オキサゾールカルボン酸誘導体の合成 (第 13 報¹⁾) アミノオキサゾール類の
還元的開裂について その 6 2-Amino-2-oxazoline
類の合成と還元的開裂

田中千秋, 緒方郁俊, 西田元信
大阪薬科大学²⁾

Syntheses of Oxazolecarboxylic Acid Derivatives. XIII.¹⁾ Hydrogenolysis
of Aminoxazoles. (6). Syntheses and Hydrogenolysis
of 2-Amino-2-oxazolines

CHIAKI TANAKA, IKUTOSHI OGATA and MOTONOBU NISHIDA
Osaka College of Pharmacy²⁾

(Received August 11, 1976)

2-Amino-4-R₁-5-R₂-2-oxazoline (II) was synthesized by the reaction of amino alcohols (I) with cyanogen bromide. By the acetylation of II, diacetyl derivative (V) was obtained more easily than monoacetyl derivative (IV). Configuration of II was easily presumed from the vicinal coupling constant (J_{vic}) in the nuclear magnetic resonance spectra of V. V was hydrolysed to 3-acetyl-4-R₁-5-R₂-2-oxazolidone (VI) and 2-acetamido-2-R₁-1-R₂-ethyl acetylcarbamate (VII) with 5% hydrochloric acid at room temperature. The steric structure of VII was confirmed by its conversion to 2-acetamido-2-R₁-1-R₂-ethanol (IX) via 2-acetamido-2-R₁-1-R₂-ethyl carbamate (VIII). In the catalytic reduction of II at room temperature under ordinary pressure, IIa, b was recovered when using palladium-carbon catalyst in ethanol, and IIa, b gave the corresponding 4-cyclohexyl-II (X) when using platinum oxide in acetic acid. High-pressure reduction of IIa afforded (1-phenylethyl)-urea (XIIa) when using palladium-carbon catalyst, and Xa when using Raney nickel catalyst.

Keywords—aminoxazoline; acetylacetylaminoxazolidine; acetamidethyl acetylcarbamate; acetamidethyl carbamate; acetyloxazolidone; hydrogenolysis

前報¹⁾において 2-aminoxazole 類の予想される還元中間体の一つの (*E*)-alkenylurea 類の合成について報告した。ひき続いて今回還元中間体の一方の 2-amino-2-oxazoline 類 (II) を合成し、アセチル化して diacetyl 体を得、その隣接プロトン間結合定数 (J_{vic}) からの立体配置の推定が容易になることを見出し、さらに II の接触還元を行ない、若干の知見を得たので報告する。

II の合成法としては Piřha³⁾ は styrene dibromide と尿素から 4-phenyl 体 (IIa) を得、Poos ら⁴⁾ は *dl*-norephedrine 類と cyanogen bromide から立体を保持して *trans* および *cis*-4-methyl-5-phenyl 体 (*trans*, *cis*-IIc) を比較的好収率で得、それらの立体は Fordor ら⁵⁾ が *dl*-ephedrine 類から同様の反応で立体を保持して 2-iminnoxazolidine 類を与えるとの報告から推定され、さらに Carson ら⁶⁾ により核磁気共鳴スペクトル (NMR) から確認された。また Poos ら⁴⁾ は同様に 5-methyl-4-phenyl 体 (IIb) を得ているが立体配置の記載はない。そこで Poos ら⁴⁾ の方法に準じて β -aminophenethyl alcohol (Ia) より IIa を、*threo* および *erythro-dl*-noriso-

1) 第 12 報: 田中千秋, 倉内達由, 西田元信, 薬誌, 96, 962 (1976).

2) Location: Kawai-2-chome, Matsubara, Osaka.

3) J. Piřha, J. Jonáš, J. Kovář, K. Bláha, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, **26**, 834 (1961) [*C.A.*, **55**, 16515 (1961)].

4) G.I. Poos, J.R. Carson, J.D. Rosenau, A.P. Roskowski, N.M. Kelley, J. McGowin, *J. Med. Chem.*, **6**, 266 (1963).

5) G. Fodor, K. Koczka, *J. Chem. Soc.* **1952**, 850.

