〔薬 学 雑 誌〕
〔YAKUGAKU ZASSHI〕
87 (12) 1548 ~ 1552(1967)

UDC 547.787.3.07

261. 豊島昭二, 森下亘通: ベンゾヘテロ環化合物の研究 (第6報^{*1}) Benzo-
xazolinone および Benzoxazinone 誘導体の合成 その 4^{*1} Benzoxa-
zolinone 誘導体の Mannich 塩基およびその四級塩の合成

Shoji Toyoshima and Nobumichi Morishita: Studies on Benzo-Heterocyclic
Compounds. VI.^{*1} Studies on the Synthesis of Benzoxazolinone
and Benzoxazinone Derivatives. (4).^{*1} The Synthesis of
Mannich Base of 2-Benzoxazolinones and their
Quarternary Ammonium Salts.

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

The Mannich base of the derivative of 5-chloro-2-benzoxazolinone were prepared. Warming of the Mannich base with methyl iodide easily formed a quaternary salt which did not have an increased solubility in water as expected. Heating of 5-chloro-2-benzoxazolinone derivatives with formaldehyde solution yields a 3-hydroxymethyl compounds which are unstable. Refluxing of the 3-hydroxy compounds with thionyl chloride results in chloromethylation, while heating with an amine gives the corresponding Mannich bases.

(Received July 10, 1967)

carbonyl 基に隣接する活性 methylene, あるいは, pyridine, quinoline環の α 位の methyl基などが, formaldehyde と二級 amine と縮合し, 所謂 Mannich 塩基を生成することは, 古くから知られているが, Bachmann 等¹⁾ は, 3,5-dimethyl-1,2-diazole, benzimidazole について Mannich 反応を行ない, それが imine の $>NH$ との反応であることを報告している. 又, Hellman 等²⁾ は, pyridazone, salicylamide などについての Mannich 反応を報告し, Zinner 等³⁾ は, 2-benzoxazolinone について, 各種 Mannich 塩基, およびそれらの四級塩について報告している. 著者等は, 前報までに, 5-chloro-2-oxo-benzoxazine の種々の誘導体を合成し, その薬理作用を検討したことを報告したが, 今回は, 5-chloro-, 5,6-dichloro-, 6-bromo-5-chloro 体について, これらの Mannich 塩基および四級塩と合成したので報告する.

Mannich 反応は, 対応する 2-benzoxazolone を無溶媒あるいは, EtOH 中で amine を加え, ついで formalin (37%) を加え, 水浴上で加温して行なった. 用いた amine の中, dimethyl amine (40% 水溶液) または diethyl amine との反応を無溶媒で行なう時は, 激しく発熱し, 反応液は赤黒色を呈し, 収率は悪い. しかし, あらかじめ EtOH 中に原料の 2-benzoxazolinone 誘導体を溶解しておく時は, ほとんど着色がなく, 高収率で, 目的とする Mannich 塩基を得ることができた.

*1 第5報, その3. 豊島, 森下: 本誌, 86, 214 (1966).

*2 Koishikawa-cho, 4, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) G. B. Bachmann, L. V. Heisey: J. Am. Chem. Soc., 68, 2496 (1946).

2) H. Hellmann, I. Löchmann: Chem. Ber., 89, 594 (1956).

3) H. Zinner, H. Herbig, H. Wigert: Chem. Ber., 89, 2131 (1956).

得られた Mannich 塩基は、水、アルカリ、あるいは酸と共に加熱すると分解して、原料の 2-benzoxazolinone 体を生成する。

2-benzoxazolinone 体を formalin と EtOH 中で加温すると、対応する 3-hydroxymethyl 体が生成し、また、3-hydroxymethyl 体は EtOH 中で二級 amine を作用させると、対応する Mannich 塩基を得³⁾、 SOCl_2 と加熱する時には、3-chloromethyl 体を生成する。しかし、3-hydroxymethyl 体は、かなり不安定で、含水 EtOH 中で加温すると、分解して原料を回収する。

