薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
115 (6) 460-475 (1995)

2-オキサゾロンを構築材とする 2-アミノアルコール類のキラル合成

石塚忠男, 國枝武久*

熊本大学薬学部, 〒862 熊本市大江本町 5-1

2-Oxazolone as Versatile Building Block for Stereodefined Construction of 2-Amino Alcohols

Tadao ISHIZUKA and Takehisa KUNIEDA*

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University,
5-1 Oe-hon machi, Kumamoto 862, Japan*

(Received February 16, 1995)

The 2-oxazolone proved to be highly potent as a versatile building block for the stereodefined construction of 2-amino alcohols, for which the synthetic strategy involving a key step, the preparation of chiral synthons by the stereoselective addition of easily replaceable substituents such as Br, PhSe and MeO groups to the olefinic moiety of the 2-oxazolone skeleton followed by the straightforward manipulation is described.

By this methodology, a variety of unusual hydroxy amino acids of bioactive peptides such as pepstatine, bestatine, amastatine have been easily synthesized in optically pure forms.

Key words—2-oxazolone; 2-aminoalcohol; synthon; chiral synthesis; hydroxy amino acid

キラルな隣接アミノアルコール構造は異常型水酸化アミノ酸を主要構成成分とするペプチド類をはじめアミノ糖やアルカロイド類等含窒素生物活性物質群に多様な形態で内包されており, これらの骨格の汎用性高い構築手法の開発は興味ある課題である. 本稿では, 隣接した水酸基とアミノ基をカルボニル基で保護した不飽和複素環 2-オキサゾロン (5)¹⁾ を構築材とする汎用性高い高率キラル合成ルートについて, 当グループの研究²⁾を中心に紹介する. アミノアルコール類の合成については多岐にわたる方法論が報告されているが,³⁾ そのほとんどが所要炭素骨格上へのアミノ基や水酸基の官能基導入かアルドール縮合に限られていることから, 本複素環は汎用性ある構築材として興味ある可能性を秘めていると考えられる.

2-オキサゾロン (5) は簡単な複素 5 員環化合物であるが, 類似 5 員環構造をもつ 2-イミダゾロン (1982 年に初めて合成),⁴⁾ 2-ジオキサロン (1953 年),⁵⁾ 2-チアゾロン (1930 年)⁶⁾ などと比べると, その合成は意外にも比較的最近 (1976 年)¹⁾ のことである. 実験室的には, 尿素とエチレンオキシドを炭素源として安価に大量合成可能な 2-オキサゾリジノン (1, R=H) からラジカル的モノクロル化又は電極酸化反応を利用して容易に合成することが出来る (Fig. 1). これまでに当グループは, 2-オキサゾロンの高い脱離能を利用した特徴ある縮合リン反応剤や保護化試薬類を開発し, ペプチドや β -ラクタム環合成における有効性を明らかにしてきた.⁷⁾ 一方, 構築材として 2-オキサゾロン骨格を見ると, イオンのにもラジカル的にも付加反応活性の高い

不飽和結合部位をもつアミノアルコール最小単位体であり、内包されるヒドロキシエナミン構造 (7)⁸⁾ への炭素骨格基の不斉付加導入により、2-アミノエタノールに側鎖をのばすかたちで多岐にわたる 2-アミノアルコール類のキラル合成が可能であると考えられる (Fig. 2).

1. キラル合成子の開発

2-オキサゾロン骨格 (8) の 4 位及び 5 位に立体選択的に所要構造を導入する方法論として Fig. 3 のような基本戦略をたてた。すなわち、3 位窒素原子に不斉アシル補助基 R^1 を導入した

