N-ヘテロ環状カルベンによる
マイケル受容体の極性転換反応の開発

Development of umpolung reactions of Michael acceptors
mediated by N-heterocyclic carbene

平成 27 年度

名古屋工業大学大学院
工学研究科
物質工学専攻

加　藤　輝 将

目次

目次 …… - 1 -

第一章　緒言 …… - 3 -

第１節　N-ヘテロ環状カルベン(NHC) …… - 3 -

第２節　N-ヘテロ環状カルベンの主要な 3 用途 …… - 7 -

第３節　N-ヘテロ環状カルベンとマイケル受容体との反応 …… - 12 -

第４節　本研究の目的 …… - 18 -

第５節　参考文献 …… - 20 -

第二章　N-ヘテロ環状カルベン触媒によるメタクリル酸メチルの
Tail-toTail 二量化反応：反応機構の実験的手法による解明 …… - 25 -

第１節　諸言 …… - 27 -

第２節　結果と考察(1). deoxy-Breslow 反応中間体と律速段階 …… - 34 -

第３節　結果と考察(2). プロトン移動機構 …… - 43 -

第４節　推定される反応機構とベンゾイン縮合との比較 …… - 47 -

第５節　結論 …… - 50 -

第６節　実験項 …… - 52 -

第７節　参考文献 …… - 65 -

第三章　N-ヘテロ環状カルベン/ブレンステッド酸の協奏的機能触媒よる
メタクリロニトリルの Tail-toTail 二量化反応 …… - 67 -

第１節　諸言 …… - 69 -

第２節　結果と考察(1). 適用範囲の検討 …… - 73 -

第３節　結果と考察(2). 反応機構の考察 …… - 78 -

第４節　結果と考察(3). アルコールの添加効果の考察 …… - 81 -

第５節　結論 …… - 85 -

第６節　実験項 …… - 86 -

第７節　参考文献 …… 95 -

第四章　N-ヘテロ環状カルベンと水による水素移動還元反応 …… 99 -

第１節　諸言 …… 101 -

第２節　結果と考察(1). 適用範囲の検討 …… 105 -

第３節　結果と考察(2). 反応機構の考察 …… 110 -

第４節　結論 …… 113 -

第５節　実験項 …… 114 -

第６節　参考文献 …… 151 -

第五章　N-ヘテロ環状カルベンの酸化による縮合反応 …… 155 -

第１節　諸言 …… 157 -

第２節　結果と考察(1). 反応条件の検討 …… 165 -

第３節　結果と考察(2). 反応基質の適用範囲 …… 169 -

第４節　結果と考察(3). 反応機構の考察 …… 174 -

第５節　結論 …… 175 -

第６節　実験項 …… 176 -

第７節　参考文献 …… 204 -

第六章　総括 …… 207 -

第七章　出版論文 …… 209 -

第一章 諸言

第 1 節　N-ヘテロ環状カルベン(NHC)

第 1 項. カルベンについて

通常の分子は原子の周りに荷電子が 8 個存在し､オクテット則を満して安定に存在する。しかし、クロロホルムに強塩基を作用させることなどで得られるジクロロカルベンは荷電子が 6 個しか持たない化学種である(Figure 1)。このオクテット則を満たさない原子はカルベン炭素と呼ばれ、空の p 軌道を持つにもかかわらず非共有電子対を有するという特異な状態であるため非常に不安定である。カルベンの概念は 1850 年前後から提唱[1]され、ジクロロカルベンなどのカルベン種はシクロプロパンの合成[2,3]などの反応に利用されてきた。しかしながら、カルベンは不安定な反応中間種として概念的に考えられてきたものであり、実際に単離し解析した例は存在しなかった。

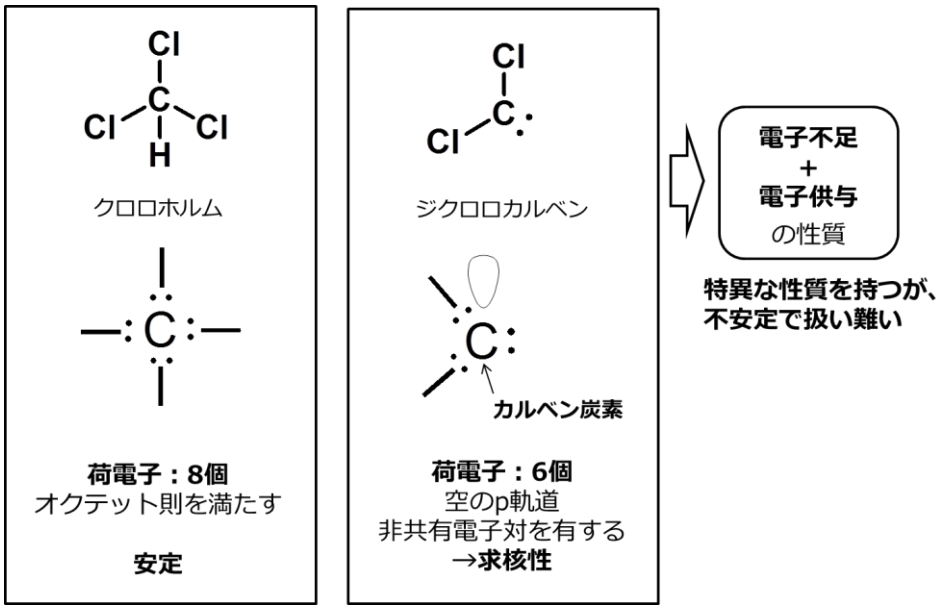


Figure 1. 通常の炭素原子とカルベン炭素

第 2 項. カルベンの単離: N-ヘテロ環状カルベン(NHC)

1991 年、Arduengo III らのグループはカルベン炭素の単離に成功し、X 線により構造決定を行った[4]。彼らは複数の手法を組み合わせることで不安定なカルベンを安定化させ、不活性ガス雰囲気下では安定に存在可能な物質を合成した(Figure 2)。以下にその手法を示す。

(i) カルベン炭素に結合している原子を窒素に変更した。窒素原子が有するπ電子をカルベン炭素が持つ空のπ軌道に供与させ、同時にカルベン炭素が有するσ電子を窒素原子の高い電気陰性度により吸引することで安定化を図った。
(ii) 環化構造としヒュッケル則を満たすようにした。芳香族性を持たせることでカルベン炭素周囲のπ軌道を同一平面上に並べ、窒素原子によるπ電子の供与効果を最大限に活用できるようにした。
(iii) 窒素原子上に嵩高い置換基を配置した。アダマンタンなどカルベン炭素の周りに立体障害の大きい基を導入し、カルベン中心の反応性を下げることで安定化させた(速度論的安定化)。

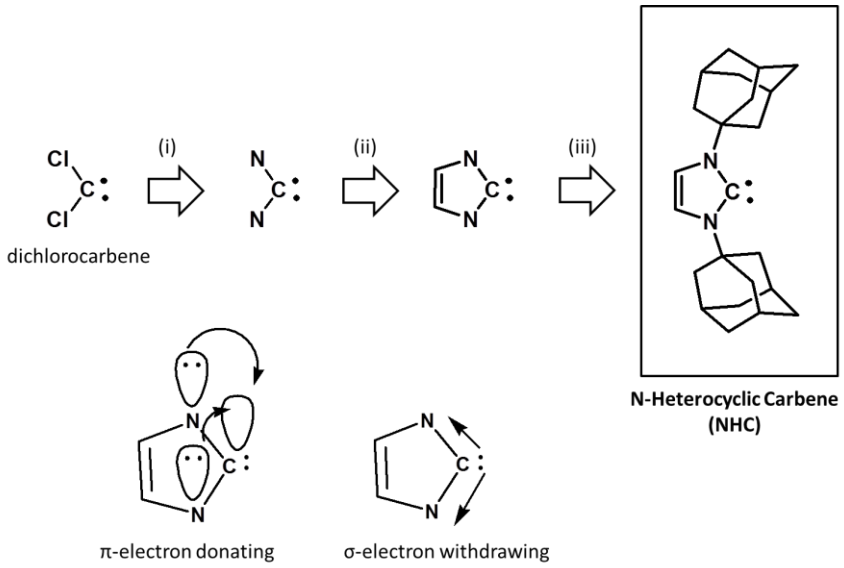


Figure 2. N-ヘテロ環状カルベンとその安定化手法

単離されたカルベン種は、その構造的特徴から N-ヘテロ環状カルベン(N-Heterocyclic Carbene, NHC)と呼ばれた。構造の例としては以下の Figure 3 のような構造が挙げられる。ここで示した 3 種の構造については、特に決まりがない場合、以降左から TPT、IMes、IDipp と呼称する。

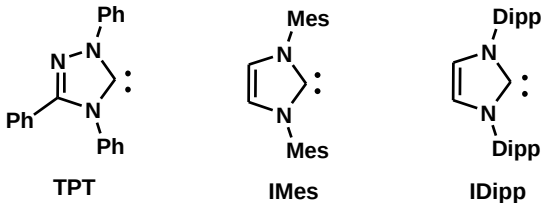


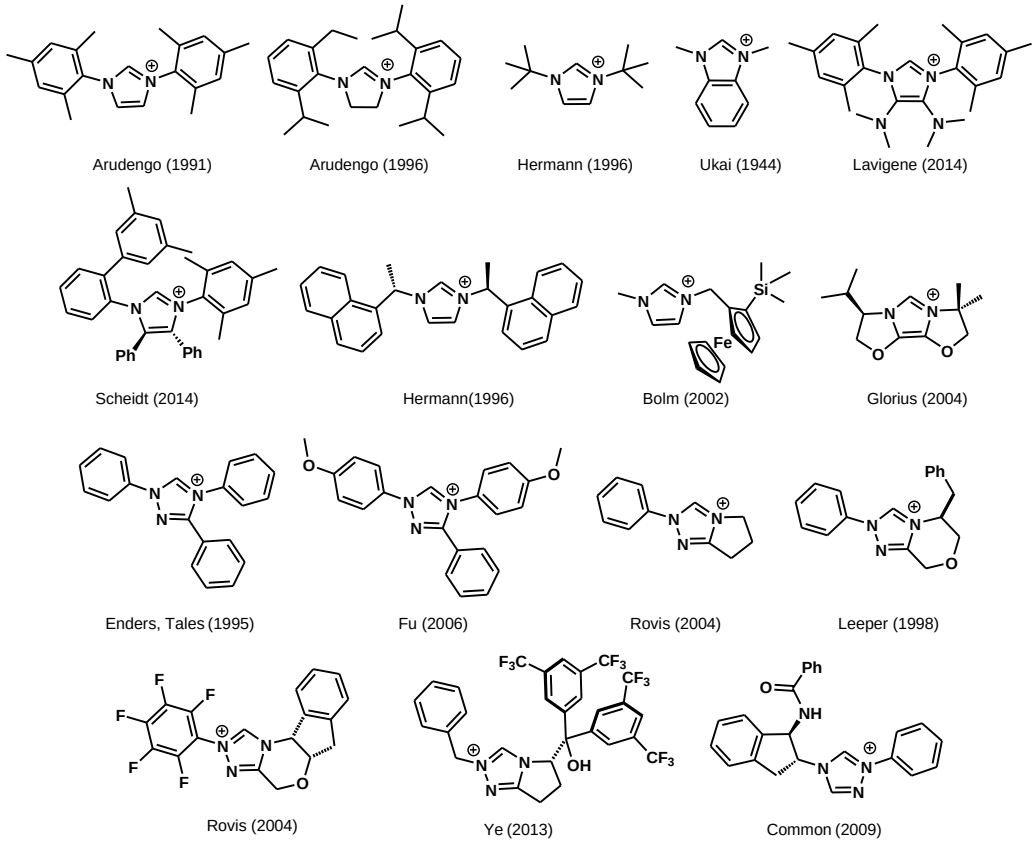
Figure 3. NHC の構造

第 3 項. N-ヘテロ環状カルベンの応用

NHC の単離により、それを用いた化学が大きく発展した。NHC はホスフィン類との電子状態の類似性が指摘されていたが、NHC の優れた特徴が多く発見され、現在では金属配位

子としては一般的に利用されるようになった。また、電子ドナー性が非常に強いという特徴[5]から、電子不足なために不安定な結合を安定化させることなどにも利用されている。これによりホウ素-ホウ素三重結合の解析が可能になるなど、現代の化学の発展に大いに寄与した。また、有機分子触媒への利用も盛んに行われ、キラルな NHC により高収率、高選択的な反応が数多く開発されている。これらの NHC の利用法に関しては、第 2 節で詳しく述べる。

NHC を用いた研究が盛んになるにつれて、多種多様な NHC が合成されるようになった。現在では環骨格がイミダゾール型、トリアゾール型、チアゾール型の 3 種が主流となり、様々な置換基がその目的に適合するように導入されてきた[6](Figure 4)。また、NHC 研究の発達により、近年では従来とは異なった構造を有するカルベンの合成も行われている[7-11](Figure 5)。



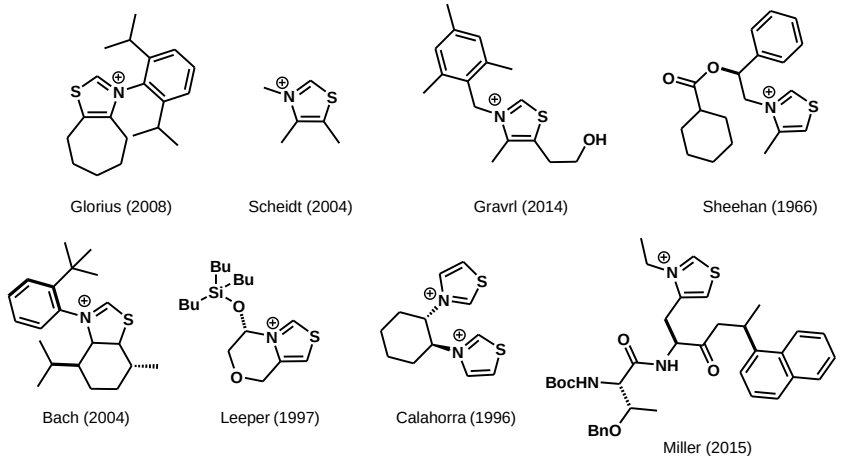


Figure 4. 合成された様々な NHC 前駆体の一例(*総説 6a から抜粋)

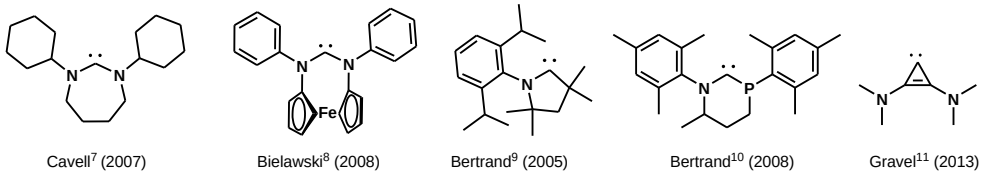
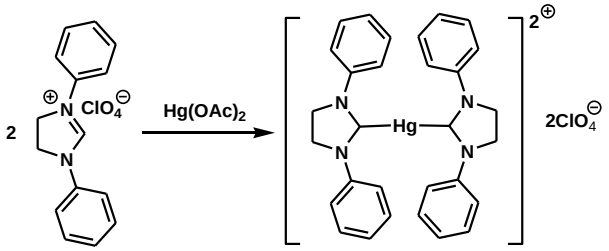


Figure 5. 特殊な構造のカルベンの一例

第 2 節　N-ヘテロ環状カルベンの主要な 3 用途

第 1 項. 遷移金属触媒の配位子

NHC の最大の用途は、遷移金属触媒の配位子としての利用である。金属触媒における配位子は反応溶液への錯体の溶解性を向上させるほか、反応性や選択性のコントロールを行うなど多くの働きを行うため重要な因子である。近年では不斉合成をはじめとする精密合成が合成化学の研究分野において重要な地位を占めるようになっていることから、その主幹を担う配位子の意義は大きなものになっている。NHC 配位子の例は NHC 単離以前から存在し、1968 年に Wanzlick[12] と Öfele[13] らにより報告されている (Scheme 1)。



Scheme 1. NHC と酢酸水銀(II)による錯体形成

この報告では、カルベンが金属と錯体を形成することが明示されていた。その後も研究が行われ、1972 年に Lappert らがその総説を報告した [14]。カルベン(NHC 以外のものも含む)は Cr、Mo、W、Fe、Rh などと多くの金属と錯体を形成することが報告された。しかしながら当時はカルベンに関する知見も少なく、NHC 構造のライブラリーも少なかったことから一般化しなかった。しかしながら、1991 年に NHC の単離が報告されると様々な性質の解明が詳細に行われるようになり、また多くの NHC が合成されることで配位子として再び脚光が当てられることになった。当初 NHC はその電子状態の類似性からホスフィン系配位子の単なる代用品として考えられていた [15] が、性質の調査が進むことでホスフィン類と比べて優れた点を有していることが明らかになった。NHC は他の配位子に比べて以下の優位な点を持つ。①NHC の高い σ-ドナー性 [5] により金属触媒の反応性をより向上させる。このドナー性はホスフィン配位子よりも強い。②金属-配位子間の結合距離が短くかつ結合力も強いため [16] 熱や酸化に対する安定性が高く分解し難い。③Mg, Ru, Os, Co, Ir, Rh, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au など非常に多くの金属と安定な錯体を形成する。④合成が比較的容易で原料も一般的な物質が多いため、多種多様な構造が合成可能である、などである。1995 年に Heck 反応の Pd 触媒の配位子としてはじめて安定カルベンを利用した NHC 配位子が有効に利用された [17]。これ以降 NHC 配位子は従来主流であったホスフィン配位子よりも良好な結果をもたらす場合が多く、現在では一般的に利用されるようになった。NHC 配位子の代表的な例としては、オレフィンメタセシス反応の触媒である Grubbs 触媒が挙げられる (Figure 6)。

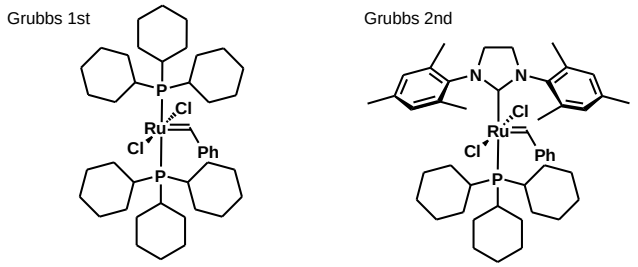


Figure 6. 第一世代(左)と第二世代(右)の Grubbs 触媒

第一世代 Grubbs 触媒[18]の配位子は２つのトリシクロヘキシルホスフィンが用いられていた。その一つを NHC に交換する[19]と触媒の反応性と安定性が向上した。第二世代 Grabbs 触媒はオレフィンメタセシスの一般的な触媒になっている。この例をはじめとして、現代では化学合成の際の金属触媒の配位子に数多くの NHC が導入され、またそれぞれの反応に併せて構造のチューニングが行われている[20]。特に、不斉合成や精密重合などの構造制御のために用いられている。

第 2 項. p-ブロック元素の配位子

NHC の有する強い電子供与性により、電子不足のために不安定な化学種を安定化させることができる。P-P 二重結合、Si-Si 二重結合、B-B 単結合、二重結合または三重結合などは電子不足であるため不安定な結合である。これらに電子を供与して安定化させて、それらの結合の解明なされてきた。金属で還元して電子を与える、芳香族化合物を結合させる、または窒素やリンなどを配位させるなど様々な手法が検討され、Si-Si 二重結合[21]や B-B 単結合[22]などの安定化が達成された。近年、IDipp などの NHC を配位させることでより効果的な電子供与を行い、酸化数が 0 の純粋な P-P 単結合[23]、Si-Si 二重結合[24]、B-B 三重結合[25]分子の合成・単離を達成した(Figure 7)。

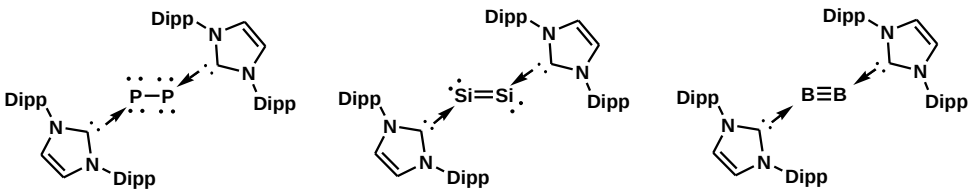


Figure 7. NHC による不安定な電子不足分子の安定化

また、NHC を配位させることで曲がった非環状アレンの合成[26]や、安定なボリルアニオンの単離[27]の合成など、これまでに NHC の強力な電子供与効果を利用した興味深い反応が多く報告されている(Figure 8)。

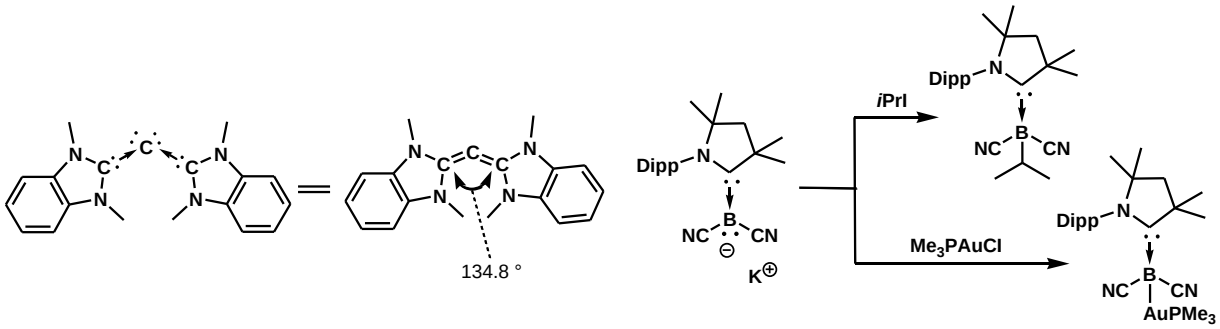
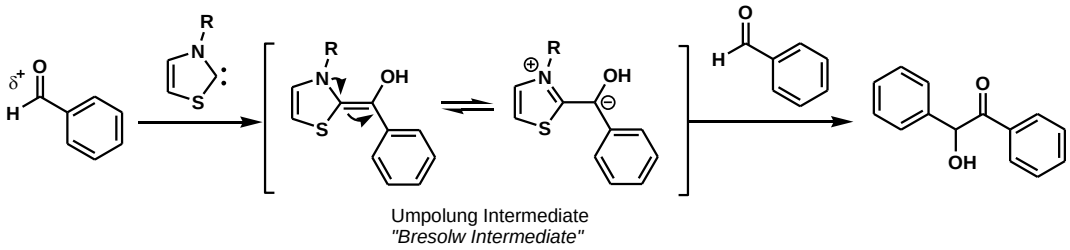


Figure 8. NHC の配位によるアレン合成と安定なボリルアニオンの合成

第 3 項. 有機分子触媒：アルデヒドの極性転換反応

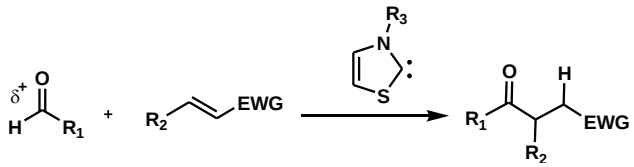
NHC は有機分子触媒としても利用されている。主要な利用法はアルデヒドの極性転換反応である。

1943 年に Ukai らが見出したチアミン塩酸塩(Vitamin B1)触媒によるベンズアルデヒドの二量化反応が最初の報告である[28]。これは、NHC がアルデヒドに付加して極性転換中間体である Breslow 反応中間体を経た反応であると考察された[29]。この反応の詳細については第二章で述べる。



Scheme 2. NHC によるベンゾイン縮合反応

1976 年、この Breslow 反応中間体と電子不足オレフィン類が反応して生成物を与える反応が Stetter により報告された[30](Scheme 3)。



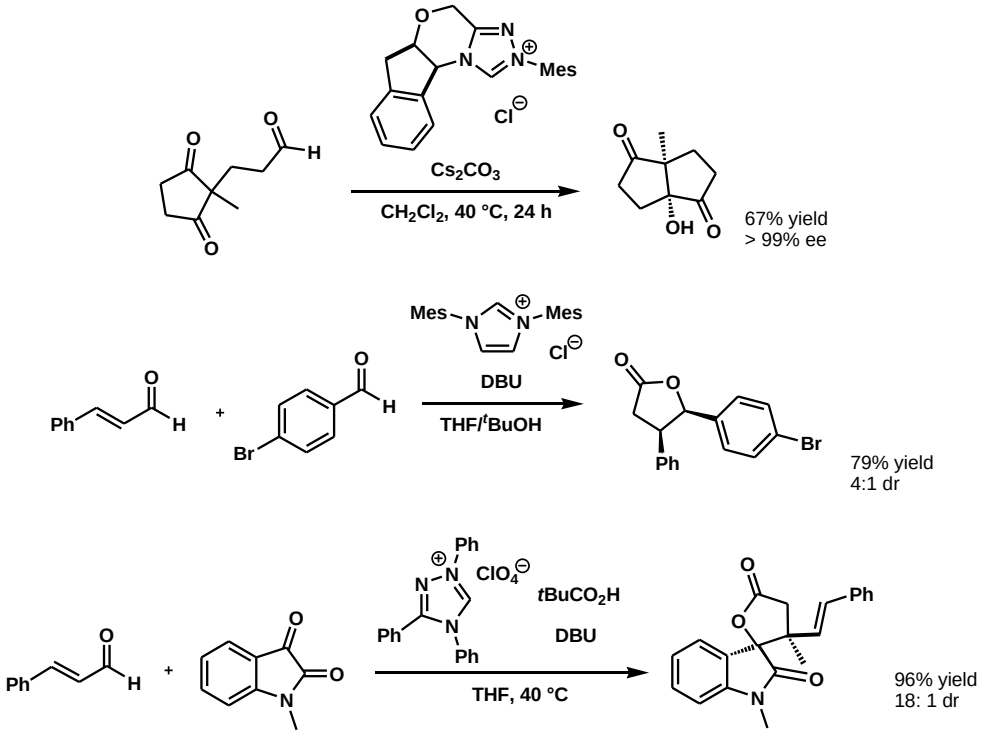
Scheme 3. NHC によるアルデヒドと電子不足オレフィン類の反応(Stetter 反応)

この分野の研究も NHC 単離報告以降盛んに行われるようになり、これら 2 つの反応を主体とした様々な分子の合成研究が行われてきた [31-37] (Scheme 4, Scheme 5)。

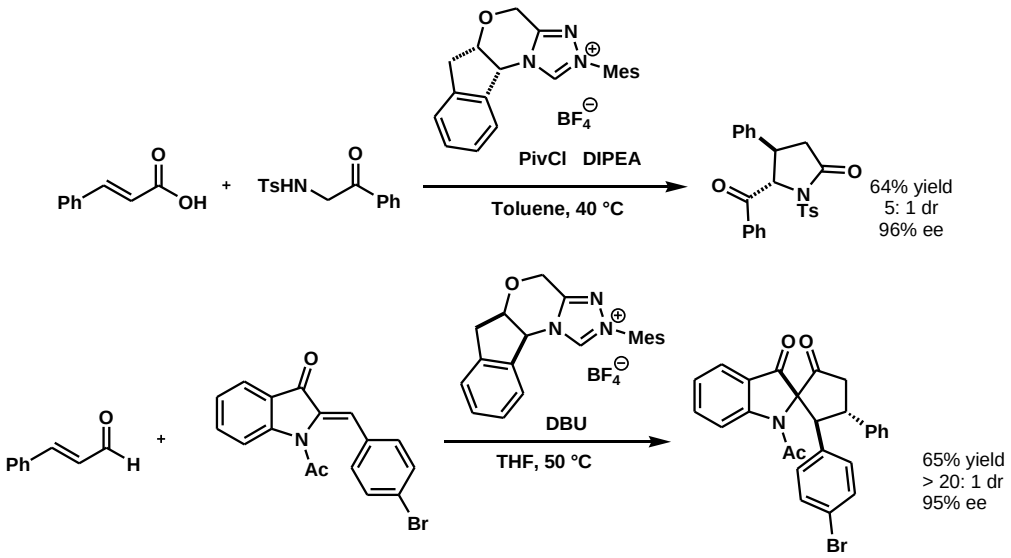
NHC によるアルデヒド極性転換を経た反応は、以下の利点を有する。: ①ほとんどの反応が温和な条件で進行し、②様々な構造のキラル NHC の導入が容易であるため、高選択的な不斉合成が可能である。また、③極性転換した炭素が反応後には求電子的な状態に戻るので環化反応が行いやすい。

生理活性物質の多くは主骨格に環構造を持つことが多いため、高い立体制御を行いながらその構造を構築できるこの手法は有力な合成手法である。実際に、天然物の合成ルートに NHC 触媒反応を用いた報告も存在する [37]。

近年では、NHC と別の触媒との組み合わせによる協奏的触媒反応(第三章で述べる)や、特定の反応用にチューニングした構造の NHC を用いた反応開発など、その反応手法は多様化しつつある。しかしながらベンゾイン縮合、ステッター反応の反応機構の詳細や Breslow 反応中間体の単離・解析などの部分では完全に議論が決着していないという状況でもある(第二章で詳説)。加えて、環骨格構造と N 上の置換基が反応に及ぼす具体的な効果、差異などについても不明な点が多いなど、反応の原理的な部分の多くは依然としてブラックボックスである。



Scheme 4. NHC によるアルデヒド極性転換反応を経た反応の例(1)



Scheme 5. NHC によるアルデヒド極性転換反応を経た反応の例(2)

さらに問題点を挙げると、NHC で極性転換を行い、それを広い反応へ応用できる物質は現状ではアルデヒド類に限られていることである。アルデヒド炭素に限らず、NHC が求核攻撃できる炭素が他に複数存在する可能性は高い。そのため、有機分子触媒の分野は他 NHC 研究と比べて最も発展可能性が最も見込める領域である。

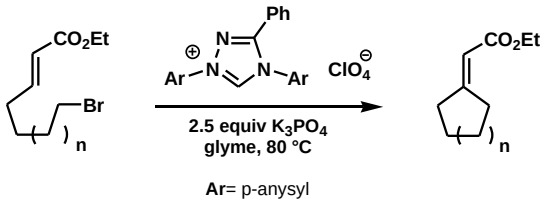
NHC による触媒反応は他にもアルデヒド極性転換体の酸化を経た反応(第六章で詳説)[37]、NHC-ボラン錯体の反応[38]、エステル交換反応[39]など[40]が知られているが、それらはアルデヒド極性転換の報告数に比べては圧倒的に少ない。

第 3 節　N-ヘテロ環状カルベンとマイケル受容体との反応

前述の通り、NHC により極性転換可能反応に用いられる反応基質は当初から現在まで一貫してアルデヒドが主流であるが、それ以外にはマイケル受容体類の極性転換反応の報告例がある。本節では NHC とマイケル受容体類の反応を、極性転換を経ない反応も含めて紹介する。

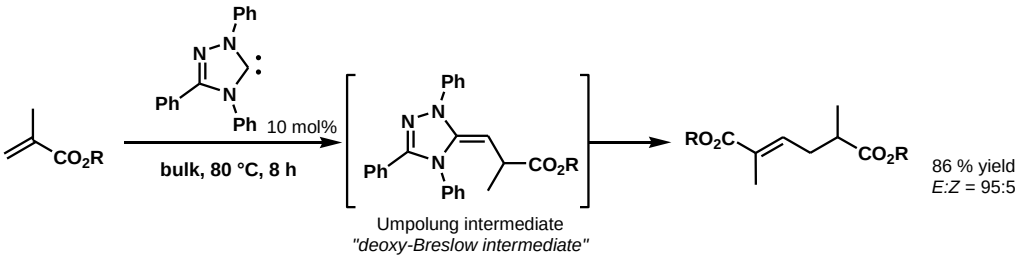
第 1 項. NHC によるマイケル受容体類の Tail-to-Tail 二量化反応

2006 年、Fu[41] らは NHC により α, β-不飽和カルボニル（マイケル受容体）が極性転換し、分子内環化反応が触媒的に進行することを見出した（Scheme 6）。NHC が α, β-不飽和カルボニルの β 炭素に Michael 付加反応し、β 炭素が極性転換した反応中間体を形成するという機構が推定された。これまで報告された NHC の極性転換反応はアルデヒドに起因するものであり、この報告は NHC がマイケル受容体を極性転換した初めての例である。



Scheme 6.マイケル受容体の極性転換による分子内環化反応

2011 年、我々[42]、Glorius[43] らはメタクリル酸エステル類が Tail-to-Tail で二量化反応が触媒的に高収率、高選択的に進行することを見出した（Scheme 7）。これはマイケル受容体の極性転換を経た分子間反応の最初の報告例である。これらの反応における中間体は、アルデヒド由来の Breslow 反応中間体とは異なるが、その構造は類似している。このことから、この極性転換中間体は deoxy-Breslow 反応中間体と名づけられた。



Scheme 7. マイケル受容体の極性転換によるメタクリル酸エステル類の Tail-to-Tail 二量化反応

2013 年に我々がその反応機構を実験的に明らかにした。(第二章 [44])。また、Tang らはこの機構を計算化学的[45] な観点から明らかにした。両者の実験結果はおおよそ一致していた。

また、2014 年に Glorius らは電子不足スチレン、ビニルピリジン類の Tail-to-Tail 二量化反応を達成した [46](Figure 9)。

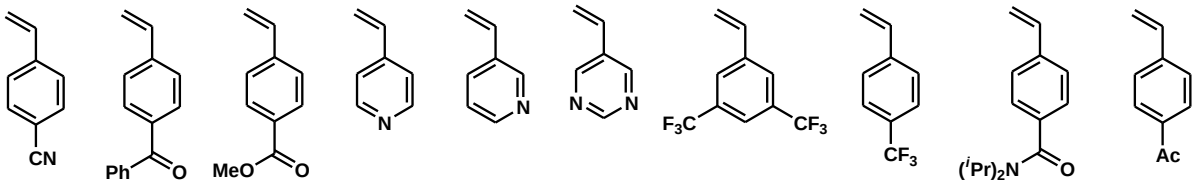


Figure 9. NHC によるスチレン類の Tail-to-Tail 二量化反応の適応基質

一方、2015 年に我々のグループはアクリル酸エステル、アクリロニトリル、アクリルアミド類の Tail-to-Tail 二量化反応を見出した [47](Figure 10)。反応を 150℃と高温で行うことで二量化反応を達成した。エステルの立体障害が大きなアクリル酸エステルで Tail-to-Tail 二量化反応が効率よく進行し、またメタクリロニトリルの二量化反応(第三章)[48] と同様に、NHC とアルコールとの協奏的な触媒反応により反応性のさらなる向上を見出した。

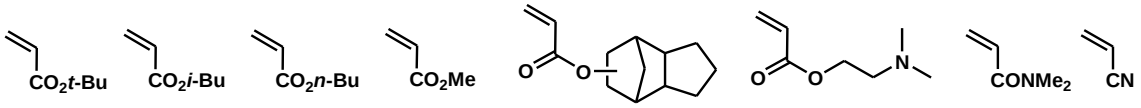
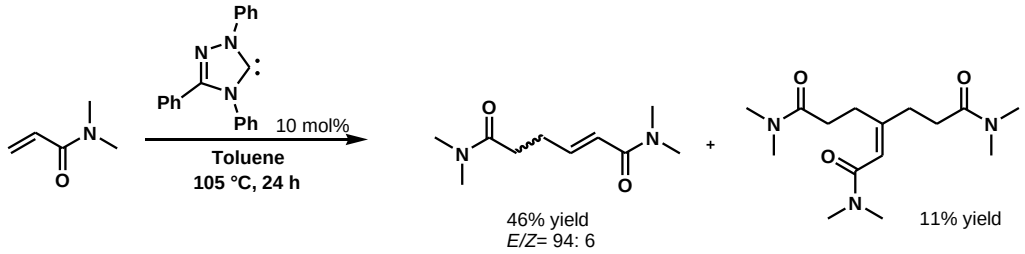


Figure 10. NHC によるアクリル酸エステル類 Tail-to-Tail 二量化反応の適応基質

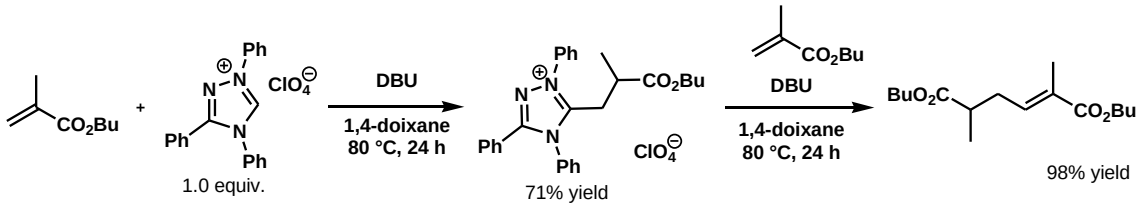
加えて、同年に Berkessel らは *N,N*-ジメチルアクリルアミドの Tail-to-Tail 二量化反応を報告した [49](Scheme 8)。この反応は、アクリルアミド Tail-to-Tail 二量体以外にも三量化物の生成も確認された。



Scheme 8. *N,N*-ジメチルアクリルアミドの Tail-to-Tail 二量化反応

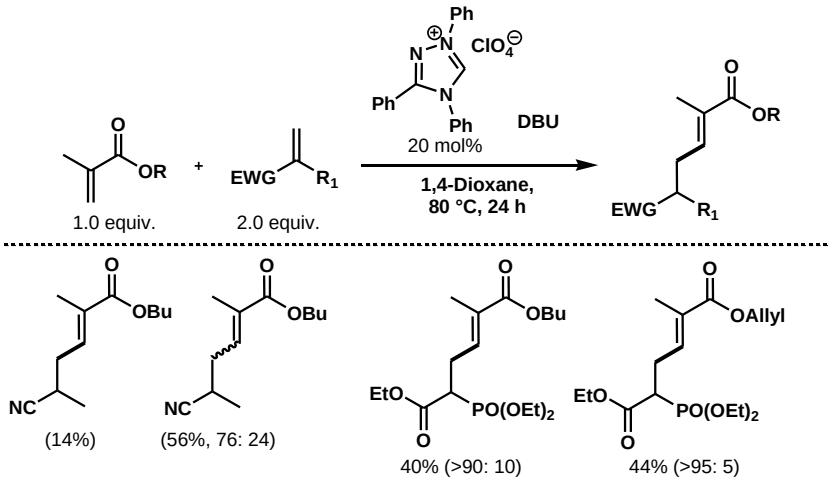
これらの NHC 触媒によるマイケル受容体の Tail-to-Tail 二量化反応の進行には、総じて高い反応温度が必要である。

また、触媒的ではない反応については、2011 年の Glorius[45] らの報告によれば、NHC とメタクリル酸エステルの 1:1 中間体の塩を単離し、それを用いて化学量論的な二量化反応を行った(Scheme 9)。



Scheme 9. NHC とメタクリル酸ブチルの等量反応によるプロトン付加型の中間体合成と、それを用いた単独二量化反応

また、彼らはメタクリル酸エステルとメタクリロニトリルなど他のマイケル受容体との触媒的クロスカップリング反応を行った。2 つの反応基質の量比を変えて反応させ、それぞれのクロスカップリング体を得た(Scheme 10)。

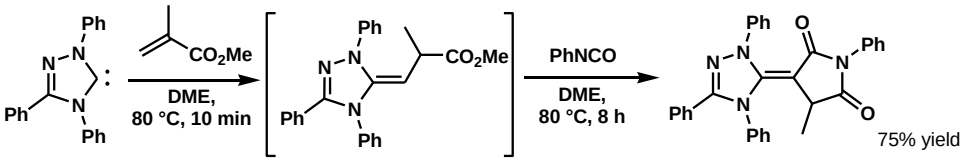


Scheme 10. メタクリル酸エステルと他のマイケル受容体との触媒的クロスカップリング反応

この際、生成物の共二量体の異性化反応などが観察されたが、メタクリロニトリルの単独二量体は監察されなかった。このことから、彼らは「メタクリロニトリルは極性転換に向いていない基質である」と結論付けた。

第 2 項. NHC 触媒とマイケル受容体の、Tail-to-Tail 二量化を除く反応

NHC とマイケル受容体は、前述の二量化反応以外にも数例の報告がある。2012 年に我々のグループは NHC と MMA の deoxy-Breslow 反応中間体と(チオ)イソシアネート類との三成分反応を見出した(Scheme 11)[50]。



Scheme 11. NHC と MMA、イソシアネートの三成分反応

さらに、Mayr らが実験的/計算化学的に deoxy-Breslow 反応中間体の反応性を調査した[51]。NHC 自体の反応性は、飽和型イミダゾール NHC が最も高いが、deoxy-Breslow 反応中間体自体では最も低くなるなどの結果が示された(Figure 11)。この際の中間体は NHC とハロゲン化ベンジル類から合成された[52]ものを使用していた。

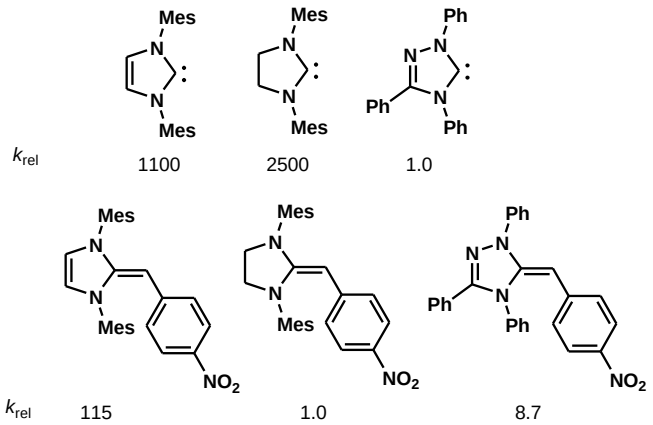
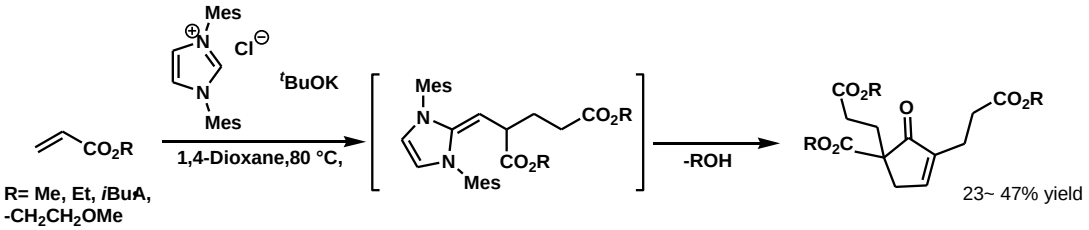


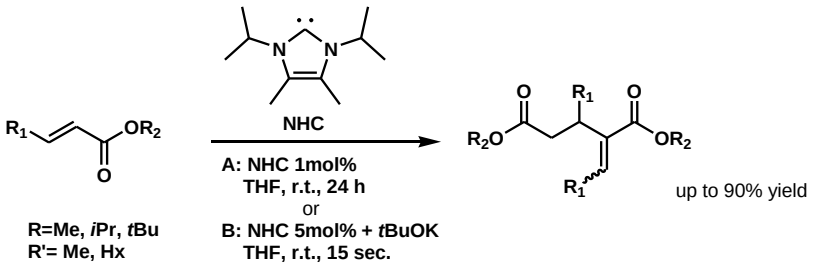
Figure 11. Mayr が示した NHC と deoxy-Breslow 中間体の反応性比(k_{rel})

2013 年に我々らのグループがイミダゾール型 NHC によるアクリル酸エステル類の触媒的環化四量化反応を見出した[53](Scheme 12)。これは NHC と、アクリル酸エステル類 2 分子が Hrad-to-Tail 型に付加した中間体を形成し、その後もう 2 分子のアクリル酸エステルが反応しアルコールが脱離する機構が推定された。



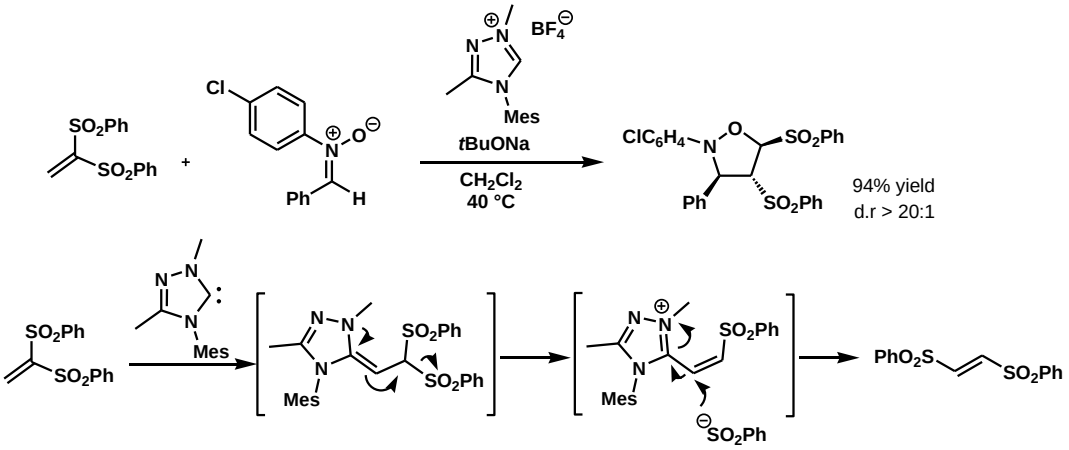
Scheme 12. NHC 触媒によるアクリル酸エステル類の環化四量化反応

また、Waymouth らは 2015 年に NHC 触媒によるクロトン酸エステル類の Head-to-Tail 二量化反応を見出した[54](Scheme 13)。



Scheme 13. NHC 触媒によるクロトン酸エステル類の Head-to-Tail 二量化反応

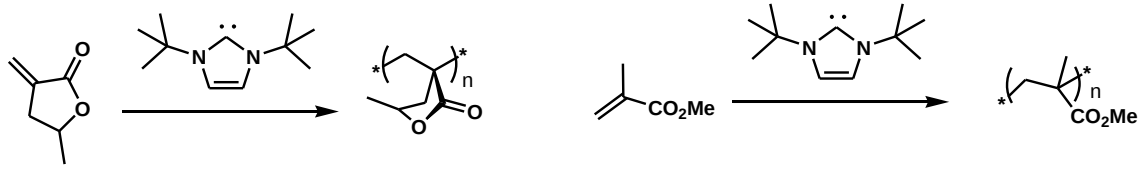
Schiedt らは NHC 触媒を用いて 1,1-ビス(フェニルスルホニル)エチレンと *N*-アリルニトロンの反応によるオキサゾリジン骨格の合成を達成した[55](Scheme 14)。この反応はビニルスルホンと NHC が deoxy-Bresolw 型の極性転換中間体を形成する反応であるが、この中間体が 1,2-転移反応に寄与して反応が進行するという機構であることが考察された。



Scheme 14. NHC によるオキサゾリジン骨格の合成と、
1,1-ビス(フェニルスルホニル)エチレンの極性転換を経た 1,2-転移反応

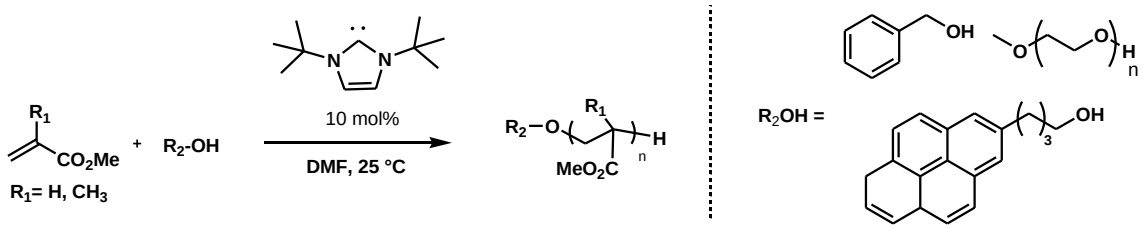
第 3 項. 高分子合成への応用

NHC とマイケル受容体類の反応は高分子の分野にも応用されている。2012 年に Chen らがジ-*tert*-ブチルイミダゾール型 NHC を用いてγ-メチル-α-メチレン-γ-ブチロラクトン(MMBL)とメタクリル酸メチルの重合反応を報告した[56](Scheme 15)。彼らは触媒構造の違いにより基質の反応性の制御(重合、二量化または中間体で停止)を行った。この重合反応は、NHC のオレフィン部位への共役付加により開始していることが考察された。



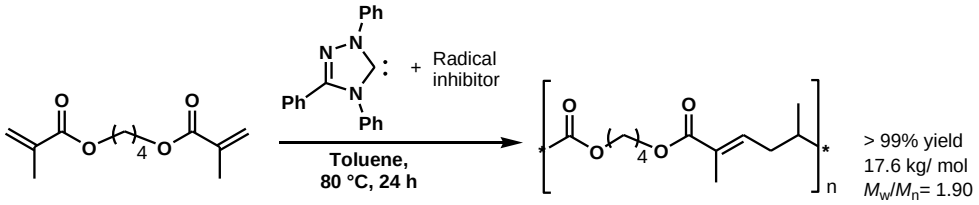
Scheme 15. Chen らによる NHC 開始による MMBL と MMA の単独重合反応

この重合に関しては、類似の報告が 2015 年に Taton らによって報告された(Scheme 16)[57]。アクリル酸メチルやメタクリル酸メチルに関して、同様の重合反応が前述の報告と同じジ-*tert*-ブチルイミダゾール型 NHC を用いて制御されて進行するというものである。彼らは開始反応が NHC のオレフィンへの付加でなく、NHC により活性化されたアルコールがオレフィン部位に共役付加反応を起こすことで開始される機構を示唆したため、Chen らの報告とは異なるものであった。



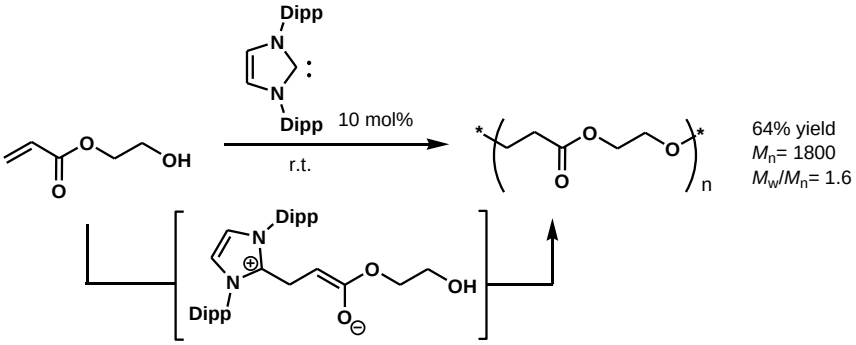
Scheme 16. Taton らのアルコール開始による重合反応

また、Chen らはメタクリル酸エステル 2 分子をアルキル鎖で繋いだ化合物を合成し、NHC で二量化反応させることで高分子を合成した [58](Scheme 17)。ラジカル禁止剤を加えることでビニル重合を抑え、目的のポリエステルの合成を達成することができた。



Scheme 17. ジメタクリル酸エステルの水素移動重合

一方我々のグループは、アクリル酸 2-ヒドロキシエチルなどの、アルコキシ基含有アクリル酸エステル類が NHC 触媒により水素移動重合が進行することを見出した [59](Scheme 18)。



Scheme 18. NHC 触媒によるアクリル酸 2-ヒドロキシエチルの水素移動重合

この反応は、NHC がマイケル受容体に付加し、プロトン移動によりアルコキシドが生成する。その後それがオレフィン部位にオキサマイケル付加反応を起こる機構が推定された。

第 4 節　本研究の目的

アクリル酸メチルやメタクリロニトリルなどのマイケル受容体は、二重結合部位とそこに直接結合した電子吸引性官能基から成るシンプルな化合物であるため、合成化学的に優れた原料として産業や研究の分野で広く利用されてきた。しかしながら、マイケル受容体は完全に自由な構造変換が達成されていない。その構造変換手法は、(1) β 炭素への求核剤の直接導入、(2) Morita-Baylis-Hillman 反応による α 炭素への求電子剤の導入 [60] などがあるが、(3)求電子的な β 炭素への求電子剤の直接導入は電子不足な原子間の結合形成であるので原則的に不可能な反応である(Figure 12)。

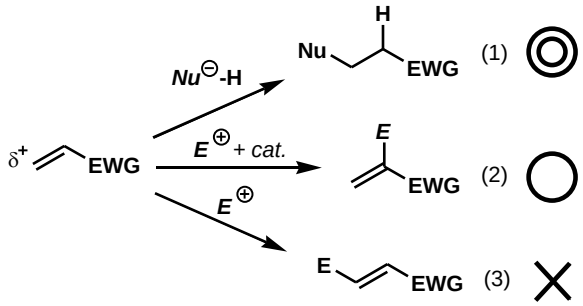


Figure 12. マイケル受容体の構造変換手法

極性転換反応はこの問題を解決する最適な手法である。極性転換反応の代表例である Gringnard 反応試薬は合成反応の基本として広く使用されている。極性転換反応はこれまで不可能であった原子間での結合形成を可能とするので、物質合成の可能性を大幅に拡大することができるため、その開発は急務かつ必要不可欠である。

NHC はその特殊な電子状態から多くの分野で用いられ、近代の化学の発達に大きく寄与した物質である。加えて NHC は入手が容易な原子で構成されていることから、これからの社会に必要な「持続可能なものづくり」の要件を満たすなど、将来性のある物質である。現在は第 2 節で示した「金属触媒の配位子」、「p-ブロック元素への配位子」、「アルデヒドの極性転換触媒」の三用途が主流であるが、この NHC の特殊性をさらに生かし、今後の化学の発展に寄与させるためには、既知反応のさらなる開発や新たな反応を見出す必要がある。その点、NHC 研究は新しい分野であるので、大きく発展する余地は十分にある。

これらの現状から、私は「有機触媒としての NHC の応用」を第一の目的にした。

この目的を遂行するために私は、NHC によるマイケル受容体の極性転換反応に着目した。これは前述の通り合成化学上非常に重要なものになり得る可能性が高い。また、NHC によるアルデヒド極性転換は多くの研究に利用されるという現状から、オレフィン極性転換も同様に広く研究される可能性が高く、目的達成後の波及効果は大きいと考察した。そこで私は、この分野の研究に着手して検討を行うことで第一の目的を達成することにした。

具体的には、まず発展途上であるこの分野について、その反応機構を詳細に明らかにしてその潜在的性質を明らかにすることから研究を開始した。そこで得られた種々の知見を用いた新規マイケル受容体極性転換反応や新たな NHC の利用手法を提案し、新規領域の開拓を行うことで主幹たる目的の達成に努めた。

研究目的

NHC によるマイケル受容体の極性転換反応の開発とその応用の研究

[具体的な目的]

(1)　反応機構の詳細の解明

・第二章：N-ヘテロ環状カルベン触媒によるメタクリル酸メチルの Tail-to-Tail 二量化反応：反応機構の実験的手法による解明

(2) (1)の結果を応用した新規反応の開発

・第三章：N-ヘテロ環状カルベン/ブレンステッド酸の協奏機能触媒によるメタクリロニトリルの Tail-to-Tail 二量化反応

(3) NHC を還元剤として用いる新規概念の提唱

・第四章：N-ヘテロ環状カルベンと水による水素移動還元反応

(4) 還元剤としての NHC を利用した新規反応の開発と応用

・第五章：N-ヘテロ環状カルベンの酸化による縮合反応

第 5 節　引用文献

1. (a) Dumas, J. B.; Peligot, E. *Ann. Chim. Phys.* **1835**, 58, 5-74 .
   (b) Geuther, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1862**, 123, 121-122.
2. Doering W. E.; Hoffmann, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 6162-6165.
3. Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323-5324.
4. Arduengo, A. J. III.; Harlow, R. L.; Kline, M.　*J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.
5. Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 874-883.
6. (a) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. Chem. Rev. **2015**, 9307-9387.
   (b) Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Laponnaz, S.; César, V. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2705-2733.
7. Iglesias, M.; Beetstra, D. J.; Stasch, A.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Coles, S. J.; Cavell, K. J.; Dervisi, A.; Fallis, I. A. *Organometallics,* **2007**, 26, 4800-4809.
8. Khramov, D. M.; Rosen, E. L.; Lynch, V. M.; Bielawski, C. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 2267-2270.
9. Lavallo, V.; Canac, Y.; Präsang, C.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 5705-5709.
10. Frey, G. D.; Song, M.; Bourg, J.-B.; Donnadieu, B.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Chem. Commun.* **2008**, 4711-4713.
11. Wilde, M. M. D.; Gravel, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12651-12654.
12. Wanzlick, H. W.; Schönherr, H. J.; *Angew. Chem. Int. Edn Engl.* **1968**, 7, 141-142
13. Öfele, K.. *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42-43.
14. Cardin, D. J.; Çetinkaya, B.; Lappert, M. F. *Chem. Rev.* **1972**, 72, 545-574.
15. Crabtree, R. H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5451-5457.
16. Crudden, C. M.; Allen, D. P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2247-2273.
17. Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Edn Engl.* **1995**, 34, 2371-2374.
18. Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.,* **1995**, 34, 2039-2041.
19. Scholl, M. Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.*, **1999**, 1, 953-956.
20. Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3612-3676.
21. West, R.; Fink, M. J.; Michl, J. **1981**, *Science* 214, 1343-1344.
22. Braunschweig, H.; Dewhurst, R.D. *Angew.Chem.Int.Ed.* **2013**, 52, 3574-3583.
23. Wang,Y.; Xie, Y.; Wei, P.; King, R.B.; Schaefer, H. F. III.; Schleyer, P. R.; Robinson, G. H. *J. Am. Chem. Soc.,* **2008**, 130, 14970-14971.

24. Wang, Y.; Xie, Y.; Wei, P.; King, R. B.; Schaefer, H. F. III.; Paul von R. Schleyer, P. R.; Robinson, G. H. *Science*, **2008**, 321, 1069-1071.
25. Braunschweig, H.; Dewhurst, R. D.; Hammond, K.; Mies, J.; Radacki, K.; Vargas, A. *Science*, **2012**, 336, 1420-1422.
26. Dyker, C. A.; Lavallo, V.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3206-3209.
27. Ruiz, D. A.; Ung, G.; Melaimi, M.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed*, 2013, 52, 7590-7592.
28. Ukai, T.; Tanaka, R; Dokawa, T. *J. Pharm. Soc. Jpn*, **1943**, 63, 296–300.
29. Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 3719-3726.
30. Stetter, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 639-647.
31. For reviews, see:
    (a) Enders, D.; Balensiefer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 534-541.
    (b) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606-5665.
    (c) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2988-3000.
    (d) Rovis, T. *Chem. Lett.* **2008**, 37, 2-7.
    (e) Nair, V.; Vellalath, S.; Babu, B. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2691-2698.
    (f) Phillips, E. M.; Chan, A.; Scheidt, K. A. *Aldrichim. Acta* **2009**, 42, 54-66.
    (g) Moore, J. L.; Rovis, T. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 77-144.
    (h) Vora, H. U.; Rovis, T. *Aldrichim. Acta* **2011**, 44, 3-11.
    (i) Biju, A. T.; Kuhl, N.; Glorius, F. *Acc. Chem. Res. 2011*, 44, 1182-1195.
    (j) Hirano, K.; Piel, I.; Glorius, F. *Chem. Lett.* **2011**, 40, 786-791.
    (k) Grossmann, A.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 314-325.
    (l) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3511-3522.
    (m) Izquierdo, J.; Hutson, G. E.; Cohen, D. T.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 11686-11698.
    (n) Sarkar, S. D.; Biswas, A.; Samanta, R. C.; Studer, A. Chem.—Eur. J. 2013, 19, 4664-4678.
    (o) Chauhan, P.; Enders, D. Angew. Chem., Int. Ed. 2014, 53, 1485-1487.
32. Ema, T.; Oue, Y.; Akihara, K.; Miyazaki, Y.; Sakai, T. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4866-486.
33. Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14370- 14371.
34. Li, J.-L.; Sahoo, B.; Daniliuc, C.-G.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 10515-10519.
35. Chen, X.-Y.; Gao, Z.-H.; Song, C.-Y.; Zhang, C.-L.; Wang, Z.-X.; Ye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 11611-11615.

36. Guo, C.; Schedler, M.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 10232-10236.
37. Sarkar, S. De .; Biswas, A.; Samanta, R. S.; Studer, A. *Chem. Eur. J* .**2013**, 19, 4664-4678.
38. Curran, D. P.; Solovyev, A.; Brahmi, M. M.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Lacôte, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 10294-10317.
39. Nyce, G. W.; Lamboy, J. A. ; Connor, E. F.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Org. Lett.,* **2002**, 4, 3587-3590.
40. Ryan , S. J.; Candish, L.; Lupton, D. W. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 4906-4917.
41. Fischer, C.; Smith, S. W.; Powell, D. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1472-1473.
42. Matsuoka, S.; Ota, Y.; Washio, A.; Katada, A.; Ichioka, K.; Takagi, K.; Suzuki, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3722-3725.
43. Biju, A. T.; Padmanaban, M.; Wurz, N. E.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 8412-8415.
44. Kato, T.; Ota, Y.; Matsuoka, S.; Takagi, K.; Suzuki, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8739-8747.
45. Ottou, W. N.; Bourichon, D.; Vignolle, J.; Wirotius, A.-L.; Robert, F.; Landais, Y.; Sotiropoulos, J.-M.; Miqueu, K.; Taton, D. *Chem. Eur. J.* **2014,** 20, 3989-3997.
46. Schedler, M.; Wurz, N. E.; Daniliuc, C.G.; Glorius, F. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 3134-3137
47. Matsuoka, S.; Nakazawa, M.; Suzuki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, 8, 1093-1099.
48. Kato, T.; Matsuoka, S.; Suzuki, M. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4484-4491.
49. Rajachan, O.-a.; Paul, M.; Yatham, V. R.;. Neudörfl, J.-M .; Kanokmedhakul, K. ; Kanokmedhakul, S.; Berkessel, A. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 6537-6540.
50. Matsuoka, S.; Tochigi, Y.; Takagi, K.; Suzuki, M. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 9836-9841.
51. Maji, B.; Horn, M.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6231-6235.
52. Knappke, C. E. I.; Arduengo, A. J., III; Jiao, H.; Neudörfl, J.-M.; Jacobi von Wangelin, A. *Synthesis* **2011**, 3784-3795.
53. Matsuoka, S.-i.; Namera, S.; Wahio, A.; Tagaki, K.; Suzuki, M. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5916-5919.
54. Flanagan, J. C. A.; Kang, E. J.; Strong. N. I.; Waymouth, R. M. *ACS Catal.*, **2015**, 5 5328-5332.
55. Atienza,R. L.; Roth, H. S.; Scheidt, K.A. *Chem Sci.* **2011** , 2, 1772-1776.
56. Zhang, Y.; Schmitt, S.; Falivene, L.; Caporaso, L.; Cavallo, L. Chen, E. Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 17925-17942.

57. Ottou, W. N.; Bourichon, D.; Vignolle, J.; Wirotius, A.-L.; Robert, F.; Landais, Y.; Sotiropoulos,J.-M.; Miqueu, K.; Taton, D. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 9447-9453.
58. Hong, M.; Chen, E. X.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11900-11906.
59. Matsuoka, S.; Namera, S.; Suzuki, M. *Polym. Chem.* **2015**, 6, 294-301.
60. (a). Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 6659-6690.
(b). Basavaiah, D. Veeraraghavaiah, G.; *Chem. Soc. Rev.*, **2012**,41, 68-78.

第二章

「N-ヘテロ環状カルベン触媒によるメタクリル酸メチルの

Tail-to-Tail 二量化反応：反応機構の実験的手法による解明」

“Experimental Mechanistic Studies of the Tail-to-Tail Dimerization of Methyl Methacrylate Catalyzed by N-Heterocyclic Carbene”

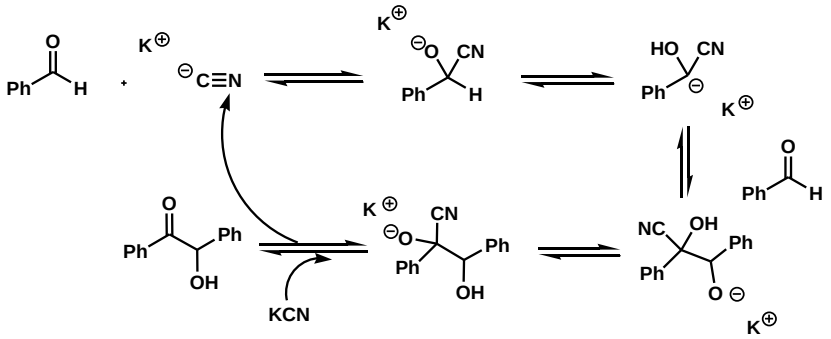
Journal of Organic Chemistry, **2013**, vol. 78, pp. 8739-8747.

