

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7039025号
(P7039025)

(45)発行日 令和4年3月22日(2022. 3. 22)

(24)登録日 令和4年3月11日(2022. 3. 11)

(51)Int. Cl.

C 0 7 D 263/24 (2006. 01)
C 0 7 B 61/00 (2006. 01)

F I

C 0 7 D 263/24
C 0 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 5 (全 12 頁)

(21)出願番号 特願2018-97676(P2018-97676)
 (22)出願日 平成30年5月22日(2018. 5. 22)
 (65)公開番号 特開2019-202948(P2019-202948A)
 (43)公開日 令和1年11月28日(2019. 11. 28)
 審査請求日 令和3年2月17日(2021. 2. 17)

(73)特許権者 598096991
 学校法人東京農業大学
 東京都世田谷区桜丘1丁目1番1号
 (74)代理人 100110249
 弁理士 下田 昭
 (74)代理人 100113022
 弁理士 赤尾 謙一郎
 (72)発明者 松島 芳隆
 東京都世田谷区桜丘一丁目1番1号 東京
 農業大学内
 審査官 二星 陽帥

最終頁に続く

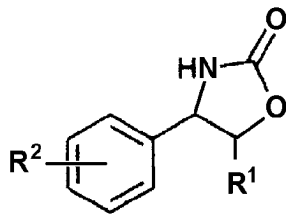
(54)【発明の名称】 2-オキサゾリジノン化合物の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(化1.1)

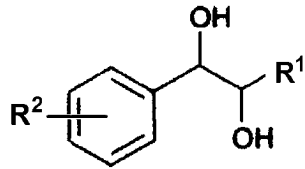
【化1.1】



(式中、 R^1 は、 $-(CH_2)_nOR^5$ (式中、 R^5 は、水素原子、又は水酸基の保護基を表し、 n は1~6の整数を表す。)又は $-(CH_2)_mCOOR^6$ (式中、 R^6 は、炭素数が1~4のアルキル基を表し、 m は1~6の整数を表す。)を表し、 R^2 は、水素原子、炭素原子数1~6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、又は炭素原子数1~6の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基、 $-NO_2$ 又はハロゲン原子を表す。)で表される2-オキサゾリジノン化合物の製造方法であって、

(a)一般式(化2)

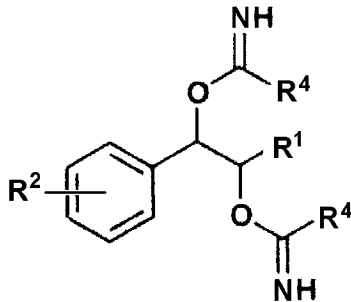
【化 2】



(式中、 R^1 及び R^2 は上記と同様に定義される。) で表されるジオール化合物を一般式 $R^4 - C N$

(式中、 R^4 は、アリール基、アルキル基、又はトリハロメチル基を表す。) で表されるシアン化合物を用いてイミダート化して一般式 (化 1.3.)

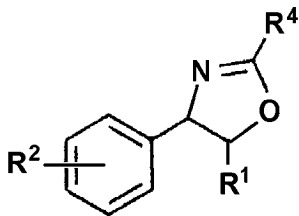
【化 1.3】



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は上記と同様に定義される。) で表されるイミデートエステル化合物を得る工程、

(b) 酸又はシリカゲルの存在下で、該イミデートエステル化合物の分子内環化反応により一般式 (化 1.4.)

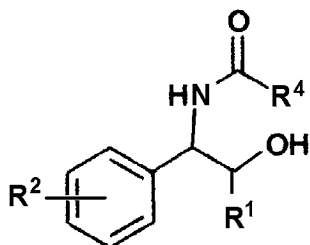
【化 1.4】



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は上記と同様に定義される。) で表されるオキサゾリン化合物を得る工程、

(c) これに水を加えて、該オキサゾリン化合物を加水分解して一般式 (化 1.5.)

