

複素環閉環条件の検討-3

(1,4-ベンゾオキサジン誘導体)

伊藤 俊彦・鈴木 達矢*1・青木 裕子*2・柴田 広介*3

Research in the Synthesis of Heterocycles-3

Toshihiko ITO, Tatsuya SUZUKI, Yuko AOKI and Hiroyuki SHIBATA

(2002年11月7日受理)

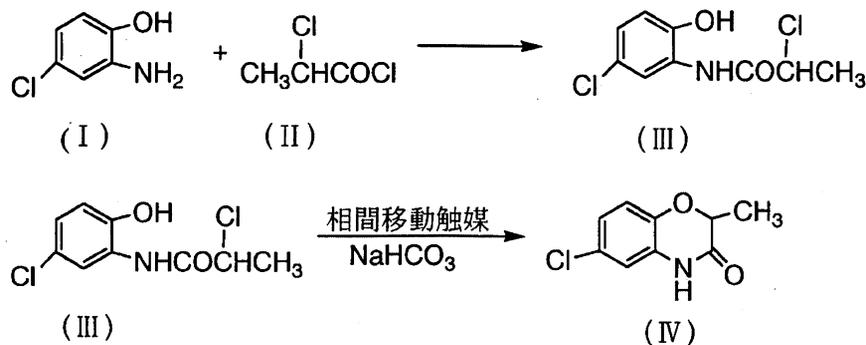
1,4-Benzoxazines are reported as the compounds of pharmacological and antimicrobial properties. We examined the synthesis of 6-chloro-2-methyl-3-oxo-1,4-benzoxazine by the effect of phase transfer catalyst (PTC). We found tetrabutylammonium hydrogensulfate as the best PTC in our investigation.

1. 緒言

筆者らは、相間移動触媒が芳香族ハロゲン化合物のエーテル化反応やエステルの転位反応などに触媒として効果的であることを実験によって確かめてきた¹⁾²⁾³⁾。近年、鎖式化合物の閉環によって複素環を合成する反応に、相間移動触媒を利用した研究例が報告⁴⁾されるようになった。筆者らはこの反応に興味をもち、3-フェニルクマリン誘導体合成条件の検討を行ってきた⁵⁾。つぎに筆者らは6位にメチル基を有し、2位にメチル基、エチル基あるいはプロピル基を有する1,4-ベンゾオキサジン誘導体合成条件

の検討を行った(本研究紀要の前報)。引続き本報には、6位を塩素置換し、2位にメチル基を有する6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン合成条件の検討結果を記載した。

スキーム1に示したように、本研究では最初に化合物(III)の合成条件を検討した。(I)と(II)から(III)を合成する反応はよく知られているが、本研究の化合物に適切な条件を見出すための条件検討を行った。つぎに本研究の主たるテーマである化合物(III)閉環条件の検討を行い、化合物(IV)を最も高い生成率で得るための実験を行った。



Scheme 1

*1秋田高専卒業生 (現: 豊橋技術科学大学)

*2秋田高専卒業生 (現: 財務省)

*3秋田高専卒業生 (現: 長岡技術科学大学)

2. 結果および考察

2.1 4-クロロ-2-(2-クロロプロピオニル) アミノフェノール (Ⅲ) 合成条件の検討

閉環条件検討の原料となるスキーム1の化合物(Ⅲ)の合成条件を検討した。アニリン誘導体(Ⅰ)とカルボン酸クロライド誘導体(Ⅱ)からベンズアミド誘導体(Ⅲ)を合成する反応は、よく知られたアシル化反応の一つである。したがって一般的な反応条件を適用して実験を行い、(Ⅲ)合成に適切な条件を検討した。検討した項目はアルカリの種類および量、(Ⅱ)の量、溶媒の種類、相間移動触媒(PTC)の種類および量、反応温度および反応時間である。これらの検討項目について実験を行い、得られた生成物中に含まれる(Ⅲ)を高速液体クロマトグラフで定量分析して含有率を求め生成率を算出して比較検討した。PTCは2.2項の(Ⅲ)閉環条件の検討で使用したので、本反応にどのような効果があるかいくつかの条件で簡単な検討のみ実施した。