6) J.R. Carson, G.I. Poos, H.R. Almond, Jr., *J. Org. Chem.*, **30**, 2225 (1965).

ephedrine (*threo*, *erythro*-Ib) よりそれぞれ *trans* および *cis*-IIb を得た。II は Table I に示すようにそれぞれ元素分析値が理論値に一致すること、赤外線吸収スペクトル (IR) において 3500, 3400 cm^{-1} 付近に NH, 1680 cm^{-1} 付近に C=N, 1020 cm^{-1} 付近に C-O-C に基づく吸収が見られ, NMR において各プロトンシグナルが認められ, IIb では 5 位メチル, 4 位メチレンの化学シフトが *trans* 体で 8.56, 5.43 τ に, *cis* 体で 9.18, 4.91 τ

Chart 1

TABLE I. $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_2 \quad \text{NH}_2 \end{array}$ II, X

Compd. No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H
IIa	C ₆ H ₅	H	63.5	124—125 ^{a)}	prisms (benzene-hexane)	C ₉ H ₁₀ ON ₂	66.65 (66.67)	6.22 (6.26)	17.27 (16.98)
<i>trans</i> -IIb	C ₆ H ₅	CH ₃	77	158—159	needles (benzene-hexane)	C ₁₀ H ₁₂ ON ₂	68.16 (68.38)	6.86 (6.80)	15.90 (15.78)
<i>cis</i> -IIb	C ₆ H ₅	CH ₃	57	154—156 ^{b)}	leaflets (benzene)	C ₁₀ H ₁₂ ON ₂	68.16 (68.25)	6.86 (6.89)	15.90 (16.12)
Xa	C ₆ H ₁₁	H	88	147—148	prisms (benzene-hexane)	C ₉ H ₁₆ ON ₂	64.25 (64.33)	9.59 (9.40)	16.65 (16.85)
<i>trans</i> -Xb	C ₆ H ₁₁	CH ₃	73	55—55	prisms (hexane)	C ₁₀ H ₁₈ ON ₂	65.89 (65.62)	9.96 (10.02)	15.37 (15.09)
<i>cis</i> -Xb	C ₆ H ₁₁	CH ₃	69	161—163	prisms (benzene-hexane)	C ₁₀ H ₁₈ ON ₂	65.89 (65.64)	9.96 (10.11)	15.37 (15.19)

Compd. No.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1}			NMR $\tau(\text{CDCl}_3)$			<i>J</i> _{vic} (Hz)
	NH	C=N	C-O-C	CH ₃	C ₄ -H	C ₅ -H	
IIa	3520 3450	1680	1020		4.90(d—d)	5.41(d—d) 5.98(t)	
<i>trans</i> -IIb	3490 3410	1680	1020	8.56(d)	5.43(d)	5.69(m)	7.2
<i>cis</i> -IIb	3540 3440	1685	1020	9.18(d)	4.91(d)	5.15(q—q)	9.0
Xa	3520 3420	1680	1010		6.3 (m)	5.72(d—d) 6.04(t)	
<i>trans</i> -Xb	3540 3440	1690	1020	8.68(d)	6.75(t)	5.65(quin)	6.4
<i>cis</i> -Xb	3500 3430	1680	1005	8.75(d)	6.44(t)	5.32(q—q)	7.2

a) Lit.⁹⁾ mp 115—120°

b) Lit.⁴⁾ mp 154—156.5°

に見られ, *cis* 体ではフェニール基によりメチルは shield, メチンは deshield されと考えられる^{6,7)} ことからそれぞれの構造を確認した.

つぎに II のアセチル化については Poos ら⁴⁾ の 1 例のみあり, *cis*-IIc より 1-acetyl あるいは 3-acetyl-1-(β -hydroxy- α -methylphenetyl) urea (III) を得たが, アセチル基の置換位置は不明である. そこで II のアセチル化について検討を加えた.

まず *trans*-IIb を無酢 2 モル当量, ピリジンと反応させ, 生成物をフロリジルクロマトで分離して mono-acetyl 体 (*trans*-IVb) 19% と diacetyl 体 (*trans*-Vb) 40% の収率で, 無酢 2 モル当量, 重炭酸ソーダとの反応で *trans*-IVb 18% と *trans*-Vb 44% の収率で得られ, いずれも相当量の原料回収が見られたが, 無酢 4 モル当量では *trans*-Vb が 98% の収率で得られた. *trans*-IVb は IR において 3300 cm^{-1} に NH, 1640 cm^{-1} に

