の 10 位窒素へ選択的にアルキル基を導入出来ることが明らかとなったので、同様にして isobutyl, dimethylaminopropyl 等の各種アルキルハライドと I およびその 3 位置換基導入体を反応させて、Table I に示すような III—XVIII の化合物を得た。これらの化合物は紫外吸収 (UV) スペクトルで、対照とする 10-benzyl 体 (II) の吸収曲線および極大吸収波長とよく類似し (Table II, III), 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルで、対照とする II のピリジン環上のプロトンシグナルの化学シフト値にほぼ一致する。そして、アルキル側鎖部分についても NMR で明らかに出来ることより、I のアミノ型アルキル誘導体であることを確認した (Table II, III)。

置換基を有する原料では、 $R_1=CH_3$  のときメチル基の電子供与性が、 $R_1=NO_2$  の場合では逆に XVIIIa の寄与が目的とするメチル体 (XII および XVIII) の収率低下に影響していると考えられる。

#### Acetone 中 I と $CH_3I$ の反応

3-Substituted 1-azaphenoxazine をアセトン中ヨウ化メチルと温時反応させ 4 級塩 (XIX—XXII) とし、これを炭酸ナトリウム溶液で脱ヨウ化水素して、Table IV に示す XXIII—XXVI の化合物を得た (Chart 3)。化合物 (XXIII) は 10-methyl-10H-pyrido[3,2-*b*][1,4]benzoxazine (XI) と同じ組成式  $C_{12}H_{10}N_2O$  を有し、その UV スペクトルは XI のそれと比較すると、Fig. 1 に示すように XXIII の最長波長帯は XI のそれより大きく長波長側へシフトして、ピリジン環の共役ジェン構造を裏付ける。NMR スペクトルについても同様にして比較すると、XXIII のピリジン環上のプロトンシグナルの化学シフト値は大きく高磁場側にシフトして観測され、ピリジン環の芳香族性の低下が認められる (Fig. 2)。これらの実験事実より、XXIII は I のイミノ型メチル体であることが支持され、1-methyl-1H-pyrido[3,2-*b*][1,4]benzoxazine と確認した。化合物 (XXIV—XXVI) は Table IV に示すように UV, NMR スペクトルデータを XXIII と比較して、構造を確認した。

置換基を有する原料では、 $R_1=CH_3$  のとき 4 級塩の結晶 (XX) が反応開始後 1 時間以内で定量的に折出するが、 $R_1=halogen$  の場合は 4 級塩の収率が減少する傾向にある。 $R_1=NO_2$  の場合、4 級塩が全く得られなかつたのは、明らかに先のパラキノイド型 (XVIIIa) 寄与による影響と考えられる (Chart 3)。

#### 1-Azaphenoazine (I) の互変異性体と Amino-Imino Model 化合物のメチル化反応性

1-Azaphenoazine (I) の中性および塩基性条件下ヨウ化メチルによるメチル化は、ともに单一物質で得られ、他に位置異性体は捕捉しなかった。一方、I の互変異性に関する問題は次のようにして検討した。互変異性平衡の Ia と Ib に対応するモデル化合物として 10-methyl 体 (XI) と 1-methyl 体 (XXIII) を用いて、UV スペクトルで I とそれらを比較した。そして、それにより優勢に存在するタイプおよび異性化の傾向を調べた。

