オキサゾールカルボン酸誘導体の合成 (第 14 報¹⁾) アミノオキサゾール類の
還元的開裂について その 7 ガスクロマトグラフィーによる
Benzyl 2-Oxazolecabamate 類の還元的開裂の検討

田中千秋, 西田元信
大阪薬科大学²⁾

Syntheses of Oxazolecabomxylic Acid Derivatives. XIV.¹⁾ Hydrogenolysis of
Aminoxazoles. (7). Investigation on Hydrogenolysis of Benzyl
2-Oxazolecabamates by Gas Chromatography

CHIAKI TANAKA and MOTONOBU NISHIDA
Osaka College of Pharmacy²⁾

(Received September 24, 1977)

Benzyl 2-oxazolecabamates (I), 2-aminoxazoles (II), 1-benzyloxycarbonyl-3-alkylureas (III), alkylureas (IV), (E)-alkenylureas (V), and 2-amino-2-oxazolines (VI) were treated with trifluoroacetic anhydride, and determined by programmed temperature gas chromatography. Acetyl derivatives (VIIa—Xa) of IIa, IVa, Va, and VIa were converted into trifluoroacetyl derivatives by treatment with trifluoroacetic anhydride.

To examine the route of hydrogenation of I, 5-phenyl (Ia), 5-methyl (Ib), 5-isopropyl (Ic), 5-tert-butyl (Id), 4-methyl-5-phenyl (Ie), and 4-isopropyl-5-phenyl derivative (If) of I were submitted to catalytic reduction over palladium-carbon or platinum oxide, and then these products were determined at appropriate intervals. The bulkiness of substituents was found to give some marked effect on ring fission.

Keywords—hydrogenolysis; gas chromatography; benzyl oxazolecabamate; acetamidoxazole; acetylalkenylurea; acetamidoxazoline

さきに benzyl 2-oxazolecabamate 類 (I) は接触還元により 2-aminoxazole 類 (II) あるいは 1-benzyloxy-carbonyl-3-alkylurea 類 (III) を経て alkylurea 類 (IV) を与えること,³⁾ また II が IV に還元的開裂される反応で予想される還元中間体の (E)-alkenylurea 類 (V) および cis-2-amino-2-oxazoline 類 (VI) の合成^{1,4)} について報告した。一方接触還元におけるガスクロマトグラフィー (GC) の利用については Siegel ら⁵⁾ により cyclohexene 類の還元機構の研究に用いられて以来多数の報告があるが、異項環化合物の還元的開裂への利用については三井ら⁶⁾ の aziridine 誘導体への利用の他には見当たらない。また I—VI の GC のうち類似化合物として carbamate 類は直接⁷⁾ あるいは trifluoroacetyl (TFA) 誘導体,⁸⁾ amine 類は TFA 誘導体,⁹⁾ trimethylsilyl (TMS) 誘導体,¹⁰⁾ urea 類は直接^{7,11,12)} あるいは TFA 誘導体¹²⁾ としての分析例がある。さらに Hsu¹³⁾ は N,N-dialkylacetamide

- 1) 第 13 報: 田中千秋, 緒方郁俊, 西田元信, 薬誌, 97, 157 (1977).
- 2) Location: Kawai-2-chome, Matsubara, Osaka.
- 3) a) 田中千秋, 薬誌, 87, 10 (1967); b) 田中千秋, 薬誌, 91, 485 (1971).
- 4) 田中千秋, 倉内達由, 西田元信, 薬誌, 96, 962 (1976).
- 5) S. Siegel, G.V. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 6082 (1960).
- 6) S. Mitsui, S. Imaizumi, Y. Esashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 42, 2984 (1969).
- 7) D. Spengler, B. Hamroll, *J. Chromatogr.*, 49, 205 (1970).
- 8) J.N. Seiber, *J. Agr. Food Chem.*, 20, 443 (1972).
- 9) M. Pailer, W. J. Hübsch, *Monatsh. Chem.*, 97, 99 (1966); M. Donike, *J. Chromatogr.*, 78, 273 (1973).
- 10) W.C. Butts, *Anal. Biochem.*, 46, 187 (1972); L.D. Metcalfe, R.J. Martin, *Anal. Chem.*, 44, 403 (1972).
- 11) 宇野豊三, 吉田正紀, 薬誌, 85, 791 (1965).
- 12) 加藤三郎, 下田通敏, 井上哲男, 食品衛生化学, 9, 455 (1968).
- 13) Li-Chen Hsu, *J. Fluorine Chem.*, 3, 167 (1973, 74).

