



Title	2-アルキルオキサジリジンの塩基触媒開環反応機構に関する速度論的研究
Author(s)	日野, 文男
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36609">https://hdl.handle.net/11094/36609</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 2-アルキルオキサジリジンの塩基触媒 開環反応機構に関する速度論的研究

1988年

日野文男

88.AY-2

2 - アルキルオキサジリジンの塩基触媒  
開環反応機構に関する速度論的研究

日 野 文 男

## 目 次

緒 論	1
本 論	12
第 1 章 2-Benzyl-3-phenyloxaziridinesの塩基触媒 開環反応	12
第 1 節 2-Benzyl-3-phenyloxaziridinesの合成と 立体化学	12
第 2 節 2-Benzyl-3-phenyloxaziridinesの塩基による 分解反応	17
第 1 項 反応生成物の単離、同定とその化学量論	17
第 2 項 反応中間体としてのベンジリデンイミンの捕捉	21
第 3 節 2-Benzyl-3-phenyloxaziridinesの塩基触媒 開環反応の速度論	24
第 1 項 反応次数の決定	25
第 2 項 分解速度に及ぼす添加物の効果	29
第 3 項 $C_{\beta}$ -H結合の解離に関する速度論的同位体 効果の検討	31
第 4 項 ブレンステッドプロットによる $C_{\beta}$ -H結合の 解離に関する検討	36
第 5 項 置換基効果の検討	40
第 6 項 アーレニウスパラメーターの解釈	51
第 7 項 E体とZ体の反応性	56
第 4 節 小 括	58
第 2 章 2-Methyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridineの塩基触媒 開環反応	60
第 1 節 2-Methyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridineの トリエチルアミン触媒分解反応の速度論	61
第 1 項 反応生成物の単離、同定	61

第 2 項 反応次数の決定	62
第 3 項 速度論的同位体効果	65
第 4 項 活性化パラメーターの解釈	66
第 2 節 小括	69
第 3 章 $2-(\alpha\text{-Ethoxycarbonyl-benzyl})\text{-3-phenyloxaziridines}$ の 塩基触媒開環反応	71
第 1 節 $2-(\alpha\text{-Ethoxycarbonyl-benzyl})\text{-3-phenyloxaziridines}$ の 合成と立体化学	72
第 2 節 反応生成物の単離、同定	77
第 1 項 窒素雰囲気下での反応	78
第 2 項 酸素雰囲気下での反応	84
第 3 節 $2-(\alpha\text{-Ethoxycarbonyl-benzyl})\text{-3-phenyloxaziridines}$ の 塩基触媒開環反応の速度論	90
第 4 節 小括	95
第 4 章 $N,N\text{-Dibenzoylamines}$ および $N\text{-Benzoylbenzene-sulfonamides}$ の合成	97
結論	100
実験の部	102
第 1 章 の 実験	103
第 2 章 の 実験	114
第 3 章 の 実験	116
第 4 章 の 実験	129
謝辞	133
引用文献	134

## 緒 論

オキサジリジンは、酸素、窒素、炭素より構成される三員環化合物 (Fig. 1) で、1956年に  
て Emmons<sup>1)</sup> によりその化学構造が明らかにされ  
てからもわからず、その化学の歴史は浅く充分理解されていふとは言へ難い。<sup>2)</sup>

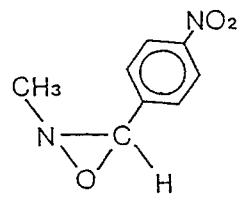
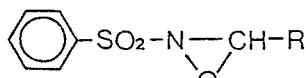
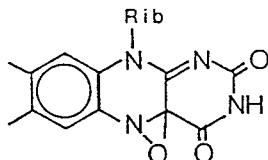
Fig. 1



また近年 フラビン依存酸素添加酵素の活性種としてのフラビンオキサジリジン (Fig. 2; FlOx) の提案<sup>3)</sup> や、2-arylsulfonyloxaziridine (Fig. 2; SulOx) によるナトクリーム P-450 モデル反応とみほしらる金属ボルフスリン錯体への一原子酸素移行反応<sup>4)</sup>、さらには (Z)-2-methyl-3-(4-nitrophenyl)-oxaziridine (Fig. 2; (Z)-9a) による立体特異的なエポキシドセドラーーゼ阻害<sup>5)</sup> などの報告があ

り、生体反応との関連からも、オキサジリジンの構造と反応性に興味が持たれるようになつてきた。これら生体内でのオキサジリジンの関与の有無を知るには、オキサジリジンの構造と反応性との関連をさらに理解する必要があると思われる。

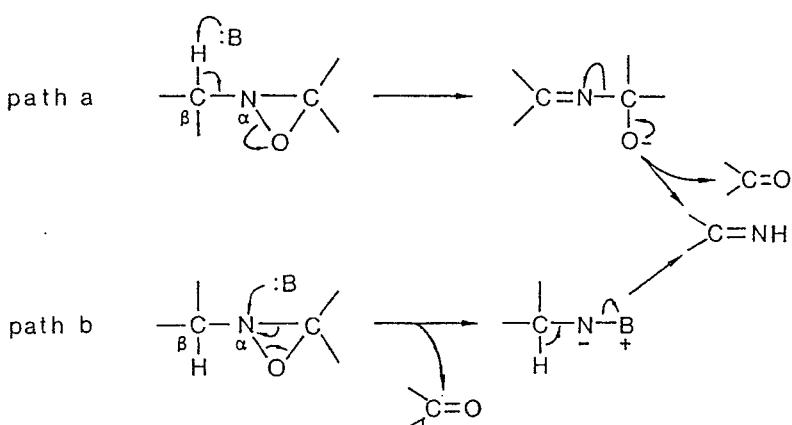
Fig. 2



オキサジリジンの構造化学上の特色として、環の持つ大きさ歪みと環酸素原子の電子吸引性による窒素原子の著しく低い電子密度があげられる。このためオキサジリジンは窒素上で立體反転が強く阻害され、立體異性体(Fig.1)が形成されるとともに、窒素原子上にキラル中心を生じたり、窒素上の置換基の活性化をひき起こすなど、アジリジンやオキシラン等の三員環には見られない特有の反応性を示す<sup>2)</sup>。

2-アルキルオキサジリジンの塩基や求核剤との反応に関しては、アジリジンやオキシランで専らみられる環炭素上での置換反応に相当する窒素原子上での求核置換反応<sup>6)</sup> (path b) の他に、オキサジリジン特有の反応性、すなむち  $\beta$ -プロトンの引きぬき<sup>7)</sup> を含む塩基触媒脱離反応 (path a) の存在が示唆されてきた (Scheme 1)。

Scheme 1

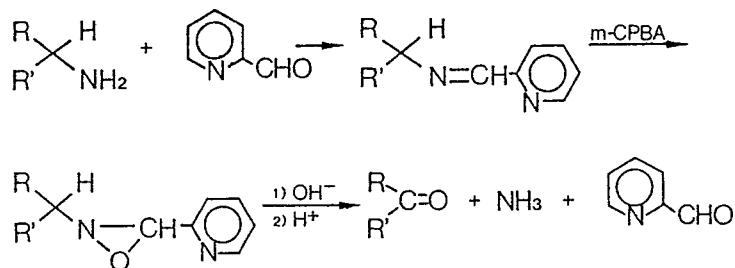


しかし、この二つの機構はそれぞれ異なるオキサジリジンに対して提出されたものであって一般性を持つ議論とはなっていなし。特に塩基として三級アミンを用いた場合には、path b で生成したシリド中間体は不安定で、直ちに  $\text{N}-\text{B}_+$  結合の開裂を生じ、path a と同

一の生成物を与えると予測されるため生成物に基づく反応経路の区別はできない。path a は速度論的同位体効果<sup>7d,f)</sup>に基づいて提案されてはいるが、このようした歪みを持った環の分解<sup>8)</sup>を含むイミン生成の脱離反応機構についての詳細な検討はなされていない。

一方、2-アルキルオキサジリジンの分解を原料としたアミンから眺めると、一連の反応は形式上アミンの酸化的脱アミノ化反応<sup>7b)</sup>とみ得すことできうる (Scheme 2)。

Scheme 2



従って、これらの反応のアミノ酸への応用は、アミノ酸の生化学的な酸化的脱アミノ化反応<sup>9)</sup>と関連して意味深くと考えた。

以上の観点から著者は、速度論的手法を用いて 2-アルキルオキサジリジンと三級アミン

との反応の一般性と反応機構の詳細を明らかにすることを試みた。さらにこの反応のアミノ酸への応用も検討した。以下その概略を述べる。

### 1. 2-Benzyl-3-phenyloxaziridines の塩基触媒開環反応(第1章)

速度論的検討に適して2-アルキルオキサジリジンとして、1, 2を合成した(第1節)。

1, 2の選択は、

2-ベンジル基およ  
びC-3フェニル基  
の置換基効果が検  
討でき、オキサジ  
リジン環の分解機  
構を知る上で最も適当な化合物と考えた。

Table 1.  $\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Y}$

		<u>1</u> and <u>2</u>			
X	Y	X	Y		
<sup>a</sup>	H	N O <sub>2</sub>	<sup>2a</sup>	N O <sub>2</sub>	H
<sup>b</sup>	H	C I	<sup>2b</sup>	C I	H
<sup>c</sup>	H	H	<sup>d</sup>	C H <sub>3</sub>	H
<sup>d</sup>	H	C H <sub>3</sub>	<sup>e</sup>	O C H <sub>3</sub>	H
<sup>e</sup>	H	O C H <sub>3</sub>			

アセトニトリルを溶媒とした1および2のトリエチルアミンによる分解速度は、オキサジリジンとトリエチルアミンについてそれぞれ一次、全体としては二次の反応である(第

3節, 第1項)。

ベンジル位( $\beta$ -位)の重水素同位体効果( $k_H/k_D$ )は、(E)- $1_a$ で6.1、(E)- $1_e$ で6.8と顕著な一次同位体効果を示し、 $1_a$ とトリエチルアミンとの反応が脱離反応(path a)であることが明らかとなつた(第3節, 第3項)。

三級アミンに対する(E)- $1_a$ のプレンステッドプロット(Fig.12, p38)は、傾き  $\beta = 0.46$  を与えた(第3節, 第4項)。

一連の(E)-オキサジリジン $1_a$ および $2_b$ についてのハメットプロット(Fig.13, p42)は、 $\sigma_P$ 値と良好な相関を示し、反応定数  $P_X = 0.89$ ,  $P_Y = 0.68$ を得た。また置換ベンジルアルコールのpKaに対する $1_a$ の二次速度定数( $k_2$ )の対数値のプロット(Fig.15, p48)は傾き  $-0.72$  ( $\rho_{lg}$ )を与えた(第3節, 第5項)。

以上の結果に基づき本反応が典型的なE2遷移状態を持つ脱離反応であると結論した。

2. 2-Methyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine の塩基

## 触媒開環反応（第2章）

オキサジリジン  $\eta_a$  は、トリエチルアミンとの反応が、path b を経て進むと報告されて、唯一の例<sup>6)</sup> であるので、その機構の妥当性について速度論的に検討した。

この反応は  $\eta_a$  について一次、トリエチルアミンについて一次の二次反応であった。 $\eta_a$  の減少速度 × P-ニトロベンズアルデヒド( $\eta_{11a}$ )の増加速度は誤差の範囲で一致し、安定化中間体の生成は認められなかった（第2節、第1項）。

2-メチル基の重水素同位体効果 ( $k^H/k_D$ ) は、アセトニトリル中 (Z)- $\eta_a$  で 6.1, (E)- $\eta_a$  で 6.6 と大きな値を示した。従って  $\eta_a$  とトリエチルアミンとの反応は、報告されてる path b ではなく path a を経ていることが明らかとなった。クロロホルム中での (Z)- $\eta_a$  の反応は、 $k^H/k_D = 6.2$  であった（第2節、第3項）。

(Z)- $\eta_a$  と (Z)- $\eta_{a-d_3}$  についてのアーレニウスプロット(Fig.19, p 67) は、測定温度範囲 (22.4~55.6°C) では律速段階や機構の変化は示さない

った。活性化パラメーターは、(E)-1<sub>a</sub>と良く似た値を示した(第2節、第4項)。

以上、溶媒効果が小さのこと、速度論的同位体効果が大きいこと、および1や2のように9<sub>a</sub>よりカルバニオン安定化の程度の大きいオキサジリジンがE2機構であることを考え合わせると、9<sub>a</sub>の(E1cB)<sub>I</sub>機構の可能性は否定され、9<sub>a</sub>の反応もE2機構と結論できる。

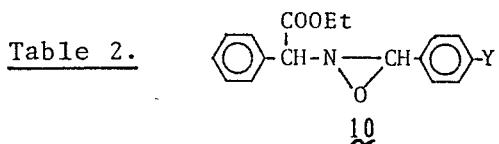
以上2種の2-アルキルオキサジリジン1,2および9<sub>a</sub>とトリエチルアミンとの反応の結果に基づき、2-アルキルオキサジリジンのトリエチルアミンによる開環反応は、path a (Scheme 1, p 3) すなわち、脱離機構が優先するという一般性のある結論が得られた。

### 3. 2-( $\alpha$ -Ethoxycarbonyl-benzyl)-3-phenyloxaziridinesの 塩基触媒開環反応(第3章)

2-アルキルオキサジリジンと三級アミンとの反応のアミノ酸への応用として、D,L- $\alpha$ -フェニルグリシンより誘導したオキサジリジン10

(Table 2) を合成し、全ての  $\text{10}$  についてその E 体、Z 体を分離、分取した。単離した E 体、Z 体は单一のジアステレオマーであることをキラル HPLC フェニルグリシンから誇導したオキサジリジンの E 体、Z 体の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルと比較して確認した(第1節)。

Table 2.



	Y	Y
$\text{10a}$	$\text{NO}_2$	$\text{10d}$
$\text{10b}$	$\text{CN}$	$\text{10e}$
$\text{10c}$	$\text{Cl}$	$\text{f}$
		$\text{H}$
		$\text{CH}_3$
		$\text{OCH}_3$

(E)- $\text{10a}$  とトリエチルアミンとの反応を、アセトニトリル中で行うと濃青色の中間体を生成し、これは酸素の存在下で容易に脱色して生成物としてフェニルグリコキシル酸エチル( $12'$ )、p-ニトロベンズアルデヒド( $11\text{a}$ ) および N-(4-nitrobenzoyl)-N-benzoylamine( $13\text{a}$ ) を与えた。窒素雰囲気下では、この濃青色中間体は安定で退色せず酸で中和すると  $13\text{a}$  は得られず、ethyl-N-(4-nitrobenzoyl)-d,l- $\alpha$ -phenylglycinate( $14\text{a}$ ) が  $12'$  と  $11\text{a}$  を伴って生成した(第2節、第1,2項)。反応溶媒をベンゼンに変えても反応に本質

的の差異は認められなかった。

この濃青色中間体の構造は、強塩基性条件 ( $\text{EtONa}/\text{HMPA}$ ,  $t\text{-BuOK}/\text{DMSO}$ ) での  $10_a \times 14_a$  の可視スペクトルにおける極大吸収波長の一一致から、 $14_a$  のジアニオン (Fig. 24 [B], p 81) を決定した (第2節, 第1項)。

以上の結果に基づき、 $10 \times$  トリエチルアミンの反応に対する、Scheme 15 (p 89) に示す経路、すなはち、 $10$  のアミンによる脱離的開環反応で四面体中間体が生成し、これを共通の中間体として、形式上生体内反応と類似とみなし酸化的脱アミノ化反応と酸化的脱炭酸反応の存在を明らかにした。

また  $10 \times$  トリエチルアミンとの反応の速度論的検討の結果も、本反応が脱離機構によることを支持した。

#### 4. $N, N$ -Dibenzoylamines および $N$ -Benzoylbenzenesulfonamides の合成 (第4章)

第3章において  $14_a$  が強塩基性条件で酸素

に活性なジアニオン中間体を生成することを見いた。そこで<sup>14</sup>の塩基触媒酸素酸化反応を利用して非対称アミド<sup>13</sup>の合成法を検討し、EtONa/HMPA (Method A), t-BuOK/DMSO (Method B) 系で高収率で<sup>13</sup>が得られるこを見いた。二の方法は、副生成物もなく簡便で従来の方法よりも優れていた。また ethyl-N-benzoylsulfonyl-d,L- $\alpha$ -phenylglycinate<sup>(16)</sup>を用いる、N-benzoylbenzenesulfonamides<sup>(17)</sup>への変換にも応用できるこを明らかにした。

## 本 論

第1章 2-Benzyl-3-phenyloxaziridines の 塩基  
触媒開環反応

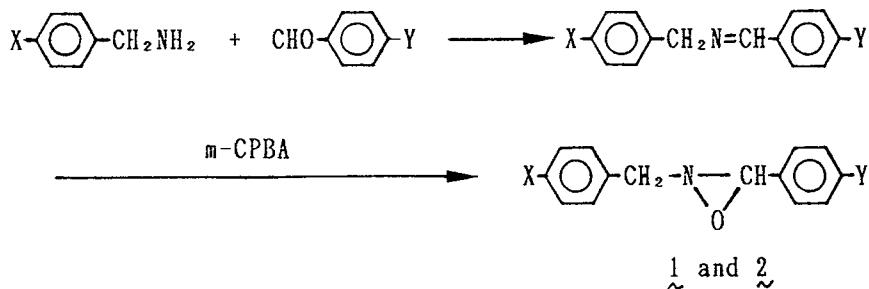
第1節 2-Benzyl-3-phenyloxaziridines の 合成  
と 立体化学

緒論において述べたように、オキサジリジンはその環窒素原子での反転が強く阻害されてしまうため、E体、Z体の立体異性体を生じうる。そこでまず、本章で扱う 2-benzyl-3-(4-substituted phenyl)oxaziridines (1) および 2-(4-substituted benzyl)-3-phenyloxaziridines (2) の合成ならびに E, Z-異性体の分離、同定について述べる。

オキサジリジン 1 および 2 は Scheme 3 に従って、イミンの m-クロロ過安息香酸 (m-CPBA) による酸化で得た。殆んどのオキサジリジンは、E, Z-異性体混合物として得られ、2-

benzyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine ( $\frac{1}{a}$ )<sup>10)</sup> 以外は室温において油状で不安定である。単離したオキサジリジン (E, Z-異性体混合物) の  $^1\text{H-NMR}$  データ、元素分析値および E 体、Z 体の生成比\* (E/Z) を Table 3 に示す。

Scheme 3



これは比較的安定で、ベンゼンを展開溶媒とした分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル)により、E, Z-異性体を容易に分離、分取できた。これらの立体構造は、 $^1\text{H-NMR}$  に基づいて決定した。

\* イミンの m-CPBA 酸化により得られるオキサジリジンの E 体、Z 体の生成比 (E/Z) は、反応溶媒、反応温度によって異なることが知られている<sup>10)</sup>。

Table 3. Yields, Elemental Analyses and  $^1\text{H-NMR}$  Data for  $\text{\AA}$  and  $\text{\tilde{A}}$ 

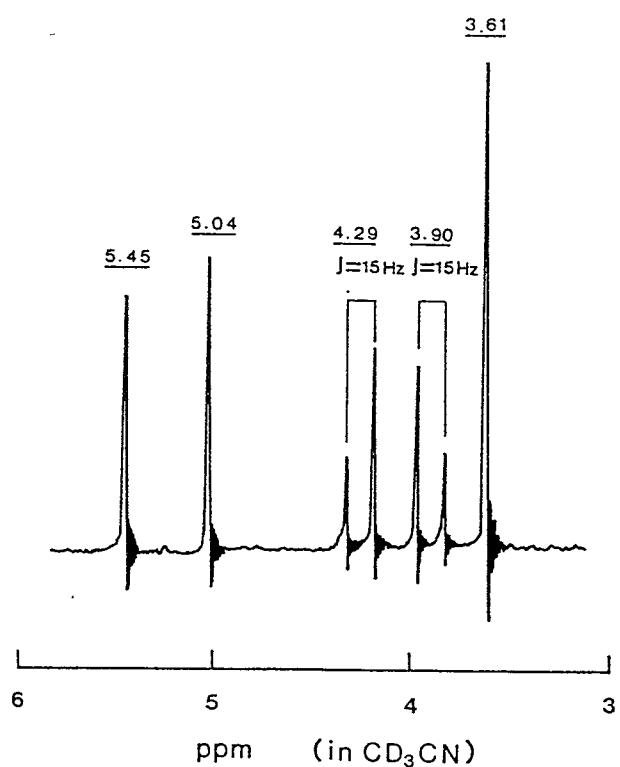
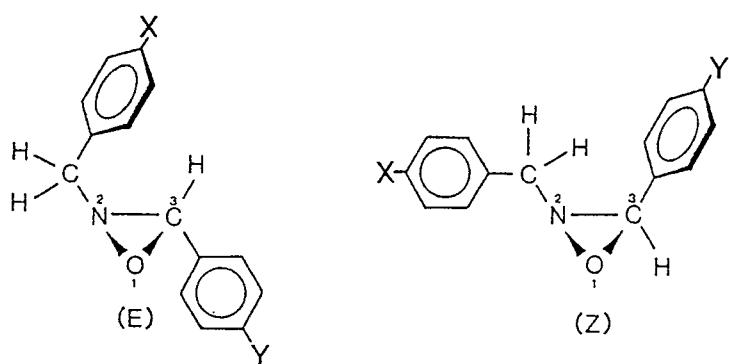
Compd.	Formula (MW)	Yield(%) (E/Z)	Found(%) <sup>a</sup> (Calcd)			$^1\text{H-NMR}$ (in $\text{CH}_3\text{CN}$ ) $\delta$ ppm				
						E-form		Z-form		
			C	H	N	3-H <sup>b</sup>	$\text{H}_{\text{Bz}}$ <sup>c</sup>	3-H <sup>b</sup>	$\text{H}_{\text{Bz}}$ <sup>b</sup>	
$\text{\AA}$ a	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (256.26)	78 (87/13)	65.37 (65.62)	4.56 4.72	11.03 10.93)	5.04	4.24 (15) 3.90	5.45	3.61	
b	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ (245.71)	85 (75/25)	68.03 (68.44)	4.38 4.92	5.42 5.70)	4.89	4.19 (14) 3.90	5.35	3.63	
c	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$ (211.26)	43 (76/24)	80.06 (79.60)	5.92 6.20	6.55 6.63)	4.86	4.14 (13) 3.86	5.35	3.62	
d	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$ (225.29)	37 (77/23)	79.32 (79.97)	6.58 6.71	6.10 6.22)	4.81	4.14 (13) 3.86	5.32	3.36	
e	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (241.29)	59 (74/26)	75.13 (74.67)	6.18 6.27	5.96 5.81)	4.81	4.14 (13) 3.93	5.31	3.65	
$\text{\tilde{A}}$ a	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (256.26)	66 (100/0)	64.38 (65.62)	4.36 4.72	10.26 10.93)	4.80	4.24 (15) 3.75			
b	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ (245.71)	54 (100/0)	68.02 (68.44)	5.20 4.92	5.89 5.70)	4.78	4.13 (15) 3.70			
d	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$ (225.29)	48 (93/7)	81.07 (79.97)	6.83 6.71	6.10 6.22)	4.74	3.94 (15) 3.75	5.23	3.47	
e	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (241.29)	55 (92/8)	74.88 (74.67)	6.50 6.27	5.73 5.81)	4.75	3.92 (15) 3.75	5.22	3.47	

a) Analyses were carried out with mixtures of E- and Z-forms, but  $\text{\AA}$  a,  $\text{\tilde{A}}$  a and  $\text{\tilde{A}}$  b were analyzed with E-forms. The purities were also checked by  $^1\text{H-NMR}$ . b) Singlet. c) Two doublets.

す円みち、E体では、C-3位上のプロトン(3-H)が2-ベンジル基のフェニル環の遮蔽効果により、Z体の3-Hより高磁場に、一方Z体では、2-ベンジル基のメチレンプロトン(H<sub>Bz</sub>)がC-3位上のフェニル基の遮蔽効果を受け、E体の対応するH<sub>Bz</sub>よりも高磁場に現われる(Fig. 3)。

従って、CD<sub>3</sub>CN中 δ 5.45 ppm (s, 1H, 3-H) および 3.61 ppm (s, 2H, H<sub>Bz</sub>) のシグナルを持つ異性体をZ体 [(Z)-1a], δ 5.04 ppm (s, 1H, 3-H) および 4.29 ppm (d, J=15 Hz, 1H, H<sub>Bz</sub>), 3.90 ppm (d, J=15 Hz, 1H, H<sub>Bz</sub>) のシグナルを持つものをE体 [(E)-1a]と決定した(Fig. 4)\*。

\* (E)-1a の 2-ベンジル基のメチレンプロトン(H<sub>Bz</sub>)は、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルで2つのdoubletとして現われるところから、それが水素結合環境にあることが示唆される。

Fig. 3Fig. 4. <sup>1</sup>H-NMR Spectrum for (E)-1a and (Z)-1a in CD<sub>3</sub>CN.

