

オキシム誘導体を用いる新しいC-N結合生成法

東京大学大学院 理学系研究科 化学専攻

北 村 充

奈良坂 紘一

はじめに：アミノ化反応

アミノ化合物は医薬や農薬など興味ある生理活性を示すものが多く、様々な合成法が知られている。一般にアミノ化合物の合成には、ニトロ基やシアノ基の還元など窒素官能基の還元や、Gabriel 反応のように炭素求電子試薬に窒素求核試薬を作用させる求核的アミノ化が広く用いられている¹。さらに、窒素求電子試薬と炭素求核試薬との反応による求電子的アミノ化反応も知られており、クロロアミンやヒドロキシアミン誘導体などが窒素求電子試薬として用いられる²。しかし、この方法は一般性に乏しく、これまでアミノ化合物の合成法としてほとんど有効に利用されていなかったが、最近アミノ化反応として注目されてきている。

オキシム類は対応するカルボニル化合物とヒドロキシルアミン誘導体から容易に合成することができ、同様に窒素-炭素二重結合をもつ類縁体であるイミン類に比べると、加水分解されにくく安定で取り扱いやすい。しかし、そのイミノ基炭素の求電子性は乏しく、オキシムへの求核試薬の付加は進行しにくい。オキシム誘導体のもっとも特徴的な反応として、Beckmann 転位が知られており、オキシムあるいはその誘導体に酸や塩基を作用させるとアミドが生成する(図1)。この転位反応は単にアミド合成に限らず、中間に生じる*N*-アルキルニトリリウムイオンは、各種複素環化合物の合成などに利用されている。このように転位によってオキシム窒素原子上での置換が容易に進行するのに対し、オキシム誘導体の sp^2 窒素原子上で直接置換(displacement)形式の反応が起こる例は、ほとんど知られない。最近我々はこのような形式の反応が一般的に進行することを見だし、オキシム誘導体が求電子的なアミノ化試薬として、アミン合成や含窒素複素環化合物の合成に広く活用できることを明らかにした。

Beckmann Rearrangement of Oximes



Displacement on Nitrogen Atom of Oximes

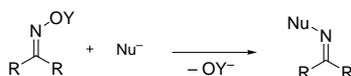


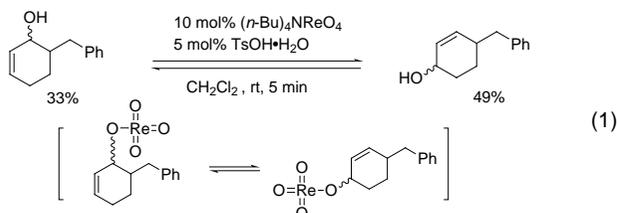
図1 オキシムの反応

本稿では、1) S_N2 型反応によるオキシム窒素原子上での置換反応、2) 一電子還元によるオキシムのラジカル環化反応、3) パラジウム触媒へのオキシムの酸化的付加反応、について紹介する。

1. S_N2型反応によるオキシム窒素原子上での置換反応

1.1. レニウム試薬を用いるフェネチルケトンオキシムのキノリンへの変換

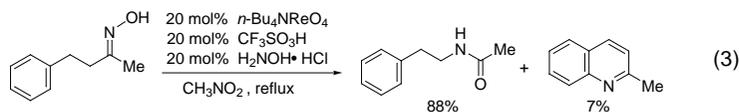
アリルアルコールを触媒量の過レニウム酸テトラブチルアンモニウム ($n\text{-Bu}_4\text{NReO}_4$) と *p*-トルエンスルホン酸で処理すると、アリル転位が起こる。この反応は式1に示すようにアリルアルコールが過レニウム酸エステルを生成し、これが[3.3]シグマトロピー転位したり、過レニウム酸イオンが脱離してアリルカチオンを生じることによって進行している(式1)³。



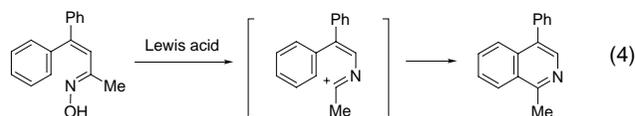
そこで $n\text{-Bu}_4\text{NReO}_4$ とスルホン酸をオキシムに作用させれば、オキシムの過レニウム酸エステルが生成してBeckmann転位が触媒的に進行するのではないかと考えた。実際ニトロメタンのような極性溶媒中でオキシムに $n\text{-Bu}_4\text{NReO}_4$ とトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) を作用させると、Beckmann転位が起こり、アミドが得られる(式2)。オキシムのシシとアンチ体4はTfOHの存在下で速やかに異性化するため、非対称ケトンオキシムの両異性体混合物を出発物質に用いても、転位しやすい基が選択的に転位して単一のアミドが生成する⁵。



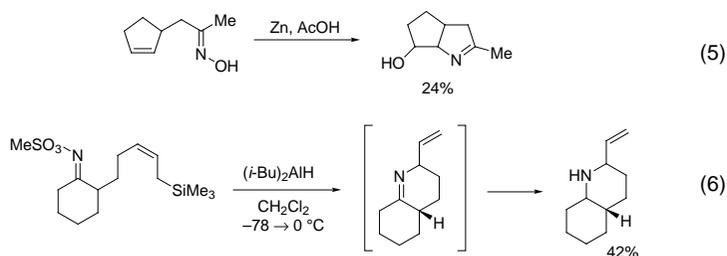
ところが、4-フェニル-2-ブタンオンオキシムの反応では、Beckmann転位生成物のほかに、2-メチルキノリンが7%副生することがわかった(式3)。



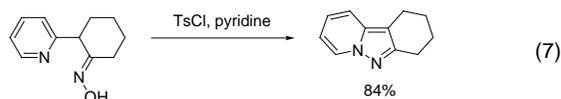
このキノリンの生成は、全く予想しないことであった。すなわち、フェネチルケトンオキシム類縁体をBeckmann転位させると中間にニトリリウムイオンを生じ、これとフェニル基の間で環化が起こりイソキノリン誘導体を与えることが知られている(式4)⁶。しかしレニウム試薬を用いた反応では2-メチルキノリンが生成しており、このことはBeckmann転位を経ることなくオキシムの窒素原子上でフェニル基との環化反応が起こっていることを示唆している。



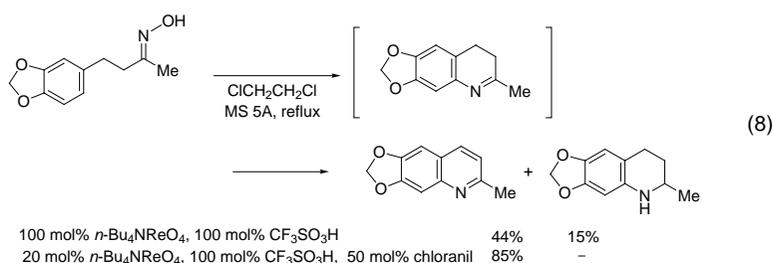
文献を調べてみると、オキシム誘導体の窒素原子上でC-N結合が生成する例として、分子内にアルケン部位を持つオキシム(式5)や α -スルホニルオキシム(式6)から窒素原子上で環化が起こった例が報告されているが、一般性も反応機構も検討されていない⁷。



