含窒素複素環式カルベン化学の新展開：有機触媒としての利用

鈴木由美子*

New Developments in the N-Heterocyclic Carbene Chemistry: Application as Organocatalysts

Yumiko Suzuki*

N-heterocyclic carbenes have been studied for their abilities to catalyze C-C bond formation/cleavage and asymmetric reactions. *N*-heterocyclic carbenes generated from imidazolium, benzimidazolium, triazolium, pyrido[1,2-*c*]imidazolium, pyrido[2,1-*c*]triazolium, and dipyrrodo[1,2-*c*:2',1'-*e*]imidazolium iodide were found to be effective catalysts in benzoin condensation. The acidity of the azolium salts at the C2-hydrogen of the imidazolium or the triazolium moieties relates to the base effect on the reaction. These carbenes can also be employed in retro-benzoin condensation, which is a new method of synthesizing ketones by C-C bond cleavage of α -substituted benzoin. Chloro and fluoro groups of haloarenes are nucleophilically substituted by aryl groups originated from aromatic aldehydes by catalytic action of imidazolidenyl and triazolidenyl carbenes to afford ketones. *N*-heterocyclic carbenes mediate the addition of trimethylsilylcyanide to aldehydes to yield cyanohydrin trimethylsilyl ethers. The use of chiral imidazolidenyl carbene derived from (*R,R*)-1,3-bis[(1-naphthyl)ethyl]imidazolium chloride led to enantioselective cyanosilylation. C_2 -symmetric imidazolidenyl carbenes catalyze asymmetric acylation of racemic secondary alcohols.

Key words: *N*-heterocyclic carbene, organocatalyst, benzoin condensation, retro-benzoin condensation, nucleophilic arylation, ketone synthesis, cyanosilylation, asymmetric acylation, kinetic resolution, azolium salt

はじめに

カルベンは電価をもたない二価の炭素原子の総称であり、通常は中間体とみなされる。含窒素複素環式カルベン(*N*-heterocyclic carbene: NHC)は、ヘテロ原子により安定化された一重項カルベンで特異な挙動を示し、Arduengo らにより 1991 年¹⁾に初めて単離同定が報告された。カルベン中心炭素原子は 2 つ電子の入った sp^2 軌道とそれに直交した空の p 軌道を持ち、この空の p 軌道へのヘテロ原子孤立電子対からの電子供与によりカルベンが安定化する²⁾。共鳴構造であるイリドもこの安定化に寄与し、Push-Pull 安定効果³⁾も考えられる(スキーム 1)。

Arduengo らによる単離以来、ホスフィン配位子との化学的特徴の類似性や優位性から、NHC は遷移金属の配位子として汎用されるようになった^{4,5)}。その一方で NHC(もしくは前駆体であるアゾリウム塩)の有機触媒機能の発見は 20 世紀半ばにまでさかのぼることができる⁶⁾。1943 年に鵜飼らはアゾリウム塩が塩基性条件下で

Scheme 1 Preparation of NHC and stabilizing effects.

ンゾイン縮合反応を触媒すると報告した⁷⁾。この発見がチアミンの補酵素作用に関する水原らの先駆的な研究⁸⁾と Breslow による作用機構の解明に繋がった⁹⁾。そして、NHC の触媒機能は 20 世紀末から 21 世紀初頭にかけての有機触媒分野の急速な発展とともに大きく注目されるようになった。古くから知られているベンゾイン縮合反応^{7,9)}および Stetter 反応¹⁰⁾に加え、近年 NHC を触媒とするエステル基転位反応^{11,12)}や、これに関連した開環重合反応(living ring-opening polymerization)¹³⁾、そしてホモエノラート反応¹⁴⁾など多くの報告がある¹⁵⁾。さ

* 静岡県立大学薬学部

(422-8526 静岡市駿河区谷田 52 番 1 号)

* School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
(52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan)

らに、ベンゾイン縮合や Stetter 反応は光学活性 NHC を用いることにより不斉反応へと展開されている。1966 年に Sheehan らが初めて不斉ベンゾイン縮合反応を報告して以来¹⁶⁾、種々の光学活性チアゾリウム塩、トリアゾリウム塩を光学活性 NHC の前駆体として用いた反応が報告された^{17,18)}。現在では、高いエナンチオ選択性で不斉ベンゾイン縮合¹⁷⁾および不斉分子内 Stetter 反応¹⁸⁾が達成されている。

筆者は NHC の特異な機能に着目し、その分子設計と有機合成への利用を検討した。本総合論文では、筆者らの研究成果のうち NHC の有機触媒としての利用について述べる。

1. ベンゾイン/逆ベンゾイン縮合反応

1.1 ベンゾイン縮合反応

チアゾリウム塩、イミダゾリウム塩、ベンズイミダゾリウム塩がベンゾイン縮合の触媒前駆体であることは、鶴飼⁷⁾や Breslow⁹⁾によって報告された。一方、ベンゾチアゾリウム塩で反応を試みてもベンゾインの生成はわずかであり¹⁹⁾、ベンズオキサゾリウム塩はベンゾイン縮合を触媒しない⁷⁾。また、Wanzlick 平衡²⁰⁾により電子豊富なオレフィン化合物(イミダゾリンの二量体)から NHC が生成し、ベンゾイン縮合を触媒するという報告もある²¹⁾。しかし、その他のトリアゾリウム塩など類似構造を持つアゾリウム塩に関しては、ベンゾイン縮合反応への利用例がなかった。