TABLE II. $\begin{array}{c} \text{R}_1 \diagup \text{C} \text{---} \text{N-Ac} \\ | \quad \diagdown \\ \text{R}_2 \text{---} \text{O} \text{---} \text{N-Ac} \end{array}$ V, XI

Compd. No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp (°C) (bp °C/mmHg)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H N
Va	C ₆ H ₅	H	98	92—93	needles (CHCl ₃ —hexane)	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₂	63.40 (63.15)	5.73 (5.87)	11.38 (11.31)
<i>trans</i> -Vb	C ₆ H ₅	CH ₃	98	90—92	leaflets (CHCl ₃ —hexane)	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N ₂	64.60 (64.88)	6.20 (6.16)	10.76 (10.91)
<i>cis</i> -Vb	C ₆ H ₅	CH ₃	98	139—140	prisms (CHCl ₃ —hexane)	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N ₂	64.60 (64.58)	6.20 (6.03)	10.76 (10.93)
<i>trans</i> -Vc	CH ₃	C ₆ H ₅	99	(170/2) ^{a)}	oil	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N ₂	64.60 (64.72)	6.20 (6.48)	10.76 (10.73)
<i>cis</i> -Vc	CH ₃	C ₆ H ₅	98	(180/2) ^{a)}	oil	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N ₂	64.60 (64.36)	6.20 (6.25)	10.76 (10.82)
<i>trans</i> -XIb	C ₆ H ₁₁	CH ₃	96	83—84	leaflets (hexane)	C ₁₄ H ₂₂ O ₃ N ₂	63.13 (62.83)	8.33 (8.63)	10.52 (10.61)
<i>cis</i> -XIb	C ₆ H ₁₁	CH ₃	98	66—67	prisms (hexane)	C ₁₄ H ₂₂ O ₃ N ₂	63.13 (63.14)	8.33 (8.41)	10.52 (10.23)

Compd. No.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm ⁻¹			NMR τ (CDCl ₃)					<i>J</i> _{vic} (Hz)
	amide C=O	C=N	C-O-C	2=NCOCH ₃	3-COCH ₃	CH ₃	C ₄ -H	C ₅ -H	
Va	1735 1710	1680	1060	7.73(s)	7.46(s)		4.50(d-d)	5.29(t) 5.68(d-d)	
<i>trans</i> -Vb	1725 1705	1665	980	7.74(s)	7.46(s)	8.49(d)	4.99(d)	5.43(q-q)	4.1
<i>cis</i> -Vb	1730 1705	1670	980	7.72(s)	7.47(s)	9.00(d)	4.54(d)	5.10(q-q)	7.2
<i>trans</i> -Vc	1730 1700	1670	990	7.76(s)	7.44(s)	8.45(d)	5.50(q-q)	4.87(d)	3.8 ^{b)}
<i>cis</i> -Vc	1735 1705	1670	985	7.72(s)	7.44(s)	9.08(d)	5.17(quin)	4.33(d)	6.5 ^{b)}
<i>trans</i> -XIb	1730 1700	1665	1040	7.81(s)	7.43(s)	8.64(d)	5.94(d-d)	5.43(q-q)	2.1
<i>cis</i> -XIb	1730 1695	1670	1040	7.80(s)	7.47(s)	8.50(d)	5.58(d-d)	5.33(quin)	6.2

a) pointed by the bath temperature

b) *J*_{vic} value in the corresponding II, *trans*-IIc: 7.0, *cis*-IIc: 9.0

7) C.E. Johnson, R.E. Bovey, *J. Chem. Phys.*, **29**, 1012 (1958).