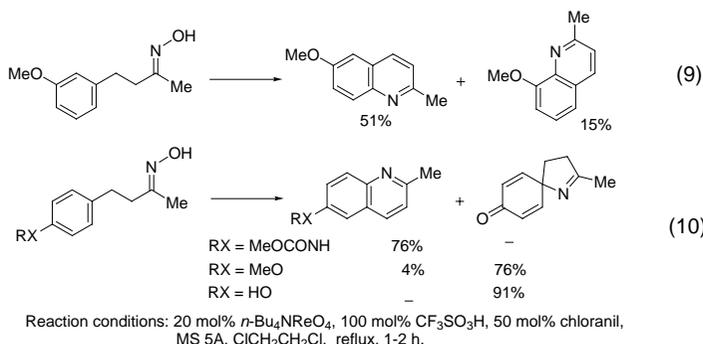
一方、オキシム窒素原子上でのN-NやN-S結合生成の例は、いくつか報告がある。例えば、分子内にピリジル基を持つオキシムをスルホニル化すると(式7)、アンチ体のオキシムからは環化生成物が生成し、シン体は環化しないことが報告されている⁸。



このように、オキシムの窒素原子上でC-N結合生成が起こっている例はきわめて希なうえ生成機構も未知なので、レニウム化合物を用いるキノリンの生成に興味を持った。触媒的なBeckmann転位にはニトロメタンのような極性溶媒を用いる必要があったが、溶媒を1,2-ジクロロエタンのような非極性溶媒に変えるとキノリンだけが生成することがわかった。またこの反応では $n\text{-Bu}_4\text{NReO}_4$ を等モル量使用しているが、収率は60%程度である。これは最初に生成するジヒドロキノリンによって、過レニウム酸が還元されてしまうためであることがわかった。そこで酸化剤としてクロラニルを共存させて反応を行ったところ、 $n\text{-Bu}_4\text{NReO}_4$ の使用量を20モル%に減らしても、収率良くキノリンが得られた(式8)⁹。



この $n\text{-Bu}_4\text{NReO}_4$ とTfOHによる触媒的環化反応を用いて、メタ位に電子供与基を持つフェネチルケトンオキシムを環化させると、置換基のオルトとパラ位で環化した形式のキノリン誘導体得られる(式9)。一方、パラ置換フェネチルケトンオキシムの環化では、次のような生成物が得られた(式10)。すなわち、 p -メトキシカルボニルアミノ($\text{RX} = \text{MeOCONH}$)体はキノリンを与えるが、最初1,4位の関係にあった二つの置換基は、キノリンでは1,3位の関係となっている。また、 p -メトキシ体やヒドロキシ体($\text{RX} = \text{MeO}$, HO)からは、キノリンではなくスピロ環化体得られた。



このオルトとパラ置換体の環化生成物を見ると、どのような経路でキノリンが生成しているかわかる。図2に示すように、パラ置換体では最初にイプソ位で環化が起こる。ここでR-X結合が容易に解裂する場合はスピロ化合物が生成し、解裂しにくい場合にはシクロヘキサジエノン-フェノール転位が起こりアルキル側鎖が転位してキノリンを与える。一方、メタ置換体からはイプソ環化体が転位したキノリンは全く生成していない。従ってメタ置換体では、置換基のオルト位やパラ位で直接環化が起こっていると考えられる¹⁰。

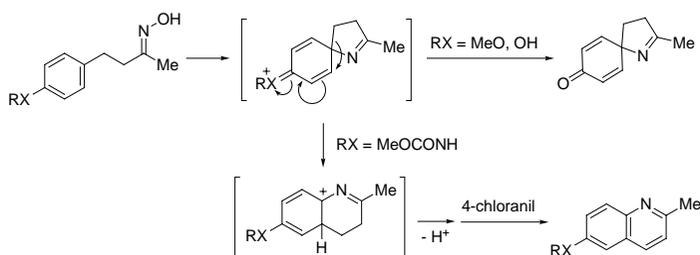
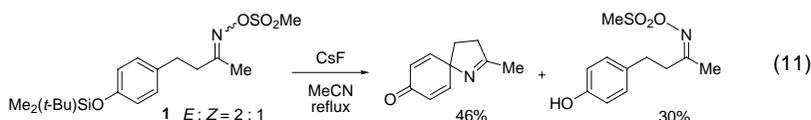


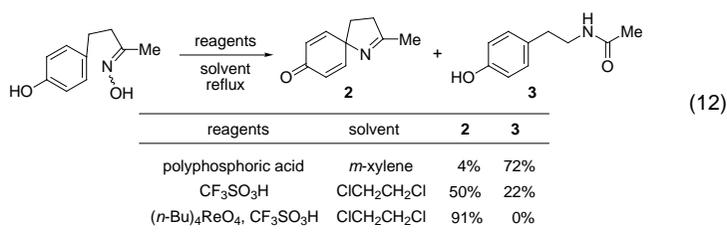
図2 パラ置換フェネチルケトンオキシムの環化

この触媒反応は、オキシムのBeckmann転位と同様に、オキシムが過レニウム酸とエステルを形成して進行していると考えられる。しかし環化の機構については、付加・脱離反応や電子移動反応、求核置換反応など様々なものが考えられ、この時点では反応がどのように進行しているのか断定できなかった。後述するが様々な条件下でオキシム誘導体の置換反応を検討したところ、最終的には過レニウム酸アニオンが脱離基として作用し、窒素原子上でS_N2的な求核置換反応が進行しているとの結論に達した。このことはオキシムのsp²窒素原子上で二分子的求核置換反応が起こっていることを意味しており、「一般にsp²原子上ではS_N2反応は起こらない」という有機化学の常識に反している。S_N2反応が進行しているかどうか確かめるには、置換に際してオキシム窒素原子上で立体配置の反転(sp³炭素のWalden反転に対応)が起こっているかどうかを調べるのが良い。しかし、トリフルオロメタンスルホン酸の存在下ではオキシムはE/Z異性化するので、この反応条件下では環化反応の立体特異性を調べることができない。

さて、もしこの反応がS_N2型の反応で進行しているならば、同様な反応が酸性条件下だけではなく中性や塩基性条件下でも進行し得るはずである。そこで、*p*-シロキシフェネチルケトン-メチルオキシム1を合成し、その環化が起こるかどうか検討した(式11)。オキシム1のEおよびZ異性体混合物にフッ化セシウムを作用させたと、E異性体は環化してスピロ化合物を与えたが、Z異性体は回収される。この結果は、分子内のフェニル基が求核種となってS_N2型の反応が起こっている可能性を強く示している。



