

転位反応を基盤とした連続反応の開発研究

杉本 健士

Development of Domino Reactions Based on Skeletal Rearrangement

Kenji SUGIMOTO

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University,
6-3 Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan*

(Received June 19, 2011)

Domino reactions, which enable formations of several chemical bonds and multi-step transformation in one-pot process, have received much attention as an efficient synthetic methodology to preserve chemists from time-consuming purification protocols and protection-deprotection procedures. Furthermore, the domino processes containing skeletal rearrangement have been utilized for constructions of complex molecules because of their potential that they could afford entirely different valuable structures from readily available simple substrates. We recently developed novel domino reactions including ring enlargement process, which could afford biologically important cyclopentanones and nitrogen heterocycles. In this review, we will describe 1) a novel type of palladium-catalyzed domino insertion-ring expansion reaction of dienylcyclobutanols, which could enable a stereospecific synthesis of (*Z*)-2-(3-aryl-1-propenyl) cyclopentanones, 2) ruthenium-catalyzed domino ring expansion-insertion reaction of 1-acetylenylcyclobutanols for a construction of 2-alkylidenecyclopentanones, and 3) DIBALH-mediated reductive ring expansion reaction of oximes and studies on the reaction mechanisms. The rationales for the observed stereoselectivities in each reaction are also discussed.

Key words—domino reaction; rearrangement; palladium; ruthenium; DIBALH

1. はじめに

有機合成の発展により様々な新反応が開発され、複雑な標的分子への多様なアプローチが開拓されてきている。これまでに多段階を踏んで達成されていた標的分子の合成も、近年において新たに開発された手法により斬新かつ効率的に成し遂げられることも少なくない。特に、一度の操作で多段階の変換反応を実行し、複数の化学結合を形成させ得る連続反応は、煩雑な精製操作の省略や、保護・脱保護の過程の省略などといった資材、時間の節約といった効率性の向上のみならず、単離の難しい不安定な中間体をも取り扱うことが可能となることもあり、注目を集めている。さらに、転位過程を含む連続反応は、入手容易な単純な基質においても大きな構造変

化をもたらすため、高度な立体化学の制御下で行うことで複雑な構造を持つ化合物の構築に用いられてきた。¹⁻⁶⁾

これまでに福本ら、井原らは、シクロブタノール類を合成素子として活用し、その環拡大反応を報告しており、シクロブタノールに隣接する炭素をパラジウムによって求電子的に活性化することで転位が進行し、立体選択的にシクロペンタノン誘導体を与えることを見出し、生理活性物質合成にも適用可能であることを実証している。⁷⁻¹⁷⁾ 筆者は、この環拡大反応に注目し、様々な不飽和結合を持つシクロブタノール誘導体の遷移金属による活性化を経る、転位反応と炭素-炭素結合形成反応との連続反応を活用した多様な置換様式を持つシクロペンタノン誘導体の構築を見出した。

また、医薬品の母核として重要な含窒素複素環の構築法として、DIBALHを用いたオキシムの還元転位反応の一般性の拡張と、反応機構の解明にも取り組み、重要な知見を得ることに成功した。

本稿では、筆者がこれまでに取り組んできた、こ

東北大学大学院薬学研究科 (〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3)

現所属：富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 薬品製造学研究室 (〒930-0194 富山市杉谷 2630)

e-mail: ksugimo@pha.u-toyama.ac.jp

本総説は、平成 22 年度日本薬学会東北支部奨励賞 (基礎薬学部門) の受賞を記念して記述したものである。

これらの転位反応を組み込んだ連続的変換反応について、それぞれにおいて観察された立体選択性発現の機構も含めて概説する。

2. パラジウム触媒を用いたジエンシクロブタノールの連続的環拡大反応¹⁸⁾

ジエン化合物は0価のパラジウム触媒存在下アリールハライドとの位置選択的な挿入反応により π -アリールパラジウム錯体を形成し、求電子剤として作用するため、連続的な反応に適用可能である。¹⁹⁻²²⁾ 筆者は、この知見に着目し、 π -アリールパラジウム錯体の生成によるシクロブタノールに隣接する炭素の求電子的な活性化を行い、これを引き金とした転位反応を伴う連続的挿入-環拡大反応を計画した (Fig. 1)。

はじめに、パラジウム触媒や温度等、種々の条件を精査したところ、(Z)-ジエンを側鎖とする基質 (Z)-4 とヨードベンゼン (5a) に対して、P(*o*-tolyl)₃ と Ag₂CO₃ 存在下 Pd₂(dba)₃·CHCl₃ を作用させると最も良好な収率 83% で成績体を与え、NOE 相関の確認により、(Z)-オレフィンを持つシクロペンタノン 6a が得られていることが明らかとなった。一方、(E)-ジエンを側鎖とする基質 (E)-4 では同条件下でも目的とした反応は進行しなかった (Fig. 2)。

