

# 複素環閉環条件の検討 -4

(1,4-ベンゾオキサジン誘導体)

伊藤俊彦<sup>\*1</sup>, 岡村澄夫, 赤川祐亮<sup>\*2</sup>, 三浦優平<sup>\*3</sup>

## Research in the Synthesis of Heterocycles-4

Toshihiko ITO<sup>\*1</sup>, Sumio OKAMURA, Yuusuke AKAGAWA<sup>\*2</sup> and Yuuhei MIURA<sup>\*3</sup>

(2003年11月21日受理)

1,4-Benzoxazines were reported as the compounds of pharmacological and antimicrobial properties<sup>1)</sup>. We examined the synthesis of 6-chloro-3-oxo-2-propyl-1,4-benzoxazine by the effect of phase transfer catalyst (PTC). We found tetrabutylammonium hydrogensulfate as the best PTC in our investigation and this was the same PTC that we found to synthesize 6-chloro-2-methyl-3-oxo-1,4-benzoxazine<sup>2)</sup>.

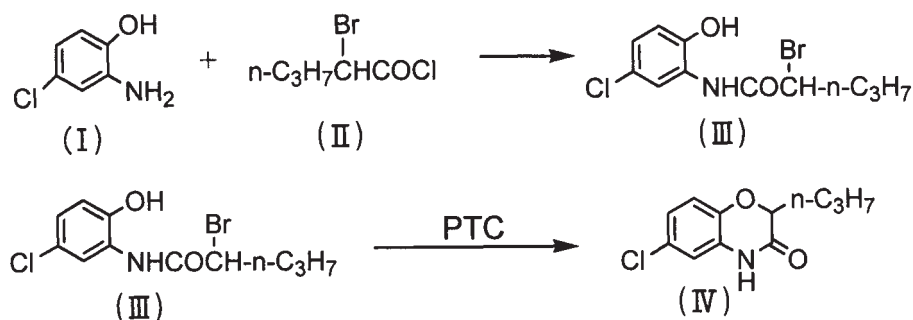
### 1. 緒言

筆者らは、1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成条件について検討を行ってきた<sup>2),3)</sup>。1,4-ベンゾオキサジン誘導体はスキーム1に示すように化合物(I)と(II)の反応で得られる化合物(III)を相間移動触媒(PTC)の作用によって閉環させて(IV)を合成することができる。この反応に関する研究例<sup>1)</sup>では、(III)を得る反応と(IV)を得る反応を1度に行っている。

筆者らは芳香族アミン誘導体の(I)と脂肪族カルボン酸クロライド誘導体(II)の反応は一般的に

容易に進むことが知られているので、(IV)を高い生成率で得るには(III)の閉環条件を検討することが重要であると考えた。

したがって本研究ではあらかじめ合成した(III)を原料に適切な閉環条件の検討に焦点を絞った。閉環条件の検討は、初めに閉環反応に適切なPTCの探索を行い、本閉環反応に適切と考えられるいくつかのPTCについて、引き続き反応温度、反応時間、反応溶媒などの条件検討を行い、6-クロロ-3-オキソ-2-プロピル-1,4-ベンゾオキサジン(IV)を最も高い生成率で得るための実験を行った。



Scheme-1

<sup>\*1</sup> 平成15年3月退官

<sup>\*2</sup> 秋田高専卒業生 (現:長岡技術科学大学)

<sup>\*3</sup> 秋田高専卒業生 (現:金沢大学)