後述するように、他にもいくつかの反応を試みると同様な立体特異的環化反応が見出され、オキシム sp^2 窒素原子上では S_N2 型的な機構で環化が起こる可能性が十分あると考えられた。代表的なオキシムの反応である Beckmann 転位も、その遷移状態を考えると、広い意味では S_N2 型反応と見なすことができる。そこで、さらに次のような実験を行った後、分子軌道計算を行った¹¹。パラ位にヒドロキシ基を持つフェニルケトンオキシムに、種々の酸を作用させた結果を式 12 に示す。Beckmann 転位にしばしば用いられるポリリン酸を作用させると、転位が起こりアミド 3 が生成する。ところがトリフルオロメタンスルホン酸を作用させると、スピロ化合物 2 が主生成物として得られ、過レニウム酸テトラブチルアンモニウムとトリフルオロメタンスルホン酸で処理するとスピロ化合物 2 のみが生成した。以上の結果は、わずかの反応条件の差によって、Beckmann 転位あるいは環化のいずれかが進行することを示している。



次に、オキシムのヒドロキシ基がプロトン化された出発物質を想定し、環化と Beckmann 転位の遷移状態と活性化エネルギーを分子軌道計算した。式 12 の 1,2-ジクロロエタン中トリフルオロメタンスルホン酸を用いる反応条件が、これに対応すると考えられる。計算の結果、両反応の活性化エネルギーはほぼ同程度（8.0 および 8.8 kcal/mol）であることがわかった（図 3）¹¹。

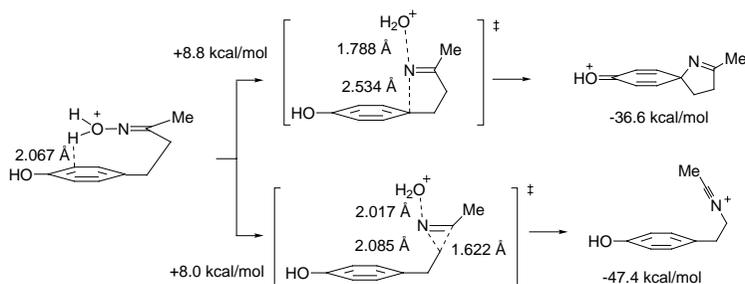


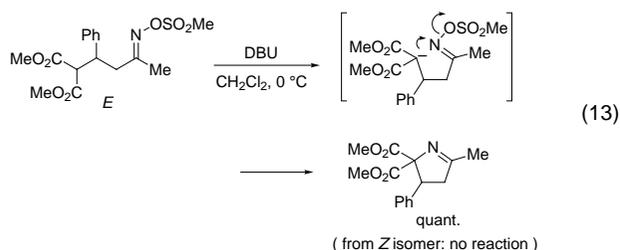
図 3 S_N2 型反応と Beckmann 転位の遷移状態と活性化エネルギー

ポリリン酸のような求核性の高い酸を用いた場合や極性溶媒中では Beckmann 転位が優先するが、これは転位に際して生成し始める sp^2 カルボカチオン種が求核攻撃されたり溶媒和され、安定化されるためと考えられる。一方、 S_N2 型反応は、他の求核種（ここでは極性溶媒や求核性のある酸）が存在せず、フェニル基だけが求核種として作用する場合に起り易いと理解できる。

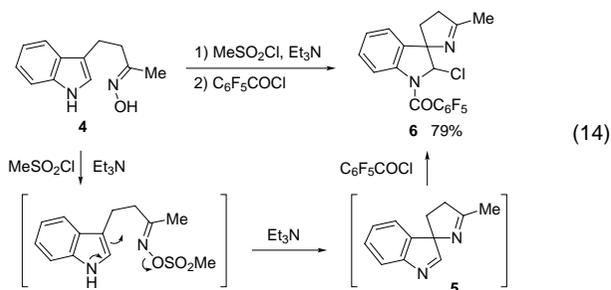
以上のように、オキシムの sp^2 窒素原子上で S_N2 型の置換反応が起こることがわかったので、この応用を検討した。

1.2. オキシムの求核置換反応を利用する環状イミンの合成

分子内の γ および δ 位に活性メチレン部位を持つケトンの (*E*)-*O*-メチルスルホニルオキシムに DBU を作用させると、分子内求核置換反応が進行し、5 および 6 員環状イミン類が定量的に生成する (式 13)¹²。ただし、対応する *Z* 体からは全く環化体は得られず、反応条件を厳しくすると Neber 反応生成物など多数の生成物を与える。



式 14 には、同様な反応としてオキシム窒素原子上での置換反応を利用するスピロ[インドリン-3,2'-ピロリジン]類の合成を示す¹³。 β -インドリルケトンオキシム 4 を塩基性条件下メシル化すると一気に環化まで進行し、対応するスピロイミン 5 が得られる。5 は高極性で単離が困難であるが、*N*-ペンタフルオロベンゾイル保護体 6 として安定に単離できる。



1.3. *O*-置換オキシムの異性化と窒素原子上での分子内求核置換反応

前節で述べたように、*O*-置換オキシムの S_N2 型置換反応を分子内環化に適用すると、アンチ体しか用いることができない⁴。オキシム自身は酸性条件下で容易にシン/アンチ異性化するが、*O*-アルキル、*O*-アシルオキシムのような *O*-置換体は異性化し難い。しかし、過レニウム酸テトラブチルアンモニウム ($n\text{-Bu}_4\text{NReO}_4$) を用いた環化反応のように *O*-置換オキシムを異性化させながら S_N2 型反応を行わせることができれば、オキシムの両立体異性体を環化に利用できるはずである (図 4)。

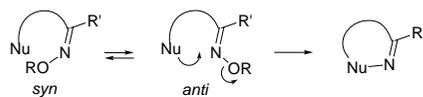
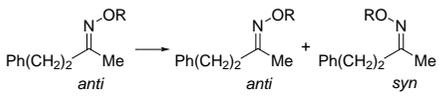


図 4 オキシムの両異性体からの分子内環化

そこで、*o*-置換オキシムの異性化について検討した(表1)¹⁴。フェネチルメチルケトンオキシムはトリフルオロメタンスルホン酸を作用させると、容易に異性化するが、*o*-メチルオキシムは同条件で異性化せず、*N*-プロトン化だけでは異性化しないことがわかる(runs 1, 2)。しかし、*o*-メチルオキシムにメタノールなどの求核剤存在下、トリフルオロメタンスルホン酸を作用させると異性化することがわかった(run 3)。この異性化はオキシム窒素原子へのプロトン化と、求核剤の付加-脱離により起こっているのであろう。また、*o*-アセチルオキシムに安息香酸を作用させると、非常に遅いが徐々に異性化する(run 4)。一方、トリフルオロアセチル基のような活性アシル基を持つ*o*-アシルオキシムは、トリフルオロ酢酸を作用させると、室温で異性化する(run 5)。この異性化の機構を調べるため、アセトン*o*-クロロジフルオロアセチルオキシムにトリフルオロ酢酸を作用させたところ*o*-トリフルオロアセチルオキシムと*o*-クロロジフルオロアセチルオキシムの混合物となった。従って、run 5に示す活性アシル基を有するオキシムの異性化は、プロトン化-付加・脱離機構以外にオキシム窒素原子上でのカルボン酸による置換反応や、混合酸無水物とオキシムの生成を経由する機構でも起こっていると考えられる。

