1.87; N, 4.72. V は I を HOAc 中で KI および NaOCl 処理して得た. m.p. 210~212° (EtOH). $C_9H_5ON_2$
Anal. Calcd.: C, 27.33; H, 1.27; N, 3.53. Found: C, 27.67; H, 1.43; N, 3.55. K は I を 25% HNO_3
 で処理し反応物を大量の EtOH で洗浄した.¹²⁾ m.p. 305° 以上. $C_9H_5O_5N_3$. *Anal.* Calcd.: C, 45.97; H, 2.14;
 N, 17.87. Found: C, 45.70; H, 2.16; N, 17.73. XII は XI を HCl 中 ICl 処理して得た.¹³⁾ m.p. 146~148°
 ($CHCl_3$ -EtOH (1:1)). $C_{10}H_7ON_2$. *Anal.* Calcd.: C, 29.22; H, 1.72; N, 3.41. Found: C, 29.48; H, 1.86;
 N, 3.40. これらを水, EtOH, および $CHCl_3$ に溶解して 0.1% の濃度としその 0.01 ml. (10 μ g.) を使用した.

試薬および装置 4-アミノアンチピリン試液: 特級品の 0.5% 水溶液. フェリシアン化カリウム試液: 特
 級の 5% 水溶液. *p*-ニトロベンゼンジアゾニウム試液: 1% *p*-ニトロアニリン希硝酸液と 1% $NaNO_2$ 水溶液
 とを氷冷下等容量混和する. 用時調製. ジアゾ化スルファニール酸試液: スルファニール酸溶液を *p*-ニトロベ
 ンゼンジアゾニウム試液に準じて調製. その他, 有機溶媒類はすべて市販特級品をそのまま使用し, 水は全ガラ
 ス製装置で再蒸留して使用した. また $FeCl_3$ 試液, リンモリブデン酸試液, 2,6-ジブロムキノン-4-クロロイミ
 ド (DB) 試液, 0.1M EDTA $\cdot$ 2Na 処理 Kieselgel G. (E. Merck) クロマト板および展開装置はすべて前報^{*1} と
 同様のものを使用した.

(2) Oxine 誘導体の TLC すべて前報^{*1} と同様に操作し, スポットの状態を観察した (Fig. 1, Table II).

(3) TLC 上での検出法検討 展開後室内で風乾したものについて次のような検出方法を行ない色調を観察し
 た.

UV 法: 3650 Å の UV-light により色調を見る. $FeCl_3$ 法: $FeCl_3$ 試液をスプレーする. P-Mo 法: リンモ
 リブデン酸試液をスプレー後アンモニア蒸気にさらす. DB 法: (a) 法; DB 試液をスプレー後 1M NaOAc 水
 溶液をスプレーする. (b) 法; DB 試液をスプレー後, 1M NH_4OH 水溶液をスプレーする. 4-アミノアンチピリ
 ン法: 4-アミノアンチピリン試液をスプレー後 1M NH_4OH 水溶液を, ついで 5% $K_3Fe(CN)_6$ 試液をスプレー
 する. *p*-ニトロベンゼンジアゾニウム塩法: *p*-ニトロベンゼンジアゾニウム試液をスプレー後 10% Na_2CO_3 水
 溶液をスプレーする. ジアゾ化スルファニール酸法: ジアゾ化スルファニール酸試液をスプレー後 10% Na_2CO_3
 水溶液をスプレーする (Table III).

(4) Oxine およびそのハロゲン置換体の分離 0.1M EDTA $\cdot$ 2Na 処理 Kieselgel G. クロマト板の一方の端
 およびそれに直交する他方の端から 2 cm. の点に I~V の混合 $CHCl_3$ 溶液をスポット (ともに 10 μ g.) し, 1
 次元方向は Benzene-AcOH (10:1- H_2O 飽和) で 10 cm. 展開し, 完全に風乾後 2次元方向は $CHCl_3$ -HCl (飽和)
 で 10 cm. 展開し, 風乾後 DB 試液で検出した (Fig. 2).