Fig. 1. Preparation of 2-Oxazolone

Fig. 2. Retro-Synthetic Route to 2-Amino Alcohols

Fig. 3. Synthetic Strategy for 2-Amino Alcohols

キラル 2-オキサゾロン誘導体の 4, 5 位 2 重結合部位に相異なる脱離活性置換基 X, Y を位置及び立体選択的に不斉付加導入して得られるキラル合成子 (9) の開発利用を鍵とする手法である。アセタール類似構造を内包したこれら付加体は反応性に富み、置換変換は比較的容易であると思われる。次いで X, Y 基を隣接基による立体制御下に R^2 , R^3 へと段階的かつ立体特異的に置換変換し、得られた 2-オキサゾリジノン体 (12) を開環することにより、光学活性スレオ-2-アミノアルコール体 (13) が得られる。水酸基の反転によるスレオ体 (13) → エリスロ体 (14) への簡便な変換方法はいくつか知られており,⁹⁾ 光学的に純粋なスレオ体を合成すれば 2-アミノアルコール構造として可能な 4 種の異性体の峻別合成が可能となる。本手法に適したキラル合成子として、3-((1*S*, 2*R*)-2-alkoxyapocamphanecarbonyl)-2-oxazolones (15) の不飽和部位へのプロモメトキシ化,¹⁰⁾ セレノメトキシ化¹¹⁾ 及びアゾジカルボン酸エステルをヘテロジェンとする [4+2] 環化付加反応¹²⁾ 等を利用して、反応性を異にする X, Y 基を持つ 16—18 をそれぞれ立体選択性よく合成した (Fig. 4)。標的化合物によっては、反応性置換基 (X, Y) の変換の順序が重要となるが,¹³⁾ 16 や 17 は 5 位の X 基の置換を優先する A ルートに適した合成子であり、18 は X 基の立体的影響下に 4 位置換基 Y の先行変換 (B ルート) に適した合成中間体である。また、16 や 17 を補完する合成子として分子内ラジカル大員環化反応¹⁴⁾ を利用して 19 を合成した。

なお、本研究を通し、不斉誘起と収率の点ですぐれた *N*-アシル補助基 (R^1) 源として、カンファースルホン酸 (20) から容易に合成できるケトピン酸 (21) あるいは 2-*exo*-アルコキシアポカンファンカルボン酸 (24, $R^1 = OR$) を専ら利用した (Fig. 5)。2-*endo*-アルコキシ体は、2-*exo*-体からレトロアルドール/再閉環のルートで合成した。¹⁵⁾ また、*N*-アシルオキサゾロン体 (26) は 3-diphenylphosphoryl-2-oxazolone (25) (DPPOx)¹⁶⁾ との反応により簡便に合成した。

1.1. プロモメトキシ付加体 (Table 1) *N*-ブロモスクシンイミド (NBS)/メタノール系や Br_2 /メタノール系試薬による 3-((1*S*)-2-*exo*-alkoxyapocamphanecarbonyl)-2-oxazolone (26) のプロモメトキシ化反応ではジアステレオ選択性は低く実用的ではなかったが、 Br_2 /オルト酢酸トリメチルエステル ($CH_3C(OCH_3)_3$) を用いる非プロトン性溶媒下ではずば抜けて高いジアステレオ選択性で進行することが明らかになった (Table 1)。^{10, 11)} 本反応によりキラル合成子

Fig. 4. Chiral Synthons for 2-Amino Alcohols

Fig. 5. Preparation of 3-(2-Alkoxyapocamphanecarbonyl)-2-oxazolones

Table 1. Diastereoselective Methoxybrominations

Entry	R ¹ (<i>exo</i>)	R ² (<i>endo</i>)	Yield (%)	A:B	d.e. (%)
1	OMe	H	89	12:1	85
2	OBu	H	85	12:1	85
3	OCH ₂ CH ₂ OMe	H	79	17:1	89
4	OCH ₂ OEt	H	79	46:1	96
5	H	OMe	36	1:1	0
6	Me	H	80	1:1	0

(4*S*, 5*S*)-4-メトキシ-5-ブロモ-2-オキサゾリジノン体 (27A) を 96% d.e. で得ることができた。2-*exo*-アルコキシ体を不斉補助剤として用いたすべての場合において (4*S*, 5*S*) 付加体 (27A) が優先的に生成した。これに対して、2-*endo*-メトキシ体 (entry 5) や 2-*exo*-メチル体 (entry 6) では、ジアステレオ選択性は全く認められず、アポカンファン骨格の2位置換基の酸素原子と *exo*-方向性が選択性発現の重要な要因であることが示唆された。

1.2. セレノメトキシ付加体 (Table 2) 2-オキサゾロン誘導体 (26) をメタノール中 PhSeCl と反応させたところ、メトキシブロモ体とは逆の立体配置をもつ (4*R*, 5*R*) 付加体 (28B) が優先的に得られた (Table 2).¹¹⁾ 不斉補助剤として 2-*exo*-メトキシエトキシアポカンファン体を用いることにより、96% d.e. の高い選択性で 4-メトキシ-5-フェニルセレノ付加体を得ることができた (entry 5)。一方、本付加反応においても 2-*endo*-アルコキシ体や 2-*exo*-メチル体ではジアステレオ選択性を示さず、2位の酸素原子¹⁷⁾ と *exo*-方向性が重要であることが示唆された (entries 6, 7)。

親電子反応剤の違いにより、2重結合へのジアステレオ面付加方向が全く逆転した点は合成化学的にも反応化学的にも興味ある知見である。これらの事実は Fig. 6 に示す優位コンホメーション¹⁸⁾を推定することにより説明できる。すなわち、*exo*-アルコキシ置換基の嵩高さがセレ

Table 2. Diastereoselective Methoxyselenenylations

Entry	R ¹ (<i>exo</i>)	R ² (<i>endo</i>)	Temp. (°C)	Yield (%)	A : B	d.e. (%)
1	OMe	H	0	83	1 : 4	60
2	OEt	H	0	84	1 : 8	78
3	OBu	H	0	76	1 : 12	85
4	OCH ₂ CH ₂ OMe	H	0	94	1 : 18	90
5	OCH ₂ CH ₂ OMe	H	-20	82	1 : 45	96
6	H	OMe	0	94	1 : 1	0
7	Me	H	0	80	1 : 1	0

ノメトキシ化のジアステレオ選択性向上に大きく寄与していることから、立体障害をさける方向からの反応剤 (PhSeCl) の攻撃が優先したものと考えられる。これに対して、ブロモメトキシ化反応ではジアステレオ選択性は 2-*exo*-アルコキシ側鎖の立体的嵩高さに比較的影響を受けない¹⁹⁾ ことやエーテル型側鎖に敏感なことから、酸素原子の配位による Br₂ 分子の活性化により 2 位置換基側からの攻撃が優先したものと考えられる (Fig. 6).

Fig. 6. Diastereoselective Additions of Electrophiles

1.3. メトキシヒドラジノ付加体 (Table 3)

2-オキサゾロン体はジェノフィルとしては活性の高い方ではないが、ベンゼン中加熱といった緩和な条件下アゾジカルボン酸エステル類をヘテロジェンとする [4+2] 環化付加体を極めて容易に与えることを見いだした。¹²⁾ 3-(2-*exo*-

Table 3. Diastereoselective [4+2]Cycloadditions of Azodicarboxylates

Entry	R ¹	R ²	Yield (%)	A : B	d.e. (%)
1	Me	Me	83	34 : 66	32
2	Me	iso-Pr	93	24 : 76	52
3	CH ₂ CMe ₃	Me	83	16 : 84	68
4	CH ₂ CMe ₃	CH ₂ Ph	93	14 : 86	72

alkoxyapocamphanecarbonyl)-2-oxazolones (**29**) との反応結果を Table 3 に示す。高高い置換体を用いることにより, (**4aS,7aS**) 体 (**30B**) が最高 72% d.e. で得られた (entry 4). 本環化付加体は, 触媒量の *p*-トルエンスルホン酸存在下メタノール処理により瞬時開環し, B ルートに適した 4 位メトキシ基の先行置換変換が可能な合成子トランス-4-メトキシ-5-ヒドラジノ体 (**32**) へと収率よく変換できた (Fig. 7).

1.4. ポリハロアセチル基のラジカル的環化付加体 (Fig. 8) $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{Me}$, 四塩化炭素, BrCCl_3 等のポリハロ化合物の *N*-アシル-オキサゾロン体 (**26**) への分子間ラジカル付加反応 ($\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ や過酸化ベンゾイル存在下) では, 位置及びトランス選択性は完全であったが, ジアステレオ選択性は全く認められなかった.²⁰⁾ 一方, 分子模型上無理のない閉環化が示唆される化合物 (**33, 34**) の分子内付加反応は, 分子間反応とは対照的にほぼ完全なジアステレオ選択性で進行し, 12 員環マクロライド体 (**36, 37**) を収率よく与えた (Fig. 8).¹⁴⁾ これは, カルボニル基相互の双極子反発のためにトリクロロアセチル基が 4,5 位 2 重結合部位に容易に接近できる *transoid*-コンホメーション (**35**) をとるためと考えられる. プロモジフルオロ体 (**34**) も同様に完全なジアステレオ選択性で分子内環化体 (**37**) を与えた. これら付加体のメタノール処理により作られる 4-メトキシ体は, キラル合成中間体 (**40, 41**) として汎用性高い利用が期待できる.

Fig. 7. Conversion to Synthon 32

Fig. 8. Intramolecular Additions of Trihaloacetyl Groups

2. 合成子の置換変換

2.1. 5位先行置換 (A ルート) 合成子 **27A**, **28B** の5位置換基 Br 及び PhSe 基は、4-メトキシ基に影響することなくラジカル条件下立体保持で置換できる. 特に、アリルトリブチルスチタン存在下での UV 照射によるアリル化は高収率で進行し、**27A** からは (4*S*, 5*S*)-5-allyl-4-methoxy 体 (**42**) が、**28B** からは (4*R*, 5*R*)-体 (**43**) が得られ、同一の不斉源から両対掌体を効率よくつくり分けることができた (Fig. 9).

2.2. 4位先行置換 (B ルート) 4-メトキシ-2-オキサゾリジノン体の4位置換反応は3-アシル化体では全く進行せず、脱アシル化が必要であった.

立体的に嵩高い 2-*exo*-アルコキシアポカンファンカルボニル基ではあるが、その脱離は PhCH_2SLi を用いる通常の条件下²¹⁾ 容易に進行する. 特に困難であった合成子 (C) においては、 $\text{LiBH}_4\text{-MeOH}$ ¹²⁾ を用いることで目的を達した (Table 4). 5-ヒドラジノ-4-メトキシオキサゾリジノン体 (**32**) では、4位メトキシ基の先行置換変換が可能であり、ルイス酸触媒下各種銅反応剤やケイ素反応剤により1級、2級、3級アルキル基の他、ビニル基、アリル基、フェニル基など多岐にわたる置換基を、嵩高い5位置換基の影響で完全な立体保持で導入することができ

Fig. 9. Enantioselective Preparations of Synthons **42**, **43**

Table 4. Deacylation of Sterically Congested *N*-Acyl-2-oxazolidinones

		Yield (%)		
Entry	Reagents	A	B	C
1	PhCH_2OLi	28	13	11
2	PhCH_2OLi	83	91	23
3	LiOOH	51	20	23
4	$\text{LiBH}_4\text{-MeOH}$ (1:2)	85	84	70

A:

B:

C:

た (Table 5).

3. アミノアルコール合成への利用

3.1. スタチン誘導体 スタチン [(3*S*,4*S*)-4-amino-3-hydroxy-6-methyl-heptanoic acid] はプロテアーゼ阻害活性ペプチド、ペプスタチン、に含まれる異常水酸化アミノ酸であり、近年レニン阻害剤・HIV プロテアーゼ阻害剤の開発研究と関連して注目されているリード化合物である。シクロヘキシルスタチン (**54**) 等のアナログ体を含めて Fig. 10 に示すルートにより簡便に合成することが出来た。

すなわち、立体配置を考慮して (4*S*,5*S*)-5-allyl-4-methoxy-2-oxazolidinone (**42**) の4位メトキシ基をルイス酸存在下有機銅反応剤により、完全な立体保持でイソブチル基 (**42**→**48**) やシクロヘキシルメチル基へ変換し (**42**→**52**), スタチンや生化学上重要なシクロヘキシルアナログ体を合成した。²²⁾ その他、酸触媒存在下様々な求核反応剤によりイミニウムイオン経由の置換変

Table 5. Displacement of Methoxy Group with Retention

Entry	Reagent	R	Yield (%)
1	Bu ₂ CuLi	Bu	79
2	iso-PrCuCNMgBr	iso-Pr	85
3	(<i>tert</i> -Bu) ₂ CuCN(MgCl) ₂	<i>tert</i> -Bu	75
4	PhCuCNMgBr	Ph	85
5	(Vinyl) ₂ CuCN(MgBr) ₂	Vinyl	72
6	CH ₂ =CHCH ₂ -SiMe ₃	Allyl	94

Fig. 10. Synthesis of Statine and It's Analog

換が出来る。

生成物の中にエリスロ体の混入のないことは、水酸基の反転によりエリスロ体 (**57**) を合成して確認した (Fig. 11). この *N*-ベンゾイル体 (**55**) の塩化チオニルによる 2-オキサゾリン (**56**) を経由する水酸基の反転は、塩基性条件下容易に β -脱離を起こす化合物にも適用できる簡便確実な方法である.^{9c)}

本合成ルートは、(3*S*, 4*S*)-3-ヒドロキシ-4-アミノカルボン酸骨格を持つ多彩なスタチンアナログ体が合成できる汎用性の高い手法である。

なお、2-オキサゾリジノン環の開環法として、*N*-Boc 化後メタノール中触媒量の Cs₂CO₃ 処理という極めて緩和な方法²³⁾ を見出し適用している。この方法は、アミノアルコール体が *N*-Boc-体 (**59**) の形で得られるので単離精製が容易であるばかりでなく、エピメリ化も全く見られず、この種の精密合成に適している (Table 6).

3.2. 3-アミノ-2-ヒドロキシカルボン酸誘導体 (Fig. 12, 13) 3-アミノ-2-ヒドロキシカルボン酸骨格は、生理活性天然ペプチドの主要構成アミノ酸として数多く見られる基本構造である。この骨格は、5-ビニル-2-オキサゾリジノン体の酸化的開裂により簡便に合成できるが、**27A**, **28B** の 5 位ビニル化は満足な結果を与えなかった。アリル基のビニル基への変換は容易であるので、(4*R*, 5*R*)-5-allyl-4-methoxy-2-oxazolidinone (**43**) を出発原料として、酵素阻害活性ペプチド、アマスタチンやベスタチンの主要構成アミノ酸である (2*S*, 3*R*)-3-amino-2-hydroxy-5-methylhexanoic acid (AHMHA) (**70**) や (2*S*, 3*R*)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid (AHPBA) (**71**) を光学的に純粋に合成した (Fig. 12).²⁴⁾

Fig. 11. Conversion to *erythro*-Statine

Table 6. Cs₂CO₃-Catalyzed Ring Opening of 2-Oxazolidinones

Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
1	CO ₂ Me	H	72
2	H	OMe	75
3	H	CO ₂ H	73 ^{a)}
4	Me	(<i>trans</i>) CO ₂ Me	70
5	Me	(<i>cis</i>) CO ₂ Me	76

a) Cs₂CO₃ (1.2 eq) was used. Yield refers to methyl ester.

Fig. 12. Synthesis of 3-Amino-2-hydroxycarboxylic Acids

Fig. 13. Synthesis of (2R,3S)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylpropionic Acid

同様に、42の4位にフェニル基を導入することにより、イチイの樹皮に存在する強力な抗腫瘍活性物質タキソール中の異常アミノ酸 (2R,3S)-3-amino-2-hydroxy-3-phenylpropanoic acid を合成した (Fig. 13).

3.3. (4R)-4-Amino-3-hydroxybutyric Acid 43の4位へチオフェニル基を導入後ラジカル的還元 (Bu_3SnH) により GABA 類似体の (3R)-3-amino-2-hydroxybutyric acid (GABOB) を簡便に合成した (Fig. 14).²³⁾

3.4. その他のアミノアルコール類 以上述べてきた化合物以外にも、5-allyl-4-methoxy-2-oxazolidinone の両対掌体 (42, 43) から合成容易な化合物は多い。例えば、(2S,3R)-3-ヒドロキシグルタミン酸,²⁴⁾ (2S,3R)-ジヒドロスフィンゴシン,²⁵⁾ Geissmann-Weiss ラクトン²⁶⁾ 等への変換にも成功している (Fig. 15).

Fig. 14. Synthesis of (*R*)-GABOB

Fig. 15. 2-Oxazolone as Building Block for 2-Amino Alcohols

3.5. α -アミノ酸及び関連化合物 アゾジカルボン酸ジエステルと2-オキサゾロンとから得られた合成子 **81** は、光学活性 α -メトキシ- α -アミノアルデヒド（グリシナル）等価体として、4-メトキシ基の置換変換を優先することが出来るので、 α -アミノ酸及び関連誘導体の合成中間体として適している。多様な骨格を導入した4位置換体 (Table 5) は、*N*-Boc 化後塩基性条件下の開環に際し、還元剤 (NaBH₄) もしくは酸化剤 (KMnO₄) を共存させることにより多岐にわたる2-アミノアルコール (**82**) (Table 7) や α -アミノ酸 (**84**) (Table 8) へと直接変換することが出来る。

得られた *N*-Boc-2-アミノアルコール体 (**82**) は、THF 中塩化チオニルで処理すると不斉補助剤として利用価値の高い光学活性4-置換-2-オキサゾリジノン体 (**83**) へ定量的に変換できる (Table 7).¹²⁾

Table 7. Reductive Ring Cleavage to (*R*)-2-Amino Alcohols

Entry	R	82 (%)	83 (%)
1	Bu	80	100
2	iso-Pr	74	100
3	tert-Bu	78	100
4	Ph	76	100
5	PhCH ₂	75	100
6	Vinyl	75	100
7	Allyl	71	100

Table 8. Synthesis of (*R*)- α -Amino Acids

Entry	R	Time (h)	Yield (%)
1	Bu	21	81
2	iso-Pr	21	92
3	tert-Bu	21	82
4	PhCH ₂	17	54

3.6. 2,2-ジハロゲン化スタチン ポリハロアセチル基の分子内環化付加体から誘導されたジクロロ及びジフルオロ体 (**85**, **86**) のメトキシ基は多様な骨格に置換変換できるので、ハロゲン化キラル合成子として類似体合成に有用である。Fig. 16 に示すルートにより、(3*R*, 4*S*)-2,2-dichlorostatine (**91**) 及び (3*R*, 4*S*)-2,2-difluorostatine (**92**) を含むハロゲン化アナログ体を簡便かつ純粋に合成した。¹⁴⁾ これらのハロゲン化アミノ酸を含むペプチドに強いレニン阻害活性が認められており、またクロル体は重水素化、超重水素化アミノ酸の合成にも利用できる。

3.7. ラジカル大員環化反応の展開 分子内環化反応を **93** 型の 2,2-ジクロロエステル体に適用すると (Fig. 17), α -位 (*印) の立体制御は困難であったが (ジアステレオマー比 2:3), (Me₃Si)₃SiH による還元的脱クロル化は高い選択性 (27—99:1) で進行するので、結局 12 員環マクロライド体 (**95**) をジアステレオ選択性よく得ることが出来た。²⁷⁾ 本法は多様な置換基をオキサゾリジノン骨格の 5 位に立体選択性よく直接導入できるので、A ルート (Fig. 3) を強力に補完できる他、3 連続不斉中心を持つアミノアルコール類の合成ルートとして高い汎用性が期待できる点で有用である。例えば Fig. 17 に示すようなエキノカンジン、ブレオマイシンやサイクロスポリン中に含まれる異常水酸化アミノ酸類 (**97**,²⁸⁾ **98**,²⁹⁾ **99**³⁰⁾) の合成が一部水酸基の反転を含むが可能である。

おわりに

2-オキサゾロンは簡単な複素環化合物であるが、その特徴ある脱離能やイオンの、ラジカル

Fig. 16. Synthesis of Chloro- and Difluoro-statines

Fig. 17. Diastereoselective Dechlorination of **94**

Fig. 18. Chiral Auxiliaries

的付加反応活性などの興味ある反応性を検索解明し、合成面の有用性を明らかにした。2-アミノアルコール構造を持つ医薬品をはじめとする生物活性化合物類の構築材としての利用以外に、不斉補助剤や不斉配位子の構成素子としても重要である。

すなわち、アントラセンやシクロペンタジエン等の環状ジェンとの環化付加体 (**100**, **101**) (Fig. 18) は、立体配座固定と立体的嵩高さに特徴を持つ不斉制御能の高い高性能不斉補助剤としての地位を確立している。³¹⁾ またその開環アミノアルコール体 (**102**, **103**) についても不斉配位子等としての特徴ある利用が明らかになりつつある。³²⁾

