

the hydride with 20% NaOH. The organic solution was dried over anhyd.  $K_2CO_3$ , concentrated under reduced pressure, and an oily residue was thereby obtained. This residue was derived to (XXV), m.p.  $94^\circ$ , by its condensation with HCHO (0.5 cc.) and HCOOH (1 cc.) in an oil bath ( $110\sim 120^\circ$ ), showing no melting point depression on admixture with the same product prepared by the Mannich reaction of antipyrine. (XXV) was recrystallized from  $Et_2O$  to colorless needles, m.p.  $94^\circ$ . Yield, 0.09 g. *Anal.* Calcd. for  $C_{14}H_{13}ON_3$  (4-Dimethylaminomethylantipyrine): C, 68.57; H, 7.81. Found: C, 68.77; H, 8.08.

ii) A solution of (XIV) (1 g.) in tetrahydrofuran (20 cc.) was added to a stirred solution of  $LiAlH_4$  (0.1 g.) in tetrahydrofuran (30 cc.), and the mixture was reacted under the same conditions. This was subsequently worked up as usual and purified by recrystallization from EtOH to pale yellow crystals (III), m.p.  $164^\circ$ , the identity of which was performed by mixed melting point with (III)<sup>5)</sup> obtained above. Yield, 0.23 g.

iii) A solution of (XV) (0.9 g.) in tetrahydrofuran (20 cc.) was added to a stirred solution of  $LiAlH_4$  (0.1 g.) in tetrahydrofuran (30 cc.), and the mixture was treated under similar conditions. The product was purified by recrystallization from EtOH to pale yellow crystals, m.p.  $164^\circ$ . Yield, 0.2 g. *Anal.* Calcd. for  $C_{12}H_{12}O_2N_2$  (4-Formylantipyrine): C, 66.5; H, 5.59. Found: C, 66.52; H, 5.68.

### Summary

1) 4-Formylantipyrine (III), 4-acetylantipyrine (XVIII), and 1,2-diphenyl-3-methyl-4-formyl- (IV) and 1,2-diphenyl-3-methyl-4-acetyl-5-pyrazolone (XIX), when heated with sulfur in morpholine, yielded the corresponding compounds of morpholides (V, XX, VI, and XXI).

These morpholides were submitted to hydrolysis with aqueous or alcoholic alkali and respectively gave 4-antipyrinecarboxylic acid (VII), 4-antipyrineacetic acid (XXII), 1,2-diphenyl-3-methyl-5-pyrazolone-4-carboxylic acid (VIII), and 1,2-diphenyl-3-methyl-5-pyrazolone-4-acetic acid (XXIII), each in a good yield.

2) 4-Antipyrinecarboxamide (XIII) was converted to 4-aminomethylantipyrine (XXIV) by lithium aluminum hydride. However, hydrogenation of N,N-dialkyl-4-antipyrinecarboxamides (XIV) and (XV) under similar conditions gave 4-formylantipyrine (III).

(Received February 21, 1958)

UDC 547.867.8.07

### 69. Torizo Takahashi und Fumiro Yoneda: Über die Synthese der heterozyklischen Verbindungen mit Stickstoff. CXIII.<sup>1)</sup>

Synthese der Azaphenoxazinderivate. (2).

(Pharmazeutisches Institut, Mediz. Fakultät, Universität Kyoto\*)

In unserer I. Mitteilung<sup>2)</sup> über die Synthese der Derivate des Azaphenoxazins berichteten wir, dass bei der Einwirkung von 2-Chlor-3,5-dinitropyridin auf *o*-Aminophenol in äthanolischer Kalilösung nicht Azaphenoxazin, sondern nur 2-(*o*-Oxyphenylamino)-3,5-dinitropyridin gewonnen wurde, und durch die Einwirkung von *o*-Methylaminophenol dagegen 3-Nitro-10-methylbenz[*e*]pyrido[2,3-*b*]-1,4-oxazin: die von Brady befürwortete Hypothese des chelierten Ringes<sup>3)</sup> erklärt nämlich die Möglichkeit dieses Ringschlusses.

