Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-16

The synthesis of carbon-substituted furoxans via radical-mediated pathway and further transformation to various nitrogen-containing functional groups

DONG CHENLU

(Degree)
博士（理学）

(Date of Degree)
2022-09-25

(Date of Publication)
2023-09-01

(Resource Type)
doctoral thesis

(Report Number)
甲第8429号

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100477855

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（別紙様式 3）

論 文 内 容 の 要 旨

氏　　名　Dong Chenlu

専　　攻　Chemistry

論文題目（外国語の場合は，その和訳を併記すること。）

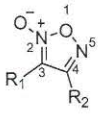
The synthesis of carbon-substituted furoxans via radical-mediated pathway and further transformation to various nitrogen-containing functional groups
ラジカル機構による炭素置換フロキサンの合成と含窒素化合物への変換反応

指導教員　　　松原亮介

DONG CHENLU No.1

Introduction:

Heterocyclic system is an important component of novel functional molecules in pharmaceuticals and agrichemicals. Furoxan (1,2,5-oxadiazole-2-oxide) is one such this heterocyclic system. It was originally synthesized by Kekulé in the late of 19th century,[1] but the structure was not immediately identified due to the undeveloped technology at that time. Based on many arguments, furoxan was identified as a five-membered structure with three heteroatoms in which 2-position nitrogen atoms is attached with an exo-ring oxygen atom. The different functional groups are substituted at 3- and 4-positions, which build the library of furoxan derivatives and exhibit different biological activities.



furoxan

Furoxan has weak aromaticity and is prone to ring-opening under some strong reaction reagents. It is also the reason for the slow development of direct construction of C−C bonds on the furoxan ring. However, furoxans which reported with biological activity mostly are those substituted by one or two carbon functional groups.

Based on previous research,[2] radical reaction is a newly developed method with good regioselectivity, which insteads of nucleophilic substitution to form C−C bond on furoxan ring and avoids harsh conditions leading to the ring-opening. It is a more convenient strategy that is dedicated to build a library of furoxan derivatives and provides a broader scope for the screening of biologically active structures.

Result and discussion:

1. C−H furoxanization

The C−H bonds are considered as inactive functional groups, but the advantages of high atom utilization and easy availability make them a reliable source for providing complex molecules. The hydrogen atom transfer (HAT) process, in which carbon radicals are generated from C−H bonds by reactive radical species, such as oxygen- or nitrogen-centered radicals, is a useful method, and subsequent reactions with radical acceptors result in C−C bond formation.

We envisioned that a method for the direct introduction of a furoxan ring into C−H bonds, or C−H bond "furoxanization", would not only serve as a unique C−C bond forming reaction for accessing a variety of alkylated furoxan derivatives but also provide a facile route for C−H bond insertion of nitrogen-containing functional groups that are otherwise difficult to prepare in a few steps (Figure 1).

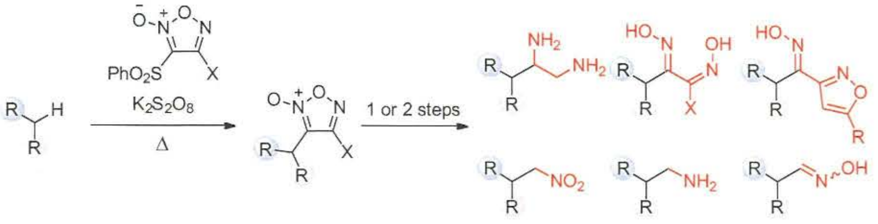


Figure 1: Conversion of C–H bond to C–C bond via furoxan

DONG CHENLU No.2

Firstly, our investigation into C–H furoxanization commenced using toluene as the substrate. The reaction of toluene (5 equiv) and 3-sulfonylfuroxan (1 equiv) in the presence of potassium persulfate, $K_2S_2O_8$ (1.5 equiv) at 70 °C gave desired furoxan in 70% yield. With the optimized conditions in hand, we examined the substrate scope and good to high yields were obtained when the radical precursors were used in excess (mainly 3–5 equiv). With the successful incorporation of a furoxanyl group into various types of C–H bonds, we turned our attention to transforming the furoxan ring into nitrogen-containing functional groups, including diamine, dioxime, amine, nitro, oxime, and isoxazole. Therefore, nitrogen-containing functional groups were readily inserted into C–H bonds. It should be noted that some of the functional groups obtained herein cannot be accessed in such few steps using existing C–H activation techniques.

