

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 27 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24655084

研究課題名(和文) NHC 触媒による炭素小分子の活性化とその合成化学的利用

研究課題名(英文) Activation of simple carbon molecules by NHC catalysts and their application in organic synthesis

研究代表者

高木 謙 (Takaki, Ken)

広島大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80116615

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000 円

研究成果の概要(和文)：チアゾリウムNHC触媒を用いたパラホルムアルデヒドと2当量のエノンの反応では1,4,7-トリケトンが効率的に合成できることを見いだした。副生する5-ヒドロキシ-1,4-ジケトンは反応条件の最適化でかなり抑制できた。この反応は形式的にはホルムアルデヒドを猛毒の一酸化炭素等価体として利用できることを示している。ベンジル等の1,2-ジケトンはNHCと反応して新規な活性種アシルBreslow中間体を発生することを見いだした。既知のBreslow中間体はエノン等の活性オレフィンに対してヒドロアシル化反応を起こすのに対して、この新規活性種はダブルアシル化反応を起こすことを発見した。

研究成果の概要(英文)：Thiazolylidene NHC-catalyzed reaction of paraformaldehyde with two equivalents of enones gave 1,4,7-triketones in fairly good yields, whereas formation of 5-hydroxy-1,4-diketones, by-products, was diminished by the turning of the reaction conditions. These results demonstrated that formaldehyde could be used as a CO surrogate.

Acylated Breslow intermediates have been found to be generated from aromatic 1,2-diketones and NHC. These new reactive species reacted readily with enones to afford double acylation products, which contrasted well with Stetter reaction of enones with aldehydes to give hydroacylation products.

研究分野：有機合成化学

キーワード：N-heterocyclic carbene formaldehyde CO surrogate 1,2-diketone enone Stetter reaction double acylation

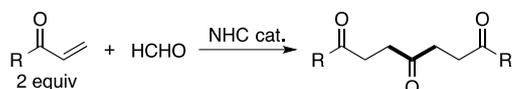
1. 研究開始当初の背景

オレフィンのヒドロホルミル化反応は工業的に非常に重要な反応であるが、Rh 等の高価な金属触媒を使用し、また有毒・可燃性の一酸化炭素が原料である。これらの改良法として、ホルムアルデヒド、メタノール、蟻酸メチル等を CO の代替原料として使用する試みが続いていた。しかしいずれのアプローチであっても、HC(O)-M-H が活性種であり、金属触媒の使用は避けられない。他方、アルデヒドは N-ヘテロサイクリックカルベン (NHC) でアシルアニオン等価体 (Breslow 中間体) に変換できることは良く知られていたが、HC(O)H の反応例は 2 例しかなかった。

また NHC 触媒を用いて活性化オレフィンを RC(O)H でヒドロアシル化する反応 (Stetter 反応) は幅広く利用されていたが、RC(O)A (A=官能基) を使用してオレフィンに RC(O) と官能基 A を導入する試みはよくやられていたが、成功例は皆無であった。

2. 研究の目的

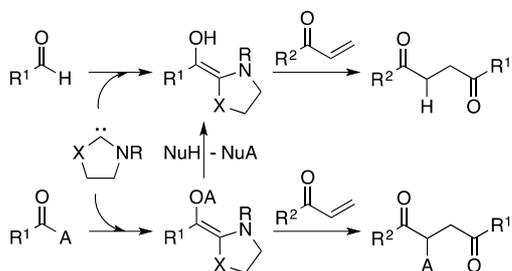
(1) NHC 触媒とホルムアルデヒドによる一酸化炭素等価体の創出



エノンに対してホルムアルデヒドがヒドロホルミル化するとアルデヒドが生成する。するとこの中間体はさらにもう 1 分子のエノンと反応して 1,4,7-トリケトンを与えるものと期待できる。この反応は形式的には 2 分子のオレフィンを CO で連結するユニークな新反応となる。

さらに、最近芳香族アルデヒドの Breslow 中間体がベンジルハライドのような親電子剤と反応する事が報告されたが、ホルムアルデヒドで同様な反応が 2 回起ればジアルキルケトンが生成出来、形式的にホルムアルデヒドがアシルジアニオンとして働くことになる。全体的に見れば、NHC が活性化された炭素小分子を創出する手段として再評価できることになる。

(2) 官能基化された新規な Breslow 中間体の発生とその合成化学的利用



アルデヒドは NHC の求核攻撃により H が C=O の C から O に転移し Breslow 中間体を生成し、さらに活性オレフィンに H とアシル基を付加する。ここでアルデヒドの H に代え