アミド C=O, C=N, 985 cm⁻¹ に C-O-C に基づく吸収が見られ, NMR において 7.85 τ にアセチル, 8.46 τ にメチル, 5.52 τ に C₅-メチン, 5.35 τ に C₄-メチンの各プロトンシグナルが認められ, J_{vic} =7.5 Hz であることから *trans*-2-acetamido-5-methyl-4-phenyl-2-oxazoline であると推定した. *trans*-Vb は IR において 1725, 1705 cm⁻¹ に shoulder としてアミド C=O, 1665 cm⁻¹ に C=N, 980 cm⁻¹ に C-O-C に基づく吸収が見られ, NMR において 7.74, 7.46 τ に 2 ケのアセチル, 8.49 τ にメチル, 5.43 τ に C₅-メチン, 4.99 τ に C₄-メチンの各プロトンシグナルが認められ, J_{vic} =4.1 Hz であること, 立体については *cis*-Vb と NMR を比較して *trans*-3-acetyl-2-acetylimino-5-methyl-4-phenyloxazolidine であると推定した. その他の IIa, b, c も同様に 4 モル当量の無酢と反応させ V を得た. V は Table II に示すように IR が *trans*-Vb と類似型をとり, NMR において 2 ケのアセチルがおおよそ同じ位置に見られ, Vb, c の立体は NMR において *cis* 体では *trans* 体に比べ, メチルが高磁場に, フェニール基の付根のメチンが低磁場にシフトしていることから確認した. なお II および V の J_{vic} 値を比較すると, II ではおおよそ *trans* 体で 7 Hz, *cis* 体で 9 Hz を示すに対し V では *trans* 体で 4 Hz, *cis* 体で 7 Hz を示し, *trans-cis* 体の値の差が II の場合と比べ大きくなった. 以上の結果アセチル化では mono 体より di 体が得られ易く, monoacetyl 体はアミド型, diacetyl 体はイミド型をとること, diacetyl 化してその J_{vic} 値から II の立体配置の推定が容易になることが判明した.

つぎに V の加水分解について Va, b, c をクロロホルム中 5% 塩酸と室温で攪拌してクロロホルム可溶分として 3-acetyl-4-R₁-5-R₂-2-oxazolidone (VI) を収率 13—39% で, クロロホルム難溶物として 2-acetamido-2-R₁-1-R₂-ethyl acetylcarbamate (VII) を収率 40—71% で得た. VI は Table III に示すように IR において 1780 cm⁻¹ 付近にラクトン C=O, 1710 cm⁻¹ にアミド C=O, 1000 cm⁻¹ 付近に C-O-C に基づく吸収が見られ, Pinchas ら⁸⁾ による 3-acetyl-2-oxazolidone の IR データと類似であり, NMR において 7.4 τ 付近にアセチ

TABLE III. VI

Compd. No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H N
VIa	C ₆ H ₅	H	22	98—99	needles (CHCl ₃ -hexane)	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N	64.38 (64.11)	5.40 (5.49)	6.83 (6.86)
<i>trans</i> -VIb	C ₆ H ₅	CH ₃	13	90—91	prisms (hexane)	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N	65.74 (65.83)	5.98 (5.87)	6.39 (6.48)
<i>cis</i> -VIb	C ₆ H ₅	CH ₃	25	127—128	leaflets (CHCl ₃ -hexane)	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N	65.74 (65.56)	5.98 (5.77)	6.39 (6.33)
<i>trans</i> -VIc	CH ₃	C ₆ H ₅	39	76—77	leaflets (CHCl ₃ -hexane)	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N	65.74 (65.67)	5.98 (5.98)	6.39 (6.50)
<i>cis</i> -VIc	CH ₃	C ₆ H ₅	23	69—70	leaflets (CHCl ₃ -hexane)	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N	65.74 (65.88)	5.98 (5.96)	6.39 (6.43)

Compd. No.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm ⁻¹			NMR τ (CDCl ₃)				J_{vic} (Hz)
	lactone C=O	amide C=O	C-O-C	3-COCH ₃	CH ₃	C ₄ -H	C ₅ -H	
VIa	1780	1710	1050	7.49(s)		4.58(d-d)	5.33(t) 5.76(d-d)	
<i>trans</i> -VIb	1780	1710	985	7.48(s)	8.50(d)	5.08(d)	5.51(q-q)	4.3
<i>cis</i> -VIb	1780	1710	985	7.47(s)	9.01(d)	4.64(d)	5.10(q-q)	7.7
<i>trans</i> -VIc	1785	1710	1060	7.48(s)	8.45(d)	5.62(q-q)	4.95(d)	4.3
<i>cis</i> -VIc	1785	1710	1060	7.45(s)	9.10(d)	5.24(quin)	4.35(d)	7.0

8) S. Pinchas, D. Ben-Ishai, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4099 (1957).

