

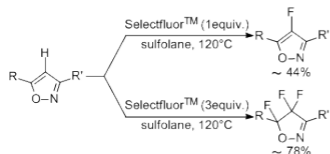
28AB-am006

4-フルオロイソキサゾールの one-pot 合成および 4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシイソキサゾリンの合成法の開発

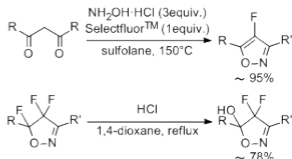
○佐藤 和之¹, Graham SANDFORD², 小西 由紀子¹, Marcus J. LANCASHIRE², 樽井 敦¹, 表 雅章¹, 安藤 章¹ (¹摂南大薬, ²ダラム大)

【目的】以前我々は、3,5-二置換イソキサゾールに対して選択的フッ素化反応を試みたところ、用いるフッ素化剤の当量により 4-フルオロ体もしくは 4,4,5-トリフルオロ体が作り分けできることを見出した (Scheme 1). 今回、この反応の展開として、ジケトンから one-pot で 4-フルオロ体を合成する方法、及び 4,4,5-トリフルオロ体から 4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ体を合成する方法を検討した (Scheme 2).

Scheme 1.



Scheme 2.



【方法・結果・考察】系中に 1,3-ジケトン、ヒドロキシルアミン、Selectfluor™ を加えて加熱したところ、4-フルオロイソキサゾールが高収率で得られた。イソキサゾールの様な複素環は医薬品によく見られる部分構造であるが、そのフッ素化反応はあまり報告例が無い。今回、対応するジケトンを出発原料とすることで、より効率的に含フッ素イソキサゾールを得ることに成功した。

他方、4,4,5-トリフルオロイソキサゾリンを HCl 存在下、ジオキサン中で加熱還流したところ、5 位に水酸基が導入された化合物が得られた。この様な化合物はこれまで報告されていないため、化合物の物性や生理活性などに期待が持てる。