132. 大杉邦三： オキサゾール環生成の一新反應に就いて

Kunizo Osugi: A New Oxazole Ring Formation.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.*)

クロラムフェニコール近縁体の抗菌力を検べる目的で合成の中間体たる α -dichloroacetamido- β -hydroxy- p -nitropropiphenone を中心に検討中 oxazole 環生成の新反應を観察し得たので茲に報告する。

α -dichloroacetamido- β -hydroxy- p -nitropropiphenone¹⁾ (II) は無水酢酸と濃硫酸とで α -dichloroacetamido- β -acetoxy- p -nitropropiphenone (III) を生成するが、無水酢酸及びピリジンでは脱水反應を起してそれと異なる mp 114° の結晶を生成する。このような脱水が起るとすれば II から予想される β 位の OH が H₂O として除去されるにあたり二様の方向が考えられる。その一つは図表中の II から IV への方であり、今一つは oxazoline 環生成への方である。mp 114° の結晶は過マンガン酸カリウム及び臭素を何れも瞬時に脱色するので定性的に α -dichloroacetamido- α -methylene- p -nitroacetophenone (IV) であろうと推定される。若し本品が 2-dichloromethyl- p -nitrobenzoyloxazoline であるとすれば、それは臭素を定型的に吸収しない筈である。上記 mp 114° の結晶を臭素化すると臭素は臭化水素を発生する事なくよく吸収され、mp 124° (decomp) のジ臭化物 (V) が得られる。V をアルコール性水酸化カリウムで処理すると容易に臭化水素を失ひ、mp 151~152° のモノ臭化物 (VI) が得られる。2 個の Br のうちどちらが除去されたかは二様に考えられるが、このモノ臭化物が α -dichloroacetamido- α -bromomethylene- p -nitroacetophenone でない事は本品が臭素を吸収しない事から推定される。又 V は室温に放置しても β 位の Br を失ひ VI を生成する。従つて IV の臭素化に際し反應液を減圧下に濃縮した場合 VI の生成が首肯される。III を無水酢酸とピリジンで処理しても IV が得られることは β 位の OH が遊離の場合と同様であつた。

次に IV を Meerwein-Ponndorf 還元に付したところ、結晶として単離したものは予期される α - p -nitrophenyl- β -dichloroacetamidoallyl alcohol ではなかつた。本品は過マンガン酸カリウム及び臭素何れをも最早脱色せず、その元素分析値は予想したアルコール体から 1 分子水を失つた式によく一致する。そこで本品の構造を確定する目的で dichloroacetyl 基の代りに acetyl 基をもつ α -acetamido- β -hydroxy- p -nitropropiphenone (X) から上述したと同様の階程を経て Meerwein-Ponndorf 還元を行いその生成物が 2,4-dimethyl-5- p -nitrophenyloxazole (XIV) であることを確かめ、類推的に IV の Meerwein-Ponndorf 還元生成物が 2-dichloromethyl-4-methyl-5- p -nitrophenyloxazole である事を証明しようとした。そこで X に無水酢酸及びピリジンを作用させ、脱水反應で mp 124° の α -acetamido- α -methylene- p -nitroacetophenone (XII) を得た。本品の構造は臭素化によりジ臭化物 (XIII) を与える事実から確認され、従つて本品は 2-methyl-4- p -nitrobenzoyloxazoline ではない。X を無水酢酸及び濃硫酸で処理して得られる α -acetamido- β -acetoxy- p -nitropropiphenone (XI) を無水酢酸及びピリジンで処理しても同様に XII が得られる。次に XII を Meerwein-Ponndorf 還元 に附して得られる結晶は過マンガン酸カリウム及び臭素を何れも最早脱色せず、元素分析値は予想の α - p -nitrophenyl- β -acetamidoallyl alcohol から 1 分子の水が失われた式によく一致する故、この還元反應中に二重結合の移動と脱水とが起り oxazole 環の生成が推定される。更に本品の吸収スペクトルが Gabriel²⁾ の oxazole 合成法に倣ひ、PCl₅ を用ひ α -acetamido- p -nitroacetophenone (IX) から得た 2-methyl-5- p -nitrophenyloxazole (XV) の吸収スペクトルと近似する事実から上記の還元生成物が 2,4-dimethyl-5- p -nitrophenyloxazole (XIV) である事を推定した。勿論これを確認するには XIV を確実な方法により合成し之と XII の還元生成物との同定

* Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) L. M. Long, H. D. Troutman: J. Am. Chem. Soc. **71**, 2473 (1949); 立岡, 大杉, 森本, 本庄: クロラムフェニコールの合成研究 第4報 本誌 **71**, 774 (1951).