本研究に当たり終始御指導をいただき, かつ原稿御校閲をいただいた京都大学薬学部 田中 久教授に, 種々御
 示唆をいただいた同大学 横山 陽博士に厚く感謝いたします. また発表の機会を与えられた内藤豊次社長, 田辺
 普研究部門長, 古内正敏試製所長, 元素分析および赤外吸収スペクトル測定を担当された当研究所 坂口健哉, 矢
 満田怜子, 平塚仙次の諸氏に感謝します.

エーザイ株式会社研究所

12) T. Urbánski: Roczniki. Chem., 32, 415 (1958), (C. A., 53, 375 (1959)).

13) A. Das, S. L. Mukherji: J. Org. Chem., 22, 1111 (1957).

[薬 学 雑 誌
 YAKUGAKU ZASSHI
 86 (3) 203 ~ 209 (1966)]

UDC 547.787.3.07

36. 豊島昭二, 森下亘通: ベンゾヘテロ環化合物の研究 (第3報^{*1}) Benzoxa-
 zolinone および Benzoxazinone 誘導体の合成 その 1

Shoji Toyoshima and Nobumichi Morishita: Studies on the Benzohetero-
 cyclic Compounds. III. Synthesis of Benzoxazolinone
 and Benzoxazinone Derivatives. I.

(Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.^{*2})

N-Substituted compounds of 5-chloro-2-benzoxazolinone and 6-chloro-2H-1,4-benzo-
 xazin-3-ones were synthesized and their central nervous action was examined. Three

*1 第2報. 豊島, 浜野, 島田: 本誌, 85, 507 (1965).

*2 Koishikawa-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

of these compounds had muscle slackening action comparable to 5-chloro-2-benzoxazolinone. The sulfonamide derivatives of N-substituted compounds were synthesized and their diuretic action was examined. Six of these compounds had such action comparable to chlorothiazide.

(Received June 2, 1965)

Stoughton 等¹⁾ が 2,4-oxazolidinedione の誘導体に睡眠、鎮痛作用を見だし、報告して以来、oxazolidinedione²⁾ およびこれと類似の基本骨格を持つ、benzoimidazole,³⁾ benzazole⁴⁾ あるいは benzoxazole⁵⁾ 類に関する合成ならびに薬理学的研究が数多くなされている。benzoxazolinone 系化合物は、Lespagnol 等⁶⁾ によって、その中枢神経系に対する薬理作用が見いだされ、その後種々の誘導体について研究されている。Witkin 等⁷⁾ は、5-chloro-2-benzoxazolinone に mephenesin 様作用があることを報告しているが、本物質は、すぐれた骨格筋弛緩作用を有することから、筋弛緩剤として用いられている。

著者等は、5-chloro-2-benzoxazolinone および 6-chloro-2H-1,4-benzoxazin-3-one 類の N-alkyl あるいは、N-cycloalkyl 置換体について、中枢神経系に対する薬理作用を検討する目的で合成を行なった。また、これら誘導体の sulfonamide 体を合成し、それらの利尿作用を検討した。

5-chloro-2-benzoxazolinone (I, Z=>CO) は、2-amino-4-chlorophenol にフォスゲンを作用させて⁸⁾ 合成し、6-chloro-2H-1,4-benzoxazin-3-one (I, Z= $\begin{smallmatrix} \diagup \text{CO} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix}$) は、Brown 等⁹⁾ の方法によった。6-chloro-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-one (I, Z= $\begin{smallmatrix} \diagup \text{CO} \\ | \\ \text{CHCH}_3 \end{smallmatrix}$) は、Brown 等の方法に準じ、sodium p-chlorophenolate と α -bromopropionic acid を等モルの水酸化ナトリウムの存在下で反応させて、2-(4-chlorophenoxy)propionic acid を得、ついで、濃硝酸でニトロ化し、ハイドロサルファイトで還元後、塩酸酸性で閉環縮合を行なった。5-chloro-2-benzoxazolinone および 6-chloro-2H-1,4-benzoxazin-3-one 類の N-alkyl 化は、エタノール中でナトリウムエトキサイドを作用させ、ついで対応する alkyl halide を加え、3~6 時間加熱還流して、目的物を 60~80% の収率で得た (Chart 1)。

Chart 1.