Chart 1

TABLE I. Retention Time (min) of 2-Amino-5-phenyloxazole (IIa), Related Compounds and Their Derivatives

Compd.	Ia	IIa	IIIa	IVa	Va	VIa	VIIa	VIIIa	IXa	Xa
	1.2 6.3	6.0	1.2 1.8	4.6 ^{a)}	6.8 ^{a)}	8.3 ^{a)}	12.0	8.8	6.9 ^{a)}	6.9 ^{a)}
TFA ^{b)}	1.2 6.3	8.2	1.2 1.8 2.1	3.6	2.7	2.1	8.2	3.6	2.7	2.1

^{a)} Broad peak.^{b)} Trifluoroacetyl derivative.

TABLE II. Gas Chromatographic Conditions and Retention Time of Trifluoroacetyl Derivatives of 2-Aminoxazoles (II) and Their Related Compounds

Compd. No.	R ₁	R ₂	Condition					Retention time (min)			
			Column packing ^{a)}	Column tempt. programming (°C)	Tempt. increase rate (°C/min)	Injection detector tempt. (°C)	Internal standard	I	II	III	IV
a	H	Ph	5%SE-30	150—200	10	230	<i>m</i> -Dinitrobenzene	6.3	8.2	1.8	3.6
b	H	Me	1.5%OV-17	100—200	10	150	Phenylacetoneitrile	3.3	8.0	1.1	2.6
c	H	Iso-Pr	1.5%OV-17	100—200	10	150	Phenylacetoneitrile	3.4	7.7	1.7	3.9
d	H	<i>tert</i> -Bu	1.5%OV-17	100—200	10	230	Phenylacetoneitrile	3.0	7.0	1.8	4.5
e	Me	Ph	5%SE-30	150—200	10	230	<i>m</i> -Dinitrobenzene	6.3	8.1		3.6
f	iso-Pr	Ph	5%SE-30	150—200	10	230	Coumarin	6.9	9.5		5.2

^{a)} Support: Shimalite W.

類は trifluoroacetic anhydride との反応で N,N-dialkyltrifluoroacetamide 類を与え、アシル交換が起こると報告している。そこで今回 I—VI の GC 条件を検討し、benzyl 2-oxazolecabamate 類 (I) の還元経路を精査したので、それらの結果について報告する。

まず benzyl 5-phenyl-2-oxazolecabamate (Ia),¹⁴⁾ 2-amino-5-phenyloxazole (IIa),¹⁴⁾ 1-benzylloxycarbonyl-3-phenethylurea (IIIa),^{3a)} phenethylurea (IVa),^{3a)} (*E*)-styrylurea (Va),⁴⁾ 2-amino-5-phenyl-2-oxazoline (VIa)¹⁵⁾

14) 田中千秋, 斎藤徳男, 薬誌, **82**, 140 (1962).15) G.I. Poos, J.R. Carson, J.D. Rosenau, A.P. Roskowski, N.M. Kelley, J. McGowin, *J. Med. Chem.*, **6**, 266 (1963).

および N-acetyl 誘導体として 2-acetamido-5-phenyloxazole (VIIa),¹⁶⁾ 1-acetyl-3-phenethylurea (VIIIa),^{3a)} 1-acetyl-3-((*E*)-styryl)urea (IXa), 2-acetamido-5-phenyl-2-oxazoline (Xa) の GC 条件を検討した. これらの化合物のうち IXa および Xa は文献未記載であり, VIIa は IIa の acetyl 化により少量の 2-diacetylamino-5-phenyloxazole (XIa) の副生の下に得, IXa は Rowland ら¹⁷⁾ の方法に準じて (*E*)-styryl isocyanate と ace-

Fig. 1. Gas Chromatograms of Ia, IIa, IIIa and IVa

IS: *m*-dinitrobenzene.

Fig. 2. Gas Chromatograms of IIa, IVa, Va, VIa, VIIa, VIIIa, IXa and Xa

IS: benzophenone.

Fig. 3. Hydrogenation of Ia over Pd-C in Ethanol

●, Ia; ×, IIa; ○, IVa.

