オキサゾールカルボン酸誘導体の合成 (第 16 報¹⁾) アミノオキサゾール類の還元的
開裂について その 9 2-Aminoxazole 類の還元的開裂における触媒量の影響

田中千秋, 栗山しのぶ

大阪薬科大学²⁾

Syntheses of Oxazolecarboxylic Acid Derivatives. XVI.¹⁾ Hydrogenolysis of
Aminoxazoles. (9). Effect of the Amount of Catalyst on the
Hydrogenolysis of 2-Aminoxazoles

CHIAKI TANAKA and SHINOBU KURIYAMA

Osaka College of Pharmacy²⁾

(Received September 2, 1978)

Various 2-aminoxazoles (I) and 2-acetamidoxazoles (IV) were submitted to catalytic reduction using varying amounts of palladium-carbon or platinum oxide catalyst. In all cases, in which a large amount of catalyst was used, the ring fission occurred preferentially and I was mainly converted to alkylureas (V) via (E)-alkenylureas (II). As the amount of catalyst decreased, the rate of *cis*-2-amino-2-oxazolines (III) increased, suggesting that the hydrogenolysis reaction pathway of I was determined by the step of the conversion of the half-hydrogenated species to the intermediates (II, III) in terms of the Horiuti-Polanyi mechanism.

Keywords—hydrogenolysis; aminoxazole; acetamidoxazole; 2(3*H*)-furanone; aminoxazoline; acetamidoxazoline; acetylalkenylurea; mechanism; effect of the amount of catalyst

前報¹⁾において 2-aminoxazole 類 (I) の接触還元における還元中間体の (E)-alkenylurea 類 (II) および *cis*-2-amino-2-oxazoline 類 (III) の検索を行ない、5-phenyl 置換体では 4 位の置換基の有無により還元途上に存在する II および III の生成比が著しく異なることを報告した。今回その原因を明らかにするために I の接触還元における触媒量の影響を調べ、さらに還元的開裂機構について検討を加え若干の知見を得たので報告する。

接触還元における触媒量の影響については Pd 触媒では触媒量の変化により生成物中の *cis* 体と *trans* 体の生成比が異なることが知られている。³⁾ そこで 2-amino-5-methyl-4-phenyloxazole (Ia), その塩酸塩 (Ia·HCl), 2-acetamido-5-phenyloxazole (IVb) および 2-acetamido-4-methyl-5-phenyloxazole (IVc) のパラジウム炭 (Pd-C) および酸化白金 (PtO₂) 触媒による接触還元, ならびに 2-amino-5-methyloxazole (Id) の PtO₂ 触媒による接触還元を基質に応じて触媒量を増減して行なった。

まず 5-methyl-4-phenyl 体 (Ia) の接触還元において Pd-C, PtO₂ 触媒いずれの場合も触媒量の増加により反応時間が短くなると *cis*-2-amino-2-oxazoline 体 (IIIa) の生成比は減少し, alkylurea 体 (Va) の生成比は増加した。Ia の塩酸塩 (Ia·HCl) の接触還元においても Ia に比べ反応時間は短くなるが, 類似の結果が得られた。また 5-methyl 体 (Id) の PtO₂ 触媒による接触還元においても Ia と類似の結果が得られた (Table I)。つぎに 5-phenyl 置換 2-acetamidoxazole 類 (IV) の接触還元を行ない, 反応途上に生成する還元中間体の見かけの生成比を調べた。2-Acetamido-5-phenyl 体 (IVb) の接触還元において Pd-C, PtO₂ 触媒いずれの場合も触媒量が

1) 第 15 報: 田中千秋, 薬誌, **98**, 611 (1978).

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

3) a) C.H. DePuy, P.R. Story, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 627 (1960); b) H.O. House, R.G. Carlson, H. Müller, A.W. Noltes, C.D. Slater, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2614 (1962); c) R.L. Augustine, *J. Org. Chem.*, **28**, 152 (1963); d) I. Jardine, R.W. Howsaw, F.J. McQuillin, *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 260; e) S. Mitsui, K. Gohke, H. Saito, A. Nanbu, Y. Senda, *Tetrahedron*, **29**, 1523 (1973).

