

# N-アリール基の効果を利用した高活性カルベン型分子触媒の創製と ジアステレオ選択的合成法の開発

喜屋武 龍二

## Development of Highly Reactive N-Heterocyclic Carbene Catalyst and Diastereoselective $\gamma$ -Butyrolactone Formation

Ryuji Kyan

### ABSTRACT

In the past decades, N-heterocyclic carbenes (NHCs) have been widely employed as organocatalysts for the C-C bond formation through acyl anions, homoenolates, enolates, activated carboxylate, and radical cation species, which generating via umpolung of carbonyl compounds. Especially, NHCs react with an  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehyde to generate conjugated Breslow intermediate which acts as a homoenolate equivalent with both a nucleophilic at the  $\beta$ -carbon and electrophilic at the carbonyl carbon. However, despite these engaging catalytic systems, there are few methods for tuning the catalyst reactivity of NHCs. In addition, although impressive advances have been made since the first NHC-catalyzed homoenolate annulation reported in 2004, the developed vast majority of NHC-catalyzed  $\gamma$ -butyrolactone formation offer  $\beta,\gamma$ -*cis*-selective synthetic methods. Therefore, a major challenge in this area is the formation of NHC-catalyzed  $\beta,\gamma$ -*trans*-selective  $\gamma$ -butyrolactone, particularly from simple aldehydes.

This review describes the development of highly reactive N-heterocyclic carbene catalyst and diastereoselective  $\gamma$ -butyrolactone formation utilizing the N-aryl effects which provides useful knowledge and contributes to the acceleration of the synthesis of pharmaceuticals and functional materials.

### はじめに

寝具、衣類、洗剤、紙おむつ、医薬品、プラスチック製品など様々な化学製品が溢れている現代社会において、化学製品の原料や材料の多くは触媒と呼ばれる「道具」を用いることで初めて製造可能となるため、「効率的なものづくり」の実現には触媒が必要不可欠である。

それでは、なぜ触媒が必要不可欠なのだろうか。一般に医薬品や機能性材料は複雑な構造からなる有機化合物であり、その製造においては複数の化学反応を組み合わせた多段階の有機合成を必要とする。したがって、医薬品や機能性材料の合成を効率的に行うためには優れた化学反応の開発が必須となる。優れた化学反応の開発は、反応を加速し、製造工程を短縮することによってエネルギー消費を抑え、欲しいものを選択的に作り出すことによって副生物や廃棄物を減らす「効率的なものづくり」を可能にする優れた触媒を開発することと同義である。

有機合成に用いられる触媒は、酵素など生物によって作り出される生体触媒や金属を反応の中心とする金属触媒、典型元素である炭素、水素、酸素、窒素、硫黄、リンなどによって構成される有機分子触媒の三つに大別される (Figure 1)。

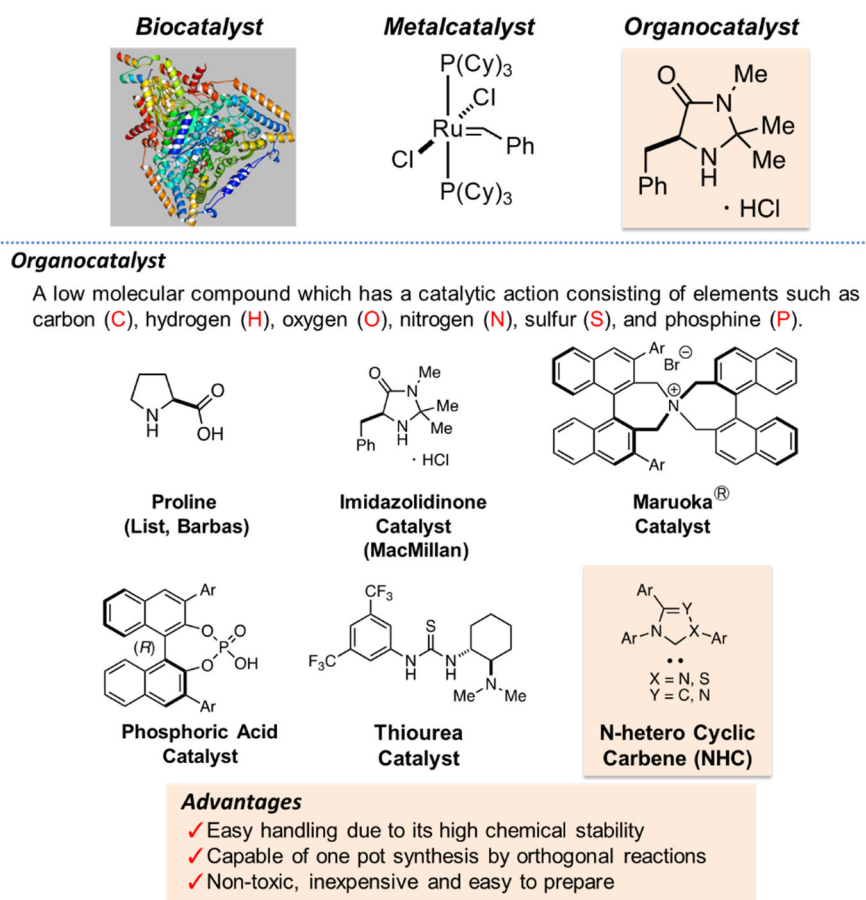


Figure 1. Kind of catalyst and organocatalyst in organic synthesis.

なかでも、有機分子触媒は化学的安定性の高さから扱いやすく、毒性の高いあるいは高価な金属を用いないため、環境負荷の低減、レアメタルの枯渇や高騰といった社会的問題に対処しやすいといった特徴を持つことから、2000年ごろから注目を集め、丸岡、寺田、秋山、竹本、List、Barbas、MacMillanらを代表とする世界中の有機合成化学者たちの手による精力的な触媒開発や触媒反応の開発が進められてきた<sup>1)</sup>。特に今年(2021年)のノーベル化学賞ではListとMacMillan(おそらく生きていれば三人目はBarbasだったのだろう)が受賞するに至っており、現在では、有機分子触媒を用いた触媒反応は、多様な機能や構造を有する有用物質を迅速かつ最小限の環境負荷で合成する重要な基盤技術になりつつあるため、新しい触媒や触媒反応を開発する重要性はますます高まっている。しかしながら、一般的に有機分子触媒反応では反応時間が長いことや、用いる触媒量が多いことなどの欠点も存在することから、さらなる高機能な有機分子触媒の開発が求められている。