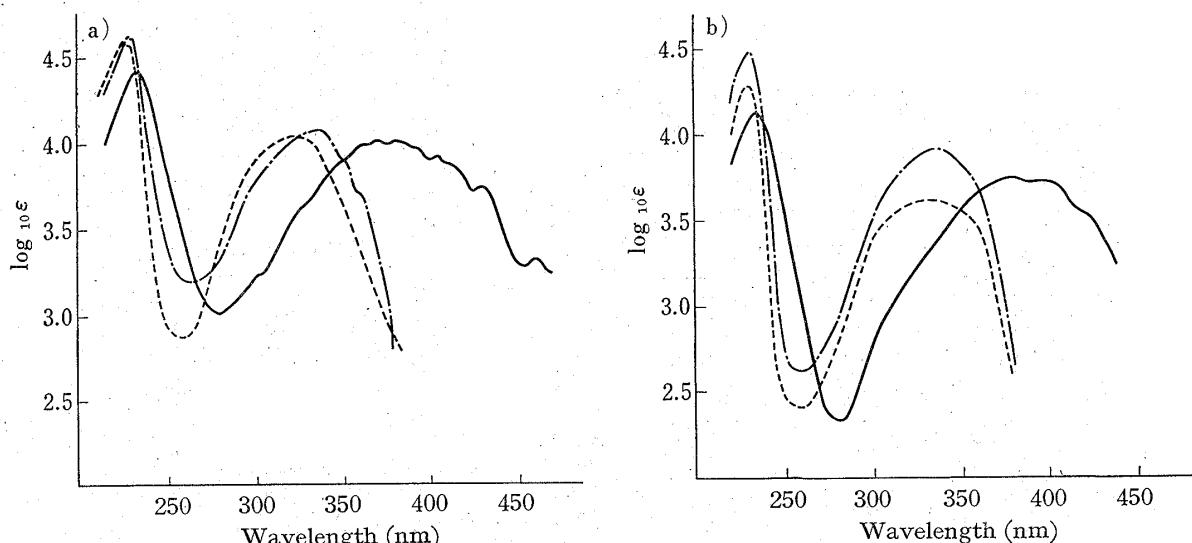


Fig. 3. UV Spectra of a) in Cyclohexane and b) in MeOH

-----: 10H-pyrido[3,2-*b*][1,4]benzoxazine (I).  
- - - : 10-methyl-10H-pyrido[3,2-*b*][1,4]benzoxazine (XI).  
— : 1-methyl-1H-pyrido[3,2-*b*][1,4]benzoxazine (XXIII).

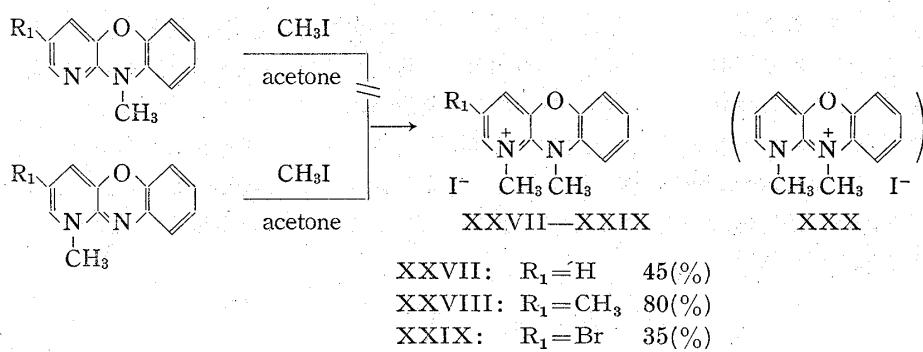


Chart 4

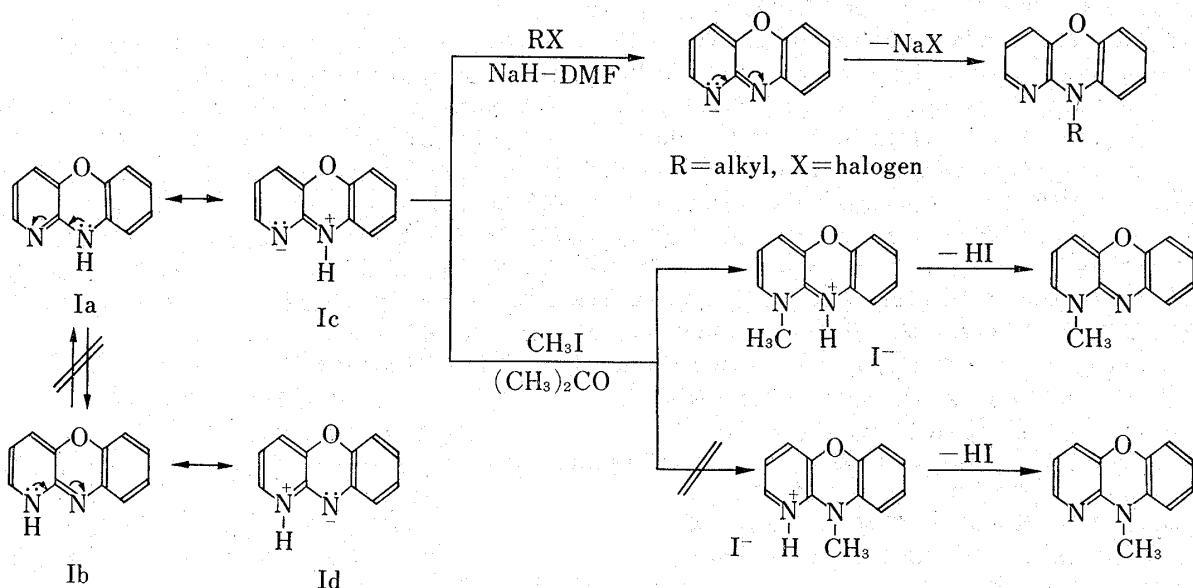


Chart 5

I は無極性溶媒であるシクロヘキサン中でアミノ型モデル化合物 (XI) の波形によく類似するが、イミノ型のそれとは著しく異なる (Fig. 3)。すなわち、Ia  $\rightleftharpoons$  Ib について Ia の優勢が推定される。<sup>13)</sup> また、極性溶媒であるメタノール中で同様にして比較しても、I の波形はほとんど変わらない (Fig. 3) ことより、プロトトロピーによる異性化は起りにくい傾向にあると推測する。

