

[研究論文] N-(γ -または δ -オキソアシル)オキサゾリジノンの還元反応

山口淳一・浅野繭子・鵜殿蓉子・巢山隆之

工学部応用化学科

Reduction of N-(γ - or δ -oxoacyl)oxazolidinone

Jun-ichi YAMAGUCHI, Mayuko ASANO, Youko UDONO, Takayuki SUYAMA

Abstract

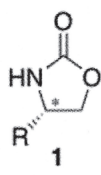
We expected that treatment of optically active N-(γ - or δ -oxoacyl)oxazolidinone **6** or **7** with a reducing agent resulted in the formation of optically active lactone **9** or **11**. Using borohydrides as a reducing agent, the corresponding lactone was given via the cyclization of intermediate **8**. Unfortunately, enantioselectivity of the synthesized lactone was low. On the other hand, the reduction of **6** or **7** with diisobutylaluminum resulted in transformation into the corresponding tetrahydrofuran or pyran derivative **13** or **14**, not the corresponding lactone or lactol. Considering this reaction mechanism, intermediate **16** can lose not an oxazolidinone anion but an aluminum oxide anion to give the iminium salt **17**.

Keywords: reduction, N-acyloxazolidinone, diisobutylaluminum hydride, cyclization

1. まえがき

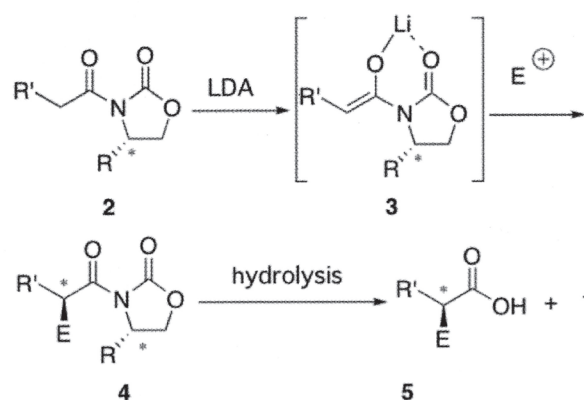
オキサゾリジノン **1** は、窒素および酸素原子を含む五員環化合物であり合成中間体として有用な化合物である。

特に 4 位に不斉炭素有するオキサゾリジノンは、Evans のキラル補助剤 (Chiral Auxiliary, CA) として知られており、光学活性化合物を合成する上で有用な合成ツールとなっている (Fig. 1)。



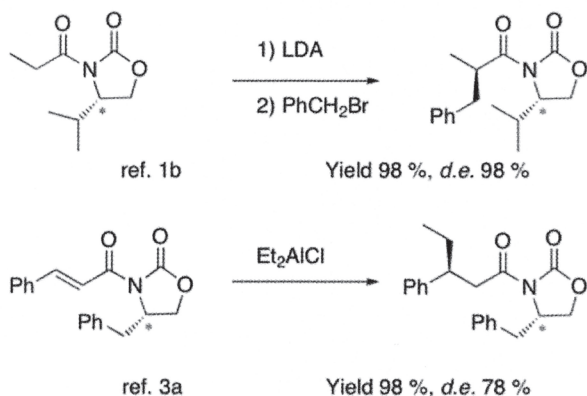
CA を用いた光学活性化合物の一般的な合成ルートを Scheme 1 に示す。すなわち、CA の不斉点を利用して新たな不斉点を誘導することにより、ジアステレオマーの混合物として得る。これから適当な切断条件 (例えば、加水分解によるカルボン酸への誘導、アルコキシド処理によるエステルへの変換、還元剤によるアルデヒドやアルコールへの変換など) を用いて CA を除去した後、光学活性化合物を得る事が出来る。^{1,2)} 例えば CA としてオキサゾリジノンをを用いた場合、N-アシルオキサゾリジノン **2** を塩基として lithium diisopropylamide (LDA) で処理しエノラート **3** とし、これをハロゲン化アルキル等の求電子試薬で処理しアシル基の α 位に不斉を誘起させ **4** を得る。これを適当な条件下で加水分解を行ってオキサゾリジノン部を除去して光学活性化合物 **5** を最終的に得

る手法である。この反応では、**3** は一般的にジアステレオ選択性が高く、ほぼ単一の立体化学の化合物を与えるのが特長である (Scheme 1)。



Scheme 1.

