

# Brønsted 酸存在下 $\alpha$ -ニトロケトンおよびハロゲン化アルキルを用いた *N*-アルコキシイミドイルハライドの新規合成

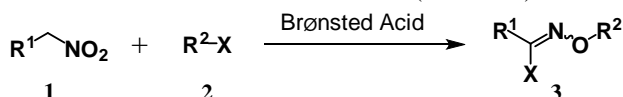
## Novel Synthesis of *N*-Alkoxyimidoyl Halides using $\alpha$ -Nitroketones and Alkyl Halides in the presence of Brønsted Acid

○古川由利<sup>1</sup>・青山忠<sup>2</sup>・伊藤賢一<sup>2</sup>・滝戸俊夫<sup>2</sup>・小泊満生<sup>3</sup>  
\*Yuri Furukawa<sup>1</sup>, Tadashi, Aoyama<sup>1</sup>, Ken-ichi Itoh<sup>1</sup>, Toshio Takido<sup>1</sup>, Mitsuo Kodomari<sup>2</sup>

Abstract: New and simple method for the synthesis of *N*-alkoxy imidoyl halides has been developed from  $\alpha$ -nitroketones and alkyl halides in the presence of Brønsted acid. For example, a mixture of  $\alpha$ -nitroacetophenone, *t*-butyl bromide and NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> was stirring for 8 hours at 80 °C in toluene, to form *N*-*t*-butoxybenzoylimidoyl bromide in 81 % yield.

### 1. 緒言

*N*-アルコキシイミドイルハライド[3]は複素環化合物の合成中間体<sup>[1]</sup>として用いられるだけでなく、求核剤を用いることで3のハロゲンを様々な官能基に変換することができることから、有用な合成中間体として注目されている<sup>[2]</sup>。現在までに、3の合成は*N*-アルコキシアミド<sup>[3]</sup>や*O*-アルキルアルデヒドオキシム<sup>[1]</sup>をハロゲン化させる方法が報告されているが、 $\alpha$ 位にカルボニル基を有する3は前述の合成法では得られず、多段階の反応が必要とされてきた<sup>[4]</sup>。我々は、Brønsted酸存在下 $\alpha$ -ニトロケトン[1]およびハロゲン化アルキル[2]を反応させると $\alpha$ 位にカルボニル基を有する3が一段階で生成することを見出した。中でも、シリカゲル担持硫酸水素ナトリウム(NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>)を用いると3が効果的に得られたため、NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>存在下1および2を用いた種々の3の合成を検討した(Scheme 1)。



Scheme 1. Synthesis of 3 in the presence of Brønsted Acid

### 2. 実験

Brønsted酸存在下、溶媒(10 mL)中、 $\alpha$ -ニトロケトン[1](1 mmol)およびハロゲン化アルキル[2]を所定の温度および時間かく拌した。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより目的物[3]を単離した。得られた生成物の構造はNMRおよびMSにより決定した。

### 3. 結果および考察

$\alpha$ -ニトロアセトフェノン[1a]と*t*-ブチルブロミド[2a]の反応をモデル反応として反応条件の検討を行った(Table 1)。種々の酸存在下、トルエン(10 mL)中、1a(1.0 mmol)および2a(6.0 mmol)を加え、80 °Cで8時間かく

Table 1. Reaction of 1a and 2a using various acid and solvent

Entry	Acid	Solvent	3aa (%) <sup>b)</sup>
1	Conc. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (95 %, 1.0 mmol)	Toluene	30
2	<i>p</i> -TsOH • H <sub>2</sub> O (1.0 mmol)		62
3	NaHSO <sub>4</sub> • H <sub>2</sub> O (1.0 mmol)		0
4	SiO <sub>2</sub> (0.5 g)		20
5	NaHSO <sub>4</sub> /SiO <sub>2</sub> (2.1 mmol/g, 0.5 g)		87
6	PPA/SiO <sub>2</sub> (20 wt%, 0.5 g)		20
7 <sup>a)</sup>	ZnCl <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub> (1.5 mmol/g, 0.67 g)		0
8	Amberlyst® 15 (0.2 g)		69
9	SA/SiO <sub>2</sub> (4.0 mmol/g, 0.25 g)		49
-----			
10	NaHSO <sub>4</sub> /SiO <sub>2</sub> (2.1 mmol/g, 0.5 g)	Cyclohexane	86
11		1,2-Dichloroethane	55
12		Monochlorobenzene	88
13		<i>o</i> -Dichlorobenzene	69

a) Reaction time : 16 min.

b) Determined by GLC analysis using *n*-Dodecane as internal standard.

拌したところ、NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>を用いたときに3aaが最も高収率で得られた(Entry 5)。この反応では、中和・抽出操作の必要がなく、NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>をろ過のみで取り除くことができた。未担持のNaHSO<sub>4</sub> • H<sub>2</sub>Oを用いた場合では3aaは生成せず、SiO<sub>2</sub>に担持させることで収率の向上が見られた(Entry 3)。一方、Lewis酸であるZnCl<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>を用いたところ、3aaの生成は確認されず、溶媒であるトルエンに2aがフリーデルクラフツアルキル化を起こし、*t*-ブチルトルエンの生成が確認された(Entry 7)。NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>存在下種々の溶媒を用いて検討を行ったところ、トルエン、シクロヘキサンまたはモノクロロベンゼンを用いた場合に3aaが高収率で得られた(Entries 1, 10 and 12)。

次に、NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>存在下、トルエン(10 mmol)溶媒中、NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>量、2aの基質量、反応時間および反応温度の検討を行った(Table 2)。110 °Cにおいて4時間

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 : 日大文理、College of Humanities and Science NIHON Univ.