引用文献及び注

- 1) Shölz K. H., Heine H. G., Hartman W., *Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 1319; Matsuura T., Kunieda T., Takizawa T., *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 239 (1977); Wang P.-C., *Heterocycles*, **9**, 2237 (1985).
- 2) a) 石塚忠男, 國枝武久, 有機合成化学協会誌, **49**, 118 (1991); b) Kunieda T., Ishizuka T., "Studies in Natural Products Chemistry, Stereoselective Synthesis (Part H)," vol. 12, ed. by Atta-ur-Rahman, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993, pp. 411—444; c) Ishizuka T., Ishibuchi S., Kunieda T., *Tetrahedron*, **49**, 1841 (1993).
- 3) Yamashita H., *Chem. Lett.*, **1987**, 525; Trost B. M., Sudhaker A. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3792 (1987); Imi K., Yanagihara N., Utimoto K., *J. Org. Chem.*, **52**, 1013 (1987); Kretschmer R. A., Daly P. J., *ibid.*, **41**, 192 (1976); Sharpless K. B., Chong A. O., Oshima K., *ibid.*, **41**, 177 (1976); Kamimura A., Ono N., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 731 (1989); Fushiya S., Chiba H., Otsubo A., Nozoe S., *Chem. Lett.*, **1987**, 2229; Claremon D. A., Lumma P. K., Philips B. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 8265 (1986); Kobayashi S., Isobe T., Ohno M., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5079 (1984); Hirama M., Shigemoto T., Yamazaki Y., Ito S., *ibid.*, **26**, 4133 (1985); Ito Y., Sawamura M., Hayashi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6405 (1986); *idem*, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6215 (1987); Ito Y., Sawamura M., Shirakawa E., Hayashizaki K., Hayashi T., *Tetrahedron*, **44**, 5253 (1988); Herold P., *Helv. Chim. Acta*, **71**, 354 (1988); Reetz M. T., Drewes M. W., Schmitz A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, 1141 (1987); Dellaria J. F., Maki R. G. Jr., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2337 (1986); Kitamura M., Ohkuma T., Takaya H., Noyori R., *ibid.*, **29**, 1555 (1988); Harris B. D., Joullie M. N., *Tetrahedron*, **44**, 3489 (1988); Maibaum J., Rich D., *J. Org. Chem.*, **53**, 869 (1988).
- 4) Marckward W., *Ber.*, **25**, 2354 (1892).
- 5) Newman M. S., Addor R. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1263 (1953).
- 6) Schvaneberg H., "博士論文," Leipzig 大学, 1930.
- 7) Kunieda T., Hirobe M., 有機合成化学協会誌, **41**, 77 (1983); Nagamatsu T., Kunieda T., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2375 (1987); Kunieda T., Nagamatsu T., Higuchi T., Hirobe M., *ibid.*, **29**, 2203 (1988); 國枝武久, 薬誌, **108**, 593 (1988); Otsubo T., Matsukawa C., Ishizuka T., Kunieda T., *Heterocycles*, **33**, 131 (1992).
- 8) ハイドロキシエナミン構造への炭素骨格基の導入は、2-オキサゾロンの他に 2-(*tert*-butyl)-2,3-dihydro-3-methoxycarbonyl-1,3-oxazol についても試みられている。Seebach D., Stucky G., *Angew. Chem.*, **100**, 1398 (1988); *idem*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 1351, (1988); Stucky G., Seebach D., *Chem. Ber.*, **122**, 2365 (1989); Seebach D., Stucky G.,

