

N-アルコキシイミドイルハライドの新規合成法の開発

Development of synthetic methods about N-Alkoxyimidoyl halides

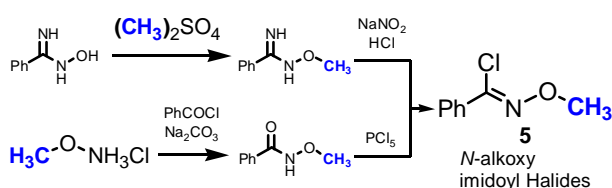
○田代憲史郎¹, 青山忠², 大内秋比古²

*Kenshiro Tahshiro¹, Tadashi Aoyama², Akihiko Ouchi²

Abstract : Previously we have reported a novel method for the synthesis of N-Alkoxyimidoyl Halides by using α -nitro ketones and alkyl halides in the presence of an acid. In this reaction, N-Alkoxyacylimidoyl Halides were probably formed by the reaction of alkyl halide and nitrile oxide which was formed from α -nitro ketone. In this study, we tried to synthesize various N-Alkoxyimidoyl Halides from alkyl halides and nitrile oxides. For instance, a mixture of Phenylnitromethane, Ethylchloroformete, and Et₃N in dichloroethane was stirred for 6 hour at 90 °C in order to obtain N- [(ethoxycarbonyl)oxy] Benzenecarboximidoyl Chloride in 65 % yield.

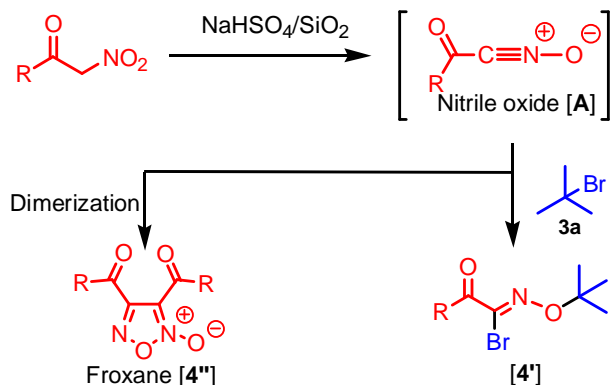
1. 緒言

N-アルコキシイミドイルハライド[4]は分子内にイミドイル炭素やアルコキシ基を有するため、置換反応や複素環化合物への応用が数多く報告されており、合成中間体として有用である。4の合成法は、現在までに2段階の経路が主に報告されているが、ジメチル硫酸[(CH₃)₂SO₄]やメトキシアミン塩酸塩[MeONH₂Cl]を用いるため、導入できるアルコキシ基に制限がある^[1](Scheme 1).



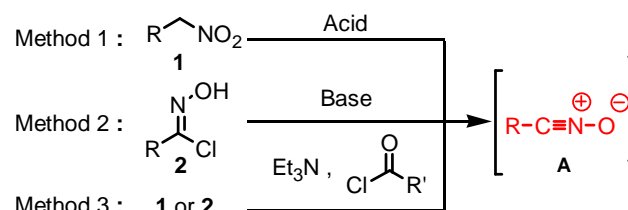
Scheme 1. Reported synthesis route of 5

先に、我々はイミドイル基にアシル基が結合したN-アルコキシアシルイミドイルハライド[4']を1段階で簡便に合成する手法を開発した^[2](Scheme 2)。また、この反応系内からはフロキサン[4'']の生成が確認された。4''はAが二量化して容易に生成することが知られてい



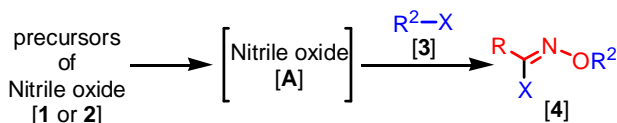
Scheme 2. Synthesis of 4'

ることから、4'はtert-ブチルブロミド[3a]が反応系内で発生したAに付加することで生成することが示唆された。現在までにハロゲン化アルキルがAに付加するような反応は報告されていないことから、反応系内に様々なタイプのAを発生させることで、多様なアルコキシ基を有する4の合成反応を開発できることが考えられた。Aの発生法は酸と α -ニトロ化合物[1]を用いた反応^[3]や塩基とオキシムクロライド[2]を用いた反応^[4]、1または2とクロロホルメートを用いた反応^[5]をはじめ、数多くの手法が報告されている(Scheme 3)。



Scheme 3. Preparation method of Nitrile oxide [A]

そこで、本研究では、様々なニトリルオキシド[A]とハロゲン化物[3]を用いた4の簡便な合成手法の開発を検討した。(Scheme 4)。



Scheme 4. This work

2. 実験

試験管に溶媒、反応基質、各種触媒を入れ、ケミステーションを用いて加熱かく拌した。反応後、触媒に応じた後処理を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物の単離を行った。単離後の化合物はNMR、HR-MS、IR測定により構造決定を行った。

1 : 日大理工・学部・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. 結果・考察

シリカゲル担持硫酸水素ナトリウム ($\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$) 存在下, **1** から **A** を発生させ, **3** との反応を行った.

