オキサゾールカルボン酸誘導体の合成 (第 9 報¹⁾) アルキル, アラルキル,
あるいはアリル置換 2-アミノオキサゾール類の合成

田中千秋, 芝川美美

大阪薬科大学²⁾Syntheses of Oxazolecarboxylic Acid Derivatives. IX.¹⁾ Syntheses of
Alkyl, Aralkyl, or Aryl Substituted 2-Aminoxazoles

CHIAKI TANAKA and HUMI SHIBAKAWA

Osaka College of Pharmacy²⁾

(Received August 11, 1970)

In order to examine the effect of bulky substituents on the reductive cleavage of aminoxazoles, benzyl 4- R_1 -5- R_2 -2-oxazolecarbamate (I) and 2-amino-4- R_1 -5- R_2 -oxazole (II) were synthesized by the route shown in Chart 1 and 2.

The nuclear magnetic resonance (NMR) spectra of the benzene protons in oxazole derivatives were examined. In 4,5-alkyl and 4,5-phenyl compounds proton peaks appeared as a singlet for the phenyl group at the 5-position and as a multiplet for the phenyl group at the 4-position. The latter was considered to be due to the strong effect of the lone pair electrons on the ring nitrogen.

前報¹⁾で 2-amino-(*p*-置換 phenyl)oxazole 類の還元的開裂においてベンゼンの置換基の極性は環開裂に対し顕著な影響を及ぼさないことを明らかにした。引き続き置換基の立体構造と還元的開裂との関係を調べる目的で, アルキル, アラルキル, あるいはアリル基を有する benzyl 4- R_1 -5- R_2 -2-oxazolecarbamate (I) および 2-amino-4- R_1 -5- R_2 -oxazole (II) を合成した。

I および II の合成は前報¹⁾と同様に Chart 1 にしたがって行なった。原料 aminoketone 類 (III) のうち α -amino-4-*tert*-butylacetophenone hydrochloride (IIIb), 1-amino-3,3-dimethyl-2-butanone hydrochloride (IIIc) および α -amino- β,β -dimethylbutyrophenone hydrochloride (IIId) は文献未記載であり, α -amino- β -methylbutyrophenone hydrochloride (IIIe) は対応するアミノ酸からの Friedel-Crafts 反応で得られている³⁾が収量が好ましくない。そこで IIIb は Dèlepine 法により, IIIc, IIId および IIId は Gabriel 法により, その他は文献記載の方法で合成した。1-Ethoxalylamino-4-phenyl-2-butanone (IVi) は 1-ethoxalylamino-4-phenyl-3-buten-2-one (IVh) のパラジウム炭触媒による接触還元で得られた。IV の脱水閉環反応において IVh とオキシ塩化リンとの反応では多量の樹脂状物を生成し, ethyl 5-styryl-2-oxazolecarboxylate (Vh) の収量は悪かったので無酢中濃硫酸と加熱して好結果を得た。なお ethyl 5-methyl-4-phenyl-2-oxazolecarboxylate (Vo), 4-methyl-5-phenyl-2-oxazolecarbohydrazide (VIk) および 4,5-diphenyl-2-oxazolecarbohydrazide (VIp) についてはさきに報告した。⁴⁾ さらに 4-phenyl-(IIq), 5-ethyl-4-phenyl-(IIr) および 5-isopropyl-4-phenyl-2-amino oxazole (IIs) は Chart 2 に示すように Gompper 等の方法⁵⁾で, 低収率ながら得られた。

ここに得られた IV, V, VI, I および II はそれぞれ元素分析, 赤外線吸収スペクトル, および核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにより構造を確認した (Table I—VII)。

1) 第 8 報: 田中千秋, 錦 英美, 薬誌, **87**, 14 (1967)。

2) Location: Takaminosato, Matsubara-shi, Osaka.

3) H. Zinner, G. Brossmann, *J. Prakt. Chem.*, **5**, 91 (1957)。4) a) 田中千秋, 斎藤徳男, 薬誌, **82**, 140 (1962); b) 田中千秋, 薬誌, **85**, 186 (1965)。5) R. Gompper, O. Christmann, *Chem. Ber.*, **92**, 1944 (1959)。

- a : R₁ = H, R₂ = *p*-CH₃C₆H₄
 b : R₁ = H, R₂ = *p*-(CH₃)₃CC₆H₄
 c : R₁ = H, R₂ = CH₃
 d : R₁ = H, R₂ = C₂H₅
 e : R₁ = H, R₂ = (CH₃)₂CH
 f : R₁ = H, R₂ = (CH₃)₃C
 g : R₁ = H, R₂ = C₆H₅CH₂
 h : R₁ = H, R₂ = C₆H₅CH=CH
 i : R₁ = H, R₂ = C₆H₅CH₂CH₂
 j : R₁ = CH₃, R₂ = CH₃
 k : R₁ = CH₃, R₂ = C₆H₅
 l : R₁ = C₂H₅, R₂ = C₆H₅
 m : R₁ = (CH₃)₂CH, R₂ = C₆H₅
 n : R₁ = (CH₃)₃C, R₂ = C₆H₅
 o : R₁ = C₆H₅, R₂ = CH₃
 p : R₁ = C₆H₅, R₂ = C₆H₅
 t : R₁ = H, R₂ = C₆H₅

