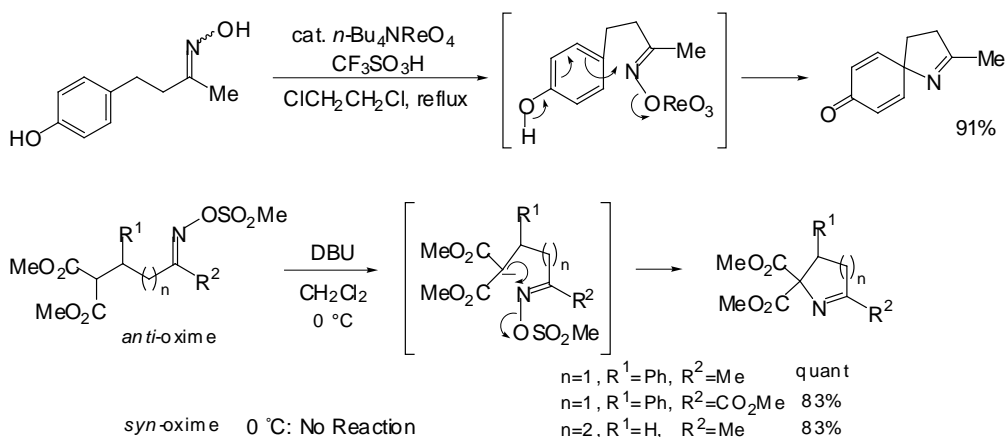


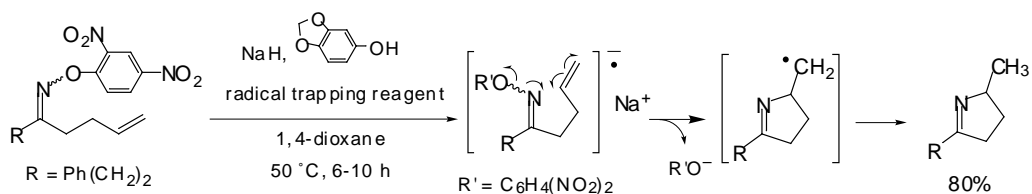
オキシム類を用いるアミノ化反応

東京大学大学院理学系研究科 奈良坂統一

レニウム化合物を利用する触媒的なBeckmann反応を検討している過程で、フェネチルケトンオキシムをトリフルオロメタンスルホン酸と過レニウム酸アンモニウムで処理すると、Beckmann転位生成物とともに、オキシムの窒素原子上で環化が起こったキノリンが少量生成することが見出された。¹⁾ とくに非極性溶媒中で反応を行うとBeckmann転位は全く起こらず、環化体であるキノリンだけが生成する。²⁾ この反応は、 sp^2 原子上では起こらないとされていた S_N2 型機構で進行していることも分かった。³⁾ さらに、分子内に活性メチン部位をもつ*O*-スルホニルオキシムをDBUで処理すると環状イミンが得られる。この反応は S_N2 機構で進行するため、アンチオキシムは環化するがシン体は反応せずに回収される。⁴⁾



一方、*m*-ヒドロキシフェネチルケトンや γ,δ -不飽和ケトンの*O*-2,4-ジニトロフェニルオキシムを還元剤で処理すると、一電子還元によってラジカル環化反応が起こり、8-キノリノールや5員環イミンが得られる。⁵⁾



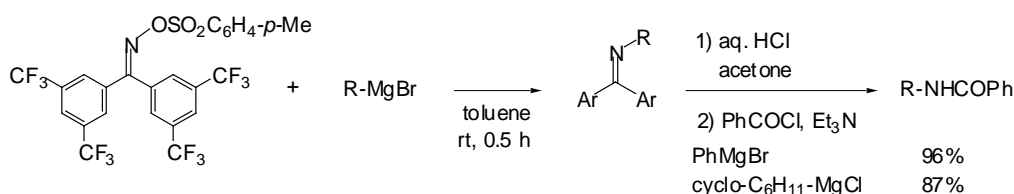
これらの結果は、従来ヒドロキシ基を脱離させようとするBeckmann転位反応を起こすと考えられていたオキシム誘導体が、 S_N2 反応や一電子還元によってアミノ化試剤として利用できることを示している。しかし、有機合成反応として利用することを考えると、これらの手法の改良が必要となる。すなわち、1) Beckmann転位の抑制、