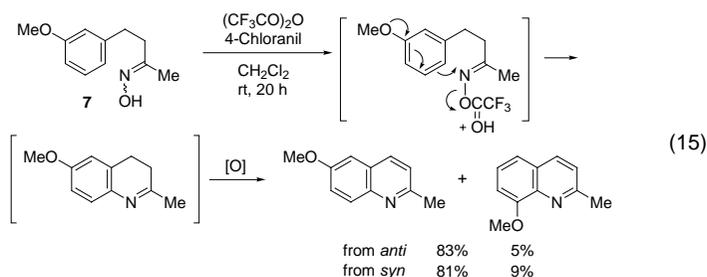
表1 オキシムの異性化



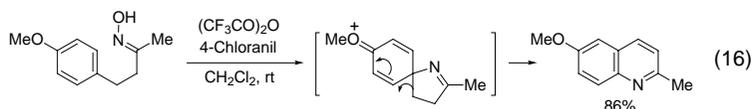
run	OR	conditions	anti : syn
1	OH	CF ₃ SO ₃ H (2.0), CH ₂ Cl ₂ , rt, <20 min	2 : 1 ^a
2	OMe	CF ₃ SO ₃ H (2.0), CH ₂ Cl ₂ , rt, 12 h	>99 : <1
3	OMe	CF ₃ SO ₃ H (2.0), CD ₃ OD (2.0), CH ₂ Cl ₂ , rt, 20 min	2 : 1 ^a
4	OAc	PhCO ₂ H, toluene, 80 °C, 6 h	3 : 1 ^a
5	OCOCF ₃	CF ₃ CO ₂ H, CDCl ₃ , rt, 28 h	3 : 1 ^a

a) At equilibrium.

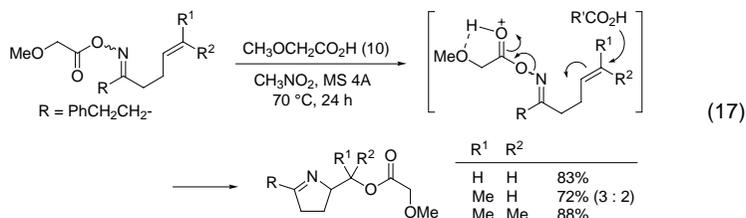
以上の異性化の知見をもとに、オキシム両異性体の簡便な分子内環化法の開発を試みた¹⁴。まず、フェネチルケトンオキシムのキノリン類への変換について取り組んだ。4-クロラニル存在下、アンチ体のオルトメトキシフェネチルケトンオキシム7にトリフルオロ酢酸無水物を室温で作用させると、キノリンが高収率で得られた(式15)。次にシン体を用いて反応を行ったところ、期待通り環化が進行し、異性化を行いながら環化させることに成功した。



同様の環化はパラ置換フェネチルケトンオキシムからも進行する(式16)。

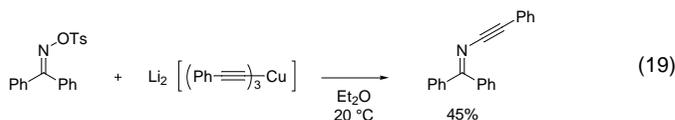
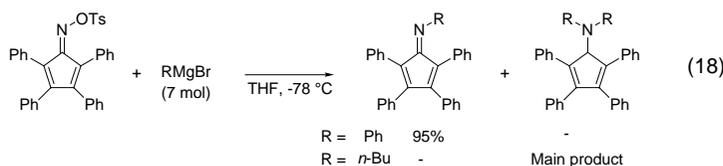


分子内アルケン部も求核種として作用する。γ,δ-不飽和ケトン *O*-メトキシアセチルオキシムにニトロメタン中メトキシ酢酸を加えて、70 °C で反応させると、望みの環化生成物が得られた(式 17)。この環化反応は種々の電子豊富アルケン部を有するオキシムに適用できる。

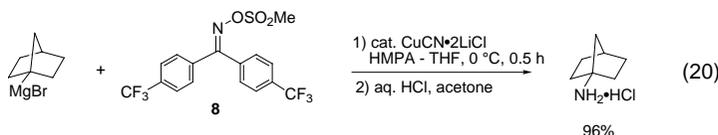


1.4. オキシム誘導体の Grignard 試薬によるアルキル化：第一級アミンの合成

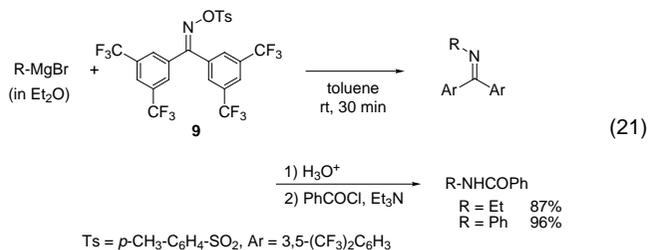
オキシム窒素原子上に求核種が攻撃できることがわかったので、Beckmann転位を起こしにくいオキシム誘導体を用いれば、有機金属化合物によって *N*-アルキル化が行えると考えられる。文献を調べると、次のようにシクロペンタジエノン誘導体の *O*-メチルスルホニルオキシムを用いてこのような試みがなされていたが、反応機構は置換形式ではなく付加・脱離反応であると報告されている(式 18)¹⁵。この方法では大過剰の Grignard 試薬を用いる必要があり、しかもモノ *N*-アルキル化は芳香族 Grignard 試薬の場合しか優先して得られず、アルキル Grignard 試薬の場合にはジアルキル化生成物が主生成物となる。*O*-メチルスルホニルオキシムとの反応よりも、モノアルキル化され生じる *N*-アルキルイミンの方が圧倒的に付加反応を受けやすいためである。一方、アルキニル銅化合物を用いて *O*-スルホニルオキシムのアルキニル化を行っている例が報告されており(式 19)^{16,17}、収率は悪いが置換形式の反応が進行している。我々もまず有機銅化合物を用いて、オキシム誘導体の *N*-アルキル化を試みた。



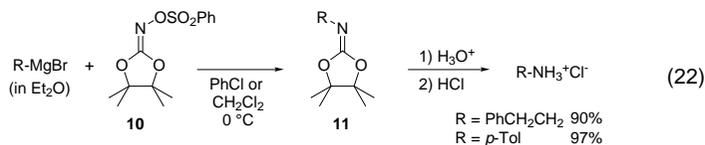
Beckmann転位を抑制するため、まず電子求引基として *p*-トリフルオロメチル基を導入したベンゾフェノン *O*-メチルスルホニルオキシム **8** をアミノ化試薬とした。これに触媒量のシアン化銅と小過剰の Grignard 試薬を加えると、*N*-アルキルイミンが収率良く得られることがわかった。第一級、第二級、第三級いずれのアルキル Grignard 試薬も高収率でイミンを与え、加水分解すると第一級アミンが得られる¹⁸。たとえば、臭化ノルボルニルをアミノ化することは難しいが、この方法を用いれば収率良く 1-ノルボルニルアミンを合成できる(式 20)¹⁹。