本総説では、これまでに筆者が携わってきた有機分子触媒の一つである含窒素複素環式カルベンを用いた研究について紹介する。

### 1. N-アリール基に着目した高活性イミダゾリウムカルベン触媒の創製<sup>2)</sup>

含窒素複素環式カルベン(N-Heterocyclic Carbene: NHC)は、隣接するヘテロ原子のカルベン中心炭素への電子供与によって安定化された一重項アゾリウムカルベンであり、そのルーツは俗にビタミンB<sub>1</sub>と呼ばれる化合物であるチアミンに由来する。チアミンはTCA回路の入り口でピルビン酸をアセチルCoAへと変換する酵素であるピルビン酸デヒドロゲナーゼの活性中心であることから、NHCは生体内に存在する酵素の活性中心を人工的にミミックした人工触媒である(Figure 2)。

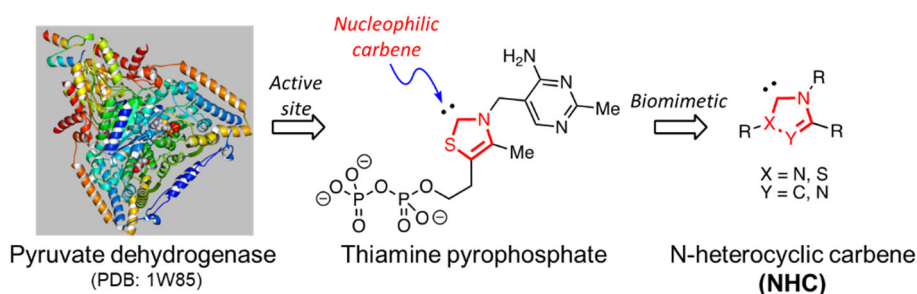


Figure 2. Roots of N-heterocyclic carbene.

NHCを用いた触媒反応は、カルボニル基の極性転換(*umpolung*)を契機として、古典的な有機化学とは異なる結合形成を可能とするユニークかつ有用な化合物合成手法である<sup>3)</sup>。これまでに、NHC (i) と $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド (ii) から生成する共役型 Breslow 中間体 (iii) が、求核種であるアシルア

ニオン等価体<sup>4)</sup>やホモエノラート等価体<sup>5)</sup>、エノラート等価体<sup>6)</sup>に加え、求電子種のアシルアゾリウム中間体<sup>7)</sup>の他、ラジカルカチオン種<sup>8)</sup>など、多種多様な活性種として機能することで多くの有用物質が合成されている。なかでも、ホモエノラート等価体を経由する NHC 触媒反応は天然物などに多く含まれるヘテロ環化合物や炭素環化合物を与える優れた合成手法であるが、本反応系では一般的に反応性の乏しさや基質適用範囲の狭さ、選択性の低さなどの課題を抱えているため、基質や反応系に依存せず、高い触媒活性を発揮する NHC 触媒の開発が切望されている。一方で、NHC 触媒の触媒設計においてアゾリウム環の窒素原子上の置換基 (*N*-置換基) は、NHC 触媒の反応性や選択性に重要な役割を果たすため特に重要であるが、*N*-置換基の反応性への寄与に関する定性的な議論にとどまっております<sup>9)</sup>、それを定量的に評価した例はない。

このような背景のもと、筆者は *N*-アリアル基に着目し、*N*-アリアル基の構造と触媒活性との相関を明らかにすることで高活性なイミダゾリウムカルベン触媒の創製を目指し、研究に着手した (Figure 3)。

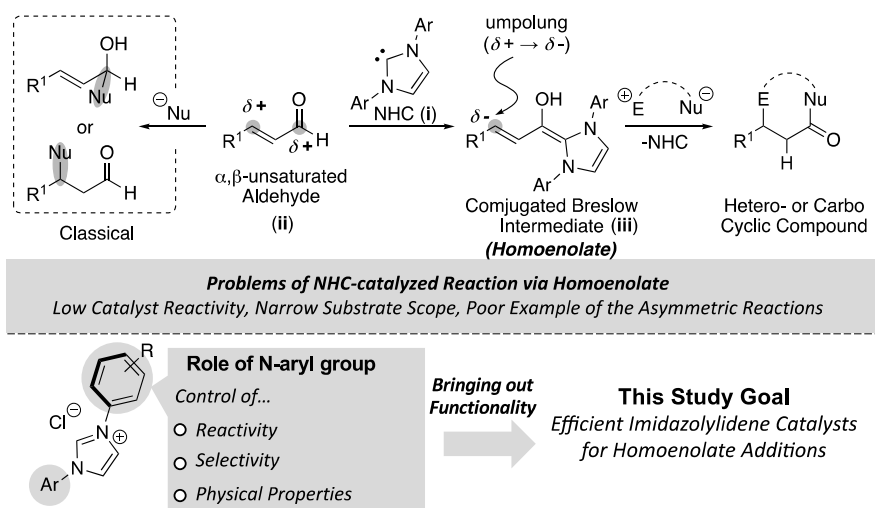
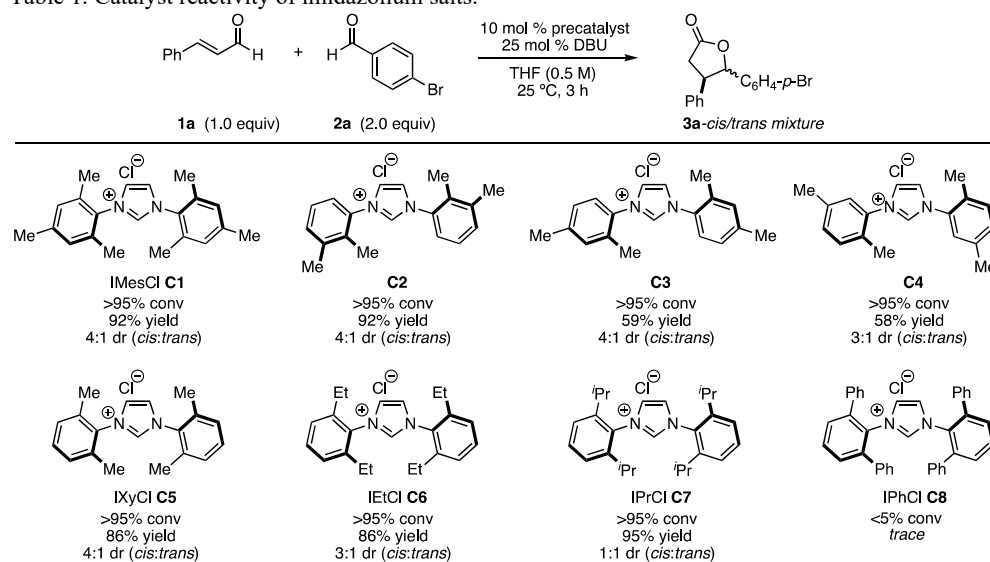


Figure 3. Overview of NHC catalysis and this study concept.

