

## 含窒素複素環式カルベンを触媒とする効率的有機合成法の開発研究

鈴木由美子

Development of C–C Bond Formation and Asymmetric Reactions Catalyzed by *N*-Heterocyclic Carbenes

Yumiko SUZUKI

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

(Received April 7, 2008)

*N*-Heterocyclic carbenes have been studied for their ability to catalyze C–C bond formations and asymmetric reactions. The fluoro groups of fluorobenzenes are nucleophilically substituted with aroyl groups derived from aromatic aldehydes due to the catalytic action of imidazolidenyl carbenes to afford ketones. *N*-Heterocyclic carbenes mediate the addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes to yield cyanohydrin trimethylsilyl ethers. The use of chiral imidazolidenyl carbenes derived from (*R,R*)-1,3-bis[(1-naphthyl)ethyl]imidazolium chloride led to enantioselective cyanosilylation. *C*<sub>2</sub>-symmetric imidazolidenyl carbenes catalyze the asymmetric acylation of racemic secondary alcohols.

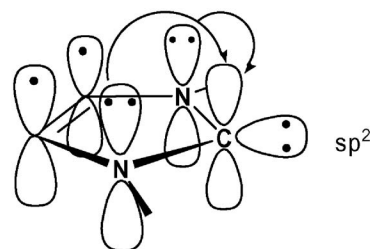
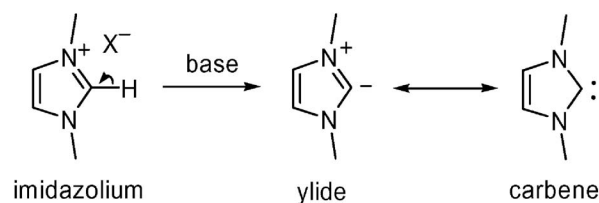
**Key words**—*N*-heterocyclic carbene; nucleophilic aroylation; cyanosilylation; asymmetric acylation; kinetic resolution; organocatalyst

## 1. はじめに

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す。1960年代に Wanzlick によりその存在は提唱されていたが、<sup>1-3)</sup> Arduengo らにより 1991年に初めて単離同定が報告された。<sup>4)</sup> カルベン中心炭素原子は2つ電子の入った sp<sup>2</sup> 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 (Scheme 1)。<sup>5,6)</sup>

触媒としての機能の発見は 20 世紀半ばにまでさかのぼる。1943年に鶴飼らはアゾリウム塩が塩基性条件下ベンゾイン縮合反応を触媒すると報告した。<sup>7)</sup> 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<sup>8)</sup> と Breslow による作用機構の解明につながった。<sup>9)</sup> 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及び Stetter 反応に加え、近年 NHC を触媒とするエステル基転移反応やホモエノラート反応など多くの報告がある。<sup>10-14)</sup> さらに、光学活性 NHC を用いることによりこれらは不斉反応へと展開されている。<sup>11,13,14)</sup> 筆者は NHC の特異な有機触媒能に着目し、その分



Scheme 1. Preparation of NHC and Stabilizing Effects

静岡県立大学薬学部 (〒422-8526 静岡市駿河区谷田 52-1)

e-mail: suzuyumi@u-shizuoka-ken.ac.jp

本総説は、平成 19 年度日本薬学会東海支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

子設計と有機合成への利用を継続して検討してきた。<sup>15)</sup> 本総説では、近年の研究成果のうちベンゼン環上への求核的アロイル化反応、アルデヒドのシアノシリル化反応、そして、第二級アルコールの不斉アシル化反応について述べる。

## 2. ベンゼン環上への求核的アロイル化反応

宮下及び筆者はアゾリウム塩 **1**, **2** から生じる NHC が電子欠乏性複素環上クロロ基の芳香族アルデヒド由来アロイル基への置換反応を触媒することを報告した (Fig. 1).<sup>16-22)</sup> この反応はベンズイン縮合と共通の “Breslow 中間体 **3**” を経る求核置換反応である。

