[*Nippon Nōgeikagaku Kaishi* Vol.61, No.2, pp.199~207, 1987]

N-(2,6-Dialkylphenyl)-4-hydroxymethylphthalimide および *N*-(2,6-dialkylphenyl)-4-formylphthalimide 類 ならびに関連化合物の合成†

上田隆之, 村上 忠, 飛塚淳三,
小笹 誠, 富田和男
(三共株式会社農薬研究所)

昭和 61 年 8 月 8 日 受 理

Synthesis of *N*-(2,6-Dialkylphenyl)-4-Hydroxymethylphthalimides, *N*-(2,6-Dialkylphenyl)-4-Formylphthalimides and Related Compounds

Takashi UEDA, Tadashi MURAKAMI, Junzo TOBITSUKA,
Makoto KOZASA and Kazuo TOMITA
Agricultural Chemicals Research Laboratories, Sankyo
Co., 1041 Yasu, Yasu-cho, Shiga 520-23

Certain *N*-(2,6-dialkylphenyl)-4-hydroxymethyl- and *N*-(2,6-dialkylphenyl)-4-formyl-phthalimides were prepared from the corresponding 4-chloroformyl derivatives. The alcohols and aldehydes thus obtained were further converted into a variety of derivatives. *N*-(2,6-Dialkylphenyl)-4-sulfo- and *N*-(2,6-dialkylphenyl)-4-phosphono-phthalimides were also synthesized along with their related compounds.
(Received August 8, 1986)

緒 言

前報⁽¹⁾で、著者らはフタル酸環上の 4 位にカルボキシル基またはそれから誘導されるエステルもしくはアミドのような置換基を有する *N*-(2,6-diisopropylphenyl)-phthalimide(I) および *N*-(2-sec-butyl-6-ethylphenyl)-phthalimide(II) 類 (Fig. 1) がアブラナ科野菜根こぶ病に卓越した防除活性を有することを報告した。そこで、*N*-aryl-4-置換-phthalimide 類の構造と活性との相関を検討するため、*N*-(2,6-dialkylphenyl)-4-hydroxymethyl-**I** および *N*-(2,6-dialkylphenyl)-4-formyl-phthalimide 類を合成し、さらにこれら 4 位置換基に化学修飾を行い多数の新規化合物を合成した。また、4 位に SO₃H もしくは PO(OH)₂ 基を有する関連化合物も併せ合成した。なお、*N*-aryl 環のアルキル基としては 2,6-

ジイソプロピルを主としたが、いくつかの誘導体については 2,6-ジエチルまたは 2-sec-ブチル-6-エチルを導入した。これらの化合物の合成において若干の知見を得たので報告する。

実験結果および考察

1. *N*-(2,6-Dialkylphenyl)-4-hydroxymethyl-(IV) および *N*-(2,6-dialkylphenyl)-4-formyl-phthalimide (V) 類の合成

まず、原料となるヒドロキシメチル (IV) およびホルミル (V) 誘導体の合成について検討した。Fig. 2 に示すように、酸塩化物 **III**⁽¹⁾ から還元による IV の合成では、2 種類の還元剤 NaBH₄ と LiBH₄ について検討した。すなわち、**III b** をジメチルホルムアミド (DMF) または DMF-ジオキサン中 NaBH₄ で還元したところ対応する IV **b** を 45~60% の収率で得ることができたが、同時に原料を回収するとともに副生成物

† *N*-アリールフタリイミド類の研究 (第 2 報), 文献 (1) 参照。

Table I. Reduction of Chloroformylphthalimides (III) with Borohydrides

Entry	Starting material	Borohydride/solvent	Molar ratio ^a	Reaction ^b time (min)	Product (yield %)
1	IIIb	NaBH ₄ /DMF ^c	2 : 3	10	IVb (60), VI (21)
2	IIIb	NaBH ₄ /DMF-Dioxane	1 : 1	10	IVb (45), VI (11)
3	IIIa	LiBH ₄ /THF ^d	1 : 1	15	IVa (96)
4	IIIb	LiBH ₄ /THF	1 : 2	12	IVb (97)
5	IIIb	LiBH ₄ /THF	1 : 1	15	IVb (96)
6	IIIb	LiBH ₄ /Ether	1 : 1	15	IVb (95)
7	IIIc	LiBH ₄ /THF	1 : 1	15	IVc (95)

^a Starting material against borohydride.^b All reactions were carried out at room temperature.^c DMF=*N,N*-Dimethylformamide.^d THF=Tetrahydrofuran.

