

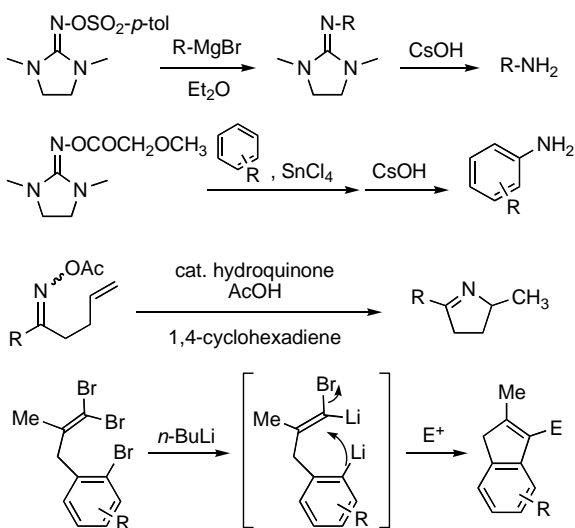
# SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY

## Annual Research Highlights

### (1) "New Amination Methods with Oximes"

Previously, we found that the intramolecular nucleophilic substitution on  $sp^2$  nitrogen of oximes easily occurred in an  $S_N2$  manner. Based on these findings, we have developed new amination methods with oximes. A 2-Imidazolidinone *O*-sulfonyloxime was found to function as an electrophilic amination reagent of Grignard reagents. Various Grignard reagents react with the oxime to give the corresponding imines, which are hydrolyzed leading to primary amines in high yield. Another oxime derivative can be used for direct amination of arenes in the presence of  $SnCl_4$ . Treatment of *O*-substituted oximes having an olefin moiety with a one-electron reductant generates alkylideneaminyl radical species, which in turn readily add to the intramolecular unsaturated bond to give the corresponding cyclization products. Pd(0)- or acid-catalyzed cyclizations of  $\gamma,\delta$ -unsaturated oximes also provide nitrogen heterocycles.

The structural similarity between oximes and alkylidene carbenoids led us to study the nucleophilic substitution on the carbenoid carbon. We clarified the reaction mechanism and the substitution was successfully applied to the regioselective synthesis of indenes.



1-3) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 1063–1070 (2003).

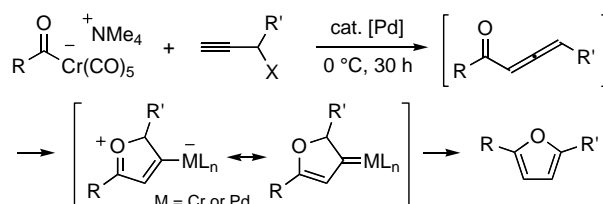
1-4) *Chem. Lett.*, **2003**, 548–549.

1-5) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 2003–2008 (2003).

1-6) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 2009–2026 (2003).

### (2) "Palladium-Catalyzed Preparation of Furans via Transmetalation between Pd and Cr Complexes"

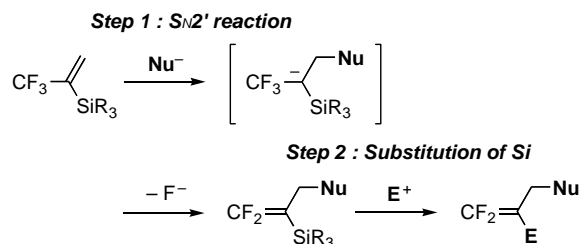
We have been studying on new catalytic acylation reactions whose key intermediates are acylpalladium(II) complexes generated via transmetalation between palladium(II) and acylchromates. This methodology was applied to palladium-catalyzed synthesis of oxygen heterocycles. When propargyl halides are treated with acylchromate complexes in the presence of a catalytic amount of Pd(0), propadienyl ketones are generated as intermediates and successive intramolecular cyclization provide furans in good yield. Polysubstituted furans are easily synthesized by employing various propargyl halides.



1-1) *Heterocycles*, **59**, 333–345 (2003).

### (3) "Synthesis of Functionalized 1,1-Difluoro-1-alkenes via Isolable 2,2-Difluorovinylsilanes"

1,1-Difluoro-1-alkenes are of special interest due to their diverse utility as building blocks and bioactive compounds, while their synthetic methods are limited. We have developed a synthetic method for functionalized 1,1-difluoro-1-alkenes in two steps from 1-trifluoromethylvinylsilane: (i) its  $S_N2'$  reaction with nucleophiles to construct 2,2-difluorovinylsilanes and (ii) the subsequent substitution of electrophiles for the vinylic silyl group. The combination of these two processes allows a one-pot synthesis of the functionalized 1,1-difluoro-1-alkenes starting from 1-trifluoromethylvinylsilane, which functions as a  $CF_2=C^--CH_2^+$  synthon.