## 第2節 2-Benzyl-3-phenyloxaziridines の塩基による分解反応

### 第1項 反応生成物の単離、同定とその化学量論

$\underline{1a}$  のアセトニトリル溶液とトリエチルアミンを室温で混合し反応を  $^1\text{H-NMR}$  で追跡すると、分解反応は速かに進み、 $N,N'$ -dibenzylidenebenzylidenediamine ( $\underline{4c}$ ) および  $p$ -ニトロベンズアルデヒド ( $\underline{11a}$ ) を 1:3 の比でほぼ定量的に与えた。

$\underline{4c}$  は別途に合成した  $N,N'$ -dibenzylidenebenzylidenediamine<sup>11)</sup> (以下  $N,N'$ -dibenzylidenebenzylidenediamine ( $\underline{4}$ ) を、ベンジリデンアミナルと記す) と融点、 $^1\text{H-NMR}$  および IR スペクトルが完全に一致した。

また  $\underline{1}$  とトリエチルアミンとの反応を、1,4-ジオキサン、エーテルもしくは塩化メチレンのような非プロトン性溶媒中、あるいはメタ

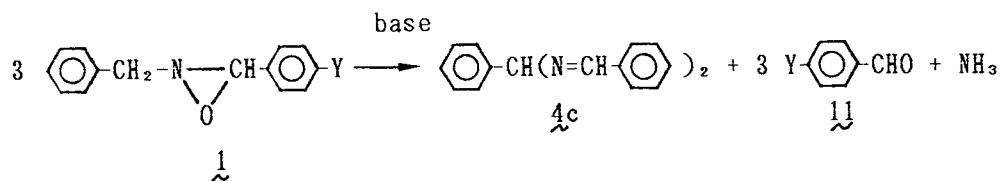
ノール中、ナトリウムメトキシドの存在下検討したが、反応生成物に本質的な変化は認められなかった。また 2-benzyl-3-methyloxaziridine (5) とトリエチルアミンとの反応も、生成物としてベンジリデンアミナール ( $4c$ ) を与えた。

同様に、(E)-2-( $\alpha, \alpha$ -dideuteriobenzyl)-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine [(E)- $1a-d_2$ ] および (E)-2-( $\alpha, \alpha$ -dideuteriobenzyl)-3-(4-methoxyphenyl)oxaziridine [(E)- $1e-d_2$ ] のトリエチルアミンとの反応を、アセトニトリル中で行って得たベンジリデンアミナールの  $^3\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CD}_4$ ) は、 $4c$  に由来するメチンプロトン [ $\delta$  5.85 ppm (s)] およびアゾメチンプロトン [ $\delta$  8.44 ppm (s)] のシグナルを示さず、フェニル環以外の水素が全て重水素化されたベンジリデンアミナール ( $4c-d_3$ ) である。

従って、 $1c$  と塩基の反応は Scheme 4 で表される。

しかし、 $1c$  とトリエチルアミンとの反応は、Scheme 4 の量論式に基づいて求めた收量以上

Scheme 4



の 4c が生成した。アセトニトリル- $d_3$  中での 1c のトリエチルアミンによる分解反応は速かに進行し、 $\delta$  10.01 ppm および 8.60, 5.90 にベンズアルデヒド (11d) および 4c に由来するシグナルが 3:2:1 の比で現わされた (Fig. 5)。レローレ、11d および 4c の収率は 1 時間後では 11d 91%，4c 90% であるのに對し、24 時間後では 11d 75%，4c 124% となつた。

これは 1c の分解により生じた 11d とアンモニアのやっかりとして縮合により 4c が生成し、量論式 (Scheme 4) より求めた 4c の理論収量を上まわつたものと考えられる。このことは、ベンズアルデヒド (11d) とアンモニアをアセトニトリル中で反応させると 4c が生成することからも支持される。

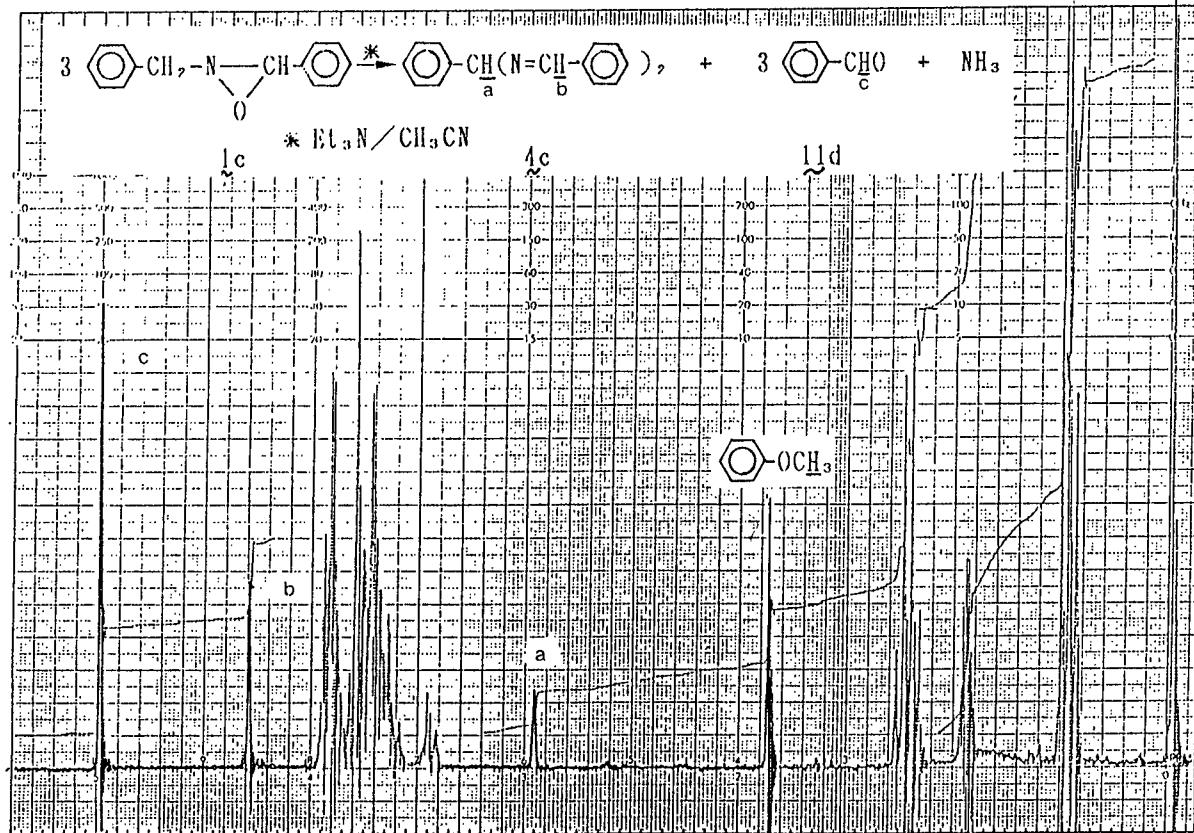


Fig. 5.  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum of Benzylideneaminal and Benzaldehyde as the Products in the Triethylamine-Promoted Fragmentation of  $\text{1c}$ .

## 第2項 反応中間体としてのベンジリデンイミンの捕捉

2-(4-Chlorobenzyl)-3-phenyloxaziridine (2b) と トリエチルアミンとの反応を、アセトニトリルを溶媒とし  $-30^{\circ}\text{C}$  で  $^1\text{H-NMR}$  により観測したが、反応は速かでトリクロロベンジリデンアミナール (4b)<sup>12)</sup> と ベンズアルdehyド (11d) 以外の生成物の確認はできなかつた。

一方、同様の反応を塩化メチレンを溶媒とし  $-53^{\circ}\text{C}$  で行い、 $^1\text{H-NMR}$  で反応を追跡すると、4-クロロベンジリデンイミン (3b)<sup>7e)</sup> から由来する二つの doublet  $\delta$  8.70 ppm (1H,  $J=16\text{ Hz}$ , CH=NH)、10.18 ppm (1H,  $J=16\text{ Hz}$ , CH=NH) と 11d から由来する singlet  $\delta$  9.95 ppm (1H, CHO) が観測された (Fig. 6 A)。この反応系にメタノール- $d_4$  を添加すると、8.70 ppm のシグナルは徐々に singlet となり、10.18 ppm のシグナルは消失していくことから、イミン (3b) の各シグナルの帰属は支持された (Fig. 6 B)。

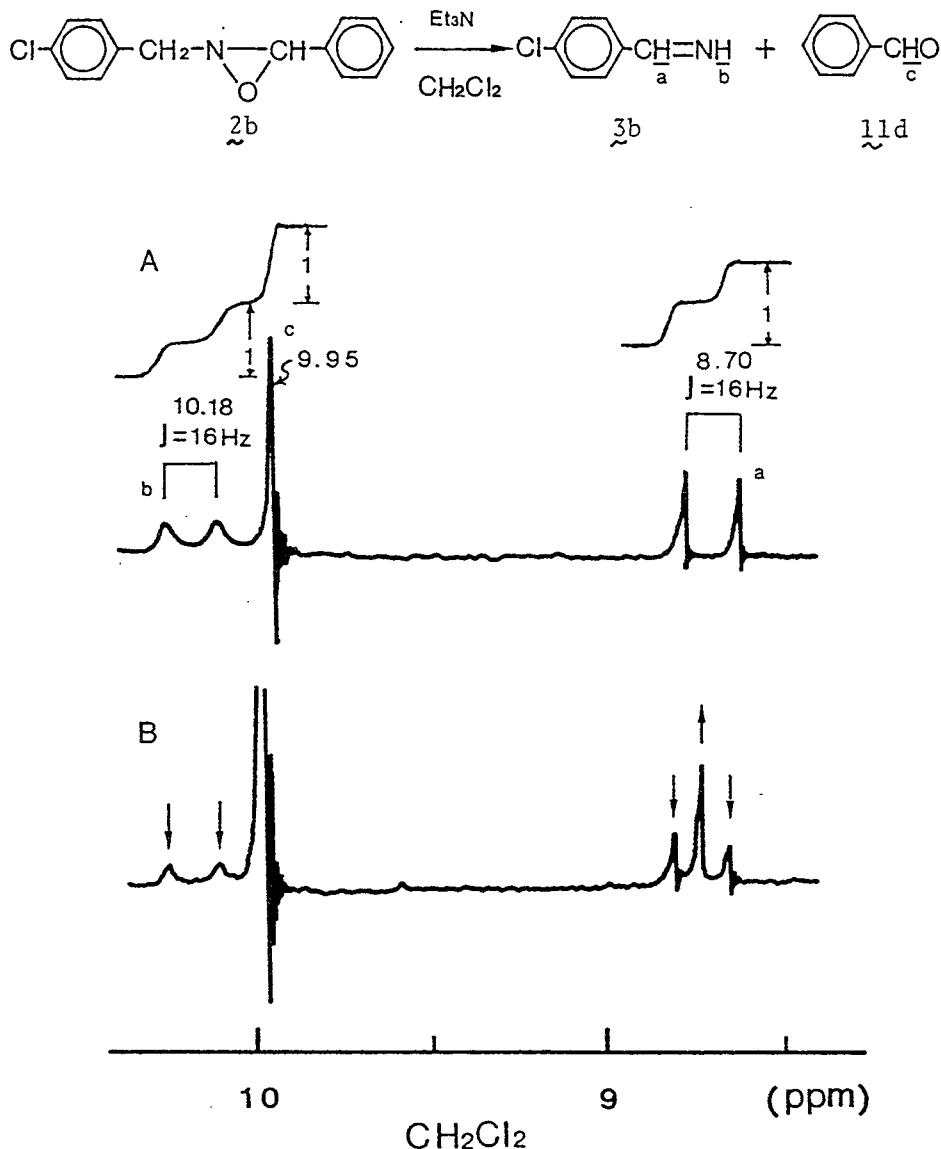


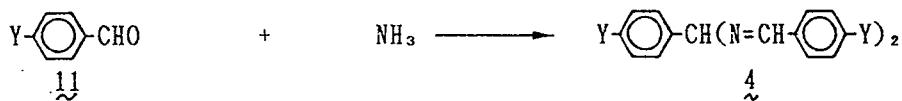
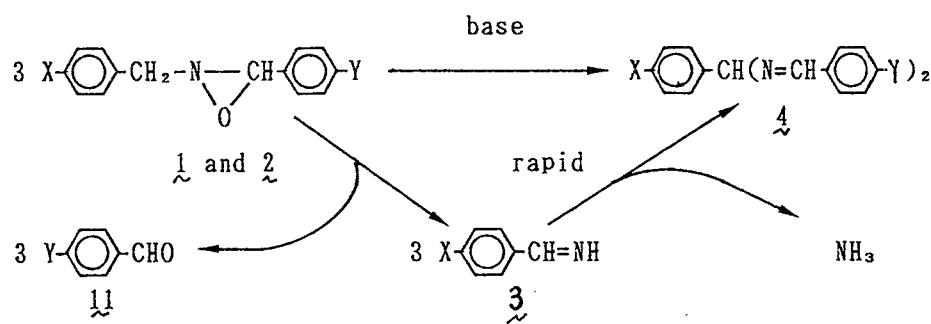
Fig. 6. Characterization of the Benzylideneimine as an Intermediate Product in the Triethylamine-Promoted Fragmentation of  $\textcircled{2b}$ .

$\tilde{3}b$ は低温では安定であるが、反応液を室温に放置しておくと容易に消失し、トリクロロベンジリデンアミナール( $\tilde{4}b$ )に変化した。

また $\tilde{3}b$ 以外の中間体は、<sup>1</sup>H-NMRでは確認されなかつた。

以上、第1項および第2項の結果から、オキサジリジン $\tilde{1}$ および $\tilde{2}$ の塩基による分解反応は 1)  $\alpha,\beta$ -脱離反応によるベンジリデンアミン( $\tilde{3}$ )とアルデヒド( $\tilde{11}$ )の生成と、2) 引続けて起こる $\tilde{3}$ のアンモニア生成を伴う三量化(ベンジリデンアミナール( $\tilde{4}$ )の生成)と、ラニフの反応に分けて考えることができる。

Scheme 5



モニア分解で生じたベンズアルデヒド(11d)とアンモニアの中々くりとした縮合により、4を生成する経路も存在する。

### 第3節 2-Benzyl-3-phenyloxaziridines の塩基触媒開環反応の速度論

緒論で述べたように、2-アルキルオキサジンの塩基による開環反応は、これまでに Scheme 1(p3)で示した二つの経路の存在が示唆されています。

しかし、2-アルキルオキサジリジンと三級アミンとの反応は、path a, b (Scheme 1) いずれを経ても同一の生成物を与えることはため、生成物からは反応経路を区別することは困難である。これらの経路を区別する有効な手段として、速度論的手法が考えられる。

2-Methyl-3-phenyloxaziridines(9)<sup>⑥</sup> とトリエチルアミンとの反応は path b に対する唯一の例であるが、速度論的検討がなされていない。

また path a や f については、2, 3 のオキサジリジンについての速度論的同位体効果<sup>7d,f)</sup>に基づいて提案されてはいるが、脱離機構の詳細は明らかにされていない。そこで、一連の 2-benzyl-3-phenyloxaziridines (1) および (2) の塩基による分解反応機構を、速度論的に取り扱うことにして。オキサジリジン 1 および 2 は、2-ベンジル基および 3-フェニル基の置換基効果が検討でき、オキサジリジンの分解機構の詳細を知る上で最適の化合物と考えた。

## 第1項 反応次数の決定

オキサジリジン 1, 2 の開環反応の速度は、アセトニトリルを溶媒とし、大部分は <sup>1</sup>H-NMR 法で、一部は HPLC 法により測定した。

オキサジリジン (E)-1a のベンジル位 ( $\beta$ -位) または C-3 位上のプロトン (3-H) の <sup>1</sup>H-NMR シグナルのピーク高の対数値と時間との間には、全

反応の 80% 以上において良好な直線関係が成立した (Fig. 7A)。この直線の傾きより求めた見かけの速度定数 ( $k_{obs}$ ) を、用いたアミン濃度に対してプロットすると原点を通る良好な直線が得られた (Fig. 7B)。

従って、この反応は基質であるオキサジリジンとアミンによって一次、アミンによって一次の全体としては二次反応である。

二次速度定数 ( $k_2$ ) は、 $k_{obs}$  を用いたアミン濃度で割ることにより求めた。

(E)-1a のトリエチルアミンによる分解反応で得られた速度データを、Table 4 に示した。

(E)-1a の (-3H) によるシグナルの減少 (method B) により求めた二次速度定数 ( $k_2$ ) は、2-ベンジル基のプロトン ( $H_\beta$ ) のシグナルの減少 (method A) により見積もった  $k_2$  と実験誤差の範囲内で一致して (Table 4)。

一方、p-ニトロベンズアルデヒド (11a) の生成 (method C) についての擬一次プロットは良好な直線となるが、これより得られる  $k_2$  は、

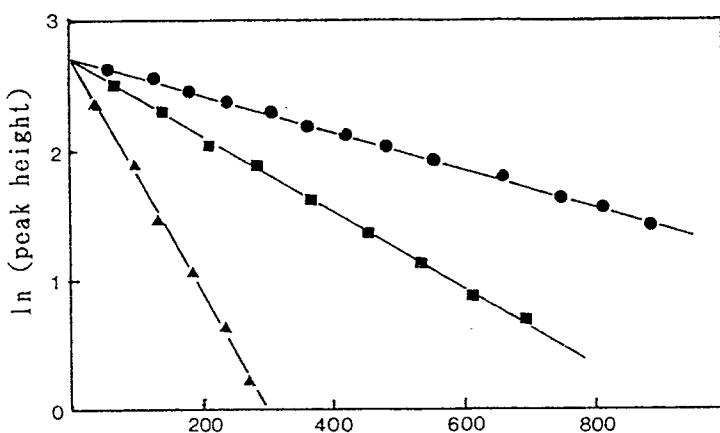


Fig. 7A. Pseudo-First Order Rate Profile for the Fragmentation of (E)-1a in Acetonitrile at 40 °C.

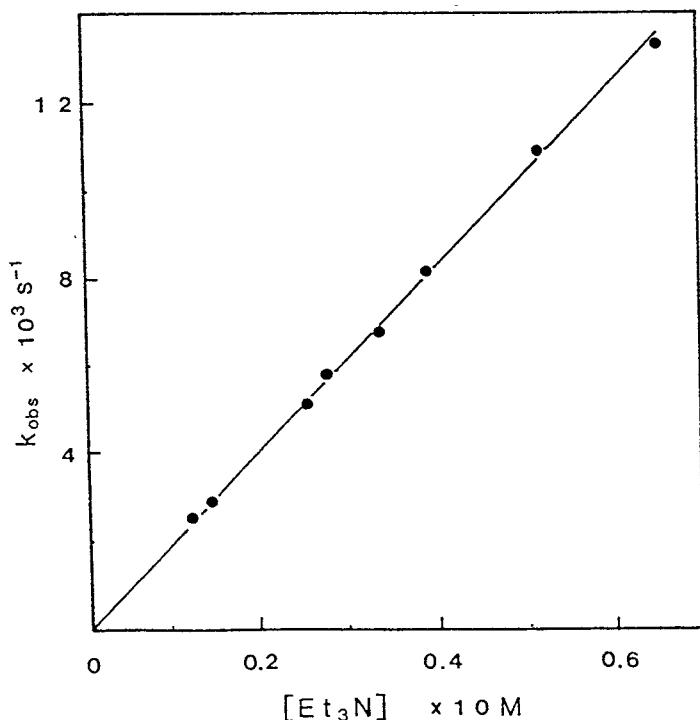


Fig. 7B. Plot of the Observed Pseudo-First Order Rate Constants  $k_{obs}$  against the Concentration of Triethylamine for the Fragmentation of (E)-1a in Acetonitrile at 40 °C.

method A または method B により求めた  $k_2$  がよりも小さな値を示し、トリエチルアミン濃度の増加に伴って減少して (Table 4)。

従って以後、反応速度は method A あるいは method B により測定して。

Table 4. Kinetic Data for the Triethylamine-Promoted Eliminative Fragmentation of 2-Benzyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine [(E)-1a] in Acetonitrile at 40 °C

$[(E)-\underline{1a}], M$	$10X[\text{Et}_3\text{N}], M$	method <sup>a)</sup>	$10k_2, \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ <sup>b)</sup>
0.160	0.258	B	$2.06 \pm 0.04$
0.278	0.258		$2.09 \pm 0.02$
0.389	0.258		$2.16 \pm 0.06$
0.220	0.121	A	$2.02 \pm 0.05$
0.220	0.258		$1.97 \pm 0.03$
0.220	0.388		$2.08 \pm 0.09$
0.220	0.517		$2.08 \pm 0.08$
0.220	0.646		$2.04 \pm 0.06$
0.237	0.143		$2.05 \pm 0.18$
0.237	0.277		$2.07 \pm 0.07$
0.237	0.341		$1.95 \pm 0.19$
0.237	0.341	B	$1.91 \pm 0.06$
0.237	0.449		$2.00 \pm 0.08$
0.237	0.0738	C <sup>c)</sup>	1.27
0.237	0.178		1.04
0.237	0.237		1.05
0.237	0.326		0.87
0.237	0.373		0.91

a) See text and experimental section. b) Average of at least three time determinations. c) Measured at 34 °C.

## 第2項 分解速度に及ぼす添加物の効果

Table 5 にアセトニトリル中の (E)-1a のトリアエチルアミン触媒開環反応に対する添加物の効果を示して。

Table 5. Effects of Additives on the Rate of Triethylamine-Promoted Fragmentation of (E)-1a in acetonitrile<sup>a)</sup>

$10X[\text{Et}_3\text{N}], \text{M}$	$10X[\text{additive}], \text{M}$	temperature	$10k_2, \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
<i>p</i> -nitrobenzaldehyde(11)			
0.449	0.602	34 °C	1.55
0.581	0.973		1.70
0.706	1.33		1.57
<i>N,N'</i> -dibenzylidenebenzylidenediamine(4c)			
0.178	0.204	34 °C	1.60
0.237	0.287		1.58
0.178	0.519		1.58
triethylammonium trifluoroacetate <sup>b)</sup>			
0.210	0.239	40 °C	2.02
0.242	0.275		2.02
0.315	0.359		2.04
0.362	0.413		2.16
0.420	0.479		1.98
0.483	0.550		1.92
metanol [ molar ratio to (E)-1a ]			
0.403	7.10 (3)	40 °C	1.95
0.403	10.8 (5)		1.55
0.403	23.7 (10)		1.50
0.403	47.3 (20)		1.36
0.403	71.0 (30)		1.24

a)  $[(\text{E})-1\text{a}] = 0.236 \text{ M}$ . b)  $[\text{Et}_3\text{NHCOCF}_3]/[\text{Et}_3\text{N}] = 1.14$ , was maintained without addition of inert salt.

生成物である p-ニトロベンズアルdehyド(1a)やベンジリデンアミナール(4c)の添加は、速度に明確な効果は示さなかった。またトリエチルアミンの共役酸として、triethylammonium trifluoroacetate を用い、緩衝液の組成比を一定とし、トリエチルアミン濃度を変化させても速度に影響を与えないかった。

一方、反応系へのメタノールの添加は、添加量の増加に伴い  $k_2$  の減少を引き起これ次第  $k_2$  一定値に近づいた(Table 5, Fig. 8)。これ

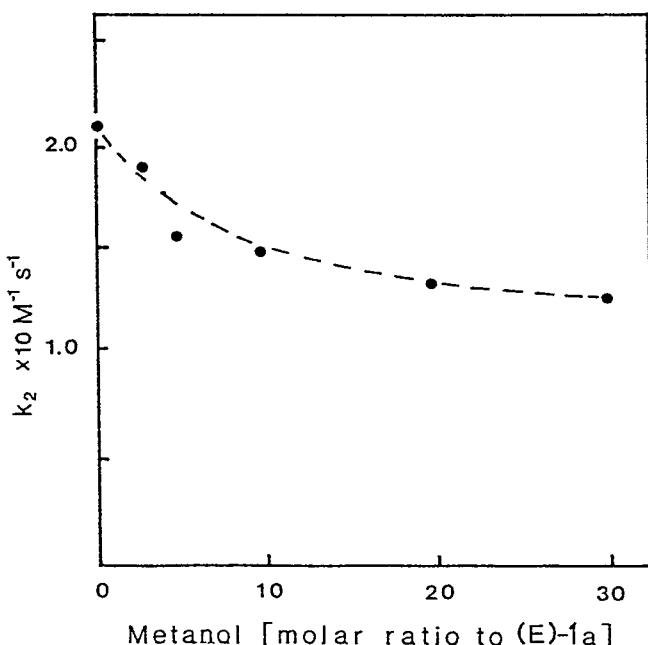


Fig. 8. Effect of Added Methanol on the Rate of Fragmentation of (E)-1a in Acetonitrile at 40 °C.