一方、この方法によるアニリン誘導体の合成は困難であった。すなわち、フェニルGrignard試薬との反応ではビフェニルが大量に生成する。そこで、アニリン誘導体の合成にも適用できる方法を探索したところ、トルエン中で3,3',5,5'-テトラキス(トリフルオロメチル)ベンゾフェノンオキシムの*O*-メチルスルホニル体にてエーテル中で調製したアリールGrignard試薬を作用させると、銅触媒を加えることなくアリール化が進行し、収率良く*N*-アリールイミンが得られることがわかった。第一、二級アルキルGrignard試薬を用いても、収率良くアミンを合成できる(式21)¹⁹。オキシムがGrignard試薬のようなカルバニオンのアミノ化に有効であることがわかったが、オキシム9が高い置換基を有している点を改善すべきである。



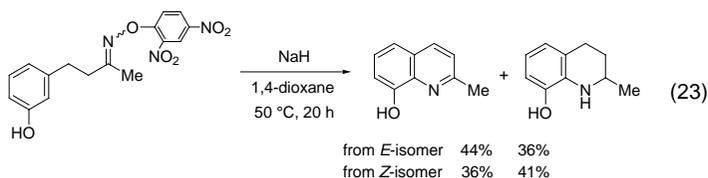
そこで尿素や炭酸エステル類のオキシム誘導体について精査した結果²⁰、環状炭酸エステルのオキシム10が優れたGrignard試薬のアミノ化剤となることが明らかになった²¹。様々なアリールおよびアルキルGrignard試薬と10は非極性溶媒中で反応し、対応するイミン11を与える。このイミン11を酸性加水分解すると第一級アミンが得られる(式22)。



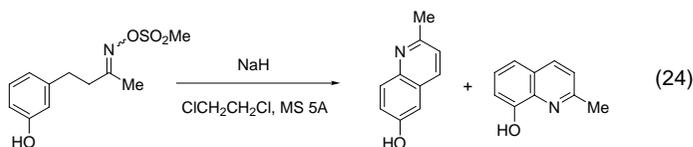
2. 一電子還元によるオキシムのラジカル環化反応

2.1. 8-キノリノール誘導体の合成

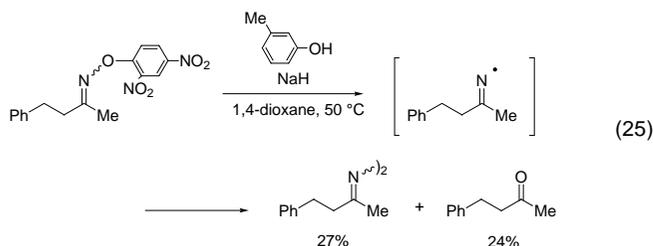
前述した求核的な置換反応では、求核種とオキシム窒素原子上の脱離基とのバランスが重要と思われる。そこで様々な脱離基を有するオキシム誘導体を用いて置換反応を試みた。その過程で、*m*-ヒドロキシフェニルケトン *O*-2,4-ジニトロフェニルオキシム誘導体にNaHを作用させると、8-キノリールとそのテトラヒドロ体が生成することがわかった。この時、位置異性体である6-キノリノールは全く得られない。さらに、*E*, *Z*いずれの *O*-2,4-ジニトロフェニルオキシムも、同様の反応性を示すこともわかった(式23)²²。



この結果は、前述の*o*-スルホニルオキシム誘導体のS_N2型環化反応と比べると大きく異なる。例えば同じ*p*-ヒドロキシフェネチルケトンでも、*o*-メチルスルホニル体を水素化ナトリウムで処理すると、8-および6-ヒドロキシ両異性体が生成する(式24)。立体特異性がみられないことや8-キノリノール誘導体が位置選択的に生成することは、式23に示す反応だけに見られる特徴である。



この*o*-2,4-ジニトロフェニルオキシムの反応では*E*および*Z*両異性体ともに環化しているが、反応条件下で*Z*異性体が異性化している可能性がある。そこでフェニル基上にヒドロキシ基を持たないフェネチルケトン *o*-2,4-ジニトロフェニルオキシムをモデル化合物として、これを*m*-クレゾールと過剰のNaHで処理し、異性化の有無を検討した。異性化は確認できなかったが、この条件下でオキシムが一部反応して、アジンとフェネチルケトンが生成していることがわかった(式25)。両者はアルキリデンアミルラジカルあるいはその等価体の、二量化および水素引き抜きで生成するイミンの加水分解で生じていると考えられ、本反応はラジカル機構で進行していることが示唆された。



さらにいくつか検討した結果、図5に示す機構で環化が進行していると考えている。まずNaHによって生じるフェノキシドがNaHと複合体を作り、これが還元剤となって部分から*o*-2,4-ジニトロフェニル基へ電子移動が起こる。ここで2,4-ジニトロフェノキシドイオンの脱離を伴いながらフェノキシラジカルと窒素原子間でカップリングが起こるといふものである²³。8-キノリノールが位置選択的に得られるのは、フェノキシドイオンとオキシム窒素原子の間にナトリウムイオンによるキレートが形成されるためと考えている。

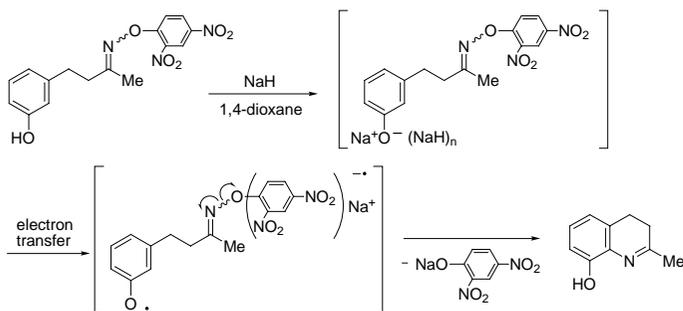
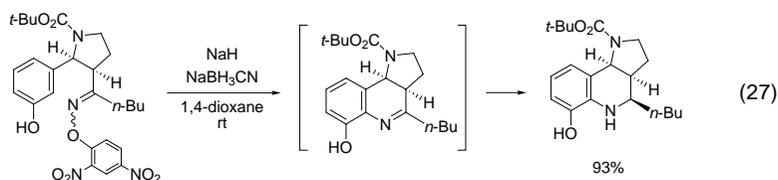
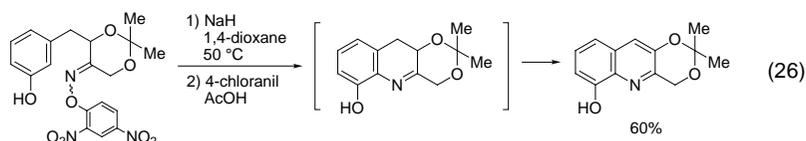


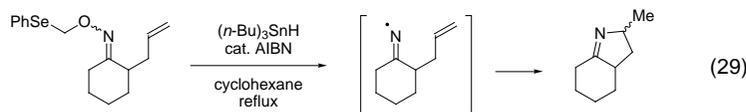
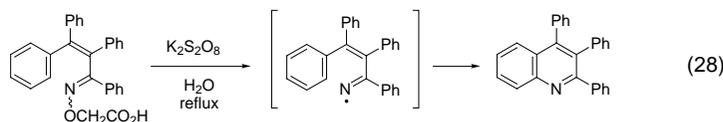
図5 *m*-ヒドロキシフェネチルケトン *o*-2,4-ジニトロフェニルオキシムのラジカル環化