【化 1.5】



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は上記と同様に定義される。) で表される 2-ヒドロキシアミド化合物を得る工程、及び

(d) 塩基を加えて、該 2-ヒドロキシアミド化合物をオキサゾリジノン化することにより一般式 (化 1.1.) で表される 2-オキサゾリジノン化合物を得る工程、から成る方法。

【請求項 2】

工程 (b) と工程 (c) を酸と水を用いることにより一段階で行う請求項 1 に記載の方法

。

【請求項3】

工程(a)において、塩基としてDBU、水素化ナトリウム、又はカリウムt-ブトキシドを用いる、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

工程(b)で用いる酸が、ルイス酸、三フッ化ホウ素・エーテル錯体 $BF_3 \cdot OEt_2$ 、塩化ジエチルアルミニウム、又はメタンスルホン酸である請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

工程(d)で用いる塩基が、DBU、水素化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド又はTBABFである請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、サイトキサゾンなどの2-オキサゾリジノン化合物を製造するための新規な方法に関する。

【背景技術】

【0002】

サイトキサゾン(後記の一般式(化6)の化合物5)は、広島県の土壌由来の放線菌ストレプトマイセス属の一種より単離された微生物代謝産物であり、2-オキサゾリジノン環を含む化合物である(特許文献1等)。この化合物は、選択的なサイトカイン調節因子として同定されたものであり、アレルギーを引き起こす中心となるTh2細胞伝達経路を抑制することで免疫抑制効果を示し、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎症などに効果が期待される。その高い生物活性のため、サイトキサゾンやその異性体の合成法の開発は注目されてきた。サイトキサゾンの異性体については、いくつかの合成法が報告されている(特許文献2、非特許文献1等)。また、サイトキサゾンの4種の立体異性体の間で活性に差は認められないという報告がある(非特許文献2)。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

30

【特許文献1】特開平11-209355

【特許文献2】特開2000-86639

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Molecules 2016, 21, 1176/1-1176/21.

【非特許文献2】Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 1237-1239

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、アリルアルコールなどの入手容易な原料を用いて、短工程で効率よく、有用なサイトキサゾンなどの2-オキサゾリジノン化合物(後記の一般式(化1)で表される)の合成が達成できるルートの開発が望ましい。この事実に興味を持った本発明者らは、サイトキサゾンを含む2-オキサゾリジノン化合物のスケールアップ可能で実用的な新規の合成法を提供することを目的とした。

40

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記課題を検討した結果、光学活性ジオールをイミダート化してイミデートエステル化合物に変換し、イミデートエステル化合物の分子内環化反応によりオキサゾリジノン環を有するオキサゾリン化合物に導き、このオキサゾリン化合物からβ-ヒドロキシアミド化合物4を経て、2-オキサゾリジノン化合物5に導くという合成経路を考え

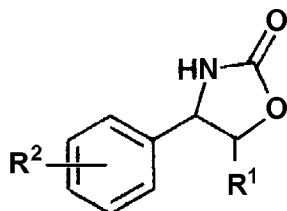
た（後記の一般式（化6）参照）。

その結果、発明者らは、入手容易なアリルアルコールを原料とし、短工程で効率よく、サイトキサゾンなどの2-オキサゾリジノン化合物を合成することができることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0007】

即ち、本発明は、一般式（化1.1）

【化1.1】

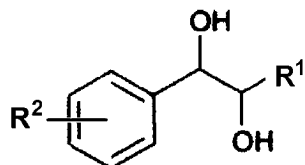


（式中、 R^1 は、 $-(CH_2)_nOR^5$ （式中、 R^5 は、水素原子、又は水酸基の保護基を表し、 n は1～6の整数を表す。）又は $-(CH_2)_mCOOR^6$ （式中、 R^6 は、炭素数が1～4のアルキル基を表し、 m は1～6の整数を表す。）を表し、 R^2 は、水素原子、炭素原子数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、又は炭素原子数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基、 $-NO_2$ 又はハロゲン原子を表す。）で表される2-オキサゾリジノン化合物の製造方法であって、

20

（a）一般式（化2）

【化2】



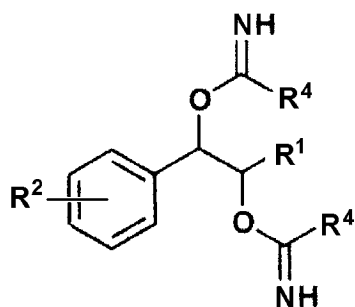
（式中、 R^1 及び R^2 は上記と同様に定義される。）で表されるジオール化合物を一般式

