

N-4

## 再利用可能な Amberlyst®15 用いた 3-アシルイソキサゾール誘導体の簡便な合成 Reusable Amberlyst®15 mediated synthesis of 3-acylisoxazole derivatives

○阿部里奈<sup>1</sup>, 伊藤賢一<sup>2</sup>, 青山忠<sup>3</sup>, 早川麻美子<sup>4</sup>, 大内秋比古<sup>3</sup>\*Rina Abe<sup>1</sup>, Ken-ichi Itoh<sup>2</sup>, Mamiko Hayakawa<sup>3</sup>, Tadashi Aoyama<sup>4</sup>, Akihiko Ouchi<sup>4</sup>

Abstract: The ion-exchange resin Amberlyst® 15 is used for several heterogeneous organic reactions as a solid acid. This resin is non-hazardous, easy removal from the reaction mixture and reusable for the reactions. Herein, I would like to report that 3-acylisoxazoles were synthesized from  $\alpha$ -nitro ketones and alkynes in the presence of Amberlyst® 15. Isoxazole derivatives are used as synthetic building blocks, and are known as important class of pharmacologically active compounds. In addition, we investigated the regeneration and reuse reaction of Amberlyst® 15 for the synthesis of isoxazole derivatives.

### 1. 緒言

陽イオン交換樹脂である Amberlyst® 15 はその構造内にスルホ基を有しており, 外部溶液中の陽イオンとイオン交換する (Fig. 1). またイオン交換した樹脂は酸性溶液に入れると元のスルホ基に戻り, その機能が再生する. 一方, 本樹脂はその見方を変えると固体酸 (水素イオンのキャリア) であり, 近年再生可能な酸触媒として不均一系反応に用いられている<sup>1)</sup>. 先に我々は, ポリリン酸や硫酸水素ナトリウムをシリカゲルに担持した試薬を用い,  $\alpha$ -ニトロケトン **1** 及びアルキン **2** やアルケンから 1,3-双極子環化付加反応によりイソキサゾール誘導体を合成する簡便な方法を報告した<sup>2)</sup>. イソキサゾール誘導体は有用な合成中間体であり<sup>3)</sup>, またその一部には薬理活性を有する化合物が知られている<sup>4)</sup>. そこで, 本研究では前述の担持試薬に代えて Amberlyst® 15 を用いてイソキサゾール誘導体のより簡便な合成法の開発を試みたのでその詳細について報告する (Scheme 1). また本樹脂は再生が可能であることから, 再生・再利用した場合の検討も合わせて報告する.

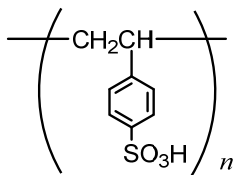
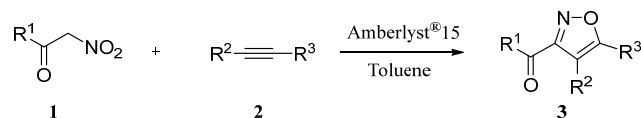


Fig. 1 Amberlyst®15



Scheme 1. Application of Amberlyst®15 to the synthesis of isoxazoles.

### 2. 実験方法

#### 2. 1. 3-アシルイソキサゾールの合成

メタノール洗浄および減圧乾燥の処理を施した Amberlyst® 15 存在下, **1** 及び **2** を溶媒中で加熱かく拌した. 反応終了後ろ過により Amberlyst® 15 を回収し, ろ液を濃縮後, カラムクロマトグラフィーにて目的物 **3** の単離を行った.

#### 2. 2. Amberlyst® 15 の再生・再利用実験

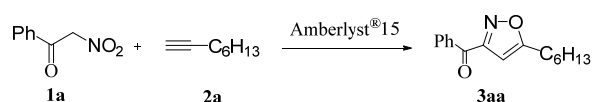
Amberlyst® 15 の再利用は, 反応容器内に反応後, 反応溶液をデカンテーションにより回収し, メタノールを入れてかく拌・デカンテーションを 5 回行い Amberlyst® 15 を洗浄し, 最後にロータリーエバポレーターで減圧乾燥したものを次の反応に用いた. また再生・再利用実験では, 前述の再利用と同様の処理後, 容器に 1 M 塩酸 1 mL を加えて 30 分間かく拌し, 塩酸を除去してから純水で 3 回洗浄し, 減圧乾燥したものを次の反応に用いた.