また、 α,β -エノイルオキサゾリジノンの共役付加によるアシル基の β 位に不斉を誘起する方法が知られているが、 α 位の不斉誘起に比べ選択性が若干落ちることが知られている。³⁾ これは、CA の不斉中心が不斉を誘起する炭素原子から遠くなるため、ジアステレオ選択性の制御が難しいことを示している (Scheme 2)。



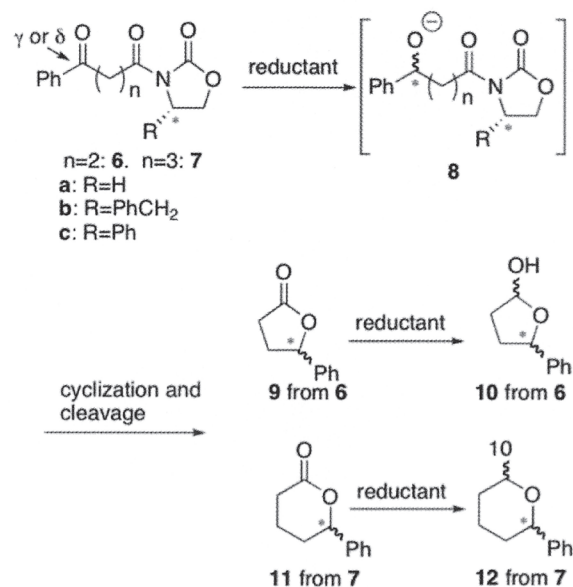
Scheme 2.

現在 CA を利用した反応は、アシル基の α 位の不斉誘起に用いられるのがほとんどであり、 β 位より遠い位置での反応はほとんど報告されておらず、チャレンジングな分野であるといえる。

今回著者等は、光学活性オキサゾリジノンを用いる新しい反応システムを確立すべく、研究に着手した。新しい反応システムとは次の 2 点に特徴がある。

- 1: 不斉中心を有する *N*-アシルオキサゾリジノンを用いアシル基の γ あるいは δ 位に新たな不斉中心を誘起する。
- 2: 上記の不斉誘起と同時にオキサゾリジノンを除去可能な官能基が発生することによって、CA であるオキサゾリジノンを系中で除去して光学活性体を一気に得る。

具体的には、アシル基の γ あるいは δ 位がカルボニル基であるアシルオキサゾリジノンを適当な還元剤で還元すると不斉中心が生じると同時にアルコキシドが発生し、続いて環化が進行し、5 位あるいは 6 位に置換基を有する光学



Scheme 3.

活性ラクトン **9** または **11** を一気に得ることが出来ると考え、実験を行った (Scheme 3)。

2. 実験方法

還元剤は市販のものをそのまま使い、反応溶媒は、適宜精製したものを使用した。反応混合物は、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーまたはプレパラティブ TLC にて分離し、¹H および ¹³C NMR スペクトル (ECX-400, JEOL 社製) にて構造、純度を確認した。重クロロホルムを溶媒とし、テトラメチルシランを基準物質として用いた。また、光学純度は、JASCO 社製の高速液体クロマトグラフィーのシステムおよびキラルカラム (Daicel 社製) を用いて測定した。

(*S*)-4-ベンジルおよび (*S*)-4-フェニルオキサゾリジノンは、(*S*)-フェニルアラニンあるいは (*S*)-フェニルグリシンより文献に従ってそれぞれ合成した。⁴⁾ 無置換のオキサゾリジノンは、市販のものを使用した。また、 ω -ベンゾイルプロピオン酸は、塩化アルミニウム存在下、無水こはく酸とベンゼンの Friedel-Crafts 反応により合成した。⁵⁾ ω -ベンゾイル酪酸は、無水グルタル酸に臭化フェニルマグネシウムを作用させて合成した。オキサゾリジノンへのアシル基の導入は、DCC(dicyclohexylcarbodiimide) でそれぞれのカルボン酸を無水物へと変換した後に、水素化ナトリウム存在下オキサゾリジノンに対応するカルボン酸無水物を作用することで合成した。