結果および考察はPTCを使用しなかった検討と使用した検討に分けて記載した。

2.1.1 PTCを使用しない反応条件の検討

(1) 炭酸水素ナトリウム量と生成率-1

最初に炭酸水素ナトリウムの量と生成率の関係について調べた。基本反応条件は次のとおり。

1) 基本反応条件

(Ⅰ) : 10mmol

(Ⅱ) : 12mmol

炭酸水素ナトリウム : 0~40mmol

溶媒 : クロロホルム 40ml

反応温度 : (Ⅱ)の滴下は0~5℃, その後30℃

反応時間 : 30℃で30min

結果を表1に示した。

表1 炭酸水素ナトリウム量と生成率-1

NaHCO ₃ (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
0	1.09	92.0	42.8
15	1.93	76.1	62.8
30	1.76	96.5	71.4
40	1.89	97.4	78.7

表1の結果から(Ⅰ)10mmolに対して炭酸水素ナトリウムを40mmol使用したときに最も高い生成

率になることがわかった。さらに量を増やすと生成率は高くなる傾向を示しているが、(Ⅰ)に対する過剰量が4倍と多いため、これ以上は増やさず他の条件を変化させて生成率を上げる検討を行うことにした。

(2) 2-クロロプロピオニルクロライド(Ⅱ)量と生成率

(1)-1)の基本反応条件で(Ⅱ)の量を12~30mmolに変化させ、炭酸水素ナトリウムは15mmolで実験を行い、結果を表2に示した。

表2の結果からわかるように(Ⅰ)10mmolに対して(Ⅱ)を18mmol使用したときに、生成率は最も高くなることがわかった。さらに多く使用した場合には生成率が下がっている理由ははっきりしないが、過剰の(Ⅱ)が何らかの副反応を起こしたためではないかと推定している。

表2 2-クロロプロピオニルクロライド量と生成率

(Ⅱ) (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
12	1.93	76.1	62.8
18	1.98	98.2	83.0
24	1.39	97.7	58.0
30	1.44	97.2	59.8

(3) アルカリの種類と生成率

アルカリとしては弱塩基の炭酸水素ナトリウムにしぼって検討してきたが、他のアルカリが生成率におよぼす影響を知るための実験を行った。基本反応条件から(Ⅱ)を18mmol, アルカリを15mmol変えて実験を行い、結果を表3に示した。

表3 アルカリの種類と生成率

アルカリ (種類)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
NaHCO ₃	1.98	95.6	80.9
Na ₂ CO ₃	1.15	93.2	45.8
NaOH	1.97	34.1	28.7

表3の結果からアルカリが強くなると生成率が低くなるのは、(Ⅱ)の酸クロライド部分の分解が起こるためではないかと考えている。この結果からこの後の実験ではアルカリを炭酸水素ナトリウムに固定することにした。

(4) 溶媒の種類と生成率

反応溶媒をクロロホルムに固定して実験してきたが、他の溶媒と生成率の関係を知るため、さらに3種類の溶媒で実験し結果を表4に示した。溶媒以外の反応条件は(3)項と同じである。

表4 溶媒の種類と生成率

溶媒 (種類)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
クロロホルム	1.98	95.6	80.9
ヘキサン	1.25	95.1	50.8
ベンゼン	1.57	95.3	63.7
トルエン	1.55	96.6	64.0

実験の結果、溶媒としてクロロホルムが最も適切であることがわかった。この後の実験ではクロロホルムに固定することにした。

(5) 反応温度と生成率

これまでの実験では(II)を滴下した後の反応温度は、30℃に固定してきたが、さらに温度を高くした場合の生成率との関係を検討した。反応条件は(3)、(4)項とほぼ同じであるが、炭酸水素ナトリウムを使用しないで実験し、結果を表5に示した。