1-8) *Tetrahedron Lett.*, **44**, 707–710 (2003).

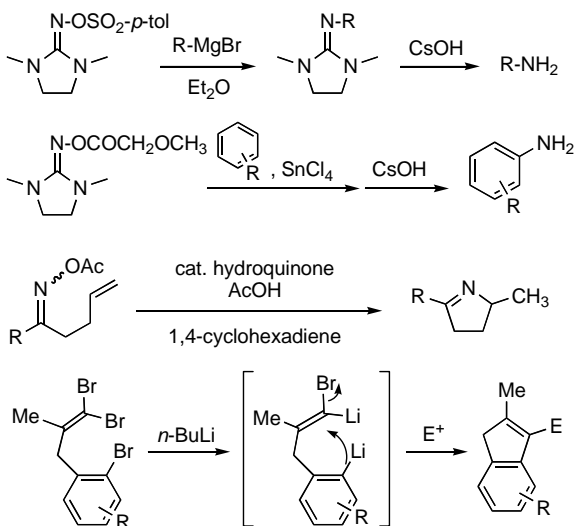
1-10) *J. Org. Chem.*, **68**, 7800–7805 (2003).

# 有機合成化学研究室

## 研究ハイライト

### (1) オキシムを用いるアミノ化反応

我々は、オキシムの窒素原子上で $S_N2$ 型の置換反応が進行することを見出し、この知見を基に新しい合成反応の開発を行っている。一般にアミノ化合物の合成には、窒素原子の非共有電子対の求核性を利用する求核的アミノ化法が一般的であるが、脱離基を有する窒素原子上での置換反応を利用する方法も知られる。Grignard試薬の求電子的アミノ化剤として、オキシムの利用を考えて探索した結果、2-イミダゾリジノンオキシムが優れていることを見出した。このオキシムは、芳香族化合物の直接アミノ化にも使える。また、オキシム窒素原子上での分子内求核置換反応を利用したり、オキシムに一電子還元剤や低原子価金属を作用させて窒素ラジカル種や窒素金属種を発生させて環化を行うことにより、各種含窒素ヘテロ環骨格の構築に成功した。さらに、オキシムとアルキリデンカルベノイドとの類似性に着目し、アルキリデンカルベノイド炭素原子上での置換反応の検討を行い、その機構の解明やそれに基づく位置選択的なインデン類の合成法を開発した。



1-3) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 1063–1070 (2003).

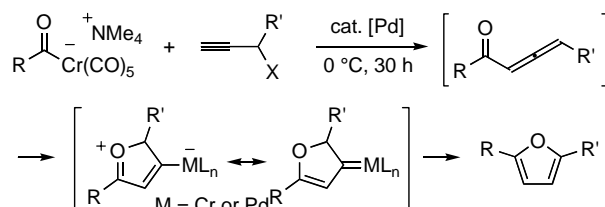
1-4) *Chem. Lett.*, **2003**, 548–549.

1-5) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 2003–2008 (2003).

1-6) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 2009–2026 (2003).

### (2) クロム化合物とパラジウム化合物間の金属交換を鍵とする触媒的フラン誘導体合成

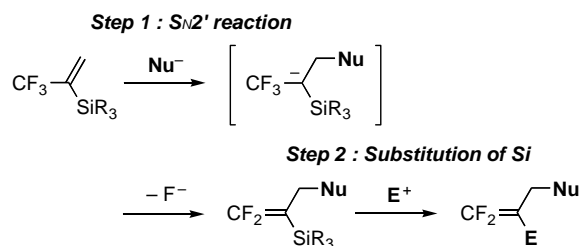
我々は、アシルクロマト錯体と二価パラジウム錯体との金属交換反応によるアシルパラジウム(II)錯体の調製を鍵として、触媒的な新規アシル化反応を開発してきた。この反応を応用し、含酸素環状化合物の合成法を検討したところ、アシルクロマト錯体にパラジウム(0)触媒とハロゲン化プロパルギルを作用させることで、1,2-プロパジエニルケトンを経由しフラン誘導体が得られた。この触媒反応は、様々な置換形式を有するハロゲン化プロパジエニルに適用可能であり、穏やかな反応条件下に高収率で多置換フランが合成できる。



1-1) *Heterocycles*, **59**, 333–345 (2003).

