

氏 名 田 中 千 秋
 た なか ち あき
 学位の種類 薬 学 博 士
 学位記番号 論 薬 博 第 213 号
 学位授与の日付 昭 和 54 年 5 月 23 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
 学位論文題目 2-Aminoxazole 類の合成ならびに還元的開裂反応の研究

論文調査委員 (主 査)
 教授 犬伏康夫 教授 井上博之 教授 藤田栄一

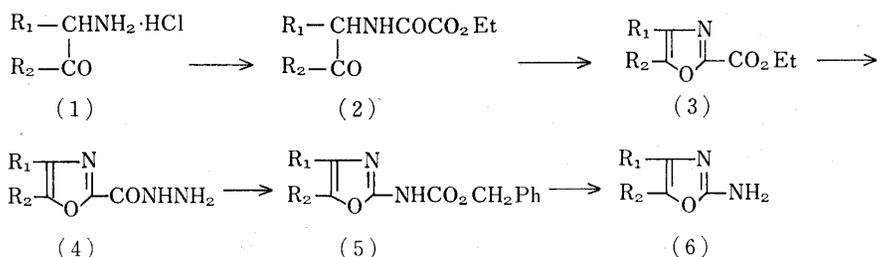
論 文 内 容 の 要 旨

Oxazole の研究は古くから行なわれているが, thiazole, imidazole 等の化学に比べて未知の分野が多く残されている。2-Aminoxazole 類の合成法についても 4 あるいは 5 位に置換基を 確実にかつ任意に導入できる方法はいまだ見出されていない。

著者は oxazole 環を有する医薬品創製を目的として 2-aminoxazole 類の合成法検討の際, oxazole 環の還元性について興味ある現象を見出したので, 種々の alkyl ならびに phenyl 基を有する 2-aminoxazole 類の合成とそれらの還元的開裂反応の研究に着手した。その結果, 2-aminoxazole 類の新合成法を見出し, それらの還元的開裂反応における触媒の選択性, 溶媒および触媒量の影響, 化学構造, 立体構造との関係を明らかにし, さらに還元中間体の検索を行ない, 2-aminoxazole 類の還元的開裂機構に考察を加えた。

1) 2-Aminoxazole 類の合成

Aminoketone 塩酸塩類(1)と ethyl chloroglyoxylate との反応で ethoxalylaminoketone 類(2)とし, ついで閉環して ethyl 2-oxazolecarboxylate 類(3)を得た。(3)より 2-oxazolecarbohydrazide 類(4)を得, これを curtius 法で benzyl 2-oxazolecarbamate 類(5), ついで塩酸加水分解して 4 位, 5 位に種々の alkyl, phenyl 基を有する 2-aminoxazole 類(6)を合成し, (6)の一般的合成法を確立した。



2) 2-Aminoxazole 類の還元的開裂

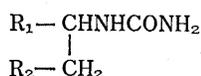
種々の 2-aminoxazole 類(6)およびそれらの benzyl carbamate 類(5)の接触還元を行ない、次の知見を得た。(i)環開裂に対する触媒の活性は $\text{PtO}_2 > \text{Pd-C-A} > \text{Pd-C-B} \gg \text{Ni(R)}$ の順となり、酸は反応を促進し、アルカリは著しく抑制する。(ii)環開裂が容易に起こるための化学構造上の条件としてアミノ基の存在が必要である。(iii) 5-Alkyl モノ置換 2-aminoxazole 類(6)は Pd-C-A 触媒により還元されないが、 PtO_2 触媒により容易に開裂され alkylurea 類(7)を与える。Phenyl モノ置換体(6)および alkyl, phenyl ジ置換体(6)は Pd-C-A, PtO_2 触媒いずれの場合も一般に開裂されるが、環開裂は alkyl 基の大きさの順に困難となり、特に大きい tert-butyl 基を有する(6)は開裂されない。(iv) Benzyl carbamate 類(5)は Pd-C-A 触媒では選択的に脱カルボベンジルオキシ化が起こるのに対し、 PtO_2 触媒では環開裂と脱カルボベンジルオキシ化が競争的に起こり、それらの相対的速度は置換基の bulkiness に支配される。すなわち 2-aminoxazole 類の還元的開裂において alkyl 基の bulkiness とともに phenyl 基も大きな影響を及ぼすことが判明した。

3) (E)-Alkenylurea 類および cis-2-Amino-2-oxazoline 類の合成

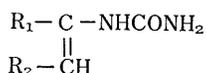
還元中間体に関連して立体配置の確定した (E)-alkenylurea 類(8)および cis-2-amino-2-oxazoline 類(9)を合成した。

4) 2-Aminoxazole 類の還元的開裂機構

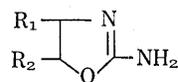
種々の 2-aminoxazole 類(6)および 2-acetamidoxazole 類の Pd-C-A, PtO_2 触媒による接触還元における還元中間体の検索を行なった。さらに基質に応じて触媒量を増減して触媒量の影響を調べた。その結果、2-aminoxazole 類(6)の還元的開裂反応ではまず環開裂と $\text{C}_4\text{-C}_5$ 間の二重結合への水素添加反応が競争的に起こり、中間体 (E)-alkenylurea 類(8)および cis-2-amino-2-oxazoline 類(9)を生成する。この際触媒量が多いときは環開裂が優位に起こり、主に中間体 (E)-alkenylurea 類(8)を経て alkylurea 類(7)を与える。触媒量が少なくなると cis-2-amino-2-oxazoline 類(9)の生成比は増加する。また 5-phenyl 置換体では生成(9)はさらに還元され alkylurea 類(7)を与えるが、4-phenyl 置換体および alkyl モノ置換体では生成(9)はそれ以上還元を受けずに副生物となることを確認した。以上の結果より 2-aminoxazole 類の還元的開裂機構に考察を加えた。



(7)



(8)



(9)

論文審査の結果の要旨

本論文の内容は 2-アミノオキサゾール類の合成とそれらの還元的開裂反応の機構に関するものである。著者は 2-オキサゾールカルバマイト類をへる経路によりオキサゾール環の 4 位または 5 位あるいはその両位置に種々のアルキル基またはフェニル基を確実にかつ任意に導入できる 2-アミノオキサゾール類の一般的新合成法を確立した。

ついで合成した種々の 2-アミノオキサゾール類の還元的開裂反応について触媒の選択性、溶媒および

触媒量の影響、置換基の種類およびその立体構造の影響などを調べた。さらに還元中間体の検索とそれらの合成を行ない、この反応における生成物へ至る経路を検討してこの還元的開裂反応の機構に考察を加えた。

以上の結果は 2-アミノオキサゾール 類の合成ならびにそれらの還元的開裂反応について新知見を加えたものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。