表5 反応温度と生成率

温度 (℃)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
30	1.88	98.0	76.5
40	1.88	96.4	76.9
50	1.94	91.4	77.5
60	2.01	92.3	79.5

表5の結果からこれまでの30℃から高くしても生成率の上昇は小さいことがわかった。これは(II)を0~5℃で滴下した時点で反応はかなり進んでいるため、その後の温度で生成率にあまり差が出なかったものと推定している。生成率の差は小さかったが、この後の実験では反応温度は60℃で行うことにした。

(6) 炭酸水素ナトリウム量と生成率-2

(I)-1) 項の基本反応条件と異なり、(I) 10mmol に対して(II)が18mmol、反応温度が60℃の時に生成率が高い結果が得られたので、再度、適切な炭酸水素ナトリウム量について検討を行い、結果を表

6に示した。

表6 炭酸水素ナトリウム量と生成率-2

NaHCO ₃ (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
0	1.98	96.0	81.3
15	2.19	98.6	92.5
30	2.28	93.6	91.3
40	2.02	90.0	78.1

表の結果から15mmolの時に最も生成率が高く、30mmolでもほぼ同じ生成率となったが、炭酸水素ナトリウムを使用しなかった場合、および40mmolでは明らかに生成率は低くなることがわかった。

(7) 反応時間と生成率

反応時間はこれまでの実験で30minに固定してきたが、条件検討のまとめとして、これまでに得られた適切な条件を使用し、時間を変化させて生成率との関係を検討した。(I)-1) 項の基本反応条件の(I) 10mmolに対して(II) 18mmol、炭酸水素ナトリウム15mmol、反応温度60℃に変えて実験を行い、結果を表7に示した。

表7 反応時間と生成率

時間 (min)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
15	2.02	92.5	79.9
30	2.19	98.6	92.5
60	2.18	94.9	88.6
90	2.09	95.9	85.7

反応時間は30minで最も高い生成率になることがわかった。それ以上の時間で明らかに生成率が下がっていることから、一度生成した目的物の(III)が時間とともに分解しているのではないかと推定している。

つぎに(III)合成におけるPTCの効果を見る実験を行った。

2.1.2 PTCを使用した反応条件の検討

(I)と(II)から(III)を合成する反応に、PTCがどのような影響を与えるか、どのような効果があるかは全く予測がつかない。本研究の主たるテーマである(IV)合成条件の検討でPTCを使用

するので、その原料になる(Ⅲ)の合成に対する PTC の影響についていくつかの条件で簡単な検討のみ実施した。

(1) 相間移動触媒 (PTC) と生成率

PTC の影響を見るため、表 8 に示した 10 種類の PTC を使用して実験を行った。基本反応条件は次の通りである。

1) 基本反応条件

(I) : 10mmol

(II) : 12mmol

炭酸水素ナトリウム : なし

PTC : 1mmol

溶媒 : クロロホルム 40ml

反応温度 : (II) の滴下は 0~5°C, その後 30°C

反応時間 : 30°C で 30min

結果を表 9 に示した。

表 8 相間移動触媒の構造式

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	$(n\text{-C}_3\text{H}_7)_4\text{N}^+\text{Br}^-$
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	$\text{CH}_3\text{N}^+(\text{C}_8\text{H}_{17})_3\text{Cl}^-$

表 9 相間移動触媒と生成率

触媒 (種類)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
なし	1.09	92.0	42.8
A	1.32	97.2	53.0
B	1.59	98.2	66.6
C	1.58	99.3	67.1
D	1.56	96.0	64.4
E	1.50	93.6	60.1
F	1.46	96.5	60.2
G	1.52	95.5	62.1
H	1.38	96.8	57.1
I	1.43	98.4	60.2
J	1.78	79.3	60.3