第１節　諸言

第１項　ベンゾイン縮合反応

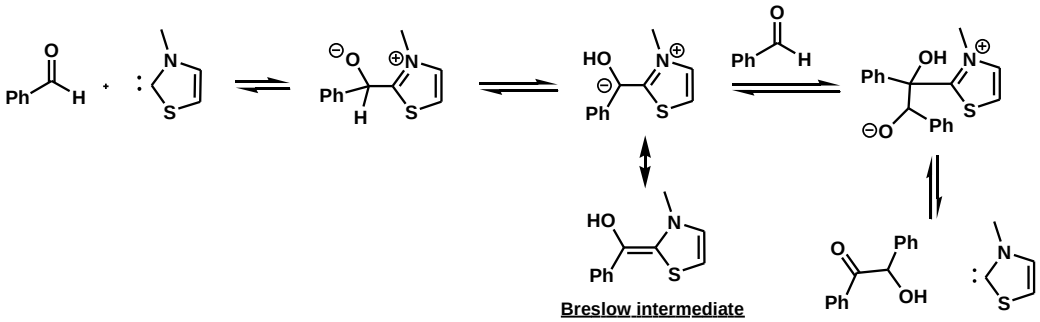
反応機構: 初期の考察と成立の経緯

ベンゾイン縮合反応は、アルデヒド 2 分子が電子不足炭素同士で結合して二量体を形成するものであり、電子不足な原子が電子豊富になる極性転換反応を起こす反応の一つとして知られている。本反応は 1832 年に Wöhler と Liebig ら[1]が報告したシアン化カリウム触媒によりベンズアルデヒドからベンゾインを生成する反応例が最初である。このシアン化カリウムによる反応機構は、最初に Lapworth によって報告され[2]、各反応が可逆であることが言及された(Scheme 1)。



Scheme 1. シアン化カリウムによるベンゾイン縮合反応

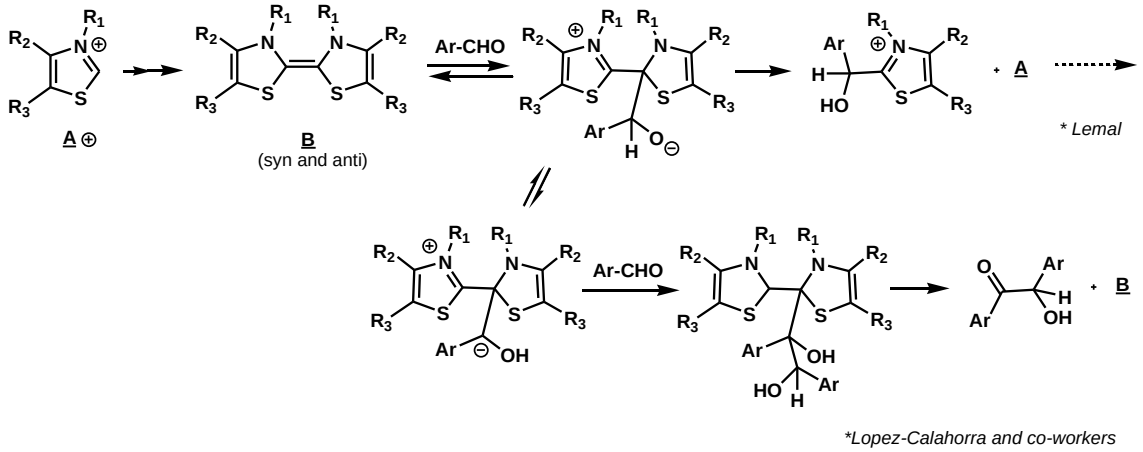
第一章で述べた通り、1943 年に Ukai らがチアミン（Vitamin B1）触媒によるベンゾイン縮合反応を見出した。また 1958 年、Breslow はチアゾリウム-2-イリデンを触媒としたベンゾイン縮合反応の機構を提唱した[4]（Scheme 2）。この活性な中間体は、Lapworth の機構[2]のシアノヒドリン反応中間体に似たエナミオール型の求核種であることが考察され、Breslow 反応中間体と名付けられた。ここでも、各反応が可逆であることが考察された。



Scheme 2. Breslow によるチアゾリウム塩を用いた反応の機構

チアゾリウム塩によるベンゾイン縮合反応において、Breslow が提唱した反応機構とは異

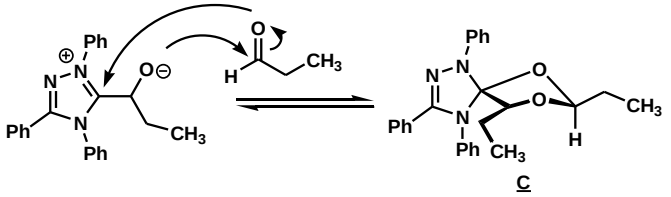
なる機構が 1964 年、Lemal によって報告された [5]。これはまず触媒同士が反応して二量化物が生成し、それが求核種としてアルデヒドに作用し反応中間体を形成する。次に二量体の間の C-C 結合が切れることにより Breslow 中間体を生成するという機構である（Scheme 3 上）。この機構のほか、Lopez らにより触媒二量体自体が触媒として作用する機構も提唱される [6]（Scheme 3 下）など、触媒二量体が反応に関与するという機構 [7] も当時では一般的に認知されていた。



Scheme 3.触媒二量体が反応に関与する反応機構

これらの 2 つの反応機構は長期にわたり議論の的となった [8] が、最終的には Breslow が提唱した「最初に触媒-アルデヒド 1:1 反応中間体を生成して反応が進行する」という説が広く一般に支持されるようになった。この論争に関する議論は近年でも行われており、2008 年には You[9] らが、実験的な手法を用いて触媒二量体が反応に関与していないことを証明している。

Bresolw が提唱した機構に関しても、近年においても新たな報告がされている。Teles[10] らが 2010 年に報告したものでは、トリアゾール型 NHC は Breslow 反応中間体形成後、過剰のアルデヒドがあるとき、カルベン-アルデヒド付加体は可逆的にスピロジオキソラン **C** になり、休眠種となるというものである(Scheme 4)。

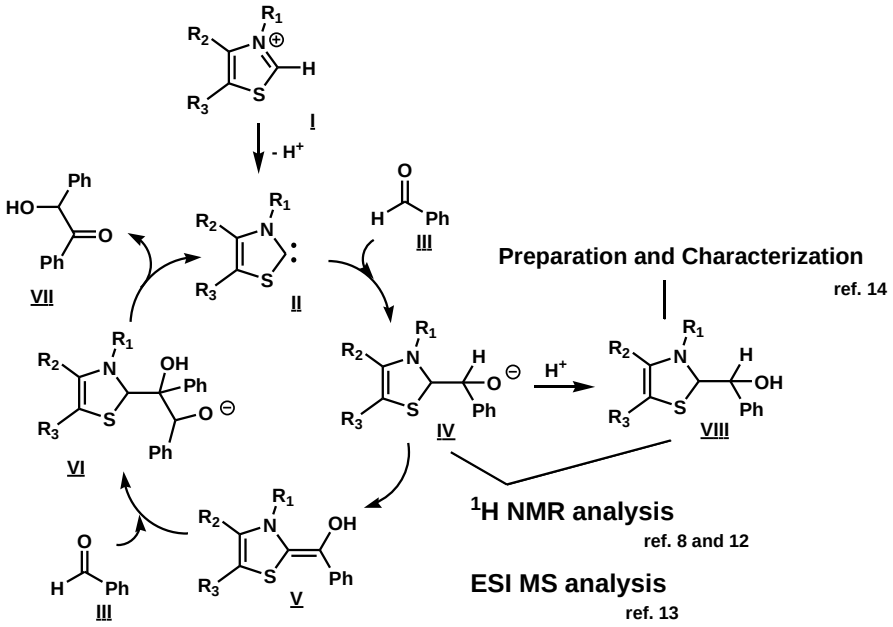


Scheme 4. NHC：アルデヒド=1:2 反応中間体が可逆的に分子内環化する機構

また 2015 年に Phan らが、ラジカルが関与した Breslow 反応中間体を経ない機構を提唱する [11] など、ベンゾイン縮合やステッター反応の反応機構に関する論文も、実験的・理論的なものを問わず、現在に至っても数多く報告されており、NHC の反応の機構解明は注目される分野である。

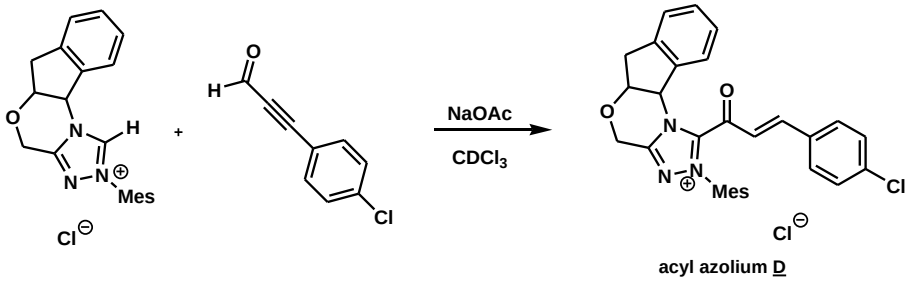
反応中間体の解析

反応機構解明において、反応中間体の観察は最も重要な要素のひとつである。NHC によるアルデヒド極性転換の反応中間体である Breslow 反応中間体は反応のキーとなる物質であるため、単離のための研究が数多く試みられた。しかしながら、直接活性な中間体を単離できたという例は現在に至っても報告されていない。それは、各反応中間体が不安定であるためであるが、^{1}H NMR[8, 12] や ESI MS[13] などで各反応中間体を観察する、または誘導体として観察[14]することができるという報告など[15]は知られている（Scheme 5）。



Scheme 5. ベンゾイン縮合反応における各反応中間体の観察

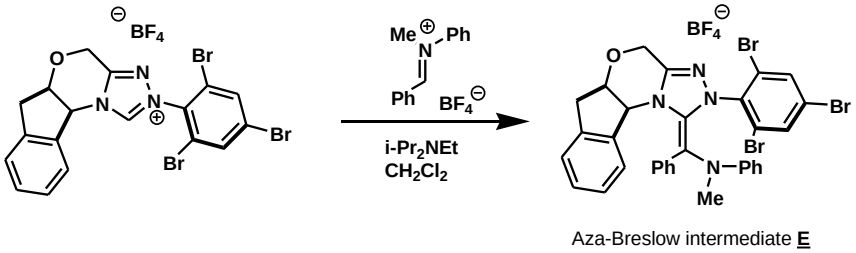
一方、直接合成するのではなく、触媒や反応基質を変えることで Breslow 反応中間体に似た部位を持つ構造の物質を合成し解析しようとする試みもなされた。2011 年に、構造設計したアルデヒドとトリアゾリウム型 NHC を反応させ比較的安定なアシルアゾリウム型にして単離・解析を行った報告が Bode らによってなされた[16](Scheme 6)。



Scheme 6. アシルアゾリウム型反応中間体の合成

彼らは、アシルアゾリウム **D** の合成に成功したが、この状態でも完全な安定化が達成できず純粋な Breslow 中間体を得ることができなかった。しかしながらこの中間体は ^{1}H、^{13}C

NMR、COSY, HSQC, HMBC により構造決定を行うことができたほか、系中で生成した D を用いたクロスカップリング反応を達成し、その活性を示すことができた。またその翌年に Rovis は反応中間体の類似構造を合成・単離し、X 線構造解析を行った[17]。これは、アルデヒドの代わりにイミン類を反応させることで、比較的安定な Aza-Breslow 反応中間体 E の形で合成したというものであった（Scheme 7）。



Scheme 7. Aza-Breslow 反応中間体の合成

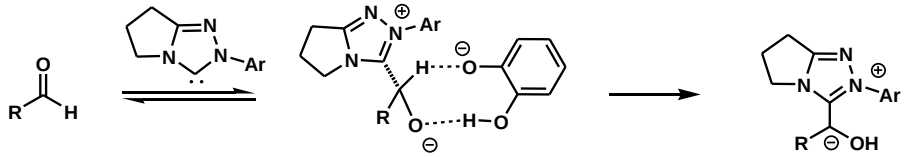
さらに同年、Teles らは飽和イミダゾリウム型 NHC を用いることより安定な Breslow 反応中間体を単離して ^{1}H NMR を測定することに成功した[18]。しかしながら、この中間体は不活性であった。また、反応中間体の類似構造物である、メチル化した Bresolw 反応中間体の合成を行い、X 線構造解析を行った。これらの報告は、飽和型 NHC が最も求核性が高いにもかかわらず、Breslow 反応中間体の反応性が最も乏しいという Mayr の研究[19]がその根底にあった。

反応速度論的研究

シアン化物イオンを用いたベンゾイン縮合反応の研究は十分に行われており、速度定数も求められている[20]。一方、NHC 触媒によるベンゾイン縮合反応の反応速度的研究は何度か行われていたが、アルデヒドに対して一次[21]、二次[22]、それらの組み合わせ[23]であるという結果が出ており、それぞれ他と結果との整合性がとれない報告がなされていた。これらの問題点を考察して、実験方法を改良して 2001 年の Leeper らが新たに反応速度を報告した[24]。彼らは実験的・計算化学的に調査を行い、この反応は反応基質に対してほとんど一次の反応であるとし、①最初に触媒とアルデヒドが反応する段階、②プロトン移動により Breslow 反応中間体を形成する段階、③Breslow 反応中間体が別のアルデヒドと反応する段階、の 3 つががそれぞれ部分的に律速段階であると言及した。

ベンゾイン縮合反応に限らず、ステッター反応に到っても実験的、理論的な反応速度の研究は現在も報告されているが[25]、はっきりと解明されていない部分も多い。ステッター反応やベンゾイン縮合の実験的、理論的な研究に関わらず、ほぼ全ての報告で共通しているのは、Breslow 反応中間体を生成するためのプロトン移動反応の速度が遅いというものである。この事柄に関しては、分子内ステッター反応に関して、添加試薬にカテコールを用いると用いないものに比べて収率が 75%増加したという報告例がある[26]。これはカテコール

が、律速段階である反応中間体形成する際のプロトン交換反応を促進させるためであると考察された（Scheme8）。

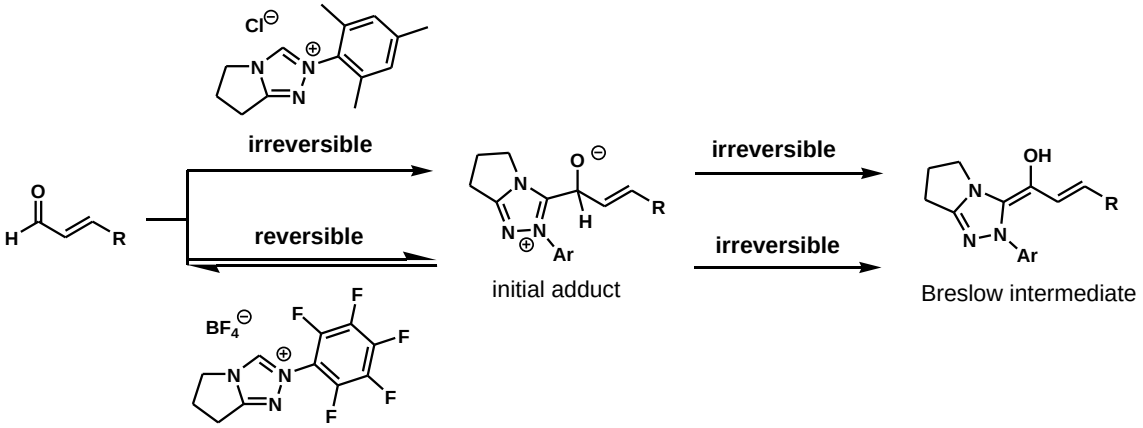


Scheme 8. カテコールによるプロトン移動の促進

計算化学による反応機構研究による報告でも、Breslow 反応中間を形成する段階は、それ単独で分子内プロトン移動をすると高いエネルギー準位を経るということが共通しており、反応中間体同士[27]、DBU などの塩基[28]、塩基(*t*-BuOK)由来のアルコール（*t*-BuOH)[29]によりそのエネルギーが減少するということが報告されている。これまで、NHC の反応速度に関する報告において、触媒が脱離して生成物を生じ触媒が再生する部分の反応速度が遅いという記述は存在しない。

反応の可逆性

反応の可逆性については、シアン化カリウムを用いた反応と同様に、NHC を用いた反応は全ての段階が可逆であるということが一般的に認知されている。1958 年の Breslow による最初の反応機構解明の段階から可逆性についてはそのように言及されていたが、触媒の種類が変わると各反応の可逆性に変化が生じる[30]という報告も近年なされており（Scheme 9)、どのような条件においても完全に可逆ではないことが示唆された。

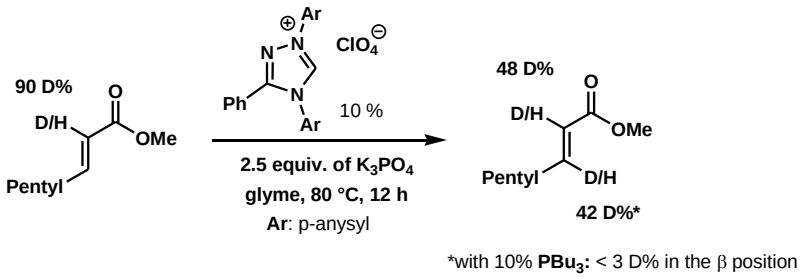


Scheme 9. 触媒の置換基の変化による反応の可逆性への影響

第 2 項 Deoxy-Breslow 反応中間体

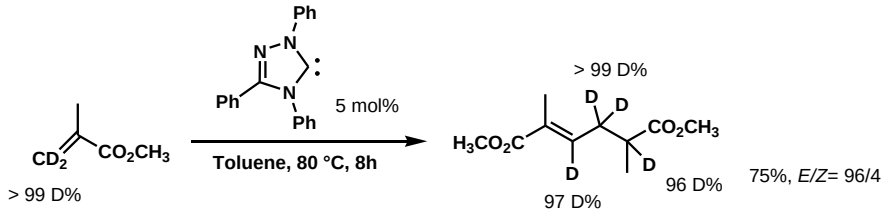
NHC とマイケル受容体の極性転換中間体である deoxy-Breslow 中間体と、その反応については第一章で述べた。本項では deoxy-Breslow 中間体を経た反応に関する機構考察に関した研究についてより詳細に述べる。

Fu らは、α-プロトンが重水素化されたビニレン化合物と NHC と反応させることで、β炭素上に重水素が移動した生成物を得た[31]。ホスフィンを用いた場合、重水素の移動がほとんど進行しなかったことから、NHC がオレフィンのβ炭素に攻撃する Michael 付加型の反応機構が示唆された(Scheme 10)。



Scheme 10. NHC によるビニレン化合物の H-D 交換反応

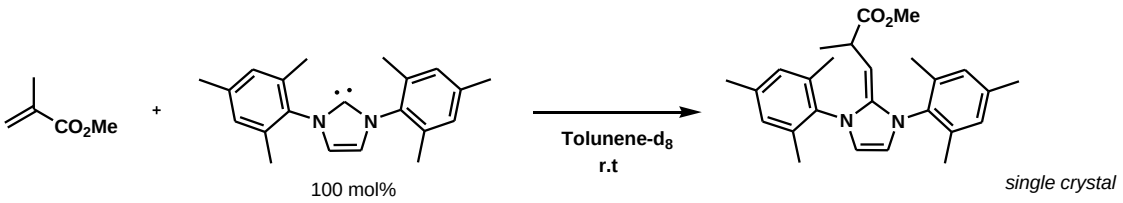
我々は、TPT を用いて deoxy Breslow 反応中間体と NHC:MMA=1:2 反応中間体を ESI-MS で確認し、酸を加えることにより deoxy Breslow 反応中間体を塩の状態で単離することができた[32]。また、アルケニル水素が選択的に重水素化された MMA-d_2 を用いて二量化反応を行うことで、プロトン移動機構について言及した(Scheme 11)。



Scheme 11. MMA-d_2 の二量化反応

また、Glorius は生成した二量体を単離し、そこに NHC を加えて加熱して逆反応などが進行しないことから、最後の脱離段階が不可逆な反応であることを確認した。

Chen らは IMes と MMA による deoxy Breslow 反応中間体を単離し X 線構造解析を行った[33]。



Scheme 12. Chen らによる deoxy-Breslow 反応中間体の合成

この反応中間体が認知されるようになってきたのは昨今のことであるため、その中間体が真の中間体であるのかを含めて反応全体で不明な点は多い。

第 3 項 本研究の目的

第一章で述べた通り、NHC によるオレフィン極性転換反応を利用した新規反応開発を行うためには多くの知見が不足しており、また二量化反応自身も種々の問題を有している。そのため、MMA 二量化反応の詳細を調査して律速段階などの問題点を明らかにすることができれば、その解決策を講じて新規反応への応用や、またはその他有用な知見を得ることができると考えられた。そこで本研究は、NHC 触媒による MMA 二量化反応の反応機構の詳細を実験的に解明し、さらなる応用の可能性を示すことを目的とする。中間体や二量体の生成量や構造を詳細に解析することにより、触媒サイクル、反応速度、律速段階、プロトン移動機構などを明らかにし、NHC による二量化反応であるベンゾイン縮合反応との比較も行う。

第 2 節　結果と考察(1). deoxy-Breslow 反応中間体と律速段階

これまで我々は TPT を用いて NHC:MMA=1:1 中間体である deoxy-Breslow 反応中間体 **II** と 1:2 である中間体 **IV** の存在を ESI-MS から検知し、**II** のプロトン付加体である化合物を単離した。これらの結果から次の反応機構が考察された [32](Figure 1)。しかしながら、そのときの化合物 **II** と **IV** が実際に反応の中間体であるかを証明することができなかった。そこで最初にこの化合物 **II** と **IV** が真の反応中間体であることの証明を行った。

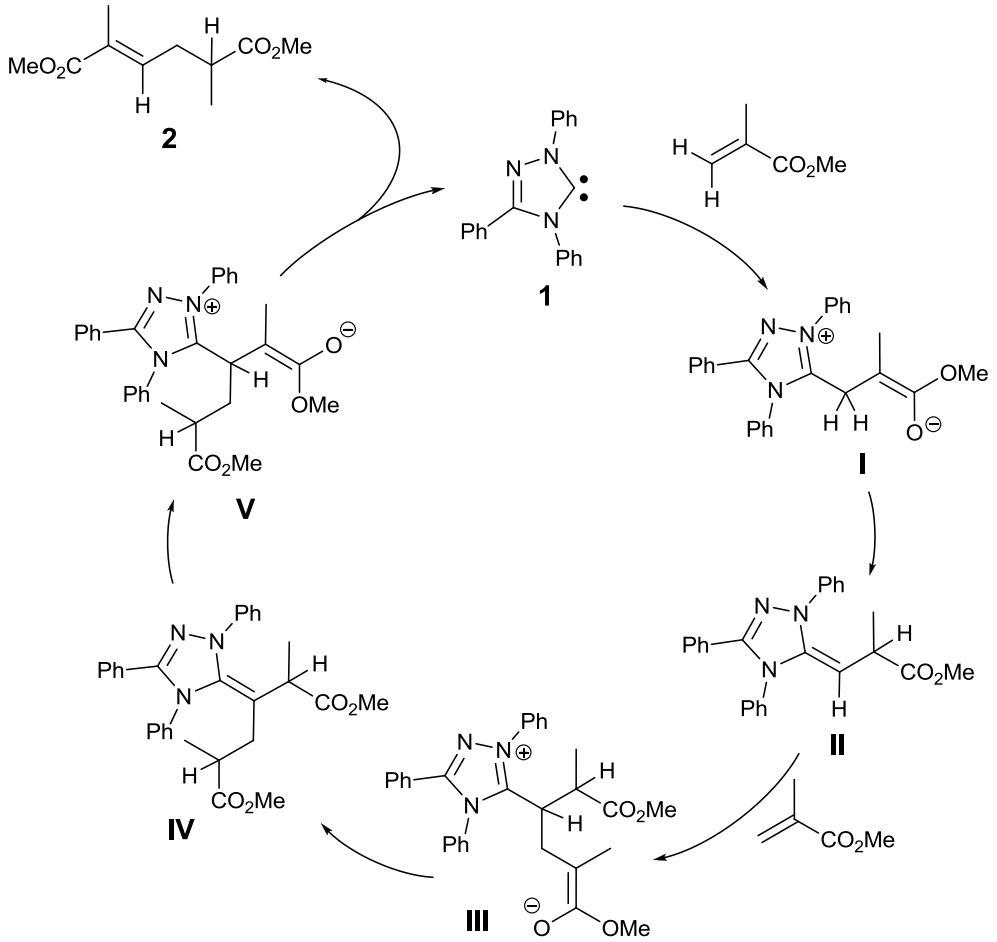
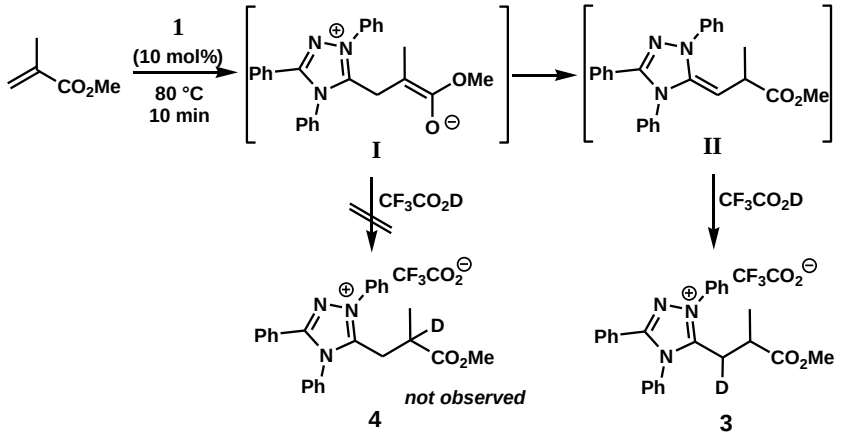


Figure 1. 中間体 II と IV から予想された反応機構

第 1 項. 重水素化された酸の導入による極性転換反応の確認

まず、重水素化ラベリングにより極性転換反応の進行を示した。NHC と等量の MMA を反応させることで系中に反応中間体 **II** を形成させ、そこに重水素化された酸(トリフルオロ酢酸-d_1)を加えると β 炭素が定量的に重水素化された **II** の誘導体である化合物 **3** を収率 94%で得た (Scheme 13)。

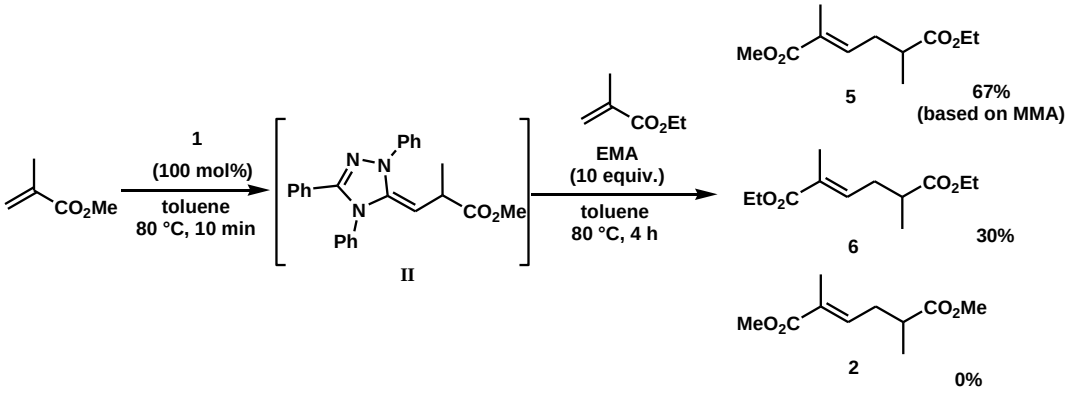


Scheme 13. 系中で生成させた II と CF_3CO_2D との反応

反応サイクル中で NHC:MMA=1:1 反応中間体が、実際には I のような双性イオン型で系中に存在しているのであれば、α-プロトンが重水素化された化合物 **4** が生成するはずである。しかしながら **4** は確認されず化合物 **3** が得られた。NHC の MMA 付加物は系中で極性転換中間体 **II** を形成していることが示された。

第 2 項. MMA と EMA の共二量化反応

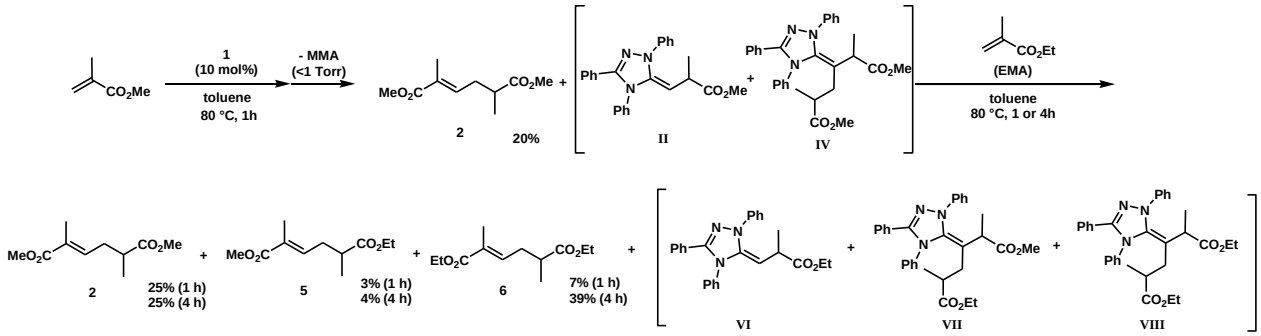
次に、化合物 **II** と **IV** がそれぞれ活性を有しているかを調べた。**II** と **IV** が比較的安定に系中で存在するという観察結果(後述)から、類似構造を持つ化合物であるエチルメタクリレート(EMA)により共二量化反応を行いその生成物の構造と収率を測定する手法で調査した。まず、反応中間体 **II** の反応性について調べた。先の反応と同様に系中で **II** を合成し、そこに過剰量の EMA を加えて加熱を行うと、MMA-EMA 共二量体 **5** が 67%(MMA 基準収率)で得られた(Scheme 14)。



Scheme 14. deoxy-Breslow 反応中間体 II と EMA の反応

また、5 の生成により再生した NHC が未反応の EMA2 分子と作用することで生成する EMA 単独二量体 6 も同時に得られた。MMA の単独二量体 2 が生成していなかったことから、1 → II の機構はこの条件では不可逆な反応であることが考察された。

NHC:MMA=1:2 反応中間体である反応中間体 IV に関しては、IV は ESI-MS からそれに相当するピークが確認されているが、それ自体またはその誘導体の単離には成功しなかった。しかしながら、触媒反応中の反応混合物の ESI-MS を観察すると II と IV のピークが顕著に検出され、他の NHC:MMA=1:3、1:4 に相当するようなピークは全く検出されなかったことから、IV が安定な反応中間体であることが考察された。次に、前述とは異なる手法で MMA と EMA の(共)二量化反応を行い II と IV の活性を調べた(Scheme 15)。



Scheme 15. 反応途中の MMA 二量化反応の系を用いた EMA との(共)二量化反応

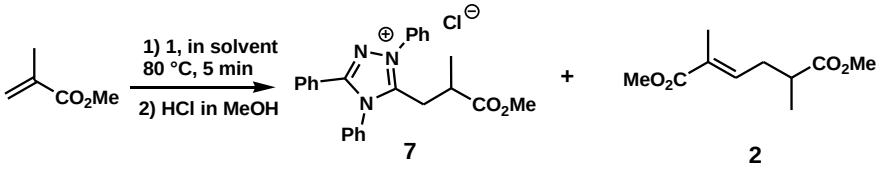
10 mol%の NHC 触媒 1 で MMA の二量化反応を 1 時間行うと、MMA 二量体 2 が 20% の GC 収率で得られた。この段階で NHC1 の完全消費を GC から、また反応中間体 II と IV に相当するピークの存在を ESI-MS から確認した。この系に残っている未反応 MMA を完全に除去した後、最初に加えた MMA と等モル量の EMA を加えて反応を 1 時間と 4 時間それぞれ行った。結果として(共)二量体 2,5,6 の混合物を得、ESI-MS から中間体 VI, VII, VIII が検出された。EMA 添加後の反応で MMA 二量体収率が 20%から 25%に増加しており、また中間体 IV が消失している結果は、IV の加熱により MMA 二量体が発生した結果であり、IV が反応中間体であることを明示している。加えて MMA-EMA(共)二量体が Scheme 13 と同量得られた。

これら 2 つの共二量化反応から、II が反応中間体であることが示された。

第 3 項. MMA と NHC の短時間の反応

次に、MMA と NHC を短時間反応させることで、II の形成速度と安定性を調査した。MMA に対して NHC を 100, 50 または 10 mol%用いて 80℃で 5 分間反応させた後、HCl を加えて反応停止させた(Table 1)。それらの反応混合物中の MMA の転化率、II のプロトン付加体 7、MMA 二量体 2 の生成量を測定した。

Table 1. MMA と NHC **1** との 5 分間反応



entry	[1] mol%	conv.(%)[a]	yield (%)	
			7[b]	**2**[a]
1	100	83	77	0
2	50	51	45	0
3	10	13	9	1

[a] by GC. [b] isolated yields.

どの反応条件でも、MMA の転化率が誘導体 **7** の生成量にほぼ一致しており、MMA 二量体 **2** はほとんど生成していなかった。ここから反応直後に NHC と MMA が素早く定量的に反応して、これ以上反応せずにいることが考察された。つまり、反応中間体 II が次の MMA に共役付加を起こす反応よりも、反応中間体 II を生成する反応の方がはるかに速いことを示している。

第 4 項. 重水素同位体効果の評価

MMA-d_8 を用いて重水素同位体効果の有無を観察した。通常の二量化反応条件で、反応の二量体収率が約 10%になる時間（約 30 分）の間に複数のサンプリングを行い、MMA 転化率と二量体収率を GC で測定した。得られた結果から、横軸に反応時間、縦軸に二量体収率をプロットしてグラフを作成して傾きを求めた。MMA と MMA-d_8 の二量化についてそれぞれ測定を行い、重水素同位体効果を調べた。（Figures 2 - 7, Table 2）

【MMA】

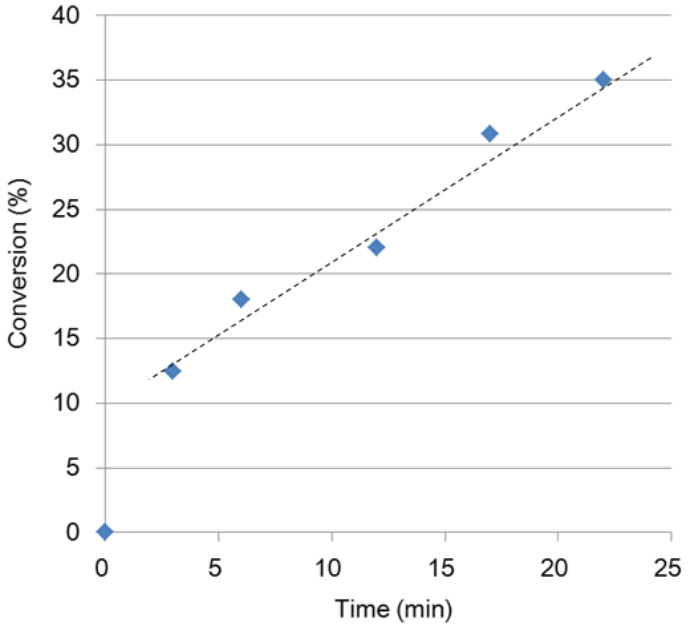


Figure 2. MMA 二量化反応における時間-転化率プロット

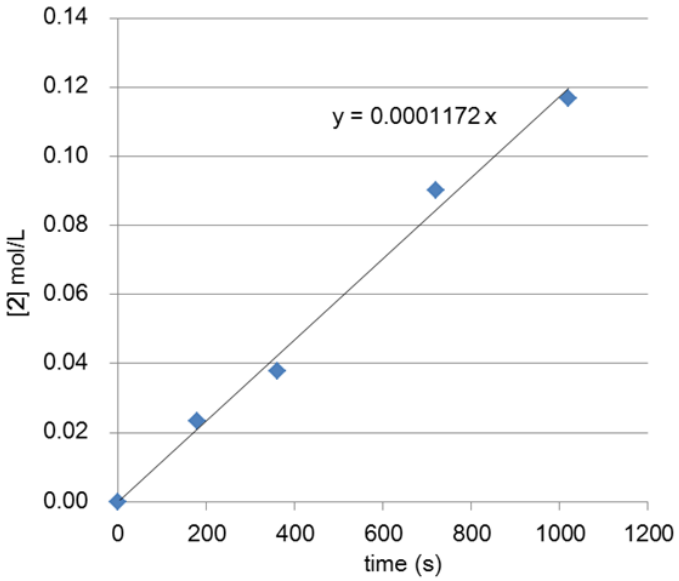


Figure 3. MMA 二量化反応における時間-二量体濃度([2]mol/L)プロット
(Table2, entry 1)

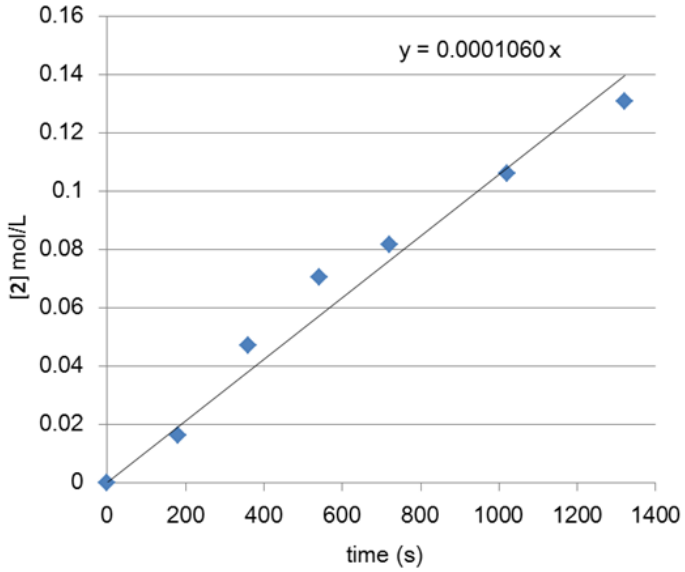


Figure 4. MMA 二量化反応における時間-二量体濃度([2]mol/L)プロット(2)
(Table2, entry 2)

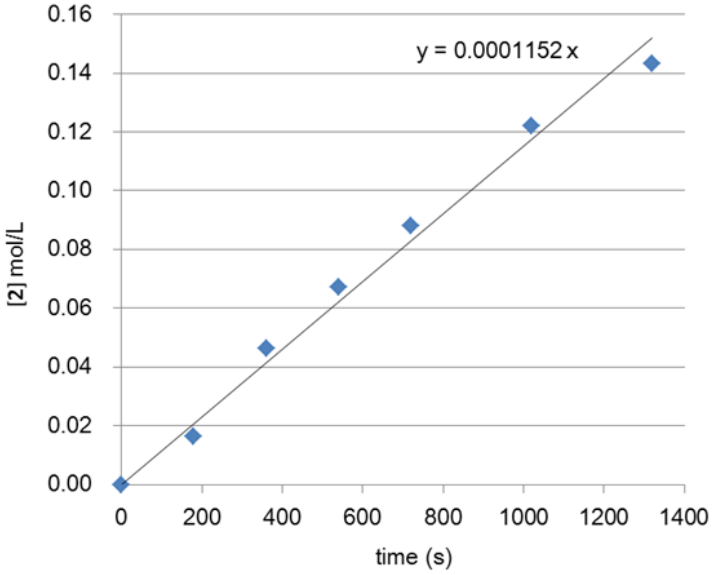


Figure 5. MMA 二量化反応における時間-二量体濃度([2]mol/L)プロット(3)
(Table2, entry 3)

【MMA-d_8】

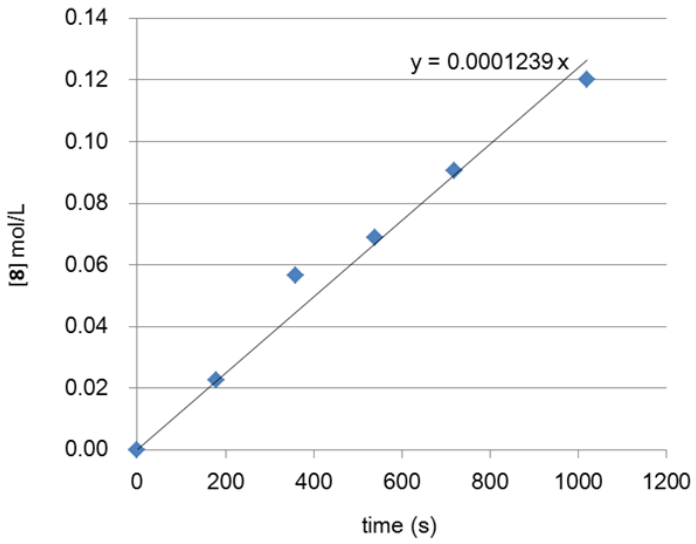


Figure 6. MMA-d_8 二量化反応における時間-二量体濃度([8]mol/L)プロット(1)
(Table2, entry 4)

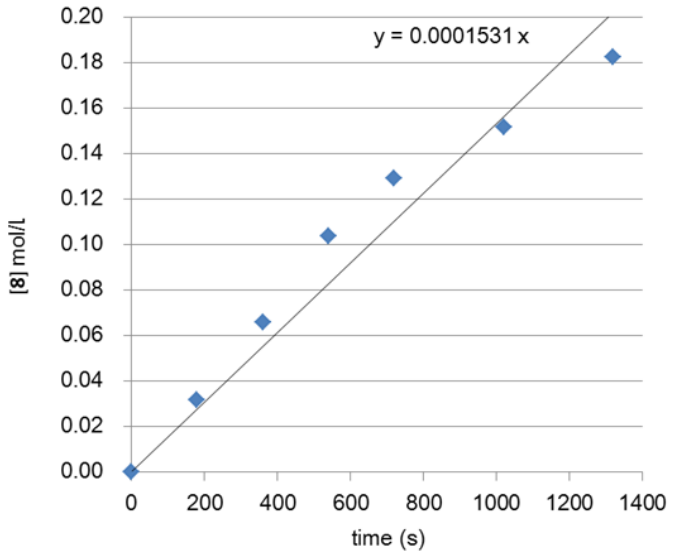


Figure 7. MMA-d_8 二量化反応における時間-二量体濃度([8]mol/L)プロット(2)
(Table2, entry 5)

Table 2. MMA と MMA-d8 二量化反応における重水素同位体効果

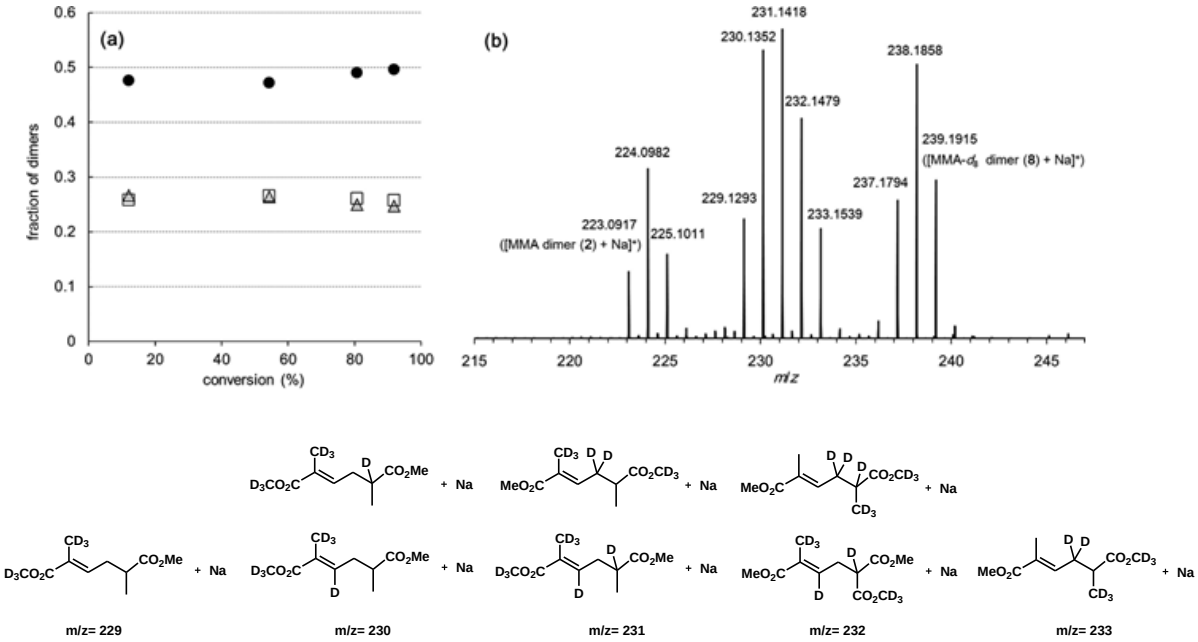
entry	substrate	[2][b] mol L^{-1} sec^{-1}×10^{-4}
1	MMA	1.17
2	MMA	1.06
3	MMA	1.15
4	MMA-d_8	1.24
5	MMA-d_8	1.53

[a] 10 mol% of **1**, 3.0 mmol of substrate, 0.70 mL of toluene, at 80 ºC.

[b] Initial stage of the reactions (yield<12%). Caluculated by GC.

測定の結果、二量体生成速度は MMA-d8 を用いた場合のほうが MMA に比べてわずかに高い(k_H/k_D= 0.81± 0.13)ことが明らかになった。この結果は、逆二次の重水素同位体効果を示している。一方、一次の重水素同位体効果は確認されなかったため、この反応はプロトン移動の部分が律速段階ではないということが考察された。

第 4 項. MMA と MMA-d8 の競争的二量化反応からの考察



Dimerization of the mixture of MMA and MMA-d8 catalyzed by 1 in toluene at 80 ° C for 8 h. (a) Fractions of the dimers vs conversion: ●, codimer; □, MMA dimer; △; MMA-d8 dimer. The fractions were estimated by GC. (b) ESI-MS spectrum of the obtained dimers. (c) Assignment of signals (m/z 229–233) observed in the ESI-MS spectrum

Figure 8. MMA と MMA-d8 の競争的二量化反応

*大田善也 名古屋工業大学 修士論文(2010)より抜粋

我々の研究室では過去に MMA と MMA-d_8 同時に用いた競争的二量化を行っている[34](Figure 8)。転化率に対する(共)二量体の割合を測定すると、常にそれぞれの単独二量体の量は同じであった(Figure 8a)。このことからも一次の重水素同位体効果は関与していないことが示された。

これまでの結果を総括すると、MMA 二量化反応の各プロトン移動段階は非常に速く、反応後半(**III** → **IV**、**IV** → **V**)のプロトン移動の速度は二量体脱離段階(**V** → **1**)の速度よりも速いことが分かった。また、NHC**1** と二量体 **2** が反応しないことから、最後の段階は不可逆である。

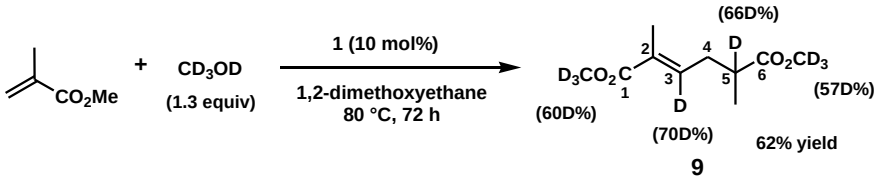
この反応の律速段階については、(1).deoxy-Breslow 反応中間体 II が MMA に共役付加をする段階(**II** → **III**)と(2).最後の二量体脱離段階(**V** → 1)の 2 つの反応段階がどちらも部分的な律速段階であると考察された。

第 3 節　結果と考察(2). プロトン移動機構

MMA と MMA-d_8 の競争的二量化反応(Figure 8)のさらなる解析を行った。反応物の ESI-MS からは、単独、共二量体の重水素同位体に相当する 11 ピーク(Na^+付加体)が検出された(Figure 8b)。MMA 二量体に関しては同位体シグナルが m/z= 223, 224, 225 がそれぞれ 1: 2: 1 の強度比で検出された。MMA-d_8 二量体も同様の検出結果であった。共二量体は Figure 8c に相当する構造が検出された。これらの結果は、この反応は 2 つの分子間 H/D 交換反応が進行することを示唆している。

第 1 項. CD_3OD 存在下での触媒的 MMA 二量化反応

次に、外部プロトン源(CD_3OD)を加えた二量化反応を行った(Scheme 16)。

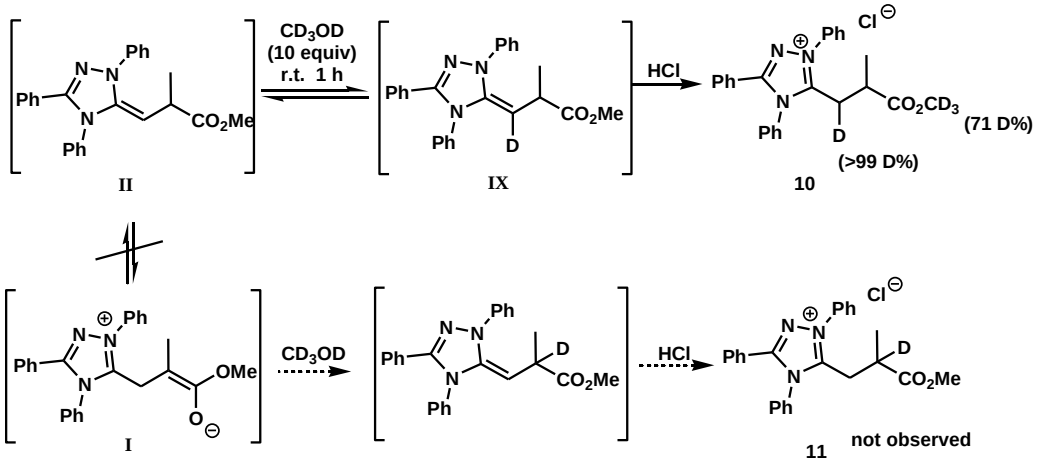


Scheme 16. CD_3OD 存在下の MMA 二量化反応

MMA に対して 1.3 当量の CD_3OD を加え、80℃で 72 時間加熱すると、C3 と C5 プロトンがそれぞれ 70D%, 66D%重水素化された二量体 9 を収率 62%で得た。この反応は同時にエステル交換反応も起こっていた。これらの結果から、反応 1 サイクル中に少なくとも 2 つの H 原子の分子間交換反応が進行していることが明らかになった。

第 2 項. deoxy-Breslow 反応中間体 II の H-D 交換反応

deoxy-Breslow 反応中間体である **II** の β プロトンの H-D 交換反応を見出した。系中で生成させた II に対して過剰量の CD_3OD を加えて室温で撹拌させ、HCl でプロトン付加体に変換すると、β プロトンが重水素化された化合物 **10** が得られた(Scheme 17)。加えて、α-プロトンが重水素化された化合物 **11** の生成は確認されなかったことから、**II** はエノレート型に戻らないことが示唆された。

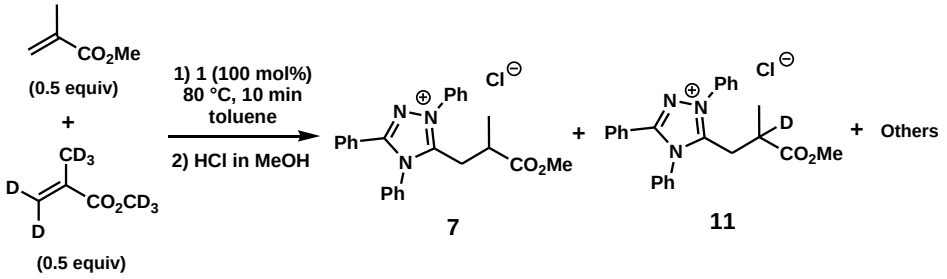


Scheme 17. CD_3OD 存在下における deoxy-Breslow 反応中間体 II の H-D 交換反応

第 3 項. 反応前半(1 → II)のプロトン移動機構の調査

次に、MMA と 1 の反応から deoxy-Breslow 反応中間体 II を形成するまでの段階、反応前半(1 →I →II)のプロトン移動機構の詳細解明を行った。

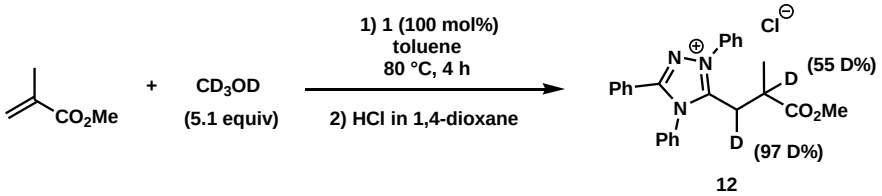
等モル量の MMA と MMA-d_8 の混合物の溶液を調整し、80℃で NHC 1 の溶液に加えた。80℃で 10 分間反応させた後に HCl を加えて反応させ、結果として生成した中間体 II のプロトン付加体の重水素化率を調べた (Scheme 18)。



Scheme 18. MMA と MMA-d_8 の混合物と NHC 1 との反応

ESI-MS から、MMA の deoxy-Breslow 中間体由来の 7 に加えて、α-プロトンが重水素化された 11 などの複数の同位体ピークが確認された。MMA-d_8 由来の中間体のプロトン付加体に関しても H-D 交換した複数のピークが確認された。

加えて、NHC 1 と MMA の等量反応による中間体生成反応を CD_3OD 存在下で行った。過剰量の CD_3OD 存在下で長時間(4h)反応させ、HCl と反応させることで中間体のプロトン付加体 12 を得た(Scheme 19)。



Scheme 19. CD_3OD 存在下の MMA と NHC **1** の等量反応

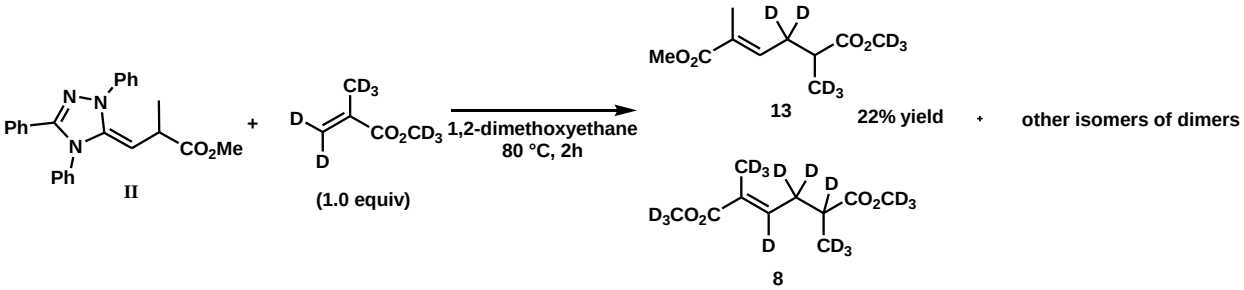
化合物 **12** のβプロトンの重水素化は deoxy-Breslow 中間体 **II** の生成後に起こった H/D 交換反応由来のものであり、生成後 II はエノレート型に戻らない(Scheme 16)ことから、化合物 **12** の生成は中間体形成の際に外部の CD_3OD の重水素を取り込んだ結果であることが考察された。

これらの結果から、エノレート(**I**)から deoxy-Breslow 中間体(**II**)を形成する段階のプロトン移動は分子間で進行していることが推定された。

第 4 項. 反応後半(II → 1)のプロトン移動機構の調査

deoxy-Breslow 中間体が別の MMA に Michael 付加を起こして NHC:MMA=1:2 反応中間体を形成し、二量体が脱離して触媒が再生するまでの段階(**II** → **III** → **IV** → **V**→ **1** + **2**、反応後半)のプロトン移動機構について調べた。

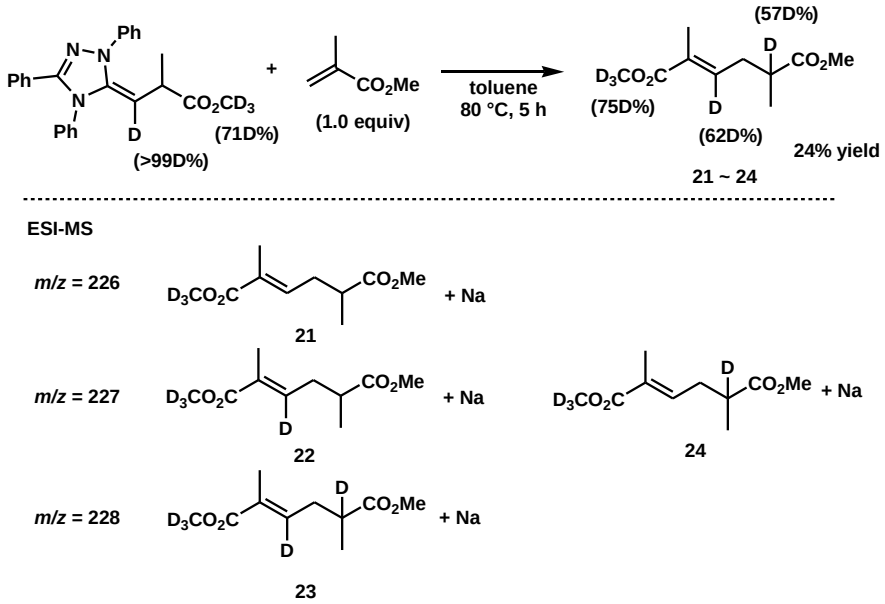
系中で deoxy-Breslow 中間体 **II**、**IX** をそれぞれ系中で生成させ、そこに等モル量の MMA-d_8 を加えて 80℃で 2 時間反応させた。この反応で生成した共二量体の重水素の位置と数を観察することでプロトン移動機構の推定を行った(Scheme 20)。



Scheme 20. 中間体 II と MMA-$_8$ の反応

MMA 由来の中間体 II と MMA-d_8 との反応では共二量体 **13** が得られた。この化合物 **13** は重水素の移動が起こっていない場合に得られるものである。他の生成物としては再生した NHC と MMA-d_8 の 2 分子との反応物である MMA-d_8 単独二量体 **8** も生成した。

次に、βプロトンが選択的に重水素化された中間体 **IX** を用いた共二量化反応を行った。Scheme 17 の方法で合成した中間体 **IX** に等量の MMA を加えて前述と同じ手法で共二量化反応を行った(Scheme 21)。



Scheme 21. 中間体 IX と MMA との反応

二量体混合物が 24%収率で得られ、^{1}H NMR 測定の結果から NHC に付加していた重水素の一部が二量体の C5 炭素上に移動していたことが分かった。この共二量体は ESI-MS から複数の異性体の混合物 **21-24** であることが考察された。これらの m/z= 226, 227, 228 のシグナル強度比が 1: 2: 1 で検出されていることは、それらに相当する **21-24** が等しく生成していることを示している。

これらの反応の結果から、反応の後半では、deoxy-Breslow 反応中間体の α-プロトンと β-プロトンが分子間のスクランブリングにより二量体の C3 と C5 上に移動することが明らかになった。

第 4 節　推定される反応機構とベンゾイン縮合との比較

第 2 節、第 3 節の種々の実験を総括すると、以下の詳細な機構が考察された(Figure 9)。

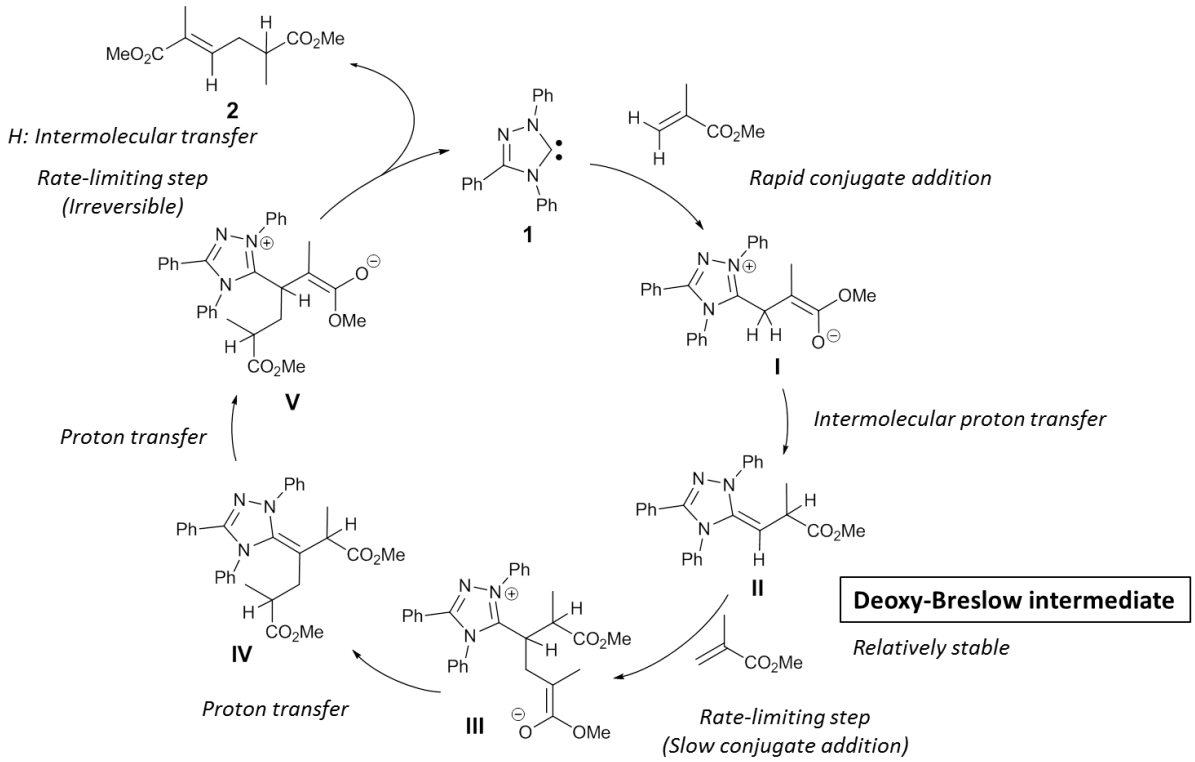


Figure 9. 推定された詳細な反応機構

①. NHC に対して MMA が付加反応を起こしてエノレート I を生成する。(1 +MMA →I)
②. 分子間プロトン交換反応により極性転換中間体である deoxy-Breslow 反応中間体 II を形成する(I → II)。この段階までの反応は素早く進行し、不可逆な反応である。
③.中間体 II が別の MMA に Michael 付加反応を起こし NHC:MMA=1:2 反応中間体である IV を形成する(II+ MMA→ III → IV)。
④. プロトン移動の後に二量体 2 が生成し NHC1 が再生する(IV → V → 2+1)。この段階は不可逆な反応である。
・最初に NHC に付加した MMA の 2 つの β プロトンが分子間プロトン交換反応により二量体の C3 と C5 プロトン上に移動する。
・反応の律速段階は deoxy-Breslow 反応中間体 II と MMA が C-C 結合を形成する段階と、二量体 2 が脱離して NHC1 が再生する段階がどちらも部分的に律速段階である。

この反応機構の考察から、MMA 二量化反応の潜在的な利点や問題点が考察された。

利点

①. 系中で高純度に極性転換した中間体が合成できる。これは反応開発の際の進行具合の観察が容易になるほか、極性転換中間体との等量反応が行うことができるため、様々な試薬を用いて簡便な反応検討が行える。また、NHC と共存可能でないような反応試薬も中間体を生成した後に加えれば、等量反応に限り使用可能となる。

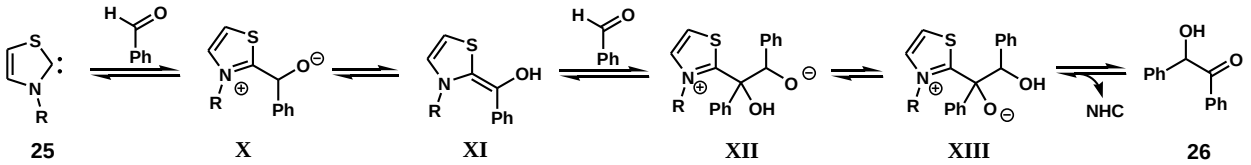
②. NHC と MMA の付加反応が素早く起こりかつ不可逆であることは反応において有効に働くことが考察できる。他に NHC と反応、相互作用するような反応試薬が共存していても MMA が優先して反応して中間体を形成する可能性が高くなるためである。これにより副生成物の生成を減らした高選択的な反応が達成できる可能性が考えられる。

問題点

①. deoxy-Breslow 反応中間体の安定性が大きい。安定であることは反応性が低いということであるためデメリットになり得る。極性転換した β 炭素の C-C 結合形成反応は反応全体における最も重要な部位であることから、この反応性を何等かの手段を講じて向上させることが新規反応開発の際の第一の課題となる。

②. 二量体の脱離反応が律速段階でかつ熱エネルギーで進行する反応である。脱離速度が遅いと触媒サイクルの回転速度が下がるどころか、全く回らなくなる可能性もある。この部分の大きな問題は反応の駆動力が熱エネルギーであり、外部の要因を受け付け難いことにある。問題点①の場合は反応基質を他の分子で活性化させるなど、講じることのできる手段は多いが、この場合は検討できる手段が限られる。さらに反応温度を上げるか、この中間体をさらに変換または形成を避けて反応させるような工夫が必要になると考察される。

<u>ベンゾイン縮合反応との比較</u>



Scheme 22. NHC 触媒によるベンゾイン縮合反応

MMA 二量化反応は NHC により極性転換した分子により単独二量体を形成するという点で、ベンゾイン縮合反応と似ている。そこで、今回の MMA 二量化反応とベンゾイン縮合反応との相違点をプロトン移動、律速段階、可逆性について比較した。

ベンゾイン縮合反応は Scheme 22 で表わされる。第一章に述べたように触媒の置換基の構造により反応の可逆性などが変わるという報告もあるが、一般的な反応機構は次のように考えられている。(加えて、触媒骨格の違いによる反応機構への影響も考えられるが、計算化学によるベンゾイン縮合反応の反応機構考察においてチアゾリウム型触媒 15(c)とトリアゾリウム型触媒 29 の計算結果があまり変わらなかったという結果から、軽視してよいと推定される。)

① NHC **25** とアルデヒドが反応して双性イオン型の **X** を形成し、分子間プロトン交換反応により極性転換反応中間体である Breslow 中間体を形成する(**25** → **X** → **XI**)。これらの 2 つの反応段階は遅い。中間体 **XI** の安定性は低く、直接または間接的に帰属することは難しい。
②. 中間体 **XI** と別のアルデヒドが反応して C-C 結合形成反応する。この反応の反応速度は比較的遅い。
③. 触媒 **25** が脱離して生成物であるベンゾインが脱離する。
ベンゾイン縮合反応はすべての反応段階が可逆である。

これらを MMA 二量化反応と比較すると次のようになった(Table 3)。NHC による極性転換という点が共通している 2 つの反応であるが、実際は多くの部分で反応機構が異なることが明らかになった。

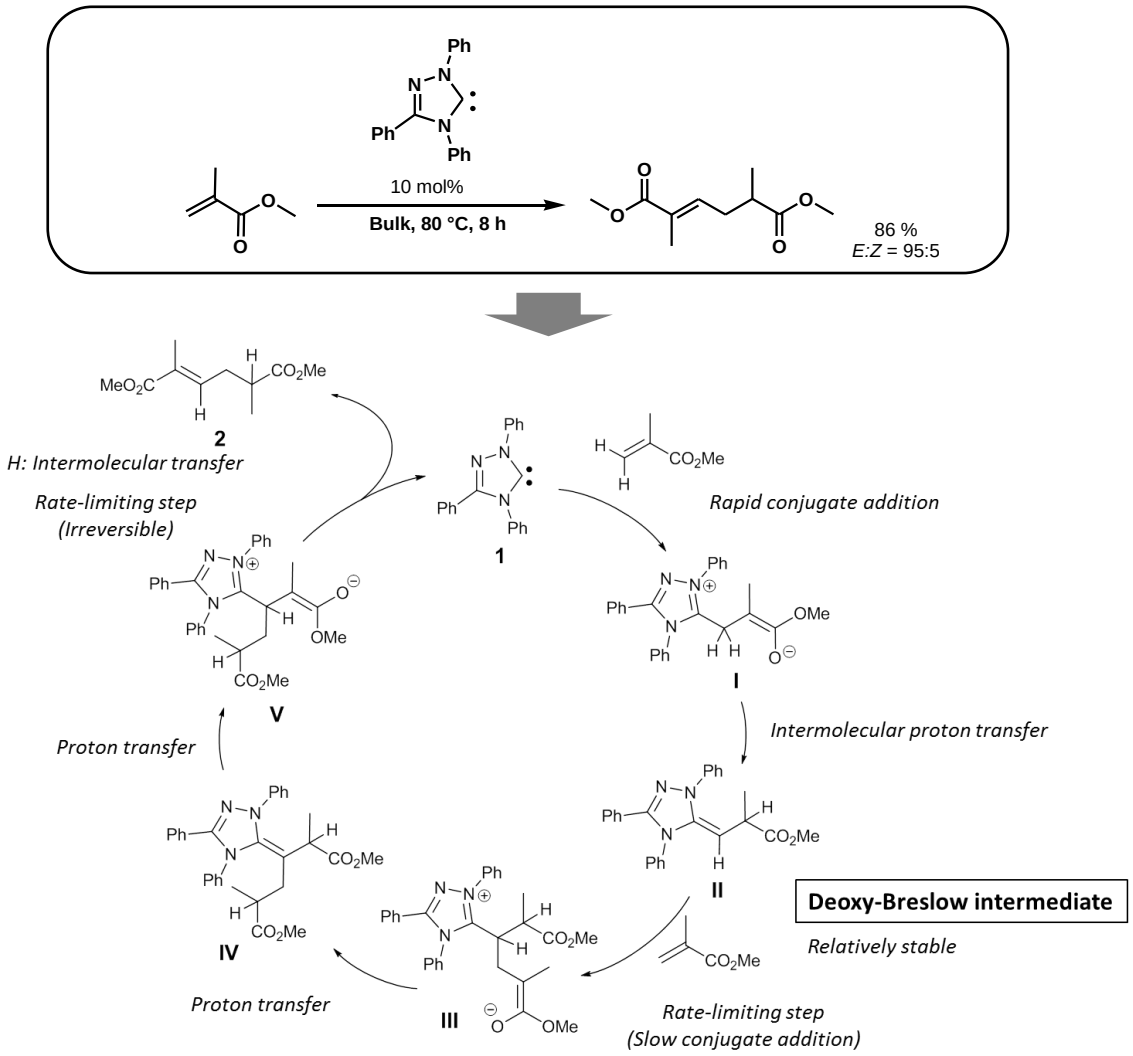
Table 3. NHC 触媒による MMA 二量化反応とベンゾイン縮合の比較

	MMA 二量化反応	ベンゾイン縮合反応 [a]
最初の付加反応	1 → I: 速い	25 → X: 遅い
最初のプロトン移動	I → II: 速い	X → XI: 遅い
	分子間	分子間
中間体	II: 安定	XI: 不安定
	II → 1: 不可逆	XI → 25: 可逆
	II → III: 遅い	XI → XII: 遅い
脱離反応	V → 1: 遅い	XIII → 26: 速い
生成物	2 → V: 不可逆	26 → XIII: 可逆

[a]See ref 15(b) and 29

(各中間体の構造は、MMA 二量化: Figure 9, ベンゾイン縮合: Scheme 21 を参照)

第 5 節　結論



NHC 触媒による MMA 二量化反応の詳細な反応機構を実験的に明らかにした。MMA に併せて重水素化試薬(MMA-d_8、CD_3OD、CF_3COOD)を用い、反応中間体の解析、重水素同位体効果、律速段階、重水素ラベリング実験、反応中間体を用いた反応、共二量化反応など種々の検討を行った。これらの実験結果から律速段階、プロトン移動機構や可逆反応を明らかにした。

NHC1 は素早く MMA に付加して I を形成し､分子間プロトン交換により deoxy-Breslow 反応中間体 II を形成する。これらの反応は不可逆で素早く進行するため、選択的に系中で II を生成することができる。極性転換した中間体 II が別の MMA に付加することで C-C 結合が形成され、分子間プロトン交換を経て二量体 2 が生成し触媒 1 が再生するサイクルであることを解明した。II と MMA との反応と触媒の脱離の 2 つの段階がどちらも部分的な律速段階である。

すべてのプロトン移動は比較的素早く k_H/k_D= 0.81 ± 0.13 という値は逆二次の重水素化効果を示した。

最初の MMA のアルケニルプロトンが分子間プロトン交換反応を経て二量体 **2** の C3、C5 炭素上に移動することを明らかにした。

また、ベンゾイン縮合反応との相違点を反応速度、可逆性、中間体の安定性の点で比較を行った。MMA とベンゾイン縮合反応では機構上の細かな違いが多く発見され、新規反応開発を行う場合、アルデヒド極性転換反応とは異なるアプローチで条件を検討すべきであることが分かった。これら今回の研究で蒐集した多くの実験結果や知見は NHC によるオレフィン極性転換を利用した新規反応開発への確固とした土台になり得る。

第 6 節　実験項

すべての反応は窒素雰囲気下で行った。

・反応試薬

メタクリル酸メチル(MMA)、メタクリル酸エチル(EMA)、1,2-ジメトキシエタンは CaH_2 で減圧蒸留を行った。他の物質はそのまま使用した。MMA-d_8(98.8 D%)は CDN isotopes から購入した。GC 収率と添加率は n-ドデカンを内部標準として計算した。

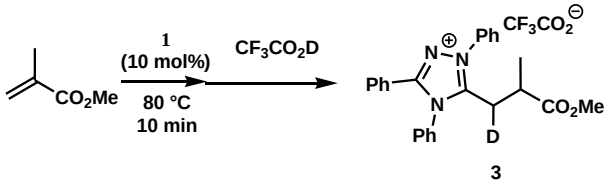
・測定装置

^{1}H NMR と ^{13}C NMR スペクトルは Bruker Avance III HD (600, 500, 400 MHz in ^{1}H and 150, 125, 100 MHz in ^{13}C) で測定した。^{1}H と ^{13}C NMR スペクトルの化学シフト値はそれぞれ TMS 内部標準(0.0 ppm for ^{1}H)、クロロホルム-d(77.16 ppm for ^{13}C)を用いて設定した。ESI-MS、ESI-MS/MS は SYNAPT G2 HDMS (Waters 社製, キャピラリー電圧 : 2.7 KV、イオン源温度 : 80 ℃、検出温度 : 150 ℃, 溶媒 : メタノール)を用いて測定した。重水素化された deoxy-Breslow 反応中間体は ESI-MS 測定の際に H/D 交換が起こってしまった。赤外分光装置は JASCO FT/IR-460 Plus spectrometer を用いた。薄層クロマトグラフィーは TLC Silica gel 60 F_{254} Merck KGaA を用いた。

・生成物の精製

クーゲルロール蒸留は 1 Torr 以下で 110 ℃(**2**)、135 ℃(**6**)で行いそれぞれ無色透明液体を得た。deoxy-Breslow 反応中間体のプロトン付加体はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2/MeOH= 7: 1)で精製した。しかしこのカラム精製では化合物の β-プロトンの H/D 交換が起こってしまった。そのため β プロトンが重水素化された化合物はカラム精製を行わなかった。

II の重水素ラベリング実験(Scheme 12)



NHC **1**(89 mg, 0.30 mmol)の 1,2-ジメトキシエタン溶液(0.6 mL)に 80℃で MMA (30 mg,0.30 mmol)を加えて 10 分間加熱した。その後 CF_3CO_2D(0.14 mmol, 1.23 mmol)を加えてさらに 1 時間加熱撹拌を行った。反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧留去させて黄色液体の **3** (0.15 g, 0.29 mmol)を 96%粗収率で得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.04 (3H, d, J= 7.0 Hz), 2.27 (1H, brs), 3.10 (0.48H, brs), 3.57 (3H, s), 3.70 (0.48H, brs). 7.35- 8.01 (15H, m). ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.9, 160.9, 160.5, 160.1, 159.7, 120.0–134.7, 120.0, 117.2, 114.3, 111.4, 52.5, 35.7, 35.6, 28.2, 16.9.