- 1) R. W. Stoughton : J. Am. Chem. Soc., **63**, 2376 (1941).
- 2) M. A. Spielman : *Ibid.*, **66**, 1244 (1944); M. A. Spielman, G. M. Everett : *Ibid.*, **70**, 1021 (1948).
- 3) L. Goodman, A. Gilman, N. Hart : Federation Proc., **2**, 80 (1943).
- 4) E. F. Domino, K. R. Unna, J. Kerwin : J. Pharmacol. Exptl. Therap., **105**, 486 (1952).
- 5) L. Katz, S. C. Murray : J. Org. Chem., **19**, 767 (1954); L. Katz : J. Am. Chem. Soc., **75**, 712 (1953); J. Sam, J. N. Plampin, G. I. Poos : J. Org. Chem., **23**, 1500 (1958); W. G. Bywater, W. R. Coleman, O. Kamm, H. H. Meritt : J. Am. Chem. Soc., **67**, 905 (1945); W. Amols : J. Am. Med. Assoc., **160**, 742 (1956); J. Sam, J. N. Plampin : J. Pharm. Sci., **53**, 538 (1964).
- 6) A. Lespagnol, *et al.* : Compt. Rend. Soc. Biol., **135**, 1255 (1941). (C.A.) **38**, 5587 (1944).
- 7) L. B. Witkin, P. Spitaletta, F. Galdi, E. O'keefe : Toxicol. Appld. Pharmacol., **2**, 264 (1960).
- 8) Höchster Farbw. : D.R.P. 184, 689.
- 9) J. P. Brown, E. B. McCall : J. Chem. Soc., **1955**, 3683.

TABLE I.

Compd. No.	R	Z	Yield (%)	Crystal appearance	m.p. ^{a)} (°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
11-1	CH ₃	>CO	62.9	prisms	132~133 ^{b)}	EtOH	C ₉ H ₈ O ₂ NCl	52.33	3.29	7.63	52.70	3.44	7.45
2	C ₂ H ₅	"	69.4	prisms	76~78 ^{c)}	EtOH	C ₉ H ₉ O ₂ NCl	54.70	4.08	7.09	54.88	4.27	6.94
3	C ₃ H ₇	"	45.9	pillars	102~103	EtOH	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ NCl	56.73	4.76	6.62	57.11	4.69	6.33
4	β-C ₂ H ₄ Cl	"	30.5	needles	87~88	hexane	C ₉ H ₇ O ₂ NCl ₂	46.61	3.04	6.04	46.30	2.90	5.85
5	CH ₂ -	"	27.0	prisms	81~83	EtOH-hexane	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ NCl	62.03	5.61	5.57	61.85	5.84	6.04
6	CH ₃	>CO-	66.6	prisms	125~127	EtOH	C ₉ H ₈ O ₂ NCl	54.70	4.08	7.09	54.57	4.24	6.95
7	C ₂ H ₅	"	83.0	prisms	81~82	EtOH	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ NCl	56.73	4.76	6.62	57.10	5.09	6.08
8	C ₃ H ₇	"	28.8	prisms	48~49	hexane	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ NCl	58.54	5.36	6.21	58.77	5.38	6.08
9	β-C ₂ H ₄ Cl	"	17.1	prisms	102~103	hexane	C ₁₀ H ₉ O ₂ NCl ₂	48.80	3.69	5.69	48.56	3.82	5.63
10	CH ₃ -	"	12.5	prisms	82~83	EtOH-hexane	C ₁₄ H ₁₆ O ₂ NCl	63.28	6.07	5.28	63.10	5.81	5.10
11	H	>CO-	—	needles	174	EtOH	C ₉ H ₈ O ₂ NCl	54.70	4.08	7.09	54.55	4.27	6.88
12	CH ₃	"	81.3	prisms	112~114	EtOH	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ NCl	56.73	4.76	6.62	56.90	4.95	6.65
13	C ₂ H ₅	"	79.5	pillars	57~59	hexane	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ NCl	58.54	5.36	6.21	58.39	6.17	6.33
14	CH ₂ -	"	13.8	pillars	88~89	hexane	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ NCl	64.75	6.48	5.00	64.59	6.77	5.35
15	CH ₃ -	"	10.5	pillars	96~97	hexane	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ NCl	65.40	6.86	4.76	65.52	6.62	5.21

a) Melting points are uncorrected.