PTC なしの生成率 42.8% からどの PTC でも生成率は 10~20% 高くなることがわかった。生成率に大きな差はないが、B, C, D が比較的高い生成率だったので、この後の実験ではこの 3 化合物に絞ることにした。3 つの触媒はいずれも 4 つの置換基が同じという共通点があることがわかった。この共通点は触媒効果と何らかの関連があるかもしれない。

(2) 炭酸水素ナトリウム量と生成率

(1) 項の実験ではアルカリを使用していなかったで、選択した B, C, D の触媒について炭酸水素ナトリウム量と生成率の関係を調べた。炭酸水素ナトリウム量以外の反応条件は(1)項の基本反応条件と同じである。結果を表 10, 11 および 12 に示した。

表 10 炭酸水素ナトリウム量と生成率 (B 触媒)

NaHCO ₃ (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
0	2.12	92.5	83.9
15	2.26	91.2	88.1
30	2.36	73.5	74.2
40	2.36	69.3	69.9

表 11 炭酸水素ナトリウム量と生成率 (C 触媒)

NaHCO ₃ (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
0	2.12	93.1	84.2
15	2.32	90.5	89.7
30	2.28	85.4	83.2
40	2.38	79.7	81.1

表 12 炭酸水素ナトリウム量と生成率 (D 触媒)

NaHCO ₃ (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
0	2.17	91.7	85.0
15	2.25	90.4	85.5
30	2.27	86.1	83.5
40	2.38	73.4	74.7

表の結果から 3 触媒とも、炭酸水素ナトリウムは 15mmol のときに生成率が最も高くなることがわかった。さらに多く使用した場合には、3 触媒とも生成率は低下することがわかった。

今年度の卒業研究における(Ⅲ)合成への PTC の効果に関する検討は不十分であるが、時間の関係でこの段階で打ち切った。

2.1.3 結果のまとめ

本研究における(Ⅲ)合成条件の検討は、PTC使用による条件検討が不十分なため、最適な反応条件を見出したとは言えないが、これまでの検討で得られた適切な条件は次の通りである。

表13 (Ⅲ) 合成条件のまとめ

(Ⅰ)	10mmol
(Ⅱ)	18mmol
炭酸水素ナトリウム	15mmol
クロロホルム	40ml
反応温度	60℃
反応時間	30min
生成率	92.5%

表に記載したように、本研究で見出した反応条件で(Ⅲ)の生成率は92.5%になることがわかった。さらにPTCを使用する必要はない、という結果になったが、PTC使用による条件検討が不十分なため、今後の検討が必要と考えている。

2.2 6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン(Ⅳ)合成条件の検討

2.1項で見出した適切な合成条件によって合成した化合物(Ⅲ)を原料に、(Ⅳ)への閉環条件の検討を行った。最初に適切なPTCを選択するための実験を行い、引き続きPTC以外の反応条件について検討した。

2.2.1 合成条件の検討

(1) PTCの種類と生成率

使用したPTCの記号と構造式は表8に記載した化合物と同じである。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, 40ml

アルカリ : 炭酸水素ナトリウム, 40mmol

反応温度 : 60℃

反応時間 : 90min

結果を表14に示した。

触媒効果があったのは4触媒のみで、他の触媒は反応後の薄層クロマトチェックで全く反応していなかったため後処理はしていない。

表14 相間移動触媒と生成率

PTC (種類)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
A	---	---	0
B	---	---	0
C	---	---	0
D	---	---	0
E	---	---	0
F	2.16	86.4	94.2
G	---	---	0
H	2.30	34.0	39.5
I	4.14	20.8	43.4
J	5.67	17.5	50.0

今後の実験では生成率50%以上のFとJに絞って検討することにした。同じテトラブチルアンモニウム基を有する触媒DとFで生成率の大きな差があったのは非常に興味深い結果である。アニオンの違いが生成率に大きな影響をおよぼした結果であり、今後の検討課題である。