Diesmal synthetisierten wir verschiedenartige Azaphenoxazin, indem wir obiger Hypothese folgten; ausserdem gewannen wir bei der Synthese des Zwischenmaterials einige Kenntnisse, worüber hier berichtet werden soll.

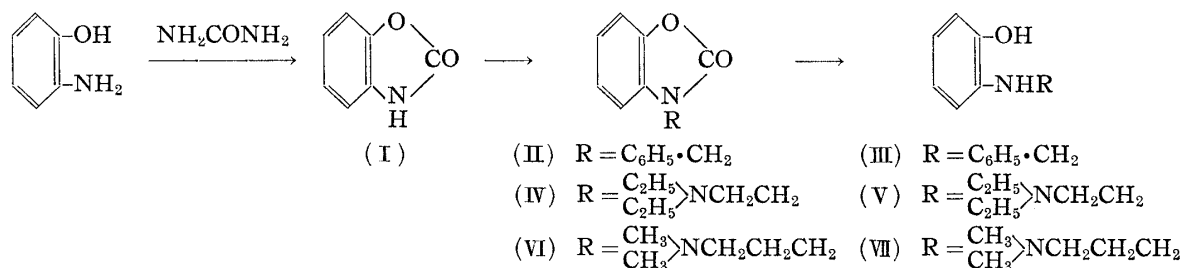
\* Yoshida-Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (高橋酉蔵, 米田文郎).

1) CXII. Mitteilung: Dieses Bulletin, **6**, 365(1958).

2) T. Takahashi, F. Yoneda: *Ibid.*, **6**, 46(1958).

3) O.L. Brady, C. Waller: J. Chem. Soc., **1930**, 1218.

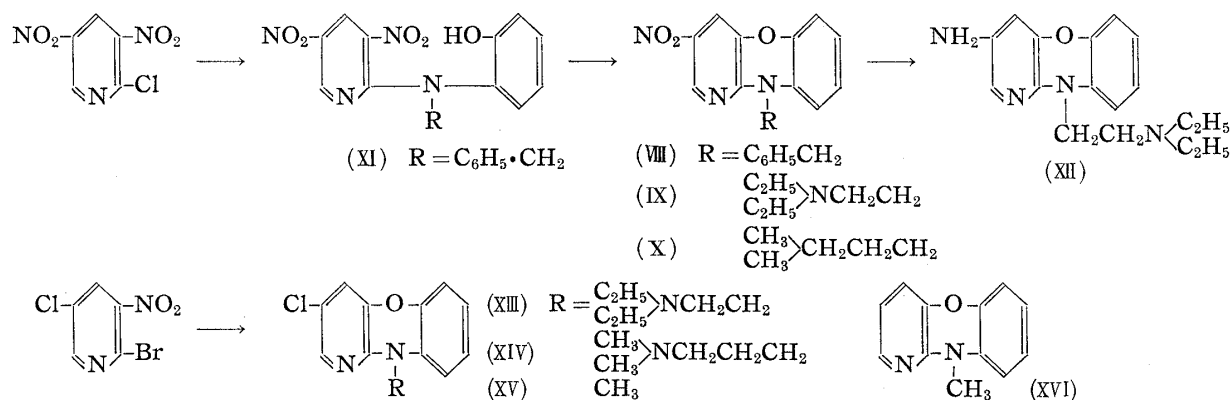
Benzoxazol-2(3*H*)-on (I) ist bisher auf verschiedenen Wegen hergestellt worden. Wenngleich bei den bisherigen Methoden die Kondensation von Harnstoff mit *o*-Aminophenol am einfachsten und leichtesten ist, so ist doch die Ausbeute nicht befriedigend, nämlich nur 35% d. Th. nach der Beschreibung von Bywater, *et al.*<sup>4)</sup> Mittels Verbesserung der oben erwähnten Methode gelang es uns nun, die Ausbeute von (I) bis auf 88~90% zu vermehren.