Chart 1

Chart 2

TABLE I. R₂COCHNHCOCO₂C₂H₅ IV
R₁

Compd. No.	R ₁	R ₂	mp (°C)	Yield (%)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
IVa	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	90—91	63	needles (benzene-hexane)	C ₁₃ H ₁₅ O ₄ N	62.64	6.07	5.62	62.81	6.07	5.59
IVb	H	<i>p</i> -(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	82—84	70	needles (benzene-hexane)	C ₁₆ H ₂₁ O ₄ N	65.95	7.27	4.81	66.24	7.31	5.04
IVe	H	(CH ₃) ₂ CH	41—43	55	needles (hexane)	C ₉ H ₁₅ O ₄ N	53.72	7.51	6.96	53.75	7.49	7.17
IVf	H	(CH ₃) ₃ C	84—85	56	needles (hexane)	C ₁₀ H ₁₇ O ₄ N	55.80	7.96	6.51	56.09	8.04	6.80
IVg	H	C ₆ H ₅ CH ₂	66—68	67	leaflets (hexane)	C ₁₃ H ₁₅ O ₄ N	62.64	6.07	5.62	62.43	6.31	5.72
IVh	H	C ₆ H ₅ CH=CH	125—127	48	needles (benzene)	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N	64.36	5.79	5.36	64.16	5.86	5.05
IVi ^{a)}	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	56—57	90	leaflets (benzene-hexane)	C ₁₄ H ₁₇ O ₄ N	63.86	6.51	5.32	63.80	6.50	5.44
IVm	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	62—64	74	needles (hexane)	C ₁₅ H ₁₉ O ₄ N	64.96	6.91	5.05	65.17	6.93	4.92
IVn	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅	46—48	72	needles (hexane)	C ₁₆ H ₂₁ O ₄ N	65.95	7.27	4.81	66.07	7.04	5.08

a) This compound was synthesized by catalytic reduction of IV h.

TABLE II.
$$\begin{array}{c} \text{R}_1-\text{N} \\ \parallel \\ \text{R}_2-\text{O}-\text{C}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \quad \text{V}$$

Compd. No.	R ₁	R ₂	mp (°C)	Yield (%)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
Va	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	93—95	86	prisms (hexane)	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N	67.52	5.67	6.06	67.50	5.65	6.07
Vb	H	<i>p</i> -(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	81—82	80	leaflets (hexane)	C ₁₆ H ₁₉ O ₃ N	70.31	7.01	5.13	70.40	6.97	5.37
Vh ^{a)}	H	C ₆ H ₅ CH=CH	115—117	65	prisms (hexane)	C ₁₄ H ₁₃ O ₃ N	69.12	5.39	5.76	69.26	5.30	5.75
Vi	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	110—112	73	leaflets (hexane)	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N	68.55	6.16	5.71	68.71	5.86	5.61
Vm	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	45—47	74	prisms (hexane)	C ₁₅ H ₁₇ O ₃ N	69.48	6.61	5.40	69.20	6.62	5.24
Vn	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅	60—61	72	needles (hexane)	C ₁₆ H ₁₉ O ₃ N	70.31	7.01	5.13	70.40	7.14	5.30

a) This compound was synthesized by the treatment of IVh with sulfuric acid in acetic anhydride.

TABLE III.
$$\begin{array}{c} \text{R}_2\text{COCHNHCOCO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{R}_1 \end{array} \quad \text{IV and} \quad \begin{array}{c} \text{R}_1-\text{N} \\ \parallel \\ \text{R}_2-\text{O}-\text{C}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \quad \text{V}$$

Compd. No.	R ₁	R ₂	bp/mmHg (°C)	Yield (%)
IVc	H	CH ₃	158/6	38
IVd	H	C ₂ H ₅	161/11	41
IVj	CH ₃	CH ₃	142/4	65
IVl	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	187/5	69
Vc	H	CH ₃	93/5	43
Vd	H	C ₂ H ₅	105/8	57
Ve	H	(CH ₃) ₂ CH	113/6	65
Vf	H	(CH ₃) ₃ C	116/7	59
Vg	H	C ₆ H ₅ CH ₂	167/4	82
Vj	CH ₃	CH ₃	108/5	86
VI	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	167/4	81

TABLE IV.
$$\begin{array}{c} \text{R}_1-\text{N} \\ \parallel \\ \text{R}_2-\text{O}-\text{C}-\text{CONHNH}_2 \end{array} \quad \text{M}$$