(2) アルカリの種類と生成率

これまでの実験は炭酸水素ナトリウムに固定して実験してきたが、他のアルカリと生成率の関係を調べるため実験を行った。反応条件はPTCとしてFを5mmol使用しその他は基本反応条件で行った。5mmolに減らしたのはアルカリの影響を明確に見るためである。結果を表15に示した。

表15 アルカリの種類と生成率

アルカリ (種類)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
NaHCO ₃	2.49	57.7	72.5
Na ₂ CO ₃	3.02	27.8	42.4
NaOH	2.24	36.7	41.5

最も弱アルカリの炭酸水素ナトリウム使用の場合に生成率が最も高かった。これはアルカリ性が強いと原料の(Ⅲ)あるいは生成物(Ⅳ)の分解が起こるのではないかと考えている。この後の実験でアルカリは炭酸水素ナトリウムを使用することにした。

(3) 炭酸水素ナトリウム量と生成率

炭酸水素ナトリウム量を0~40mmolに変化させて生成率の関係を調べた。反応条件は炭酸水素ナト

リウム量を変えた以外は(2)項の条件と同じである。結果を表16に示した。

表16 炭酸水素ナトリウム量と生成率

NaHCO ₃ (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
0	---	---	0
15	2.24	46.2	52.3
30	2.46	47.2	58.6
40	2.57	55.9	72.5

結果からわかるように(Ⅲ) 10mmol に対して炭酸水素ナトリウムは40mmol 使用すると、生成率は最も高くなることがわかった。しかし(Ⅰ)の4倍使用しているのだからこれ以上増やす実験は行わなかった。さらに炭酸水素ナトリウムは必須であることがわかった。

(4) 反応溶媒の種類と生成率

これまでの実験ではクロロホルムに固定して実験してきたが、ベンゼンおよびトルエン溶媒と生成率の関係を調べた。反応条件は溶媒以外は(2)および(3)項と同じである。結果を表17に示した。

表17 溶媒の種類と生成率

溶媒 (種類)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
クロロホルム	2.43	57.3	70.3
ベンゼン	1.95	74.8	73.7
トルエン	2.20	56.9	63.2

表の結果からクロロホルムよりもベンゼンの方が溶媒として適切であることがわかった。この後の実験ではベンゼンを使用することにした。

(5) PTC 量と生成率

つぎに F と J に絞った PTC について触媒量を 1.5~20mmol に変化させて生成率との関係を調べた。反応条件は PTC 以外は(1)-1) 項の基本反応条件と同じである。結果を表18と19に示した。

表の結果から触媒 F は10mmol と20mmol で生成率が約92%、触媒 J では20mmol で生成率は約93%まで高くなることがわかった。しかし、表18と19を比較すると、表19の生成量が多く含有率が低くなっ

表18 触媒 F の量と生成率

F (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
1.5	2.24	4.77	5.4
3	2.26	20.8	23.7
5	1.95	74.8	73.7
10	1.95	93.6	92.2
20	1.98	91.7	91.7

表19 触媒 J の量と生成率

J (mmol)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
1.5	---	---	0
3	3.17	7.0	11.2
5	3.77	27.2	51.7
10	3.83	34.0	65.7
20	9.44	19.5	93.2

ている。これは触媒 J が水に溶けにくく精製工程で除くことができないためであり、今後の検討課題である。

(6) 反応時間と生成率

つぎにこれまで固定してきた反応時間60min を変化させて、時間と生成率の関係を調べた。反応条件は PTC の F は5mmol, J は10mmol 使用し、溶媒をベンゼンに変えた以外は(1)-1) 項の基本反応条件と同じである。結果を表20と21に示した。

表20 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	2.44	33.6	41.4
60	1.95	74.8	73.7
90	2.14	76.6	82.8
120	1.80	95.4	86.7

触媒 F, J とも反応時間とともに生成率が高くなることがわかった。反応時間を120min 以上に長くすると生成率は高くなるのが推定できるが、本研究ではこれ以上の長時間の反応は行わなかった。