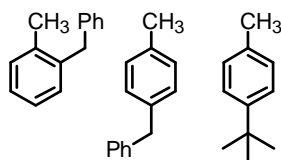


Figure 1

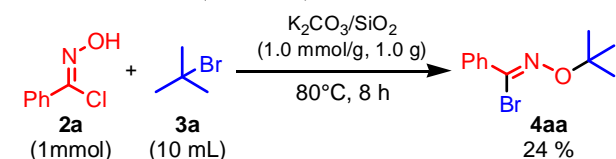
$\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ 存在下, トルエン中, フェニルニトロメタン [**1a**] (1 mmol) と **3a** (6 mmol) を 80°C でかく拌したところ, **4** の生成は確認されず, トルエンに対して *tert*-ブチル基もしくはベンジル基が結合した化合物が得られた (Table 1, Run 1 and Figure 1). そこで, これらの化合物の生成を防ぐために, 1,2-ジクロロエタン, シクロヘキサンを溶媒に用いて反応 (Run 2 and 3) を行ったところ, シクロヘキサンを用いた時に目的物の生成が少量確認された. 次に, **3** として *tert*-ブチルヨード [**3b**] を用いた反応を行ったが, 目的物は痕跡量しか得られなかった (Run 5). **1** として, 電子供与性基であるメトキシ基がフェニル基に結合した **1b** を用いた反応では, 目的物は得られなかった (Run 6).

 Table 1. Synthesis of **4** using $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$

Run	1	X (3)	Solvent	Yield of 4 ^{a)} [%]
1		Br (3a)	Toluene	N.D. ^{b)}
2	1a	Br (3a)	Dichloroethane	N.D. ^{b)}
3	1a	Br (3a)	Cyclohexane	3
4 ^{c)}	1a	Br (3a)	Cyclohexane	8
5	1a	I (3b)	Cyclohexane	trace
6 ^{c)}		Br (3a)	Cyclohexane	N.D. ^{b)}

a) Isolated yield. b) Not Detected c) Used $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ (2.1 mmol/g, 4.0 g) as catalyst

次に, シリカゲル担持炭酸カリウム ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{SiO}_2$) 存在下, **2** から **A** を発生させ, **3** との反応を行った. $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{SiO}_2$ 存在下, トルエン中, α -クロロベンズアルドキシム [**2a**] (1 mmol) と様々な **3** (6 mmol) を 80°C でかく拌したが, 目的物は得られなかった. そこで, **3a** を溶媒量 (10 mL) 用いて反応を行ったところ, **4aa** が 24% の収率で得られた (Scheme 5).


 Scheme 5. Synthesis of **4aa** using $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{SiO}_2$

最後に, トリエチルアミン [Et_3N] 下で **1** とエチルクロロホルメート [**3c**] から **A** を発生させる反応の検討を行

 Table 2. Reaction Between **1** or **2** and Chloroformate [**3c** or **3d**] precursors of Nitrile oxide + $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$ [**3c** or **3d**] $\xrightarrow[\text{DCE, } 90^\circ\text{C, 6 h}]{\text{Et}_3\text{N (2 mmol)}}$ $\text{R}-\text{C}(\text{Cl})=\text{N}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$ [**4**]

Run	1	R' (3)	Yield of 4 ^{a)} [%]
1		OEt (3c)	65
2		OEt (3c)	79
3		OEt (3c)	97
4		OEt (3c)	79
5	2a	Ph (3d)	N.D.
6	1a	Ph (3d)	N.D.

a) Isolated yield

った. Et_3N (2 mmol) 存在下, **1a** (1 mmol) と **3c** (2 mmol) を 90°C でかく拌したところ 65% の収率で目的物が得られた (Table 2, Run 1). **2a** と **3c** を用いた反応では, 目的物の収率が向上し (Run 2), **2a** の *p* 位にニトロ基またはメトキシ基を有する **2b**, **2c** と **3c** を用いた反応でも高収率で目的物が得られた (Run 3 and 4). 次に, **2a** とハロゲン化物として, 塩化ベンズイル [**3d**] を用いた反応では目的物は生成しておらず, **3d** が溶媒中の水と反応して生成する安息香酸やその二量化物である無水安息香酸が主生成物として得られた (Run 5). **1a** と **3d** を用いた反応でも同様の結果であった (Run 6).

4. 結言

様々な手法で反応系内にニトリルオキシドを発生させることで新規 *N*-アルコキシイミドイルハライド [**4**] の合成に成功した. 特に, 種々のニトリルオキシド前駆体 [**1** or **2**] とエチルクロロホルメート [**3c**] を用いた反応では高収率で目的物が得られた.

5. 参考文献

- [1] (a) James E. Johnson et al., *J. Org. Chem.*, Vol.45, pp 4144-4148, 1980. (b) Kohki M. Nakafuku et al., *J. Am. Chem. Soc.*, Vol 140, pp 11202-11205, 2018.
- [2] T. Aoyama et al., *Synlett*, Vol.28, pp 489-493, 2017.
- [3] T. Shimizu et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, Vol.57, pp 2531, 1984.
- [4] B.S. Bharate et al., *Tetrahedron Lett*, Vol.54, pp 3558, 2013.
- [5] Tomio Shimizu et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, Vol.59, pp 2827-2831, 1986.