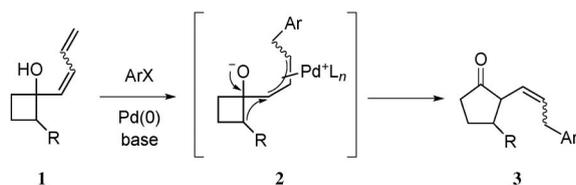


Fig. 1. Pd-catalyzed Insertion-Ring Expansion Reaction

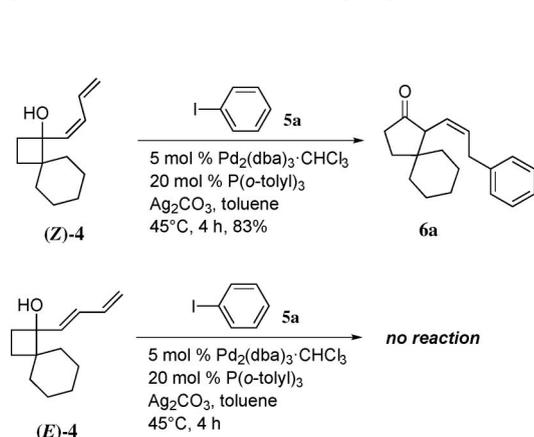


Fig. 2. Reactivity of (Z)-4 and (E)-4

本反応は汎用性が高く、種々のヨウ化アリールに対して適用可能であった (Fig. 3)。電子求引性、電子供与性いずれの置換基を持つヨウ化アリールからも目的の成績体 6b-6i を与えることが明らかとなった。なお、2-bromiodobenzene (5e) を用いた際には、本条件下では2種のハロゲン原子が区別され、長時間の反応にさらしても、さらにヨウ素部位で反応した生成物は観察されず、ヨウ素部位のみで反応が進行した2-ブロモフェニル成績体を選択的に与えた。

次に様々な基質について連続反応を試みた (Table 1)。シクロブタン環の α 位に直鎖アルキル基を持つ基質 (Z)-7 でも目的とした反応が進行し、良好な収率で相当する成績体 8 を与えた。また、互いにジアステレオマーの関係にある *trans*-(Z)-9 と *cis*-(Z)-9 をそれぞれ本反応に適用したところ、*trans*-(Z)-9 からは *trans*-10 を、*cis*-(Z)-9 からは *cis*-10 をそれぞれ単一の生成物として与えた。このことから本反応が立体特異的に進行していることが明らかとなった。さらにジエン上3位にメチル基を導入した基質 (Z)-11 に対して本連続反応を試みたところ、相当する成績体 12 が高収率で得られた。この際、これまで確認できなかった (E)-オレフィン部を持つ成績体 (E)-12 も同時に生成することが明らかとなった。なお、ここでは転位の進行し易いシクロブタン環の α 位に2つ置換基を有する基質を用いて立体選択性について検討を行ったが、一置換体を用いても π -アリールパラジウム中間体を経る転位反応は進行するものと考えられる。^{11-13,16,17)} ま

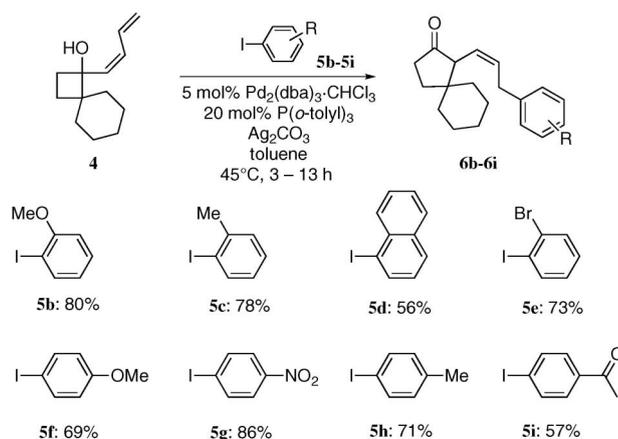
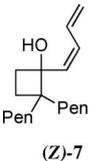
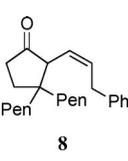
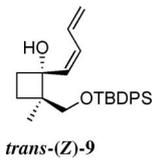
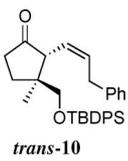
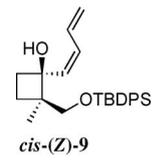
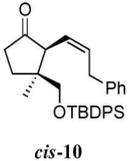
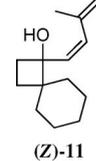
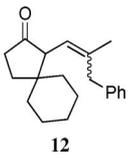


Fig. 3. Using Various Aryl Iodides

たジエン末端に置換基を有するものは調製が困難であったため検討を行っていない。

Table 1. Reaction Using Various 1-(1,3-dienyl) cyclobutanols with Iodobenzene^a

Entry	Substrate	Product	Yield (%)
1 ^b			89
2			64
3			53
4			82 (Z : E = 5.3 : 1)

^a All reactions were carried out in the presence of 1.5 equiv of iodobenzene, 5 mol% Pd₂(dba)₃ · CHCl₃, 20 mol% P(*o*-tolyl)₃ and 2 equiv of Ag₂CO₃ in toluene at 45°C for 3–6 h. ^b Pen=pentyl.

本反応の推定反応機構を Fig. 4 に示した。ジエニルシクロブタノール **15** は 0 価のパラジウムとヨウ化アリール **13** より生じるアリールパラジウム種 **14** と挿入反応を起こし、 σ -パラジウム錯体 **16** を与えると考えられる。ついで π -アリールパラジウム中間体 **17** を形成し、²³⁾ これを引き金とした転位反応が進行しシクロペンタノン **18** へと導かれたものと推測される。

次に、本反応において観察された立体選択性発現機構について以下に示す (Fig. 5)。基質である *Z* 型のジエニルシクロブタノールは、反応系中にてジエン側鎖が置換基 R¹ 及び置換基 R² との立体反発を避けて、(*Z*)-**14** のようなコンフォメーションをとっていると推測される。このジエン部位に対しアリールパラジウム種は基質中のヒドロキシル基とのキレーションによって誌面手前側より接近し (**19**),²⁴⁾ 位置及び立体選択的な挿入をすることで σ -パラジウム錯体 **20** を形成後、*syn* 型の π -アリールパラジウム中間体 *syn*-**21** を生成すると考えられる。ここでパラジウムは、シクロブタン環 α 位置置換基 R¹, R² との立体反発を避けようと、 π - σ - π の異性化を経て転位する炭素とは反対側に配向し、*anti* 型の π -アリール錯体 *anti*-**21** を生じ、より電子豊富な多置換炭素が転位が進行することで *Z* 型のオレフィンを持つ成績体 (*Z*)-**22** を立体特異的に与えたものと推測した。