Compd. No.	R ₁	R ₂	mp (°C)	Yield (%)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
Va	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	193—195	86	leaflets (EtOH)	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₃	60.82	5.10	19.35	60.63	5.14	19.22
Vb	H	<i>p</i> -(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	166—167	91	leaflets (benzene-hexane)	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₃	64.84	6.61	16.21	64.56	6.48	16.08
Vc	H	CH ₃	179—181	82	needles (EtOH)	C ₅ H ₇ O ₂ N ₃	42.55	5.00	29.78	42.71	4.99	29.72
Vd	H	C ₂ H ₅	92—94	92	needles (benzene)	C ₆ H ₉ O ₂ N ₃	46.44	5.85	27.08	46.32	5.88	27.11

Ve	H	(CH ₃) ₂ CH	81—83	98	needles (benzene-hexane)	C ₇ H ₁₁ O ₂ N ₃	49.69	6.55	24.84	49.94	6.60	24.76
Vf	H	(CH ₃) ₃ C	107—109	96	needles (benzene-hexane)	C ₈ H ₁₃ O ₂ N ₃	52.44	7.15	22.94	52.37	7.22	23.04
Vg	H	C ₆ H ₅ CH ₂	121—122	99	leaflets (H ₂ O)	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₃	60.82	5.10	19.35	60.72	5.24	19.44
Vh	H	C ₆ H ₅ CH=CH	185—186	94	prisms (EtOH)	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N ₃	62.87	4.84	18.33	62.73	4.59	18.21
Vi	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	155—157	92	leaflets (EtOH)	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₃	62.32	5.67	18.17	62.40	5.45	18.41
Vj	CH ₃	CH ₃	103—104	90	needles (benzene-hexane)	C ₆ H ₉ O ₂ N ₃	46.44	5.85	27.08	46.56	5.94	27.22
VI	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	147—148	88	leaflets (EtOH)	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₃	62.32	5.67	18.17	62.16	5.88	17.87
Vm	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	141—143	98	prisms (benzene-hexane)	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₃	63.66	6.16	17.13	63.88	6.21	17.06
Vn	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅	109—110	91	leaflets (benzene-hexane)	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₃	64.84	6.61	16.21	64.77	6.66	16.29
Vo	C ₆ H ₅	CH ₃	121—123	87	needles (EtOH)	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₃	60.82	5.10	19.35	60.87	4.93	19.45

TABLE V.

$$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \parallel \\ \text{R}_2 - \text{C} = \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad \text{I}$$

Compd. No.	R ₁	R ₂	mp (bp/mmHg) (°C)	Yield (%)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
I a	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	161—162	45	needles (benzene)	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ N ₂	70.11	5.23	9.09	71.18	5.40	9.21
I b	H	<i>p</i> -(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	156—158	60	leaflets (benzene)	C ₂₁ H ₂₂ O ₃ N ₂	71.98	6.33	8.00	71.94	6.29	7.85
I c	H	CH ₃	126—127	73	needles (benzene)	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂	62.06	5.21	12.06	62.10	5.31	11.91
I d	H	C ₂ H ₅	112—114	66	needles (benzene-hexane)	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₂	63.40	5.73	11.38	63.55	5.86	11.49
I e	H	(CH ₃) ₂ CH	121—122	52	prisms (benzene-hexane)	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N ₂	64.60	6.20	10.76	64.72	6.13	10.82
I f	H	(CH ₃) ₃ C	114—116	54	prisms (hexane)	C ₁₅ H ₁₈ O ₃ N ₂	65.67	6.61	10.21	65.53	6.67	9.98
I g	H	C ₆ H ₅ CH ₂	117—118	76	needles (benzene-hexane)	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ N ₂	70.11	5.23	9.09	70.19	5.29	9.15
I h	H	C ₆ H ₅ CH=CH	149—150	72	leaflets (benzene-hexane)	C ₁₉ H ₁₆ O ₃ N ₂	71.24	5.03	8.75	71.32	5.04	8.59
I i	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	115—116	68	prisms (benzene-hexane)	C ₁₉ H ₁₈ O ₃ N ₂	70.79	5.63	8.69	70.64	5.62	8.60
I j	CH ₃	CH ₃	121—123	70	needles (benzene-hexane)	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₂	63.40	5.73	11.38	63.70	5.95	11.50
I k	CH ₃	C ₆ H ₅	160—162	64	needles (benzene)	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ N ₂	70.07	5.23	9.09	70.07	5.46	9.14

I l	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	145—147	68	needles (benzene-hexane)	C ₁₉ H ₁₈ O ₃ N ₂	70.79	5.63	8.69	70.73	5.77	8.70
I m	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	82—83	55	prisms (hexane)	C ₂₀ H ₂₀ O ₃ N ₂	71.41	5.99	8.33	71.68	6.14	7.99
I n	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅	(182/6)	69	glassy powders	C ₂₁ H ₂₂ O ₃ N ₂	71.98	6.33	8.00	72.14	6.45	8.18
I o	C ₆ H ₅	CH ₃	95—97	50	prisms (benzene-hexane)	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ N ₂	70.11	5.23	9.09	70.06	5.19	8.91
I p	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	127—129	76	prisms (benzene-hexane)	C ₂₃ H ₁₈ O ₃ N ₂	74.58	4.90	7.56	74.33	4.94	7.52