2-benzoxazolinone の Mannich 塩基の四級化については、Zinner 等³⁾ は、 CHCl_3 溶媒中で CH_3I を加え、水浴上で 15 分間加熱還流して、高収率 (74~90%) で目的物を得たと報告しているが、著者がそれぞれ、5-chloro-, 5,6-dichloro-, 6-bromo-5-chloro-2-benzoxazolinone の Mannich 塩基について、同様の条件で反応を試みたところ、いずれも原料の Mannich 塩基を回収した。更にボンベンロール中で 40° 迄加熱したものも、原料を回収し、 $70\sim 80^\circ$ に加熱した際には、目的物の収率は低く、一部は原料を回収し、大部分は Mannich 塩基が分解して、出発原料の 2-benzoxazolinone 体を回収した。著者等は、ボンベンロール中で、大過剰の CH_3I を用い、 $30\sim 40^\circ$ に加温して、好収率で四級塩を得る事ができたが、morpholinomethyl 体のみは、ボンベンロール中で、 70° に 2 hr. 加温しても、原料回収にとどまった。

X : H, Cl, Br

$\text{R}_1=\text{R}_2$: $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $(\text{CH}_2)_5$

TABLE I.

Comp. No.	X	R ₁	R ₂	Crystal appearance	m.p. (°C)	yield (%)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)					
									Calcd.			Found		
									C	H	N	C	H	N
II-1	H	CH ₃	CH ₃	prisms	99~106	66	EtOH- <i>n</i> -Hexane	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N ₂ Cl	52.98	4.89	12.36	53.17	4.65	12.37
-2	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	prisms	65~67	61	EtOH- <i>n</i> -Hexane	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₂ Cl	56.59	5.94	11.00	56.60	5.67	11.33
-3	H	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	prisms	73~75	70	EtOH	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N ₂ Cl	59.45	6.77	9.91	59.35	6.47	9.63
-4	H	$\diagup$ CH ₂ -CH ₂ $\diagdown$ $\diagdown$ CH ₂ -CH ₂ $\diagup$	$\diagup$ CH ₂ -CH ₂ $\diagdown$ $\diagdown$ CH ₂ -CH ₂ $\diagup$	needles	112°	72	EtOH	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₂ Cl	58.55	5.67	10.50	58.81	5.66	10.46
-5	H	$\diagup$ CH ₂ -CH ₂ $\diagdown$ $\diagdown$ CH ₂ -CH ₂ $\diagup$	$\diagup$ CH ₂ -CH ₂ $\diagdown$ $\diagdown$ CH ₂ -CH ₂ $\diagup$	needles	154~155	91	EtOH	C ₁₃ H ₁₃ O ₂ N ₂ Cl	53.64	4.88	10.42	53.86	4.83	10.41
-6	Cl	CH ₃	CH ₃	prisms	101~102	58	MeOH	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ N ₂ Cl ₂	46.00	3.86	10.73	45.84	3.61	10.61
-7	Cl	CH ₃	CH ₃	prisms	65~66	66	EtOH- <i>n</i> -hexane	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ N ₂ Cl ₂	49.84	4.88	9.68	49.71	4.60	9.39
-8	Cl	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	prisms	49~45	65	EtOH- <i>n</i> -hexane	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₂ Cl ₂	53.01	5.72	8.83	53.18	5.58	8.66
-9	Cl	$\diagup$ CH ₂ -CH ₂ $\diagdown$ $\diagdown$ CH ₂ -CH ₂ $\diagup$	$\diagup$ CH ₂ -CH ₂ $\diagdown$ $\diagdown$ CH ₂ -CH ₂ $\diagup$	needles	139~140	73	EtOH	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ N ₂ Cl ₂	51.84	4.69	9.31	51.72	4.52	9.33
-10	Cl	$\diagup$ CH ₂ -CH ₂ $\diagdown$ $\diagdown$ CH ₂ -CH ₂ $\diagup$	$\diagup$ CH ₂ -CH ₂ $\diagdown$ $\diagdown$ CH ₂ -CH ₂ $\diagup$	needles	165~166	68	EtOH	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂ Cl ₂	47.69	4.01	9.27	47.83	4.04	9.05
-11	Br	CH ₃	CH ₃	prisms	108~110	62	EtOH	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ N ₂ BrCl	39.30	3.29	9.17	39.29	3.38	8.61
-12	Br	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	prisms	73~74	60	EtOH	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ N ₂ BrCl	43.23	4.23	8.40	43.21	4.24	8.45
-13	Br	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	prisms	75~76	63	EtOH	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₂ BrCl	46.49	5.02	7.77	46.46	4.99	7.39
-14	Br	$\diagup$ CH ₂ -CH ₂ $\diagdown$ $\diagdown$ CH ₂ -CH ₂ $\diagup$	$\diagup$ CH ₂ -CH ₂ $\diagdown$ $\diagdown$ CH ₂ -CH ₂ $\diagup$	needles	145~146	85	EtOH	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ N ₂ BrCl	45.18	4.09	8.11	45.23	3.99	7.49
-15	Br	$\diagup$ CH ₂ -CH ₂ $\diagdown$ $\diagdown$ CH ₂ -CH ₂ $\diagup$	$\diagup$ CH ₂ -CH ₂ $\diagdown$ $\diagdown$ CH ₂ -CH ₂ $\diagup$	scales	169~170	57	EtOH	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂ BrCl	41.46	3.48	8.06	41.30	3.46	7.74

