3-アリール-3-クロロ-2-ヒドロキシイミノ プロピオン酸エステルの合成¹⁾²⁾

(1993年3月23日受理)

広谷 聖子*・膳 昭之助

3-アリール-2-ニトロアクリル酸エステル(1)はジクロロメタン溶媒中2倍モルの塩化チタン(IV)と反応して、クロロ化を含む還元により、3-アリール-3-クロロ-2-ヒドロキシイミノエステル(2)を良好収率で与えた。本合成法は標題化合物2の一般合成法として適用できる。

1 緒 言

著者らは、2-ニトロアクリル酸エステル(1)を用いる合成反応についての研究を進めている³⁾。本エステルは電子求引性のニトロ基が炭素-炭素二重結合と共役するエステルで、その反応性に興味をもたれる。エステル(1)と塩化チタン(VI)とのワンポット反応により良好収率で3-アリール-3-クロロ-2-ヒドロキシイミノプロピオン酸エステル(2)が合成できることを見いだしたのでここに報告する。

2 結 果・考 察

出発物質1のZ, Eの帰属は, Watarai ら⁴⁾, Babienskii ら⁵⁾の報告を基に行い, NMR の測定結果を表1にまとめた。2位あるいは4位置換フェニル基, 1-ナフチル基, 1-フェナントリル基をもつ1(Z, E混合物を用いた)と塩化チタン(IV)から2が得られた⁶⁾。

ここに合成した2の生成は次のように考察される。チャート1に示したように, はじめに1のニトロ基の酸素に塩化チタン(IV)が配位もしくは結合し3位の炭素が+電荷を帯びる。ここに発生するCl⁻イオンが結合し, 中間体Aが生じる⁷⁾。次にN-O結合

が開裂しニトロソ体およびTiOCl₂が生じ水によりオキシムを生成, 2となる。この場合同時に芳香環にClが置換される。1のベンゼン環のオルト位に電子供与性置換基がある場合はパラ位にClが導入される。しかし置換基がハロゲン(Cl, Br)原子の場合(1c, 1d)には, クロロ未置換体2c, 2dが得られ環のパラ置換体は単離できなかった(1cの反応物よりパラ置換体2fがNMRで検出された)。パラ位に置換基がある1f, 1eの場合はともにオルト位にClが置換した2e, 2fが得られた。しかし, ニトロ基(1g)の場合は, 未置換体2gが主生成物として得られたが単離収率は25.5%(NMRからの収率は43%)と低かった。多環縮合環である1-ナフチル基(1h), 1-フェナントリル基(1i)の場合にも対応する2h, 2iを得ることができた。

2の構造は2bのNMRの結果からE型であることが示される。すなわち, ¹H(δ) 6.54(CHCl), ¹³C(δ) 46.1でありZ体分画部分のNMRの測定値(CHCl)は6.28, 52.4⁸⁾である。Z体は不安定で, その単離は困難である。また2は¹H-NMRにおいてエチルエステルのメチレンプロトンのシグナルが不等価であっ

Table 1 NMR of ethyl 3-aryl-2-nitroacrylates (1)
(CDCl₃, δ)

	Z-isomer			E-isomer		
	CH=	OCH ₂	CH ₃	CH=	OCH ₂	CH ₃
1a	7.84	4.41	1.37	8.35	4.36	1.28
1b	7.96	4.37	1.34	8.40	4.36	1.31
1c	7.90 (129.7)	4.43 (63.3)	1.37 (14.0)	8.38 (133.3)	4.35 (63.5)	1.27 (13.7)
1d	7.92	4.46	1.37	8.38	4.37	1.23
1f	7.43 (131.4)	4.35 (63.1)	1.34 (13.9)	8.02 (134.9)	4.41 (63.1)	1.34 (13.6)
1g	7.60	4.43	1.42	8.10	4.45	1.37
1h	8.30 (131.4)	4.41 (63.2)	1.40 (14.0)	8.80 (134.9)	4.45 (62.9)	1.37 (13.6)
1i	8.21 (131.9)	4.49 (63.4)	1.44 (14.1)	8.70 (134.9)	4.30 (63.0)	1.18 (13.6)

¹H-NMR (90 MHz), ¹³C-NMR (75 MHz).