同様の置換反応が 4-chloronitrobenzene などのベンゼン誘導体においても可能と予想されるが、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 (Table 1).<sup>23)</sup> その他の電子

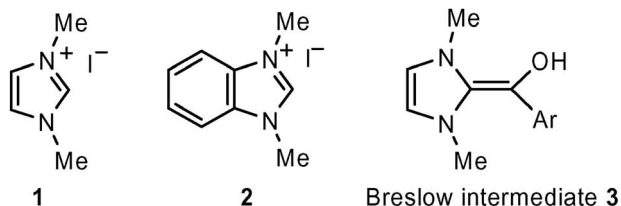


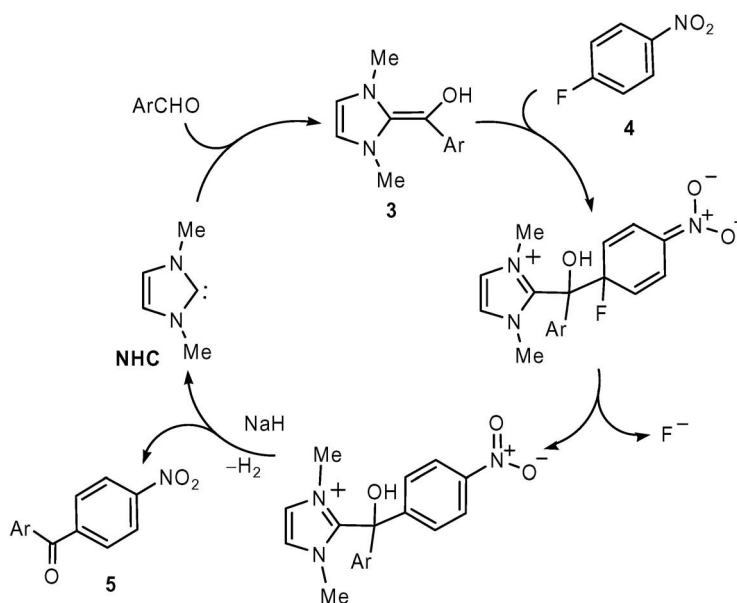
Fig. 1. NHC Precursors and the Breslow Intermediate

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。反応機構を Scheme 2 に示した。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-

Table 1. Aroylation of Fluorobenzenes

Entry	R	Ar	Condition <sup>a)</sup>	Yield (%)
1	4-NO <sub>2</sub>	Ph	A	57
2	4-NO <sub>2</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	61
3	4-NO <sub>2</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	77
4	4-NO <sub>2</sub>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	63
5	4-NO <sub>2</sub>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	49
6	4-CN	Ph	B	37
7	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	Ph	B	32
8	2-F-4-NO <sub>2</sub>	Ph	C	75
9	2-F-4-NO <sub>2</sub>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C	56
10	2-F-4-NO <sub>2</sub>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	D	60

<sup>a)</sup> A: 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.



Scheme 2. Reaction Mechanism

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 (Scheme 3).<sup>24)</sup> 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。ヒドラジンとの反応ではインダゾール **6** が、そして水酸化ナトリウムとの反応によりキサントン類 **7**、アミンとの反応によりアクリドン類 **8** 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。

### 3. アルデヒドのシアノシリル化反応

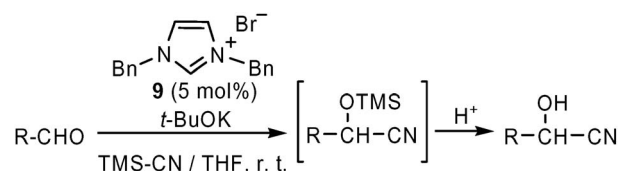
筆者は含窒素複素環式カルベンを触媒としてアルデヒドとトリメチルシリルシアニドを反応させるとシアノシリル化反応が進行することを他の研究グループとときを同じくし、<sup>25-27)</sup> 独自に見出した。<sup>28)</sup> Song ら、<sup>25)</sup> 青山ら、<sup>26)</sup> 丸岡ら<sup>27)</sup> はケトンのシアノシリル化も進行することを報告している。