R^4-CN

（式中、 R^4 は、アリアル基、アルキル基、又はトリハロメチル基を表す。）で表されるシアン化合物を用いてイミダート化して一般式（化1.3）

30

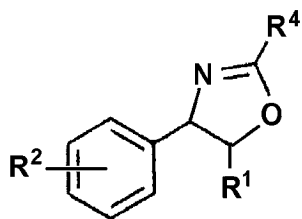
【化1.3】



（式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は上記と同様に定義される。）で表されるイミデートエステル化合物を得る工程、

（b）酸又はシリカゲルの存在下で、該イミデートエステル化合物の分子内環化反応により一般式（化1.4）

【化14】

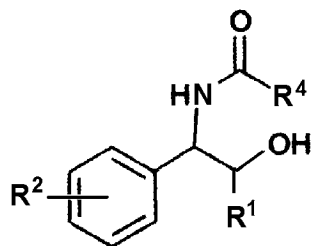


(式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は上記と同様に定義される。)で表されるオキサゾリン化合物を得る工程、

10

(c) これに水を加えて、該オキサゾリン化合物を加水分解して一般式(化15)

【化15】



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は上記と同様に定義される。)で表される - ヒドロキシアミド化合物を得る工程、及び

20

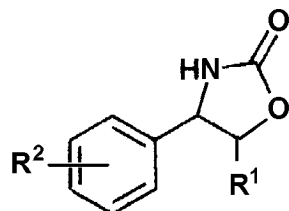
(d) 塩基を加えて、該 - ヒドロキシアミド化合物をオキサゾリジノン化することにより一般式(化11)で表される2 - オキサゾリジノン化合物を得る工程、から成る方法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明は、下記(a)~(d)の4工程から成る一般式(化11)

【化11】



で表される2 - オキサゾリジノン化合物の製造方法である。

式中、 R^1 は、 $-(CH_2)_nOR^5$ を表す。

R^5 は、水素原子、又は水酸基の保護基、好ましくは水素原子を表す。この水酸基の保護基としては、TBS (t-ブチルジメチルシリル基)などのシリル基、THP (テトラヒドロピラニル基)などのアセタール基、ベンジル基などの置換又は非置換のアルキル基などが挙げられる。

40

n は1~6、好ましくは1~2の整数を表す。

又は、 R^1 は、 $-(CH_2)_mCOOR^6$ を表す。

R^6 は、炭素数が1~4のアルキル基を表す。好ましいアルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基などが挙げられる。

m は1~6、好ましくは1~2の整数を表す。

【0009】

R^2 は、水素原子、炭素原子数1~6の直鎖又は分岐鎖、好ましくは直鎖のアルキル基、又は炭素原子数1~6の直鎖又は分岐鎖、好ましくは直鎖のアルコキシ基、 $-NO_2$ 又はハロゲン原子を表し、好ましくは水素原子、又は炭素原子数1~6の直鎖のアルコキシ

50

基を表す。

このアルキル基として、メチル基、エチル基、イソプロピル基などが挙げられる。

このアルコキシ基として、メチル基、エチル基、イソプロピル基などが挙げられる。

このハロゲン原子は、好ましくは塩素原子である。

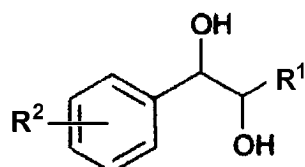
また、 R^2 は、好ましくは2 - オキサゾリジノン環のパラ位に位置する。

【0010】

工程 (a)

この工程では、出発物質として、下記一般式(化2)で表されるジオール化合物を用いる。

【化2】



式中、 R^1 及び R^2 は上記と同様に定義される。

【0011】

この工程では、このジオール化合物をシアン化合物を用いてイミダート化する。

このシアン化合物は下記一般式で表される。

$R^4 - CN$

式中、 R^4 は、アリール基、アルキル基、又はトリハロメチル基を表し、好ましくはトリハロメチル基を表す。アリール基としては、好ましくはフェニル基が挙げられ、アルキル基としては、好ましくはメチル基が挙げられ、トリハロメチル基としては、好ましくは $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ などが挙げられる。