TABLE VI.

$$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{II} \end{array}$$

Compd. No.	R ₁	R ₂	mp (°C)	Yield (%)	Appear- ance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
II a	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	217—218 (decomp.)	85	leaflets (EtOH-H ₂ O)	C ₁₀ H ₁₀ ON ₂	68.95	5.79	16.08	68.79	5.77	16.34
II b	H	<i>p</i> -(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	199—201	82	needles (EtOH-H ₂ O)	C ₁₃ H ₁₆ ON ₂	72.19	7.46	12.95	72.44	7.37	12.74
II c	H	CH ₃	61—63	68	needles (hexane)	C ₄ H ₆ ON ₂	48.97	6.17	28.56	48.85	6.24	28.36
II d	H	C ₂ H ₅	73—75	64	needles (hexane)	C ₅ H ₈ ON ₂	53.55	7.19	24.99	53.55	7.21	24.82
II e	H	(CH ₃) ₂ CH	68—69	72	needles (hexane)	C ₆ H ₁₀ ON ₂	57.11	7.99	22.21	57.20	7.89	22.00
II f	H	(CH ₃) ₃ C	95—97	76	needles (hexane)	C ₇ H ₁₂ ON ₂	59.97	8.63	19.99	59.99	8.68	19.91
II g	H	C ₆ H ₅ CH ₂	118—119	81	needles (benzene-hexane)	C ₁₀ H ₁₀ ON ₂	68.95	5.79	16.08	69.11	5.88	15.88
II h	H	C ₆ H ₅ CH=CH	212—214 (decomp.)	68	leaflets (EtOH-H ₂ O)	C ₁₁ H ₁₀ ON ₂	70.95	5.41	15.05	70.66	5.41	14.89
II i	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	93—94	74	leaflets (benzene-hexane)	C ₁₁ H ₁₂ ON ₂	70.18	6.43	14.88	70.49	6.35	14.82
II k	CH ₃	C ₆ H ₅	158—160	70	needles (benzene)	C ₁₀ H ₁₀ ON ₂	68.95	5.79	16.08	68.87	5.65	16.15
II l	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ hydrochloride	203—205 (decomp.)	71	needles (EtOH-acetone)	C ₁₁ H ₁₂ ON ₂ · HCl	58.80	5.83	12.47	58.87	5.89	12.61
II m	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	133—135	66	prisms (benzene-hexane)	C ₁₂ H ₁₄ ON ₂	71.26	6.98	13.85	71.37	7.04	13.74
		hydrochloride	162—163		prisms (EtOH-ether)	C ₁₂ H ₁₄ ON ₂ · HCl	60.38	6.33	11.74	60.67	6.37	11.58
II n	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅	88—90	65	needles (EtOH-H ₂ O)	C ₁₃ H ₁₆ ON ₂	72.19	7.46	12.95	71.92	7.61	12.99
		hydrochloride	193—194		prisms (EtOH-ether)	C ₁₃ H ₁₆ ON ₂ · HCl	61.79	6.77	11.09	61.52	6.88	10.94
II o	C ₆ H ₅	CH ₃	98—100 ^{a)}	69	leaflets (benzene-hexane)	C ₁₀ H ₁₀ ON ₂	68.95	5.79		68.92	5.55	
II p	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	154—156 ^{b)}	72	needles (benzene)	C ₁₃ H ₁₂ ON ₂	76.25	5.12	11.86	76.15	4.98	11.63

	picrate	217—218 (decomp.)	yellow leaflets (MeOH)	$C_{15}H_{12}ON_2 \cdot$ $C_6H_3O_7N_3$	54.20	3.25		54.33	3.31	
IIq	C_6H_5 H	148—150 ^{a)}	8 leaflets (benzene— hexane)	$C_9H_8ON_2$	67.48	5.03	17.49	67.36	5.10	17.32
	picrate	204—206 ^{d)} (decomp.)	yellow prisms (benzene)	$C_9H_8ON_2 \cdot$ $C_6H_3O_7N_3$	46.28	2.85	17.99	46.45	3.05	18.04
IIr	C_6H_5 C_2H_5	103—105 ^{e)}	8 prisms (hexane)	$C_{11}H_{12}ON_2$	70.18	6.43	14.88	70.32	6.38	14.76
	picrate	173—175 ^{f)} (decomp.)	yellowish orange prisms (benzene)	$C_{11}H_{12}ON_2 \cdot$ $C_6H_3O_7N_3$	48.92	3.62	16.78	49.12	3.88	16.52
IIs	C_6H_5 $(CH_3)_2CH$	104—106	8 leaflets (benzene)	$C_{12}H_{14}ON_2$	71.26	6.98	13.85	71.42	7.11	13.95
	picrate	150—152	yellow prisms (benzene)	$C_{12}H_{14}ON_2 \cdot$ $C_6H_3O_7N_3$	50.12	3.97	16.24	50.31	4.11	15.61

a) lit.⁶⁾ mp 106°, b) lit.⁶⁾ mp 142°, c) lit.⁶⁾ mp 142°, d) lit.⁶⁾ mp 207° (decomp.), e) lit.⁶⁾ mp 86°, f) lit.⁶⁾ mp 173°