Bode、Glorius らが報告した $\gamma$ -ブチロラクトン形成反応<sup>10)</sup>をモデル反応とし、イミダゾリウム塩の *N*-アリアル基の置換基について検討した (Table 1)。反応条件としてシナムアルデヒド **1a** に対し、2 当量の *p*-ブロモベンズアルデヒド **2a**、触媒前駆体として 10 mol % のイミダゾリウム塩、塩基として 25 mol % の 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) を用いてテトラヒドフラン (THF) 中、室温で反応させた。最も一般的な NHC 触媒前駆体のイミダゾリウム塩である IMesCl **C1** を用いたとこ

ろ、収率 92%、4:1 dr (*cis:trans*) のジアステレオ選択性でラクトン **3a** が得られた。これに対し、*N*-アリール基の 2,3、2,4、2,5 位にジメチル基を有するイミダゾリウム塩 **C2–C4** では、IMesCl **C1** と比較してジアステレオ選択性は同程度であるものの収率の低下が見られた (58–70%, 3:1–4:1 dr)。一方で、2,6-ジメチルフェニル基を有するイミダゾリウム塩 IXyCl **C5** では IMesCl **C1** と同等の収率、ジアステレオ選択性でラクトン **3a** が得られた。次に、2,6-ジエチルフェニル基を有するイミダゾリウム塩 IEtCl **C6** と 2,6-ジイソプロピルフェニル基を有する IPrCl **C7** について検討したところ、高収率でラクトンが得られ、ジアステレオ選択性は低下した (86–95%, 1:1–3:1 dr)。さらに嵩高い置換基を有するイミダゾリウム塩 IPhCl **C8** を用いたところ、本反応条件では反応の進行がほとんど確認されなかった。これらの結果より、*N*-アリール基の 2,6 位の置換基がラクトンの生成に重要であり、特に、2,6 位の置換基が高くなるにつれて、 $\beta,\gamma$ -*trans* 体の生成が増加することが示唆された。

Table 1. Catalyst reactivity of imidazolium salts.



Reactions were performed on a 0.3 mmol scale at 25 °C for 3 h. The conversion and dr were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture. The yield is a combined yield of both diastereomers and determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture utilizing 4-*tert*-butylanisole as an internal standard.

続いて、先の検討において同程度の収率、ジアステレオ選択性でラクトン **3a** が得られたイミダゾリウム塩 IMesCl **C1** と IXyCl **C5**、IEtCl **C6** に対して、同様の条件下で NMR を用いて反応の経時変化を追跡することにより、反応性の指標である反応速度定数  $k$  を求め、それぞれの値を比較することで触媒活性を定量的に評価した (Figure 4)。まず、IMesCl **C1** の反応速度定数を求めたところ  $k_{\text{IMesCl C1}} = 3.57 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$  と得られた。これに対し、IXyCl **C5** では、反応速度定数は  $k_{\text{IXyCl C5}} = 1.93 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$  と得

られ、IMesCl **C1** に対して約半分程度の触媒活性を示したが、IEtCl **C6** では約 2 倍の触媒活性を示した ( $k_{\text{IEtCl C6}} = 7.45 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ )。次に、オルト位の置換基のメチル基とエチル基の効果を精査するため、2-エチル-6-メチルフェニル基を有するイミダゾリウム **C9** とイミダゾリウム環の二つの窒素原子の片方にメシチル基、もう片方に 2,6-ジエチルフェニル基を有するイミダゾリウム塩 **C10** を合成し、同様に評価した。その結果、**C9**、**C10** は、IMesCl **C1**、IEtCl **C6** の両触媒よりも触媒活性が低下することが明らかになり ( $k_{\text{C9}} = 3.21 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ 、 $k_{\text{C10}} = 2.60 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ )、対称構造を持つ **C9** の方が非対称な **C10** よりも触媒活性が高いことから、触媒活性の向上には 2,6 位の置換基にエチル基を有し、かつ対称構造を持つイミダゾリウム塩であることが重要と示唆された。さらに、2,6-ジエチルフェニル基を有するイミダゾリウム塩のパラ位の置換基について精査したところ、パラ位に電子吸引性基である臭素原子を有する IBEtCl **C11** では IEtCl **C6** に対してそれぞれ約 1.6 倍高い触媒活性を示した ( $k_{\text{IBEtCl C11}} = 12.24 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ )。以上の結果より、2,6-位にジエチル基が置換した *N*-アリアル基を有するイミダゾリウム塩においては、パラ位に電子吸引性基が置換することで触媒活性が向上することが示唆され、汎用される IMesCl **C1** より触媒活性が 3.5 倍高い NHC 触媒を見出すことに成功した。

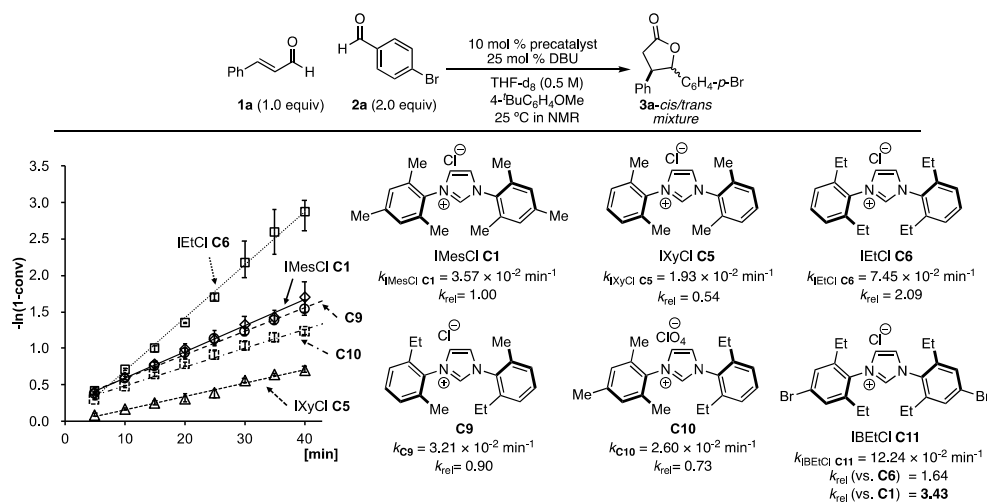


Figure 4. Kinetic profiles of  $\gamma$ -butyrolactone formation with precatalysts.