北里大学薬学部, 108 東京都港区白金 5-9-1

- この報文を“脂肪族ニトロ化合物の合成反応(第27報)”とする。
- 前報(第26報), K. Harada, J. Yokoyama, H. Takayanagi, H. Ogura, S. Zen, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1610 (1992).
- S. Hirotsu, S. Zen, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2944 (1983).
- S. Watarai, K. Yamamura, T. Kinugasa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 1448(1967).
- a) K. K. Babienskii, V. M. Belikov, A. I. Vinogradova, V. K. Latov, *Zh. Org. Khim.*, **1973**, 1700.
b) C. Shin, Y. Yonezawa, K. Aizawa, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 2315(1980).
- アリール基: フェニル基 (R¹=R²=R³=R⁴=H) の場合では生成物が多く対応する2を単離することができなかった。またメタ置換体 (R¹=R³=R⁴=H, R²=CH₃O) は対応する2は得られず, 5-Methoxysalicylaldehyde が収率61.8%で得られた。

7) S. Kiyooka, R. Fujiyama, K. Kawaguchi, *Chem. Lett.*, **1984**, 1979.

8) B. S. Varma, G. W. Kabalka, *Chem. Lett.*, **1985**, 243.

Chart 1 Formation of ethyl 3-aryl-3-chloro-2-hydroxyiminopropionates (2)

たが **2g** のみ等価に観測された。これは **2g** はオルト位に置換基がない構造のためである。

また、この反応は他の Lewis 酸、三フッ化ホウ素-エーテル、塩化アルミニウム(Ⅲ)、塩化スズ(Ⅳ) ではないずれも進行しなかった。

クロロオキシムはニトロオレフィンと塩化スズ(Ⅱ)、塩化水素より合成する方法⁹⁾が報告されている。ここに報告した塩化チタン(Ⅳ)を用いる方法は従来法より簡便な方法であり、チタンと酸素との親和力の強さとエステル基をもつ **1** の 3 位炭素の求電子性¹⁰⁾を利用した新しい方法である。

以上 **1** の塩化チタン(Ⅳ)によるワンポット反応により容易に、収率よく **2** が合成できることを明らかにした。

3 実 験

記載の融点は大和科学 MP-1 融点測定装置で測定した (未補正)。各種スペクトルはそれぞれ下記の装置で測定した。IR: 日本分光 IR-810 型, NMR: Varian EM-390 型 (90 MHz), VXR-300 型 (300 MHz), XL-400 型 (400 MHz), MS: JEOL JMS-DX 300 型, JMS-AX 505 HA 型 3-アリール-2-ニトロアクリル酸エチル (**1**) の合成に用いたアリールアルデヒドは 9-ブromo-1-フェナントレンカルバルデヒドを除き市販品を用いた。ニトロ酢酸エチル¹¹⁾は合成した。

3.1 9-ブromo-1-フェナントレンカルバルデヒドの合成

9-ブromoフェナントレンをジクロロメチルメチルエーテル¹²⁾を

用いホルミル化し 9-ブromo-1-フェナントレンカルバルデヒドを得た。

収率 44.9% mp 123.5~124.0 °C (benzene)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.76(1H, t, J=6.5 Hz, H-6), 7.77(1H, t, J=6.5 Hz, H-7), 7.80(1H, td, J=7.5 and 0.8 Hz, H-3), 8.04(1H, dd, J=7.5 and 0.8 Hz, H-2), 8.39(1H, m, H-8), 8.65(1H, m, H-5), 8.89(1H, dd, J=7.5 and 0.8 Hz, H-4), 9.55(1H, s, H-10), 10.39(1H, s, CHO)

MS(m/z): 286 (M⁺+2, 73.5%), 284 (M⁺, 75.0%), 177 (100%)