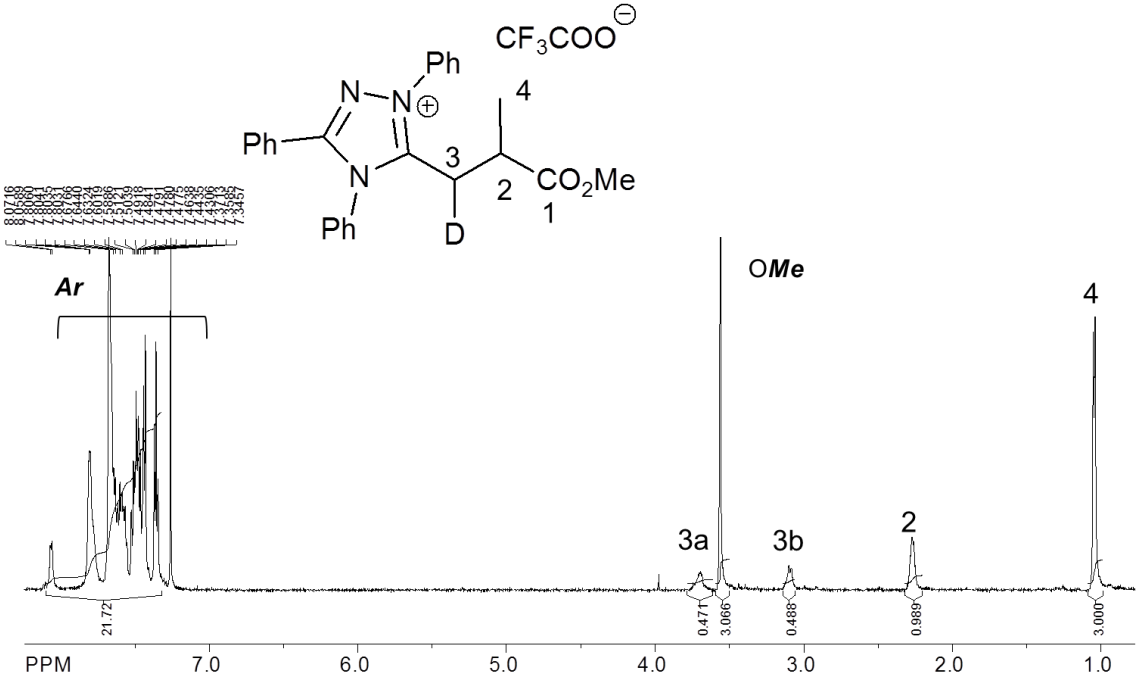


Figure 10. ^{1}H NMR spectrum of 3 (600 MHz in $CDCl_3$)

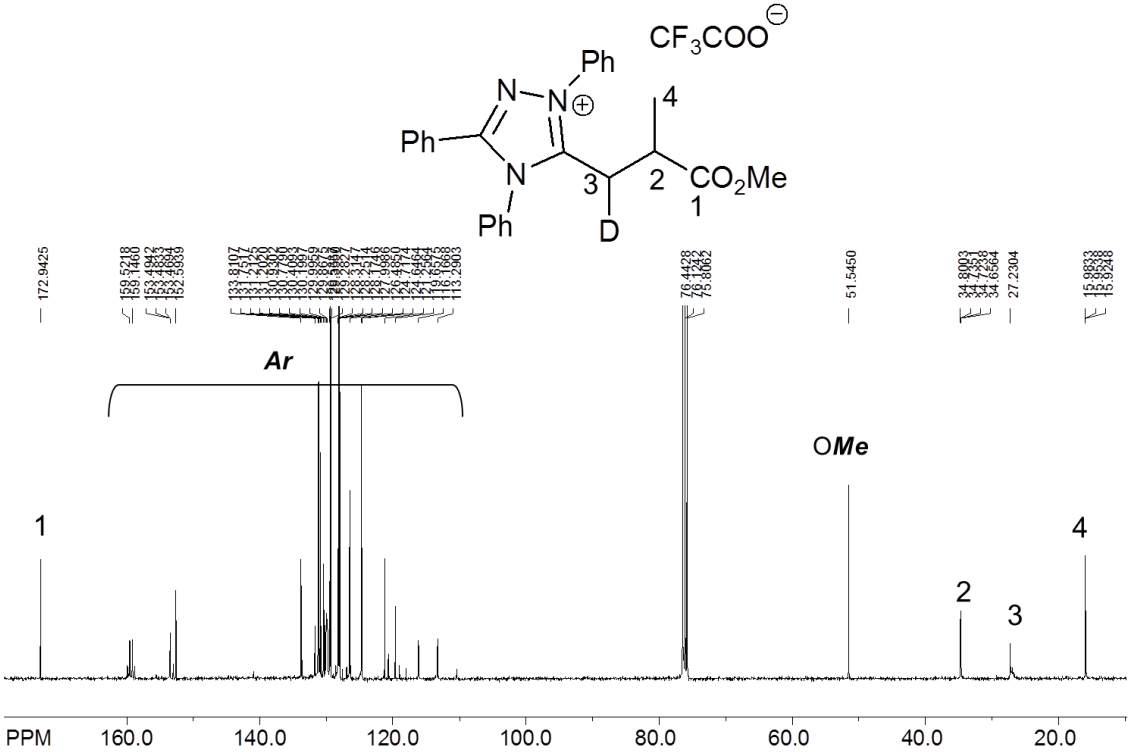
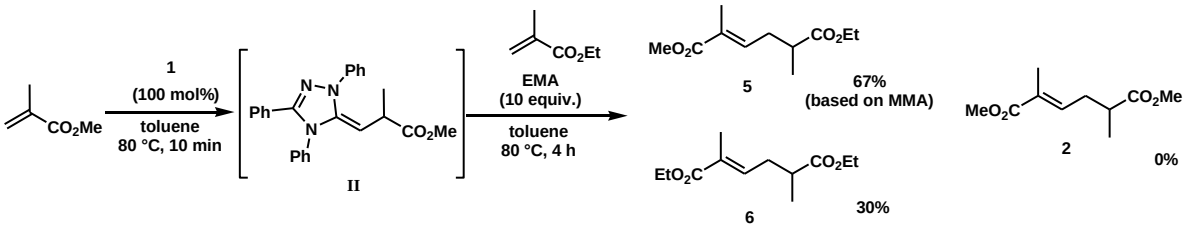


Figure 11. ^{13}C NMR spectrum of 3 (150 MHz in $CDCl_3$)

<u>deoxy-Breslow 反応中間体 II と EMA の反応 (Scheme 13)</u>



NHC **1**(89 mg, 0.30 mmol)の 1,2-ジメトキシエタン溶液(0.6 mL)を調整し、80℃に加熱した後 MMA(27 mg, 0.27 mmol)を加えて 10 分間加熱した。反応系を室温まで冷却し溶液を減圧留去後、1,2-ジメトキシエタン(0.6 mL)、EMA(0.34 mmol, 3.0 mmol)を加えて 80℃で 4 時間加熱した。反応混合物をクーゲルロール蒸留で精製することで(共)二量体 **5** (0.18 mmol, 67% ^{1}H NMR 収率)、**6** (0.45 mmol, 030% ^{1}H NMR 収率)の混合物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.18–1.31 (9.2H), 1.85 (3.1H), 2.29–2.36 (1.0H), 2.50–2.61 (2.1H), 3.74 (0.87H), 4.11–4.21 (3.8H), 6.69–6.72 (1.0H). HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{18}O_4Na$ [**5** + Na]$^+$ 237.1103, found 237.1104; calcd for $C_{12}H_{20}O_4Na$ [**6** + Na]$^+$ 251.1259, found 251.1264.

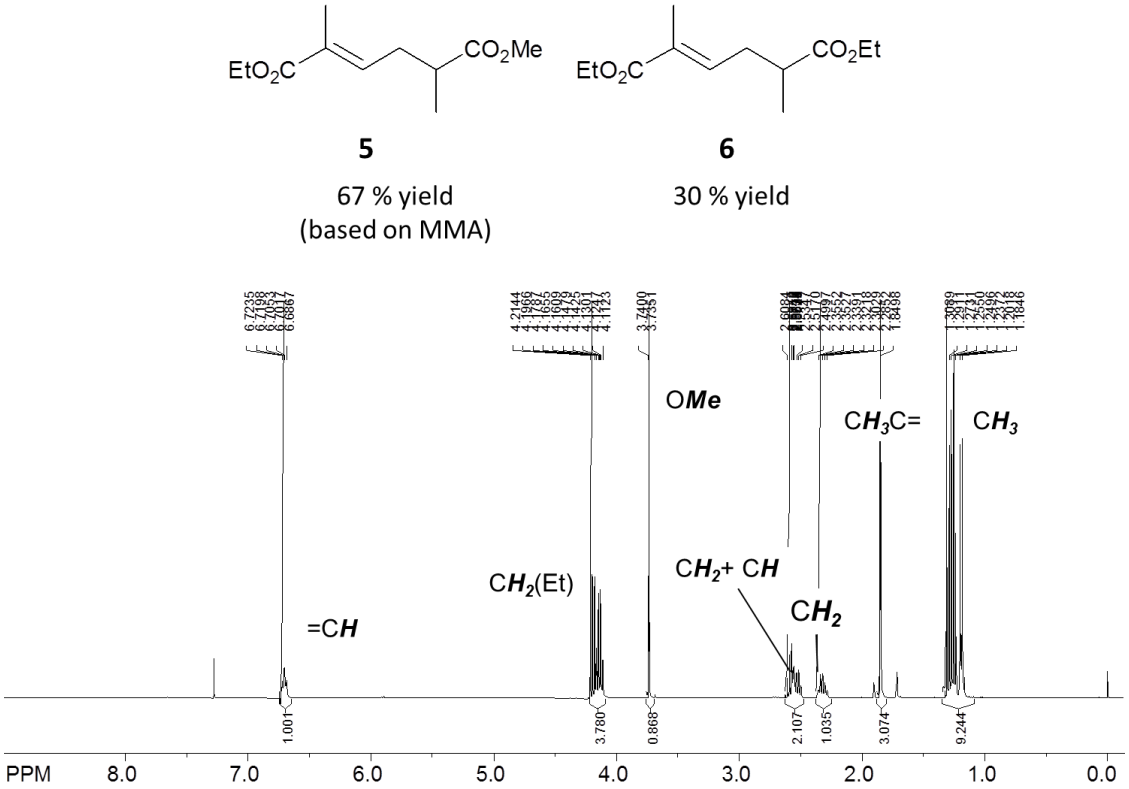
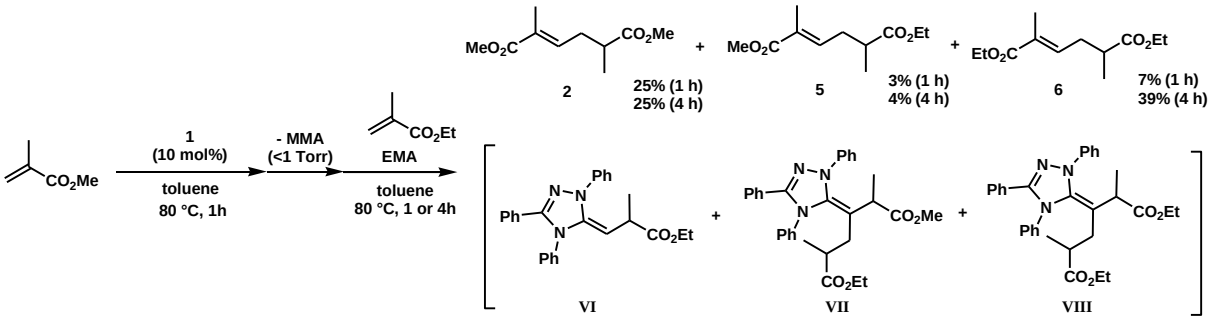


Figure 12. ^{1}H NMR spectrum of the mixture of **5** and **6** (400 MHz in $CDCl_3$)

<u>反応途中の MMA 二量化反応の系を用いた EMA との(共)二量化反応 (Scheme 14)</u>



NHC **1**(89 mg, 0.30 mmol)の 1,2-ジメトキシエタン溶液(0.6 mL)を調整し、80℃に加熱した後 MMA(0.30 g, 3.0 mmol)を加えた。80℃で 1 時間撹拌した後、系を室温まで冷却して反応溶液を減圧留去することで未反応 MMA を除去した。次に、トルエンの n-ドデカン溶液(GC 標準、0.13 mol/L、0.7 mL)を加えて室温で 5 分間撹拌させ、少量をサンプリングして GC と ESI-MS 測定を行った。その溶液に EMA (0.34 g, 3.0 mmol)を加えて 80℃で 4 時間撹拌した。反応後、溶液を少量サンプリングして GC と ESI-MS 測定を行った。反応混合物をクーゲルロール蒸留で精製することで(共)二量体 **2**, **5**, **6** (それぞれ 25, 4, 39% 収率)

の混合物を 0.22 g 得た。各二量体の収率は ^{1}H NMR と GC により算出した。中間体 **VI**, **VII**, **VIII** は ESI-MS により検出した。

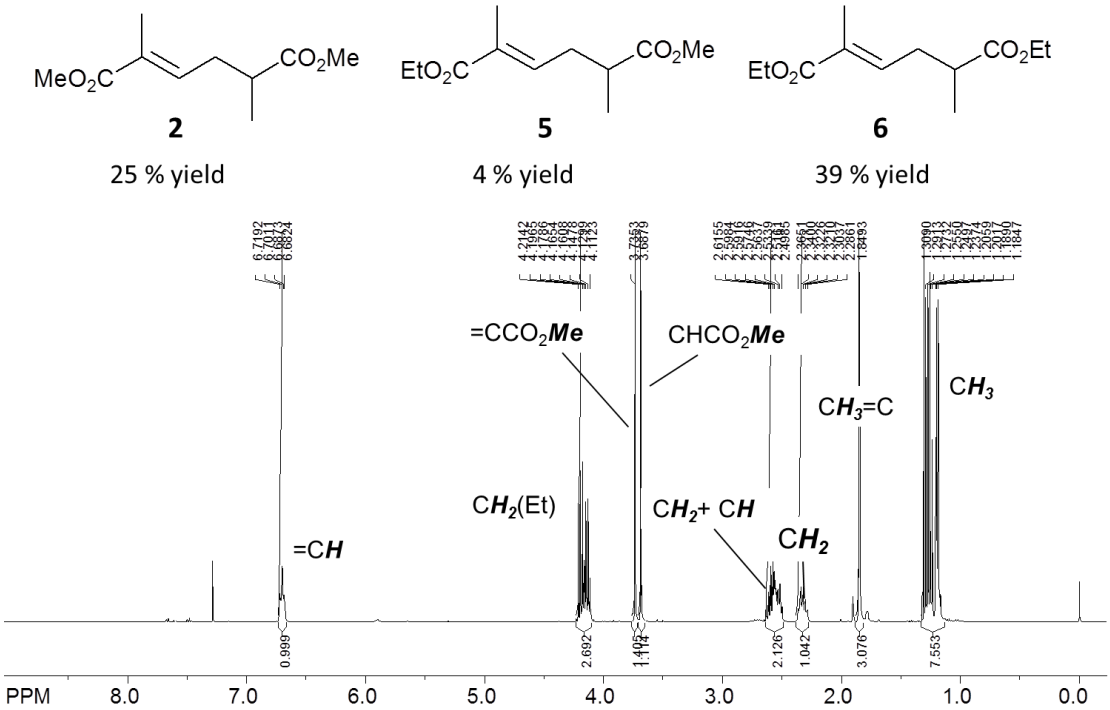
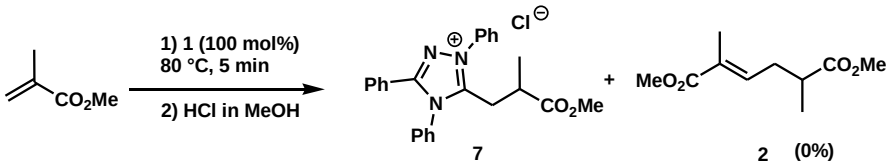


Figure 13. ^{1}H NMR spectrum of the mixture of **5** and **6** (400 MHz in $CDCl_3$)

<u>MMA と NHC 1 との 5 分間反応（Table 1. entry 1）</u>



n-ドデカンのトルエン溶液(0.13 mol/L, 0.3 mL)に MMA(0.30 g, 3.0 mmol)を加えた溶液を調整し、それを 80℃に加熱した NHC **1**(89 mg, 0.30 mmol)のトルエン溶液(0.6 mL)に加えた。この溶液を 80℃で 5 分間加熱した後、HCl の 1,4-ジオキサン溶液(0.2 mL, 3.0 mol/L)を加えて反応停止させた。この反応系をサンプリングして GC 測定を行い、二量体 **2** の生成量を確認した(0%)。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2/MeOH= 7: 1)で精製することで中間体のプロトン付加体 **7** を単離収率 77%で得た。^{1}H NMR, ^{13}C NMR, HRMS, IR のデータは参考文献 35 を参照。

二量化反応の反応速度（Table2）

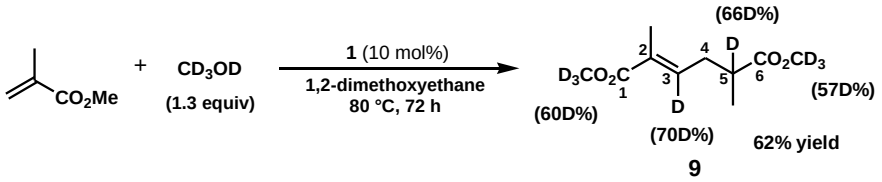
n-ドデカンのトルエン溶液(0.13 mol/L, 0.7 mL)に **1** (89 mg, 0.3 mmol)を加えて 80℃に加熱して **1** を完全に溶解させた。MMA (0.3 g, 3.0 mmol)を加えて 80℃で撹拌を続けた。反応時間 30 分の間で複数回サンプリングを行い GC 測定により二量体の生成量を測定した。反応速度は二量体収率 12%以下の時間-収率プロットにおける近似直線の傾きから算出した。

MMA と MMA-d8 の競争的二量化反応（Figure 9）

1 (0. 13 g, 0.44 mmol)のトルエン溶液(0.89 mL)に MMA(0.22 g, 2.2 mmol)と MMA-d_8 (0.24 g, 2.2 mmol)の混合溶液を室温で加え、80℃で 8 時間加熱した。反応混合物をクーゲルロール蒸留で精製することで二量体混合物を 0.37g、75%収率で得た。

HRMS (ESI) *m*/*z*: calcd for $C_{10}H_{16}O_4Na$ 223.0946, found 223.0943; calcd for $C_{10}H_{15}DO_4Na$ 224.1009, found 224.1002; calcd for $C_{10}H_{14}D_2O_4Na$ 225.1072, found 225.1065; calcd for $C_{10}H_{10}D_6O_4Na$ 229.1323, found 229.1320; calcd for $C_{10}H_9D_7O_4Na$ 230.1386, found 230.1379; calcd for $C_{10}H_8D_8O_4Na$ 231.1448, found 231.1448; calcd for $C_{10}H_7D_9O_4Na$ 232.1511, found 232.1506; calcd for $C_{10}H_6D_{10}O_4Na$ 233.1574, found 233.1566; calcd for $C_{10}H_2D_{14}O_4Na$ 237.1825, found 237.1822; calcd for $C_{10}HD_{15}O_4Na$ 238.1888, found 238.1882; calcd for $C_{10}D_{16}O_4Na$ 239.1951, found 239.1940

CD_3OD 存在下での触媒的 MMA 二量化反応（Scheme 15）



1(89 mg, 0.30 mmol)の 1,2-ジメトキシエタン溶液(0.7 mL)に CD_3OD (0.14 g. 3.9 mmol)と MMA (0.30 g, 3.0 mmol)を加えて、80℃で 72 時間撹拌した。反応混合物をクーゲルロール蒸留で精製することで二量体 **9** (0.19 g, 1.93 mmol)を 62%収率で得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, m), 1.84 (3H, s), 2.31 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.60 (0.3H, m), 3.67 (1.3H, s), 3.73 (1.2H, s), 6.69 (0.3H, t, *J* = 7.1 Hz). ^{2}H NMR (77 MHz, $CHCl_3$) δ: 2.56 (1.1D), 3.63(3.2D), 3.68 (3.0D), 6.70 (1.0D). ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.9, 168.3, 138.7, 138.4, 138.3, 138.2, 129.3, 129.2, 51.7, 51.1, 51.0, 50.8, 38.7, 38.5, 38.3, 38.2, 32.7, 32.4, 32.3, 32.2, 16.8, 16.7, 12.4. HRMS (ESI) *m*/*z*: calcd for $C_{10}H_8D_8O_4Na$ [**9** + Na]$^+$ 231.1448, found 231.1449.

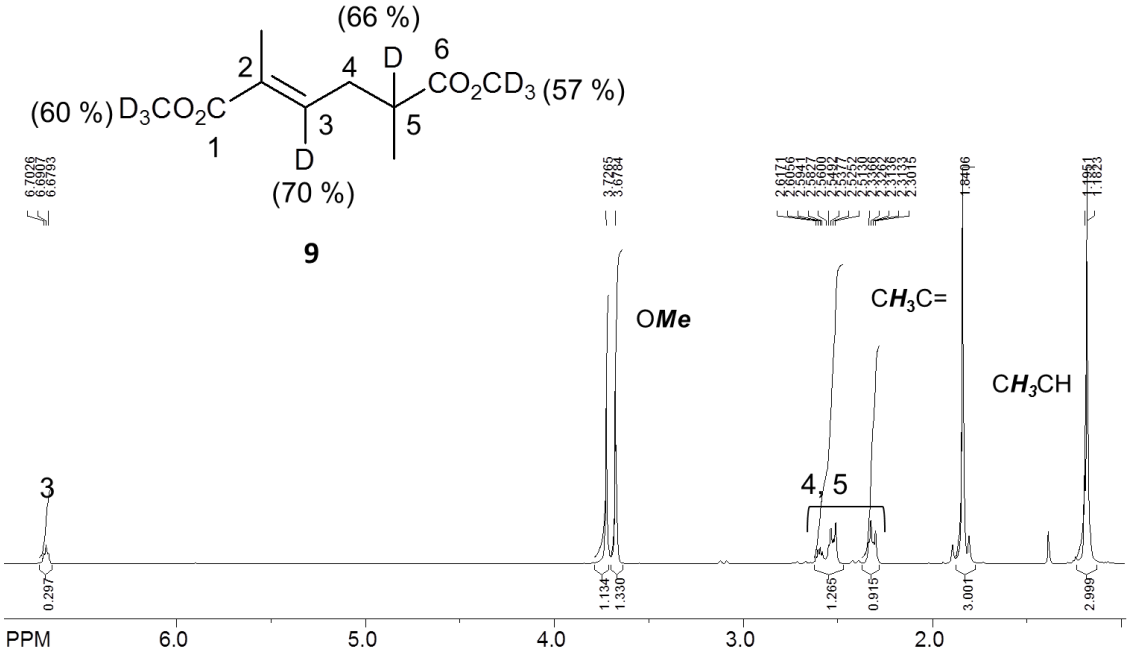


Figure 14. ^{1}H NMR spectrum of **9** (400 MHz in $CDCl_3$)

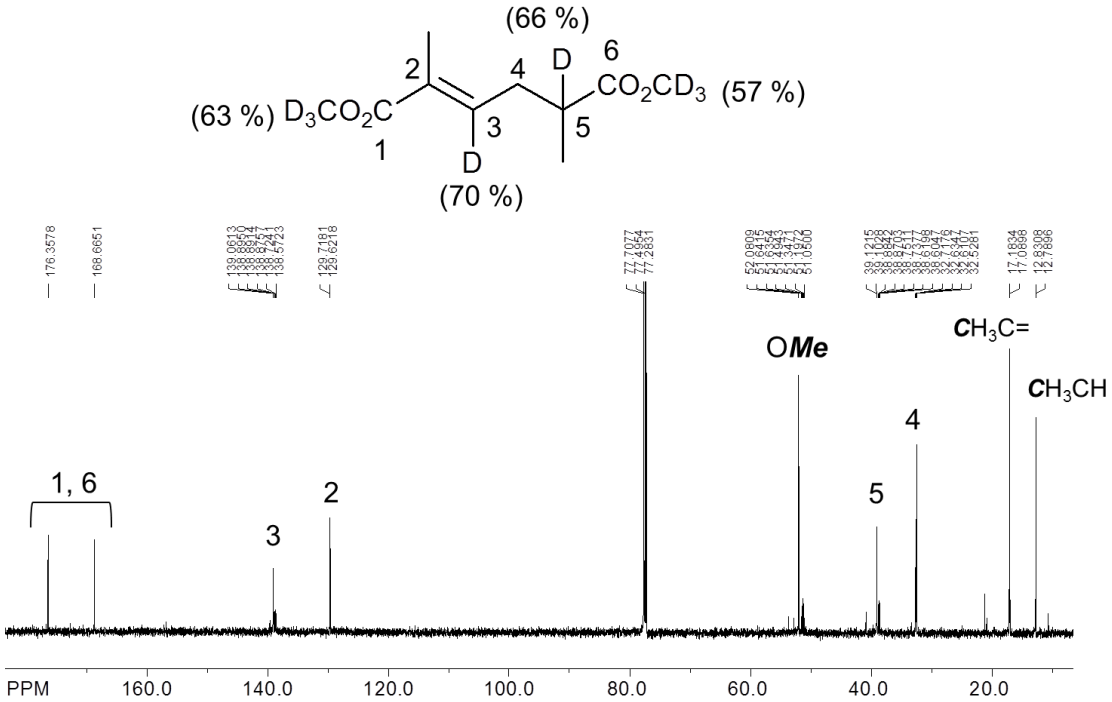
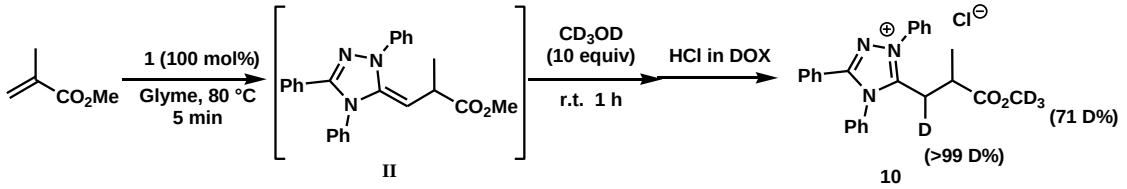


Figure 15. ^{13}C NMR spectrum of **9** (100 MHz in $CDCl_3$)

CD$_3$OD 存在下における deoxy-Breslow 反応中間体 II の H-D 交換反応（Scheme 16.）



NHC **1**(89 mg, 0.30 mmol)の 1,2-ジメトキシエタン溶液(0.6 mL)を調整し、80℃に加熱した後 MMA(30 mg, 0.30 mmol)を加えて 5 分間加熱した。反応溶液を室温まで冷却し CD$_3$OD (0.11 g, 3.0 mmol)を加えて室温で 1 時間撹拌した。溶液を減圧留去で除去した後、ジクロロメタン(0.6 mL)を加えて 3 分間撹拌した。HCl の 1,4-ジオキサン溶液 (0.2 mL, 3.0 mol/L)を加えて撹拌し、ヘキサンに再沈殿させることで中間体のプロトン付加体 **10** (白色固体, 0.13 g, 0.29 mmol)を粗収率 96%で得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.01 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.27 (1H, m), 3.22 (0.48H, m), 3.54 (0.88H, s), 4.15 (0.48H, m), 7.29–8.24 (15H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$) δ: 174.0, 154.8–120.8, 52.4, 35.7, 35.68, 35.66, 35.60, 29.6, 17.29, 17.26, 17.24.

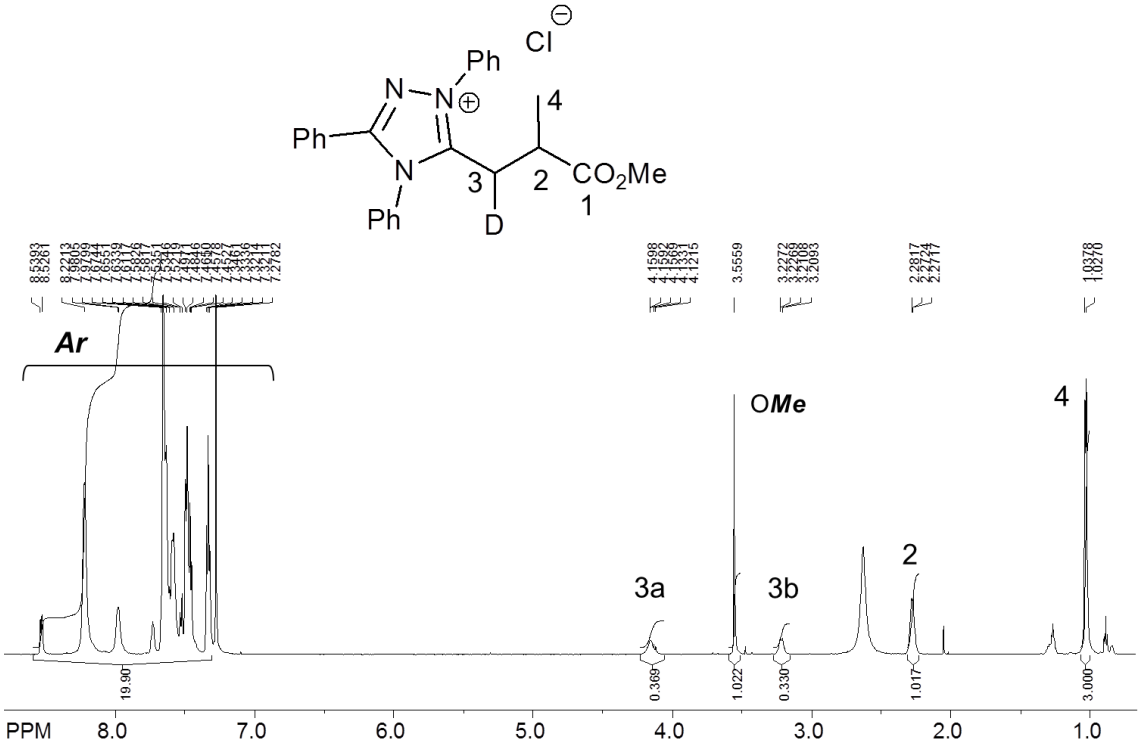
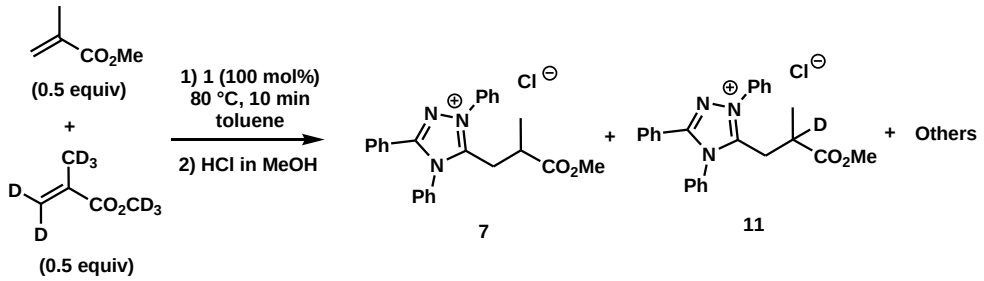


Figure 16. ^{1}H NMR spectrum of **10** (400 MHz in CDCl$_3$)

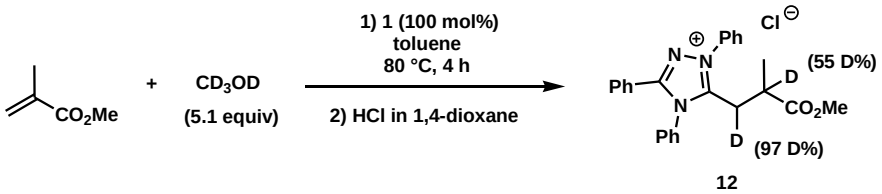
MMA と MMA-d_8 の混合物と NHC 1 との反応（Scheme 17）



MMA (15 mg, 0.15 mmol)と MMA-d_8 (16 mg, 0.15 mmol)のトルエン溶液(0.3 mL)を調整し、80℃に加熱した **1** (89 mg, 0.30 mmol)の 1,2-ジメトキシエタン溶液（0.6 mL)に加えた。80℃で 5 分間反応させた後、HCl の 1,4-ジオキサン溶液(0.2 mL, 3.0 mol/L)を加えた。反応混合物を減圧留去した後、ジクロロメタンを加えてセライトでろ過した。溶液を減圧乾燥することで **7**, **11** をはじめとする種々の中間体のプロトン付加体の混合物（80 mg, 白色固体)を得た。

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{25}H_{24}N_3O_2$ [**7** – Cl]$^+$ 398.1869, found 398.1877; calcd for $C_{25}H_{23}DN_3O_2$ [**11** – Cl]$^+$ 399.1931, found 399.1930.

CD3OD 存在下の MMA と NHC 1 の等量反応（Scheme 18）



NHC **1**(89 mg, 0.30 mmol)のトルエン溶液(0.6 mL)に MMA (30 mg, 0.30 mmol)と CD_3OD の混合溶液を加えて 80℃で 4 時間撹拌した。反応溶液を減圧留去し、ジクロロメタン(0.6 mL)と HCl の 1,4-ジオキサン溶液(0.2 mL, 3.0 mol/L)を加えて撹拌した。反応溶液を減圧留去した後ジクロロメタンを少量加えてヘキサンで再沈殿を行うことで中間体のプロトン付加体 **12** (98 mg, 0.23 mmol, 白色固体)を収率 75%で得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, m), 2.27 (0.45H, m), 3.22 (0.53H, m), 3.55 (3H, m), 4.10 (0.51H, m), 7.31–8.56 (m). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.1, 120.8–154.9, 52.4, 35.8, 35.7, 29.7, 29.6, 17.3, 17.2.

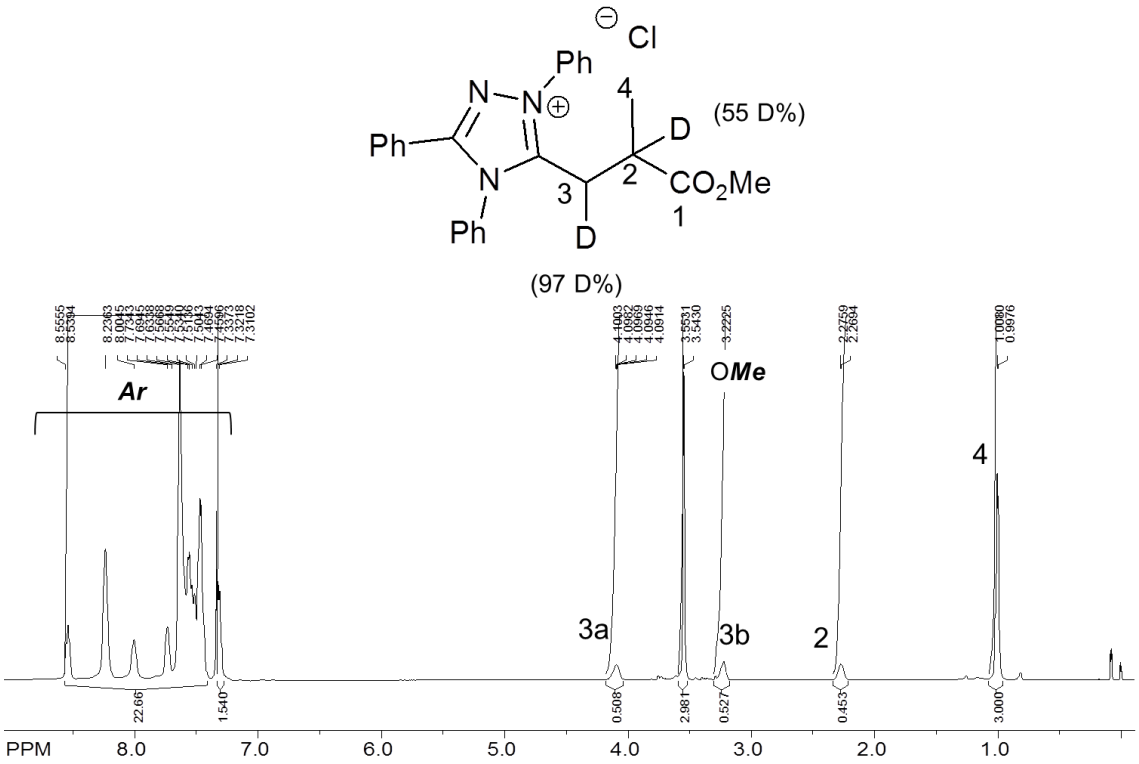
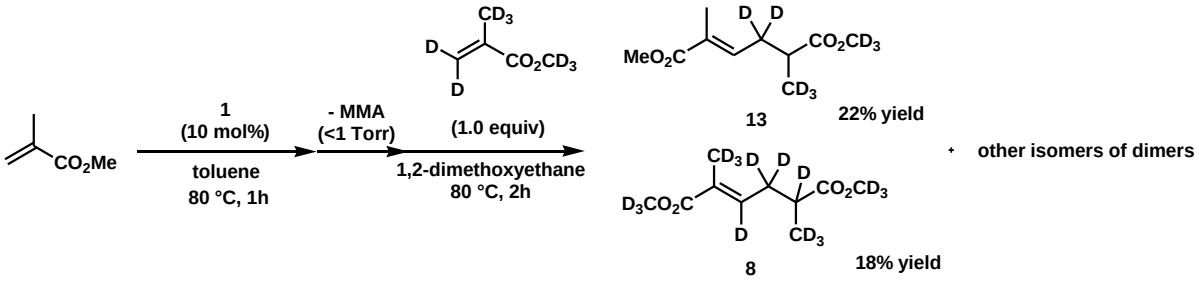


Figure 17. ^{1}H NMR spectrum of **12** (400 MHz in $CDCl_3$)

<u>中間体 II と MMA-$_8$ の反応（Scheme 19</u>



NHC **1**(89 mg, 0.30 mmol)のトルエン溶液(0.6 mL)に MMA (30 mg, 0.30 mmol)を 80℃で加えて 10 分間撹拌させた。その後、系を室温まで冷却して反応溶液を減圧留去した。1,2-ジメトキシエタン(0.6 mL)、MMA-d_8 (32 mg, 0.30 mmol)を加えて 80℃で 2 時間撹拌した。反応後、混合物をクーゲルロール蒸留で精製することで共二量体 **13** (22% ^{1}H NMR yield) と **8** をはじめとする重水素化二量体混合物 (24 mg)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.85 (3H, s), 2.57 (1H, s), 3.73 (3H, s), 6.69 (1H, s). ^{2}H NMR (77 MHz, $CHCl_3$) δ: 1.15 (3.0D), 1.81 (0.8D), 2.30 (0.9D), 2.51 (1.1D), 3.65(4.0D), 6.72 (0.4D). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 176.2, 168.4, 138.7, 129.5, 129.4, 51.8, 51.4, 51.1, 51.0, 38.5, 12.6, 12.5. HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{10}H_8D_8O_4Na$ [**13** + Na]$^+$ 231.1448, found 231.1449; calcd for $C_{10}D_{16}NaO_4$ [**8** + Na]$^+$ 239.1951, found 239.1938.

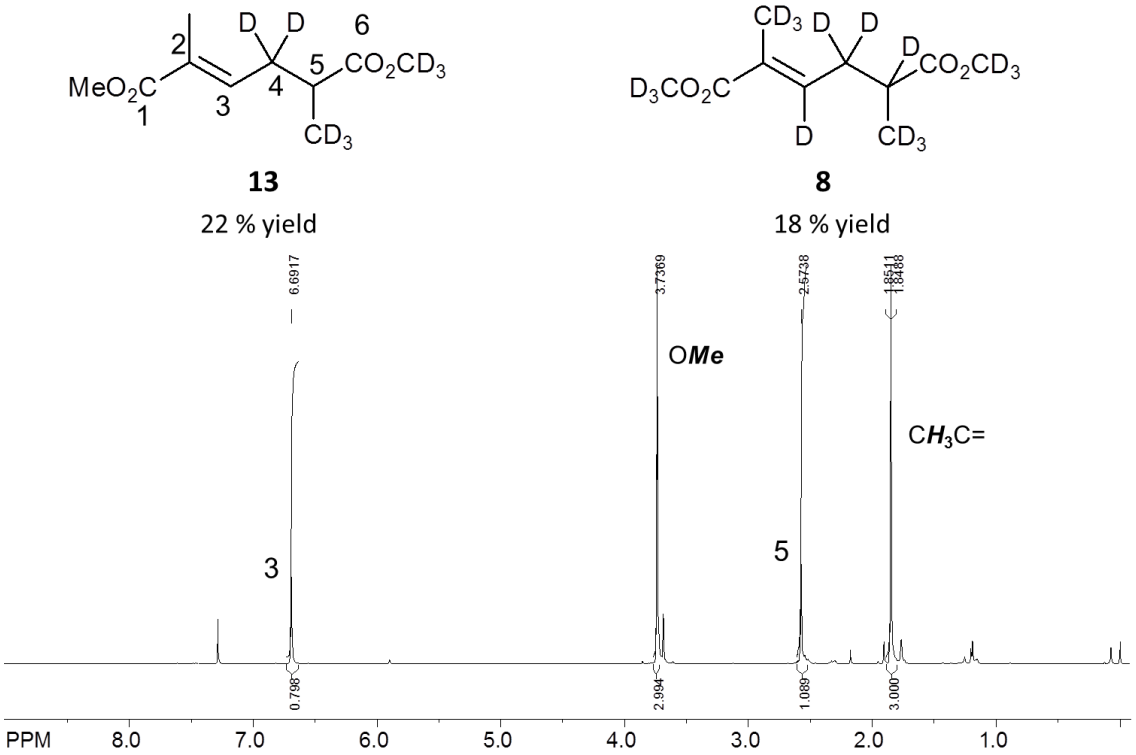


Figure 18. ^{1}H NMR spectrum of the mixture of **8** ,**13** and other isomers (600 MHz in $CDCl_3$)

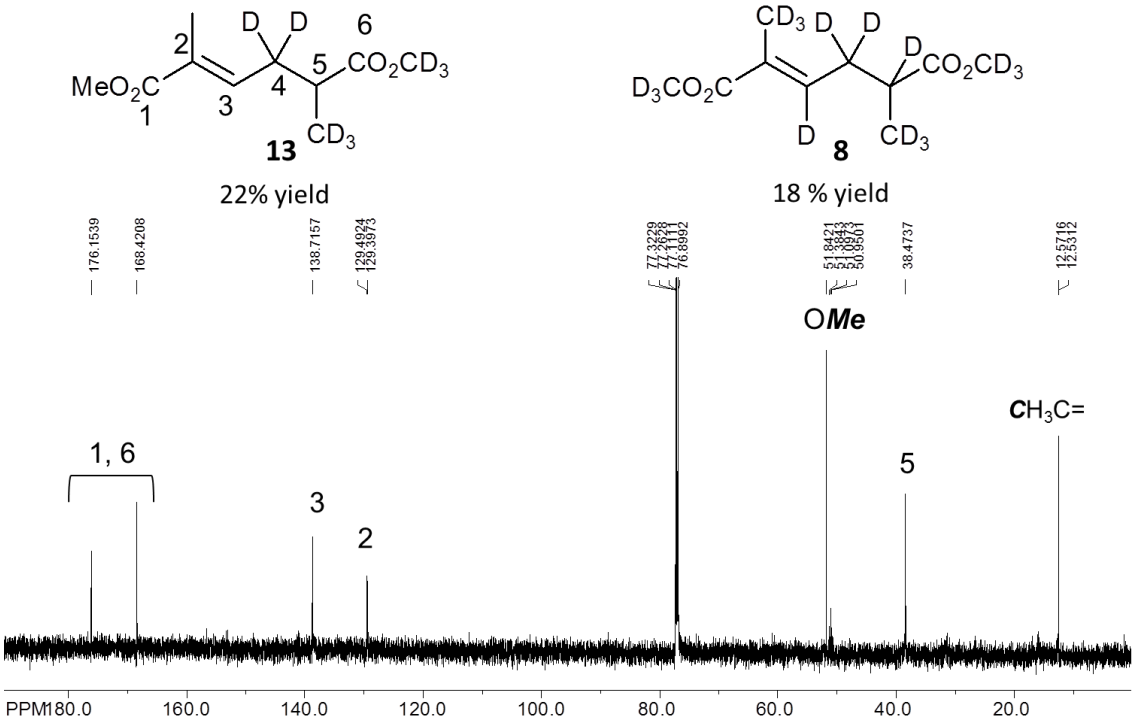


Figure 19. ^{13}C NMR spectrum of the mixture of **8**, **13** and other isomers (150 MHz in $CDCl_3$)

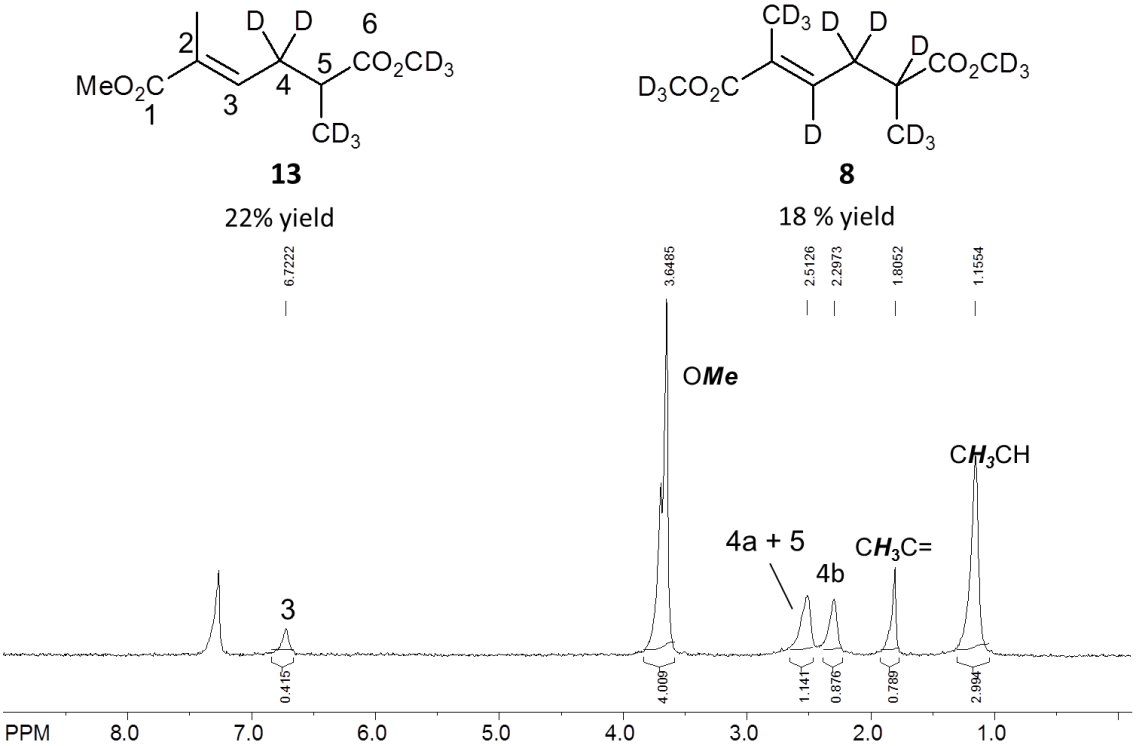
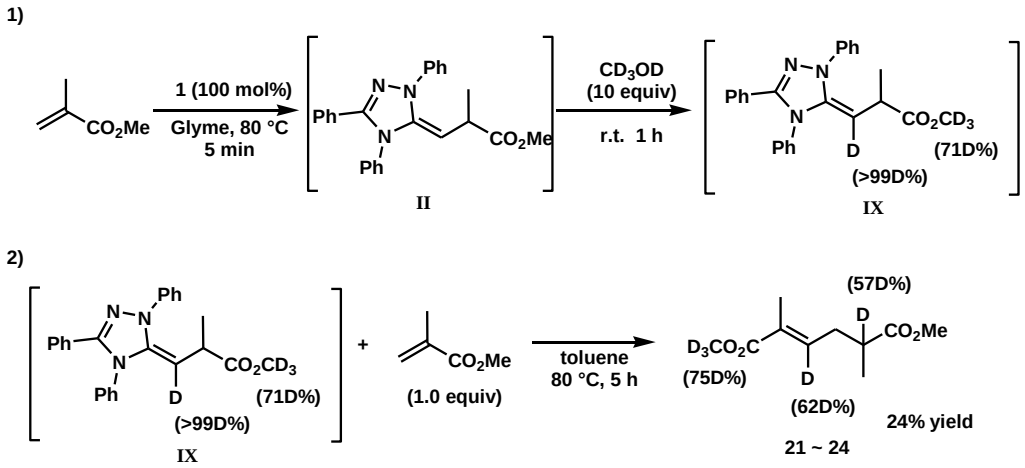


Figure 20. ^{2}H NMR spectrum of the mixture of **8** ,**13** and other isomers (500 MHz in $CDCl_3$)

<u>中間体 IX と MMA との反応 (Scheme 20)</u>



NHC **1**(89 mg, 0.30 mmol)と MMA (30 mg, 0.30 mmol)と CD_3OD を用いて、Scheme 16 の方法を用いて中間体 **IX** を合成した。これにトルエン (0.6 mL)と MMA (30 mg, 0.30 mmol)を加えて 80℃で 2 時間撹拌させた。反応混合物をクーゲルロール蒸留で精製することで 23 mg の重水素化二量体混合物 **21**, **22**, **23**, **24** を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, m), 1.84 (3H, s), 2.32 (1H, m), 2.53 (1H, s), 2.60 (0.43H, m), 3.68 (3H, s), 3.73 (0.74H, s), 6.69 (0.38H, m). ^{2}H NMR (61 MHz, $CHCl_3$) δ: 2.57 (0.72D), 3.69 (3.6D), 6.71 (1D). HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{10}H_{13}D_3O_4Na$ [**21** + Na]$^+$ 226.1135, found 226.1130; calcd for $C_{10}H_{12}D_4O_4Na$ [**22** + Na]$^+$ and [**24** + Na]$^+$ 227.1197, found 227.1194; calcd for $C_{10}H_{11}D_5O_4Na$ [**23** + Na]$^+$ 228.1260, found 228.1250.

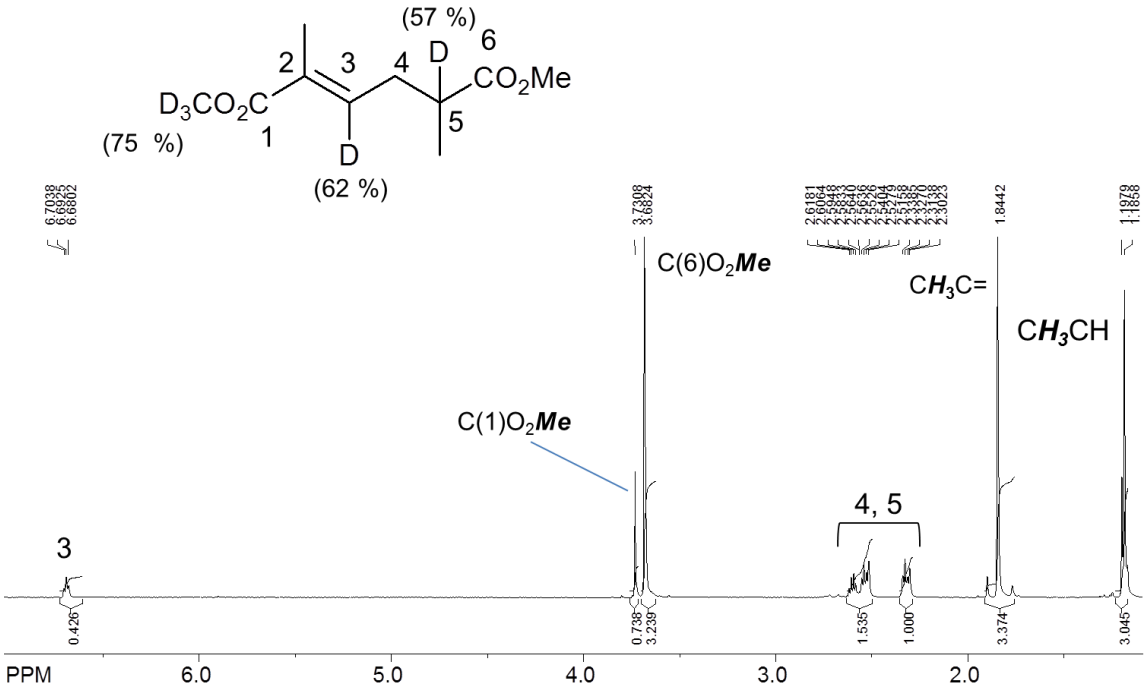


Figure 21. ^{1}H NMR spectrum of the mixture of **21**, **22**, **23** and **24**(600 MHz in $CDCl_3$)

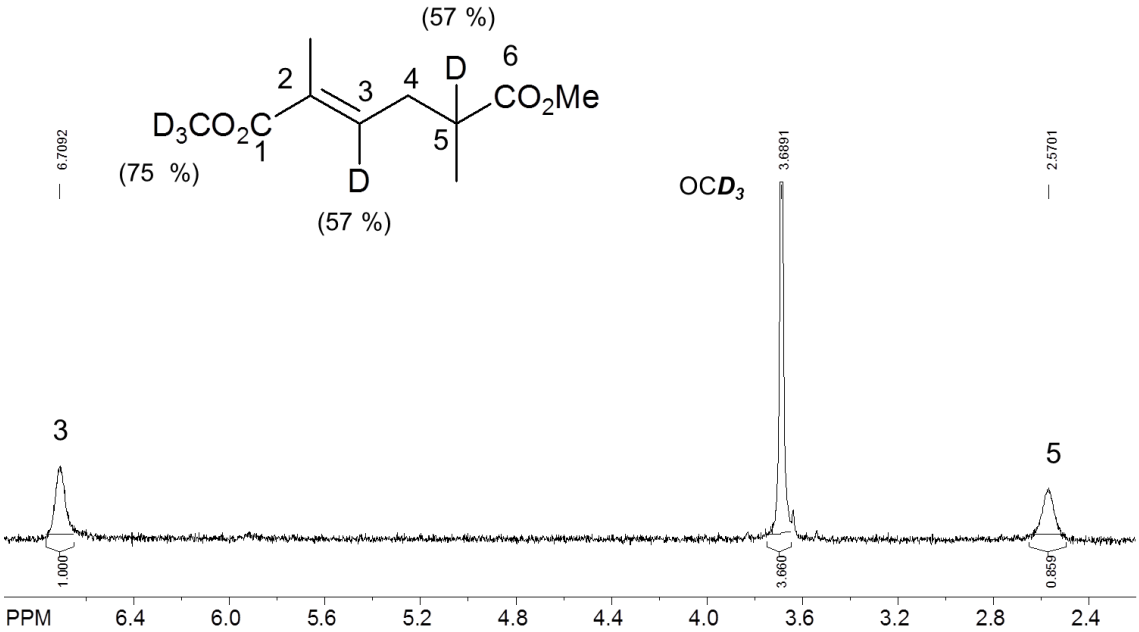


Figure 22. ^{13}C NMR spectrum of the mixture of **21**, **22**, **23** and **24**(500 MHz in $CDCl_3$)

第 7 節 参考文献

1. Wöhler, F.; Liebig, J. *Ann. Pharm.* **1832**, 3, 249-282.

2. Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* **1904**, 85, 1206-1213.

3. Ukai, T.; Tanaka, R.; Dokawa, S. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1943**, 63, 296-300.

4. Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 3719-3726.

5. Lemal, D. M; Lovald, R. A.; Kawano, K. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 2518-251.

6. Castells, J.; López-Calahorra, F.; Domingo, L. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4433-4436.

7. Laura, D.; Francisco. L.; Josep. C.; Josep, M. *Tetrahedron lett.* **1993,** 34, 517-520.

8. Breslow, R.; Kim, R. *Tetrahedron lett.* **1994**, 699-702.

9. Ma, Y. J.; Wei, S. P.; Lan, J. B.; Wang, J. Z.; Xie, R. G. You, J. S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8256-8264.

10. Berkessel.A. S.; Elfert, K. E.;, Teles. J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7120-7124.

11. Rehbein, J.; Ruser, S.-M..; Phan, J. *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 6013-6018.

12. White, M. J.; Leeper, F. J. *J. Org. Chem.* **2001,** 66*,* 5124-5131.

13. Schrader, W.; Handayani, P. P.; Burstein; C.; Glorius, F. *Chem. Commun.* **2007**, 7, 716-718.

14. Teles, J. H.; Melder, J. P.; Ebel, K.; Schneider, R.; Gehrer, E.; Harder, W.; Brode, S.; Enders,D.; Breuer, K.; Raabe, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79*,* 61-83.

15. (a) Chen, Y.-T.; Barletta, G. L.; Haghjoo, K.; Cheng, J. T.; Jordan, F. *J. Org. Chem.* **1994**, 59,7714-7722.

(b) White, M. J.; Leeper, F. J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5124-5131.

16. Mahatthananchai, J.; Zheng, P.; Bode, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 1673-1677.

17. DiRocco, D.A; Oberg, K.M,; Rovis T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6143-6145.

18. Berkessel, A; Elfert, S.; Yatham, V. R.;, Neudörfl, J.-M.;, Schlörer, N. E.; Teles, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12370-12374.

19. (a). Maji, B.; Horn, M. Mayr, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*,. **2012***,* 51*,* 6231-6235.

(b). Maji,B.; Breugst, M.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.***2011***,* 50*,* 6915-6919.

20. SchoWen, R. L.; KUebrich, J. P. Wang, M.-S. Lupes, M. E. J. *Am. Chem. SOC.* **1971***,* 93 1214-1220.

21. Diederich, F.; Lutter, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8438-8446.

22. (a) Yano, Y.; Tamura, Y.; Tagaki, W. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 740-744.

(b). Breslow, R.; Kool, E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1635-1638.

(c). Lópes-Calahorra, F.; Rubires, R. *Tetrahedron,* **1995**, 51, 9713-9728.

23. (a). van den Berg, H. J.; Challa, G.; Pandit, U. K. *J. Mol. Catal.* **1989**, 51, 1-12.
(b). Breslow, R.; Kim, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 699-702.
24. White, M. J.; Leeper, F. J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5124-5131.
25. (a) .Steven M. L.; Claude Y. L.; ;Michel G. *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 3597-3610.
(b). Ajitha, M. J.; Suresh, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 7144-7146.
26. DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10402-10405.
27. Verma, P.; Patni, P. A.; Sunoj, R. B. *J. Org. Chem.* **2011**, 5606-5613
28. Hawkes, K. J.; Yates, B. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5563-5570.
29. He, Y.; Xue, Y. *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115, 1408-1417.
30. Mahatthananchaia, J.; Bode, J. W. *Chem. Sci.,* **2012**, 3, 192-197.
31. Fischer, C.; Smith, S. W.; Powell, D. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.,* **2006***,* 128*,* 1472-1473*.*
32. Matsuoka, S.; Ota, Y.; Washio, A.; Katada, A; Icioka, K.; Takagi, K.; Suzuki, M. *Org.Lett.*, **2011**, 13, 3722-3725.
33. Zhang, Y.; Schmitt, S.; Falivene, L.; Caporaso, L.; Cavallo, L. Chen, E. Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.,* **2013,** 135, 17925–17942.
34.大田善也 *名古屋工業大学 修士論文*, 2010.
35. Matsuoka, S.; Tochigi, Y.; Takagi, K.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **2012**, 68, 9836-9841.

第三章

「N-ヘテロ環状カルベン/ブレンステッド酸の協奏機能触媒による

メタクリロニトリルの Tail-to-Tail 二量化反応」

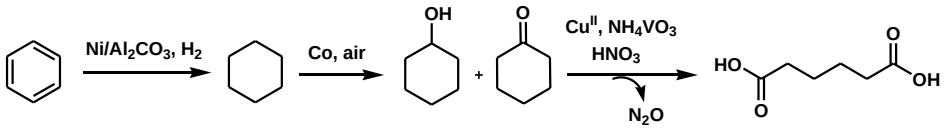
“Cooperative N-Heterocyclic Carbene/Brønsted Acid Catalysis for the Tail-to-Tail (Co)dimerization of Methacrylonitrile”

Journal of Organic Chemistry, 2014, vol. 79, pp.4484–4491.

