オキサゾール, イソオキサゾール類のハロゲン化について¹⁾

斎藤徳男, 栗原拓史, 山中清行, 鶴田 聡, 安田貞夫
大阪薬科大学²⁾

Halogenation of Oxazole and Isoxazole Derivatives¹⁾

NORIO SAITO, TAKUSHI KURIHARA, KIYUYUKI YAMANAKA,
SATOSHI TSURUTA, and SADA O YASUDA
Osaka College of Pharmacy²⁾

(Received March 28, 1968)

2-(*p*-Aminophenyl)-5-bromo-4-methyloxazole (XIII) and 4-bromo-, 4-iodo-5-methyl-2-sulfanilamidoisoxazole (VII, XVII) were synthesized by direct bromination or iodination of 2-(*p*-acetamidophenyl)-4-methyloxazole (XII) and 5-methyl-3-(*N*⁴-acetylsulfanilamido) isoxazole (XIV), followed by deacetylation, in good yield.

著者等は先にフェノール誘導体のクロルメチル化の際, ベンゾイル化してその +E 効果を減少させることにより容易にモノクロルメチル化の進行し得ることを報告した.³⁾

今回その理論に基づき, アゾール類のハロゲン化すなわち 2-(*p*-aminophenyl)-4-methyloxazole のブロム化および 5-methyl-3-sulfanilamidoisoxazole のブロム化ならびにヨード化に際し, アミノ基をアセチル化した後ハロゲン化することにより高収率で oxazole および isoxazole 核へのみハロゲン基を導入することができた.

すでに Gompper 等⁴⁾は 4-methyl-2-phenyloxazole および 4-methyl-2-(*p*-nitrophenyl)oxazole のブロム化反応を検討し oxazole 核へのみブロム化の進行することを報告している.

さらに加納等⁵⁾は 5-methyl-3-sulfanilamidoisoxazole (V) の直接ブロム化によっては VI のようなベンゼン

1) 日本薬学会近畿支部第 13 回総会で一部発表, 1963 年 11 月.

2) Location: Takaminosato, Matsubara-shi, Osaka.

3) K. Yamanaka, S. Yasuda, T. Kurihara, N. Saito, 薬誌, 88, 116 (1968).

4) R. Gompper, H. Rühle, Ann., 628, 83 (1959).

5) H. Kano, K. Nakagawa, S. Sumimoto, M. Fujimoto, M. Ogata, I. Ishizuka, Ann. Rept. Shionogi Res. Lab., 13, 2 (1963).

水酸化ナトリウムで加水分解しほぼ定量的に 4-bromo- および 4-iodo-5-methyl-3-sulfanilamidoisoxazole (VII, XVII) を得ることができ, VII および XVII はすでに加納等によって別途合成されているものと全く一致した。

実験の部

4-Methyl-2-(*p*-nitrophenyl)oxazole (II) I 4.85 g を 0° 以下で conc. H_2SO_4 24 ml に溶かし氷冷攪拌下 conc. H_2SO_4 15 g と HNO_3 ($d=1.43$) 2.88 g とからなる混酸を徐々に滴下する。滴下終了後 10—15° で 1 hr 攪拌し氷水中に注ぎ、析出する結晶をろ取、水洗し $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ から再結晶して mp 144—146° の黄色針状結晶 4.46 g (72%) を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2$: C, 58.82; H, 3.92; N, 13.72. Found: C, 59.10; H, 3.84; N, 13.52.

5-Bromo-4-methyl-2-phenyloxazole (III) I 3.8 g を glac. AcOH 60 ml に溶かし, AcONa 1.5 g を加え攪拌下 40° 以下で Br_2 3.82 g を徐々に滴下する。滴下終了後 15—20° でさらに 30 min 攪拌後氷水中に注ぎ Na_2CO_3 で中和して析出する結晶をろ取、水洗し $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ から再結晶して mp 53—54° の無色針状結晶 4.33 g (78%) を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ONBr}$: C, 50.42; H, 3.36; N, 5.88. Found: C, 50.81; H, 3.40; N, 5.47.