b) m. p. 133.5~134.0° lit.⁹⁾c) m. p. 73~75°, lit.¹⁰⁾

cycloalkylmethyl 体は共に対応する cycloalkylmethylbromide を用いてヨウ化カリウム共存下に反応させたが、その収率は、alkylhalide の反応にくらべ、著しく収率が低く、60 時間の還流を行なっても、10~20% にすぎなかった。II-6, II-7, II-12, II-13 は、II-1, II-2 と同様の条件下で反応を行ない、目的物を得たが、II-8 は propylbromide あるいは iodide を用いた際には、収率が悪く 5% に満たなかったが、propyl-*p*-toluenesulfonate を用い、benzene 中で加熱することによって、目的物を得た。合成した II は Table I に示す。

II の sulfonamide 誘導体 (IV) は対応する原料を、5 倍モルの chlorosulfonic acid と 70~90°, 3 hr. 加熱攪拌して得られた sulfonyl chloride 体 (III) をアンモニア水で処理して得た (Chart 2)。合成した III を Table II に、IV を Table III に示す。

なお、スルホン化の位置の詳細な結果は続報で報告する。

TABLE II.

Compd. No.	R	Z	Crystal appearance	m.p. (°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
III-16	H	>CO	needles	182~184	ether-petr. ether	C ₇ H ₃ O ₄ N-SCl ₂	31.37	1.13	5.23	31.65	1.28	5.18
17	CH ₃	"	prisms	135~136	benzene	C ₈ H ₅ O ₄ N-SCl ₂	34.06	1.89	4.97	34.30	1.77	4.97
18	C ₂ H ₅	"	prisms	149~150	benzene	C ₉ H ₇ O ₄ N-SCl ₂	36.51	2.38	4.73	36.22	2.43	4.53
19	C ₃ H ₇	"	prisms	90~91	hexane-benzene	C ₁₀ H ₉ O ₄ N-SCl ₂	38.76	2.93	4.52	38.48	2.93	4.62
20	H	$\begin{array}{c} \diagup \text{CO} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	white powder	258 (decomp.)	dioxane-petr. ether	C ₈ H ₅ O ₄ N-SCl ₂	34.06	1.89	4.97	34.01	2.08	4.86
21	CH ₃	"	prisms	139~140	acetone-petr. ether	C ₉ H ₇ O ₄ N-SCl ₂	36.51	2.38	4.73	36.23	2.42	4.78
22	C ₂ H ₅	"	cubic	135~137	benzene	C ₁₀ H ₉ O ₄ N-SCl ₂	38.76	2.93	4.52	39.04	2.99	4.48
23	H	$\begin{array}{c} \diagup \text{CO} \\ \\ \text{CHCH}_3 \end{array}$	white powder	216 (decomp.)	MIBK-petr. ether	C ₉ H ₇ O ₄ N-SCl ₂	36.51	2.38	4.57	36.49	2.37	4.58
24	CH ₃	"	prisms	223 (decomp.)	dioxane-ligroin	C ₁₀ H ₉ O ₄ N-SCl ₂	38.76	2.93	4.52	38.49	2.69	4.61
25	C ₂ H ₅	"	prisms	107~108	acetone-petr. ether	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N-SCl ₂	40.50	3.40	4.30	40.72	3.21	4.18

10) J. Sam, J. N. Plampin, G. I. Poos: J. Org. Chem., **23**, 1500 (1958).

11) J. Sam, J. N. Plampin: J. Pharm. Sci., **53**, 538 (1964).