2) S_N2型反応における立体特異性をいかにして解決するか, 3) できるだけ簡単な構造をもつオキシム類や穏やかな汎用試薬で反応を行う, 4) できれば触媒的な反応が望ましいなどの, 改良すべき点が考えられる。

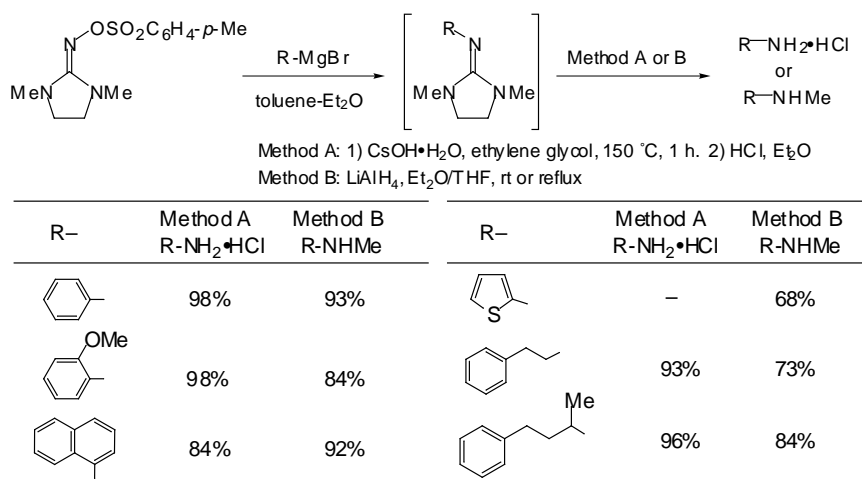
Preparation of Primary Amines from Oximes

一般に, 第一級アミンは, ニトロアルカンの還元のような窒素官能基の変換や, Gabriel反応に代表される求核的なアミノ化剤を用いて合成される。これに対して求電子的なアミノ化剤を用いる反応も知られているが, 合成化学的にはほとんど利用されていない。⁶⁾ 上述した, オキシムのS_N2型反応を考察すると, オキシム類を求電子的なアミノ化剤として利用できることを示している。実際HagopianやErikらによってオキシム類と有機金属化合物の反応が報告されているが, 収率や一般性共に低くアニリンの合成にしか利用できない。^{7) 8)}

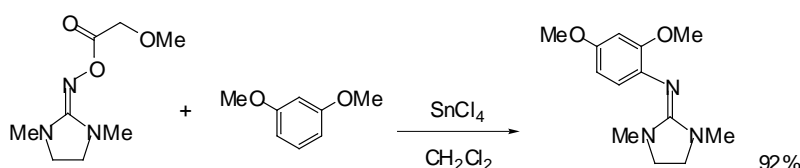
我々は3,3',5,5'-テトラキス(トリフルオロメチル)ベンゾフェノン*O-p*-トリルスルホニルオキシムとGrignard試薬との反応がトルエン中で進行することを見いだした。臭化2,6-ジメチルフェニルマグネシウムの様な嵩高い芳香族Grignard試薬や, 第一級・第二級アルキルGrignard試薬も反応し, 対応する*N*-アルキルイミンを高収率で与える。^{10) 11)}



イミダゾリジノン*O*-スルホニルオキシムはさらに反応性に富み, アルキルGrignard試薬とは-78 °Cで, 芳香族Grignard試薬とも0 °Cで反応する。生じる*N*-アルキルイミダゾリジノンイミンは加水分解やLiAlH₄還元によって, 第一級アミンや第二級*N*-メチルアミンに変換できる。¹⁰⁾

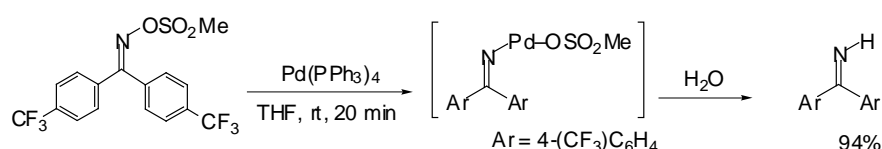


また、イミダゾリジノン-*O*-メトキシアセチルオキシムは、塩化スズ()の存在下で電子豊富芳香族化合物と反応し、対応する*N*-アールイミンを与える。芳香族化合物の直接アミノ化が行えたことになる。¹¹⁾