イミダゾリウム塩 **9** を塩基で処理して調製した NHC (5 mol%) の THF 溶液にアルデヒド及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 (Table 2)。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。

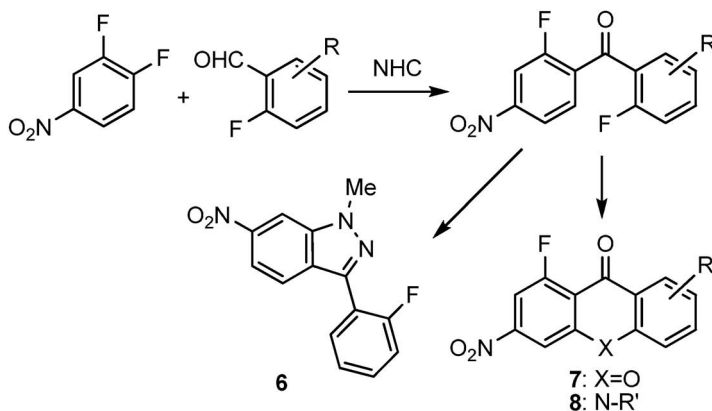
また、初めて光学活性な複素環式カルベンを用いることにより不斉シアノシリル化反応に応用した (Scheme 4)。C<sub>2</sub>-対称性イミダゾリウム塩 (*R,R*)-**10** から NHC を生成させシアノシリル化反応を行うと、選択性は低い但不斉シアノシリル化反応が進行した。生成物の脱シリル化体、シアノヒドリン類は

$\alpha$ -ヒドロキシ酸、 $\beta$ -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、非金属化合物を触媒とする反応例はごくわずかである。<sup>29)</sup>

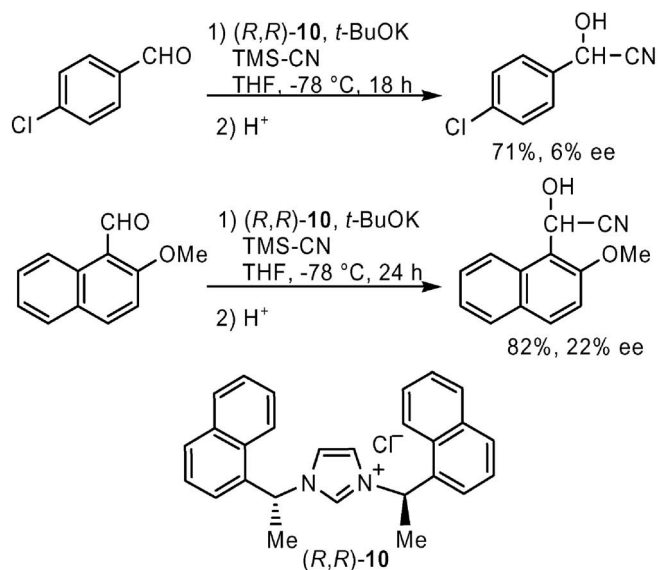
Table 2. Cyanosilylation of Aldehydes Using Imidazolium Salt **9**



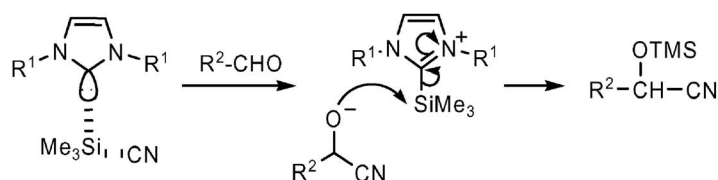
Entry	Aldehyde	Time (h)	Yield (%)
1		2	80
2		0.5	69
3		0.5	93
4		0.5	94
5		3	85
6		0.5	75
7		0.5	77
8		0.5	81
9		0.5	65