元素分析: 実測値 C 62.98%, H 3.04%

C₁₅H₉BrO としての

計算値 C 63.19%, H 3.18%

High Mass 実測値 283.9834, C₁₅H₉⁷⁹BrO としての計算値 283.9837

3.2 3-アリール-2-ニトロアクリル酸エチル (**1**) の合成

Dornow ら¹³⁾の方法により合成した。アリール基: 2-メトキシフェニル (**1b**)¹⁴⁾, 2-クロロフェニル (**1c**)¹⁴⁾, 4-メチルフェニル (**1e**)¹⁵⁾, 4-クロロフェニル (**1f**)¹³⁾¹⁵⁾, 4-ニトロフェニル (**1g**)¹³⁾¹⁶⁾, 1-ナフチル (**1h**)¹⁵⁾, 以下文献記載のない **1** (単離した Z, E 体を含む) の融点, 分光分析値を記載する。

3-(2-メチルフェニル)-2-ニトロアクリル酸エチル (**1a**) 収率 51.9% (Z:E=8:5), 薄黄色油状物質。

IR(液膜) (cm⁻¹): 1735(COO), 1540, 1380, 1340(NO₂)

9) A. Dornow, H. D. Jordan, A. Müller, *Chem. Ber.*, **94**, 67(1961).

10) K. Yamanura, S. Watarai, T. Kinugasa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 2440(1971).

11) S. Sifniades, *J. Org. Chem.*, **40**, 3562(1975).

12) A. Rieche, H. Gross, E. Hoff, *Chem. Ber.*, **93**, 88 (1960).

13) A. Dornow, H. Menzel, *Ann.*, **588**, 40(1954).

14) W. Lehnert, *Synthesis*, **1976**, 827.

15) O. Wolfes, Z. Naturforsch., B. Anorg. Chem. Org. Chem., **313**, 594(1976).

16) R. B. Moodie, K. Schofield, P. G. Taylor, P. J. Baillie, *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1981**, 842.

MS(*m/z*): 235(*M*⁺, 68.7%), 119(100%)

元素分析: 実測値 C 61.09%, H 5.58%, N 5.75%

C₁₂H₁₃NO₄ としての

計算値 C 61.27%, H 5.57%, N 5.96%

3-(2-メトキシフェニル)-2-ニトロアクリル酸エチル (1b)

Z体 mp 79.5~80.0 °C (エーテル-石油エーテル)。

IR(KBr) (cm⁻¹): 1715(COO), 1540, 1375(NO₂)

元素分析: 実測値 C 57.10%, H 5.22%, N 5.55%

C₁₂H₁₃NO₃ としての

計算値 C 57.37%, H 5.22%, N 5.57%

Table 2 Physical and analytical data of ethyl (*E*)-3-aryl-3-chloro-2-hydroxyiminopropionates (2)

Compd. No.	mp/°C Solvent for recrystallization	Found/% (Calcd.)			
		C	H	N	Cl
2a	107.0~111.0 (E~P)	49.45 (49.67)	4.42 (4.52)	4.85 (4.83)	24.25 (24.44)
2b	133.0~133.5 (B~H)	47.00 (47.08)	4.28 (4.28)	4.51 (4.68)	22.89 (23.16)
2c	119.0~119.5 (E~P)	47.78 (47.85)	3.99 (4.01)	4.94 (5.07)	25.87 (25.68)
2d	108.0~110.0 (E~P)	41.12 (41.21)	3.35 (3.46)	4.37 (4.37)	
2e	102.0~103.0 (B~H)	49.67 (49.67)	4.38 (4.52)	4.89 (4.83)	24.69 (24.44)
2f	110.0~111.0 (EA~H)	42.68 (42.54)	3.21 (3.25)	4.53 (4.51)	33.96 (34.25)
2g	115.0~116.0 (B~H)	46.10 (46.09)	3.91 (3.87)	9.71 (9.77)	12.40 (12.37)
2h	133.5~134.0 (B~H)	55.34 (55.24)	4.01 (4.02)	4.34 (4.29)	21.52 (21.74)
2i	168.5~169.5 (A~H)	49.85 (50.14)	3.04 (3.10)	2.98 (3.08)	