て、官能基 A を有するカルボニル化合物で同様な転移が起れば新しい Breslow 類似中間体が生成する可能性がある。この中間体とオレフィンが反応できれば、結果的に A とアシル基をオレフィンに導入する新規な合成反応が期待できる。この様な試みは、いずれも途中で A が脱離して H になり成功していない。そこで転移した O-A の結合エネルギーが大きくなる 1,2-ジケトンやアシルホスホナートを利用してその実現を図った。

3. 研究の方法

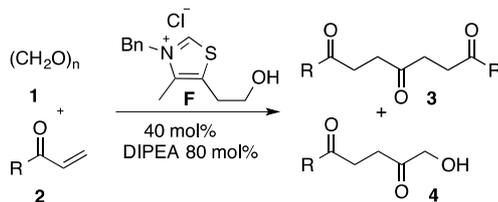
反応基質は市販品を購入するか、既知方法で合成した。また反応溶媒は全て乾燥蒸留して使用した。反応はシュレンク管中、窒素又はアルゴン雰囲気下、1~2 mmol スケールで実行した。反応後は少量のジフェニルメタン内部標準を加えた後に抽出、水洗、乾燥、濃縮した。この反応混合物は ¹H NMR を測定後、シリカゲルカラムで分離精製して、生成物を単離同定した。

4. 研究成果

(1) NHC 触媒によるパラホルムアルデヒドとエノンの反応による 1,4,7-トリケトンの合成

先ず最初にパラホルムアルデヒド **1** と F

Table 1 Reaction scope of enone.



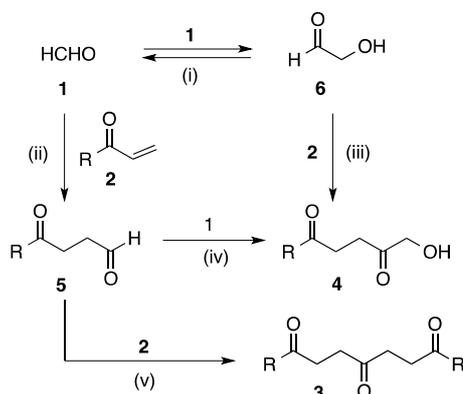
Entry	R	Method ^a	Product 3		Product 4		Ratio of 3/4 (mol/mol) ^c
			Yield (%) ^b	Yield (%) ^b	Yield (%) ^b	Yield (%) ^b	
1	Ph	A	3a	41	4a	50	62/38
2		B		55		45	71/29
3		C		62		35	78/22
4	4-ClC ₆ H ₄	A	3b	59	4b	24	83/17
5		B		50		27	79/21
6		C		65		35	79/21
7	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	A	3c	57	4c	38	75/25
8		B		41		32	72/28
9		C		61		20	86/14
10	4-CF ₃ C ₆ H ₄	A	3d	58	4d	— ^d	—
11		B		44		— ^d	—
12		C		53		— ^d	—
13	<i>p</i> -Anisyl	B	3e	53	4e	28	79/21
14		C		72		28	84/16
15	<i>p</i> -Tolyl	B	3f	68	4f	12	92/8
16		C		74		26	85/15
17	1-Naphthyl	C	3g	55	4g	39	74/26
18	2-Naphthyl	C	3h	51	4h	22	82/18
19	2-Furyl	C	3i	59	4i	— ^d	—
20	2-Thienyl	C	3j	68	4j	— ^d	—

^a Method A: **2** (2.0 equiv), THF, 60 °C, 19 h; Method B: **2** (2.0 equiv), DMF, 120 °C, 1 h; Method C: **2** (3.0 equiv), DMF, 120 °C, 1 h. ^b Isolated yield based on **1**. ^c Molar ratio of **3** and **4**.

エニルビニルケトン **2a** を使用して、NHC 触媒の活性を調査した。イミダゾール、トリアゾールでは全く反応が起らず、チアゾール、とりわけ **F** が活性が高い。期待した 1,4,7-トリケトン **3** 以外に 5-ヒドロキシ-1,4-ジケトン **4** が副生成物として得られた。 **4** はホルムアルデヒドが 2 当量反応した生成物であるので、 **1** に対してエノン **2** を 3 当量使用すると、副生成物 **4** はそのままトリケトン **3** の収率を向上できた (Table 1, Method C)。

この反応プロセスは Scheme 1 のように考えられる。まず Stetter 反応により **1** と **2** からケトアルデヒド **5** が生成する。この中間体 **5** が期待通りにもう 1 分子の **2** と反応すればトリケトン **3** を与えるが、ホルムアルデヒド **1** とクロスアシロイン反応すれば **4** が生成す

Scheme 1 Reaction pathway.