Scheme 3. Syntheses of Heterocyclic Compounds



Scheme 4. Enantioselective Cyanosilylation

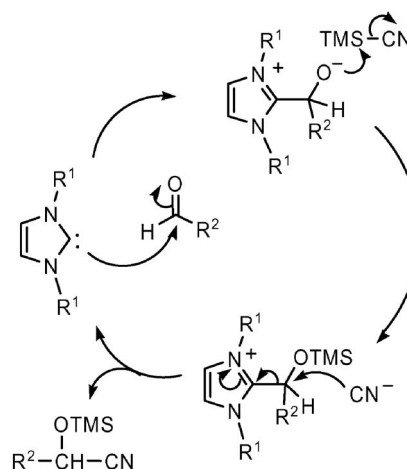


Scheme 5. Postulated Reaction Mechanism 1

筆者は 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。<sup>28)</sup> 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 (Scheme 5)。アジリジンの開環反応、<sup>30)</sup> 向山アルドール反応<sup>31)</sup> についても、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 (Scheme 6)。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が反応する。青山らも同様の二機構を提案している。<sup>26)</sup> Scheidt らは NHC 触媒による  $\alpha$ -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。<sup>32)</sup>

#### 4. 第二級アルコールの不斉アシル化反応

NHC を触媒とするアシル基転移反応/アシル化反応は、2002 年に Nolan ら、<sup>33)</sup> 及び Hedrick ら<sup>34)</sup> 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



Scheme 6. Postulated Reaction Mechanism 2

て 2-アシルイミダゾリウム塩 **11** を推定している (Fig. 2)。すなわち、NHC とエステルから **11** 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移する。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。

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 (Table 3).<sup>35,36</sup> 種々の  $C_2$ -対称性イミダゾリウム塩を用いて **12** のアシル化反応を行った結果、イミダゾリウム塩窒素原子側鎖上の置換基 R が立体的に嵩高いとき反応の選択性が向上する傾向があるが、R が嵩高過ぎると反応活性の低下を招くことが分か

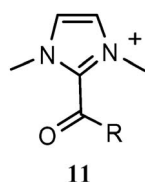


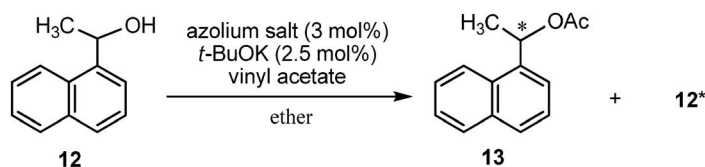
Fig. 2. 2-Acylimidazolium

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 (Table 4). 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。<sup>37)</sup>

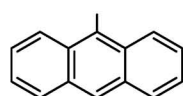
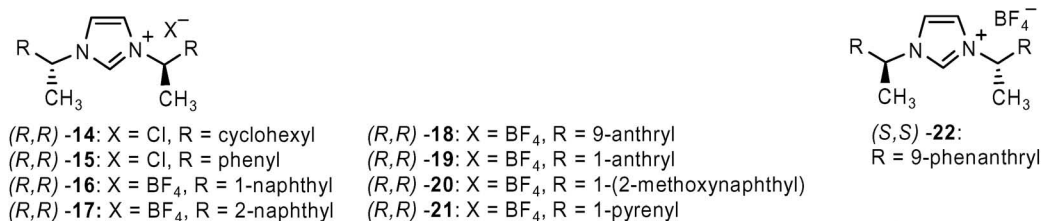
なお、アシル基転移反応の機構に関しては、NHC が Brønsted 塩基として働き、アルコールを活性化

