

N-6

酸塩基共存不均一系反応によるイソオキサゾール誘導体の簡便な合成法の開発

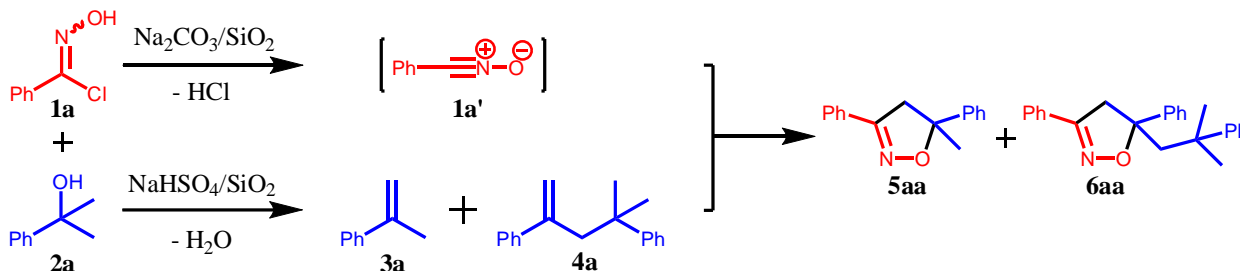
Development of a facile method for the synthesis of isoxazole derivatives by acid-base coexistence heterogeneous reaction

○公野臨¹, 青山忠², 早川麻美子², 伊藤賢一³*Nozomi Kono¹, Tadashi Aoyama², Mamiko Hayakawa², Ken-ichi Itoh³

Abstract: Recently we have developed a facile method for the synthesis of isoxazole derivatives using α -nitro ketones and alcohols in the presence of $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$. The applicable range of substrates using this method however is narrow, it gave only 3-acyl-dihydroisoxazoles. In order to expand the range of substrate applications, we tried to develop a novel method for the synthesis of isoxazole derivatives from *N*-hydroxybenzimidoyl chloride and alcohols using an acid- and a base- supported reagent system, $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ - $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{SiO}_2$. Expected isoxazole derivatives have obtained in good yields via the formation of nitrile oxide and alkenes.

1. 緒言

イソオキサゾール誘導体は、その一部に抗菌^[1]等の薬理活性を示すものがあることから医薬分野等で注目されている。現在までにその合成法はいくつか報告されており、例えばニトリルオキシドとアルケン等との1, 3-双極子付加環化によるものが多く報告されている。先に我々はシリカゲル担持硫酸水素ナトリウム ($\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$)存在下、 α -ニトロケトンとアルコールを同一系内に共存させ、脱水反応によってニトリルオキシドとアルケンを系内で同時に発生させ、それらの付加環化によってイソオキサゾール誘導体を得る環境調和型の新規合成法を開発した^[2]。しかし本法では3位にアシル基を有する化合物しか得られないという課題があった。そこで本研究では、*N*-ヒドロキシベンズイミドイルクロリドとアルコールを出発原料とし、シリカゲル担持炭酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{SiO}_2$)と $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ を用いた酸塩基共存不均一系反応によるイソオキサゾール誘導体の合成を検討した。



Scheme 1. Synthesis of **5aa** from **1a** and **2a** in the presence of $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{SiO}_2$ - $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$

2. 実験方法

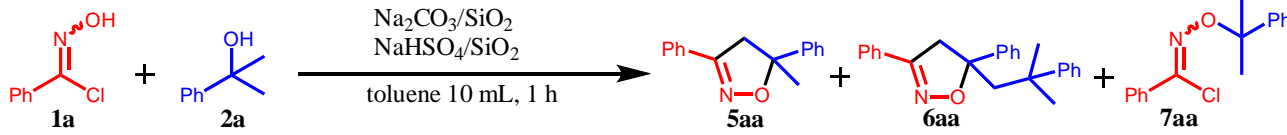
2.1 イソオキサゾール誘導体の合成：トルエン 10 mL 中、*N*-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド[**1a**]1 mmol, 2-フェニル-2-プロパノール[**2a**], $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{SiO}_2$ (1.35 mmol/g)および $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ (2.10 mmol/g)を加えて1時間加熱攪拌した。反応終了後、ろ過によって担持試薬を取り除き、エバポレーターで溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離を行った。単離した生成物の構造は¹H及び¹³C NMRを解析することで決定した。条件検討における収率は内部標準物質としてテトラデカンを用いた検量線法によって**1a**の使用量を基準として求めた。

2.2 $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{SiO}_2$ の調製：ワコーゲル[®]C-200 (16.82 g), 炭酸ナトリウム (3.18 g/30 mmol)を純水 100 mL 中で30分攪拌させたのち、エバポレーターで水を留去した。担持試薬に残った水分量が10 wt%になるまで室温で減圧乾燥を行った。

2.3 $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ の調製：ワコーゲル[®]C-200 (10.00 g), 硫酸水素ナトリウム一水和物 (4.14 g/30 mmol)を純水 100 mL 中で30分攪拌させたのち、エバポレーターで水を留去した。その後120 °Cで5時間減圧乾燥を行った。

1：日大理工・院(前)・応化、College of Science and Technology, CST., Nihon-U. 2：日大理工・教員・応化、College of Science and Technology, CST., Nihon-U. 3：日大理工・教員・一般、College of Science and Technology, CST., Nihon-U.