## 2. 実験

化合物についてスキーム1の略記号を使用する。

### 2.1 定量分析法

いろいろな反応条件で得られた(IV)の生成率は、高速液体クロマトグラフを使用して絶対検量線法で求めた。装置、分析条件および分析操作は次の通りである。

#### (1) 装置および分析条件

ポンプ：日立L-6000

検出器：日立L-4000 UV Detector 254nm

データ処理：日立D-2500インテグレーター

カラム：GLサイエンス, Inertsil SIL,  
4.6 X 150mm

サンプル注入口：レオダイン, 5 $\mu$ l ループ付

溶媒：ヘキサン/エタノール=150/2, 1.5ml/min

#### (2) 分析操作

精製した(IV)<sup>a)</sup> 10, 20, 30, 40mgをそれぞれ100mlの共栓付きのフラスコに精秤し、ホールピペットで酢酸エチル50mlを正確に加えて溶解した。この溶液25 $\mu$ lをマイクロシリンジに取り、注入口から注入<sup>b)</sup>してインテグレーターによって得られた面積から絶対検量線を作成した。

つぎにいろいろな条件で合成した生成物についても同じようにサンプル溶液を作製して注入し、得られた面積から検量線によって生成物中に含まれる(IV)の含有率を求め、次式によって生成率を算出した。

$$\text{生成率 (\%)} = \frac{\text{生成物 (g)} \times \text{含有率 (\%)}}{\text{理論収量 (g)}}$$

a) 2.4項の方法で合成して、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒、エタノールおよび90%エタノールで1度ずつ再結晶したものを使用した。

mp154.0~155.0°C

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  0.96~2.05(m,7H),  $\delta$  4.50~4.65(m,1H),  $\delta$  6.69~7.54(m,3H),  $\delta$  9.85(b, 1H)

### 2.2 2-ブロモペンタノイルクロライド(II)の合成

2-ブロモペンタン酸101g (0.56mol)と塩化チオニル133g (1.12mol)をナス型フラスコに入れ還流冷却器をつけた。還流冷却器の先端には塩化カルシウム管を取り付け、その先にパイプをつけてガス吸収瓶に導いた。徐々に昇温して加熱還流して反応させた。ガスの発生が終わったら過剰の塩化チオニル

を減圧下に留去し、ベンゼンを加えて再び留去した。この操作をさらに1回行い、できるだけ塩化チオニルを除いた。残渣を減圧蒸留して2-ブロモペンタノイルクロライド71.5gを得た。b<sub>32</sub>78~80°C, 収率64%。

### 2.3 4-クロロ-2-(2-ブロモペンタノイル)アミノフェノール(III)の合成

2-アミノ-4-クロロフェノール39.3g (0.27mol)と炭酸水素ナトリウム91g (1.08mol)をクロロホルム700mlに懸濁し、0~5°Cで100mlのクロロホルムに溶解した2-ブロモペンタノイルクロライド71g (0.35mol)を約1.5時間要して滴下した。滴下終了後、氷浴をはずして室温で1時間かきまぜ1夜放置した。結晶をろ過し水洗してからビーカーに移してヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶した。最初のろ液と再結晶ろ液を一緒にして濃縮し同じように再結晶して、2-(2-ブロモペンタノイル)アミノフェノールを76.5g得た。収率92.4%, mp124.0~125.3°C

### 2.4 6-クロロ-3-オキソ-2-プロピル-1,4-ベンゾオキサジン(IV)の合成

(III) 3.1g (10mmol), テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩3.4g (10mmol)および炭酸水素ナトリウム3.4g (40mmol)をクロロホルム30mlに懸濁し、60°Cで60minかき混ぜた。反応終了後、室温まで冷却し水を加えて3回洗浄した。クロロホルム溶液を無水塩化カルシウムで乾燥した後、減圧下に留去して残った生成物を乾燥した<sup>a)</sup>。生成物をヘキサンに懸濁してあたためながら酢酸エチルを加えて溶解させ、熱時ろ過してからろ液を冷却しながらかき混ぜて結晶化させた。得られた粗結晶をエタノールから再結晶した。さらにもう一度90%エタノールから再結晶して6-クロロ-3-オキソ-2-プロピル-1,4-ベンゾオキサジン1.6gを得た。mp154.0~155.0°C<sup>b)</sup>。