ルのプロトンシグナルが認められ、V における 7.7 τ 付近のアセチルが消失していること、VIb, c では *trans-cis* 体におけるメチルとメチンとの化学シフトの間に Vb, c の場合と同様の関係が見られること、*J*_{vic} 値は *trans* 体で 4.3 Hz, *cis* 体で 7.0—7.7 Hz を示すことからそれぞれの構造を確認した。なお *trans* および *cis*-VIb は *trans* および *cis*-5-methyl-4-phenyl-2-oxazolidone を無酢、塩化アセチルと加熱して得たものと同定確認した。VII は Table IV に示すように IR において 3350, 3250 cm^{-1} 付近に NH, 1770 cm^{-1} 付近にエステル C=O, 1640 cm^{-1} 付近にアミド C=O, 1050 cm^{-1} 付近に C—O—C に基づく吸収が見られ、NMR において 8.1 および 7.8 τ 付近に 2 ケのアセチル, 1.5—2.2 τ に NH の doublet, -0.6—-0.3 τ に NH の singlet が認められ、VIIa では 4.8 τ 付近のメチンを照射するとメチレンの doublet-doublet と NH の doublet が共に singlet になること、VIIb, c も同様 decoupling を行ない、さらに加水分解して立体既知の物質に誘導してそれぞれの構造を確認した。VII をメタノール中 5% 塩酸と 50° に加温して 2-acetamido-2-R₁-1-R₂-ethyl carbamate (VIII) を得た。VIII は IR において 3200—3500 cm^{-1} に 3 本の NH, 1710 cm^{-1} 付近にエステル C=O, 1640 cm^{-1} 付近にアミド C=O, 1060 cm^{-1} 付近に C—O—C に基づく吸収が見られ、NMR において 8.1 τ 付近にアセチル, 1.6—2.4 τ に NH の doublet, 3.4—3.7 τ に NH₂ の singlet が認められ、decoupling を行ないそれぞれの構造を確認した。さらに VIII を 5% メタノール性苛性カリと 50° に加温して 2-acetamido-2-R₁-1-R₂-ethanol (IX) を得、対応する amino alcohol 類 (I) のアセチル化により得た標品と同定確認した。なお *erythro*-VIIIc は Poos ら⁴⁾ の報告による mp 206—207° の物質と mp, IR データがよく一致することから acetylurea 体 (III) でなく、後処理で塩酸、苛性ソーダを用いているため加水分解によって生成したものと考え

TABLE IV. $\begin{array}{c} \text{R}_1\text{-CHNHAc} \\ | \\ \text{R}_2\text{-CHO}_2\text{CNHAc} \end{array}$ VII

Compd. No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H N
VIIa	C ₆ H ₅	H	68	195—196	leaflets (CHCl ₃)	C ₁₃ H ₁₆ O ₄ N ₂	59.08 (58.87)	6.10 (6.16)	10.60 (10.33)
<i>threo</i> -VIIb	C ₆ H ₅	CH ₃	71	197—198	leaflets (CHCl ₃)	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₂	60.42 (60.17)	6.52 (6.66)	10.07 (10.03)
<i>erythro</i> -VIIb	C ₆ H ₅	CH ₃	58	179—180	leaflets (CHCl ₃)	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₂	60.42 (60.16)	6.52 (6.60)	10.07 (10.01)
<i>threo</i> -VIIc	CH ₃	C ₆ H ₅	43	194—195	prisms (CHCl ₃)	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₂	60.42 (60.29)	6.52 (6.62)	10.07 (10.22)
<i>erythro</i> -VIIc	CH ₃	C ₆ H ₅	51	166—167	prisms (CHCl ₃)	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₂ ·H ₂ O	56.74 (57.15)	6.80 (6.36)	9.45 (9.22)

Compd. No.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$				NMR τ (DMSO-d ₆)								<i>J</i> _{vic} (Hz)
	NH	ester C=O	amide C=O	C-O-C	C ₂ -N- COCH ₃	N- COCH ₃	C ₂ - NH	NH	CH ₃	C ₁ -H	C ₂ -H		
VIIa	3350 3250	1760	1645	1080	8.10 (s)	7.86 (s)	1.55 (d)	-0.53 (s)		5.78(d) 5.81(d)	4.84 (m)		
<i>threo</i> -VIIb	3360 3250	1780	1650	1090	8.10 (s)	7.88 (s)	1.83 (d)	-0.36 (s)	8.91 (d)	4.8—5.3(m)		0	
<i>erythro</i> -VIIb	3340 3250	1765	1630	1040	8.10 (s)	7.91 (s)	1.62 (d)	-0.30 (s)	8.84 (d)	4.75—5.2(m)		0	
<i>threo</i> -VIIc	3340 3235	1785	1640	1020	8.17 (s)	7.88 (s)	2.29 (d)	-0.50 (s)	9.08 (d)	4.39(d)	5.80 (m)	6.6	
<i>erythro</i> -VIIc	3370 3240	1775	1650	1010	8.23 (s)	7.82 (s)	2.09 (d)	-0.62 (s)	8.98 (d)	4.25(d)	5.90 (m)	5.0	