3. 実験結果と考察

3.1 ω -ベンゾイルプロピオニルあるいは ω -ベンゾイルブチロイルオキサゾリジノン類のホウ素水素化物による反応

期待する反応が進行するか否かのモデル実験を無置換のオキサゾリジノン **6a** を基質として選び反応を試みた (Table 1)。水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄) は温和な還元剤であり、ケトンも還元可能であることから、先ず水素化ホウ素ナトリウムでの還元を試みた。その結果、反応は低温でも進行し、対応するラクトン **9** を得ることができた (Runs 1 and 2)。⁶⁾ 他の水素化ホウ素化合物についても同様な反応を検討したところ、トリエチル水素化ホウ素リチウム (Superhydride[®]) を用いた場合、ラクトン **9** の他にラクトール **10** の生成も確認した (Run 7)。⁶⁾ トリエチル水素化ホウ素リチウムは、他の還元剤と比較して還元力が強いことで知られており、ラクトン **9** もラクトール **10** まで還元してしまったと考えられる。そこで、還元剤を 2 当量にしたところ、ラクトール **10** のみが確認された (Run 8)。なお、このラクトールは *cis* 体と *trans* 体の混合物として得られ、どちらの立体が優勢かについては明らかでないが、¹H NMR スペクトルの積分比より約 1:0.8 の混合比であることもわかった。⁶⁾

Table 1. Reductions of **6a** or **7a** with Some Reductants

Run	Substrate	Reductant (eq.)	Solvent	Time /h	Temp /°C	Yield/%	
						Lactone 9 or 11	Lactol 10 or 12
1	6a	NaBH ₄ (1.0)	THF-MeOH (5:1)	2.5	-20-0	62	-
2	6a	NaBH ₄ (1.0)	THF- <i>i</i> -PrOH (1:2)	2	-20-0	10	-
3	6a	Zn(BH ₄) ₂ (1.5)	dry-THF	4	-20-r.t. ^{a)}	41	-
4	6a	LiBH ₄ (1.0)	THF-H ₂ O (2:1)	2	0	47	-
5	6a	NaBH ₃ CN (3.3)	THF-MeOH (5:1)	5	r.t. ^{a)}	-	-
6	6a	BH ₃ THF (1.0)	dry-THF	overnight	-78-r.t. ^{a)}	-	-
7	6a	LiBHEt ₃ (1.0)	dry-THF	0.5	-78	30	15
8	6a	LiBHEt ₃ (2.1)	dry-THF	0.5	-78	-	61
9	7a	NaBH ₄ (1.0)	THF	0.25	0	-	-
10	7a	Zn(BH ₄) ₂ (1.0)	dry-THF	0.25	0	-	-

a) r.t.=room temperature.

Table 2. Reductions of Optical Active **6** with Some Reductants

Run	Substrate	Reductant (eq.)	Solvent	Time /h	Temp /°C	Yield/% (e.e./%) ^{a)}	
						Lactone 9	Lactol 10
1	6b	NaBH ₄ (3.0)	MeOH	2	0	42(8)	-
2	6b	NaBH ₄ (1.0)	DMF	3	0	no reaction	
3	6c	NaBH ₄ (3.0)	THF-MeOH (3:1)	3	0	56(0)	-
4	6b	Zn(BH ₄) ₂ (3.0)	dry-THF	overnight	r.t.	60(13)	-
5	6c	Zn(BH ₄) ₂ (3.0)	dry-THF	overnight	r.t.	66(0)	-
6	6b	DIBAL (2.1)	dry-CH ₂ Cl ₂	0.5	-78	-	82 (0) ^{b)}
7	6c	DIBAL (2.1)	dry-CH ₂ Cl ₂	0.5	-78	-	84 (23) ^{b)}

a) E. e. was determined by HPLC analysis. b) E. e. was determined after conversion of lactol into lactone by the use of Jones reagent.