Solvent; A: Acetone, B: Benzene, E: Ether, EA: Ethyl acetate,
H: Hexane, P: Petroleum ether.Table 3 Spectral data of ethyl (*E*)-3-aryl-3-chloro-2-hydroxyiminopropionates (2)

Compd. No.	IR (KBr) (cm ⁻¹)		MS (<i>m/z</i>) <i>M</i> ⁺	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)				¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ)				
	OH	C=O		CH ₃	CH ₂	CHCl	NOH	CH ₃	CH ₂	CO	C=N	CHCl
2a	3250	1740	291, 289	1.28	4.25, 4.26	6.51	10.2	13.9	62.3	160.9	148.5	47.7
2b	3250	1725	307, 305	1.28	4.24, 4.28	6.54	10.0	14.1	62.1	161.1	148.4	46.2
2c	3230	1740	277, 275	1.26	4.23, 4.27	6.64	9.77	13.8	62.2	160.9	147.6	48.0
2d	3220	1735	321, 319	1.26	4.23, 4.27	6.56	10.15	13.9	62.2	161.1	148.2	50.4
2e	3250	1750	291, 289	1.28	4.23, 4.28	6.62	10.1	13.9	62.2	161.0	147.9	48.0
2f	3250	1740	313, 311, 309	1.28	4.24, 4.28	6.58	9.75	13.9	62.3	160.9	147.7	47.5
2g	3240	1735	288, 286	1.28	4.27	6.64	10.4	13.9	62.5	160.7	147.6	48.8
2h	3260	1730	327, 325	1.23	4.18, 4.23	7.12	10.45	13.8	63.3	160.8	149.1	47.8
2i	3260	1740	457, 455, 453	1.18	4.12, 4.18	7.35	12.71	13.6	61.6	161.4	148.9	48.3

¹H-NMR (aromatic ring)¹³C-NMR (aromatic ring)^{a)}

	H-2' H-3' H-4' H-5' H-6'						C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	
2a	—	7.13	—	7.23	7.83	2.25(CH ₃)	132.3	137.3	129.9	134.2	126.2	130.7	18.9(CH ₃)
2b	—	6.81	—	6.99	7.75	3.78(OCH ₃)	122.9	156.3	110.7	134.8	120.5	130.5	55.9(OCH ₃)
2c	—	7.33	7.28	7.34	8.01		132.1	133.5	129.0	130.0	126.7	130.9	
2d	—	7.52	7.19	7.38	8.02		135.3	122.1	132.4	129.5	127.3	131.3	
2e	—	7.15	—	7.13	7.86	2.33(CH ₃)	130.5	131.9	129.5	140.0	127.6	130.7	20.8(CH ₃)
2f	—	7.35	—	7.32	7.95		132.4	132.7	128.9	134.9	127.2	132.0	
2g	7.71	8.22	—	8.22	7.71		142.7	128.0	123.6	148.4	123.6	128.0	
2h	8.03	7.64	—	8.35	7.57~7.65	7.91(H-8')	129.9	127.6	125.6	133.2	125.6	126.9	127.6(C-7'), 122.6(C-8') 130.4(C-4a'), 131.4(C-8a')
2i	8.21	—	8.89	8.91	7.84	7.83(H-7')	134.7	129.2	132.8	123.4	124.2	128.8	129.1(C-7'), 128.0(C-8')
				8.33(H-8'),	8.34(H-10')		123.4(C-9'),	125.0(C-10'),	127.8(C-10 a'),	130.3(C-8a'),	130.7(C-4 b'),	131.4(C-4 a')	

^{a)} The assignment of 2a~2g were determined by the substituent chemical shift, and 2h and 2i were measured by HMBC experiment.