#### 3. 結果および考察

始めに, Amberlyst® 15 存在下ベンゾイルニトロメタン **1a** 及び 1-オクチン **2a** を用いた反応をモデル反応とし, 溶媒の種類, Amberlyst® 15 の使用量, 反応温度および反応時間について検討したところ, トルエン溶媒, Amberlyst® 15 の使用量 20 mg, 反応温度 80°C, 反応時間 9 時間が最も高収率で目的物が得られることが分かった (Table 1, Run 17).

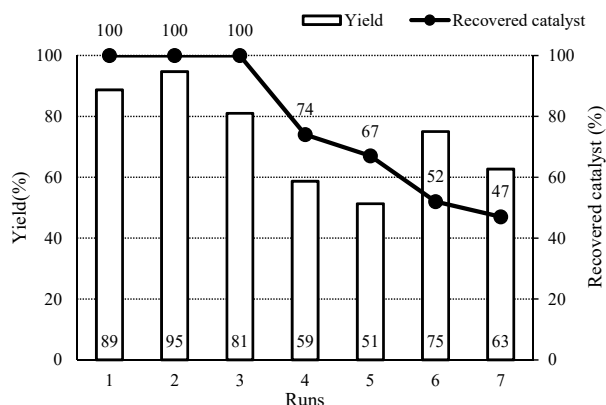
次にこの条件を用いて, 本反応における Amberlyst® 15 の再利用 (Fig. 2), また再生・再利用実験 (Fig. 3) を行った. 図中の横軸は反応回数を棒グラフは目的物の収率を表し, 折線は最初に入れた量を 100 % とした Amberlyst® 15 の容器内での残存率である. まず前者においては, 連続使用 4 回目から収率及び残存率の低下

1: 日大理工・学部・応化, College of Science and Technology, NIHON Univ. 2: 日大理工・教員・一般, College of Science and Technology, NIHON Univ. 3: 日大理工・教員・応化, College of Science and Technology, NIHON Univ. 4: 日大理工・研究員・応化, College of Science and Technology, NIHON Univ.

**Table 1.** The optimal conditions for the synthesis of isoxazoles


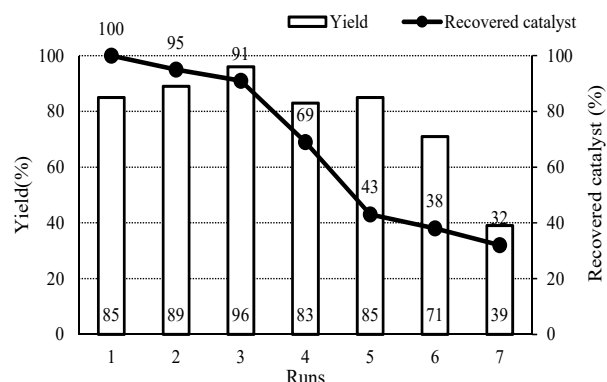
Run <sup>a)</sup>	Time(h)	Solvent	Amberlyst <sup>®</sup> 15(mg)	Temperature(°C)	Yield(%) <sup>b)</sup>
1	12	CH <sub>3</sub> OH	30	80	Trace
2	12	H <sub>2</sub> O	30	80	N.D. <sup>c)</sup>
3	12	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30	80	4
4	12	CH <sub>3</sub> CN	30	80	20
5	12	PhCH <sub>3</sub>	30	80	94
6	12	DMSO	30	80	8
7	12	DMF	30	80	N.D. <sup>c)</sup>
8	12	PhCH <sub>3</sub>	5.0	80	50
9	12	PhCH <sub>3</sub>	10	80	83
10	12	PhCH <sub>3</sub>	20	80	90
11	12	PhCH <sub>3</sub>	30	80	88
12	12	PhCH <sub>3</sub>	20	R.T. <sup>d)</sup>	Trace
13	12	PhCH <sub>3</sub>	20	60	75
14	12	PhCH <sub>3</sub>	20	80	90
15	3	PhCH <sub>3</sub>	20	80	90
16	6	PhCH <sub>3</sub>	20	80	97
17	9	PhCH <sub>3</sub>	20	80	99
18	12	PhCH <sub>3</sub>	20	80	90

a) A mixture of **1a** (0.3 mmol), **2a** (0.36mmol) and Amberlyst<sup>®</sup>15 was stirred in solvent (10 mL). b) Determined by GC analysis. c) Not Detected. d) Room Temperature.