はトリエチルアミンが、プロテイックな溶媒であるメタノールによって強く溶媒和омерは水素結合<sup>13)</sup>を受けることにより、有効なトリエチルアミン量が低下して止めと解釈される。

### 第3項 $C_p$ -H 結合の解離に関する速度論的同位体効果の検討

$2\alpha$ -位に活性水素を有する 2-benzyl-3-phenyloxaziridines(1) とトリエチルアミンとの反応は、前述したオラニツの経路が予測される (Scheme 1, p3)。従って  $\beta$  のベンジル位 (以下  $\beta$ -位と記す) 水素の重水素同位体効果を検討することは、これら二つの経路を区別する有効な手段と考えられる。

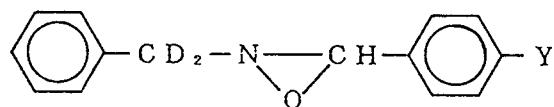
すなわち、脱離型の反応 (path a) では律速段階において  $C_p$ -H 結合の開裂が含まれると考えられ、一次重水素同位体効果が期待される。一方、求核置換型の反応 (path b) では同位体効果は認められないが、現われても二次同

位体効果と行なはずである。

また、律速段階において  $C_p-H$  結合の開裂が含まれる場合には同位体効果の大ささは、遷移状態での  $C_p-H$  結合の解離の程度に関する有益な情報を提供してくれるはずである<sup>14)</sup>。

そこでまず  $\alpha$ -位を重水素化したオキサジリジン、(E)-2-( $\alpha,\alpha$ -dideuteriobenzyl)-3-(4-nitro-phenyl)oxaziridine [(E)- $\frac{1}{2}\alpha-d_2$ ] × (E)-2-( $\alpha,\alpha$ -di-deuteriobenzyl)-3-(4-methoxyphenyl)oxaziridine [(E)- $\frac{1}{2}e-d_2$ ] を合成し、速度論的同位体効果を検討した。

Fig. 9



$$Y = NO_2 \quad (E)-\frac{1}{2}\alpha-d_2$$

$$Y = OCH_3 \quad (E)-\frac{1}{2}e-d_2$$

オキサジリジン (E)- $\frac{1}{2}\alpha-d_2$  および (E)- $\frac{1}{2}e-d_2$  × トリエチルアミンとの反応をアセトニトリル中で行い、得られた二次速度定数 ( $k_D$ ) × 重水素化して得たオキサジン (E)- $\frac{1}{2}\alpha$  および (E)- $\frac{1}{2}e$

に對して得られた二次速度定数 ( $k_2$ ) (第1項, Table 4, p. 28 参照) から同位体効果 ( $k_H/k_D$ ) を求めた。

得られた速度定数および同位体効果を Table 6 に示す。

Table 6. Primary Kinetic Isotope Effects and Rate Constants for the Triethylamine-Promoted Fragmentations of (E)- $\tilde{1}$  in Acetonitrile at 40 °C

compd	$10 k_2, M^{-1}s^{-1}$	$k_H/k_D$
$\tilde{1}a$	$2.04 \pm 0.01$	$6.1 \pm 0.1$
$\tilde{1}a(D)$	$0.334 \pm 0.003$	
$\tilde{1}e$	$0.391 \pm 0.011$	$6.9 \pm 0.4$
$\tilde{1}e(D)$	$0.0560 \pm 0.0012$	

$\beta$ -位重水素同位体効果は電子吸引基を持つ (E)- $\tilde{1}a$  について  $k_H/k_D = 6.1$ , 電子供与基を持つ (E)- $\tilde{1}e$  で  $k_H/k_D = 6.8$  といずれも大きな値が観測された。これらの値は、 $\frac{1}{2}\alpha$  トリエチルアミンとの反応が、アセトニトリル中では律速段階で  $\beta$ -位のプロトン引きぬきを含む機構、すなわち脱離反応で進行レトリエチルアミン

による求核置換反応ではないことを支持していふ。

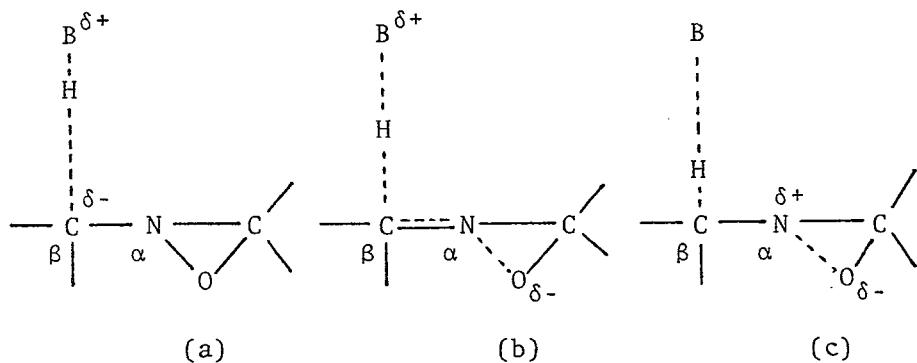
さらにこのように大于の同位体効果と、トリエチルアミンの共役酸の効果が認められてゐること（第1章、第2項）から、速いプロトン移行反応を前段平衡に持つ脱離機構、すなまち reversible E1cB  $[E1cB]_R$  は除外してよいと考えられる。

ところが (E)- $\overset{\text{H}}{\underset{\text{D}}{\text{Ia}}}$  および (E)- $\overset{\text{H}}{\underset{\text{D}}{\text{Ie}}}$  について得られた同位体効果は、すでに報告されてゐる 2-propyl-3-isobutyl-3-methyloxaziridine<sup>7d)</sup> および 2-(diphenylmethyl)-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine<sup>7f)</sup> 等の同様の分解反応について得られた同位体効果の値 ( $k^H/k^D = 4.25^{7d)}, \sim 6^{7f})$  よりも大きく、C-H結合の開裂に関する速度論的重水素同位体効果の理論的最大値  $\sim 8^{14)}$  にかなり近い値である。

もし同位体効果の大于さを、最近の E2 脱離反応の理論計算<sup>15)</sup>で示された様に遷移状態におけるプロトン移動の程度を反映するもの

と解釈するならば、 $\beta$ -ヒドリエチルアミンとの反応は、 $\beta$ -プロトン化基質とアミンに対してもほぼシンメトリーの位置すなわちハーフトランスクターの状態 (Fig. 10b) で遷移状態を迎えていることになる。

Fig. 10



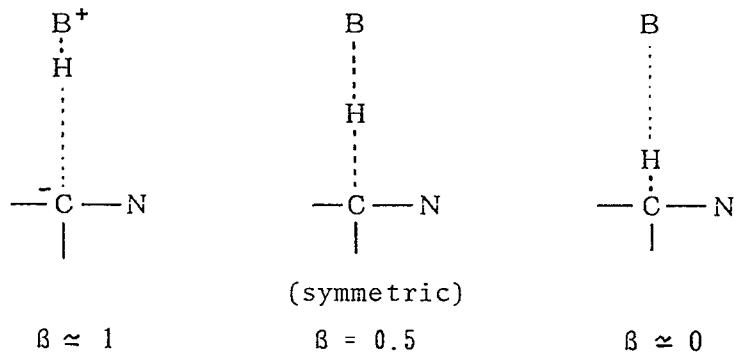
ここで同位体効果が最大値すりも小寸の値を与える場合は、遷移状態に二つの可能性があること、すなわち塩基に対する  $H\beta$  プロトン引きぬきがまだ不十分で、基質側の位置 (Fig. 10c) で遷移状態を迎える場合と、すでに塩基側に片寄った位置 (Fig. 10a) で遷移状態を迎える場合との二つの可能性を意味することになる。

## 第4項 ブレンステッドプロットによる C<sub>p</sub>-H 結合の解離に関する検討

前項の速度論的重水素同位体効果と同様、ブレンステッドプロットの傾き  $\beta$  の値からも元と塩基との反応の遷移状態における C<sub>p</sub>-H 結合の解離の程度 — 遷移状態の構造 — に関する情報が得られる<sup>16)</sup>。

すなはち、C<sub>p</sub>-H 結合が遷移状態でほぼ完全に解離しておれば  $\beta$  値は 1 に近く、ほとんど解離していないければ  $\beta$  は零に近い値を示すと考えられる (Fig. 11)。

Fig. 11



一連の三級アミン、トリエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)エタノールおよびN-メチルモルホリンと(E)-1aとの反応により得た二次速度定数(Table 7)の対数値を、これら三級アミンのアセトニトリル中の  $pK_a$  値\* (Table 7) に對してプロット (Fig. 12) すると、N-メチルモルホリンについて見積り可能な  $pK_a$  値の幅 (15.3 - 14.8)\*\* によってブレンステッドの  $\beta$  値は 0.46 ~ 0.38 の範囲の値とすることができる。

\* アセトニトリル中 40°C の  $pK_a$  値は、文献より得ることがでず力がった。従って、これらの  $pK_a$  値は構造的に関連したアミンへ 25°C における、アセトニトリルと水中での  $pK_a$  値の差  $[\Delta(pK_a)_{A-W}]$  × そのアミンの共役酸の  $pK_a$  値の温度変化  $[-d(pK_a)/dT]$  より求めた<sup>17)</sup>。

\*\*  $pK_a = 15.3$  は、モルホリンについての  $pK_a$  値の差、 $\Delta(pK_a)_{A-W} = 8.25$  たり求めた。

Table 7. Tertiary Amine Promoted Fragmentation of (E)- $\tilde{\omega}$ 1a  
in Acetonitrile at 40 °C

amine	pKa <sup>a)</sup>	10k <sub>2</sub> , M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>
triethylamine	18.0	2.04 ± 0.01
2-(diethylamino)ethanol	17.1	0.614 ± 0.038
N-methylmorpholine	15.3 <sup>b)</sup>	0.109 ± 0.002

a) See ref 17. b) Derived from the difference in pKa values,  $\Delta(pKa)_{A-W} = 8.25$  for morpholine . A pKa = 14.8 is estimable from the difference 7.8 for triethylamine.

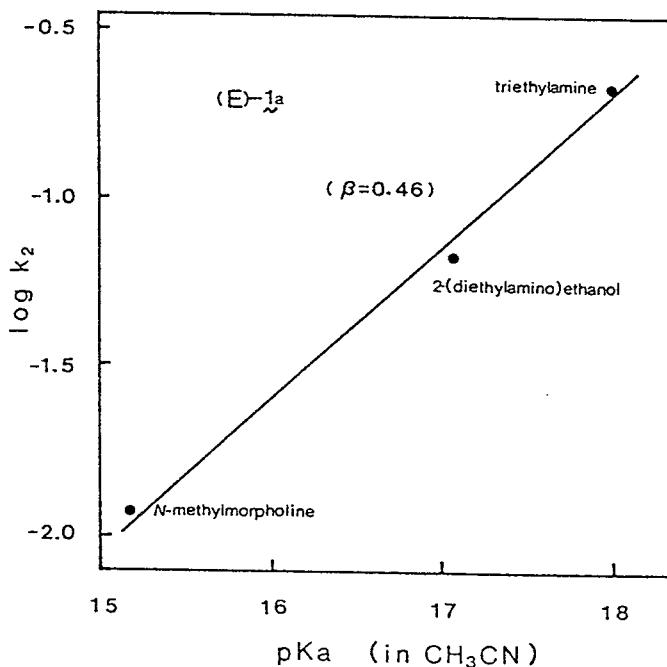


Fig. 12. Brønsted Plots for the Tertiary Amine-Promted Fragmentations of (E)- $\tilde{\omega}$ 1a in Acetonitrile at 40 °C,  
 $\beta = 0.46$ .

$pK_a = 14.8$  は、トリエチルアミンに比べての差 7.8 オリ得た<sup>18,19)</sup>。

2-(ジエチルアミノ)エタノールについての値をブレンステッドプロットに含めなしても、本質的に同じ傾きが得られる。

---

最小二乗法 ( $r=0.996$ ) により求めた  $\beta=0.46$  という値は、 $\beta$ -プロトンがハーフトランスフェラーの状態よりいくぶん基質オリで遷移状態を迎えていることを示唆し、前項の速度論的同位体効果の結果ともよく一致している。すなはち、この反応が  $(E1cB)_R$  機構によるものではないことが明らかになった。

また、2-(ジエチルアミノ)エタノールについてのプロットが、いくぶん負に偏るのは、水中では水に対する溶解和(水素結合)によって遮蔽されているこのエタノールアミンの分子内オキタは分子間水素結合<sup>13)</sup>が、アプロティックな溶解アセトニトリル中では重要となり有効なアミン濃度を低下させる結果、分解速度の低下を生

じたものと考えられる。

このことは、第2項(p.29以下)で述べたメタノールの添加効果(Table 5, Fig 8), すなはち、アセトニトリル中トリエチルアミンとメタノールとの間に水素結合が存在することからも支持される。

## 第5項 置換基効果の検討

前項までにオキサジリジンとトリエチルアミンのアセトニトリル中の反応は、二次反応であり、C<sub>B</sub>-H結合の開裂が律速段階に含まれていることを明らかにしてきた。すなはち、本反応は脱離反応であり、かつ E1 および (E1cB)<sub>R</sub> 機構は否定される。

しかし、これら的情報からは協奏的 E2 と前段平衡の (E1cB) 機構、すなはち ir-reversible E1cB 機構 [(E1cB)<sub>I</sub>] を区別することは困難である。

これらのお機構を区別するには、遷移状態で

の脱離基側すなはち  $N_2-O$  結合の開裂についての情報を必要とする。 $N_2-O$  結合の開裂に関する情報を得るには、酸素の同位体効果を検討するか、もしくは、ベンジル基側へ置換基と脱離基側( $C_3$ -フェニル基)の置換基の効果を合せて検討することが有効な手段と考えられる<sup>20, 21)</sup>。

そこで2-ベンジル基および $C_3$ -フェニル基へ置換基を導入したオキサジリジンⅠおよびⅡ(Table 3, p 14)を使って、アセトニトリル中トリエチルアミンとの反応に及ぼす置換基の効果を検討した。

得られた速度データをTable 8に示して。

これら分解の速度定数の対数値を、置換基定数として $\delta_P$ 値を用いてそれぞれハメットプロットすると、良い直線関係が得られた(Fig. 13)。最小二乗法で得た最適直線の傾き、すなはち反応定数 $P$ は $\text{I} \approx 1.0$ で $P_X = 0.89$  ( $r = 0.998$ ),  $\text{II} \approx 1.0$ で $P_Y = 0.68$  ( $r = 0.995$ ) となる。

Table 8. Substituent Effects on the Rates of the Triethylamine-Promoted Fragmentations of (E)-1 and (E)-2 in Acetonitrile at 40°C<sup>a)</sup>

compd	10 k <sub>2</sub> , M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> <sup>b)</sup>	compd	10 k <sub>2</sub> , M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> <sup>b)</sup>
<u>1a</u>	2.04 ± 0.006 <sup>c)</sup>	<u>2a</u>	2.76 ± 0.16
<u>1b</u>	1.00 ± 0.02	<u>2b</u>	0.953 ± 0.033
<u>1c</u>	0.610 ± 0.007	<u>2d</u>	0.380 ± 0.016
<u>1d</u>	0.465 ± 0.010	<u>2e</u>	0.326 ± 0.019
<u>1e</u>	0.391 ± 0.008		

a) [Oxaziridine] = (3.3 - 3.8) X 10<sup>-1</sup>M, [triethylamine] = (0.8 - 4.25) X 10<sup>-2</sup>M. b) Average of at least five determinations. Average of the rates shown in Table 4.

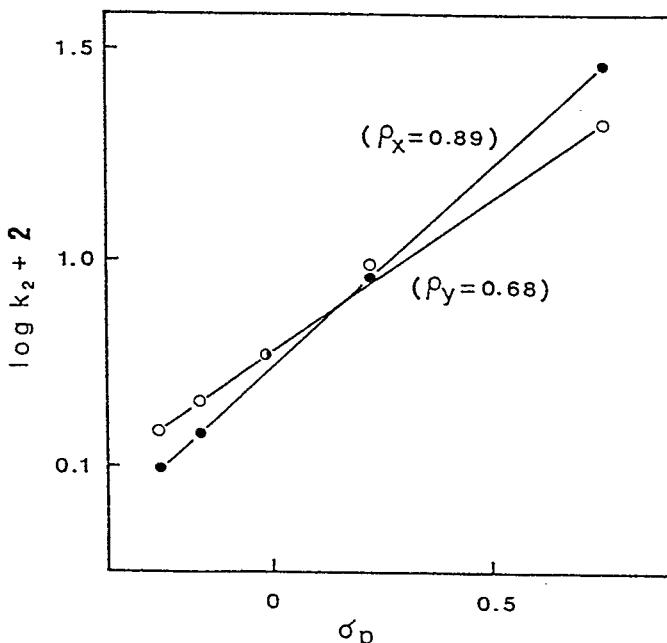
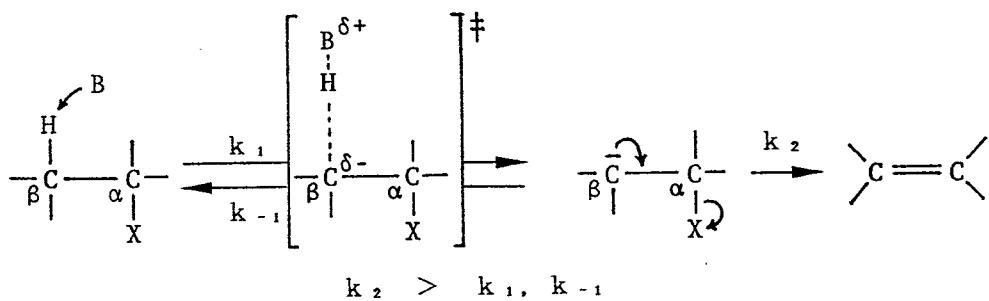


Fig. 13. Hammett Plots for the Triethylamine-Promoted Fragmentations of (E)-1 (●) and (E)-2 (○) in Acetonitrile at 40°C

一般に (E1cB) 機構は、律速段階の遷移状態で  $C_p-H$  結合の解離を含むが、脱離基の切断は含まれてされてゐる。従って、 $\beta-\gamma$  ロトン引きぬきに伴つて生じる負の電荷は  $C_p$  上に残り、脱離基側の結合に大きな変化はないと考えられてゐる (Scheme 6)。

Scheme 6



それ故、 $C_p$ -フェニル基上の置換基効果は、 $C_\alpha$ -フェニル基上の置換基効果や、脱離基上の置換基効果に較べかなり効果が大きいものと期待される<sup>20, 21)</sup>。

例えば、本機構と判定されてゐる  $N-(\alpha\text{-シアノベンジル})N\text{-フェニルヒドロキシルアミン$  の 95% エタノール中アミン触媒脱水反応 (Scheme 7)

では、 $C_{\beta}$ -フェニル基および $N_{\alpha}$ -フェニル基の置換基効果として  $P_X = 2.9$  および  $P_Y = 1.57$  の値が報告されている<sup>21)</sup>。

Scheme 7



$$P_X = 2.9, P_Y = 1.57 \quad k_w/k_d = 5.5 - 6$$

この反応系は、オキサジリジン $\tilde{1}, \tilde{2}$ の反応系と類似であるが、基質がカルバニオン安定化能の高いCN基を $C_{\beta}$ 上に持ち、脱離能の低いOH基を $N_{\alpha}$ 上に持つことを考慮すると、オキサジリジン $\tilde{1}, \tilde{2}$ の系よりもより典型的なE1cB機構に近い遷移状態をとるはずである。

もし、オキサジリジン $\tilde{1}, \tilde{2}$ の反応が、(E1cB)<sub>E</sub>機構によって進行するならば、その置換基効果の大きさは、 $P_X > P_Y > 0$  の順になると思われる。しかし、 $C_{\beta}$ -フェニル基について得られた  $P_X = 0.89$  の値からは遷移状態で  $C_{\beta}$ -位に顕著に負の電荷が生じてゐること解釈すること

は不可能である。さらに、ハメットプロットで  $\sigma^-$  ( $\rho = 0.59$ ,  $\gamma = 0.978$ ) よりも  $\sigma$  ( $\gamma = 0.998$ ) (Fig. 13) との相関が良好こと、(E1cB)I と判定された他のいくつかの脱離反応<sup>20)</sup> に対する  $P_X$  に比べ、表に示して得られた  $P_X$  値がかなり小さなことからも、カルバニオンを生成する機構は支持できない。

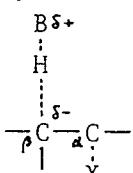
一方、C3-フェニル基について得た  $P_Y = 0.68$  は  $C_\beta$  と C3-フェニル基の間に二原子が介在することを考えて、 $P_X = 0.89$  と比較するとかなり大きい値と思われる。すなむち、 $P_Y$  の値は  $sp^3$  炭素の置換基効果係数を 0.43<sup>22)</sup> とし、単純な N<sub>α</sub> 上のフェニル基の示す置換基効果として読みかえると、 $P_Y' = 1.58$  に相当する。このようにして得られる  $P_Y' > P_X > 0$  の順位は明らかに (E1cB)I 機構と矛盾する。従って、 $P_Y$  の値は遷移状態において脱離基の酸素原子上に、逆反り負の電荷が生成していること、すなむち、遷移状態において N<sub>α</sub>-O 結合の開裂が含まれていることを示唆している。

一般に  $C_p$ -位がフェニル基により活性化された系の脱離反応は、E1cB-like E2 機構\* を持つことが多く、 $\beta$ -フェニル基上の置換基効果は (E1cB)<sub>I</sub> 機構の場合と同様、しばしば  $\rho$  と最も良い相関を示し、その  $P$  値はオキサジリジン  $\text{I}_\alpha$  にて得た  $P_x = 0.89$  の 2 倍以上の値を与えて、<sup>23,24)</sup> いる。これらを考慮すると  $\text{I}$  の反応が E1cB-like E2 機構であるとは考えにくいく。

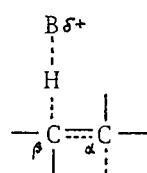
\* 炭素一炭素二重結合を形成する協奏的な脱離反応; すなわち E2 反応は、今日完全な協奏反応ではなく、その遷移状態の構造は、 $C_p$ -H の解離、脱離基の切断の程度を異にする E1cB-like E2 から E1-like E2 までの幅を持つ機構が考えられている。そしてこれら E2 遷移状態スペクトルの中間に  $C_p$ -H と脱離基の切断の程度が全く等しく、かつ  $C_p$  および  $C_\alpha$  上に電荷を生じない

central E2

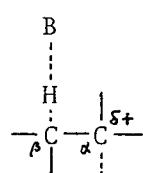
があるとされる。<sup>25)</sup>



E1cB like



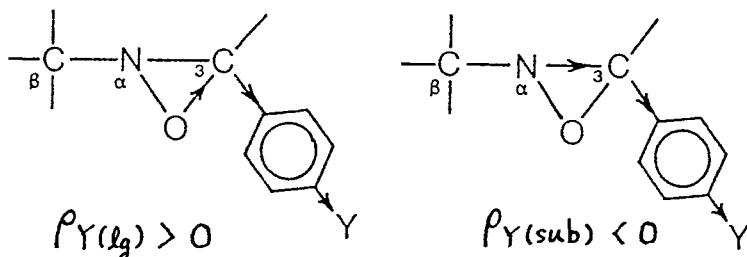
central



E1 like

オキサジリジン 1 オキシズにあって、C3-フェニル基は構造上 N<sub>α</sub>-位の置換基としてだけではなく、N<sub>α</sub>上の脱離基としてのベンジルオキシ基の一部をも構成してゐる (Fig. 14).

Fig. 14



C3-フェニル基上の電子吸引性置換基は、オキサジリジン環の C-O 結合を通して、脱離基(lg)としてのベンジルオキシ基の能力を増加させろ ( $P_Y(lg) > 0$ ) と共に、C-N<sub>α</sub>結合を介して逆の効果、すなわち N<sub>α</sub>-O 結合の開裂を妨げる N<sub>α</sub>置換基(sub)として働く ( $P_Y(sub) < 0$ ) ものと考えられる。

一で、 $C_\beta (P > 0)$  上への C3-フェニル基の置換基効果は、 $C_\beta$  と C3-フェニル基の間に二つの原子が介在することを考えると無視できる。従

さて  $\rho_Y (+0.68)$  は、(3-フェニル基の打ち消し合う二つの置換基効果 ( $\rho_{Y(lg)}$ ,  $\rho_{Y(sub)}$ ) の示す正味の効果と解釈される。

もし、 $\rho_{Y(lg)} > \rho_{Y(sub)}$  または  $\rho_{Y(sub)} \approx 0$  であれば、 $\rho_{Y(lg)}$  は置換ベンジルアルコールの  $pK_a$  値に対するオキサジリジン 1 の分解反応の二次速度定数 (Table 8, p. 42) を対数プロットした時の傾き  $\rho_{lg}$  と見なすことができる (Fig. 15)。その値から、1 の遷移状態での N-O 結合の切断の程度を予測することができる。

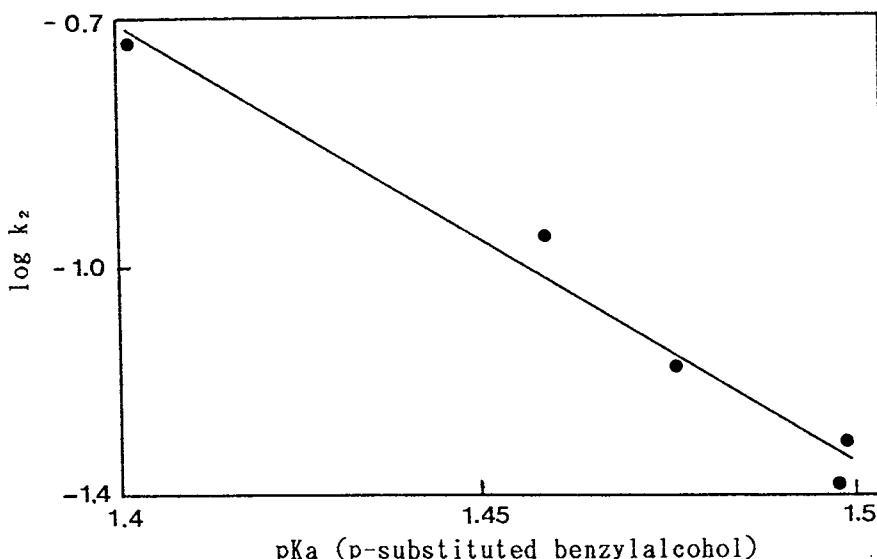


Fig. 15. Plot of  $\log k_2$  against the  $pK_a$ 's of Benzylalcohols for the Triethylamine-Promoted Fragmentations of (E)-labeled Acetonitrile at 40 °C.