【0012】

このイミダート化反応においては、塩基を用いることが好ましい。

この塩基としては、カリウムt - ブトキシド(t - BuOK)、ナトリウムエトキシドなどの金属アルコキシドや水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属ヒドリド、そのほか、ジアザビスクロウンデセン(DBU)ジアザビスクロノネン(DBN)ジアザビスクロオクタン(DABCO)等のアミン塩基が挙げられる。

反応温度は0 以下が好ましく、特にカリウムt - ブトキシドを使用する場合は、- 20 から - 100 付近が適している。

当該反応は、塩化カルシウム管を取り付けるなど、無水反応条件下で行うことが好ましいが、特に塩基として金属アルコキシドや金属ヒドリドを利用する場合にはアルゴン雰囲気下で行うことが望ましい。

使用できる溶媒はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などの塩素系などの有機溶媒である。他に、エタノールやt - ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒も使用可能である。

【0013】

その結果、下記一般式(化13)で表されるイミデートエステル化合物が得られる。

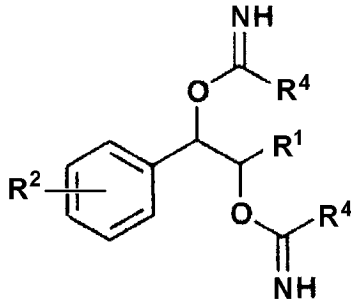
10

20

30

40

【化 1 3】



式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は上記と同様に定義される。

【0014】

工程 (b)

この工程では、上記イミデートエステル化合物の分子内環化反応によりオキサゾリン化合物を得る。この工程は酸又はシリカゲルの存在下、好ましくは酸の存在下で行われる。

この酸としては、ルイス酸やプロトン酸を用いることができ、具体的には、三フッ化ホウ素・エーテル錯体 $B F_3 \cdot O E t_2$ 、塩化ジエチルアルミニウム、メタンスルホン酸などを用いることができる。

また、酸を用いずに、シリカゲルを用いてもこの反応は進行する。

この反応のその他の一般的条件は以下のとおりである：

溶媒：使用できる溶媒はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などの塩素系などの有機溶媒である。

酸の濃度：1 mM ~ 100 mM 程度

反応基質の濃度：1 mM ~ 500 mM 程度

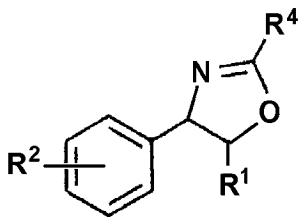
反応温度：-20 ~ 50 程度

反応時間：数分 ~ 数日程度

【0015】

その結果、下記一般式 (化 1 4) で表されるオキサゾリン化合物が得られる。

【化 1 4】



式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は上記と同様に定義される。

【0016】

工程 (c)

この工程では、工程 (b) の系に水を加えて、該オキサゾリン化合物を加水分解する。

この工程では、反応系に工程 (b) の反応系に存在している酸 (三フッ化ホウ素・エーテル錯体 $B F_3 \cdot O E t_2$ 、塩化ジエチルアルミニウム、メタンスルホン酸など) 又はシリカゲルが必要である。

この反応のその他の一般的条件は以下のとおりである：

加える水の量：10 当量ほど ~ 大過剰まで

反応温度：-20 ~ 50 程度

反応時間：数分 ~ 数日程度

【0017】

その結果、下記一般式 (化 1 5) で表される α -ヒドロキシアミド化合物が得られる。

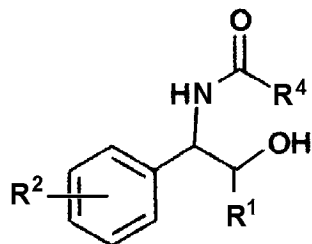
20

30

40

50

【化15】



式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は上記と同様に定義される。

10

【0018】

工程(c)は、酸と水を用いることにより、工程(b)とは別個に行ってもよい。その条件は上記のとおりである。

また、工程(b)と工程(c)とは、酸と水を用いることにより一段階で行ってもよい。その条件は上記のとおりである。

【0019】

工程(d)

