2,2-ジアミノエノールを視る！ *N*-ヘテロ環状カルベンによるアルデヒドの極性転換

星本 陽一

Capturing 2,2-Diamino Enols: A “Missing Link” in Umpolung Reaction of Aldehydes by *N*-Heterocyclic Carbenes

Yoichi Hoshimoto

The 56-years old “Breslow intermediate” has played a most important role in the umpolung reaction of aldehydes triggered by carbenes such as *N*-heterocyclic carbenes. Chemists have paid enormous efforts to capture the Breslow intermediate (or its analogues); however, it still remains a challenge. In this review, recent progresses in this field are briefly summarized.

1958 年, Breslow らは, チアミンによって触媒されるベンゾイン縮合に対して革新的な反応機構を提起した¹⁾。すなわち, 反応の活性種として *N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)が発生し, それに続くアルデヒドの極性転換が含まれると Breslow は提案した(図 1)。当時, NHC の単離や反応性に関する報告は全くなかったにもかかわらず, Breslow の提案は有機合成化学者達に広く受け入れられ, 当該分野の根幹をなす礎の 1 つとなった。しかし, Breslow の報告から 50 年以上が経過した今日においても, 鍵中間体 1 (Breslow 中間体) の観測・単離はいまだに挑戦的な課題として残る。中間体, または類似の構造的特徴を有する化合物の構造や反応性を明らかにすることは, 既存の反応を改良するため, または新規反応を開発するための重要な足掛かりとなり得る。本稿では, Breslow 中間体(または, その類縁体)の単離, および反応性の解明を目的とする最新の研究結果を紹介する。

Fig. 1 NHC-triggered aldehyde umpolung giving the Breslow intermediate 1.

NHC, または同様なカルベンを用いたアシル化合物の極性転換を鍵とする触媒的分子変換反応において, 最も成功を収めている例の 1 つが triazolyldiene 誘導体を用いた Stetter 反応である²⁾。これらの反応機構に対する知見を深めるために, Berkessel および Teles らは, 1,2,4-triazolyldiene 2 を用いて Breslow 中間体の捕捉に挑戦したが, 単離はおろか, Breslow 中間体の観測さえ

叶わなかった(図 2)³⁾。2 を過剰量のプロパナールと反応させるとスピロジオキソラン 4 が形成した。2 から 4 の形成は可逆であり, 4 は徐々にケトン 5 へと変換された。彼らは, 4 および 5 が 2 により触媒されるベンゾイン縮合のそれぞれ resting state および dead end であると述べ, Breslow 中間体を捕捉するためにはカルベン側の電子的・構造的性質を適切に調節する必要があると考察している。

Fig. 2 Reaction of propanal with 1,2,4-triazolyldiene 2.

上述の報告を受けて, Rovis らはアルデヒドの代わりにイミニウム塩を用いることで Breslow 中間体類縁体の単離が可能になるのではないかと考えた(図 3)。Rovis らは, キラルなトリアゾリウム塩 6 とイミニウム塩 7 を Hünig's 塩基存在下, 塩化メチレン中で混合することで化合物 8 が得られることを見出した。さらに, 8 に過剰量の HBF₄ を作用させることで再び 6 と 7 が生成すること, および酸が存在する条件においてはこれらの変換は可逆であることも確認されている。また, Rovis

Fig. 3 Isolation of “aza-Breslow intermediate”. Ar = 2,4,6-Br₃C₆H₂.

らは、**8** の酸化還元電位 (+0.17 eV vs. SSCE), および UV-vis ($\lambda = 238, 346 \text{ nm}$) を測定しており, このような基礎的データの採取が触媒反応のさらなる改良につながるはずだ, と述べている。