(7) 反応温度と生成率

これまで全ての実験を60°Cで行ってきたが、本研究の最後の検討項目として、生成率に及ぼす反応温

複素環閉環条件の検討-3

表21 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	5.32	18.7	50.3
60	3.83	34.0	65.7
90	5.48	27.7	76.8
120	5.61	29.2	82.6

度の影響について実験を行った。前項で反応時間について検討し、長い反応時間が生成率を高くすることがわかっているが、ここでは反応温度の効果が明確に出るように、時間を60minに固定して実験を行った。なお、溶媒の検討では高い生成率ではなかったが、反応温度を高くできるトルエンについても検討を行い、結果を表22~25に示した。

表22 温度と生成率 (触媒 F, ベンゼン)

温度 (°C)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
30	2.51	20.0	25.3
45	1.57	30.8	24.4
60	1.95	74.8	73.7
70	1.78	80.4	72.3
80	1.82	97.4	89.5

表23 温度と生成率 (触媒 F, トルエン)

温度 (°C)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
60	2.20	56.9	63.2
80	1.88	100	96.2
95	1.87	100	95.7
110	2.86	66.7	96.4

表22~25の結果から、触媒 F, Jともに反応温度を高くすると生成率も大きく上昇することがわかった。溶媒探索の時は反応温度が60°Cであったが、トルエンの生成率は63.2%でベンゼンおよびクロロホルムよりもかなり低かった。しかし、今回の実験で生成率は反応温度110°Cで最も高く、生成率が反応温度に大きく依存していることが明らかになった。触媒 F で生成率は95%以上に、J で生成率はほぼ定量的になった。

しかし、表22, 23と表24, 25を比較すると触媒 J の表 24 と 25 で生成量が理論量よりも多く、これが含有率の低さにつながっている。これは触媒 J, す

表24 温度と生成率 (触媒 J, ベンゼン)

温度 (°C)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
30	6.00	11.5	34.7
45	5.58	16.3	46.0
60	3.83	34.0	65.7
70	5.57	32.3	90.8
80	6.00	32.7	99.0

表25 温度と生成率 (触媒 J, トルエン)

温度 (°C)	生成量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
60	5.65	30.7	87.5
80	5.72	33.4	96.5
95	5.69	33.6	96.5
110	5.85	33.8	100

なわちメチルトリオクチルアンモニウムクロライドは、最も脂溶性が高く水溶性が低いいため、他の触媒と同じ水洗処理では除けないことを意味している。触媒効果が高いので今後新しい処理方法を見出す必要がある。

2.2.2 結果のまとめ

化合物 (Ⅲ) を閉環して化合物(Ⅳ)を合成する反応条件として本研究で見出された適切な閉環条件は表26のとおりである。

表26 適切な閉環条件

化合物(Ⅲ) : 10mmol
PTC : F は 5mmol, J は 10mmol
炭酸水素ナトリウム : 40mmol
反応溶媒 : トルエン, 40ml
反応温度 : 110°C
反応時間 : 60min
(Ⅳ) の生成率 : F は 96.4%, J は 100%

3. 全体のまとめ

スキーム 1 に記載した化合物 (Ⅰ) から化合物 (Ⅱ) を合成するための適切な反応条件と、化合物 (Ⅲ) の閉環によって化合物 (Ⅳ) を合成する反応条件の検討を行った。

(1) 化合物 (Ⅲ) 合成条件の検討

化合物(Ⅲ)を生成率92.5%で合成する反応条件を見出したが、PTC存在下の反応条件検討が不十分であり、今後の検討が必要であると考ええる。

(2) 化合物(Ⅳ)合成条件の検討

化合物(Ⅲ)閉環条件の検討によって、化合物(Ⅳ)を触媒F使用で生成率96.4%、触媒J使用で生成率はほぼ定量的なる反応条件を見出した。しかし、触媒Jでは反応後の処理方法をさらに検討する必要があると考える。

