

## N-13

NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> を用いる 2-イソキサゾリン誘導体の簡便な合成法の開発A facile synthesis of 2-isoxazoline derivatives in the presence of NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>○半沢拓也<sup>1</sup>, 早川麻美子<sup>2</sup>, 青山忠<sup>2</sup>, 伊藤賢一<sup>3</sup>, 大内秋比古<sup>2</sup>\*Takuya Hanzawa<sup>1</sup>, Mamiko Hayakawa<sup>2</sup>, Tadashi Aoyama<sup>2</sup>, Ken-ichi Itoh<sup>3</sup>, Akihiko Ouchi<sup>2</sup>

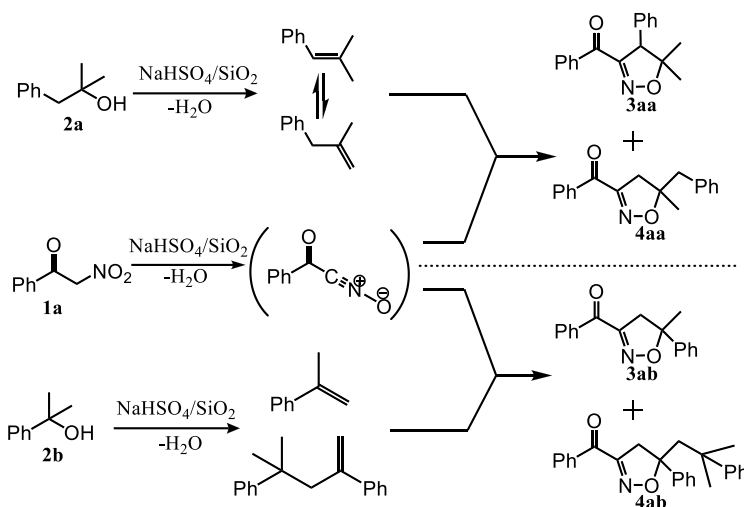
Abstract: 2-Isloxazoline derivatives are used as a useful synthetic building block, and are known as a key structure in pharmacological active compounds. Recently, we proposed that a facile synthesis of 2-isloxazoline derivatives using  $\alpha$ -nitro ketones and alcohols in the presence of silica gel-supported sodium hydrogen sulfate (NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>). Herein, we wish to report the reaction of various substances was carried out under this synthetic method conditions.

## 1. 緒言

2-イソキサゾリンは窒素と酸素原子が隣接し、窒素 - 炭素間二重結合をもつ五員環化合物である。本誘導体は、還元的開環を受け、ヒドロキシイミンを経由してアミノアルコールや  $\beta$ -ヒドロキシケトンへの変換が可能であることから、有機合成化学において有用な反応中間体として知られている<sup>[1]</sup>。また、本構造を有する化合物群の一部には薬理活性を示すものも報告されていることから、医学・薬学分野でも注目を集めている<sup>[2]</sup>。

本誘導体は一般に、ヒドロキシモイルハライドに塩基を作用させて生じたニトリルオキシドとアルケンなどの親双極子との 1, 3-双極子環化付加により合成される<sup>[3]</sup>。しかし、この合成法には反応後の中和・抽出操作が必要であることや低分子量（低沸点）のアルケンは反応に使用しづらいなどの有機合成化学上の改善しなければいけない点がいくつか存在した。近年我々は、シリカゲル担持硫酸水素ナトリウム (NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>) 存在下、 $\alpha$ -ニトロケトン及びアルコールを脱水により相当するニトリルオキシドとアルケンに同時に変換し、これらの環化付加により 3-アシル-2-イソキサゾリン誘導体が見出された (Scheme 1)。

本反応は触媒として担持試薬を使用する不均一系反応であるため、ろ過のみでこれを取り除くことができる (中和・抽出操作が不要)。また、常温・常圧では気体のアルケンが、その前駆体であるアルコールでは液体であるため、その取り扱いが容易であることも利点として挙げられる。さらに本反応は多段階の反応を同一の容器内で一度に行うことができるワンポット (one-pot) 合成であるので、単離操作の回数を短縮することが可能などの利点から、目的物を効率よく得ることができる。



Scheme 1. Reaction of 1a and 2.

Table 1. The reaction of 1 and 2 in the presence of NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> a).