TABLE VII. NMR-Data of Oxazole Derivatives^{a)}

Compd.	Solvent	τ
Ic	$CDCl_3$	4-H 3.60 (d)
		5- CH_3 7.74 (d) $J=1.2$ cps
Im	$CDCl_3$	4- $(CH_3)_2CH$ 8.76 (d)
		4- $(CH_3)_2CH$ 6.80 (hep) $J=7$ cps
In	$CDCl_3$	5- C_6H_5 2.64 (s)
		4- $(CH_3)_3C$ 8.78 (s)
Io	$CDCl_3$	5- C_6H_5 2.59 (s)
		4- C_6H_5 2.35—2.5, 2.55—2.7 (m)
	+TFA	5- CH_3 7.50 (s)
		4- C_6H_5 2.54 (s)
IIk·HCl	$(CD_3)_2SO$	5- CH_3 7.45 (s)
		4- CH_3 7.62 (s)
III·HCl	CD_3OD	5- C_6H_5 2.47 (s)
		4- CH_3CH_2 8.68 (t) $J=7.5$ cps
		4- CH_3CH_2 7.20 (q)
IIIm·HCl	CD_3OD	5- C_6H_5 2.48 (s)
		4- $(CH_3)_2CH$ 8.64 (d) $J=7$ cps
		4- $(CH_3)_2CH$ 6.66 (hep)
IIIn·HCl	CD_3OD	5- C_6H_5 2.47 (s)
		4- $(CH_3)_3C$ 8.74 (s)
IIo	$(CD_3)_2SO$	5- C_6H_5 2.47 (s)
		4- C_6H_5 2.25—2.8 (m)
	+TFA	5- CH_3 7.60 (s)
		4- C_6H_5 2.43 (s)
IIo·HCl	$(CD_3)_2SO$	5- CH_3 7.58 (s)
		4- C_6H_5 2.3—2.6 (m)
	+TFA	5- CH_3 7.58 (s)
		4- C_6H_5 2.42 (s)
IIp	$CDCl_3$	5- CH_3 7.57 (s)
		4- C_6H_5 2.25—2.75 (m)
	+TFA	5- C_6H_5 2.46 (s), 2.51 (s)
		4- C_6H_5
		5- C_6H_5

IIq	(CD ₃) ₂ SO	4-C ₆ H ₅	2.24—2.75 (m)
		5-H	2.15 (s)
	+TFA	4-C ₆ H ₅	2.15—2.6 (m)
		5-H	1.77 (s)
IIr	(CD ₃) ₂ SO	4-C ₆ H ₅	2.35—2.75 (m)
		5-CH ₃ CH ₂	8.80 (t) $J=7.5$ cps
	+TFA	5-CH ₃ CH ₂	7.24 (q)
		4-C ₆ H ₅	2.46 (s)
IIs	(CD ₃) ₂ SO	4-C ₆ H ₅	2.35—2.75 (s)
		5-(CH ₃) ₂ CH	8.76 (d) $J=7$ cps
	+TFA	5-(CH ₃) ₂ CH	6.74 (hep)
		4-C ₆ H ₅	2.45 (s)
IIIt	(CD ₃) ₂ SO	4-H	2.80 (s)
		5-C ₆ H ₅	2.45—2.75 (m)
	+TFA	4-H	2.19 (s)
		5-C ₆ H ₅	2.3—2.6 (m)
Vc	CDCl ₃	4-H	3.03 (d) $J=1$ cps
		5-CH ₃	7.57 (d)
Vo	CDCl ₃	4-C ₆ H ₅	2.2—2.35, 2.55—2.65 (m)
		5-CH ₃	7.37 (s)
Vp	CDCl ₃	4-C ₆ H ₅	2.2—2.45, 2.55—2.7 (m)
		5-C ₆ H ₅	
VIn	CDCl ₃	4-(CH ₃) ₃ C	8.74 (s)
		5-C ₆ H ₅	2.47 (s)
VIIp	CDCl ₃	2-H	2.07 (s)
		4-C ₆ H ₅	2.2—2.45, 2.55—2.7 (m)
		5-C ₆ H ₅	
	+TFA	2-H	0.61 (s)
		4-C ₆ H ₅	2.44 (s)
		5-C ₆ H ₅	
		2-H	2.11 (s)
VIIIt	CDCl ₃	4-H	2.65 (s)
		5-C ₆ H ₅	2.25—2.4, 2.5—2.7 (m)
	+TFA	2-H	1.23 (s)
		4-H	2.34 (s)
		5-C ₆ H ₅	2.2—2.6 (m)
		2-H	-0.13 (q) $J=1$ cps
VIIIp	(CD ₃) ₂ CO	3-CH ₃	6.04 (d)
		4-C ₆ H ₅	2.48 (s)
		5-C ₆ H ₅	2.27 (s)
		2-H	-0.08 (q) $J=1$ cps
VIIIIt	(CD ₃) ₂ CO	3-CH ₃	5.73 (d)
		4-H	1.42 (s)
		5-C ₆ H ₅	2.15—2.0, 2.3—2.45 (m)

a) TFA: trifluoroacetic acid; s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quartet; hep: heptet