(I) lieferte durch Einwirkung von Benzylchlorid in äthanolischer Kalilösung 3-Benzylbenzoxazol-2(3*H*)-on (II), ferner trat beim Erhitzen von (II) in alkoholischer Kalilösung die *o*-Benzylaminophenol (III) ergebende Ringöffnung ein. (III) zeigt beim Zusammenschmelzen mit dem nach Boothroyd und Clark<sup>5)</sup> durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  vom *o*-Benzylidenaminophenol hergestellten *o*-Benzylaminophenol keine Depression.

Natriumsalz von (I) liefert weiter durch das Einwirkenlassen von 2-Diäthylaminoäthylchlorid bzw. 3-Dimethylaminopropylchlorid 3-(2-Diäthylaminoäthyl)- (IV) bzw. 3-(3-Dimethylaminopropyl)benzoxazol-2(3*H*)-on (VI) und ferner ergeben (IV) sowie (VI) durch Erhitzen mit äthanolischer Kalilösung *o*-(2-Diäthylaminoäthylamino)phenol (V) sowie *o*-(3-Dimethylaminopropylamino)phenol (VII). Weil (V) und (VII) sich aber labil an der Luft verhalten, wurden die Reaktionslösungen, die diese Substanzen enthalten, ohne weitere Behandlung zu folgender Reaktion gebracht.

Das so erhaltene (III), (V) sowie (VII) lieferten in äthanolischer Kalilösung durch die Einwirkung von 2-Chlor-3,5-dinitropyridin über Zwischenprodukte, amino-N-substituiertes (*o*-Oxyphenylamino)-3,5-dinitropyridin (aber wir gewannen nur 2-[N-Benzyl-N-(*o*-oxyphenyl)-amino]-3,5-dinitropyridin (XI) als Zwischenprodukt), 3-Nitro-10-benzyl- (VIII), 3-Nitro-10-(2-diäthylaminoäthyl)- (IX) sowie 3-Nitro-10-(3-dimethylaminopropyl)benz[e]pyrid[3,2-*b*]-1,4-oxazin (X). Ferner wurde (IX) durch die katalytische Hydrierung mit Pd-Kohle in methanolischer Lösung in 3-Amino-10-(2-diäthylaminoäthyl)benz[e]pyrid[3,2-*b*]-1,4-oxazin (XII) übergeführt.



Bei der Einwirkung von 2-Brom-3-nitro-5-chlorpyridin auf (V), (VII) bzw. *o*-Methylaminophenol unter denselben Bedingungen wie oben erhielten wir 3-Chlor-10-(2-diäthyl-

4) W.G. Bywater *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **67**, 905(1945).

5) B. Boothroyd, E. R. Clark: J. Chem. Soc., **1953**, 1499.

aminoäthyl)- (XIII), 3-Nitro-10-(3-dimethylaminopropyl)- (XIV) bzw. 3-Nitro-10-methylbenz[e]pyrid[3,2-b]-1,4-oxazin (XV). In analoger Weise wie oben wurde 10-Methylbenz[e]pyrid[3,2-b]-1,4-oxazin (XVI) aus 2-Chlor-3-nitropyridin und *o*-Methylaminophenol hergestellt.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung unserer Präparate wird an anderer Stelle veröffentlicht werden.

### Experimental<sup>6)</sup>

**Benzoxazol-2(3H)-on (I)**—20 g *o*-Aminophenol wurden zusammen mit 12 g Harnstoff 3 Stunden lang bei 200~210° und weiter noch ca. 1 Stunde lang bei 330° bis zur Beendigung der NH<sub>3</sub>-Entwicklung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Vakuum destilliert, wobei sich eine Flüssigkeit vom Sdp<sub>17</sub> 212~213°, die sofort kristallinisch erstarrte, ergab. Ausbeute: 22 g (88% d. Th.). Schmp. 142°.