このようにして見積った値 ( $P_{lg} = -0.72, r = 0.987$ ) はかなり良い値を示し、N <sub>$\alpha$</sub> -O結合が遷移状態でどのように伸びた状態にあることを示唆される。

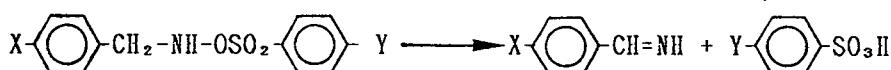
一方、PY(sub)の信頼性でする値を見積ることには不可能である。2-フェニルエチルクロリド類の EtO<sup>-</sup>/EtOH系での脱離反応<sup>24)</sup>で見られるようすに E1cB-like E2 機構で進行する系の  $\alpha$ -位にフェニル基を導入すると、遷移状態の構造が central E2 の領域へと変化することや、central E2 機構とされてる 1-フェニルエチルハライド類の脱離反応<sup>15b, 26)</sup>でフェニル基上に置換基を導入すると E1cB-like から E1-like まで遷移状態の構造が大きく変化することも知られているが、先においてはこのようなフェニル基や、フェニル基上への置換基導入の効果は、CH基が一つ介在するため小さなものと考えられる。ただしその環の持つ大きさに差みと、部分的には  $sp^2$  性<sup>27)</sup>、また標準的化合物と比較して場合の 1 のより長い N <sub>$\alpha$</sub> -O結合と、より短い N <sub>$\alpha$</sub> -C<sub>3</sub>結合<sup>28)</sup>を考えると、Fig.13 (p.42) に

示して良いハメットの相關を失なは、範囲で、その効果を考える必要はあると思われる。

E2 反応の機構が E1-like から central E2 領域を経て E1cB-like E2 へと順に変化するに伴い、 $P_{Y(\text{sub})}$  の値は次第に大きさを増し、遷移状態での  $P_{Y(\text{sub})}$  の効果は重要性を増すであろう<sup>17b, 24, 26</sup>。もれらの反応に対する  $P_{Y(\text{sub})}$  の値を -0.2 ~ -0.5 と見積る二点が許されるならば、 $P_{Y(\text{lg})}$  に対しては +0.9 ~ +1.2 の値が期待できる二点にある。

こうして見積った二点に対する値  $P_X (+0.89) \times P_{Y(\text{lg})} (+1.2)$  の大きさは、N-ベンジル-O-(アリルスルホニル)ヒドロキシルアミンのイミン生成脱離反応の置換基効果の値 ( $P_X = 0.6 \sim 0.8$ ,  $P_{Y(\text{lg})} = 1.36$ ) と同程度である (Scheme 8)。

Scheme 8



$$\rho_X = 0.6 - 0.8$$

$$\rho_{Y(\text{lg})} = 1.36$$

Hoffman ら<sup>29)</sup>は、この反応の機構として遷移状態においてベンジル基の脱プロトン化よりも脱離基の脱離が先行し、かつ N<sub>α</sub>原子上に正味の電荷の残りなく E1-like E2 機構を提唱している。

従って、アセトニトリル中の 1,2 のトリエチルアミンによる開環的脱離反応の律速段階における遷移状態の構造は、置換基効果(反応定数; P)、同位体効果およびブレンストードの β 値を考え合わせて、近 central E2 機構と考える上で最もよく説明できる。すなまち、N<sub>α</sub>および C<sub>β</sub>原子上には、正の電荷も負の電荷も生じておらずと解釈される。またオキサジリジン環の脱離基、“アルコキシ基”，コレの脱離能は、アリルスルホネートよりいくぶん小さく、プロマイド程度と考えられる。

## 第6項 アーレニウスペラメーターの解釈

基質として (E)-1a および (E)-1a-d<sub>2</sub> を用い、

アセトニトリル中のトリエチルアミンとの反応の温度依存性を  $22 \sim 55^{\circ}\text{C}$  の範囲で検討した。得られた各温度での二次速度定数 ( $k_2$ ) を Table 9 に示した。

(E)- $\frac{1}{n}a$  および (E)- $\frac{1}{n}a-d_2$  ニフタリのアーレニウスプロット (Fig. 16) は、測定温度範囲内で良好な直線となり、この温度範囲内では、反応機構もしくは律速段階の変化は認められなかつた。

直線の傾きより活性化エネルギー ( $E_a$ ) を求め、遷移状態理論に基づいて各活性化パラメーターを算出した (Table 9)。

アーレニウスパラメーターの差は  $\Delta E_a^{\text{D-H}} = 1.14 \text{ kcal/mol}$ ,  $A_{\text{H}}/A_{\text{D}} = 0.99$  とまことに正準の値を示し、先に得た (E)- $\frac{1}{n}a$  ニフタリの同位体効果 (第 3 項) に、トンネル効果の補正を必要としたことことが示唆された。

ここに得られた活性化パラメーターも、1,1-トリエチルアミンとの反応が、E2 機構であるとした先ほどの結論を支持する。

Table 9. Temperature Dependence and Activation Parameters of the Triethylamine-Promoted Fragmentations of (E)- $\tilde{\lambda}$ a and (E)- $\tilde{\lambda}$ a-d<sub>2</sub> in Acetonitrile

temp., °C	$10^3 k_2, M^{-1} s^{-1}$ <sup>a)</sup>	
	(E)- $\tilde{\lambda}$ a	(E)- $\tilde{\lambda}$ a-d <sub>2</sub>
24.0	1.10 ± 0.02	
25.0		0.173 ± 0.003
30.0	1.36 ± 0.02	0.200 ± 0.002
36.0	1.84 ± 0.04	0.272 ± 0.003
40.0	2.04 ± 0.01	0.334 ± 0.003
43.0	2.26 ± 0.09	0.374 ± 0.013
48.5	2.95 ± 0.04	0.495 ± 0.001
54.0	3.73 ± 0.15	0.647 ± 0.013
55.0	3.83 ± 0.01	0.663 ± 0.001
$E_a^H$	$7.90 \pm 0.22$ kcal/mol	$\Delta H^\ddagger = 7.3 \pm 0.2$ kcal/mol
$E_a^D$	$9.04 \pm 0.11$ kcal/mol	$\Delta S^\ddagger = -38.5 \pm 0.7$ eu
		$\Delta G^\ddagger = 19.4 \pm 0.4$ kcal/mol

a) Average of at least three determinations by HPLC method.

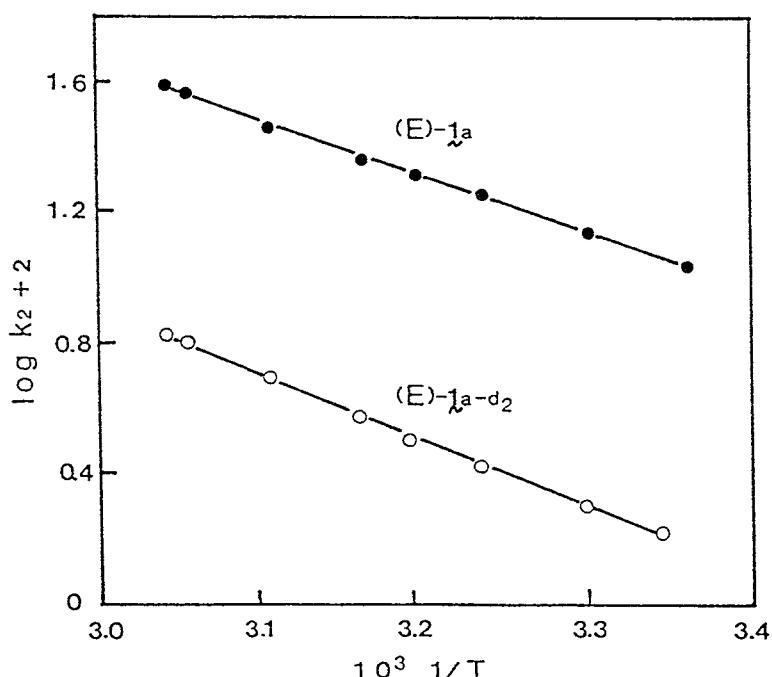


Fig. 16. Arrhenius Plots for the Triethylamine-Promoted Fragmentations of (E)- $\tilde{\lambda}$ a (●) and (E)- $\tilde{\lambda}$ a-d<sub>2</sub> (○) in Acetonitrile.

Hoffman & Belfoure<sup>30)</sup> は、オレフィンやイミンを生成する多くの塩基触媒 E2 脱離反応の活性化エンタルピー<sup>30)</sup>が、C<sub>α</sub>-X の結合エネルギーの大きさと相関を持つことと指摘している。すなわち、活性化エンタルピーの値の大きさは遷移状態での C<sub>β</sub>-H 結合の解離の程度の達まりも C<sub>α</sub> と脱離基間の結合エネルギーへ達<sup>30)</sup>が大きく反映されるはずであるから、類似反応を比較した場合、E1cB-like E2 から E1-like E2 への遷移状態の変化は、活性化エンタルピーの減少として現われると言えた。

(E)-1a の反応を多くの E2 脱離反応と比較すると、(E)-1a に対して得た活性化エンタルピー ( $\Delta H^\ddagger = 7.3 \text{ kcal/mol}$ ) は、他の E2 反応に対する値<sup>30)</sup>の 65% 以下であった。このように非常に小さな活性化エンタルピーは、オキサジリジン環の大きな歪みにより弱められて、O-Na-O 結合 ( $30 \text{ kcal/mol}$ )<sup>31)</sup> が遷移状態でよく伸びてることに 対応するものと思われる。すなわち (E)-1a の E2 機構では、

$\text{N}_2-\text{O}$  結合の解離の程度は  $\text{C}_\beta-\text{H}$  のそれよりも大きい遷移状態をとっている (earlier transition state) と考えられる。

この様な環の歪に対する活性化工エネルギーの減少は、オキシランの求核的脱離開環反応についても報告されて<sup>8c)</sup>いる。

活性化工ントロピー ( $\Delta S^\ddagger = 38.5 \text{ eu}$ ) は、負に大きく偏、大値を示して。一般に大きな歪みを持つ化合物が、遷移状態においてその歪みを解消する反応の場合、活性化工ントロピーは 0 に近い値を示すことが知られている。

一方 E2 脱離反応では、遷移状態がアンチペリフラーナー構成ホメーションをとる二つがエネルギー的に最も有利とされ、この場合  $\Delta S^\ddagger$  値は、負の大さな値を示すとされている。従って、後者だけで (E)-1a の反応の大さな負の  $\Delta S^\ddagger$  値を説明することは妥当ではない。

この大きな負の  $\Delta S^\ddagger$  値は、この反応が遷移状態においてアンチペリフラーナー構成ホー

メーションをとるとしても攻撃するアミンが部分的カ正の電荷を持ち、遷移状態において強く溶媒和されるためと思われる。このように電荷の生じる遷移状態をもつ反応では、プロトン性溶媒中よりも非プロトン性の極性溶媒中の方が、より大なる員の活性化エンタロピーを示すとされて<sup>32)</sup>いる。

## 第7項 E体とZ体の反応性

(E)-1a および(Z)-1a の分解反応を、塩基としてトリエチルアミン、モルホリンおよび2,6-ジチジンについて行い、E体、Z体の相対的な速度に及ぼす、塩基の構造と強さについて検討した。得られた速度定数( $k_2$ )と速度比( $k_2^{(Z)-1a}/k_2^{(E)-1a}$ )をTable 10 に示した。

Z体はE体よりも速く、その速度比は用いたアミンの塩基性の減少とともに増加し、またアミンのかさ高さとともに増加する傾向があるが、いずれの場合も大なる効果を示さない。

Table 10. Effects of the Structure and Strength of Bases  
on the Rates of Fragmentations of (E)- $\tilde{1}a$  and (Z)- $\tilde{1}a$   
in Acetonitrile at 43 °C

base <sup>a)</sup>	$10 k_2, M^{-1}s^{-1}$ <sup>b)</sup>		$k_2[(Z)-\tilde{1}a]/k_2[(E)-\tilde{1}a]$
	(Z)- $\tilde{1}a$	(E)- $\tilde{1}a$	
triethylamine	$5.91 \pm 0.05$	$2.25 \pm 0.05$	2.6
morpholine	$1.51 \pm 0.08$	$0.417 \pm 0.006$	3.6
2,6-lutidine	$0.0357 \pm 0.0006$	$0.00489 \pm 0.000013$	7.7

a) [Triethylamine] =  $3 \times 10^{-1}M$ , [morpholine] =  $(0.3 - 3) \times 10^{-2}M$ ,  
[2,6-lutidine] = 0.8 - 1.2 M. b) By a HPLC method.

かべた。

これら小さな効果は、 $\tilde{1}a$ の立体構造による反応経路の変化とは考えにくい。また立体的に不利と予測したE体が、いずれのアミンを用いた場合でもE体よりも速度が大きかった。従ってこの速度の差は、 $\tilde{1}a$ と塩基との間の立体的相互作用によるものではなく、E体、Z体間ににおけるオキサジリジン環の持つ環の歪みの差によると考えるのが妥当である。

すなわち、オキサジリジン環の2-位と3-位の置換基同士の立体反発により、Z体はE体よりもより環の歪みを持つと考えられる。で

のため、 $\Sigma$  体は E 体よりも  $\text{Na}-\text{O}$  結合の開裂が容易に行るものと解釈される。

このように E 体、 $\Sigma$  体の速度の差 ( $\Sigma$  体 > E 体) は後述するオキサジリジン  $\text{I}^6)$  の反応についても同様に観察された。

#### 第4節 小括

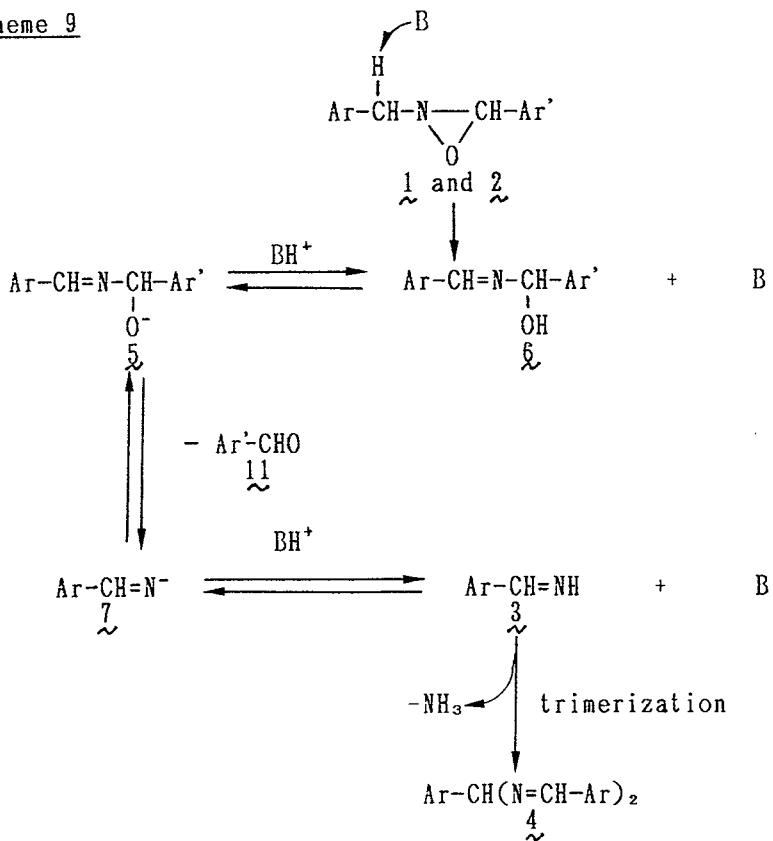
第3節までに述べたとおりに、オキサジリジン  $\text{I}^1$  と  $\text{I}^2$  の三級アミンとの反応は脱離反応で進行する。Method C による速度測定（実験の部, p 112 参照）において、塩基濃度の増加に伴い、二次速度定数が減少 (Table 4, p 28) するのは、Scheme 9 に示すように、ベンズアルデヒド (11) に  $\text{I}^2$  が付加したを与える反応が、ベンジリデンイミン (3) の解離によって加速されるためと考えられる。

(E)-1a-d<sub>2</sub> の分解反応（第2節、第1項）においてラベルした重水素が 4c のメタンおよびアツメタン部位に取り込まれることから、4

の生成は、 $\beta$ の非常に速い三量化によるものと解釈できる。また $\tilde{2}b$ から優先的なトリクロロベンジリデンアミナー $\tilde{4}b$ の生成も、この解釈を支持する。

従って Ogata 等<sup>11)</sup>によって提出された $\alpha$ の生成に関する別の機構、すなわち中間体である $\tilde{1}$ と $\tilde{3}$ の反応による $\alpha$ の生成は、 $\beta$ の三量化よりも遅い経路であると思われる。

Scheme 9



## 第2章 2-Methyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine の塩基触媒開環反応

2-Methyl-3-phenyloxaziridines (9) とトリエチルアミンとの反応は、9と二級、一級アミンとの反応の類推から、中間体として不安定なイリドを生成する求核置換反応 (path b, Scheme 1, p3) であるとされていゝる唯一の例である<sup>6)</sup>。しかし、9と三級アミンの反応は、1, 2 と同様に生成物から反応経路を区別することは困難である。したがって 2 とトリエチルアミンとの反応が、E2 脱離機構で進行することを明らかに出来ないので、9とトリエチルアミンの反応を速度論的に検討し、反応機構の詳細を明らかにすることを試みた。

基質としては 2-methyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine (9a) を選択した。9a は (3-フェニル基上に二トロ基を有し、オキサジリジン環の  $N\alpha$  原子の電子密度が低下していると考えられる。従つて一連の 2-methyl-3-phenyloxaziridines (9) の

うちでは、 $\text{Na}^+$ への 半核攻撃が最もおこり易い基質と考られ、速度論的機構の区別が容易と考えられる。

### 第1節 2-Methyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine のトリエチルアミン触媒分解反応 の速度論

#### 第1項 反応生成物の単離、同定

Hata 等<sup>6)</sup>は、2-methyl-3-phenyloxaziridine とトリエチルアミンとの反応を、クロロホルムを溶媒として行い、反応の最終生成物としてベンズアルデヒド(11d)およびヘキサメチレンテトラミンを  $^1\text{H-NMR}$  で確認している。

著者は、1, 2との反応を比較するため1とトリエチルアミンの反応をアセトニトリルを溶媒として行い、生成物の単離、同定を試みた。しかし、安定な生成物としては p-ニトロベンズアルデヒド(11a)が得られたのみで、他の生

成物の確認には至らなかった。

## 第2項 反応次数の決定

速度測定は HPLC 法により、オキサジリジン  $\eta_{\text{obs}}$  対してトリエチルアミン過剰の擬一次の条件で行った（詳細な条件は実験の部に記した）。反応はアセトニトリルを溶媒とし、 $\eta_{\text{obs}}$  の減少と  $\gamma$ -ニトロベンズアルデヒド (11a) の生成を同時に追跡し、Fig. 17 に示す反応曲線を得た。

速度定数の見積りはオキサジリジン 1,2 (第1章、第3節、第1項) の時と同様に行つた。 $\eta_{\text{obs}}$  のクロマトグラムの面積の対数値を時間に對してプロットすると良好な直線関係 ( $r=0.999$ ) が得られた。直線の傾きより見かけの速度定数 ( $k_{\text{obs}}$ ) を得、用いてトリエチルアミン濃度と對して  $k_{\text{obs}}$  をプロットすると原点を通る良好な直線が得られ、 $\eta_{\text{obs}}$  とアミンについて、それが一次、合計二次の反応であることが明らか

$\propto \tau_1 \rightarrow \tau_2$  (Fig. 18).

Fig. 17.

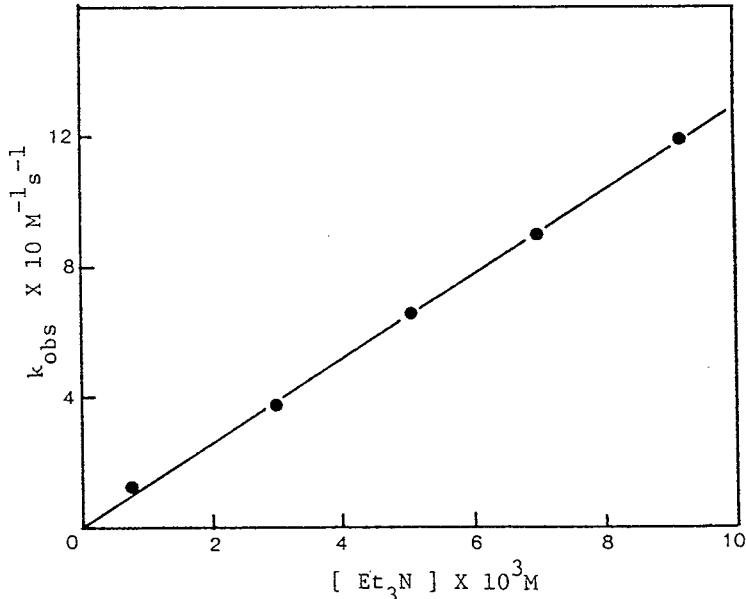
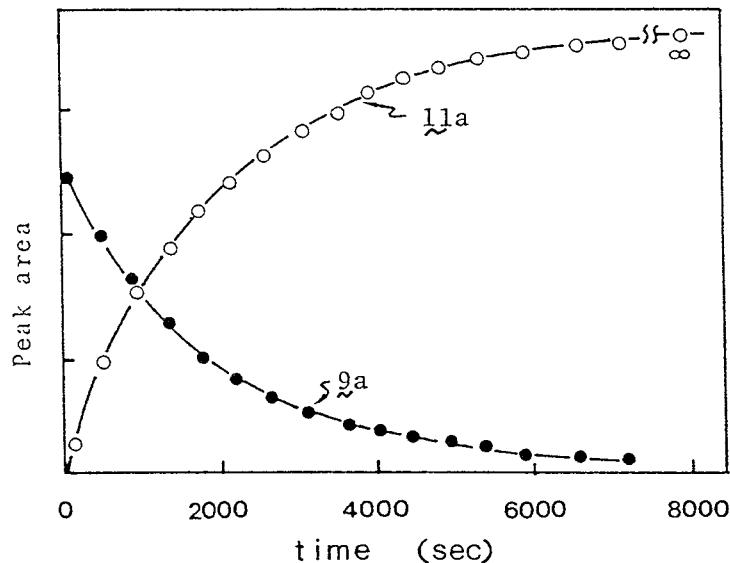


Fig. 18. Plot of the Observed Pseudo-First Order Rate Constants ( $k_{obs}$ ) against the Concentration of Triethylamine for the Fragmentation of (E)- $\tilde{9}a$  in Acetonitrile at 40°C.

二次速度定数( $k_2$ )は、 $k_{obs}$ を用いたアミン濃度で割ることで得た。またp-ニトロベンズアルdehyd ( $\text{I}_{\text{a}}$ )の増加の速度は、無限時間(10半減期以上)における  $\text{I}_{\text{a}}$  のクロマトグラムのピーグ面積より各時間ごとの  $\text{I}_{\text{a}}$  のピーグ面積を引き、得られる値の対数値を時間に対してプロットしての傾きより  $k_{obs}$  を、さらに用いたアミン濃度で  $k_{obs}$  を割ることで  $k_2$ とした。得られた  $k_2$  の値は、実験誤差の範囲内で  $\text{g}_{\alpha}$  の減少より求めて  $k_2$  と一致した。従って  $\text{g}_{\alpha}$  の分解反応は中間体の蓄積を伴わぬ経路による。得られた速度データを Table 11 に示した。

Table 11. Kinetic Data for the Triethylamine-Promoted Fragmentation of 2-Methyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine ( $\text{g}_{\alpha}$ )

compd	solvent		
	$10^3 k_2, \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ <sup>a)</sup>	$k_H/k_D$	$10^3 k_2, \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ <sup>b)</sup>
(Z)- $\text{g}_{\alpha}$	$12.8 \pm 0.1$	$6.1 \pm 0.1$	7.48
(Z)- $\text{g}_{\alpha}-\text{d}_3$	$2.12 \pm 0.02$		1.20
(E)- $\text{g}_{\alpha}$	$4.48 \pm 0.08$	$6.6 \pm 0.3$	
(E)- $\text{g}_{\alpha}-\text{d}_3$	$0.675 \pm 0.023$		

a) [Oxaziridine] =  $(0.7 - 9.64) \times 10^{-3} \text{M}$ , [triethylamine] =  $(3.29 - 32.9) \times 10^{-2} \text{M}$ . b) A single kinetic run.