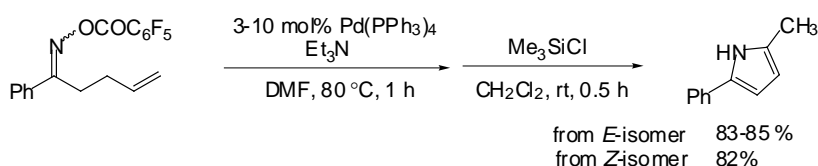


Preparation of Azaheterocycles by Palladium-Catalyzed Cyclization of Olefinic Oximes

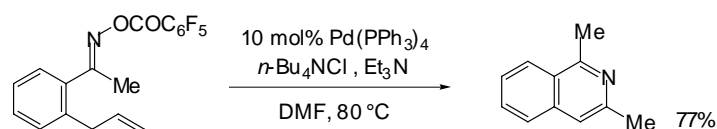
低原子価遷移金属化合物が電子供与体として作用することを考えると、オキシム類はPd(0)錯体と反応して酸化付加体を与えると予想される。実際、4,4'-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾフェノン-*O*-メチルスルホニルオキシムを等モル量のPd(PPh₃)₄と反応させ、加水分解すると、ベンゾフェノンイミンが定量的に得られる。この結果は、中間にアルキリデンアミノパラジウムが生成していることを示唆している。¹²⁾ また、最近オキシムが低原子価レニウム化合物に酸化的付加することも報告されている。¹³⁾



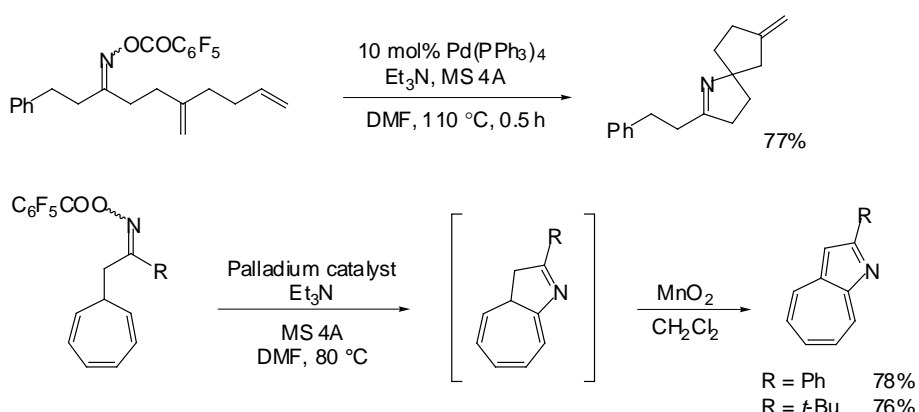
このアミノパラジウムを合成反応に利用することを考え、 γ,δ -不飽和ケトンの分子内のHeck型反応 (amino-Heck反応) を検討した。 γ,δ -不飽和ケトン-*O*-ペンタフルオロベンゾイルオキシムを触媒量のトリエチルアミンで処理すると、ピロールが収率良く得られる。オキシムの立体化学に関わらず、両異性体ともに同様な反応性を示す。¹²⁾



このamino-Heck反応を用いると、 γ,δ -不飽和ケトンオキシムから上述した5-*exo*環化によってピロール類が、また6-*endo*環化によってピリジン類を合成できる。 δ,ϵ -不飽和ケトンオキシムからは、6-*exo*環化でイソキノリンが合成できる。¹⁴⁾



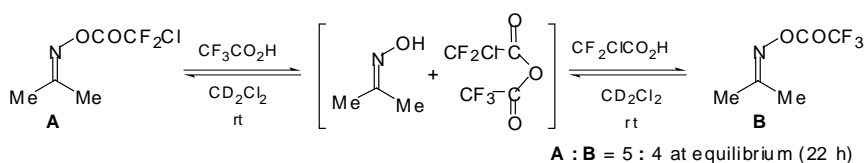
さらにポリエノキシム類をアザスピロ化合物に,¹⁵⁾ また,シクロヘキサトリエニルメチルケトン-*O*-ペンタフルオロベンゾイルオキシムをアザズレンに,¹⁶⁾ 触媒的に変換することも可能である。



