オキサゾールカルボン酸誘導体の合成 (第 10 報¹⁾) アミノオキサゾール類の
還元的開裂について その 3 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還元的開裂

田中千秋
大阪薬科大学²⁾

Syntheses of Oxazolecarboxylic Acid Derivatives. X.¹⁾ Hydrogenolysis
of Aminoxazoles. (3). Hydrogenolysis of Alkyl, Aralkyl,
or Aryl Substituted 2-Aminoxazoles

CHIAKI TANAKA
Osaka College of Pharmacy²⁾

(Received August 11, 1970)

In order to examine the effect of bulky substituents on ring fission, benzyl 4- R_1 -5- R_2 -2-oxazolecarbamate (I) and 2-amino-4- R_1 -5- R_2 -oxazole (II) were submitted to catalytic reduction.

I was converted to II when using palladium-carbon-B in ethanol. Excepting 5-alkyl-I and 4-*tert*-butyl-5-phenyl-I (In), I afforded 1- R_1 -2- R_2 -ethylurea (III) when using palladium-carbon-A catalyst in ethanol. When using platinum oxide in acetic acid, 5-methyl (Id) and aralkyl-I were converted to 1-benzoyloxycarbonyl-3-(1- R_1 -2- R_2 -ethyl) urea (IV), 5-ethyl (Ie) and 5-isopropyl (If) afforded a mixture of III and IV, and 5-*tert*-butyl (Ig) and alkyl, aryl disubstituted I, excepting In, gave III.

The bulky substituents present in the oxazole ring was found to give some marked effect on ring fission.

前報³⁾までに benzyl 5-phenyl-2-oxazolecarbamate (Ia) および 2-amino-5-phenyloxazole (IIa) の接触還元において IIa はパラジウム炭 (Pd-C) 触媒および酸化白金 (PtO₂) 触媒によりいずれも容易に還元的開裂を受けること, Ia は Pd-C 触媒では脱カルボベンジルオキシ化が, PtO₂ 触媒では環開裂が優先して起こるが, PtO₂ 触媒では溶媒としてエタノールを用いるときと酢酸を用いるときとで生成物を異にすること, さらにフェニール基の *p* 位に種々の極性を示す置換基を導入した Ia および IIa では置換基の極性の影響はあまり見られないことを報告した. そこで今回置換基の bulkiness と還元的開裂との関係を検討する目的で, 前報¹⁾で合成した置換基 R_1 , R_2 がアルキル, アラルキル, あるいはアリル基である benzyl 4- R_1 -5- R_2 -2-oxazolecarbamate (I) および 2-amino-4- R_1 -5- R_2 -oxazole (II) の接触還元を行なった. なおここに用いた Pd-C 触媒は三井ら⁴⁾の分類にしたがって塩化パラジウム炭を水素還元したものを Pd-C-A, ホルマリン, 苛性カリで還元したものを Pd-C-B と呼称する.

まず 5 位のフェニール基の *p* 位にある bulky な置換基の影響を知る目的で, 置換基 (R) として CH₃ (b), (CH₃)₃C (c) を有する Chart 1 の I 型化合物および II 型化合物の接触還元を行なった. それらの条件および結果は Chart 1, Table I に示す. すなわち Ib, c はエタノール中の Pd-C-A または PtO₂ 触媒により *p*-R-phenethylurea (IIIb, c), エタノール中の Pd-硫酸バリウム触媒により IIb, c, 酢酸中の PtO₂ 触媒により 1-carbobenzoyloxy-3-*p*-R-phenethylurea (IVb, c) を与え, また IIb, c は酢酸中の PtO₂ 触媒により IIIb, c を与えた. これらの結果は R=H (a) の場合^{3a)} とほぼ同じで, 予想されるように, フェニール基の *p* 位のアルキ

1) 第 9 報: 田中千秋, 芝川美美, 薬誌, **91**, 425 (1971).

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

3) a) 田中千秋, 錦 英美, 薬誌, **87**, 14 (1967); b) 田中千秋, 薬誌, **87**, 10 (1967).

4) 三井生喜雄, 斎藤秀世, 日化, **82**, 390 (1961).

