薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
98 (6) 817-821 (1978)

UDC 547.26'298.1.04 : 547.892/.096.04

複素環式化合物の合成研究 (第 752 報¹⁾) アミドアルコールの閉環反応

亀谷哲治,^{2a)} 気賀沢和雄, 柁木峯治, 我妻永利, 小萩沢利孝, 井上 仁^{2b)}
東北大学薬学部,^{2a)} グレラン製薬株式会社研究所^{2b)}

Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. DCCLII.¹⁾ Cyclization Reaction of Amido-alcohols

TETSUJI KAMETANI,^{2a)} KAZUO KIGASAWA, MINEHARU HIIRAGI, NAGATOSHI
WAGATSUMA, TOSHITAKA KOHAGIZAWA, and HITOSHI INOUE^{2b)}

Pharmaceutical Institute, Tohoku University^{2a)} and Research Laboratories,
Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.^{2b)}

(Received November 30, 1977)

The acid catalyzed cyclization reaction with formaldehyde of the secondary amides possessing a hydroxyl group at α , β , or γ -position was attempted. New oxazolidinone derivatives (1 to 7), 1,3-oxazinone derivatives (8 to 12), and 1,3-oxazepinone derivatives (13 to 16) were obtained with the formation of 1,3,5-dioxazepinones (Va and Vb) as the by-product of 1 and 2, respectively.

Keywords—synthesis of secondary amido-alcohols; cyclization reaction of amido-alcohols; synthesis of 4-oxazolidinone; synthesis of 1,3-oxazin-4-one; synthesis of 1,3-oxazepin-4-one

先に³⁾, 我々は γ 位に水酸基を有する二級アミド化合物 (I) に, 塩酸存在下ホルマリンを反応させたところ, benzopyran 体 (II') ではなく, 水酸基の酸素原子およびアミドの窒素原子の間をメチレン鎖で結合した 7 員環閉環体, すなわち 1,3-oxazepin-4-one 誘導体 (II) の得られることを明らかにした。

今回この反応の一般性を調べるため以下の検討を加えたので報告する。現在までに知られている本反応の類似反応としては, 一級アミドに関しては酸存在下カルボニル化合物を反応させ, 2 位に置換基を有する 4-oxazolidinone, および tetrahydro-1,3-oxazin-4-one を与えている例がある。⁴⁾ しかしながらカルボニル化合物としてホルムアルデヒドを使用した場合には, 閉環と同時に窒素原子が 2 分子間でメチレン鎖を介して結合した二量体が得られ, 目的とする 2 位に置換基の存在しない化合物は得られていない。また二級アミドに関しては, 反応は進行していない。一方先の報告³⁾ で明らかにしたように二級アミド体 (I) がホルマリンと反応し, 閉環体 (II) を与えたことから今回カルボニル化合物としてホルムアルデヒドを使用し, 比較的入手しやすい二級アミドアルコール誘導体 18 種類について閉環反応を検討した。原料となるアミドアルコールはそれぞれ相当するラクトン, オキシカルボン酸またはそのエステルにアミンを縮合させることによって得た。反応条件としては, トルエンまたはキシレン中パラホルムアルデヒドを, 生成した水を除去しながら反応させる無水条件下, または一部については塩酸存在下ホルマリンを反応させる含水条件下の二通りで行なった。当初 (I) より (II) の反応において, 含水条件

- 1) 第 751 報: T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, N. Wagatsuma, T. Kohagizawa, H. Inoue, *Heterocycles*, **9**, 1031 (1978).
- 2) Location: a) Aobayama, Sendai 980, Japan; b) Sakurashinmachi, Setagaya-ku, Tokyo.
- 3) a) 亀谷哲治, 気賀沢和雄, 柁木峯治, 我妻永利, 小萩沢利孝, 中村俊久, 薬誌, **97**, 519 (1977); b) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, N. Wagatsuma, T. Kohagizawa, T. Nakamura, *Heterocycles*, **6**, 305 (1977).
- 4) a) H.O.L. Fisher, G. Dangshat, H. Stettiner, *Ber.*, **65**, 1032 (1932); b) K. Ito, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **20**, 1762 (1972).