(VI) を得た。VI は融点 191~193°C を示し、またその IR スペクトルには C=O に基づく吸収が認められた。Hori⁽²⁾ と Uhle⁽²⁾ は、フタルイミドを NaBH₄ で還元すると 3-hydroxyphthalimidine を生成したと報告している。そこで VI をクロロホルム中二酸化マンガン (MnO₂) で酸化したところ融点 158~159°C を示す結晶が得られ、この結晶の IR および NMR スペクトルはいずれもホルミル誘導体 (Vb) のそれらに一致した。このことから、VI はクロロホルミル基とイミドカルボニ

ル基の両方が還元された構造を有するものであることを確認した (Fig. 2)。次いで、NaBH₄ の代りに LiBH₄ を用いて同様の反応を行った。すなわち、IIIb をエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン (THF) 中当量の LiBH₄ で還元したところ 4 位置換基のみが選択的に還元され、定量的に IVb を得ることができた (Fig. 2, Table I)。他のヒドロキシメチル誘導体 (IVa, c) も同様にして対応する酸塩化物 (IIIa, c) から収率よく得た。

一方、アルデヒド類も酸塩化物から Rosenmund 還元⁽³⁾により生成することが知られている。そこで、同法に従って IIIb を quinoline-sulfur の存在下に接触還元したところ低収率 (25~30%) ではあるがホルミル誘導体 (Vb) を得た。また、同時に原料を回収した。水素化の反応時間を長くしても収率にはほとんど変動はみられなかった。そこで、V はヒドロキシメチル体 (IV) を

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

MnO₂ で酸化することにより収率よく得られた (Fig. 2, Table III).

2. N-Aryl-4-hydroxymethylphthalimide 誘導体の合成

合成法を Fig. 3 および 4 に示す。アルコール類は、硫酸の存在下置換ベンゼン類との脱水反応によりアリール置換化合物類を生成することが知られている⁽⁴⁾。この方法に従い、IV b を硫酸存在下ベンゼンと加熱還流しベンジール誘導体 (VII) を得た。また、IV b を三臭化リンと処理しブロモメチル誘導体 (VIII) を得た。IV b をトリアルキルアミンまたは炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下ハロゲン化アルキル類と種々の条件で反応させたが、いずれの場合にもエーテル類は得られず、原料の回収に終わった。しかし、VIII とアルコール類のナトリウム塩とを対応するアルコール中加熱還流することによりエーテル誘導体 (IX および X) を得た。同様に、チオエーテル (XI) も VIII とエタンチオール

のナトリウム塩とから得た。得られた XI をジクロロメタン中メタクロロ過安息香酸 (mCPBA) と加熱還流し対応するスルホニル誘導体 (XII) を得た。

また Fig. 4 では、VIII とトリメチルホスファイトとから Michaelis-Arbuzov 反応⁽⁵⁾によりジメチルホスホノメチル誘導体 (XIII) を得た。VIII をジメチルスルホキシド (DMSO) 中 NaCN と反応させ⁽⁶⁾約 70% の収率でシアノメチル誘導体 (XIV) を得た。得られた XIV を硫酸存在下 EtOH 中で加熱する⁽⁷⁾ことによりエステル (XV) を得た。次いで、XV を臭化水素酸中で加水分解し対応するカルボン酸 (XVI) とした。さらに、XVI を塩化チオニール、次いでアンモニアと処理することによりアミド (XVII) を得た。