そこで、トリアゾリウム塩 3、橋頭位に窒素を持つアゾリウム塩 4-6、および反応条件や収率に関する詳細報告のないイミダゾリウム塩 1、ベンズイミダゾリウム塩 2 を用いたベンゾイン縮合反応を検討した(表 1)^{22,23)}。反応はすべて THF 中で行い、ベンズアルデヒドに対して NHC 前駆体であるアゾリウム塩を 5 mol% 用いた。塩基としては水素化ナトリウム、1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-ene (DBU)、トリエチルアミンのいずれかを用いた。塩基として水素化ナトリウムを利用した場合には、いずれのアゾリウム塩を用いても反応はよい収率で進行した。しかし、2 位水素の酸性度が比較して小さい¹²⁴⁾では、DBU を用いた場合、わずかにベンゾインが生成したのみであり、トリエチルアミンを用いた場合には反応は全く進行しない。ベンゼン環が縮合したイミダゾリウム塩 2, 4, 6 の場合にも、トリエチルアミンではほとんど、あるいは全くベンゾイン縮合反応は進行しなかった。一方、トリアゾリウム塩 3, 5 ではトリエチルアミンを塩基とした場合でも反応は進行した。

1.2 逆ベンゾイン縮合反応

逆ベンゾイン縮合を利用した新しいケトン合成法について紹介する。

Table 1 Benzoin condensation.

Ph-CHO		azolium salt (5 mol%) base/THF reflux, 1 h		$\text{Ph}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{Ph}$	
entry	azolium salt	base	yield (%)		
			benzoin	recovery	
1		NaH	78	-	
2		1 DBU	7	75	
3		TEA	-	97	
4		NaH	85	-	
5		2 DBU	82	-	
6		TEA	trace	90	
7		NaH	69	-	
8		3 DBU	47	-	
9		TEA	36	-	
10		NaH	76	-	
11		4 DBU	20	-	
12		TEA	-	43	
13		NaH	83	6	
14		5 DBU	60	18	
15		TEA	26	50	
16		NaH	71	11	
17		6 DBU	65	23	
18		TEA	2	75	

ベンゾイン縮合は可逆反応である。例えば、ベンゾインとフルフラールからはシアン化物イオン存在下、交差ベンゾイン 7 が生成する(式 1)²⁵⁾。この実験結果は、ベンゾイン縮合反応において最も熱力学的に安定な化合物が生成することを示唆する。また、アセトフェノンとベンズアルデヒドとの反応をシアン化物イオン存在下試みてもメチルベンゾイン 8 は生成しない(式 2)。現在では分子内のアルデヒドとケトン間のベンゾイン生成反応は報告されているが²⁶⁾、分子間のアルデヒドとケトンによるベンゾイン生成反応は報告例がない。これらのことから、 α -ヒドロキシエタノン 9 にシアン化物イオンを作用させれば、ベンゾイン縮合とは逆に分解反応が進行してケトンが生成するのではないかと考えた(式 3)。実際

にこの反応を検討した結果、逆ベンゾイン縮合反応が進行しケトン 10 とベンズアルデヒドが得られた²⁷⁾。このケトン合成法は種々の α -ヒドロキシエタノンに適用され、対応するケトンが高収率で得られている。

そこで、次に NHC を用いた逆ベンゾイン縮合を検討した。9 に対し 30 mol% のアゾリウム塩と塩基を加え DMF 中反応を行うと NHC を触媒とする逆ベンゾイン縮合が進行し、10 およびベンズアルデヒドが生成した(式 4, 5)。

2. 求核的アロイル化反応

2.1 含窒素複素環化合物の求核的アロイル化反応

宮下らはベンズイミダゾリウム塩 2 から生成する NHC を触媒として、トリアゾロピリミジン 12 の 7 位クロロ基が芳香族アルデヒド由来のアロイル基に置換されることを報告した(式 6)²⁸⁾。これは NHC を触媒とする求核置換反応(求核的アロイル化反応)の最初の例である。2 を用いたピラゾロピリミジン 14 およびキナゾリン 16 の求核的アロイル化反応も続いて報告された(式 7, 8)²⁹⁾。

宮下および筆者らは、その後イミダゾリウム塩 1 由来の NHC も縮合ピリミジン誘導体の置換反応を触媒することを報告した³⁰⁾。反応機構をスキーム 2 に示す。

1.1 のベンゾイン縮合で触媒活性を示した NHC をアロイル化反応に用いた(表 2)。ピラゾロピリミジン 14a

Scheme 2 Reaction mechanism of aroylation.