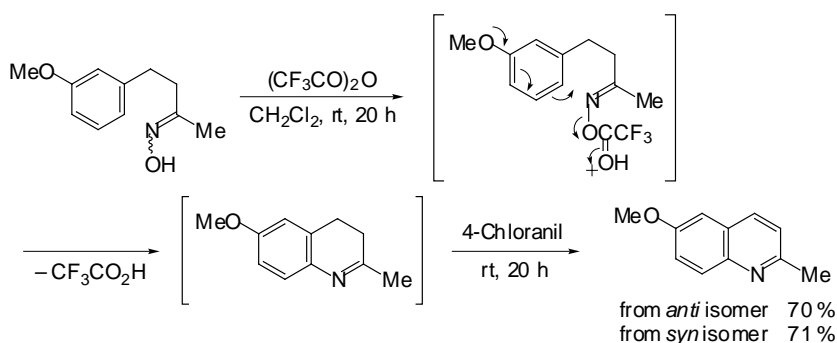
S_N2-type Cyclization of Phenethyl Ketone and γ,δ -Unsaturated Ketone Oximes¹⁷⁾

オキシム自身は, 酸を作用させると容易に*E,Z*-異性化するが, *O*-アルキルや*O*-アシルオキシムにトリフルオロメタンスルホン酸を作用させても異性化は起こらない。オキシムはニトロソ化合物を経由して酸触媒異性化するが, *O*-置換体をプロトン化だけでは異性化しないことを示している。さて, オキシムの両異性体をS_N2反応に利用する方法の一つに, オキシム類の異性化行わせながら環化させる方法が考えられる。そこで, まずオキシム類の異性化について研究することとした。

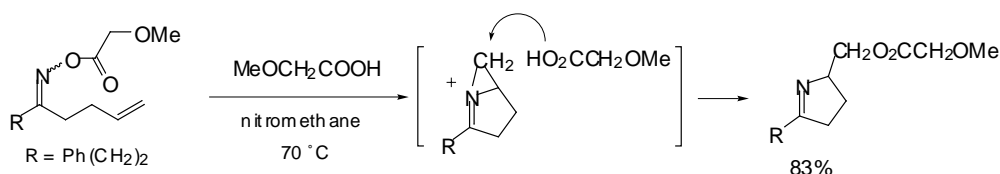
O-アルキル, *O*-アシルオキシムにトリフルオロメタンスルホン酸のような求核性のない酸を作用させても異性化しないが, メタノールなどの求核剤を存在させたり, 酢酸のようなある程度求核性を有する酸を作用させると, 異性化が起る。プロトン化-求核剤の付加脱離機構で異性化していると考えられる。また, *O*-トリフルオロアセチルオキシムのように活性なアシル基をもつオキシム誘導体にカルボン酸を加えると, アシル基の交換反応が観察されたことから, 中間にオキシムを経るアシル基交換によって異性化することも分かった。



O-置換オキシム類の異性化条件を見いだすことができたので, まずフェネチルケトンオキシムの環化を検討した。(E)および(Z)-*m*-ヒドロキシフェネチルケトンオキシム14に, 酸化剤として4-クロラニルを共存させてトリフルオロ酢酸無水物と反応させると, 両立体異性体から収率良くキノリン15が得られる。同様に様々な*p*-置換体からも, オキシムの立体化学に関係なくキノリンを合成することができる。

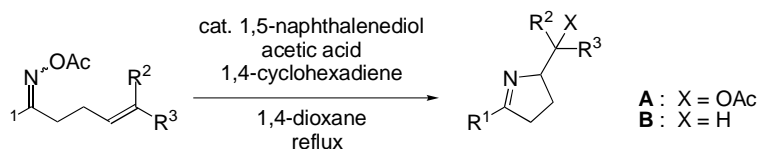


また、 γ,δ -不飽和ケトン *O*-メトキシメチルオキシムに70 でメトキシ酢酸を作用させると、オレフィン部位が求核種としてオキシム窒素原子を攻撃し、環状イミンが収率良く得られる。反応条件下で *O*-メトキシメチルオキシムが異性化がするので、両立体異性体ともに環化させることができる。