つぎにオキサゾール誘導体におけるベンゼンプロトンの NMR スペクトルについて興味ある現象が見られたので、検討を加え、データは Table VII に付記した。なおオキサゾール誘導体の NMR についてはただ oxazole,⁶⁾ 4-methyloxazole,⁷⁾ 5-methyl-4-phenyloxazole 誘導体⁸⁾ についての報告があるにすぎない。

まず Im, In, および IIk, III, IIm, IIIn の塩酸塩, および VIn のような 4-alkyl-5-phenyl 体のベンゼンプロトンはいずれも 2.5 τ 付近に singlet として見られるが, Io, IIo, IIr, IIs, および Vo のような 5-alkyl-4-

6) H.A. Staab, H. Irrgartinger, A. Mannschreck, Mou-Thai Wu, *Ann. Chem.*, **695**, 55 (1966).

7) P. Haake, W.B. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 4044 (1963).

8) W. Loop, H.J. May, H. Baganz, *Chem. Ber.*, **102**, 230 (1969).

Fig. 1. NMR Spectra of VIIp, t and VIIIp, t

TFA: trifluoroacetic acid

phenyl 体, IIp, IIq, 2-amino-5-phenyloxazole (IIIt) および Vp のような monophenyl 体および diphenyl 体のベンゼンプロトンはいずれも 2 個の o-プロトンが低磁場シフトして 2.2—2.7 τ に multiplet として見られる. 一方 Loop ら⁸⁾ はトリフロロ酢酸 (TFA) 中の 5-methyl-4-phenyloxazole 誘導体のベンゼンプロトンは 2.45 τ に singlet として見られると報告している. そこでベンゼンプロトンが multiplet を示す場合にジメチルスルホキシド-*d*₆ 中 TFA を加えたところ Io, IIo, IIr, IIs のような 5-alkyl-4-phenyl 体, および diphenyl 体 (IIp) ではいずれも singlet になったが, R₁ または R₂ が置換されていない monophenyl 体 (IIq, IIIt) では著しい変化は見られなかった. また関連化合物として 4, 5-diphenyloxazole (VIIp) および 5-phenyloxazole (VIIIt) の NMR スペクトルにおいてベンゼンプロトンは Fig. 1 に示すようにいずれも multiplet であり, TFA を添加すると VIIp は singlet になるが VIIIt は変化しなかった. 一方 VIIp および VIIIt の 3-methyl perchlorate (VIIIp, VIIIIt) のスペクトルは VIIp および VIIIt の TFA 添加の場合と類似の型を示した. またオキサゾール環の各プロトンは trifluoroacetate あるいは perchlorate の形成により 2>4>5 位の順に著しく低磁場シフトすることがわかった. なお 3-methyl perchlorate 類 (VIII) は Ott らの方法⁹⁾ に準じて oxazole 類 (VII) から 3-methyl tosylate を経て合成した. さらに IIo について遊離アミン, その塩酸塩, TFA 添加の場合のベンゼンプロトンの変化は Fig. 2 に示すように環窒素 lone pair の電子密度の減少で説明できる. なお昇温による変化を見る目的で, IIo, IIr について 100° で測定したところ, いずれもベンゼンプロトンに関しては全く変化が見られなかった. 以上の結果, オキサゾール誘導体において 4 位のフェニル基のベンゼンプロトンが非等価を示すのは強力な環窒素 lone pair 電子の効果によるものと考えられる.

II のうち IIj, IIo, IIp, IIq および IIr は既知物質⁵⁾ で, それらのうち IIo, IIp, IIq および IIr は文献融点と異なっているが, NMR 等の知見からそれらの構造には誤りないものと考ええる. また II は一般に長時間の放置, あるいは溶媒中の加熱により着色, 粘稠物となり, 不安定な性質が見られた. これらの点に関してはさらに検討する予定である.

実験の部¹⁰⁾

α -Amino-4-*tert*-butylacetophenone Hydrochloride (IIIb) α -Bromo-4-*tert*-butylacetophenone¹¹⁾ 17 g, ヘキサメチレンテトラミン 9.4 g をクロルベンゼン 100 ml 中 24 hr 攪拌して mp 202—204° (decomp.) の adduct 22 g (84%) を得. Adduct 13.8 g を conc. HCl 13.8 ml, EtOH 110 ml の混液に加え 48 hr 放置後濾過, 濾液を減圧濃縮乾固, 残渣を EtOH-(C₂H₅)₂O から再結晶して mp 204—206° (decomp.), 無色針状晶の IIIb 5.4 g (68%) を得. Anal. Calcd. C₁₂H₁₇ON·HCl·H₂O: C, 58.66; H, 8.21; N, 5.70. Found: C, 58.56; H, 7.96; N, 5.78.