Next, the proposed mechanism of C–H bond furoxanization is described (Figure 2). The reaction is initiated by the heat-induced splitting of a persulfate anion into sulfate radical anions. The sulfate radical anion abstracts a hydrogen atom from the substrate to form a carbon-centered radical, which adds to the 3-position of 3-sulfonylfuroxan affording adduct A. Radical adduct A is the resonance form of nitroxyl radical A', a well-known stable radical, as exemplified by TEMPO. Hence, the stability of the formed radical species is the driving force for this radical addition reaction. A stoichiometric amount of persulfate was required in the present system, implying that the arylsulfonyl radical cannot abstract the hydrogen atom from the C–H function of the substrates.

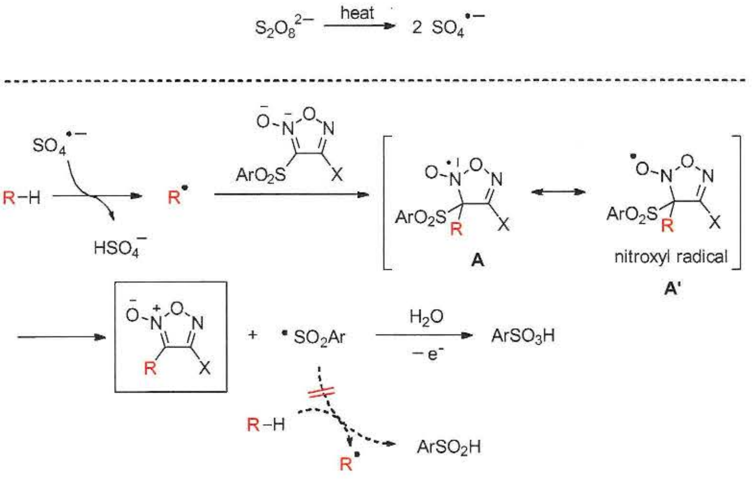


Figure 2:Proposed reaction mechanism

In conclusion, we have developed a radical-mediated C–C bond forming method entailing the introduction of a furoxan ring into C–H bonds. This study achieved two notable synthetic advancements. First, an unusual C–C bond forming method was developed for functionalizing the furoxan ring. Second, further manipulation of the resultant furoxan enables the incorporation of various nitrogen-containing functional groups into the C–H bond of the original substrate in 2 to 3

DONG CHEULU No.3

steps. Thus, such a structural diversification protocol, wherein abundant C−H bonds are utilized as a synthetic handle, is anticipated to find wide applicability in pharmaceutical and agrochemical research as it would facilitate target synthesis.

2. Directarylation of furoxan

As far as we know, they are two strategies for obtaining aryl-substituted furoxan. The most conventional method is to install the aryl group before the furoxan ring formation. However, this method requires tedious synthesis of precursors with various aryl substituents, and for some unstable aryl derivatives, the preparation is difficult. Another strategy is to introduce the aryl group after the furoxan ring formation, which was first achieved by Gasco in 2005. Herein, we have focused on the direct introduction of aryl substituents on the furoxan ring (Figure 3).