Table 2. Reaction of **1a** and **2a** using NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>

Entry	NaHSO <sub>4</sub> /SiO <sub>2</sub> (g)	<b>2a</b> (mmol)	Time (h)	Temp. (°C)	<b>3aa</b> (%) <sup>a)</sup>
1	0.25	6.0	4	110	50
2	0.50	3.0	4	110	63
3	0.50	6.0	4	110	79
4	1.00	6.0	4	110	73
5	0.50	6.0	8	110	73
6	0.50	6.0	16	110	66
7	0.50	6.0	4	80	72
8	0.50	6.0	8	80	87
9	0.50	6.0	16	80	80

a) Determined by GLC analysis using *n*-Dodecane as internal standard.

反応を行ったときは、NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> (0.50 g), **2a** (6 mmol) を用いたときに、**3aa** が最も効果的に得られた(Entry 3). 反応時間を延長したところ、**3aa** の収率が低下した(Entries 5-6). そこで、反応温度を 80 °C に下げて反応を行ったところ、8 時間の場合に最も高収率で **3aa** が得られた(Entry 8). しかし、110 °C で反応を行ったときと同様に反応時間の延長に伴って **3aa** の収率が低下した. 以上より、NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> (0.5 g), **1a** (1.0 mmol), **2a** (6.0 mmol), 80 °C, 8 時間を最適条件に決定した.

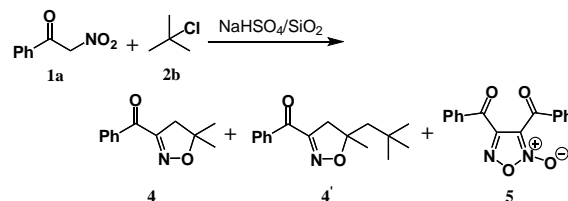
最適条件を元に、**1a** および種々の **2** を用いて **3** の合成を行った(Table 3). *t*-ブチルブロミド[**2a**]を用いた反応では良好な収率で **3aa** が得られた(Entry 1). **2a** の代

Table 3. Reaction of **1** and **2**

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> -X	Time (h)	Yield (%) <sup>a)</sup>
1	Ph	<b>2a</b>	8	<b>3aa</b> 81
2	Ph	<b>2b</b>	8	<b>3ab</b> 11 <sup>b)</sup>
3	Ph	<b>2c</b>	8	<b>3ac</b> Trace <sup>c)</sup>
-----				
4	4-OMe-Ph	<b>2a</b>	8	<b>3ba</b> 79
5	4-Br-Ph	<b>2a</b>	8	<b>3ca</b> 78
6	2-Thiophenyl	<b>2a</b>	8	<b>3da</b> 85
7	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>2a</b>	24	<b>3ea</b> 59
8	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	<b>2a</b>	24	<b>3fa</b> 53

a) Isolated yield., b) Determined by <sup>1</sup>H-NMR., c) Determined by GLC.

わりに *t*-ブチルクロリド[**2b**]を用いた反応では **3ab** の収率が低下した(Entry 3). この反応では **3ab** の他に、副生成物として二種のイソオキサゾリン誘導体 **4** および **4'**, **1a** の二量体であるフロキサソ[**5**]の生成が確認され、**3aa** と比較して **3ab** は生成しにくい傾向があると推測される (Scheme 2). また、*t*-ブチルヨード[**2c**]を

Scheme 2. Reaction of **1a** and **2b**.

用いた反応では、**3ac** の生成が痕跡程度確認された(Entry 3).

次に、種々の **1** を用いて **2a** と反応を行ったところ、R<sup>1</sup> にアルキル基を有する **1** は、**1** が完全に系内から消費されるまで長時間必要としたが(Entries 7-8), 芳香環を有する **1** を用いた場合は 8 時間で消費され、良好な収率で **3** が得られた(Entries 4-6).

#### 4. 結言

Brønsted 酸存在下 α-ニトロケトン[**1**]およびハロゲン化アルキル[**2**]を用いた *N*-アルコキシイミドイルハライド[**3**]の合成に成功した. NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> を用いた場合に最も効果的に **3** が得られ、従来の合成法と比較してより簡便な操作で **3** の合成が可能となることが判明した. 種々の **1** および *t*-ブチルブロミド[**2a**]を用いたところ、中程度から高収率で **3** が得られ、特に R<sup>1</sup> に芳香族を有する α-ニトロケトンは反応性が高いことが判明した.

#### 5. 参考文献

- [1] R. K. Chinnagolla *et al.*: "A regioselective synthesis of 1-haloisoquinolines via ruthenium-catalyzed cyclization of *O*-methylbenzohydroximoyl halides with alkynes", Chem. Comm., Vol.49, pp3703-3705, 2013.
- [2] M. Ueda *et al.*: "Palladium-Catalyzed Cross Coupling Reaction of *N*-Alkoxyimidoyl Bromides and Its Application to One-Pot Synthesis of *N*-Arylamines", Chem. Pharm. Bull., Vol.59, No.9, pp1206-, 1208.
- [3] J. E. Johnson *et al.*: "Mechanism of Hydrolysis of (*Z*)- and (*E*)-*O*-Methylbenzohydroximoyl Chloride", J. Org. Chem., Vol.61, No.1, pp45-50, 1996.
- [4] J. E. Johnson *et al.*: "Syntheses and configurations of some heterocyclic amidoximes. X-Ray crystal structure of 3-phenyl-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyrazinone-*O*-methyloxime" J. Heterocyclic Chem., Vol.23, pp1861-1868, 1986.