**Fig. 2** The reuse reaction

が見られ、5回目では目的物の収率は約 50% で残存率は 70%弱であった。4回目以降は Amberlyst<sup>®</sup> 15 の顕著な崩壊が確認できた。また、この収率低下の原因を検討するため、連続使用 6 回目の前に塩酸処理による再生を行ってから反応を行った。その結果、残存率は約 50% とさらに低下したが、目的物は 75% となり収率の改善が見られた。これにより、酸による触媒再生の有効性を確認することができた。また、**Run 3-5** における目的物の収率低下は、連続使用により崩壊し微細な粉末となった本触媒がデカンテーションの際に流れ出てしまったことが原因だと考えられる。次に毎反応ごとに再生過程を追加した後者においては、6 回の連続使用でも目的物の収率を約 70% で得られる結果となった。しかし 7 回目の実験でその収率は大幅に減少したことから、Amberlyst<sup>®</sup> 15 の最低使用量条件下では 6 度の連続使用が限界であるということが判明し、連続

使用により **Run 3** を境にして Amberlyst<sup>®</sup> 15 の崩壊が顕著に起こり、このことが目的物収率の低下に影響していると考えられる。


**Fig. 3** The regeneration and reuse reaction

最後に先に決定した最適条件を用い、本反応における基質の適用範囲の検討を行った(**Table 2**)。検討した全

**Table 2.** The reaction of **1** and **2** in the presence of Amberlyst<sup>®</sup> 15

Run <sup>a)</sup>	$\alpha$ -nitroketone		Alkyne			Product	Yield(%) <sup>b)</sup>
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
1	<b>1a</b>	-Ph	<b>2a</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>3aa</b>	<b>82</b>
2			<b>2c</b>	COOEt	COOEt	<b>3ac</b>	<b>80</b>
3			<b>2d</b>	H	Ph	<b>3ad</b>	<b>40(57)<sup>c)</sup></b>
4			<b>2c</b>	H	COOEt	<b>3ac</b>	<b>79</b>
5	<b>1b</b>	-NO <sub>2</sub>	<b>2a</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>3ba</b>	<b>88</b>
6			<b>2c</b>	COOEt	COOEt	<b>3bc</b>	<b>73</b>
7	<b>1c</b>	-S-	<b>2a</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>3ca</b>	<b>82</b>
8			<b>2c</b>	COOEt	COOEt	<b>3cc</b>	<b>64</b>
9	<b>1d</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>2a</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>3da</b>	<b>30</b>
10			<b>2c</b>	COOEt	COOEt	<b>3dc</b>	<b>83</b>

a) A mixture of **1** (0.3 mmol), **2** (0.36 mmol) and Amberlyst<sup>®</sup>15 (0.02 g) was stirred in Toluene (2 mL) at 80 °C for 9 h. b) Isolated Yield. c) GC yield.

ての物質のうち、エチルベンゼン **2d** を除くその他の反応において概ね約 80%程度で目的物が得られた。また低収率となった **2d** を用いた反応 (**Table 2**, **Run 4**) を詳しく検討したところ、定量的なガスクロ収率が約 60%であること、また副生成物としてアセトフェノンが生成することが確認された。本副生物は **2d** への水の付加及びケト-エノール互変異性を經由して生成したと考えられるが、現在反応機構を含め、抑制する方法を検討中である。

#### 4. 結言

Amberlyst<sup>®</sup> 15 を用いたイソオキサゾール誘導体合成に成功した。また、最も高収率で得られる条件で再生・再利用実験を行ったところ、本触媒の繰り返し特性の傾向がわかった。また、基質の適用範囲の検討から本触媒における種々のイソオキサゾール合成の有用性を示すことができた。

#### 5. 参考文献

- [1] R. Pal. *et al.*, ARKIVOC, pp570-609, 2012. [2] K. Itoh *et al.*, Tetrahedron Lett., Vol.52, pp6892-6895, 2011. [3] L. Kiss *et al.*, Synthesis, Vol. 44, pp1951-1963, 2012. [4] N. Agrawal *et al.*, Med. Chem. Res., Vol. 27, pp1309-1344, 2018.