5-Bromo-4-methyl-2-(*p*-nitrophenyl)oxazole (IV) i) III 4 g を -2° 以下で conc. H_2SO_4 20 ml に溶かし攪拌下 conc. H_2SO_4 37.6 g と HNO_3 ($d=1.43$) 1.58 g とからなる混酸を -3°—4° で滴下する。滴下終了後 10—15° で 1 hr 攪拌後氷水中に注ぎ析出する結晶をろ取、水洗し EtOH から再結晶して mp 166—168° の黄色針状結晶 2.98 g (70%) を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$: C, 42.40; H, 2.47; N, 9.89. Found: C, 42.52; H, 2.45; N, 9.75.

ii) II 2 g を glac. AcOH 60 ml に溶かし AcONa 4.4 g を加え攪拌下 Br_2 1.56 g を glac. AcOH 20 ml に溶かした溶液を滴下する。滴下終了後 15—20° で 1 hr 攪拌後氷水中に注ぎ Na_2CO_3 で中和して析出する結晶をろ取、水洗し EtOH から再結晶して mp 167—168° の黄色針状結晶 2.1 g (78%) を得る。本品は i) で得た物と混融したが融点降下を示さなかった。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$: C, 42.40; H, 2.47; N, 9.89. Found: C, 42.41; H, 2.36; N, 10.10.

2-(*p*-Aminophenyl)-5-bromo-4-methyloxazole (IX) IV 2.83 g を 50% EtOH 100 ml に溶かし, AcOH 20 ml, NaCl 0.58 g を加え攪拌下 30—40° で Fe 粉 4.8 g を加え 60—65° で 3 hr 攪拌する。冷後反応液を吸引ろ過し Fe 粉を EtOH で洗浄、ろ液を合わせ減圧下 EtOH を留去する。残渣を NH_4OH で中和後エーテル抽出、水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、溶媒留去した残渣を $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ から再結晶して mp 121—123° の無色針状結晶 2.15 g (85%) を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}_2\text{Br}$: C, 47.43; H, 3.55; N, 11.06. Found: C, 47.55; H, 3.62; N, 11.15.

2-(*p*-Aminophenyl)-4-methyloxazole (X) II 4.4 g を EtOH 30 ml に溶かしラネーニッケルの存在下常温常圧にて接触還元する。3 mole の水素を吸収した後触媒ろ去、母液より EtOH を留去した残渣を $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ から再結晶して mp 124—126° の黄色針状結晶 3.56 g (95%) を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}_2$: C, 68.96; H, 5.75; N, 16.09. Found: C, 68.90; H, 5.64; N, 15.72.

Bromination of 2-(*p*-Aminophenyl)-4-methyloxazole (X) X 1.74 g を CS_2 50 ml に溶かし AcONa 4.1 g を加え攪拌下 30° 以下で Br_2 1.6 g を CS_2 10 ml に溶かした溶液を滴下する。滴下終了後 30 min 攪拌後溶媒を留去した残渣を水洗、風乾後リグロインから再結晶し mp 125—126° の微黄色針状結晶 1.89 g (75%) を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}_2\text{Br}$: C, 47.43; H, 3.55; N, 11.06. Found: C, 47.92; H, 3.75; N, 11.10.

2-(*p*-Acetamidophenyl)-4-methyloxazole (XII) X 1.74 g を glac. AcOH 30 ml に溶かし Ac_2O 3.06 g を加え 130—135° で 1 hr 反応後減圧下水酢酸および過剰の Ac_2O を留去する。残渣に水を加えて析出する結晶を水洗 $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ から再結晶して mp 202—204° の無色針状結晶 1.83 g (85%) を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 66.66; H, 5.55; N, 12.96. Found: C, 67.05; H, 5.87; N, 12.85.