**3-Benzylbenzoxazol-2(3H)-on (II)**—5.0 g (I), 2.3 g KOH sowie 5.1 g Benzylchlorid wurden in einer Mischung von 20 ccm EtOH und 2 ccm H<sub>2</sub>O gelöst und 1 Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt. Bei dem Erkalten schied sich ein kristallinischer weisser Stoff ab. Er wurde abgesaugt, getrocknet und aus EtOH umkristallisiert, wobei sich farblose Nadeln vom Schmp. 127° ergaben. Ausbeute: 8.0 g (91%). C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N—Ber.: C, 74.65; H, 4.92. Gef.: C, 74.59; H, 4.81.

***o*-Benzylaminophenol (III)**—3.0 g (II) wurden einer Lösung von 4.5 g KOH in 20 ccm MeOH zugesetzt, diese Mischung unter Rückfluss 1 Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in H<sub>2</sub>O gelöst und abfiltriert. Das Filtrat wurde mit AcOH neutralisiert, wobei man farblose Kristalle erhielt. Durch Umlösen aus Et<sub>2</sub>O+Petroläther bildeten sie farblose Plättchen vom Schmp. 88~89°. Ausbeute: 2.0 g. Die Mischprobe mit dem *o*-Benzylaminophenol zeigt keine Depression.

**3-(2-Diäthylaminoäthyl)benzoxazol-2(3H)-on (IV)**—1.4 g Na wurden in 60 ccm EtOH gelöst, dazu mit 4.0 g (I) sowie 6.0 g 2-Diäthylaminoäthylchlorid Chlorhydrat versetzt und 2 Stunden lang am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand H<sub>2</sub>O versetzt. Die hierbei ausgeschiedenen Öle wurden mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, der Et<sub>2</sub>O-Auszug mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde in Vakuum destilliert, wobei sich eine Flüssigkeit vom Sdp<sub>0,5</sub> 143~144° ergab. Ausbeute: 3.0 g. Ein Teil von diesem wurde zum Pikrat übergeführt. Das Pikrat lieferte durch Umlösen aus MeOH gelbe Nadeln vom Schmp. 144~145°. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>9</sub>N<sub>5</sub>—Ber.: C, 49.24; H, 4.57. Gef.: C, 49.10; H, 4.69.

**3-(3-Dimethylaminopropyl)benzoxazol-2(3H)-on (VI)**—1.6 g Na wurden in 20 ccm EtOH gelöst, dazu mit 4.7 g (I) sowie 6.5 g 3-Dimethylaminopropylchlorid Chlorhydrat versetzt. Diese Mischung wurde ganz analoger Weise wie oben aufgearbeitet. Der hier erhaltene Rückstand wurde in Vakuum destilliert, wobei sich eine Flüssigkeit vom Sdp<sub>0,06</sub> 128~129° ergab. Das Destillat erstarrte zu Prismen vom Schmp. 34°. Ausbeute: 3.3 g. Pikrat: Gelbe Prismen vom Schmp. 138°. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>9</sub>N<sub>5</sub>—Ber.: C, 48.11; H, 4.26. Gef.: C, 48.36; H, 4.49.

**3-Nitro-10-benzylbenz[e]pyrid[3,2-b]-1,4-oxazin (VIII)**—0.5 g (XI) wurde in einer Lösung von 1.0 g KOH in 10 ccm H<sub>2</sub>O gelöst und auf dem Wasserbade erwärmt. Nach einer Weile schied sich ein kristallinischer oranger Stoff ab. Er wurde abgesaugt, getrocknet und aus EtOH umkristallisiert, wobei sich orange Prismen vom Schmp. 182~183° erhalten liessen. Ausbeute: 0.3 g. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>—Ber.: C, 67.70; H, 4.11. Gef.: C, 67.70; H, 4.15.