### 第3項 速度論的同位体効果

$\text{q}_a$  のメチル基をすべて重水素化したオキサジリジン  $\text{q}_{a-d_3}$  を合成し、アセトニトリルおよびクロロホルム中の、  $\text{q}_a$  との速度を比較した (Table 11)。

(Z)- $\text{q}_a$  および (E)- $\text{q}_a$  の反応はアセトニトリル中でそれぞれ  $k^H/k_D = 6.1, 6.6 \dots$  、 (E)- $\text{q}_a$  の場合、同程度の大さな速度論的同位体効果を示した。

これらの結果は、明らかに  $\text{q}_a$  とトリエチルアミンとの反応が、すでに報告されてる環窒素上へのアミンの半核攻撃による置換反応ではなく、律速段階に  $\alpha$ -プロトンの引きぬきを含む脱離反応であることを示している。1および2のトリエチルアミンとの反応が E2 機構を持つこと (第1章) と、2には 1 や 2 のような  $C_p-H$  結合を活性化し、カルバニオンを安定化する寄与がないことを考え合わせると、2 のトリエチルアミンとの反応に対し (E1cB)<sub>I</sub>

機構は除外してよい。

また (Z)- $\eta_a$  のアセトニトリル中とクロロホルム中での速度の比は 2 倍程度と小さく、クロロホルム中での同種体効果も  $k^H/k_D = 6.2$  と大きな値を持つことから、溶媒による機構の変化<sup>33)</sup>がないと考えられる。従って、 $\eta_a$  の場合も 1 や 2 と同様 E2 機構と結論される。

#### 第4項 活性化パラメーターの解釈

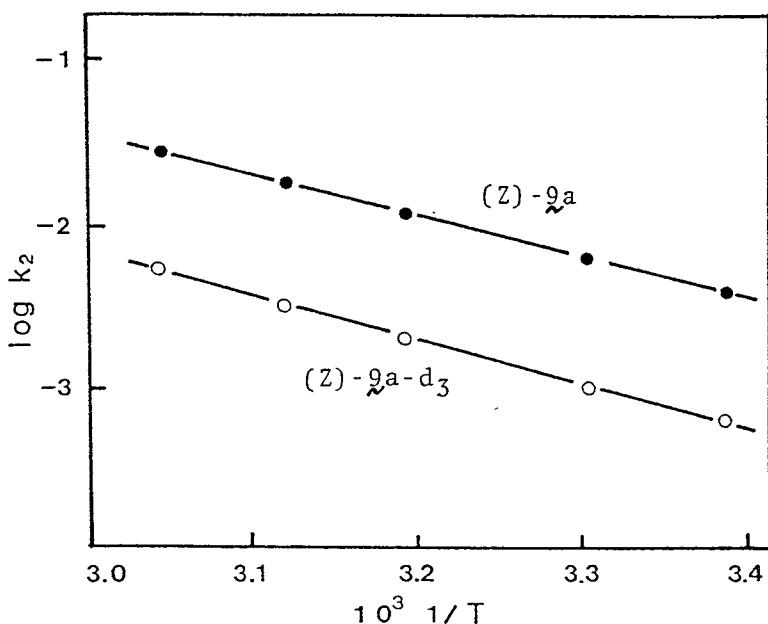
(Z)- $\eta_a$  および (Z)- $\eta_a-d_3$  を基質とし、アセトニトリル中トリエチルアミンとの反応に対する二次速度定数を 22.4 ~ 55.6°C の範囲で求めた。結果を Table 12 に示した。

(Z)- $\eta_a$  および (Z)- $\eta_a-d_3$  についてのアーレニウスプロットは Fig. 19 に示すように、非常に良い直線性を示した。従って、この温度範囲内では、反応機構もしくは律速段階の変化が同じことを強く示唆している。

このアーレニウスプロットの傾きより求め

**Table 12.** Temperature Dependence and the Activation Parameters of the Triethylamine-Promoted Fragmentation of  $(Z)\text{-}{}^{\text{2}}\text{a}$  in Acetonitrile

temp., °C	$(Z)\text{-}{}^{\text{2}}\text{a}$	$(Z)\text{-}{}^{\text{2}}\text{a-d}_3$
22.4	$4.54 \pm 0.44$	$0.679 \pm 0.019$
29.6	$7.27 \pm 0.02$	$1.15 \pm 0.02$
40.0	$12.8 \pm 0.2$	$2.10 \pm 0.02$
47.4	$19.7 \pm 0.2$	$3.33 \pm 0.03$
55.6	$29.4 \pm 0.1$	$5.47 \pm 0.05$
$E_a^H = 10.83 \pm 0.12$ kcal/mol		$\Delta H^\ddagger = 10.0 \pm 0.1$ kcal/mol
$E_a^D = 11.96 \pm 0.20$ kcal/mol		$\Delta S^\ddagger = -34.7 \pm 0.6$ eu
$\Delta E_a^{D-H} = 1.13$ kcal/mol		$\Delta G^\ddagger = 20.9 \pm 0.4$ kcal/mol
		$A^H/A^D = 0.98$



**Fig. 19.** Arrhenius Plots for the Triethylamine-Promoted Fragmentations of  $(Z)\text{-}{}^{\text{2}}\text{a}$  (●) and  $(Z)\text{-}{}^{\text{2}}\text{a-d}_3$  (○) in Acetonitrile.

活性化工エネルギー ( $E_a$ ) と、この値を用いて遷移状態理論に基づいて見積った活性化パラメーターを Table 12 に示して。

(E)- $\eta_a$  についての活性化パラメーターは、活性化工エネルギーが多少大きいものの、(E)- $\eta_a$  (第1章、第3節、Table 9, p53) と非常によく似た値を示し、 $\eta_a$  と  $\eta_a^*$  は反応の遷移状態の構造がよく似ているものと解釈される。

活性化工ントロピーの負の大きな値は、束縛された遷移状態と部分電荷を帯びた触媒アミンに対する強い溶媒和によつて説明され<sup>32)</sup>、E2 機構に矛盾しない。

活性化工エネルギーの差も  $\Delta E_a^{D-H} = 1.13 \text{ kcal/mol}$  で、基底状態での C-H および C-D 結合の零点振動エネルギーの差に等しく、Cp-H 結合の開裂を示唆してゐる。頻度因子の比  $A_H/A_D$  はほぼ 1 であり、同位体効果 ( $k_H/k_D = 6.1$ ) の値についてトンネル効果の補正を必要としない。

このような、正準力アーレニウスの導動は、“internal return”<sup>34)</sup> を含む E1cB 機構の可能

性を否定する。

## 第2節 小括

$\text{Pd}^{\text{a}}$ とトリエチルアミンとの反応は、アセトニトリル中およびクロロホルム中での大きな一次同位体効果の観察から、すでに報告されていゝ  $\text{Na}$  原子上へのアミンの求核置換反応 (path b, Scheme 1, p 3)<sup>6)</sup> ではなく、 $\text{C}_\rho-\text{H}$  結合の開裂を律速段階に含む脱離反応であることが明らかとなつた。

さらに、この反応の同位体効果、活性化パラメーターを (E)- $\text{Pd}^{\text{a}}$  について得た値と比較することにより、 $\text{Pd}^{\text{a}}$  の反応も E2 機構で進行すると結論して。

(Z)- $\text{Pd}^{\text{a}}$  は (E)- $\text{Pd}^{\text{a}}$  よりも大き可速度定数を持つことはと同様、オキサジリジン環上の置換基間の立体的反発による  $\text{N}-\text{O}$  結合の切れ易さが、重要な因子となってゐるこ解釈される。以上、オキサジリジン 1, 2 および  $\text{Pd}^{\text{a}}$  の三

級アミンによる脱離的開環反応が、E2 機構であることがわかつることにより、2-アルキルオキサジツシンと三級アミンとの反応は、一般に E2 であることが確立した。

### 第3章 2-( $\alpha$ -Ethoxycarbonyl-benzyl)-3-phenyloxaziridines の塩基触媒開環反応

2-Benzyl-3-phenyloxaziridines (1), (2) (第1章)

および 2-methyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine (9a) (第2章) と三級アミンの反応が、遷移状態において  $C_{\beta}$ -H と  $N_{\alpha}$ -O結合。両方の切断を含む協奏的な脱離反応 (E2) であることを明らかにした。この脱離反応で生成するイミンは、水中で容易に加水分解されカルボニル化合物を与える。従って、本反応は形式上一級アミンの酸化的脱アミノ化反応とみなすことができるため、アミンの代謝と関連して興味深い反応と考えて <sup>7b)</sup> いる。

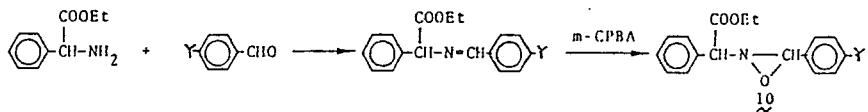
すなわちこの反応をアミノ酸に応用すると、アミノ酸の酸化的脱アミノ化反応が期待できる。そこでアミノ酸より誘導した 2-( $\alpha$ -ethoxy-carbonyl-benzyl)-3-phenyloxaziridines (10) を合成し、三級アミンとの反応を検討した。

## 第1節 2-(*d*-Ethoxycarbonyl-benzyl)-3-phenyloxaziridines の合成と立体化学

オキサジリジン<sup>10</sup> は、 D,L- $\alpha$ -フェニルブリシンエチルエステルとベンズアルデヒド(11)の脱水縮合により誘導レジスミンを、 m-CPBA で酸化し得た。

“す”れのオキサジリジンも E 体、 Z 体の混合物として得られ、再結晶により分離はできなかつた。しかし、ベンゼン-酢酸エチル(10:1) または塩化メチレンを展開溶媒として分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル)を行い、<sup>10</sup> のすべてについて E, Z-異性体を分離することができた。単離した<sup>10</sup> についての <sup>1</sup>H-NMR データ、 E, Z の生成比(E/Z)、物理定数および元素分析値を Table 13, 14 に示した。

<sup>10</sup> は比較的安定で、ベンゼンまたはアセトニトリルを溶媒として 70°C 3 時間加温しても、 E 体、 Z 体の異性化<sup>2)</sup> や分解反応<sup>2,35)</sup> は確認されなかつた。

Table 13. 2-( $\alpha$ -Ethoxycarbonyl-benzyl)-3-phenyloxaziridines ( $\text{10}$ )

	yield	ratio (E/Z)	m.p. (E)	(z)	$^1\text{H-NMR}$ , $\delta$ , in $\text{CDCl}_3$			
					$\text{II}\beta$	$\text{II-3}$	$\text{II}\beta$	$\text{II-3}$
10a	NO <sub>2</sub>	72%	59/41	104-105°/105-106°	3.95	4.72	3.73	5.36
b	CN	60	63/37	99.5-101/103-103.8	3.95	4.68	3.79	5.31
c	Cl	68	65/35	89/67-68	3.94	4.58	3.81	5.27
d	H	76	56.5/43.5	113/110	3.93	4.61	3.90	5.28
e	CH <sub>3</sub>	46	55/45	72/68	3.88	4.52	3.85	5.19
f	OCH <sub>3</sub>	53	63/37	63/59-60	3.87	4.53	3.90	5.21

Table 14. Analytical Data for Oxaziridines ( $\text{10}$ )

	Found (%)			Calcd (%)		
	C	H	N	C	H	N
10a	62.18	5.02	8.39	62.19	4.91	8.53
b	69.89	5.19	9.12	70.12	5.23	9.09
c	64.38	5.08	4.63	64.25	5.09	4.41
d	72.12	5.94	5.06	72.07	6.05	4.94
e	72.83	6.48	4.67	72.71	6.44	4.71
f	68.64	5.98	4.45	69.00	6.11	4.47

これらオキサジリジン  $\text{10}$  の立体構造は、<sup>1</sup>H-NMR の結果に基づいて行った。

すなわち、Fig. 20 に示すように、E体では C-3 位上のプロトン (H-3) が  $\text{C}_6\text{H}_5$  のフェニル

基の遮蔽効果により、 $\alpha$ 体の H-3 オリも高磁場シフトし、 $C_{\beta}$ 位のプロトン ( $H_{\beta}$ ) は、 $\gamma$ 体においては C-3 位のフェニル基の遮蔽効果により E 体の  $H_{\beta}$  オリも高磁場へシフトする予測される。

従って  $10_a$  を例にすると  $CD_3CN$  中  $\delta = 5.07$  ppm (s, 1H, 3-H) および 4.12 ppm (s, 1H,  $H_{\beta}$ ) にシグナルを示した異性体を E 体 [ $(E)-10_a$ ], 5.44 ppm (s, 1H, 3-H), 3.83 ppm (s, 1H,  $H_{\beta}$ ) にシグナルを示す異性体を  $\gamma$  体 [ $(Z)-10_a$ ] と決定した (Fig. 21)。

しかし、オキサジリジン 10 では、 $C_{\beta}$  位、三員環上の N および C-3 位にそれぞれ不斉中心を持つことから、理論上 8 種のジアステレオマーが可能となる。しかしキラルなフェニルグリシン (例えば  $\beta R$  体) を用いる場合には、Fig. 22 (p. 76) に示すように 4 種類のジアステレオマーを考えねばならない。

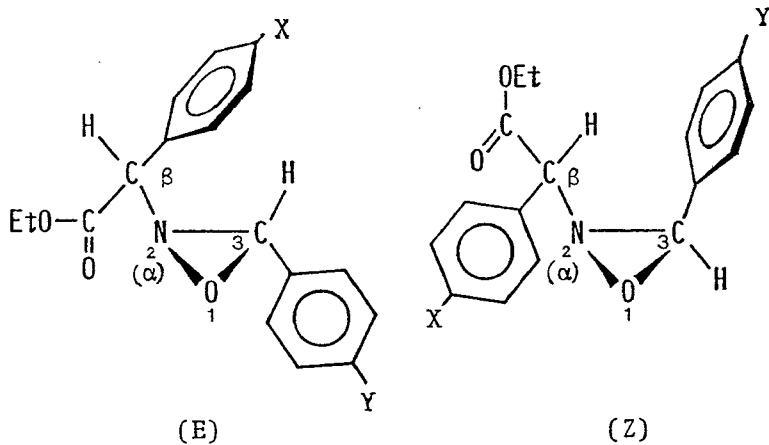


Fig. 20. 2位≡Na位

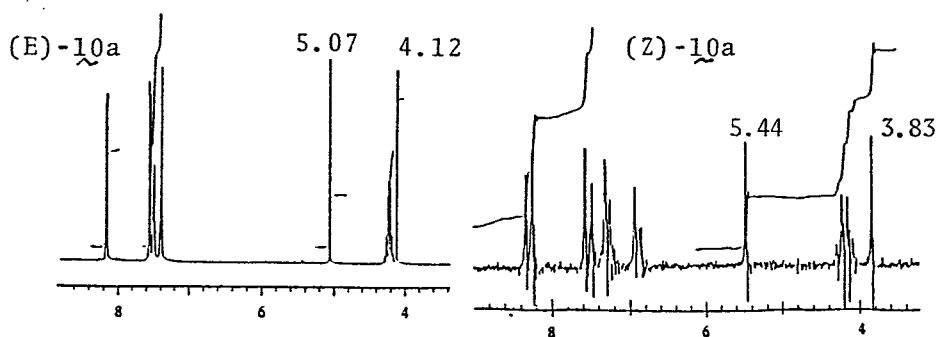
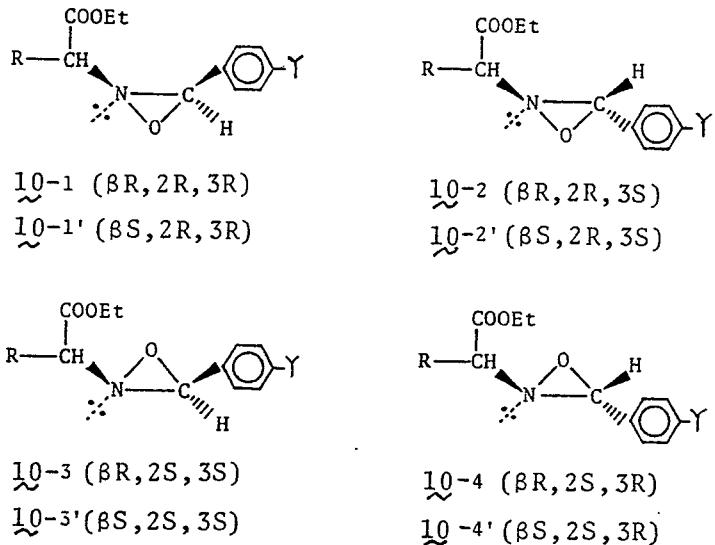


Fig. 21.  $^1\text{H}$ -NMR Spectrum for (E)-10a and (Z)-10a in  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Fig. 22



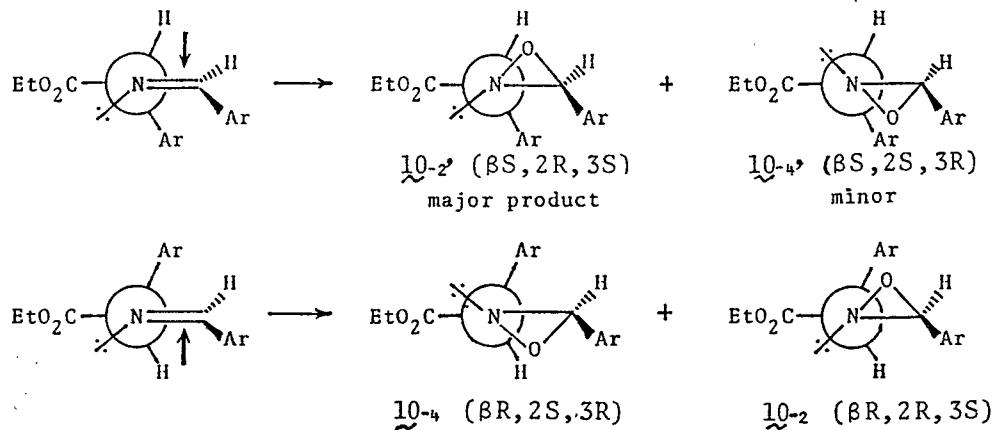
(R)-(-)- $\alpha$ -フェニルグリシンおよび(S)-(+) $\alpha$ -フェニルグリシンを用い、エステル化と誘導後オキサジオジン(10a)を合成した。薄層クロマトグラフィー(TLC)による異性体の分離を試みたところ、いずれのアミノ酸を用い、其場合も10aはTLC上に二つのスポットしか与えず、ラセミ体より得たE体、Z体のRf値と一致した。これらの異性体を分取薄層クロマトグラフィーにより分離し、E体より2種[R-(E)-10a, R-(Z)-10a]、S体より2種[S-(E)-10a, S-(Z)-10a]

の計4種類の異性体を得た。各々の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、ラセミ体より得たスペクトルとまったく一致することから、先に得た(E)-10aおよび(Z)-10aはそれぞれ單一のジアステレオマーとして得られたものと考えられる。このことは、E体およびZ体についての<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(Fig. 21)において、3-HとH<sub>β</sub>のsingletの吸収がそれぞれ一本しか認められず、それぞれの積分比が1:1であることからも支持される。

オキサジリジンの合成における立体選択性については、Belzecki<sup>36)</sup>やPirkle<sup>37)</sup>等の報告がありキラルなスミンをm-CPBAで酸化すると、E体、Z体とともに一方のジアステレオマーが優先的に生成している。

著者らの得た結果は、Cram則に基づいてFig. 23に示すように、より立体制的にねじりの少い方から過酸が攻撃すると考えれば合理的に説明される。

Fig. 23



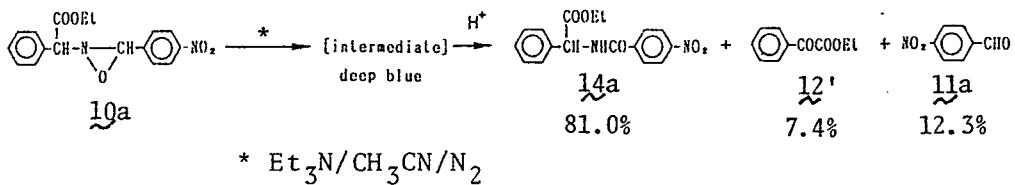
## 第2節 反応生成物の単離同定

### 第1項 窒素雰囲気下での反応

2-( $\alpha$ -Ethoxycarbonyl-benzyl)-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine (10a) (E, Z 混合物) のアセトニトリル溶液に、窒素雰囲気下トリエチルアミンを加えると反応液は、直ちに濃青色を呈した。この濃青色の中間体は、反応系に酸素が共存する不容易に退色する。しかし窒素雰囲気下では安定で、酸を加えると退色した。酸で処理

した有機層から ethyl-N-(4-nitrobenzoyl)-d,L-d-phenylglycinate (14a) (以下、アミドエスチルと記す), フェニルグリオキシル酸エチル (12') および p-ニトロベンズアルデヒド (11a) が得られた (Scheme 10).

Scheme 10

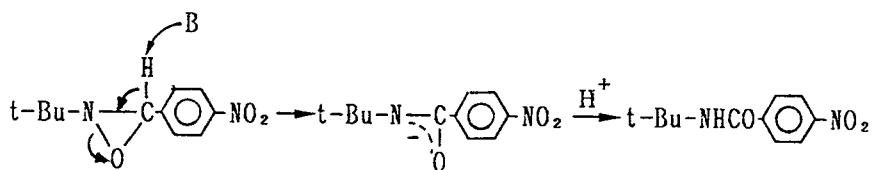


アミドエスチル (14a) の構造は、d,L-d-フェニルグリシンエチルエスチルの 4-ニトロベンゾイルクロリドによるアシル化で得た標品との混融試験および各種スペクトルデータが一致したことから決定した。他の生成物 11a および 12'については、市販品との融点、沸点および IRスペクトルの比較を行、決定した。

オキサジリジンのアミドへの異性化は、一般には光、熱あるいは遷移金属によって起る

ることが知られており<sup>2)</sup>、塩基による反応はまれである。 Rubottom<sup>38a)</sup> や Newcomb 等<sup>38b)</sup> は強塩基性条件 ( $\text{NaH}/\text{DMSO}$ <sup>38a)</sup>, lithium amide bases / THF<sup>38b)</sup>) で Scheme 11 に示す機構で、オキサジリジンからアミドが得られる報告している。

Scheme 11

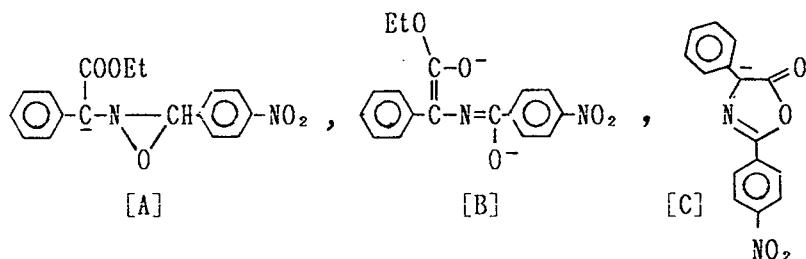


この反応機構が  $10_a$  とトリエチルアミンとの反応にもあてはまるならば、対応するアミドエステル  $14_a$  からも同じアミンによつて着色中間体が生成するはずである。しかし、 $14_a$  にトリエチルアミンを加えると溶液は黄色を呈し、 $10_a$  の場合と同様の後処理を行つても原料を定量的に回収するにとどまつた。従つて、 $10_a$  の反応は、Rubottom 等の機構とは異なる機構を持つ。

この濃青色の中間体は、 $10_a$  から生成するア

ニオノン種と考えられるが、可能性のある構造として次の3種を考えた。

Fig. 24



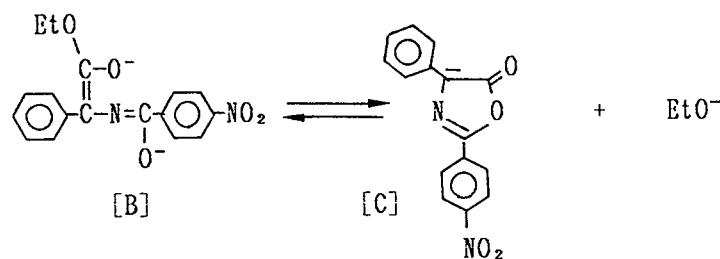
しかし、以下に述べる検討から、中間体の構造をジアニオン [B] と結論した。

すなわち、濃青色中間体が [A] の構造であれば  $^{10}\text{a}$  と [A] との間にプロトン移動の平衡が存在することになり、 $\text{C}_\beta$  上での重水素による同位体交換が期待できる。しかし、重エタノールを含むアセトニトリルあるいはベンゼン中での  $^{10}\text{a}$  とトリエチルアミンとの反応は、原料 ( $^{10}\text{a}$ ) が半分程度消失した時点で反応を止めても、回収した  $^{10}\text{a}$  には重水素の取り込みは、まったく起らなかつた。  
 また  $^{10}\text{a}$  の吸収スペクトルはエタノール中

で  $283\text{ nm}$  に吸収極大を持つのに對し、濃青色中間体は  $533\text{ nm}$  に極大吸収を示し、著しい長波長シフトが起っている。これに對し、10a以外のオキサジリジン(10)では、このような濃青色中間体は生成しなかった。このことは、濃青色中間体では C3-フェニル基上のニトロ基を含む共役を考えなくてはならず、オキサジリジン環の部分的二重結合性<sup>27)</sup>を考えても [A] の構造だけ説明れない。

[B] はジアニオン構造であり、オキサゾロンアニオン [C] との間に平衡が考えられる (Scheme 12)。

Scheme 12



[C] はオキサゾロン [CH] と塩基との反応で、容易に生成することが知られている<sup>39)</sup>。アセ

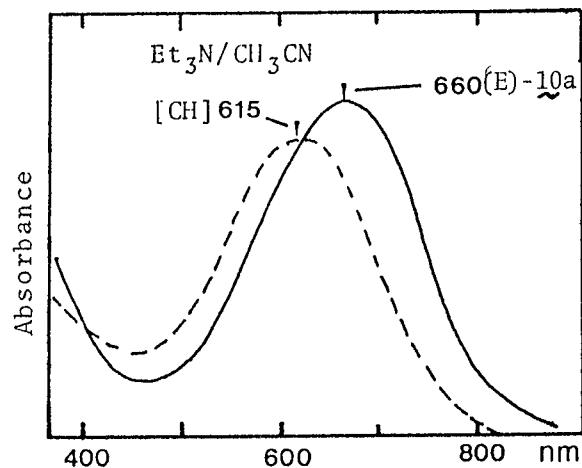


Fig. 25A. Vis-Spectra for Oxazolones  
 $\text{[CH]}$  and  $(\text{E})-\tilde{10}\text{a}$  in a Basic Medium  
 $(\text{Et}_3\text{N} / \text{CH}_3\text{CN})$ .