2-(*p*-Acetamidophenyl)-5-bromo-4-methyloxazole (XIII) XII 1.8 g を用い I のブロム化と同様に処理して得られる結晶を $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ から再結晶して mp 164—166° の無色針状結晶 2.09 g (82%) を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$: C, 48.81; H, 3.73; N, 9.49. Found: C, 49.10; H, 4.05; N, 9.88.

2-(*p*-Aminophenyl)-5-bromo-4-methyloxazole (IX) XIII 2 g を 10% EtOH 性 NaOH 溶液 30 ml と水浴上 1 hr 加熱後減圧下溶媒留去する。残渣を AcOH で中和して析出する結晶を $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ から再結晶して mp 122—123° の無色針状結晶 1.3 g (95%) を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}_2\text{Br}$: C, 47.43; H, 3.55; N, 11.01. Found: C, 47.65; H, 3.51; N, 10.95.

3-(*N*⁴-Acetylsulfanilamido)-5-methylisoxazole (XIV) 3-Amino-5-methylisoxazole 20 g を pyridine 100 ml に溶かし氷冷攪拌下 *N*-acetylsulfanilyl chloride 40 g を徐々に加え、ついで 55° で 3 hr 攪拌後減圧下 pyridine を留去する。残渣に水を加え析出する結晶をろ取、水洗し MeOH から再結晶して mp 220—221.5° の無色板状結晶 56.74 g を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$: C, 48.81; H, 4.40; N, 14.24. Found: C, 49.01; H, 4.12; N, 14.19.

3-(N⁴-Acetylsulfanilamido)-4-bromo-5-methylisoxazole (XV) XIV 5 g を glac. AcOH 20 g に溶かし AcONa 5.6 g を加え水冷攪拌下 Br₂ 2.71 g を徐々に加える。滴下終了後徐々に 80° まで昇温し 2 hr 攪拌する。減圧下溶媒留去し残渣に水を加えて析出する結晶を濾取、水洗し EtOH—H₂O から再結晶して mp 219—220° の無色針状結晶 5.9 g (94%) を得る。 *Anal.* Calcd. C₁₂H₁₂O₄N₃SBr: C, 38.52; H, 3.24; N, 11.23. Found: C, 38.62; H, 3.11; N, 11.26.

3-(N⁴-Acetylsulfanilamido)-4-iodo-5-methylisoxazole (XVI) XIV 30 g を glac. AcOH 400 ml に溶かし AcONa 42 g を加え攪拌下 40—50° でクロールヨード 16.5 g を glac. AcOH 165 ml に溶かした溶液を徐々に滴下する。滴下終了後 80—85° で 6 hr 攪拌後減圧下 AcOH を留去し残渣に水を加え析出する結晶を濾取、水洗し EtOH から再結晶し mp 230—232° の無色粒状結晶 35.5 g (83%) を得る。 *Anal.* Calcd. C₁₂H₁₂O₄N₃SI: C, 34.20; H, 2.85; N, 9.98. Found: C, 34.51; H, 2.90; N, 9.85.

4-Bromo-5-methyl-3-sulfanilamidoisoxazole (VII) XV 1.5 g を 10% EtOH 性 NaOH 10 ml とともに水浴上 30 min 加温後減圧下 EtOH を留去する。残渣を dil. AcOH で酸性とし、析出する結晶を濾取、EtOH—H₂O から再結晶して mp 183—184° の無色針状結晶 1.3 g (98%) を得る。 *Anal.* Calcd. C₁₀H₁₀O₃N₃SBr: C, 36.11; H, 3.00; N, 12.34;. Found: C, 36.21; H, 3.13; N, 12.50.

4-Iodo-5-methyl-3-sulfanilamidoisoxazole (XVII) XVI 30 g を 10% EtOH 性 NaOH 200 ml と水浴上加温し VII の場合と同様に処理して得られる結晶を EtOH から再結晶して mp 203—204° の無色鱗片状結晶 28.4 g (98%) を得る。 *Anal.* Calcd. C₁₀H₁₀O₃N₃SI: C, 31.67; H, 2.66; N, 10.82. Found: C, 31.73; H, 2.73; N, 10.72.