続いて、2,6-ジエチルフェニル基がもたらす触媒活性向上の要因を探るため IMesCl **C1** と IEtCl **C6** を用いて種々の物性評価と反応機構解析を行うこととした。

カルベンの電子密度は、NHC の求核性やルイス塩基性に大きく寄与することが知られている<sup>11, 12, 13</sup>。そこで、2,6 位の置換基の違いがもたらす電子的要因を NHC-Ir-カルボニル錯体の CO の伸縮と電子供与性の線形相関である Tolman Electronic Parameters (TEP)<sup>13, 14</sup> によって比較した (Figure 5)。そ

の結果、IMesCl **C1** 由来の Ir 錯体 **4** では TEP の値が  $2050.7\text{ cm}^{-1}$  であるのに対し、IEtCl **C6** 由来の Ir 錯体 **5** では  $2051.1\text{ cm}^{-1}$  と同程度の値を示したことから、本触媒反応においてカルベンの電子供与性は触媒活性の向上に寄与しないことが示唆された。

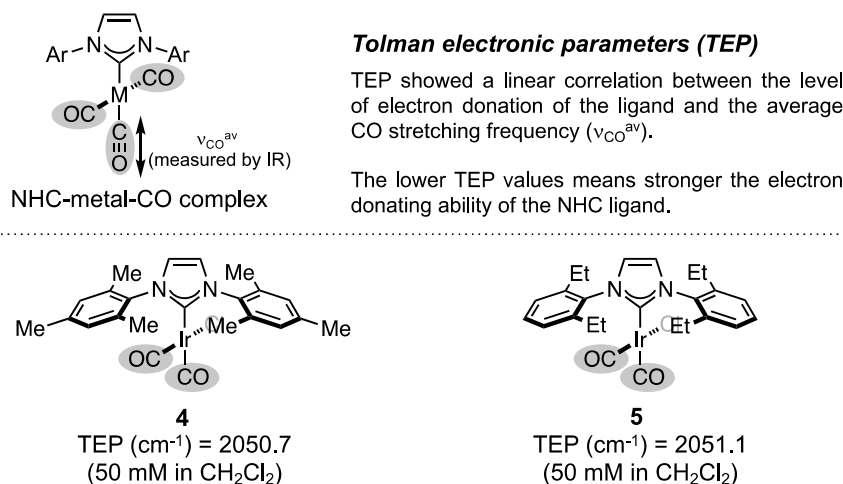


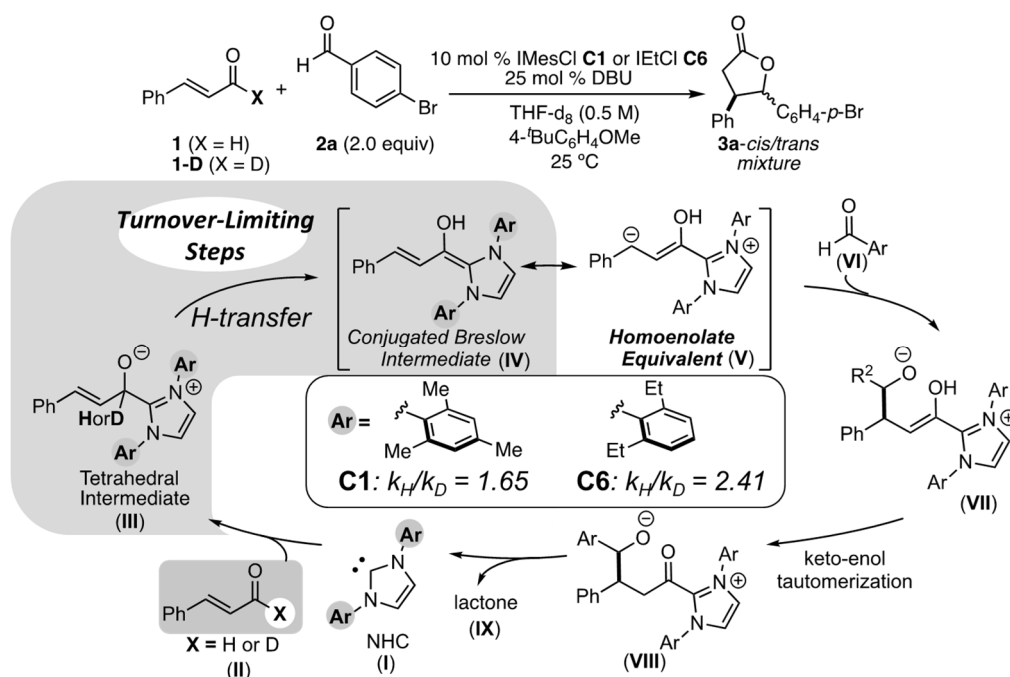
Figure 5. Comparison study of TEP values for NHC-Ir-CO complex **4** and **5**.

次に、芳香族アルデヒドに存在する置換基の置換位置と NHC の 2,6 位の置換基の立体反発による寄与を、オルト、メタ、パラ位にそれぞれ塩素原子を有する芳香族アルデヒド **2b-d** を用いて、IMesCl **C1** と IEtCl **C6** の反応速度定数をそれぞれ比較することで精査した (Figure 6a)。その結果、基質として *p*-クロロベンズアルデヒド **2b** を用いたところ、**C1** と **C6** で反応速度定数比が  $k_{\text{C6}}/k_{\text{C1}} = 1.15$  とほとんど差が現れなかった。一方で *m*-クロロベンズアルデヒド **2c** を用いた場合には、約 2 倍 ( $k_{\text{C6}}/k_{\text{C1}} = 2.22$ )、*o*-クロロベンズアルデヒド **2d** を用いた場合には、約 1.5 倍 ( $k_{\text{C6}}/k_{\text{C1}} = 1.45$ ) と触媒活性に顕著な差が現れることが明らかになった。これは、NHC が芳香族アルデヒドに求核付加することで生成する四面体中間体において、パラ位に置換基を有するものでは IMes、IEt 共にアルデヒドの置換基である塩素原子と N-アリール基のオルト位の置換基とで立体反発は生じないが、メタ位に置換基を有する場合、IEt のみ N-アリール基のオルト位の置換基と塩素原子と、オルト位に置換基を有する場合には、IMes、IEt どちらにおいてもオルト位の置換基と塩素原子で立体反発が生じるために反応速度差が現れたと考えられた (Figure 6b)。これらの結果より、IEt では芳香族アルデヒドと形成した四面体中間体が置換基同士の立体反発が生じることで不安定となり、NHC へと戻る逆反応の進





したがって、窒素原子上の芳香環のオルト位の置換基が律速段階の水素移動に寄与することが明らかになり、2,6-ジエチルフェニル基を有するイミダゾリウム塩では律速段階を最も有利な経路に収束させることにより高い触媒活性が発現したと考えられる。



Scheme 1. Proposed mechanism and determining turnover-limiting steps by deuterium isotope effect competition studies.