TABLE V. $\begin{array}{c} R_1\text{-CHNHAc} \\ | \\ R_2\text{-CHO}_2\text{CNH}_2 \end{array}$ VIII

Compd. No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp (°C)	Appearance (Recryst. solvent)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H N
VIIIa	C ₆ H ₅	H	68	144—145	needles (CHCl ₃)	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ N ₂ · 1/4 H ₂ O	58.26 (58.29)	6.46 (6.21)	12.31 (12.37)
<i>threo</i> -VIIIb	C ₆ H ₅	CH ₃	72	148—149	prisms (CHCl ₃)	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂	61.00 (60.70)	6.83 (6.67)	11.86 (11.94)
<i>erythro</i> -VIIIb	C ₆ H ₅	CH ₃	75	160—162	prisms. (CHCl ₃)	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂	61.00 (60.74)	6.83 (6.79)	11.86 (11.62)
<i>threo</i> -VIIIc	CH ₃	C ₆ H ₅	76	216—217	needles (MeOH-CHCl ₃)	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂	61.00 (60.76)	6.83 (6.56)	11.86 (11.80)
<i>erythro</i> -VIIIc	CH ₃	C ₆ H ₅	64	206—207 ^{a)}	prisms (CHCl ₃)	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂	61.00 (60.84)	6.83 (6.88)	11.86 (11.74)

Compd. No.	IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹				NMR τ (DMSO- <i>d</i> ₆)						<i>J</i> _{vic} (Hz)
	NH	ester C=O	amide C=O	C—O—C	N—COCH ₃	NH	NH ₂	CH ₃	C ₁ —H	C ₂ —H	
VIIIa	3430 3330 3300	1705	1630	1090	8.13 (s)	1.62 (d)	3.50 (s)		5.93(d) 5.94(d)	4.92 (m)	
<i>threo</i> -VIIIb	3490 3350 3290	1720	1635	1060	8.12 (s)	1.79 (d)	3.67 (s)	9.00 (d)	4.9—5.4(m)		6.3
<i>erythro</i> -VIIIb	3420 3380 3270	1710	1640	1050	8.13 (s)	1.74 (d)	3.72 (s)	8.92 (d)	4.8—5.4(m)		6.5
<i>threo</i> -VIIIc	3450 3350 3290	1700	1630	1050	8.19 (s)	2.38 (d)	3.53 (s)	9.12 (d)	4.54(d)	5.82 (m)	6.6
<i>erythro</i> -VIIIc	3420 3325 3180	1705	1640	1050	8.27 (s)	2.19 (d)	3.45 (s)	8.99 (d)	4.45(d)	5.94 (m)	5.8

a) Lit.⁴⁾ mp 206—207°

られる。以上の結果 V は塩酸により容易に 2—3 位間で加水分解され、立体を保持して acetylcarbamate 類を与えることが判明した。

つぎに II の還元的開裂についてさきに 5-phenyl 体はパラジウム炭 (Pd-C) 触媒による接触還元で容易に還元的開裂を受けることを報告した。⁹⁾ また Poos ら⁴⁾ は *cis*-4-methyl-5-phenyl 体 (*cis*-IIc) も同様還元的開裂を受けることを報告している。これらの II は benzyl ether の一種であるので容易に還元的開裂を受けるものと考えられる。そこで 5 位にフェニール基を有しない IIa, b について還元的開裂の難易を知るため接触還元を行った。まずエタノール中 Pd-C 触媒による常温常圧還元では原料回収に終った。酢酸中酸化白金 (PtO₂) 触媒による還元では多量の触媒を用い、長時間を要してただベンゼン環の水添された 2-amino-4-cyclohexyl-5-R₂-2-oxazoline (X) を得た。X の詳細は Table I に付記したが、IR において 3500, 3400 cm⁻¹ 付近に NH, 1680 cm⁻¹ 付近に C=N, 1000 cm⁻¹ 付近に C—O—C に基づく吸収が見られ、NMR において各プロトンシグナルが認められ、Xb では *J*_{vic} 値が *trans* 体で 6.4 Hz, *cis* 体で 7.2 Hz を示すことからそれぞれの構造を確認した。Xb

9) 田中千秋, 薬誌, 87, 10 (1967).

Chart 2

をアセチル化して 4-cyclohexyl-5-methyl 体 (XIb) を得た。XIb の詳細は Table II に付記したが、それらの構造は IR, NMR から確認された。立体については *J*_{vic} 値が *trans* 体で 2.1 Hz, *cis* 体で 6.2 Hz を示し, Xb の場合と比べ大きな差が見られた。IIa をエタノール中 10% Pd-C 触媒で水素圧 100 kg/cm², 100° で 6 時間反応させたところ (1-phenylethyl)urea (XIIa) を収率 52% で得た。XIIa は Kann ら¹⁰⁾ の方法で得た標品と同一確認した。また IIa を Raney ニッケル触媒と同条件で高圧還元して Xa を得た。以上の結果非 benzyl ether 型 aminoxazoline 類の還元的開裂は Pd-C 触媒の高圧還元で初めて環開裂を受けるが、一般には環開裂は起らないことが判明した。

実験の部¹¹⁾

2-Amino-4-R₁-5-R₂-2-oxazoline (II) Amino alcohol 類 (I)¹²⁾ 0.15 mol, NaOAc 24 g を MeOH 200 ml に溶解し, BrCN 0.15 mol を MeOH 50 ml に溶解した液を 0° で 15 min で加え, 3 hr 攪拌する。MeOH を減圧留去後, 残渣を水に溶かし, K₂CO₃ 水溶液を加え沈殿物をろ過, 再結晶して得 (Table I)。

***trans*-2-Amino-5-methyl-4-phenyl-2-oxazoline (*trans*-IIb) のアセチル化** *trans*-IIb 0.3 g, Ac₂O 0.35 g, ピリジン 0.9 ml を室温に一夜放置後減圧留去, 残渣を CHCl₃ に溶解し, フロリジルカラムクロマトを行なう。第 1 留出物から *trans*-3-acetyl-2-acetylimino-5-methyl-4-phenyloxazolidine (*trans*-Vb) 0.18 g (40%), 第 2 留出物を CHCl₃-ヘキサンから再結晶して mp 103—104° の無色プリズム状晶として *trans*-2-acetamido-5-methyl-4-phenyl-2-oxazoline(*trans*-IVb) 0.08 g (19%), 第 3 留出物から *trans*-IIb 0.04 g (13%) を得。 *trans*-IIb 0.3 g, Ac₂O 0.35 g に氷冷下 NaHCO₃ 0.6 g の水溶液を徐々に加えて後, 0.5 hr 攪拌して *trans*-Vb 44%, *trans*-IVb 8%, *trans*-IIb 15% を得。 *trans*-IVb—Anal. Calcd. C₁₂H₁₄O₂N₂: C, 66.03; H, 6.47; N, 12.84. Found: C, 65.85; H, 6.35; N, 12.88. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3330 (NH), 1640 (amide C=O, C=N), 985 (C—O—C). NMR (CDCl₃) τ : 7.85 (3H, s, COCH₃), 8.46 (3H, d, *J*=6 Hz, CH₃), 5.52 (1H, m, C₅-H), 5.35 (1H, d, *J*=7.5 Hz, C₄-H), 2.71 (6H, s, NH, arom.-H). *trans*-Vb の詳細は Table II に示す。

3-Acetyl-2-acetylimino-4-R₁-5-R₂-oxazolidine (V) II, Ac₂O 4 mol 当量を室温に一夜放置後減圧留去, 残渣を再結晶または減圧蒸留して得 (Table II)。

V の塩酸加水分解 V 0.5 g, 5% HCl 4 ml, CHCl₃ 4 ml を室温で 0.5—1 hr 攪拌し, 析出した結晶をろ過, ろ液から CHCl₃ を留去, 残渣を再結晶して 3-acetyl-4-R₁-5-R₂-2-oxazolidone (VI) (Table III), 析出した結晶を再結晶して 2-acetamido-2-R₁-1-R₂-ethyl acetylcarbamate (VII) (Table IV) を得。