Chart 1

下で好結果を得ていたので同一条件下で 1,2,3,6,8,9,10,11,15 などの合成を試みた結果, 6 員環成績体では比較的好結果を得たが, 5 員環成績体はほとんど生成されず, また 7 員環成績体では反応時間により収率が大きく変化するなどあまり良い結果は得られなかった. これに反し, 無水条件下では比較的収率良く, ほとんどすべての反応が進行した. しかしながらこれらのうち, N-フェニルアミドアルコールにおいては, 反応性が乏しく, 5, 7 員環化合物の合成は行うことができず, 6 員環閉環についてのみ, 無水条件下で反応は進行した. また化合物 1 および 2 の生成に際しては tetrahydro-1,3,5-dioxazepinone (Va), (Vb) が副生していることが判明した. これらは蒸留による分離を試みたが分離できず, 更にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより一部 (Va), (Vb) を単離することができたが, 化合物 1 および 2 は完全に単離するに至らなかった. 上記副生物の構造は赤外線吸収 (IR) スペクトル, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル, 質量 (Mass) スペクトルにより確認した. すなわち, IR スペクトルにおいては, アミドの NH, または水酸基の OH に基づく吸収が全くみられず, アミドカルボニルの吸収が 1640 cm⁻¹ にあらわれている. また NMR においては 2 位および 4 位のメチレンプロトンが (Va) においては 4.8 ppm に 4 プロトン分 singlet として, また (Vb) においては 4.90 および 4.93 ppm にそれぞれ singlet として 4 プロトン分観察されたこと, また Mass スペクトルにおいてそれぞれ m/e 131, 145 の分子イオンピークが観察されたことなどから構造を確認した. またその生成量は, NMR スペクトルよりそれぞれ約 9 および 11% であることが判明した. 目的とする閉環反応の結果は Table に示す.

これらの成績体の構造についても機器データ, 元素分析などにより確認した. すなわち 4-oxazolidinone においては, IR スペクトルで 1700—1705 cm⁻¹ にアミドカルボニルの吸収がみられ, 6, 7 員環成績体より 45—65 cm⁻¹ 高波数にあらわれている. また NMR スペクトルにおいて 2 位のプロトンシグナルが 4.8—5.1 ppm に 2 プロトン分みられ, 2 位および 5 位のプロトン間には約 1 Hz の long range coupling が観察された.^{4b)} これに対して 6 および 7 員環成績体では 4.5—5.0 ppm に 2 位のメチレンプロトンが 2 プロトン分 singlet として観察された. また他のプロトンシグナルもすべてこれらの構造を支持している.

以上のように分子内の α,β または γ 位に水酸基を有する二級アミドは, ホルムアルデヒドにより 5,6 または 7 員環に閉環し, それぞれ 4-oxazolidinone, 1,3-oxazin-4-one, 1,3-oxazepin-4-one 誘導体を与えることが判明した. 水酸基をチオールに変換した化合物, あるいはアミドをヒドラジッドに変換した化合物についての同様の反応について目下検討中である.

TABLE I. The Cyclization Reaction of the Secondary Amides Possessing a Hydroxyl Group at α , β or γ -Position