## 2. *N*-アリアル基の効果を活用した $\beta,\gamma$ -*trans*選択的 $\gamma$ -ブチロラクトン形成反応の開発<sup>17)</sup>

$\gamma$ -ブチロラクトンは炭素原子4個と酸素原子2個からなる環状エステルであり、様々な天然物や医薬品な生物活性物質によく見られる骨格である<sup>18)</sup>。例えば、 $\gamma$ -ブチロラクトン自体はナルコレプシーに用いられる治療薬のプロドラッグとして承認されており<sup>19)</sup>、抗腫瘍活性を持つパラコニン酸<sup>19)</sup>や、フェルネシル転移酵素阻害作用を持つアラグラビン<sup>20)</sup>などが $\gamma$ -ブチロラクトン骨格を含む生物活性を有する化合物として知られている (Figure 7)。したがって、 $\gamma$ -ブチロラクトンはこれらの医薬品などの開発におけるビルディングブロックとして有用であるため、これまでに様々な化学量論反応または触媒的反應の両方で立体選択的な多置換 $\gamma$ -ブチロラクトン合成法が開発されている<sup>21)</sup>。しかしながら、 $\beta,\gamma$ -二置換 $\gamma$ -ブチロラクトンの立体選択的な合成は依然として報告例が少なく化学量論的手法が主であるため、触媒的合成手法の開発は重要な課題である。

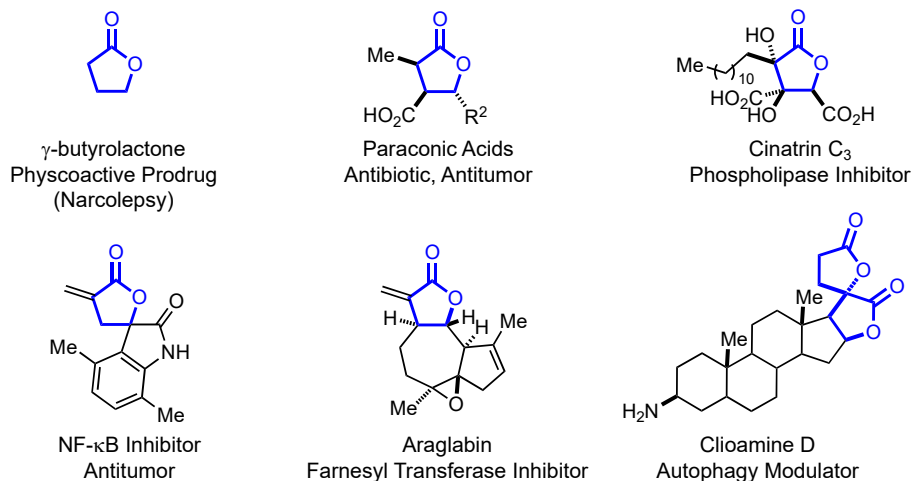


Figure 7. Biologically relevant molecules and natural products containing the  $\beta,\gamma$ -*trans*- $\gamma$ -butyrolactone scaffold.

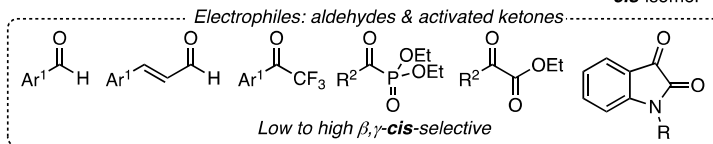
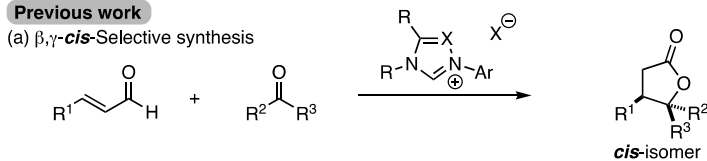
一方で、 $\gamma$ -ブチロラクトンの立体選択的合成においてNHC触媒を用いた合成手法は非常に有用であり、 $\beta,\gamma$ -二置換または、三置換 $\gamma$ -ブチロラクトンの立体選択的合成法、特に、 $\beta,\gamma$ -*cis*選択的合成法がこれまで多く報告されている (Figure 8a)<sup>22</sup>。これに対し、NHC触媒を用いた $\beta,\gamma$ -*trans*選択的な $\gamma$ -ブチロラクトン合成についての報告は非常に少なく、求電子剤に反応性の高い2,2,2-トリフルオロアセトフェノン<sup>10a, 23</sup> や1,2-ジケトン<sup>24</sup>、 $\beta$ -ハロ- $\alpha$ -ケトエステル<sup>25</sup>を用いた反応に限られている (Figure 8b)。したがって、これまでに様々なNHC触媒を用いて、芳香族アルデヒドだけでなく種々の求電子剤に対する $\gamma$ -ブチロラクトン形成反応が報告されてきたが、高 $\beta,\gamma$ -*trans*選択的な $\gamma$ -ブチロラクトンの合成法の開発においては未だ課題が残っている。

これまでの筆者らの研究によって、*N*-アリール基のオルト置換基がメチル基、エチル基、イソプロピル基と嵩高くなるほど $\beta,\gamma$ -*trans*選択的に反応が進行することを明らかになっている (Table 1)。そこで、この知見から筆者は、*N*-アリール基のオルト置換基にイソプロピル基よりさらに嵩高い置換基を有するイミダゾリウム塩を触媒前駆体として用いることで、 $\beta,\gamma$ -*trans*選択的に反応が進行すると考え、 $\beta,\gamma$ -*trans*選択的ブチロラクトン形成反応の開発に着手した (Figure 8c)。

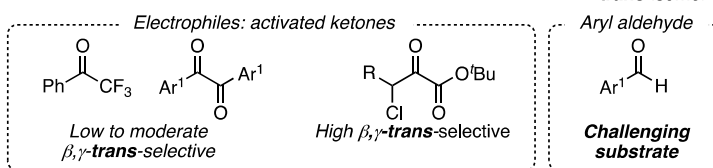
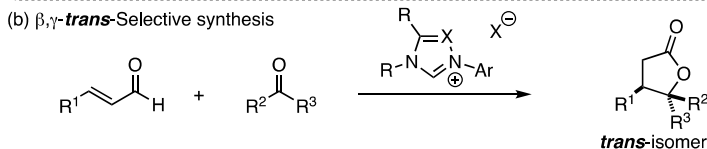
● NHC-catalyzed  $\gamma$ -butyrolactone formation

**Previous work**

(a)  $\beta,\gamma$ -*cis*-Selective synthesis



(b)  $\beta,\gamma$ -*trans*-Selective synthesis



**This work**

(c)  $\beta,\gamma$ -*trans*-Selective  $\gamma$ -butyrolactone formation from  $\alpha,\beta$ -enal and aldehyde