Chart 1

TABLE I. Hydrogenation of $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \text{NH}_2$ I^{a)}

Compd. No.	R ₁	R ₂	Catalyst (mg)	Time (min)	Products (%)		
					III	V	
Ia	Ph	Me	Pd-C	40	400	38.6	61.4
			Pd-C	100	250	18.6	81.4
			Pd-C	200	150	12.8	87.2
			PtO ₂	10	400	36.9	63.1
			PtO ₂	40	150	17.5	82.5
Ia·HCl	Ph	Me	Pd-C	40	250	22.9	77.1
			Pd-C	100 ^{b)}	80	19.7	80.3
			Pd-C	200	40	10.6	89.4
			PtO ₂	10	170	48.4	51.6
			PtO ₂	40 ^{b)}	50	20.6	79.4
Id	H	Me	PtO ₂	6	90	42.9	57.1
			PtO ₂	20 ^{b)}	50	6.4	93.6

a) Substrate, 1 mmol.

b) Reported in the previous paper.¹⁾TABLE II. Apparent Rate of Intermediates in the Hydrogenation of $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \diagup \\ \text{Ph} \end{array} \text{NHAc}$ IV^{a)}

Compd. No.	R ₁	Catalyst (mg)	Temp. ^{c)} (°C)	Time (min)	Intermediates (mol %)		
					VI	VII	
IVb	H	Pd-C	40	rt	300	6.7	7.3
		Pd-C	100 ^{b)}	rt	100	14.2	—
		PtO ₂	10	rt	200	5.7	8.0
		PtO ₂	40 ^{b)}	rt	80	11.2	4.8
IVc	Me	Pd-C	100 ^{b)}	rt	>600	1.4	12.2
		Pd-C	250	45	180	2.9	—
		PtO ₂	40 ^{b)}	rt	>600	—	4.9
		PtO ₂	120	rt	450	3.6	0.3

a) Substrate, 1 mmol.

b) Reported in the previous paper.¹⁾

c) rt: room temperature.

少ないときは acetyl-(*E*)-alkenylurea 体 (VIb) に比べ 2-acetamido-2-oxazoline 体 (VIIb) がやや多く生成するが、触媒量が多いときは VIb が多く生成する。2-Acetamido-4-methyl-5-phenyl 体 (IVc) の接触還元においては IVb に比べ還元で長時間を要したので、多量の Pd-C 触媒の場合は 45° で行なったところ、Pd-C、PtO₂ 触媒いずれの場合も触媒量が少ないときは 2-acetamido-2-oxazoline 体 (VIIc) が多く生成し、触媒量が多いときは acetyl-(*E*)-alkenylurea 体 (VIc) が多く生成することが確認された (Table II)。2-Aminoxazole 類 (I) のうち 4-phenyl 置換体および 5-alkyl モノ置換体では対応する 2-amino-2-oxazoline 体 (III) はさらに還元されないで、III と alkylurea 体 (V) の生成比は還元中間体の生成比に一致すると考えられる。一方 5-phenyl 置換体では還元中間体はさらに還元されるので触媒から脱着したもののみが定量され、中間体の見かけの生成比が推定されるにすぎない。しかしその acetamido 体 (IV) の還元結果から 5-phenyl 置換体の接触還元においても 4-phenyl 置換体の場合と同様な触媒量の影響が考えられる。すなわち 2-aminoxazole 類 (I) の接触還元においては Pd-C、PtO₂ 触媒いずれの場合も置換基の種類、位置にかかわらず触媒量が多いときは環開裂が優先して起こり、(*E*)-alkenylurea 類 (II) を経て主生成物として alkylurea 類 (V) を与える。触媒量が少なくなると *cis*-2-amino-2-oxazoline 類 (III) の生成比が増加するものと考えられる。

また前報¹⁾で 2-aminoxazole 類 (I) の還元的開裂機構として適用した三井のビニールエーテル類の開裂機構⁴⁾は Jacobs ら⁵⁾の 2(3*H*)-furanone 類 (VIII) の還元結果に基づいている。そこで VIII の接触還元をガスクロマトグラフィーで精査し、さらに触媒量の影響を調べた。まず酢酸中の PtO₂ 触媒による接触還元では触媒量に関係なしに 5-methyl 体 (VIIIa)⁶⁾は約 2% の 4-hydroxy-2, 2-dimethylvaleric acid γ -lactone (IXa)⁷⁾と約

TABLE III. Hydrogenation of VIII(a)