さて、*o*-2,4-ジニトロフェニルオキシムの環化ではキノリノールとそのテトラヒドロ体の二つの生成物が生じているが、合成手法としての利用を考えると、単一の生成物が得られるようにする必要がある。まず8-キノリノールだけを合成するために、NaHを作用させて環化を行った後に酢酸を加えてDDQで処理すると、8-キノリノールのみが得られる(式26)²³。一方、NaBH₃CN存在下でNaHを作用させると、中間に生じるジヒドロキノリンが還元されて、テトラヒドロ-8-キノリノールが得られる(式27)^{23,24}。両反応とも広い一般性を示し、種々のキノリノール誘導体を合成することができる。

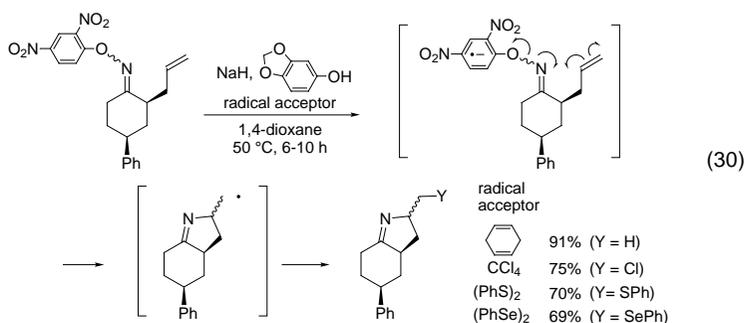


2.2. 環状イミンの合成

Forresterらは*o*-ヒドロキシカルボニルメチルオキシムを酸化するとアルキリデンアミニルラジカルが生じることを見だし、キノリン類を合成している(式28)²⁵。またZardらは一連のオキシム誘導体とスタンナンやニッケル化合物との反応によって、*N*-ラジカル生成とその分子内アルケンへの付加反応を精力的に研究している(式29)²⁶。しかし前者の反応は一般性に欠け、また後者の反応では長時間かけてスタンナンを滴下しなければならないなど合成化学上の問題点がある。そのためアルキリデンアミニルラジカルを合成反応の活性種としてさらに有効に利用するために、ここで見いだした還元的なラジカル発生法を用いる、 γ,δ -不飽和ケトン *o*-2,4-ジニトロフェニルオキシムからの環状イミンの合成法の開発に着手した。



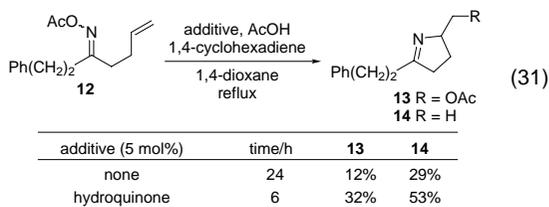
我々の開発した還元的なアミニルラジカル発生法では、*o*-2,4-ジニトロフェニル基への電子移動が重要であり、優れた電子供与体を作用させれば、一電子移動が容易に起こると考えられる。そこで、 γ,δ -不飽和オキシムにラジカル捕捉剤として1,4-シクロヘキサジエンやジフェニルジスルフィド存在下、電子供与体として3,4-メチレンジオキシフェノール(セサモール)を作用させたところ、3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロール誘導体が良好な収率で得られることがわかった(式30)²⁷。



2.3. オキシム類の触媒的なラジカル環化反応

以上のようにオキシム誘導体を一電子還元するとイミニルラジカル等価体として利用できることを見いだしたが、この知見をもとに触媒的ラジカル環化反応の開発を行った。

S_N2 型反応による γ,δ -不飽和ケトン *o*-アシルオキシムからのジヒドロピロールの合成についての検討の途上、ヒドロキノンの有無により反応の様子が大きく変わることがわかった。すなわち、オキシム **12** に 1,4-シクロヘキサジエン存在下、酢酸を作用させると、求核置換生成物であるアセトキシ基が導入されたジヒドロピロール **13** と水素化体 **14** がそれぞれ収率 12%, 29% で得られた(式 31)²⁸。ヒドロキノンを触媒量加えて反応させると反応系はきれいになり、また反応速度が増し、**13** と **14** の収率はそれぞれ 32%, 53% に向上した。ヒドロキノンを代えて 1,5-ナフタレンジオールを用いた場合も、同様な結果が得られた。



水素化体 **14** は重水素化溶媒を用いた実験などから、ラジカル機構で生成することがわかった。推定反応機構を図 6 に示す。プロトン化されたオキシムにヒドロキノンから一電子移動が起こり、アニオンラジカル **15** が生ずる。引き続きラジカル環化が進行する。酢酸によりオキシムがプロトン化されるためより効果的にオキシムへ一電子還元が進行しているであろう。

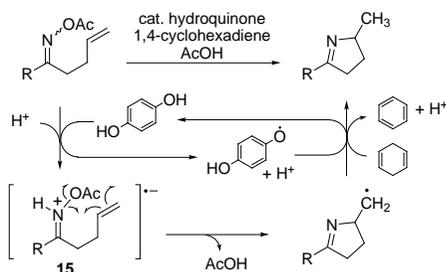
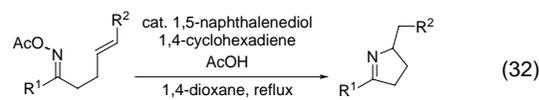


図 6 ヒドロキノンの触媒による γ,δ -不飽和ケトンオキシム *o*-アセチルオキシムのラジカル環化

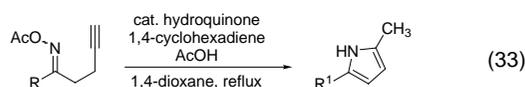
このラジカル環化では、ラジカル受容体であるアルケン部が電子豊富であると求核置換生成物が副生するが、電子不足アルケン部を有するオキシム、あるいはアリールケトンオキシムや α -ケトエステルのオキシムからはラジカル環化生成物のみが得られる(式 32)。ラジカル環化は、 β -アルキニルケトンオキシムでも同様に進行し、ピロールを与える(式 33)。

γ,δ -不飽和ケトン *O*-アシルオキシムのラジカル環化は、酸性条件での求電子的環化と相補的に利用できる。すなわち、電子豊富アルケンを持つオキシムの場合には求核置換反応(式17)を、アルケン部が電子不足である場合にはラジカル反応を利用すれば、所望のジヒドロピロールを得ることができる。



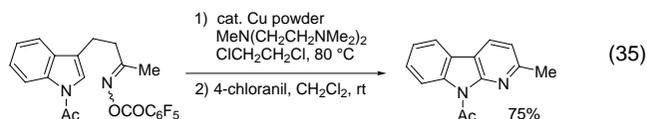
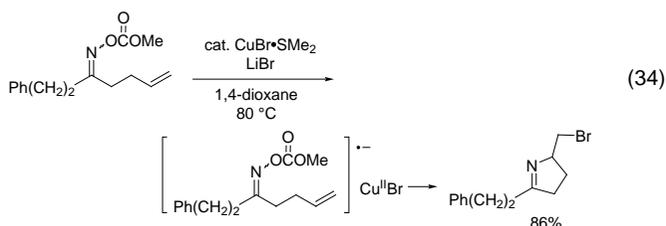
R ¹	R ²	Yield	R ¹	R ²	Yield
Ph(CH ₂) ₂	CN	69%	Ph	H	75%
Ph(CH ₂) ₂	CO ₂ Et	72%	Ph(CH ₂) ₃ OC(=O) ⁺	H	61%

* *O*-Pivaloyl oxime was employed.



