

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-135293

(P2018-135293A)

(43) 公開日 平成30年8月30日(2018.8.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 231/10 (2006.01)	C07C 231/10	4C023
C07C 233/07 (2006.01)	C07C 233/07	4C034
C07C 233/06 (2006.01)	C07C 233/06	4H006
C07C 233/05 (2006.01)	C07C 233/05	4H039
C07D 333/36 (2006.01)	C07D 333/36	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-30251 (P2017-30251)
 (22) 出願日 平成29年2月21日 (2017.2.21)

(71) 出願人 597065329
 学校法人 龍谷大学
 京都府京都市伏見区深草塚本町67番地
 (74) 代理人 110000914
 特許業務法人 安富国際特許事務所
 (72) 発明者 兵藤 憲吾
 滋賀県大津市瀬田大江町横谷1-5 学校
 法人 龍谷大学内
 (72) 発明者 長谷川 源和
 滋賀県大津市瀬田大江町横谷1-5 学校
 法人 龍谷大学内
 (72) 発明者 大石 尚輝
 滋賀県大津市瀬田大江町横谷1-5 学校
 法人 龍谷大学内
 Fターム(参考) 4C023 GA03

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミド化合物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 ヒドロキシルアミン及びその誘導体を直接用いることなく、過酷な反応条件も必要としない、新たなアミド化合物の製造方法を提供する。

【解決手段】 ケトン化合物およびオキシム化合物を、有機溶媒と酸触媒の存在下、トランスオキシム化させる工程、および、ベックマン転位させる工程を含むアミド化合物の製造方法に関する。酸触媒が、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トシル酸一水和物、トリフルオロメタンスルホン酸、ピストリフルオロメタンスルホンイミド、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III)、トリフルオロメタンスルホン酸鉄(III)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)、トリフルオロメタンスルホン酸ビスマス(III)、四塩化チタン、または、三塩化鉄であることが好ましい。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ケトン化合物およびオキシム化合物を、有機溶媒と酸触媒の存在下、トランスオキシム化させる工程、および、ベックマン転位させる工程を含むアミド化合物の製造方法。

【請求項 2】

酸触媒が、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トシル酸一水和物、トリフルオロメタンスルホン酸、ビストリフルオロメタンスルホンイミド、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (I I I)、トリフルオロメタンスルホン酸鉄 (I I I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I I)、トリフルオロメタンスルホン酸ビスマス (I I I)、四塩化チタン、または、三塩化鉄である請求項 1 に記載のアミド化合物の製造方法。

10

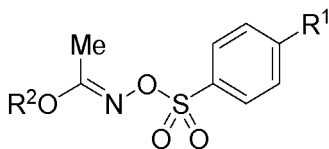
【請求項 3】

有機溶媒が、塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、または、アセトニトリルである請求項 1 または 2 に記載のアミド化合物の製造方法。

【請求項 4】

オキシム化合物が、下記化学式

【化 1】



20

(式中、 R^1 は H、 CF_3 、または、 OCH_3 であり、 R^2 は CH_3 、 C_2H_5 、または、 C_3H_7 である。)

で表される O - ベンゼンスルホニル - アセトヒドロキサム酸エステル誘導体である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のアミド化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、医薬品、農薬、化粧品、香料、合成繊維及びそれらの原材料として有用なアミド化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

アミド化合物をケトン化合物から合成する方法としては、ケトオキシムを合成して単離し、高温かつ強酸性条件のもと、ベックマン転位させることによって合成する方法が知られている。しかしながら、ケトン化合物からアミド化合物を合成する際に、ケトオキシムを別途調整し、単離する必要があり、手間がかかるという問題がある。また、ケトオキシムからベックマン転位によってアミド化合物を合成する際に、高温かつ強酸性条件を必要とする。

40

【0003】

アミド化合物をケトン化合物から直接的に変換する方法としては、爆発の危険性があるヒドロキシルアミンを高温条件で使用方法や、同じく爆発性があり取扱に注意を要するヒドロキシルアミン誘導体を用いる方法 (非特許文献 1)、衝撃や加熱に対して爆発性を示すとともに、毒性が高いアジ化ナトリウムを用いるシュミット反応 (非特許文献 2) が知られている。しかしながら、高温下で危険なヒドロキシルアミンや、爆発性があり、保存や取扱いに注意を要するヒドロキシルアミン誘導体や、毒性が高いアジ化ナトリウムを用いる必要があった。

【先行技術文献】

50

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Y. Tamura, H. Fujiwara, K. Sumoto, M. Ikeda, Y. Kita, *Synthesis*, 1973, 215-216.