第１節　諸言

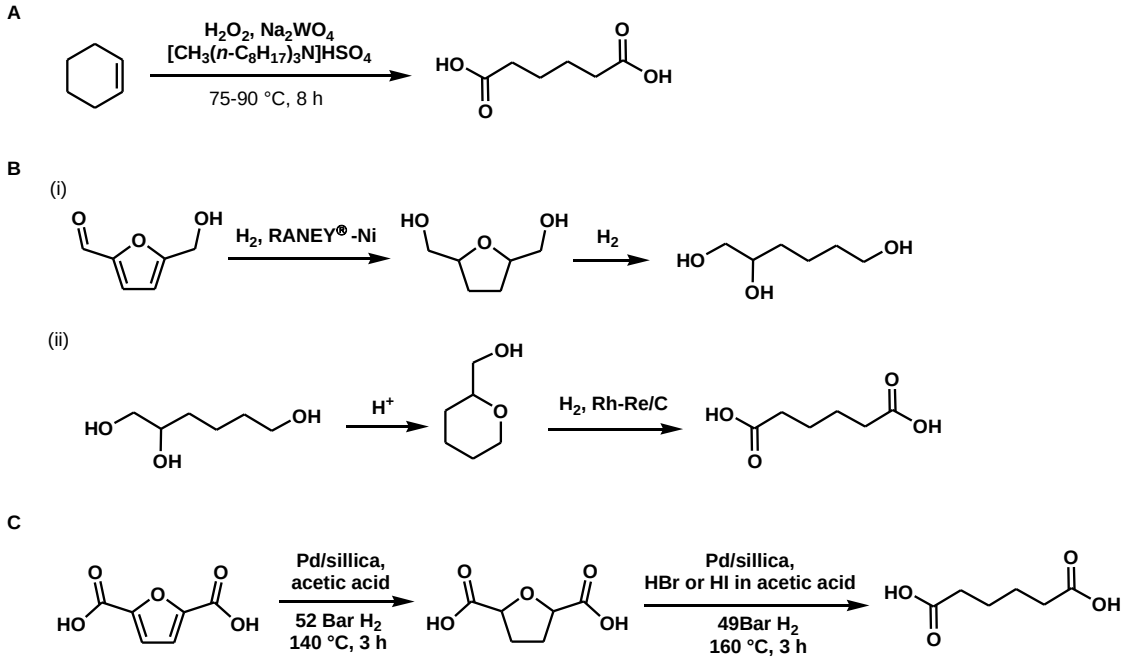
第１項. 二官能性モノマーの合成

アジピン酸やヘキサメチレンジアミンをはじめとするジカルボン酸やジアミンなどの二官能性分子は、縮合系高分子のモノマーなどに幅広く用いられている重要な中間種である。しかしながらこれらの分子の合成は複数の段階を経たものやレアメタルを含む金属触媒を用いたものなど単純でないものが多い。例えば、アジピン酸は一般にシクロヘキサノールやシクロヘキサノンの HNO_3 酸化により合成される [1] (Scheme 1)。



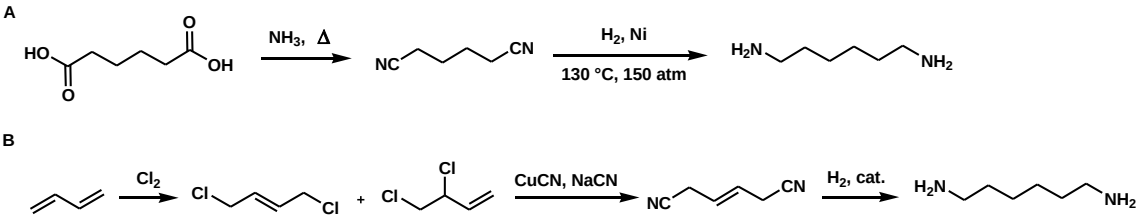
Scheme 1. シクロヘキサン、シクロヘキサンの HNO_3 酸化によるアジピン酸の合成

この反応はシクロヘキサンの転化率が低い(4-8%)、またニッケル、コバルト、バナジウムの複数の金属が必要、HNO_3 酸化の際に温室効果ガスのひとつである N_2O が発生してしまうという問題などを有しており、最も適した合成条件であるとは言い難い。アジピン酸は6,6-ナイロンの原料をはじめとして広く産業に利用され大量に生産されている物質であるため、それらの問題を解決するために数々の改良手法が研究されてきた [2,3,4,5]。しかしながらこれらの反応も多段階の反応であったり反応手法(反応試薬)に難があったりと問題点は多い(Scheme 2)。



Scheme 2.アジピン酸の合成法

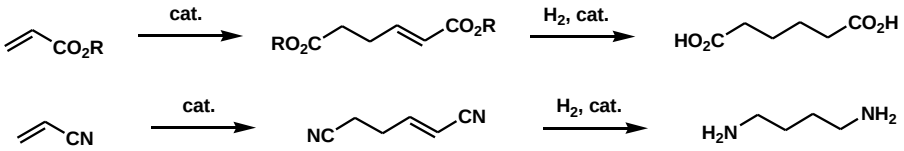
一方、ヘキサメチレンジアミンにおいてはアジポニトリルの触媒的水素化による合成例が一般に知られている。アジポニトリルは前述のアジピン酸から合成される例などが工業的に利用されたが、(Scheme 3)、これらの手法も多段階で合成したアジピン酸を原料にしてさらに多段階のプロセスを経る必要があるなど、効果的な合成手段であるとはいえない。



Scheme 3. ヘキサメチレンジアミン、アジポニトリルの合成法

第 2 項. 遷移金属触媒によるマイケル受容体の Tail-to-Tail 二量化反応

これらの手法では多くの問題点を持つため、マイケル受容体の β 炭素同士を直接的に結合させることで効率的に二官能性モノマーの前駆体を合成しようとする研究が行われてきた。例えばアクリル酸エステル類を二量化させて C6 ジエステルを合成し、それを還元することでアジピン酸を得ることができるといったものである(Scheme 4 上)。



Scheme 4. マイケル受容体の Tail-to-Tail 二量化によるアジピン酸、
ヘキサメチレンジアミンの合成

この手法は他の二官能性化合物の合成法に比べてシンプルで反応数が少なく、汎用性の高い安価な出発物質で行うことができるため強力な手法である。これらの二量化反応は遷移金属触媒を用いて多くの研究報告がある。アジピン酸前駆体は、アクリル酸メチル(MA)などを原料として Pd[6]、Rh[7]、Ru[8] など [9] を触媒に、またヘキサメチレンジアミン前駆体はアクリロニトリル(AN)から種々の Ru[10] 錯体を用いた数多くの報告例がある。しかし α-置換オレフィンの Tail-to-Tail 二量化反応は難しいとされ、メタクリル酸メチル(MMA)の二量化反応は数例 [11] の報告しかなく、メタクリロニトリル(MAN)については有機触媒や試薬を含めてその合成例はない(Figure 1)。側鎖置換モノマーを用いた高分子は、無置換モノマーを用いたものと比べて一般的に、熱物性、結晶性などが異なる。また、別のオレフィン同士の共二量化反応についても、多種多様なモノマー合成が可能となるため展望のある反応である。

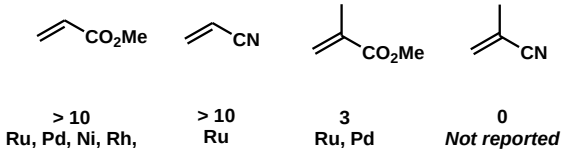
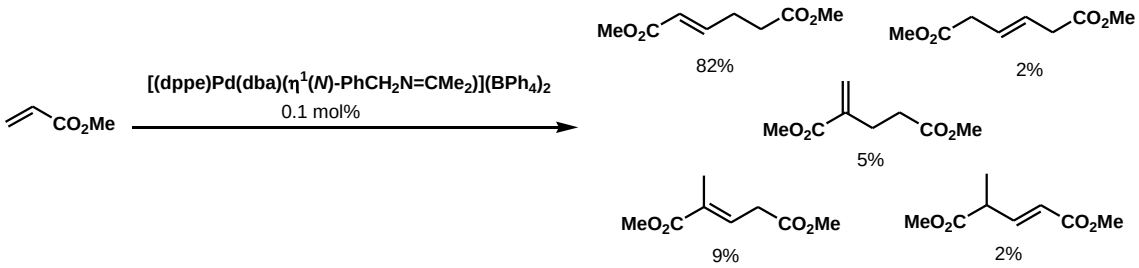


Figure 1. Tail-to-Tail 二量化反応が可能な基質と遷移金属触媒の組み合わせの数

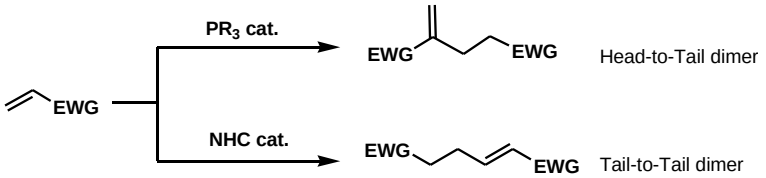
また、この遷移金属触媒を用いた二量化は、その高い反応性のために目的物以外の化合物も生成してしまうという問題点を有する。構造が類似した副反応物が生成するため単離が困難になることも多い [12](Scheme 5)。



Scheme 5. Pd 触媒によるアクリル酸メチルの二量化反応とその副生成物

第 3 項. 有機分子触媒によるオレフィン二量化反応

遷移金属触媒を用いないオレフィン二量化反応は、ホスフィンや NHC での報告がある。NHC は第一章で述べた通り一般に Tail-to-Tail 型の二量体を与える [13] のに対し、ホスフィン触媒は Head-to-Tail 二量体が生成することが知られている [14](Scheme 6)。



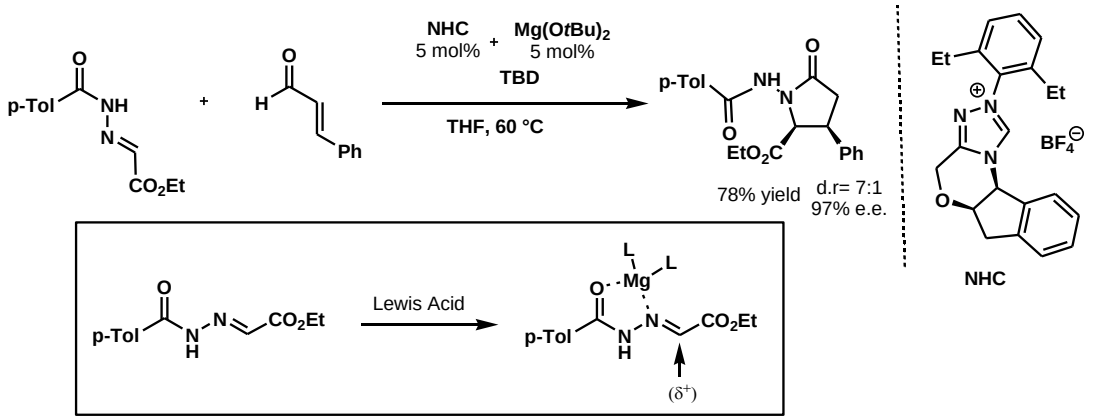
Scheme 6. ホスフィンと NHC 触媒によるオレフィン二量化反応

NHC 触媒による Tail-to-Tail 二量化反応は、遷移金属触媒による二量化反応に比べて①毒性が低い、②高い選択性で目的化合物を生成する、③ビニリデン化合物の Tail-to-Tail 二量化反応が可能、などの利点を持つ。しかしながら、遷移金属触媒系に比べて使用する触媒の量が圧倒的に多いなどの問題点がある。

第 4 項. NHC を用いた協奏的触媒反応

NHC 触媒によるアルデヒド極性転換を経た反応において、近年 NHC が単体で働くだけでなく他の物質とともに協奏的に働く触媒反応が報告されている。2010 年に Scheidt らが

NHC と Mg(O*t*Bu)$_2$ による協奏的触媒反応[15](Scheme 7)の報告以降、Ti(O*i*Pr)$_4$[16]、Fe(OTf)$_2$[17]、Sc(OTf)$_2$[18]、LiCl[19] などの種々のルイス酸を用いた協奏的反応が研究されてきた。

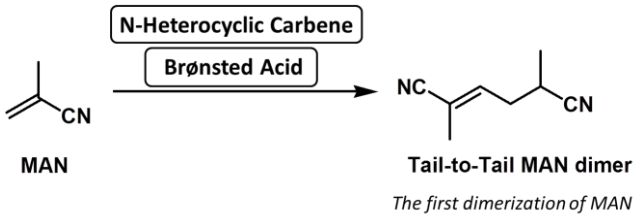


Scheme 7. NHC と Mg(O*t*Bu)$_2$ の協奏的触媒反応による γ-ラクタム類の合成

この反応でのルイス酸は反応中間体、反応基質の両方をまた一方を活性化させて NHC による触媒反応を円滑に行わせる役割を果たすと考察され、この協奏効果の結果として収率や選択性が大きく向上している。また、カテコールやカルボン酸などのブレンステッド酸でも NHC との協奏的触媒反応が報告されており、それらは Breslow 反応中間体形成のプロトン移動を促進[20]したり、中間体と求電子剤の両方を活性化[21]したりホモエノレートからエノレートへの中間体変換を促進[22]したりと様々な働きをする。NHC に限らず様々な新規反応開発において、このような共触媒系は強力な合成手法と成り得る。

第 5 項. 本研究の目的

NHC とブレンステッド酸との協奏的触媒反応により MAN の Tail-to-Tail 二量化反応を行った(Scheme 8)。これは NHC 触媒によるマイケル受容体化合物の二量化反応の新規適用基質であり、また生成物は過去に合成例のない新規化合物である。



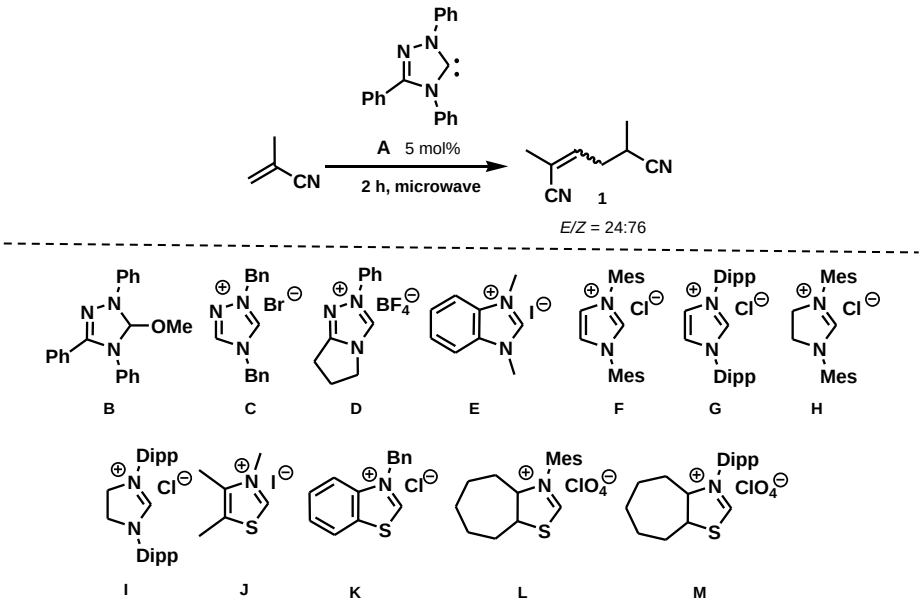
Scheme 8. NHC とブレンステッド酸触媒による MAN の Tail-to-Tail 二量化反応

反応初期の中間体の観察や重水素ラベリングなどを行うことでこの反応の機構を明らかにした。加えて *n*-ブタノール存在下/非存在下における NHC を化学量論的/触媒的に用いた(共)二量化反応を行うことにより、詳細なブレンステッド酸の添加効果を明らかにしオレフィン類の選択的(共)二量化反応や MAN の極性転換を利用したクロスカップリング反応への応用可能性などを示した。

第 2 節　結果と考察(1). 反応条件の検討

第 1 項. 反応条件の検討(1): NHC と MAN の反応

Table 1. NHC による MAN の Tail-to-Tail 二量化反応 [a]



entry	NHC	base[b]	solvent[c]	temp (°C)	yield[d] (%)
1	**A**	-	-	60	0
2	**A**	-	-	80	8
3	**A**	-	-	100	9
4	**A**	-	DOX	100	8
5	**A**	-	Toluene	100	5
6	**A**	-	DMF	100	< 1
7	**A**	-	THF	100	< 1
8	**A**	-	Toluene	80	5
9[e]	**C-N**	DBU	DOX	100	0
10[e]	**C- N**	K_2CO_3	DOX	100	0
11	**B**	-	-	100	26
12	**B**	-	-	80	18
13	**B**	-	Toluene	80	3

[a]5.5 mmol of MAN and 5 mol% of NHC or NHC precursors, microwave irradiation for 2h. [b]1.0 Equivalent relative to NHC.　[c]1.0 mL. [d]Isolated yield. eFor 6 h. DOX: 1,4-dioxane, DBU: (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

我々は過去の報告でメタクリル酸メチル(MMA)の Tail-to-Tail 二量化反応が 10 mol%の NHC **A**(TPT)、無溶媒条件下、80℃、8 時間の反応で収率 86%、触媒回転数 4.3 回、*E/Z* = 95:5 で進行することを報告している(第二章参照)。これに倣い、種々の NHC とメタクリロニトリル (MAN)を用いた Tail-to-Tail 二量化反応を検討した(Table 1)。最初に 5 mol%の NHC **A** を用いて無溶媒下、マイクロ波照射下で反応を行った(entries 1-3)。マイクロ波を用いた理由は MAN や添加物の沸点以上で反応を行うためである。80℃以上では収率 10%以下で MAN の Tail-to-Tail 二量体 **1** が得られた。しかし 60℃では反応が進行しなかった。

溶媒存在下でも検討を行い、1,4-ジオキサンを溶媒に用いた場合でも同様の収率で二量体 **1** が得られることを確認した(entries 4-8)。しかしながらこれら条件では触媒回転数(TON)は 1 以下であり触媒的な反応は進行しなかった。次に、他種の NHC を用いて二量化反応を検討した。NHC 前駆体 **C-M** と DBU と K_2CO_3 の組み合わせで二量化反応を行った (entries 9, 10)が、**1** の生成は確認されなかった。MMA の二量化反応と同様に触媒特異性が観察された。加熱することにより NHC **A** とメタノールが発生する NHC 前駆体 **B** を用いると、80℃または 100℃の反応温度でそれぞれ 18%, 26%の収率で目的物 **1** を得た(entries 11, 12)。このとき TON= 1.8、2.6 であり、触媒的な反応が進行した。entry 3 と比較すると、その差異は副生したメタノールの有無であるので、添加物が触媒的反応を可能にしたことが示唆された。

これらの反応で得られた MAN 二量体の *E/Z* 比はどれも *2*4:76 であった。これは NHC による MMA 二量化反応の生成物(*E/Z* = 95:5)とは全く逆の割合であった。この違いは、MAN のシアノ基と MMA のエステル基の立体障害の高さの違いに由来すると推定される。DFT 計算を用いて MAN 二量体の幾何異性体のエネルギー計算を行ったところ、MAN 二量体は *Z* 体が *E* 体よりもわずかに安定であることが確認された(Table 2)。

Table 2. DFT による MAN 二量体の幾何異性体のエネルギー計算

Basis set	***E* isomer** (hartree)	***Z* isomer** (hartree)
Toltal Energy[a]		
B3LYT/6-311G+(3df,2p)	-420.478207	-420.481197
B3LYT/6-311G++(d,p)	-420.451329	-420.454423
B3LYT/6-31G+(d,p)	-420.363653	-420.366653
Zero-point correction[b]	0.162820	0.162879

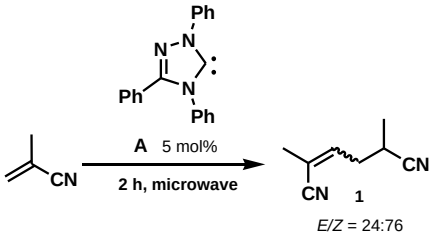
[a]Single point calucalations on B3LYP/6-31G+(d,p) geometries

[b]Obtained at B3LYT/6-31G+(d,p) level

第 2 項. 反応条件の検討(2): 添加物の検討

Table 1 の entry 3 の反応条件(NHC **A**, bulk, 100℃, 2h 、マイクロ波照射下、収率 9%)を基準にして、そこに種々の添加物を加えて二量化反応性への影響を調べた(Table 3)。

Table 3. NHC A による MAN の Tail-to-Tail 二量化反応: 添加物の検討 [a]



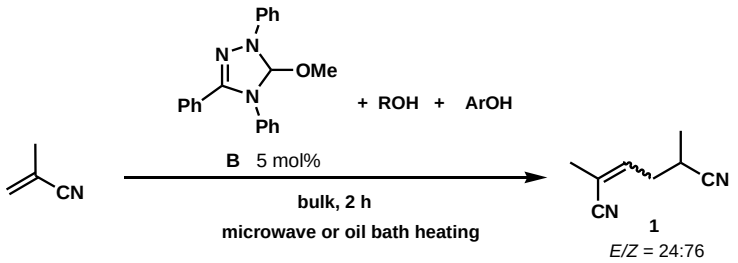
entry	additive (equiv[b])	yield[c] (%)	entry	additive (equiv[b])	yield[c] (%)
1	*i*-PrOH (1.0)	31	13	Benzoic acid (1.0)	5
2	EtOH (1.0)	29	14	Adipic acid (0.5)	5
3	*t*-BuOH (1.0)	21	15	LiCl (1.0)	10
4	*n*-BuOH (1.0)	38	16	$Sc(OTf)_3$ (1.0)	0
5	EtOH (5.0)	48	17	$Mg(OTf)_2$ (1.0)	10
6	*n*-BuOH (5.0)	62[e]	18	$Mg(OtBu)_2$ (1.0)	< 1
7	*n*-BuOH (10.0)	58[f]	19	DBU (1.0)	0
8[d]	MeOH (4.0)	62	20	K_2CO_3 (1.0)	13
9	H_2O (1.0)	0	21	*t*-BuOK (1.0)	0
10	2-Naphthol (1.0)	21	22	Et_3N (1.0)	7
11	Hydroquinone (1.0)	20	23	Dimethyl maronate (1.0)	12
12	4-methoxyphenol (1.0)	14			

[a]5.5 mmol of MAN, 0.27 mmol of **A** in bulk for 2h. [b]Relative to **A**. [c]isolated yield
[d] NHC **B** was used instead of **A**. [e]72% coversion of MAN. [f]63% conversion of MAN.

2-プロパノール、ブタノールなどのアルコール類を等量加えると Table1 の entry11 と同様の収率向上が認められた(entries 1-4)。添加するアルコールの量を増やすと収率が最大 62%まで増加した(entries 5-8)。2-naphtol などのフェノール類でも同様の反応収率向上が認められた(entries 10-12)。しかしながら水、カルボン酸類、塩基や種々のルイス酸などのこれまで NHC との共触媒として報告されているような物質を添加した場合、収率は向上しなかった(entries 9 and 13-23)。MAN のシアノ基を活性化させるルイス酸類で反応が進行しないことから、ブレンステッド酸がプロトン移動機構を促進させて触媒反応を効果的に進行させるという機構が考察された。

第 3 項. 反応条件の検討(2): 2 種の添加物組み合わせによる反応

Table 4.アルコール類の存在下における MAN 二量化反応の最適化 [a]



entry	B (mol%)	ROH (5.0 eq. [b])	ArOH (0.2 eq.[b])	temp. (℃)	heating method[c]	time (h)	yield[d] (%)
1	5	*i*-PrOH	2-naphtol	100	MW	2	82 (89[e])
2	5	EtOH	2-naphtol	100	MW	2	70
3	5	*t*-BuOH	2-naphtol	100	MW	2	75
4	5	*n*-BuOH	2-naphtol	100	MW	2	64
5	5	*t*-BuOH	4-metoxyphenol	100	MW	2	78
6	5	*i*-PrOH	4-metoxyphenol	100	MW	2	77
7	5	*n*-BuOH	4-metoxyphenol	100	MW	2	74
8	5	*n*-BuOH	4-metoxyphenol	100	MW	3	78
9	2.5	*i*-PrOH	hydroquinone	100	MW	2	82
10	5	*i*-PrOH	2-naphtol	100	MW	2	48 (53[e])
11	5	*i*-PrOH	2-naphtol[f]	100	MW	2	62
12	5	EtOH[g]	4-metoxyphenol	120	MW	2	67
13	5	*i*-PrOH	2-naphtol	100	MW	6	59
14	5	*i*-PrOH	2-naphtol	80	MW	2	51
15	5	*i*-PrOH	2-naphtol	120	MW	2	55
16	5	*i*-PrOH	2-naphtol	100	OB	2	64
17	5	*i*-PrOH	2-naphtol	120	OB	2	75
18	5	EtOH	MEHQ	120	OB	2	77
19	5	EtOH	2-naphtol	120	OB	2	64

[a]5.5 mmol of MAN, 0.27 mmol of **B**, 1.4 mmol of ROH, amd 0.05 mmol of ArOH in bulk for 2h. [b]Relative to **B**. [c]MW: microwave, OB: oil bath heating. [d]Isolated yield. [e]Conversion of MAN determined by ^{1}H NMR. [f]1.0 equiv to **B**. [g]10 equiv to **B.**

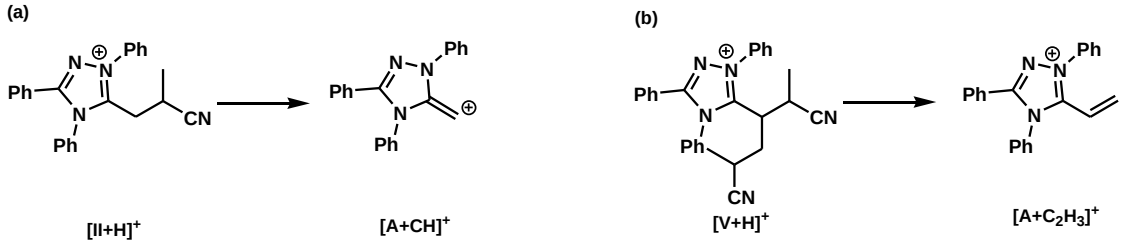
アルコールとフェノール類を組み合わせによりさらなる収率の向上を達成した(Table 4)。メタノール付加前駆体 **B** を用いて、5 当量の 2-プロパノールと、0.2 当量の 2-ナフトールを組み合わせて添加すると 82%収率、89%MAN 添加率で二量体 **1** を得た (entry 1)。TON=8.2 であり、MMA の二量化反応(TON= 4.3)に比べ約 2 倍の触媒回転数を達成した。種々のアルコールとフェノールの組み合わせで良好な反応が確認された(entries 2-9)。触媒量を 2.5 mol%に減少させた場合 48%(TON= 10.6)の収率で二量体 **1** を得た (entry 10)。ブレンステッド酸の量や反応温度、時間の検討を行ったが、さらなる向上はみられなかった(entries 11-15)。

同様の反応容器を用いてオイルバスでこれらの反応を行ったところ、二量体収率がマイクロ波照射条件下とはあまり変わらなかった(entries 16-19)。これらの結果から、この反応はマイクロ波による非加熱効果は関与していないことが確認された。

第 3 節　結果と考察(2). 反応機構の考察

第 1 項. ESI-MS による反応中間体の解析

反応機構の考察を行った。最初の段階として、反応中間体解析により反応機構の大綱の考察を行った。第一章で行った反応機構検討と同様の手法を用いて種々の実験を行った。最適条件下(Table 4, entry 1 の条件)で MAN 二量化反応を行い、10 分、20 分の反応時間で反応を HCl で停止させると、二量体 **1** はそれぞれ 30%と 46%の収率で得られた。また、これらの NHC:MAN の等量付加体である **II** と NHC:MAN=1:2 反応中間体由来物質であると考えられる **IV** のピークが ESI-MS から、加えてそれらのフラグメンテーションピークが ESI-MS/MS により観察された (Scheme 9)。

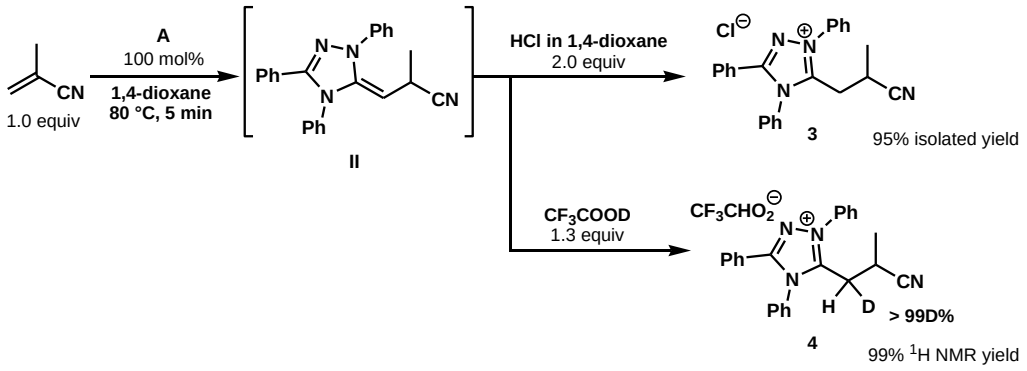


Scheme 9. 反応中間体 II と IV の ESI-MS、ESI-MS/MS のフラグメンテ―ション

これらは MMA 二量化反応の ESI-MS の結果と類似しており、同様の中間体が反応に関与していることを強く示唆できる結果である。

第 2 項. NHC と MAN の等量反応

NHC と MAN の等量反応を行い、中間体を観察した。MAN に対して 100 mol%の **A** を 1,4-ジオキサン溶媒下、80℃で 5 分オイルバスを用い反応させ、その後 HCl を加えて反応を停止させた。二量体は生成せず、deoxy-Breslow 反応中間体 II のプロトン付加体 **3** が 95%の収率で得られた(Scheme 10)。



Scheme 10. MAN と NHC **A** の等量反応: HCl と CF_3CO_2D による反応停止

HCl の代わりに重水素化された酸である CF_3CO_2D を加えると、β-プロトンが選択的に重水素化された deoxy-Breslow 中間体の付加体 **4** が得られた。この結果は、中間体 **II** が系

中で定量的に生成していることを意味している。また、MAN と **A** が素早く反応して極性転換反応中間体 **II** を形成し、**II** は比較的安定に系中に存在していることが考察された。
これらの特徴も MMA 二量化反応の機構考察における結果と同じである。そのため、MAN 二量化反応は MMA 二量化反応と同種の中間体が反応に関与して進行していることが考察された（Figure 2)。

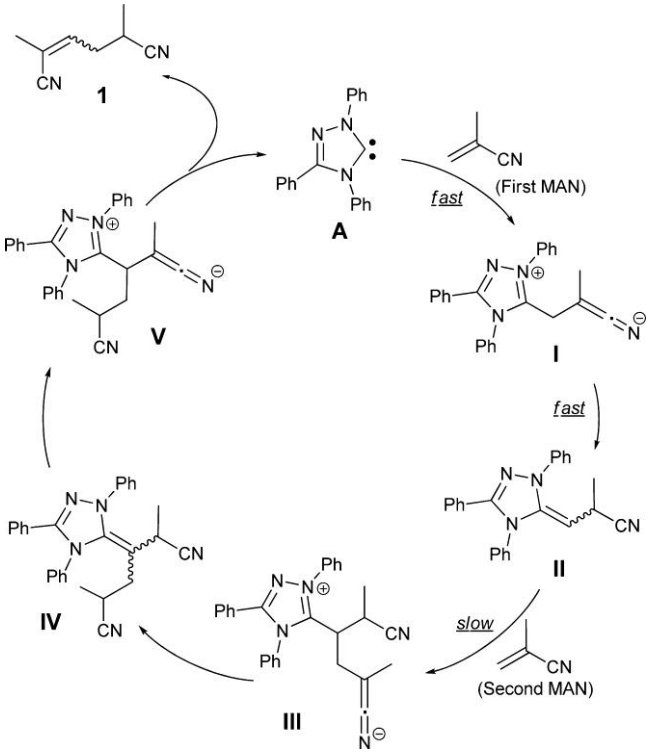
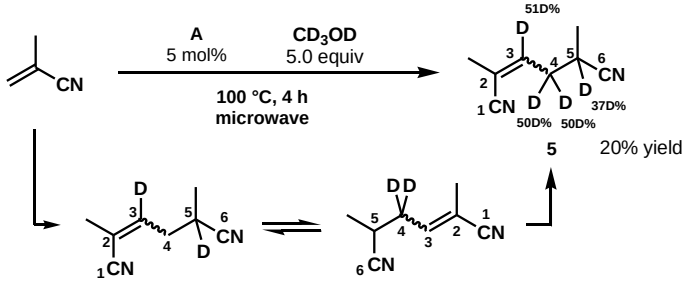


Figure 2. 推定された MAN 二量化反応の反応機構

第 3 項. CD_3OD 存在下による MAN 二量化反応

プロトン移動機構の考察を行うため、外部の重プロトン源として CD_3OD を **A** に対して 5.0 当量用いて MAN 二量化反応を行った(Scheme 11)。



[a]The values in parentheses indicate the percentage of deuterium incorporations.

Scheme 11. CD_3OD 存在下による二重結合の異性化反応

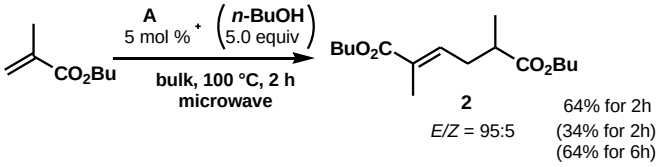
C3、C4、C5 炭素が重水素化された二量体 **5** が 20%の収率で得られた。α-メチルプロトンとアルケニルプロトンの間のプロトン交換反応は確認されなかった。第一章で CD_3OD 存

在下の MMA 二量化反応を行ったが、その場合は C3 と C5 のみが重水素化された二量体が得られた。MMA では C4 炭素上の水素原子が重水素化されていなかったことから、MAN 二量体は二重結合の異性化反応が起こることが考察された(Scheme 11 下)。

第 4 節　結果と考察(3). アルコールの添加効果の考察

第 1 項. アルコール存在下でのメタクリレートの二量化反応

第 2 節の実験結果から、ブレンステッド酸が MAN 二量化反応の活性化に作用していることが考察された。第 3 節の実験結果から、反応機構の大部分は MMA 二量化反応と同じであると考えられたが、MMA 二量化反応でそのような添加効果の報告はなかった。そこで、最初に *n*-ブチルメタクリレート(*n*-BuMA)の二量化反応においてアルコールの添加の効果を検証した(Scheme 12)。括弧内の収率はアルコールを添加した場合のものである。



[a]5.0 euiv of n-BuOH relative to **A** was used. The values in parentheses indicate the yields in the dimerization in the presence on n-BuOH.

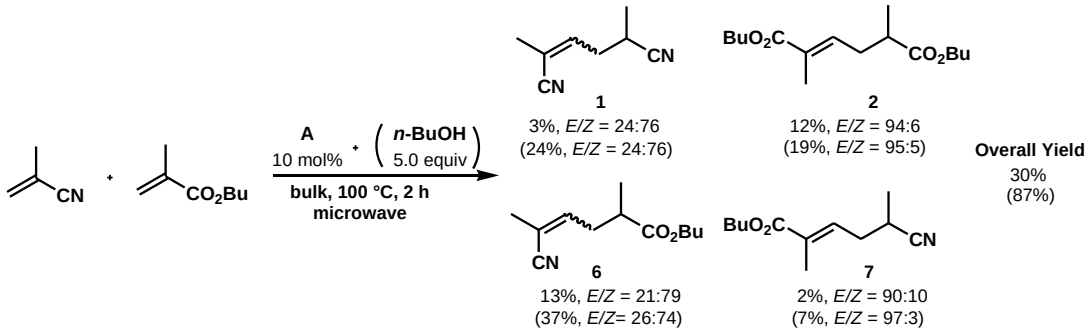
Scheme 12. *n*-ブタノールを添加しない（添加した）*n*-BuMA の二量化反応 [a]

MAN 二量化反応と同じ条件である **A** 5 mol%、無溶媒条件下で 100℃、2 時間マイクロ波照により加熱すると *n*-BuMA 二量体 **2** を収率 64%、*E/Z* = 95:5 で得た。一方、A に対して 5.0 当量の *n*-BuOH を加えて反応させると **2** の収率は 34%に低下した。これらの結果はアルコール存在下ではで収率が増加するという MAN 二量化反応で観察された特徴(無し：6%、有り：62%)と全く逆のものであった(entry 3 in Table 1、entry 6 in Table 3)。第 1 章で、MMA 二量化反応は分子間プロトン移動で進行することを証明したが、今回のブレンステッド酸添加により反応が効率よく進行するわけではないことが分かった。

さらなるメタクリレート系とメタクリロニトリル系の反応性の違いとアルコールの添加効果の詳細を解明するために、触媒的/化学量論的な共二量化反応を行った。

第 2 項. MAN と BuMA の触媒的二量化反応

MAN と *n*-BuMA の混合物を 10 mol%の **A** と反応させたところ、単独二量体 **1**、**2** と共二量体 **6**、**7** の 4 種の二量体の混合物が全体収率 30%で得られた(Scheme 13)。共二量体 **6**,**7** はそれぞれ単離して帰属を行った。得られた(共)二量体の幾何異性体の比率は、最初に付加したオレフィンの種類に大きく依存していた。一方、**A** に対して 5.0 当量の *n*-BuOH を加えて先と同様の反応を行うと、反応全体の収率が 87%へと大きく増加した。特に最初に NHC に付加した MAN 由来の構造を持つ **1** と **6** の生成量が 3%から 24%、13%から 37%へとそれぞれ大きく増加し、アルコールの添加効果が大きく表れた。後述の等量反応(Scheme 15、Scheme16)で **6** と **7** の二重結合の異性化が起こらなかったことから、これらの異性化反応は触媒条件下でも進行しないことが推定された。

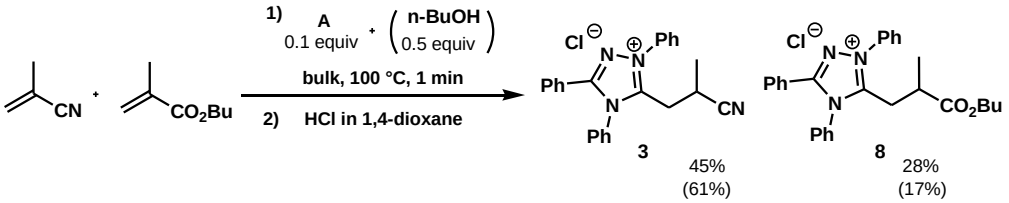


Scheme 13. MAN と *n*-BuMA の触媒的共二量化反応

第 3 項. 反応前半におけるアルコールの効果の調査

第 3 章の実験結果から、この反応は MMA 二量化反応と同様に、NHC と MMA が反応して deoxy-Breslow 中間体 II を形成する段階(**A**+MAN→**I**→**II** in Figure 2 , 前半)と、**II** ともう 1 分子の MAN が反応して二量体を生成する段階(**II**+MAN→**IV**→**V**→**1** in Figure 2,後半)から成ることが考察された。これを利用して、アルコールが反応の前半か後半のどちらの部分に影響を及ぼしているかを調べた。

最初に、反応前半におけるアルコールの効果を調べた。 Scheme 5 の反応において、反応後 1 分で HCl を用いて反応停止させ、反応中間体のプロトン付加体 **3**、**8** の各生成量を調べた。また、この実験を *n*-BuOH を添加する、または添加しない条件で行いそれぞれの中間体の生成量を比較した。(Scheme 14)。

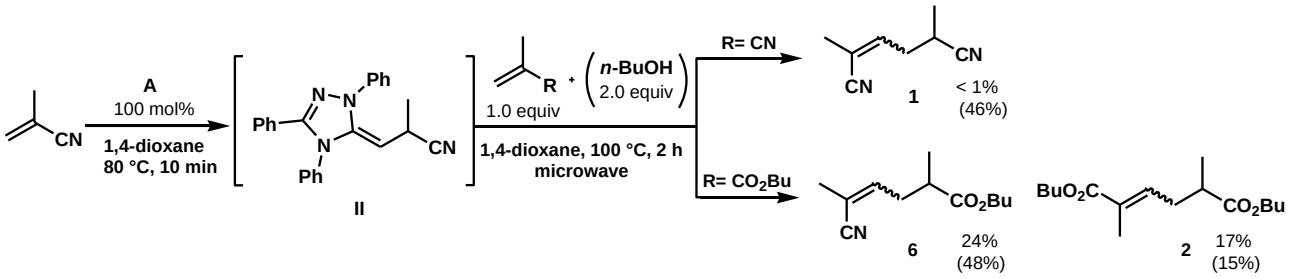


Scheme 14. MAN と *n*-BuMA の触媒的共二量化反応における反応初期の調査

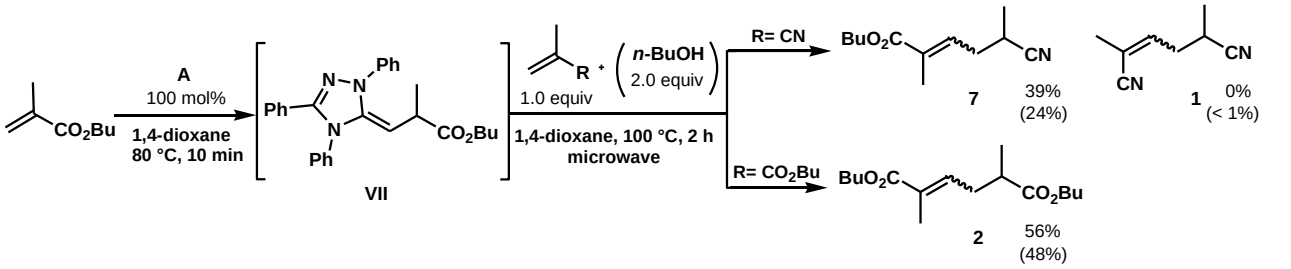
どちらの反応も、二量体は生成していなかった。アルコールの有無に関わらず両方の付加体 **3**、**8** が生成したが、どちらも MAN 由来中間体 **3** の方が多い割合で生成した。これは MAN のβ炭素の方がより求電子性が高いためであると考えられる。アルコールが存在すると **3** の収率はわずかに大きくなった。しかしながら、アルコールの有無により反応中間体の生成量が大きく変化しなかったことから、反応前半(**A** +MAN→**II** in Figure 2)においてアルコールの添加効果はほとんどないことが考察された。

第 4 項. 反応後半におけるアルコールの効果の調査

次に、deoxy-Breslow 反応中間体からの反応(後半)におけるアルコールの添加効果を調べた。各種中間体 **II**,**VII** を系中でそれぞれ合成しておき、そこに MAN または BuMA を加えて等量反応を行った。それらの反応をアルコールの有無で行い、得られた(共)二量体の収率を比較することで評価を行った。NHC に対して MMA を 2 当量用いて 80℃で 8 時間反応させた系は、66%の収率で MMA 二量体が生成し残りの MMA は反応中間体として消費されていた。そのためこれらの等量反応においての最大収率は 66%前後であると考えられた。まず、MAN 由来の反応中間体 **II** を用いた等量反応を行った(Shceme 15)。**II** と MAN の反応では添加物を用いない場合、反応はほとんど進行しなかったが、*n*-BuOH を加えると反応性が大きく増加し **1** が 46%の収率で得られた。同様に *n*-BuMA との反応においてもアルコールの添加により共二量体 **6** の反応収率が向上した。(ここで得られた *n*-BuMA 二量体 **2** は、再生した触媒 **A** が未反応の *n*-BuMA 二分子と反応して生成したものである。) 次に、*n*-BuMA 由来の反応中間体 **VII** を用いた等量反応を行った(Shceme 16)。この場合、反応基質が MAN と *n*-BuMA を用いたどちらの場合でもアルコールの添加により反応収率の低下が起こった。

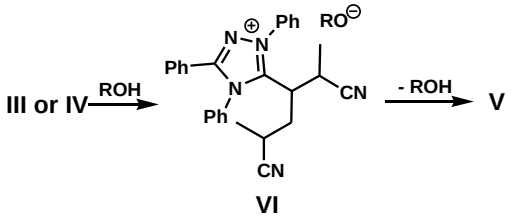


Scheme 15. MAN 由来の中間体 **II** と MAN または n-BuMA との反応



Scheme 16. n-BuMA 由来の中間体 **VII** と MAN または n-BuMA との反応

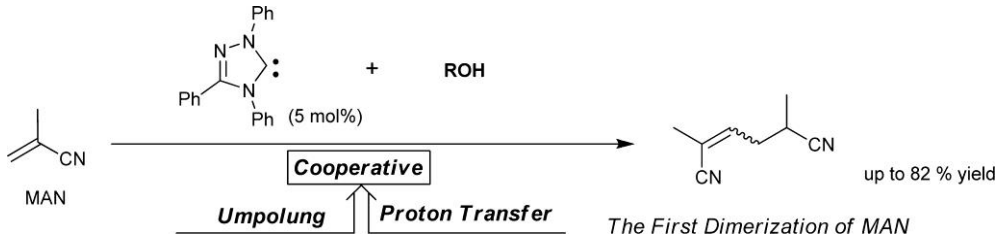
これらの結果から、ブレンステッド酸の効果は反応の後半 (**II**→**A** in Figure 2)に大きく寄与していることが明らかになった。MAN と NHC による極性転換中間体 **II** ともう 1 分子の基質が反応する際に、アルコールと NHC:MAN = 1:2 の中間体が新たな付加体 **VI** を形成し、プロトン移動反応が円滑に進行するため二量体の生成速度を向上させるという機構が推定された(Scheme 17)。



Scheme 17. 考察された MAN 二量化反応におけるアルコールのプロトン移動促進機構

第二章、第 2 節で述べたように、MMA 二量化反応の場合は NHC:MMA=1:2 中間体から二量体が脱離する反応は律速段階の一つであった。MAN の反応速度も MMA と同じであると仮定すると、今回の活性な中間種 **VI** の形成は、その活性の低い中間体 **IV** からの直接的な二量体形成を避けることができるものであると推測される。そのため二量体脱離反応が促進され、結果的に高活性な触媒反応が可能となったと考察できる。

第 5 節　結論



メタクリロニトリル(MAN)の Tail-to-Tail 二量化反応を N-ヘテロ環状カルベン(NHC)とブレンステッド酸との協奏機能触媒系により達成した。この二量体は過去に報告の無い新規化合物である。5 mol%のトリアゾール型 NHC 触媒のみでは二量体の収率は 10%以下であったが、アルコールを添加することで触媒的に反応が進行した。NHC に対して 5.0 当量のアルコール類と 0.2 当量のフェノール類を組み合わせることで Tail-to-Tail MAN 二量体を最大 82%、*E/Z* = 24:76 で得た。

反応混合物の ESI-MS、等量反応、重水素化実験を行い、反応機構の考察を行った。極性転換した deoxy-Breslow 反応中間体 II の形成は素早く、II ともう 1 分子の MAN との反応は遅いという MMA 二量化反応と同じ特徴が観察された。また、分子間でのプロトン移動反応と二量体の異性化反応が示唆され、これは MMA 二量化反応とは異なるものであった。アルコールの添加効果をメタクリレートの(共)二量化反応により考察した。*n*-BuMA の単独二量化反応は、アルコールが存在すると収率が低下し、MAN 二量化の系とは逆の結果を示した。中間体 II と MAN の二量化反応ではアルコールの添加効果が顕著に観察されことから、アルコールは MAN 由来の deoxy-Breslow 反応中間体 II から二量体が生成するまでの分子間プロトン移動を円滑に促進させていることが考察された。

メタクリロニトリルとメタクリレート系との二量化反反応の機構上の類似点は①反応中間体の形成様式、②deoxy-Breslow 中間体の安定性、③プロトン移動が分子間で進行することである。違いは①アルコールの添加効果、②二量体の異性化、③二量体の *E/Z* 比率である。これらの相違点や協奏的触媒の手法はオレフィン類の選択的(共)二量化反応や MAN の極性転換を利用したクロスカップリング反応への応用に期待できる。

第 6 節　実験項

すべての反応は窒素雰囲気下で行った。

・反応試薬

NHC 前駆体は過去の文献を参考にして合成した(**A**[23], **B**[23], **C**[24], **D**[25], **E**[26], **F**[27], **G**[27], **H**[27], **I**[27], **J**[28] , **L**[29], **M**[29])。MAN は $CaCl_2$ で蒸留した後に CaH_2 で再度蒸留し、3Åモレキュラーシーブズ中で保存した。*n*-BuOH、*n*-BuMA、*tert*-BuOH、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン (DBU)は CaH_2 で減圧蒸留した。トリエチルアミン、*i*-PrOH、1,4-ジオキサンは CaH_2 で蒸留した。メタノールは Mg で蒸留した。2-ナフトール、ヒドロキノン、4-メトキシフェノール、ビフェニル、安息香酸はエタノールとトルエンで再結晶して使用した。他の物質は精製操作を行わずに使用した。

・反応装置、測定装置

マイクロ波照射には Biotage Initiator 2.5 instrument を用い、表面センサにより反応温度を測定した。この装置は以下の設定で使用した。[prestirring: off, absorption level: very high, fixed hold on time: on]

^{1}H NMR と ^{13}C NMR スペクトルは Bruker Avance III HD (600 MHz and 400 MHz for ^{1}H, 150 MHz and 100 MHz for ^{13}C)で測定した。^{1}H と ^{13}C NMR スペクトルの化学シフト値はそれぞれ TMS 内部標準(0.0 ppm for ^{1}H)、クロロホルム-d(77.16 ppm for ^{13}C)を用いて設定した。ESI-MS、ESI-MS/MS は SYNAPT G2 (Waters 社製, キャピラリー電圧：2.7 KV、イオン源温度：80 ℃、検出温度：150 ℃)を用いて測定した。ガスクロロマトグラフィーは[本体：GC-2014（島津製作所製)、エアコンプレッサー：BEBICON（日立製作所製）カラム：Zebron (Phase: ZB-5, 30 m× 0.25 mm i.d. × 0.25 μm film thickness, phenonenex 社製,)、温度条件：Inj; 310 ℃, Col; 50 ℃→330 ℃(10 ℃ / min), Det; 350 ℃]の装置、条件を用いて行った。生成物の GC 収率と基質の添加率はビフェニルを内部標準として用いて測定した。赤外分光装置は JASCO FT/IR-460 Plus spectrometer を用いた。幾何異性体の比率は ^{1}H NMR と GC の積分比率から決定した。

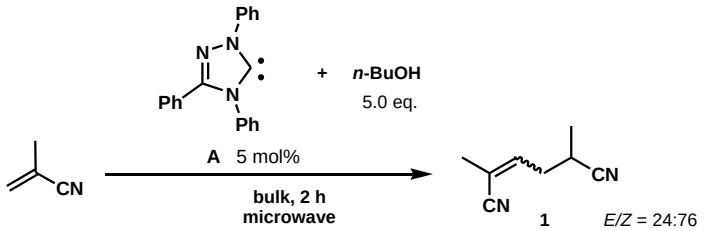
・(共)二量体の精製

(共)二量体(**1**,**2**,**5**-**7**)はクーゲルロール蒸留(<0.1 Torr)を行いそれぞれ **1**, **5** (110℃)、**2** (180℃)、**6** (130℃)、**7** (230℃)で精製した。

・計算化学

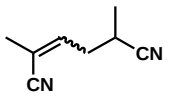
1(*E* 体、*Z* 体)の密度汎関数(DFT)計算は Gaussian 09[30] を用いて行った。構造の最適化とゼロ点エネルギー補正値の計算は B3LYP[31,32]/6-31+G(d,p) level で行った。最適化した構造の一点エネルギー計算は B3LYP/6-311+G(3df,2p)、 B3LYP/6-311++G(d,p)、B3LYP/6-31+G(d, p)を用いて求めた。

メタクリロニトリル(MAN)の Tail-to-Tail 二量化反応 (Table 3. entry 6)



三方コックを取り付けた 2 口フラスコに、NHC 前駆体 **B** (90 mg, 0.27 mmol)を加えて 100℃で 12 時間減圧条件下にて加熱して NHC **A** を得た。MAN (0.36 g, 5.4 mmol)と *n*-BuOH (100 mg, 1.35 mmol)を室温で加えて 5 分間撹拌した。この混合物を 0.5-2 mL マイクロ波バイアルに移して密栓して 100℃で 2 時間マイクロ波照射により加熱した。反応混合物をクーゲルロール蒸留で精製して MAN 二量体 **1** (0.22g, 1.7 mmol, 無色透明液体)を単離収率 62%で得た。

2,5-dimethylhex-2-enedinitrile (1) (*E*/*Z* = 24:76)



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) (*E*) δ: 1.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.46–2.52 (m, 2H), 3.03–3.04 (m, 1H), 6.35 (dd, *J* = 7.7, 7.5 Hz, 1H), (*Z*) δ: 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.62–2.67 (m, 2H), 2.77–2.79 (m, 1H), 6.22 (dd, *J* = 7.6, 7.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); (*E*) δ: 15.3, 17.4, 24.7, 32.4, 113.3, 115.6, 119.7, 141.7, (*Z*) δ: 17.6, 20.2, 24.9, 35.2, 113.6, 117.3, 121.6, 141.7. HRMS (ESI) *m*/*z*: calcd for $C_8H_{11}N_2$ $[M + H]^+$ 135.0922, found 135.0923. IR (neat, cm^{-1}): 2987, 2943, 2241, 2218, 1644, 1454, 1384, 1327, 1120, 1048, 910, 867.

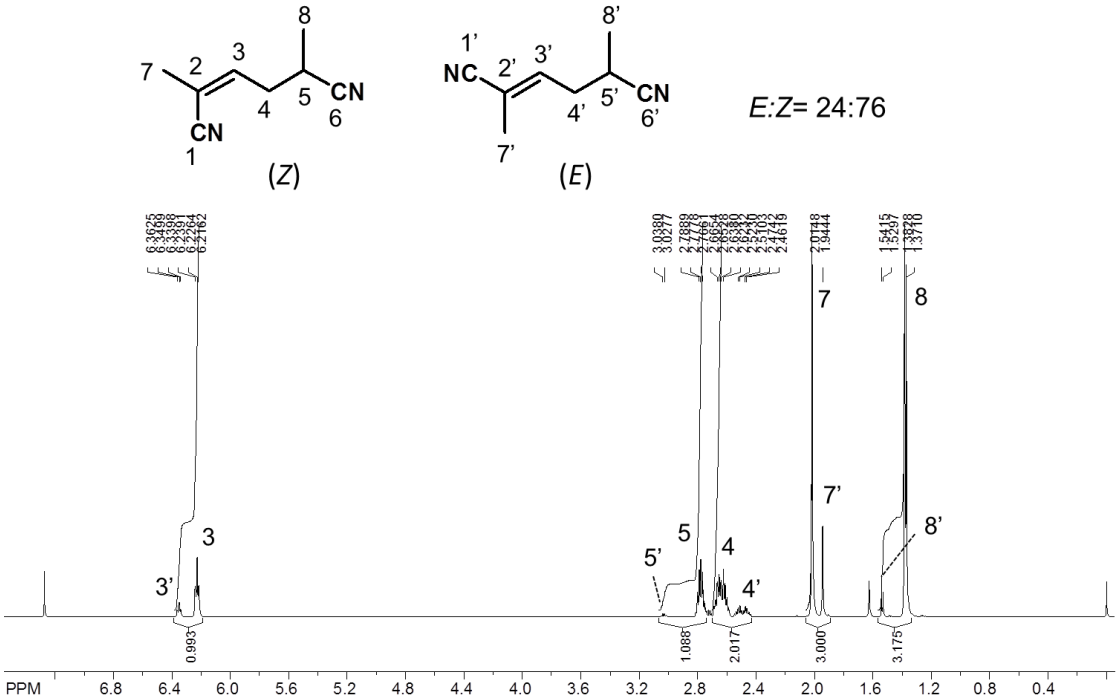


Figure 3. ^{1}H NMR spectrum of MAN dimer **1** (600 MHz, $CDCl_3$)

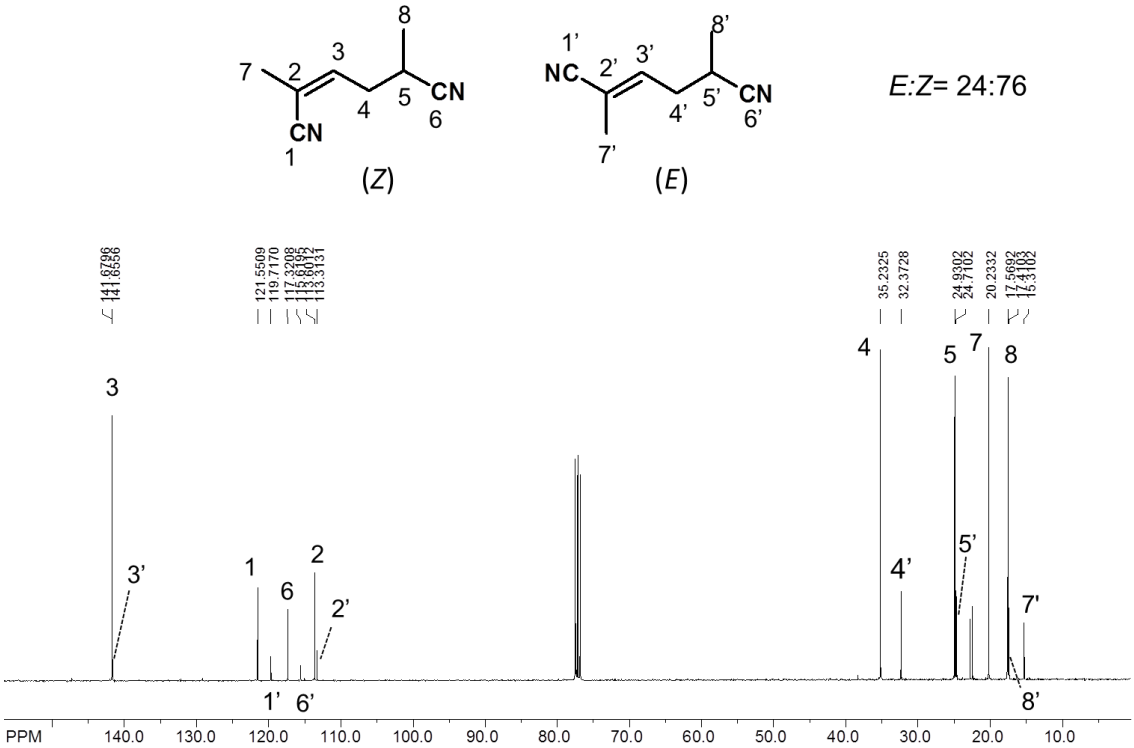


Figure 4. ^{13}C NMR spectrum of MAN dimer **1** (100 MHz, $CDCl_3$)

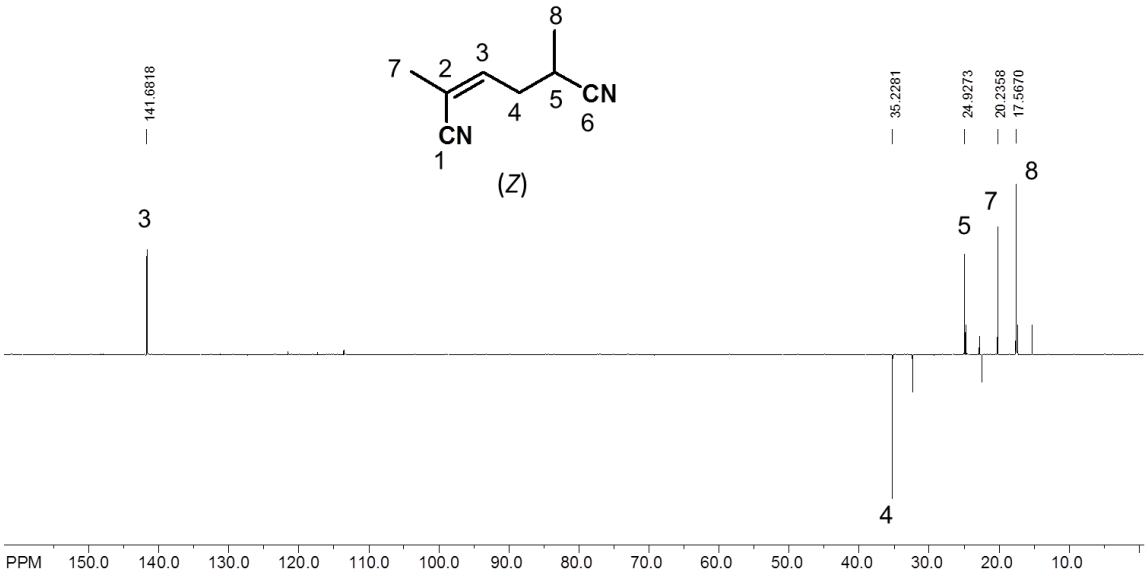


Figure 5. DEPT 135 spectrum of MAN dimer **1** (100 MHz, $CDCl_3$)

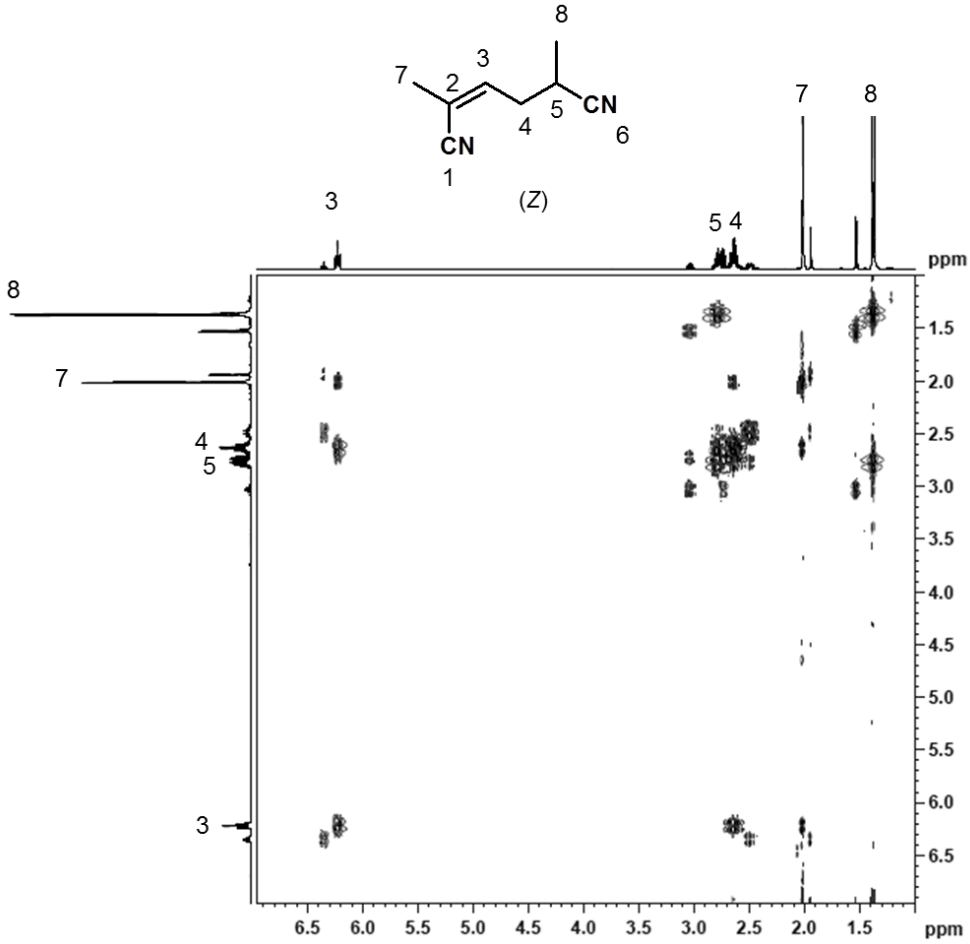


Figure 6. COSY NMR spectrum of **1** ($CDCl_3$)

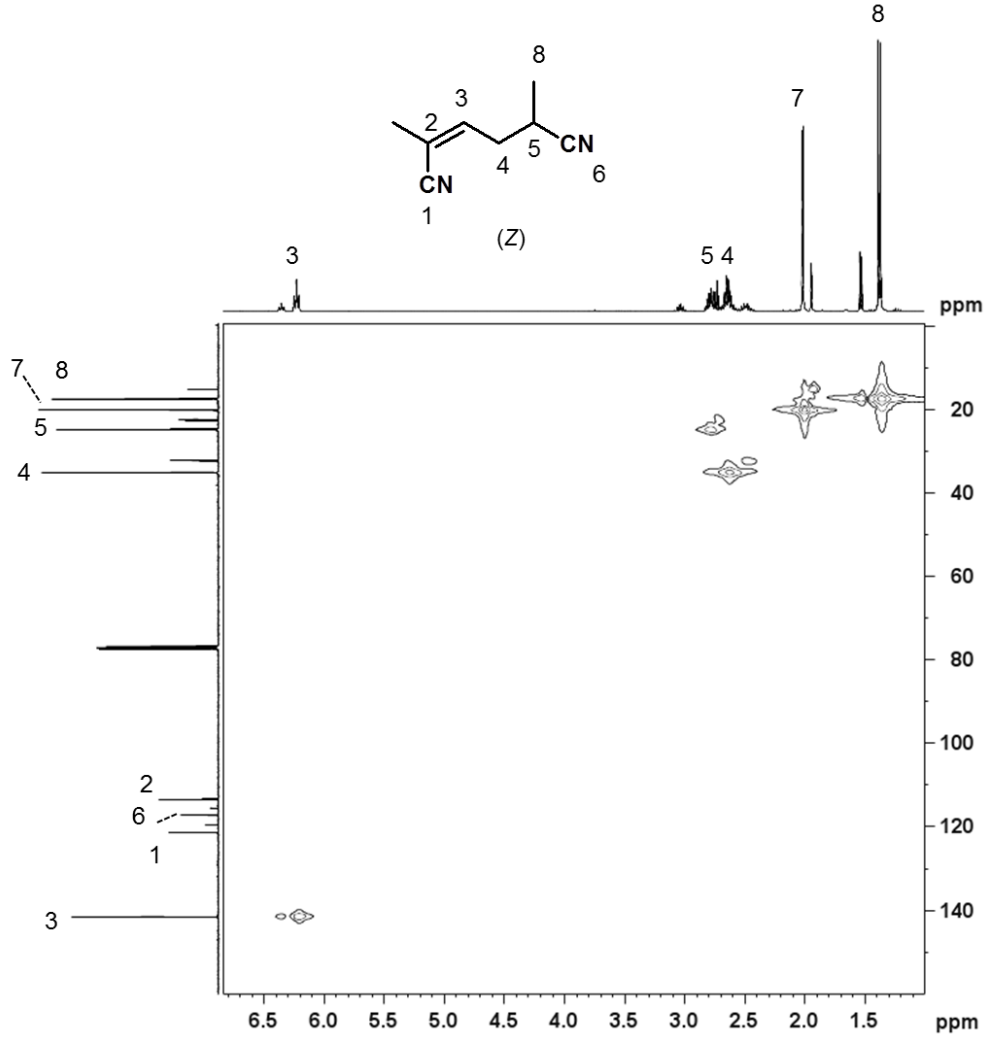
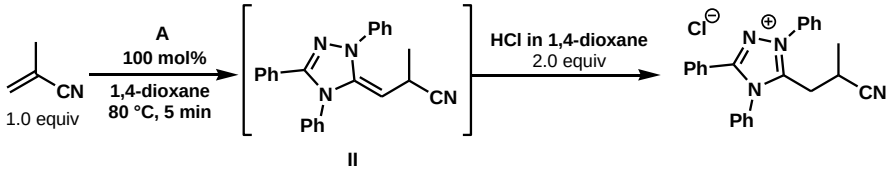


Figure 7. HSQC NMR spectrum of **1** ($CDCl_3$)

<u>MAN と NHC A の化学量論的反応(Scheme 3)</u>



B (100 mg, 0.30 mmol)から生成した NHC **A** の 1,4-ジオキサン (0.6 mL)溶液を 80℃に加熱し、撹拌させながら MAN (20 mg, 0.30 mmol)を加えた。80℃で 5 分間撹拌させた後、HCl の 1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL, 3.0 mol/L)を加えてクエンチさせた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2/MeOH = 7:1)で精製することで目的物 **3** (0.11 g, 3.0 mol/L)を 95%収率で得た。

5-(2-cyanopropyl)-1,3,4-triphenyl-4*H*-1,2,4-triazol-1-ium chloride (3)

Mp = 108–110 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.53–2.56 (m, 1H), 3.34 (dd, J = 10.9, 10.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.47–8.53 (m, 15H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 18.2, 22.4, 30.5, 120.0, 122.3, 126.6, 128.9, 129.4, 130.3, 131.4, 132.1, 132.2, 134.7, 152.5, 153.6. HRMS (ESI) m/z: calcd for $C_{24}H_{21}N_4$ [M – Cl]$^+$: 365.1766, found: 365.1768. IR (neat, cm^{-1}): 3353, 3052, 2243, 2175, 1556, 1377, 1294, 1260, 927, 760, 739, 694

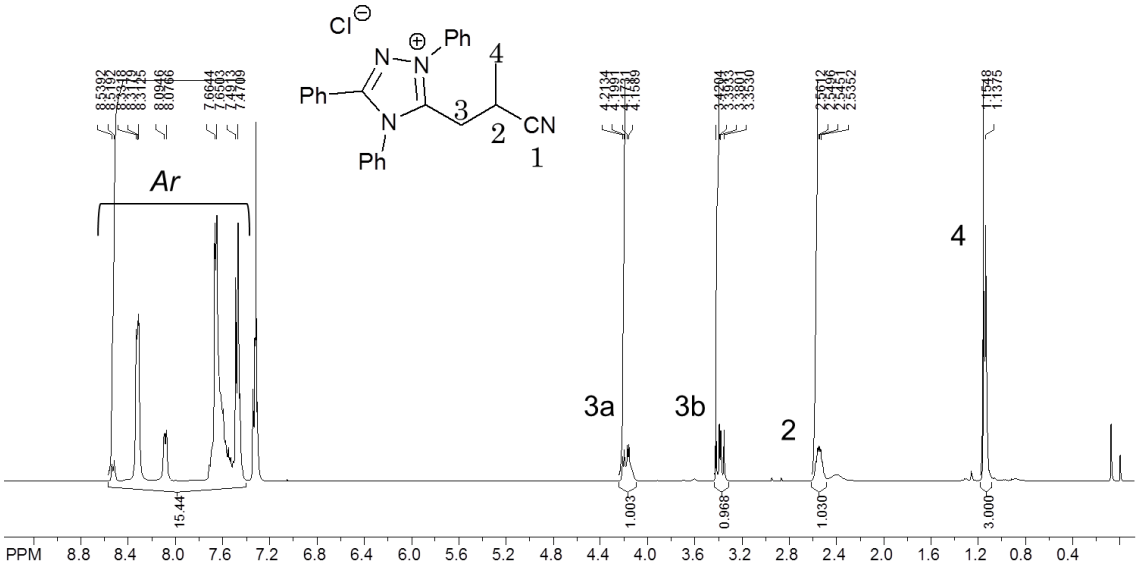


Figure 8. ^{1}H NMR spectrum of **3** (400 MHz, $CDCl_3$)

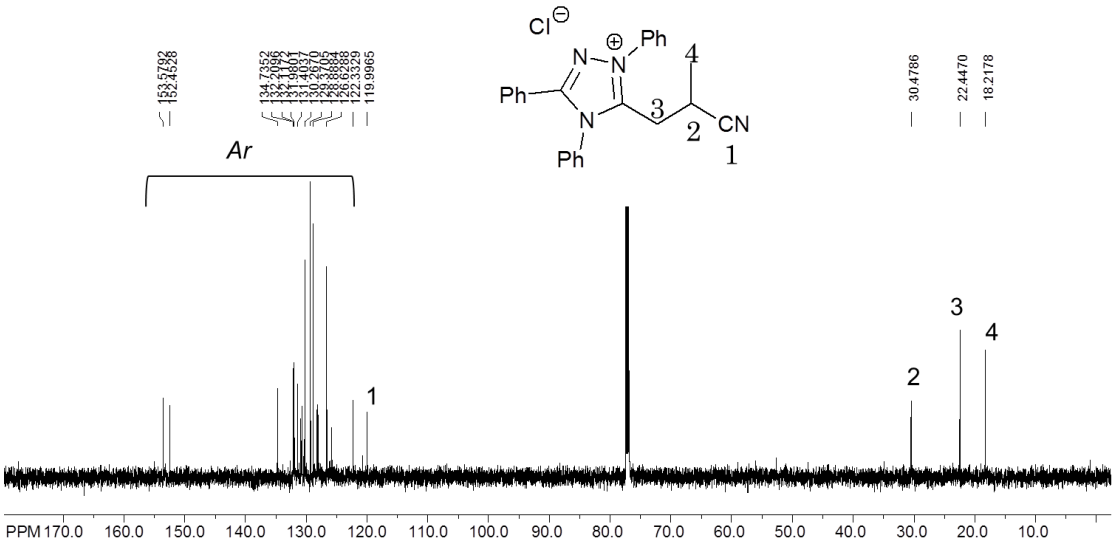
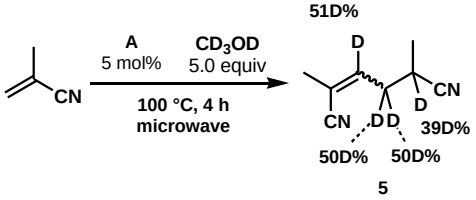


Figure 9. ^{13}C NMR spectrum of **3** (400 MHz, $CDCl_3$)

CD$_3$OD 存在下の MAN 二量化反応（Scheme 4）



0.5-2.0 mL マイクロ波バイアルに **B** (97 mg, 0.29 mmol)から生成した NHC **A**、CD$_3$OD、MAN (0.39 mmol, 5.8 mmol)を加えて密栓し、マイクロ波照射下 100℃で 2 時間反応させた。反応混合物をクーゲルロール蒸留で精製することで重水素化された二量体 **5** (78 mg, 0.58 mmol, 透明液体)を 20%収率で得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3.0H), 2.01 (s, 3.0H), 2.58–2.63 (m, 1.0H), 2.73–2.80 (m, 0.61H), 6.22 (brs, 0.50H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$) δ: 17.5, 20.2, 24.5, 24.6, 24.7, 24.8, 34.7, 35.0, 35.1, 35.2, 113.5, 117.3, 121.5, 141.1, 141.3, 141.5, 141.6, 141.7. HRMS (ESI) m/z; calcd for $C_8H_{11}N_2$ [M + H]$^+$ 135.0916, found 135.0913; calcd for $C_8H_{10}DN_2$ [M + H]$^+$ 136.9079, found 136.0980; calcd for $C_8H_9D_2N_2$ [M + H]$^+$ 137.1040, found 137.1041; calcd for $C_8H_8D_3N_2$ [M + H]$^+$ 138.1108, found 138.1103; calcd for $C_8H_7D_4N_2$ [M + H]$^+$ 139.1169, found 139.1160.