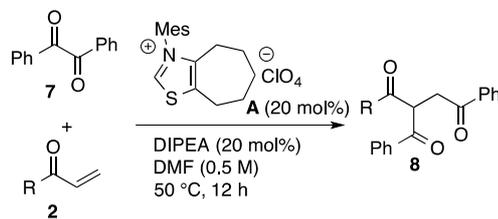
る。様々な対照実験をおこない各ステップの相対的反応速度を検討した。 **6** から **1** への逆反応 (i) が起ること、 (ii) は (iv) や (v) よりかなり速いこと、 (v) は (iv) の約 5 倍程度速いこと、少量であるが (iii) を経由して **4** が生成されること、などを解明した。

全体的には副生成物 **4** の生成を完全には制御できなかったが、有用な 1,4,7-トリケトン **3** を安価な原料より直裁的に合成できる新規プロセスを開発出来た。なおホルムアルデヒドをアシルジアニオン等価体として利用する目的で NHC 触媒存在下でダブルアルキル化を試みたが期待する反応は起らなかった。

(2) 官能基化された新規な Breslow 中間体の発生とその合成化学的利用

NHC による新規な反応活性種の探索課程でベンジルとエノンを反応させたところ、C(O)-C(O) 結合切断に続き二つのアシル基が付加した化合物 **8** が良好な収率で得られた (Table 2)。NHC 触媒としてはチアゾール **A** が最適であった。この反応の機構は Scheme 2 のように推定されるが、NHC の求核攻撃に続いてアシルの転移が起こり、新規な Breslow 中間体 **II** が生成する。さらに **II** のエノンへの付加とアシル引き抜きで **8** が生成する。この反応の意義は従来の Stetter 反応の限界を打破出来る可能性である。つまりアルデヒド RC(O)-H の H と RC(O) を付加する反応から

Table 2 Reaction of benzil with enones.^a



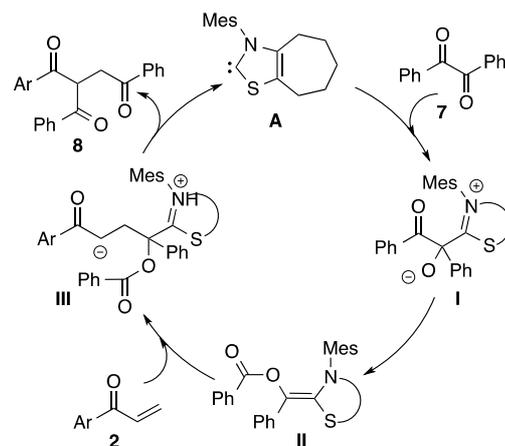
Entry	Enone 2	R	Product 8	Yield (%) ^b
1	2a	Ph	8a	92
2 ^c	2b	<i>o</i> -Tolyl	8b	58
3	2c	<i>m</i> -Tolyl	8c	80
4	2d	<i>p</i> -Tolyl	8d	89
5 ^d	2e	Mesityl	8e	13
6	2f	<i>p</i> -Anisyl	8f	75
7	2g	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	8g	53
8	2h	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	8h	87
9	2i	<i>p</i> -NCC ₆ H ₄	8i	37
10	2j	2-Thienyl	8j	87
11	2k	3-Thienyl	8k	89
12	2l	1-Naphthyl	8l	67
13	2m	2-Naphthyl	8m	87
14 ^e	2n	Me	8n	68

^a Equimolar amounts of **2** were used. ^b Isolated yield.

^c Reaction period was 18 h. ^d Reaction period was 36 h.

^e Carried out using 3 equiv of **2n** for 20 h.

Scheme 2 Plausible mechanism.