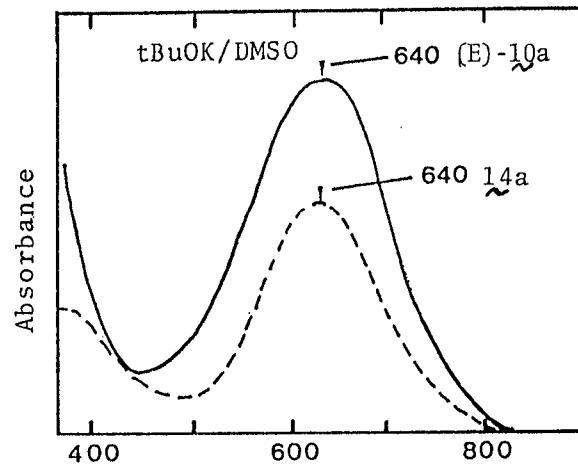


Fig. 25B. Vis-Spectra for  $14\text{a}$  and  
 $(\text{E})-\tilde{10}\text{a}$  in a Basic Medium  
 $(t\text{-BuOK} / \text{DMSO})$ .

トニトリル中過剰のトリエチルアミンの存在下での  $[CH]$  の吸収スペクトルは  $615\text{nm}$  に極大吸収を示し、同じ条件での  $^{10}\text{a}$  の吸収スペクトル ( $660\text{nm}$ ) とは異っていた (Fig. 25A)。従って濃青色中間体としての  $[C]$  の構造は否定される。

一方  $^{14}\text{a}$  は DBU より強い塩基性条件  $\text{EtONa}/\text{HMPA}$  (hexamethylphosphoramide) で  $660\text{nm}$ ,  $t\text{-BuOK}/\text{DMSO}$  (dimethyl sulfoxide) では  $640\text{nm}$  (Fig. 25B) に極大吸収を示した。 $^{10}\text{a}$  も同条件下全く同じ位置に吸収極大を示した。

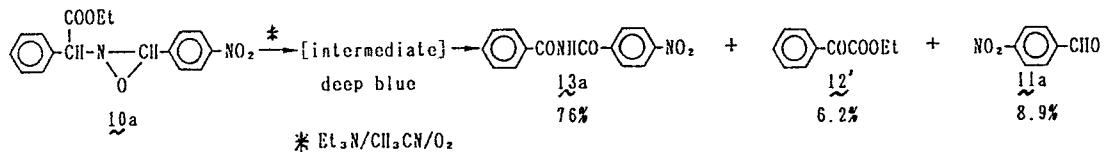
また  $^{10}\text{a}$  と  $^{14}\text{a}$  の  $\text{NaH}/\text{THF}$  中でのヨウ化メチルによるメチル化は、ともに  $C\beta$ -メチル化体を与えた。以上の実験結果から濃青色中間体は、ジアニオン構造  $[B]$  であると考えられる。

## 第2項 酸素雰囲気下での反応

$^{10}\text{a}$  とトリエチルアミンとの反応で生成する中間体は酸素に対して非常に不安定で、容易

へ退色して N-(4-nitrobenzoyl)-N-benzoylamine (13a) (以下イミドと記す) を与えた。またフェニルグリオキシル酸エチル (12') やニトロベンズアルデヒド (11a) を副生した (Scheme 13)。

Scheme 13



また 10 とトリエチルアミンとの反応を、アセトニトリルを溶媒として酸素加圧下 (5kg/cm<sup>2</sup>) 室温で行い、生成物を定量して結果を Table 15 へ示した。イミド (13) の構造は各種スペクトルデータ等に基づいて決定した。既知物質は文献記載のデータと、比較同定した。

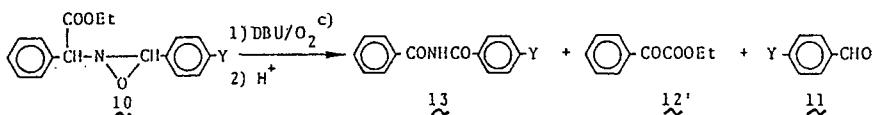
またベンゼンを溶媒として 10 と DBUとの反応を酸素加圧下 (5kg/cm<sup>2</sup>) 室温で行い、原料消失後、生成物の定量を行ったが、Et<sub>3</sub>N/CH<sub>3</sub>CN 中での反応と同一の生成物を与えた (Table 16)。

Table 15. Products of Triethylamine-Promoted Fragmentations of Oxaziridines (10) in Acetonitrile at Room Temperature

compd	time	products(% yield) <sup>a)</sup>			
		<u>10</u>	<u>13</u>	<u>12'</u>	<u>11</u>
(E)- <u>10a</u>	10	(E)- <u>10a</u> (4.3)	<u>13a</u> (88.0)	<u>12'</u> (5.7)	<u>11a</u> (3.9)
	60	(0)	(96.3)	(2.1)	(2.5)
	480	(0)	(97.1)	(0)	(0.6)
(Z)- <u>10a</u>	10	(Z)- <u>10a</u> (57.6)	<u>13a</u> (20.5)	<u>12'</u> (15.9)	<u>11a</u> (18.1)
	60	(28.5)	(32.9)	(35.1)	(30.7)
	480	(0)	(55.8)	(41.6)	(38.2)
	720	(0)	(78.1)	(18.5)	(16.3)
(E)- <u>10f</u>	10	(E)- <u>10f</u> (12.6)	<u>13f</u> (73.2)	<u>12'</u> (11.5)	<u>11f</u> (9.5)
	60	(0)	(89.3)	(4.5)	(6.0)
	480	(0)	(92.9)	(1.4)	(1.8)
(Z)- <u>10f</u>	10	(Z)- <u>10f</u> (76.3)	<u>13f</u> (10.4)	<u>12'</u> (11.9)	<u>11f</u> (10.0)
	60	(43.7)	(21.5)	(28.6)	(31.3)
	480	(8.3)	(45.7)	(31.6)	(33.8)
	720	(0)	(66.1)	(22.6)	(18.2)

a) Determined by HPLC. b) [oxaziridine] : [triethylamine] = 1 : 5.

Table 16. Products of the DBU-Promoted Fragmentation of Oxaziridines (10) in Benzene at Room Temperature



products	<u>10a</u>		<u>10c</u>		<u>10d</u>		<u>10e</u>		<u>10f</u>	
	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z
<u>13</u> <sup>a)</sup>	75%	27%	68%	32%	73%	39%	52%	55%	55%	25%
<u>12'</u> <sup>b)</sup>	20	55	24	60	22	53	34	43	70	
<u>11</u> <sup>b)</sup>	24	66	15	48	13	40	30	43	63	

a) Determined by HPLC. b) Determined by GLC. c) O<sub>2</sub> pressure = 5 kg / cm<sup>2</sup>.

酸素雰囲気下の反応で、アミドエステル<sup>14</sup>は得られず、イミド<sup>13</sup>が得られることも、反応中間体としてのジアニオン種[B]の存在を支持する。すなはち、<sup>13</sup>は<sup>14</sup>の酸化的脱水トキシカルボニル反応の生成物と考えると、この反応は $C_p$ -カルバニオン中間体への酸素の攻撃によって開始されると予測される<sup>40)</sup>。中間体がジアニオン構造をしていれば、カルボニル基のメチ位に当る $C_p$ 上の電子密度は増加し、系の酸化電位が低下するから、 $C_p$ 上で自動酸化は容易に行なうと解釈できる(Scheme 14)。

Scheme 14

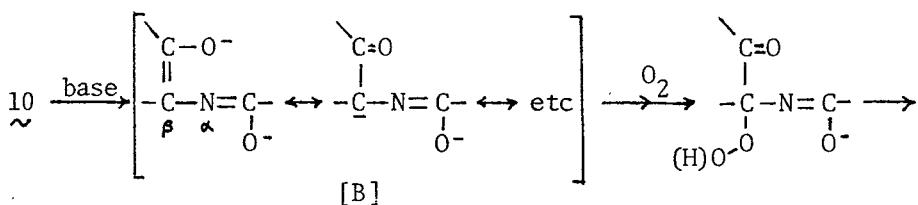


Table 15, 16 の生成物の比からも明らかのように、オキサジリジン<sup>10</sup>の E, Z異性体間では反応性に大きな違いが認められる。すなは

チ E 体ではイミド(13)を生成する経路、一方 Z 体ではアミノ酸の酸化的脱アミノ化反応に特徴する、ケト酸とアルデヒドへの分解が優先している。この差は  $\alpha$ -塩基との反応の速度の差によるものではなく、E, Z-異性体間の立体構造の違いによると解釈される (Table 15)。

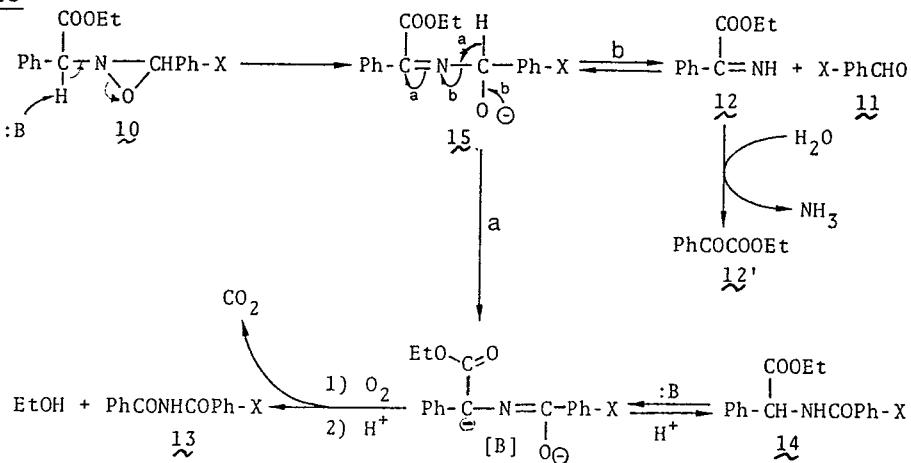
すなわち、オキサジリジン 10 と三級アミンとの反応は、脱離反応により不安定な四面体中間体(15)を生じる。しかし、立体障害の大きな Z 体では、N-C 結合の回転や、三員環の N<sub>ε</sub> 上での反転よりもケトイミン(12)とアルデヒド(11)への分解が優先し、立体障害の小さな E 体では、艾鳴安定化<sup>41)</sup> の得られる (3-ブロトン) の引きぬきを受けてジアニオン中間体 [B] を生成し、これが酸化的脱炭酸を受ける。

分解生成物であるケトイミン(12)とアルデヒド(11)は、遅い付加反応により再び四面体中間体(15)を経てジアニオン [B] へと変化する。このことは、交叉実験により確かめられた。すなわち、(Z)-10e とトリエチルアミンのベン

ゼン中での反応は黄色を呈するが、この反応系にアニトロベンズアルデヒド(11a)を加えると反応液は徐々に濃青色を呈してくれる。これに酸素を通じると直に濃青色は退色し、生成物中にイミド $\text{13e}$ の他に交叉して生成物イミド $\text{13a}$ が得られる。

アミドエステル(14)とジアニオン[B]との間に平衡が存在するが、14からはケトヌミン(12)とアルデヒド(11)が生成しないことから四面体中間体(15)とジアニオン[B]との間に平衡が存在しない。以上のことから Scheme 15 に示す反応経路を提案する。

Scheme 15



### 第3節 2-( $\alpha$ -Ethoxycarbonyl-benzyl)-3-phenyloxaziridines の塩基触媒開環反応の速度論

前節において、オキサジリジン<sup>10</sup>と三級アミンとの反応が  $C_p$ -H 結合の開裂により開始されることを明らかにした。<sup>10</sup>はオキサジリジン<sup>1</sup>の  $C_\beta$ -位にエトキシカルボニル基が導入されたもので、 $C_p$ -H 結合が切断され易く、かつ生成するカルバニオンの安定化が<sup>1</sup>よりも増すと考えられるため、<sup>1</sup>、<sup>2</sup>や<sup>9a</sup>と併置して反応機構が期待される。そこで<sup>10</sup>とトリエチルアミンとの反応を、速度論的に取扱いつつ得られた結果と比較、検討してみることとした。

アセトニトリル中オキサジリジン<sup>10</sup>のトリエチルアミン触媒による開環反応の速度は、HPLC 法を用いて<sup>10</sup>の減少を追跡し測定した。

クロマトグラム上の<sup>10</sup>の面積の対数値と反

応時間との間に、良好な直線関係 ( $r = 0.999$ ) が成立した (Fig. 26 A)。

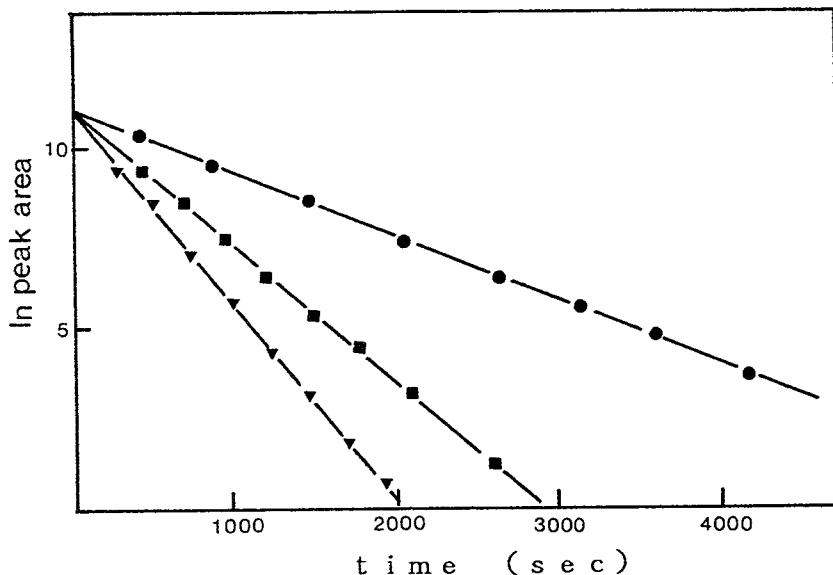


Fig. 26A Pseudo-First Order Rate Profile for the Fragmentation of (E)-10a in Acetonitrile at 40 °C.

この直線の傾きより得た擬一次速度定数 ( $k_{obs}$ ) を用いたアミン濃度に対してプロットすると Fig. 26 B に示すように、原点を通る良好な直線が得られた。

従って、この反応も 1, 2. ある。は 9a と同様オキサジリジン 10a について一次、トリエチルアミンについて一次、全體としては二次の反

応であった。

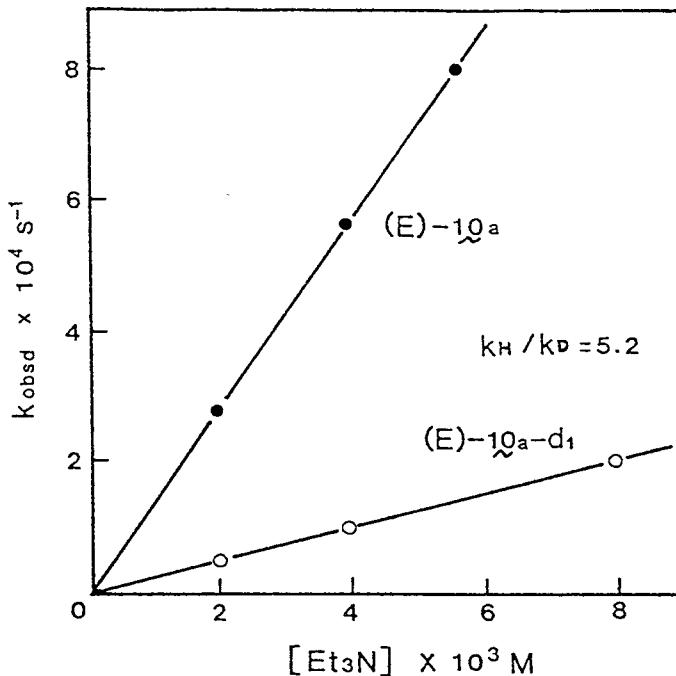


Fig. 26B Plots of the Observed Pseudo-First Order Rate Constants ( $k_{obs}$ ) against the Concentration of Triethylamine for the Fragmentation of (E)-10a and (E)-10a-d<sub>1</sub>, in Acetonitrile at 40 °C.

(E)-10a, (Z)-10a の β-位を重水素化したオキサジリジン (E)-10a-d<sub>1</sub> およびキラルなフェニルグリシンより誘導したオキサジリジン S-(E)-10a, R-(E)-10a とトリエチルアミンとの反応で得た速度データを Table 17 に示した。

Table 17. Kinetic Data for the Fragmentations of Oxaziridines (10) in Acetonitrile at 40 °C

compd	$10 k_2, M^{-1} s^{-1}$ <sup>a)</sup>	$k_H/k_D$
(E)- <u>10a</u>	$1.39 \pm 0.05$	$5.2 \pm 0.3$
(E)- <u>10a-d</u>	$0.267 \pm 0.008$	
(Z)- <u>10a</u>	$0.00112 \pm 0.00006$	
S-(E)- <u>10a</u>	$1.43 \pm 0.04$	
R-(E)- <u>10a</u>	$1.41 \pm 0.05$	

a) Average of five determinations.

b) Relative rate  $(E)-10a/(Z)-10a = 1240$ .

10 の反応速度は 1, 2 および 9a と比較し、そのカルバニオン安定化能から期待されるほど大きくない。また 10 では 1, 2 および 9a の場合 ( $k_2^{(Z)} > k_2^{(E)}$ ) と異なり、E 体の脱離反応は Z 体よりも速く、その速度比 ( $k_2^{(E)-10a}/k_2^{(Z)-10a}$ ) は 1240 という非常に大きな値を示した。これは 1, 2 および 9a では接近する塩基と引きぬかれるオキサジリジンの β-プロトンとの間の立体的環境が E 体、Z 体であまり異ならず、反応性の差は主にオキサジリジン環上の置換基間の

立体反発による説明されたのに対し、10では  $C_p$ -位にエトキシカルボニル基を導入したことで、期待されるカルボニルのカルボニオニ安定化の効果よりもむしろアミンの  $\beta$ -プロトンへの接近が立体的に不利になるとものと解釈される。このようは立体障害は当然E体よりもZ体にくわへて著しく大きいため、1,2や9a $\gamma$ 並転してZ体、Z体間の反応性(E>Z)となつて現われたものと解釈される。

キラルのオキサジリジン R-(E)-10a および S-(E)-10a と (E)-10a の分解速度は、実験誤差の範囲内で一致した (Table 17)。このことは、 $C_p$ 上のフェニル基とエトキシカルボニル基に対する C3-フェニル基の立体的効果は同程度であるか、あるいは本質的に無視できる程度の大きさであることを意味する。

(E)-10a についての速度論的同位体効果は、 $k^H/k^D = 5.2$  と有った (Table 17, Fig 26B)。また基質のオキサジリジンに対して、アミン濃度を 10倍から 40倍の範囲で変化させても、同位

体効果の大きさに変化が認められなかった  
(Fig. 26B)。

この大きさで一次同位体効果 ( $k^H/k_D = 5.2$ ) は、  
Cp-H 結合の切断が律速段階に含まれている  
ことを示唆しており、本反応もまた脱離反応  
であることを支持する。また塩基濃度を変えて  
ても同位体効果に変化が認められることには、  
脱離反応以外に塩基による競争的な反応、例  
えば水上への核置換反応等が原因と示唆してい  
る。

#### 第4節 小括

2-アルキルオキサジリジンと三級アミンとの  
反応のアミノ酸誘導体への応用として、フェニルクリシンアリ新規なオキサジリジン<sup>10</sup>を合成し、全ての物についてE体、Z体を單離した。

10の三級アミンに対する開環反応を検討し、  
本反応もまた脱離機構で進行し生成した四面

体中間体からは生体内反応と形式上類似と見  
たせられたアミノ酸の酸化的脱アミノ化反応と  
酸化的脱炭酸反応が併発することを明らかに  
した。またこの二つの反応の割合は其の立体  
構造に著しく依存し、立体障害の大分子では  
脱アミノ化反応が優先するに対し、立体  
障害の小さな分子では酸化的脱炭酸反応が  
支配的となることを明らかにし、これに妥当  
な解釋を与えることができた。

## 第4章 N,N-Dibenzoylamines および N-Benzoylbenzenesulfonamides の合成

従来 diacylamines (以下スミドと記す。) の合成は、アシルハライドあるいは酸無水物による一級アミドのアシル化反応が一般に用いられてきた<sup>42,43)</sup>。しかし、これらの方法では、しばしば原料とする一級アミドの脱水反応によるニトロル化合物の生成や、 triacylamines の副生を伴うなどして目的とするスミドの単離、精製を困難としている<sup>43)</sup>。

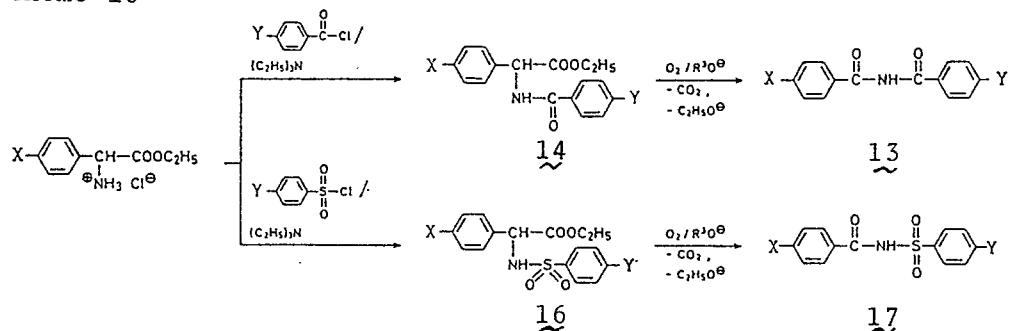
著者は第3章において、オキサジリジン(10)が塩基性条件下で酸素に対して活性な中間体を生成し、酸化的脱炭酸反応を受けてスミド(13)を与えることを見出した。この酸素に対して活性な中間体は、ethyl N-benzoyl-d,L- $\alpha$ -phenyl glycinate(14) (以下アミドエステルと記す。)の強塩基性条件 (EtONa/DMSO 等) でも生成するところから、アミドエステル(14)の塩基触媒酸素酸化反応によるスミド(13)の合成を検討し

た。

反応原料としたアミドエスチル 14 は, ethylene-*d,l*- $\alpha$ -phenylglycinate の塩酸塩を、置換ベンゾイ ルクロリドによる N-アシル化で得た。

14 の酸素による酸化的脱エトキシカルボニル反応 (Scheme 16) は、HMPA 中 14 に対して 3 当量の EtONa の存在下酸素を通じて行い、目的とするイミド 13 を高収率で得ることがで きた (Method A)。また *t*-BuOK / DMSO 系 (Method B) を用いても高収率で 13 が得られた (Table 18)。また上記の方法では、比較的悪い 13f, 13g の收率も、Method A を酸素加圧下 ( $5 \text{ kg/cm}^2$ ) で行うことで (Method C) で高収率化できた。

Scheme 16



従って、これらの方法は副生成物もなく、簡便で、従来の方法<sup>42, 43)</sup>よりも優れている。また、

これらの方法を応用して ethyl-N-benzoyl-d,l-d-phenylglycinate (16) の N-benzoylbenzenesulfonamides (17) への変換も、高収率で進行することができた。

Table 18. N,N-Dibenzoylamines (13)

compd	X	Y	Meth-	Reaction	Yield	m.p.	Molecular	I.R.
			od	time	[%] <sup>a</sup>	[°C]	formula <sup>b</sup> or Lit.	v [cm <sup>-1</sup> ] m.p. [°C]
<u>13a</u>	H	NO <sub>2</sub>	A	5 min	92	178-179°	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (270.2)	3200, 1710, 1660
			B	5 min	86			
<u>b</u>	H	Cl	A	5 min	72	143°	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub> (259.7)	3220, 1714, 1660
			B	5 min	70			
<u>c</u>	H	H	A	5 min	91	153-154°	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (244.2)	3250, 1700
			B	5 min	89			
<u>d</u>	H	CH <sub>3</sub>	A	5 min	94	114-115°	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (239.3)	3280, 1718, 1665
			B	5 min	90			
<u>e</u>	H	OCH <sub>3</sub>	A	5 min	89	110°	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (255.3)	3300, 1718, 1670
			B	5 min	90			
<u>f</u>	Cl	NO <sub>2</sub>	A	80 min	63	164°	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (304.7)	3250, 1710, 1675
			C	10 min	78			
<u>g</u>	Cl	Cl	A	30 min	58	121-123°	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (294.1)	3260, 1700
			C	10 min	80			

<sup>a</sup> Yield of pure, isolated product.