R = PhCH₂CH₂ 67%
R = Ph 67%

金属化合物を触媒とするアミニルラジカル生成法についても検討し、銅化合物が良好な触媒になることを見いだした²⁹。 γ,δ -不飽和ケトン *O*-メトキシカルボニルオキシムや *O*-ペンタフルオロベンゾイルオキシムを銅(I)化合物あるいは銅粉で処理すると、ジヒドロピロールが合成できる(式34)。また、 β -3-インドリルケトン *O*-ペンタフルオロベンゾイルオキシムに1,2-ジクロロエタン中で銅粉を作用させると、 α -カルボリン誘導体が得られる(式35)。銅(0)はジクロロエタンと徐々に反応するので、実際に還元を司る触媒は一価の銅であろう。

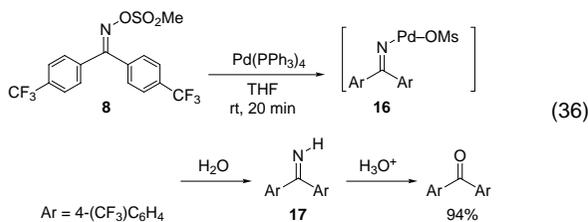


3. パラジウム触媒へのオキシムの酸化的付加反応

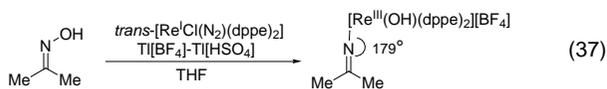
3.1. オキシムの酸化的付加

低原子価遷移金属錯体は良い電子供与体であるので、*O*-置換オキシムは低原子価遷移金属錯体に酸化的付加し、アルキリデンアミノ金属錯体が生じると考えられる。実際、ベンゾフェノン *O*-メシルオキシム **8** と等モル量の Pd(PPh₃)₄ を反応させ、反応液に水を加えると、イミン **17**

が定量的に得られた(式36)。この結果は中間体にアルキリデンアミノパラジウム種 **16** が生成していることを示している³⁰。

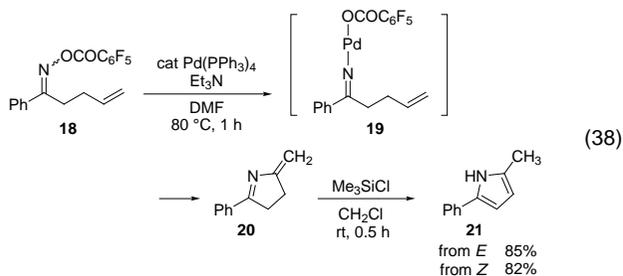


我々は**16**の単離には至っていないが、この研究の報告とほぼ同時期に Pombeiro³¹ や Tillact³² によりオキシムの酸化的付加が報告され(式37)、酸化的付加物のX線結晶構造解析が行われている。オキシム炭素、窒素、金属の酸素のなす角(∠CNM)は180°に近く直線型である。

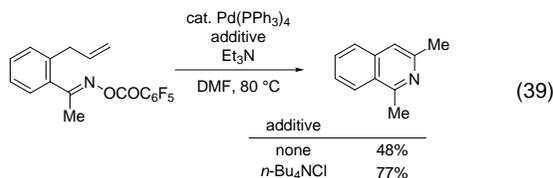


3.2. 触媒的アミノ-Heck反応

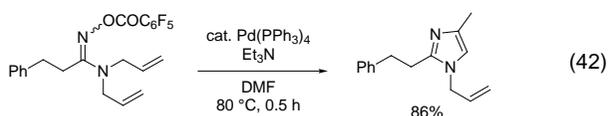
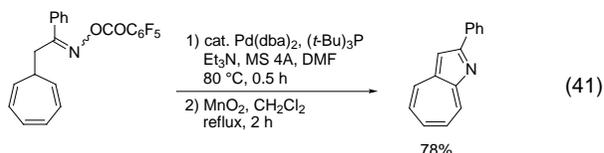
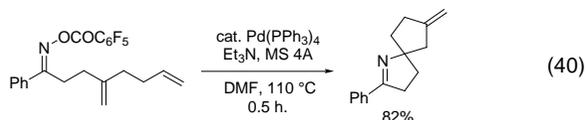
このようにオキシムの酸化的付加により生じたアミノ金属種を用いる分子内溝呂木-Heck型反応(アミノHeck反応)を試みた³³。すなわち、(*E*)- γ,δ -不飽和ケトン *O*-ペンタフルオロベンゾイルオキシム **18** にDMF中、トリエチルアミン存在下、触媒量のPd(PPh₃)₄を作用させると環化が進行し、2*H*-3,4ジヒドロピロール**20**が生成し、これにクロロトリメチルシランを作用させると異性化しピロール**21**が85%得られた(式38)³⁰。オキシムの*Z*異性体も同様な反応性を示す。おそらく中間体のアルキリデンアミド錯体が式37に示すように直線型に近いため、いずれの立体異性体から生じたパラジウム錯体も容易に異性化するためと考えている。なお、*O*-スルホニルオキシムも同様に環化するが、同時にBeckmann転位も起る。



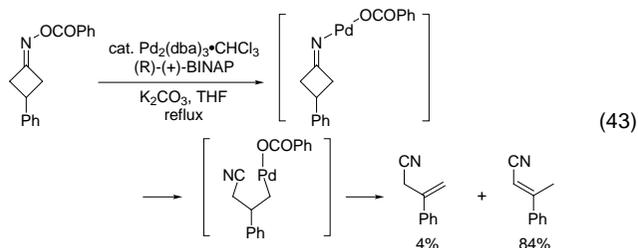
6-*exo*環化も触媒的に進行して、イソキノリン類が合成できる。この場合、塩化テトラブチルアンモニウムを加えると収率が向上する(式39)³⁴。



ピロールやイソキノリンの他、様々な不飽和 *o*-ペンタフルオロベンゾイルオキシムに Pd(0) 触媒を作用させると、分子内アミノ Heck 反応によってアザスピロ化合物 35, アザズレン 36, イミダゾール, インドールなどの環状アミン類を合成することができた (式 40-42)。



アミノ - Heck 反応により種々のケトオキシムから対応する環化生成物が得られる。しかしアルドキシムや α 位にアルコキシ基を有するケトオキシムは Beckmann 解裂を起こすため用いることができない。また、アルキニルケトンオキシムを用いた場合は、中間体のアミノパラジウムから、 β -アルキニル脱離が起こりニトリルが生成する。これに関連する反応として、植村らはシクロブタノンオキシムのパラジウム触媒による β -アルキル脱離を報告している (式 43)³⁷。