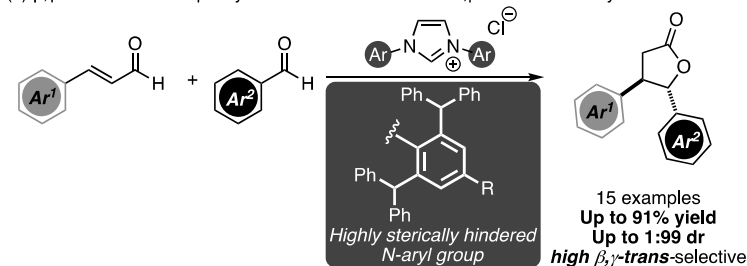


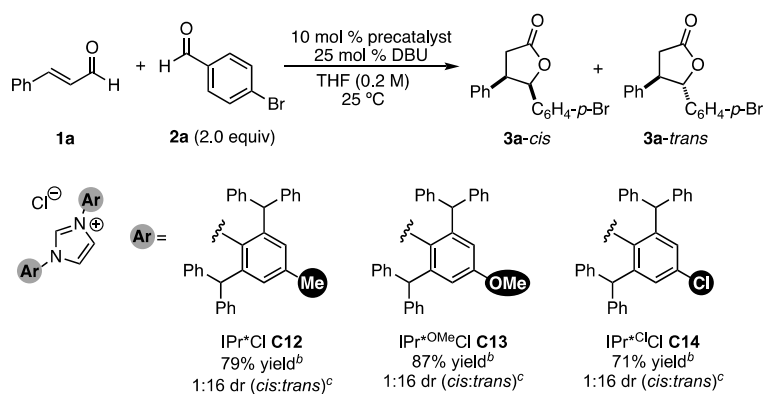
Figure 8. (a) (b) NHC-catalyzed  $\gamma$ -butyrolactone formation. (c)  $\beta,\gamma$ -*trans*-selective  $\gamma$ -butyrolactone formation from an  $\alpha,\beta$ -enal and aldehyde.

所望の $\beta,\gamma$ -*trans*選択的合成手法を実現するため、種々反応条件の検討を行った (Table 2)。シンナムアルデヒド**1a**に対して、2当量の*p*-プロモベンズアルデヒド**2a**、触媒前駆体として*N*-アリアル基のオルト位に二つのジフェニルメチル基を有するイミダゾリウム塩であるIPr\*Cl **C12**<sup>26)</sup>を10 mol %、塩基としてDBUを25 mol %、25°CでTHFを溶媒として用いて反応を行ったところ、収率79%と良好な収率、期待した通りの高*trans*選択性 (1:16 dr (*cis:trans*)) でラクトン**3a**が得られた。また、種々溶媒と塩基の検討をしたところ、溶媒としてTHF、塩基としてDBUを用いた条件よりも良い結果は得られなかった。次に、2,6-ビス(ジフェニルメチル)フェニル基のパラ位に電子供与性基のメトキシ基を有する

IPr\*OMeCl C13<sup>26)</sup> と電子吸引性の塩素原子を有するIPr\*ClCl C14<sup>26)</sup> をそれぞれ合成し、検討したところ、どちらもIPr\*Cl C12と比べて同様のジアステレオ選択性を示したものの、IPr\*OMeCl C13では収率が87%と収率がわずかに向上し、一方で、IPr\*ClCl C14では収率が71%と収率がわずかに低下した。これは、*N*-アリール基のパラ位により電子供与性の強い置換基が置換されることによって、ホモエノラート等価体の反応性が上がるためと考えられる。

続いて、反応温度と触媒量について検討したところ、反応温度によるジアステレオ選択性への寄与は非常に小さく、反応温度を60 °Cに昇温することで触媒量を2 mol%まで低減しても、収率は若干低下するもののβ,γ-*trans*選択性、転換率共に満足する結果が得られた。ここで、反応温度を高くしてもジアステレオ選択性に大きな変化は見られなかったことから、本触媒反応においてジアステレオ選択性が決まる段階での反応点近傍の立体環境は高度に制御されていることが示唆された。これらの結果から本反応最適条件はIPr\*OMeCl C13 が2 mol%、DBUが25 mol%、溶媒がTHF、反応温度が60 °Cとした。

Table 2. Screening of reaction conditions for the reaction of **1a** with **2a**.<sup>a</sup>



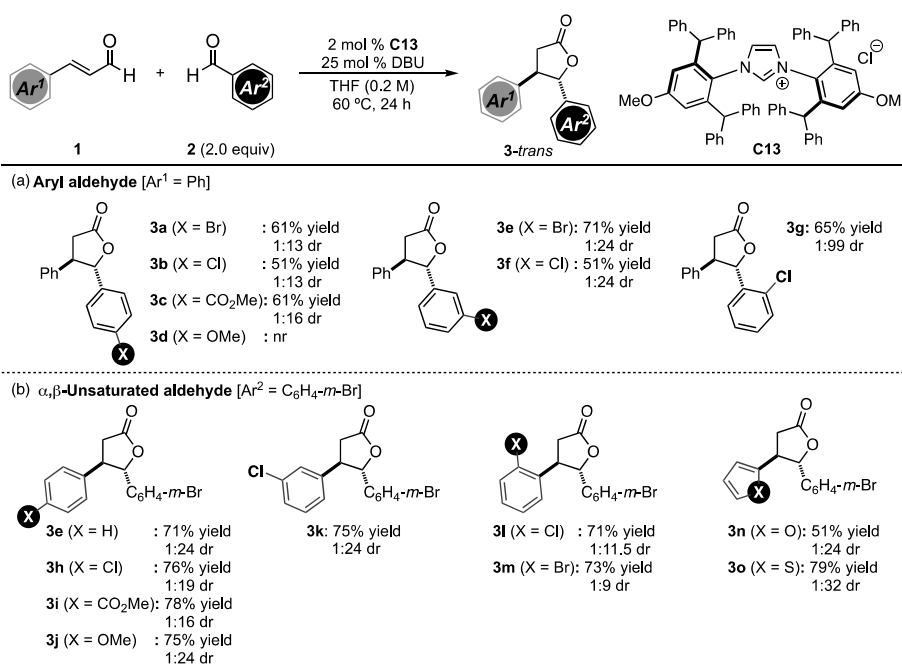
<sup>a</sup>Reaction conditions: α,β-enal (0.30 mmol), aryl aldehyde (0.60 mmol), 10 mol % precatalyst, 25 mol % DBU, and 0.2 M THF at 25 °C for 24 h. <sup>b</sup>The yield is a combined yield of both diastereomers, determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture utilizing 4-*tert*-butylanisole as an internal standard. <sup>c</sup>dr was determined by HPLC analysis of the crude mixture.