この工程では、塩基を加えて、該 - ヒドロキシアミド化合物をオキサゾリジノン化することにより一般式(化1)で表される2 - オキサゾリジノン化合物を得る。

20

この塩基として、ジアザビシクロウンデセン(DBU)ジアザビシクロノネン(DBN)ジアザビシクロオクタン(DABCO)等のアミン塩基が挙げられる。そのほか、カリウムt-ブトキシド(t-BuOK)、ナトリウムエトキシドなどの金属アルコキシドや水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属ヒドリドなどを用いることができる。また、フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)なども用いることができる。

この反応のその他の一般的条件は以下のとおりである：

溶媒：使用できる溶媒はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などの塩素系などの有機溶媒である。

他の添加剤：

30

塩基の濃度：1 mM ~ 100 mM 程度

反応基質の濃度：1 mM ~ 500 mM 程度

反応温度：-20 ~ 50 程度

反応時間：数分から数日程度

【実施例】

【0020】

以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。

下記実施例中、融点はYanaco MP-500Pで測定した未補正の値である。NMRスペクトルはJEOL ECX 400分光計で測定した。 ^1H -および ^{13}C NMRスペクトルの化学シフトの報告値は、内部標準物質テトラメチルシラン ($\delta_{\text{H}} = 0$) あるいは溶媒のシグナル (CDCl_3 $\delta_{\text{C}} = 77.0$, アセトン- d_6 $\delta_{\text{C}} = 29.8$) を基準として報告した。IRスペクトルはFT IR分光計Shimadzu IRPrestige-21にて測定した。旋光度はRudolph Research AnalyticalのAUTOPOL 4Tにて測定し、比旋光度の値を $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ の単位で報告した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーは関東化学のシリカゲル60 N (spherical, neutral, 40-50 mm)を用いて行った。無水溶媒(アセトニトリル、ジクロロメタンおよびテトラヒドロフラン)は和光純薬工業から購入し、そのまま使用した。

40

【0021】

製造例1

実施例1で出発物質として用いたジオール化合物1を以下のようにして合成した。

水(150 mL)およびtert-ブチルアルコール(100 mL)の溶液に、市販のAD-mix- (25.1

50

g) (シグマアルドリッチ製、AD-mix-)とメタンスルホンアミド (1.71 g, 18.0 mmol) (和光純薬工業株式会社製、メタンスルホンアミド)を加え、室温で約10分撹拌した。溶液を冷却し(bath temp 0)た後、アルケン (5.00 g, 18.0 mmol) のtert-ブチルアルコール(100 mL)の溶液を滴下し、冷却したまま7時間撹拌した。亜硫酸ナトリウム7水和物 (23.95 g, 95.0 mmol)を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層は2 M の水酸化カリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。ろ過にて乾燥剤を除き、エバポレーターにより減圧下濃縮、得られた粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2)により精製し、ジオール化合物1 (4.67 g, 83%)を無色の液体として得た。得られた化合物のスペクトルデータ ($^1\text{H-NMR}$)は文献と良い一致を示した。

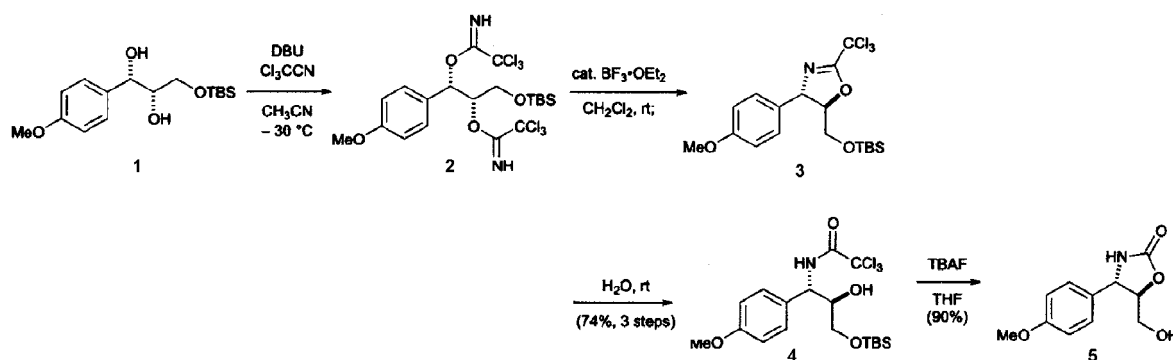
10

【0022】

実施例1

本実施例では、ジオール化合物1から4-epi-サイトキサゾン5 ((4S,5R)-5-(hydroxymethyl)-4-(4-methoxyphenyl)oxazolidin-2-one (4-epi-Cytooxazone))を合成した。その反応経路を下記に示す。