***trans* および *cis*-3-Acetyl-5-methyl-4-phenyl-2-oxazolidone (*trans*, *cis*-VIb)** *trans*-5-Methyl-4-phenyl-2-oxazolidone^{12b)} 0.1 g, Ac₂O 0.18 g, AcCl 2 滴を 110° に 1 hr 加熱後, 減圧留去, 残渣をヘキサンから再結晶して *trans*-VIb 0.12 g (96%) を得。同様に *cis* 体から *cis*-VIb を収率 83% で得。 *trans* および *cis*-VIb は Vb の加水分解によって得たものと混融, IR の比較により同一した。

2-Acetamido-2-R₁-1-R₂-ethyl Carbamate (VIII) VII 0.5 g, 5% HCl 4 ml, MeOH 4 ml を 50° に 2—3 hr 加熱後, 減圧留去, 残渣を再結晶して得 (Table V)。

10) M. Kann, J. Tafel, *Chem. Ber.*, **27**, 2308 (1894).

11) 融点, 沸点は未補正, IR は日立 EPI-G2 で測定し, NMR は Varian A-60, で測定し, Si(Me)₄ を内部標準として τ 値で示した。s: singlet, d: doublet, q: quartet, quin: quintet, m: multiplet.

12) a) C Berse, K. Jankowski, *Can. J. Chem.*, **44**, 1513 (1966); b) G. Schwenker, R. Gerber, *Chem. Ber.*, **101**, 2375 (1968).

2-Acetamido-2-R₁-1-R₂-ethanol (IX) VIII 0.3 g, 5% KOH-MeOH 3 ml を 50° に 1—2 hr 加温後減圧留去, 残渣を CHCl₃-ヘキサンから再結晶して得. 収率 70—80%. 本品は対応する I のアセチル化によって得たもの¹³⁾ と混融, IR, NMR の比較により同定した.

IIa, b の Pd-C 触媒による接触還元 IIa, b 各 0.2 g, 10% Pd-C 0.1 g, EtOH 10 ml を H₂ 気流中 2—3 hr 振盪するも H₂ の吸収は見られなく 60—80% の原料を回収した.

IIa, b の PtO₂ 触媒による接触還元 IIa, b 各 0.2 g, PtO₂ 0.07 g, AcOH 10 ml を常圧接触還元後常法処理して 2-amino-4-cyclohexyl-5-R₂-2-oxazoline (Xa, b) を得. H₂ 吸収量 IIa: 90 ml, *trans*-IIb: 70 ml, *cis*-IIb: 70 ml. 反応時間 IIa: 180 min, *trans*-IIb: 240 min, *cis*-IIb: 240 min. X の詳細は Table I に付記した. *trans* および *cis*-Xb を 4 mol 当量の Ac₂O と処理して diacetyl 体 (*trans*, *cis*-XIb) を得. XIb の詳細は Table II に付記した.

IIa の Pd-C 触媒による高圧還元 IIa 1 g, 10% Pd-C 触媒 0.5 g, abs EtOH 100 ml を坂下製電磁攪拌式高圧釜に入れ, 水素初圧 100 kg/cm², 100° で 6 hr 反応させる. 触媒をろ去し, EtOH を留去, 残渣をシリカゲルクロマトにより精製し, MeOH-H₂O から再結晶して mp 141—142° (lit.¹⁴⁾ mp 137°) の無色針状晶として (1-phenylethyl)urea (XIIa) 0.54 g (53%) を得. XIIa は文献記載の方法¹⁴⁾ で得たものと混融, IR の比較により同定した.

IIa の Raney Ni 触媒による高圧還元 IIa 1 g, Raney Ni (W-6) 0.2 g, abs EtOH 100 ml を Pd-C 触媒の場合と同様に 100 kg/cm², 100° に 5 hr 反応させ Xa 0.64 g (62%) を得. 本品は IIa を PtO₂ 触媒により接触還元して得たものと混融, IR の比較により同定した.

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大学 富田真雄名誉教授ならびに犬伏康夫教授に謹謝の意を表します. なお NMR スペクトルは本学 沼田 敦助教授, 谷富貴子氏, 元素分析は京都大学元素分析センターで測定していただいた. あわせて感謝の意を表します.

13) a) 鈴木茂夫, 石丸寿保, 日化, **90**, 795 (1969); b) W.N. Nagai, S. Kanao, *Ann*, **470**, 173 (1929).