Chart 1

TABLE I. Hydrogenolysis of Benzyl 5-(*p*-R-Phenyl)-2-oxazolecaramates (I) and 2-Amino-5-(*p*-R-phenyl) oxazoles (II)

Compd.	mg	Catalyst	mg	Solvent	ml	Time (min)	Product	Yield (mg)	%
I b	100	Pd-C-A	50	EtOH	20	70	III b	54	93
I c	100	Pd-C-A	50	EtOH	20	75	III c	60	96
I b	100	Pd-BaSO ₄	50	EtOH	20	50	II b	45	80
I c	100	Pd-BaSO ₄	50	EtOH	20	60	II c	50	81
I b	100	PtO ₂	20	EtOH	20	60	III b	45	80
I c	100	PtO ₂	20	EtOH	20	60	III c	50	81
I b	100	PtO ₂	20	AcOH	20	80	IV b	75	74
I c	100	PtO ₂	20	AcOH	20	55	IV c	90	90
II b	50	PtO ₂	10	AcOH	20	50	III b	48	94
II c	50	PtO ₂	10	AcOH	20	50	III c	47	92

ル置換基は還元的開裂に対し大きな影響を及ぼさないことがわかった。

つぎにオキサゾール環に bulky な置換基が直接に結合した場合のこれらの置換基の影響を知る目的で、種々の I 型および II 型化合物の接触還元を行なった。それらの条件および結果は Chart 2, Table II—VI に示す。

まずエタノール中 Pd-C-A 触媒による接触還元において、アルキル置換体として Id ($R_1=H$, $R_2=CH_3$; 以下 () 内の置換基の記載の順で R_1 , R_2 を示す), Ie (H , C_2H_5), If (H , $(CH_3)_2CH$), Ig (H , $(CH_3)_3C$) および Ij (CH_3 , CH_3) はいずれも対応する II を与えた。またアラルキル置換体およびアルキル, アリルジ置換体のうち Ih (H , $C_6H_5CH_2$), Ii (H , $C_6H_5CH_2CH_2$), Ik (CH_3 , C_6H_5), Il (C_2H_5 , C_6H_5), Im ($(CH_3)_2CH$, C_6H_5), Io (C_6H_5 , CH_3), Ip (C_6H_5 , C_6H_5), IIq (C_6H_5 , H), IIr (C_6H_5 , C_2H_5) および IIs (C_6H_5 , $(CH_3)_2CH$) はいずれも対応する 1- R_1 -2- R_2 -ethylurea (III) を与えたが, In ($(CH_3)_3C$, C_6H_5) は IIn ($(CH_3)_3C$, C_6H_5) を与えた (Table II)。なお I より III を得る場合, II を経ることを薄層クロマト法により確認した。⁵⁾ 一方前報^{3a)} で確認した環開裂に対し Pd-C-A 触媒よりも活性のおとる Pd-C-B 触媒を用いた場合, Ih, Ii, Ik, Im および In はいずれも比較的短時間で対応する II を与えた (Table III)。これらの結果, Pd-C 触媒による接触還元において I 型化合物の脱カルボベンジルオキシ化は置換基の種類, 数および bulkiness に関係なく, 容易に進行して II を与えることがわかった。また II 型化合物においてアルキル置換体は開裂を受けないが, アラルキルモノ置換体およびアルキル, アリルジ置換体は活性の強い Pd-C-A 触媒により環開裂を受け III を与える。さらに 4-alkyl-5-phenyl 置換体および 5-alkyl-4-phenyl 置換体のいずれにおいてもアルキル基の bulkiness と反応時間との関係は Fig. 1

5) I より III を得る場合直接の II の接触還元に関して, IIh, IIk および IIm は対応する III を与え, IIn は原料回収に終わり, それぞれ I の還元と同じ生成物を与えた。以上の結果は Ia および Ia のフェニール基の *p* 位に種々の置換基を導入したものの還元の際に検討した結果³⁾ と類似であるので, それらの詳細の記載は省略した。

Chart 2

TABLE II. Hydrogenolysis of Benzyl 4-R₁-5-R₂-2-Oxazolecarbamates(I) and 2-Amino-4-R₁-5-R₂-oxazoles(II) over Palladium-Carbon-A Catalyst in Ethanol

Compd.	mg	Pd-C-A (mg)	EtOH (ml)	Time (min)	Product	Yield (mg)	%
I d	200	100	20	70	II d	61	72
I e	200	100	20	70	II e	68	75
I f	200	100	20	85	II f	75	78
I g	200	100	20	80	II g	90	88
I h	200	100	20	70	III h	91	79
I i	200	100	20	110	III i	93	78
I j	200	100	20	60	II j	66	72
I k	200	100	20	50	III k	98	85
I l	200	100	20	100	III l	90	75
I m	200	100	20	250	III m	80	65
I n	200	100	10	25	II n·HCl	118	85
I o	200	100	10	70	III o	90	80
I p	200	100	15	180	III p	99	78
II q	150	75	15	15	III q	125	81
II r	150	75	15	40	III r	115	75
II s	150	75	15	130	III s	60	59