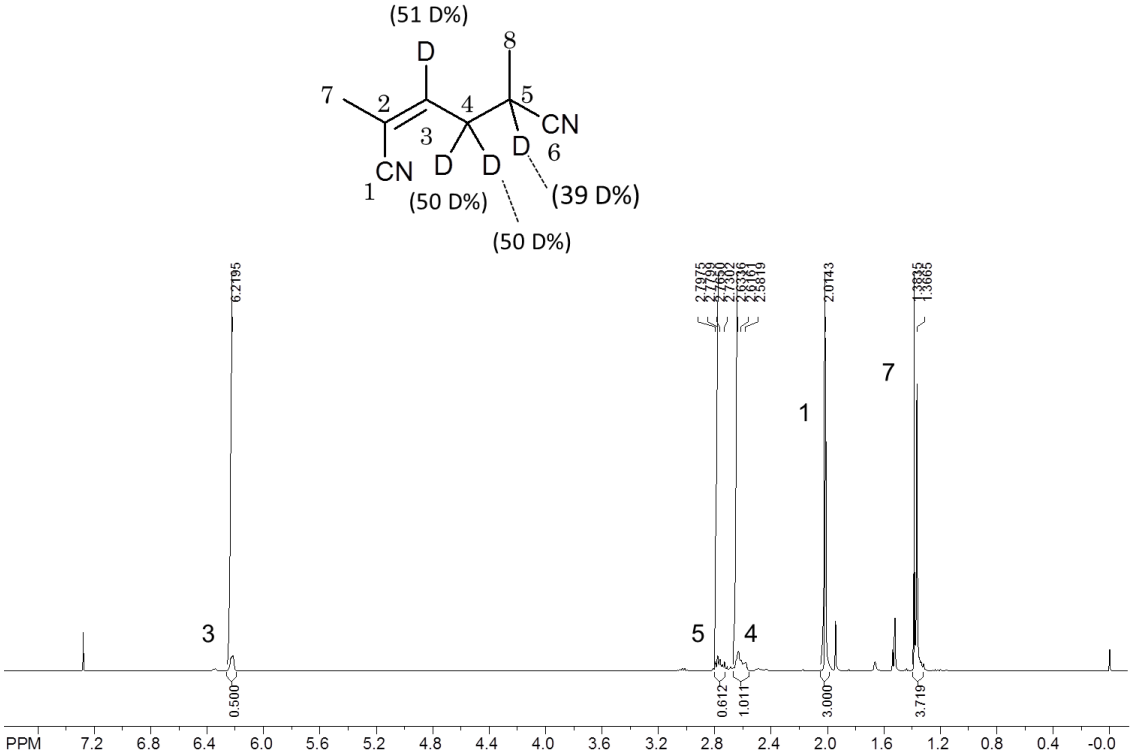


Figure 10. ^{1}H NMR spectrum of **5** (400 MHz, CDCl$_3$)

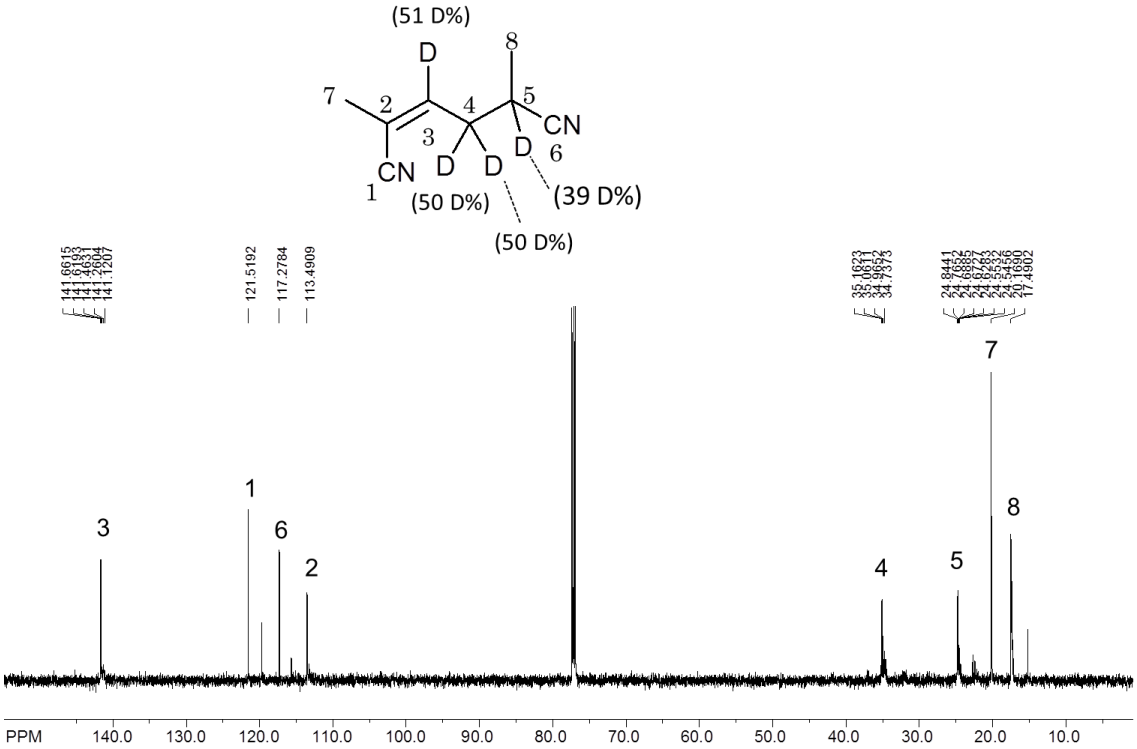
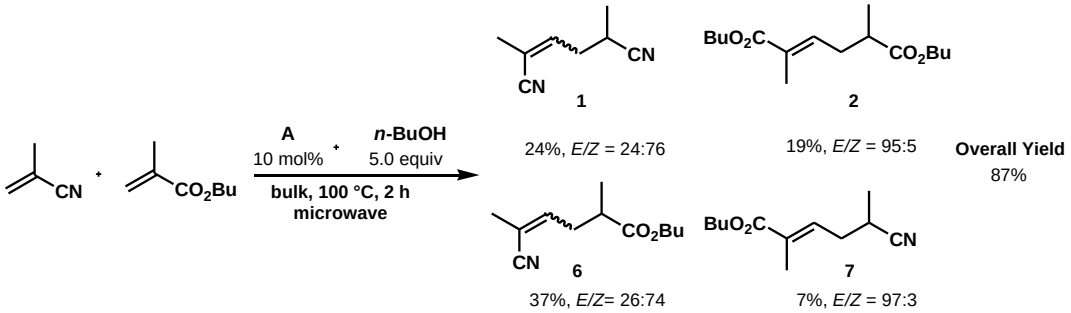


Figure 11. ^{13}C NMR spectrum of **5** (400 MHz, $CDCl_3$)

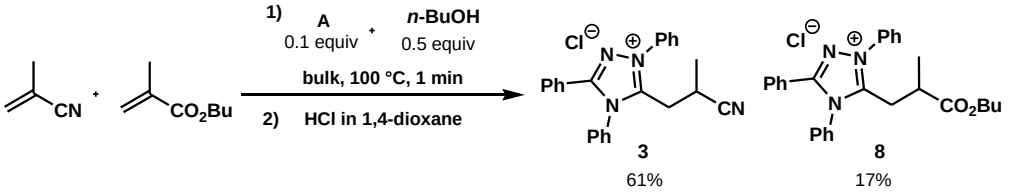
<u>MAN と n-BuMA の触媒的(共)二量化反応 (Scheme 6)</u>



0.5-2.0 mL マイクロ波バイアルに **B** (80 mg, 0.24 mmol)から生成した NHC **A** を加え、MAN (0.16 g, 2.4 mmol)、n-BuMA (0.34 g, 2.4 mmol)、n-BuOH (89 mg, 1.2 mmol)の混合溶液を室温で加えた。系を密栓し、マイクロ波照射下 100℃で 2 時間反応させた。反応混合物にビフェニル (40 mg, 0.26 mmol)を加えて GC 標準とした。各(共)二量体 **1**,**2**,**6**,**7** の収率と *E/Z* 比を GC により求めた。**1**,**2**,**6**,**7** がそれぞれ 24%(*E/Z*= 24:76)、19%(E/Z= 95:5)、23%(E/Z= 24:76)、7%(E/Z= 97:3)の GC 収率で得られた。

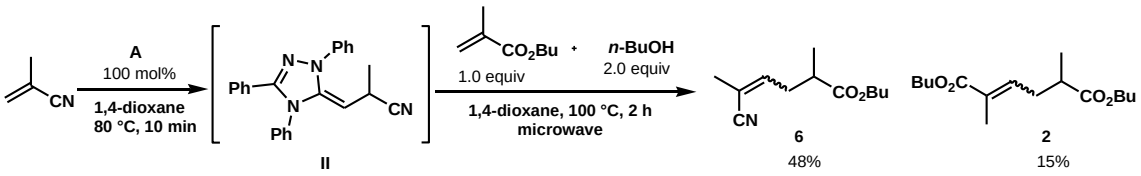
同じ条件の反応混合物をクーゲルロール蒸留することで、各(共)二量体 **1**,**2**,**6**,**7** の混合物を得た。^{1}H NMR の積分比からも上記の収率で各二量体が得られていることを確認した。

触媒的条件下における MAN と *n*-BuMA の短時間での反応（Scheme 7）



三方コックを付けた 2 口試験管に NHC **A** (72 mg, 0.24 mmol)を加え、100℃付近に加熱した MAN (0.16 g, 2.4 mmol)、*n*-BuMA (0.34 g, 2.4 mmol)、*n*-BuOH (89 mg, 1.2 mmol)の混合溶液を加えて 100℃で 1 分間オイルバスを用いて加熱した。HCl のジオキサン溶液で反応をクエンチした後、減圧乾燥を行った。$CDCl_3$ を用いて ^{1}H NMR 測定を行い、芳香環とメチレン部位の積分強度比から **3** と **8** の収率を決定した。**3** が NMR 収率 61%、**8** が ^{1}H NMR 収率 17%でそれぞれ得られた。

MAN 由来の deoxy-Breslow 反応中間体 II と n-BuMA の化学量論的反応（Scheme 8）



三方コックを付けた 2 口試験管に **B** (100 mg, 0.30 mmol)から生成した NHC **A** と 1,4-ジオキサン(0.6 mL)を加えて 80℃でオイルバスを用いて加熱した。MAN (20 mg, 0.30 mmol)を 80℃で加えて 10 分間撹拌した。反応溶液を減圧留去した後、*n*-BuMA (43 mg, 0.30 mmol)、*n*-BuOH (45 mg, 0.60 mmol)、1,4-ジオキサン(0.3 mmol)を室温で加えた。この混合溶液を 0.5-2.0 mL マイクロ波バイアルに移して密栓し、100℃で 2 時間マイクロ波照射下により加熱した。クーゲルロール蒸留で精製することにより MAN-BuMA 共二量体 **6** (30 mg, 0.14 mmol, 透明液体)を単離収率 48%で得た。Scheme 9 も同様の手法で行った。化合物 **6**、**7** の ^{1}H NMR、^{13}C NMR、HRMS、IR のデータは文献 33 を参照。

第 7 節　参考文献

1. Cavani, F.; Alini, S. *Sustainable Industrial Chemistry,* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2009**, 367-425.

2. Van de Vyver, S.; Roman-Leshkov, Y. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 1465-1479 (review)

3. Sato, K.; Aoki, M.; Noyori, R.; *Science*, **1998**, 281, 1646-1647.

4. (a) Buntara, T.; Noel, S.; Phua, P. H.; Melián-Cabrera, I.; Vries, J. G.; Heeres, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 7083-7087.

(b) Buntara, T.; Noel, S.; Phua, P.H.; Melián-Cabrera, I.; Vries, J. G. and H. Heeres, H.J. *Top. Catal.,* **2012,** 55, 612-619.

(c) Chia, M.; Pagán-Torres, Y. J.; Hibbitts, D.; Tan, Q,; Pham, H. N. ; Datye, A. K. ; Neurock, M.; Davis, R. J.; Dumesic, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 12675-12689.

5. Boussie, T. R.; Dias, E. L.; Fresco, Z. M.; Murphy, V. J. US Patent., 2010/0317822 A1, Rennovia, Inc., **2010.**

6. (a) Renzo, G. M.; White, P. S.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6225-6234.

(b) Zimmermann, J.; Wasserscheid, P.; Tkatchenko, I.; Stutzmann, S. *Chem. Commun.* **2002**, 760-761.

(c) Ballivet-Tkatchenko, D.; Picquet, M.; Solinas, M.; Franciò, G.; Wasserscheid, P.; Leitner, W. *Green Chem.* **2003**, 5, 232-235.

(d) Zimmermann, J.; Tkatchenko, I.; Wasserscheid, P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 402-409.

(e)　Guibert, I.; Nibecker, D.; Tkatchenko, I. J. Chem. Soc., *Chem. Commun.* **1989**, 1850-1852.

7. (a) Nugent, W. A.; McKinney, R. J. *J. Mol. Catal.* **1985**, 29, 65-76.

(b) Brookhart, M.; Sabo-Etienne, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2777-2779.

(c) Brookhart, M.; Hauptman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4437-4439.

(d) Hauptman, E.; Sabo-Etienne, S.; White, P. S.; Brookhart, M.; Garner, J. M.; Fagan, P. J.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 803-804.

(e) Kaneko, Y.; Kanke, T.; Kiyooka, S.; Isobe, K. *Chem. Lett.* **1997**, 26, 23-24.

8. (a) Sustmann, R.; Hornung, H. J.; Schupp, T.; Patzke, B. *J. Mol. Catal.* **1993**, 85, 149-152.

(b) Patzke, B.; Sustmann, R. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 480, 65-74.

(c) Pertici, P.; Ballantini, V.; Salvadori, P.; Bennett, M. A. *Organometallics.* **1995**, 14, 2565-2569.

(d) Tembe, G. L.; Ganeshpure, P. A.; Satish, S. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1998**, 63, 151-156.

(e) Strehblow, C.; Sustmann, R.; Amatore, C. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 561, 175-179.

(f) Strehblow, C.; Schupp, T.; Sustmann, R. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 561, 181-189.
(g) Hirano, M.; Sakate, Y.; Komine, N.; Komiya, S.; Bennett, M. A. *Organometallics,* **2009**, 28, 4902-4905.
(h) McKinney, R. J.; Colton, M. C. *Organometallics*, **1986**, 5, 1080-1085.
9. (a) Wang, C.-C.; Lin, P.-S.; Cheng, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2004,** 45, 6203-6206.
(b) Braunstein, P.; Chetcuti, M. J.; Welter, R. *Chem. Commun.* **2001,** 2508-2509.
10. (a) Kashiwagi, K.; Sugise, R.; Shimakawa, T.; Matuura, T.; Shirai, M.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *Organometallics* **1997,** 16, 2233-2235.
(b) Fukuoka, A.; Nagano, T.; Furuta, S.; Yoshizawa, M.; Hirano, M.; Komiya, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 1409-1415.
(c) Kashiwagi, K.; Sugise, R.; Shimakawa, T.; Matuura, T.; Shirai, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 264, 9-16.
(d) Kashiwagi, K.; Sugise, R.; Shimakaw.a, T.; Matuura, T.; Shirai, M. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 186-187.
(e) Kashiwagi, K.; Sugise, R.; Shimakawa, T.; Matuura, T. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 1384-1385.
(f) Kashiwagi, K.; Sugise, R.; Shimakawa, T.; Matuura, T.; Shirai, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 286, 120-123.
11. (a) Oehme, G. *J. Prakt. Chem.* **1984**, 5, 779-790.
(b) Oehme, G.; Grassert, I.; Mennenga, H.; Baudisch, H. *J. Mol. Catal.* **1986**, 37, 53-62.
(c) Grenouillet, P.; Neibecker, D.; Tkatchenko, I. *Organometallics,* **1984**, 3, 1130-1132.
(d) Hirano, M.; Hiroi, Y.; Komine, N.; Komiya, S. *Organometallics*, **2010**, 3690-3693.
12. Aresta, M.; Dibenedetto, A.; Amodio, E.; Tommasi, I. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2188-2195.
13. Matuoka, S.; Nakazaya, M.; Suzuki, M. *Bul. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, 88, 1093-1099.
14. Aroyana, C.E.; Dermencib, A.; Miller, S. J. *Tetrahedron*, 65, **2009**, 4069-4084.
15. Raup, D. E. A.; Cardinal-David, B.; Holte, D.; Scheidt, K. A. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 766-771.
16. (a) Cardinal-David, B.; Raup, D. E. A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5345-5347.
(b) Cohen, D. T.; Cardinal-David, B.; Roberts, J. M.; Sarjeant, A. A.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1068-1071.
(c) Cohen, D. T.; Cardinal-David, B.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 1678-1828.
(d) Domingo, L. R.; Zaragozá, R. J.; Arnó, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6616-6622.

(e) ElSohly, A. M.; Wespe, D. A.; Poore, T. J.; Snyder, S. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 5789-5794.
17. Reddy, R. S.; Rosa, J. N.; Veiros, L. F.; Caddick, S.; Gois, P. M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3126-3129.
18. Mo, J.; Chen, X.; Chi, Y. R. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8810-8813.
19. (a) Dugal-Tessier, J.; O'Bryan, E. A.; Schroeder, T. B. H.; Cohen, D. T.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 4963-4967.
(b) Qi, J.; Xie, X.; Han, R.; Ma, D.; Yang, J.; She, X. *Chem., Eur. J.* **2013**, 19, 4146-4150.
20. DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10402-10405.
21. Zhao, X.; DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12466-12469.
22. Fu, Z.; Sun, H.; Chen, S.; Tiwari, B.; Li, G.; Chi, Y. R. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 261-263.
23. Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J.-P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1021-1023.
24. Huynh, H. V.; Han, Y.; Jothibasu, R.; Yang, J. A. *Organometallics.* **2009**, 28, 5395-5404.
25. Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5725-5728.
26. Rubbiani, R.; Kitanovic, I.; Alborzinia, H.; Can, S.; Kitanovic, A.; Onambele, L. A.; Stefanopoulou, M.; Geldmacher, Y.; Sheldrick, W. S.; Wolber, G.; Prokop, A.; Wölfl, S.; Ott, I. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 8608-8618.
27. Arduengo, A. J., III; Krafczyk, R.; Schmutzler, R. *Tetrahedron* **1999,** 55, 14523-14534.
28. Diba, K. A.; Noll, C.; Richter, M.; Gieseler, M. T.; Kalesse, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 8367-8369.
29. Piel, I.; Pawelczyk, M. D.; Hirano, K.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011,** 5475-5484.
30. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V.

G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009

31. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648-5652.

32. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785-789.

33. Biju, A. T.; Padmanaban, M.; Wurz, N. E.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011, 50, 8412-8415.

第四章

「N-ヘテロ環状カルベンと水による水素移動還元反応」

“Transfer hydrogenation promoted by N-heterocyclic carbene and water”

Chemical Communications, 2015, vol. 51, 13906–13909

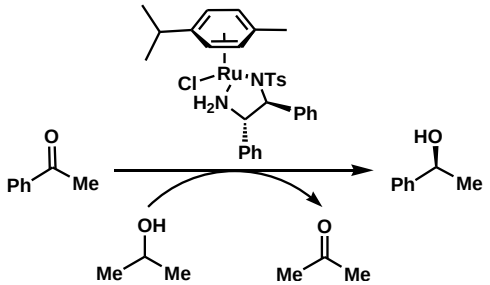
第 1 節　諸言

第 1 項. 還元反応

二重結合から単結合へ、カルボン酸からアルコールへ、シアノ基からアミノ基への変換など、還元は合成化学上最も基本的かつ重要な反応の一つであり、現在でもあらゆる物質合成に利用されている。還元反応は古くから数多くの研究が行われており、Ni, Ru, Pd, Rh, Pt などの金属を触媒として用いる水素添加反応、B_2H_6, $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $LiBH(C_2H_5)_3$, DIBAL-H, $LiAlH_4$、Red-Al などのヒドリドを用いる還元、Clemmensen[1]、 Birch[2], Meerwein-Ponndorf-Verley[3], Wolff-Kishner[4] 還元などをはじめとする種々の金属を用いた反応が開発されている。しかしながら、これらにおいてプロトン源として一般的に用いられる水素ガスや金属ヒドリドは可燃性や爆発性があり扱いが難いなどの問題点を有する。そのため、プロトン源は容易に入手可能かつ扱いやすい水やアルコールなどの低分子を用いることができれば理想的である。水やアルコールをプロトン源として用いる還元反応はホスフィンや遷移金属を利用した研究が行われている。

第 2 項. 遷移金属触媒による水素移動還元 (Transfer hydrogenation)

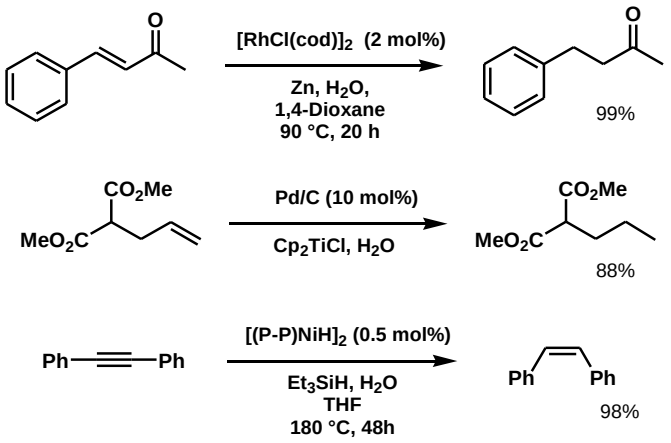
遷移金属を利用したこの種類の還元反応は一般に水素移動還元(Transfer hydrogenation)[5] と呼ばれる。プロトン源としては 2-プロパノール [6] などのアルコールをはじめとしてギ酸 [7]、シクロヘキセン [8]、ピネン [9] など種々の低分子が利用される。金属触媒として Pd、Ni、Ru, Rh などが併せて用いられる。触媒の配位子の構造設計を行いることで、不斉還元反応も報告されている [10](Scheme 1)。ルテニウム触媒と 2-プロパノールを用いた還元反応を例に挙げると、プロトン源である 2-プロパノールはアセトンへと酸化される。ほとんどの水素移動還元はこのように低分子のプロトン源が酸化されることで反応が完了する機構である。



Scheme 1. ルテニウム触媒とイソプロパノールを用いた不斉水素移動還元

一方、プロトン源として水を用いた場合は、水自身が別の物質に酸化されて変換されることはないので、共に変換される物質(Sacrificial agent)を添加した触媒反応が報告されている。Sacrificial agent には Zn[11]、Cp_2TiCl[12]、Et_3SiH[13] などが用いられ、それぞれ $Zn(OH)_2$、

$Cp_2Ti(Cl)OH$、$(Et_3Si)_2O$ に変換される(Scheme 2)。触媒としては、Rh[11]、 Pd[12]、 Ni[13]、Ti[14] などが用いられる。



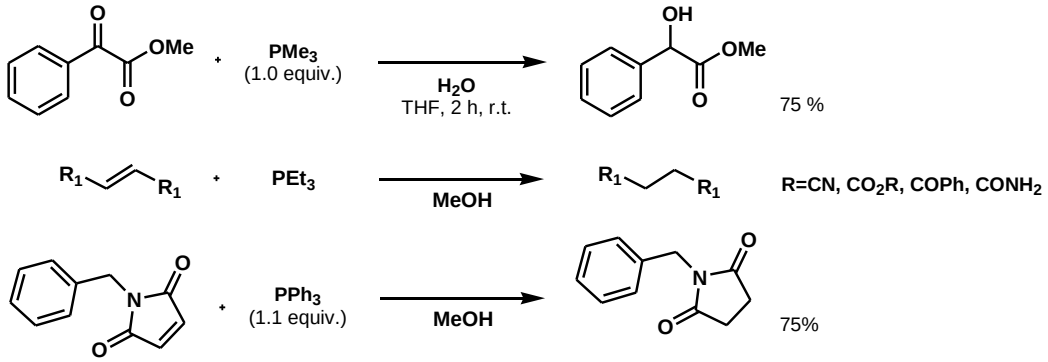
Scheme 2.　遷移金属触媒と水を用いた水素移動還元

しかしながら、金属触媒と水を用いた水素移動還元については少なく、他には Sm[15] や Ti[16] を用いた C=O 結合の還元反応などしか報告がない。また、反応基質の適用範囲も狭い。

第 3 項. ホスフィン類を用いた水素移動還元

その求核性と酸素親和性の高さから、水素移動還元においてホスフィンは水素移動剤と Sacrificial agent の両方の役割を果たす。1919 年に三価ホスフィンと水を用いてアジドをアミンに変換する Staudinger 反応が報告されている[17]。これは水をプロトン源として用い、残った水の酸素原子をホスフィンが補足してホスフィンオキシドになる機構である。これ以外のホスフィンと低分子による種々の水素移動還元も同様の機構で進行する。

他の水/ホスフィンを用いた系は TCNQ の C=C 結合[18]、α-ケトエステルの C=O 結合の還元[19] などが行われている。またメタノールをプロトン源として利用した場合、フマル/マレイン酸エステル類[20] やマレイミド類[21] の C=C 結合の還元反応の報告がある（Scheme 3.)。



Scheme 3. ホスフィンと水またはメタノールを用いた還元反応

遷移金属やホスフィンを用いた水素移動還元は数々の報告があるが、反応基質はそれぞれ限られている。

第 4 項. N-ヘテロ環状カルベン(NHC)とホスフィン類の類似性

NHC の持つ強いσ-ドナー性と比較的低いπ-アクセプター性はホスフィン類の電子的性質とよく似ている。しかしながら、これらの間では第一章で述べた第一世代[23]、第二世代[24]Grubbs 触媒の性能や、第二章で述べたマイケル受容体の二量化反応における単独二量体の生成物の違いなど多くの相違点が知られている。これらの要因として、NHC はホスフィン類に比べて強いルイス塩基性を持つ[27]ことや、他分子との反応した場合 P=C よりも C=C 結合のほうが安定[28]であるということなどが挙げられている。しかしながら、結果としてホスフィンと NHC が適用可能な反応基質は共通のものが多く、そのケミストリーは非常に近いものである。しかしながら、ホスフィンの酸化を駆動力とした機構を持つ光延反応[29]、Wittig 反応[30]、前述の水素移動還元などの反応については、NHC がそれに相当するようなものはこれまで報告がない(Figure 1)。

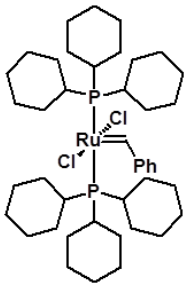
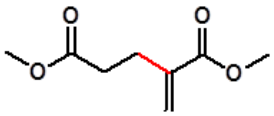
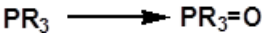
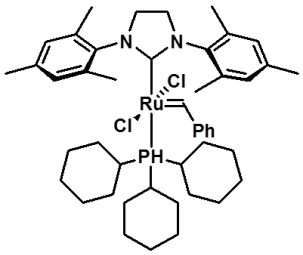
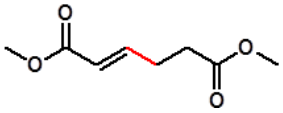
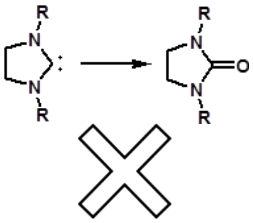
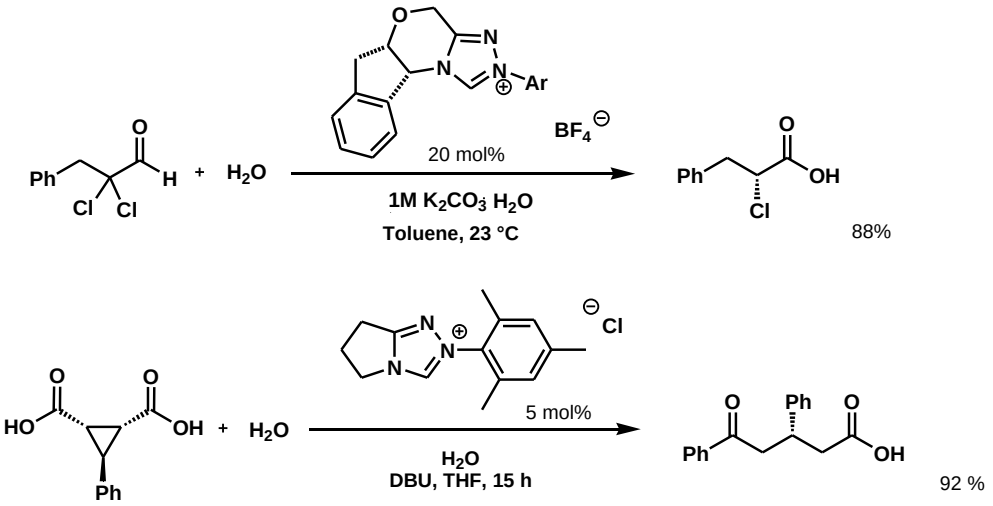
	金属触媒の配位子	触媒反応 (オレフィン二量化)	自身の酸化を駆動力とした反応
ホスフィン	Grubbs 1st 	Rauhut–Currier 	 Wittig Mitsunobu Appel Transfer-hydrogenation
NHC	Grubbs 2nd 	Umpolung 	 *Not Reported*

Figure 1. NHC とホスフィンとの反応における相違点

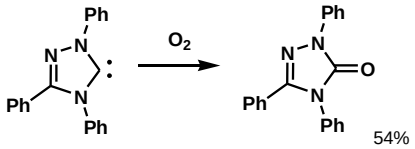
第 5 項. NHC と水の反応と NHC 酸素付加体

NHC と水を組み合わせた反応の多く水を(共)溶媒[31]として用いており、お互い共存可能な物質である。NHC の反応で水を反応試薬として用いた反応はα,α-ジハロアルデヒドのα-モノハロカルボン酸への触媒的な酸化還元反応[32]など[33]の 2 報しか報告されていない(Scheme 4)。



Scheme 4. NHC 触媒による水を求核剤とした反応

酸化副生成物であるホスフィンオキシドに相当する NHC の酸素付加体であるウレアも、1996 年に NHC(TPT)と酸素の反応により報告されていたが[34](Scheme 5)、現在までこの物質に関して言及されているものこれまでほとんどない。



Scheme 5. NHC と酸素の反応によるウレアの合成

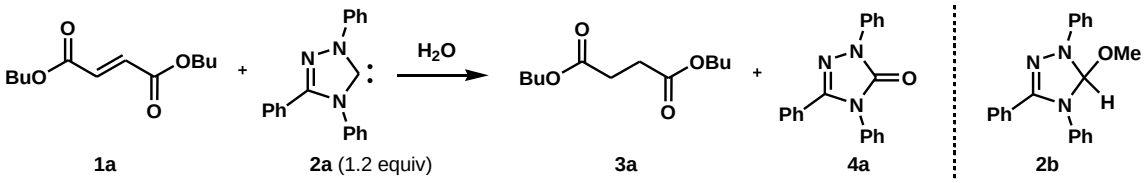
第 6 項. 本研究の目的

NHC とホスフィンとの化学的性質の類似性と NHC 酸素付加体の安定性に着想を得て、水をプロトン源とした NHC によるフマル酸/マレイン酸エステル類などの C=C 結合の選択的還元反応を見出した。また、種々の反応基質の検討を行い NHC 特有の反応適用基質の調査を行った。また重水を用いて重水素化ラベリングを行うことで反応機構の検討や選択的な重水素導入を行った。本研究は Wittig や光延反応を代表とする、ホスフィンの酸化により進行する反応を NHC で初めて行った例である。本研究は NHC の新たな用途を開拓するとともに、その特徴を見出し、また NHC の酸化を駆動力とする他の反応への発展可能性を示すことを目的とする。

第 2 節　結果と考察(1). 適用範囲の検討

第 1 項. フマル酸ジブチルの水素化反応

Table 1. NHC **2a**, **2b** によるフマル酸ジブチルの水素化反応



Entry	NHC	Proton Source[a] (eq.)	Solvent[b]	Temp. (℃)	Time (h)	Heating Method[c]	Yield[d]
1	**2a**	H_2O (3.6)	DME	150	2	MW	94
2	**2b**	H_2O (3.6)	DME	150	2	MW	91
3	**2b**	H_2O (3.6)	DME	120	2	MW	80
4	**2b**	H_2O (3.6)	DME	100	2	MW	65
5	**2b**	H_2O (3.6)	DME	80	2	MW	57
6	**2a**	H_2O (3.6)	DME	30	24	OB	15
7	**2a**	H_2O (3.6)	DME	0	24	-	0
8	**2b**	H_2O (1.0)	DME	150	2	MW	82
9	**2b**	H_2O (20)	DME	150	2	MW	94
10	**2b**	H_2O (3.6)	Toluene	150	2	MW	41
11	**2b**	H_2O (3.6)	DMF	150	2	MW	64
12	**2b**	H_2O (3.6)	*n*-BuOH	150	2	MW	91
13	**2b**	*n*-BuOH (3.6)	DME	150	2	MW	trace
14	**2b**	Aniline (3.6)	DME	150	2	MW	0
15	**2b**	Benzoic acid (3.6)	DME	150	2	MW	0
16	**2b**	H_2O (3.6)	DME	120	2	OB	91
17	**2b**	H_2O (3.6)	DME	80	12	OB	81

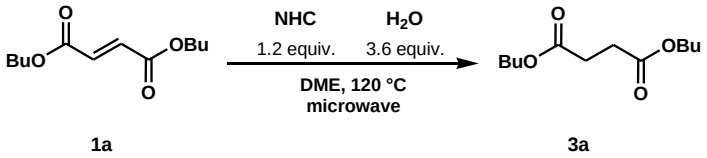
1a; 0.25 mmol, NHC; 0.30 mmol, , proton source;0.90 mmol.

[a] Equivalent relative to NHC. [b]DME: 1,4-dimetoxyethane, DMF: *N,N*- dimethylformamide, [c]MW: microwave heating, OB: oil bath heating, [d]Isolated yield.

トリアゾール型NHC **2a** (TPT), **2b** を用いてフマル酸ジブチルの水素化反応を検討した(Table 1)。フマル酸ジブチル **1a** に対して 1.2 当量の単離 NHC **2a** と、3.6 当量の水を用いて、密閉した系で、150℃マイクロ波照射下で 2 時間加熱すると、94%の単離収率で還元体であるコハク酸ジブチル **3a** と等モル量の酸素付加体 **4a** (78% NHC 収率)を得た(entry 1)。反応混合物を室温まで冷却すると多量の白色固体である **4a** が析出した。このとき析出した **4a** はろ過により効率良く取り除くことができた。熱によりメタノールと NHC **2a** を生成する NHC 前駆体 **2b** を用いても同様の高収率な反応が進行した(entries 2-6)。反応温度を下げると収率が低下し、0℃では水素化反応が進行しなかった(entry 7)。水の量を化学量論量、過剰量用いた場合でもそれぞれ良好な収率で目的の還元体を得た(entries 8 and 9)。以降ほとんどの場合、扱いが容易な NHC **2b** を用いた。DMF、トルエンを用いても中程度の収率で反応は進行し、*n*-ブチルアルコールでは高収率で目的物が生成した(entries 10-12)。水の代わりにアルコール、アミン、カルボン酸をプロトン源として用いた場合、水素化反応は進行しなかった(entries 13-15)。同じ反応容器を用いてオイルバスで加熱を行った場合、120℃で 91%、80℃で 81%とそれぞれ高収率で目的の還元体が得られたことから、マイクロ波による非加熱効果は確認されなかった(entries 16 and 17)。

また、Table 1 と同様の反応条件(フマル酸ジブチル、3.6 当量の水、反応温度 120℃, DME, マイクロ波)で種々の NHC の検討を行った(Table 2)。結果、縮環型トリアゾール NHC **2c** と塩基に K_2CO_3 を用いた場合 34%、DBU の場合は 41%収率で目的の還元体 **3a** が得られた。これらの反応は同時に副反応物である **2c** の酸素付加体 **4c** が得られた(entries 1 and 2)。他の NHC **2d**-**2m** や、**2c** と DIEPA の組み合わせでは水素化反応が進行しなかった(entries 3 and 4)。Table 1 で用いた NHC **2a** による水素化反応は、DBU や DIEPA の塩基存在下でも反応が進行していることから、前駆体から NHC を発生させるための塩基が水素化反応を完全に阻害しているわけではない (entries 5 and 6)。反応が進行しない NHC の系においては、原料が全く消費されていないもの(**2l**, **2m** など)や、原料が完全に消費されているが還元体を生成していないもの(**2j**, **2k**, おそらくは deoxy-Breslow 型中間体で安定に存在)などが確認された。これらの結果から「NHC に基質が付加する」と「NHC が酸素付加体として脱離する」の 2 つの段階に対しての性質が適した NHC **2a** (**2b**)、**2c** が水をプロトン源とした水素化反応に適していることが考察された。

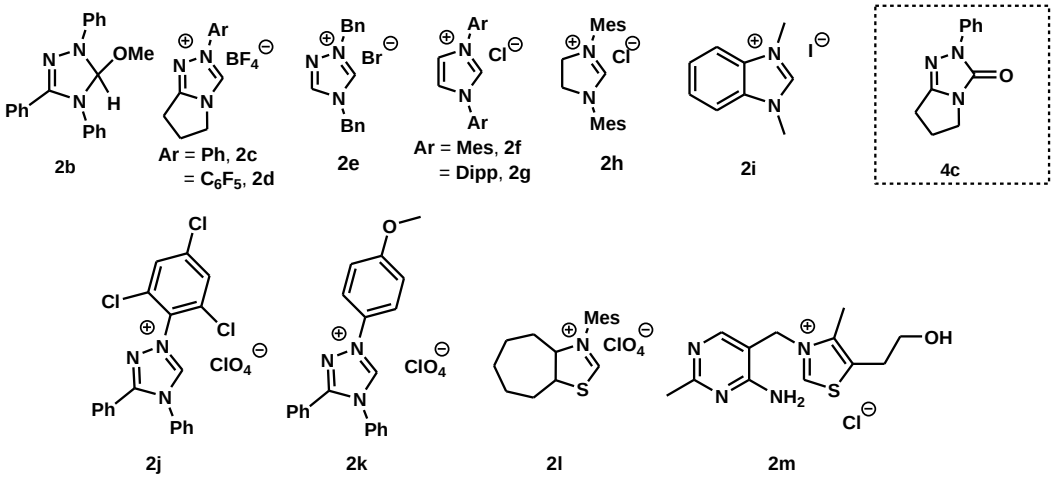
Table 2. NHC のスクリーニング



Entry	NHC	Base[a]	Time (h)	Yield[b] (%)
1	**2c**	K_2CO_3	2	34
2	**2c**	DBU	4	31
3	**2d-2m**	DBU	4	0
4	**2c-2m**	DIPEA	4	0
5	**2a**	DBU	4	59
6	**2a**	DIEPA	4	83

1a; 0.25 mmol, NHC; 0.30 mmol, base; 0.60 mmol, H_2O;0.90 mmol.

[a]2.0 equivalent relative to NHC. [b]Isolated yield DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, DIPEA: N,N-diisopropylethylamine, DME: 1,2-dimethoxyethane



第 2 項. 反応基質のスクリーニング

次に、最適条件を用いて反応基質の検討を行った(Table 3)。不飽和結合の両側に直接電子吸引性基を有する広い反応基質で還元反応を達成した。マレイン酸ジブチル **1b** はフマル酸エステル類と同様の結果を得た。三置換型マレイン酸類ジエステル **1c** でも未反応物や異性化物も同時に存在していたが反応は進行した。アリル基 **1d** やプロパルギル基 **1e** を持つフマル酸エステル類でも電子不足な不飽和部位での選択的な還元が行われた。両側に電子不足部位を持つ不飽和結合であれば、もうケトン **1f,1j** や N,N-ジアルキルアミド **1g** などの

吸引性が低い、または電子不足スチレンなどの嵩高い置換基 **1h,1i** であっても還元体が得られた。また、モノアルキルアミド **1k** は環化還元体 **3k** が得られた。マレイミド類 **1l,1m** などでも同様に C=C 結合還元反応が進行した。また、C=C 結合に限らず電子不足イミン類 **1n,1o**、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)**1p** の N=C 結合、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)**1q** の N=N 結合やの選択的な還元反応がみられた。DCC においては生成物 **3p** の還元反応は進行しなかった。両側に電子吸引基を持たない C=C 結合や、電子吸引基がカルボン酸であるもの、アルキン類などでは還元は進行しなかった（Figure 2)。

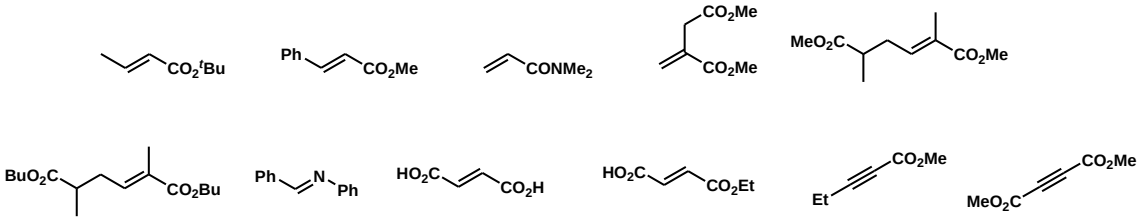
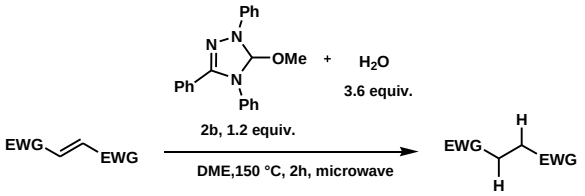
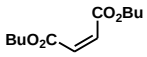
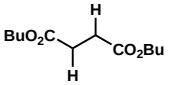
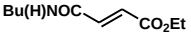
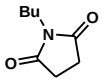
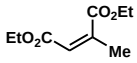
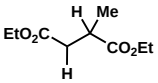
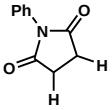
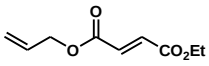
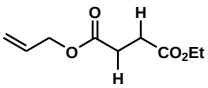
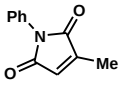
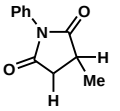
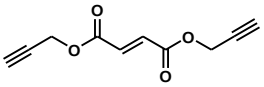
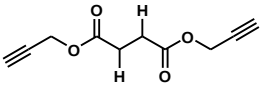
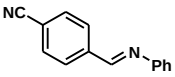
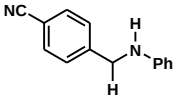
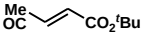
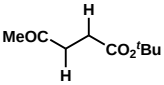
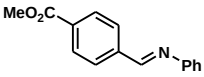
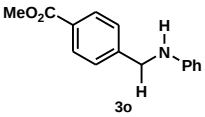
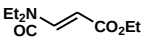
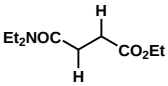
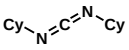
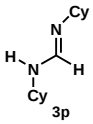
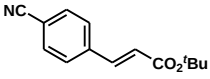
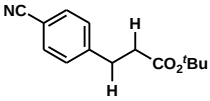
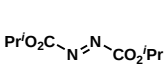
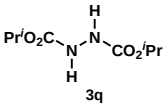
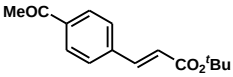
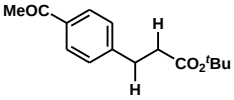
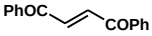
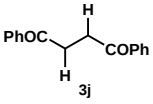


Figure 2. 反応が進行しなかった基質

Table 3. 反応基質のスクリーニング

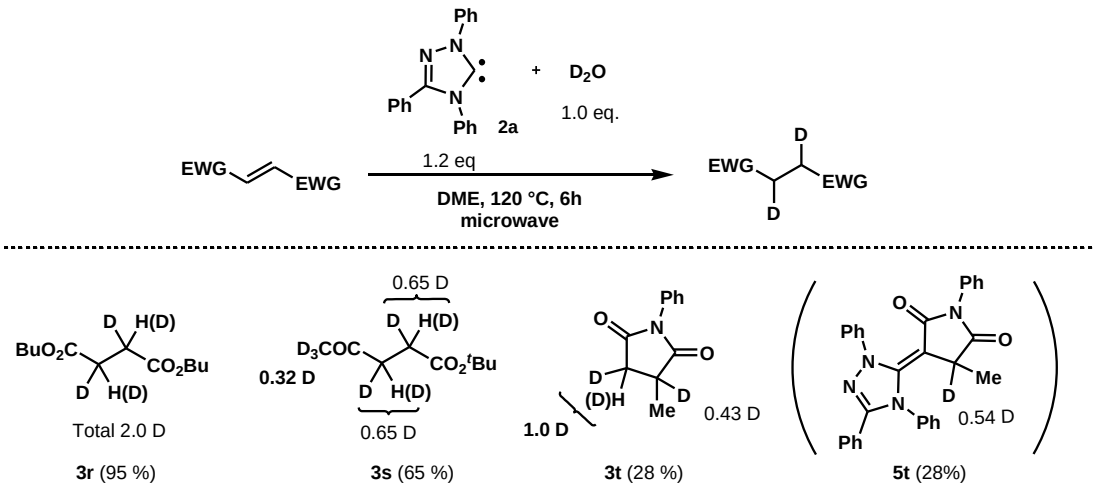


Substrate	Product	Yield[a] (%)	Substrate	Product	Yield[a] (%)
 1b	 3a	94	 1k	 3k	51
 1c	 3c	36[b]	1l	 3l	55
 1d	 3d	85	 1m	 3m	72
 1e	 3e	68	 1n	 3n	80
 1f	 3f	65	 1o	 3o	68
 1g	 3g	79	 1p	 3p	75[c]
 1h	 3h	74	 1q	 3q	88
 1i	 3i	24[b]			
 1j	 3j	68			

[a] Isolated yield unless otherwise noted. [b] ^{1}H NMR yield. [c] 1.0 equiv. of **2b**.

第 3 節　結果と考察(2). 反応機構の考察

第 1 項. 基質と等モル量の D_2O を用いた重水素化反応



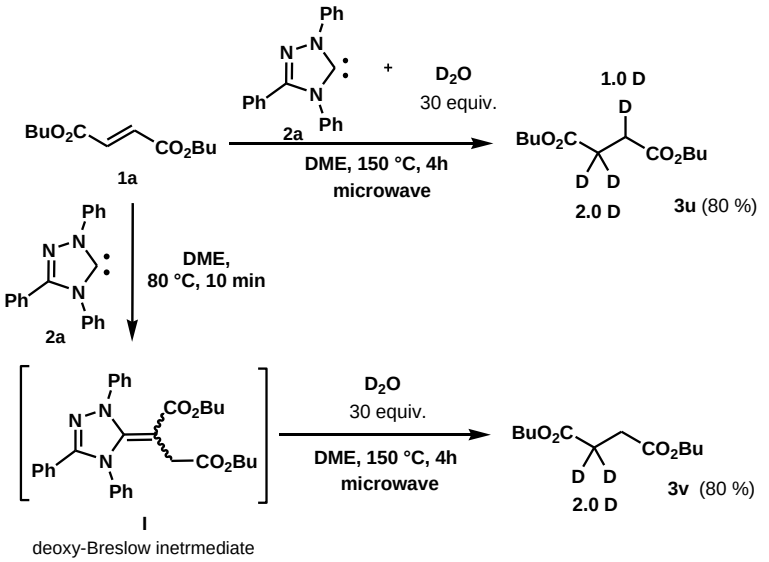
Scheme 6. 1.0 当量の D_2O を用いた **1a**、**1f**、**1m** の水素化反応

重水素化ラベリング実験により反応機構の考察を行った。フマル酸エステル類 **1a** と **1f**、2-メチルフェニルマレイミド **1m** の反応基質に対して等量の重水を用いて 120℃で反応させた。結果として、^{1}H NMR からそれぞれ重水素化された化合物 **3r**,**3s**,**3t** をそれぞれ 95%, 65%, 28%の収率で得た(Scheme 6)。**3t** については、副反応物として **1m** の付加物である **5t** が得られた。**3r** は 2 つの重水素のプロトンが付加しているため、プロトン源が水由来であることが確認された。しかしながら、^{13}C NMR のメチレン炭素が複雑に分裂しており、また ESI-MS から m/z = 253 (0 D), 254 (1 D), 255 (2 D), 256 (3 D)という還元体の重水素同位体に相当する複数のシグナル検出されたことから、**3r** の重水素は 2 つのメチレン炭素上に不均一に分布していることが分かった。**3s** と **3t** からも同様の結果が観察され、本水素化反応は Scheme 7 に描写されているような単純なビシナル型の水素付加ではないことが示唆された。この反応は複数のプロトン移動機構が考えられ、中間体同士を含む分子間や分子内でのプロトン交換反応や、反応途中で生成した HDO や H_2O が他の機構に作用するためこのような複雑な結果を生成したと考察された。そこで、さらなる重水素化ラベリング実験を検討した。

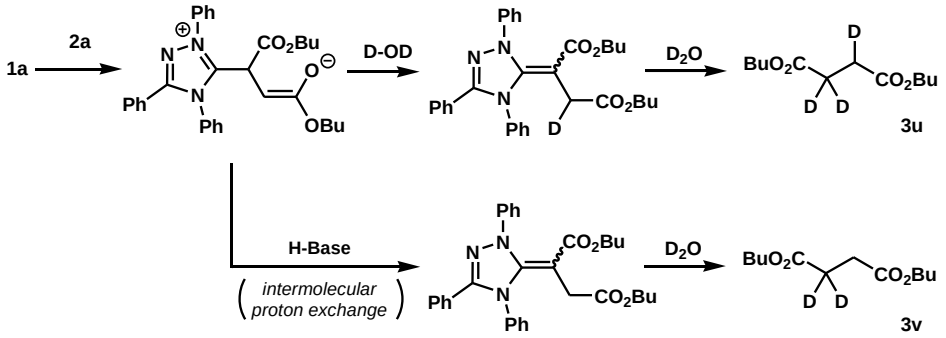
第 2 項. 過剰量の D_2O を用いた重水素化反応

前述の問題点に対応するため、次に基質に対して 30 当量の D_2O を用いてフマル酸ジブチルの水素化反応を行った(Scheme 7)。大過剰の D 源が存在することで前述の問題を無視できると予想した。まず従来通りの手法を用いて NHC **2a**、フマル酸ジブチル、D_2O を同時に 150℃、2 時間マイクロ波照射で反応を行った。結果として 3 つの水素が選択的に重水素化された還元体 **3u** を 80%の収率で得た。また、NHC **2a** とフマル酸ジエステル類が安定

な deoxy-Breslow 反応中間体を形成するという先行研究[34]を参考に、系中であらかじめ deoxy-Breslow 反応中間体を形成させ、そこに大過剰の重水を加えて同じ反応条件で検討を行った。結果、先の反応とは異なる 2 つの部位が重水素化された還元体 **3v** が 80%の収率で得られた。**3u** ,**3v** はどちらも ^{1}H, ^{13}C NMR, ESI-MS からその構造を決定した。これら 2 つの生成物の違いから、この反応はまず deoxy-Breslow 反応中間体を形成し、この中間体形成の際に分子間プロトン交換反応が起こった後、重水の付加が起こることが考察された (Scheme 8)。



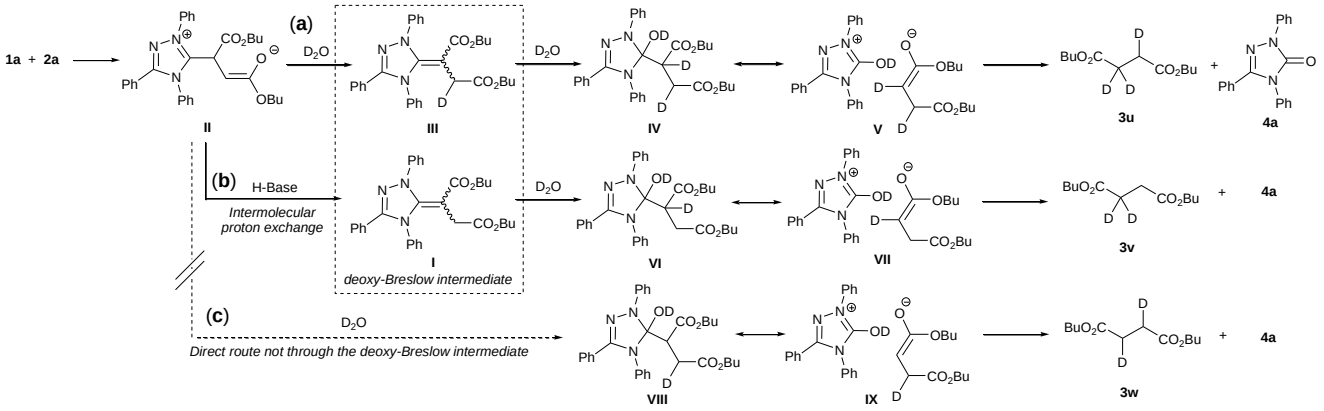
Scheme 7. 30 当量の D_2O を用いたフマル酸ジブチルの水素化反応



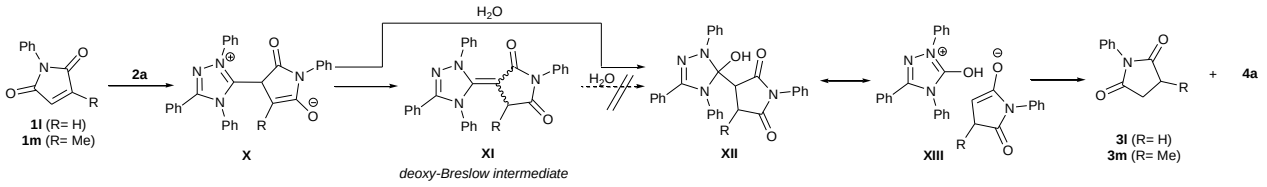
Scheme 8. 考察された重水素還元体 **3u** と **3v** の生成

これらの機構から、以下の詳細な反応機構を考察した(Scheme 9)。NHC **2a** とフマル酸ジブチル **1a** から双性イオン中間体 **II** を形成する。過剰量の D_2O が存在する場合、D_2O との分子間プロトン交換がおこり 1 つが重水素置換された deoxy-Breslow 反応中間体 **III** を形成する。**III** はさらに D_2O と反応して **IV** を形成し、**V** を経て生成物 **3u** と副反応物である NHC 酸素付加体 **4a** を形成する(a)。過剰量の D 源が存在しない場合、D_2O からのプロトン交換反応に加えて **II** 同士でのプロトン交換反応により deoxy-Breslow 反応中間体 **I** も形成

する。これが D_2O と反応して前述と同様の反応経路を経ると化合物 **3v** が生成する(b)。もし、deoxy-Breslow 反応中間体を経由していない場合(c)は化合物 **3w** が生成するはずであるが、これまでの実験からそのような化合物は確認されなかったことから、この場合は必ず deoxy-Breslow 反応中間体を経由する反応である。しかしながら、マレイミド類 **1l**,**1m** はそれぞれの deoxy-Breslow 反応中間体 **XI** と水の反応が進行しないことから、双性イオン中間体 **X** から水付加体 **XII** に直接推移する機構であること考察された(Scheme 10)。この機構から、これらの NHC と水による水素化反応は、最初の Michael 付加反応とプロトン移動を円滑に起こすことができる **V**(トリアゾリウムカチオンとエステルエノレート)の形成が必要であり、それらを達成するためには、二重結合の両端に電子吸引性部位が存在することが必要不可欠である。

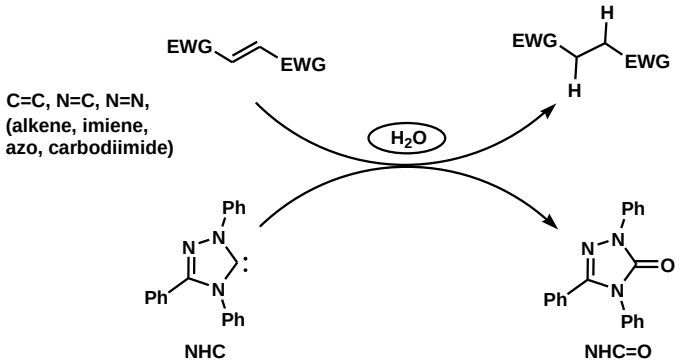


Scheme 9. 考察された NHC と D_2O によるフマル酸ジエステルの水素化反応の詳細な反応機構



Scheme 10. 考察されたマレイミド類の deoxy-Breslow 反応中間体を経ない反応機構

第 4 節　結論



水をプロトン源とした NHC による還元反応を達成した。この反応は、トリアゾール型 NHC を用いて行われ、電子不足な C-C, C-N, N-N 二重結合が選択的に水素化された。エステル、ケトン、アミドなど、二重結合の両側に電子吸引性基が直接結合していれば多くの基質で水素化反応が進行した。NHC を用いた本反応は、従来のホスフィン類と水の組み合わせによる還元などとは異なり広い反応基質に適用可能であった。ジシクロヘキシルカルボジイミドの選択的な水素化反応はこの手法において初めての例であった。また、D_2O を用いた重水素化の実験から、水がプロトン源として働いていることを確認し、また反応機構の推定を行った。

本反応では NHC が酸素付加体になることで進行し、Wittig や光延反応などホスフィンがホスフィンオキシドになることで進行するような強力な反応と同様の機構である。それゆえに、この NHC が酸素付加体になる反応手法は、ホスフィンでは適用できなかった基質が NHC では水素化できたという点から、有用な反応開発のキーになり得る。

第 5 節　実験項

すべての反応は窒素雰囲気下で行った。

・反応試薬

NHC 前駆体は過去の文献を参考にして合成した(**2a**[35], **2b**[35], **2c**[36], **2d**[37], **2e**[38], **2f**[39], **2g**[39], **2h**[39], **2l**[40])。フマル酸ジブチル、マレイン酸ジブチル、*n*-ブチルアルコール(*n*-BuOH)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン (DBU)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、1,2-ジメトキシエタン(DME)、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)は CaH_2 で減圧蒸留した。無水トルエンと無水エタノールは関東化学で、重水(99.9% atom D%)は SIGMA-ALDORICH で購入した。チアミン塩酸塩(**2k**)、*trance*-1,2-ジベンゾエチレン(**1j**)、*N*-フェニルマレイミド(**1k**)、2-メチル-*N*-フェニルマレイミド(**1m**)、*N,N*-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC, **1p**)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD, **1q**)と他の試薬は精製操作を行わずに使用した。Table 2 の反応基質は過去の文献を参考にして合成した(**1c**[41], **1f**[42], **1h**[43], **1i**[44], **1n**[45], **1o**[46])。

・反応装置、測定装置

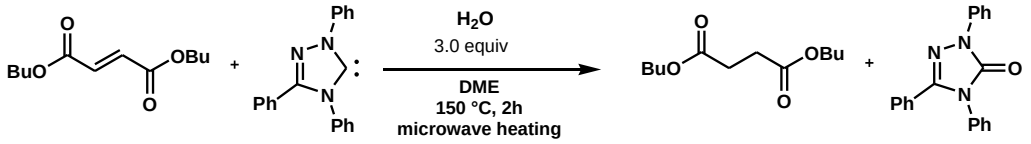
マイクロ波照射には Biotage Initiator 2.5 instrument を用い、表面センサにより反応温度を測定した。この装置は以下の設定で使用した。[prestirring: off, absorption level: nomal, fixed hold on time: on]

^{1}H NMR と ^{13}C NMR スペクトルは Bruker Avance III HD (400 MHz for ^{1}H and 100 MHz for ^{13}C)、JEOL JNM-ECA700(700 MHz for ^{1}H, 176 MHz for ^{13}C)で測定した。^{1}H と ^{13}C NMR スペクトルの化学シフト値はそれぞれ TMS 内部標準(0.0 ppm for ^{1}H)、クロロホルム-d(77.16 ppm for ^{13}C)を用いて設定した。ESI-MS、ESI-MS/MS は SYNAPT G2 HDMS (Waters 社製, キャピラリー電圧：2.7 KV、イオン源温度：80 ℃、検出温度：150 ℃, 溶媒：メタノール)を用いて測定した。赤外分光装置は JASCO FT/IR-460 Plus spectrometer を用いた。薄層クロマトグラフィーは TLC Silica gel 60 F_{254} Merck KGaA を用いた。

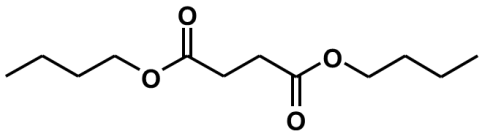
・還元体の精製

クーゲルロール蒸留は減圧条件下(2.0 mmHg)、110℃~220℃で行った。

NHC と水によるフマル酸ジブチル(1a)の水素化反応（Table 1, entry 1）



二口試験管にトリアゾール型トリフェニル NHC 前駆体 **2b**(100 mg, 0.30 mmol)を加えて 100℃、減圧状態で 10 時間加熱して NHC **2a** を得た。その系に 1,2-ジメトキシエタン（1.0 mL)と H_2O (16.0 mg, 0.90 mmol)を加えて室温で 3 分間撹拌した。フマル酸ジブチル(57.0 mg, 0.25 mmol)を加えた後、マイクロシリンジを用いて 2.0 mL のマイクロ波バイアルに移した。この系を密閉して 150℃、2 時間マイクロ波照射により加熱を行った。反応終了後、室温に冷却することで析出した NHC 酸素付加体 **4a** をろ過により除去し、ろ液をクーゲル蒸留で精製することでコハク酸ジブチル **3a**[47] (54.1 mg, 0.24 mmol, 無色透明液体)を 94%の収率で得た。また、反応終了後の系をカラムクロマトグラフィーで精製(ジクロロメタン, R_f=0.6)した場合、NHC 酸素付加体 **4a**(73 mg, 0.24 mmol, 白色固体)が 78%の収率で得られた。



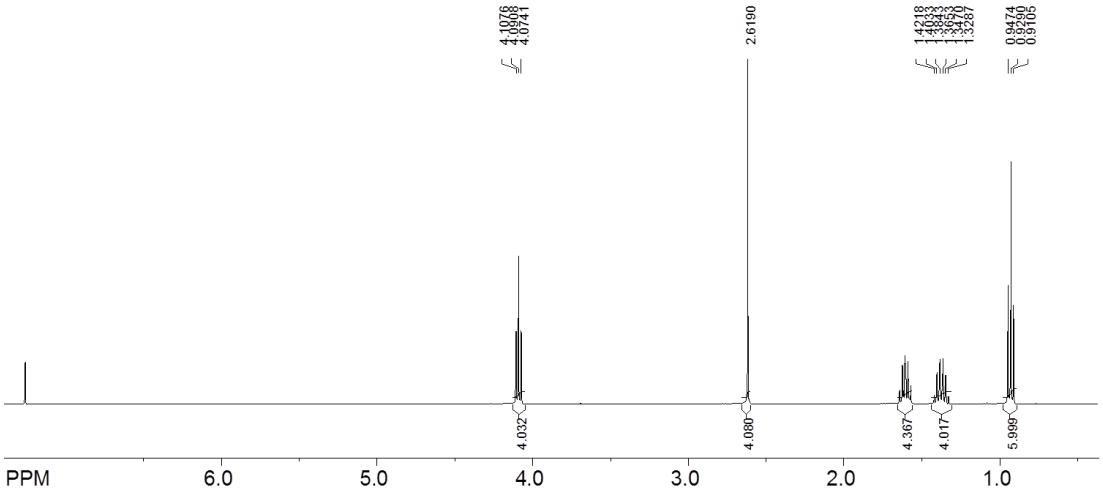


Figure 3. ^{1}H NMR spectrum of **3a** (400 MHz $CDCl_3$)

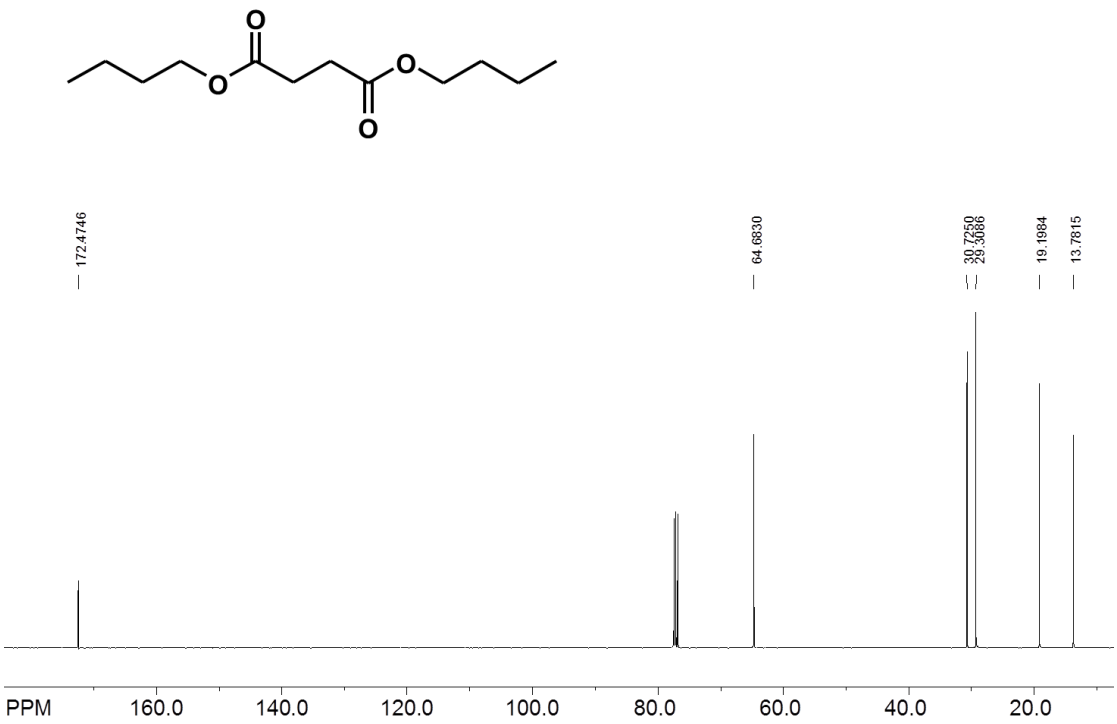
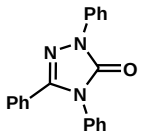


Figure 4. ^{13}C NMR spectrum of **3a** (100 MHz in $CDCl_3$)

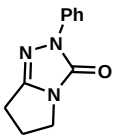
1,3,4-triphenyl-1H-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one (4a)



mp=213.1-214.0 °C.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.26-7.48 (m, 13H, *Ph*), 8.11 (d, *J* = 7.8, 2H, *Ph*). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 119.0, 125.6, 126.4, 127.4, 128.1, 128.7, 128.9, 129.1, 129.6, 130.4, 138.0, 145.3, 151.9. HRMS (ESI) m/z: calcd for $C_{20}H_{15}N_3O$ $[M+Na]^+$ 336.1107, found 336.1112. IR (KBr, cm^{-1}): 3392, 3045, 2922, 2857, 1703, 1592, 1491, 1375, 1151, 966, 756, 693

2-phenyl-6,7-dihydro-2H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3(5H)-one (4c) (Table 1, Entry 7)



16 mg, 0.77 mmol,単離収率 26%, 白色固体, カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル;ヘキサン= 3:1, R_f= 0.3)で単離

mp = 108-109 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.56 (m, 2H, -CH_2-C*H_2*-CH_2-), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, =C-C*H_2*-CH_2-), 3.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, N-C*H_2*-CH_2-), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, *Ph*), 7.40 (t, *J* = 7.9Hz, 2H, *Ph*), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, *Ph*). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 22.7, 26.3, 41.9, 118.7, 125.1, 129.0, 138.7, 150.5, 153.3. HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{11}H_{11}N_3O$ $[M+Na]^+$ 224.0799, found 224.0808. IR (KBr, cm^{-1}): 3417, 2922, 2852, 1703, 1615, 1596, 1501, 1362, 1335, 1101, 757, 727, 690.