3-(2-クロロフェニル)-2-ニトロアクリル酸エチル (1c)

Z体 mp 42.0~43.0 °C (エーテル-石油エーテル)。

IR(KBr) (cm⁻¹): 1740(COO), 1540, 1380(NO₂)

元素分析: 実測値 C 51.64%, H 3.83%, N 5.34%

C₁₁H₁₀ClNO₄ としての

計算値 C 51.68%, H 3.94%, N 5.48%

3-(2-ブロモフェニル)-2-ニトロアクリル酸エチル (1d) 収率

56.7% (Z:E=1.7:1), 薄黄色油状物質。

IR(液膜) (cm⁻¹): 1735(COO), 1535, 1380(NO₂)MS(m/z): 301(M⁺+2, 1.2%), 229(M⁺, 2.0%), 192(100%),

190 (70.7%) High Mass 実測値 298.9823

C₁₁H₁₀⁷⁹BrNO₄ としての

計算値 298.9793

3-(1-ナフチル)-2-ニトロアクリル酸エチル (1h)

Z体 mp 62.5~63.5 °C (ベンゼン-石油エーテル)。

IR(KBr) (cm⁻¹): 1730(COO), 1530, 1370(NO₂)

元素分析: 実測値 C 66.13%, H 4.92%, N 5.10%

C₁₅H₁₃NO₄ としての

計算値 C 66.41%, H 4.83%, N 5.16%

E体 mp 83.0~84.5 °C (ベンゼン-石油エーテル)。

IR(KBr) (cm⁻¹): 1730(COO), 1520, 1330(NO₂)

元素分析: 実測値 C 66.24%, H 4.87%, N 5.09%

3-(9-プロモ-1-フェナントリル)-2-ニトロアクリル酸エチル (1i)

収率 67.7% (Z:E=4:1), mp 114.0~116.0 °C (ベンゼン-ヘキサン)。

IR(KBr) (cm⁻¹): 1735(COO), 1540, 1380, 1340(NO₂)MS(m/z): 401 (M⁺+2, 30.1%), 399 (M⁺, 30.8%), 176 (100%)

元素分析: 実測値 C 57.02%, H 3.53%, N 3.50%, Br 19.96%

C₁₉H₁₄BrNO₄ としての

計算値 C 57.00%, H 3.42%, N 3.34%, Br 20.11%

3.3 3-アリール-3-クロロ-2-ヒドロキシイミノプロピオン酸エチル (2) の合成

2 は 1 と 2 倍モルの塩化チタン(IV) から合成した。

代表例 (E)-3-クロロ-2-ヒドロキシイミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル (2b)

1b 251 mg (1 mmol) のジクロロメタン溶液 10 ml に 0 °C で塩化チタン(IV) 0.22 ml (2 mmol) を加え 2 時間反応後水 10 ml 加え分解した。ジクロロメタン 20 ml で 3 回抽出し、有機層を水 30 ml で洗浄した後溶媒を減圧留去し油状物質 304.5 mg (E:Z=10:1) を得た。冷所に放置した後、ヘキサン:酢酸エチル=8:1 の混合液で粉末化し、ろ取し、2b を 269.3 mg 収率 88.0% で得た (表 2, 表 3)。Z-isomer

¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz, δ): 1.31 (3 H, t, CH₃), 3.82 (3 H, s, OCH₃), 4.45 (2 H, q, OCH₂), 6.28 (1 H, s, CHCl), 6.86 (1 H, d, H-3'), 6.99 (1 H, dd, H-5'), 7.52 (1 H, d, H-6'), 11.0 (NOH)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 Hz, δ): 13.9(CH₃), 52.4(CHCl), 55.9(OCH₃), 26.4(OCH₂), 111.3(C-3'), 120.8(C-5'), 128.8, 130.8(C-6'), 135.7, 147.8(C=N), 156.4(C-2'), 161.6(CO)

2 の融点, 元素分析値および各種スペクトルデータを表 2 と 3 にまとめた。

Syntheses of 3-Aryl-3-chloro-2-hydroxyiminopropionic esters†

Seiko HIROTANI* and Shonosuke ZEN

School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University; Shirokane,
Minato-ku, Tokyo 108 Japan

3-Aryl-2-nitroacrylic esters (1) reacted with two molar amounts of TiCl₄ in dichloromethane at 0 °C to give 3-aryl-3-chloro-2-hydroxyiminoesters (2) in reasonable yield.

The procedure described here may be a general method for the syntheses of the titled compounds 2.

† The Synthetic Reaction of Aliphatic Nitro Compounds. XXVII.