【化6】



【0023】

製造例1で得たジオール化合物1(49.1 mg, 0.153 mmol)の無水アセトニトリル溶液 (1.0 mL)にトリクロロアセトニトリル (和光純薬工業株式会社製、和光特級トリクロロアセトニトリル) (310 μL , 3.09 mmol)を加えた後、塩化カルシウム管を取り付け、反応液を冷却し(bath temp -30)撹拌しながらDBU (和光純薬工業株式会社製、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン) (50.5 μL , 0.338 mmol)を滴下した。反応液を約30分撹拌を続けた後、氷冷水にあけ酢酸エチルで抽出した。得られた有機層は水及び飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。ろ過にて乾燥剤を除き、エバポレーターにより減圧下濃縮、シリカゲル濾過してbis-イミダート2を得た。

30

得られたbis-イミダート2の各種分析データを示す: $\{^1\text{H NMR}$ (399.8 MHz, CDCl_3) 8.33 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 5.42 (ddd, $J = 4.0, 3.6, 7.4$ Hz, 1 H), 3.86 (dd, $J = 4.0, 11.5$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.50 (dd, $J = 4.0, 11.1$ Hz 1 H), 0.88 (s, 9 H), -0.15 (s, 6 H)}.

40

【0024】

上記で得られたbis-イミダート2はさらなる精製を行わず使用した。得られたbis-イミダート2を無水ジクロロメタン (2.9 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下にて撹拌しながら三フッ化ホウ素・エーテル錯体 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (和光純薬工業株式会社製、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体) (7.6 μL , 0.060 mmol)を滴下した。室温下で約1時間撹拌した後、反応液に水(39 μL , 0.22 mmol)を加え、さらに約18時間撹拌を続けた。

ここで反応物を取り出してその構造を分析した。反応物はオキサゾリン3 ((4S,5R)-5-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)methyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2- (trichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole)であった。その各種分析データを示す。colorless oil; $[\text{D}]_D^{24.6}$ - 113 $^\circ$ (c 0.993, CHCl_3); max (neat) 2955, 2930, 2857, 1661, 1514, 1252, 1138,

837, 793, 779 cm^{-1} ; ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3) 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 5.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.72 (ddd, $J = 3.9, 4.1, 7.2$ Hz, 1 H), 3.95 (dd, $J = 4.1, 11.4$ Hz, 1 H), 3.83 (dd, $J = 4.1, 11.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, CDCl_3) 162.6, 159.4, 132.6, 127.8, 144.3, 91.1, 71.0, 63.1, 55.3, 25.8, 18.3, 5.4, 5.5; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{Si}$: C, 49.27; H, 5.97; N, 3.19. Found: C, 49.04; H, 5.77; N, 3.21%.

【 0 0 2 5 】

この反応液に水を追加し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層は飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。ろ過にて乾燥剤を除き、エバポレーターにより減圧下濃縮、得られた粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル = 4:1）により精製し、無色固形物（トリクロロアセタミド4（N-((1S,2R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)propyl)-2,2,2-trichloroacetamide）(51.3 mg, 74 %)を得た。

10

得られた(1S,2R)トリクロロアセタミド4の各種分析データを示す: mp 80.9-82.0 ; $[\alpha]_D^{24.6} + 34.1^\circ$ (c 1.00, CHCl_3); max (KBr) 3406, 2955, 2930, 1713, 1514, 1504 cm^{-1} ; ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3) 7.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 4.88 (dd, $J = 3.7, 7.8$ Hz, 1 H), 3.99 (ddd, $J = 4.1, 4.1, 6.9$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67 (dd, $J = 4.5, 10.1$ Hz, 1 H), 3.53 (dd, $J = 6.9, 10.1$ Hz, 1 H), 2.62 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, CDCl_3) 161.4, 159.3, 130.5, 128.0, 114.2, 92.8, 73.8, 63.9, 55.4, 55.3, 25.8, 18.3, 5.4, 5.5; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{Si}$: C, 47.32; H, 6.18; N, 3.07. Found: C, 47.50; H, 5.98; N, 3.22%.