TABLE II.

Compd. No.	X	R ₁	R ₂	Crystal appearance	m.p. (°C)	yield (%)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)					
									Calcd.			Found		
									C	H	N	C	H	N
V-16	H	CH ₃	CH ₃	cubes	203~205	67	EtOH-H ₂ O	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₂ ClI	35.84	3.82	7.60	35.69	3.80	7.45
-17	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cubes	174~175	83	EtOH-H ₂ O	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ N ₂ ClI	39.36	4.57	7.06	39.56	4.37	6.79
-18	H	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	needles	178 (decomp.)	77	EtOH	C ₁₅ H ₂₂ O ₂ N ₂ ClI	42.41	5.22	6.60	42.48	5.34	6.22
-19	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$	cubes	185~187	64	EtOH	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₂ ClI	41.14	4.44	6.86	41.00	4.59	6.47
-20	Cl	CH ₃	CH ₃	pillars	226.5 (decomp.)	70	MeOH-H ₂ O	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ N ₂ Cl ₂ I	32.78	3.25	6.95	32.91	3.31	6.60
-21	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cubes	203 (decomp.)	71	EtOH	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₂ Cl ₂ I	36.22	3.99	6.50	36.26	3.84	6.41
-22	Cl	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	cubes	181~182 (decomp.)	74	MeOH	C ₁₅ H ₂₁ O ₂ N ₂ Cl ₂ I	39.24	4.61	6.10	39.33	4.79	5.82
-23	Cl	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$	cubes	212 (decomp.)	90	MeOH-H ₂ O	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₂ Cl ₂ I	37.94	3.87	6.32	38.29	4.13	6.04
-24	Br	CH ₃	CH ₃	cubes	226.5 (decomp.)	72	MeOH-H ₂ O	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ N ₂ BrClI	29.52	2.92	6.26	29.66	2.93	6.15
-25	Br	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cubes	181~182 (decomp.)	70	MeOH	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₂ BrClI	32.83	3.60	5.89	33.35	3.49	5.66
-26	Br	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	cubes	184 (decomp.)	79	MeOH	C ₁₅ H ₂₁ O ₂ N ₂ BrClI	35.77	4.20	5.56	35.92	4.25	5.39
-27	Br	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$	cubes	219~220	87	MeOH	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₂ BrClI	34.49	3.52	5.74	34.66	3.79	5.44

実 験 の 部

3-(N-Dialkyl or cycloalkyl-aminomethyl)-5-chloro-6-substituted-2-benzoxazolinone (Mannich bases of 5-chloro-2-benzoxazolinone and its derivatives) (II-1~15) EtOH 10 ml 中に, 5-chloro-6-substituted-2-benzoxazolinone 0.02 mole を加え, さらに, 対応する amine 0.022 mole を加えて加温溶解する. 37% HCHO aq. 2 ml. を加え, 水浴上で 5 min. 加温し, 放冷, 氷冷して析出する結晶を濾取, 再結晶する.

5-Chloro-3-hydroxymethyl-2-benzoxazolinone (IV, X=H) EtOH 25 ml. 中に, 5-chloro-2-benzoxazolinone 7 g., 37% HCHO aq. 6 ml. を加え, 水浴上で加温, 溶解せしめ, 活性炭処理をして濾過, 濾液を氷冷して析出する結晶を濾取, EtOH で洗浄, 無色針状結晶 8.1 g. を得る, m.p. 148~149°. $C_8H_6O_3NCl$ Anal. Calcd.: C, 48.14; H, 3.03; N, 7.02. Found: C, 48.44; H, 3.11; N, 6.92.

5,6-Dichloro-3-hydroxymethyl-2-benzoxazolinone (IV, X=Cl) 5,6-dichloro-2-benzoxazolinone 2.5 g. に EtOH 25 ml., 37% HCHO aq. 3 ml. を加え, 水浴上で 5 min. 加温し, 活性炭処理をして, 濾過, 冷却し析出する無色針状結晶を濾取する. 2.5 g. m.p. 141~142°. 収率 89%. $C_8H_5O_3NCl_2$ Anal. Calcd.: C, 41.06; H, 2.15; N, 5.99. Found: C, 41.26; H, 2.45; N, 5.74.

6-Bromo-5-chloro-3-hydroxymethyl-2-benzoxazolinone (IV, X=Br) 6-bromo-5-chloro-2-benzoxazolinone 5 g. に EtOH 30 ml., 37% HCHO aq. 5.6 ml. を加え, 水浴上で 5 min. 加温し, 溶解する. 活性炭処理し, 濾過, 一夜放冷後, 析出する無色針状結晶を濾取する, 得量 5.4 g. m.p. 151~152° 収率 96.3%, $C_8H_5O_3NBrCl$ Anal. Calcd.: C, 34.50; H, 1.81; N, 5.03. Found: C, 34.89; H, 1.91; N, 4.89.

3-Hydroxymethyl 体と amine との反応による Mannich base の生成

a) **5-Chloro-3-piperidinomethyl-2-benzoxazolinone** 5-chloro-3-hydroxymethyl-2-benzoxazolinone 1.7 g. に EtOH 5 ml. を加え, piperidine 0.73 g. を加え水浴上で 5 min. 加熱し, 活性炭処理し, 濾過, 放冷, 析出する無色針状結晶を濾取し, 少量の EtOH で洗浄する. 得量 1.2 g. m.p. 112°. 収率 53%. $C_{13}H_{15}O_2N_2Cl$ Anal. Calcd.: C, 58.55; H, 5.67; N, 10.50. Found: C, 58.49; H, 5.76; N, 10.44. 本方法によって得た結晶は, Mannich 塩基の一般的製法によって得た標品と m.p. IR はよく一致し, かつ混融による m.p. の低下は認められなかった.

b) **5,6-Dichloro-3-piperidinomethyl-2-benzoxazolinone** 5,6-dichloro-3-hydroxymethyl-2-benzoxazolinone 0.5 g. に EtOH 15 ml., piperidine 0.2 g. を加え, 水浴上で 5 min. 加温溶解せしめ, 活性炭処理後, 濾過, 放冷, 析出する無色針状結晶を濾取し, 少量の EtOH で洗浄し, 乾燥する. 得量 0.45 g. m.p. 139~140° 収率 70%. $C_{13}H_{14}O_2N_2Cl_2$ Anal. Calcd.: C, 51.84; H, 4.69; N, 9.31. Found: C, 51.68; H, 4.70; N, 9.05. 本方法によって得た結晶は, Mannich 塩基の一般的製法によって得た標品と, m.p., IR はよく一致し, また混融による融点の変化は認められなかった.