Compd. ^{a)} No.	n	R	R'	Reaction conditions		Yield (%) ^{b)}	bp (mmHg) or mp/ Recryst. solvent ^{c)}	Formula	Analysis (%)		
				Solv. ^{a)}	Refluxing time (hr)				Calcd.	(Found)	N
1 ⁱ⁾	0	CH ₃	H	A	6	44	74—76 (1.2) ^{e)}	C ₄ H ₇ NO ₂			
2 ⁱⁱ⁾	0	C ₂ H ₅	H	A	5	40	71—72 (0.6) ^{e)}	C ₅ H ₉ NO ₂			
3 ⁱⁱⁱ⁾	0	CH ₂ Ph	H	B	7	54.0	110 (0.6)	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	67.78 (67.61)	6.26 (6.35)	7.91 (7.66)
4 ^{iv)}	0	(CH ₂) ₂ Ph	H	A	6	80.9	131—132 (0.7)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	69.09 (69.44)	6.85 (6.88)	7.33 (7.36)
5 ^{v)}	0	CH ₂ Ph	CH ₃	B	3	57.7	112—113 (0.8)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	69.09 (69.01)	6.85 (7.00)	7.33 (7.33)
6 ^{vi)}	0	CH ₂ Ph	Ph	B	5	44.1	63—65/E	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	75.87 (75.59)	5.97 (5.88)	5.53 (5.55)
7 ^{vii)}	0	(CH ₂) ₂ Ph	Ph	A	6	54.6	183—185 (0.6)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂	76.38 (76.36)	6.41 (6.34)	5.24 (5.31)
8 ^{viii)}	1	CH ₃	H	B	8	71.1	73—74 (3)	C ₅ H ₉ NO ₂	52.16 (52.26)	7.88 (7.80)	12.17 (11.75)
9 ^{viii)}	1	C ₂ H ₅	H	B	8	66.0	76—78 (3)	C ₆ H ₁₁ NO ₂	55.79 (55.71)	8.58 (8.55)	10.85 (10.67)
10 ^{viii)}	1	Ph	H	B	7	56.5	62—63/E	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	67.78 (67.66)	6.26 (6.13)	7.91 (7.68)
11 ^{viii)}	1	CH ₂ Ph	H	B	8	92.1	130—131 (0.7)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	69.09 (68.80)	6.85 (6.85)	7.33 (6.87)
12 ^{iv)}	1	(CH ₂) ₂ Ph	H	B	3.5	69.4	70—71/E	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂	70.22 (70.22)	7.37 (7.35)	6.82 (6.61)
13 ^{ix)}	2	CH ₃	H	A	6	50.4	62—63 (0.5)	C ₆ H ₁₁ NO ₂	55.79 (55.94)	8.58 (8.46)	
14 ^{x)}	2	C ₂ H ₅	H	A	5.5	46.6	80(1.2)	C ₇ H ₁₃ NO ₂	58.72 (58.47)	9.15 (9.20)	9.78 (9.53)
15 ^{ix)}	2	CH ₂ Ph	H	B	9	45.5	81—82/E	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂	70.22 (70.07)	7.37 (7.54)	6.82 (6.77)
16 ^{xi)}	2	(CH ₂) ₂ Ph	H	B	3	34.3	55—57/E-P	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂	71.20 (70.83)	7.82 (7.86)	6.39 (6.20)

a) A=toluene B=xylene E=ether P=petr. ether

b) Compounds 1 and 2 were calculated by using the NMR spectral data of the distilled mixture containing the by-product, dioxazepinone, and 3 and 4 were isolated yields. Every other yield was determined by G.L.C. method.

c) With the contamination of the by-product.

d) The starting materials were prepared according to the following references;

i) H. Biltz, H. Rakett, H. Krzikalla, M. Heyn, H.E. Edlefen, P. Damm, L. Loewe, H. Pardon, *J. Prakt. Chem.*, **142**, 193 (1935) [*C.A.*, **29**, 3652 (1935)]. ii) W. Heintz, *Ann.*, **129**, 29 (1886). iii) O.C. Dermer, J. King, *J. Org. Chem.*, **8**, 168 (1943). iv) S.L. Shapiro, L. Freedman, *U.S. Patent* 3193458 (1965) [*C.A.*, **63**, 12980 (1965)]. v) W.P. Ratchford, C.H. Fisher, *J. Org. Chem.*, **15**, 317 (1950). vi) A. Lespagnol, J. Mercier, M. Lespagnol, *Bull. Soc. Pharm. Lille*, **1954**, 37 [*C.A.*, **49**, 15796 (1955)]. vii) S.L. Shapiro, I.M. Rose, L. Freedman, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6322 (1959). viii) T.L. Gresham, J.E. Jansen, F.W. Shaver, R.A. Bankert, F.T. Fiedovek, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3168 (1951). ix) E. Spath, J. Lintner, *Ber.*, **69**, 2727 (1936). x) N-Ethyl-4-hydroxybutyramide; bp 158—160° (1.5 mmHg), yield: 75.5%, IR ν_{max} cm⁻¹ (CHCl₃): 3430, 3300 (OH, NH), 1640 (C=O). NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.1 (3H, triplet, *J*=7 Hz, N-CH₂CH₂), 1.5—1.95 (2H, multiplet, HOCH₂CH₂CH₂CO-), 2.23 (2H, triplet, *J*=6 Hz, HOCH₂CH₂CH₂CO-), 3.13 (2H, quartet, *J*=7 Hz, N-CH₂CH₂), 5.03 (1H, singlet, OH), 7.8 (1H, broad singlet, NH). xi) 4-Hydroxy-N-phenethylbutyramide; mp 55—56°/ether, yield: 68.4%, IR ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 3275 (NH, OH), 1630 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 1.56—2.0 (2H, multiplet, -COCH₂CH₂-CH₂OH), 2.26 (2H, triplet, *J*=6 Hz, -COCH₂CH₂CH₂OH), 2.8 (2H, triplet, *J*=6.5 Hz, N-CH₂CH₂Ph), 3.13—3.5 (4H, multiplet, -COCH₂CH₂CH₂OH, N-CH₂CH₂Ph), 6.6 (1H, broad singlet, NH), 7.2 (5H, singlet, aromatic protons).

Ph=phenyl.

TABLE II. Spectral Data of the Cyclization Products

Compd. No.	IR $\nu_{\max}$ cm^{-1} (CHCl ₃)	NMR (CDCl ₃) δ
1	1705	2.93 (3H, s, N-CH ₃), 4.28 (2H, br.s, C ₅), 5.06 (2H, m, C ₂)
2	1700	1.19 (3H, t, $J=7$ Hz, CH ₂ CH ₃), 3.42 (2H, q, $J=7$ Hz, CH ₂ CH ₃), 4.26 (2H, m, C ₅), 5.08 (2H, m, C ₂)
3	1705	4.31 (2H, t, $J=1$ Hz, C ₅), 4.51 (2H, s, N-CH ₂ -Ph), 4.96 (2H, t, $J=1$ Hz, C ₂), 7.33 (5H, s, Ph)
4	1705	2.89 (2H, t, $J=7$ Hz, CH ₂ CH ₂ Ph), 3.60 (2H, t, $J=7$ Hz, N-CH ₂ CH ₂), 4.19 (2H, t, $J=1$ Hz, C ₅), 4.83 (2H, t, $J=1$ Hz, C ₂), 7.26 (5H, s, Ph)
5	1700	1.42 (3H, d, $J=7$ Hz, CH ₃), 4.2—4.7 (3H, m, N-CH ₂ -Ph and C ₅), 4.86 (2H, d, $J=1$ Hz, C ₂), 7.30 (5H, s, Ph)
6	1705	4.53 (2H, s, N-CH ₂ -Ph), 5.07 (2H, m, C ₂), 5.29 (1H, t, $J=1$ Hz, C ₅), 7.32, 7.43 (10H, each s, Ph $\times$ 2)
7	1705	2.84 (2H, t, $J=7$ Hz, CH ₂ CH ₂ Ph), 3.57 (2H, t, $J=7$ Hz, N-CH ₂ CH ₂), 4.89 (2H, d, $J=1$ Hz, C ₂), 5.19 (1H, t, $J=1$ Hz, C ₅), 7.32, 7.36 (10H, each s, Ph $\times$ 2)
8	1640	2.49 (2H, t, $J=6$ Hz, C ₅), 2.86 (3H, s, N-CH ₃), 4.02 (2H, t, $J=6$ Hz, C ₆), 4.73 (2H, s, C ₂)
9	1640	1.14 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH ₂ CH ₃), 2.80 (2H, t, $J=6$ Hz, C ₅), 3.37 (2H, q, $J=7.5$ Hz, N-CH ₂ CH ₃), 3.99 (2H, t, $J=6$ Hz, C ₆), 4.76 (2H, s, C ₂)
10	1655	2.65 (2H, t, $J=6$ Hz, C ₅), 4.08 (2H, t, $J=6$ Hz, C ₆), 5.03 (2H, s, C ₂), 7.30 (5H, br.s, Ph)
11	1640	2.43 (2H, t, $J=6$ Hz, C ₅), 3.88 (2H, t, $J=6$ Hz, C ₆), 4.33 (2H, s, N-CH ₂ Ph), 4.56 (2H, s, C ₂), 7.19 (5H, s, Ph)
12	1640	2.53 (2H, t, $J=6$ Hz, C ₅), 2.90 (2H, t, $J=7$ Hz, CH ₂ CH ₂ Ph), 3.56 (2H, t, $J=7$ Hz, N-CH ₂ CH ₂), 3.93 (2H, t, $J=6$ Hz, C ₆), 4.49 (2H, s, C ₂), 7.26 (5H, s, Ph)
13	1645	1.5—2.0 (2H, m, C ₆), 2.73 (2H, m, C ₅), 3.02 (3H, s, N-CH ₃), 3.93 (2H, t, $J=6$ Hz, C ₇), 4.82 (2H, s, C ₂)
14	1645	1.14 (3H, t, $J=7$ Hz, CH ₂ CH ₃), 1.6—2.1 (2H, m, C ₆), 2.70 (2H, m, C ₅), 3.47 (2H, q, $J=7$ Hz, N-CH ₂ CH ₃), 3.91 (2H, t, $J=5$ Hz, C ₇), 4.82 (2H, s, C ₂)
15	1650	1.6—2.1 (2H, m, C ₆), 2.80 (2H, m, C ₅), 3.92 (2H, t, $J=5$ Hz, C ₇), 4.67 (2H, s, N-CH ₂ Ph), 4.79 (2H, s, C ₂), 7.27 (5H, s, Ph)
16	1645	1.5—2.0 (2H, m, C ₆), 2.57—2.96 (4H, m, CH ₂ CH ₂ Ph and C ₅), 3.53—3.92 (4H, m, N-CH ₂ CH ₂ and C ₇), 4.61 (2H, s, C ₂), 7.21 (5H, s, Ph)

Ph=phenyl.