4. 実験

4.1 定量分析法

化合物(Ⅲ)と(Ⅳ)は高速液体クロマトグラフを使用して、絶対検量線法で行った。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 型
 検出器：紫外吸収(Ⅲは245.5nm, Ⅳは254nm)
 データ処理：日立 D-2500 型インテグレーター
 カラム：GLサイエンス社・Inertsil SIL,
 4.6x150mm
 溶媒：ヘキサン/エタノール=96/4, 1.5ml/min

(2) 分析操作

精製した(Ⅲ)^{a)}あるいは(Ⅳ)^{b)}10,20,30,40mgをそれぞれ100mlの共栓付きのフラスコに精秤し、エタノール50mlをホールピペットで正確に加えて溶解した。この溶液25 μ lを5 μ lのループを付けたインジェクターから注入して検量線を作成した。つぎにいろいろな反応条件で合成した生成物についても同じように共栓フラスコに秤量してエタノール溶液とし、高速液体クロマトグラフに注入し、検量線から生成物中に含まれる(Ⅲ)あるいは(Ⅳ)を定量した。定量値から生成物中に含まれる(Ⅲ)あるいは(Ⅳ)の含有率を求め、次式にしたが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) つぎの4.2項で合成した化合物を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して使用した。

mp169.2~170.7°C

NMR(DMSO-d₆) : δ 1.63(d,3H), 4.97(q,1H), 6.96(s,2H), 8.06(s,1H), 9.55(s,1H), 10.30(s,1H)

b) つぎの4.3項で合成した化合物を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して使用した。

mp165.0~167.0°C

NMR(DMSO-d₆) : δ 1.35(d,3H), 4.65(q,1H), 6.95(s,3H), 10.85(s,1H)

4.2 4-クロロ-2-(2-クロロプロピオニル)アミノフェノール(Ⅲ)の合成例

2-アミノ-4-クロロフェノール36g(0.25mol)、炭酸水素ナトリウム84g(1mol)、クロロホルム700mlをフラスコに入れ、0~5°Cに冷却しながら、クロロホルム100mlに溶かした2-クロロプロピオニルクロライド48g(0.38mol)を滴下した。滴下終了後、室温でかき混ぜを続け、液温が15°Cにまで上がったから水浴の温度を30°Cまで温め1hrかき混ぜた。反応終了後、フラスコ内容をビーカーに移し、水500mlを加えて1hrかき混ぜた。不溶物をろ過し水洗してから酢酸エチルに溶解し、水分を分離した後濃縮した。濃縮物を酢酸エチルとヘキサンから再結晶した。不溶物をろ過したろ液のクロロホルム溶液は濃縮した後、同じように再結晶した。

収量82.6g, 収率87.2%, mp169.2~170.7°C

4.3 6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン(Ⅳ)の一般的な合成法

化合物(Ⅲ)10mmol、炭酸水素ナトリウム40mmol、触媒Fを10mmolおよびクロロホルム30mlをフラスコに入れ、60°Cで60min反応した。反応終了後、反応液を分液ロートに移しクロロホルム層を3回水洗した。クロロホルム溶液を無水塩化カルシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残さの生成物を真空加熱乾燥機で乾燥し、高速液体クロマトグラフで定量分析して含有率を求めた。

5. 文献

- 1) 伊藤俊彦, 半田芳夫, 秋田高専研究紀要, 第35号, 47 (2000)
- 2) 伊藤俊彦他, 秋田高専研究紀要, 第36号, 30 (2001)
- 3) 伊藤俊彦他, 秋田高専研究紀要, 第37号, 64 (2002)
- 4) Mrs.G.Sabitha, A.V.Subba, Rao, SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 17(3), 341 (1987)
- 5) 荻原正樹, 伊藤俊彦, 秋田高専研究紀要, 第37号, 57 (2002)