【非特許文献2】H. Eshghi, *J. Chin. Chem. Soc.* 2006, 53, 987-990.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明では、ヒドロキシルアミン及びその誘導体を直接用いることなく、過酷な反応条件も必要としない、新たなアミド化合物の製造方法を提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、温和な条件のもとケトンからの直接的なアミド化合物の合成を目指して検討を進めたところ、酸触媒と水によって反応剤オキシムから原料ケトンへオキシム転位を起こし、その後ベックマン転位と続き、生じた転位体が水と反応し、アミド化合物が合成されることを見出し、本発明を完成した。

【0007】

すなわち、本発明は、ケトン化合物およびオキシム化合物を、有機溶媒と酸触媒の存在下、トランスオキシム化させる工程、および、ベックマン転位させる工程を含むアミド化合物の製造方法に関する。

20

【0008】

酸触媒が、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トシル酸一水和物、トリフルオロメタンスルホン酸、ピストリフルオロメタンスルホンイミド、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III)、トリフルオロメタンスルホン酸鉄(III)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)、トリフルオロメタンスルホン酸ビスマス(III)、四塩化チタン、または、三塩化鉄であることが好ましい。

【0009】

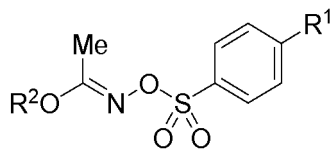
有機溶媒が、塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、または、アセトニトリルであることが好ましい。

30

【0010】

オキシム化合物が、下記化学式

【化1】



(式中、 R^1 はH、 CF_3 、または、 OCH_3 であり、 R^2 は CH_3 、 C_2H_5 、または、 C_3H_7 である。)

40

で表されるO-ベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エステル誘導体であることが好ましい。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、酸触媒と水によって反応剤オキシム化合物から原料ケトンへオキシム転位を起こし、その後ベックマン転位と続き、生じた転位体が水と反応し、アミド化合物が合成されるため、温和な反応条件で、アミド化合物を合成することができる。得られたアミド化合物は、医薬品、農薬、化粧品、香料、合成繊維およびそれらの原材料として有用である。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 1 2 】

本発明のアミド化合物の製造方法は、ケトン化合物およびオキシム化合物を、有機溶媒と酸触媒の存在下、トランスオキシム化させる工程、および、ベックマン転位させる工程を含むことを特徴とする。酸素置換された安定なオキシム化合物を酸素置換されたヒドロキシルアミン等価体とみなし、簡便でかつ温和な条件のもとケトン化合物からアミド化合物を製造する。プレステッド酸触媒と触媒量の水によって酸素置換されたアセトヒドロキサム酸エチルからケトン化合物へのトランスオキシム化反応が進行し、酸素置換されたケトオキシム化合物が合成され、得られたケトオキシム中間体が酸触媒によってベックマン転位を起こし、最後に水によって補足されることでアミド化合物へと変化する。

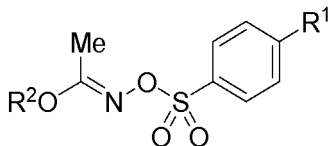
【 0 0 1 3 】

ケトン化合物は、カルボニル基を有する限り特に限定されないが、たとえば、アセトフェノン、2 - アセトナフトンなどのアセトナフトン、2 - メチルアセトフェノン、3 - メチルアセトフェノン、4 - メチルアセトフェノンなどのメチルアセトフェン、4 - メトキシアセトフェノンなどのメトキシアセトフェノン、4 - クロロアセトフェノンなどのクロロアセトフェン、4 - トリフルオロメチルアセトフェノンなどのトリフルオロメチルアセトフェノン、シクロドデカノン、プロピオフェノン、イソブチロフェノン、2 - アセチルチオフェンなどのアセチルチオフェン、2 - ドデカノンなどのドデカノンなどが挙げられる。なかでも、電子供与性置換基を有する基質の点で、メトキシアセトフェノンが好ましい。

【 0 0 1 4 】

オキシム化合物は、 $>C=N-OH$ で表される構造を有する限り特に限定されないが、たとえば、下記化学式

【 化 2 】



(式中、 R^1 はH、 CF_3 、または、 OCH_3 であり、 R^2 は CH_3 、 C_2H_5 、または、 C_3H_7 である。)