a) 生成率の検討では乾燥した生成物について高速液体クロマトグラフで定量分析した。

b) 物質の確認および定量分析に使用する標準品を得るため3回再結晶した。

## 3. 結果および考察

### 3.1 相間移動触媒(PTC)の種類と生成率

使用した10種類のPTCの記号と構造式を表1に示した。

表1 PTCの記号と構造式

触媒の記号	構造式
A	$(\text{CH}_3)_4\text{N}^+\text{Br}^-$
B	$(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}^+\text{Br}^-$
C	$(n\text{-C}_5\text{H}_7)_4\text{N}^+\text{Br}^-$
D	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{Br}^-$
E	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{P}^+\text{Br}^-$
F	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$
G	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Br}^-$
H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{Br}^-$
I	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}^+(n\text{-C}_4\text{H}_9)_3\text{Br}^-$
J	$\text{CH}_3\text{N}^+(\text{C}_8\text{H}_{17})_3\text{Cl}^-$

各 PTC について下記の基本反応条件で実験を行い、生成物を高速液体クロマトグラフで定量分析して生成率を求めた。

基本となる反応条件は次の通りである。

### 1) 基本反応条件

(Ⅲ) : 10mmol

PTC : 10mmol

溶媒 : クロロホルム, 30ml

アルカリ : 炭酸水素ナトリウム, 40mmol

反応温度 : 60°C

反応時間 : 60min

なお、原料 (Ⅲ) 10mmol に対するアルカリは、本研究を通じて炭酸水素ナトリウム 40mmol に固定した。これは過去の研究結果<sup>2), 3)</sup>から適切と判断したためである。結果を表 2 に示した。

表2 相間移動触媒と生成率

PTC (種類)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
A	1.48	4.6	2.9
B	3.01	17.7	23.7
C	2.63	23.5	27.4
D	2.89	19.1	23.4
E	5.32	12.7	29.7
F	3.89	55.1	94.7
G	2.47	20.2	22.1
H	2.73	37.0	44.7
I	4.76	20.9	44.3
J	6.56	19.8	57.3

触媒 F の効果が特に高く、H, I および J が比較的高い触媒効果を示すことがわかった。H と I の生成率はほぼ同じであるが、F の構造に近い I を選択して今後のいろいろな反応条件で比較検討することとし、PTC は F, I および J の 3 触媒に絞ることとした。

### 3.2 PTC 量と生成率

つぎに 3 つの PTC について触媒量を 2.5~20

mmol に変化させて生成率との関係を調べた。3.1-1) の基本反応条件から変えたのは PTC だけであるが、反応溶媒はクロロホルムの他に前報<sup>2)</sup>を参考にトルエンを加えた。

#### (1) クロロホルム溶媒

結果を表 3~5 に示した。

表3 触媒 F の量と生成率

F (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
2.5	3.03	28.4	38.0
5	2.98	46.4	61.3
7.5	2.81	68.7	85.4
10	3.89	55.1	94.7

表 3 の結果から F 触媒は触媒量を増やすと生成率も大きく向上することがわかった。10mmol で生成率が約 95% だったので 15 と 20mmol の実験は行わなかった。

表4 触媒 I の量と生成率

I (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
2.5	---a)	---	---
5	3.59	20.8	33.4
7.5 <sup>b)</sup>	---	---	---
10	3.84	20.9	44.3
15	6.07	18.3	49.1
20	7.68	16.0	54.2

a) (Ⅳ) は生成しなかった。

b) 実験を行わなかった。

表5 触媒 J の量と生成率

J (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
2.5	3.65	15.6	25.0
5	5.08	21.7	48.7
7.5 <sup>a)</sup>	---	---	---
10	6.56	19.8	57.3
15 <sup>a)</sup>	---	---	---
20	11.9	11.1	58.2

a) 実験を行わなかった。

表 4 と 5 の結果から触媒 I と J では量を増やしても生成率はわずかに向上しただけであった。両触媒とも触媒量が増えると生成量が非常に多くなっている。これは F と比較すると I と J は脂溶性が高いため反応後の水洗で除去できていないためと考えられる。これが含有率の低さにつながっていることがわかる。したがって I と J については反応後の触媒除去方法を検討する必要がある。