他のカルボニル化合物 RC(O)-A (A=官能基) を付加する試み、例えば A = SiR₃, CO₂R でのアシルシリル化、エステル化等、は全て失敗しているが、本反応は初めての成功例である。ちなみに新規活性種 **H** の確認同定を試みたが、不安定で単離できなかった。しかし ¹³C NMR では対応するシグナルが観察されている。現在は **O** への転移が期待できるアシルホスホナート等でさらなる展開を検討している。

(3) アシル化 Breslow 中間体を経るイノンとベンジルの反応

前項で発見した新規活性種の反応性を調査するためにイノンとの反応を試みその一般

性を検討した。イノンの活性がエノンより高いため反応は室温で進行したが、立体的要因でオルト位に置換基を有する芳香族イノンや脂肪族イノンでは収率が低下したが、全体的には中程度の収率で生成物 **10** が得られた (Table 3)。生成物はメシチル基や脂肪族置換基を除き、全てシン付加体とアンチ付加体の混合物となった。この2つの異性体は分離が不能であり、また NMR 手法でシン-アンチの構造決定ができなかった。唯一 Cl 置換基を持つ **10i** のメジャー化合物のみ結晶化したので X 線構造解析し、アンチ体と分かった。

Table 3 Reaction of bezll with ynones.^a



Entry	Ynone 10	R	Product 3	Yield (%) ^b	Isomer Ratio
1	9a	Ph	10a	64	—
2	9b	<i>o</i> -Tolyl	10b	54	74/26
3	9c	<i>m</i> -Tolyl	10c	64	52/48
4	9d	<i>p</i> -Tolyl	10d	63	52/48
5	9e	Mesityl	10e	32	100/0 ^c
6	9f	<i>p</i> -Anisyl	10f	63	53/47
7	9g	2-ClC ₆ H ₄	10g	31	80/20
8	9h	3-ClC ₆ H ₄	10h	49	61/39
9	9i	4-ClC ₆ H ₄	10i	59	60/40
10	9j	4-BrC ₆ H ₄	10j	57	59/41
11	9k	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄	10k	44	59/41
12	9l	4-NCC ₆ H ₄	10l	20	71/29
13	9m	2-Furyl	10m	41	65/35
14	9n	2-Thienyl	10n	54	67/33
15	9o	3-Thienyl	10o	61	67/33
16	9p	1-Naphthyl	10p	52	69/31
17	9q	2-Naphthyl	10q	50	53/47
18	9r	Ph(CH ₂) ₂	10r	13	100/0 ^c

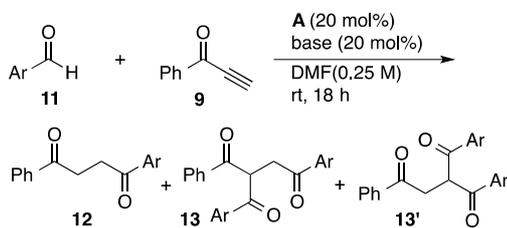
^a Equimolar amounts of **9** were used. ^b Isolated yield. ^c One stereoisomers were formed.

非対称のベンジルまたは2種類の対称ベンジルを使用した反応においてクロス生成物は一切得られないことより、この反応は Scheme 2 と同様な分子内であることが確認された。しかしそれならば生成物はシン付加物のみが得られるはずである。そこで唯一単離出来たアンチ **10i** を反応条件下におくとすぐさま異性化が起きシン-アンチ混合物になることを確認した。

(4) NHC 触媒によるアルデヒドとイノンの反応

アルデヒドと様々な活性オレフィン、特にエノンとの反応は代表的な NHC 触媒反応であり Stetter 反応と呼ばれている。ところが非常に不思議なことにエノンをイノンに代えた

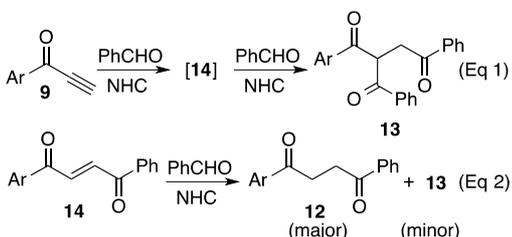
Table 4 Reaction of aldehydes with ynone.^a



Entry	Aldehyde 11 (Ar)	Base	Product and Yield (%) ^b	
			12	13 + 13'
1	11a Ph	DIPEA	12a 25	13a 42
2		K ₂ CO ₃	60	40
3 ^c	11b <i>p</i> -Tolyl	DIPEA	12b 25	13c 14
4		K ₂ CO ₃	46	23
5 ^d	11c <i>p</i> -Anisyl	DIPEA	12c 19	13d 0
6		K ₂ CO ₃	26	tr
7	11d 4-ClC ₆ H ₄	DIPEA	12d 38	13d + 13d' 56 (83/17)
8		K ₂ CO ₃	42	15 (100/tr)
9	11e 4-NCC ₆ H ₄	DIPEA	12e 40	13e 50
10		K ₂ CO ₃	41	26
11	11f 4-MeO ₂ CC ₆ H ₄	DIPEA	12f 24	13f 48
12		K ₂ CO ₃	16	17
13	11g 2-Naphthyl	DIPEA	12g 22	13g 32
14		K ₂ CO ₃	46	33
15	11h 2-Furyl	DIPEA	12h 23	13h + 13h' 22 (69/31)
16		K ₂ CO ₃	43	39 (55/45)