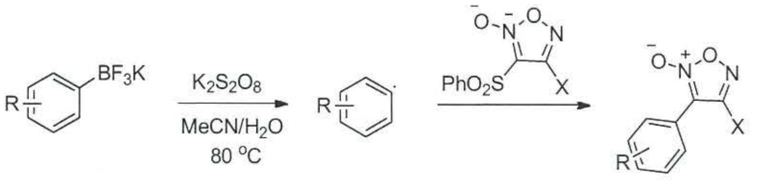


Figure 3: Directarylation of furoxan

We observed that sulfonyl furoxan (1 equiv) reacted with potassium phenyltrifluoroborate (3 equiv) in the presence of $K_2S_2O_8$ (3 equiv) at 80 °C to afford aryl furoxan product in a 46% yield. During the screening process, we found that: 1) most of the phenyltrifluoroborate was consumed rather than reacted with furoxan; 2) potassium organotrifluoroborate (RBF_3K) hydrolyzed to boronic acid in the presence of H_2O; 3) The reaction became heterogeneous and basically stopped after 4 h. Based on these discoveries, several strategies were set out to achieve further optimization. They are briefly described below: (a) other aryl radical precursors were performed to improve the utilization of aryl radical; (b) Phase transfer catalyst (PTC) was added to improve the heterogeneous reaction; (c) other oxidants that are soluble in organic solvents were investigated, avoiding the use of H_2O. Unfortunately, despite our best efforts, the yield of aryl furoxan product could not be further improved.

What is the main reason for the moderate yield? We next computed the reaction process (Figure 4). Comparing the energy barriers for radical addition and elimination process between methyl radical and phenyl radical, there is not much difference in energy. This result may suggest that the different reactivity of these two radicals with furoxan is due to their stability.[3] The decomposition rate of phenyl radical is faster than reacting with furoxan, resulting in moderate yield of the radical reaction.

As a part of the research, we next examined the substrate scope under the optimized conditions and this method can tolerate many substituted aryl groups. The reaction mechanism is the same as C−H furoxanization (Figure 2).

DONG CHENLU No.4

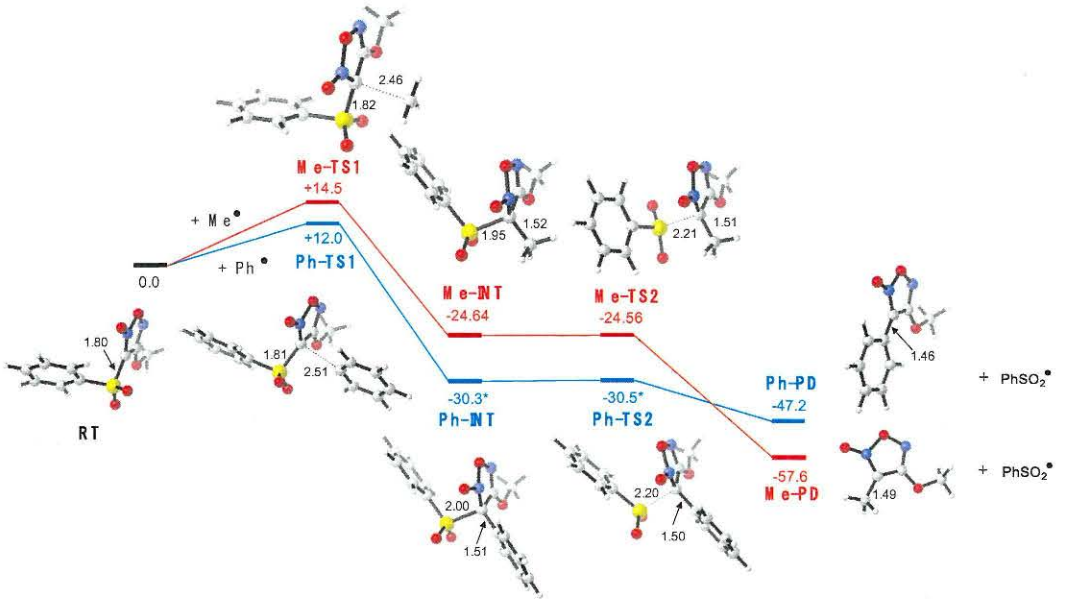


Figure 4: DFT calculations of addition and elimination process of furoxan **RT** with methyl radical and phenyl radical.

In conclusion, we developed a novel method for the introduction of an aryl group on the furoxan ring. This method is expected to be applicable in the synthesis of biologically active furoxans.