Table 3. Asymmetric Acylation of **12** Catalyzed by  $C_2$ -symmetric NHCs

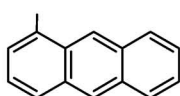


Entry	Azolium salt		Condition	Acetate		Alcohol		<i>s</i>
	X			Yield (%) <sup>a)</sup>	ee (%) <sup>b)</sup>	Yield (%) <sup>a)</sup>	ee (%) <sup>b)</sup>	
1	( <i>R,R</i> )- <b>10</b>	Cl	r.t., 2 d	21	42 ( <i>R</i> )	69	21 ( <i>S</i> )	3.0
2	( <i>R,R</i> )- <b>10</b>	Cl	0°C, 2 d	21	51 ( <i>R</i> )	79	11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

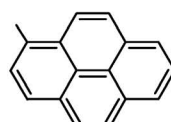
a) Isolated yield. b) Enantioselectivities were measured by HPLC using a Chiralcel OD column or a Chiralpac AS column. c) 1.0 M THF solution of *t*-BuOK was used.



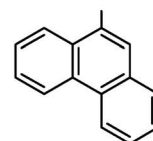
9-anthryl



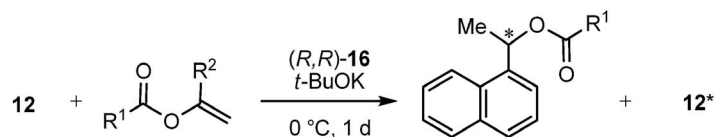
1-anthryl



1-pyrenyl



9-phenanthryl

Table 4. Asymmetric Acylation of **12** with Various Acyl Donors

Entry	Acyl donor	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Condition	Ester ee (%)	Alcohol ee (%)	Conversion (%)	<i>s</i>
1	Vinyl acetate	Me	H	A <sup>a</sup> )	48	16	27	3.3
2	Vinyl benzoate	Ph	H	A <sup>a</sup> )	33	17	34	2.3
3	Vinyl propionate	Et	H	A <sup>a</sup> )	68	16	19	6.1
4	Vinyl butyrate	Pr	H	A <sup>a</sup> )	66	11	14	5.4
5	Vinyl crotonate		H	B <sup>b</sup> )	34	11	24	2.3
6	Vinyl methacrylate		H	A <sup>a</sup> )	11	24	68	1.5
7	Isopropenyl acetate	Me	Me	B <sup>b</sup> )	14	16	47	1.5

a) (*R,R*)-**16** (3 mol%), *t*-BuOK (2.5 ml%), and ether were used. b) (*R,R*)-**16** (5 mol%), *t*-BuOK (5 ml%), and THF were used.

させて反応を触媒する機構が Movassaghi ら<sup>38)</sup>及び Hu ら<sup>39)</sup>によって提案されている。

### 5. おわりに

以上のように、NHC を触媒として用いる炭素—炭素結合形成反応及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。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。<sup>40)</sup> また、この反応を用いたキサントン骨格を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み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なし得たものです。特に筆者とともに熱心の実験を遂行した学生諸氏に感謝致します。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上げます。

### REFERENCES

- 1) Wanzlick H.-W., Schikora E., *Angew. Chem.*, **72**, 494 (1960).
- 2) Wanzlick H.-W., Kleiner H.-J., *Angew. Chem.*, **73**, 493 (1961).
- 3) Wanzlick H.-W., *Angew. Chem.*, **74**, 129–134 (1962).
- 4) Arduengo III, A. J., Harlow R. L., Kline M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 361–363 (1991).
- 5) Arduengo III, A. J., *Acc. Chem. Res.*, **32**, 913–921 (1999).
- 6) Herrmann W. A., Kocher C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**, 2162–2187 (1997).
- 7) Ukai T., Tanaka R., Dokawa S., *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **63**, 296–300 (1943).
- 8) Mizuhara S., Handler P., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 571–573 (1954).
- 9) Breslow R., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3719–3726 (1958).
- 10) “*N*-Heterocyclic Carbenes in Synthesis,” ed. by S. P. Nolan, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2006.
- 11) Enders D., Balensiefer T., *Acc. Chem. Res.*, **37**, 534–541 (2004).
- 12) Nair V., Bindu S., Sreekumar V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 5130–5135 (2004).
- 13) Marion N., Díez-González S., Nolan S. P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 2988–3000