Table 2 Aroylation of pyrazolopyrimidine 14a.

entry	azolium salt	time	yield (%)
1	1	15 min	90
2	2	20 min	57
3	3	20 min	70
4	4	20 min	82
5	5	20 min	29
6	6	10 min	5
7	11	60 min	-

のアロイル化反応では、アゾリウム塩 1-4 を用いたとき収率よく反応が進行した。一方チアゾリウム塩 11 では反応は進行しない。ベンゾイン縮合や Stetter 反応の触媒となる NHC のすべてがアロイル化反応を触媒するとは限らないことがわかった。チアゾリウム塩、トリアゾリウム塩、ベンズイミダゾリウム塩由来の NHC を用いた Stetter 反応の報告例はある。しかし、筆者の知る限り、単環のイミダゾリウム塩を用いた Stetter 反応はこれまでに報告されていない。

次にフタラジンなどのベンゾジアジン類、ベンゾモノアジン類へと基質の適応範囲拡張を試みた(表 3)³¹⁾。キナゾリン以外のベンゾジアジン類やベンゾモノアジン類は、縮合ピリミジン類に比べ求核試薬との反応性が低い。Chapman らの報告によれば、 π 電子欠乏部位クロロ基のピペリジンによる置換速度定数は、キナゾリン(4 位)>キノキサリン(3 位)>フタラジン(1 位)>イソキノリン(1 位)>キノリン(2 位)の順に減少する³²⁾。つまり求電子性はこの順に減少する。キノキサリン 18, フタラジン 19 を基質とする反応では、THF 中還流 1 時間という条件下収率よく対応するケトン体 25 が得られた。イソキノリン 20 においてもアロイル化反応が進行し、低収率ではあるが 25 が得られた。しかしながら、キノ

Table 3 Aroylation of benzodiazines and benzomonoazines.

Het-X (18-23) + Ph-CHO $\xrightarrow[\text{NaH}]{\text{Me-N}^+\text{Im}^-\text{R}^- \text{ 1, 24 (30 mol\%)}}$ Het-C(=O)Ph (25)

entry	haloheteroarene		imidazolium salt		solvent	condition	ketone yield (%)	
	Het	X		R				
1		Cl	18	Me	1	THF	reflux, 30 min	82
2		Cl	19	Me	1	THF	reflux, 1 h	77
3		Cl	20	Me	1	DMF	140 °C, 15 min	29
4		I	21	Me	1	DME	reflux, 1.5 h	-
5		Cl	22	Me	1	THF	reflux, 6 h	trace
6		F	23	CH ₃ (CH ₂) ₁₁	24	THF	reflux, 2 h	32
7		F	23	Me	1	DMF	80 °C, 1 h	42
8		F	23	CH ₃ (CH ₂) ₁₁	24	DMF	80 °C, 1 h	50

Table 4 Aroylation of chloroheteroarene in the presence of sodium sulfinate 28.

Het-Cl (26, 27) + OHC-C₆H₄-R $\xrightarrow[\text{NaH/DMF, 80 °C}]{\text{1 (30 mol\%), 28 (30 mol\%)}}$ Het-C(=O)-C₆H₄-R (29)

Me-C₆H₄-SO₂⁻Na⁺ (28a)
Me-C₆H₄-SO₂⁻Na⁺ (28b)

entry	chloroheteroarene Het	aldehyde R	sodium sulfinate	time (min)	ketone yield (%)
1		H	28a	10	87
2		H	28b	10	96
3		H	none	10	7
4		Cl	28b	15	94
5		Br	28a	15	98
6		MeO	28b	10	97
7		Me	28a	15	90
8		H	28a	10	73
9		H	none	10	39
10		Cl	28a	10	68
11		Cl	none	10	36
12		MeO	28a	15	92

リン 22 ではほとんど反応は進行しなかった。そこで、芳香環上のフルオロ基がクロロ基に比べ求核置換を受けやすいことから、脱離基をフルオロ基とし反応を検討した。2-Fluoroquinoline 23 の反応にイミダゾリウム塩 1 を用いると目的の置換反応が進行した 25 が得られた。また、NHC 前駆体として非対称型のイミダゾリウム塩 24 を用いると収率が向上した。

また、溶媒として DMF を用い、反応系に第二の触媒としてスルフィン酸塩を加えると反応が加速され、短時間

かつ高収率でケトン体が得られることがわかった(表 4)³¹⁾。スルフィン酸塩とアゾリウム塩の 2 つの触媒が関与する二重触媒機構で進行すると推定した。すなわち、クロロ基がスルフィン酸塩によりスルホニル基に変換された後、アロイル化が進行すると考えられる(スキーム 3)。

2.2 ベンゼン環上への求核的アロイル化反応

電子欠乏性複素環クロロ体において求核的アロイル化が進行することから、4-chloronitrobenzene などのベンゼン誘導体においても同様のアロイル基への置換が可能

Scheme 3 Double catalytic action of sulfinate and NHC in arylation.

Table 5 Arylation of fluorobenzenes.

$\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-F} + \text{Ar-CHO} \xrightarrow[\text{NaH/DMF}]{\text{1 (30 mol\%)}} \text{R-C}_6\text{H}_4\text{-COAr}$				
entry	R	Ar	condition ^a	yield (%)
1	4-NO ₂	Ph	A	57
2	4-NO ₂	4-ClC ₆ H ₅	A	61
3	4-NO ₂	4-MeOC ₆ H ₅	A	77
4	4-NO ₂	3-FC ₆ H ₅	A	63
5	4-NO ₂	2-FC ₆ H ₅	A	49
6	4-CN	Ph	B	37
7	4-C ₆ H ₅ CO	Ph	B	32
8	2-F-4-NO ₂	Ph	C	75
9	2-F-4-NO ₂	3-ClC ₆ H ₅	C	56
10	2-F-4-NO ₂	3-MeOC ₆ H ₅	D	60

^aA: 0 °C, 1 h, B: 0 °C, 20 min and then r. t., 2 h, C: 0 °C, 1.5 h, D: -15 °C, 30 min, and then r. t., overnight.