#### (2) トルエン溶媒

結果を表6～8に示した。

表6 触媒Fの量と生成率

F (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
2.5	2.50	27.8	30.8
5	2.62	48.0	55.3
7.5	2.55	72.0	81.2
10	2.14	94.9	90.1

表7 触媒Iの量と生成率

I (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
2.5	3.03	28.4	38.0
2.5	---a)	---	---
5	3.45	21.4	32.8
7.5 <sup>b)</sup>	---	---	---
10	3.00	27.1	36.1
15	3.21	12.6	17.7
20	3.23	10.3	14.4

a) (IV) は生成しなかった。

b) 実験を行わなかった。

表8 触媒Jの量と生成率

J (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
2.5	3.58	22.1	34.7
5	4.20	30.0	55.8
7.5 <sup>a)</sup>	---	---	---
10	6.24	22.0	60.1
15 <sup>a)</sup>	---	---	---
20	101.7	13.0	66.8

a) 実験を行わなかった。

表6の結果からF触媒は触媒量を増やすと生成率も大きく向上することがわかった。10mmolで生成率が約90%だったので15と20mmolの実験は行わなかった。クロロホルム溶媒と同じように高い生成率になることがわかった。I触媒による表7の結果ではクロロホルム溶媒と異なり、触媒量を増やしても生成率は全く向上しなかった。これに対してJ触媒ではクロロホルム溶媒よりも生成率は高くなることがわかった。しかし20mmol使用した場合の生成量は多く、触媒Jが水洗によって除かれていないことがわかる。10種類のPTCの中では最も脂溶性が高いためと考えられる。このため含有率も低く、クロロホルム溶媒と同じように後処理法を考える必要がある。

### 3.3 反応温度と生成率

3.1-1) の基本反応条件からわかるようにこれまで

での実験は全て60度で行ってきたが、反応温度と生成率との関係を知るため、温度を40～100度まで変化させて実験を行った。反応温度を上げるため溶媒はトルエンで行った。触媒IとJは10mmolに固定しFは温度効果を知るため5mmolに固定した。結果を表9～11に示した。

表9 反応温度と生成率 (F)<sup>a)</sup>

温度 (°C)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
40	2.61	38.0	43.8
60	2.62	48.0	55.3
80	2.39	58.5	61.7
100	2.30	71.9	73.2

a) 触媒Fは5mmol使用。

表10 反応温度と生成率 (I)<sup>a)</sup>

温度 (°C)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
40	2.64	30.8	35.8
60	3.00	22.0	36.1
80	2.45	43.2	46.9
100	2.30	81.2	82.5

a) 触媒Iは10mmol使用。

表11 反応温度と生成率 (J)<sup>a)</sup>

温度 (°C)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
40	6.03	24.2	64.6
60	6.24	22.0	60.1
80	6.39	22.7	64.0
100	6.27	23.7	65.5

a) 触媒Jは10mmol使用。

表9～11の結果はトルエン溶媒反応なので、表6～8の結果と比較検討すると、触媒Fでは反応温度の上昇とともに生成率も向上し、5mmolでも温度の効果がかなりあることがわかった。触媒Iでは100度で生成率が82.5%に大きく向上し、5mmolのF触媒よりも高くなることがわかった。表11の触媒Jの結果では反応温度を高くしても生成率はほぼ一定で温度の効果は無いことがわかった。

### 3.4 反応時間と生成率

これまでの条件検討は、反応時間を60分に固定してきた。ここでは反応時間を変化させて生成率との関係を調べた。反応温度との関係を知るため反応溶媒はトルエンを使用した。触媒量も反応温度の実験と同じように、触媒Fは5mmol、IとJは10mmolで実験した。結果を表12～14に示した。