で表されるO - ベンゼンスルホニル - アセトヒドロキサム酸エステル誘導体、O - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニル - アセトヒドロキサム酸エステル誘導体、O - ジフェニルホスフィニル - アセトヒドロキサム酸エステル誘導体などが挙げられる。なかでも、反応収率の点で、上記化学式で表されるO - ベンゼンスルホニル - アセトヒドロキサム酸エステル誘導体、O - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニル - アセトヒドロキサム酸エステル誘導体が好ましい。

【 0 0 1 5 】

有機溶媒は特に限定されないが、たとえば塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、トルエン、ジエチルエーテル、ヘキサン、トルエン、アセトニトリル、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアルデヒドなどが挙げられる。これらの有機溶媒は、2種以上を混合して使用することもできる。なかでも、反応収率の点で、塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、アセトニトリルが好ましい。

【 0 0 1 6 】

酸触媒は特に限定されず、酸そのものだけでなく、その金属塩も含まれる。たとえば、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トシル酸一水和物、トリフルオロメタンスルホン酸、ビストリフルオロメタンスルホンイミド、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸鉄 (III)、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (II)、トリフルオロメタンスルホン酸ビスマス (III)、四塩化チタン、三塩化鉄などが挙げられる。なかでも、反応時間の点で、硫酸、メタンスルホン酸、トシル酸一水和物、トリフルオロメタンスルホン酸、ビストリフ

10

20

30

40

50

ルオロメタンスルホンイミド、トリフルオロメタンスルホン酸ビスマス（III）、三塩化鉄が好ましい。

【0017】

ケトン化合物に対するオキシム化合物の添加量は、ケトン化合物1モルに対して1～10モルが好ましく、1～2モルがより好ましい。1モル未満では、反応が完結しなくなる傾向がある。

【0018】

酸触媒の添加量は、ケトン化合物1モルに対して0.0025～1モルが好ましく、0.025～0.10モルがより好ましい。0.0025モル未満では、アミド化合物が生成しないため、反応が進まなくなる傾向がある。1モルを超えても、反応の促進効果は小さく、経済性を損なう傾向がある。

10

【0019】

反応系中に水を加えることが好ましい。水の添加量は限定されないが、ケトン化合物1モルに対して1～10当量が好ましく、1～2当量がより好ましい。1当量未満では、反応は完結しなくなり、10当量を超えると反応の進行が遅くなる傾向がある。

【0020】

反応温度は特に限定されないが、0～40℃が好ましく、20～30℃がより好ましい。0℃を下回ると、アミド化合物の収率が低下し、反応が完結しない傾向がある。40℃を超えても、収率の向上も小さく、エネルギーの消費を増大させる傾向がある。また、反応時間も特に限定されないが、1～48時間が好ましく、24～48時間がより好ましい。1時間未満では、反応が完結しない傾向がある。48時間を超えても、収率の向上も小さく、時間を消費するのみとなる傾向がある。

20

【0021】

本発明の製造方法によって得られたアミド化合物は、医薬品、農薬、化粧品、香料、合成繊維およびそれらの原材料として有用である。

【実施例】

【0022】

以下、本発明の実施例について説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されない。

【0023】

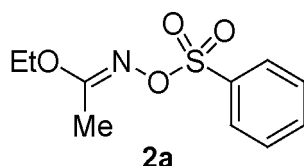
合成例1 O-ベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エチル（化合物2a）の合成
室温で、アルゴン雰囲気下、20mLフラスコ（攪拌子入）にアセトヒドロキサム酸エチル（200mg、1.94mmol、1.0eq.）、塩化ベンゼンスルホニル（0.33mL、2.62mmol、1.35eq.）、トリエチルアミン（0.39mL、2.81mmol、1.45eq.）、テトラヒドロフラン（6.4mL、0.30M）を加え、室温で1時間、攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し、テトラヒドロフランを減圧留去後に、ジエチルエーテル（20mL×3回）を用いて抽出を行い、有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。硫酸ナトリウムを綿栓濾過で濾別し、減圧下溶媒を留去してNMR（CDCl₃）を測定した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（関東化学 silica gel 60（40-50μm）、ヘキサン/酢酸エチル=95/5）で精製し、白色のO-ベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エチル（化合物2a）を376mg（収率80%）得た。化合物2aのNMRデータは、以下の通りである。

30

40

【0024】

【化3】



【0025】

50

2 a : $^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3) 1.22 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 3.97 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H), 7.54 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H), 7.67 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.97 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) 14.8, 15.8, 64.7, 129.6, 134.6, 136.3, 170.8.