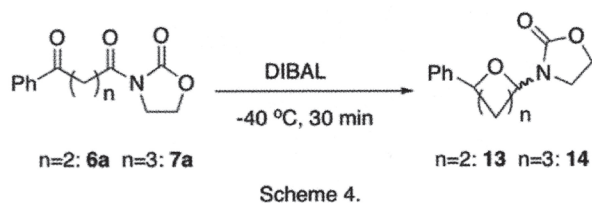
一方、炭素鎖が一つ長い基質である **7a** を用いて反応を行ったところ、反応は進行するもののラクトンである **11** を確認するには至らなかった (Runs 9 and 10)。これらの反応では構造不明の化合物が確認され、水素化ホウ素ナトリウムを用いた場合は 2 種類、水素化ホウ素亜鉛を用いた場合は 1 種類の構造不明の化合物が単離された。いずれの不明物もオキサゾリジノン部位が ^1H NMR スペクトルでは確認できず、オキサゾリジノンの切断は進行していると考えられるが、構造を決定するには至っていない。

3.2 光学活性オキサゾリジノンを導入した基質の還元反応

不斉中心を有さない無置換オキサゾリジノンを基質とした反応では、当初のねらいである還元によるアルコキシドの生成、続いて環化によるオキサゾリジノンの切断という一連の反応が進行することがわかったので、次に不斉点を有するオキサゾリジノンを基質として用いる不斉還元反応を試みた (Table 2)。その結果、**6b** をメタノールを溶媒として水素化ホウ素ナトリウムで処理したところ、ラクトン **9** を 42 % の収率で得ることが出来た。このラクトンの旋光度を測定したところ $+5.3^\circ$ (EtOH, $c=1$) と右旋性を示すことから、文献の値との比較により絶対配置が (*R*) のラクトンが過剰に生成していると示唆された。⁷⁾ そこでキラルカラムを用いた HPLC 測定を行ったところエナンチオ過剰率 (*e.e.*) は、8 % であった。水素化ホウ素亜鉛でも同様な反応が進行しラクトンを 60 % 台の収率で得られたが、残念ながらほぼラセミ体であった (Runs 4 and 5)。

3.3 ω -ベンゾイルプロピオニルあるいは ω -ベンゾイルブチロイルオキサゾリジノン類の水素化アルミニウム化合物による反応

水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) を還元剤として使用し、無置換体のオキサゾリジノンから誘導される基質 **6a** または **7a** を用いた場合、ホウ素系の還元剤とは異なる挙動を示すことがわかった (Scheme 4)。



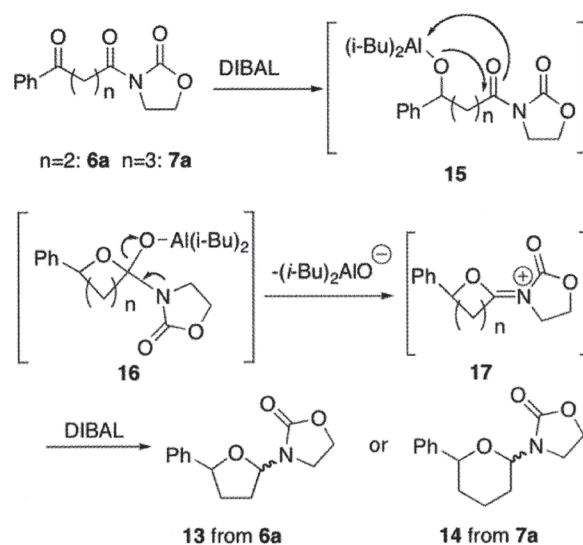
すなわち、**6a** を 2 当量の DIBAL で処理したところラクトールの生成と、それとは異なるスペクトルを示す化合物が得られた (Table 3)。ラクツールと異なる化合物の構造は、 ^1H NMR スペクトルより、オキサゾリジノン環に相当するメチレンシグナルが 2 つ確認できること、および低磁場側にメチンプロトンに相当するシグナルが 2 つ観測できることから、オキサゾリジノン環が置換したテトラヒドロフラン骨格を有する化合物 **13** と結論付けた。さらに、スペクトルのチャートは 2 種類の混合物であることを示唆し

ており、解析の結果、最終的に *cis* 体と *trans* 体の混合物と考えた。⁸⁾ **6a** を用いた場合、**13** の収率は、使用する溶媒によって大差は見られなかった (Runs 1-3)。一方、基質として **7a** を用いたところ、テトラヒドロピラン誘導体 **14** の収率は、溶媒による反応性の違いが顕著に表れた。⁹⁾ すなわち、溶媒としてジクロロメタンを用いた場合、高収率で **14** へ変換されるのに対して、THF やトルエンを用いるとラクツール **12** の収率が高くなり **14** の収率は低下する結果となった。