<sup>b</sup> Satisfactory microanalyses obtained: C ± 0.20, H ± 0.08, N ± 0.11; molecular ion peaks observed in the mass spectra.

Table 19. N-Benzoylbenzenesulfonamides (17)

compd	X	Y	Yield	m.p.	Molecular	I.R. (nujol)
			[%] <sup>a</sup>	[°C]	formula <sup>b</sup> or Lit.	v [cm <sup>-1</sup> ] m.p. [°C]
<u>17a</u>	H	NO <sub>2</sub>	87	184-186°	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (306.3)	3183, 1700, 1335, 1180
<u>b</u>	H	H	86	146°	149-151° <sup>45)</sup> 139° <sup>46)</sup>	3150, 1705, 1320, 1175
<u>c</u>	H	CH <sub>3</sub>	90	134-135°	135-136° <sup>45)</sup> 109° <sup>46)</sup>	3200, 1705, 1330, 1175

<sup>a</sup> Yield of pure, isolated product.

<sup>b</sup> Satisfactory microanalyses obtained: C ± 0.24, H ± 0.17, N ± 0.37; molecular ion peaks observed in the mass spectra.

## 結論

- 1) スーベンジルオキサジリシンの三級アミンによる開環脱離反応のメカニズムは、協奏的なE2機構であることを速度論的手法に基づき明らかにした。またオキサジリシン環の脱離能についての知見をはじめて得た。
- 2) 従来以上での求核置換反応これまでの2-methyl-3-phenyloxaziridine(9)と三級アミンとの反応が、脱離反応であることを速度論的再検討から明らかにした。
- 3) 以上2種のスーアルキルオキサジリシンと三級アミンとの反応の結果に基づき、2-アルキルオキサジリシンの三級アミンによる開環反応における、求核置換反応ではなく、協奏的脱離反応が優先するという一般性のある結論を導き出すことができた。

- 4) 2-アルキルオキサジリジンと三級アミンとの反応をアミノ酸へ応用することにより、形式上生体の反応と類似くみかせるアミノ酸の新規な酸化的脱アミノ化反応、酸化的脱炭酸反応を見いだした。
- 5) 2-アルキルオキサジリジンの塩基触媒開環反応をアミノ酸へ応用した結果から、N,N-dibenzoylamines および N-benzoylbenzene-sulfonamides の新規で簡便な合成法を確立した。

## 実験の部

合成した化合物の融点および沸点は、全て未補正である。赤外吸収スペクトル (IR) は、日本分光 DS-710 型および IRA-1 型分光光度計を用いて測定した。紫外、可視吸収スペクトル (UV-Vis) の測定は、日立 124 型および日本分光 UVIDEC-1 型分光光度計を用いて行なった。核磁気共鳴スペクトル (NMR) は、日本電子 PS-100 型および GX-400 型核磁共鳴装置を用いて測定した。内部標準にはテトラメチルシラン (TMS) を使用し、測定値は全て δ 値で示した。質量スペクトル (MS) の測定は、日本電子 JMS-01SG-2 型および JMS-D300 型質量分析計を使用した。元素分析は、Perkin Elmer 240 型元素分析装置を用いて行なった。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は、日本分光 TRIROTAR V 型および VIP-1 型高速液体クロマトグラフ装置を用い、検出器には、日本分光 UVIDEC 100V 型分光光度計を用いた。

実験に用いた溶媒のうち塩化メチレンは、  
 $P_2O_5$ で乾燥後、蒸留し遮光保存した。ジオキサンは金属ナトリウムで、エーテルは  $C_6H_6$  で  
 乾燥後、蒸留し用いた。アセトニトリルおよび  
 メタノールは、文献記載の方法<sup>47, 48)</sup>により精  
 製し用いた。トリエチルアミン、モルホリン、  
 N-メチルモルホリンおよび 2,6-ルチジンは、  
 $KOH$  で 1 日乾燥後、蒸留し用いた。2-(ジエカル  
 アミ)-エタノールは、繰り返し分画蒸留し用  
 いた。

## 第1章の実験

試薬：ベンジルアミンは、 $KOH$  で 1 日乾燥  
 後、蒸留し用いた。その他、4 置換ベンジル  
 アミンは、市販品をそのまま蒸留し使用した。  
 P-ニトロベンズアルデヒド、P-クロロベンズ  
 アルデヒドは市販品をそのまま、液体のベン  
 ズアルデヒド類は、市販品を  $N_2$  雰囲気下減圧  
 蒸留して用いた。トリフルオロ酢酸(99.5%)

および重水素化リチウムアルミニウムハイドライド ( $\text{LiAlD}_4$ , minimum 98 atom% D) は、Merck社のものを使用した。

### オキサジリジン(1) および(2) の合成

文献記載の方法<sup>36, 49)</sup>に準じ、対応するイミンを塩化メチレン中  $m\text{-CPBA}$  で酸化し(1), (2)を得た。すなわち、イミンの塩化メチレン溶液に、0~ $-5^{\circ}\text{C}$  で、1.1 等量の  $m\text{-CPBA}$  (塩化メチレン溶液) を30分間かけて滴下した。反応液は室温で30分間攪拌し、析出した  $m\text{-クロロ安息香酸}$  を沪取。沪液は、希  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液で処理し過剰の  $m\text{-CPBA}$  を分解したのち、希  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で中和。有機層を水で洗浄したのち、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥。溶媒を室温以下で減圧蒸留すると、 $1\alpha$  は結晶で得られるが、他のオキサジリジンは油状である。また、殆どのオキサジリジンはE体、Z体の混合物として得られるが、 $1\alpha$  以外は室温で不安定で、 $0^{\circ}\text{C}$  以下でも徐々に分解する。従って元素分

析の一部には満足いく結果が得られないものもあるが、これらのオキサジリジンの純度は、E, Z-混合物を  $-60^{\circ}\text{C}$  で、n-ヘキサンまたはベンゼン-n-ヘキサンから、繰り返し結晶化させたのち、 $^1\text{H-NMR}$  と TLC を使って確認した。オキサジリジン(1), (2)のスペクトルデータおよび元素分析値は、本論(Table 3, p. 14)中に記した。

(E) および (Z)-2-Benzyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridines (1a) の分離 分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、ベンゼン)を行ふ、1aの E 体と Z 体を分離した。単離した異性体は、ベンゼン-n-ヘキサンより再結晶した。

(E)-1a : mp 110 - 112°C (文献値: mp 110-112°C)<sup>10)</sup>  
 Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93. Found: C, 65.37; H, 4.56; N, 11.03.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )  $\delta$  5.04 (s, 1H), 4.24 (d,  $J = 15\text{ Hz}$ , 1H), 3.90 (d,  $J = 15\text{ Hz}$ , 1H).

(E)- $\underline{1a}$ : mp 107-108 °C (文献値: mp 107-108 °C)<sup>10)</sup>  
 Anal. Ca cd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93. Found: C, 65.41; H, 4.63; N, 11.00. <sup>1</sup>H-NMR (CH<sub>3</sub>CN) δ 5.45 (s, 1H), 3.61 (s, 2H).

### Dideuterio oxaziridines ( $\underline{1a-d_2}$ ) および ( $\underline{1e-d_2}$ ) の合成

$\alpha,\alpha$ -dideuteriobenzylamineは、文献記載の方法<sup>50)</sup>により無水テトラヒドロフラン(金属ナトリウム、次にLiAlH<sub>4</sub>で乾燥し使用前蒸留)中、ベンゾニトリル(1.0g, 97mmol)をLiAlD<sub>4</sub>(0.3g, 7.0mmol)により還元して得た(bp 88°C/12mmHg)。

このアミンを沸騰により p-ニトロベンズアルデヒドあるいは、p-アニスアルデヒドとベンゼン中脱水縮合しイミンに変換した。これらのイミンを塩化メチレン中、m-CPBAで酸化し dideuterio oxaziridines の E, Z-異性体混合物を得た。 (E)-2-( $\alpha,\alpha$ -Dideuteriobenzyl)-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine [(E)- $\underline{1a-d_2}$ ] は、-60°Cでベンゼン-*n*-ヘキサンから、繰り返し再結晶するにて精製した。 (E)-2-( $\alpha,\alpha$ -Dideuteriobenzyl)-3(4-

methoxyphenyl)oxazidine [(E)- $\text{I}_{\alpha}-\text{d}_2$ ] は、 *n*-ヘキサンから (E)- $\text{I}_{\alpha}-\text{d}_2$  と同様の方法で精製した。これらオキサジリジンの純度は、  $^1\text{H-NMR}$  と TLC によると確認した。

### 2-Benzyl-3-phenyloxaziridines と 塩基との反応

a-1). オキサジリジン  $\text{I}_{\alpha}$  ( $1\text{g}$ ,  $3.9\text{mmol}$ ) のアセトニトリル溶液に、トリエチルアミン ( $100\mu\text{l}$   $0.72\text{mmol}$ ) を加えると、発熱し速かに  $\text{I}_{\alpha}$  は消失した。この反応液中にアンモニアが生成していることを、ネスラー試葉で確認した。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノール-*n*-ヘキサンから再結晶し、生成物としてベンジリデンアミナール ( $\text{Ic}$ ) ( $0.32\text{g}$ )を得た。 $\text{Ic}$  の構造は、ベンズアルdehyドとアンモニアより別々に合成した既知物質<sup>11)</sup> と融点 ( $104^\circ\text{C}$ ),  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ) { $\delta$  5.85 ppm [ $1\text{H}$ , s,  $\text{PhCH}(\text{N}=\text{CHPh})_2$ ], 8.44 ppm [ $2\text{H}$ , s,  $\text{PhCH}(\text{N}=\text{CHPh})_2$ ] } および IR スペクトル ( $\text{nujol}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1630\text{cm}^{-1}$ ) が一致した。

また  $\text{I}_{\alpha}$  とトリエチルアミンとの反応を、1,4-

ジオキサン、エーテルもしくは塩化メチレン中で行つても、メタノール中ナトリウムメトキシドの存在下で行つても、単離可能な生成物としては、 $\text{4c}^{\text{11c}}$  × p-ニトロベンズアルデヒド(11a)が得られる。

a-2).  $^3\text{H-NMR}$  による 1a とトリエチルアミンとの反応生成物の確認 1a のトリエチルアミンによる分解を、アセトニトリル- $d_3$  を溶媒として  $^3\text{H-NMR}$  で追跡した。1a 消失後の  $^3\text{H-NMR}$  スペクトルは、p-ニトロベンズアルデヒド(11d)のホルミルプロトンに由来する singlet の吸収を  $\delta$  9.98 ppm に、またベンジリデンアミナール( $\text{4c}^{\text{11c}}$ )のアゾメチンプロトンを 8.58 ppm; メチシプロトンを 5.9 ppm にそれぞれ singlet の吸収を示し、これら三者のプロトンの積分比は、3:2:1 であった。ヒドラジン誘導体や、安定な他の化合物の生成は認められなかた。

b). (E)-1a- $d_2$  および (E)-1e- $d_2$  とトリエチル

## アミンとの反応

アセトニトリルを溶媒としてそれとこれ反応を行ふ、減圧下溶媒留去後生成物をエタノール-n-ヘキサンナトリウム結果して。これらの生成物はいずれもフェニル環以外のすべてのプロトンが重水素化されてベンジリデンアミナル( $4c-d_3$ )であることをTLCおよび $^1H$ -NMRを用いて確認した。

### c) $1c$ とトリエチルアミンとの反応

$1c$  (39.4 mg, 187  $\mu\text{mol}$ ) とトリエチルアミン (10  $\mu\text{l}$ , 71.9  $\mu\text{mol}$ ) の反応を、アセトニトリル (400  $\mu\text{l}$ ) [内部標準としてアニール (3  $\mu\text{l}$ , 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を含む] を溶媒として行ふ、25°Cで $^1H$ -NMRにより反応を追跡した。反応は速かで、ベンズアルデヒド ( $11d$ ) とベンジリデンアミナル ( $4c$ )<sup>11)</sup> 由来するビーグーが、 $\delta$  10.01 ppm と 8.60, 5.93 に 3:2:1 の比で現われた。 $^1H$ -NMRスペクトルの積分強度より見積つて  $11d$  と  $4c$  の生成量

は、反応 1 時間後で  $\text{11d}$ ;  $163 \mu\text{mol}$  (91%),  $\text{4c}$ ;  $53 \mu\text{mol}$  (90%), 24 時間後で  $\text{11d}$ ;  $133 \mu\text{mol}$  (75%),  $\text{4c}$ ;  $74 \mu\text{mol}$  (124%) であつた。

#### d) 不安定中間体としてのベンジリデンアミンの捕捉

NMR (PS-100) の試料室を、液体窒素の気流で  $-53^\circ\text{C}$  に冷却し、これに (E)- $\text{2b}$  ( $25 \mu\text{g}$  in  $0.35 \text{ ml } \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) を入れて NMR 測定管を入れ、温度が平衡に達するまで放置。これに、トリエチルアミン ( $50 \mu\text{l}$ ) を加え攪拌後再び  $-53^\circ\text{C}$  に冷却した。 $^1\text{H-NMR}$  スペクトルは、4-クロロベンジリデンアミン ( $\text{3b}^{7e}$ ) に由来する  $2\gamma$  の doublet の吸収を  $\delta 8.17 \text{ ppm}$  ( $1\text{H}$ ,  $J=16 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{NH}$ ) ×  $10.18$  ( $1\text{H}$ ,  $J=16 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{NH}$ ) に、またベンズアルデヒド ( $\text{11d}$ ) に由来する singlet の吸収を  $\delta 9.95$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ) に示して。

この反応液に、メタノール ( $1\text{L } d_1$  ( $\text{CH}_3\text{OD}$ ,  $30 \mu\text{l}$ )) を加えると  $10.18 \text{ ppm}$  の  $\tau^{\circ}-\text{CH}_2$  は徐々に消失

し、8.7 ppm の  $\tau$  一つは singlet となる。左。  
 このスミンは、低温で安定であるが、25°C で一昼夜放置すると、全てヘフェニル環に  
 クロールの入ったトリクロロベンジリデンア  
 ミナール ( $4b$ )<sup>7e,12)</sup> (mp. 78~79.5°C, MS,  $M^+ = 402$ )  
 へ変化した。

この反応系では、スミン以外の中間体は、  
<sup>1</sup>H-NMR で確認されなかった。

### 反応速度の測定

オキサジリジンは、速度測定直前に精製  
 したものを利用した。

<sup>1</sup>H-NMR 法： 1 × 2 の分解速度の測定は、  
 恒温試料室（附属して日本電子 PS-100 型核  
 磁気共鳴分光計）を用いて行なった。

新たに調製した 2-benzyl-3-phenyl-oxaziridines  
 (0.23~0.26 M) のアセトニトリル溶液 0.4 ml  
 を NMR 試料管に採り、試料室中で一定温度  
 (通常  $40.0 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ) に達するまで放置(約3分)。  
 これからかじめ測定温度に保ち、アミンの

アセトニトリル溶液少量(30-50  $\mu\text{l}$ )を、マイクロシリンジで加え、すばやく振盪し再び試料室に入れ測定した。

分解速度は、オキサジリジン環のプロトン( $\beta$ -H)のシグナル(singlet)(Method A), あるいはメチレンプロトン( $\beta$ -H)のシグナル(2本のdoublet)(Method B)のピーク高の減少、またはベンズアルデヒドのホルミルプロトン( $\text{CHO}$ )のシグナル(singlet)(Method C)の増加を追跡した。

測定の時間間隔は通常10~20秒とし、15~50ポイントの測定を行った。各々の測定で、時間に対するピーク高の対数値のプロットは、反応完結の80%以上にわたって、次式に従う良好な直線関係( $r > 0.997$ )を示した。

$$\begin{aligned}\ln [\text{O}_x] &= -k_{\text{obs}} t + \ln [\text{O}_x]_0 \\ &= -k_2 [\text{amine}] t + \ln [\text{O}_x]_0.\end{aligned}$$

$\text{O}_x = \text{oxyaziridine}$

従って、このプロットの傾きより擬一次速

度定数 ( $k_{obs}$ ) を得た。二次速度定数 ( $k_2$ ) は、 $k_{obs}$  を用いてアミン濃度で割って求めた。すべての速度定数は、少々くとも 3 回以上の測定で得た  $k_2$  の平均値で評価した。

HPLC 法: (E)-1a の分解速度の測定は一部 HPLC を用いて、擬一次の条件 ( $[Amine]/[Ox] > 30$ ) で行った。

セブタムシールの付いた反応フラスコを、アミンのアセトニトリル溶液 (3 ml) で満たし、恒温槽に入氷測定温度 (通常  $40.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ) で約 20 分間スンキュベートした。このアミン溶液に (E)-1a (アセトニトリル溶液)  $30 \mu\text{l}$  をマイクロシリンジで加えすばやく振盪し恒温槽に戻す。液的一部分 ( $5-10 \mu\text{l}$ ) を一定時間 (5~8 分) ごとに採り、HPLC にて (E)-1a の減少を追跡した。

クロマトグラム上の (E)-1a のピーク面積の対数値と反応時間の間に、反応率 90% 以上において良好な直線関係 ( $R > 0.999$ ) が成立

した。この擬一次プロットより  $^1\text{H-NMR}$  法と同様に、二次速度定数 ( $k_2$ ) を算出した。  
HPLC の測定条件は次の通りである。

カラム； Fine pak Sil C<sub>18</sub> (日本分光)

移動相； CH<sub>3</sub>CN : MeOH : H<sub>2</sub>O : THF = 500 : 200 : 500 : 12

流速； 1.5 ml/min 測定波長； 265 nm

保持時間； (E)-1a 4.5 min

## 第2章の実験

試薬：メチル-d<sub>3</sub>-アミン (minimum 98 atom % D) は市販品 (Aldrich 社) を使用した。

### 2-Methyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine (9a) および (Trideuteriomethyl)-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine (9a-d<sub>3</sub>) の合成

オキサジリジン 9a は文献記載の方法<sup>36, 49)</sup>に従って合成した。E 体, Z 体の分離は、ベンゼンを展開溶媒として分取薄層クロマトグラフ

イー(シリカゲル)で行った。単離した異性体は、ベンゼン- $n$ -ヘキサンから再結晶した。

(E)- $\underline{q_a}$ : mp 94-96°C (文献値: mp 94-96°C)<sup>10)</sup>

(Z)- $\underline{q_a}$ : mp 80-81°C (文献値: mp 80-81°C)<sup>10)</sup>

$\underline{q_a-d_3}$  は、メチル- $d_3$ -アミンと *p*-ニトロベンズアルデヒドとの脱水縮合により得たイミンを、 $\underline{q_a}$  と同様の方法で合成し、E体、Z体を単離した。

(E)- $\underline{q_a-d_3}$ : mp 93.5°C; MS,  $M^+=183$  (100% D)

(Z)- $\underline{q_a-d_3}$ : mp 78-79°C; MS,  $M^+=183$  (100% D)

$q_{a0}$  のトリエチルアミンによる分解生成物の  
単離、同定

$q_{a0}$  (0.5g, 2.8mmol) のアセトニトリル溶液に、トリエチルアミン (100μl, 0.72mmol) を加え4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をベンゼン- $n$ -ヘキサンで再結晶し、*p*-ニトロベンズアルデヒド 0.31g (73%)を得た。他に要定する生成物は得られなかつた。

## 反応速度の測定

速度の測定は HPLC 法で行, た。 反応は擬一次の条件,  $g_a: (0.7 - 5.7) \times 10^{-3} M$ , トリエチルアミン:  $(0.3 - 1.8) \times 10^{-1} M$ , で行,  $g_a$  の減少と p-ニトロベンズアルデヒドの増加を, 同時に追跡した。測定操作は第1章の実験と同様に行, た。

### HPLC 測定条件

カラム; Cosmosil 5C<sub>18</sub> (半井化学)

移動相; CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O: THF = 30: 70: 1

流速; 1.5 ml/min 測定波長; 260 nm

保持時間; p-ニトロベンズアルデヒド, 4.2分.  $g_a$ , 6.5分

## 第3章の実験

試葉: オキサジリジンおよびアミドエステルの合成に用, て, D,L- $\alpha$ -フェニルケリシン, R-(+)- $\alpha$ -フェニルケリシン, S-(+)- $\alpha$ -フェニルケリシン, p-置換ベンズアルデヒドおよびp-置換ベンゾイルクロリドは, いずれも市販

品を使用した。

D,L- $\alpha$ -, R-(-)- $\alpha$ -, および S-(+)- $\alpha$ -フェニル

### クリシンエチルエステルの合成

常法に従い、 $\alpha$ -フェニルクリシンを無水エタノールに懸濁し、これに乾燥塩化水素を飽和し、エステル化した。

D,L- $\alpha$ -フェニルクリシンエチルエステル

bp 113-115°C (5mmHg)

R-(-)- $\alpha$ -フェニルクリシンエチルエステル、

塩酸塩 mp. 243-248°C

S-(+)- $\alpha$ -フェニルクリシンエチルエステル

塩酸塩 mp 226-231°C (decomp)

### 重水素化ベンズアルデヒドの合成

スミダゾール (3.9g, 5.7mmol) をベンゼン (200ml) に溶解し、ベンゾトリクロリド (3g, 2.9mmol) を加え、1.5 時間加熱還流した。冷後、析出した塩を汎取。汎液を減圧下濃縮し、残渣に n-ヘキサンを加え、析出す固体物を

沪取 (3.2 g)。ベンゼン-*n*-ヘキサンより角結晶レ 2.8 g (56 %) の 2-ベンジルイミダゾールの結晶を得た。

$\text{LiAlD}_4$  (0.25 g, 6 mmol) を無水テトラヒドロフラン (金属ナトリウム, 次に  $\text{LiAlH}_4$  で乾燥し使用前に蒸留) に加え, 0~5°Cで攪拌レフフ先に調製した 2-ベンジルイミダゾール (2 g, 12 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を滴下した。さらに室温にて 30 分攪拌後, 水 (5 mL) を加え沪過。沪液を減圧下濃縮し残渣をエーテル抽出, エーテル層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後減圧蒸留。1.1 g (126~128°C / 40 mmHg) (88 %)。

### D,L- $\alpha$ -フェニルグリシン- $\alpha$ -d の合成

D,L- $\alpha$ -フェニルグリシン- $\alpha$ -d の合成は, Strecker 法に準じて行いた。すなわち,  $\text{NaCN}$  (0.5 g, 1.0 mmol),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.55 g, 1.0 mmol) を水 (20 mL) に溶解。氷冷下これに重水素化ベンズアルdehyd (1 g, 0.9 mmol) を加え, 露栓をして一夜

夜攪拌。反応液をベンゼン(20ml)で2回抽出後、有機層を3N塩酸(50ml)で30分間振盪。水層を分取し活性炭で脱色後、アンモニア水で中和し、冷後析出しE結晶を採取。0.83g(58%)、mp 248-251°C。この化合物の重水素化率は、オキサジリジン( $10a-d_1$ )に譲導し決定した。

### 2-( $\alpha$ -Ethoxycarbonyl-benzyl)-3-phenyloxaziridines ( $10$ ) の合成と異性体の単離

オキサジリジン $10$ の合成は、文献記載の方法<sup>36, 49)</sup>に準じて行った。すなわち、N-ベンジリデンフェニルグリシンエチルエステル(D,L-メーフェニルグリシンエチルエステルとベンズアルデヒドとの脱水縮合により得た)を塩化メチレン中m-CPBAで酸化して。反応液をオキサジリジン $1$ の合成の場合(第1章実験の部参照)と同様に後処理し、得られた残渣をエタノールより再結晶しオキサジリジン $10$ をE体、Z体の混合物として得た。異性体混合物からのE

体, Z 体の単離はベンゼン-酢酸エチル(10:1)を展開溶媒とする分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル)を行ふ, すべての  $\text{R}_{10a}$  にて E 体, Z 体を単離した。 $\text{R}_{10a}$  の性質,  $^1\text{H-NMR}$  データおよび元素分析値は本論(第3章, 第1節, Table 13, 14)に記して。

2-[R-(-)-d-Ethoxycarbonyl-benzyl]-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine ( $\text{R}-10a$ ) および 2-[S-(+)-d-Ethoxycarbonyl-benzyl]-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine ( $\text{S}-10a$ ) の合成

オキサジリジン  $\text{R}-10a$  および  $\text{S}-10a$  は, R-(-)-d-フェニルグリシンエチルエステルおよび S-(+)-d-フェニルグリシンエチルエステルと p-ニトロベンズアルデヒド( $\text{Ila}$ )との脱水縮合により得たキラルアミンを, 上記  $\text{R}_{10a}$  の合成と同じ方法で処理して得た。異性体の単離もやはり  $\text{R}_{10a}$  と同様, 分取薄層クロマトグラフィーを行ふ,  $\text{R}-10a$  にて 2 種 [ $\text{R}-(E)-10a$ ,  $\text{R}-(Z)-10a$ ],  $\text{S}-10a$  にて 2 種 [ $\text{S}-(E)-10a$ ,  $\text{S}-(Z)-10a$ ] 計 4 種の異性体を単離した。各々の異性体の

TLC [ベンゼン-酢酸エチル(10:1)]にておいての  $R_f$  値および  $^1H$ -NMR スペクトル(第1節 Fig. 21, p75)は、ラセミ体である (E)-10a ( $R_f = 0.46$ ) および (Z)-10a ( $R_f = 0.43$ ) と一致して。ここで得たキラル-D<sub>2</sub>オキサジリジン(10a)の物性以下通りである。

R-(E)-10a :  $R_f = 0.46$ , mp 108.6-109.2°C

R-(Z)-10a :  $R_f = 0.43$ , mp 116.5-118°C

S-(E)-10a :  $R_f = 0.46$ , mp 111-113°C

S-(Z)-10a :  $R_f = 0.43$ , mp 123.5°C

### $\alpha$ -Deutero-2-( $\alpha$ -ethoxycarbonylbenzyl)-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine (10a-d<sub>1</sub>) の合成.