おわりに

以上、我々の研究室で開発したオキシムを用いるアミノ化反応や含窒素複素環化合物の合成について概説した。Beckmann 反応での副生成物の単離に端を発し、オキシムを用いるアミノ化反応の開発へと幅広く発展させることができた。オキシムは、酸素、窒素、炭素と、異なる元素が連なっており、まだまだ我々の知らない性質があるであろう。

参考文献

1. "Organonitrogen Chemistry", P. D. Bailey, and K. M. Morgan, Oxford Chemistry Primers 38, Oxford Science, 1996.
2. E. Erdik, and M. Ay, *Chem. Rev.*, **89**, 1947 (1989); C. Greck and J. P. Genet, *Synlett*, **1997**, 741; P. Dembech, and G. Seconi, A. Ricci, *Chem. Eur. J.*, **6**, 1281 (2000); "Modern Amination Method", ed. by A. Ricci, Wiley-VCH, Weinheim (2000).
3. K. Narasaka, H. Kusama, and Y. Hayashi, *Chem. Lett.*, **1991**, 1413; *Tetrahedron*, **48**, 2059 (1992).
4. 本稿でのオキシムの *syn anti* の定義: 求核部位とオキシム窒素原子上の脱離基が同じ側の場合を *syn* , 反対側の場合を *anti* とする。
5. K. Narasaka, H. Kusama, Y. Yamashita, and H. Sato, *Chem. Lett.*, **1993**, 489; H. Kusama, Y. Yamashita, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 373 (1995).
6. S. Goszczynski, and A. I. Kucherenka, *Zh. Org. Khim.*, **8**, 2586 (1972); *Chem. Abstr.*, **78**, 84230w (1973).
7. R. Griot, and T. Wagner-Jauregg, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 867 (1958), R. Griot, and T. Wagner-Jauregg, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 121 (1959); D. Schinzer, and Y. Bo, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **30**, 687 (1991).
8. M. Hamana, H. Noda, and J. Uchida, *Yakugaku Zasshi*, **90**, 991 (1970); D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, E. S. Simon, and S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 337; Y. Ishida, S. Sasatani, K. Maruoka, and H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3255 (1983).
9. H. Kusama, Y. Yamashita, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1995**, 5.
10. H. Kusama, K. Uchiyama, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1995**, 715; H. Kusama, Y. Yamashita, K. Uchiyama, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 965 (1997).
11. S. Mori, K. Uchiyama, Y. Hayashi, K. Narasaka, and E. Nakamura, *Chem. Lett.*, **1998**, 111.
12. M. Yoshida, K. Uchiyama, and K. Narasaka, *Heterocycles*, **52**, 681 (2000).
13. K. Tanaka, Y. Mori, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **2004**, 26.
14. M. Kitamura, M. Yoshida, T. Kikuchi, and K. Narasaka, *Synthesis*, **2003**, 2415.
15. R. A. Hagopian, M. J. Therien, and J. R. Murdoch, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5753 (1984).
16. E.-U. Würthwein and R. Weigmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, 923 (1987); W. M. David and S. M. Kerwin, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 1464 (1997).
17. オキシムを用いる求電子のアミノ化: G. Alverne, and A. Laurent, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1007; E. Erdik, and M. Ay, *Synth. React. Inorg. Met.-org. Chem.*, **19**, 663 (1989); E.-U. Würthwein and R. Weigmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **26**, 923 (1987); E. Erdik, and T. Daskapan, *Synth. Commun.*, **29**, 3989 (1999); E. Erdik, and T. Daskapan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3139.
18. H. Tsutsui, Y. Hayashi, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1997**, 317.
19. H. Tsutsui, T. Ichikawa, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 1869 (1999).
20. M. Kitamura, S. Chiba, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 1063 (2003).
21. M. Kitamura, T. Suga, S. Chiba, and K. Narasaka, *Org. Lett.*, **6**, 4619 (2004).
22. K. Uchiyama, Y. Hayashi, and K. Narasaka, *Synlett*, **1997**, 445.
23. K. Uchiyama, A. Ono, Y. Hayashi, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 2945 (1998).
24. A. Ono, K. Uchiyama, Y. Hayashi, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1998**, 437.
25. A. R. Forrester, M. Gill, J. S. Sadd, and R. H. Thomson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 612; A. R. Forrester, M. Gill, J. S. Sadd, and R. H. Thomson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 291.
26. J. Boivin, E. Fouquet, and S. Z. Zard, *Tetrahedron*, **50**, 1745, 1769 (1994); S. Z. Zard, *Synlett*, **1996**, 1148.
27. K. Uchiyama, Y. Hayashi, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1998**, 1261; K. Uchiyama, Y. Hayashi, and K. Narasaka, *Tetrahedron*, **55**, 8915 (1999).
28. M. Yoshida, M. Kitamura, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **2002**, 144; M. Yoshida, M. Kitamura, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 2003 (2003).
29. Y. Koganemaru, M. Kitamura, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **2002**, 784.
30. H. Tsutsui, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1999**, 45; H. Tsutsui, M. Kitamura, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 1451 (2002).
31. C. M. P. Ferreira, M. F. C. Guedes da Silva, V. Yu. Kukushkin, J. J. R. Fraústo da Silva, and A. J. L. Pombeiro, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 325; V. Yu. Kukushkin, and J. J. R. Pombeiro, *Coord. Chem. Rev.*, **181**, 147 (1999).

32. A. Tillack, P. Arndt, A. Spannenberg, R. Kempe, and U. Rosenthal, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **624**, 737 (1998).
33. M. Kitamura, and K. Narasaka, *Chem. Rec.*, **2**, 268 (2002).
34. H. Tsutsui, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **2001**, 526.
35. M. Kitamura, S. Zaman, and K. Narasaka, *Synlett*, **2001**, 974; S. Zaman, M. Kitamura, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 1055 (2003).
36. M. Kitamura, S. Chiba, O. Saku, and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **2002**, 606; S. Chiba, M. Kitamura, O. Saku, and K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **77**, 785 (2004).
37. T. Nishimura, and S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12049 (2000); T. Nishimura, Y. Nishiguchi, Y. Maeda, and S. Uemura, *J. Org. Chem.*, **69**, 5342 (2004).

(Received November, 2004)

執筆者紹介**北村 充 (Mitsuru Kitamura)**東京大学大学院 理学系研究科
化学専攻 特任講師

[ご経歴] 1994年 慶應義塾大学理工学部化学科卒業, 1999年 東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻博士課程修了。同年 東京大学大学院理学系研究科化学専攻助手。2004年8月より現職。2000年井上研究奨励賞, 2001年有機合成化学協会東レ研究企画賞受賞。

[ご専門] 有機合成化学

奈良坂 紘一 (Koichi Narasaka)東京大学大学院 理学系研究科
化学専攻 教授

[ご経歴] 1967年 東京工業大学理工学部化学科卒業。1972年 東京工業大学大学院理工学研究科博士課程修了。東京工業大学助手, 東京大学助手, 講師, ハーバード大学博士研究員(1975~1976)。助教授を経て, 1987年より現職。1979年日本化学会進歩賞, 2000年日本化学会賞, 2000年Merck Schuchardt-Lectureship(ドイツ), 2002年IAP Lectureship(コロンビア大学)受賞。

[ご専門] 有機合成化学