

モノ置換 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1- ベンゾオキセピン-3, 5-ジオン類のケト- エノール互変異性¹⁾

Keto-enol Tautomerism of Mono-Substituted 2, 3, 4, 5-
Tetrahydro-1-benzoxepine-3, 5-diones

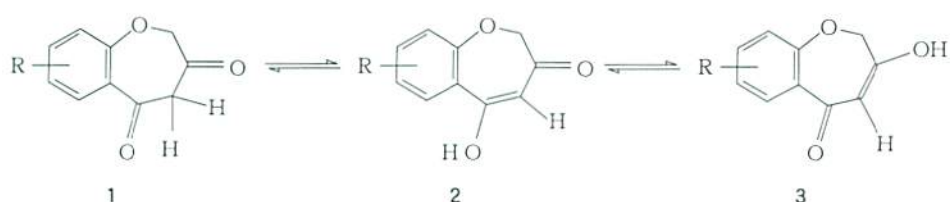
新潟歯学部 鈴木 常 夫
種 村 潔

Tsuneo SUZUKI and Kiyoshi TANEMURA
The Nippon Dental University, School of Dentistry at Niigata,
Hamaura-cho, Niigata 951-8580, JAPAN

(1999年11月26日 受理)

1 緒 言

1, 3-ジカルボニル化合物のケト-エノール互変異性は有機化合物の構造と反応を研究する上で重要な分野である。我々は前報において、8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-3, 5-ジオン (**1a**)²⁾のケト-エノール互変異性に対する溶媒効果を検討し、非極性溶媒（クロロホルム、ベンゼン）中ではケト形で存在し、極性溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール）中ではケト-エノール互変異性体の平衡混合物になっている事を報告した。本論文では、相当するベンゾオキセピン-3, 5-ジオンの7位又は8位に電子供与性の、又は電子吸引性の置換基をいれて、それらのケト-エノール互変異性に対する効果を研究したのでその結果を報告する。



1a: R=8-MeO; 1b: R=7-MeO; 1c: R=8-Me; 1d: R=7-Me; 1e: R=H; 1f: R=8-Cl; 1g: R=7-Cl; 1h: R=7-NO₂

Scheme 1 Keto-enol tautomerism of 1-benzoxepine-3,5-diones **la-h**

2 実験

ベンゾオキシセピン **la-g**³⁾と **lh**⁴⁾は文献記載の方法に従って合成した。核磁気共鳴スペクトル (¹H) は Hitachi R-24 B 核磁気共鳴装置 (60 MHz) で測定し、内部標準物質としてテトラメチルシランを用いた。紫外吸収スペクトルは Hitachi 320 形自記分光光度計を用いて測定した。¹H NMR スペクトル測定にはクロロホルム-*d*, アセトン-*d*₆, アセトニトリル-*d*₃, テトラヒドロフラン-*d*₈ (いずれもメルク社製) をそのまま使用した。紫外吸収スペクトル測定にはスペクトル測定用のアセトニトリル, テトラヒドロフラン (THF) (いずれも同仁化学研究所製) を用いた。

3 結果と考察

Table 1-4 にクロロホルム-*d*, アセトニトリル-*d*₃, アセトン-*d*₆, THF-*d*₈を用いて測定したベンゾオキシセピン **la-h** の¹H NMR スペクトルを示した。クロロホルム-*d* 中では化合物 **1** の C 4-H と C 2-H のシグナルが δ 4.20-4.32 と 4.43-4.61 ppm に、各々水素 2 個分の強度で観測された (Table 1)。同じくアセトニトリル-*d*₃ 中でも δ 4.19-4.28 と 4.47-4.60 ppm に C 4-H と C 2-H のシグナルが水素 2 個分の強度で各々観測された (Table 2)。このようにベンゾオキシセピン **la-h** はクロロホルム-*d*, アセトニトリル-*d*₃ 中ではケト形で存在した。