と予想される。しかし実際にこの反応を行ってみると、置換体は得られるものの収率は非常に低かった。一方、4-fluoronitrobenzene はアロイル化反応が速やかに進行しベンゾフェノン誘導体を与えた(表5)。その他の電子吸引性基の結合したフルオロベンゼン類においても置換反応が進行した³³⁾。この求核的アロイル化反応を用いれば、緩和な条件下、脱離基の置換した電子吸引基の *p* 位に位置特異的に一段階でアロイル基を導入することができる。古典的なアシル化法である Friedel-Crafts 反応は親電子反応であり、ベンゼン環の電子欠乏部位にアロイル基を導入することは不可能である。現在、多くのフルオロベンゼンが市販されており、本反応はベンゾフェノン誘導体の合成法として Friedel-Crafts 反応と相補的に用いることができる。

このベンゼン環上への求核的アロイル化反応を複素環合成に利用した(スキーム4)³⁴⁾。本反応で合成したベンゾフェノン誘導体と各種求核試薬との反応により、二環性あるいは三環性の複素環が合成できた。水酸化ナトリウムとの反応によりキサントン類 33、アミンとの反応によりアクリドン類 34、そしてヒドラジンとの反応ではインダゾール 32 が生成した。これら複素環骨格を持つ化合物には生物活性を示すものが多く知られている。ベンゼン環上への求核的アロイル化反応は生物活性化合物の合成に広く応用可能と期待される。

Scheme 4 Syntheses of heterocyclic compounds through NHC-catalyzed arylation.

3. アルデヒドのシアノシリル化反応

筆者らは含窒素複素環式カルベンを触媒としてアルデヒドとトリメチルシリルシアニドを反応させると、シアノシリル化反応が進行することを他の研究グループと時を同じくし³⁵⁻³⁷⁾、独自に見出した³⁸⁾。Song ら³⁵⁾、青山ら³⁶⁾、丸岡ら³⁷⁾はケトンのシアノシリル化も進行することを報告している。青山ら³⁹⁾、丸岡ら³⁷⁾はアルドイミンとケトイミンのシアノシリル化反応も報告した。関連反応としては、Song らの NHC 触媒によるアルデヒドとケトンのトリフルオロメチル化反応が挙げられる⁴⁰⁾。

イミダゾリウム塩 35 を塩基で処理して調製した NHC (5 mol%) の THF 溶液に、アルデヒドおよびトリメチルシリルシアニドを加えることでシアノシリル化が進行する(表6)。反応液は酸で処理され、生成物はシアノヒドリンとして単離された。イミダゾリウム塩以外のアゾリウム塩を NHC 前駆体として用いた場合の反応結果も示す(表7)。

また、初めて光学活性な複素環式カルベンを用いることにより、不斉シアノシリル化反応に応用した(スキーム5)。C₂-対称性イミダゾリウム塩 (*R,R*)-43 から NHC を生成させシアノシリル化反応を行うと、選択性は低い但不斉シアノシリル化反応が進行した。生成物の脱シリル化体、シアノヒドリン類は α -ヒドロキシ酸、 β -ヒドロキシアミンなどの有用な化合物へと容易に変換可能であり、重要な合成中間体である。金属錯体を触媒とする不斉シアノシリル化反応の報告例は多くあるが⁴¹⁾、非金属化合物を触媒とする反応例はごくわずかである⁴²⁾。

NHC 触媒によるシアノシリル化反応の反応機構として、2種類の機構を提唱した³⁸⁾。1つは NHC がケイ素原子に求核攻撃し、シリル化剤を活性化させ反応が進行するという機構である(スキーム6)。アジリジンの開環反応⁴³⁾、向山アルドール反応⁴⁴⁾に関しても、NHC のシリル化合物活性化作用による機構が提唱されている。もう1つはベンゾイン縮合反応と共通の中間体を経て進行する機構である(スキーム7)。すなわち、NHC がアルデヒドに求核攻撃し生成した付加体とシアノシリル化剤

Table 6 Cyanosilylation of aldehydes using imidazolium salt 35.

$\text{R-CHO} \xrightarrow[\text{TMS-CN / THF, r. t.}]{\text{35 (5 mol\%)}, \text{t-BuOK}} \left[\text{R}-\text{CH}(\text{OTMS})-\text{CN} \right] \xrightarrow{\text{H}^+} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CN}$			
entry	aldehyde	time	yield %
1		2 h	80
2		0.5 h	69
3		0.5 h	93
4		0.5 h	94
5		3 h	85
6		0.5 h	75
7		0.5 h	77
8		0.5 h	81
9		0.5 h	65

Table 7 Cyanosilylation of *o*-methoxybenzaldehyde.

$\text{2-methoxybenzaldehyde} \xrightarrow[\text{THF, r. t.}]{\text{1) azolium salts (5 mol\%)}, \text{t-BuOK}, \text{TMS-CN}} \left[\text{2-methoxybenzyl-OTMS-CN} \right] \xrightarrow{\text{2) H}^+} \text{2-methoxy-2-hydroxy-2-cyanoethylbenzene}$			
entry	azolium salt	time	yield (%)
1		8 h	85
2		1.5 h	98
3		8 h	65
4		1.3 h	96
5		20 h	59
6		20 h	60
7		2 h	82
8		2 h	87

Scheme 5 Asymmetric cyanosilylation.