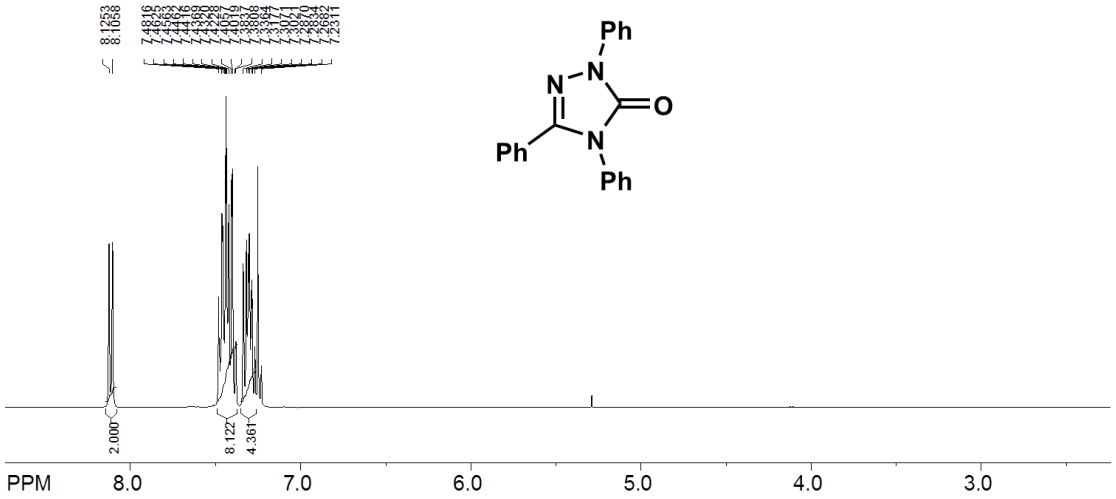


Figure 5. ^{1}H NMR spectrum of **4a** (400 MHz in $CDCl_3$)

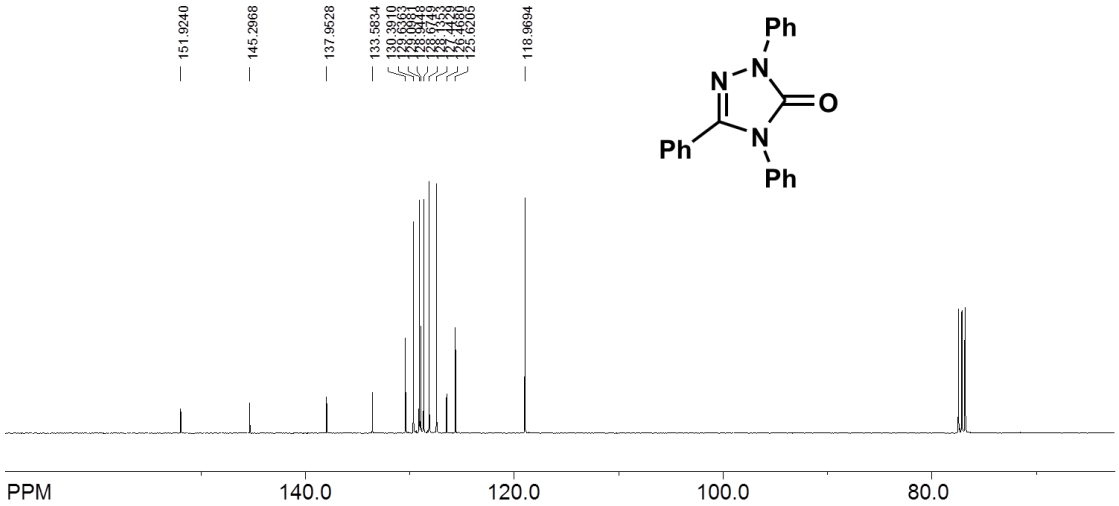


Figure 6. ^{13}C NMR spectrum of **4a** (100 MHz in $CDCl_3$)

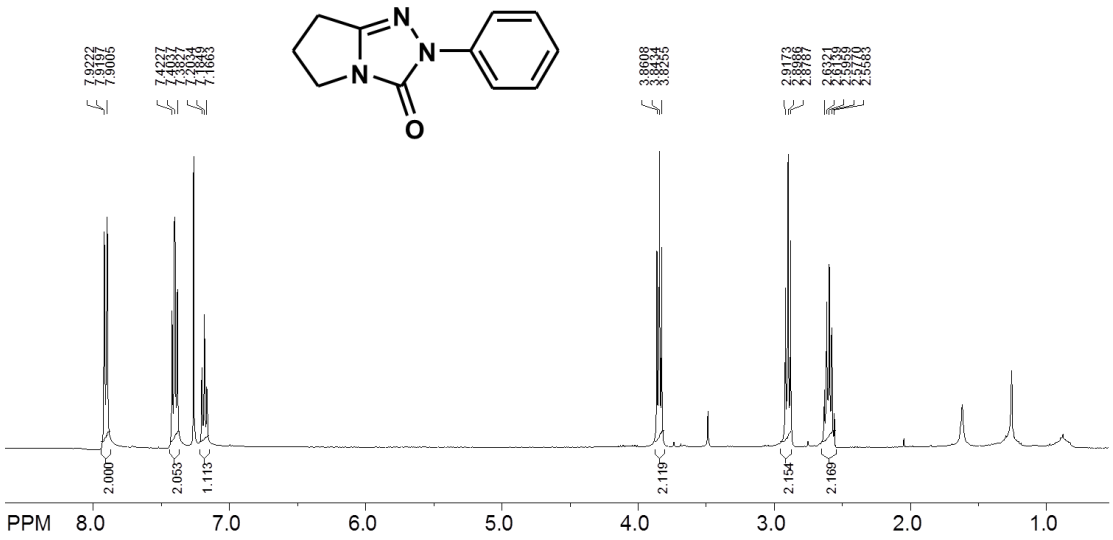


Figure 7. ^{1}H NMR spectrum of **4c** (400 MHz in $CDCl_3$)

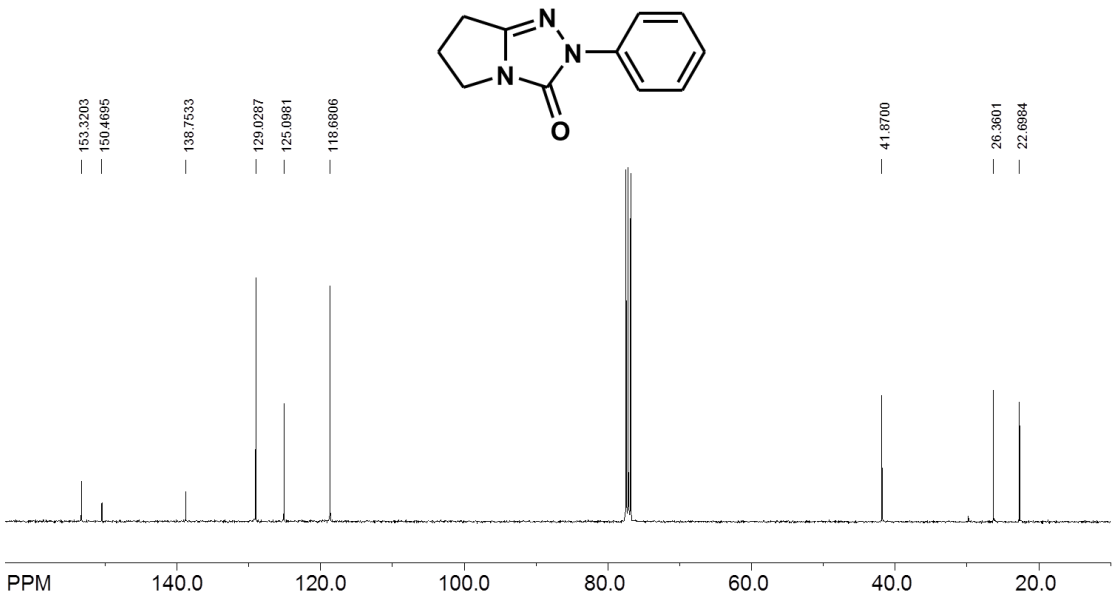
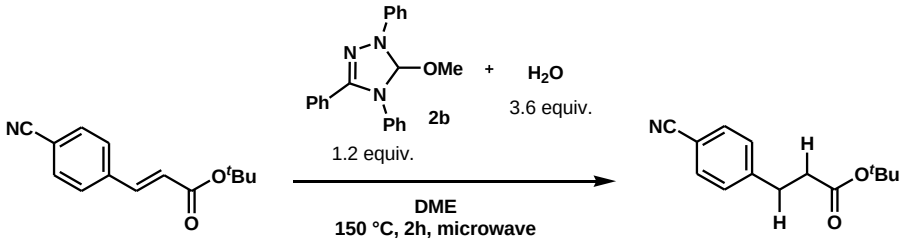


Figure 8. ^{13}C NMR spectrum of **4c** (100 MHz in $CDCl_3$)

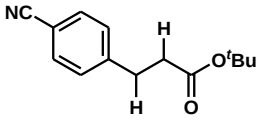
反応基質のスクリーニング

(*E*)-*tert*-butyl 3-(4-cyanophenyl)propenoate (1h)の水素化反応 (Table 2, Entry7)



2.0 mL用のマイクロ波バイアルにNHC **2b** (100 mg, 0.30 mmol), H_2O (16 mg, 0.90 mmol), 1,2-ジメトキシエタン(1.0 mL)を加えて室温で3分間撹拌した。その後(*E*)-*tert*-butyl 3-(4-cyanophenyl)propenoate **1h** (58 mg, 0.25 mmol)を加えて系を密閉して150℃,2時間マイクロ波照射で加熱した。反応後、析出物をろ過してヘキサンで洗浄し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン= 1:10, R_f=0.3)で精製した。*tert*-butyl 3-(4-cyanophenyl)propanoate **3h** (43 mg, 0.19 mmol, 白色固体)を単離収率74%で得た。

tert-butyl 3-(4-cyanophenyl)propanoate (3h)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 (s, 9H, -C*H*$_3$), 2.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ph-C*H*$_2$-), 2.97 (t, *J* = 7.5Hz, 2H, -*CH*$_2$-CO-), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *Ar*), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *Ar*). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 28.1, 31.2, 36.2, 80.9, 110.2, 119.0, 129.3, 132.3, 146.5, 171.6. HRMS (ESI) *m*/*z*: calcd for $C_{14}H_{17}NO_2$ $[M+Na]^+$ 254.1157, found 254.1167. IR (KBr, cm^{-1}): 3429, 2923, 2853, 2226, 1725, 1608, 1509, 1371, 1154, 948, 825, 760.

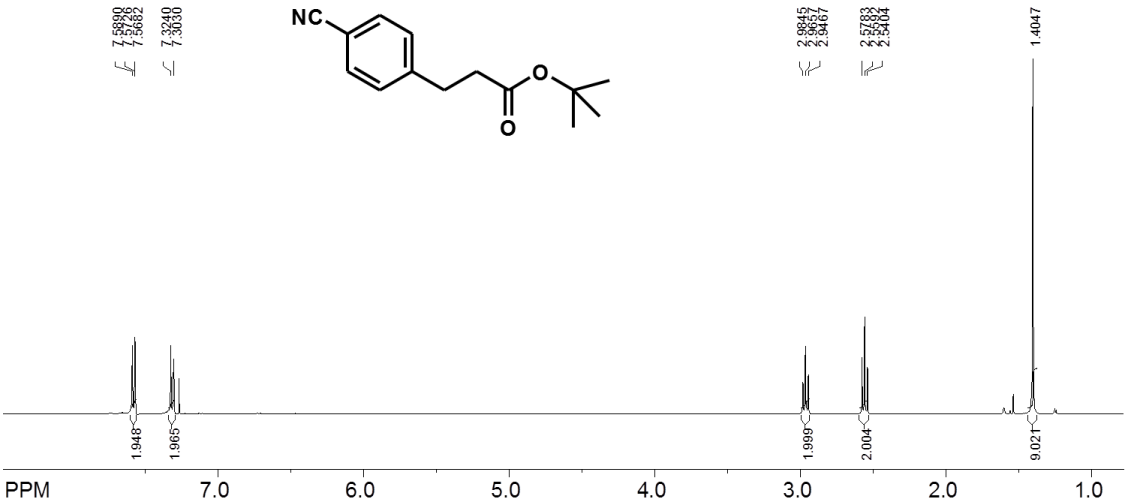


Figure 9. ^{1}H NMR spectrum of **3h** (400 MHz in $CDCl_3$)

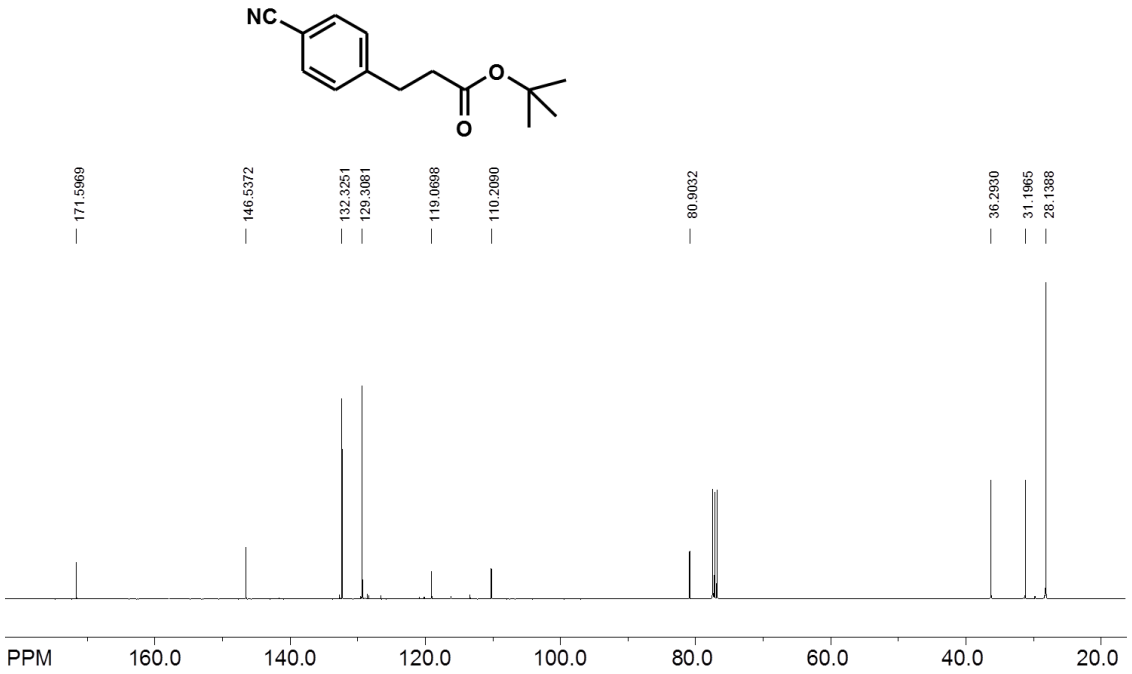
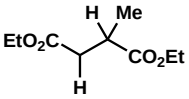


Figure 10. ^{13}C NMR spectrum of **3h** (100 MHz in $CDCl_3$)

diethyl 2-methylsuccinate (3c)[48]



クーゲルロール蒸留を行い31 mgの混合物を得て、その^{1}H NMRから収率を測定した。未反応の**1c** (19%), *E*-異性体の **1c** (11%), 目的物 **3c** (36%)を得た。

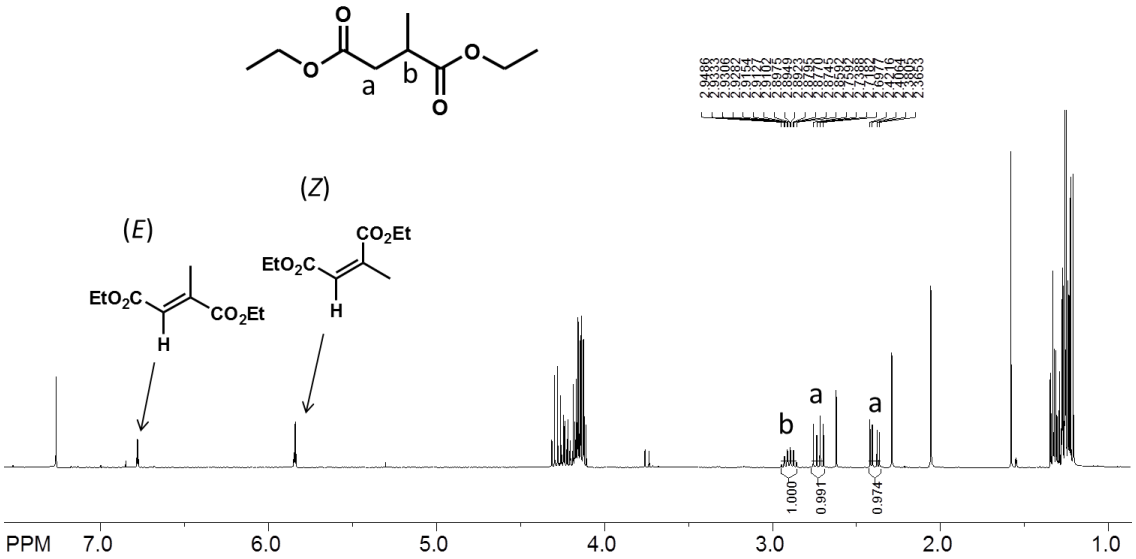
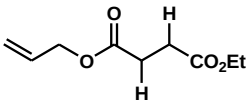


Figure 11. ^{1}H NMR spectrum of crude mixture; **1c**s and**3c** (100 MHz in $CDCl_3$)

allyl ethyl succinate (3d)



41mg, 0.22 mmol, 単離収率85%, 透明液体,クーゲルロール蒸留で精製

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C*H*$_3$), 2.61-2.67 (m, 4H, -C(=O)-C*H*$_2$-), 4.14(q, *J* = 7.2 Hz, 2H, -C*H*$_2$-CH$_3$), 4.59 (dt, *J* = 5.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H, =CH-C*H*$_2$-), 5.22 (dq, *J* = 10.5Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, C*H*$_2$=), 5.31 (dq, *J* = 17.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, C*H*$_2$=), 5.9 (m, 1H, C*H*=).^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 14.3, 29.2, 29.3, 60.8, 65.5, 118.4, 132.2, 172.2, 172.4.HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_9H_{14}O_4$ $[M+Na]^+$ 209.0789, found 209.0805.IR (NaCl, cm^{-1}): 3087, 2984, 2938, 1736, 1415, 1375, 1211, 1159, 1025, 992, 933, 857.

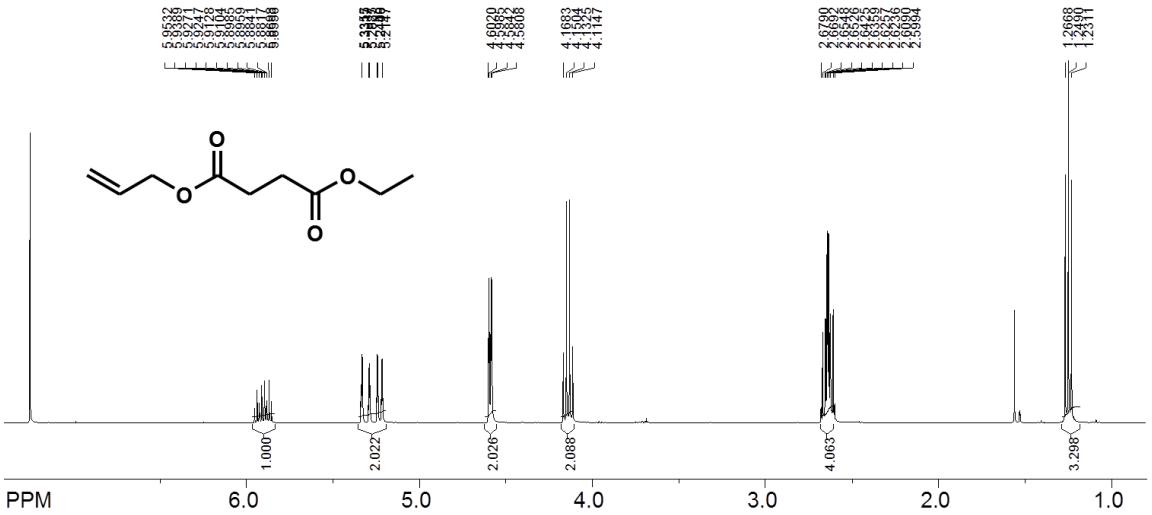


Figure 12. ^{1}H NMR spectrum of **3d** (400 MHz in $CDCl_3$)

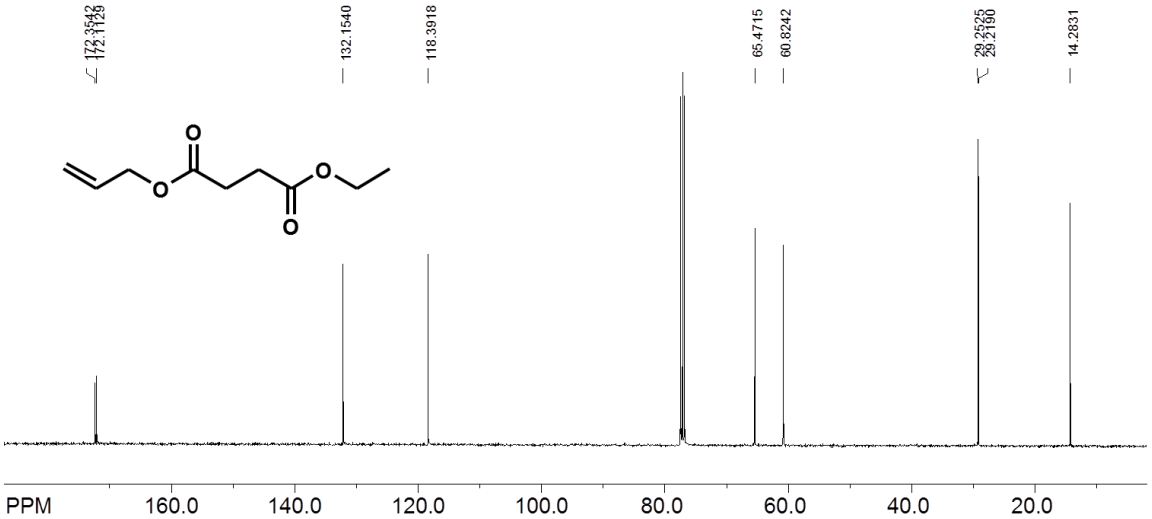
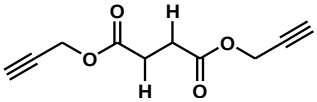


Figure 13. ^{13}C NMR spectrum of **3d** (100 MHz in $CDCl_3$)

dipropyn-2-yl succinate (3e)



33 mg, 0.17 mmol, 単離収率68%, 無色透明液体, クーゲルロール蒸留で精製

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.47 (t, *J* = 2.5 Hz, C*H*), 2.70 (s, 4H, -C(=O)-C*H*$_2$-), 4.67 (d, *J* = 2.5Hz, 4H, O-C*H*$_2$-). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 28.8, 52.4, 75.1, 171.4. HRMS (ESI) *m*/*z*: calcd for $C_{10}H_{10}O_4$ $[M+Na]^+$ 217.0476, found 217.0485. IR (KBr, cm^{-1}): 3291, 2945, 2130, 1741, 1437, 1382, 1348, 1271, 1209, 1154, 1026, 995, 652.

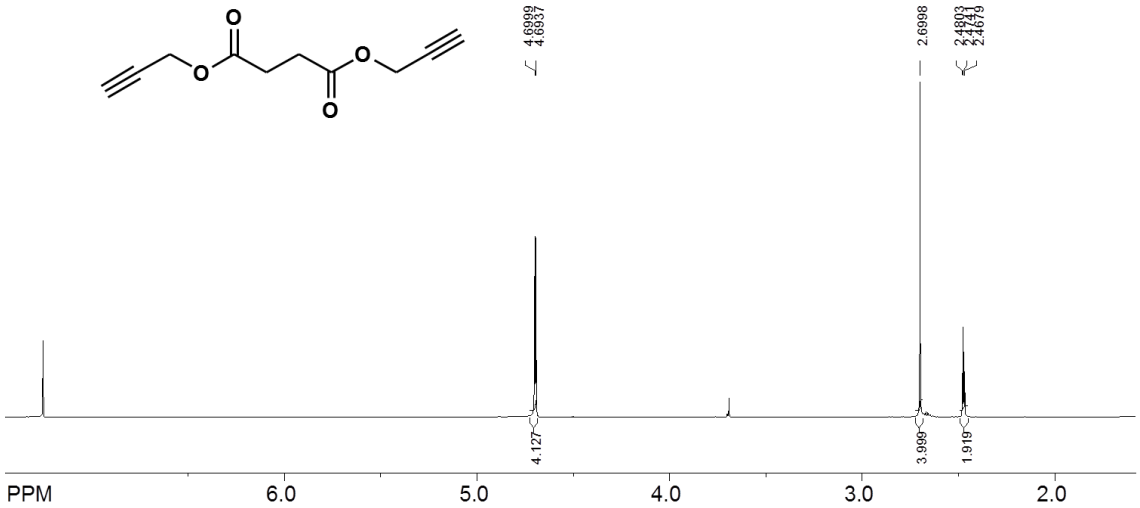


Figure 14. ^{1}H NMR spectrum of **3e** (400 MHz in $CDCl_3$)

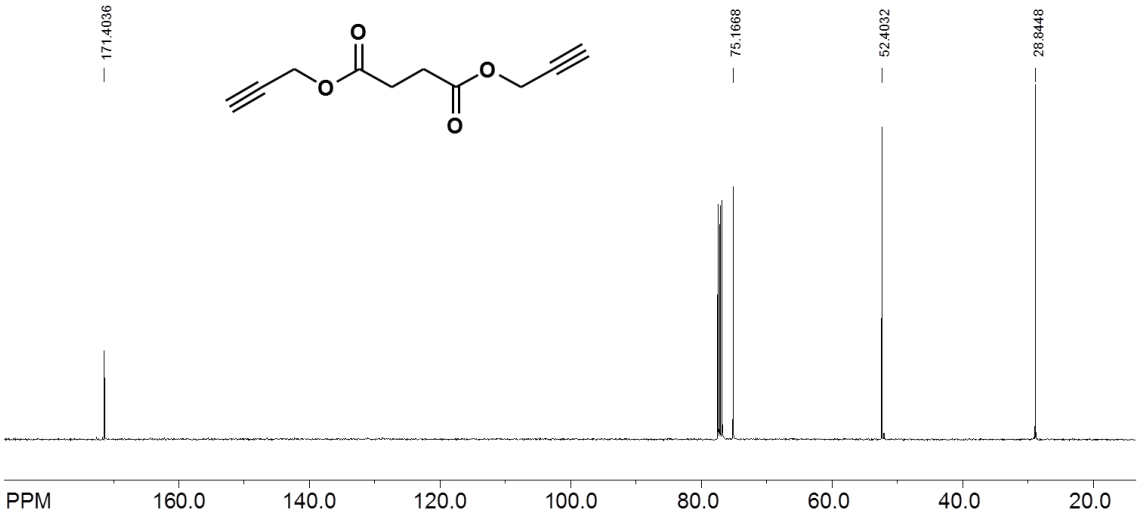
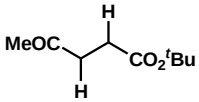


Figure 15. ^{13}C NMR spectrum of **3e** (100 MHz in $CDCl_3$)

tert-butyl 4-oxopentanoate (3f)[49]



28 mg, 0.17 mmol, 単離収率65%, 無色透明液体, クーゲルロール蒸留で精製

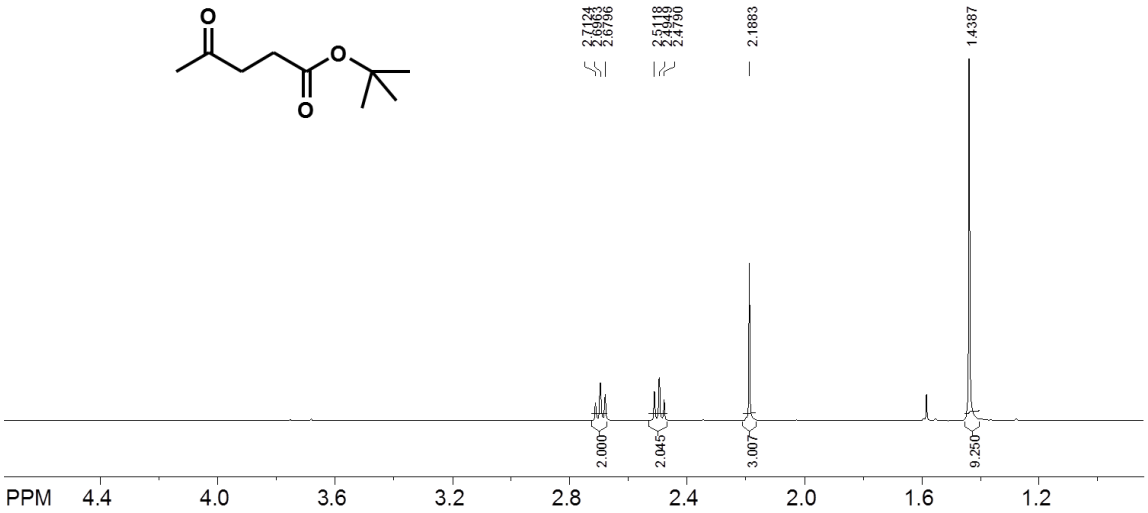


Figure 16. ^{1}H NMR spectrum of **3f** (400 MHz in $CDCl_3$)

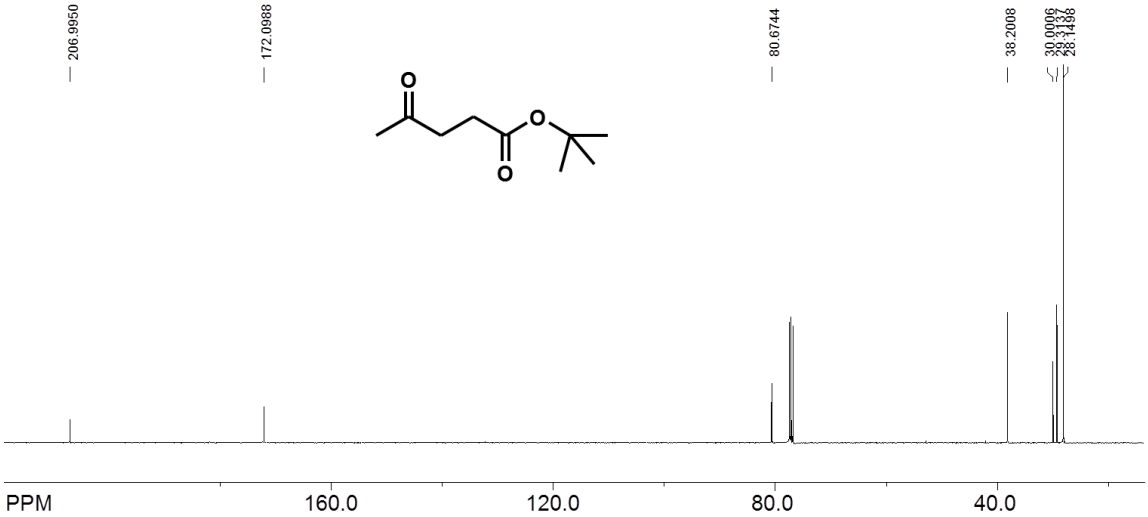
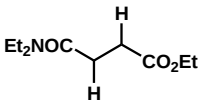


Figure 17. ^{13}C NMR spectrum of **3f** (100 MHz in $CDCl_3$)

ethyl 4-(diethylamino)-4-oxobutanoate (3g)



40 mg, 0.20 mmol, 単離収率79%,, 無色透明液体, クーゲルロール蒸留で精製

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, -N-CH_2-C*H*$_3$), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H,-N-CH_2-C*H*$_3$), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -O-CH_2-C*H*$_3$), 2.60-2.69 (m, 4H, -CO-C*H*$_2$-C*H*$_2$-CO-), 3.34 (q,2H, -N-C*H*$_2$-), 3.37 (q, 2H, -N-C*H*$_2$-), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, -O-C*H*$_2$-).^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 13.1, 14.2, 27.8, 29.5, 40.3, 41.8, 60.5, 170.3, 173.3. HRMS (ESI) *m*/*z*: calcd for $C_{10}H_{19}NO_3$ $[M+Na]^+$ 224.1262 , found 254.1264.
IR (NaCl, cm^{-1}): 2978, 2934, 1736, 1646, 1482, 1434, 1376, 1177, 1141, 1028.

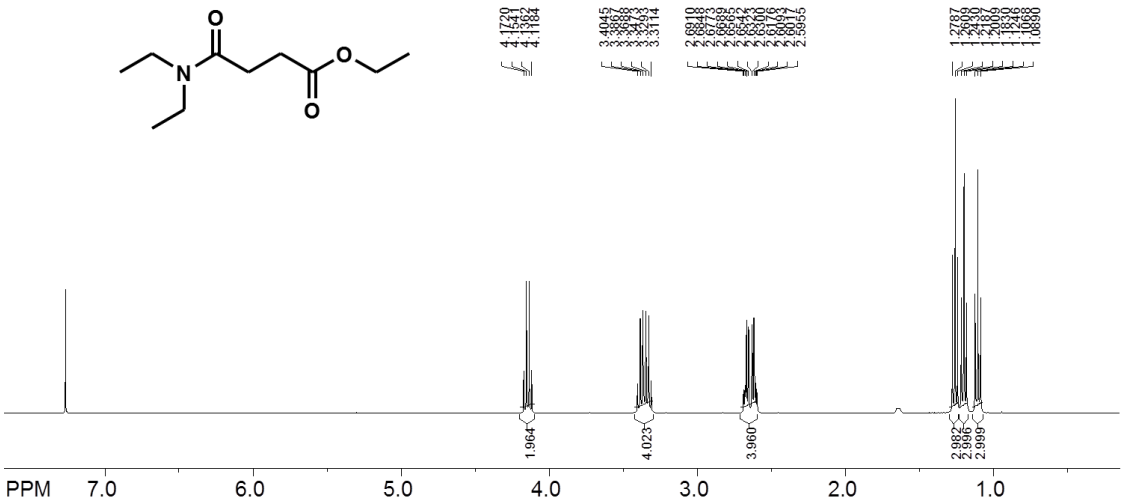


Figure 18. ^{1}H NMR spectrum of **3g** (400 MHz in $CDCl_3$)

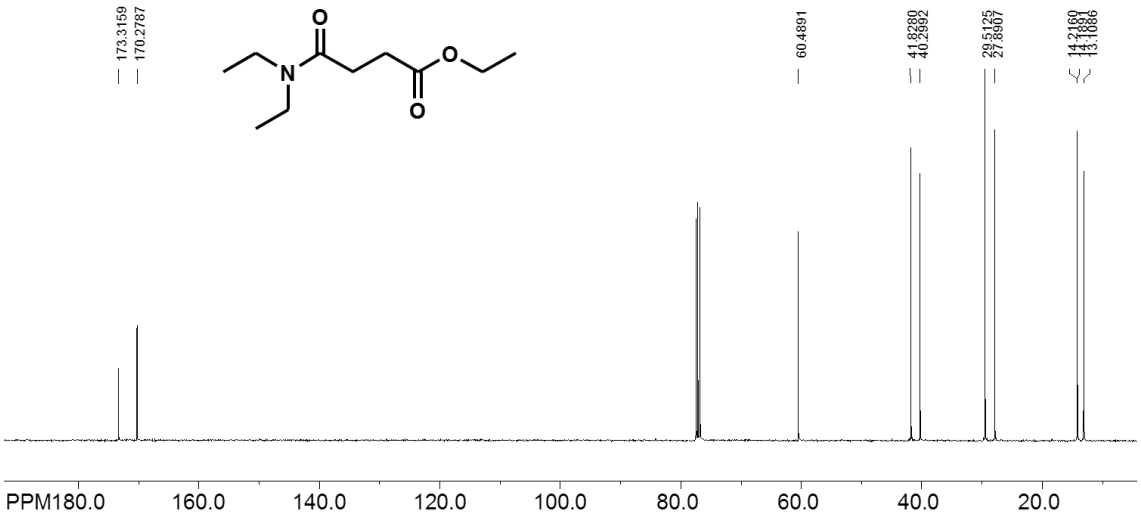
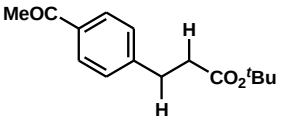


Figure 19. ^{13}C NMR spectrum of **3g** (100 MHz in $CDCl_3$)

tert-butyl 3-(4-acetylphenyl)propanoate (3i)



シリカゲルカラムクロマトグラフィー 酢酸エチル:ヘキサン= 1:10, R_f = 0.3)を行い、26 mg の混合物を得た。その1H NMRから収率を測定した。未反応の**1i** (13%), 生成物**3i** (24%)が得られた。

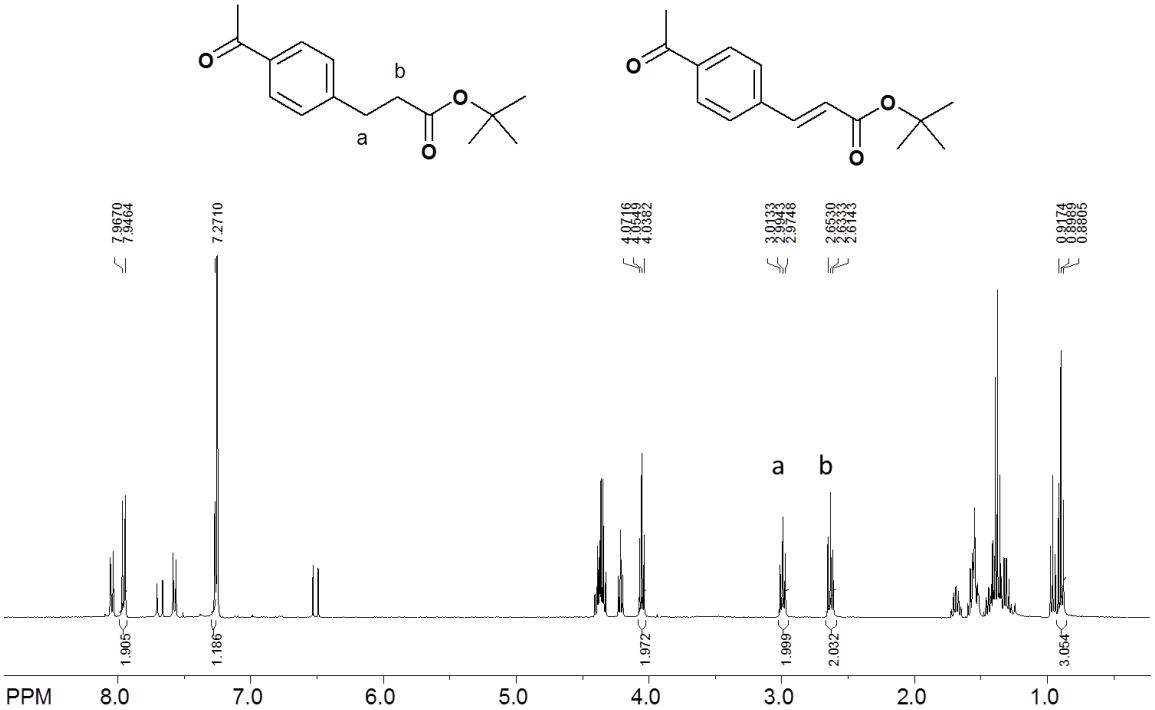
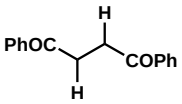


Figure 20. ^{1}H NMR spectrum of crude mixture; **1i** and **3i** (400 MHz in $CDCl_3$)

1,4-diphenylbutane-1,4-dione (3j)[50]



41 mg, 0.17 mmol, 単離収率 68%白色固体, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン, R_f = 0.6)で精製

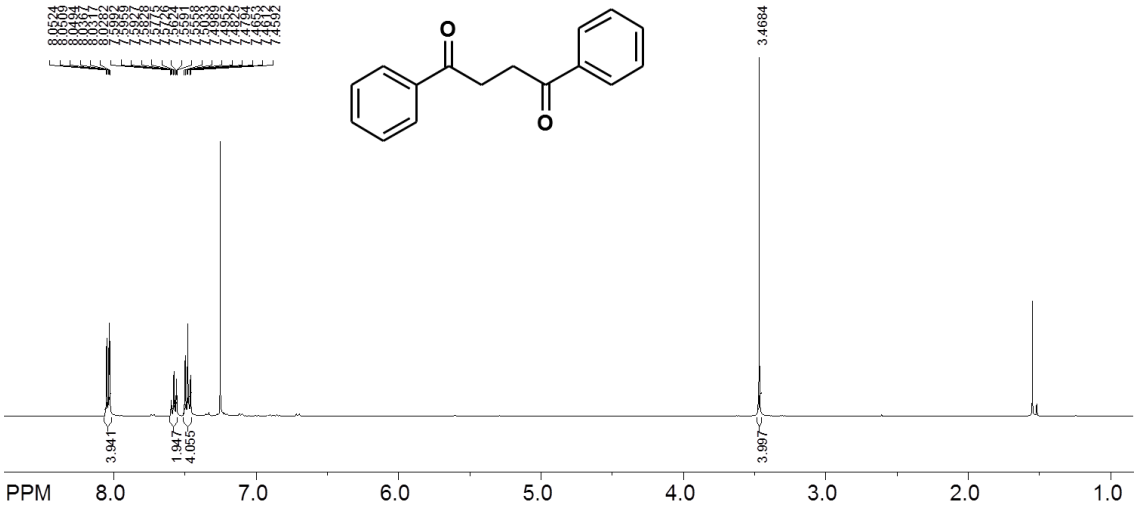


Figure 21. ^{1}H NMR spectrum of **3j** (400 MHz in $CDCl_3$)

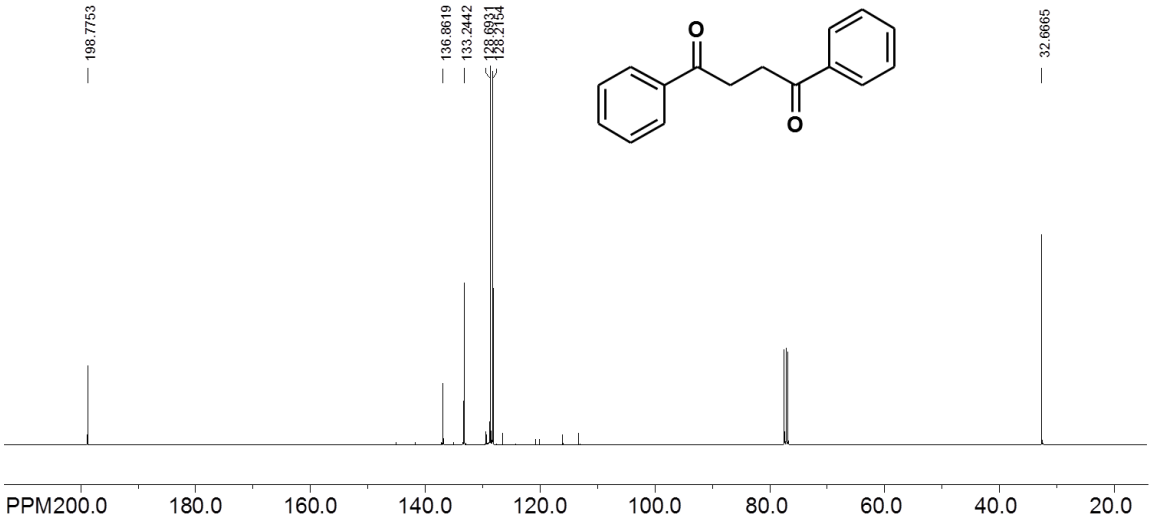
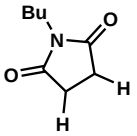


Figure 22. ^{13}C NMR spectrum of **3j** (100 MHz in $CDCl_3$)

1-butylpyrrolidine-2,5-dione (3k)[51]



20 mg, 0.13 mmol, 単離収率51%, 無色透明液体, クーゲルロール蒸留で精製

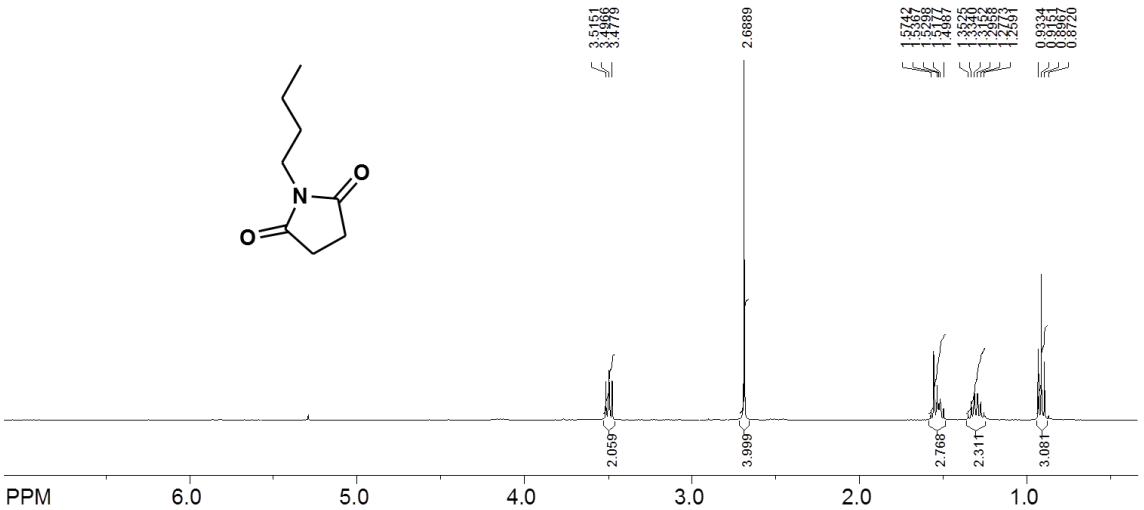


Figure 23. ^{1}H NMR spectrum of **3k** (400 MHz in $CDCl_3$)

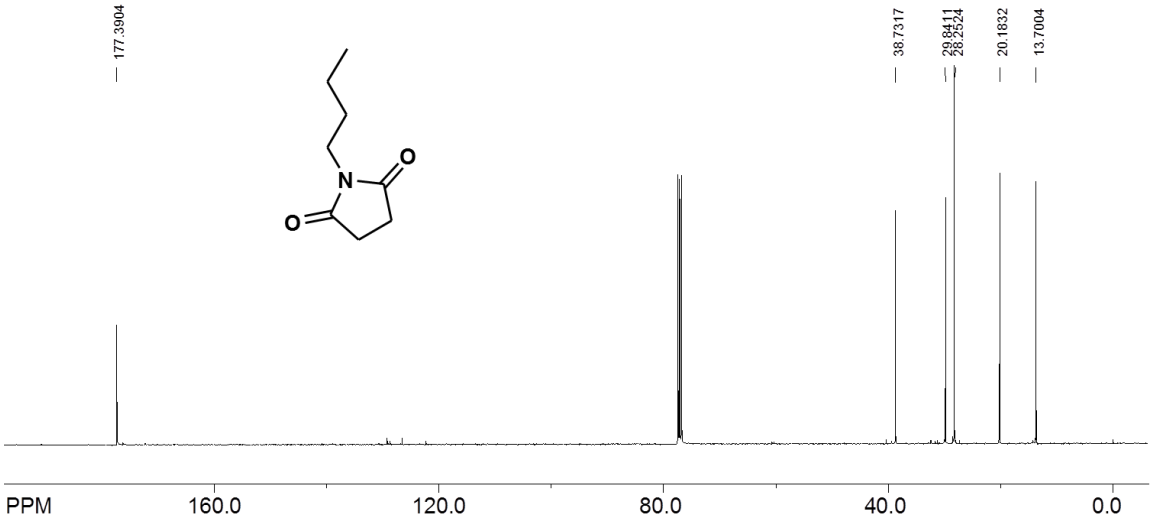
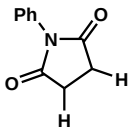


Figure 24. ^{13}C NMR spectrum of **3k** (100 MHz in $CDCl_3$)

1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (3l)[52]



24 mg, 0.14 mmol, 単離収率55% ,白色固体, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2 :3, R_f=0.3)で精製

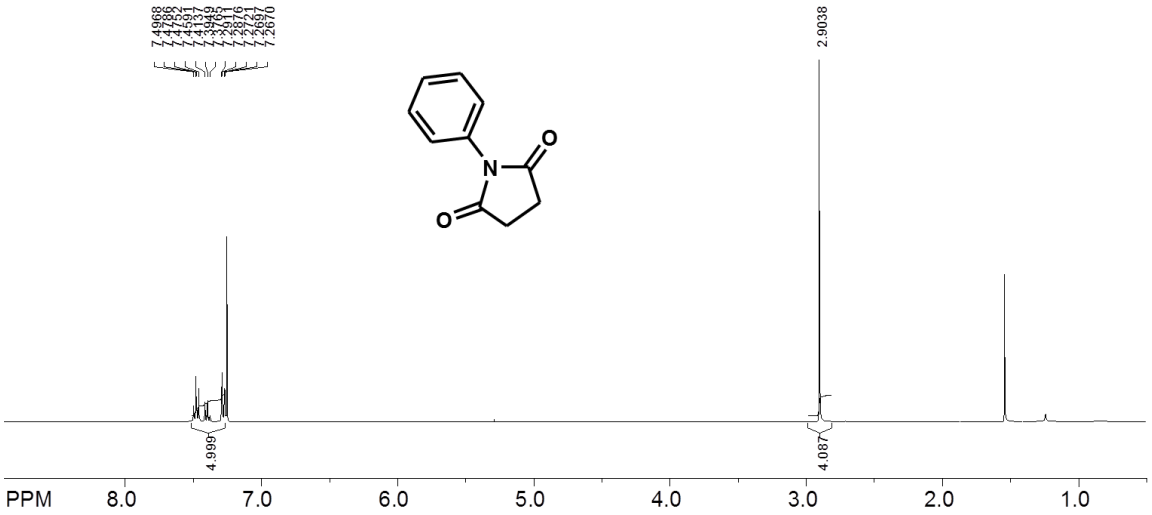


Figure 25. ^{1}H NMR spectrum of **3l** (400 MHz in $CDCl_3$)

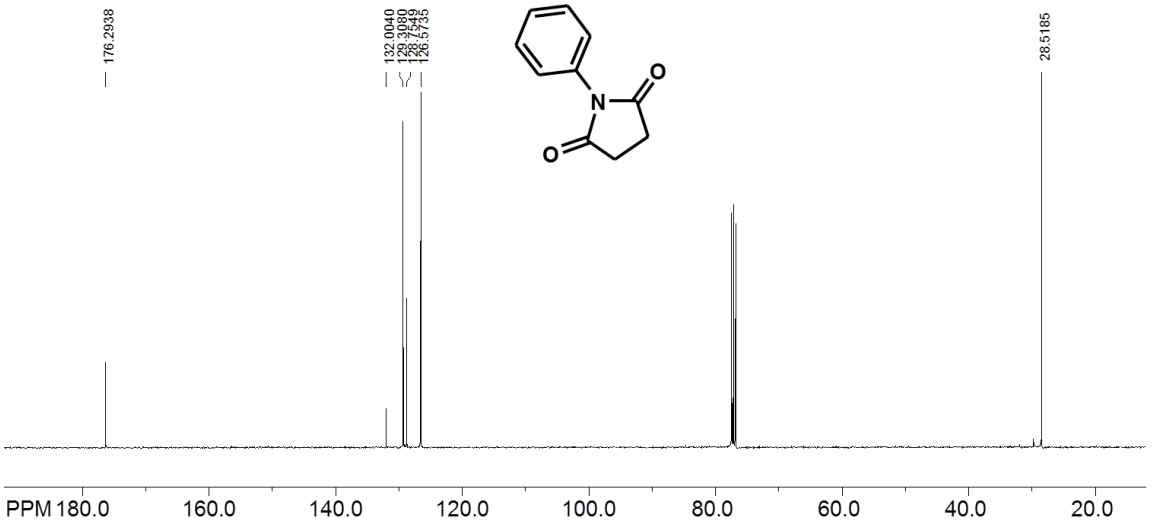
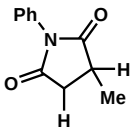


Figure 26. ^{13}C NMR spectrum of **3k** (100 MHz in $CDCl_3$)

3-methyl-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (3m)[53]



34 mg, 0.18 mmol, 単離収率72%, 黄色固体, カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン= 2 : 3, R_f = 0.3).

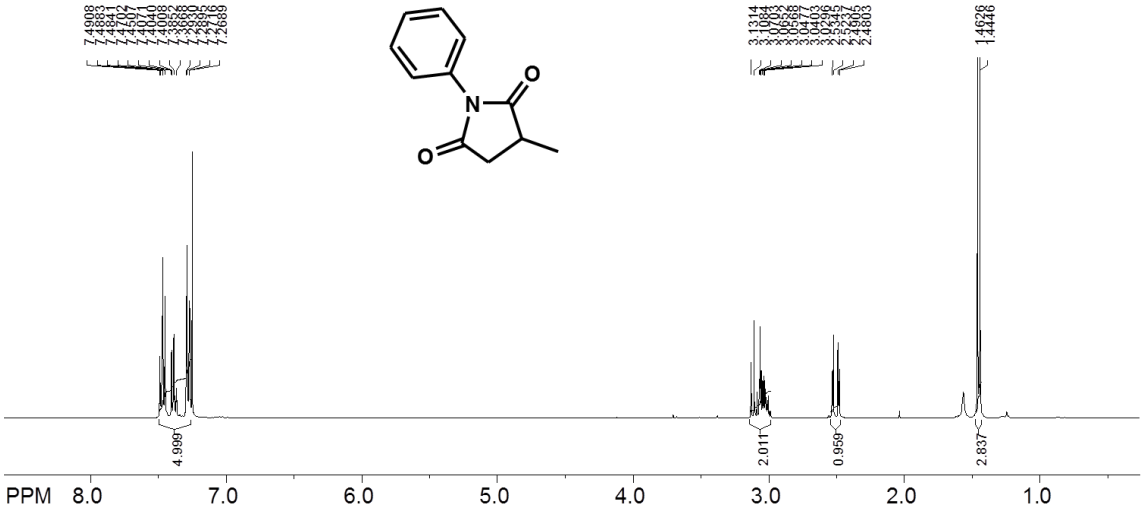


Figure 27. ^{1}H NMR spectrum of **3m** (400 MHz in $CDCl_3$)

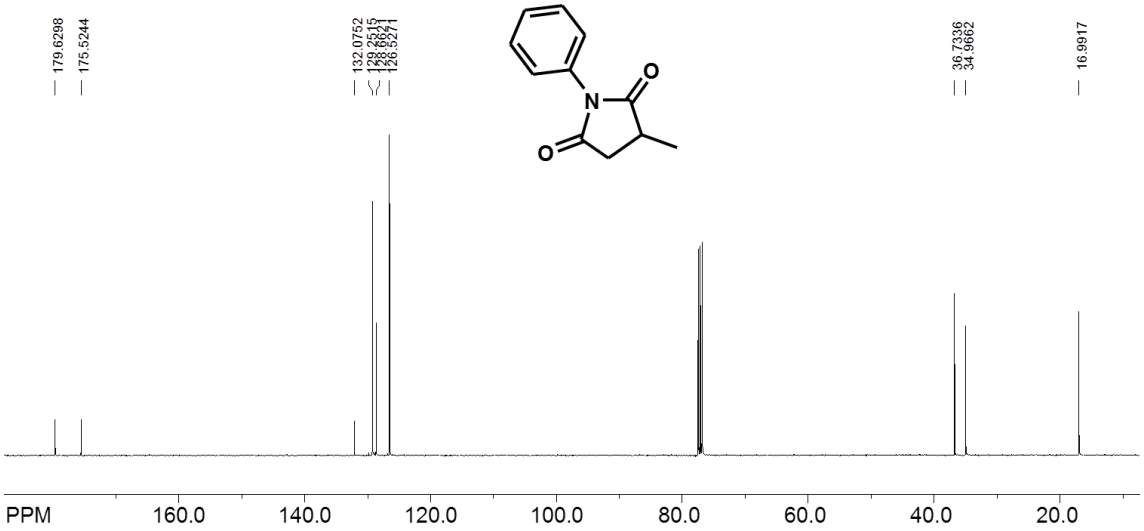
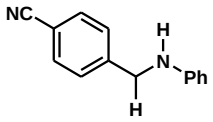


Figure 28. ^{13}C NMR spectrum of **3m** (100 MHz in $CDCl_3$)

4-((phenylamino)methyl)benzonitrile (3n)[54]



42 mg, 0.20 mmol, 単離収率80%, 薄黄色固体, カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン= 3:1, R_f = 0.4)で精製

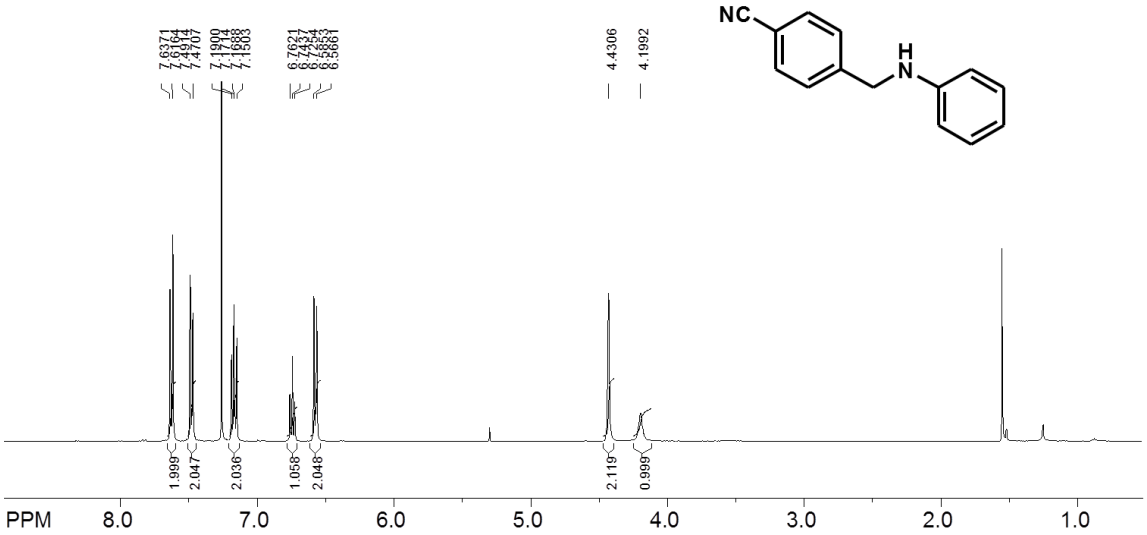


Figure 29. ^{1}H NMR spectrum of **3n** (400 MHz in $CDCl_3$)

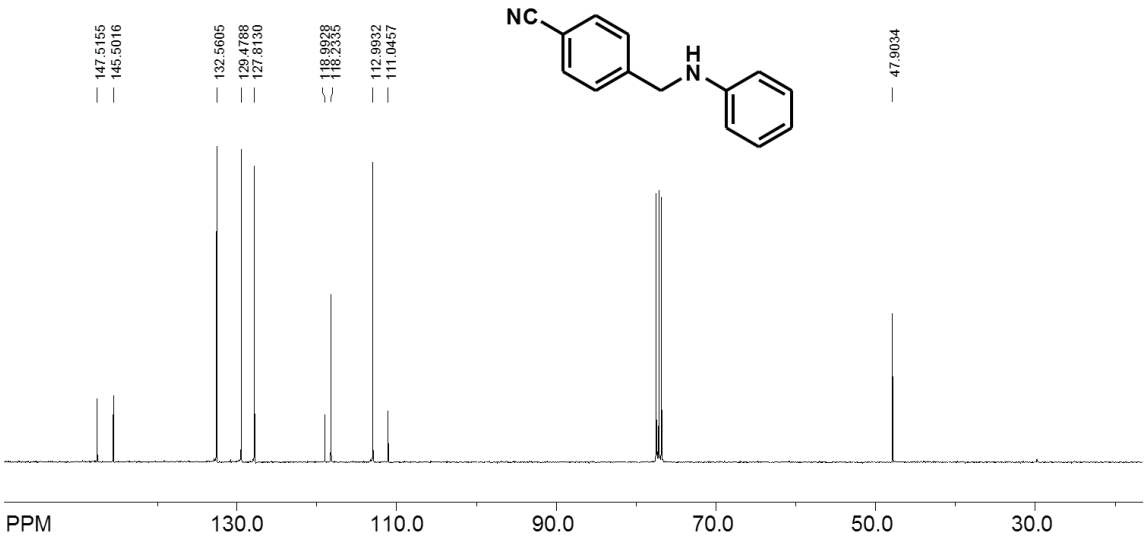
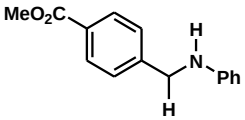


Figure 30. ^{13}C NMR spectrum of **3n** (100 MHz in $CDCl_3$)

methyl 4-((phenylamino)methyl)benzoate (3o)[55]



41 mg, 0.17 mmol, 単離収率68%薄黄色固体, カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン= 3:1, *R*f = 0.5)で精製

.