一方、アセトン-*d*₆ ではベンゾオキシセピン **1** の C 4-H と C 2-H のシグナルが δ 4.19-4.37 と 4.53-4.82 ppm に現われ、そしてエノール形の C 4-H と C 2-H のシグナル

Table 1 ^1H NMR Spectra of 1-Benzoxepine-3,5-diones **1a-h** in CDCl_3 ¹⁾

Compound(R)	^1H NMR spectra/ δ (Numbers of protons, Splitting patterns, J -values in Hz)										Ratio Keto:Enol/%
	CH_3	CH_3O	C4-H	C2-H	C9-H	C7-H	C8-H	C6-H			
1a (8-MeO)	—	3.89 (3H,s)	4.27 (2H,s)	4.50 (2H,s)	6.70 (1H,d,2.4)	6.84 (1H,dd,9.0,2.4)	—	7.99 (1H,d,9.0)			100 : 0
1b (7-MeO)	—	3.78 (3H,s)	4.27 (2H,s)	4.43 (2H,s)	7.07-7.41 (3H,m)	—	—	—			100 : 0
1c (8-Me)	2.39 (3H,s)	—	4.26 (2H,s)	4.47 (2H,s)	6.99-7.13 (2H,m)	—	—	7.89 (1H,d,9.0)			100 : 0
1d (7-Me)	2.33 (3H,s)	—	4.26 (2H,s)	4.45 (2H,s)	7.08 (1H,d,7.8)	—	7.38 (1H,dd,7.8,2.4)	7.79 (1H,d,2.4)			100 : 0
1e (H)	—	—	4.32 (2H,s)	4.57 (2H,s)	7.17-8.05 (4H,m)	—	—	—			100 : 0
1f (8-Cl)	—	—	4.28 (2H,s)	4.51 (2H,s)	7.26 (1H,d,1.8)	7.25 (1H,dd,8.4,1.8)	—	7.96 (1H,d,8.4)			100 : 0
1g (7-Cl)	—	—	4.29 (2H,s)	4.50 (2H,s)	7.17 (1H,d,9.6)	—	7.54 (1H,dd,9.6,3.0)	7.96 (1H,d,3.0)			100 : 0
1h (7-NO ₂)	—	—	4.20 (2H,s)	4.61 (2H,s)	7.39 (1H,d,8.4)	—	8.41 (1H,dd,8.4,3.0)	8.86 (1H,d,3.0)			100 : 0

1) Concentration (1. mg of 1/ml of CDCl_3): **1a**, 20/0.3; **1b**, 25/0.25; **1c**, 6/0.25; ; **1d**, 20/0.3; **1e**, 17/0.25; **1f**, 10.2/0.25; **1g**, 10/0.25; **1h**, 8/0.3.

Table 2 ^1H NMR Spectra of 1-Benzoxepine-3,5-diones **1a-h** in CD_3CN ¹⁾

Compound(R)	^1H NMR spectra/ δ (Numbers of protons, Splitting patterns, J values in Hz)										Ratio Keto:Enol/%
	CH_3	CH_2O	C4-H	C2-H	C9-H	C7-H	C8-H	C6-H			
1a (8-MeO)	—	3.84 (3H,s)	4.19 (2H,s)	4.50 (2H,s)	6.76 (1H,dd,2.4,1.2)	6.82 (1H,dd,8.4,2.4)	—	7.88 (1H,dd,8.4,1.2)			100:0
1b (7-MeO)	—	3.88 (3H,s)	4.25 (2H,s)	4.47 (2H,s)	7.18-7.40 (3H,m)	—	—	—			100:0
1c (8-Me)	2.47 (3H,s)	—	4.21 (2H,s)	4.48 (2H,s)	7.00-7.18 (2H,m)	—	—	7.82 (1H,d,8.4)			100:0
1d (7-Me)	2.32 (3H,s)	—	4.21 (2H,s)	4.47 (2H,s)	7.10 (1H,d,8.4)	—	7.45 (1H,dd,8.4,1.8)	7.73 (1H,d,1.8)			100:0
1e (H)	—	—	4.25 (2H,s)	4.52 (2H,s)	7.13-8.03 (4H,m)	—	—	—			100:0
1f (8-Cl)	—	—	4.24 (2H,s)	4.54 (2H,s)	7.32 (1H,d,1.8)	7.29 (1H,dd,9.0,1.8)	—	7.92 (1H,d,9.0)			100:0
1g (7-Cl)	—	—	4.26 (2H,s)	4.53 (2H,s)	7.24 (1H,d,9.0)	—	7.61 (1H,dd,9.0,2.4)	7.87 (1H,d,2.4)			100:0
1h (7-NO ₂)	—	—	4.28 (2H,s)	4.60 (2H,s)	7.42 (1H,d,9.0)	—	8.39 (1H,dd,9.0,3.0)	8.65 (1H,d,3.0)			100:0