3. 結果および考察

Table 1. Optimization of the reaction condition for the synthesis of **5aa**^{a)}


Run	Na ₂ CO ₃ /SiO ₂ g (mmol)	NaHSO ₄ /SiO ₂ g (mmol)	2a (mmol)	Temp (°C)	5aa (%) ^{b)}	6aa (%) ^{b)}	7aa (%) ^{b)}
1	0.50 (0.68)	1.43 (3.00)	3.0	80	26	7	11
2	0.50 (0.68)	0.48 (1.0)	3.0	80	51	3	16
3	0.50 (0.68)	0.24 (0.50)	3.0	80	71	2	5
4	0.50 (0.68)	0.24 (0.50)	1.0	80	45	1	8
5	0.50 (0.68)	0.24 (0.50)	3.0	60	62	2	5
6	0.50 (0.68)	0.24 (0.50)	3.0	reflux	66	2	6
7	0.37 (0.50)	0.24 (0.50)	3.0	80	76	2	6
8	0.37 (0.50)	0.14 (0.30)	3.0	80	75	1	6
9	0.37 (0.50)	0.14 (0.30)	3.0	reflux	67	1	5
10	0.37 (0.50)	0.05 (0.10)	3.0	80	62	1	3

a) A mixture of **1a** (1.0 mmol), **2a**, NaHSO₄/SiO₂ (2.10 mmol/g) and Na₂CO₃/SiO₂ (1.35 mmol/g) was stirred in toluene (10 mL).

b) Determined by GC analysis using Tetradecane as internal standard.

始めに、**1a** と **2a** を用いた反応をモデル反応として最適条件の検討を行った (Table 1).

1a 1 mmol, **2a** 3 mmol, Na₂CO₃/SiO₂ 0.50 g (0.68 mmol)及び NaHSO₄/SiO₂ 1.43 g (3.00 mmol) を用いて反応を行ったところ、**5aa**, **6aa**, **7aa** がそれぞれ、26, 7, 11 %の収率で得られた (Run 1). 酸担持試薬の使用量を減少させるにつれ、**5aa** の収率が向上することが判明した (71 %, Runs 2 and 3). NaHSO₄/SiO₂ 0.24 g (0.50 mmol)を用いた反応では、**1a**'が二量化した

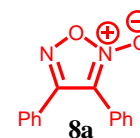
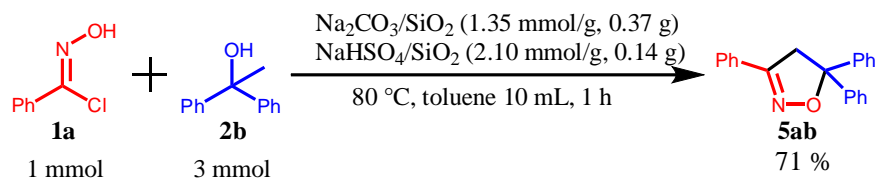


Fig 1. Diphenylfuroxan

8a (Fig. 1). また **2a** の使用量や (Run 4), 反応温度の検討 (Runs 5 and 6)を行ったが、いずれの反応も **5aa** の収率は低下する結果となった. そこで Run 3 の条件を基に、塩基担持試薬の使用量を減少させたところ、**5aa** の収率が若干向上し、さらに NaHSO₄/SiO₂の使用量を 0.14 g (0.30 mmol)に減らしても同程度の収率となることが判明した (Runs 7 and 8). 以上の結果より、Run 8 の条件下で **2a** の代わりに 1, 1-ジフェニルエタノール[**2b**]を用いた反応を行ったところ、目的物 **5ab** が 71 %の収率で得られた.

Scheme 2. One-pot synthesis of **5ab** using **1a** and **2b**

4. 結言

Na₂CO₃/SiO₂およびNaHSO₄/SiO₂共存下、**1a**および**2a**から**1a**'および**3a**を経由した**5aa**のワンポット合成に成功した。**2a**の代わりに**2b**を用いても、目的物が良好な収率で得られた. 現在複数のアルコールを用いた反応を行っており、その詳細については講演会にて報告する.

5. 参考文献

- [1] A. Phanumartwiwath et al. : “Antitubercular and antibacterial activities of isoxazolines derived from natural products: Isoxazolines as inhibitors of Mycobacterium tuberculosis InhA”, J. Chem. Res. , Vol. 45, No. 11-12, pp1003-1015, 2021.
- [2] T. Aoyama et al. : “A Simple and Efficient One-Pot Synthesis of 3-Acylisoxazolines from Alcohols and α -Nitro Ketones in the Presence of NaHSO₄/SiO₂”, Eur. J. Org. Chem. , Vol. 2018, No. 45, pp6363-6368, 2018.