TABLE III. Spectral Data of the 1,3,5-Dioxazepinone (Va) and (Vb)

Compd.	IR $\nu_{\max}$ cm^{-1} (CHCl ₃)	NMR (CDCl ₃) δ	Mass m/e M ⁺
Va	1640	2.93 (3H, s, N-CH ₃), 4.18 (2H, s, C ₇), 4.80 (4H, s, C ₂ and C ₄)	131
Vb	1640	1.15 (3H, t, $J=7$ Hz, CH ₂ CH ₃), 3.45 (2H, q, $J=7$ Hz, -CH ₂ CH ₃), 4.33 (2H, s, C ₇), 4.90, 4.93 (4H, each s, C ₂ and C ₄)	145

実験の部⁵⁾

無水条件での閉環反応

3-Benzylloxazolidin-4-one (3) N-Benzylglycol-amide 0.5 g, *p*-TsOH 80 mg, パラホルムアルデヒド 360 mg, xylene 50 ml の混合物を, water separator をつけ, 油浴中で 7 hr 加熱攪拌還流する. 減圧下溶媒を留去したのち残留物を CHCl_3 を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, さらに蒸留を行い bp 103—105°/0.5 mmHg の無色油状物として **3** を 290 mg (54%) 得.

Table I に記載した化合物は, すべて上記方法に準じて得た.

含水条件での閉環反応

3,4,5,6-Tetrahydro-3-methyl-2H-1,3-oxazin-4-one (8) N-Methylhydracrylamide 5.0 g, EtOH 50 ml, 37% ホルマリン水溶液 50 ml, conc. HCl 1 ml の混合物を 8 hr 加熱還流したのち, EtOH を留去する. CHCl_3 100 ml で 5 回抽出し, NaHCO_3 水溶液および水で洗浄後, MgSO_4 乾燥. 溶媒を留去したのち残留物を減圧蒸留に付し, bp 73—74°/3 mmHg の無色油状物として **8** 2.76 g を (49.4%) 得.

同様の操作で **9** (43.5%) を, さらに上記操作に CHCl_3 を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーを加えることにより **11** (55.3%), **15** (45.0%) を得た. **1, 2, 3, 6, 10** は上記方法では得られなかった.

Gas Chromatography 日立 063 および島津デジタルインテグレーター ITG-4A を使用し, 以下の条件で行なった.

Column: 1 m×3 mm (ϕ) glass column packed with 5% SE-30 on chromosorb-W (60—80 mesh).

Carrier gas: N_2 , 40 ml/min.

化合物 No., column temp., retention time (min), internal standard⁶⁾: **5**, 150°, 5.0, M; **6**, 210°, 6.3, E; **7**, 230°, 2.9, E; **8**, 120°, 1.3, M; **9**, 120°, 1.5, M; **10**, 160°, 4.2, M; **11**, 170°, 3.2, H; **12**, 172°, 2.9, H; **13**, 130°, 1.3, M; **14**, 130°, 1.7, M; **15**, 190°, 2.6, H; **16**, 200°, 2.6, H.

謝辞 本研究に際し, 種々御助言を賜った東北大学薬学部薬品製造学教室助教授 福本圭一郎博士, 元素分析の労をとられた小林玲子氏, 末永玲子氏および中央分析室の小柳智恵子氏, 虫明久美子氏に感謝致します.

またグレラン製薬株式会社 柳沢 昭社長ならびに高木 修研究開発本部長の御協力に深謝致します.

5) mp はすべて微量融点測定器 (柳本製作所) で測定, IR スペクトルは日立 215, NMR スペクトルは日本電子 JNM-PMX-60 を用い, 内部標準物質として tetramethylsilane を使用した.

6) M= β -methoxynaphthalene, E=*n*-eicosane, H=*n*-hexadecane.