【0026】

実施例1 N-(2-ナフチル)アセトアミド(化合物3a)の合成

室温、アルゴン雰囲気下、試験管(撹拌子入)に2-アセトナフトン(85.1 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.)、トシル酸一水和物(2.4 mg, 0.0125 mmol, 2.5 mol%)、アセトニトリル(0.50 mL, 1.0 M)、O-ベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エチル(146 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.)を加え、室温で24 h撹拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液3 mLを加え、10分撹拌し、酢酸エチル10 mLで3回抽出を行った。集めた有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、硫酸ナトリウムを除き、減圧下溶媒を留去してNMRを測定した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(関東化学silica gel 60(40-50 μm)、ヘキサン/酢酸エチル=8/2から6/4)で精製し、白色のN-(2-ナフチル)アセトアミド(化合物3a)を83.3 mg(収率90%)得た。化合物3aのNMRデータは、以下の通りである。

【0027】

3 a : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) 8.17 (s, 1 H), 7.81 - 7.73 (m, 4 H), 7.46 - 7.36 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) 168.5, 135.5, 133.9, 130.7, 128.8, 127.8, 127.6, 126.5, 125.1, 120.1, 116.9, 24.7; LC-MS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}^+ [\text{M}+\text{H}]$: 186.09, found 186.10.

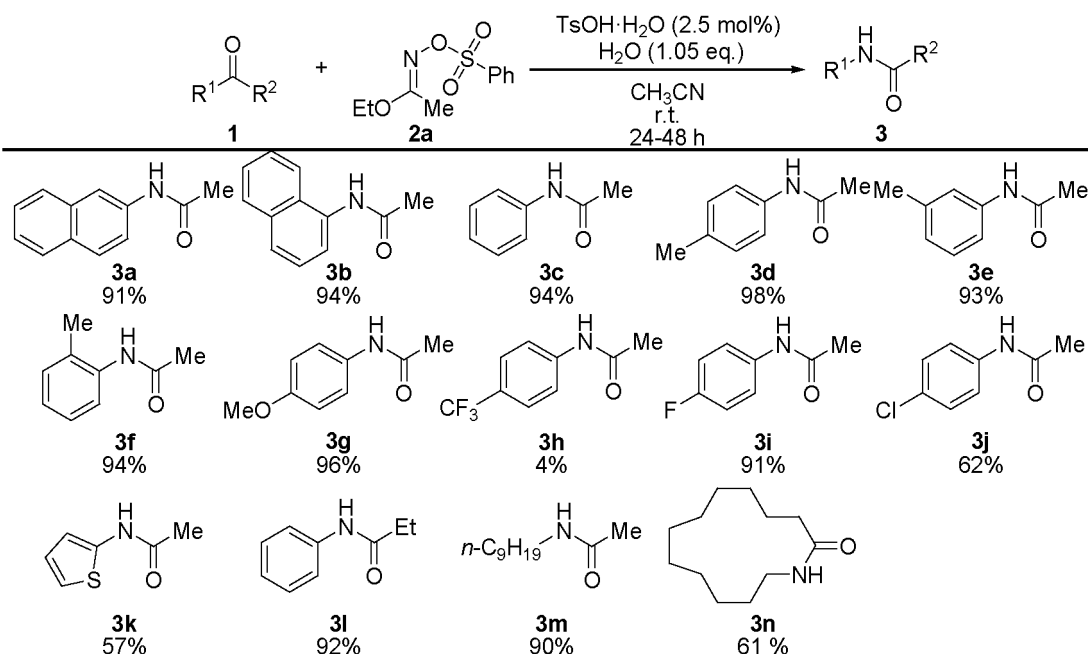
【0028】

実施例1の合成方法を利用して合成したアミド類を以下に示す(Scheme 1)。

【0029】

【化4】

Scheme 1. O-ベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エチルを利用してケトンから合成したアミド類



【0030】

芳香族ケトンに対しては高収率で反応が進行した。置換基の位置や立体的に大きいナフタ

レン環についても良好な反応性を示した。電子的特性として電子供与性置換基の場合は、高い収率が得られるが、電子求引性置換基の時は転位が進みにくくなる傾向がある。脂肪族ケトンについては鎖状及び環状ともに反応が進行し、ナイロン-12の原料となる Laurolactam の合成にも適用可能である。