1-Amino-3,3-dimethyl-2-butanone Hydrochloride (IIIf) 1-Bromo-3,3-dimethyl-2-butanone¹²⁾ 5 g, potassium phthalimide 6.2 g, dimethylformamide (DMF) 10 ml を 120° に 6 hr 加熱攪拌後水に投じ, 析出する結晶を濾過, EtOH-H₂O から再結晶して mp 100—102° (文献値¹²⁾ mp 102°), 無色針状晶の 1-phthalimido-3,3-dimethyl-2-butanone 5.8 g (84%) を得. Phthalimido 体 4.4 g, 7N HCl 25 ml を 10 hr 加熱還流後濾過, 濾液を減圧濃縮乾固, 残渣を EtOH-(C₂H₅)₂O から再結晶して mp 198—200° (decomp.), 無色針状晶の IIIf 1.5 g

9) D.G. Ott, F.N. Hayes, V.N. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1941 (1956).

10) 融点は未補正.

11) J.W. Baker, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 445.

12) M. Jackmann, M. Klenk, B. Fishburn, B.F. Tullar, S. Archer, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2884 (1948).

Fig. 2. NMR Spectra of IIo and IIo·HCl

TFA: trifluoroacetic acid

(55%) を得. *Anal.* Calcd. $C_6H_{13}ON \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 42.49; H, 9.52; N, 8.26. Found: C, 42.72; H, 9.82; N, 8.35.

α -Amino- β -methylbutyrophenone Hydrochloride (IIIIm) α -Bromo- β -methylbutyrophenone¹³⁾ 42 g, potassium phthalimide 32 g, DMF 126 ml を IIIIf と同様に処理, ベンゼン-ヘキサンから再結晶して mp 108—109°, 無色プリズム状晶の 2-phthalimido-3-methylbutyrophenone 45 g (84%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{19}H_{17}O_3N$: C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56. Found: C, 74.37; H, 5.63; N, 4.47. Phthalimido 体 45 g, conc. HCl 80 ml, AcOH 20 ml を加圧瓶中 120° に 8 hr 加熱後濾過, 濾液を減圧濃縮乾固, 残渣を EtOH-acetone から再結晶して mp 207—209° (decomp.) (文献値⁹⁾ mp 209° (decomp.)), 無色針状晶の IIIIm 16 g (51%) を得.

α -Amino- β,β -dimethylbutyrophenone Hydrochloride (IIIIn) β,β -Dimethylbutyrophenone¹⁴⁾ 6 g を CS_2 6 ml に溶解, 沸騰時 Br_2 5.9 g を滴下, 冷後 CS_2 層を水, $NaHCO_3$, 水の順に洗浄, $MgSO_4$ で乾燥, 溶媒留去, 残渣を石油エーテルから再結晶して mp 71—73°, 無色針状晶の α -bromo- β,β -dimethylbutyrophenone 8.1 g (92%) を得. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$: 1695 (C=O). *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{15}OBr$: C, 56.48; H, 5.93. Found: C, 56.74; H, 6.06. Bromo 体 2 g, potassium phthalimide 1.7 g, DMF 7 ml を IIIIf と同様に処理, EtOH から再結晶して mp 162—163°, 無色プリズム状晶の α -phthalimido- β,β -dimethylbutyrophenone 1.5 g (72%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{20}H_{19}O_3N$: C, 74.74; H, 5.96; N, 4.36. Found: C, 74.85; H, 6.01; N, 4.20. Phthalimido 体 5 g, conc. HCl 15 ml, AcOH 18 ml を加圧瓶で 160° に 8 hr 加熱, 以下 IIIIm と同様に処理, EtOH-acetone から再結晶して mp 235—237°, 無色針状晶の IIIIn 2 g (56.5%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{17}ON \cdot HCl$: C, 63.29; H, 7.97; N, 6.15. Found: C, 62.93; H, 7.91; N, 6.43.

Ethoxalylaminoketone 類 (IVa—h, j, l—n) Aminoketone hydrochloride 類 (III) を前報^{4b)} と同様に処理して得. 油状物は閉環後 hydrazide として分析. IVc の NMR¹⁵⁾ ($CDCl_3$) τ : 8.62 (3H, triplet, $J=7$ cps, OCH_2CH_3), 7.76 (3H, singlet, $COCH_3$), 5.77 (2H, doublet, $J=5.5$ cps, CH_2NH), 5.63 (2H, quartet, $J=7$ cps, OCH_2CH_3), 2.25 (1H, broad, NH). IVn の NMR ($CDCl_3$) τ : 9.03 (9H, singlet, $C(CH_3)_3$), 8.61 (3H, triplet, $J=7$ cps, OCH_2CH_3), 5.63 (2H, quartet, $J=7$ cps, OCH_2CH_3), 4.44 (1H, doublet, $J=10$ cps, $CHC(CH_3)_3$), 1.9—2.7 (6H, multiplet, aromatic H, NH) (Table I, III).