Table 3. Reductions of **6a** or **7a** with DIBAL

Run	Substrate	Solvent	Yield / %	
			13 or 14	10 or 12
1	6a	dry-CH ₂ Cl ₂	61	6
2	6a	dry-THF	62	Trace
3	6a	dry-toluene	68	Trace
4	7a	dry-CH ₂ Cl ₂	87	8
5	7a	dry-THF	39	40
6	7a	dry-toluene	30	59

反応機構については不明な点が多く断定するには至っていないが、以下のようなと考えている (Scheme 5)。まず DIBAL によってケトン部分が還元され、アルミニウムアルコキシド **15** となる。これが環化し環状アルコキシド **16** へとなり、ここからアルミニウムアルコキシドが脱離することによりイミニウム塩 **17** が形成される。これにもう 1 当量の DIBAL が還元し対応する化合物 **13** あるいは **14** を与える機構である。



さらに、化合物 **13** のタイプの化合物は、オキサゾリジノンに置換基を有する **6b** あるいは **6c** を基質とした場合は確認できず、無置換オキサゾリジノンから誘導される **6a**

を基質とした場合にのみ確認された (Table 2, Runs 6 and 7 および Table 3, Run 1 を参照)。これは、オキサゾリジノンの置換基が立体的なかさばりとなり、アルミニウムアルコキシドの脱離よりも立体的に大きいオキサゾリジノンの脱離が優先的に進行するためと推察される。

4. まとめ

当初の計画はカルボニル基の γ 位に不斉中心を誘起し、光学活性ラク톤を一気に合成するシステムを開発する計画であった。今回、若干の選択性を示す反応は見いだせたが、残念ながら全体的に高選択性の反応システムを開発することは出来なかった。しかし、DIBAL を還元剤として使用したところ、アルミニウムアルコキシドが脱離基となった反応が進行することが推定された。このような、DIBAL 由来のアルミニウムアルコキシドが脱離基となった反応例の報告はなく、本反応は新しいタイプの還元反応で進行する初めての例であると考えられる。今後、このタイプの還元反応は、新奇な還元反応として新規化合物の合成に有用な手段に成りうると期待できる。

参考文献

- 1) (a) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011. (b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.
- 2) For example; Block, M. H.; Cane, D. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4923.
- 3) (a) Ruck, K.; Kunz, H. *Synthesis* **1993**, 1018. (b) Wu, M.-J.; Wu, C.-C.; Lee, P.-C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *57*, 3178.
- 4) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth. Coll. Vol. VIII* **1993**, 528.
- 5) Somerville, L. F.; Allen, C. F. H. *Org. Synth. Coll. Vol. II*, **1943**, 81.
- 6) **9**: ^1H NMR; δ 2.0-2.2(1H, m), 2.5-2.7(3H, m), 5.4-5.5(1H, m), 7.2-7.4(5H, m). **10**: ^1H NMR; δ 1.7-2.6(4H, m), 3.21 and 3.28 (1H, 2brs), 4.9-5.1(0.45H, m), 5.25(0.55H, t, $J=6.8$ Hz), 5.62 and 5.76(1H, 2brs), 7.2-7.5(5H, m).
- 7) Matsumura, Y.; Ogura, K.; Kouchi, Y.; Iwasaki, F.; Onomura, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3789.
- 8) **13**: ^1H NMR; δ 1.8-2.5 (4H, m), 3.4-3.8 and 4.0-4.1 (2H, m), 4.94 (0.45H, dd, $J=5.9$ and 9.1Hz), 5.16 (0.55H, dd, $J=6.4$ and 7.3Hz), 5.86 (0.45H, dd, $J=4.1$ and 7.3Hz), 5.99 (0.55H, t, $J=6.9$ Hz) 7.1-7.5 (5H, m).
- 9) **14**: ^1H NMR; δ 1.2-2.2 (6H, m), 3.5-3.9 (2H, m), 4.3-4.5 (2H, m), 4.60 (0.57H, dd, $J=2.3$ and 11.4Hz), 5.03 (0.43H, t, $J=4.6$ Hz), 5.19 (0.43H, dd, $J=3.2$ and 8.7Hz), 5.24 (0.57H, dd, $J=1.8$ and 11.0Hz), 7.2-7.5 (5H, m).