Scheme 6 Postulated mechanism of cyanosilylation I.

Scheme 7 Postulated mechanism of cyanosilylation II.

が反応する。青山らも同様の2機構を提案している³⁹⁾。ScheidtらはNHC触媒による α -ヒドロキシプロバギルシランのアルデヒドへの付加反応において、シアノシリル化の場合と同様の2種類の機構が考えられると述べている⁴⁵⁾。

4. 第二級アルコールの不斉アシル化反応

光学活性化合物を効率的に供給する方法は大きく分けて、1) キラルプール法、2) 光学分割、3) 不斉合成の3つに分類される。不斉反応の触媒としては従来金属錯体⁴⁶⁾と酵素⁴⁷⁾が主に用いられてきたが、近年不斉有機触媒⁴⁸⁾を用いる方法の開発とその発展が目覚ましい。精力的に研究されてきたものの1つとして、有機塩基触媒を用いるアシル化を利用したラセミ体アルコールの速度論的分割が挙げられる。光学活性アミン、ホスフィン、ペプチド、ジメチルアミノピリジン誘導体などの低分子有機アシル化触媒は、この触媒的不斉反応の発展に大きく貢献した。筆者らは光学活性NHCが不斉アシル化反応

を触媒することを見出した⁴⁹⁾。

NHC を触媒とするアシル基転位反応／アシル化反応は、2002 年に Nolan ら¹¹⁾、および Hedrick ら¹²⁾のそれぞれ独立した研究グループから報告がなされた。この報告の中で Hedrick らは反応中間体として 2-アシルイミダゾリウム塩 **44** を推定している (スキーム 8)。すなわち、NHC とエステルから **44** が生成し、これにアルコールが求核攻撃することでアシル基が転位する。筆者は、この反応に光学活性な NHC を用いれば不斉アシル化が進行し、第二級アルコールの速度論的分割が可能と考えた。

Scheme 8 Mechanism of transesterification postulated by Hedrick *et al.*¹²⁾

そこで、第二級アルコールの速度論的分割を目指し、光学活性 NHC を用いて不斉アシル化を検討した (表 8)⁴⁹⁾。光学活性アゾリウム塩から反応系内で NHC を発生させ、ラセミアルコール **45** と酢酸ビニルとの反応を行ったところ、イミダゾリウム塩 (*R,R*)-**43** を用いた場合に不斉アシル化が進行した。ベンゾイミダゾリウム塩 (*R,R*)-**47**、トリアゾリウム塩 **48** の場合にはアシル化反応が全く進行しなかった。1.1 で述べたように、イミダゾリウム塩 2 位水素の酸性度は他に比較して小さい。すなわち、その共役塩基である NHC の塩基性度は他に比

べ大きく、求核力も大きいため、アシル化反応において高い触媒能を示すと考えられる。

表 9 に示したように、種々の C_2 -対称性イミダゾリウム塩を用いて **45** のアシル化反応を行った結果、置換基 R が立体的に嵩高い時、反応の選択性が向上する傾向があるが、R が嵩高すぎると反応活性の低下を招くことがわかった。また、NHC の前駆体は塩化物よりも四フッ化ホウ素酸塩を用いたときにアシル化速度が大きいという結果が観察された。

アシル化剤に種々のビニルエステル類を用いて反応を検討した (表 10)。直鎖飽和酸ビニルエステルは酢酸ビニルに比べ高い不斉収率を示したが、安息香酸ビニル、不飽和酸ビニルエステル、酢酸イソプロペニルを用いた場合には逆に選択性が低下した。丸岡らは筆者らと同一構造の NHC を触媒とし、立体的に嵩高いジフェニル酢酸ビニルを用いることで高選択的に不斉アシル化が進行することを報告している⁵⁰⁾。

なお、アシル基転位反応の機構に関しては、NHC が Brønsted 塩基として働き、アルコールを活性化させて反応を触媒する機構が Movassaghi ら⁵¹⁾および Hu ら⁵²⁾によって提案されている。

おわりに

以上のように、NHC を触媒として用いる炭素-炭素結合形成／開裂反応および光学活性体を利用した不斉合成への応用研究を紹介した。本論では触れなかったが、現在求核的アロイル化に関しては反応の効率化に成功し、数 mol% の触媒量でも高収率で反応が進行することを見出している。また、この反応を用いたキサントン骨格を

Table 8 Asymmetric acylation of 1-(1-naphthyl) ethanol **45**.

entry	azolium salt	condition	acetate		alcohol	
			yield (%) ^a	ee (%) ^b	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	(<i>R,R</i>)- 43	r. t., 2 d	21	42 (<i>R</i>)	69	21 (<i>S</i>)
2 ^c	(<i>R,R</i>)- 47	r. t., 1 d	no reaction			
3 ^c	48	r. t., 1 d	no reaction			

^aIsolated yield. ^bEnantioselectivities were measured by HPLC using a Chiralcel OD column or a Chiralpac AS column. ^c1.0 M THF solution of ^tBuOK was used.