1a	Alcohol 2	2a-2c	Product	Yield [%]		
				3+4 b)	3 c)	4 c)
				98	38	60
				95	46	49
				97	97	

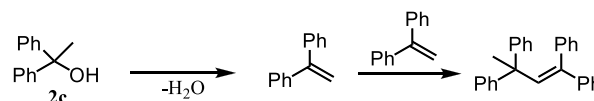
a) A mixture of 1 (1 mmol), 2 (8 mmol) and NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> (2.1 mmol/g, 3.10 g) were stirred in toluene (10 mL) at 80°C for 8 h. b) Isolated yield. c) Determined by <sup>1</sup>H-NMR.

1 : 日大理工・院(前) 応化, College of Science and Technology, NIHON Univ. 2 : 日大理工・教員 応化, College of Science and Technology, NIHON Univ. 3 : 日大理工・教員 一般, College of Science and Technology, NIHON Univ.

以上のことから本合成法の開発は、イソオキサゾリン誘導体の新規で簡便な合成を可能にすると考えられる。先に我々は、前述の反応の最適条件の検討を行い、その詳細を報告した。そこで本研究では、種々のアルコール及び $\alpha$ -ニトロケトンを用いて新たな構造を有するイソオキサゾリン誘導体の合成を行ったのでその結果を報告する。

## 2. 結果及び考察

初めに、 $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ 存在下ベンゾイルニトロメタン **1a** 及び種々のアルコール **2** を反応させ、目的のイソオキサゾリン誘導体を合成した(**Table 1**)。結果よりすべての反応において目的物の生成が確認され、**2a** 及び **2b** については合計収率が、また **2c** については **3ac** のみが高収率で得られることが判明した。このうち、**2a** を用いた反応では脱水により生成したアルケンのうち末端アルケン由来の目的物の合計収率に占める割合が多くなることがわかり、これは双極子付加におけるアルケンが有する立体障害により生じた結果であることが推測された。また **2b** の場合、これが脱水してアルケンが生じるだけでなく、さらに二量化したアルケン



Scheme 2. Formation of alkene dimer.

も生成し、この両者と反応して目的物が得られた。一方 **2c** を用いた反応においては、脱水により生じたアルケン及びそれが二量化したアルケンの存在をGC-MS上で確認することができ

たが、後者から生成したと考えられる目的物は得られなかった (**Scheme 2**)。これは **2c** から生成した二量体アルケンの構造が、相当嵩高いため双極子付加が容易に進行しなかったことで生じた結果であることが推測された。

次に、種々の  $\alpha$ -ニトロケトン **1** 及びアルコール **2** を反応させ、目的物の合成を試みた(**Table 2**)。本検討において  $\alpha$ -ニトロケトンは、別途合成したものを使用した<sup>14)</sup>。結果より本手法を用いることで多様な構造を有するイソオキサゾリン誘導体の合成に成功した。

## 3. 結言

$\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$  存在下種々のアルコール及び  $\alpha$ -ニトロケトンから多様な構造を有するイソオキサゾリン誘導体を合成することができた。また、本反応において生成したアルケンの立体構造が反応及びその収率に多大な影響を与えることが判明した。

## 参考文献

- [1] D. Jiang, Y. Chen : "Reduction of  $\Delta^2$ -Isoxazolines to  $\beta$ -Hydroxy Ketones with Iron and Ammonium Chloride as Reducing Agent", *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 9181-9183.
- [2] (a) F. Beugnet, D. Crafford, C. Vos, D. Kok, D. Larsen, J. Fourie : "Evaluation of the efficacy of monthly oral administration of afoxolaner plus milbemycin oxime (NexGard Spectra®, Merial) in the prevention of adult *Spirocerca lupi* establishment in experimentally infected dogs", *Vet. Parasitol.*, **2016**, 226, 150-161. (b) T. Gerurden., A. F. Vatta, N. Sloomens, V. L. King, D. Lin, T. McTier, D. Rugg : "Efficacy of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner against *Ancylostoma tubaeforme* and *Toxocara cati* in cats", *Vet. Parasitol.*, **2017**, 238, 531- 535.
- [3] L. Kiss, M. Nonn, F. Fulop: "Synthesis of Isoxazoline-Based Amino Acid by Cycloaddition of Nitrile Oxide and Their Conversion into Highly Functionalized Bioactive Amino Acid Derivatives", *Synthesis*, **2012**, 44, 1951-1963.
- [4] (a) Seiken Nakamatsu, Kazuhiro Yoshizawa, Sinji Toyota, Fumio Toda, Ivanka Matijastic : "Isolation of an inclusion complex of naphthol and its benzoate as an intermediate in the solvent-free benzylation reaction of naphthol", *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 2231-2234. (b) G. F. Field, W. J. Zally : "C-Acylation of Nitromethane with Phenyl Esters to Form  $\alpha$ -Nitroketones", *Synthesis*, **1979**, 4, 295-296.