- Pfammatter E., *ibid.*, **122**, 2377 (1989).
- 9) a) Mitsunobu O., *Synthesis*, **1981**, 1; b) Corey E. J., Nicolaou K. C., Shibasaki M., Machida Y., Shiner C. S., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3183 (1975); c) Elliot D. F., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 62.
 - 10) Kunieda T., Ishizuka T., Higuchi T., Hirobe M., *J. Org. Chem.*, **53**, 3381 (1988).
 - 11) Ishizuka T., Ishibuchi S., Kunieda T., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3449 (1989).
 - 12) Matsunaga H., Ishizuka T., Marubayashi N., Kunieda T., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1077 (1992).
 - 13) 隣接置換基の立体的影響により立体保持で置換を行うので, 4 位無置換体 ($R^3=H$) を得るためには A ルート, 5 位無置換体 ($R^2=H$) を得るためには B ルートを用いることが必要となる.
 - 14) Yamamoto T., Ishibuchi S., Ishizuka T., Kunieda T., *J. Org. Chem.*, **58**, 1997 (1993).
 - 15) Ishizuka T., Kimura K., Ishibuchi S., Kunieda T., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1717 (1990).
 - 16) Kunieda T., Abe Y., Higuchi T., Hirobe M., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1257 (1981).
 - 17) Table 2 には示していないが, 2-*exo*-メチル体と立体障害的にはそれほど変わらないと考えられる 2-*oxo*-体 ($R^1=R^2=O$) においては A:B=1:4 という選択性が観測されていることから, 酸素原子の存在も重要であると判断している.
 - 18) Fig. 6 に示した 3-[(1*S*, 2*R*)-2-methoxyethoxy-1-apocamphanecarbonyl]-2-oxazolone のコンホメーションは, X 線結晶構造解析の結果によるものである. 解析を行っていただいた吉富製薬 (株), 丸林信洋, 上田幾彦両氏に感謝いたします.
 - 19) Table 1 に示したように, 2-*exo*-メトキシ体と 2-*exo*-ブトキシ体においては選択性は変わらないが, 2-*exo*-ネオペンチル体においては A:B=2:1 と選択性が著しく低下した. これは, Br₂ 分子の配位が不可能なほど大きな立体障害が存在するためと考えている.
 - 20) Ishizuka T., Osaki M., Ishihara H., Kunieda T., *Heterocycles*, **35**, 901 (1993).
 - 21) Damon R. E., Coppola G. M., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2849 (1990).
 - 22) Ishibuchi S., Ikematsu Y., Ishizuka T., Kunieda T., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3523 (1991).
 - 23) Ishizuka T., Kunieda T., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4185 (1987).
 - 24) Ishibuchi S., Nagatani T., Ishizuka T., Kunieda T., *Natural Product Lett.*, **1**, 21 (1992).
 - 25) 石渕正剛, 博士論文, 熊本大学, 1993.
 - 26) 石塚忠男, 高山隆文, 國枝武久, *Heterocycles*, 執筆中.
 - 27) 杉山英二, 壹岐珠充, 石塚忠男, 國枝武久, 日本薬学会第 114 年会講演要旨集 2, 東京, 1994, p. 96.
 - 28) Kurosawa N., Ohfuné Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6043, (1986).
 - 29) Nakamura H., Takita T., Umezawa H., Maruoka Y., Iitaka Y., *J. Antibiot.*, **27**, 352 (1974); Yoshioka T., Hara T., Takita T., Umezawa H., *ibid.*, **27**, 356 (1974); Ohgi T., Hecht S. M., *J. Org. Chem.*, **46**, 1232 (1981); Narita M., Otsuka M., Kobayashi S., Ohno M., Umezawa Y., Morishima H., Saito S., Takita T., Umezawa H., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 525 (1982); DiPardo R. M., Bock M. G., *ibid.*, **24**, 4805 (1983).
 - 30) Evans D. A., Weber A. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6757 (1986).
 - 31) Matsunaga H., Kimura K., Ishizuka T., Haratake M., Kunieda T., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7715 (1991); Kimura K., Murata K., Otsuka K., Ishizuka T., Kunieda T., *ibid.*, **33**, 4461 (1992); Hashimoto N., Ishizuka T., Kunieda T., *ibid.*, **35**, 721 (1994); Otsuka K., Ishizuka

- T., Kimura K., Kunieda T., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 748 (1994); 石塚忠男, 國枝武久, 有機合成化学協会誌, **53**, 95 (1995).
- 32) Kimura K., Sugiyama E., Ishizuka T., Kunieda T., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3147 (1992); Imado H., Ishizuka T., Kunieda T., *ibid.*, **36**, 931 (1995).