2) S. Gabriel: Ber. **43**, 1283 (1910).

を行ふべきであるが、事情によりその仕事に今日着手し得なくなつたのでこの同定は後日その機会を得たいと考える。なお上記の Meerwein-Ponndorf 還元にて ZnCl_2 を添加すれば収率の向上する事が判つた。また I を Meerwein-Ponndorf 還元にて附すれば、予期の α -*p*-nitrophenyl- β -dichloroacetamidoethyl alcohol (VIII) が得られる。

Table I

物 質 名	発育阻止最小有効濃度 (γ /cc)	
	24 時間培養	48 時間培養
α -Dichloroacetamido- α -methylene- <i>p</i> -nitroacetophenone (IV)	25	100
α -Acetamido- α -methylene- <i>p</i> -nitroacetophenone (XII)	15.5	62.5
α - <i>p</i> -Nitrophenyl- β -dichloroacetamidoethyl alcohol (VIII)	62.5	250
2-Dichloromethyl-4-bromo-4- <i>p</i> -nitrobenzoyloxazoline (VI)	31.2	125
2-Dichloromethyl-4-methyl-5- <i>p</i> -nitrophenyloxazole (VII)	31.2	125
2,4-Dimethyl-5- <i>p</i> -nitrophenyloxazole (XIV)	31.2	250
α -Acetamido- α -bromo- β -bromo- <i>p</i> -nitropropioiphenone (XIII)	15.5	62.5

136° の無色小葉狀晶 12.7 g を得。収率 70.2%。更にメタノールから再結晶し mp 138°。C₁₃H₁₂O₆N₂Cl₂ 計算値 C 42.99, H 3.33, N 7.71, 実験値 C 42.98, H 3.43, N 7.77。

α-Dichloroacetamido-α-methylene-*p*-nitroacetophenone (IV) (a) α-dichloroacetamido-β-hydroxy-*p*-nitropropiophenone (II) 16 g と無水酢酸 10 g の混合物にピリジン 5 g を加えると発熱反応下に全溶する。数分後水中に投じ析出する沈澱を濾取し、炭酸ナトリウム溶液、次に水で洗滌し、乾燥後メタノールから再結晶し mp 114° の無色小葉狀晶 13.7 g を得。収率 90.7%。C₁₁H₈O₄N₂Cl₂ 計算値 C 43.59, H 2.66, N 9.24, 実験値 C 43.29, H 2.98, N 9.05。

(b) α-dichloroacetamido-β-acetoxy-*p*-nitropropiophenone (III) 7.26 g と無水酢酸 4 g の混合物にピリジン 4 g を加えて全溶する迄加熱し直ちに水中に投じ、析出する沈澱を濾取水洗し、乾燥後メタノールから再結晶し mp 114° の結晶 5.1 g を得。収率 84.2%。(a) で得た結晶と混融しても融点は降下せず。

α-Dichloroacetamido-α-bromo-β-bromo-*p*-nitropropiophenone (V) α-dichloroacetamido-α-methylene-*p*-nitroacetophenone (IV) 9.09 g をクロロホルム 40 cc に溶解し之に臭素 5 g を滴加するに臭化水素を発生する事なく発熱下に臭素はよく吸収され、その全量を加え終つて得た橙色の反応液を放冷すると無色柱狀晶が析出。エーテルから再結晶し mp 124° (decomp) のもの 9.05 g。収率 64.5%。本品は分解し易いので長く室温に保存出来ない。C₁₁H₅O₄N₂Cl₂Br₂ 計算値 C 28.54, H 1.74, N 6.05, 実験値 C 28.58, H 2.11, N 6.00。

2-Dichloromethyl-4-bromo-4-*p*-nitrobenzoyloxazoline (VI) (a) α-dichloroacetamide-α-methylene-*p*-nitroacetophenone (IV) 3.03 g を氷酢酸 40 cc に溶かし之に臭素 3 g を添加すると臭化水素を発生する事なく発熱下に臭素を吸収する。臭素の全量を加え終つた濃橙色反応液を 1 夜放置後 60° で減圧濃縮して放置すると結晶が析出。ベンゼンから再結晶し mp 151~152° の無色柱狀晶 1.75 g。収率 45.8%。本品は KMnO₄ を瞬時に脱色するが臭素を脱色せず。又ビクレートも作り難い。C₁₁H₇O₄N₂Cl₂Br 計算値 C 34.58, H 1.85, N 7.33, 実験値 C 35.22, H 2.28, N 7.75。