1) Concentration (1, mg of 1/ml of CD_3CN): **1a**, 20/0.3; **1b**, 20/0.3; **1c**, 10.2/0.3; **1d**, 10.5/0.3; **1e**, 10.5/0.3; **1f**, 10.3/0.3; **1g**, 10.3/0.3; **1h**, 7.7/0.32.

Table 3 ¹H NMR Spectra of 1-Benzoxepine-3,5-diones **1a-h** in CD₃COCD₃¹⁾

Compound(R)	¹ H NMR spectra/ δ (Numbers of protons, Splitting patterns, <i>J</i> -values in Hz)										Ratio Keto:Enol/%
	CH ₃ ²⁾	CH ₃ O ²⁾	C4-H	C2-H	C9-H ²⁾	C7-H ²⁾	C8-H ²⁾	C6-H ²⁾			
1a (8-MeO) Keto form	—	3.89 (3H,s)	4.19 (2H,s)	4.57 (2H,s)	6.74 (1H,d,3.0)	6.84 (1H,dd,9.0,3.0)	—	7.87 (1H,d,9.0)			100 : 0
1b (7-MeO) Keto form	—	3.81 (3H,s)	4.27 (1.92H,s)	4.53 (1.92H,s)	7.17-7.38 (3H,m)	—	—	—			96 : 4
Enol form	—	—	5.92 (0.04H,s)	4.39 (0.08H,s)	—	—	—	—			96 : 4
1c (8-Me) Keto form	2.38 (3H,s)	—	4.23 (1.92H,s)	4.56 (1.92H,s)	7.05-7.18 (2H,m)	—	—	7.80 (1H,d,9.6)			96 : 4
Enol form	—	—	5.88 (0.04H,s)	4.41 (0.08H,s)	—	—	—	—			94 : 6
1d (7-Me) Keto form	2.33 (3H,s)	—	4.25 (1.88H,s)	4.54 (1.88H,s)	7.11 (1H,d,7.8)	—	7.46 (1H,dd,7.8,2.4)	7.69 (1H,d,2.4)			94 : 6
Enol form	—	—	5.91 (0.06H,s)	4.40 (0.12H,s)	—	—	—	—			93 : 7
1e (H) Keto form	—	—	4.27 (1.86H,s)	4.60 (1.86H,s)	7.13-8.01 (4H,m)	—	—	—			92 : 8
Enol form	—	—	5.93 (0.07H,s)	4.45 (0.14H,s)	—	—	—	—			88 : 12
1f (8-Cl) Keto form	—	—	4.27 (1.84H,s)	4.65 (1.84H,s)	7.25-7.98 (3H,m)	—	—	—			79 : 21
Enol form	—	—	5.93 (0.08H,s)	4.50 (0.16H,s)	—	—	7.65 (1H,dd,9.0,2.4)	7.75 (1H,d,2.4)			88 : 12
1g (7-Cl) Keto form	—	—	4.30 (1.76H,s)	4.65 (1.76H,s)	7.29 (1H,d,9.0)	—	—	—			79 : 21
Enol form	—	—	5.95 (0.12H,s)	4.49 (0.24H,s)	—	—	—	—			79 : 21
1h (7-NO ₂) Keto form	—	—	4.37 (1.58H,s)	4.82 (1.58H,s)	7.32-8.72 (3H,m)	—	—	—			79 : 21
Enol form	—	—	6.05 (0.21H,s)	4.65 (0.42H,s)	—	—	—	—			79 : 21