得られた化合物の融点、収率および元素分析値を Table II に示す。

3. N-Aryl-4-formylphthalimide 誘導体の合成

合成法を Fig. 5 および 6 に示す。

Table II. *N*-Aryl-4-Hydroxymethylphthalimides and Related Compounds

Compd. No.	R	R ¹ -R ² ^a	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analyses: Calcd. (Found)		
						C (%)	H (%)	N (%)
IVa	CH ₂ OH	A	102~103	96	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	73.79(73.75)	6.15(6.20)	4.53(4.51)
IVb	CH ₂ OH	B	187~188	95	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃	74.78(74.50)	6.82(6.90)	4.15(4.10)
IVc	CH ₂ OH	C	vitreous	95	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃	74.78(74.38)	6.82(7.00)	4.15(4.31)
VII	CH ₂ Ph	B	178~179	67.2	C ₂₇ H ₂₇ NO ₂	81.58(81.52)	6.85(6.79)	3.52(3.61)
VIII	CH ₂ Br	B	201~203	96.9	C ₂₁ H ₂₂ BrNO ₂	63.01(63.05)	5.54(5.54)	3.50(3.39)
IX	CH ₂ OMe	B	128~129	80.7	C ₂₂ H ₂₅ NO ₃	75.19(75.12)	7.17(7.08)	3.98(3.89)
X	CH ₂ O- <i>n</i> -Pr	B	141~142	44	C ₂₄ H ₂₉ NO ₃	75.96(74.94)	7.70(7.39)	3.69(3.42)
XI	CH ₂ SEt	B	154~155	68.1	C ₂₃ H ₂₇ NO ₂ S	72.41(72.33)	7.13(6.99)	3.67(3.68)
XII	CH ₂ SO ₂ Et	B	215~216	90.8	C ₂₃ H ₂₇ NO ₄ S	66.80(66.81)	6.58(6.31)	3.39(3.27)
XIII	CH ₂ PO(OMe) ₂	B	133~134	71.5	C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ P	64.33(64.14)	6.57(6.81)	3.26(3.23)
XIV	CH ₂ CN	B	207~209	69.4	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₂	76.30(76.08)	6.35(6.40)	8.09(8.11)
XV	CH ₂ COOEt	B	160~162	72.6	C ₂₄ H ₂₇ NO ₄	73.28(73.07)	6.87(6.95)	3.56(3.60)
XVI	CH ₂ COOH	B	231~233	90.5	C ₂₂ H ₂₃ NO ₄	72.33(72.35)	6.30(6.09)	3.84(3.69)
XVII	CH ₂ CONH ₂	B	212~213.5	65	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	72.53(72.49)	6.59(6.63)	7.69(7.59)

^a A, R¹=R²=Et; B, R¹=R²=*i*-Pr; C, R¹=*s*-Bu, R²=Et.

フタルイミドはグリニャール試薬との反応により 3-hydroxy-3-alkylphthalimidine または 3-alkylidene-phthalimidine を生成することがすでに報告されている⁽⁶⁾。そこで、Vb とグリニャール試薬との反応では上記のイミドカルボニル基への反応を抑えるため、Vb に対し当モルのグリニャール試薬を用いた。Vb をエチルエーテル中氷冷下で methylmagnesium bromide と反応させ収率約 70% で 1-ヒドロキシエチル誘導体 (XVIII) を得た。しかし、Vb と ethylmagnesium bromide あるいは *n*-propylmagnesium bromide との反応では、反応混合物の TLC 上に種々の構造未確認生成物のスポット

が認められた。これは、グリニャール試薬がホルミル基と反応するとともにイミドカルボニル基とも反応し、しかもグリニャール反応錯体を塩酸を用いて分解する過程で、これらの成績体に脱水反応が起こったためと考えられる。得られた XVIII をトルエン中パラトルエンスルホン (PTSA) と加熱しビニール誘導体 (XXI) を得た。さらに、XXI を mCPBA でエポキシ化し XXIV を得た。また、XVIII をクロロホルム中 MnO₂ で酸化し対応するケトン (XXII) を得た。XXI は EtOH 中 Pd-活性炭触媒の存在下接触還元し対応するアルキル誘導体 (XXIII) とした。

Fig. 5

Table III. N-Aryl-4-Formylphthalimides and Related Compounds

Compd. No.	R	R ¹ -R ² ^a	mp(°C)	Yield (%)	Formula	Analyses: Calcd. (Found)		
						C (%)	H (%)	N (%)
Va	CHO	A	vitreous	78.5	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃	74.27(74.00)	5.54(5.64)	4.56(4.49)
Vb	CHO	B	158.5~159.5	90.5	C ₂₁ H ₂₁ NO ₃	75.22(75.17)	6.27(6.23)	4.18(4.19)
XVIII	CH(OH)Me	B	166~167	71.6	C ₂₂ H ₂₅ NO ₃	75.21(75.19)	7.12(7.13)	3.99(4.19)
XIX	CH(OH)Et	B	97~99	29	C ₂₃ H ₂₇ NO ₃	75.59(74.72)	7.45(7.55)	3.87(3.57)
XX	CH(OH)- <i>n</i> -Pr	B	182~184	33	C ₂₄ H ₂₉ NO ₃	75.98(76.05)	7.65(7.63)	3.69(3.65)
XXI	CH=CH ₂	B	60~61	85	C ₂₂ H ₂₃ NO ₂	79.28(79.55)	6.91(7.00)	4.20(4.21)
XXII	COMe	B	150~151	84.5	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃	75.64(75.90)	6.59(6.67)	4.01(3.98)
XXIII	Et	B	144~145	89.5	C ₂₂ H ₂₅ NO ₂	78.77(78.61)	7.51(7.57)	4.18(4.15)
XXIV	Oxiranyl	B	84~86	76.4	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃	75.64(74.56)	6.59(6.64)	4.01(4.05)
XXV	CH=CHCOOEt	B	131.5~132.5	69.5	C ₂₅ H ₂₇ NO ₄	74.05(74.28)	6.71(6.75)	3.45(3.52)
XXVI	CH ₂ CH ₂ COOEt	B	133~134.5	88	C ₂₅ H ₂₉ NO ₄	73.69(73.57)	7.17(7.33)	3.44(3.60)
XXVII	CH=CHCOOH	B	255.5~256.5	75	C ₂₃ H ₂₃ NO ₄	73.21(73.04)	6.10(6.10)	3.71(3.79)
XXVIII	CH ₂ CH ₂ COOH	B	183~185	84.3	C ₂₃ H ₂₅ NO ₄	72.80(71.27)	6.64(6.73)	3.69(3.58)

^a A; R¹=R²=Et; B; R¹=R²=*i*-Pr.

また Fig. 6 に示したように, Vb と triethyl phosphonoacetate carbanion とから Wittig-Horner 反応⁽⁹⁾により 2-エトキシカルボニルビニール誘導体(XXV)を得た. 次いで, XXV を EtOH 中 Pd-活性炭触媒の存在下接触還元しエトキシカルボニルエチル誘導体(XXVI)を得た. 得られた XXV および XXVI を 48% 臭化水素酸中で加水分解し対応するカルボン酸(XXVII および XXVIII)をそれぞれ得た.

得られた化合物の融点, 収率および元素分析値を

Table III に示す.

4. N-Aryl-4-sulphophthalimide およびその誘導体の合成

合成法を Fig. 7 に示す. 前報⁽¹⁾に記載の方法に準じ, 4-スルホ無水フタル酸と 2,6-ジイソプロピルアニリンとをトルエン中で加熱し粗スルホ誘導体(XXIX)を得た. このものは水に易溶であり, 反応混合物から単離することができなかった. そこで, 生成した XXIX をナトリウム塩とし, 次いで五塩化リンと加熱する⁽¹⁰⁾ことに

Fig. 6

Table IV. *N*-(2,6-Dialkylphenyl)-4-Substituted Phthalimides

Compd. No.	R	R ¹ , R ² ^a	mp(°C) (n _D ²⁰ °C)	Yield (%)	Formula	Analyses : Calcd. (Found)		
						C (%)	H (%)	N (%)
XXIX	SO ₃ H	B	138~141	80.6	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅ S	62.01(60.37)	5.42(5.57)	3.61(3.39)
XXX	SO ₂ Cl	B	179~180.5	17.8	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₄ S	59.18(59.26)	4.93(5.01)	3.45(3.50)
XXXI	SH	B	199~200	61.3	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂ S	70.77(70.53)	6.24(6.05)	4.13(4.08)
XXXII	SO ₂ NH ₂	B	208~210	64.6	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	62.17(61.40)	5.69(5.84)	7.25(6.98)
XXXIIIb	Br	B	179~181	60.6	C ₂₀ H ₂₀ BrNO ₂	62.17(62.48)	5.18(5.28)	3.62(3.35)
XXXIIIc	Br	C	144~145	65.1	C ₂₀ H ₂₀ BrNO ₂	62.17(62.00)	5.18(5.28)	3.62(3.51)
XXXIVb	PO(OEt) ₂	B	137~138	72.4	C ₂₄ H ₃₀ NO ₅ P	65.00(64.85)	6.82(6.91)	3.16(3.14)
XXXIVc	PO(OEt) ₂	C	n _D ²³ 1.5456	70.1	C ₂₄ H ₃₀ NO ₅ P	65.00(64.81)	6.82(6.80)	3.16(3.11)
XXXVb	PO(OH) ₂	B	210~213	69.5	C ₂₀ H ₂₂ NO ₅ P	62.01(60.67)	5.68(5.77)	3.61(3.45)
XXXVc	PO(OH) ₂	C	93~98	76.3	C ₂₀ H ₂₂ NO ₅ P	62.01(60.38)	5.68(5.83)	3.61(3.48)

^a B, R¹=R²=*i*-Pr; C, R¹=*s*-Bu, R²=Et.

Fig. 7

Fig. 8

よりクロスルホニル誘導体(XXX)を得た。得られたXXXをSnCl₂-HClで還元しチオール誘導体(XXXI)を得た。また、XXXをアンモニアと処理し対応するスルホンアミド(XXXII)を得た。スルホ誘導体(XXIX)はXXXをMeOHと加熱することにより収率よく得られた。この際、メトキシスルホニル誘導体の生成は認められなかった。

得られた化合物の融点、収率および元素分析値をTable IVに示す。

5. *N*-Aryl-4-phosphonophthalimide 類の合成

Arenephosphonate 類の合成については種々の方法が知られている⁽¹¹⁾。Hirao ら⁽¹²⁾は、近年0価のパラジウム-tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)-触媒の存在下プロマイド類とジエチルホスファイトとの反応でarenephosphonateを収率よく得ている。そこで本法に従って、前報⁽¹⁾に記載の方法により得たプロモ誘導体(XXXIIIb,c)とジエチルホスファイトとを反応させジエチルホスホノ誘導体(XXXIVb,c)を得た(Fig. 8)。これらを48% 臭化水素酸中長時間加熱還流することにより対応するホスホノ誘導体(XXXVb,c)を得た。

Table IV に示す。

これらの合成した新規化合物のうち、フタリイミド環の4位に CH_2OH , CHO , CH_2COOH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{CH}=\text{CHCOOH}$, CH_2CN , CH_2CONH_2 などの置換基を有する化合物はアブラナ科野菜根こぶ病に優れた防除活性を有していた。本系統化合物の構造-活性相関については、物理化学的性質との関連において次報で詳述する。

実験の部

融点はすべて未補正である。

N-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-hydroxymethyl-phthalimide (IV b)

III b 1.05 g を THF 8 ml に溶解し、これに LiBH_4 65 mg を加え室温で 20 分間反応した。反応混合物に 2 N HCl 10 ml を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水および NaCl 水で順次洗浄し、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒を減圧下に留去した。得られた粗結晶をベンゼンより再結晶して mp 187~189°C を示す IV b 0.89 g (95%) を得た。

IV b と同様にして、III a, c より IV a, c をそれぞれ得た。

N-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-bromomethylphthalimide (VIII)

IV b 2 g をジエチルエーテル 50 ml に溶解し、これに三臭化リン 0.45 g を加え室温で5時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎエチルエーテルで抽出した。エーテル層を水および NaCl 水で洗浄し、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒を減圧下に留去した。得られた粗結晶をメタノールで洗浄して mp 201~202°C を示す VIII 2.3 g (96.9%) を得た。

N-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-methoxymethyl-phthalimide (IX)

VIII 1.2 g を MeOH 10 ml に溶解し、これに MeO-Na 162 mg を加え4時間加熱還流した。反応混合物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒を減圧下に留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル, hexane-AcOEt (5:1) で溶出〕で精製して mp 128~129°C を示す IX 0.85 g (80.7%) を得た。

同様にして、X を得た。

N-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-cyanomethylphthalimide (XIV)

NaCN 0.15 g を DMSO 3 ml に溶解し、これに VIII 1.0 g を加え 50°C で 10 分間反応した。反応混合物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒を減圧下に留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル, hexane-AcOEt (8:1) で溶出〕で精製して mp 206~209°C を示す XIV 0.6 g (69.4%) を得た。

N-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-ethoxycarbonylmethylphthalimide (XV)

XIV 0.8 g, 濃硫酸 1 ml および EtOH 15 ml を混合し5時間加熱還流した。反応混合物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒を減圧下に留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル, hexane-AcOEt (7:1) で溶出〕で精製して mp 160~162°C を示す XV 0.66 g (72.6%) を得た。

N-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-formylphthalimide (Vb)

IV b 1 g を CHCl_3 25 ml に溶解し、これに MnO_2 7 g を加え 70°C で3時間攪拌した。過剰の MnO_2 を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル, hexane-AcOEt (7:3) で溶出〕で精製して mp 158.5~159.5°C を示す Vb 0.9 g (90.5%) を得た。

同様にして、Va を得た。

N-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-(1-hydroxyethyl)phthalimide (XVIII)

Vb 1 g をジエチルエーテル 60 ml に溶解し、これに氷冷下攪拌しながら 1 M の CH_3MgBr THF 溶液 4 ml を加え室温で1時間反応した。反応混合物を 6 N HCl で処理し酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒を減圧下に留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル, hexane-AcOEt (3:1) で溶出〕で精製して mp 166~167°C を示す XVIII 0.75 g (71.6%) を得た。

他の 1-hydroxyalkyl 誘導体 (XIX および XX) も同様にして得た。

N-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-vinylphthalimide (XXI)

XVIII 1 g, PTSA 0.3 g およびトルエン 30 ml を混合し5時間加熱還流した。反応混合物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し、 Na_2SO_4 乾

乾燥溶媒を減圧下に留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル, hexane-AcOEt(8:1)で溶出〕で精製して mp 60~61°C を示す **XXI** 0.81 g (85%) を得た。

***N*-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-oxiranylphthalimide (XXIV)**

XXI 0.4 g, mCPBA 1 g および CH₂Cl₂ 6 ml を混合し 50°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ CH₂Cl₂ で抽出した。CH₂Cl₂ 層を水洗し, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を減圧下に留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル, hexane-AcOEt(10:1)で溶出〕で精製して mp 84~86°C を示す **XXIV** 0.32 g (76.4%) を得た。

***N*-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-acetylphthalimide (XXII)**

XVIII 0.5 g を CHCl₃ 10 ml に溶解し, これに MnO₂ 1 g を加え 4 時間加熱還流した。過剰の MnO₂ を濾去し, 濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル, hexane-AcOEt(4:1)で溶出〕で精製して mp 150~151°C を示す **XXII** 0.42 g (84.5%) を得た。

***N*-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-(2-ethoxycarbonyl-vinyl)phthalimide (XXV)**

50% NaH 0.15 g を THF-DMSO (1:1) の混合溶媒 10 ml に懸濁し, これに triethyl phosphonoacetate 0.74 g を加え室温で 30 分間攪拌した。次いで反応温度を 30°C 以下に保ちながら, 混合物に **V b** 1 g を加え 20 分間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を減圧下に留去した。得られた粗結晶を EtOH より再結晶して mp 131.5~132.5°C を示す **XXV** 0.84 g (69.5%) を得た。

***N*-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)phthalimide (XXVI)**

XXV 1 g を EtOH 100 ml に溶解し, これに 5% Pd-活性炭 0.4 g を加え室温で接触還元した。触媒を濾去し, 濾液を減圧下に濃縮した。得られた粗結晶をアセトンより再結晶して mp 133~134.5°C を示す **XXVI** 0.88 g (88%) を得た。

***N*-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-(2-carboxyethyl)-phthalimide(XXVIII)**

XXVI 0.65 g, ジオキサン 20 ml および 1 N H₂SO₄

15 ml を混合し 4 時間加熱還流した。反応混合物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を減圧下に留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して mp 183~185°C を示す **XXVIII** 0.51 g (84.3%) を得た。

他のカルボキシ誘導体 (**XVI** および **XXVII**) も対応するエチルエステルから同様にして得た。

***N*-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-chlorosulfonylphthalimide (XXX)**

4-スルホ無水フタル酸 3.7 g をトルエンに溶解し, これに 2, 6-ジイソプロピルアニリン 2.9 g を加え 3 時間加熱還流した。反応混合物にヘキサンを加え生じた固形物を濾取した。次いで固形物を MeOH 60 ml に溶解したのち MeONa で中和し, 減圧下に溶媒を留去した。残渣をエーテルで洗浄後, PCl₅ 6 g を加え 110~120°C で 2.5 時間加熱した。反応混合物を氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を減圧下に留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル, hexane-AcOEt(5:1)で溶出〕で精製して mp 179~180°C を示す **XXX** 1.2 g (17.8%) を得た。

***N*-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-mercaptophthalimide (XXXI)**

XXX 0.3 g を THF 1 ml に溶解し, これに SnCl₂ 0.66 g および濃塩酸 3 ml からなる混合液を滴加し, さらに室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ CHCl₃ で抽出した。CHCl₃ 層を水洗し, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を減圧下に留去した。得られた粗結晶をヘキサンより再結晶して mp 199~200°C を示す **XXXI** 0.15 g (61.3%) を得た。

***N*-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-sulphophthalimide (XXIX)**

XXX 0.2 g を MeOH 5 ml に加え 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し, 得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して mp 138~141°C を示す **XXIX** 0.15 g (80.6%) を得た。

***N*-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-(diethoxyphosphinyl)phthalimide(XXXIV b)**

***N*-(2, 6-Diisopropylphenyl)-4-bromophthalimide (XXXIII b)** は, 常法により 4-ブromo無水フタル酸と 2, 6-ジイソプロピルアニリンとから合成した⁽¹⁾。得られた **XXXIII b** 0.6 g を CH₂Cl₂ 2 ml に溶解し, これに

tetrakis(triphenylphosphine)palladium 0.1 g, 次いでトリエチルアミン 0.16 g を加え室温で 10 分間攪拌した。次いで、ジエチルホスファイト 0.17 g を加え 90°C で 5 時間反応した。反応混合物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し、Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を減圧下に留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル, hexane-AcOEt(1:1) で溶出〕で精製して mp 137~138°C を示す XXXIV b 0.5 g (72.4%) を得た。

N-(2,6-Diisopropylphenyl)-4-phosphonophthalimide (XXXV b)

XXXIV b 0.6 g と 48% HBr 2 ml を混合し 50 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をヘキサンで洗浄して mp 210~213°C を示す XXXV b 0.36 g (69.5%) を得た。

本研究に対しご鞭撻を賜った三共(株)農薬研究所長石田三雄博士ならびに多くの有益なご助言を賜った同所次長城島輝臣博士に深謝いたします。また、実験の一部に協力された林田早苗氏および榎本幹子氏に感謝いたします。

- (1) T. Ueda, T. Nakanishi, J. Tobitsuka, T. Hanzawa, T. Endo, K. Tomita and A. Aoki: *J. Pesticide Sci.*, **12**, 63 (1987).
- (2) Z. Horii, C. Iwata and Y. Tamura: *J. Org. Chem.*, **26**, 2273 (1961); F. C. Uhle: *J.*

Org. Chem., **26**, 2998 (1961).

- (3) K. W. Rosenmund and F. Zetzsche: *Chem. Ber.*, **54**, 425 (1921); E. B. Hershberg and J. Cason: *Org. Syntheses Coll. Vol. III*, 627 (1955); R. P. Barnes: *ibid.*, 551 (1955).
- (4) A. Marhold and E. Klauke (Bayer A.-G.): *Ger. Ger. offen.* 2, 526, 652 [*C. A.*, **86**, P 106381 r (1977)].
- (5) D. Redmore: *Chem. Rev.*, **71**, 317 (1971).
- (6) L. Friedman and H. Shechter: *J. Org. Chem.*, **25**, 877 (1960).
- (7) R. Adams and A. F. Thai: *Org. Syntheses Coll. Vol. I*, 270 (1932).
- (8) a) F. Sachs and F. Ludwig: *Chem. Ber.*, **37**, 385 (1904).
b) 関屋 実, 寺尾良保: 薬学雑誌, **88**, 1085 (1968).
- (9) W. S. Wadworth, Jr. and W. D. Emmons: *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1733 (1961); R. J. Sundberg, P. A. Bukowick and F. O. Holcombe: *J. Org. Chem.*, **32**, 2938 (1967).
- (10) C. S. Rondestvedt, Jr. and F. G. Bordwell: *Org. Syntheses Coll. Vol. IV*, 846 (1963); R. Adams and C. S. Marvel: *Org. Syntheses Coll. Vol. I*, 84 (1932).
- (11) J. M. Denham and R. K. Ingham: *J. Org. Chem.*, **23**, 1298 (1958); J. I. G. Cadogan, D. J. Sears and D. M. Smith: *J. Chem. Soc. (C)*, 1314 (1969).
- (12) T. Hirao, T. Masunaga, Y. Ohshiro and T. Agawa: *Synthesis*, 56 (1981).