一方、*E* 型のジエニルシクロブタノールからは反

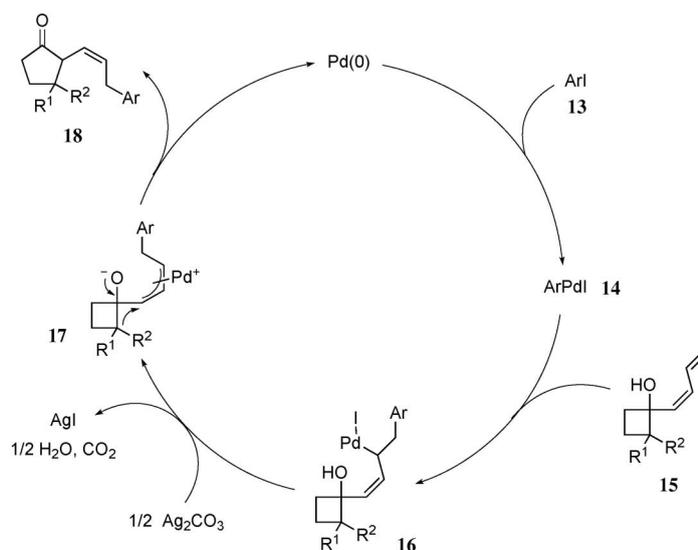


Fig. 4. Plausible Reaction Mechanism for Domino Ring Expansion Reaction

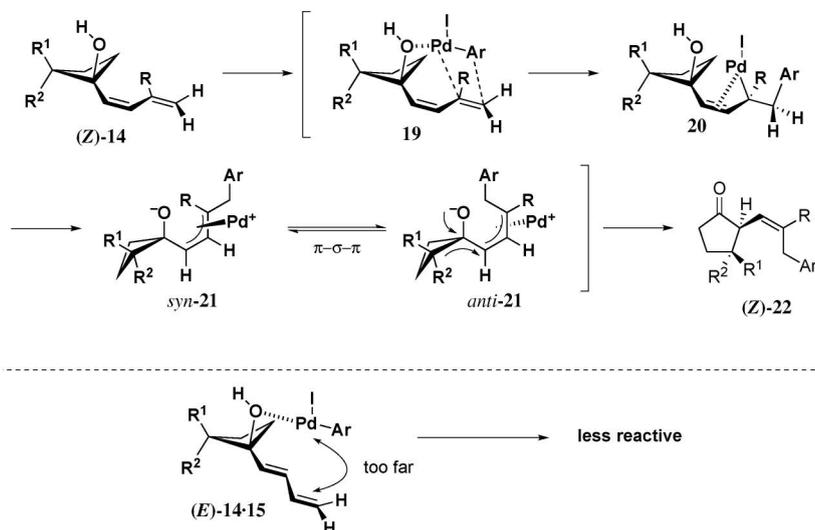


Fig. 5. Rationale for Stereoselectivity of Ring Expansion Reaction

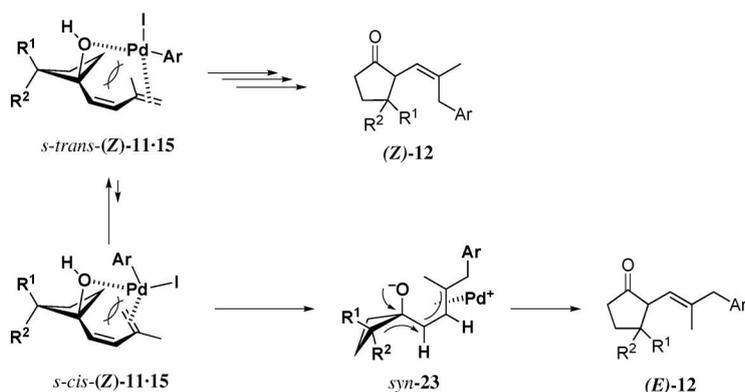


Fig. 6. Mechanism for Production of (E)-12

応が進行しなかったが、その理由は以下のように推測した。(E)-14 とアリールパラジウム種より生成すると予想される中間体 (E)-14・15 において、水酸基とジエン末端とが遠く位置し、挿入反応が進行し難かったためであると考えた。

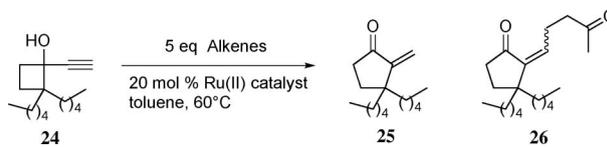
ジエン上 3 位にメチル基を有する基質 (Z)-11 を用いた際には E 型の成績体も共生したが、その理由は次のように説明できる (Fig. 6)。先と同様にジエン部位は置換基 R¹ 及び R² との立体反発を避けたコンフォメーションで位置していると考えられるが、シクロブタン環とジエン上のメチル基との立体的要因により *s-trans*-(Z)-11・15 のみではなく *s-cis*-(Z)-11・15 との 2 種のコンフォマーの混合物として存在すると予想される。これらからそれぞれ転位が進行することで (Z)-12 とともに (E)-12 が生じることになるが、これらのうちシクロブタン環と

アリールパラジウムの立体反発が小さくアリールパラジウムとの挿入が容易な *s-trans*-(Z)-11・15 から優先的に反応が進行し、(Z)-12 を選択的に与えていると推測した。

3. ルテニウム触媒を用いたアセチレニルシクロブタノールの連続的環拡大反応²⁵⁾

続いて、ルテニウム触媒を用いた多重結合の活性化を経る連続的環拡大反応の開発を行った。近年、Trost らによってルテニウム錯体による三重結合の活性化と続く求核剤との反応を経てビニルルテニウムが発生し、これにオレフィンが挿入することが報告されている。²⁶⁻²⁹⁾ これを用いれば先に述べた Heck 型のプロセスのように共生成物として酸が発生せず、直接的に三重結合の活性化-転位反応-オレフィン挿入反応が可能であると予測し、アセチレニルシクロブタノールの連続反応への適用を試みた。