1) Concentration (1 mg of 1/ml of CD₃COCD₃) : **1a**, 15/0.3; **1b**, 15/0.3; **1c**, 15/0.3; **1d**, 20/0.3; **1e**, 15.6/0.3; **1f**, 10/0.33; **1g**, 10/0.25; **1h**, 8/0.3.

2) Total protons of keto and enol forms.

Table 4 ¹H NMR Spectra of 1-Benzoxepine-3,5-diones **la-h** in THF-*d*₆¹⁾

Compound(R)	¹ H NMR spectra/ δ (Numbers of protons, Splitting patterns, <i>J</i> values in Hz)										Ratio Keto:Enol/%	
	CH ₃ ²⁾	CH ₃ O ³⁾	C4-H	C2-H	C9-H ²⁾	C7-H ²⁾	C8-H ²⁾	C6-H ²⁾				
la (8-MeO)	Keto form	—	3.81 (3H,s)	4.13 (1.92H,s)	4.46 (1.92H,s)	6.69-6.86 (2H,m)	—	—	—	—	7.87 (1H,dd,7.8,1.2)	96 : 4
	Enol form	—	—	5.70 (0.04H,s)	4.34 (0.08H,s)	—	—	—	—	—	—	
lb (7-MeO)	Keto form	—	3.76 (3H,s)	4.20 (1.75H,s)	4.44 (1.75H,s)	6.96-7.42 (3H,m)	—	—	—	—	—	88 : 12
	Enol form	—	—	5.78 (0.125H,s)	4.32 (0.25H,s)	—	—	—	—	—	—	
lc (8-Me)	Keto form	2.34 (3H,s)	—	4.16 (1.78H,s)	4.46 (1.78H,s)	6.90-7.88 (3H,m)	—	—	—	—	—	89 : 11
	Enol form	—	—	5.74 (0.11H,s)	4.32 (0.22H,s)	—	—	—	—	—	—	
ld (7-Me)	Keto form	2.30 (3H,s)	—	4.18 (1.70H,s)	4.44 (1.70H,s)	7.06 (1H,d,8.4)	—	—	—	—	7.74 (1H,d,2.4)	85 : 15
	Enol form	—	—	5.77 (0.15H,s)	4.31 (0.30H,s)	—	—	—	—	—	—	
le (H)	Keto form	—	—	4.20 (1.72H,s)	4.49 (1.72H,s)	7.09-8.01 (4H,m)	—	—	—	—	—	86 : 14
	Enol form	—	—	5.79 (0.14H,s)	4.36 (0.28H,s)	—	—	—	—	—	—	
lf (8-Cl)	Keto form	—	—	4.21 (1.60H,s)	4.49 (1.60H,s)	7.14-8.00 (3H,m)	—	—	—	—	—	80 : 20
	Enol form	—	—	5.83 (0.20H,s)	4.43 (0.40H,s)	—	—	—	—	—	—	
lg (7-Cl)	Keto form	—	—	4.23 (1.54H,s)	4.53 (1.54H,s)	7.21 (1H,d,8.4)	—	—	—	—	7.88 (1H,d,2.4)	77 : 23
	Enol form	—	—	5.84 (0.23H,s)	4.40 (0.46H,s)	—	—	—	—	—	—	
lh (7-NO ₂)	Keto form	—	—	4.26 (1.08H,s)	4.66 (1.08H,s)	7.20-8.76 (3H,m)	—	—	—	—	—	54 : 46
	Enol form	—	—	5.91 (0.46H,s)	4.51 (0.92H,s)	—	—	—	—	—	—	