これまでの検討結果を踏まえ、最適反応条件でのα,β-不飽和アルデヒドと芳香族アルデヒドについて基質一般性を精査した (Table 3)。イミダゾリウム塩 IPr\*OMeCl C13 を 2 mol%、DBU を 25 mol%、THF 中 60 °C の条件で種々芳香族アルデヒドについて検討したところ、パラ位に置換基を有する芳香族アルデヒドでは、電子供与性基であるメトキシ基を有する芳香族アルデヒドを除き反応が進行し、中程度の収率かつ高β,γ-*trans* 選択的にラクトンが得られた (**3a-c**: 56–66%, 1:13–1:16 dr)。また、メタ

位に塩素原子または臭素原子有する芳香族アルデヒドやオルト位に塩素原子を有する芳香族アルデヒドではパラ置換型の芳香族アルデヒドと比べ、収率は同程度であるが *trans* 選択性が向上し (**3e-g**: 51–71%, 1:24–1:99 dr)、特に、*o*-クロロベンズアルデヒドを用いた場合には 1:99 dr とほぼ完全なジアステレオ選択性でラクトンが得られた。

次に、先の検討で最も良い収率でラクトンを与えた *m*-ブロモベンズアルデヒドを用いて、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドについて検討したところ、パラ位に置換基を有するシンナムアルデヒドでは、高収率かつ高 *trans* 選択的にラクトンが得られた (**3h-j**: 71–78%, 1:16–1:24 dr)。続いて、*m*-クロロシンナムアルデヒドを用いた場合には、パラ位に置換基を有する基質と同程度の収率、選択性 (**3k**: 78%, 1:24 dr) でラクトンが得られたが、オルト位に置換基を有するシンナムアルデヒドを用いたところ、収率は維持されたものの、ジアステレオ選択性がわずかに低下した (**3l-m**: 71–73%, 1:9–1:11.5 dr)。また、ヘテロ環を有する $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドにも適用可能であり、高収率かつ高 *trans* 選択性にてラクトンが得られた (**3n-o**: 51–79%, 1:24–1:32 dr)。

Table 3. Substrate scope.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reaction conditions:  $\alpha,\beta$ -enal (0.30 mmol), aryl aldehyde (0.60 mmol), 2 mol % precatalyst, 25 mol % DBU, and 0.2 M THF at 60 °C for 24 h. The yield is an isolated yield of *trans*-isomer after column chromatography. dr was determined by HPLC analysis of the crude mixture.

IMesCl **C1** と IPr\*<sup>OMe</sup>Cl **C13** のジアステレオ選択性の違いからジアステレオ選択性発現のメカニズムについての考察を示す (Figure 9)。ジアステレオ選択性の決定段階は共役型 Breslow 中間体がホモエノラート等価体として、芳香族アルデヒドと反応する段階と推測される。この時、Figure 9 に示すように IMesCl **C1** を用いた場合では比較的 *N*-アリール基が小さいため、*cis* 体、*trans* 体どちらが生成するコンフォメーション (**C** と **D**) においても芳香族アルデヒドが接近に差はほとんど生じないと考えられるが、芳香族アルデヒドのカルボニル基とおよび共役型 Breslow 中間体のエノールとの双極子-双極子相互作用を最小限になるように芳香族アルデヒドが近づくコンフォメーション (**C**) の方が有利であるため *cis* 体の生成が優先する。一方で、IPr\*<sup>OMe</sup>Cl **C13** 場合、*N*-アリール基が嵩高いため、芳香族アルデヒドと *N*-アリール基で立体反発または静電反発が生じ、芳香族アルデヒドの接近方向が IMesCl **C1** と比較して大きく制限される。その結果として、共役型 Breslow 中間体のエノールと芳香族アルデヒドのカルボニル酸素との間に水素結合が生じる *trans* 体が生成するコンフォメーション (**B**) での反応が有利となるため *trans* 体の生成が優先すると考えられる。

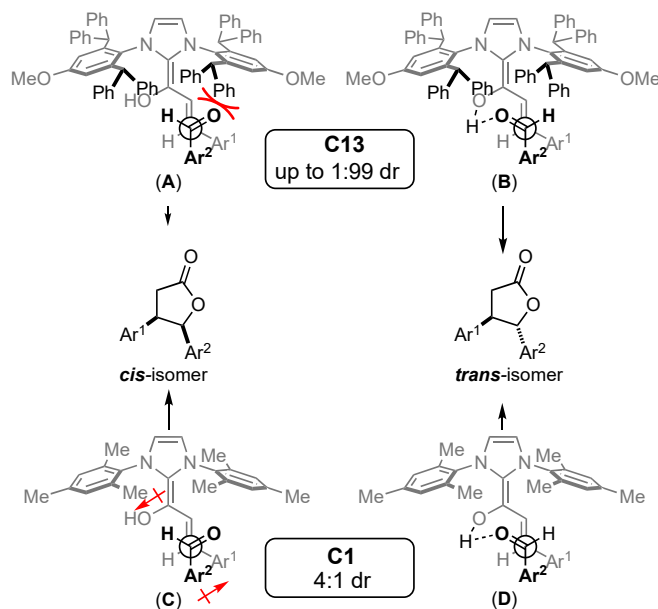


Figure 9. Possible diastereocontrol models of **C1** and **C13**.

## おわりに

本総説では、NHC 触媒反応の反応性や選択性の制御に重要な役割を持つ *N*-アリール基に着目して、その触媒活性に対する効果を引き出すことにより高活性化した NHC 触媒を創製する研究、ま

た、*N*-アリアル基の構造を効果的に活用したジアステレオ選択的な触媒反応の開発研究について記述した。本研究で得られた知見は、今後の NHC 触媒を基盤とする触媒研究において、触媒設計や反応機構解析などに有用な基礎的知見である。現在でも工業的に利用できるまで触媒活性を高めた有機分子触媒は未だ少数であるが、本知見が活かされることで真に実用的な NHC 触媒が開発され、医薬品や機能性材料の合成の加速化や低コスト化により、多くの人々の生活が豊かになる端緒となれば幸いである。

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました静岡大学大学院総合科学技術研究科 鳴海哲夫 准教授に深く心より感謝申し上げます。また、多大なるご助言、ご協力を頂いた静岡大学 渡邊修治 名誉教授、静岡大学大学院総合科学技術研究科 間瀬暢之 教授、戸田三津夫 准教授、佐藤浩平 助教に心より御礼申し上げます。また、筆者の博士課程進学において経済面を奨学生としてサポートしていただきました (公財) 天野工業技術研究所 天野奨学金に感謝申し上げます。

## 利益相反

開示すべき利益相反はありません。

## 参考文献

- 1) For selected recent review on overview of organocatalysis, see: (a) 柴崎正勝, 有機分子触媒の新展開, シーエムシー出版 (2006) (b) 丸岡啓二, 進化を続ける有機触媒-有機合成を革新する第三の触媒, (株) 化学同人 (2009) (c) 日本化学会, 有機分子触媒の化学—モノづくりのパラダイムシフト, (株) 化学同人 (2016) (d) 秋山隆彦, 有機分子触媒の開発と工業利用, シーエムシー出版 (2018) (e) Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Blackwell Science Publishers: Oxford, 2005. (f) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304. (g) Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774. (h) Xiang, S.-H.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3786.
- 2) Kyan, R.; Sato, K.; Mase, N.; Watanabe, N.; Narumi, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2750.
- 3) For selected recent reviews on NHC catalysis, see: (a) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. (b) Mahatthanachai, J.; Bode, J. W. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 696. (c) Hopkinson, M.