Table 2. Initial Attempt on C–C Bond Formation-Ring Expansion Reaction



Entry	Alkene	Ru (II) catalyst	Time (h)	Product
1		[RuCl ₂ (CO) ₃] ₂	24	complex mixture
2		[(<i>p</i> -cymene)RuCl ₂] ₂	24	complex mixture
3		Cp*Ru(cod)Cl	24	complex mixture
4		[CpRu(MeCN) ₃]PF ₆	24	no reaction
5		CpRu(PPh ₃) ₂ Cl	24	25 (13%)
6		CpRu(PPh ₃) ₂ Cl	24	no reaction
7		CpRu(PPh ₃) ₂ Cl	10	26 (60%) (<i>Z</i>) : (<i>E</i>) = 5.7 : 1 ^a

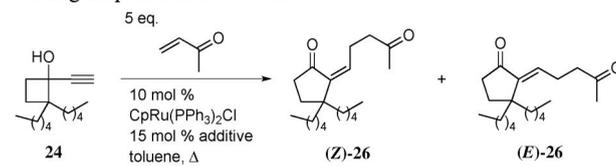
^a The ratio was determined by isolation of the each products.

スチレンの存在下アセチレンシクロブタノール **24** に対し種々のルテニウム触媒を作用させたが、目的とした連続反応は進行せず、唯一 CpRu(PPh₃)₂Cl³⁰⁾ を用いた際に、転位のみ進行した成績体 **25** が低収率ながら得られた (Table 2). さらにオレフィンについて検討を行ったところ、エチルビニルエーテルでは反応が進行しなかったが、MVK を用いた際に目的とした転位と挿入とが連続的に進行し、60%の収率でアルキリデンシクロペンタノン **26** を得ることに成功した.

さらに反応温度、additive の検討による反応最適化を行った (Table 3). その結果、反応温度 60 °C にて最も良好な結果を与えることがわかり、Lewis 酸として CeCl₃ の添加が効果的であることを見出した. なお、この際、Brønsted 酸及び Lewis 塩基・Brønsted 塩基の添加は収率の大幅な減少をもたらしたことから、この連続的な転位反応には、挿入する MVK の活性化が重要であることが示唆された.³¹⁾

ルテニウム触媒上の配位子の効果について調べたところ、興味深い知見が得られた (Table 4). 電子供与性、電子求引性いずれの置換基を持つ単座ホスフィン配位子とするルテニウム触媒^{32,33)} を用いても相当する (*Z*)-**26** を選択的に与えるのに対し、二座配位子を有する錯体³⁴⁾ を用いると、反応時間の延長と収率の大幅な低下が確認された. また、反応溶液中で容易に配位子が解離し得る [CpRu(CH₃CN)₃]PF₆³⁵⁻³⁷⁾ を用いると、CpRu(PPh₃)₂Cl を用い

Table 3. Optimization of Reaction Conditions for Domino Ring Expansion Reaction

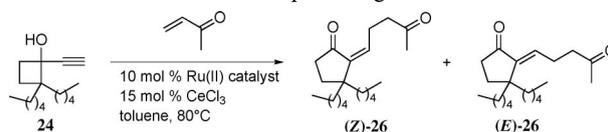


Entry	Additive	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	
				(<i>Z</i>)- 26	(<i>E</i>)- 26
1	none	40	48	no reaction	
2	none	60	20	49	12
3	none	80	4	50	14
4	none	100	2	35	13
5	BF ₃ ·OEt ₂	80	0.5	38	9
6	CeCl ₃	80	2	54	14
7	MgCl ₂	80	2	55	10
8	YCl ₃	80	2	47	6
9	ZrCl ₄	80	1	48	14
10	(±)-CSA	80	2	9	19
11	K ₂ CO ₃	80	24	complex mixture	
12	PPh ₃	80	48	no reaction	

た際と同様の収率で成績体を与えるものの、(*E*)-**26** が優先して得られる結果が得られた. さらに、この [CpRu(CH₃CN)₃]PF₆ を用いても、ホスフィン配位子の共存下では (*Z*)-**26** の生成が優先することが分かった.

(*E*)-**26** 及び (*Z*)-**26** の生成機構について、(*E*)-**26** を熱力学的条件での成績体であると予測し、更なる検討を行った (Table 5).³⁸⁾ すなわち一度単離

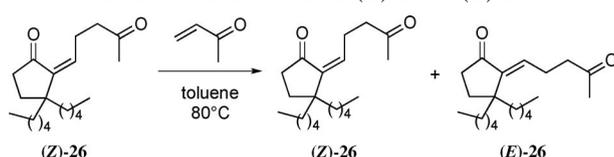
Table 4. Phosphine Ligand Effect



Entry	Ru (II) catalyst	Time (h)	Yield (%)	
			(Z)-26	(E)-26
1	CpRu(PPh ₃) ₂ Cl	2	54	14
2	CpRu[P(<i>p</i> -tolyl) ₃] ₂ Cl	2	50	11
3	CpRu[P(<i>p</i> -F-C ₆ H ₄) ₃] ₂ Cl	1	49	10
4	CpRu(dppm)Cl	28	9 (17) ^a	6 (11) ^a
5	[CpRu(MeCN) ₃]PF ₆	4	17	46
6 ^b	[CpRu(MeCN) ₃]PF ₆ +PPh ₃	10	38	12
7 ^b	[CpRu(MeCN) ₃]PF ₆ +P(<i>p</i> -tolyl) ₃	4.5	37	10
8 ^b	[CpRu(MeCN) ₃]PF ₆ +P(<i>p</i> -F-C ₆ H ₄) ₃	5	41	12
8 ^b	[CpRu(MeCN) ₃]PF ₆ +P(<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄) ₃	4	46	1

^a The yields in parentheses are based on recovered starting materials. ^b 20 mol% phosphines were added as ligands.