Compd. No.	R	Z	Yield ^{a)} (%)	Crystal appearance	m.p. (°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
N-26	H	>CO	61.6	cryst. powder	245~248	EtOH	$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	33.81	2.03	11.27	34.08	2.16	11.26
27	CH_3	"	47.0	cryst. powder	254~256	"	$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	36.57	2.68	10.66	36.65	2.46	10.55
28	C_2H_5	"	56.2	prisms	233~234	"	$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	39.06	3.28	10.13	39.34	3.10	10.30
29	C_3H_7	"	43.2	prisms	198~200	"	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	41.30	3.81	9.63	41.56	3.96	9.81
30	$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$	"	65.4	prisms	200~202	"	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	47.20	4.54	8.47	47.32	4.55	8.55
31	$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$	"	60.5	pillars	198~200	"	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	48.77	4.97	8.12	48.99	4.90	7.98
32	H	$\text{>CO}-\text{CH}_3$	55.0	cryst. powder	282~284	"	$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	36.57	2.68	10.66	36.38	2.48	10.54
33	CH_3	"	81.1	prisms	256~258	"	$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	39.06	3.28	10.12	39.12	3.23	9.67
34	C_2H_5	"	78.5	prisms	207~210	"	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	41.31	3.81	9.64	41.55	4.06	10.00
35	$\beta\text{-C}_2\text{H}_4\text{Cl}$	"	51.5	prisms	169	"	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	36.93	3.09	8.62	37.22	3.07	8.73
36	C_3H_7	"	61.0	prisms	153~154	"	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	43.34	4.30	9.20	43.61	4.33	9.21
37	$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$	"	14.7	pillars	166~169	"	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	48.77	4.97	8.12	48.67	5.05	7.97
38	H	$\text{>CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	43.7	cryst. powder	268~269	"	$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	39.06	3.28	10.12	39.08	3.48	9.89
39	CH_3	"	58.0	cryst. powder	230~231	"	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	41.31	3.81	9.64	41.68	3.72	9.29
40	C_2H_5	"	60.5	prisms	196~198	"	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_2\text{SCl}$	43.34	4.30	9.20	43.80	4.20	9.22

^{a)} Yields are based on II.

生理作用 I. 中枢神経系作用 Table I の化合物について、200 g. 前後の雄性ハツカネズミに腹腔内投与して、30 秒間以上の righting-reflex が消失することを指標として、筋弛緩作用の有無を検討した結果、5-chloro-2-benzoxazolinone 誘導体 (II, Z=>CO) は、一般に R (低級 alkyl 基) を置換すると作用は減弱するが、II-2 は、母核の 5-chloro-2-benzoxazolinone と同程度、II-1 はそれよりやや弱く、II-5 はまったく筋弛緩作用を消失して、中毒症状として、stretching tumore が認められた。N-substd-6-chloro-2H-1,4-benzoxazin-3-one は II-7 が最も作用が強く、5-chloro-2-benzoxazolinone に匹敵するが、II-6, II-8 は作用が弱くなる。II-10 はまったく作用がない。また、N-substd-6-chloro-2H-1,4-benzoxazin-3-one の 2-methyl 誘導体では、中枢作用はほとんど消失し、400 mg./kg. の投与でわずかに歩行障害と鎮静作用をあらわすのみである。

II. 利尿作用 Table III の化合物について、体重 200 g. 前後の雄性シロネズミを用いて、その利尿作用、尿の pH, 尿中電解質 (Na^+ , K^+ , HCO_3^-) を測定した結果、IV-28, IV-29, IV-30, IV-31, IV-34, IV-35 は、chlorothiazide あるいは 4-chloro-6-methyl-m-benzenedisulfonamide 程度の利尿作用を有する。これらの化合物の炭酸脱水素酵素阻害作用は、きわめて小さく、IV-28 では、4-chloro-6-methyl-m-benzenedisulfonamide の 1/30~1/40 程度である。また、血圧降下作用は著明であるが、骨格筋弛緩作用は、IV-28, 2 g./kg. (シロネズミ, 腹腔), IV-28, 1 g./kg. (犬, 経口) でまったく認められなかった。急性毒性は、5-chloro-6-methyl-m-benzenedisulfonamide chlorothiazide より小さく、慢性毒性はほとんど認められなかった。

実 験 の 部

6-Chloro-2H-1,4-benzoxazin-3-one (I, Z=>CO) Brown 等⁹⁾ の方法によった。無色針状結晶。m.p. 218~219°.