TABLE III. Hydrogenolysis of Benzyl 4-R₁-5-R₂-2-Oxazolecaramates(I) over Palladium-Carbon-B Catalyst in Ethanol

Compd.	mg	Pd-C-B (mg)	EtOH (ml)	Time (min)	Product	Yield (mg)	%
I h	200	100	20	40	II h	96	86
I i	200	100	20	50	II i	101	87
I k	200	100	20	30	II k	90	80
I m	200	50	20	40	II m·HCl	120	85
I n	200	50	20	50	II n·HCl	126	87

TABLE IV. Hydrogenolysis of Benzyl 4-R₁-5-R₂-2-Oxazolecaramates(I) and 2-Amino-4-R₁-5-R₂-oxazoles(II) over Platinum Oxide Catalyst in Acetic Acid

Compd.	mg	PtO ₂ (mg)	AcOH (ml)	Time (min)	Product	Yield (mg)	%
I d	200	40	10	75	IV d	167	82
I e	200	40	10	90	III e	13	14
					IV e	146	72
I f	200	40	10	70	III f	52	52
					IV f	69	34
I g	200	40	15	85	III g	80	76
I h	200	40	15	60	IV h	160	79
I i	200	40	15	60	IV i	172	81
I j	200	40	15	160	III j	63	67
I k	150	30	15	160	III k	60	69
I l	150	30	15	220	III l	80	89
I m	200	40	15	300	III m	86	73
I n	200	40	15	100	II n·HCl	93	67
I o	200	30	15	90	III o	80	71
I p	200	40	15	180	III p	88	68
II d	150	30	10	45	III d	102	76
II e	150	30	10	45	III e	116	75
II f	150	30	10	40	III f	117	76
II g	150	30	10	60	III g	110	71
II h	150	30	10	40	III h	115	75
II i	150	30	10	40	III i	110	72
II q	150	30	10	40	III q	125	81
II r	150	30	10	150	III r	119	78
II s	150	30	10	250	III s	104	68

TABLE V. Partial Hydrogenation of Benzyl 4-R₁-5-R₂-2-Oxazolecaramates (I) over Platinum Oxide Catalyst in Acetic Acid^{a)}

Compd.	Time (min)	Yield (%)			
		I	II	III	IV
I e	30	12.5	trace	7.5	66.5
I f	50	51	trace	13	18
I g	50	34.5	19.5	12.5	4
I j	30	41.5	trace	22	8
I k	100	21	41	trace	
I l	100	26	38	trace	

^{a)} I 200 mg, PtO₂ 20 mg, AcOH 10 ml

TABLE VI. Effect of Solvent in Hydrogenolysis of Benzyl 5-Phenyl-2-oxazolocarbamate(Ia) over Platinum Oxide^{a)}

Solvent (ml)		Product (%)	
AcOH	EtOH	IIIa	IVa
10	0	26	65
8	2	61	32
6	4	88	6

^{a)} Ia 150 mg, PtO₂ 10 mg

に示すように一般にいわれる立体障害の大きさ $-\text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5 < (\text{CH}_3)_2\text{CH} < (\text{CH}_3)_3\text{C}-$ の順に環開裂が困難となり、長時間を要し、特に大きい *tert*-ブチル基を有する IIIn では開裂を受けないことがわかった。これらの現象は主に被還元物の触媒への吸着に対するアルキル基の立体障害と、フェニール基の強い化学吸着性⁶⁾ によるものと考えられる。

つぎに酢酸中の PtO₂ 触媒による接触還元において、まずアルキル、あるいはアラルキルモノ置換体のうち Id, Ih および Ii は対応する 1-carbobezyloxy-3-(1-R₁-2-R₂-ethyl) urea (IV) を高収率で与えたが、Ie および If は対応する IV とともに III を、Ig は IIIg のみを与え、明らかなアルキル基の bulkiness の影響が見られた (Table IV)。さらに触媒量を減らし、還元を途中で止めたところ、Ie, If および Ig ではアルキル基の bulkiness が増す程 IV の収量は減少し、III の収量は増加した。また Ig では相当量の IIg の生成が見られた (Table V)。一方対応する II 型化合物はいずれも比較的短時間で III を与えた (Table IV)。これらの結果、5-アルキル置換の I 型化合物ではアルキル基が比較的小さい場合は環開裂が優先して IV を、とくに大きい場合は脱カルボベンジルオキシ化が優先して II を与え、ついで容易に開裂され III を与えることがわかった。これらの現象は被還元物の触媒への吸着に対するアルキル基の立体障害の相違が反応に顕著に影響を及ぼした興味ある現象と考えられる。また 5-アラルキル置換の I 型化合物の結果は Pd-C 触媒の場合と同様にフェニール基の強い化学吸着性によるものと考えられる。