Compd. No.	R ₁	R ₂	Catalyst (mg)	Time (min)	Products (%)	
					IX	X
VIIIa	H	Me	Pd-C	30	50	100
			Pd-C	100	20	100
			PtO ₂	10	60	1.7
			PtO ₂	20	30	1.7
			PtO ₂	40	15	2.6
			PtO ₂	60	14	1.6
VIIIb	Me	H	Pd-C	30	24	100
			Pd-C	100	15	100
			PtO ₂	10	30	68.0
			PtO ₂	20	20	63.0
			PtO ₂	40	20	65.4
			PtO ₂	60	19	66.8

a) Substrate, 1 mmol.

b) Recovered 53.0% of VIIIb.

c) Recovered 27.2% of VIIIb.

a: R₁=H, R₂=Me b: R₁=Me, R₂=H

Chart 2

Chart 3

- 三井生喜雄, "講座有機反応機構 13 巻接触還元反応," 東京化学同人, 東京, 1970, pp. 276—279.
- W.A. Jacobs, A.B. Scott, *J. Biol. Chem.*, **87**, 601 (1930); *idem, ibid.*, **93**, 139 (1931).
- C.J. Cavallito, T.H. Haskell, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1991 (1945).
- D. Hoch, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 397 (1954).

Chart 4

Chart 5

98% の 2,2-dimethylvaleric acid (Xa) を与え、4-methyl 体 (VIIIb)⁶⁾ は触媒量の少ないときは相当量の原料回収が見られたが、いずれの場合も約 66% の 4-hydroxy-2,2,3-trimethylbutyric acid γ -lactone (IXb)⁵⁾ と約 34% の 2,2,3-trimethylbutyric acid (Xb) を与えた。またエタノール中の Pd-C 触媒による接触還元では触媒量に関係なしに VIIIa, b は水素添加物 (IXa, b) のみを与え、環開裂は見られなかった (Table III)。すなわち 2(3H)-furanone 類 (VIII) の接触還元においては 2-aminooxazole 類 (I) とは異なり Pd-C, PtO₂ 触媒いずれの場合も触媒量の影響は見られなかった。

つぎに 2-aminooxazole 類の還元的開裂機構について考察を加えた。Siegel ら⁸⁾ は alkyl 置換 cyclohexene 類の還元結果から単純 olefin 類の接触還元における生成物決定段階は Pd 触媒では Horiuti-Polanyi 機構⁹⁾ の半水素化状態から生成物を与える段階であり、Pt 触媒では吸着種から半水素化状態を生成する段階であると推定している。一方三井ら¹⁰⁾ は phenyl 置換 cyclohexene 類の接触還元では Raney ニッケル, Pt, Pd 触媒いずれの場合も吸着段階が生成物決定段階になると推定している。また House,^{3b)} Augustine^{3c)} らは立体的に大きな置換基をもつ bicycloolefin lactone 類 (XI) や α, β -不飽和カルボニル化合物である $\Delta^{1,9}$ -octalone-2 (XII) の Pd 触媒による接触還元において見出された触媒量の影響をつぎのように考えている。すなわち XI, XII では触媒量が少ないときは触媒への吸着が主に生成物の立体配置を決定する。触媒量が多いときは水素は触媒表面全体にひろがり、有効水素の濃度が減少する。このような条件では水素が基質へ移る反応は遅くなり、*cis* 体または *trans* 体へ導く吸着種または半水素化状態の間に平衡が成立し、反応の立体選択性が減少すると考えている。以上のように接触還元における生成物決定段階は基質の構造、触媒の種類で異なるばかりでなく、触媒量、温度、水素圧などにより影響されることが知られている。

まず 2(3H)-furanone 類 (VIII) の PtO₂ 触媒による接触還元の結果は単純 olefin 類の Pt 触媒による還元の場合^{8a)} と同様に半水素化状態の安定性からよく説明することができる。⁴⁾ すなわち 5-methyl 体 (VIIIa) では半水素化状態 (A₁, B₁) のうちより安定な A₁ からの β -開裂が起こりやすく、優先的に環開裂物 (X) を与える。4-Methyl 体 (VIIIb) では半水素化状態 (A₂, B₂) のうちより安定な B₂ からの環開裂は起こりがたく、水素添加が進行して水素添加物 (IX) を多く与えるものと考えられる。一方 phenyl 置換 2-aminooxazole 類 (I) の PtO₂

8) a) S. Siegel, G.V. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 6082 (1960); b) S. Siegel, G.V. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 6087 (1960).