Table 9 Asymmetric acylation of 45 catalyzed by C_2 -symmetric NHCs.

entry	azolium salt		condition	acetate		alcohol		<i>s</i>
	X			yield (%) ^a	ee (%) ^b	yield (%) ^a	ee (%) ^b	
1	(<i>R,R</i>)-43	Cl	r. t., 2 d	21	42 (<i>R</i>)	69	21 (<i>S</i>)	3.0
2	(<i>R,R</i>)-43	Cl	0 °C, 2 d	21	51 (<i>R</i>)	79	11 (<i>S</i>)	3.4
3	(<i>R,R</i>)-49	Cl	r. t., 18 h	15	19 (<i>S</i>)	83	1 (<i>R</i>)	1.5
4 ^c	(<i>R,R</i>)-50	Cl	r. t., 16 h	52	18 (<i>R</i>)	47	17 (<i>S</i>)	1.7
5	(<i>R,R</i>)-51	BF ₄	0 °C, 1 d	33	45 (<i>R</i>)	56	22 (<i>S</i>)	3.3
6	(<i>R,R</i>)-51	BF ₄	-15 °C, 3 d	14	58 (<i>R</i>)	85	8 (<i>S</i>)	4.1
7	(<i>R,R</i>)-52	BF ₄	0 °C, 18 h	43	14 (<i>R</i>)	47	14 (<i>S</i>)	1.5
8	(<i>R,R</i>)-53	BF ₄	0 °C, 2 d	6	23 (<i>R</i>)	80	5 (<i>S</i>)	1.7
9 ^c	(<i>R,R</i>)-54	BF ₄	r. t., 4 d	17	50 (<i>R</i>)	83	-	-
10 ^c	(<i>R,R</i>)-55	BF ₄	0 °C, 2.5 d and then r. t., 2 h	4	13 (<i>R</i>)	84	<1	-
11	(<i>R,R</i>)-56	BF ₄	0 °C, 12 h	27	49 (<i>R</i>)	73	20 (<i>S</i>)	3.5
12	(<i>S,S</i>)-57	BF ₄	0 °C, 18 h	37	39 (<i>S</i>)	60	23 (<i>R</i>)	2.8

^aIsolated yield. ^bEnantioselectivities were measured by HPLC using a Chiralcel OD column or a Chiralpac AS column. ^c1.0 M THF solution of *t*-BuOK was used.

Table 10 Asymmetric acylation of 45 with various acyl donors.

entry	acyl donor	R ¹	R ²	condition	acetate		alcohol	Conversion (%)	<i>s</i>
					ee (%)	ee (%)			
1	vinyl acetate	Me	H	A ^a	48	16	27	3.3	
2	vinyl benzoate	Ph	H	A ^a	33	17	34	2.3	
3	vinyl propionate	Et	H	A ^a	68	16	19	6.1	
4	vinyl butyrate	Pr	H	A ^a	66	11	14	5.4	
5	vinyl crotonate	Me	H	B ^b	34	11	24	2.3	
6	vinyl methacrylate	Me	H	A ^a	11	24	68	1.5	
7	isopropenyl acetate	Me	Me	B ^b	14	16	47	1.5	

^a(*R,R*)-51 (3 mol%), *t*-BuOK (2.5 ml%), and ether were used. ^b(*R,R*)-53 (5 mol%), *t*-BuOK (5 ml%), and THF were used.

有する天然物の合成も検討中である。

この数年間で NHC を触媒として用いる反応が次々と報告されてきた。最近では、NHC 触媒反応の天然物全

合成などへの利用例も見られるようになった。この分野のさらなる進展に大きく貢献できるよう、今後の研究を展開していきたい。

謝 辞 本論文で紹介した研究成果は共同研究者のご協力により成し得たものです。特に筆者の下で熱心の実験を遂行した学生諸氏に感謝致します。筆者は静岡県立大学薬学部および同大学大学院薬学研究科在学中に含窒素複素環式カルベンに関する研究に携わり、以来その有機触媒としての利用を中心に研究を続けてきました。本研究を始める機会を与え、ご指導下さった恩師宮下晶先生に深く感謝致します。また、筆者の研究を忍耐強く見守り、終始有益なご助言・ご指導を下さいました静岡県立大学薬学部教授・佐藤雅之先生に厚くお礼申しあげます。(2008年1月7日受理)