**3-Nitro-10-(2-diäthylaminoäthyl)benz[e]pyrid[3,2-b]-1,4-oxazin (IX)**—3.4 g (IV) und 4.0 g KOH wurden in eine Mischung von 30 ccm EtOH und 3 ccm H<sub>2</sub>O getan und 30 Minuten unter Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt, dann weiter mit 2.8 g 2-Chlor-3,5-dinitropyridin versetzt, wobei sich der Kolbeninhalt sofort nach Rot verfärbte. Nach 1 stündigem Erhitzen unter Rückfluss wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, getrocknet und aus MeOH umgelöst, wobei sich 3.0 g gelbe Prismen vom Schmp. 119~120° ergaben. Löslich in CHCl<sub>3</sub>, EtOH, MeOH, Et<sub>2</sub>O und AcOEt, schwer löslich dagegen in H<sub>2</sub>O und Petroläther. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>—Ber.: C, 62.18; H, 6.14. Gef.: C, 61.77; H, 5.92.

**3-Nitro-10-(3-dimethylaminopropyl)benz[e]pyrid[3,2-b]-1,4-oxazin (X)**—1.8 g (VI) und 1.5 g KOH wurden in eine Mischung von 20 ccm EtOH und 2 ccm H<sub>2</sub>O getan und 30 Minuten unter Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt, weiter mit 1.4 g 2-Chlor-3,5-dinitropyridin versetzt und ganz analoger Weise wie oben aufgearbeitet. Die hier erhaltenen Kristalle ergaben durch Umlösen aus MeOH 1.0 g orange Plättchen vom Schmp. 101~103°. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>—Ber.: C, 61.13; H, 5.77. Gef.: C, 61.43; H, 5.87.

**2-[N-Benzyl-N-(*o*-oxyphenyl)amino]-3,5-dinitropyridin (XI)**—In einer Mischung von 0.7 g *o*-Benzylaminophenol, 0.2 g KOH und 10 ccm EtOH wurden 0.7 g 2-Chlor-3,5-dinitropyridin gelöst und auf

6) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Für die Durchführung der Mikroanalyse sind wir Frl. H. Iwata, Frl. Y. Mano und Herrn I. Horiuchi in unserem Institut zu Dank verpflichtet.

dem Wasserbade erhitzt. Beim Stehenlassen der Reaktionsflüssigkeit nach 0.5 stündigem Erhitzen schieden sich Kristalle ab. Aus EtOH umgelöst bildeten sie wenige orange Prismen vom Schmp. 183° (3-Nitro-10-benzylbenz[e]pyrid[3,2-b]-1,4-oxazin (VIII)). Die von dem letzteren abfiltrierte EtOH-Lösung wurde eingedampft. Der hier erhaltene Rückstand lieferte durch Umlösen aus AcOEt 0.6 g gelbe sandartige Kristalle vom Zers. Pkt. 170°. Diese Substanz ist löslich in wäss. KOH-Lösung.  $C_{18}H_{14}O_3N_4$ —Ber. : C, 59.01; H, 3.85. Gef. : C, 59.30; H, 4.09.

**3-Amino-10-(2-diäthylaminoäthyl)benz[e]pyrid[3,2-b]-1,4-oxazin Dichlorhydrat (XII)**—0.5 g (IX) wurde in 30 ccm MeOH gelöst, mit 0.2 g 10-proz. Pd-Kohle versetzt und katalytisch reduziert, wobei etwa 95 ccm  $H_2$  (theoretischer Wert : 102 ccm) aufgenommen wurde. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde mit dem mit getrocknetem HCl gesättigten MeOH versetzt. Nach Abdestillieren des Methanols ergab der Rückstand durch Umlösen aus MeOH 0.4 g fast farblose rhombische Kristalle vom Zers. Pkt. 266~267°  $C_{17}H_{24}ON_4Cl_2$ —Ber. : C, 55.23; H, 6.54. Gef. : C, 54.89; H, 6.65.