### (3) ビニルシランを用いる官能性gem-ジフルオロアルケン類の一般的合成法

*gem*-ジフルオロアルケン類は、合成ブロックや生理活性物質としての高い有用性を持ちながら、その一般的合成法を欠いている。我々は、ケイ素の $\sigma$ -アニオン安定下効果とC-Si結合の熱的安定性に着目し、ビニル位にトリフルオロメチル基を有するビニルシランに対して、(i) 求核剤による $S_N2'$ 反応と(ii) 求電子剤によるケイ素置換を連続して行うことによって、官能性ジフルオロアルケン類の一般的合成を確立した。この反応では、 $CF_2=C^--CH_2^+$ の合成等価体を開発したことになる。



1-8) *Tetrahedron Lett.*, **44**, 707–710 (2003).

1-10) *J. Org. Chem.*, **68**, 7800–7805 (2003).

## 1. 原著論文

### (1) Refereed Journals

- 1) M. Nakamura, M. Yamane, H. Sakurai, and K. Narasaka, "Preparation of Furans by Palladium-Catalyzed Reaction of Acylchromates and Propargylic Tosylates" *Heterocycles*, **59**, 333–345 (2003).
- 2) S. Zaman, M. Kitamura, and K. Narasaka, "Synthesis of Polycyclic Imines by Palladium-Catalyzed Domino Cyclization of Di- and Trienyl Ketone *O*-Pentafluorobenzoyloximes" *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 1055–1062 (2003).
- 3) M. Kitamura, S. Chiba, and K. Narasaka, "Synthesis of Primary Amines and *N*-Methylamines by the Electrophilic Amination of Grignard with 2-Imidazolidinone *O*-Sulfonyloxime" *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 1063–1070, (2003).
- 4) N. Baldovini, M. Kitamura, and K. Narasaka, "Amination of Arenes with *N,N*-Dimethyl-2-imidazolidinone *O*-Methoxyacetyloxime" *Chem. Lett.*, **2003**, 548–549.
- 5) M. Yoshida, M. Kitamura, and K. Narasaka, "Synthesis of Dihydropyrrole and Pyrrole Derivatives by Radical Cyclization of  $\gamma,\delta$ -Unsaturated Ketone *O*-Acetyloximes" *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 2003–2008 (2003).
- 6) H. Yanagisawa, K. Miura, M. Kitamura, and K. Narasaka, "Intramolecular Substitution Reaction of Lithium Alkylidene Carbenoids. Regioselective Synthesis of Indenes" *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 2009–2026, (2003).
- 7) M. Kitamura, M. Yoshida, T. Kikuchi, and K. Narasaka, "Synthesis of Quinolines and 2*H*-Dihydropyrroles by Nucleophilic Substitution at the Nitrogen Atom of Oxime Derivatives" *Synthesis*, **2003**, 2415–2426.
- 8) J. Ichikawa, Y. Ishibashi, and H. Fukui, "A Novel Synthesis of Functionalized 1,1-Difluoro-1-alkenes via Isolable 2,2-Difluorovinylsilanes" *Tetrahedron Lett.*, **44**, 707–710 (2003).
- 9) J. Ichikawa, Y. Wada, H. Miyazaki, T. Mori, and H. Kuroki, "Ring-Fluorinated Isoquinoline and Quinoline Synthesis: Intramolecular Cyclization of *o*-Cyano- and *o*-Isocyano- $\beta,\beta$ -difluorostyrenes" *Org. Lett.*, **5**, 1455–1458 (2003).
- 10) J. Ichikawa, H. Fukui, and Y. Ishibashi, "1-Trifluoromethylvinylsilane as a  $\text{CF}_2=\text{C}^--\text{CH}_2^+$  Synthone: Synthesis of Functionalized 1,1-Difluoro-1-alkenes via Isolable 2,2-Difluorovinylsilanes" *J. Org. Chem.*, **68**, 7800–7805 (2003).
- 11) Y. Wada, T. Mori, and J. Ichikawa, "A Facile Synthesis of 2,4-Disubstituted 3-Fluoroquinolines via Intramolecular Cyclization of *o*-Cyanomethylamino- $\beta,\beta$ -difluorostyrenes" *Chem. Lett.*, **2003**, 1000–1001.