Table 5. Conversion of (Z)-26 to (E)-26



Entry	Conditions	Yield (%)	
		(Z)	(E)
1	10 mol% CpRu(MeCN) ₃ PF ₆ 15 mol% CeCl ₃ , 4 h	27	51
2	10 mol% TsOH, 4 h	9	73
3	10 mol% CpRu(MeCN) ₃ PF ₆ 15 mol% CeCl ₃ , 20 mol% PPh ₃ , 4 h	82	—
4	10 mol% CpRu(PPh ₃) ₂ Cl 15 mol% CeCl ₃ , 2 h	68	5

精製した (Z)-26 から (E)-26 への異性化実験を行ったところ、先の環拡大反応にて (E)-26 を選択的に与えた条件では、顕著な (E)-26 への異性化がみられた。この異性化は TsOH 触媒存在下においても観察された一方で、(Z)-26 を選択的に与えた連続反応の条件では異性化がほとんど進行しなかったことから、ホスフィン配位子の弱い塩基性により CeCl₃ の酸性が抑制されていると考えられる。すなわち、(E)-26 の生成は、連続的転位-挿入反応条件下での酸性条件にて異性化により引き起こされているものと推測した。

以上をまとめると、本反応の機構は次のように考えられる (Fig. 7)。まず反応系中にて少なくとも 1

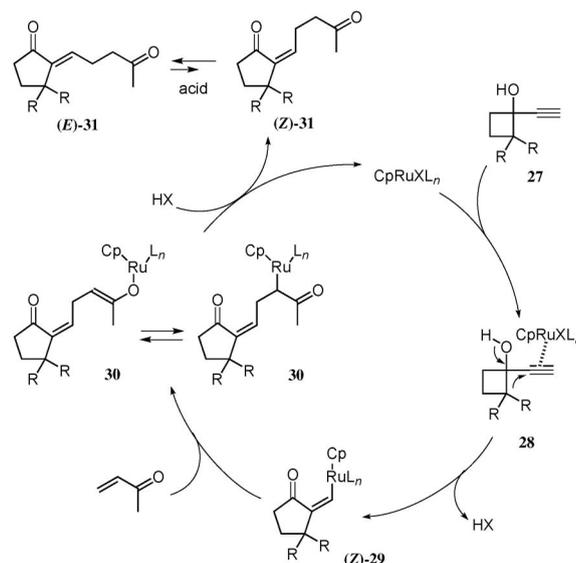


Fig. 7. Plausible Reaction Mechanism

つ配位座の空いたルテニウム錯体が 27 のアセチレン部位に配位し、活性化することで、四員環上の炭素がアセチレン上の炭素へと転位し (28)、ビニルルテニウム種 29 を生成する。さらにこれに対して MVK の挿入反応が起こり、ルテニウムエノレート 30 若しくは 31 を経てプロトン化を受けることで (Z)-31 を与えるものと考えられる。さらにこの (Z)-31 は、ホスフィン配位子非存在下では (E)-31 への異性化が促進されるものと推測した。

本反応を種々の基質に対して適用した (Table 6)。その結果、配位性の置換基を持つ基質で例外が

Table 6. Ruthenium-catalyzed Domino Reaction of Acetylenyl Cyclobutanols

Entry	Substrate	Product	Ru catalyst	Yield (%)		Total (%)
				(Z)	(E)	
1			CpRu(PPh ₃) ₂ Cl	42	9	51
2			CpRu(MeCN) ₃ PF ₆	23	33	56
3			CpRu(PPh ₃) ₂ Cl	33	12	45
4			CpRu(MeCN) ₃ PF ₆	12	50	62
5			CpRu(PPh ₃) ₂ Cl	38	26	64
6			CpRu(MeCN) ₃ PF ₆	17	54	71
7			CpRu(PPh ₃) ₂ Cl	43	15	58
8			CpRu(MeCN) ₃ PF ₆	3	49	52
9			CpRu(PPh ₃) ₂ Cl	3	46	49
10			CpRu(MeCN) ₃ PF ₆	7	57	64

みられるものの (Entries 9 and 10), 先と同様に, 用いる反応系によって (Z)-体, (E)-体の生成比を制御できることが分かった。

4. DIBALH を用いたオキシムの還元的転位反応^{39,40)}

芳香環に窒素原子が直接結合した環状アミンは, 医薬の母核として頻繁にみられ, このような複素環基本骨格の合成法の開発は有機合成化学及び医薬品化学の視点から重要な課題である。そのため, ベンゾアゼピンやチエノアゼピンなどの段階的な合成法が開発されてきているが, 最近, 直接的な合成法として, DIBALH を用いたオキシムの還元的転位反応が見い出された。山本らは鎖状対称オキシムの転位反応を報告し,⁴¹⁻⁴³⁾ 長らは, フランやチオフエンなど芳香環に縮環した環状オキシムに対して適用すると, オキシムの幾何異性に関係なく芳香環からの転位が進行した第二級環状アミンが単一の成績体として得られることを見出し, 医薬品候補化合物の合成に適用している (Fig. 8).⁴⁴⁻⁴⁷⁾ しかしながら, 本法の一般性や反応機構についての知見が乏しく, 詳細について明らかにされていなかったため, これらを明らかにすべく検討を開始した。

一般性について検証するべく種々の二環性環状ケトンからオキシムを調製し, DIBALH を用いた還元的転位反応を試みた (Fig. 9)。その結果, ベンゼン環と縮環した二環性ケトンやヘテロ環と縮環し