文 献

- 1) A. Arduengo, J. III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 361 (1991)
- 2) (a) A. Arduengo J. III, *Acc. Chem. Res.*, **32**, 913 (1999); (b) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 2162 (1997)
- 3) K. K. Irikura, W. A. Goddard III, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 48 (1992)
- 4) "N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis" ed. by S. P. Nolan, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2006
- 5) (a) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 1290 (2002); (b) S. Díez-González, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.*, **251**, 874 (2007); (c) "N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis" ed. by F. Glorius, *Top. Organomet. Chem.* Vol. 28, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 2007
- 6) For reviews, see: (a) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.*, **37**, 534 (2004); (b) V. Nair, S. Bindu, V. Sreekumar, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 5130 (2004); (c) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *ibid.*, **46**, 2988 (2004)
- 7) (a) T. Ukai, R. Tanaka, T. Dokawa, *Yakugakuzasshi*, **63**, 296 (1943); (b) T. Ukai, T. Dokawa, S. Tsubokawa, *ibid.*, **64**, 7 A, 3 (1944)
- 8) S. Mizuhara, P. Handler, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 571 (1954)
- 9) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3719 (1958)
- 10) (a) H. Stetter, H. Kuhlmann, *Chem. Ber.*, **109**, 2890 (1976); (b) *idem*, *Organic Reactions*, **40**, 407 (1991)
- 11) (a) G. A. Grasa, R. M. Kissling, S. P. Nolan, *Org. Lett.*, **4**, 3583 (2002); (b) G. A. Grasa, T. Güveli, R. Singh, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **68**, 2812 (2003); (c) R. Singh, R. M. Kissling, M.-A. Letellier, S. P. Nolan, *ibid.*, **69**, 209 (2004); (d) G. A. Grasa, R. Singh, S. P. Nolan, *Synthesis*, **2004**, 971
- 12) G. W. Nyce, J. A. Lamboy, E. F. Connor, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Org. Lett.*, **4**, 3587 (2002)
- 13) For selected examples of living ring-opening polymerization, see: (a) E. F. Connor, G. W. Nyce, M. Myers, A. Möck, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 914 (2002); (b) O. Coulembier, A. P. Dove, R. C. Pratt, A. C. Sentman, D. A. Culkin, L. Mespouille, P. Dubois, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 4964 (2005)
- 14) For selected examples of homoenolate reaction, see: (a) A. Orduna, L. G. Zepeda, J. Tamariz, *J. Synthesis*, **1993**, 375; (b) I. Collins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 1869; (c) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 6205 (2004); (d) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 14370 (2004); (e) C. Fisher, S. W. Smith, D. A. Powel, G. C. Fu, *ibid.*, **128**, 1472 (2006); (f) V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, *ibid.*, **128**, 8736 (2006); (g) V. Nair, M. Poonoth, S. Vellalath, E. Suresh, R. Thirumalai, *ibid.*, **128**, 8964 (2006)
- 15) For other examples, see: (a) N. Reynolds, J. Read de Alaniz, Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 9518 (2004); (b) Y. Fukuda, Y. Maeda, K. Kondo, T. Aoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 397 (2006); (c) A. Chan, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 4558 (2006); (d) K. Zeitler, *Org. Lett.*, **8**, 637 (2006); (e) S. S. Sohn, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 6021 (2006); (f) M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8418 (2006); (g) J. E. Thomson, K. Rix, A. D. Smith, *Org. Lett.*, **8**, 3785 (2006); (h) J. He, J. Zheng, J. Liu, X. She, X. Pan, *ibid.*, **8**, 4637 (2006); (i) B. E. Maki, A. Chan, E. M. Phillips, K. A. Scheidt, *ibid.*, **9**, 371 (2007); (j) G.-Q. Li, Y. Li, L.-X. Dai, S.-L. You, *ibid.*, **8**, 3519 (2007)
- 16) J. C. Sheehan, D. H. Hunneman, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3666 (1966)
- 17) (a) J. C. Sheehan, T. Hara, *J. Org. Chem.*, **39**, 1196 (1974); (b) W. Takagi, Y. Tamura, Y. Yano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 478 (1980); (c) C. Zhao, S. Chen, P. Wu, Z. Wen, *Huaxue Xuebao*, **46**, 784 (1988); (d) J. Marti, J. Castells, F. Lopez-Calahorra, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 521 (1993); (e) D. Enders, K. Breuer, *Helv. Chim. Acta*, **79**, 1217 (1996); (f) R. L. Knight, F. J. Leeper, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3611 (1997); (g) A. U. Gerhards, F. J. Leeper, *ibid.*, **38**, 3615 (1997); (h) C. A. Dvorak, V. H. Rawal, *ibid.*, **39**, 2925 (1998); (i) R. L. Knight, F. J. Leeper, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1891; (j) D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 1743 (2002)
- 18) (a) D. Enders, K. Breuer, J. Runsink, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta*, **79**, 1899 (1996); (b) M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 10298 (2002); (c) M. S. Kerr, T. Rovis, *Synlett*, **2003**, 1934; (d) M. S. Kerr, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 8876 (2004); (e) J. Read de Alaniz, T. Rovis, *ibid.*, **127**, 6284 (2005); (f) Y. Matsumoto, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 5843 (2006)
- 19) Y. Yano, Y. Tamura, W. Takagi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 740 (1980)
- 20) (a) H. -W. Wanzlick, E. Schikora, *Angew. Chem.*, **72**, 494 (1960); (b) H. -W. Wanzlick, H. -J. Kleiner, *ibid.*, **73**, 493 (1961); (c) H. -W. Wanzlick, *ibid.*, **74**, 129 (1962)
- 21) M. F. Lappert, R. K. Maskell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 580
- 22) A. Miyashita, Y. Suzuki, K. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2633 (1994)
- 23) A. Miyashita, Y. Suzuki, M. Kobayashi, N. Kuriyama, T. Higashino, *Heterocycles*, **43**, 509 (1996)
- 24) T. L. Amyes, S. T. Diver, J. P. Richard, F. M. Rivas, K. Toth, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 4366 (2004)
- 25) (a) K. Brass, E. Willig, R. Hanssen, *Chem. Ber.*, **63**, 2613 (1930); (b) J. S. Buck, W. S. Ide, *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 2350 (1931); (c) *idem*, *ibid.*, **53**, 2784 (1931)
- 26) (a) Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8432 (2003); (b) D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 1463 (2006); (c) H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *ibid.*, **45**, 3492 (2006)
- 27) (a) A. Miyashita, Y. Suzuki, Y. Okumura, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 252 (1996); (b) A. Miyashita, Y. Suzuki, Y. Okumura, K. Iwamoto, T. Higashino, *ibid.*, **46**, 6 (1998)
- 28) T. Higashino, M. Takemoto, A. Miyashita, E. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1395 (1985)
- 29) (a) A. Miyashita, H. Matsuda, C. Iijima, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1147 (1990); (b) *idem*, *ibid.*, **40**, 43, (1992)
- 30) (a) A. Miyashita, H. Matsuda, Y. Suzuki, K. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2017 (1994); (b) A. Miyashita, K. Obae, Y. Suzuki, K. Iwamoto, E. Oishi, T. Higashino, *Heterocycles*, **45**, 2159 (1997); (c) A. Miyashita, Y. Suzuki, K. Iwamoto, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 390 (1998)
- 31) A. Miyashita, Y. Suzuki, K. Iwamoto, E. Oishi, T. Higashino, *Heterocycles*, **49**, 405 (1998)