Fig. 4. Hydrogenation of Ia over PtO₂ in Ethanol

●, Ia; △, IIIa; ○, IVa.

16) E. Fromm, R. Kapeller-Adler, W. Friedenthal, L. Stangel, J. Edlitz, E. Braumann, J. Nussbaum, *Ann.*, **467**, 240 (1928).

17) R.L. Rowland, W.L. Perry, S. Gerstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3691 (1951).

tamide との反応により得, Xa は VIa の acetyl 化により 3-acetyl-2-acetylimino-5-phenyloxazolidine (XIIa) の副生物として得た. これら IXa—XIIa の構造は赤外線吸収, 核磁気共鳴スペクトルなどから確認した. Ia—Xa の GC 条件として充填剤 SE-30/shimalite W, カラム温度 150—200° の昇温法を用いたところ Ia および IIIa は熱分解による 2 本のピークを, IVa, Va, VIa, IXa, および Xa は幅広いピークを示した. 一方それぞれを trifluoroacetic anhydride と 50° に加熱後同一条件で GC を行なったところ Ia および IIIa は熱分解ピークを示したが, その他はいずれも鋭敏なピークを示し, acetylamino 体 (VIIa—Xa) の保持時間はそれぞれ amino 体 (IIa, IVa—VIa) のそれと一致した (Table I). これは acetyl 基の TFA 基との交換が起るためである. そこで目的の Ia, IIa, IIIa, IVa および IIa, IVa, Va, VIa の混合物の分析を内部標準法で行なったところ各成分は十分な分離を示し (Fig. 1,2), ピーク面積比から求めた検量線は良好な直線性を示した. また acetylamino 体 (VIIa—Xa) の検量線はそれぞれ amino 体 (IIa, IVa—VIa) のそれに一致した. これらの TFA 誘導体の構造については続報において検討する予定である. さらに I のうち 5-methyl 体 (Ib), 5-isopropyl 体 (Ic), 5-*tert*-butyl 体 (Id), 4-methyl-5-phenyl 体 (Ie), 4-isopropyl-5-phenyl 体 (If) およびそれらの関連化合物 (IIb—f, IIIb—d, IVb—f) の GC 条件を同様に検討し, それぞれ TFA 化後 Table II に示す条件で分析して求めた検量線はいずれも良好な直線性を示した.

Fig. 5. Hydrogenation of Ia over PtO_2 in Acetic Acid

●, Ia; ×, IIa; △, IIIa; ○, IVa.

つぎに benzyl carbamate 類 (Ia—f) の接触還元を行ない, 各還元生成物の経時変化を同様の条件で分析して各成分のモル%と時間との関係をグラフに表わした.

まず aryl モノ置換体として 5-phenyl 体 (Ia) のエタノール中のパラジウム炭 (Pd-C) 触媒, エタノール中の酸化白金 (PtO_2) 触媒および酢酸中の PtO_2 触媒による接触還元を行なった. その結果, Pd-C 触媒では反応は $\text{Ia} \rightarrow \text{IIa} \rightarrow \text{IVa}$ (側鎖 carbamate の還元的開裂, ついで環開裂) と進行するのに対し, PtO_2 触媒の場合, エタノール中では $\text{Ia} \rightarrow \text{IIIa} \rightarrow \text{IVa}$ (環開裂, ついで側鎖 carbamate の還元的開裂) と, 酢酸中では主反応は $\text{Ia} \rightarrow \text{IIIa}$, 一部は $\text{Ia} \rightarrow \text{IIa} \rightarrow \text{IVa}$ と進行することを確認した (Fig. 3—5). すなわち PtO_2 触媒の場合に明らかな溶媒の影響

Fig. 6. Hydrogenation of Ib over PtO_2 in Acetic Acid

●, Ib; ×, IIb; △, IIIb; ○, IVb.

Fig. 7. Hydrogenation of Id over PtO_2 in Acetic Acid

●, Id; ×, IIId; △, IIIId; ○, IVd.

Fig. 8. Hydrogenation of Ie over Pd-C in Ethanol

●, Ie; ×, IIe; ○, IVe.

Fig. 9. Hydrogenation of Ie over PtO₂ in Acetic Acid

●, Ie; ×, IIe; ○, IVe.