Conclusion:

Furoxans are considered as potential biologically active compounds due to their special cyclic structure. However, the special structure also leads to its electron-deficient character, making it unstable under some strong reagents. Our study mainly focuses on the establishment of C−C bonds on furoxan via a radical pathway that avoids the utilization of strong agents. This protocol is expected to facilitate the synthesis of furoxan derivatives and promote the research of these compounds.

Reference:

1. Kekulé, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1857**, *101*, 200−213.
2. Matsubara, R.; Kim, H.; Sakaguchi, T.; Xie, W.; Zhao, X.; Nagoshi, Y.; Wang, C.; Tateiwa, M.; Ando, A.; Hayashi, M.; Yamanaka, M.; Tsuneda, T. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1182−1187.
3. Hioe, J.; Zipse, H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3609−3617.

（別紙１）　　　　　　　　　　　　　　　論文審査の結果の要旨

氏名	Chenlu Dong		
論文題目	The synthesis of carbon-substituted furoxans via radical-mediated pathway and further transformation to various nitrogen-containing functional groups (ラジカル機構による炭素置換フロキサンの合成と含窒素化合物への変換反応)		
審査委員	区　分	職　名	氏　　名
	主　査	准教授	松原　亮介
	副　査	教授	林　昌彦
	副　査	教授	持田　智行
	副　査		
	副　査		印

要　　旨

有機合成を用いて多くのヘテロ芳香環の合成が可能となり、合成された化合物は医薬品・農薬の活性分子、有機材料など多くの分野で利用されている。フロキサンは 1, 2, 5-オキサジアゾール-2-オキシドの慣用名であり、ヘテロ芳香環に属する。初めての合成例は 150 年以上前にさかのぼるが、その合成法の開発は他のヘテロ芳香環に比べて大きく遅れている。種々の求核剤に対してフロキサンが不安定であるため、特にフロキサン環上での炭素置換基の導入は困難とされてきた。

Chenlu Dong 氏の学位論文は、フロキサン環上での炭素置換基の導入反応に取り組んだものである。以前より、Dong 氏の研究室では初めてとなるフロキサン環上での炭素置換基導入法を開発しており、炭素ラジカルを系中で適切に発生させることができれば、求電子剤であるフロキサンと反応することが分かっていた。しかしながら、炭素ラジカル発生剤としては対応するカルボン酸が必要であり、時にその調製が困難な際には反応に用いることが難しかった。また、導入できる炭素置換基はアルキル基に限られ、よりドラッグライクな化合物を合成するためのアリール基の導入はこれまで実現できていなかった。そこで Dong 氏は、フロキサン環を有する種々の化合物の簡便的合成法を確立するため、より入手容易な原料から炭素ラジカルを発生させフロキサンと反応させることを計画した。さらに、アリール基の導入反応についても反応条件を検討することにより同様にフロキサン環への導入が可能であると考えた。

本学位論文は、全体として 5 章から構成され、各章の内容は以下のとおりである。

第 1 章では、初めにフロキサン分子の合成の歴史と物性に関して述べられている。また、生理活性物質としての有用性が詳述されており、特に一酸化窒素を放出する稀なヘテロ芳香環として研究が進められていることが述べられている。その後、合成法の発展について歴史が述べられており、一般的なフロキサンの合成法がいくつか紹介されている。その中で、フロキサン環への炭素置換基の導入が困難であることの合理的説明が述べられている。次に、炭素ラジカルの反応について詳述されている。炭素ラジカルは反応性が高い化学種であるにも関わらず適切に反応を制御して行うことができれば、イオン反応にはない相補的な反応を示すため、その制御方法の重要な点がまとめられている。最後に、近年 Dong 氏が所属する研究室において見いだされた炭素ラジカルとフロキサン環との反応について述べられている。なぜ炭素ラジカルがフロキサンと反応しやすいのか、フロキサンへの反応における位置選択性についての説明が述べられており、次章につながる背景説明がされている。