c) **6-Bromo-5-chloro-3-morpholino-2-benzoxazolinone** 6-bromo-5-chloro-3-hydroxymethyl-2-benzoxazolinone 800 mg. に EtOH 20 ml., morpholine 250 ml. を加え, 5 min. 加熱還流後, 濾過し, 濾液を冷却し, 析出する結晶を濾取, 少量の EtOH で洗浄後, 乾燥する. 無色鱗片状晶 0.7 g. を得る. m.p. 169~170°. 収率 80.5%. $C_{12}H_{12}O_3NBrCl$ Anal. Calcd.: C, 41.46; H, 3.48; N, 8.06. Found: C, 41.59; H, 3.46; N, 8.05. 本方法によって得た結晶は, Mannich 塩基の一般的製法による標品と m.p., IR がよく一致し, 両者の混融による融点の変化は認められなかった.

5-Chloro-3-chloromethyl-2-benzoxazolinone 5-chloro-3-hydroxymethyl-2-benzoxazolinone 8 g. に $SOCl_2$ 20 ml. を加え, 5 hr. 加熱還流後放冷し, 氷 150 g. 中に注ぎ, 攪拌して過剰の $SOCl_2$ を分解し, 析出する白色沈殿を濾取, 水洗し, 乾燥する. 粗結晶 7.1 g. を得, benzene-*n*-hexane 溶媒より再結晶する. 無色プリズム状晶 5.8 g. を得る. m.p. 122.5~123.0° 収率 68%. $C_8H_5O_2NCl_2$ Anal. Calcd.: C, 44.07; H, 2.31; N, 6.43. Found: C, 43.34; H, 2.31; N, 6.18.

5,6-Dichloro-3-chloromethyl-2-benzoxazolinone 5,6-dichloro-3-hydroxymethyl-2-benzoxazolinone 2.9 g に $SOCl_2$ 10 ml. を加え, 5 hr. 加熱還流, 放冷後, 氷水 50 ml. を加えて, 過剰の $SOCl_2$ を分解し, 析出する白色沈殿を濾取, 水洗, 乾燥する. benzene-*n*-hexane (1:1) の混合溶媒から再結晶する. 無色プリズム状晶 2.5 g. m.p. 151~154° を得, 収率 80%. $C_8H_4O_2NCl$ Anal. Calcd.: C, 38.06; H, 1.60; N, 5.55. Found: C, 38.48; H, 1.77; N, 5.35.

6-Bromo-5-chloro-3-chloromethyl-2-benzoxazolinone 6-bromo-5-chloro-3-hydroxymethyl-2-benzoxazolinone 3 g. に $SOCl_2$ 20 ml. を加え, 7 hr. 加熱還流, 放冷後, 氷水 100 ml. 中に注ぎ攪拌し, 析出する白色沈殿を濾取, 水洗, 乾燥し, benzene-*n*-hexane (3:1) の混合溶媒から再結晶する. 得量 2.8 g. m.p. 164~165° 収率 87.5%. $C_8H_4O_2NBrCl_2$ Anal. Calcd.: C, 32.35; H, 1.36; N, 4.72. Found: C, 32.26; H, 1.58; N, 4.63.

Iodomethylates of Mannich bases of 2-benzoxazolinone derivatives (VI-16~27) 対応する Mannich base 0.01 mole を加圧瓶 (大沢式ポンペンロール) に入れ, CH_3I 3 ml. を加え, 30~40° に 2 hr. 加温し, 析出する結晶を濾取, 再結晶する.

終わりに臨み, 本研究の発表の機会を与えられたエーザイ株式会社 内藤裕次社長, 田辺 普研究部門長, ならびに実験の一部を担当された中村隆晴氏, 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, 手塚仙氏に感謝いたします.

エーザイ株式会社研究所