つぎに、3-substituted 10-methyl 体 (XI—XIII) および 1-methyl 体 (XXIII—XXV) のメチル化反応性を比較した。これらの化合物をそれぞれアセトン中ヨウ化メチルと温時反応させると、1-methyl 体からは pyridinium 塩 (XXVII—XXIX) が生成するが、10-methyl 体からは得られず、原料回収に終った (Chart 4)。Pyridinium 塩の生成は、XXVIII の NMR スペクトル ( $DMSO-d_6$ ) において、ピリジン環上  $C(3)-CH_3$  が  $\delta$  2.3 に、 $10N-CH_3$  が  $\delta$  3.62 に、 $1N^+-CH_3$  が  $\delta$  4.1 にそれぞれ singlet で現われる他、ベンゼン環プロトンが  $\delta$  6.7—7.1 に multiplet で、ピリジン環上  $C(4)-H$  と  $C(2)-H$  が  $\delta$  7.5 と  $\delta$  8.0 にそれぞれ doublet ( $J=2\text{ Hz}$ ) で観測されることより推定した。また、XXVII と XXIX は XXVIII と UV スペクトルで比較して構造を推定した。

このアミノ型およびイミノ型メチル化合物の反応性の差は、オキサジン環窒素とピリジン環窒素の塩基性の違いにあるといえる。すなわち、イミノ型で  $R_1=CH_3$  のとき Chart 4 で示すように著しく収率が向上したのは、ピリドンイミン構造に基づく 1 位と 10 位窒素間の平面性が根拠となるが、これに反して、アミノ型では非平面

13) 類似文献として広田、浜田らは、互変異性体が可能な 2-anilinopyridine についてアミノ異性体のみの存在を結論し、報告している。Y. Takahashi, S. Otsuka, H. Masuda, M. Hirota, Y. Ito, Y. Hamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 49, 2770 (1976).

性による因予が、ピリジン環窒素の不活性化につながり、pyridinium 塩の生成を困難にしたと考えられる。従って、このような考察に基づけば、4 級塩の構造は oxazinium 塩 (XXX) ではなく、pyridinium 塩が支持される。

以上のことまとめると、1-azaphenoxazine のアルキル化反応性については、Chart 5 で示すように Ib の関与はなく、一つの反応種 Ic による過程で、条件により選択的にアルキル化が進行したものと考える。

このようにして、1-azaphenoxazine 母核の反応性を利用するアルキル基導入法は、新規ピリドンイミン型化合物など、多様なアルキル誘導体の合成に有用と思われる。なお、ここに得た各種誘導体についての薬理作用の結果は別途報告する予定である。

### 実験の部

融点はすべて微量融点測定器（柳本製）で測定し、未補正である。MS スペクトルは日立 RMU-6D および M-52 型で測定した。NMR スペクトルは日本電子 PS-100 型で測定、内部標準物質として tetramethylsilane を使用した。UV スペクトルは島津 UV-200 型で測定した。

**10-Alkyl-10H-pyrido[3,2-b][1,4]benzoxane (II-X)** 10H-Pyrido[3,2-b][1,4]benzoxazine (I) (1.08 mmol) と alkyl halide (14 mmol); benzyl bromide (reaction time 5 min, reaction temperature 20°), isopropyl bromide (24 hr, 60°); n-butyl bromide (4 hr, 20°), sec-butyl bromide (24 hr, 60°), isoamyl bromide (3 hr, 20°), isobutyl bromide (6 hr, 60°), α-chloroacetamide (1 hr, 20°), dimethylaminooethyl chloride (24 hr, 60°), dimethylaminopropyl chloride (24 hr, 60°) を dimethylformamide (DMF) (6 ml) に溶解し、これを NaH (14 mmol) と DMF (4 ml) の懸濁液の中へ室温で滴下、5 分—24 時間、20—60°で攪拌した。反応混液を氷水約 100 ml に注入して希釈、シクロヘキサン抽出（希釈液から結晶が析出する場合はろ取）乾燥後溶媒留去、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルベンゼン）で精製した。実験結果は Table I および Table II に表示した。