- N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485. (d) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307. (e) Menon, R. S.; Biju, A. T.; Nair, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 444. (f) Wang, M. H.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14912. (g) Zhang, C.; Hooper, J. F.; Lupton, D. W. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2583. (h) Chen, X.-Y.; Liu, Q.; Chauhan, P.; Enders, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3862. (i) Biju, A. T. *N-Heterocyclic Carbenes in Organocatalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2019. (j) Ishii, T.; Nagao, K.; Ohmiya, H. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5630. (k) Liu, J.; Xing, X.-N.; Huang, J.-H.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 10605.
- 4) For selected example of NHC-catalyzed reaction via acyl anion equivalent, see: (a) Murry, J. A.; Frantz, D. E.; Soheili, A.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696. (b) Trost, B. M.; Shuey, C. D.; DiNinno, F., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1284. (c) Ciganek, E. *Synthesis* **1995**, 1311. (d) Patra, A.; Mukherjee, S.; Das, T. K.; Jain, S.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2730.
- 5) For reviews on NHC-catalyzed homoenolate reaction, see: (a) Menon, R. J.; Biju, A. T.; Nair, V. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5040. (b) Wang, M.; Barsoum, D.; Schwamb, C. B.; Cohen, D. T.; Goess, B. C.; Riedrich, M.; Chan, A.; Maki, B. E.; Mishra, R. K.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4689. (c) Nair, V.; Menon, R. S.; Biju, A. T.; Sinu, C. R.; Paul, R. R.; Jose, A.; Sreekumar, V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336.
- 6) For selected examples of NHC-catalyzed reaction via azolium enolate, see: (a) He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418. (b) Zhao, X.; Ruhl, K. E.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12330. (c) Liu, K.; Hovey, M. T.; Scheidt, K. A. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4026.
- 7) For reviews on NHC-catalyzed reaction via acyl azolium, see: Mahatthananchai, J.; Bode, J. W. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 696.
- 8) (a) White, N. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14674. (b) White, N. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10112. (c) Chen, X.-Y.; Chen, K.-Q.; Sun, D.-Q.; Ye, S. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1936.
- 9) Mahatthananchai, J.; Bode, J. W. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 192.
- 10) (a) Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205. (b) Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370.
- 11) Maji, B.; Breugst, M.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6915.
- 12) Levens, A.; An, F.; Breugst, M.; Mayr, H.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3566.
- 13) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940.



- 14) For selected reviews on electronic properties of NHCs, see: (a) Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313. (b) Nelson, D. J.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6723. (c) Huynh, H. V. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9457.
- 15) Cha, J. S.; Lee, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 1260.
- 16) (a) Collins, C. J.; Bowman, N. S. *Isotope Effects in Chemical Reactions*; Van Nostrand Reinhold Co.: New York, 1970. (b) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A*; Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000, 332.
- 17) Kyan, R.; Kitagawa, Y.; Ide, R.; Sato, K.; Mase, N.; Narumi, T. *Tetrahedron* **2021**, *91*, 132191.
- 18) For selected example, see: (a) Heinonen, S.; Nurmi, T.; Liukkonen, K.; Poutanen, K.; Wähälä, K.; Deyama, T.; Nishibe, S.; Adlercreutz, H. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 3178. (b) Sibi, M. P.; Liu, P.; Ji, J.; Hajra, S.; Chen, J.-x. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1738. (c) Shiomi, K.; Ui, H.; Suzuki, H.; Hatano, H.; Nagamitsu, T.; Takano, D.; Miyadera, H.; Yamashita, T.; Kita, K.; Miyoshi, H.; Harder, A.; Tomoda, H.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 50. (d) Seitz, M.; Reiser, O.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 285. (e) Takano, E. *Curr. Opin. Microbiol.* **2006**, *9*, 287. (f) Amancha, P. K.; Liu, H.-J.; Ly, T. W.; Shia, K.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3473. (g) Sandhu, H. S.; Sapra, S.; Gupta, M.; Nepali, K.; Gautam, R.; Yadav, S.; Kumar, R.; Jachak, S. M.; Chugh, M.; Gupta, M. K.; Suri, O. P.; Dhar, K. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5626. (h) Teplitski, M.; Mathesius, U.; Rumbaugh, K. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 100. (i) Lv, L.; Shen, B.; Li, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4164. (j) Yang, H.; Gao, Y.; Qiao, X.; Xie, L.; Xu, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3670. (k) Nallasivam, J. L.; Fernandes, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 708.
- 19) Snead, O. C. I.; Gibson, K. M. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *352*, 2721.
- 20) Zhangabylov, N. S.; Dederer, L. Y.; Gorbacheva, L. B.; Vasil'eva, S. V.; Terekhov, A. S.; Adekenov, S. M. *Pharm. Chem. J.* **2004**, *38*, 651.
- 21) For selected examples, see: (a) Zeller, M. A.; Riener, M.; Nicewicz, D. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4810. (b) Klosowski, D. W.; Hethcox, J. C.; Paull, D. H.; Fang, C.; Donald, J. R.; Shugrue, C. R.; Pansick, A. D.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5954. (c) Kim, S. J.; Lough, A. J.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13799. (d) Griswold, J. A.; Johnson, J. S. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11614. (e) Zhang, M.; Li, T.; Cui, C.; Song, X.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2266.
- 22) For review on NHC-catalyzed syntheses of  $\gamma$ -butyrolactones, see: Murauski, K. J. R.; Jaworski, A. A.; Scheidt, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1773.
- 23) (a) Tewes, F.; Schlecker, A.; Harms, K.; Glorius, F. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4593. (b) Matsuoka,

Y.; Ishida, Y.; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2985. (c) Strand, R. B.; Helgerud, T.; Solvang, T.; Dolva, A.; Sperger, C. A.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1350. (d) Hasegawa, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 294.

24) Nair, V.; Vellalath, S.; Poonoth, M.; Suresh E.; Viji, S. *Synthesis* **2007**, 3195.

25) Goodman, C. G.; Walker, M. M.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 122.

26) For synthesis of imidazolium salts **C12-14**, see: (a) Meiries, S.; Speck, K.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2013**, *32*, 330. (b) Hans, M.; Lorkowski, J.; Demonceau, A.; Delaude, L. *Belstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2318.