2-(4-Phenoxy)propionic acid NaOH 80 g. を H_2O 500 ml. に溶解し、*p*-クロロフェノール 129 g. を加え、攪拌溶解する。50° に冷却して、 α -プロモプロピオン酸 153 g. を一度に加え、さらに 2 hr. 水浴中で加熱し、氷冷後、塩酸性とし、析出する白色針状結晶を濾取、水洗する。EtOH から再結晶すると無色針状結晶。m.p. 115°. 収量 178 g. 収率 89%. $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 53.89; H, 4.52; Cl, 17.68. Found: C, 53.64; H, 4.58; Cl, 17.83.

2-(4-Chloro-2-nitro-phenoxy)propionic acid 2-(4-chloro-phenoxy)propionic acid 100 g. と濃硝酸 (spg. 1.38) 1 kg. 中で 90°, 2 hr. 加熱攪拌する。水冷し、析出する黄色結晶を濾取、水洗、乾燥する。水性エタノールから再結晶する。淡黄色針状結晶。m.p. 122°. 収量 60 g. 収率 49%. $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_5\text{NCl}$ Anal. Calcd.: C, 44.00; H, 3.28; N, 5.70. Found: C, 43.54; H, 3.25; N, 6.14.

2-Methyl-6-chloro-2H-1,4-benzoxazin-3-one (I, Z= $\begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \\ \text{CHCH}_3 \end{array}$) Brown の方法⁹⁾ に準じて行なった。

α -(4-chloro-2-nitro-phenoxy)propionic acid 10 g. を Na_2CO_3 10.6 g. 水 200 ml. 中に溶解し、90° に加温して、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 20 g. を加える。放冷し、塩酸性とし、いったん 90° まで加温し再び氷冷する。析出する白色結晶を濾取、EtOH から再結晶。無色針状結晶。収量 4.4 g. 収率 55%. m.p. 174°. $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_5\text{NCl}$ Anal. Calcd.: C, 54.70; H, 4.08; N, 7.09. Found: C, 54.55; H, 4.27; N, 6.88.

N-Alkyl-5-chlorobenzoxazolin-2-one (II-1, II-2, II-3) および N-alkyl-6-chloro-2H-1,4-benzoxazin-3-one (II-6, II-7, II-12, II-13) EtOH 200 ml. に金属 Na 0.11 mole を溶解し、それぞれ対応する I の 0.1 mole を加え、加温溶解する。0.12 mole の対応する alkyl iodide を加え、6 hr. 加熱還流する。EtOH を減圧留去後、水 50 ml. を加え、攪拌し、析出する白色沈殿を濾取、水洗、乾燥後 EtOH または hexane から再結晶する。

N-(2-Chloroethyl) 体 (II-4, II-9) の合成法 EtOH 200 ml. に金属 Na 0.11 mole を溶解し、その後対応する I と 0.1 mole 加えて溶解し、 β -chloroethyl-*p*-toluenesulfonate 0.12 mole を加え、8 hr. 加熱還流する。EtOH を減圧留去後、水 50 ml. を加えて攪拌し、析出する灰白色沈殿を濾取する。水洗、乾燥後、hexane より再結晶する。

N-n-Propyl-6-chloro-2H-1,4-benzoxazin-3-one (II-8) EtOH 200 ml. に金属 Na 0.11 mole を加えて、溶解し、I, Z= $\begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array}$ 0.1 mole を加え加温溶解する。減圧で EtOH を留去後、benzene 30 ml. を加え、再び減圧留去後、benzene 100 ml. propyl *p*-toluenesulfonate 0.11 mole を加え、5 hr. 加熱還流する。benzene を減圧留去し、水 50 ml. を加え、攪拌濾過し、濾液中に析出する油状物をエーテルで抽出し、エーテルを留去後、hexane より再結晶する。

N-Cycloalkylmethyl 体 (II-5, II-10, II-14, II-15) の合成法 EtOH 200 ml. に金属 Na 0.11 mole を溶解し、ついで対応する I 0.1 mole を加え、加温溶解する。対応する cycloalkylmethyl bromide 0.12 mole, KI 1 g. を加え、60 hr. 加熱還流後、EtOH を減圧留去し、残留物に水 50 ml. を加え、攪拌、濾過、水洗、乾燥後、

hexane から再結晶する.