Berkessel らは, 先の研究結果を受けて, Breslow 中間体の捕捉には 1,2,4-triazolylidene のような不飽和 NHC ではなく, SIPr のような飽和 NHC を用いる方が適当ではないかと考えた。Berkessel らは, 不飽和 NHC の場合においては芳香族安定化を駆動力として Breslow 中間体と求電子剤との反応が促進されるのに対し, 飽和 NHC においてはそのような安定化の寄与が減少すると期待した(図 4)⁵⁾。Berkessel らの狙いどおり, ベンズアルデヒドと SIPr を THF 中, 室温にて混合すると 2,2-ジアミノエノール **9** が定量的に生成した(図 5)。特徴的な ^{13}C NMR ケミカルシフトとして, C2 および C6 は $\delta_{\text{c}} = 144.4$ および 113.3 ppm に観測された。また, $\delta_{\text{H}} = 4.40 \text{ ppm}$ に OH のシグナルも観測されている。さらに, **9** は X 線結晶構造解析により, その構造的特徴も明らかにされている。Berkessel らは, 2,2-ジアミノエノールにおける C2=C6 結合長がアルデヒドの電子的性質により変化することを実験的に確認した。すなわち, **9** においては $1.354(2) \text{ \AA}$ であるのに対し, 2,4-(CF_3) $_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CHO}$ (**10**) を用いた場合は $1.369(2) \text{ \AA}$, 4-OMeC $_6\text{H}_4\text{CHO}$ の場合は $1.332(4) \text{ \AA}$ であった。また, 飽和 NHC を採用したことで中心環における窒素周囲の構造的柔軟性が向上し, 分子全体が歪むことで立体障害を軽減させることが可能となった(図 5, ORTEP 図)。すなわち, 2つの 2,6-

(Pr) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ 基が中心環平面から大きく上下に外れることで互いの立体反発を解消し, 同時に C2=C6 部位を覆うように張り出すことで求電子剤の接近を妨げている。この結果, **9** は安定な化学種として単離することが可能となった。しかし, その反面, **9** のエノールとしての反応性は極めて乏しい。例えば, **9** と過剰量の **10** を反応させると, より安定な 2,2-ジアミノエノールである **12** が主生成物として得られた。このとき, 少量の交差ベンゾイン **11** の生成は確認されたものの, ベンズアルデヒドが二量化した生成物は全く観測されなかった。

以上, 本稿においては, Breslow 中間体の単離に迫る最近の研究結果を取り上げた⁶⁾。Rovis らの報告は, 実際の触媒反応において頻繁に用いられている 1,2,4-triazolylidene を用いて, Breslow 中間体類縁体の単離をなし遂げた点において評価に値する。また, Berkessel, Teles らは, 飽和 NHC を用いて Breslow 中間体に極めて近い構造を有する 2,2-ジアミノエノールの単離に初めて成功した。これらのどちらも, この分野に大きな進展をもたらすブレイクスルーであることは疑いようがない。しかし, どちらの結果も生成物の反応性の低さを踏まえると, やはり Breslow 中間体とは別物, という評価は避けられないだろう。狙うはチアゾリウム塩からなる Breslow 中間体の捕捉である。化学者が指す次の一手は如何に?

Fig. 4 Berkessel's approach for isolation of the Breslow intermediate with saturated NHCs.

Fig. 5 (Top) Isolation of the Breslow-type compounds with SIPr. Ar = 2,4-(CF_3) $_2\text{C}_6\text{H}_3$. (Bottom) Crystal structure of **9** (left: top view; right: side view).

文 献

- 1) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3719(1958)
- 2) D. A. DiRocco, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 7982 (2011)
- 3) A. Berkessel, S. Elfert, K. Etzenbach-Effers, J. H. Teles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 7120(2010)
- 4) D. A. DiRocco, K. M. Oberg, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 6143(2012)
- 5) (a) A. Berkessel, S. Elfert, V. R. Yatham, J.-M. Neudörfl, N. E. Schlörner, J. H. Teles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 12370(2012); (b) A. Berkessel, V. R. Yatham, S. Elfert, J.-M. Neudörfl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 11158(2013)
- 6) 近年, Breslow 中間体の類似体として azolium enolate の研究が報告されている。B. Maji, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 10408(2012)

(2014 年 5 月 20 日受理)

星本陽一 大阪大学大学院工学研究科 附属高度人材育成センター・助教, 同研究科応用化学専攻・助教(兼任) 工学博士〔所属研究室教授〕生越専介

〔経歴〕2013 年大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻博士後期課程修了(生越専介教授), 2013 年より現職。2010 年日本学術振興会特別研究員(DC1), 2011 年大津会議会員(第二回大津会議参加)。2013 年 Queen's 大学訪問研究員(C. M. Crudden 教授, カナダ)。「研究テーマと抱負」狭小反応場の創成と化学反応の精密制御。「Facts are the enemy of truth」常識に縛られない科学者を目指す〔連絡先〕e-mail: hoshimoto@chem.eng.osaka-u.ac.jp