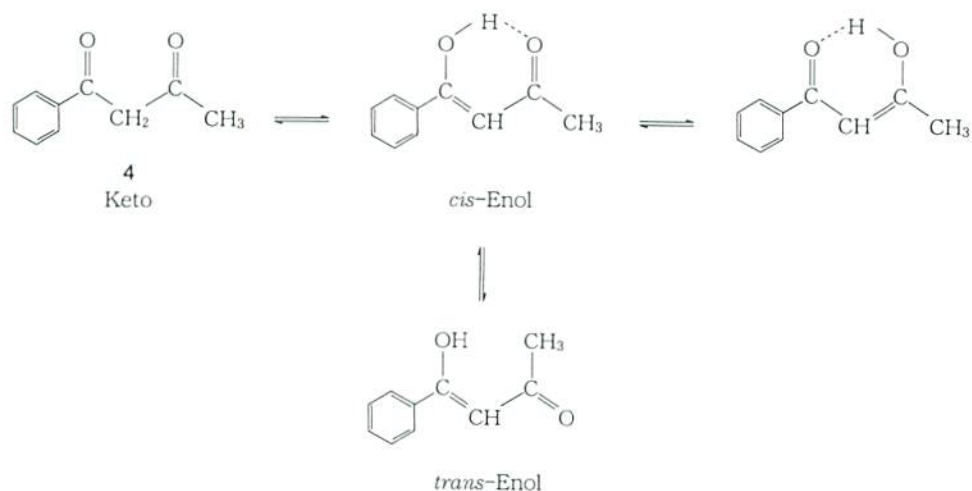
1) Concentration (1 mg of 1/ml of THF-*d*₆): **la**, 10/0.3; **lb**, 10.1/0.3; **lc**, 10.2/0.3; **ld**, 10.5/0.3; **le**, 10.6/0.3; **lf**, 10.3/0.6; **lg**, 10.3/0.3; **lh**, 7.7/0.3.

2) Total protons of keto and enol forms.

が δ 5.88–6.05 と 4.39–4.65 ppm に観測された (Table 3)。ケト-エノール互変異性の百分率はケト形とエノール形の C 2-H の積分強度化から求めた。オキセピン **la** のエノール化は見られなかった。しかし、化合物 **lb-f** は互変異性を起こし、ケト形とエノール形の百分率は 96 : 4 から 92 : 8 であった。同じく、**lg** と **lh** ではその比が各々 88 : 12 と 79 : 21 になった。この様にアセトン- d_6 中では 7 位に電子吸引性の塩素原子、ニトロ基が入ると、化合物 **l** はエノール化を起こし易いことがわかった。同様の傾向は THF- d_5 中でも観測された。ベンゾオキセピン **la-h** の C 4-H と C 2-H のシグナルは δ 4.13–4.26 と 4.44–4.66 ppm に観測された。そしてエノール形の C 4-H と C 2-H のピークは δ 5.70–5.91 と 4.31–4.51 ppm に現われた (Table 4)。ケト-エノール互変異性体の百分率は各々の C 2-H の積分強度比から求めた。オキセピン **la** のケト形とエノール形の百分率は 96 : 4 であった。化合物 **lb-e** の場合、百分率は 88 : 12 から 86 : 15 でありほぼ同じであった。**lf** と **lg** ではそれぞれ 80 : 20 と 77 : 23 であり、更に **lh** では 54 : 46 になった。この様に 7 位又は 8 位に電子吸引性の塩素原子、ニトロ基が入るとエノール化が起き易いことがわかった。⁵⁾これは電子吸引基が 4 位の C-H 結合の電子を引張り、エノール化を促進させる為と考えられる。環状 1,3-ジケトンには分子内水素結合を形成できず、トランス-エノール形になることが知られている。⁶⁾ここでは 2 種類のエノール **2** と **3** が生成するが ¹H NMR スペクトルデータからそれらの区別は困難である (Scheme 1)。