- (2007).
- 14) Enders D., Niemeier O., Henseler A., *Chem. Rev.*, **107**, 5606–5655 (2007).
  - 15) Suzuki Y., *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **66**, 377–386 (2008).
  - 16) Higashino T., Takemoto M., Miyashita A., Hayashi E., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1395–1399 (1985).
  - 17) Miyashita A., Matsuda H., Iijima C., Higashino T., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1147–1152 (1990).
  - 18) Miyashita A., Matsuda H., Iijima C., Higashino T., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 43–48 (1992).
  - 19) Miyashita A., Matsuda H., Suzuki Y., Iwamoto K., Higashino T., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2017–2022 (1994).
  - 20) Miyashita A., Obae K., Suzuki Y., Iwamoto K., Oishi E., Higashino T., *Heterocycles*, **45**, 2159–2173 (1997).
  - 21) Miyashita A., Suzuki Y., Iwamoto K., Higashino T., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 390–399 (1998).
  - 22) Miyashita A., Suzuki Y., Iwamoto K., Oishi E., Higashino T., *Heterocycles*, **49**, 405–413 (1998).
  - 23) Suzuki Y., Toyota T., Imada F., Sato M., Miyashita A., *Chem. Commun.*, **2003**, 1314–1315.
  - 24) Suzuki Y., Toyota T., Miyashita A., Sato M., *Chem. Pharm. Bull.* **54**, 1653–1658 (2006).
  - 25) Song J. J., Gallou F., Reeves J. T., Tan Z., Yee N. K., Senanayake C. H., *J. Org. Chem.*, **71**, 1273–1276 (2006).
  - 26) Fukuda Y., Maeda Y., Ishii S., Kondo K., Aoyama T., *Synthesis*, **4**, 589–590 (2006).
  - 27) Kano T., Sasaki K., Konishi T., Mii H., Maruoka K., *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4615–4618 (2006).
  - 28) Suzuki Y., Md. A. B., Muramatsu K., Sato M., *Tetrahedron*, **62**, 4227–4231 (2006).
  - 29) Tian S.-K., Hong R., Deng L., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 9900–9901 (2003).
  - 30) Wu J., Sun X., Ye S., Sun W., *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4813–4816 (2006).
  - 31) Song J. J., Tan Z., Reeves J. T., Yee N. K., Senanayake C. H., *Org. Lett.*, **6**, 1013–1016 (2007).
  - 32) Reynolds T. E., Stern C. A., Scheidt K. A., *Org. Lett.*, **9**, 2581–2584 (2007).
  - 33) Grasa G. A., Kisling R. M., Nolan S. P., *Org. Lett.*, **4**, 3583–3586 (2002).
  - 34) Nyce G. W., Lamboy J. A., Connor E. F., Waymouth R. M., Hedrick J. L., *Org. Lett.*, **4**, 3587–3590 (2002).
  - 35) Suzuki Y., Yamauchi K., Muramatsu K., Sato M., *Chem. Commun.*, **2004**, 2770–2771.
  - 36) Suzuki Y., Muramatsu K., Yamauchi K., Sato M., *Tetrahedron*, **62**, 302–310 (2006).
  - 37) Kano T., Sasaki K., Maruoka K., *Org. Lett.*, **7**, 1347–1349 (2005).
  - 38) Movassaghi M., Schmidt M. A., *Org. Lett.*, **7**, 2453–2456 (2005).
  - 39) Lai C.-L., Lee H. M., Hu C.-H., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6265–6270 (2005).
  - 40) Suzuki Y., Ota S., Fukuta Y., Ueda Y., Sato M., *J. Org. Chem.*, **73**, 2420–2423 (2008).