つぎにアルキル、アリルジ置換の I 型および II 型化合物は一般に長時間を要して III を与えたが、例外として In ((CH₃)₃C, C₆H₅) は IIIn を与えた。アルキル基の影響としては、その bulkiness の増加に応じて長時間を要することが認められた (Fig. 1, Table IV)。またアルキルモノ置換体の場合と同様に部分還元したところ Ij (CH₃, CH₃) では少量の IV の副生が見られ、Ik (CH₃, C₆H₅) および Il (C₂H₅, C₆H₅) では II の生成が見られた (Table V)。これらの結果、アルキル、アリルジ置換の I 型化合物では触媒への吸着に対するアルキル基の立体障害が強く現われて、脱カルボベンジルオキシ化が優先して起り、II を与え、ついで環開裂を受け、III を与えるものと考えられる。

なお PtO₂ 触媒による I の接触還元において IV を生成する場合の溶媒の影響を知る目的で、酢酸-エタノール

Fig. 1. Relationship of the Bulkiness of Substituent with Reaction Time in Hydrogenolysis of I and II

—●—●—: 4-R-5-C₆H₅-I over Pd-C catalyst
 —○—○—: 4-C₆H₅-5-R-II over Pd-C catalyst
 —△—△—: 4-R-5-C₆H₅-I over PtO₂ catalyst
 —○—●—: 4-C₆H₅-5-R-II over PtO₂ catalyst

6) 三井生喜雄, “有機反応機構の進歩,” 第2集, 榎書店, 1958, p. 147.

TABLE VII. $R_1\text{-CHNHCONH}_2$

III

Compd. No.	R_1	R_2	mp (°C)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
IIIb	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	143—145	needles (EtOH—benzene)	C ₁₀ H ₁₄ ON ₂	67.38	7.92	15.72	67.11	7.84	15.49
IIIc	H	<i>p</i> -(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	169—171	leaflets (EtOH—benzene)	C ₁₃ H ₂₀ ON ₂	70.87	9.15	12.72	71.08	9.35	13.02
III f	H	(CH ₃) ₂ CH	85—86	leaflets (benzene)	C ₆ H ₁₄ ON ₂	55.35	10.84	21.52	55.12	10.72	21.48
IIIg	H	(CH ₃) ₃ C	98—100	leaflets (benzene)	C ₇ H ₁₆ ON ₂	58.30	11.18	19.43	58.49	11.12	19.59
IIIh	H	C ₆ H ₅ CH ₂	146—148	leaflets (benzene)	C ₁₀ H ₁₄ ON ₂	67.38	7.92	15.72	67.49	8.11	15.78
IIIi	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	122—123	leaflets (benzene—hexane)	C ₁₁ H ₁₆ ON ₂	68.72	8.39	14.57	68.66	8.30	14.57
III l	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	101—102	needles (benzene—hexane)	C ₁₁ H ₁₆ ON ₂	68.72	8.39	14.57	68.65	8.42	14.76
III m	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	135—137	prisms (benzene—hexane)	C ₁₂ H ₁₈ ON ₂	69.87	8.80	13.58	70.05	8.70	13.39
III r	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	117—119	needles (benzene—hexane)	C ₁₁ H ₁₆ ON ₂	68.72	8.39	14.57	68.57	8.35	14.63
III s	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	126—128	prisms (benzene—hexane)	C ₁₂ H ₁₈ ON ₂	69.87	8.80	13.58	70.16	8.85	13.46

TABLE VIII. $R_1\text{-CHNHCONHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