Catalytic Radical Cyclization of γ,δ -Unsaturated Ketone Oximes¹⁸⁾

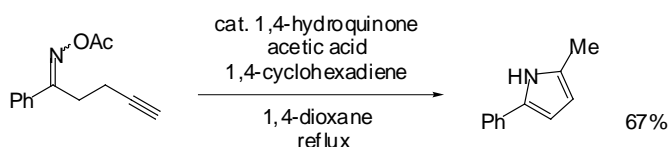
O-アセチルオキシムに酢酸を作用し80 に加熱すると、ゆっくりではあるが *E,Z* 異性化を起こす。また、この系にヒドロキノンやナフタレンジオールを触媒量加えると異性化が促進されることがわかった。そこで、同条件で γ,δ -不飽和ケトン *O*-アセチルオキシムのオレフィン部の求核攻撃による S_N2 -型の環化を試みたところ、予期したアセトキシメチル5員環イミンAとともに、メチル置換体Bが45%得られた。メチル置換体Bは、ナフタレンジオールからオキシムに一電子移動が起こり、生じるアニオンラジカルがラジカル環化して生成していることがわかった。ラジカル捕捉剤として1,4-シクロヘキサジエンを共存させるとメチル置換体Bの収率が向上し、AとBが86%の合計収率で得られる。電子豊富なオレフィン部をもつ *O*-アセチルオキシムからはアセトキシメチル置換体が主生成物として得られ、電子不足オレフィン部位を有すオキシムからはラジカル環化体であるメチル置換5員環イミンが生成する。¹⁹⁾



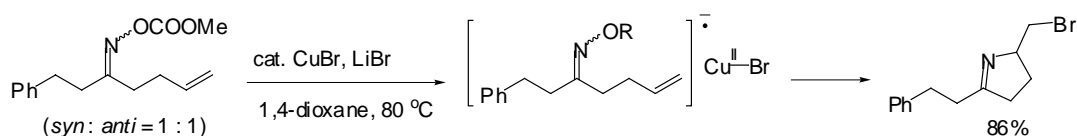
Entry	R ¹	R ²	R ³	Time / h	Yield / %	A	B
1	PhCH ₂ CH ₂	H	H	6		34	52
2	PhCH ₂ CH ₂	Me	Me	6		72	5
3	PhCH ₂ CH ₂	H	CN	12		0	69
4	PhCH ₂ CH ₂	H	CO ₂ Et	12		0	72
5	Ph	H	H	8		0	75
6	Ph(CH ₂) ₃ O ₂ C*	H	H	6		0	61

* O-Pivaloyloxime was used instead of O-acetyloxime.

また、 γ,δ 位にアルキニル結合をもつO-アセチルオキシムを同様に処理すると、ラジカル環化だけが起こり、ピロールが収率良く得られる。この環化反応では、ジヒドロキノンなどは触媒的電子供与体として作用していることになる。



不飽和オキシムの一電子還元によってラジカル環化が進行するが、遷移金属化合物も還元剤に利用することができる。例えば、Zardらは、 γ,δ -不飽和ケトンO-アセチルオキシムを過剰量のニッケル粉末と反応させると、環化体であるジヒドロピロールを与えることを報告している。²⁰⁾ 我々は、臭化銅(I)と臭化リチウムを用いると、²¹⁾ γ,δ -不飽和ケトンO-メトキシカルボニルオキシムの触媒的なラジカル環化が起こり、プロモメチル置換ジヒドロピロールが合成できることを見出した。²²⁾



最近、不飽和N-ベンゾイルオキシアミン類を銅触媒によってピロリジンに環化する方法が報告された。²³⁾ これら2つの方法を用いれば、様々なジヒドロピロールやピロリジンを、ヒドロキシルアミンやオキシム誘導体から銅触媒を利用して合成することができる。

References

- 1) H. Kusama, Y. Yamashita, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 373 (1995).
- 2) H. Kusama, Y. Yamashita, K. Uchiyama, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 965 (1997).