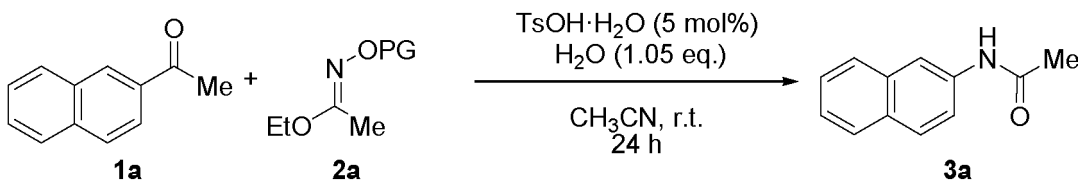
【0031】

実施例 2

表 1 に保護基 PG を変更した反応剤の検討結果を示す。芳香族スルホニル基を有するオキシムにて良好な結果が得られることが分かり、なかでもベンゼンスルホニル基や 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニル基が最も優れた結果を示すことが分かる (entries 1, 2)。

【0032】

【表 1】



Entry	PG	Yield (%) ^{a)}
1	C ₆ H ₅ SO ₂	90
2	4-CF ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	98
3	Ph ₂ P(O)	31

a) Isolated yield.

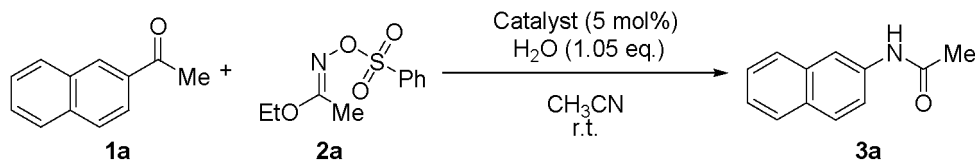
【0033】

実施例 3

表 2 に、2 - アセトナフトンから N - (2 - ナフチル) アセトアミドを合成する反応における種々の触媒を検討した結果を示す。酸触媒としては塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリル酸一水和物、トリフルオロメタンスルホン酸、ビストリフルオロメタンスルホンイミド、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (I I I)、トリフルオロメタンスルホン酸鉄 (I I I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I I)、トリフルオロメタンスルホン酸ビスマス (I I I)、四塩化チタン、三塩化鉄が優れた効果を示すことが分かる (Entries 2 ~ 14)。

【0034】

【表 2】



Entry	Catalyst	Time (h)	Yield (%) ^{a)}	Entry	Catalyst	Time (h)	Yield (%) ^{a)}
1	-	24	0	8	BF ₃ ·Et ₂ O	19	95
2	HCl (36 wt%)	19	94	9	Sc(OTf) ₃	10	83
3	H ₂ SO ₄ (97%)	8	95	10	Fe(OTf) ₃	8	90
4	MsOH	8	92	11	Cu(OTf) ₂	24	83
5	TsOH·H ₂ O	8	91	12	Bi(OTf) ₃	6	86
6	TfOH	8	91	13	TiCl ₄	24	87
7	NHTf ₂	6	83	14	FeCl ₃	24	90

a) Isolated yield.

10

20

30

40

50

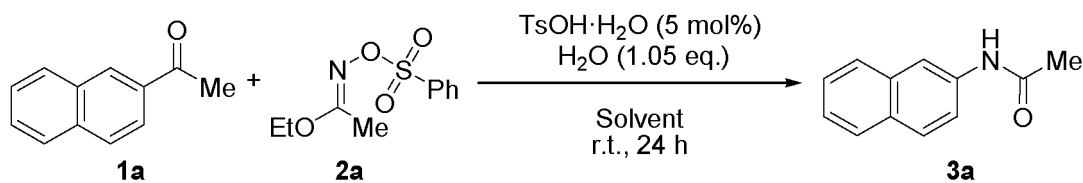
【 0 0 3 5 】

実施例 4

表 3 に、2 - アセトナフトンから N - (2 - ナフチル) アセトアミドを合成する反応における種々の溶媒を検討した結果を示す。塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、アセトニトリルが効果があることがわかった (Entries 1、2、4、6)。

【 0 0 3 6 】

【 表 3 】



Entry	Solvent	Yield (%) ^{a)}
1	CH ₂ Cl ₂	92
2	CHCl ₃	85
3	AcOEt	9
4	Hexane	91
5	Toluene	26
6	CH ₃ CN	90
7	H ₂ O	0

a) Isolated yield.

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 3 7 】

本発明によれば、温和な反応条件で、アミド化合物を合成することができる。得られたアミド化合物は、医薬品、農薬、化粧品、香料、合成繊維およびそれらの原材料として有用である。

10

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 225/02	(2006.01)	C 0 7 D	225/02	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B	61/00	3 0 0

Fターム(参考) 4C034 EA07

4H006 AA02 AC53 BA52 BA66 BB11 BB12 BB17 BB21 BJ10 BJ50
BM10 BM30 BM71 BM72 BP30 BV25
4H039 CA71 CJ90