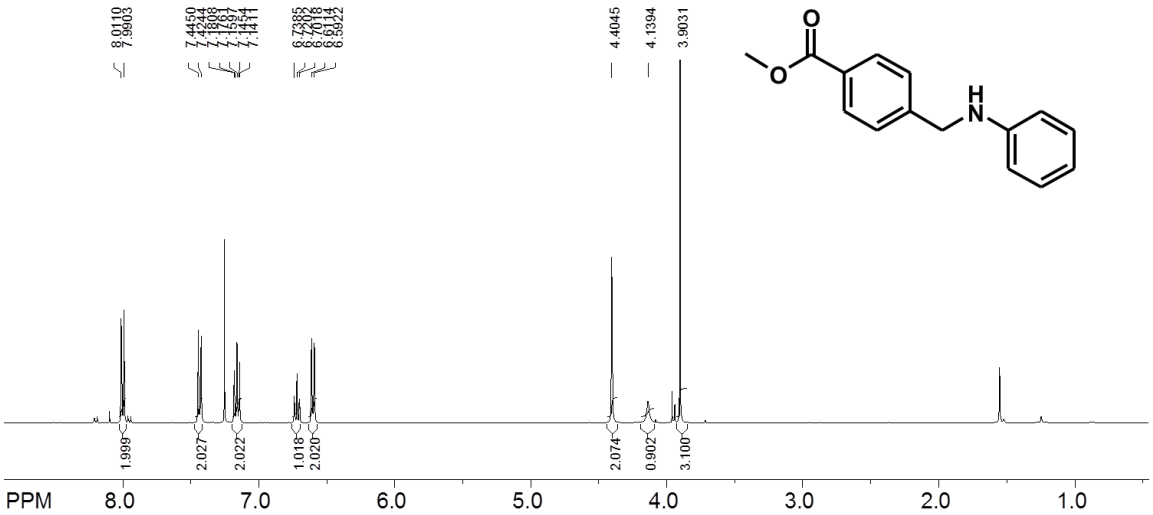


Figure 31. ^{1}H NMR spectrum of **3o** (400 MHz in $CDCl_3$)

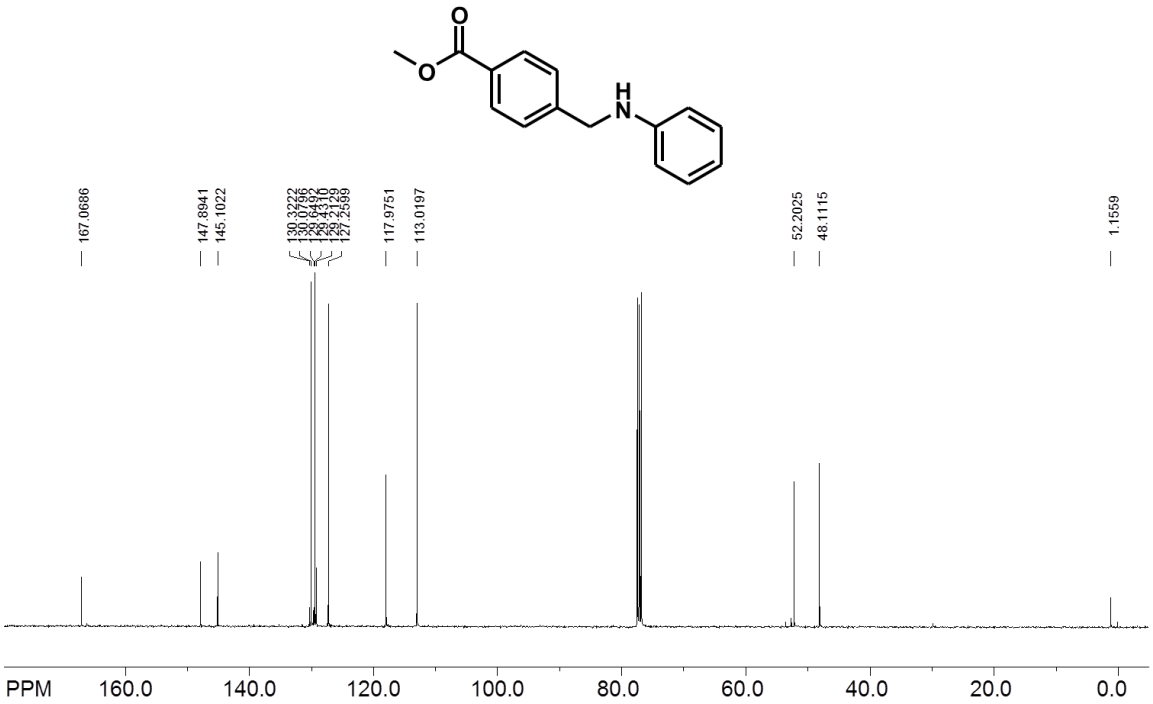
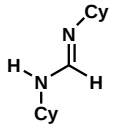


Figure 32. ^{13}C NMR spectrum of **3o** (400 MHz in $CDCl_3$)

(*E*)-*N*,*N*-dicyclohexylformimidamide (3p)[56]



44 mg, 0.21 mmol, 単離収率70% 白色固体,クーゲルロール蒸留で精製, 1.0当量のNHC **2b**を用いた。

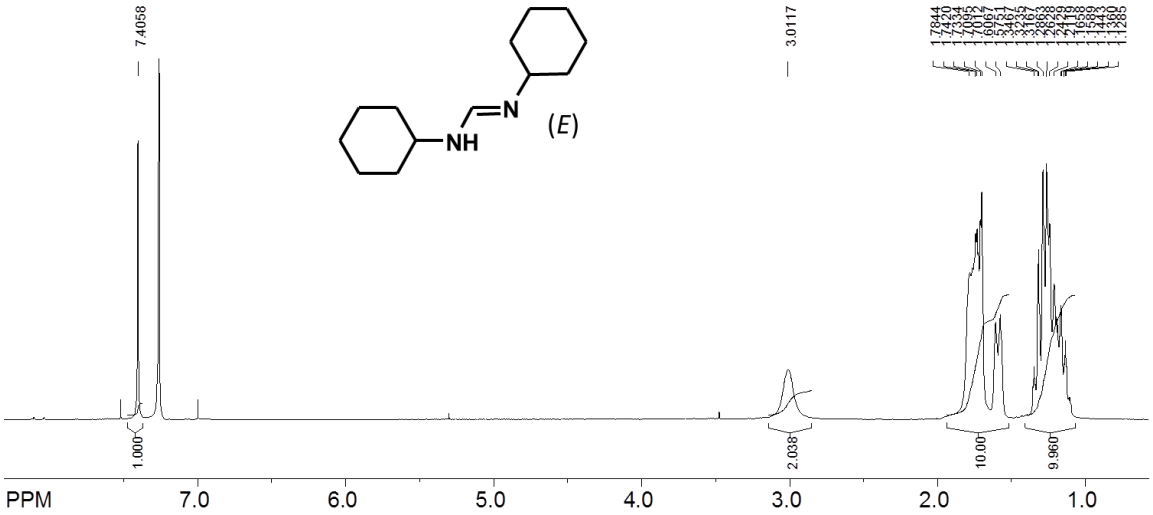


Figure 33. ^{1}H NMR spectrum of **3p** (400 MHz in $CDCl_3$)

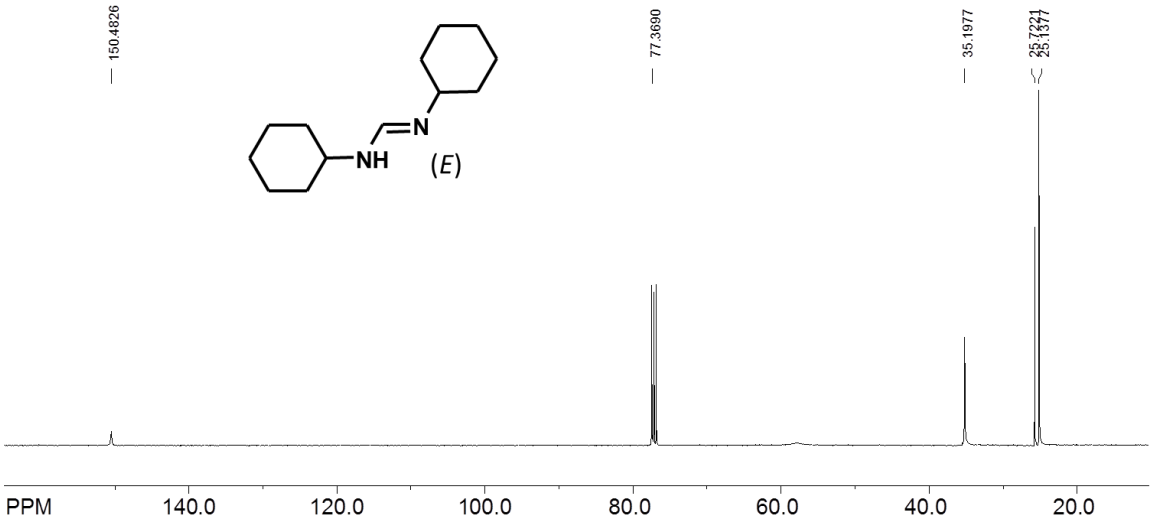
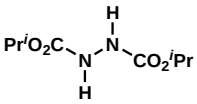


Figure 34. ^{13}C NMR spectrum of **3p** (100 MHz in $CDCl_3$)

diisopropyl hydrazine-1,2-dicarboxylate (3q)[57]



45 mg, 0.22 mmol, 単離収率88%,白色固体,カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン= 2:3, R_f = 0.6).

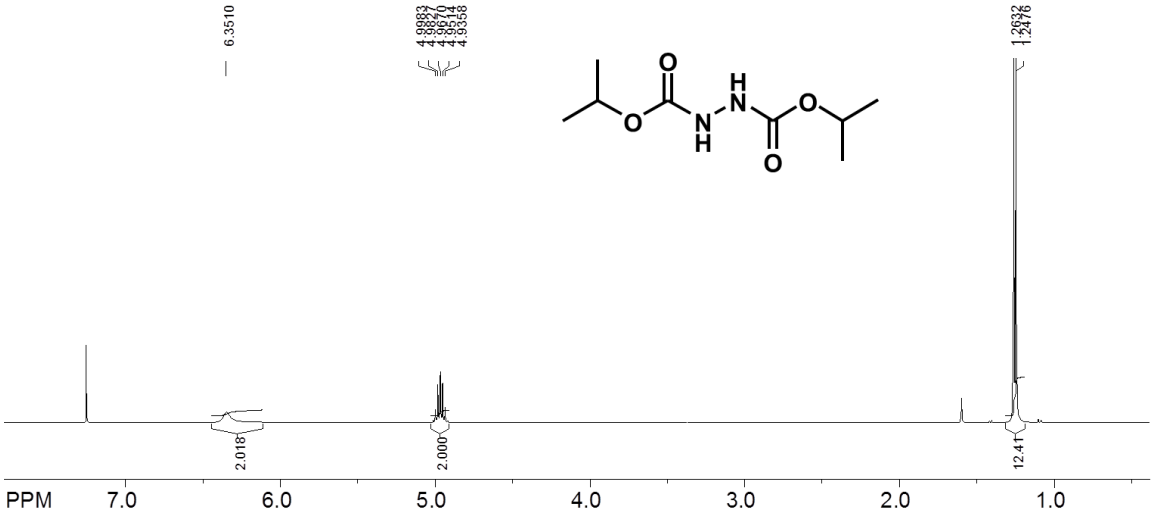


Figure 35. ^{1}H NMR spectrum of **3q** (400 MHz in $CDCl_3$)

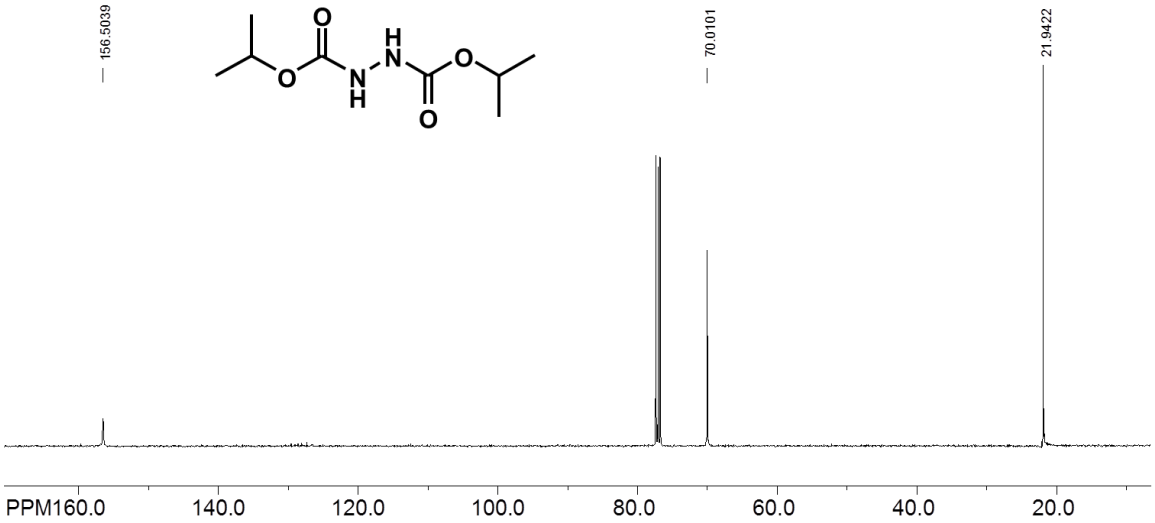
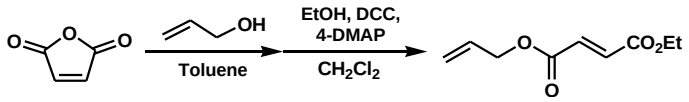


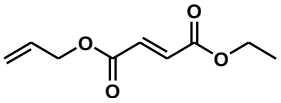
Figure 36. ^{13}C NMR spectrum of **3q** (100 MHz in $CDCl_3$)

allyl ethyl fumarate (1d)の合成



三方コックを取り付けた30 mLの二口フラスコに無水マレイン酸(0.70 g, 7.0 mmol)、トルエン(3.0 mL)、アリルアルコール(0.57 g, 9,8 mmol)を加えて90℃で8時間加熱した。溶液を減圧留去した後、4-ジメチルアミノピリジン(86 mg, 0.70 mmol)、無水エタノール(2.5g, 54.8 mmol)、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.8g, 8.7 mmol)、ジクロロメタン(4.0 mL)を加えて室温で48時間撹拌した。反応後、沈殿をろ過してジクロロメタンで洗浄し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3, R_f= 0.3)で精製した。allyl ethyl fumarate **1d** (0.13g, 0.69 mmol, 無色透明液体)を10%の収率で得た。

allyl ethyl fumarate (1d)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, C*H*$_3$), 4.25 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, -C*H*$_2$-CH$_3$),4.69 (dt, *J*= 5.8 Hz, *J*= 1.3 Hz, 2H, =CH-C*H*$_2$-), 5.28 (dq, *J*= 10.4 Hz, *J*= 1.3 Hz, 1H, C*H*$_2$=CH-),5.30 (dq, *J*= 17.1 Hz, *J*= 1.5 Hz, 1H, C*H*$_2$=CH-), 5.94 (m, 1H, CH$_2$-C*H*=), 6.87 (s, 2H, -C*H*=C*H*-).^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 14.2, 61.4, 66.0, 118.9, 131.6, 133.3, 134.1, 164.8, 165.0. HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_9H_{12}O_4$ $[M+Na]^+$ 207.0633, found 207.0635. IR (NaCl, cm^{-1}): 3439, 3084, 2985, 1724, 1647, 1448, 1368, 1300, 1259, 1154, 1033, 981, 936, 775.

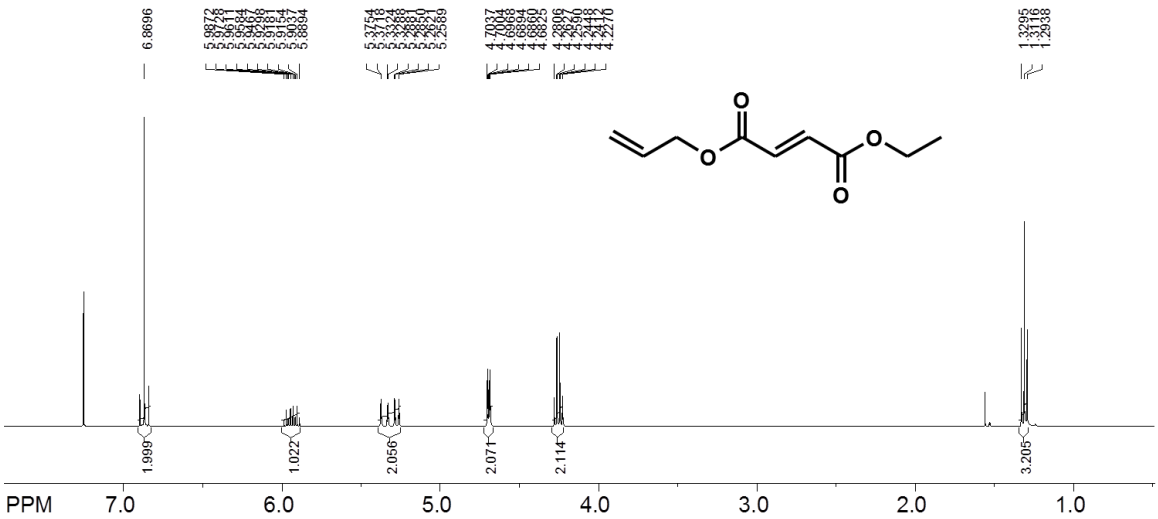


Figure 37. ^{1}H NMR spectrum of **1d** (400 MHz in $CDCl_3$)

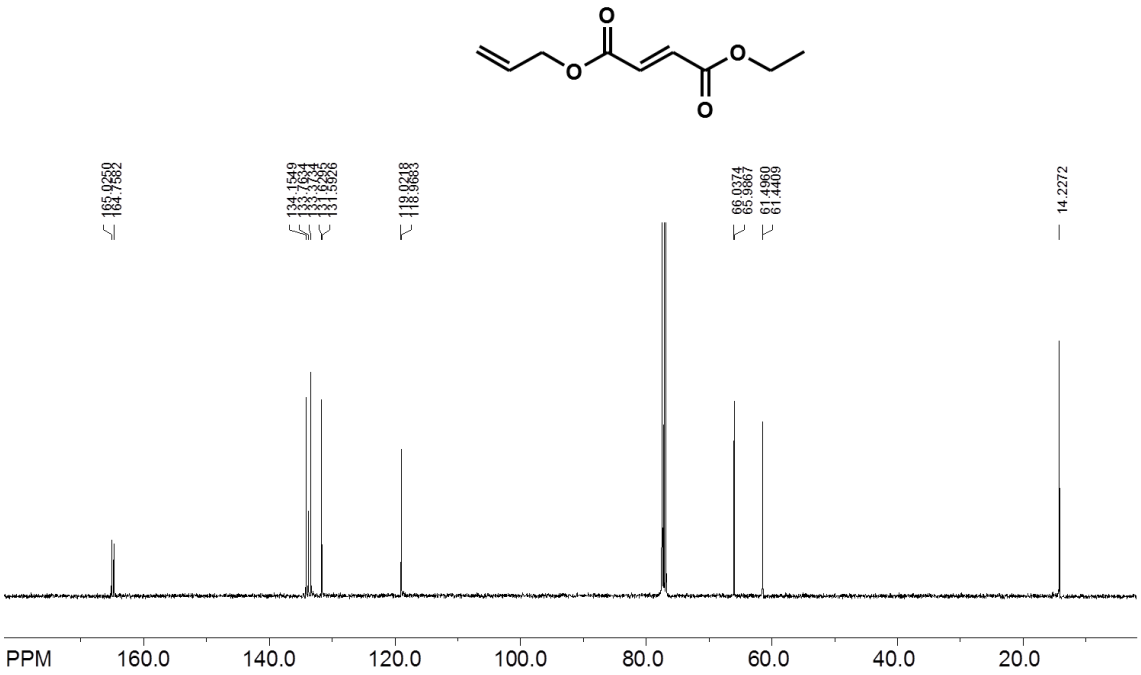
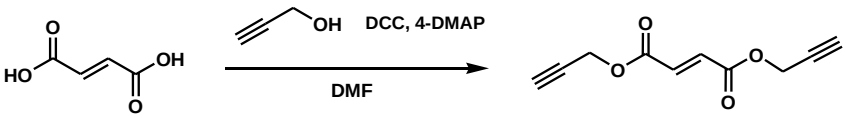


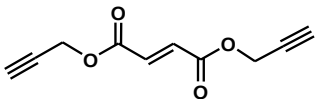
Figure 38. ^{13}C NMR spectrum of **1d** (100 MHz in $CDCl_3$)

diprop-2-ynyl fumarate (1e)の合成



三方コックを取り付けた30 mLの二口フラスコにフマル酸(0.50 g, 4.3 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(52 mg, 0.43 mmol)、プロパルギルアルコール (1.0 g, 18 mmol)、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド(2.3g, 11 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL)を加えて室温で48時間撹拌した。反応後、沈殿をろ過してジクロロメタンで洗浄し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3, R_f= 0.3)で精製した。diprop-2-ynyl fumarate **1e** (0.18g, 0.93 mmol, 白色固体)を22%の収率で得た。

diprop-2-ynyl fumarate (1e)



mp=79.9-80.6 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.25 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, C*H*), 4.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 4H, CH_2), 6.93 (s,2H, -C*H*=). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 53.0, 75.7, 77.0, 133.7, 164.0. HRMS

(ESI) *m/z*: calcd for $C_{10}H_8O_4$ $[M+Na]^+$ 215.0320, found 215.0317. IR (neat, cm^{-1}): 3278, 3087, 2943, 2131, 1723, 1359, 1296, 1159, 1032, 771, 711, 656.

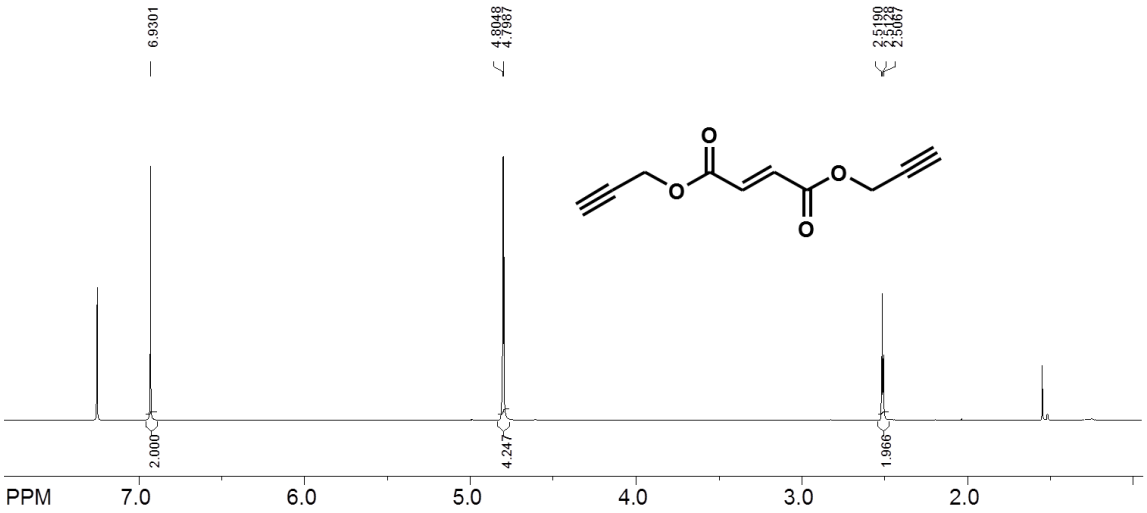


Figure 39. ^{1}H NMR spectrum of **1e** (400 MHz in $CDCl_3$)

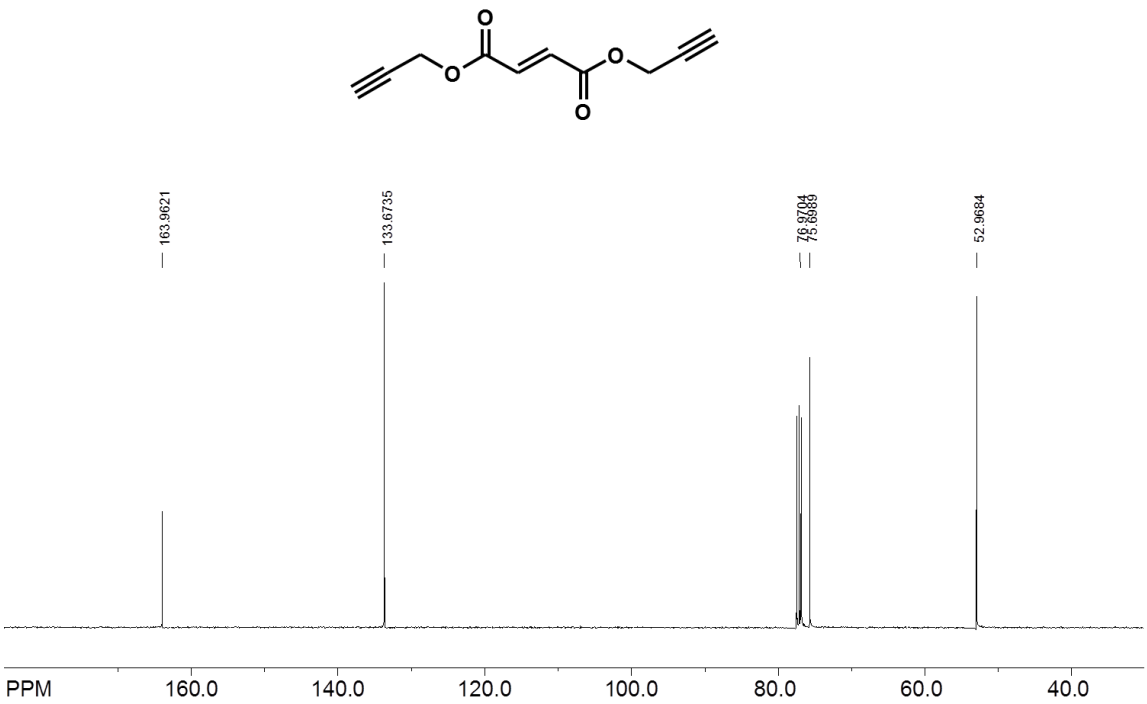
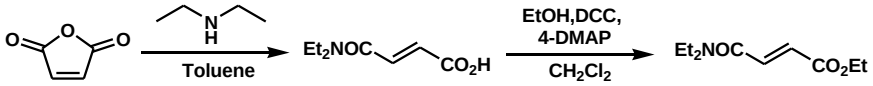


Figure 40. ^{13}C NMR spectrum of **1e** (400 MHz in $CDCl_3$)

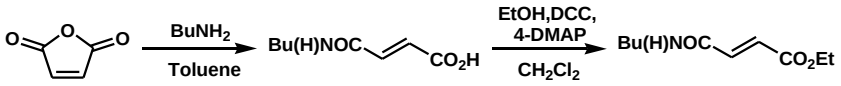
(*E*)-ethyl 4-(diethylamino)-4-oxobut-2-enoate (1g)の合成



三方コックを取り付けた50 mLの二口フラスコに無水マレイン酸(1. 0 g, 10 mmol)、ジエチルアミン(0.75 g, 10 mmol)、無水トルエン(3.0mL)を加えて50℃で8時間撹拌した。反応溶液にジクロロメタン(30 mL)を加えて1M HClで洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。溶液を減圧留去して(*E*)-4-(diethylamino)-4-oxobut-2-enoic acid [58] (1.0 g, 5.8 mmol)を収率58で得た。

三方コックを取り付けた30 mLの二口フラスコに(*E*)-4-(diethylamino)-4-oxobut-2-enoic acid (1.0 g, 5.8 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(71 mg, 0.58 mmol)、無水エタノール(3.2 g, 69 mmol)、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.4 g, 7.0 mmol)、ジクロロメタン(5.0 mL)を加えて室温で48時間撹拌した。反応溶液をろ過してジクロロメタンで洗浄し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1, R_f=0.4)で精製した。(*E*)-ethyl 4-(diethylamino)-4-oxobut-2-enoate (**1g**)[59]を収率22% (0.25 g, 1.3 mmol,, 無色透明固体)で得た。

(*E*)-ethyl 4-(butylamino)-4-oxobut-2-enoate (1k)の合成

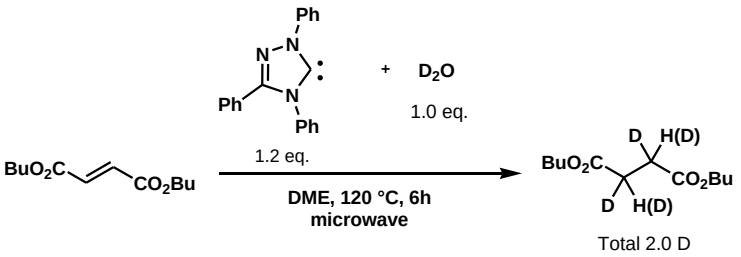


三方コックを取り付けた50 mLの二口フラスコに無水マレイン酸(1. 0 g, 10 mmol)、*N*-ブチルアミン(0.82 g, 11 mmol)、トルエン(3.0 mL)を加えて70℃で8時間加熱した。反応溶液にジクロロメタン(30 mL)を加えて1M HClで洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。溶液を減圧留去して(*E*)-4-(butylamino)-4-oxobut-2-enoic acid[60] (1.1 g, 6.4 mmol)を収率64%で得た。

三方コックを取り付けた30 mLの二口フラスコに(*E*)-4-(butylamino)-4-oxobut-2-enoic acid (1.1 g, 6.4 mmol) 、4-ジメチルアミノピリジン(78 mg, 0.64 mmol)、無水エタノール(3.2 g, 69 mmol)、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.6 g, 7.5 mmol)、ジクロロメタン(5.0 mL)を加えて室温で48時間撹拌した。反応混合物をろ過してジクロロメタンで洗浄し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1, R_f=0.6)で精製した。(*E*)-ethyl 4-(butylamino)-4-oxobut-2-enoate (**1k**)[61]を収率28%(0.36 g, 1.8 mmol)で得た。

重水素ラベリングによる反応機構の考察

化学量論量のD_2Oを用いたフマル酸ジブチルの水素化反応（Scheme 6）

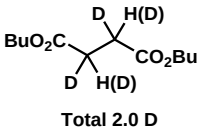


2.0 mL用のマイクロ波バイアルにD_2O(5.0 mg, 0.25 mmol)、1,2-ジメトキシエタン(1.0 mL),NHC **2a**(91mg, 0.30 mmol)を加えた。室温で3分撹拌後、フマル酸ジブチル(57.0 mg, 0.25 mmol)を加えて系を密閉、120℃で6時間マイクロ波照射により加熱した。反応混合物を室温まで冷却して析出した固体をろ過し、ろ液をクーゲルロール蒸留で精製した。重水素化されたコハク酸ジブチル**3r** (55.1 mg, 0.24 mmol)を収率95%で得た。

化合物**3s** (28 mg, 0.16 mmol, 65% yield)は**1f**から同様の手法で得られた。

1mを反応基質で用いた場合、反応混合物をろ過してヘキサンで洗浄し、ろ液をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:3, R_f=0.3)で精製した。**3t** (13 mg, 0.07 mmol)が収率28%収率で得られた。加えて、この反応物の析出物を酢酸エチルで3回洗浄することで重水素化された副反応**5t** (34 mg, 0.07 mmol)が28%の収率で得られた。

化合物 3r



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (t, 6.0H), 1.34-1.36 (m, 4.0H), 1.58-1.62 (m, 4.0H), 2.59 (m,2.0H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 4.0H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 13.8, 19.2, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 30.7, 64.7, 172.5. HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{12}H_{21}DO_4$ $[M+Na]^+$ 254.1478 , found 254.1474, calcd for $C_{12}H_{20}D_2O_4$. $[M+Na]^+$ 255.1541 , found 255.1542, calcd for $C_{12}H_{19}D_3O_4$ $[M+Na]^+$ 256.1604, found 256.1595.

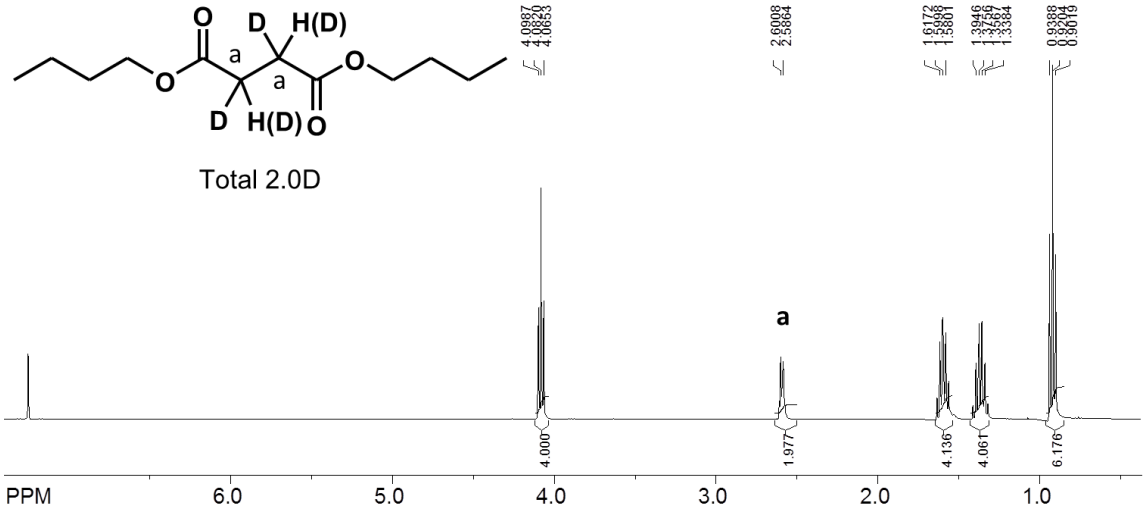


Figure 41. ^{1}H NMR spectrum of **3r** (400 MHz in $CDCl_3$)

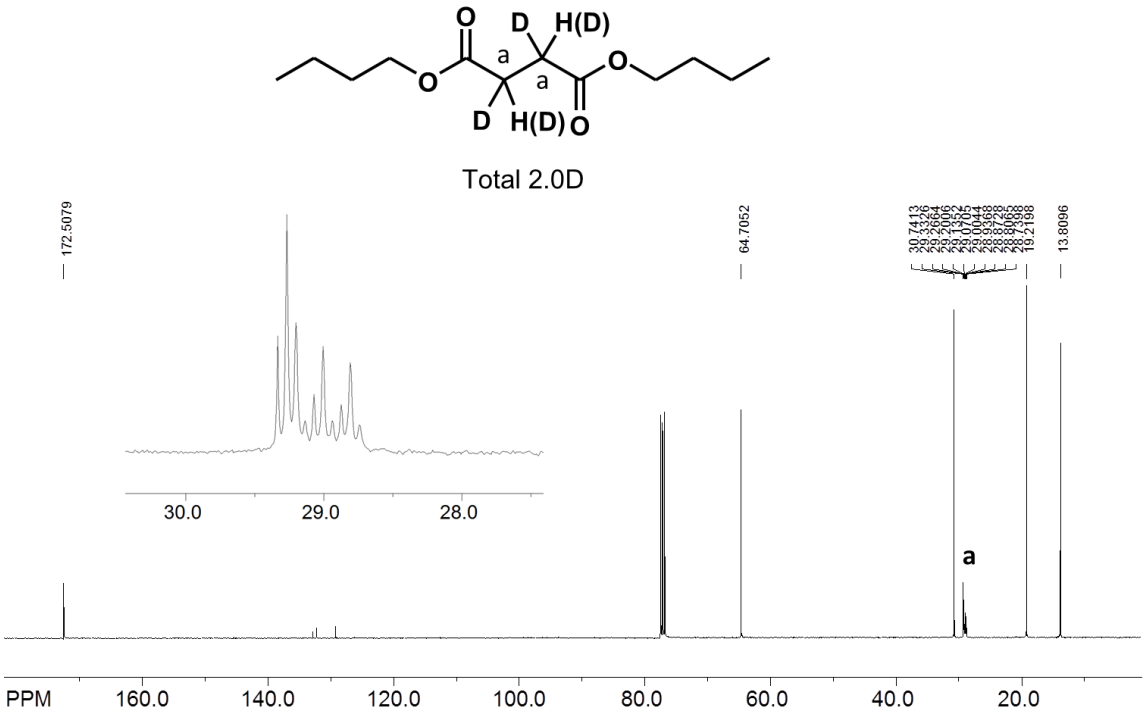


Figure 42. ^{13}C NMR spectrum of **3r** (100 MHz in $CDCl_3$)

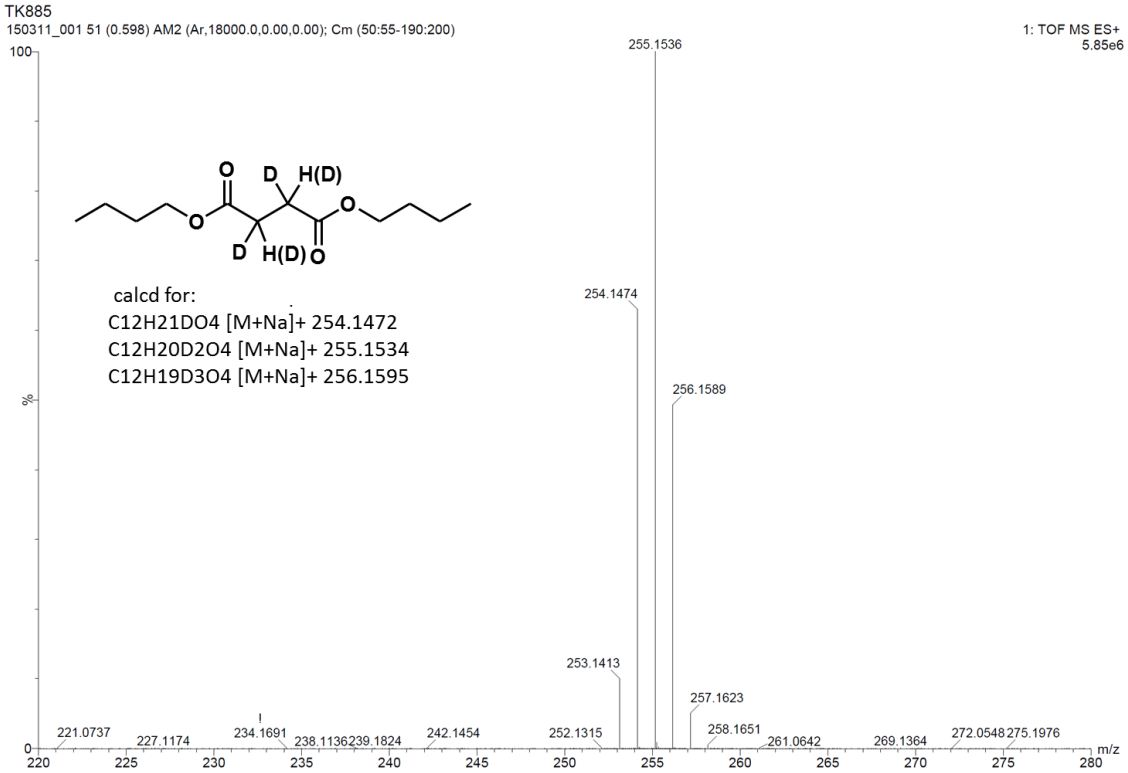
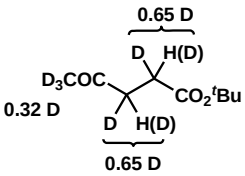


Figure43, ESI-MS spectrum of **3r**

化合物 **3s**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 (s, 9.0H), 2.17-2.19 (m, 2.7 H), 2.49-2.55 (m, 1.3H), 2.67-2.71 (m, 1.3H) ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 29.1, 29.2, 30.0, 37.9, 38.0, 38.1, 80.6, 172.0, 206.9, 207.0. HRMS (ESI) m/z: calcd for $C_9H_{16}O_3$ $[M+Na]^+$ 195.0992 , found 195.0996, calcd for $C_9H_{15}DO_3$ $[M+Na]^+$ 196.1053 , found 196.1054; calcd for $C_9H_{14}D_2O_3$ $[M+Na]^+$ 197.1115, found 197.1115; calcd for $C_9H_{13}D_3O_3$ $[M+Na]^+$ 198.1177 , found 198.1177.

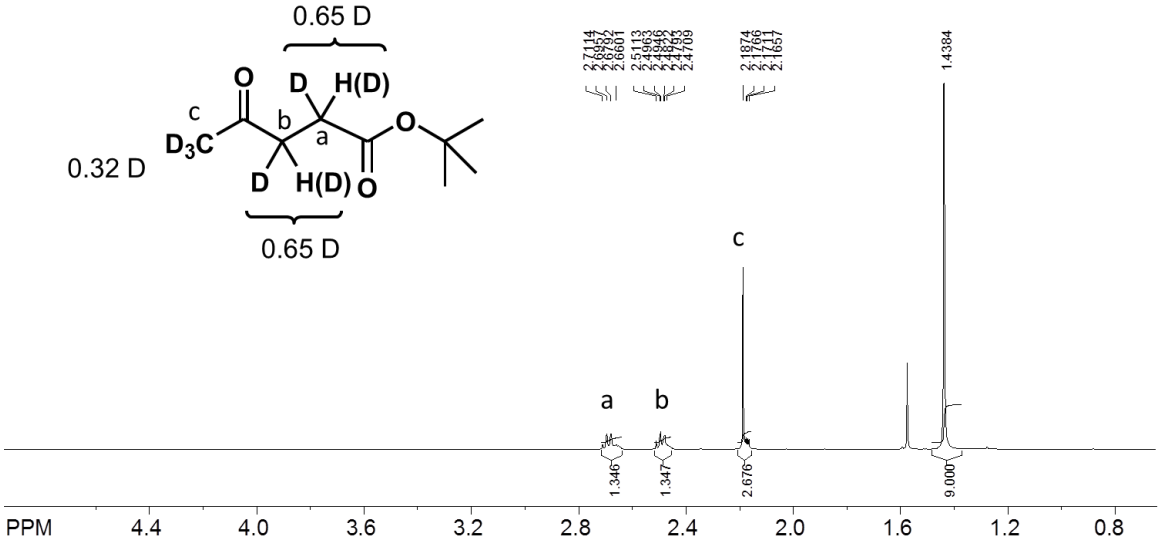


Figure 44. ^{1}H NMR spectrum of **3s** (400 MHz in $CDCl_3$)

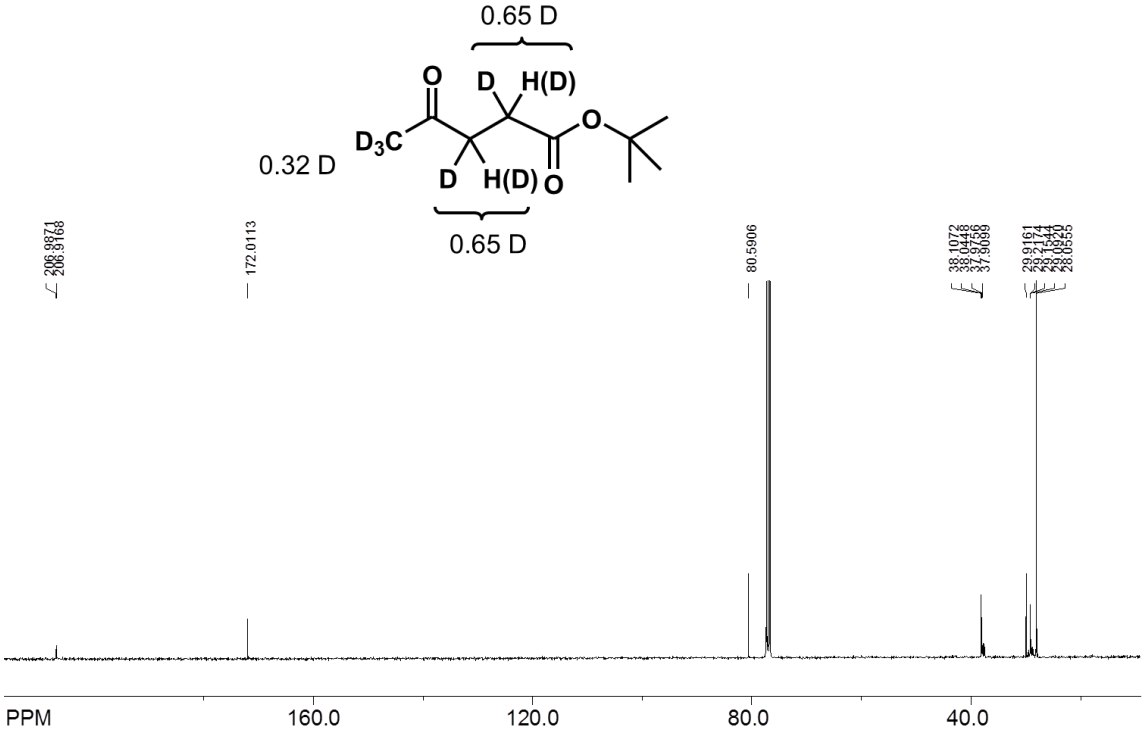


Figure 45. ^{13}C NMR spectrum of **3s** (100 MHz in $CDCl_3$)

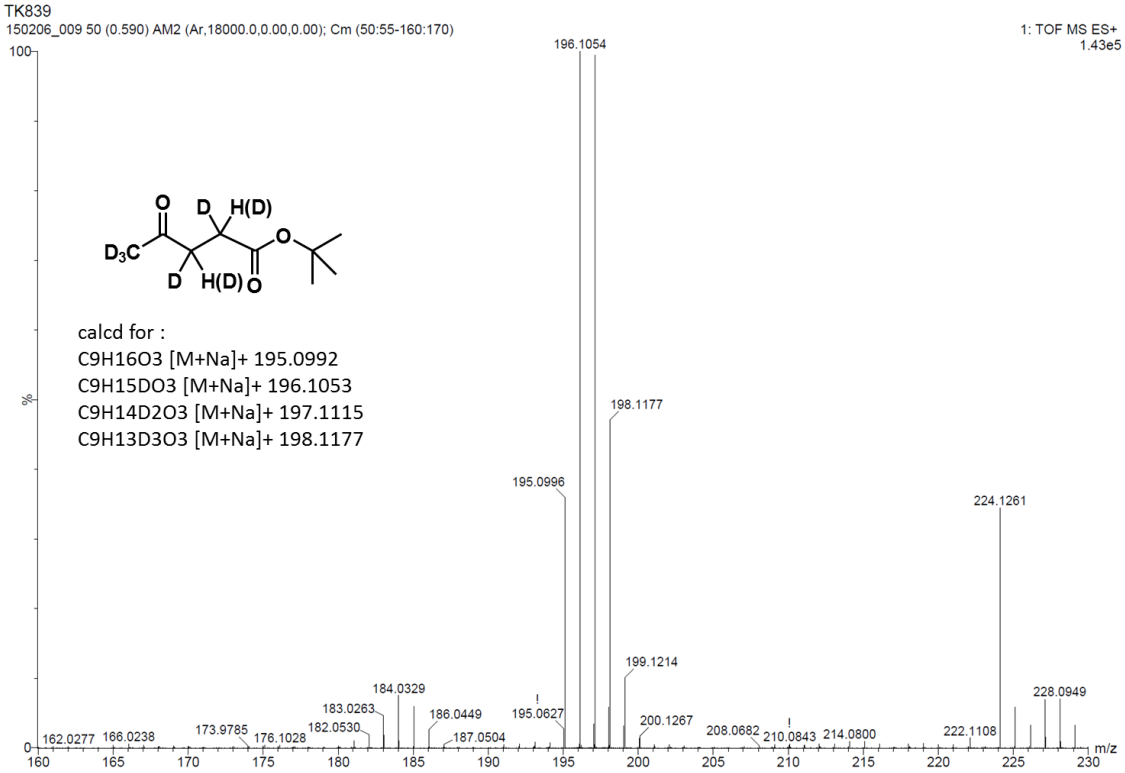
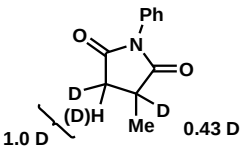


Figure 46, ESI-MS spectrum of **3s**

化合物 **3t**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (d, 3.0H), 2.48-2.52 (m, 0.57H), 3.03-3.11 (m, 1.0H), 7.27-7.29 (m, 2.0H), 7.36-7.41 (m, 1.0H), 7.45-7.49 (m, 2.0H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 15.8, 15.9, 33.2, 33.3, 33.4, 33.6, 33.7, 33.8, 33.9, 35.0, 35.1, 35.3, 35.5, 35.6, 35.7, 125.4, 127.6, 128.1, 130.9, 174.4, 178.5

HRMS (ESI) m/z: calcd for $C_{11}H_{10}DNO_2$ $[M+Na]^+$ 213.0743 , found 213.0748; calcd for $C_{11}H_9D_2NO_2$ $[M+Na]^+$ 214.0806 , found 214.0807; calcd for $C_{11}H_9D_2NO$ $[M+Na]^+$ 215.0867, found 215.0859.

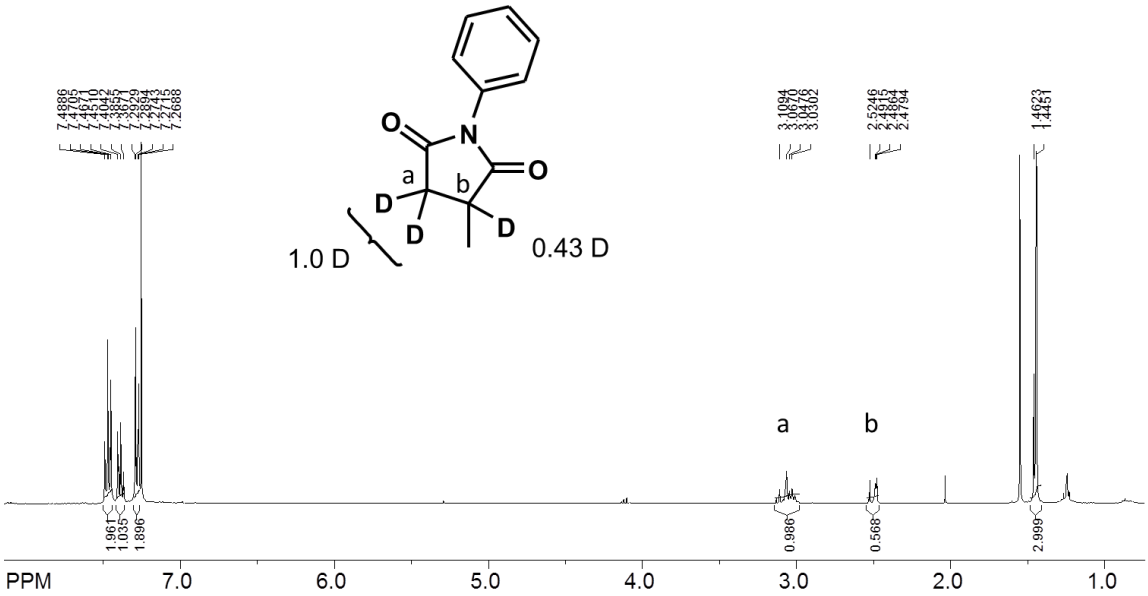


Figure 47. ^{1}H NMR spectrum of **3t** (400 MHz in $CDCl_3$)

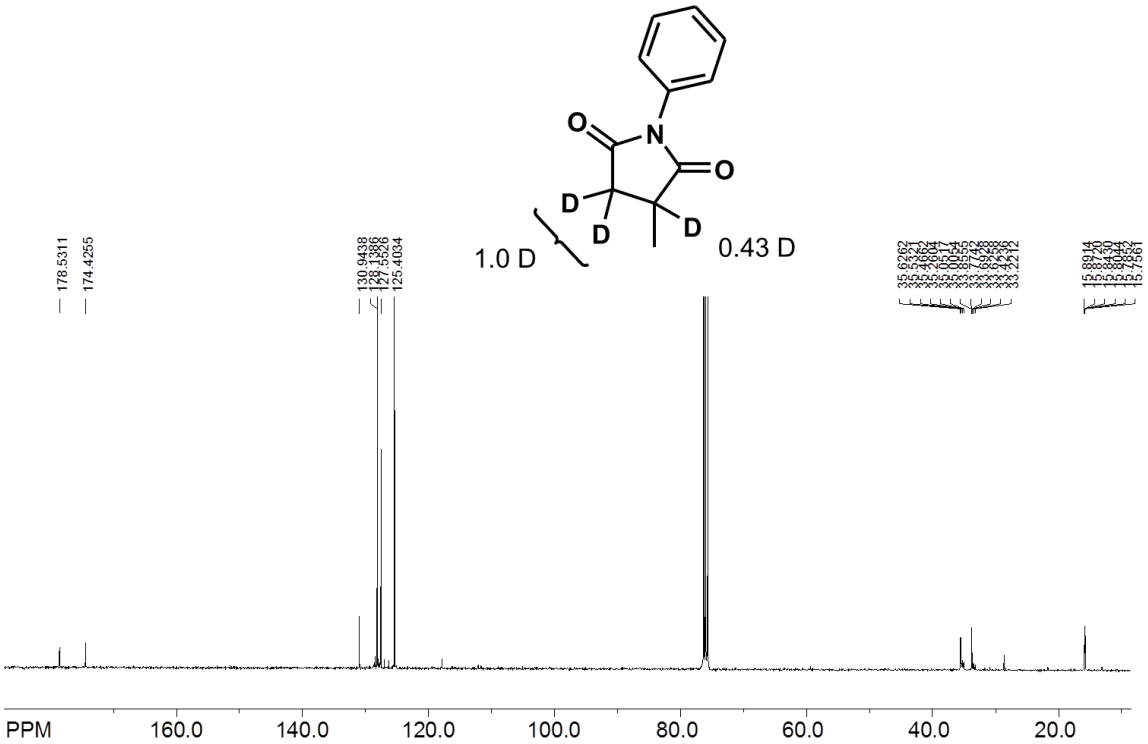


Figure 48. ^{13}C NMR spectrum of **3t** (100 MHz in $CDCl_3$)

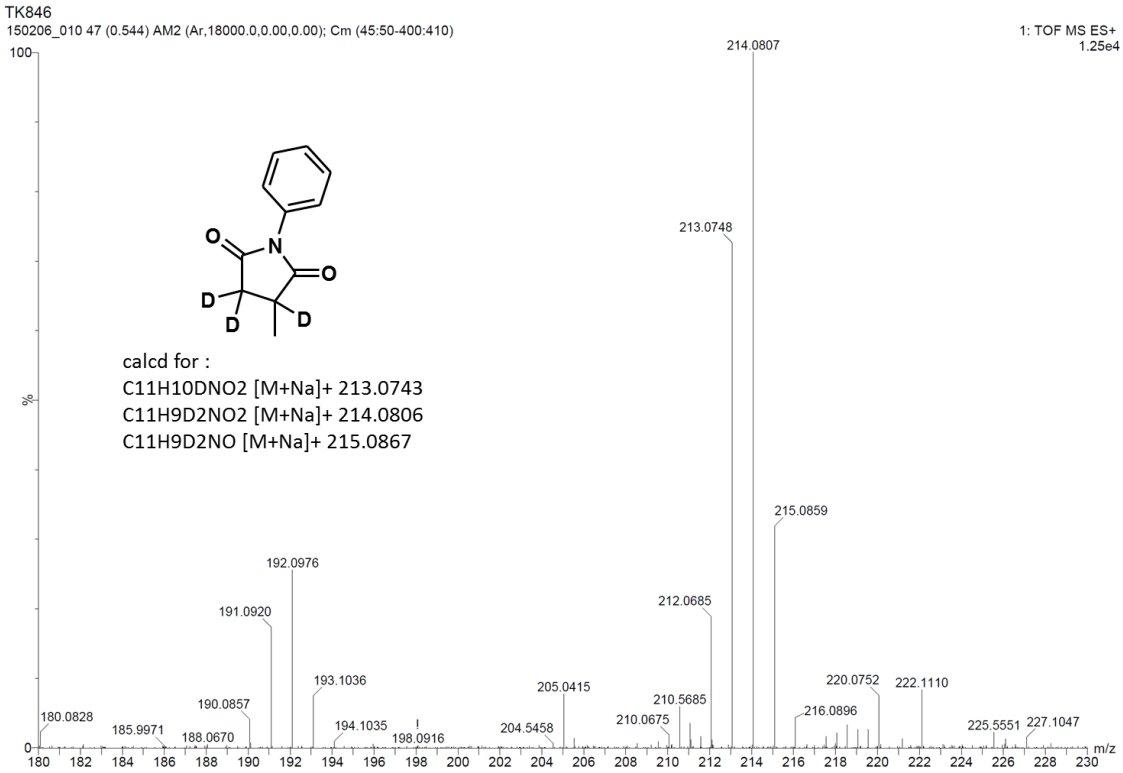
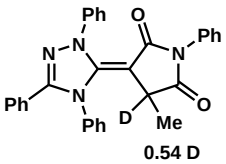


Figure 49, ESI-MS spectrum of **3t**

化合物 **5t**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.16 (d, 3.0H), 2.81 (q, 0.46H), 7.11-7.68 (m, 20H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.1, 18.4, 18.5, 38.5, 38.7, 38.9, 39.1, 70.4, 70.5, 123.4, 124.5, 126.7, 127.0, 128.2, 128.2, 128.7, 129.2, 129.3, 130.0, 130.1, 133.6, 135.1, 139.3, 150.3, 151.2, 164.7, 164.7, 177.8

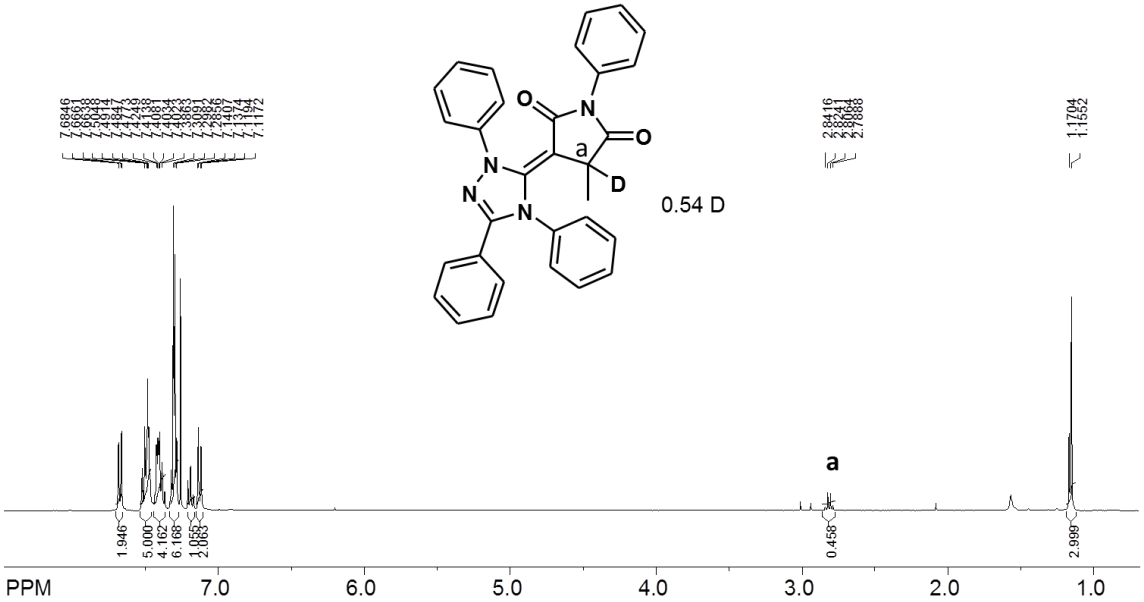


Figure 50. ^{1}H NMR spectrum of **5t** (400 MHz in $CDCl_3$)

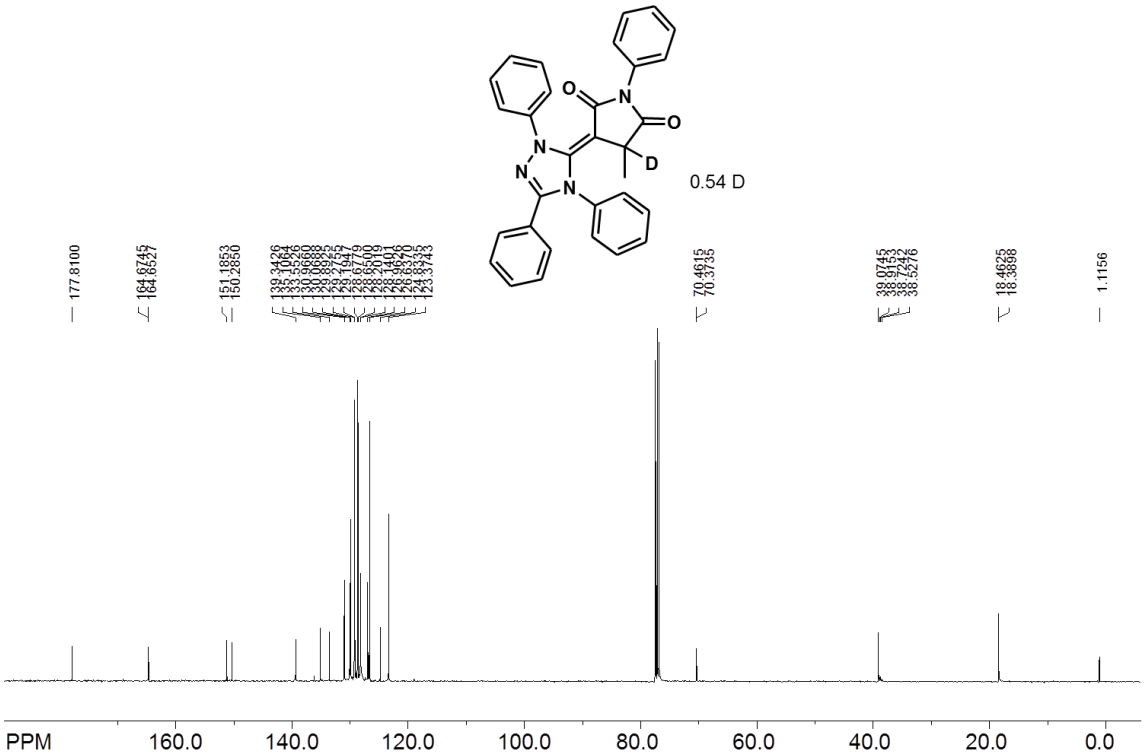
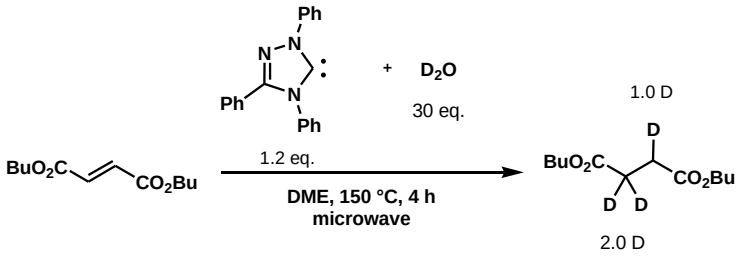


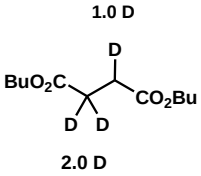
Figure 51. ^{13}C NMR spectrum of **5t** (100 MHz in $CDCl_3$)

過剰量(30当量)のD_2Oを用いたフマル酸ジブチルの水素化反応(1) (Scheme 7)



2.0 mL用のマイクロ波バイアルにD_2O(150 mg,7.5 mmol)、1,2-ジメトキシエタン(1.0 mL),NHC **2a**(91mg, 0.30 mmol)を加えた。室温で3分撹拌後、フマル酸ジブチル(57.0 mg, 0.25 mmol)を加えて系を密閉、150℃で4時間マイクロ波照射により加熱した。反応混合物を室温まで冷却して析出した固体をろ過して、ろ液をクーゲルロール蒸留で精製した。重水素化されたコハク酸ジブチル**3u** (47 mg, 0.24 mmol)を収率80%で得た。

化合物 3u



^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.93 (t, 6.0H), 1.35-1.40 (m, 4.0H), 1.59-1.63 (m, 4.0H), 2.60 (br s, 1.0H), 4.09 (t, 4.0H). ^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ: 13.8, 19.2, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 29.1, 29.2, 30.7, 64.7, 172.5. HRMS (ESI) m/z: calcd for $C_{12}H_{19}D_3O_4$ $[M+Na]^+$ 256.1595 , found 256.1601

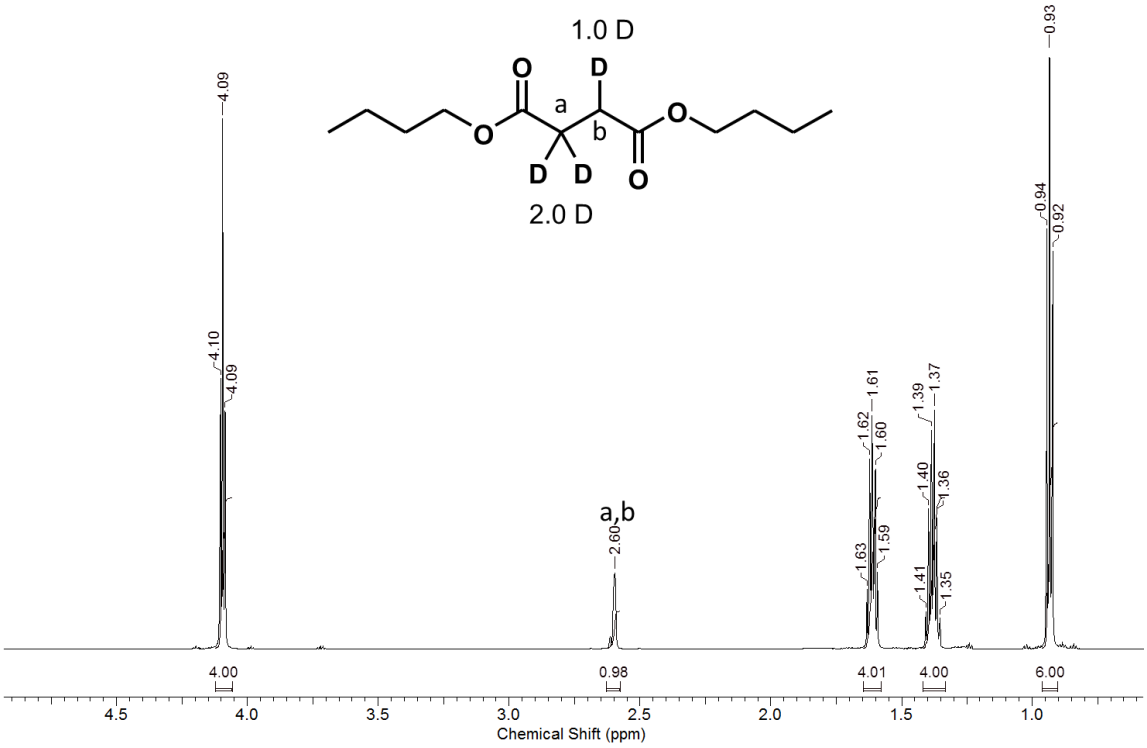


Figure 52. ^{1}H NMR spectrum of **5u** (600 MHz in $CDCl_3$)

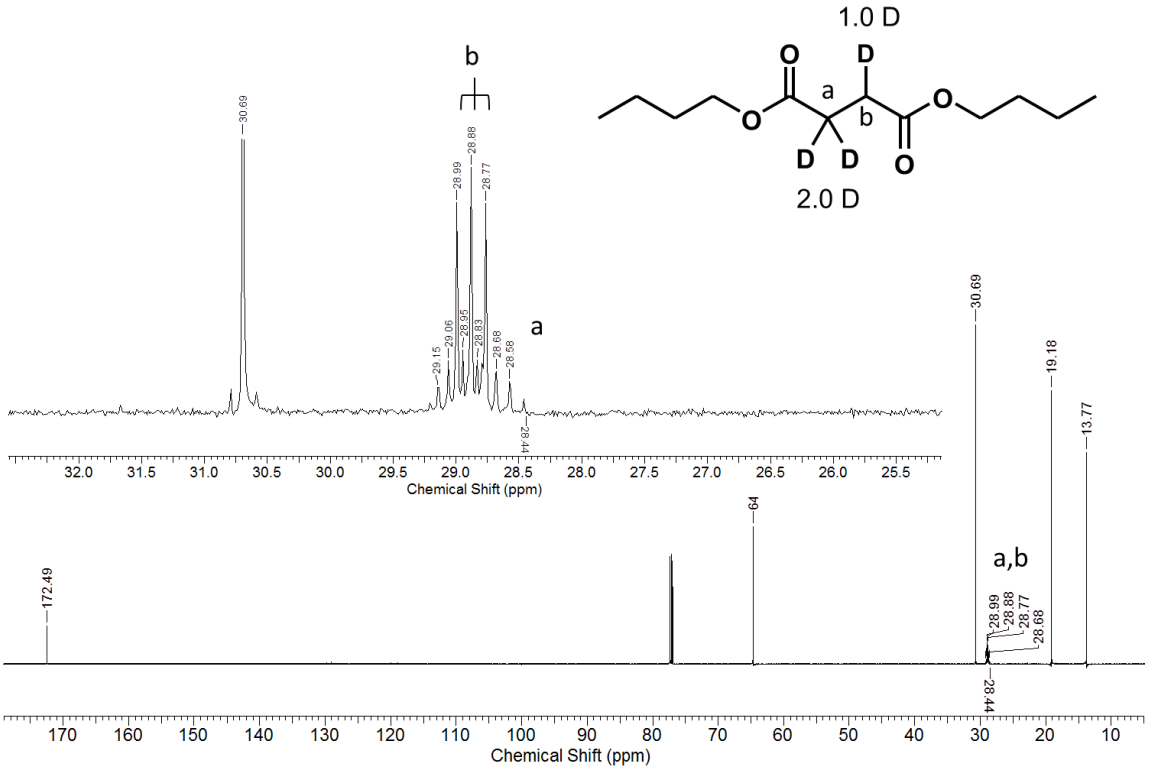


Figure 53. ^{13}C NMR spectrum of **5u** (125 MHz in $CDCl_3$)

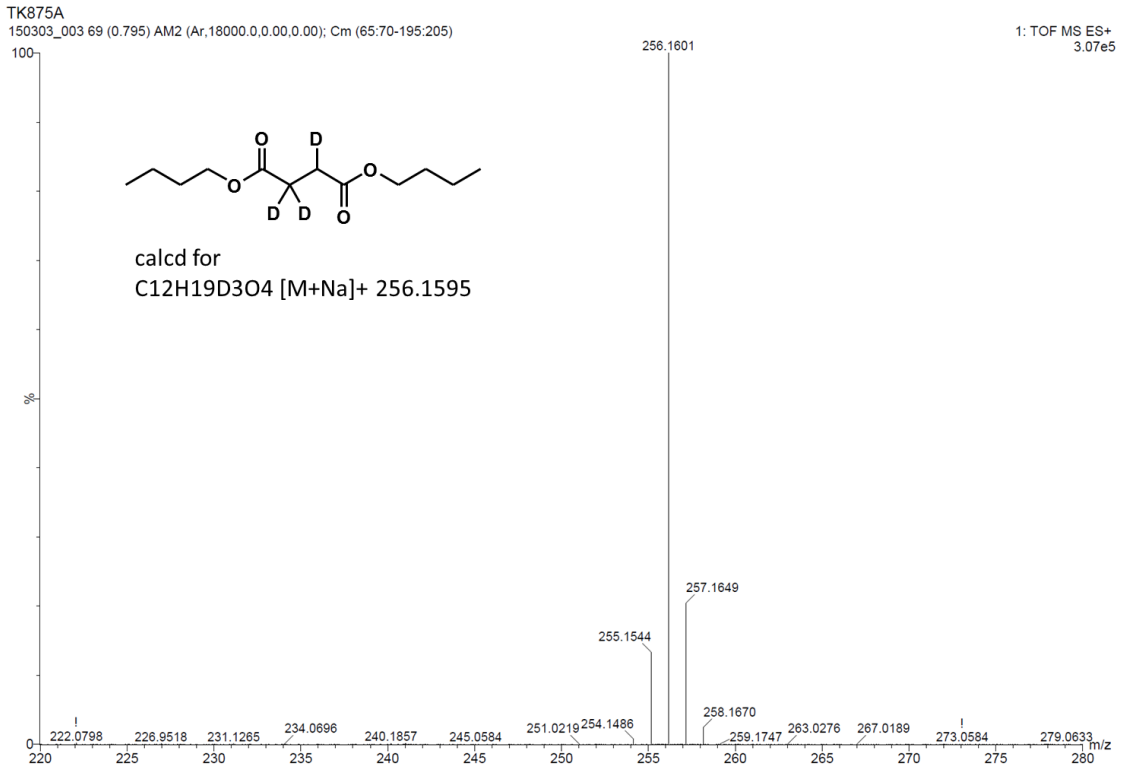
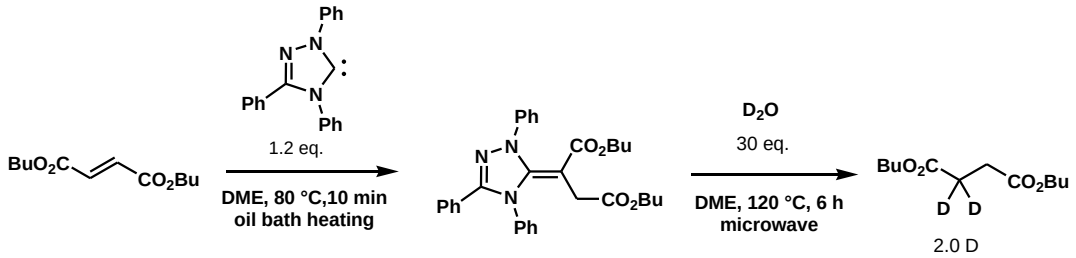


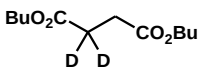
Figure 54, ESI-MS spectrum of **3u**

<u>過剰量(30当量)のD_2Oを用いたフマル酸ジブチルの水素化反応(2):deoxy-Breslow反応中間体との反応(Scheme 2)</u>



NHC **2a** (90 mg, 0.30 mmol)の1,2-ジメトキシエタン溶液 (1.0 mL)を調整し、80℃の条件下でフマル酸ジブチル(57 mg, 0.25 mmol)を加えて80℃で10分加熱した。反応混合物を室温まで冷却して少量のサンプリングを行い、^{1}H NMRから完全にフマル酸ジブチルが消費されていることを確認した。その後D_2O (150 mg, 7.5mmol)を加えて室温で1分間撹拌した後、2.0 mLのマイクロ波バイアルへ系を移した。系を密封した後、150℃、4時間マイクロ波照射で加熱を行った。反応混合物を室温まで冷却し、析出物をろ過して除去しろ液をクーゲルロール蒸留で精製した。重水素化されたコハク酸ジブチル**3v** (47 mg, 0.24 mmol)を収率80%で得た。

化合物 3v



2.0 D

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.93 (t, 6.0H), 1.35-1.41 (m, 4.0H), 1.59-1.63 (m, 4.0H), 2.61 (d, 2.0H), 4.09 (t, 4.0H). ^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ: 13.8, 19.2, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 29.1, 29.2, 30.7, 64.7, 172.5. HRMS (ESI) m/z: calcd for $C_{12}H_{20}D_2O_4$ $[M+Na]^+$ 255.1534 , found 255.1539.