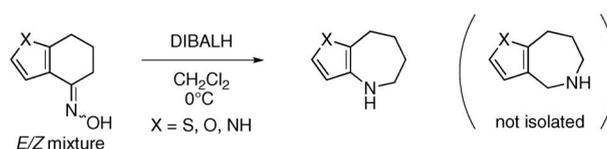


Fig. 8. DIBALH-mediated Reductive Ring Expansion Reaction of Oximes

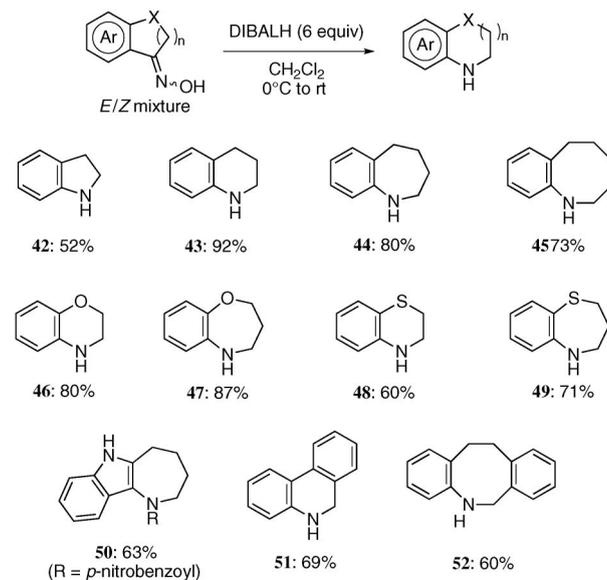


Fig. 9. DIBALH-mediated Reductive Ring Expansion Reaction of Various Oximes

た二環性ケトンから調製したオキシムでは問題なく目的とした還元的転位反応成績体 **42-49** を得ること

ができた。さらに三環性ケトンに対してもオキシム化し、還元的転位反応を適用すると、第二級アミン **50–52** を与え、複素環のみならずベンゼン環と縮環したオキシムでも適用可能であることが分かった。なお、成績体 **50** に関しては、生成した第二級アミンが不安定であったため、ベンゾイル化の後単離した。

続いて反応機構について知見を得るべく、実験的及び計算化学的アプローチを試みた。まず初めに、(E)-体、(Z)-体いずれのオキシムからも単一の成績体を与えることや、DIBALH が還元剤及び Lewis 酸として機能することをふまえ、以下のような反応機構を想定した (Fig. 10)。すなわち、1 等量目の DIBALH によって **53** のオキシム酸素上の脱プロトンが進行し **54** となり、続いて 2 等量目の DIBALH がオキシム二重結合を還元し **55** を生じると考えた。この段階で原料であるオキシム **53** の幾何異性は生成物には反映されないこととなり、ここでなんらかの形で転位が進行しイミニウムカチオン中間体 **56** となった後、さらに 3 等量目の DIBALH がこれを還元し、**57** に至ると推測した。

これを実証すべく、実際に **53** のオキシム二重結合を NaBH_3CN により還元し、^{48,49} ヒドロキシルアミン **58** を単離した後、これに対して DIBALH を作用させることとした (Fig. 11)。中間体 **55** の生成を仮定すると、必要な DIBALH はオキシムを基質とした場合と同量であると考えられたため、これまでと同様の条件にて反応を行ったところ、オキシムを原料とした際と同一の環状第二級アミン **44** が得られることが分かった。

さらに Gaussian 03 プログラムを用いた密度汎関数法 (DFT 法) に基づく解析を行った。⁵⁰ 先に示

した **54** から **56** への反応経路の B3LYP/6-31G(d) による解析によると、この過程は 1 つの中間体 TS1 を経る段階的な機構で進行していることが分かった (Figs. 12 and 13)。エネルギーダイアグラムから、律速段階は **B** から **TS1** を経由して **C** へと至る過程であり、この段階で転位の選択性が決定されることが明らかとなった。ヒドロキシルアミン誘導体の最安定コンフォメーションはヒドロキシルアミノ基が擬エクアトリアル位を占める **A** であるが、転位反応は、ヒドロキシルアミノ基が擬アキシャル位を占め、芳香環上の π 電子が $\sigma_{\text{N-O}}^*$ 軌道に平行に存在し、芳香環からの電子寄与が効果的に起こり得る **B**

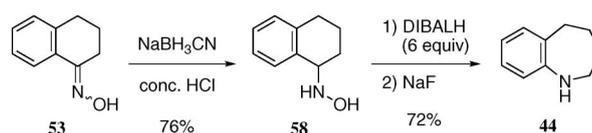


Fig. 11. Rearrangement from Hydroxylamine to Azepine

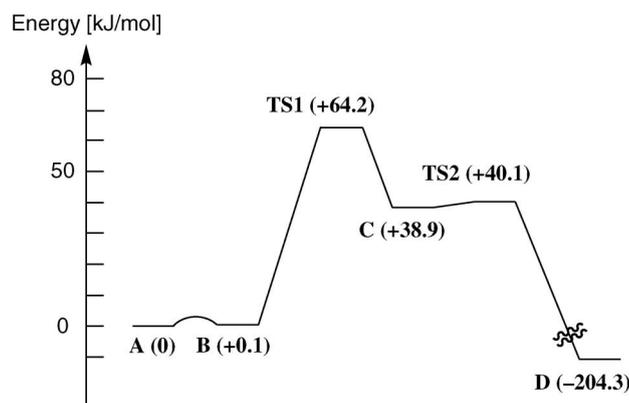


Fig. 12. Potential Energy Diagram of Ring Expansion
Relative energies (kJ/mol) are shown in parentheses (B3LYP/6-31G(d)).