第 2 章では、第 1 章での知見を基にして、はじめに本論文における作業仮設と研究目的が述べられている。Dong 氏は炭素－水素結合の活性化に着目した。この結合は有機化合物中普遍的に存在する化学結合であるが、結合エネルギーは大きくその活性化には通常大きなエネルギーを必要とする。さらには普遍的であるがため選択性が必然的に課題となる。そこで、ベンジル位に存在する C-H 結合が弱いことに着目してトルエンを基質として用いて検討を開始した。求電子剤としては 3-スルホニルフロキサンを設定した。反応溶媒や温度などを詳細に検討した結果、過硫酸塩を酸化剤として、アセトニトリル/水の混合溶媒を用いたときに収率よく 3-アルキルフロキサンが得られることを見出した。その他の酸化剤や溶媒を用いた場合には収率が大きく低下することが分かった。良好な条件が見つかったため、次にアシル基の導入

氏名	Chenlu Dong

を検討した。基質としてはベンズアルデヒドを用いて反応検討を開始した。その結果、ほぼトルエンの時と同様の条件において目的物となるアシルフロキサンを合成できることが分かった。これらの知見を基に本反応の基質一般性の検討を行った。トルエン誘導体の他、シクロヘキサンなど単純アルカンも反応することが分かった。さらにメタノールのような酸素原子の隣に C-H 結合を有する化合物を用いた場合、その結合が活性化されてフロキサンと置換反応を引き起こすことが分かった。アルコールの他、エーテルを基質として用いても同様の反応性が見られた。このように種々の基質を用いても反応が良好に進行することが分かった。しかしながら、いくつかの基質を用いた際反応が良好に進行しなかったことが述べられている。その理由についても深く考察が述べられている。

その後本反応の推定反応機構が説明されている。それによると、過硫酸塩が熱により分解して生じた酸素ラジカルにより C-H 結合の水素原子引き抜き反応が進行し、炭素ラジカルが生じる、生じた炭素ラジカルはスルホニルフロキサンとフロキサン環の 3 位で反応し、スルホニルラジカルが脱離すると同時に C-C 結合生成反応が起こると説明されている。得られた化合物は、フロキサンが種々の条件下不安定で分解することを逆手に取り、色々な化合物へと変換することができることが述べられている。よく知られたジオキシム官能基への変換の他、ニトリル、オキシム、イソキサゾールへの変換が、反応機構の議論と共に実行されている。

続いて第 2 章の後半では、フロキサンのアリール化について述べられている。アリールフロキサンの合成法で過去のものが紹介され、そのほとんどがアリール基をフロキサン環構築前に導入する必要がある旨述べられている。Dong 氏はアリールラジカルを生成してフロキサンと反応させることができれば、フロキサン環構築後にアリール基を導入することができると考えて検討を開始した。しかしながら、アリールラジカルが不安定ですぐに分解してしまうため、アルキルラジカルの反応の時と比較して収率が大きく低下することが明らかとなった。種々の検討の結果、アリールラジカル発生剤としてアリールトリフルオロボレートを用いると中程度の収率ながら目的物を得ることができることを見出した。この条件を用いて基質一般性の検討を行った。また、ブロモ基を有するアリール基の導入も可能であり、生成物を得たのちに分子内に存在するブロモ基を起点としてさらにアリール基を導入できることを確かめた。

第 3 章では、第 2 章の検討により明らかとなった知見について総括お呼び今後の展望が述べられている。第 4 章では実験の詳細が、第 5 章では引用文献が記載されている。

本論文では、フロキサンの合成法のうち、フロキサン環上での炭素炭素結合形成を伴う合成法の開発を行ったことについて述べられている。多くの試行錯誤を繰り返し最適な反応条件を見出しており、徹底した研究姿勢がうかがわれる。また得られた知見から、従来は合成法が乏しかったために検討されていなかったフロキサン化合物の生理活性研究が進展することが期待される。

本論文は、フロキサン環への炭素置換基導入法に関する重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、学位申請者の Chenlu Dong 氏は、博士（理学）の学位を得る資格があると認める。