重水素-D<sub>2</sub>オキサジリジン 10a-d<sub>1</sub> は、D,L- $\alpha$ -D<sub>2</sub>エニルグリシン  $\alpha$ -D-エステル化して得た  $\alpha$ -deutero ethyl- $\alpha$ , $\alpha$ -phenylglycinate  $\times$   $\alpha$ -ニトロベンズアルデヒドとの縮合により得た重水素-D<sub>2</sub>イミンを m-CPBA で酸化して得た。異性体の分離は 10a と同様の条件の分取薄層クロマトグラフィーを行った。

(E)-10a-d<sub>1</sub> : mp 106.5-107°C; MS,  $M^+ = 329$  (100%D)

(E)-10a-d<sub>1</sub>: mp 112-114 °C ; MS, M<sup>+</sup>=329 (100%D)

2-( $\alpha$ -Ethoxycarbonyl-benzyl)-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine (10a) とトリエチルアミンとの反応

a) 酸素共存下での反応: (E)-10a (300mg, 0.91 mmol) のアセトニトリル溶液 (20ml) に室温下 トリエチルアミン (100 μl, 0.72 mmol) を加え攪拌すると、液は直に濃青色を呈した。攪拌を続けると色は徐々に退色し黄褐色となつた。溶媒を減圧下濃縮後、残渣をベンゼン (20ml) に溶解し、これを希塩酸、水の順で洗浄し有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥。ベンゼン層を沪取し減圧下濃縮後、ベンゼン-ヘキサン (50: 1) を展開溶媒とする分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) に付し、(E)-10a (R<sub>f</sub>=0.19) とは R<sub>f</sub> 値を異にする三種の生成物 (R<sub>f</sub>=0.52, 0.47 および原点) を得た。

R<sub>f</sub>=0.52 の物は油状 (84°C / 100mmHg) で市販 N-エニルグリオキシル酸エチルと IR スペクトルが完全に一致したニコラフエニルグリ

オキシル酸エチル(12') (10mg, 6.2%) と同定した。  
 $R_f = 0.47$  の物はベンゼン-*n*-ヘキサンオリュウ結晶 (mp. 106°C) すると、*p*-ニトロベンズアルデヒドと完全に IRスペクトルが一致することから *p*-ニトロベンズアルデヒド(11a) (12mg, 8.9%) と同定した。原点の物はベンゼンオリュウ結晶 (mp 178-179°C). IR: (nujol):  $\nu = 3200, 1710, 1660$   $\text{cm}^{-1}$  に特徴的な吸収を示し、ベンズアミドを *p*-ニトロベンジカルクロリドで N-ベンゾイ化して得た *N*-(*p*-nitrobenzoyl)-*N*-benzoylamine との混融試験および IRスペクトルの一一致から, *N*-(*p*-nitrobenzoyl)-*N*-benzoylamine (13a) (18.7mg, 76%) と同定した。

b) 窒素雰囲気下での反応: (E)-10a (500 mg, 1.52 mmol) とトリエチルアミン (100  $\mu\text{l}$ , 0.72 mol) との反応をアセトニトリル (20 mL) を溶媒として窒素雰囲気下室温で行, た。反応液は濃青色を呈したがこの色は安定で退色せず、乾燥 HCl ガスを導入すると黄褐色に変化した。溶媒を減

圧下濃縮後、残渣をベンゼン(30ml)に溶かし、5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液、次いで水で洗浄し、有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥。ベンゼン層を分取し、減圧下濃縮後 a) の実験と同じ条件の分取薄層クロマトグラフィーに付し、フェニルグリオキシル酸エチル(12')(20mg, 7.4%)および p-ニトロベンズアルデヒド(11a)(28mg, 12.3%)と併し, Rf = 0.1 にベンゼン- n-ヘキサンより再結晶(144-145°C)レラク化合物が得られた。この物質、別途に合成した ethyl-N-(4-nitrobenzoyl)-d,L-d-phenylglycinate<sup>52)</sup> [IR(nujol) ν = 3305, 1730, 1635 cm<sup>-1</sup>]との混融試験および IRスペクトルの比較により、ethyl-N-(4-nitrobenzoyl)-d,L-d-phenylglycinate(14a)(403mg, 81%)と同定した。

### (c) 同位体交換反応の検討

エタノール-d<sub>1</sub>(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OD) 10%を含むアセトニトリル(10ml)にオキサジリジン[(E)-10a](25mg, 0.076mmol)を溶解し、室温下トリエチルアミン(5μl, 0.036mmol)を加え攪拌した。1分後、乾

燥 HCl ガスを飽和したアセトニトリル (12 ml) を加え反応を停止した。溶媒を減圧下濃縮し残渣をベンゼンに溶解、順に水、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液、水で洗い、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥。ベンゼンを減圧下濃縮後、ベンゼン-醋酸エチル (10: 1) を展開溶媒とした分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル)に付し、未反応の (E)-10a (9 mg) を回収した。この回収した (E)-10a の質量スペクトルにおける  $M^+$  (328) ×  $M+1$  (329) の相対強度 ( $M+1/M^+$ ) は、イオン化電位 70 eV で  $M+1/M^+ = 0.168$  であった。未処理の (E)-10a は  $M+1/M^+ = 0.172$  とより有意な差は認められなかつた。エタノール- $d_4$  を含むベンゼン中の反応で回収した (E)-10a も  $M+1/M^+ = 0.169$  とより溶媒からの同位体の取り込みは、まことに認められなかつた。

### オキサジリジン 10a およびアミドエステル 14a の塩基性条件でのメチル化

10a (300 mg, 0.9 mmol) の無水テトラヒドロフラ

ン溶液(20ml)に、窒素雰囲気下 NaH(0.25g, 10mmol)を加え十分攪拌すると液は赤色を呈した。これにヨウ化メチル(2ml)を加え、窒素雰囲気下加熱還流を続けると反応液は赤褐色に変化。冷後、水(3ml)を加え沪過し浄液を減圧下濃縮し、残渣をベンゼン抽出。有機層を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥後減圧下濃縮しベンゼン- $n$ -ヘキサン(2:1)を分離溶媒としたカラムクロマトグラフィーに付し、主生成物としてアミドエステル(14a)のメチル化体, ethyl N-(4-nitrobenzoyl)-d,L-d-amino-d-phenyl-propionate ( $C_\beta$ -メチル化体)をベンゼン- $n$ -ヘキサンより再結晶し 120mg(37%)を得た。

アミドエステル(14a) (300mg, 0.9mmol)を用いて上記10aと同条件でメチル化を行ふ、 $C_\beta$ -メチル化体 224mg(73%)を得た。この $C_\beta$ -メチル化体は、文献記載の方法により、アセトフェノンナトリウムを用いた ethyl-d,L-d-amino-d-phenyl-propionate (bp. 114°C / 5.5mmHg)<sup>51)</sup>のN-ベンツイル化により合成した標品(mp. 116.5-118°C, IR;  $\nu$  = 3320,

$1735, 1640 \text{ cm}^{-1}$ ) と融点, IRスペクトルが一致した。

### オキサジリジン<sup>10</sup>の E, Z 体間における反応性の差異

オキサジリジン<sup>10</sup>とトリエチルアミンとの反応をアセトニトリルを溶媒として酸素加圧下 ( $5 \text{ kg/cm}^2$ ) で行い, 生成物であるフェニルグリオキシル酸エチル<sup>(12')</sup> × ベンズアルデヒド<sup>(11)</sup> の経時変化をガスクロマトグラフィー (GC) により, 一方スミド<sup>(13)</sup>の生成とオキサジリジン<sup>(10)</sup> の減少を HPLC により追跡した結果を Table 16 (p86) に示した。

#### HPLC 測定条件

カラム; Finepak Sil (日本分光)

移動相; n-ヘキサン:クロロホルム (1: 1)

流速;  $0.8 \text{ mL/min}$  測定波長;  $254 \text{ nm}$

#### GC 測定条件

カラム; PEG 2M + Terephthalic acid 5% on

chromosorb P(AW) 1m × 2Φmm

キャリヤーガス； N<sub>2</sub> 検出器； FID

### 反応速度の測定

オキサジリジン 1o<sub>a</sub> のトリエチルアミンによる分解速度の測定は、 HPLC 法で行ひた。反応は塩基遮蔽の擬一次の条件、すなはち、  $[1o_a] = 2.5 \times 10^{-4}$  M,  $[塩基] = (2 \sim 20) \times 10^{-3}$  M で行ひ、 1o<sub>a</sub> の減少を追跡し測定した。測定の時間間隔は 4~5 分とし、 12 ポイント以上の測定を行ひた。測定操作は (E)-1a の分解速度の測定で行ひた HPLC 法 (第 1 章実験の部, p. 113) に従つた。各々の測定で、 反応時間に対するクロマトグラム上のセーケ面積の対数値のプロットは、 反応完結の 95% 以上にわたって良好な直線関係 ( $r > 0.999$ ) を示した。従つて、このプロットの傾きより擬一次速度定数 ( $k_{obs}$ ) を得た。二次速度定数 ( $k_2$ ) は、  $k_{obs}$  を用ひて塩基濃度で割り求めた。すべての  $k_2$  は、 5 回以上の測定で得た  $k_2$  の平均値で評価した。

HPLC 測定条件は以下の通りである。

カラム； Cosmosil 5C<sub>18</sub> (半井化学)

移動相； アセトニトリル：水 = 3: 5

流速； 1.0ml/min 測定波長； 275nm

保持時間； (E)-10a 3.2min. (Z)-10a 2.4min

#### 第4章の実験

##### Ethyl N-benzoyl-d,L- $\alpha$ -phenylglycinate (14) の合成

室温下、無水ベンゼン (200ml) に ethyl phenylglycinate·HCl (23mmol) とトリエチルアミン (47mmol) を加え十分攪拌する。これにベンゾイルクロリド (23mmol) を徐々に加え、析出したトリエチルアミン塩酸塩を沪取し、塩をベンゼン (20ml) で2回洗浄。沪液は洗液と合せたのち水 (50ml) で2回洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥。溶媒を減圧下留去し、残渣をベンゼン-n-ヘキサンより再結晶 (Table 20, p. 132).

## 14 の 酸化的脱エトキシカルボニル反応

Method A: 室温下, 14 (3mmol) とナトリウムエトキシド (9mmol) をヘキサメチルホスホリックトリアミド (HMPA) 約 50ml に溶かし, 酸素を通じた。反応完結後, 溶媒を減圧下 60 °C 以下で留去した。残渣を p-トルエンスルホン酸水溶液 (5M) で中和したのち, 醋酸エチル (30ml) で 3 回抽出。全有機層を水 (10ml) で洗浄したのち減圧下溶媒を留去し, 残渣をベンゼンより再結晶レニミド 13を得た。

Method B: DMSO 中, 14 とカリウムセブトキシドを 1:3 の比で反応させた。反応液は Method A と同様に処理した。

Method C: Method B と同様 t-BuOK / DMSO 中, 酸素加圧下 (5kg/cm<sup>2</sup>) で 14 の反応を行った。反応液は Method A と同様に処理した。

## Ethyl N-benzenesulfonyl- $\alpha$ , $\beta$ -phenylglycinate

### (16) の 合成

無水ベンゼン (200ml) に phenylglycinate·HCl

(23mmol) とトリエチルアミン (47mmol) を加え十分攪拌する。これにベンゼンスルホニルクロリド (24mmol) を徐々に加え、室温下14時間攪拌した。析出した塩を汎取し、ベンゼン (20ml) で2回洗浄。汎液と洗液を合わせ水 (50ml) で2回洗浄し、有機層を  $MgSO_4$  で乾燥。溶媒を減圧下留去し、残渣をクロロホルム-*n*-ヘキサンより再結晶 (Table 21, p132).

### 16 の酸化的脱エトキシカルボニル反応

16 (3.8mmol) × *t*-BuOK (8.9mmol) を無水  $DMSO$  (50ml) に溶解し、これに室温下酸素を通じた。反応終了後 (約10分)，溶媒を減圧下留去し、残渣を 0.5 M *p*-トルエンスルホン酸水溶液で中和後、クロロホルム (30ml) で3回抽出した。クロロホルム層を水 (20ml) で洗い、有機層を  $MgSO_4$  で乾燥。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム-*n*-ヘキサンより再結晶し N-ベンゾイルスルホンアミド (17) を得た。

Table 20. Ethyl N-benzoyl-d,l- $\alpha$ -phenylglycinates (14)

compd	X	Y	Yield [%]	m.p. [°C]	Molecular formula or Lit. m.p. [°C]	I.R. (nujol) $\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	<sup>1</sup> H-N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ )
							$\delta$ [ppm]
14 a	H	NO <sub>2</sub>	96	144-145°	140° 52)	3305, 1730, 1635	5.81 (d, 1 H)
b	H	Cl	82	120°	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub> (317.8)	3325, 1738, 1620	5.80 (d, 1 H)
c	H	H	90	90°	89° 53)	3340, 1738, 1630	5.82 (d, 1 H)
d	H	CH <sub>3</sub>	95	102-103°	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> (297.3)	3330, 1740, 1630	5.83 (d, 1 H)
e	H	OCH <sub>3</sub>	93	119°	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> (313.4)	3320, 1742, 1636	5.80 (d, 1 H)
f	Cl	NO <sub>2</sub>	78	143°	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (362.8)	3318, 1735, 1636	5.76 (d, 1 H)
g	Cl	Cl	82	168-169°	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> (352.2)	3320, 1735, 1640	5.74 (d, 1 H)

Table 21. Ethyl-N-benzenesulfonyl-d,l- $\alpha$ -phenylglycinates (16)

compd	X	Y	Yield [%]	m.p. [°C]	Molecular formula or Lit. m.p. [°C]	I.R. (nujol) $\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	<sup>1</sup> H-N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ )
							$\delta$ [ppm]
16 a	H	NO <sub>2</sub>	89	138-140°	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (364.4)	3250, 1725, 1335, 1160	6.12 (d, 2 H) ; 4.98 (d, 2 H)
b	H	H	95	101-102°	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S (319.3)	3280, 1730, 1340, 1165	5.98 (d, 2 H) ; 5.09 (d, 2 H)
c	H	CH <sub>3</sub>	87	123°	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S (333.4)	3270, 1732, 1335, 1160	5.97 (d, 2 H) ; 4.96 (d, 2 H)

## 謝　　辞

本論文をまとめるにあたり終始御懇切なる御指導と御激励を賜りました大阪大学薬学部折井雅一郎教授に心より感謝致します。

本研究に際し直接御指導、御鞭撻を賜りました恩師飯島千之明治薬科大学教授、ならびに終始御助力と御指導を賜りました明治薬科大学須田晃治助教授に深謝致します。

また本論文に御校閲、御助言を賜りました大阪大学薬学部大森秀信助教授に深謝致します。

尙ほ本研究の途上御激励を賜りました明治薬科大学学長中野三郎教授に心より感謝致します。

実験に際し種々御便宜と御協力を頂きました若松良子修士、畠永美智子学士、ならびに明治薬科大学薬品物理化学教室教員の皆様に感謝致します。

また元素分析および各種スペクトルの測定に御便宜をはかっていただき明治薬科大学中央機器室の皆様に感謝致します。

## 引用文献

- 1) W.D.Emmons, J. Am. Chem. Soc., 78, 6208 (1956).
- 2) a) E.Schmitz, Adv. Heterocycl. Chem., 2, 83 (1963).  
 b) W.D.Emmons, Heterocycl. Compd., 19, 624 (1964).  
 c) E.Schmitz, Adv. Heterocycl. Chem., 24, 63 (1979).  
 d) M.J.Haddadin and J.P.Freeman, Heterocycl. Compd., 42, 284 (1985).
- 3) a) H.W.Wolf and D.Dolphin, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 71, 2646 (1974).  
 b) W.H.Rastetter, T.R.Gadek, J.P.Tane, and J.P.Frost, J. Am. Chem. Soc., 101, 2228 (1979).  
 c) J.W.Frost and W.H.Rastetter, J. Am. Chem. Soc., 103, 5254 (1981).
- 4) L.Yuan and T.C.Bruice, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 868.
- 5) F.Oesch, N.Kaubish, D.M.Jerina, and J.W.Dalg, Biochemistry, 10, 4858 (1971).
- 6) Y.Hata and M.Watanabe, J. Am. Chem. Soc., 101, 6671 (1979).
- 7) a) W.D.Emmons, J. Am. Chem. Soc., 79, 5739 (1957).  
 b) S.E.Dinizo and D.S.Watt, J. Am. Chem. Soc., 97, 6900 (1975).  
 c) W.H.Rastetter and J.W.Frost, Tetrahedron Lett., 1979, 3353.  
 d) W.H.Rastetter, W.R.Wagner, and M.A.Findeis, J. Org. Chem., 47, 19 (1982).  
 e) D.R.Boyd, R.Hamilton, N.T.Thompson, and M.E.Stubbs, Tetrahedron Lett., 1979, 3201.  
 f) D.R.Boyd, K.M.McCombe, and N.D.Sharma, Tetrahedron Lett., 1982, 2907.  
 g) D.R.Boyd, P.B.Coulter, R.Hamilton, N.T.Thompson, N.D. Sharma, and M.E.Stubbs, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, 2123.  
 h) D.R.Boyd, K.M.McCombe, and N.D.Sharma, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1986, 867.
- 8) a) R.J.Palmer and C.J.M.Stirling, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 338.

- b) P.Thomas and C.J.M.Stirling, J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2, 1978, 1914.
- c) R.J.Palmer and C.J.M.Stirling, J. Am. Chem. Soc., 102, 7888 (1980).
- 9) A.H.Neims, D.C.Deluca, and L.Hellerman, Biochemistry, 5, 203 (1966).
- 10) D.R.Boyd, D.C.Neil, and C.G.Watson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1975, 1813.
- 11) Y.Ogata, A.Sawaki, and N.Okumura, J. Org. Chem., 29, 1985 (1964).
- 12) M.Busch, Chem. Ber., 29, 2143 (1896).
- 13) a) H.H.Freeman, J. Am. Chem. Soc., 83, 2900 (1961).  
b) E.D.Bergmann, E.Gil-Av, and S.Pinchas, J. Am. Chem. Soc., 75, 68 (1953).
- 14) a) K.B.Wiberg, Chem. Revs., 55, 713 (1955).  
b) F.H.Westheimer, Chem. Revs., 61, 265 (1961).  
c) W.H.Saunders,Jr., "Technique of Chemistry, Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions", Vol. 6, Part 1, ed. by E.S.Lewis, Wiley, New York, 1974, p.211.
- 15) a) W.Burton, L.B.Sims, and D.J.McLennan, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1974, 1763.  
b) T.Hassan, L.B.Sim, and A.Fry, J. Am. Chem. Soc., 105, 3969 (1983).
- 16) Y.Yano and S.Oae, Tetrahedron, 27, 27 (1970).
- 17) J.F.Cotzee and G.R.Padmanabhan, J. Am. Chem. Soc., 87, 5005 (1965).
- 18) D.D.Perin, B.Dempsey, and E.P.Sergeant, "pKa Prediction for Organic Acids and Bases", Chapman and Hall, London, 1981.
- 19) a) H.K.Hall,Jr., J. Am. Chem. Soc., 79, 5441 (1957).  
b) G.Perraut, Can. J. Chem., 45, 1068 (1967).
- 20) a) D.J.McLennan and R.J.Wong, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1978, 1914.  
b) A.B.N.Gray, and D.J.McLennan, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1974, 1377.

- c) H.F.Koch, D.B.Dahlberg, A.G.Toczko, and R.L.Solsky, J. Am. Chem. Soc., 95, 2029 (1973).
- d) F.Bordwell, J.Weinstock, and T. F.Sullivan, J. Am. Chem. Soc., 93, 4728 (1971).
- e) J.Crosby and C.J.M.Stirling, J. Chem. Soc., B, 1970, 671.
- f) J.Crosby and C.J.M.Stirling, J. Chem. Soc., B, 1970, 686.
- 21) H.Ohmori, C.Ueda, K.Yoshida, M.Masui, and M.Yamauchi, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1977, 1437.
- 22) R.A.Y.Jones, "Physical and Mechanistic Organic Chemistry", Cambridge University , Cambridge, p. 39, 1979.
- 23) a) R.A.Bartsch and R.B.Cho, J. Am. Chem. Soc., 101, 3587 (1979).  
b) J.Banger, A.F.Cockerill, and G.L.O.Davis, J. Chem. Soc., B, 1971, 498.
- 24) E.Baciocchi, P.Percci, and C.Rol, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1975, 329.
- 25) a) W.H.Saunders, Acc. Chem. Res., 9, 19 (1976).  
b) F.G.Bordwell, Acc. Chem. Res., 5, 374 (1972).  
c) E.Baciocchi, Acc. Chem. Res., 12, 430 (1979).
- 26) T.Yoshida, Y.Yano, and S.Oae, Tetrahedron, 27, 5342 (1971).
- 27) D.R.Crist, G.J.Jordan, D.W.Moor, J.A.Hashmall, A.P.Borsetti, and S.A.Turujman, J. Am. Chem. Soc., 105, 4136 (1983).
- 28) J.F.Cannon, J.Daly, J.V.Silvertun, D.R.Boyd, and D.M.Jerina, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1972, 1137.
- 29) R.V.Hoffman and E.L.Belfoure, J. Am. Chem. Soc., 101, 5687 (1979).
- 30) Reference 29, p 5690 and references cited therein.
- 31) a) M.F.Hawthorne and R.D.Straum, J. Org. Chem., 22, 1263 (1957).  
b) A.Padwa, J. Am. Chem. Soc., 87, 4365 (1965).
- 32) J.F.Bunnell, "Technique of Chemistry, Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions", Vol. 6, Part 1, ed. by E.S.Lewis, Wiley, New York, 1974, p.424.
- 33) B.R.Cho, S.K.Namgoong, and R.A.Bartsch, J. Org. Chem., 51, 1320 (1986) and references cited therein.
- 34) a) H.F.Koch and D.B.Dahlberg, J. Am. Chem. Soc., 102, 6102 (1980).

- b) H.F.Koch, D.J.McLennan, J.G.Koch, W.Tumas, B.Dobson and N.H. Koch, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 1930 (1983).
- c) H.F.Koch, *Acc. Chem. Res.*, 17, 137 (1984).
- 35) J.S.Splitter and M.Calvin, *J. Org. Chem.*, 23, 651 (1958).
- 36) C.Berzechi and M.Mostwicz, *J. Org. Chem.*, 40, 3878 (1975).
- 37) W.H.Pirkle and P.I.Rinaldi, *J. Org. Chem.*, 42, 3217 (1977).
- 38) a) Rubottom, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 3387.  
b) M.Newcomb and R.H.Reeder, *J. Org. Chem.*, 45, 1489 (1980).
- 39) D.S.Kemp, "The Peptides, Analyses, Synthesis and Biology", Vol. 1, ed. by E.Gross and J.Meienhofer, Academic Press, New York, 1979, p.315.
- 40) G.A.Russell, E.G.Janzen, A.G.Bemis, E.J.Geels, A.J.Moye, S.Mak, and E.T.Strom, *Adv. Chem. Ser.*, 51, 112 (1964).
- 41) C.W.C.Stein and A.R.Day, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 1942 (1942).
- 42) A.L.J.Beckwith, "The Chemistry of Amides", ed. by J.Zabicky, Interscience, New York, 1970, p.73.
- 43) B.C.Challis, "The Chemistry of Amides", ed. by J.Zabicky, Interscience, New York, 1970, p.731.
- 44) Q.E.Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5841 (1951).
- 45) R.A.Abramovitch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1974, 2589.
- 46) N.P.Aktaev, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, 1974, 2272.
- 47) J.F.O.Donnell, J.T.Ayres, and C.K.Mann, *Anal. Chem.*, 37, 1162 (1965).
- 48) N.Bjerrum, and L.Zrchmeister, *Ber. Deut. Chem. Gesell.*, 56, 894 (1923).
- 49) R.G.Pews, *J. Org. Chem.*, 32, 1628 (1968).
- 50) L.Fridman and A.T.Jurewicz, *J. Org. Chem.*, 33, 1254 (1968).
- 51) *Org. Syn., Coll. Vol. 3*, p.88.
- 52) A.W.Ingelsoll and R.Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, 44, 2930 (1922).
- 53) S.G.Cohen, R.M.Schulz, and W.Weinstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 5315 (1966).