(b) α-dichloroacetamido-α-bromo-β-bromo-*p*-nitropropiophenone (V) 2.3 g をアルコール 5 cc に溶解し 50~60° に加熱し之に KOH 0.28 g をアルコール 10 cc に溶かしたものに加えると直ちに褐色に変じ次いで黄色に変色すると共に白色結晶が沈澱する。約 1 分間後濾過し、濾液を減圧濃縮して放置すると柱狀晶 mp 149°, 0.7 g を得。収率 36.6%。(a) で得た結晶と混融しても融点は降下せず。

2-Dichloromethyl-4-methyl-5-*p*-nitrophenyloxazole (VII) アルミニウムイソプロポキシド 16 g を無水イソプロピルアルコール 200 cc に溶かし之に ZnCl₂ 2 g を添加したものの中に α-dichloroacetamido-α-methylene-*p*-nitroacetophenone (IV) 11.64 g を加えて Meerwein-Ponndorf 還元を行う。浴温 80~95° で約 5 時間反応させ、留液にアセトンの反応を認めなくなつた後なお暫時蒸留を続け、反応液に水 15 cc を加えると直ちに沈澱が析出する。約 10 分間還流させた後濾過し残留物を更に 2 回 80% イソプロピルアルコール 150 cc と共に還流させた後濾過。これらの濾液を合し減圧濃縮して器壁を摩擦すると結晶が析出する。メタノールから再結晶し mp 105~106° の微黄色針狀晶 1.3 g。収率 11.3%。本品は KMnO₄ 及び臭素を何れも脱色しない。C₁₁H₈O₃N₂Cl₂ 計算値 C 46.01, H 2.81, N 9.76, Cl 24.69, 実験値 C 45.89, H 2.91, N 10.64, Cl 24.65。

吸収スペクトル測定には Beckman Quartz Spectrometer (Model DL) を使用しメタノール中 2,4-dimethyl-5-*p*-nitrophenyloxazole と推定されるものと 2-methyl-5-*p*-nitrophenyloxazole (XV) を夫々 1/21185 mol 及び 1/23566 mol の濃度で測定した。

又 7 種の化合物に就いて大腸菌に対する抗菌力を調べた成績は Table I の通りである。

本研究に当り終始懇篤な御指導御鞭撻を賜つた研究所長桑田智博士及び主任研究員立岡末雄博士に謹謝すると共に元素分析、理化学測定ならびに生物学的検定を担当された方々に感謝する。

実験の部

α-Dichloroacetamido-β-acetoxy-*p*-nitropropiophenone (III) α-dichloroacetamido-β-hydroxy-*p*-nitropropiophenone (II) 16 g と無水酢酸 20 g の混合物に濃硫酸数滴を加え、かきまぜながら 50~60° で約 1 時間加熱し全溶させる。之を水中に投じ析出する沈澱を濾取し、水洗、乾燥後メタノールから再結晶し mp

尚上記結晶を単離した濾液は暗褐色の粘稠な液で、再結晶法でこれから結晶の分離を試みたが何物も得られず。尚 ZnCl_2 を添加しない場合にはその収率が悪く最高 7.8%。

α -Acetamido- β -acetoxy- p -nitropropiophenone (XI) α -acetamido- β -hydroxy- p -nitropropiophenone (X) 12.6 g を無水酢酸 30 cc に投じ之に濃硫酸数滴を滴下し、かきまぜつつ $50\sim 60^\circ$ に約 30 分間加温すると黄色の液となる。之を水中に投じ析出する沈澱を濾取水洗し乾燥後エタノールから再結晶し mp $126\sim 127^\circ$ の無色小葉狀晶 9.8 g を得。収率 67.3%。 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2$ 計算値 C 53.06, H 4.79, N 9.52, 実験値 C 53.26, H 5.12, N 9.22。

α -Acetamido- α -methylene- p -nitroacetophenone (XII) (a) α -acetamido- β -hydroxy- p -nitropropiophenone (X) 20 g と無水酢酸 13 g との混合物にピリジン 7 g を加え $90\sim 100^\circ$ に数分間加熱して全溶させた後、之を水中に投じ、析出する沈澱を濾取水洗し乾燥後メタノールから再結晶し mp 124° の微黄色針狀晶 12.1 g を得。収率 65.2%。 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$ 計算値 C 56.41, H 4.30, N 11.97, 実験値 C 56.75, H 4.43, N 11.67。

(b) α -acetamido- β -acetoxy- p -nitropropiophenone (XI) 5.6 g を無水酢酸 4 g 及びピリジン 2 g に加熱全溶させた後之を水中に投じ、析出する沈澱を濾取水洗し、乾燥後メタノールから再結晶し mp 122° の微黄色針狀晶 3.9 g を得。収率 83.2%。(a) で得た結晶と混融すれば mp 122.5° で降下せず。