1-Ethoxalylamino-4-phenyl-2-butanone (IVi) IVh 3 g, 10% Pd-C 0.15 g, EtOH 100 ml を常圧接触還元して 2.8 g (90.5%) を得 (Table I).

Ethyl 4- R_1 -5- R_2 -2-Oxazolecarboxylate (Va—g, i, j, l—n) IV を前報^{4b)} と同様に処理して得. 油状物は hydrazide として分析 (Table II, III).

Ethyl 5-Styryl-2-oxazolecarboxylate (Vh) IVh 1 g を Ac_2O 2 ml に溶解し, 氷冷下 conc. H_2SO_4 0.8 ml を Ac_2O 0.8 ml に溶解した液を加え, 水浴上 70—80° に 0.5 hr 加熱, Ac_2O を減圧留去, 残液を氷水に投じ, $NaHCO_3$ アルカリ性としてベンゼン抽出, $MgSO_4$ で乾燥後溶媒留去, 残渣を再結晶して, 0.6 g (64.5%) を得 (Table II).

4- R_1 -5- R_2 -2-Oxazolecarbohydrazide (VIa—j, l—o) V を前報¹⁾ と同様に処理して得 (Table IV).

Benzyl 4- R_1 -5- R_2 -2-Oxazolecarbamate (Ia—p) VI 0.05 mole, conc. HCl 6 ml, AcOH 50 ml, 水 50 ml, ベンゼン 100 ml, $NaNO_2$ 0.06 mole, benzyl alcohol 0.15 mole を前報¹⁾ と同様に処理して得. Im, In および Ip は対応する azide を benzyl alcohol とトルエン中 2 hr 加熱還流後, 溶媒を減圧留去, 残渣を $CHCl_3$ に溶解し, シリカゲルクロマトで精製して得 (Table V).

2-Amino-4- R_1 -5- R_2 -oxazole (IIa—p) I を前報¹⁾ と同様に処理して得 (Table VI).

2-Amino-4- R_1 -5- R_2 -oxazole (IIq—s) Bromoketone 類 0.1 mole, 尿素 0.5 mole, DMF 80 ml を 105° に 50 hr 加熱後溶媒を減圧留去, 残渣を NaOH アルカリ性として後ベンゼンに溶解し, dil. HCl で抽出, HCl 層を NaOH アルカリ性としてベンゼン抽出, Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去, 残渣を picrate として精製後アルカリ処理して得 (Table VI).

3-Methyl-4,5-diphenyloxazolium Perchlorate (VIIIp) 4,5-Diphenyloxazole (VIIp) 0.3 g, MeOTs 1.5 g を 125° に 2 hr 加熱, 冷後エーテルを加え, 析出した結晶を濾過, EtOH- $(C_2H_5)_2O$ から再結晶して mp 200—201°, 無色プリズム状晶として tosylate を得. 収量 0.51 g (92%). *Anal.* Calcd. $C_{23}H_{21}O_4NS$: C, 67.79; H, 5.19; N, 3.44. Found: C, 67.96; H, 4.98; N, 3.59. 上記 tosylate 0.5 g を水 50 ml に溶解 60% $HClO_4$ 0.5 ml を加え, 一夜放置, 析出した結晶を濾過, acetone- $(C_2H_5)_2O$ から再結晶して mp 178—179°, 無色プリズム状晶として得. 収量 0.39 g (94.5%). *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{14}O_5NCl$: C, 57.07; H, 4.20; N, 4.17. Found: C, 57.32; H, 4.18; N, 4.32.

3-Methyl-5-phenyloxazolium Perchlorate (VIIIt) 5-Phenyloxazole (VIIIt) を VIIp と同様に処理して mp 156—157°, 無色プリズム状晶として tosylate を得. *Anal.* Calcd. $C_{17}H_{17}O_4NS$: C, 61.61; H, 5.17; N, 4.23.

13) W.D. Emmons, J. P. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4415 (1955).

14) E. Berliner, F. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 222 (1950).

15) Varian Associates Recording Spectrometer A-60 により 60 Mc で測定. Chemical shift は TMS を内部基準とした値で表わした.

Found: C, 61.40; H, 5.25; N, 4.34. 上記 tosylate を VIIIp と同様に処理して mp 154—156°, 無色鱗片状晶として得. *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{10}O_5NCl$: C, 46.26; H, 3.88; N, 5.40. Found: C, 46.33; H, 3.79; N, 5.55.

謝辞 本研究に際し終始御懇篤な御指導御鞭撻を賜った京都薬科大学 富田真雄学長ならびに京都大学 犬伏康夫教授に謹謝の意を表します. また多大の御支援を戴いた本学 宮道悦男学長, NMR の測定をお願いした京都大学 新宮徹朗博士, 大河美都子嬢, 本学 沼田 敦博士, 中井真佐子嬢, ならびに元素分析を施行された京都大学元素分析センター, 本学元素分析室の諸氏に厚く感謝いたします.