ケト-エノール互変異性における溶媒効果は一般に次のことが言える。直鎖状 1,3-ジケトンは非極性溶媒中では分子内水素結合の為にエノール形であり、極性溶媒中ではケト形をとる。逆に、環状 1,3-ジケトンは分子内水素結合が形成できない為に非極性溶媒中ではケト形をとる。一方、極性溶媒中では分子間水素結合を形成しエノール化し易い事が知られている。⁶⁾ベンゾオキセピン **l** は非極性溶媒のクロロホルム (ϵ 4.81) 中ケト形であり、極性溶媒のアセトン (ϵ 20.70) 中では一部エノール化し、ケト-エノール互変異性体の平衡混合物を与えた。しかし、極性溶媒であるアセトニトリル (ϵ 37.50) 中ではエノール化が起きず、極性の小さい THF (ϵ 7.58) 中でエノール化が観測された。このことは溶媒の極性の他に、溶媒のドナー性、溶解度などがケト-エノールの互変異性に影響を与えていると考えられる。⁶⁾

次に化合物 **la-h** の紫外吸収スペクトルをアセトニトリル、THF を用いて測定した。Table 5 と 6 にそれらの結果をまとめた。オキセピン **l** は両溶媒とも 250 と 300 nm 附近に極大吸収を与えた。ベンゾイルアセトン (**4**) のケト-エノール互変異性が Iglesias によって研究されており、250 nm 近辺の吸収は主としてケト形の、一方 312 nm 近辺の吸収は主としてエノール形の吸収と同定されている (Scheme 2)。⁷⁾Table 5 に示したようにオキセ



Scheme 2 Keto-enol tautomerism of benzoylacetone 4

Table 5 Absorption Spectra of 1-Benzoxepine-3,5-diones **la-h** in Acetonitrile

Compound (R)	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}(\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1})$				M/mol dm ⁻³
1a (8-MeO)	226(9720)	275 (14800)	292 sh (10700)		6.54×10^{-5}
1b (7-MeO)	223(17400)	252 (7240)	331 (3150)		6.55×10^{-5}
1c (8-Me)	213(12300)	259 (10300)	297 (2380)		6.31×10^{-5}
1d (7-Me)	203(17100)	251 (8900)	310 (2470)		6.57×10^{-5}
1e (H)	203(12200)	248 (6580)	297 (1740)		7.01×10^{-5}
1f (8-C1)	214(12300)	258 (11200)	296 (2530)		6.65×10^{-5}
1g (7-C1)	217(19700)	246 (7580)	311 (2330)		6.65×10^{-5}
1h (7-NO ₂)		237 (7760)	277 (4100)		6.56×10^{-5}

ピン **1a** は 275 (ϵ 14800) と 292 nm (肩, ϵ 10700) に吸収を持ち, **1b-g** は 246-259 (ϵ 6580-11200) と 296-331 nm (ϵ 1740-3150) に極大吸収を示した。ニトロ体 **1h** は 237 (ϵ 7760) と 277 nm (ϵ 4100) に吸収を与えた。いずれも¹H NMR 測定からケト形の吸収である。一方, THF 中, **1a** は 273 (ϵ 9400) と 298 (肩, ϵ 5310), 301 nm (肩, ϵ 4860) に吸収を与えた。**1b** では 244 (肩, ϵ 7160), 249 (ϵ 8500), 255 (ϵ 8900), 260 (肩, ϵ 7010), 290 (ϵ 1710), そして 330 nm (ϵ 3420) に吸収が観測された。**1c** では 259 (ϵ 11100) と 296 nm (ϵ 3420) に極大吸収が見られた。**1d** は 251 (ϵ 8770), 286 (肩, ϵ 2450), 301 (ϵ 3200), 305 (ϵ 3200), 310 nm (ϵ 3200) に吸収を示した。**1e** では 249 (ϵ 7850),