N-Substd-5-chlorobenzoxazolin-2-one-6-sulfonyl chloride (III-16~III-19) および N-substd-3-oxo-6-chloro-2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonyl chloride (III-20~III-25) 対応する II 0.05 mole を氷冷した ClSO_3H 0.25 mole 中に加え, 90° , 3 hr. (III-26, III-32, III-38 は 70° , 3 hr.) 加温攪拌する. 氷 250 g. 中に攪拌しながら注ぎ, 析出する白色沈殿をろ取し, 氷水で洗浄, 乾燥後再結晶する.

N-Substd-2-oxo-5-chloro-benzoxazoline-6-sulfonamide (IV-26~IV-31) および N-substd-3-oxo-6-chloro-2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonamide (IV-32~IV-40) 前記の方法によってスルフォクロライド体を氷水で洗浄後, 乾燥, 精製を経ずに, ただちに, 氷冷した 28% NH_3 aq. 200 ml. 中に攪拌しつつ加え, 添加終了後, 徐々に加温して, 20 min. 沸騰せしめ, 放冷後, 析出する結晶性沈殿をろ取し, 水洗後再結晶する.

終わりに本研究の発表の機会を与えられたエーザイ株式会社 内藤豊次社長, 田辺 普研究部門長, ならびに元素分析および IR スペクトル測定を担当された坂口健哉氏, 星田郁代女史, 矢満田怜子女史, 平塚仙次氏に感謝いたします. また, 中枢神経系作用, 利尿作用を検討された大津喜一博士, 大郷利治氏, 五十嵐俊二氏に感謝いたします.

エーザイ株式会社研究所

[薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI
86 (3) 209 ~ 213 (1966)]

UDC 547.787.307

37. 豊島昭二, 森下亘通: ベンゾヘテロ環化合物の研究(第4報^{*1}) Benzoxazolinone および Benzoxazinone 誘導体の合成 その 2^{*1}

Shoji Toyoshima and Nobumichi Morishita: Studies on the Benzoheterocyclic Compounds. IV. Synthesis of Benzoxazolinone and Benzoxazinone Derivatives. II.

(Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.^{*2})

N-Substituted compounds of 5-chloro-2-benzoxazolinone and 6-chloro-2H-1,4-benzoxazin-3-ones, substituted with halogen in 6- or 7-position, were synthesized and their antibacterial action was examined. None of the N-alkylated compounds showed any antibacterial activity but some of the N-chloro derivatives showed a marked activity.

(Received June 2, 1965)

前報で 5-chloro-2-benzoxazolinone および 6-chloro-2H-1,4-benzoxazin-3-one 類の N-置換体およびこれらの sulfonamide 体について報告したが, これらの化合物と関連して, さらに, N-置換体のハロゲン誘導体を合成し, 抗菌作用を検討した.

小山等¹⁾ によってじゅずだま *Coix Lachryma-Jobi* L. 根および同属のはとむぎ *Coix Lachryma-Jobi* L. var. *fumantaced* MAKINO 根より単離された 6-methoxybenzoxazolin-2-one および benzoxazolin-2-one の誘導体が, 抗黴および抗菌作用を有することを, Virtanen 等²⁾ が報告して以来, 数多くの研究³⁾ がなされている. 一方, Dahl 等⁴⁾ は, 5,6-dichloro-2-benzoxazolinone が皮革の殺菌剤として有効なことを報告しており, その作

*1 第3報. その1. 豊島, 森下: 本誌, 86, 203 (1966).

*2 Koishikawa-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) 小山, 大和: 本誌, 75, 699 (1955); 小山: 本誌, 75, 702 (1955).

2) A. I. Virtanen, P. K. Hietala, O. W. Roos: Suomen Kem., 29B, 143 (1956).

3) P. K. Hietala, Ö. Wahlross: Acta Chem. Scand., 10, 1196 (1956); Ö. Wahlross, A. I. Virtanen: *Ibid.*, 12, 124 (1958); S. D. Beck: J. Insect. Physiol., 1, 158 (1957); 絹川, 落合: 本誌, 79, 931 (1959); 羽野, 大津: 本誌, 80, 1118 (1960); A. I. Virtanen, P. K. Hietala, Ö. Wahlross: Arch. Biochem. Biophys. 69, 486 (1957).

4) S. Dahl: J. Am. Leather Chemists' Assoc., 56, 686 (1961).