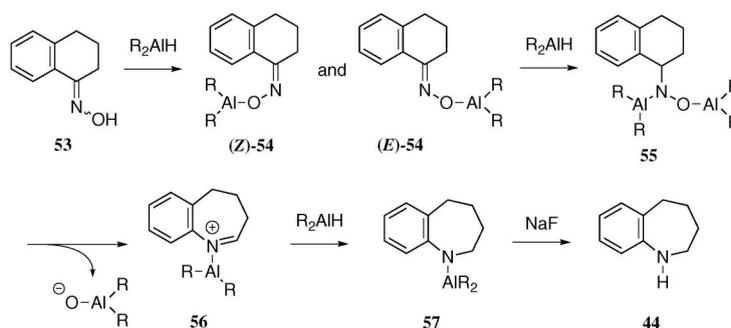


Fig. 10. Postulation of Reaction Mechanism

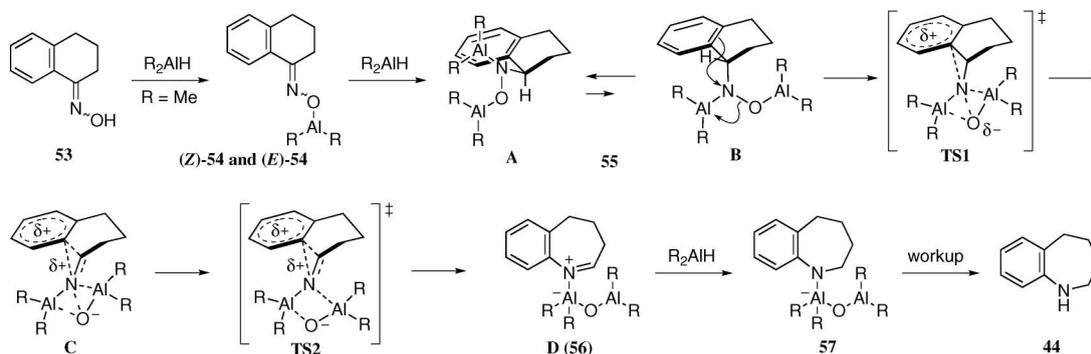


Fig. 13. Stepwise Mechanism Proposed by the Aid of B3LYP Method

から進行することが分かった。B から 64.2 kJ/mol のエネルギー障壁を有する 1 つ目の遷移状態 TS1 を経る際に N-O 結合の開裂とともに C1-N 結合が形成され、フェノニウムカチオン様中間体 C となるが、C から 1.2 kJ/mol 高い 2 つ目の遷移状態を容易に越えるため、直ちに C1-C2 結合の開裂によって芳香族性を回復してイミニウム D へと至っていることが判明した。

芳香環の π 電子が重要な役割を果たしていることは、次の実験からも強く示唆される (Table 7)。すなわち、基質の立体的な要因を排除し、電子密度の要因のみを反映させられるように、それぞれのベンゼン環のパラ位に置換基を有する非対称なベンゾフェノンオキシム誘導体 59–61 を合成し、DIBALH を用いた還元的転位反応に適用した。その結果、転位する芳香環はそれぞれの電子密度を明確に認識し、より電子密度の高い芳香環のみが転位した 62–64 を単一の成績体として与えることが明らかとなった。対称性の高いベンゾフェノン誘導体から、2 つの芳香環のわずかな電子密度の差を活用した非対称化が可能であることが示唆された興味深い結果である。

さらに鎖状ケトキシムへの適用と選択的転位の一般性を調べたところ、転位する置換基の傾向は、芳香環 \geq 第三級アルキル基 $>$ 第二級アルキル基 $>$ 第一級アルキル基の順となり、Baeyer-Villiger 転位反応と類似の挙動を示すことが分かった。

5. おわりに

以上のように、転位反応を基盤とした連続反応の開発を試み、新たな展開を見出すことができた。パラジウム触媒を用いたジエニルシクロブタノールの連続的環拡大反応の開発に成功し、立体選択的に

Table 7. Reductive Rearrangement of Diaryl Ketone Oximes

Entry	Substrate	Product
1	 59	 62: 79%
2	 60	 63: 90%
3	 61	 64: 65%

シクロペンタノン誘導体を得られることを明らかとし、その生成機構について重要な知見を得ることができた。さらに、新たな反応様式を経る連続的環拡大反応の開発を試み、多重結合の直接的な活性化による転位反応続く挿入反応を一挙に行うルテニウム触媒によるアセチレニルシクロブタノールの連続的環拡大反応を見出した。また、これまでに基質一般性が確認されていなかったオキシムの還元的転位反応について検討を行い、適用範囲を明らかとするとともに、未解明であった本反応の反応機構について重要な知見を得ることができた。いずれの場合

も、立体選択的な転位反応が進行することから、今後、基質の設計により多様な成績体の精密な合成が期待できる。

謝辞 本稿で紹介した研究はすべて東北大学大学院薬学研究科で行われたものであり、多くのご指導とご助言を賜りました井原正隆教授（東北大学名誉教授・現星薬科大学特任教授）、徳山英利教授（東北大学大学院薬学研究科）、長 秀連教授（東北大学大学院理学研究科・薬学研究科）、吉田昌裕准教授（現徳島大学大学院薬学研究部）にこの場を借りて深謝申し上げます。また、反応経路解析においては森 聖治准教授（茨城大学理学部）に多大なご支援を頂きました。ここに深謝致します。ここに紹介しました研究成果は、共同研究者の日々の努力の結果得られたものであり、ここに感謝の意を表します。本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金の援助により行われたものであり、併せて御礼申し上げます。