**10-Alkyl-3-substituted 10H-pyrido[3,2-b][1,4]benzoxazine (XI—XVI, XVIII) および 10-Alkyl-8-methyl-10H-pyrido[3,2-b][1,4]benzoxazine (XVII)** 3-Substituted または 8-methyl-10H-pyrido[3,2-b][1,4]benzoxazine (1.08 mmol) と CH<sub>3</sub>I または benzyl bromide (14 mmol) を DMF (6 ml) に溶解し、これを NaH (14 mmol) と DMF (4 ml) の懸濁液の中へ氷冷下または室温で滴下、1—2 時間、—10°—室温で攪拌した。反応混液は II—X の場合の方法と同様処理した。実験結果は Table I および Table III に表示した。

XVIII は別途に高橋ら<sup>9)</sup>の方法に従って、2-chloro-3-nitropyridine と N-methyl-o-aminophenol を縮合、閉環して得られる標品と混融試験および IR スペクトル比較により確認した。

**1-Methyl-3-substituted 1H-pyrido[3,2-b][1,4]benzoxazine (XXIII—XXVI)** I および 3-substituted derivatives (1.09 mmol) を acetone (15 ml) に溶解し、大過剰の CH<sub>3</sub>I (32.7 mmol) を加えて、50°で 24 時間 (R<sub>1</sub>=H, CH<sub>3</sub>)—72 時間 (R<sub>1</sub>=Br, Cl) 攪拌した。放冷後、反応混液から析出結晶をろ取、acetone で洗浄し、淡黄色—黄褐色の XIX—XXII を得た。

XIX; mp 210—215°(dec.). UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log ε): 225 (4.81), 376 (4.51).

XX; mp 215—220°(dec.). UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log ε): 226 (4.72), 377 (4.09).

XXI; mp 241—243°(dec.). UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log ε): 234 (4.26), 393 (3.94).

XXII; mp 225—230°(dec.). UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log ε): 232 (4.47), 388 (3.95).

化合物 (XIX—XXII) は、それぞれ Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和溶液に加えて室温で攪拌後、ベンゼンで抽出、水洗、乾燥後溶媒留去、残渣をシクロヘキサンで再結晶した。実験結果は Table IV に表示した。

**1,10-Dimethyl-3-substituted 10H-pyrido[3,2-b][1,4]benzoxazin-1-iium iodide (XXVII—XXIX)** 化合物 (XXIII—XXVI) (1.52 m mol) を acetone (20 ml) に溶解し、大過剰の CH<sub>3</sub>I (30.4 m mol) を加えて、50°で 48 時間 (R<sub>1</sub>=H, CH<sub>3</sub>)—96 時間 (R<sub>1</sub>=Br) 攪拌した。放冷後、反応液から析出結晶をろ取 acetone で洗浄し、黄色～褐色の XXVII—XXIX を得た。

XXVII; mp 209—210°(dec.). Anal. Calcd., C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>2</sub>O: C, 45.90; H, 3.85; N, 8.28. Found: C, 46.12; H, 4.10; N, 8.56. UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log. ε): 223 (4.55), 385 (3.85).

XXVIII; mp 206—210°(dec.). Anal. Calcd., C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>2</sub>O: C, 47.48; H, 4.27; N, 7.91. Found: C, 47.76; H, 4.54; N, 8.27. UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log. ε): 223 (4.78), 389 (4.11).

XXIX; mp 202—212°(dec.). Anal. Calcd., C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrIN<sub>2</sub>O: C, 37.26; H, 2.89; N, 6.68. Found: C, 36.95; H, 2.61; N, 6.34. UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log. ε): 229 (4.95), 380 (4.33).

**XXIX の別法** XXV (0.2 g, 0.72 m mol) と MeOH (15 ml) と CH<sub>3</sub>I (4.6 g, 32.4 mmol) の混合液を封管（圧力計付ステンレス製、容積 100 ml）中、120°で 24 時間攪拌（約 12 気圧）、装置は一夜放置後、反応液はろ過、濃縮し析出結晶をろ取、acetone で洗浄し、黄色結晶 0.18 g (60%) を得た。本品は mp 202—212°(dec.) を示し、IR, UV, 元素分析データは前記方法で得た XXIX と一致する。

**謝辞** 本研究に際し、終始御指導を賜わりました京都大学薬学部 矢島治明教授に深謝致します。また、本学分析センターの諸氏ならびに実験の一部に協力された竹下博昌、橋本修一、加藤広人の各氏に感謝します。