- 3) S. Mori, K. Uchiyama, Y. Hayashi, K. Narasaka, and E. Nakamura, *Chem. Lett.*, **1998**, 111.
- 4) K. Uchiyama, M. Yoshida, Y. Hayashi, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1998**, 607. M. Yoshida, K. Uchiyama, and K. Narasaka, *Heterocycles*, **52**, 681 (2000).
- 5) A. Ono, K. Uchiyama, Y. Hayashi, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1998**, 437; K. Uchiyama, A. Ono, Y. Hayashi, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 2945 (1998); K. Uchiyama, Y. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1998**, 1261. K. Uchiyama, Y. Hayashi, K. Narasaka, *Tetrahedron*, **55**, 8915 (1999); A. Ono and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **2001**, 146.
- 6) A. Casarini, P. Dembech, D. Lazzari, E. Marini, G. Reginante, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.*, **58**, 5620 (1993); C. Greck and J-P. Genêt, *Synlett*, **1997**, 741; E. Erdik and M. Ay, *Chem. Rev.*, **89**, 1947 (1989); "Formation of C-N Bonds, Formation of C-N Bonds by Electrophilic Amination," in *Stereoselective Synthesis*, G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann (Eds), Vol. 7, p. 5113, Stuttgart (1997) and references cited therein.
- 7) R. A. Hagopian, M. J. Therien, J. R. Murdoch, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5753 (1984).
- 8) E. Erdik and M. Ay, *Synth. React. Inorg. Met.-org. Chem.*, **19**, 663 (1989).
- 9) H. Tsutsui, T. Ichikawa, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 1869 (1999).
- 10) M. Kitamura, S. Chiba, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press.
- 11) M. Kitamura, N. Baldovini, and K. Narasaka, unpublished results.
- 12) H. Tsutsui and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1999**, 45; H. Tsutsui, M. Kitamura, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 1451 (2002).
- 13) C. M. P. Ferreira, M. F. C. Guedes da Silva, V. Y. Kukushkin, J. J. R. Fraústo da Silva, A. J. L. Pombeiro, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 325.
- 14) H. Tsutsui and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **2001**, 526.
- 15) M. Kitamura, S. Zaman, K. Narasaka, *Synlett*, **2001**, 974.
- 16) M. Kitamura, S. Chiba, O. Saku, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **2002**, 606.
- 17) M. Yoshida, T. Kikuchi, M. Kitamura, and K. Narasaka, unpublished results.
- 18) Recent review of radical cyclization of oximes; A. G. Fallis and I. M. Brinza, *Tetrahedron*, **53**, 17543 (1997).
- 19) M. Yoshida, M. Kitamura, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **2002**, 144.
- 20) J. Boivin, A.-M. Schiano, S. Z. Zard, H. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4531 (1999).
- 21) In recent years, there have been some reports on the radical addition of trichloromethyl carbonyl compounds to intramolecular olefin moiety mediated by a catalytic amount of copper complexes of bipyridine,^{17a,b} *N*-alkyl-2-pyridylmetanimine,^{17c,d} or multidentate amines^{17e,f} as redox catalysts. a) H. Nagashima, Y. Isono, and S.-i. Iwamatsu, *J. Org. Chem.*, **66**, 315 (2001). b) S.-i. Iwamatsu, H. Kondo, K. Matsubara, and H. Nagashima, *Tetrahedron*, **55**, 1687 (1999). c) A. J. Clark, R. P. Filik, and G. H. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4885 (1999). d) A. J. Clark, R. P. Filik, D. M. Haddleton, A. Radique, C. J. Sanders, G. H. Thomas, and M. E. Smith, *J. Org. Chem.*, **64**, 8954 (1999). e) A. J. Clark, F. de Campo, R. J. Deeth, R. P. Filik, S. Gatard, N. A. Hunt, D. Lastécouères, G. H. Thomas, J.-B. Verlhac, and H. Wongtap, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2000**, 671. f) F. de Campo, D. Lastécouères, and J.-B. Verlhac, *Chem. Commun.*, **1998**, 2117.
- 22) Y. Koganemaru, M. Kitamura, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **2002**, 784.
- 23) M. Noack and R. Göttlich, *Chem. Commun.*, **2002**, 536.