が見られた。

つぎに 5-alkyl 置換 benzyl carbamate 類 (I) はエタノール中の Pd-C 触媒による接触還元で 2-aminooxazole 類 (II) を与え、環開裂を受けない^{3b)} ので、今回 methyl 体 (Ib), isopropyl 体 (Ic) および *tert*-butyl 体 (Id) の酢酸中の PtO₂ 触媒による接触還元を検討した。その結果, methyl 体 (Ib) では主に Ib→IIIb, 一部が Ib→IIb→IVb と進行するのに対し, *tert*-butyl 体 (Id) では主に Id→IIId→IVd, 一部が Id→IIId と進行し, 中間のかさ高さの alkyl 基である isopropyl 体 (Ic) では benzyloxycarbonylurea 体 (IIIC) の割合は Ib の場合に比べて減少したが, Ib と類似の反応経過で進行することを確認した (Fig. 6,7). すなわち明らかに alkyl 基の bulkiness によって環開裂と 2 位側鎖 carbamate の還元的開裂反応との相対的速度が大きく支配されることがわかった。

さらに alkyl, aryl ジ置換体として 4-methyl-5-phenyl 体 (Ie) および 4-isopropyl-5-phenyl 体 (If) のエタノール中の Pd-C 触媒および酢酸中の PtO₂ 触媒による接触還元を行ない, alkyl, aryl ジ置換体 (Ie, f) は Pd-C 触媒では速やかに, PtO₂ 触媒では徐々に, まず側鎖 carbamate の還元的開裂が起こり, ついで環開裂が進行することを確認した (Fig. 8,9). すなわち PtO₂ 触媒の場合 5-phenyl 体 (Ia) とは還元経路を異とし, alkyl 基の bulkiness の影響が見られた。

以上 benzyl 2-oxazolecarbamate 類の接触還元において PtO₂ 触媒では環開裂と側鎖 carbamate の還元的開裂反応が競争的に起こり, 置換基の bulkiness の影響が著しいことがわかった。

実験の部¹⁸⁾

2-Acetamido-5-phenyloxazole (VIIa) 2-Amino-5-phenyloxazole (IIa) 1 g, Ac₂O 5 g, pyridine 0.2 ml を 1 夜放置後, 過剰の Ac₂O, pyridine を減圧留去, 残渣に氷水を加え, 析出した結晶を CHCl₃-ヘキサンから再結晶して mp 192—194° (lit.¹⁶⁾ mp 184°), 無色針状晶の VIIa 0.9 g (71%) を得。Anal. Calcd. C₁₁H₁₀N₂O₂: C, 65.33; H, 4.98; N, 13.86. Found: C, 65.53; H, 5.06; N, 13.58. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3420 (NH), 1705 (C=O). NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.16 (3H, s, CH₃), 7.56 (1H, s, C₄-H), 7.3—7.75 (5H, m, arom. H), 11.28 (1H, s, NH). VIIa の再結晶母液からシリカゲルカラムクロマトにより分離精製し, ヘキサンから再結晶して mp 81—83°, 無色針状晶の 2-diacetylamino-5-phenyloxazole (XIa) 0.08 g (5%) を得。Anal. Calcd. C₁₃H₁₂N₂O₃: C, 63.92; H, 4.95; N, 11.47. Found: C, 64.08; H, 5.22; N, 11.65. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1730 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 2.36 (6H, s, N-COCH₃×2), 7.42 (1H, s, C₄-H), 7.35—7.7 (5H, m, arom. H).

1-Acetyl-3-phenethylurea (VIIIa) Phenethylurea (IVa) より前報^{3a)} と同様に処理して得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3290, 3215 (NH), 1700, 1670 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 2.09 (3H, s, N-COCH₃), 2.84 (2H, t, *J*=7.5 Hz, CH₂C₆-

18) 融点および沸点は未補正。IR は日本分光 IRA 1 を用い測定した。NMR は日立 R 40 を用い, TMS を内部標準として測定した。化学シフトは δ 値 (ppm) で表示し, s: singlet, d: doublet, t: triplet, m: multiplet, br: broad と略記した。GC は島津 GC-4 BM, ITG-4 A 付, 水素炎検出器を用い, ガラスカラム内径 3 mm×200 cm, N₂ 流量 40 ml/min で行なった。Pd-C 触媒としては前報³⁾ の Pd-C-A 触媒を用いた。

H₅), 3.54 (2H, t-t, $J=6$, 7.5 Hz, CH₂NH), 7.26 (5H, s, arom. H), 8.56 (1H, br, CH₂NH), 10.12 (1H, br, CONHCO).