Table 6 Absorption Spectra of 1-Benzoxepine-3,5-diones **la-h** in Tetrahydrofuran

Compound (R)	$\lambda_{\max}/\text{nm}(\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1})$					$\text{M}/\text{mol dm}^{-3}$
1a ¹⁾ (8-MeO)	222(7380)	273(9400)		298(5310)	301sh(4860)	6.54×10^{-5}
1b ¹⁾ (7-MeO)	222(17700)	244(7160)	255(8900)	290(1710)	330(3420)	6.55×10^{-5}
		249(8500)	260 sh (7010)			
1c (8-Me)		259(11100)		296(3420)		6.57×10^{-5}
1d (7-Me)		251(8700)		286 sh (2450)	305(3200)	6.57×10^{-5}
				301(3200)	310(3200)	
1e (H)		249(7850)		280 sh (2430)	308 sh (2630)	7.01×10^{-5}
				294(3210)		
1f (8-Cl)		257(7380)		293(2980)	306 sh (2530)	6.65×10^{-5}
1g (7-Cl)	217(22300)	245(7680)		285 sh (3380)	310(3550)	6.65×10^{-5}
				296(3620)		
1h (7-NO ₂)		236(14400)		277(14200)		6.56×10^{-5}

1) A special grade of THF(Wako) was used as a solvent.

280 (肩, ϵ 2430), 294 (ϵ 3210), 308 nm (肩, ϵ 2630) に吸収があった。**1f** では 257 (ϵ 7380), 293 (ϵ 2980), 306 nm (肩, ϵ 2530) に極大吸収が観測された。**1g** は 245 (ϵ 7680), 285 (肩, ϵ 3380), 296 (ϵ 3620), 310 nm (ϵ 3550) に吸収を示した。**1h** は 236 (ϵ 14400) と 297 nm (ϵ 14200) に強い極大吸収を与えた。オキシペリン **1a-g** の長波長部の弱い吸収帯を比較すると、アセトニトリルに比べ THF でスペクトルがより複雑になり THF 中でエノール化が起きていることが示された。化合物 **1h** で、アセトニトリルと THF 中での吸収極大の波長の変化は見られなかった。しかし 277 nm のモル吸光係数はアセトニトリルに比べ THF で大きくなり、この波長でケト形とエノール形の吸収が重なっていることが示唆された。

以上の様に、ベンゾオキシペリン-3,5-ジオン **1a-h** はアセトン、THF 中ケト-エノール互変異性を起こすことが¹H NMR スペクトルと紫外吸収スペクトルの測定から明らかになった。そしてその 7 位又は 8 位に電子吸引性の置換基 (Cl, NO₂) が入るとエノール化が電子供与性の置換基 (MeO, Me) に比べ促進される事がわかった。

文 献

- 1) この論文を“2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキシペリン-3,5-ジオン類の化学的性質 (第2報)”とする。
- 2) 鈴木常夫, 種村 潔, 日本歯科大学紀要, 28, 69(1999). (第1報での化合物**1**の名称

を8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾオキセピン-3,5-ジオンに訂正致します。)

- 3) O. Heinrich-Wilhelm, W. Klaus-Ullrich, K. Wilhelm and H. Henning, German Patent 2931398 (1981) ; Chem. Abstr., **95**, 42939e (1981).
- 4) T. Suzuki, K. Tanemura, T. Horaguchi, T. Shimizu, and T. Sakakibara, J. Heterocycl. Chem., **29**, 423 (1992).
- 5) 今井弘, 田村裕, 日本化学会誌, **1989**, 15.
- 6) C. Reichardt, "Solvent Effects in Organic Chemistry", Verlag Chemie, Weinheim, (1979) p.61 及びその中の文献.
- 7) E. Iglesias, J. Phys. Chem., **100**, 12592 (1996).