20

【 0 0 2 6 】

なお、より高極性の異性体である(1R,2R)トリクロロアセタミド4'を極微量だが得ることができた。

得られた(1R,2R)トリクロロアセタミド4'の各種分析データを示す: ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3) 8.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 5.10 (dd, $J = 4.3, 7.8$ Hz, 1 H), 3.94 (ddd, $J = 2.1, 2.3, 4.1$ Hz, 1 H), 3.70 - 3.62 (m, 1 H), 3.56 - 3.48 (m, 1 H), 2.10 - 2.03 (m, 1 H, exchangeable with D_2O), 0.93 (s, 9H), 0.17 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H). Data in the presence of D_2O : 3.64 (dd, $J = 1.8, 11.9$ Hz, 1 H) and 3.51 (dd, $J = 3.7, 11.9$ Hz, 1 H).

30

【 0 0 2 7 】

得られたトリクロロアセタミド4(334.4 mg, 0.73 mmol)を無水テトラヒドロフラン(6.7 mL)に溶解し、塩化カルシウム管を取り付けた後、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 1.1 mL, 1.1 mmol) (シグマアルドリッチ製、テトラブチルアンモニウムフルオリド溶液)を室温下で滴下した。反応液をさらに約4時間攪拌した後、水にあげ酢酸エチルで抽出した。得られた有機層は水及び飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。ろ過にて乾燥剤を除き、エバポレーターにより減圧下濃縮、得られた粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製し、4-epi-サイトキサゾン5(153.5 mg, 90%)を無色固形物として得た。データ測定用のサンプル（無色針状結晶）はメタノールから再結晶することによって得た。

40

mp 159.8-161.4 ; $[\alpha]_D^{25.3} - 32.7^\circ$ (c 0.998, MeOH) [cf. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 4203-4206.: mp 161.5-162.5 , $[\alpha]_D^{28} - 30.4$. (c 1.01, MeOH); antipode: J. Org. Biomol. Chem. 2004, 2, 1549-1553.) : mp 158-160 , $[\alpha]_D^{23} + 28.6$ (c 1.0, MeOH)]; max (KBr) 3244, 3144, 1757, 1514, 1252, 1101, 1022, 831 cm^{-1} ; ^1H NMR (399.8 MHz, acetone- d_6) 7.33 (dd, $J = 8.7$ Hz 2 H), 6.96 (dd, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.94 (br, s, 1 H), 4.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.32 (dd, $J = 6.0, 6.4$ Hz 1 H), 4.25 (d

50

dd, J = 4.1, 4.1, 6.4 Hz 1 H), 3.82 (ddd, J = 4.1, 6.0, 12.4 Hz 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.72 (ddd, J = 4.1, 6.4, 12.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) 160.6, 159.0, 133.9, 128.4, 115.0, 85.6, 62.4, 57.6, 55.6; Anal. Calcd for C₁₁H₁₃N₄: C, 59.19; H, 5.87; N, 6.27. Found: C, 59.14; H, 5.70; N, 6.44%.

フロントページの続き

特許法第30条第2項適用 2017年12月1日に、下記インターネットにてTetrahedron Letters誌の発表内容「Short synthesis of epi-cytoxazone via oxazoline formation through intramolecular benzylic substitution of a bis-trichloroacetimidate (ビス-トリクロロアセトイミダートの分子内ベンジル置換反応によるオキサゾリン環形成を介したepi-サイトキサゾンの短工程合成)の要約とその予定原稿が発表された。 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403917314910>

(56)参考文献 特開2000-086639(JP, A)

特表平09-507844(JP, A)

特開2008-001625(JP, A)

MIRANDA, I. L. et al., Synthesis Approaches to (-)-Cytosaxone, a Novel Cytokine Modulator, and Related Structures, *Molecules*, 2016年, Vol. 26, pp. 1176/1-21

SIROTKINA, J. et al., Synthesis of Alkynyl-Glycinols by Lewis Acid Catalyzed Propargylic Substitution of Bis-Imidates, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015年, Vol. 31, pp. 6900-6908

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 263/24

C07B 61/00

CAPLUS/REGISTRY/CASREACT(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDreamIII)