総合論文

N-アルコキシアミド類の有機合成への応用

菊 川 靖 雄*

Novel Application of N-Alkoxyamides to Preparative Organic Chemistry.

Yasuo KIKUGAWA*

This article is concerned primarily with application of electron-poor nitrogen-containing species generated from *N*-alkoxyamides in synthetic organic chemistry and surveys new reactions recently developed with these compounds.

筆者はかねてより、 $=N-O-$ 、 $=N=N=$ などのように非共有電子対 (lone pair) を隣りに持ったヘテロ原子の反応性について興味をもち研究を進めてきた。本稿ではその内 *N*-アルコキシアミド類 ($-CONHOR$) の反応性について、主として当研究室での研究を中心に紹介したい。

1. はじめに

N-ヒドロキシアミド類 (ヒドロキサム酸) (1) については、古くは Lossen 転位¹⁾ など著名な反応も知られているが、その化学は比較的未開拓の分野であり、教科書にも僅かしか記載されていない。しかし、天然物中にも1がかなり見つかっており、1の生理活性の発現に *N*-ヒドロキシアミノ基が重要な働きを示すことが知られている²⁾。さらに、発癌物質である多環式芳香族アミンやアミド類においては、発癌に至る初期段階は窒素原子のヒドロキシレーションであるといわれている³⁾。一方、1の化学に関してはこれまでいくつかの総説⁴⁾が発表されており、比較的最近では秋山による総説⁵⁾がある。

2. *N*-ヒドロキシアミド類およびその誘導体による芳香族親電子置換反応

N-フェニルヒドロキシルアミン類が酸性条件下電子不足窒素の中間体を経由してアミノフェノール類へ転移する反応は Bamberger 転移⁶⁾として知られている。最近、この反応は芳香族ヒドロキシルアミンとベンゼンとの興味ある反応へと発展している⁷⁾。一方、脂肪族ヒドロキ

シルアミン類とルイス酸を用いる芳香族親電子置換反応が報告⁸⁾されたが低収率であった。当研究室でも酸性条件下でのアミンボランによる還元⁹⁾でオキシムから容易にヒドロキシルアミン類が得られたので¹⁰⁾、上記の反応を分子内で行わせたとこ、6員環にはかなりの収率 (~60%) で閉環するが、5 または 7 員環へはほとんど閉環しなかった¹¹⁾。*N*-ヒドロキシアミド類 (1) でも同様の

試みがなされ、熱 polyphosphoric acid (PPA) 中分子内閉環反応により *N*-ヒドロキシフェニルプロピオンアミド類から 3,4-ジヒドロカルボスチリル類が得られるが、*N*-hydroxyphenylacetamide からは 2-oxindole が 4% でしか得られていない¹²⁾。同様の条件下、*N*-hydroxy-2-(3,4-dimethoxyphenyl) acetamide (2) から 49% の収率で 3,4-dimethoxy-2-oxindole が得られる報告¹³⁾があるが 5 員環に閉環する例はこれ以外に見当たらない。この種の閉環反応では立体的因子が重要で、ring size が大きく影響していると思われる。同種の化合物の閉環反応として、trifluoromethanesulfonic acid の存在下 *N*-hydroxy-*N*-phenyl-3-phenylpropionamide (3) から 1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-one (4) (55%) が得られた報告¹⁴⁾

* 城西大学薬学部薬品製造化学教室 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University ()

がある。

2.1. *N*-クロロ-*N*-メトキシアミド類より含窒素複素環化合物の合成

陽電荷を帯びた2価の窒素原子(5)

はナイトレニウムイオンと呼ばれる活性種であり、種々の親電子反応を行うことが知られている¹⁵⁾。しかし、5は非常に不安定なため合成化学に利用するには5を安定化させ寿命を長くする必要がある。これまでに二つのグループが *N*-クロロ-*N*-メトキシアミド類(7)の $\text{Ag}_2\text{CO}_3\text{-CF}_3\text{COOH}$ (TFA) または AgBF_4 処理により、比較的安定な *N*-メトキシアシルナイトレニウムイオン(6)を発生させることに成功している^{16,17)}。6は隣接するメトキシ基により電氣的に安定化されている。一方、カルボニル基による6への電氣的安定化が存在するかどうかは不明だが、カルボニル基は水素原子を持たないので、脱プロトンを起こして $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{NOCH}_3$ へ変換されることを妨げていることは確かである。7は対応する *N*-H 体を *tert*-BuOCl でクロル化すれば定量的に得られ、R がフェニル基を R 中の適当な位置に配置していると親電子的に分子内閉環して含窒素複素環化合物(9, 10)を与える。収率は $\text{Ag}_2\text{CO}_3\text{-TFA}$ を用いた方が一般に良い。結果を表1に示す。フェニル基のオルトまたはパラ位に電子供与性基であるメトキシ基が置換していると6の窒素

は分子内のイプソ位を攻撃し、スピロラクトム類(11-14)を与える。4員環スピロラクトムが容易に合成されるのは興味がある。

その後、銀塩を使用しなくても $\text{Zn}(\text{OAc})_2\text{-MeNO}_2$ により9が収率よく合成されることがわかり、後処理(銀塩の場合は TFA の除去、無機物の濾取が煩雑)等が楽になり大量生産が可能になった¹⁸⁾。最近では、*N*-メトキシアミド類をクロル化することなくナイトレニウムイオンを直接発生させることに成功している。すなわち、hypervalent iodine compounds とクロロホルム中反応させることにより閉環体9が得られ¹⁹⁾、同様に *N*-アセトキシフェニルアセタミド類(15)を塩化メチレン-酢酸中

Table 1 Synthesis of 1-Methoxy-2-oxindoles from *N*-Methoxyphenylacetamides.

Compd	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Solvent	Product	Yield, % ^a
8a	MeO	MeO	H	H	Et ₂ O	9a	73
8b	H	Cl	H	H	CH ₂ Cl ₂	9b	87
8c	H	Br	H	H	CH ₂ Cl ₂	9c	89
8d	H	Me	H	H	CH ₂ Cl ₂	9d	82
8e	H	NHCOMe	H	H	Et ₂ O-CH ₂ Cl ₂ (1:1)	9e	64
8f	H	NO ₂	H	H	CH ₂ Cl ₂	9f	32 ^b
8g	H	MeO	Me	H	Et ₂ O-CH ₂ Cl ₂ (1:1)	9g	96
8h	H	MeO	Me	Me	4% Na ₂ B ₄ O ₇ in MeOH	9h	91
8i	H	MeO	NPhth ^c	H	CH ₂ Cl ₂	9i	75

^a Isolated yield of pure product from 8. ^b Plus 56% of 4-nitrophenylacetic acid. ^c *N*-Phthaloyl.

Table 2 Intermolecular Reaction of Arenes with *N*-Chloro-*N*-methoxyamides.

ArH + RCON$\begin{smallmatrix} \text{OMe} \\ \text{Cl} \end{smallmatrix}$ 7		$\xrightarrow[\text{Ice cooling, 0.5 h}]{\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Solvent}}$		ArN$\begin{smallmatrix} \text{COR} \\ \text{OMe} \end{smallmatrix}$
(ArH/7 Molar ratio)	7	Solvent	Product (Yield, %) ^a	
benzene (1)	a	TFA	17a (22)	
benzene (3)	a	TFA	17a (62)	
benzene (10)	a	TFA	17a (93)	
benzene (10)	b	TFA	17b (71)	
benzene (10)	c	TFA	17c (88)	
benzene (10)	d	TFA-MeNO ₂ (1 : 5)	17d (51)	
toluene (5)	a	TFA	18a-c (85) ^b	
<i>p</i> -xylene (5)	a	TFA	19a (75)+19b (4)	
anisole (5)	a	TFA-MeNO ₂ (1 : 4)	20a (50)+20b (30)	
naphthalene (5)	a	TFA-MeNO ₂ (1 : 1)	21a (80)+21b (11)	
methyl benzoate (5)	a	TFA	22 (20) ^{b, c}	

^a Isolated yield based on 7 used. ^b A mixture of *o*-, *m*-, and *p*-isomers. ^c Isomer ratio was not determined.

塩化第二鉄で処理することにより 2-オキシインドール類(16)が得られている²⁰⁾。

2.2. 7 と芳香族化合物との分子間反応 5-10 倍モルの芳香族化合物の存在下, 7 より 6 を発生(Ag₂CO₃-TFA)させると, 芳香族化合物が *N*-メトキシアミド化され 17 を与える¹⁵⁾。結果を表 2 に示す。芳香環に置換する電子吸引性基は反応を妨げ, 電子供与性基は反応を促進する。

7a: R¹=C₇H₁₅; R²=Cl

b: R¹=C₆H₅; R²=Cl

c: R¹=C₆H₅CH₂O; R²=Cl

d: R¹=*t*-BuO; R²=Cl

17a: R¹=C₇H₁₅; R²=C₆H₅

b: R¹=R²=C₆H₅

c: R¹=C₆H₅CH₂O; R²=C₆H₅

d: R¹=*t*-BuO; R²=C₆H₅

18a: R¹=Me; R²=R³=R⁴=H

b: R¹=R³=R⁴=H; R²=Me

c: R¹=R²=R⁴=H; R³=Me

19a: R¹=R⁴=Me; R²=R³=H

b: R¹=R³=Me; R²=R⁴=H

20a: R¹=MeO; R²=R³=R⁴=H

b: R¹=R²=R⁴=H; R³=MeO

21a: R¹=N(OMe)COC₇H₁₅; R²=H

b: R¹=H; R²=N(OMe)COC₇H₁₅

22

23 a: R¹=CH₃, R²=H

電子密度の高い芳香族化合物の場合, 系の酸性が強いと, 副反応(核のクロル化)が起こるのでニトロメタン等を混合して酸性度を下げる必要がある。一方, 前述の hypervalent iodine compounds を使用する方法¹⁹⁾ではクロル化の副反応の心配は全くない。

3. *N*-アルコキシおよび *N*-アシロキシアミド類の転位反応

N-アリールヒドロキシルアミン類の酸性条件下での転位反応は Bamberger 転位⁶⁾として周知であるが, *N*-アルコキシ-*N*-アリールアミド類(23)についてはあまり

研究されていない。最近 Novak ら²¹⁾は, *N*-ヒドロキシアセトアニリド類(23a)の塩酸性度での分解は主として経路 b(スキーム 1)を通して 25 に至り, その後 Bamberger 転位を起こすことを明らかにしている。

3.1. *N*-メトキシ基を持つ複素環化合物の転位

3.1.1. 5-置換インドールおよびオキシインドール類の合成 古く Wright, Jr ら²²⁾は, 1-ヒドロキシ-および 1-メトキシ-2-オキシインドール類(26)をハロゲン化水素酸水溶液中加熱すると低収率(15-18%)で 5 位がハロゲ

Scheme 1

Scheme 2

ン化された2-オキシインドール類(28)が得られると報告した。筆者らは、26aが容易に合成できるようになったので¹⁶⁾この転位反応の収率が良くなれば、合成的に有用な反応になると考え再検討したところ²³⁾、26のN-O結合の切断の後、加水分解を受けて開環した27が主成分として水溶液中に存在していることを見出した。反応溶液を弱酸性とし加熱すると、閉環した28が約70%の収率で得られた(スキーム2)。本反応はスキーム1の経路aを経由したものであり、溶媒にメタノール-数滴の硫酸を使用すれば、5-methoxy-2-oxindole(28c)(71%)が得られ、28cは容易に5-methoxyindole(66%)に変換

Table 3 Rearrangement of 3-Amino-3,4-dihydro-1-hydroxycarbostyryl (29) in Acid.

Conditions	Nucleophile Y ⁻ or Y:	32 (yield, %)
conc. HBr refl. 5 h	Br ⁻	a (66)
conc. HCl refl. 5 h	Cl ⁻	b (90)
1 N HCl, refl. 5 h	H ₂ O	c (60)
MeOH-H ₂ SO ₄ ^a 125°C, 22 h	CH ₃ OH	d (75)

^a 10 ml of MeOH : 4 drops of H₂SO₄

される²³⁾。

3.1.2. 6-置換3,4-ジヒドロカルボスチリル類の合成
3-Amino-3,4-dihydro-1-hydroxycarbostyryl (29)の酸性条件下の転位は、前節の5員環の場合と異なり、1-ヒドロキシ基を失った後、開環することなく6-置換カルボスチリル類(32)を与える²⁴⁾。結果を表3に示す。1-メトキシ体も同様な反応をする²³⁾。反応機構はスキーム3の通りであり、スキーム1の経路aを経由する反応の範疇に入る。

3.1.3. Eupolauramineの合成 既に述べて来た通り、N-メトキシアミド類より、N-メトキシ含窒素複素環が合成され、N-メトキシ基の効果により酸性条件下、位置選択的に直接芳香環にメトキシ基(これは溶媒のメタノール由来)が導入されることがわかった。天然物中には含窒素複素環を持つもの、置換基にメトキシ基や水酸基を持つものが多いので、本法はそれらの合成に応用できる。次にその例を示す。6-Methoxy-5-methylbenzo[h]pyrrolo[4,3,2-de]quinolin-4(5H)-one (eupolauramine) (33)は、Taylorら²⁵⁾により *Eupomatia laurina*の樹皮より単離されたアルカロイドであり、ユニークなアザフェナンスレン骨格を有し、核窒素のパラ位にメトキシ基を持っている。33は市販品の methyl 2-naphthylacetate (34)より三つのkey steps (a.位置選択的メトキシアミデーションによるアザフェナンスレン骨格の構築 b.位置選択的なメトキシ基の導入 c.ラクタムをチオラクタムに

Scheme 3

Scheme 4

変換後ラネーニッケルによる脱硫と同時に起こる芳香化)を経て総収率 34% で合成された²⁶⁾(スキーム 4)。

3.2. N-メトキシ-N-フェニルアミド類のメトキシ基のフェニル基への位置選択的転位

ヒドロキシルアミン誘導体は一般に不安定であるが、N-ヒドロキシ-N-アリールアミド類も不安定で水酸基に電子吸引性基が置換するとさらに不安定になる。N-アシロキシおよびN-スルホニルオキシ-N-フェニルアミド類は熱によりアシロキシまたはスルホニルオキシ基がフェニル基のオルト位へ転位することが知られている²⁷⁾。一方、N-アルコキシ-N-アリールアミド類(38, 40)は化学的にも

Table 4 Rearrangement of N-Methoxy-N-phenylamides^a.

Run	Starting material	Time (min)	Product (%)
1	38a	120	39a (79.4)
2	38b	25	39b (84.0)
3	38c	27	39c (95.3)
4	40a	37	41a (59.6), 40a (6.1)
5	40b	50	41b (69.2), 40b (13.5)
6	40c	960	41c (32.0) ^b
7	40d	140	41d (22.8), 40d (57.9)
8	40e	120	41e (41.7), ^c 40e (27.4)
9	42	1440	42 (30.0), 43 (49.3) ^d
10	44	4320	44 (77.9)

^a The reactions were carried out at room temperature with AlCl_3 (2 eq) in DCE. ^b Plus ca. 50% of a mixture of *p*-chloroanilide and demethylated 41c. ^c Plus 18.6% of demethylated 41e.

^d A positive charge of a nitrenium ion generated by N-O bond heterolysis shifted to C-6 where a chloride anion was trapped.

熱的にも安定で、上記の反応条件下ではほぼ定量的に原料を回収する²⁸⁾。しかし、ジクロロエタン中室温で塩化アルミニウムを用いるとメトキシ基がフェニル基のオルト位に分子内転位したN-(2-メトキシフェニル)アミド類(39, 41)のみが得られる²⁸⁾。結果を表4に示す。 α 位にフェニルまたはメチルなどの置換基を持つシンナムアミド類(38b, c)は上記条件下高収率でメトキシ基が転位するが、N-メトキシカルボスチリル類(42, 44)は長時間加熱しても転位反応を起こさない。この反応性の相異はメトキシアミド基の位置と関係があるらしい。38b, cは置換基Rとフェニル基との立体障害のため二つの酸素が反対側にある45の構造をとっており、このことは β -HのNMRのchemical shiftから証明されている²⁸⁾。その場合、塩化アルミニウムは各々の酸素に配位しなければならず2モル必要であるが、配位によるN-O結合切断は起こりやすくなる。一方、42, 44では、明らかに二つの酸素は同方向を向いており、1モルの塩化アルミニウムが両方の酸素に配位できる²⁹⁾。その結果、N-O結合の切断は起こりにくくなると推定される。本反応は、新しいN-アシル-N-アリールナイトレニウムイオンの発生方法であると同時に対応するパラ転位体が全く得られない特色を持つ。これはtight ion pair中間体(46)の生成を想定することで説明される²⁸⁾。

3.3. 窒素原子(N-アルコキシアミド基)を含む Dienone-phenol 転位

Dienone-phenol 転位は合成的に

Scheme 5

また生合成的にもいろいろ研究されているが、どの置換基が転位しやすいかという基本的な問題が完全に解決されている訳ではない。一般に受け入れられている転位能に関しては、たとえば47のXがメチル基より電子吸引性基であるとXはより転位しやすく、反対に電子供与性基であると転位しにくい³⁰⁾。窒素原子を含む dienone-phenol 転位は報告例が少ないが、やはり電子供与的である窒素は転位せず、炭素の方が優先的に転位している(スキーム5)³¹⁾。N-Acetoxy (4-methoxyphenyl) acetamide の塩化第二鉄による分子内閉環では、中間にスピロエノン(52)を想定しており、この場合も炭素が

100% 転位した 5-methoxy-2-oxindole (53) のみが得られている³⁰⁾。これらの現象は、転位中間体 54, 55 のうち 54 のカルベニウムイオンが隣接する窒素原子の lone pair の関与を受けてより安定化するためであると説明されている³⁰⁾。しかし、最近スピロラクトム類(56, 58)およびその類縁体(60)の dienone-phenol 転位の研究が行われ、これまでの概念では説明できない結果が示されている³²⁾。酸性条件下炭素が転位するのか窒素が転位するのかを確かめる目的で、56a を標準物質として各種条件下で dienone-phenol 転位を試みたところ(表5)、どの場合も窒素が転位した化合物がより多く生成した。特に、entry 6 ではほとんど窒素のみが転位している。この現象はこれまでの転位傾向とは逆であり従来の反応機構では説明できない。さらに、他のスピロラクトム類についてもほぼ同様の条件下反応させると、表6にあるように窒素の方が炭素より転位しやすい結果を示した。56b については数種の条件を検討したが、炭素および窒素の転位はほぼ半々であり例外的である。また、先に N-

Table 5 Rearrangement of 1-Methoxy-1-azaspiro[3,5]nona-5,8-diene-2,7-dione (56a) in Acidic Conditions^a.

Entry	Acid	Solvent	Time (h)	Yield (%) of 57a+57b	Ratio ^b 57a : 57b
1	conc. H ₂ SO ₄	Ac ₂ O	5	68	2.8 : 1
2	Perfluorinated ion exchange powder	Ac ₂ O	3.5	78	5.3 : 1
3	Amberlyst 15	Ac ₂ O	74 ^c	90	5.0 : 1
4	BF ₃ ·OEt ₂	Ac ₂ O	0.75	95	6.4 : 1
5	TiCl ₄	Ac ₂ O	4	38	4.5 : 1
6	BF ₃ ·OEt ₂	CH ₂ Cl ₂ ^d	7.5	90	26.3 : 1
7	BF ₃ ·OEt ₂	C ₆ H ₆ ^d	5	92	15.5 : 1

^a Unless otherwise noted, the reactions were carried out at 25°C in the dark. ^b In each case the product ratio was determined by gas-liquid chromatography and ¹H n. m. r. analyses of the crude products. ^c Plus refluxing for 2 h. ^d 5 mol equiv. of Ac₂O was added.

Table 6 Rearrangement of Nitrogen-containing Cyclohexadienones^a.

Entry	Starting material	Acid	Solvent	Time (h)	Product (%)
1	56a	BF ₃ ·OEt ₂	CH ₂ Cl ₂ ^b	7.5	57a(87)+57b (3)
2	56b	c.H ₂ SO ₄	Ac ₂ O	16 ^c	57c(37)+57d (34)
3	58	BF ₃ ·OEt ₂	CH ₂ Cl ₂ ^b	25 ^d	59 (73)
4	60	c.H ₂ SO ₄	Ac ₂ O	2	61 (91)

^a Unless otherwise noted, the reactions were carried out at 25°C in the dark. ^b 5 mol equiv. of Ac₂O was added. ^c Plus at 100°C for 98 h. ^d Plus refluxing for 40 h.

Scheme 6

Scheme 7

chloro- *N*-methoxyphenylacetamide (62) の Zn (OAc)₂-MeNO₂ での分子内閉環反応で *N*-methoxy-6-および5-methoxy-2-oxindoles (64, 65) をそれぞれ 57.3%, 11.1% で得ているが⁸¹⁸⁾, もし反応が全てスピロジエノン体(63)を経由していれば, この場合も窒素の転位の方が優位であり, これまでとは逆の結果を示していることになる(スキーム 6)。これらの相異を説明するために, 転位反応の重要中間体を従来の 54 タイプのものではなく 66 を考え, 発生した陽電荷は隣接しているメトキシアミド基の窒素により安定化しているものと推定した。また, メトキシ基も中間体の安定化に大きく寄与していると考えられる。そのため, 経路 a(スキーム 7)を通る化合物がより多く生成すると考えているが, これは推測であり明確な結論を得るにはさらに実験を重ねる必要がある。

4. *N*-メトキシ-*N*-メチルアミド類を用いるアルデヒドおよびケトンの合成

カルボン酸誘導体からアルデヒドおよびケトン进行合成することは有機合成化学上重要な目標の一つである。

Weinreb ら³³⁾は, *N*-メトキシ-*N*-メチルアミド類(67)をグリニャール試薬や有機リチウム試薬とテトラヒドロフラン中反応させケトン进行合成している。反応は安定なキレート中間体(68)で止まり, それ以上は進行しないので, 常法による加水分解で目的とするケトン(69)が好収率で得られる(スキーム 8)。

Scheme 8

Castro ら³⁴⁾は, 光学活性な α -(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-アルデヒド類を対応する *N*-メトキシ-*N*-メチルアミド類の LiAlH₄ による部分還元で合成している。この場合も 68 に類似した中間体で反応が止まるので, over-reduction の心配はなく, 中間体を加水分解することで α -アミノアルデヒド類が得られる。最近, 同様のアミド類に対しエステルエノレート類を反応させた後, 加水分解して β -ケトエステル類を合成している報告がある³⁵⁾。

5. 新しいアセチル化剤: *N*-Methoxydiacetamide

N-Methoxydiacetamide (70a) は、無水酢酸とメトキシアミンから好収率で合成される新化合物であり、無溶媒、*N,N*-dimethylformamide (DMF) または、水中でアミノ基をアセチル化する³⁶⁾。アミンと水酸基が共存している化合物の場合、水酸基とは全く反応することなく選択的にアミノ基のみをアセチル化する。1級アミンと2級アミンが共存する場合は、1級アミンが優先的にアセチル化される。70aの類縁体である70bをスペルミジンと

反応させれば、一工程で天然ポリアミンの maytenine [*N*¹,*N*⁸-bis (trans-cinnamoyl) spermidine] (71) が好収率で得られる。アミン類がアミノ酸の場合 α 位のアミノ基よりそれ以外のアミノ基が優先的にアセチル化される。従って、リジンの末端アミノ基の選択的アセチル化は好収率で容易である。一方、 α 位のアミノ基をアセチル化したいときは、等モルの酢酸ナトリウム等の塩基を

加えるとよい。本反応は中性条件下で進行するため副反応の心配がなく、後処理が非常に容易である。結果を表7に示す。同様な考え方で新しいホルミル化剤を開発中である。

6. おわりに

前記以外の1の化学には *N*-ベンジルオキシアミド類からの β -ラクタム類の合成があり総説³⁷⁾が出されている。

主として *N*-メトキシアミド類の反応について述べてきたが、この化合物は、対応する *N*-ヒドロキシ-*N*-アシル体やアリルヒドロキシルアミン類と比較すると極めて安定なため、精製保存が可能で取り扱いも容易であり、有用な反応がみつければ一般に利用できる。

本稿を終るにあたり共同研究者として研究を推進された河瀬雅美講師、坂本武史、三井貴美代助手および大学院生に感謝致します。

(平成2年5月11日受理)

文 献

- 1) W. Lossen, *Liebigs Ann. Chem.*, **161**, 347 (1872)
- 2) J.B. Neilands, *Science*, **156**, 1443 (1967)
- 3) J.A. Miller, *Cancer Research*, **30**, 559 (1970)
- 4) H.L. Yale, *Chem. Rev.*, **33**, 209 (1943); L. Bauer, O. Exner, *Angew. Chem.*, **86**, 419 (1974); *Idem*, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **13**, 376 (1974)

Table 7 Selective Acetylation of Amines with *N*-Methoxydiacetamide (70a).

Run	Amine	Solvent	Time (h)	Product (% Yield) ^a
1	C ₆ H ₅ NH ₂	—	0.7 ^b	C ₆ H ₅ NHAc (94)
2	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ NH ₂	—	0.3 ^b	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ NHAc (99)
3	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ NH ₂	—	0.5	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ NHAc (97)
4	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ NH ₂	DMF	3.3	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ NHAc (97)
5	C ₆ H ₅ CH(OH)CH ₂ NH ₂	H ₂ O	1.2	C ₆ H ₅ CH(OH)CH ₂ NHAc (89)
6	C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃	—	4.4	C ₆ H ₅ CH ₂ N(CH ₃)Ac (92)
7	C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃	DMF	2.3	C ₆ H ₅ CH ₂ N(CH ₃)Ac (96)
8	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ NH ₂	DMF	4.0	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ NHAc (96)
9	D-Glucosamine HCl	H ₂ O ^c	26.5 ^d	<i>N</i> -Ac-D-glucosamine (66) ^e
10	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ NH(CH ₂) ₃ NH ₂	H ₂ O	20.3	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ NH(CH ₂) ₃ NHAc (80)
11	C ₆ H ₅ CH ₂ NH(CH ₂) ₂ NH ₂	H ₂ O	40	C ₆ H ₅ CH ₂ NH(CH ₂) ₂ NHAc (85)
12	H ₂ N(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₃ NH ₂	H ₂ O	4	AcNH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₃ NHAc (75)
13	DL-Phe	dioxane ^f	19	Ac-DL-Phe (81)
14	L-Tyr-OCH ₃	DMF	3.5	Ac-L-Tyr-OCH ₃ (96) ^g
15	L-Lys	dioxane ^f	15.5	<i>N</i> ^e -Ac-L-Lys (88) ^h

^a Isolated yield. ^b At 100°C. ^c Plus 1 molar equiv. of NaOAc to an amine. ^d At 65°C. ^e [α]_D²²+42.8° (c=0.57, H₂O). ^f Plus 1 molar equiv. of 2 N NaOH to an amino acid. ^g [α]_D²⁴+28.5° (c=3, MeOH). ^h [α]_D²³+22.0° (c=3, 5 N HCl).

- 5) 秋山雅定, 有合化, **40**, 1189 (1982)
- 6) E. Bamberger, *Ber.*, **27**, 1347 (1894)
- 7) 首藤紘一, 薬学雑誌, **102**, 111 (1982)
- 8) P. Kovacic, J.L. Foote, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 743 (1961)
- 9) Y. Kikugawa, *Ventron Alembic*, Issue #29, #31 (1983)
- 10) M. Kawase, Y. Kikugawa, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1979**, 643
- 11) M. Kawase, Y. Kikugawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1615 (1981)
- 12) J.T. Marone, *Diss. Abstr. Int.*, **B(33)** 2532 (1983) [*Chem. Abstr.*, **78**, 83986 k (1983)]; F.W. Wassmundt, S.J. Padegimas, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 7131 (1967)
- 13) T. Kametani, H. Nemoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1325 (1971)
- 14) Y. Endo, T. Ohta, K. Shudo, T. Okamoto, *Heterocycles*, **8**, 367 (1977); G. Capozzi, A. Chimirri, S. Grasso, G. Romeo, *ibid.*, **22**, 1759 (1984)
- 15) R.A. Abramovitch, R. Jeyaraman, "Azides and Nitrenes", (E.F.V. Scriven ed), Academic Press, New York (1984), pp.297-357
- 16) Y. Kikugawa, M. Kawase, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5728 (1984); M. Kawase, T. Kitamura, Y. Kikugawa, *J. Org. Chem.*, **54**, 3394 (1989)
- 17) S.A. Glover, A. Goosen, C.W. McClelland, J.L. Schoonraad, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1984**, 2255
- 18) Y. Kikugawa, M. Shimada, *Chem. Lett.*, **1987**, 1771
- 19) Y. Kikugawa, M. Kawase, *Chem. Lett.*, **1990**, 581
- 20) M. Cherest, X. Lusinch, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 715 (1989)
- 21) M. Novak, G.A. Bonham, L.K. Mohler, K.M. Peet, *J. Org. Chem.*, **53**, 3903 (1988)
- 22) W.B. Wright, Jr, K.H. Collins, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 221 (1956)
- 23) T. Sakamoto, I. Hosoda, Y. Kikugawa, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1279 (1988)
- 24) T.J. McCord, J.L. Kreps, J.N. Hubbard, A.L. Davis, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 937 (1969); T.J. McCord, D.H. Kelly, J.A. Rabon, D.C. Foyt, A.L. Davis, *ibid.*, **9**, 119 (1972)
- 25) B.F. Bowden, E. Ritchie, W.C. Taylor, *Aust. J. Chem.*, **25**, 2659 (1972); B.F. Bowden, K. Picker, E. Ritchie, W.C. Taylor, *ibid.*, **28**, 2681 (1975)
- 26) Y. Kikugawa, M. Kawase, Y. Miyake, T. Sakamoto, M. Shimada, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4297 (1988); *Idem*, *Tetrahedron*, **45**, 1653 (1989)
- 27) L. Horner, H. Steppan, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **606**, 24 (1957)
- 28) Y. Kikugawa, M. Shimada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 1450
- 29) H. Imaizumi, Y. Hashida, K. Matsui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 1507 (1978)
- 30) V.P. Vitullo, E.A. Logue, *J. Org. Chem.*, **37**, 3339 (1972); J.N. Marx, J.C. Argyle, L.R. Norman, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2121 (1974); A. Fischer, G.N. Henderson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 279; T. Oda, Y. Yamaguchi, Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 858 (1986)
- 31) D.H. Hey, J.A. Leonard, T.M. Moynihan, C.W. Rees, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 232
- 32) Y. Kikugawa, T. Kitamura, M. Kawase, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 525
- 33) S. Nahm, S. T. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3815 (1981)
- 34) J.-A. Fehrentz, B. Castro, *Synthesis*, **1983**, 676
- 35) J.A. Turner, W.S. Jacks, *J. Org. Chem.*, **54**, 4229 (1989)
- 36) Y. Kikugawa, K. Mitsui, T. Sakamoto, M. Kawase, H. Tamiya, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 243 (1990)
- 37) M.J. Miller, *Acc. Chem. Res.*, **19**, 49 (1986)