^a Two equivalents of **11** were used. ^b Isolated yield. ^c Carried out at 40 °C for 18 h. ^d Carried out at 60 °C for 16 h.

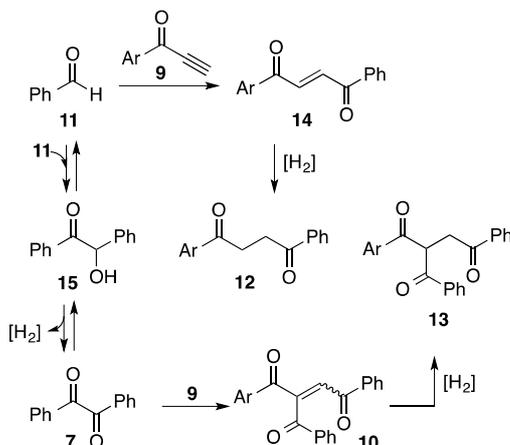
反応例は一切報告がない。前述したベンジルの反応でも両者に基本的な差異は無いにも拘らず。そこでこの点を解明するためにこの反応を実際に行なった (Table 4)。ジケトン **12** とトリケトン **13** が主生成物となり、その比は使用する塩基や基質によって変化する。さらにアルデヒド **11d** と **11h** の場合には、2つのアシル基の導入位置の異なるトリケトン **13'** の生成も少量観察された。これらの結果は異常なものである。これまでの知見に基づけば Eq1 に示すようにイノン **9** は二度の Stetter 反応で不飽和ジケトン **14** を経てトリケトン **13** に至ると予想できる。しかし実際に **14** と **11** を同条件で反応させるジケトン **12** が主に生成し、**13** は非常に少量しか生成しない。さらに **12** の生成は全く不明であった。



そこでこれらの疑問を解明するために様々な対照実験を行なった。その結果、この

反応の鍵はアルデヒドがゼンゾインを経てベンジルになり反応すること、またその過程で発生するヒドリドとプロトン(形式的には水素発生)が還元剤として働くことが分かった(Scheme 3)。

Scheme 3 Reaction pathway.



すなわち、一つのプロセスは 11 から通常のヒドロアシル化反応でジケトン 14 が生成しこれが [H₂] で還元されて 12 を与える。他方のプロセスではベンゾイン 15 を経て前節の結果と同様に不飽和なトリケトン 10 の生成と還元が起こりトリケトン 13 が生成する。

イノンの利用が全く報告されていなかったのは、選択性の欠如のみではなく、機構的な知見が不明であったためと思われる。本研究で明らかにした 1,2-ジケトンの発生と関与は他の多くの反応系中にも含まれていると思われるので今後の NHC 触媒反応の開発に活用できると確信する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Ken Takaki, Akira Ohno, Makoto Hino, Takashi Shitaoka, Kimihiro Komeyama, Hiroto Yoshida, N-Heterocyclic carbene-catalyzed double acylation of enones with benzils, Chemical Communications, 50, 2014, 12285-12288

[学会発表](計 3 件)

大野 晃、日野真人、下岡隆士、米山公啓、吉田拓人、高木 謙、「NHC 触媒とベンジルを用いる α,β -不飽和カルボニル化合物のダブルアシル化反応」、日本化学会中国四国支部大会、2013 年 11 月 16 日-17 日、

大野 晃、日野真人、下岡隆士、米山公啓、吉田拓人、高木 謙、「NHC 触媒とベンジルを用いる α,β -不飽和カルボニル化合物のダブルアシル化反応」、日本化学会春季年会、2014 年 3 月 27 日-30 日
日野真人、大野 晃、沖永紘輔、米山公啓、吉田拓人、高木 謙、「NHC 触媒とベンジルまたは芳香族アルデヒドによるイノンのダブルアシル化反応」、日本化学会春季年会、2015 年 3 月 26 日-29 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高木 謙 (TAKAKI KEN)

広島大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：80116615