α -Acetamido- α -bromo- β -bromo- p -nitropropiophenone (XIII) α -acetamido- α -methylene- p -nitroacetophenone (XII) 2.34 g を氷酢酸 20 cc に溶解し之に臭素 2.4 g を氷酢酸 10 cc に溶解した溶液を滴下すると発熱し臭化水素を発生する事なく臭素は吸収される。淡赤色の反応液を減圧下に濃縮して放置すると結晶が析出する。ベンゼンから再結晶し mp 166° の微黄色結晶 3.1 g。収率 78.7%。 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2\text{Br}_2$ 計算値 C 33.53, H 2.56, N 7.11, 実験値 C 33.74, H 2.68, N 7.15。

2,4-Dimethyl-5- p -nitrophenyloxazole (XIV) アルミニウムイソプロポキサイド 16 g を無水イソプロピルアルコール 150 cc に溶解した溶液に α -acetamido- α -methylene- p -nitroacetophenone (XII) 9.36 g を加え之に ZnCl_2 2 g を添加して Meerwein-Ponndorf 還元を行う。浴温 $90\sim 95^\circ$, 約 5 時間後、留液中にアセトンの反応を認めなくなつてから反応液に水 15 cc を加えたと直ちに沈澱が起り液は褐色から黄色に変わる。約 10 分間還流後濾過し残留物を同様にして 80%イソプロピルアルコール約 150 cc で 2 回還流して濾過。これらの濾液を合し減圧下に濃縮して放置すると結晶が析出する。メタノールから再結晶し mp $165\sim 166^\circ$ の黄色針狀晶 2.85 g。収率 32.7%。 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$ 計算値 C 60.54, H 4.62, N 12.84, 実験値 C 60.85, H 4.67, N 12.53。 ZnCl_2 を添加しない場合は一般に収量が悪く最高 20.6%である。picrate: 2,4-dimethyl-5- p -nitrophenyloxazole (XIV) 0.22 g をアルコール 5 cc に溶解し、之にピクリン酸 0.23 g のアルコール溶液 3 cc を加え、数分間加熱後 1 夜放置し析出する結晶をメタノールから再結晶し mp 147° の黄色の結晶 0.19 g を得。収率 42.5%。 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_{10}\text{N}_5$ 計算値 C 45.64, H 2.93, N 15.66, 実験値 C 45.50, H 3.20, N 15.85。

2-Methyl-5- p -nitrophenyloxazole (XV) α -acetamido- p -nitroacetophenone (IX) 10 g を四塩化炭素 20 cc 中 PCl_5 20 g と水浴上に約 20 分間還流させた後、蒸留に附し残留物に水を加えて残つた PCl_5 を分解させ、しばらく放置の後、析出物を濾取水洗し乾燥後メタノールから再結晶し mp 162° の黄色小葉狀晶 7.8 g を得。収率 85.3%。 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2$ 計算値 C 58.82, H 3.95, N 13.72, 実験値 C 58.62, H 4.18, N 13.65。

α - p -Nitrophenyl- β -dichloroacetamidoethyl alcohol (VIII) α -dichloroacetamido- p -nitroacetophenone (I) 11.64 g をアルミニウムイソプロポキサイド 16 g の無水イソプロピルアルコール溶液 160 cc に加え常法で Meerwein-Ponndorf 還元を行い VII 及び XIV の場合と同様に処理して粗結晶を得、メタノールから再結晶し mp 114° の無色小葉狀晶 4.25 g。収率 36.3%。 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2$ 計算値 C 40.98, H 3.44, N 9.56, 実験値 C 41.17, H 3.29, N 9.78。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

1) α -Dichloroacetamido(or acetamido)- β -hydroxy- p -nitropropiophenone is esterified by acetic anhydride and conc. sulfuric acid to form α -dichloroacetamido(or acetamido)- β -acetoxy- p -nitropropiophenone, but the reaction, if carried out in acetic anhydride and pyridine, results in dehydration to yield α -dichloroacetamido(or acetamido)- α -methylene- p -nitroacetophenone.

2) The Meerwein-Ponndorf reduction of α -dichloroacetamido- α -methylene- and α -acetamido- α -methylene- p -nitroacetophenone results in dehydration and migration of the double bond to yield 2-dichloromethyl-4-methyl- and 2,4-dimethyl-5- p -nitrophenyloxazole, respectively.

3) Seven kinds of compounds tested were found to inhibit the growth of *Escherichia coli*.

(Received December 27, 1951)