IV

Compd. No.	R_1	R_2	mp (°C)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
IVb	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	141—143	leaflets (benzene—hexane)	C ₁₈ H ₂₀ O ₃ N ₂	69.21	6.45	8.97	68.99	6.60	9.11
IVc	H	<i>p</i> -(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	143—145	leaflets (benzene—hexane)	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₂	71.16	7.39	7.90	71.34	7.41	7.77
IVd	H	CH ₃	101—103	prisms (hexane)	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂	61.00	6.83	11.86	61.11	6.92	11.88
IVe	H	C ₂ H ₅	87—88	needles (benzene—hexane)	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂	62.38	7.25	11.19	62.11	7.27	11.09
IVf	H	(CH ₃) ₂ CH	88—89	needles (benzene—hexane)	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ N ₂	63.61	7.63	10.60	63.66	7.78	10.70
IVg	H	(CH ₃) ₃ C	110—111	needles (hexane)	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ N ₂	64.72	7.97	10.07	64.89	7.68	10.15
IVh	H	C ₆ H ₅ CH ₂	78—79	leaflets (hexane)	C ₁₈ H ₂₀ O ₃ N ₂	69.21	6.45	8.97	69.24	6.49	9.03
IVi	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	97—99	needles (benzene—hexane)	C ₁₉ H ₂₂ O ₃ N ₂	69.92	6.79	8.58	70.08	7.02	8.56
IVj	CH ₃	CH ₃	64—65	prisms (hexane)	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂	62.38	7.25	11.09	62.49	7.20	11.20

ルの割合を変えて Ia の還元を行なったところエタノールの添加で IVa の収量は減少し, IIIa の収量は増加した. すなわちこの場合, 溶媒の影響が著しいことがわかった (Table VI).

ここに得られた III および IV のうち III^d,^{7a)} III^e,^{7b)} III^j,^{7c)} III^k,^{7d)} III^o,^{7e)} III^p,^{7f)} および III^q,^{7g)} はそれぞれ文献記載の方法で得たものと混融および赤外線吸収 (IR) スペクトルの比較により同定した. その他は未知物質で, 元素分析, IR スペクトル, さらに核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにより確認した (Table VII, VIII).

実 験 の 部⁸⁾

I および II の接触還元 前報³⁾と同様に行なった. 生成物が混合物の場合は CHCl_3 -EtOAc (10:1—10:5) を溶媒とするシリカゲルカラムクロマトで分離, 精製した. 生成物 II^m および IIⁿ は塩酸塩として単離した. III^g の NMR⁹⁾ (CDCl_3) τ : 9.08 (9H, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 8.45—8.75 (2H, multiplet, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 6.7—7.0 (2H, multiplet, CH_2NH), 5.2 (2H, broad, NHCONH_2), 4.7 (1H, broad, NHCONH_2). III^k の NMR (CDCl_3) τ : 8.88 (3H, doublet, $J=6.5$ cps, CHCH_3), 7.23 (2H, doublet, $J=6.5$ cps, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.0 (1H, multiplet, CHCH_3), 5.7 (3H, broad, NHCONH_2), 2.75 (5H, singlet, aromatic H). III^m の NMR ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): 9.01 (6H, two doublet, $J=7$ cps, δ_{AB} 0.06 ppm, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 8.2 (1H, multiplet, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.12 (2H, doublet, $J=7$ cps, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.7 (1H, multiplet, CH_2CHNH), 3.9 (2H, broad, NHCONH_2), 3.5 (1H, broad, NHCONH_2), 2.64 (5H, singlet, aromatic H). IV^a の NMR (CDCl_3) τ : 7.0—7.3 (2H, multiplet, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.3—6.6 (2H, multiplet, CH_2NH), 4.85 (2H, singlet, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.75 (5H, singlet, aromatic H), 2.67 (5H, singlet, aromatic H), 1.8—2.3 (2H, broad, NHCONH). IV^f の NMR (CDCl_3) τ : 9.02 (6H, doublet, $J=7$ cps, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 8.3—8.95 (4H, multiplet, CH_2CH_2), 6.85 (1H, multiplet, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.82 (2H, singlet, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.64 (5H, singlet, aromatic H), 2.0—2.5 (2H, broad, NHCONH). 反応条件, 結果および生成物についての詳細は Table I—VIII に示す.

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. また種々の御助言を戴いた東北大学 三井生喜雄教授ならびに多大の御支援を戴いた本学 宮道悦男学長に深謝します. 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, 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.

7) a) M.F. Chancel, *Bull. Soc. Chim. France*, **9**, 101 (1893); b) T.L. Davis, K.C. Blanchard, *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 1797 (1927); c) J.K. Simons, U.S. Patent 2673859 (1954) [*C.A.*, **49**, 4015 (1955)]; d) J. Tamchyna, Czech. Patent 94518 (1960) [*C.A.*, **55**, 15416 (1961)]; e) J.P. Trivedi, J.J. Trivedi, *J. Indian. Chem. Soc.*, **35**, 661 (1958); f) R. Leuckart, H. Janssen, *Chem. Ber.*, **22**, 1411 (1889); g) M. Kann, L. Tafel, *Chem. Ber.*, **27**, 2308 (1894).

8) 融点は未補正.

9) 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.