表12 反応時間と生成率 (触媒 F)

時間 (min)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
30	2.58	46.0	52.7
60	2.62	48.0	55.3
90	2.54	48.3	53.1
120	2.57	47.6	54.0

表13 反応時間と生成率 (触媒 I)

時間 (min)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
30	3.24	19.8	28.3
60	3.00	27.9	37.2
90	2.96	29.2	38.3
120	2.84	27.9	35.0

表14 反応時間と生成率 (触媒 J)

時間 (min)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
30	5.97	22.1	58.2
60	6.24	22.0	60.1
90	6.40	22.6	64.2
120	5.95	23.3	61.3

表12~14の結果からわかるように、どの触媒も反応時間を長くしても生成率は大きくは変化しなかった。このことは (IV) が生成する環化反応が短時間で終わっているものと考えられる。

### 3.5 最適条件の検討

これまでの結果から PTC は F が最も触媒効果が高いことがわかった。したがって触媒を F に絞ってつぎの2つの反応条件で実験を行った。

(1) 反応条件-1

- (III) : 10mmol
- PTC : F, 10mmol
- 溶媒 : トルエン, 30ml
- アルカリ : 炭酸水素ナトリウム, 40mmol
- 反応温度 : 100°C
- 反応時間 : 15~60min

(2) 反応条件-2

- (III) : 10mmol
- PTC : F, 10mmol
- 溶媒 : クロロホルム, 30ml
- アルカリ : 炭酸水素ナトリウム, 40mmol
- 反応温度 : 60°C
- 反応時間 : 15~90min

トルエン溶媒の結果を表15に、クロロホルム溶媒の結果を表16に示した。

表15 反応時間と生成率

時間 (min)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
15	2.51	73.0	81.0
30	2.43	74.4	80.1
45	2.41	67.5	71.9
60	2.14	94.9	82.8

表15の結果からわかるように高い温度で反応したトルエン溶媒では、データにばらつきがあるが、反応時間を長くしても生成率はほとんど変わらなかった。この結果から反応が短時間で進行していることがわかる。

表16 反応時間と生成率

時間 (min)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
15	2.78	71.1	87.6
30	3.90	49.1	84.5
60	3.89	55.1	94.7
90	3.23	61.7	88.1

表16の結果によれば反応温度が低いクロロホルム溶媒の方が生成率が高いことがわかった。90分で生成率が下がっているのは、反応温度が低くても長時間の反応では目的の生成物が分解していくこと示している。

### 4. 結果のまとめ

(1) これまでの検討結果から6-クロロ-3-オキソ-2-プロピル-1,4-ベンゾオキサジン (III) を最も高い生成率で得る反応条件は次の通りである。

- (III) : 10mmol
- PTC : F, 10mmol
- 炭酸水素ナトリウム : 40mmol
- 反応溶媒 : クロロホルム
- 反応温度 : 60°C
- 反応時間 : 60min

この反応条件によって目的物 (IV) を生成率94.7%で得ることができた。

(2) 反応条件の中で生成率向上に最も効果的だったのは PTC の種類と量で、F を原料 (III) 10mmol に対して同じ10mmol 使用したときに最も高い生成率になることを見出すことができた。

本報は平成15年3月に退官した伊藤が、岡村助教授の協力を得て、平成14年度に実施した卒業研究を

まとめたものである。13年間協力いただいた物質工  
学科の各教官および学生に感謝致します。

## 5. 文献

1) XIAN HUANG, CHENG-CHU CHAN,

Synthesis 851 (1984)

2) 伊藤俊彦他, 秋田高専研究紀要, 第38号, 51  
(2003)

3) 三浦恵美, 伊藤俊彦, 秋田高専研究紀要, 第38号,  
43 (2003)