**3-Chlor-10-(2-diäthylaminoäthyl)benz[e]pyrid[3,2-b]-1,4-oxazin (XIII)**—1.2 g (IV) und 3.0 g KOH wurden in einer Mischung von 20 ccm EtOH und 2 ccm  $H_2O$  gelöst und 30 Minuten lang unter Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt. Dieser Zersetzungsflüssigkeit wurden 1.2 g 2-Brom-3-nitro-5-chlorpyridin zugesetzt und die Mischung wurde weiter noch 1 Stunde lang am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des EtOH wurde der Rückstand mit  $H_2O$  versetzt. Die hierbei ausfallenden Öle wurden mit  $Et_2O$  extrahiert, der  $Et_2O$ -Auszug mit  $MgSO_4$  getrocknet und abgedampft. Der Rückstand ergab durch Umlösen aus Petroläther 0.7 g farblose Nadeln vom 93°.  $C_{17}H_{20}ON_3Cl$ —Ber. : C, 64.25; H, 6.29. Gef. : C, 63.89; H, 6.25.

**3-Chlor-10-(3-dimethylaminopropyl)benz[e]pyrid[3,2-b]-1,4-oxazin (XIV)**—Aus 2.0 g (VI), 4.0 g KOH sowie 2.0 g 2-Brom-3-nitro-5-chlorpyridin analoger Weise wie oben hergestellt. Aus  $Et_2O$ +Petroläther umkristallisiert bildete es farblose Kristalle vom Schmp. 104~105°. Ausbeute : 0.8 g.  $C_{16}H_{18}ON_3Cl$ —Ber. : C, 63.23; H, 5.93. Gef. : C, 63.11; H, 5.89.

**3-Chlor-10-methylbenz[e]pyrid[3,2-b]-1,4-oxazin (XV)**—0.62 g *o*-Methylaminophenol und 0.3 g KOH wurden in 20 ccm EtOH gelöst, dazu mit 1.2 g 2-Brom-3-nitro-5-chlorpyridin versetzt und 30 Minuten lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit  $H_2O$  versetzt, wobei sich Kristalle abschieden. Die abgesaugten Kristalle lieferten nach Umlösen aus EtOH 1.0 g farblose Nadeln vom Schmp. 112°.  $C_{12}H_9ON_2Cl$ —Ber. : C, 61.93; H, 3.87. Gef. : C, 61.69; H, 4.09.

**10-Methylbenz[e]pyrid[3,2-b]-1,4-oxazin (XVI)**—0.32 g 2-Chlor-3-nitropyridin wurde in eine Mischung von 0.3 g *o*-Methylaminophenol, 0.3 g KOH und 10 ccm EtOH getan und 30 Minuten unter Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abdestillieren des EtOH wurde der Rückstand mit  $H_2O$  versetzt. Das hierbei ausgeschiedene Öl wurde mit  $Et_2O$  extrahiert, der  $Et_2O$ -Auszug mit  $MgSO_4$  getrocknet und abgedampft. Der ölige Rückstand wurde zum Pikrat übergeführt. Das Pikrat lieferte durch Umlösen aus MeOH gelbe Nadeln vom Schmp. 167°.  $C_{18}H_{18}O_3N_5$ —Ber. : C, 50.59; H, 3.07. Gef. : C, 50.88; H, 3.18.

### Zusammenfassung

Durch die Kondensation von Harnstoff mit *o*-Aminophenol wurde Benzoxazol-2(3*H*)-on in 88~90-proz. Ausbeute dargestellt. Das letztere lieferte durch Einwirkung von Benzylchlorid, 2-Diäthylaminoäthylchlorid bzw. 3-Dimethylaminopropylchlorid in Gegenwart von Alkali 3-Benzyl-, 3-(2-Diäthylaminoäthyl)- bzw. 3-(3-Dimethylaminopropyl)-benzoxazol-2(3*H*)-on, ferner trat beim Erhitzen von diesen Substanzen in alkoholischer Kalilösung die *o*-Benzyl-, *o*-(2-Diäthylaminoäthylamino)- bzw. *o*-(3-Dimethylaminopropylamino)phenol ergebende Ringöffnung ein.

Bei der Einwirkung von 2-Chlor-3,5-dinitropyridin bzw. 2-Brom-3-nitro-5-chlorpyridin auf den oben beschriebenen N-substituierten *o*-Aminophenolen wurden die entsprechenden N-substituierten Azaphenoxazine dargestellt.

(Eingegangen am 21. Februar, 1958)