1-Acetyl-3-((E)-styryl)urea (IXa) (E)-Styryl isocyanate 3 g, AcNH₂ 2.4 g, 無水ベンゼン 20 ml を N₂ 気流中攪拌下 10 hr 加熱還流後, ベンゼン留去, 残渣を EtOH から再結晶して mp 223—224°, 無色針状晶の IXa 3.6 g (86%) を得. *Anal.* Calcd. C₁₁H₁₂N₂O₂: C, 64.69; H, 5.92; N, 13.72. Found: C, 64.74; H, 6.09; N, 13.93. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3220; 3110 (NH), 1690, 1675 (C=O). NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.09 (3H, s, N-COCH₃), 6.32 (1H, d, $J=15$ Hz, =CHC₆H₅), 7.36 (1H, d-d, $J=10$, 15 Hz, =CHNH), 7.2—7.5 (5H, m, arom. H), 10.22 (1H, d, $J=10$ Hz, =CHNH), 10.66 (1H, s, CONHCO).

2-Acetamido-5-phenyl-2-oxazoline (Xa) 2-Amino-5-phenyl-2-oxazoline (VIa) 1 g, Ac₂O 0.8 g, CHCl₃ 2 ml を 1 夜放置後溶媒を減圧留去, 残渣を CHCl₃ に溶解し, フロリジルカラムクロマトで分離精製し第 1 留分として bp₃ 175° (外浴), 油状物の 3-acetyl-2-acetylimino-5-phenyloxazolidine (XIIa) 0.63 g (41.5%), 第 2 留分として CHCl₃-ヘキサンから再結晶して mp 152—153°, 無色針状晶の Xa 0.25 g (20%) を得. Xa—*Anal.* Calcd. C₁₁H₁₂N₂O₂: C, 64.69; H, 5.92; N, 13.72. Found: C, 64.43; H, 6.12; N, 13.63. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3300 (NH), 1640 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 2.19 (3H, s, N-COCH₃), 3.75 (1H, d-d, $J=8$, 10 Hz, C₄-H), 4.18 (1H, t, $J=10$ Hz, C₄-H), 5.63 (1H, t, $J=8$ Hz, C₅-H), 7.36 (5H, s, arom. H), 9.17 (1H, br, NH). XIIa—*Anal.* Calcd. C₁₃H₁₄N₂O₃: C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38. Found: C, 63.62; H, 5.98; N, 11.26. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1730, 1700 (C=O), 1670 (C=N), 985 (C-O-C). NMR (CDCl₃) δ : 2.22 (3H, s, C₂-NCOCH₃), 2.57 (3H, s, N₃-COCH₃), 3.88 (1H, d-d, $J=8$, 11 Hz, C₄-H), 4.43 (1H, d-d, $J=8$, 11 Hz, C₄-H), 5.61 (1H, t, $J=8$ Hz, C₅-H), 7.39 (5H, s, arom. H).

検量線の作製 各標準試料約 5 mg を精秤し, その混合物を trifluoroacetic anhydride 0.2 ml と 50° に 1 hr 加熱後, 減圧で過剰の試薬を留去し, 残渣を内部標準物質 (IS) の acetone 溶液に溶解して種々の濃度の希釈液をつくり, 各 2 μ l をガスクロマトグラフに注入して積分計によるピーク面積比と濃度との関係をプロットして検量線を得.

Benzyl 2-Oxazolecarbamate 類 (Ia—f) の還元経路 Ia—f 各 0.2 g を EtOH 20 ml 中の Pd-C 0.1 g, あるいは EtOH 20 ml あるいは AcOH 20 ml 中の PtO₂ 0.04 g で接触還元を行ない, 適当な時間間隔で反応液を 0.5 ml 宛とり, 溶媒を減圧留去し, 残渣を標準試料と同様に処理後分析し, 検量線から各成分のモル数を求め, 時間とモル% との関係をグラフに表わした.

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. また御助言, 御激励を頂いた東北大学 三井生喜雄名誉教授に深謝いたします. なお, NMR スペクトルは本学 沼田 敦助教授, 嶋田淳子氏, 元素分析は本学 岡野洋子氏に測定していただいた. あわせて厚く感謝いたします.