- 32) N. B. Chapman, D. Q. Russell-Hill, *J. Chem. Soc.*, 1956, 1563
- 33) Y. Suzuki, T. Toyota, F. Imada, M. Sato, A. Miyashita, *Chem. Commun.*, 2003, 1314
- 34) Y. Suzuki, T. Toyota, A. Miyashita, M. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, 54, 1653 (2006)
- 35) J. J. Song, F. Gallou, J. T. Reeves, Z. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.*, 71, 1273 (2006)
- 36) Y. Fukuda, Y. Maeda, S. Ishii, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis*, 4, 589 (2006)
- 37) T. Kano, K. Sasaki, T. Konishi, H. Mii, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, 47, 4615 (2006)
- 38) Y. Suzuki, A. M. D. Bakar, K. Muramatsu, M. Sato, *Tetrahedron*, 62, 4227 (2006)
- 39) (a) Y. Fukuda, Y. Maeda, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis*, 2006, 1937; (b) Y. Fukuda, K. Kondo, T. Aoyama, *ibid.*, 2006, 2649
- 40) J. J. Song, Z. Tan, J. T. Reeves, F. Gallou, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.*, 7, 2193 (2005)
- 41) (a) H. Deng, M. P. Isler, M. L. Snapper, A. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 1009 (2002); (b) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Synlett*, 2005, 1491; (c) Y. Hamashima, D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 2641 (1999); (d) A. Baeza, J. Casas, C. Najera, J. M. Sansano, J. M. Saa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 3143 (2003); (e) M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J. Org. Chem.*, 58, 1515 (1993); (f) H. Nitta, D. Yu, M. Kudo, A. Mori, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 7969 (1992); (g) Y. N. Belokon, B. Green, N. S. Ikonnikov, V. S. Larichev, B. V. Lokshin, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, A. S. Peregodov, G. I. Timofeeva, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 2655
- 42) S.-K. Tian, R. Hong, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 9900 (2003)
- 43) J. Wu, X. Sun, S. Ye, W. Sun, *Tetrahedron Lett.*, 47, 4813 (2006)
- 44) J. J. Song, Z. Tan, J. T. Reeves, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.*, 6, 1013 (2007)
- 45) T. E. Reynolds, C. A. Stern, K. A. Scheidt, *Org. Lett.*, 9, 2581 (2007)
- 46) "Asymmetric Synthesis" ed. by T. Hayashi, K. Tomioka, O. Yonemitsu, KODANSHA, 1998
- 47) E. García-Urdiales, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem. Rev.*, 105, 313 (2005)
- 48) "Asymmetric Organocatalysis," ed. by A. Berkessel, H. Gröger, Wiley-VCH, Weinheim, 2005
- 49) (a) Y. Suzuki, K. Yamauchi, K. Muramatsu, M. Sato, *Chem. Commun.*, 2004, 2770; (b) Y. Suzuki, K. Muramatsu, K. Yamauchi, M. Sato, *Tetrahedron*, 62, 302 (2006)
- 50) T. Kano, K. Sasaki, K. Maruoka, *Org. Lett.*, 7, 1347 (2005)
- 51) M. Movassaghi, M. A. Schmidt, *Org. Lett.*, 7, 2453 (2005)
- 52) C.-L. Lai, H. M. Lee, C.-H. Hu, *Tetrahedron Lett.*, 46, 6265 (2005)

PROFILE

鈴木由美子 静岡県立大学薬学部・助教 博士(薬学)

〔経歴〕1991年静岡県立大学薬学部卒業、1996年静岡県立大学大学院薬学研究科博士後期課程修了、1996年静岡県立大学薬学部客員共同研究員、1997年静岡県立大学薬学部・助手、1999-2000年米国コロンビア大学化学科・博士研究員(Ronald Breslow教授)、2007年静岡県立大学薬学部・助教。〔専門〕有機合成化学、医薬品化学。〔連絡先〕Tel & Fax: 054-264-5755, e-mail: suzuyumi@u-shizuoka-ken.ac.jp