REFERENCES AND NOTES

- 1) Tietze L. F., Beifuss U., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **32**, 131–163 (1993).
- 2) Tietze L. F., *Chem. Rev.*, **96**, 115–136 (1996).
- 3) Nicolaou K. C., Edmonds D. J., Bulger P. G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 7134–7186 (2006).
- 4) Tietze L. F., Brasche G., Gericke K. M., “Domino Reactions in Organic Synthesis,” Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
- 5) Padwa A., Bur S. K., *Tetrahedron*, **63**, 5341–5378 (2007).
- 6) Enders D., Grondal C., Hüttl R. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 1570–1581 (2007).
- 7) Nemoto H., Shiraki M., Fukumoto K., *Synlett*, 599–600 (1994).
- 8) Nemoto H., Miyata J., Yoshida M., Raku N., Fukumoto K., *J. Org. Chem.*, **62**, 7850–7857 (1997).
- 9) Nemoto H., Yoshida M., Fukumoto K., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 907–910 (1999).
- 10) Yoshida M., Ismail M. A.-H., Nemoto H., Ihara M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2629–2635 (2000).
- 11) Nemoto H., Yoshida M., Fukumoto K., *J. Org. Chem.*, **62**, 6450–6451 (1997).
- 12) Yoshida M., Sugimoto K., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5089–5092 (2000).
- 13) Yoshida M., Sugimoto K., Ihara M., *Tetrahedron*, **58**, 7839–7846 (2002).
- 14) Yoshida M., Sugimoto K., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3877–3880 (2001).
- 15) Yoshida M., Sugimoto K., Ihara M., *ARKIVOC*, **viii**, 35–44 (2003).
- 16) Yoshida M., Nemoto H., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8583–8586 (1999).
- 17) Yoshida M., Komatsuzaki Y., Ihara M., *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 3099–3107 (2004).
- 18) Yoshida M., Sugimoto K., Ihara M., *Org. Lett.*, **6**, 1979–1982 (2004).
- 19) Patel B. A., Dickerson J. E., Heck R. F., *J. Org. Chem.*, **43**, 5018–5020 (1978).
- 20) Patel B. A., Kao L. C., Cortese N. A., Minkiewicz J. V., Heck R. F., *J. Org. Chem.*, **44**, 918–921 (1979).
- 21) Stakem F. G., Heck R. F., *J. Org. Chem.*, **45**, 3584–3593 (1980).
- 22) Fischetti W., Mak K. T., Rheingold A. L., Heck R. F., *J. Org. Chem.*, **48**, 948–955 (1983).
- 23) The intermediate that palladium cation forms a bond to the alkoxide anion is also expected.
- 24) The conformation of (Z)-**14**·**15** was predicted from the result of MOPAC 97/PM3 calculation of (Z)-**14**.
- 25) Sugimoto K., Yoshida M., Ihara M., *Synlett*, 1923–1927 (2006).
- 26) Trost B. M., Pinkerton A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1988–1989 (1999).
- 27) Trost B. M., Pinkerton A. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 360–362 (2000).
- 28) Trost B. M., Pinkerton A. B., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 9627–9631 (2000).
- 29) Trost B. M., Pinkerton A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7376–7389 (2002).
- 30) Bruce M. I., Windsor N. J., *Aust. J. Chem.*, **30**, 1601–1604 (1977).
- 31) Trost B. M., Pinkerton A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4068–4069 (1999).
- 32) Walker L. F., Bourghida A., Connolly S., Wills M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 965–981 (2002).
- 33) Hartwig J. F., Bhandari S., Rablen P. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1839–1844 (1994).
- 34) Ashby G. S., Bruce M. I., Tomkins I. B., Wal-

- lis R. C., *Aust. J. Chem.*, **32**, 1003–1016 (1979).
- 35) Gill T. P., Mann K. R., *Organometallics*, **1**, 485–488 (1982).
- 36) Trost B. M., Older C. M., *Organometallics*, **21**, 2544–2546 (2002).
- 37) Kündig E. P., Monnier F. R., *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 901–904 (2004).
- 38) MOPAC 2000/AM1 calculation indicated that (*E*)-**26** is thermodynamically more stable than (*Z*)-**26** by 0.79 kcal/mol.
- 39) Cho H., Iwama Y., Sugimoto K., Kwon E., Tokuyama H., *Heterocycles*, **78**, 1183–1190 (2009).
- 40) Cho H., Iwama Y., Sugimoto K., Mori S., Tokuyama H., *J. Org. Chem.*, **75**, 627–636 (2010).
- 41) Hattori K., Matsumura Y., Miyazaki T., Maruoka K., Yamamoto H., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7368–7370 (1981).
- 42) Sasatani S., Miyazaki T., Maruoka K., Yamamoto H., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4711–4712 (1983).
- 43) Fujiwara J., Sano H., Maruoka K., Yamamoto H., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2367–2370 (1984).
- 44) Cho H., Matsuki S., *Heterocycles*, **43**, 127–131 (1996).
- 45) Cho H., Murakami K., Nakanishi H., Isoshima H., Hayakawa K., Uchida I., *Heterocycles*, **48**, 919–927 (1998).
- 46) Cho H., Murakami K., Fujisawa A., Niwa M., Nakanishi H., Uchida I., *Heterocycles*, **48**, 1555–1566 (1998).
- 47) Cho H., Murakami K., Nakanishi H., Fujisawa A., Isoshima H., Niwa M., Hayakawa K., Hase Y., Uchida I., Watanabe H., Wakitani K., Aisaka K., *J. Med. Chem.*, **47**, 101–109 (2004).
- 48) Borch R. F., Bernstein M. D., Durst H. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2897–2904 (1971).
- 49) Gribble G. W., Leiby R. W., Sheeha M. N., *Synthesis*, 856–859 (1977).
- 50) Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A. Jr., Vreven T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian H. P., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Matrin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Gonzalez C., Pople J. A., Gaussian 03, revision D.02; Gaussian Inc., Wallingford, CT (2004).