9) J. Horiuti, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.*, **30**, 1164 (1934).

10) 三井生喜雄, 友村紘一, 長久雄三, 塩谷正久, 第 23 回触媒討論会予稿集, 1968, p. 74.

触媒による接触還元においては phenyl 基の置換位置にかかわらず, Pd-C 触媒の場合と同様に類似の触媒量の影響が見られた. これらの結果は半水素化状態の安定性から説明することはできない. この原因は 2-aminooxazole 類 (I) と 2(3*H*)-furanone 類 (VIII) との構造上の相違によるものと考えられる. すなわち I はアミノ基やイミノ基を有するので, おそらく Pt 触媒への吸着が強く, 水素の解離吸着を妨げ有効水素不足の状態となる. 有効水素不足の条件では単純 olefin 類の Pd 触媒による還元の場合^{8b)}と同様に水素濃度の影響の最も大きい半水素化状態から生成物を与える段階が生成物決定段階になるものと考えられる. 従って 2-aminooxazole 類 (I) の接触還元においては Pd-C, PtO₂ 触媒いずれの場合も三井の開裂機構⁴⁾の半水素化状態からつぎの中間体 (II, III) を与える段階が生成物決定段階になるものと考えられる (Chart 5). このような生成物決定段階では二つの半水素化状態 (C, D) の間に平衡が成立し, 環開裂と水素添加が競争的に起こる. 中間体 (E)-alkenylurea 類 (II) と *cis*-2-amino-2-oxazoline 類 (III) の生成比はこの段階での環開裂と水素添加との速度比により決定される. 触媒量が多いときは反応速度が比較的大となるため有効水素はより不足の状態となり, 環開裂が水素添加に比べ起こりやすくなる. 触媒量が少ないときは有効水素濃度が比較的高くなり, 水素添加の割合が増加するものと考えられる.

以上のように 2-aminooxazole 類の還元的開裂において Pd-C, PtO₂ 触媒いずれの場合も置換基の種類および置換位置にかかわらず類似の触媒量の影響が認められ, 生成物に至る経路は Horiuti-Polanyi 機構の半水素化状態からつぎの中間体を与える段階で決定されるものと推定された.

実 験 の 部¹¹⁾

2-Amino-5-methyl-4-phenyloxazole (Ia), 2-Acetamido-5-phenyloxazole (IVb) および 2-Acetamido-4-methyl-5-phenyloxazole (IVc) の Pd-C, PtO₂ 触媒による接触還元, ならびに 2-Amino-5-methyloxazole (Id) の PtO₂ 触媒による接触還元 Ia, Ia·HCl, IVb, IVc, および Id 各 1 mmol を EtOH あるいは AcOH 20 ml に溶解し, 種々の量の Pd-C あるいは PtO₂ で接触還元を行ない, 生成物を前報¹⁾と同様に分析した. 分析結果は Table I, II に示す.

3,3,5-Trimethyl-2(3*H*)-furanone (VIIIa) および 3,3,4-Trimethyl-2(3*H*)-furanone (VIIIb) の Pd-C, PtO₂ 触媒による接触還元 VIIIa および VIIIb 各 1 mmol を EtOH あるいは AcOH 20 ml に溶解し, 種々の量の Pd-C あるいは PtO₂ で接触還元を行ない, 生成物を内部標準物質 (IS) の acetone 溶液に溶解して GC で分析し, 検量線から各成分のモル % を求めた. 分析結果は Table III に示す.

GC 操作条件: VIIIa 関係はカラム温度 50—200°, 注入口および検出器温度 200°, IS benzophenone. *t_R* (min): VIIIa 2.9, IXa 5.2, Xa 7.9. VIIIb 関係はカラム温度 50—100°, 注入口および検出器温度 150°, IS isoamyl alcohol. *t_R* (min): VIIIb 5.3, IXb 7.4, Xb 9.9.

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.

11) GC は島津 GC-4BM, ITG-4A 付, 水素炎検出器, 充填剤 5% SE-30/Shimalite W, ガラスカラム内径 3 mm×200 cm を用い, N₂ 流量 40 ml/min, 昇温速度 10°/min で行なった.