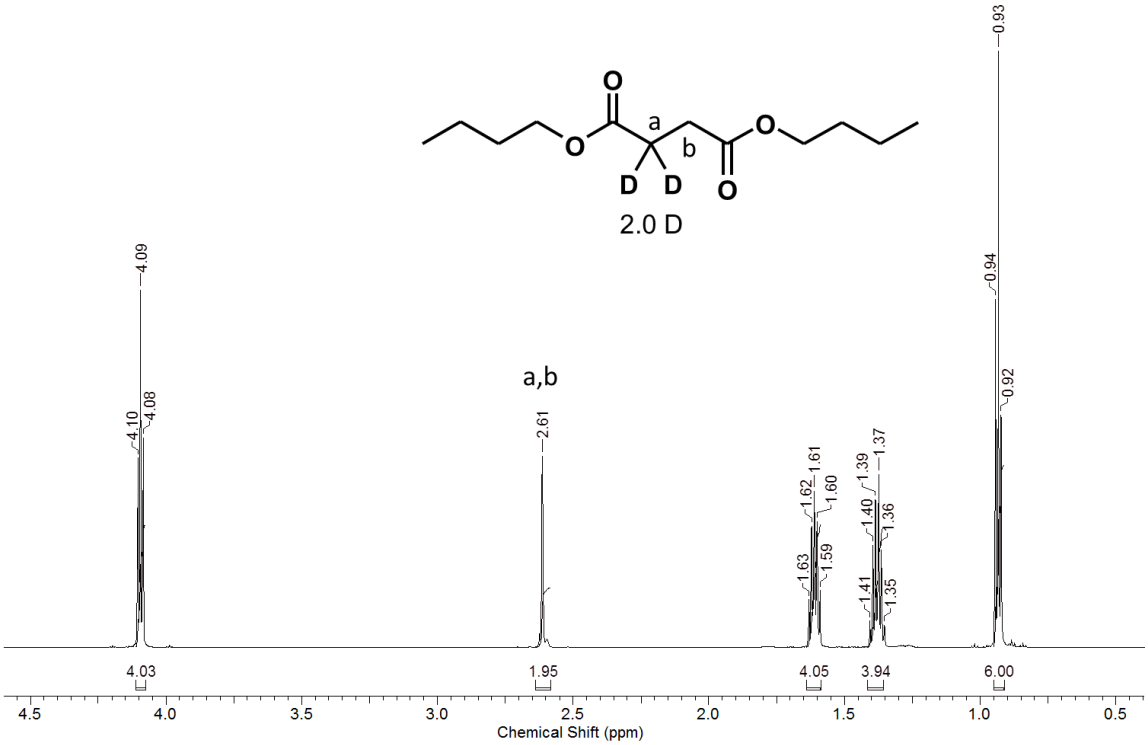


Figure 55. ^{1}H NMR spectrum of **3v** (600 MHz in $CDCl_3$)

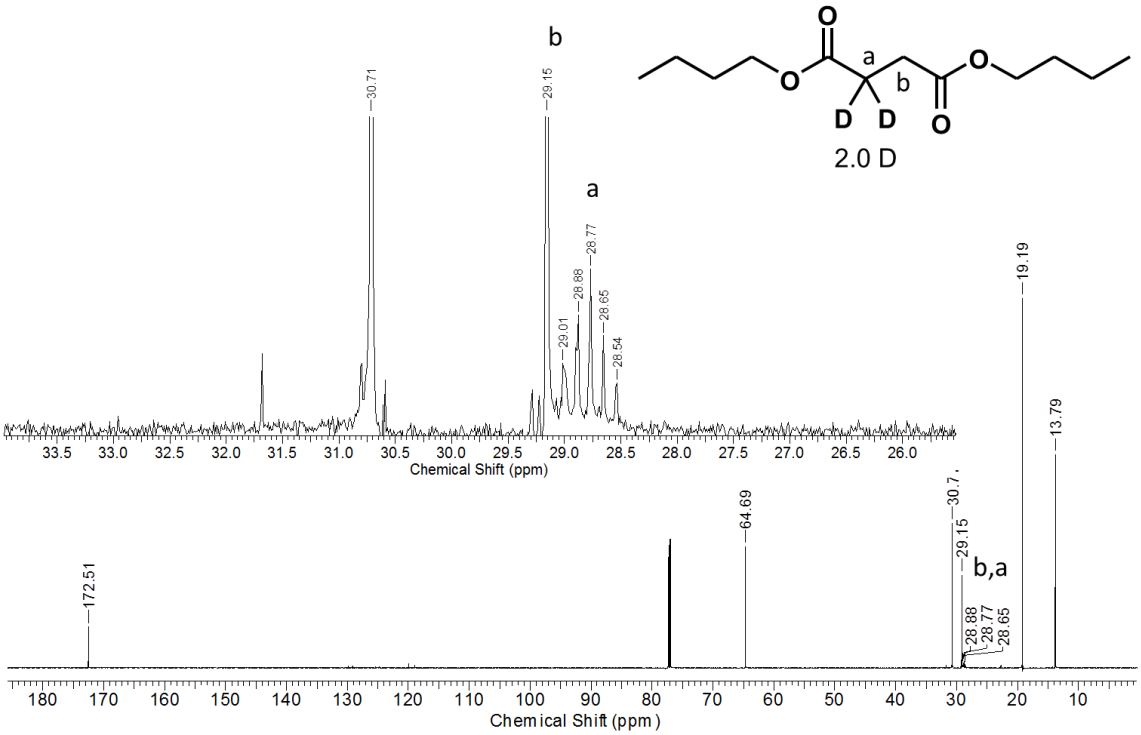


Figure 56. ^{13}C NMR spectrum of **3v** (125 MHz in $CDCl_3$)

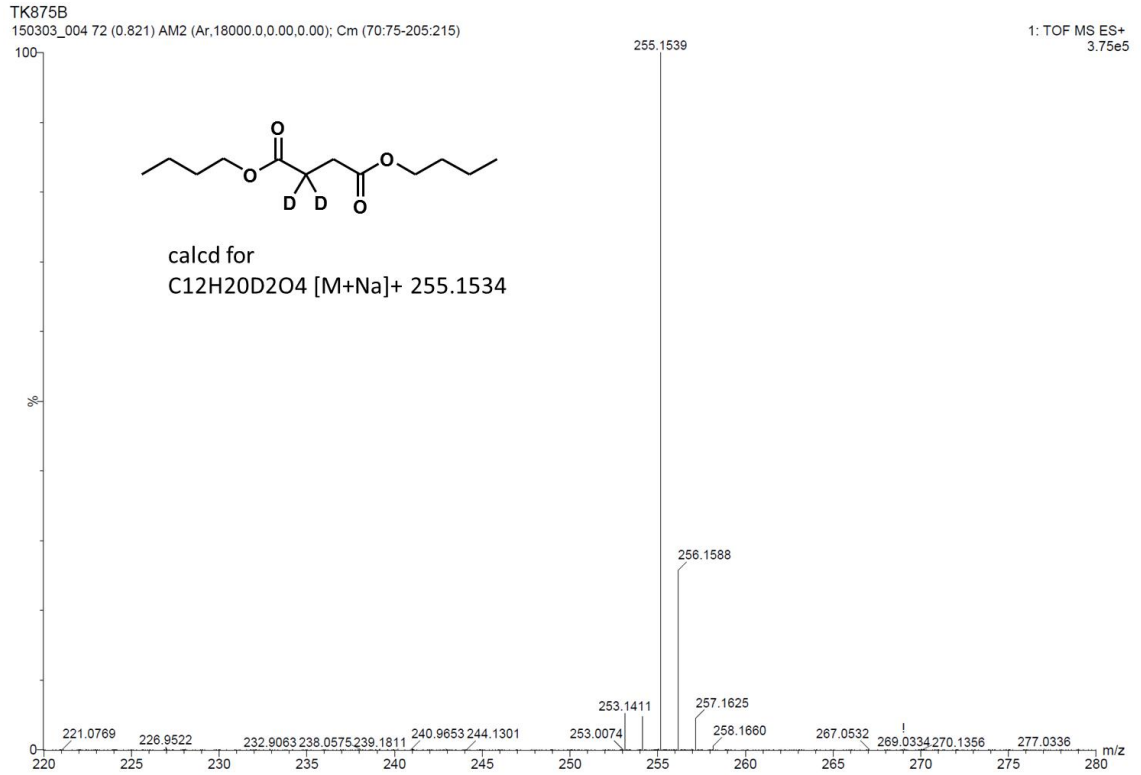


Figure57 , ESI-MS spectrum of **3v**

第 6 節　参考文献

1. Clemmensen, E. *Ber.* **1913**, 46, 1837-843.
2. Birch, A. J. *J. Chem. Soc.* **1944**, 430-436。
3. (a). Meerwein, H.; Schmidt, R. *Liebigs Ann. Chem.***1925**, 444, 221-238.
   (b). Ponndorf, W. *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138-143.
   (c). Verley, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 537-542.
4. (a). Kishner, N. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1911**, 43, 582-595.
   (b). Wolff, L. *Liebigs Ann.* **1912**, 394, 86-108.
5. Brieger G.; Nestrick, T. J. *Chem. Rev.,* **1974**, 74, 567-580.
6. Kleiderer, E. C.; Kornfeld, E. C. *J. Org. Chem.*, **1948**, 13, 455-458.
7. Vol'pin, M.E.; Kukolev, V.P.; Chernyshev, V.O.; Kolomnikov I.S. *Tetrahedron Lett.,* 12, **1971**, 4435-4438.
8. Burn, D.; Kirk, D. N.; Petrov, V. *Tetrahedron*, **1965,** 21, 1619-1624.
9. Kindler, K.; Justus, K. L.; *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 685, 36-48.
10. (a). Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30, 97-102.
    (b). Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry,* 10, **1999,** 2045-2061.
    (c). Gladiali, S.; Albericob, E. *Chem. Soc. Rev.,* **2006**, 35, 226-236.
11. Sato, T.; Watanabe, S.; Kiuchi, H.; Oi, S.; Inoue, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7703-7705.
12. Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas D.; Oltra, J. E.; *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2195-2918.
13. Barrios-Francisco, R.; García, Inorg. J. J.; *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, 386-393.
14. Blaszczak, L. C. ; McMurry, J. E. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 258-259.
15. Kagan, H. B. *Tetrahedron,* **2003**, 59, 10351-10372.
16. Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1079-1082.
17. Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta*, **1919**, 2, 635-646.
18. Donald, S. A.; Hertler, W. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 3370-3374.
19. Zang, W.; Shi, M.; *Chem. Commun.*, **2006**, 1218-1220.
20. Burnett, M. G.; Oswald, T.; Walker, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.,* **1977**, 155-156.
21. Pal, B.; Pradhan, P. K.; Jaisankar, P.; Giri, V. S. *Synthesis*, **2003**, 1549-1552.
22. Crabtree, R. H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5451-5457.
23. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999,** 1, 953-956.
24. Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995,** 34, 2039-2041.

25. Aroyan, C. E.; Dermenci, A.; Miller, S. J. *Tetrahedron*, **2009**, 4069-4084.
26. Matsuoka, S.; Nakazawa, M.; Suzuki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, 88, 1093-1099.
27. Maji,B.; Breugst, M.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.***2011**, 50, 6915–6919.
28. Zhao, L.; Chen, X. Y.; Ye, S.; Wang, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2733-2743.
29. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 863-927.
30. But, T. Y. S.; Toy, P. H. *Chem. -Asian J.*, **2007**, 2, 1340-1355.
31. (a). Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode. J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14730-14731.
    (b). He, M.; Beahim, B. J.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3817-3820.
    (c). Leong, W. W. Y.; Chen, X.; Chi, Y. R. *Green Chem.* **2013**, 15, 1505-1508.
32. Vora, H. U.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2860-2861.
33. Sohn, S. S.; Bode. J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6021-6024.
34. Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, H. *Liebigs Ann.*, **1996**, 12, 2019-2028.
35. Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J.-P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1021-1023.
36. Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5725-5728.
37. Thomson, J. E.; Campbell C. D.; Concellón, C.; Duguet N.; Rix, K.; Slawin A. M. V.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2784-2791.
38. Luo, Y.; Lu, Y.-H.; Gan, L.-L.; Zhou, C.-H.; Geng, R.-X.; Zhang, Y.-Y. *Arch, Pharm. Chem. Life. Sci.* **2009**, 342, 386-393.
39. Arduengo, A. J., III; Krafczyk, R.; Schmutzler, R. *Tetrahedron,* **1999,** 55, 14523-14534.
40. Piel, I.; Pawelczyk, M. D.; Hirano, K.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011,** 5475-5484.
41. Brenna, E.; Gatti, F. D.; Manfredi, A.; Monti, D.; Parmeggiani, F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2859-2864.
42. Appleton, D.; Duguid, A. B.; Lee, S.-K.; Ha, Y.-J.; Ha, H.-J. ; Leeper, F. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.***1998**, 89-102.
43. Zhdanko, A.; Schmauder, A.; Ma, C. I.; Sibley, L. D.; Sept, D.; Sasse, F.; Maier, M. E. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13349-13357.
44. Li, J.-H.; Wang, D.-P.; Xie, Y.-X.; *Synthesis* **2005**, 2193-2197.
45. Ruano, J. L. G.; Alemán, J.; Alonso, I.; Parra, A.; Marcos, V.; Aguirre, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13,6179-6195.
46. Naka, H.; Koseki, D.; Kondo, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1901-1906.
47. Terent'ev, A. O.; Borisov, D. A.; Yaremenko, I. A.; Ogibin, Y. N.; Nikishin, G. I. *Synthesis*, **2010**, 1145-1149.
48. Cai, Y. Roberts, B. P.; Tocher, D. A.; Barnett, S. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2,

2517-2529.
49. Chen, F.; Song, K.-S.; Wu, Y.-D.; Yang, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 743-755.
50. Kotani, S.; Osakama, K.; Sugiura, M.; Nakajima, M.; *Org. Lett.* **2011**, 13, 3968-3971.
51. Puertas, S.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron,* **1995**, 51, 1495-1502.
52. Kim, H. J.; Kim, J.; Cho, S. H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16382-16385.
53. Hall, M.; Stueckler, C.; Hauer, B.; Stuermer, R.; Friedrich, T.; Breuer, M.; Kroutil, W.; Faber, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1511-1516.
54. Heydari, A.; Khaksar, S.; Esfandyari, M.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron,* **2007**, 63, 3363-3366.
55. Fujita, K.; Enoki, Y.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron,* **2008**, 64, 1943-1954.
56. Bao, K.; Zhang, W.; Bu, X.; Song, Z.; Zhang, L.; Cheng, M. *Chem. Commun.* **2008**, 5429-5431.
57. Wu, Y.; Yao, W.; Pan, L.; Zhang, Y.; Ma, C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 640-643.
58. Angelini, T.; Bonollo, S.; Lanari, D.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4610-4613.
59. Götz, M. G.; James, K. E.; Hansell, E.; Dvorák, J.; Seshaadri, A.; Sojka, D.; Kopáček, P.; H.McKerrow, J.; Caffrey, C. R.; Powers, J. C.; *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2816-2832.
60. Kowtoniuk, W. E.; Shen, Y.; Heemstra, J. M.; Agarwal, I.; Liu, D. R. *PNAS*, **2009**, 106, 7768-7773.
61. Kaur, N.; Zhou, B.; Breitbeil, F.; Hardy, K.; Kraft, K. S.; Trantcheva, I.; Phanstiel IV , O. *Mol.Pharmaceut.* **2008**, 5, 294-315.

第五章

「N-ヘテロ環状カルベンの酸化による縮合反応」

“Condensation reaction mediated by the oxidation of N-heterocyclic carbene”

第１節　諸言

第１項.　エーテル結合の合成

エーテル結合は多くの物質で一般的にみられる結合である。この結合は反応性に乏しいため、官能基耐性の高い結合として合成に利用される。また、エーテルの酸素原子がルイス塩基性を示すので、クラウンエーテル[1]などのポリエーテル類が金属イオンを効率よく取り込むことが知られている。この特徴から、ポリエーテル類の中では生体内におけるイオン輸送剤として働き、細胞内へのイオン輸送を可能とする化合物も知られている。これらは細胞内のイオンバランスを乱して破壊する抗生物質としても活用される[2](Figure 1)。これらの点から、医農薬品の合成においては特にエーテル結合形成は重要な要素である。

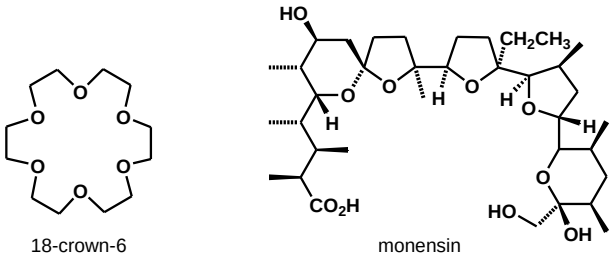
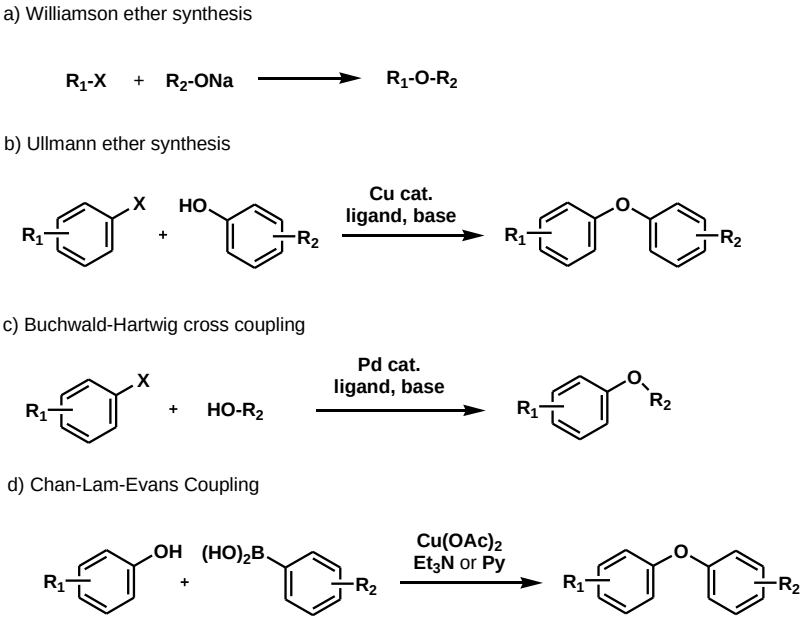


Figure 1. クラウンエーテル(左)と天然物由来のポリエーテル系抗生物質(右)

しかしながら、エーテル結合の形成反応はその手段に乏しい。一般的なエーテル合成手法としては、1851 年に報告された Williamson エーテル合成[3]をはじめとして、Ullman エーテル合成[4]、Buchwald–Hartwig[5] カップリング反応、Chan–Lam–Evan カップリング[6]などが確立されている(Scheme 1)。

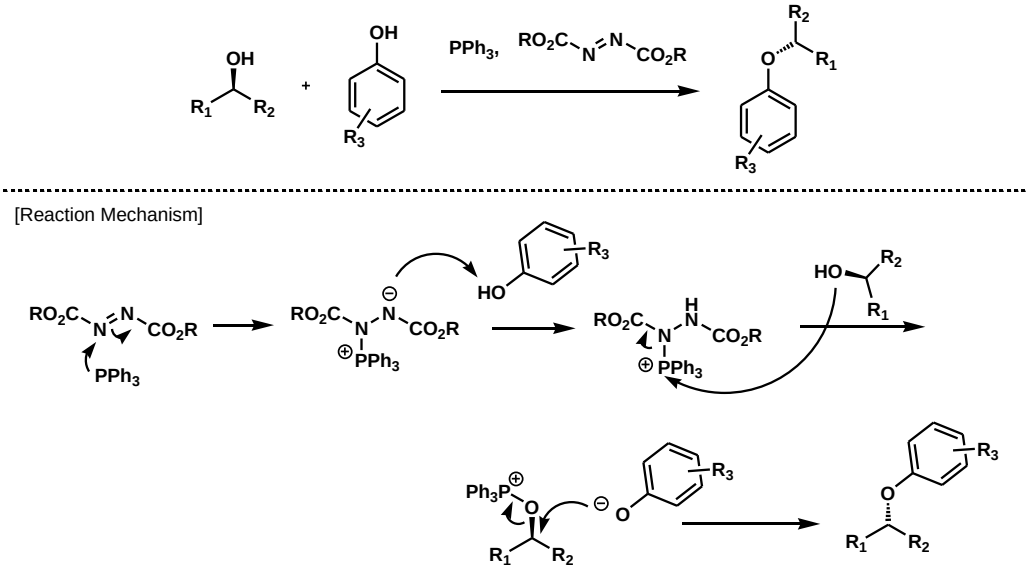


Scheme 1. 一般的なエーテル合成手法

これらは総じて有力な反応であるが、ハロゲンや金属類を使用せざるを得ないため、それらの使用を好まない医薬品合成の分野では利用し難い反応であるといえる。

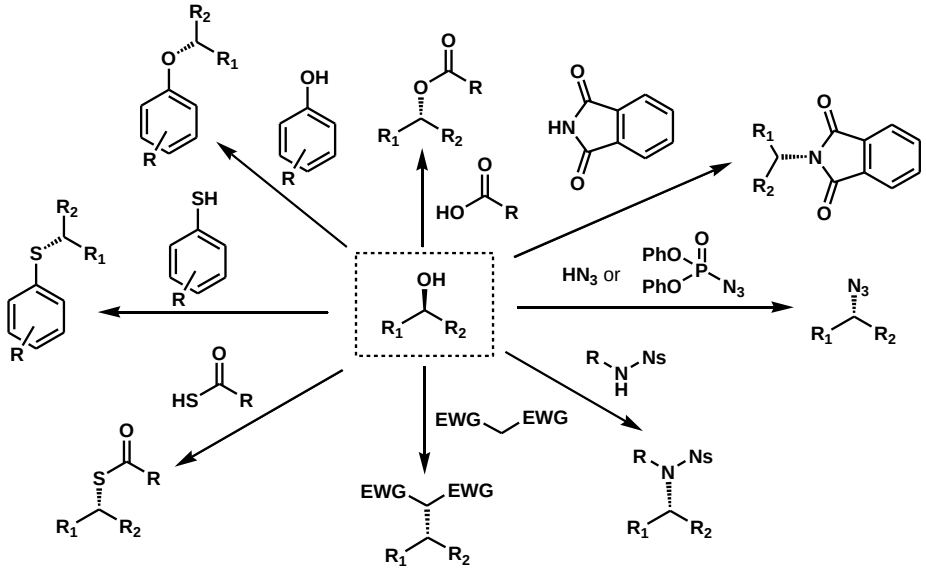
第 2 項. 光延反応

別の手法として、光延反応[7]によるエーテル合成が知られている(Scheme 2)。



Scheme 2. 光延反応によるアルコールとフェノールからのアルキルアリールエーテル合成

光延反応はアルコールと求核試薬の縮合反応を、ホスフィンとアゾジカルボン酸ジエステルを用いて行うものである。求核試薬としては、フェノールやカルボン酸の他に種々の反応試薬を用いた多くの例が報告されている[8]。



Scheme 3. 様々な求核試薬を用いた光延反応

これらの反応はアゾジカルボン酸類が水素原子を受け取りヒドラジン類に還元され、ホスフィンが酸素原子を補足してホスフィンオキシドに酸化されることで縮合反応が進行する機構である(Scheme 2, 下)。

光延反応には、多くの利点と欠点が挙げられている。利点は、①穏和な条件で反応が進行、②アルコールの立体反転を伴う、③中性条件下で反応が行うことができる、④金属やハロゲン試薬を用いずに済む、などである。問題点としては、①アゾジカルボン酸類が爆発性を有している、②反応性が求核試薬の酸性度に大きく依存する、③サリチルアルデヒドなどの構造はアゾジカルボン酸が付加してしまうため使用できない[9]、④反応副生物のホスフィンオキシドやヒドラジンの分離が難しく、またその量も多い。

これら多くの利点から、光延反応は天然物合成を筆頭として多くの合成反応に用いられてきた。問題点についても種々の改良がなされ、欠点②の酸性度の制約に対して、アゾ試薬の構造[10]を変えることやホスホラン系試薬（角田試薬）[11]などが開発された(Figure 2, 上段)。問題点④生成物の単離に関しては、アゾジカルボン酸のエステル部位を変える[12]、高分子担持型の試薬[13]を用いるなどの改良が加えられた(Figure 2,下段)。

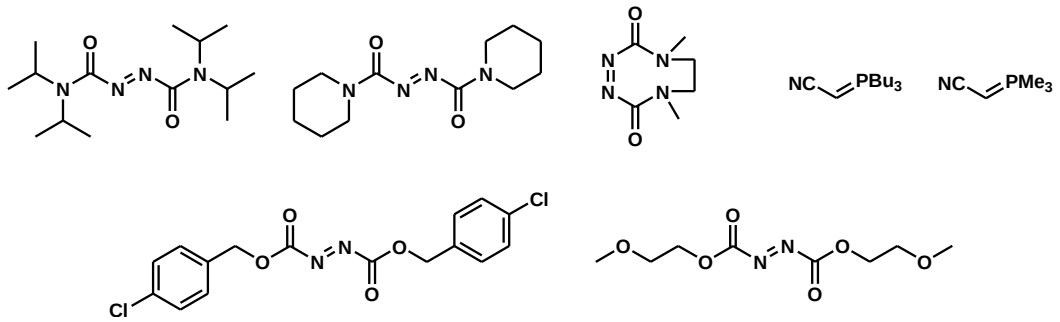
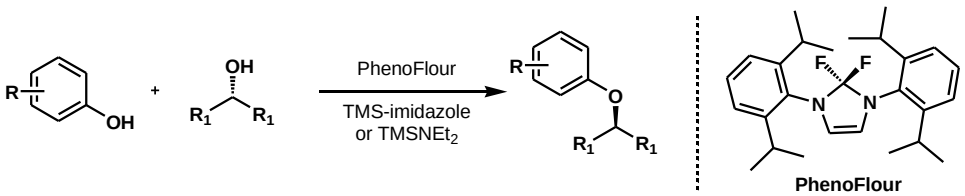


Figure 2. 報告された新規光延反応試薬

他にも、アゾ化合物の構造を変えることで、チオールとカルボン酸からチオエステルを合成する例[14]も報告されている。光延試薬は様々な改良が検討されてきたが、「ホスフィン＋アゾ化合物」の組み合わせによる反応であるという点はほぼ一貫している。

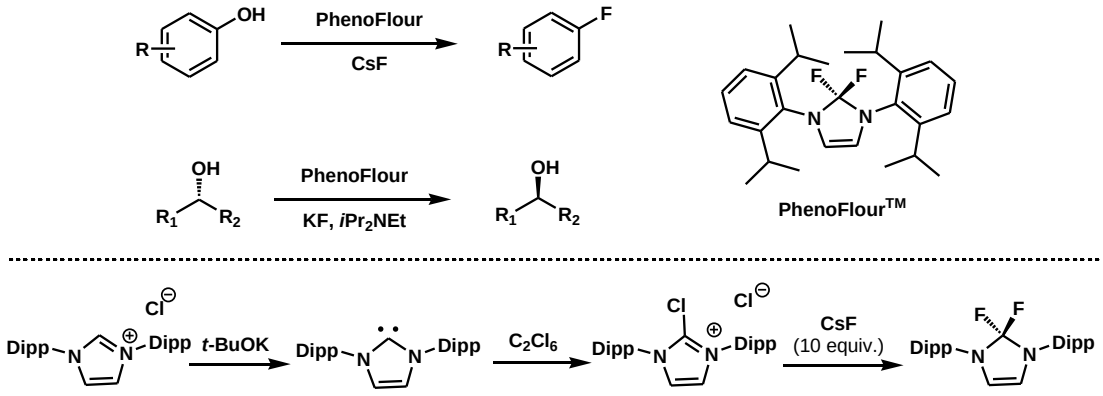
第 3 項. PhenoFlour™ を用いたアルキルアリールエーテルの合成

2015 年に Ritter らは PhenoFlour を用いて、アルコールとフェノール類の縮合反応を見出した[15](Scheme 3)。



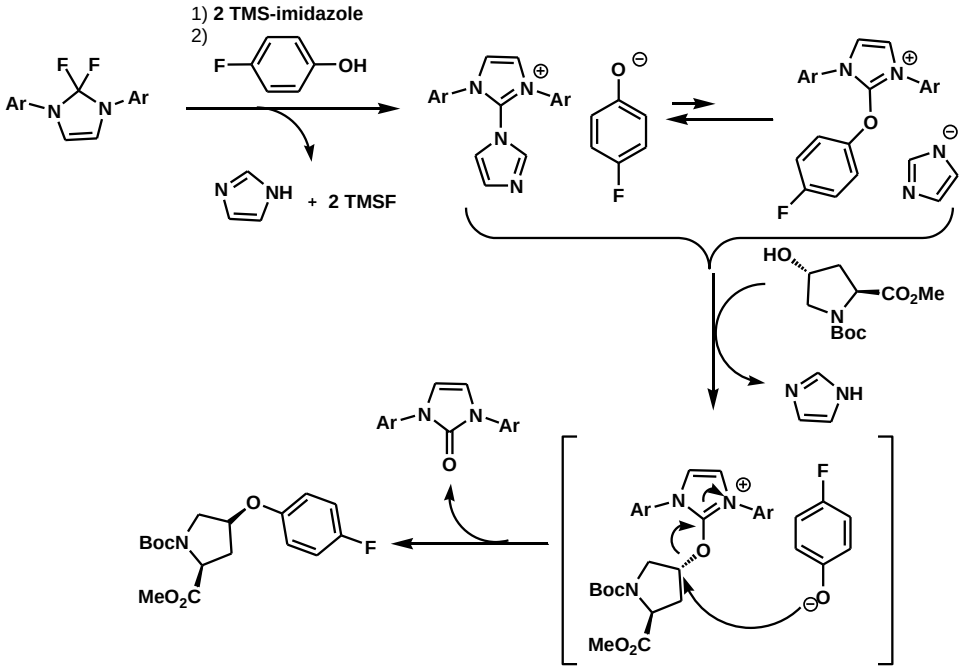
Scheme 3. PhenoFlour によるアルキルアリールエーテル合成

この Phenoflour は従来フッ素化剤としてとして用いられていた物質[16]であり、NHC から合成される[17] (Scheme 4)。



Scheme 4. PhenoFlour を用いたフッ素化反応と合成法

この PhenoFlour による縮合反応は次の機構が推定された(Scheme 5)。反応の最終段階においてイミダゾリウムに付加したアルコールの炭素がフェノールの求核攻撃を受け、ウレアが副生する光延反応に近い機構であり、彼らもこの反応と光延反応の関連性について言及している。しかし、反応物の価数の変化から考察するとホスフィンはホスフィンオキシドに変換されることで 3 価→5 価になるが、PhenoFlour はウレアになることで 2 価→2 価と変わらないので、厳密には異なる種類の反応である。

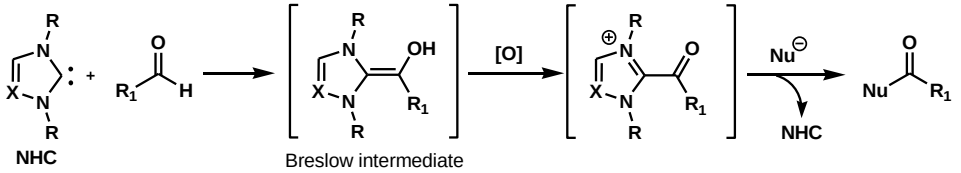


Scheme 5. PhenoFlour による縮合反応の反応機構

しかし、PhenoFlour の系は光延反応とは異なる試薬の組み合わせであるので、従来では副反応により進行しなかったサリチルアルデヒドや、酸性度の関係上不可能であった 2,2,2-トリフルオロエタノールで効率よく反応が進行した。光延反応類似の機構をとるが、用いる試薬の組み合わせが異なると適用可能基質も異なる結果をもたらした。

第 4 項. NHC と酸化剤による Breslow 中間体の酸化を経た触媒反応

N-ヘテロ環状カルベン(NHC)触媒によるアルデヒドの極性転換反応において、酸化剤を用いた反応が報告されている[18]。Breslow 反応中間体を酸化してアシルカチオン等価体を合成し、そこに求核試薬を反応させるものである（Scheme 6)。



Scheme 6. Breslow 中間体の酸化を経た NHC 触媒反応

1968 年[19]に Corey らはシアン化カリウムを触媒とし、アルデヒドが付加した中間種を MnO_2 で酸化し、アルコールと反応させることでエステルを合成した報告がその起源である。NHC に関しては、Moreno-mañas らが 1977 年[20]にチアゾリウム塩を触媒に用いて、安息香酸とメタノールのエステル化反応を見出した。この場合の酸化剤はニトロベンゼンであり、これが還元されることでニトロソアレーンが副生する機構が推定された。これらの報告以降、これまでに NHC 触媒による多くの酸化剤と求核剤が報告されてきた。NHC の場合、酸化剤には MnO_2[21]、Pd[22]、O_2[23](空気酸化)、電極酸化[24]、ニトロソアレーン[25]、アクリジン[26]、フェナジン[27]、アゾベンゼン[27]、TEMPO[28]、NCS[29]、キノン系酸化剤[30]など用いられ、求核試薬としてアルコール[27]、アミン[29]、チオール[31]、エナミン[32]、イリド[33]などを用いて反応開発が行われた。現在でもこの酸化手法を用いた種々の反応の報告が行われている。

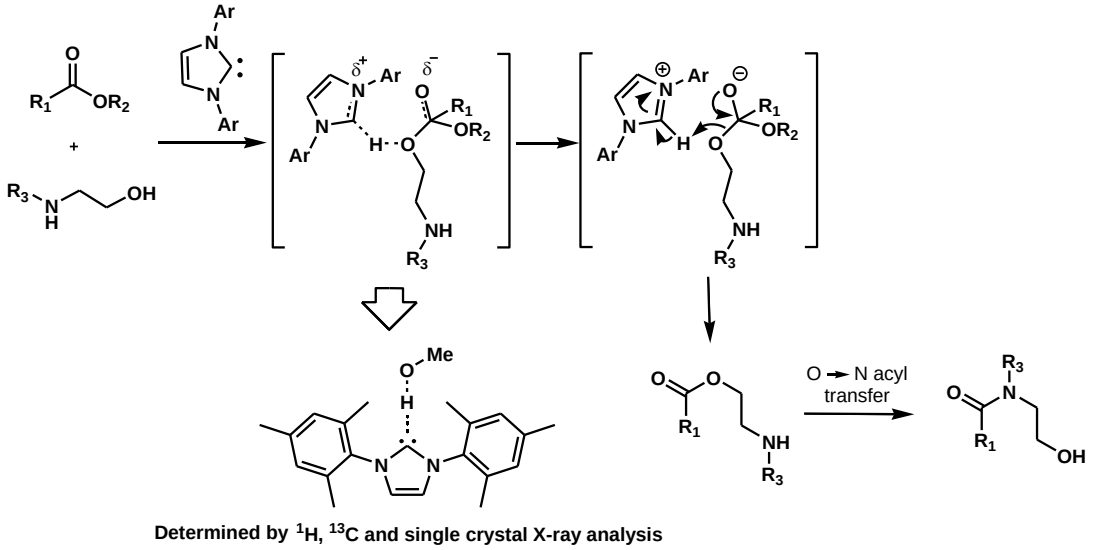
第 5 項. アルコールと NHC の相互作用

アルコール類と NHC の相互作用は主として、NHC がアルコールの①水素原子に作用することで活性化する、②酸素原子に作用して NHC のアルコール付加体を形成する、の 2 つが知られている。以下、これらについて言及する。

①. アルコールの活性化

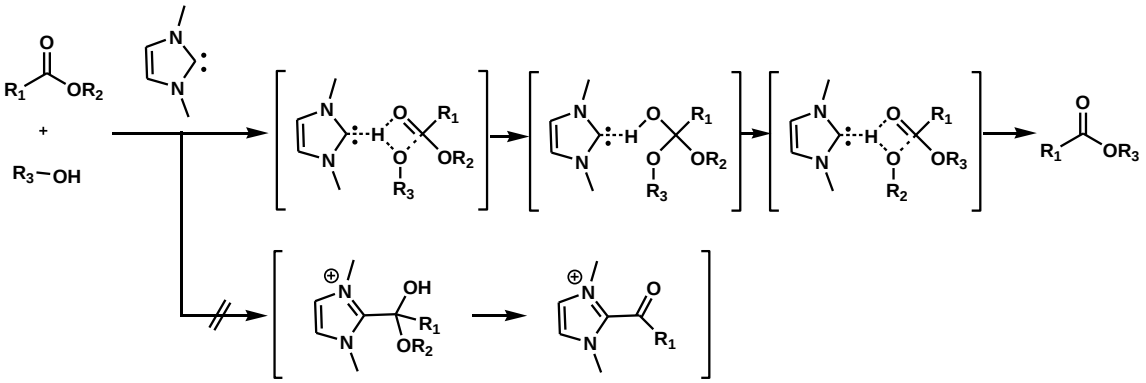
Nolan[34]、Hedrick と Wayouth[35]らは NHC 触媒によるアルコールとエステルのエステル交換反応を報告した。また、Movassaghi[36]らはアミノアルコールとエステルからアミドの合成を報告した。この際、アルコールと飽和型イミダゾール NHC による錯体形成が確認され

たことから、アルコールの水素原子を NHC が活性化してエステル化反応が進行した後、転移が起こる機構が推定された(Scheme 7)。



Scheme 7. NHC 触媒によるアミノアルコールとエステルからアミドの合成の機構と NHC のアルコール付加体の構造決定

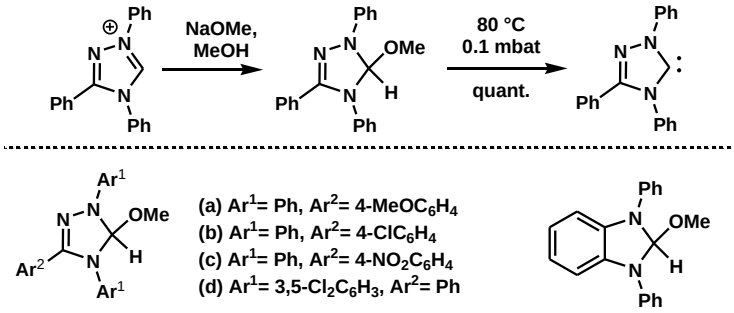
また、Hu[37] らは計算化学的手法で NHC によるエステル交換反応の反応機構を調べた(Scheme 8)。結果として、NHC がエステルのカルボニル炭素に求核攻撃をしてアシルカチオン等価体を経る機構よりも、NHC がアルコールを活性化することで進行する機構のほうがエネルギー的に好ましいことを明らかにした。



Scheme 8. Hu らの計算化学による NHC 触媒的エステル交換反応の反応機構

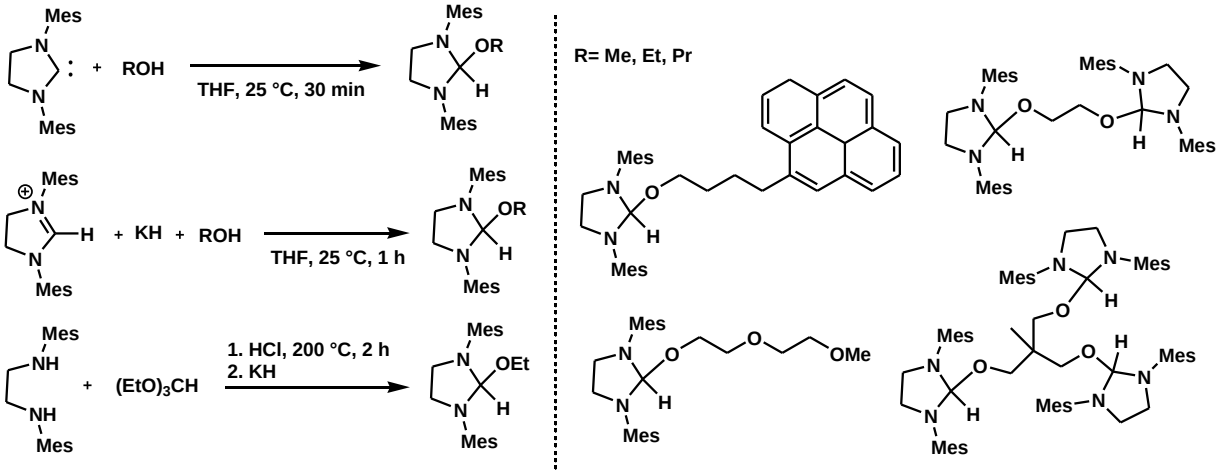
②. NHC のアルコール付加体の形成

1995 年に Enders[38] らは TPT とメタノールと反応させることで TPT のアルコール付加体を合成した。これは、塩基ではなく熱エネルギーを用いてカルベンを発生させる NHC 前駆体である。また、彼らは数種の NHC のアルコール付加体の合成を行った (Scheme 9)。



Scheme 9.Enders らによる NHC のアルコール付加型前駆体の合成

また、Hedrick[39] らはイミダゾール型カルベン前駆体として種々のアルコール付加体を 3 種類の手法で合成した(Scheme 10)。メタノール付加型 NHC 前駆体は ^{1}H, ^{13}C, X 線で構造決定を行った。

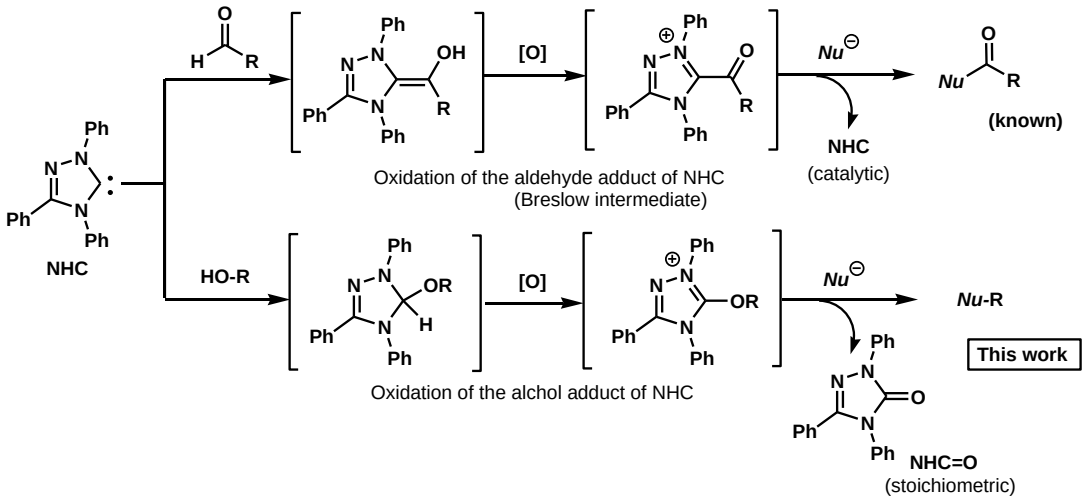


Scheme 10. Hedrick らによる NHC アルコール付加前駆体の合成

これらのアルコール付加体は比較的中性の条件や、高純度で単利可能な NHC としての用途で使用されているのみで、付加体自身が直接反応に関わった例は報告されていない。

第 6 項. 本研究の目的

第四章では NHC がウレアに酸化されることを駆動力とした不飽和結合の水素移動還元を報告した。また、本節では NHC がアルコールと安定な付加体を形成することと、NHC のアルデヒド付加体(Breslow 中間体)が酸化されることを述べた。これらから、NHC のアルコール付加体を酸化して水素原子をヒドリドとして脱離させる機構を考案した。この NHC-アルコール酸化体に求核剤を反応させることで縮合反応が進行してウレアが副生することが推定された(Scheme 11)。アルデヒドの酸化を経た反応とは異なり、この機構は NHC がウレアになることで失活してしまうので NHC を触媒ではなく反応試薬として用いる手法となる。



Scheme 11. NHC のアルコール付加体とアルデヒド付加体の酸化反応の比較

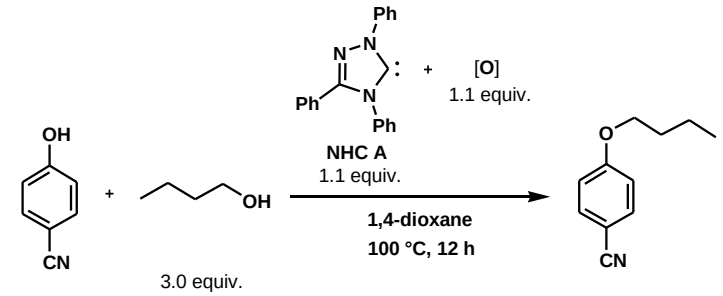
本反応は第四章で報告した NHC を還元剤として用いる手法の応用例であり、また NHC のアルコール付加体が反応に直接関与する初めての例である。この機構は光延反応のホスフィンを NHC に、アゾジカルボン酸ジエステルを別の酸化剤に変更した例であるとも考えられ、反応機構の類似が考察される。そこで、今回はこの NHC-アルコールの酸化を経た反応を実現させるともに、従来では合成手法の乏しいアルキルアリールエーテル類の合成を主体とした新規反応開発を行った。また NHC 特有の反応の探索を行い、詳細な反応機構を検討することで光延反応と比較を行った。

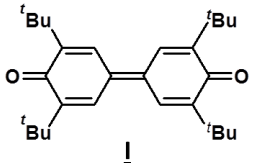
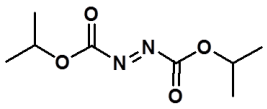
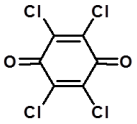
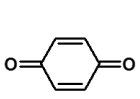
第 2 節　結果と考察(1). 反応条件の検討

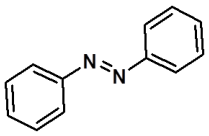
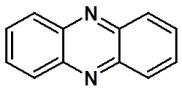
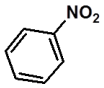
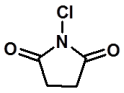
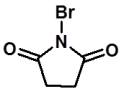
第 1 項. 酸化剤の検討

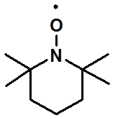
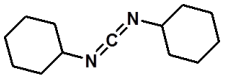
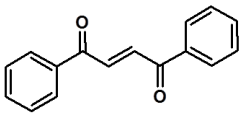
第 1 節、Scheme 11 で提示したコンセプトを達成するため、まず酸化剤の検討を行った。フェノール類に 4-ヒドロキシベンゾニトリル、アルコールに 3.0 当量の n-ブチルアルコールを用い、1.1 当量のトリアゾール型トリフェニル(TPT)、NHC **A** と種々の酸化剤を用いて 1,4-ジオキサンを溶媒として、100℃、12 時間加熱した(Table 2)。この反応条件は後の検討結果を参考にして、比較的高温かつ長時間の条件とした。酸化剤 **I**~**X** に関しては Breslow 中間体の酸化に用いられた、NHC と共存可能であるものを選択した。

Table 1. NHC によるアルコールとフェールの縮合反応：酸化剤の検討 [a]



Oxidant [O]	 **I**	 **II**	 **III**	 **IV**
Yield (%)	77	61	0	0

Oxidant [O]	 **V**	 **VI**	 **VII**	 **VIII**	 **IX**
Yield (%)	> 5	40	14	0	0

Oxidant [O]	 **X**	 **XI**	 **XII**	***none***
Yield (%)	54[b]	0	0	0

[a]4-hydroxybenzonitrile: 0.22 mmol, n-butyl alcohol: 0.66 mmol. NHC A: 0.24 mmol, oxidant [O]: 0.24 mmol, 1,4-dioxane: 0.6 mL

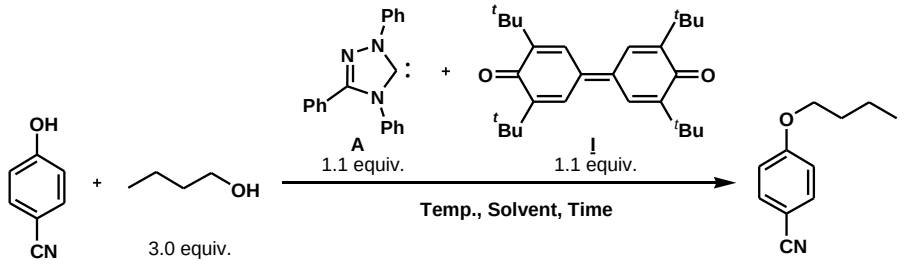
[b]Isolated yield [c]2.2 equiv alent (4.4 mmol) relative to 4-hydroxybenzonitrile.

検討の結果、嵩高い置換基を持つキノン I を用いると目的のアルキルアリールエーテルが単離収率 77%で得られた。アゾジカルボン酸ジイソプロピル II やフェナジン VI、ニトロキシドフリーラジカル X などでも反応の酸化剤でも進行が確認された。アゾジカルボン酸ジエステル II での反応達成は、光延反応においてホスフィンの代わりに NHC を用いたものに相当する。しかしながらベンゾキノン III やクロラニル IV などの他のキノン類、NCS VIII、NBS IX の酸化剤では進行しなかった。また、酸化剤を用いない場合、目的物は生成しなかった。加えて、過去の NHC と水による水素化反応の適応基質である化合物 IX や X を酸化剤の代わりに用いても反応は進行しなかった。

第 2 項. 反応条件の検討

次に、酸化剤と NHC をそれぞれ I と A に固定して反応温度、反応時間、溶媒を変えて検討を行い最適条件の探索を行った(Table 2)。

Table 2. 反応溶媒、時間、温度の検討



Entry	Solvent	Temp.(℃)	Time(h)	Yield[a] (%)
1	1,4-dioxnane	80	8	79
2	THF	65	8	51
3	Toluene	80	8	60
4	1,2-Dichloroethane	80	8	44
5	CH_3CN	80	8	89
6	CH_3CN	80	4	68
7	CH_3CN	60	24	64
8	CH_3CN	0	48	0
9	CH_3CN	100[b]	8	94
10[c]	CH_3CN	80	8	80

[a]Isolated yield, [b]Heated by microwave irradiation.1.0 equiv of *n*-BuOH was used.

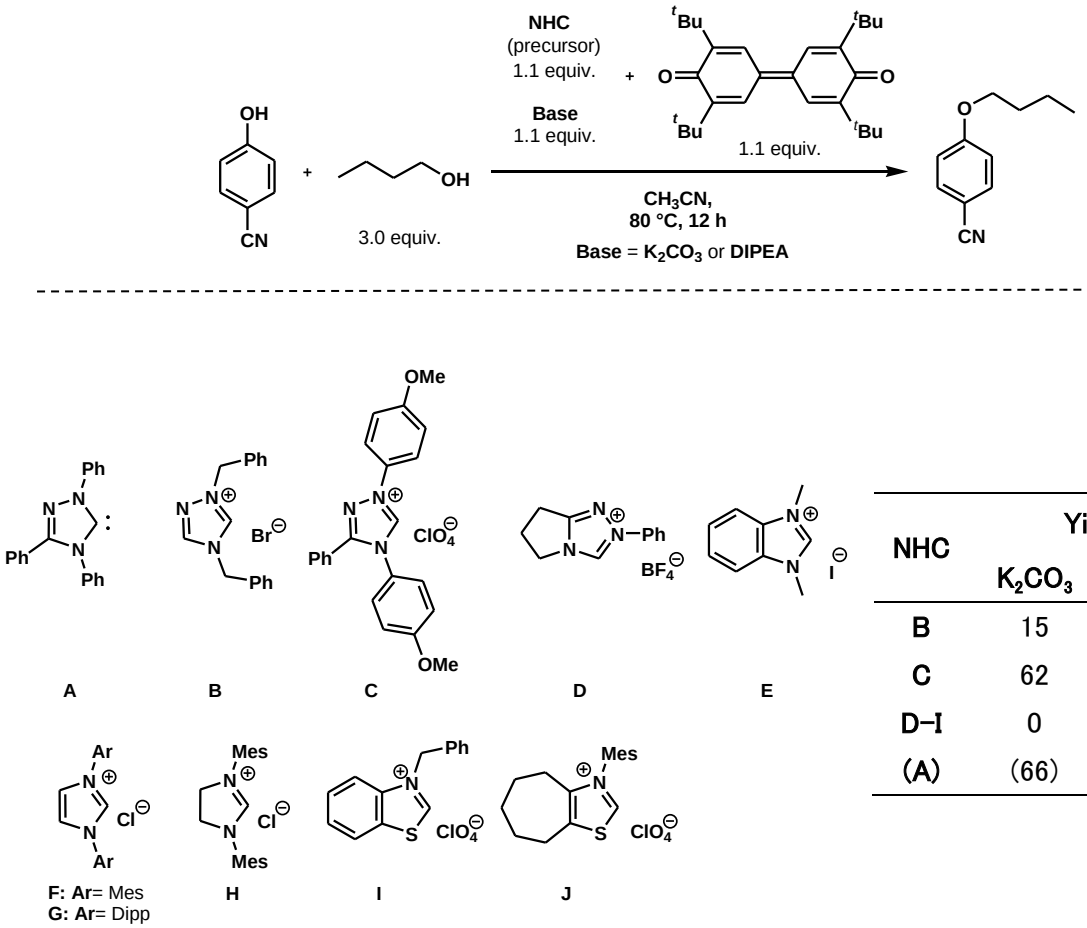
Table 1 と同様の 1,4-ジオキサン溶媒下、80℃で 8 時間反応を行うと収率 79%で目的のアルキルアリールエーテルを得た(entry 1)。反応温度や時間を少し下げても収率に変化がみら

れなかった。反応溶媒を変えて溶媒効果を調べたところ、極性溶媒であるアセトニトリルを用いた場合単離収率 89%で目的物の生成を確認した(entry 5)。加えて、反応時間を 4 時間に短くすることや反応温度を 60℃に下げることは収率の低下に繋がった(entries 6 and 7)。反応温度を 0℃に下げると反応は進行しなくなった(entry 8)。これらの結果から、この反応は長い反応時間と高い反応温度が好ましいことが分かった。また、フェノールと等モル量の *n*-ブチルアルコールを用いても反応は高収率で進行した(entry 10)。

第 3 項. NHC の検討

次に、種々の NHC を検討した(Table 3)。トリアゾール、イミダゾール、チアゾール型 NHC 前駆体を用いてアセトニトリル溶媒下で 80℃、12 時間反応を行った。NHC 前駆体を活性化するために 2 種類の弱塩基を用いてそれぞれ検討を行った。

Table 3. NHC の検討



NHC	Yield[a]	
	K_2CO_3	DIPEA
B	15	0
C	62	0
D–I	0	0
(A)	(66)	(67)

[a]Isolated yield,

DIPEA: N,N-diisopropylethylamine, Mes: 2,4,6-trimetylphenyl, Dipp: 2,6-diisopropylphenyl

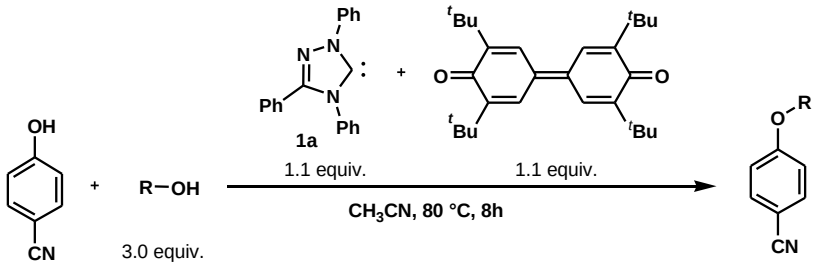
まず、塩基が反応系に及ぼす作用について調べた。Table 1 や Table 2 で用いたトリアゾール型トリフェニル NHC **A** を用いて、塩基存在下で反応を行った。NHC **A** は炭酸カリウムとジイソプロピルエチルアミンの存在下では反応収率の低下はみられたが、反応が進行していることを確認した。次に、種々の NHC**B-J** の検討を行った。結果としては、**A** に類似の構造を持つ NHC**B** と **C** で塩基に炭酸カリウムを用いた場合それぞれ目的物が 15%、62%で得られた。しかしながら、立体障害が大きく NHC の求核性の低い **C** や、縮環型トリアゾール構造の **D**、ほかのイミダゾール、チアゾール型の NHC については目的物が生成しなかった。加えて、ジイソプロピルエチルアミンを塩基に用いた場合、**B** や **C** についても反応が進行しなかった。

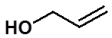
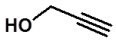
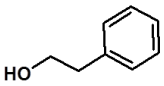
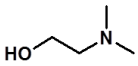
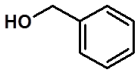
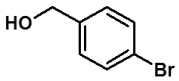
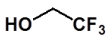
第 3 節　結果と考察(2). 反応基質の適用範囲

第 1 項. アルコールの検討

次に反応基質の適用範囲について検討した。2 級、3 級、ベンジルアルコールなど種々のアルコールを用い、Table 2 における最適条件下で反応を行った(Table 4)。

Table 4. アルコール類の適用範囲



R-OH	Product yield[a] (%)	R-OH	Product yield[a] (%)
	76		93
	0		43
	63		0
	78		0
	63		0

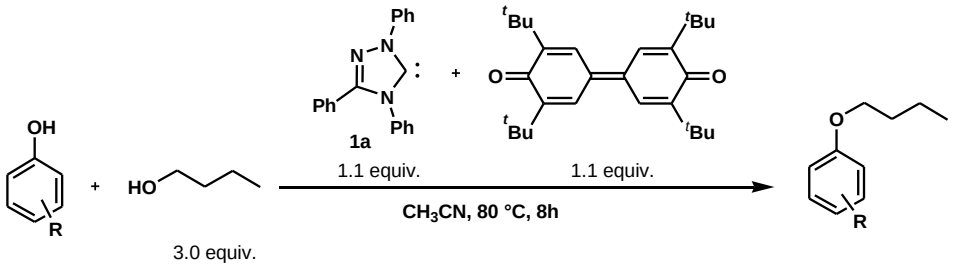
[a]Isolated yield

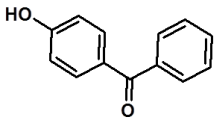
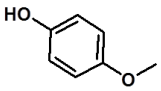
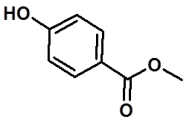
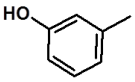
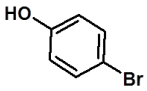
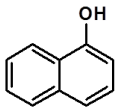
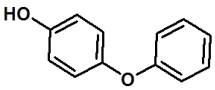
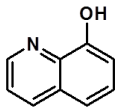
2 級アルコールであるイソプロピルアルコールは比較的高収率で反応したが、3 級アルコールの tert-ブチルアルコールは目的物が生成しなかった。ベンジルアルコールやアリルアルコール、プロパルギルアルコールでも選択的な反応が進行したが、アミノプロピルアルコールや N,N-ジメチルアミノエタノールなど、立体障害の低いアミン類を持つアルコールでは反応が進行しなかった。

第 2 項. フェノールの検討

フェノール類の検討を行った(Table 5)。Table 4 と同様の反応条件で種々の電子吸引性基、供与性基を持つものや、立体障害の大きいナフトール類を用いてそれぞれ検討を行った(Table 5)。

Table 5. フェノール類の適用範囲



R-OH	Product yield[a] (%)	R-OH	Product yield[a] (%)
	96		33
	84		24[b]
	57[b]		0
	56		0

[a]Isolated yield. [b]^{1}H NMR yield.

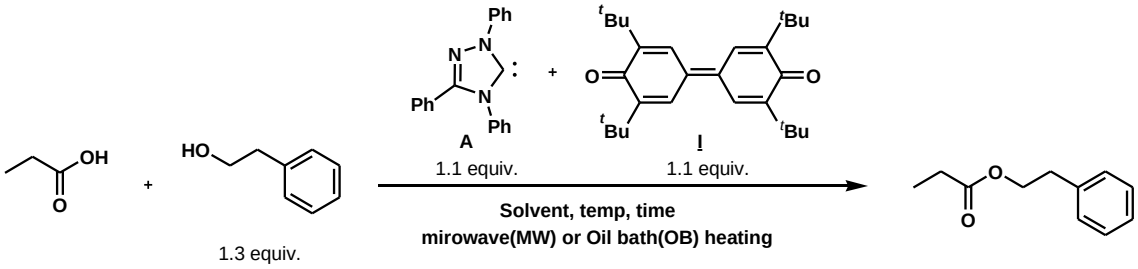
ナフトール類以外では反応が進行した。特に、電子吸引基を有するフェノール類において高収率な反応が進行した。

第 3 項. カルボン酸を用いたエステル合成反応

次に、カルボン酸を求核剤として用いてエステルの合成を行った。まず、プロピオル酸とフェネチルアルコールを用いて反応条件の検討を行った（Table 6）。1,4-ジオキサン溶媒で 120℃、8 時間の反応で、最大収率 60%で目的のエステルが合成された。また、種々のカルボン酸からエステル類が中程度の収率で得られた（Scheme 12）。p-ニトロ安息香酸を用いた場合エステル化反応は進行しなかった。

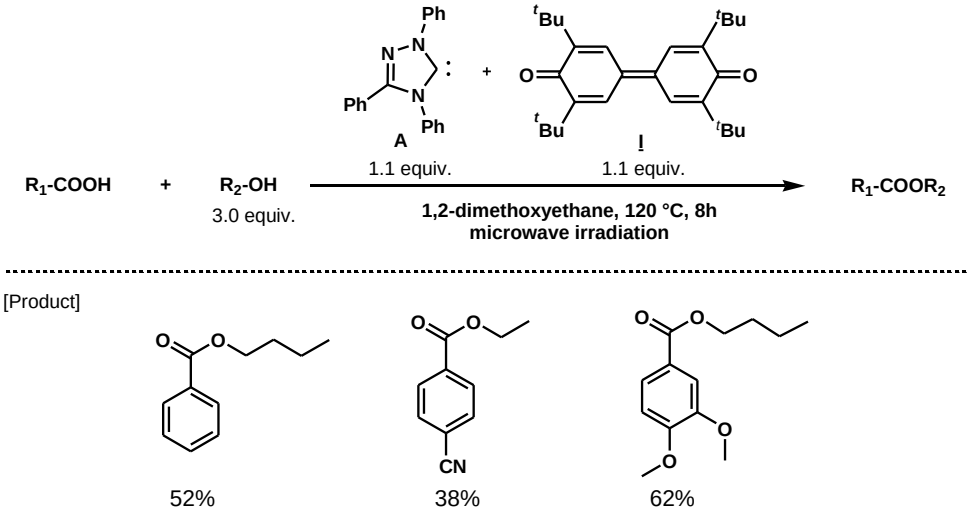
また、フタルイミドやアミン、活性メチレンなどを他の求核剤として用いて反応を行ったが、目的の縮合反応は進行しなかった（Figure 3）。

Table 6. プロピオル酸とフェネチルアルコールの縮合反応



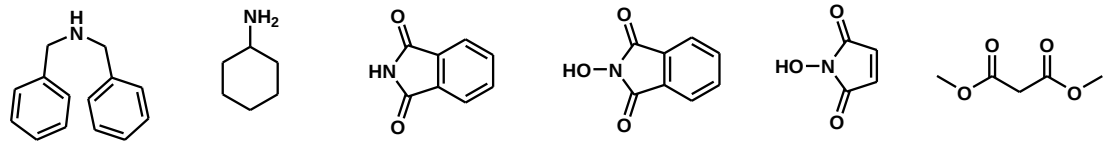
entry	solvent	temp (℃)	time (h)	method	yield[a] (%)
1	CH_3CN	80	12	OB	50
2	CH_3CN	150	2	MW	41
3	CH_3CN	120	6	MW	48
4	1,4-dioxane	120	12	MW	60

[a]Isolated yield.



*Isolated yield.

Scheme 12. 種々のカルボン酸とアルコールによるエステル合成

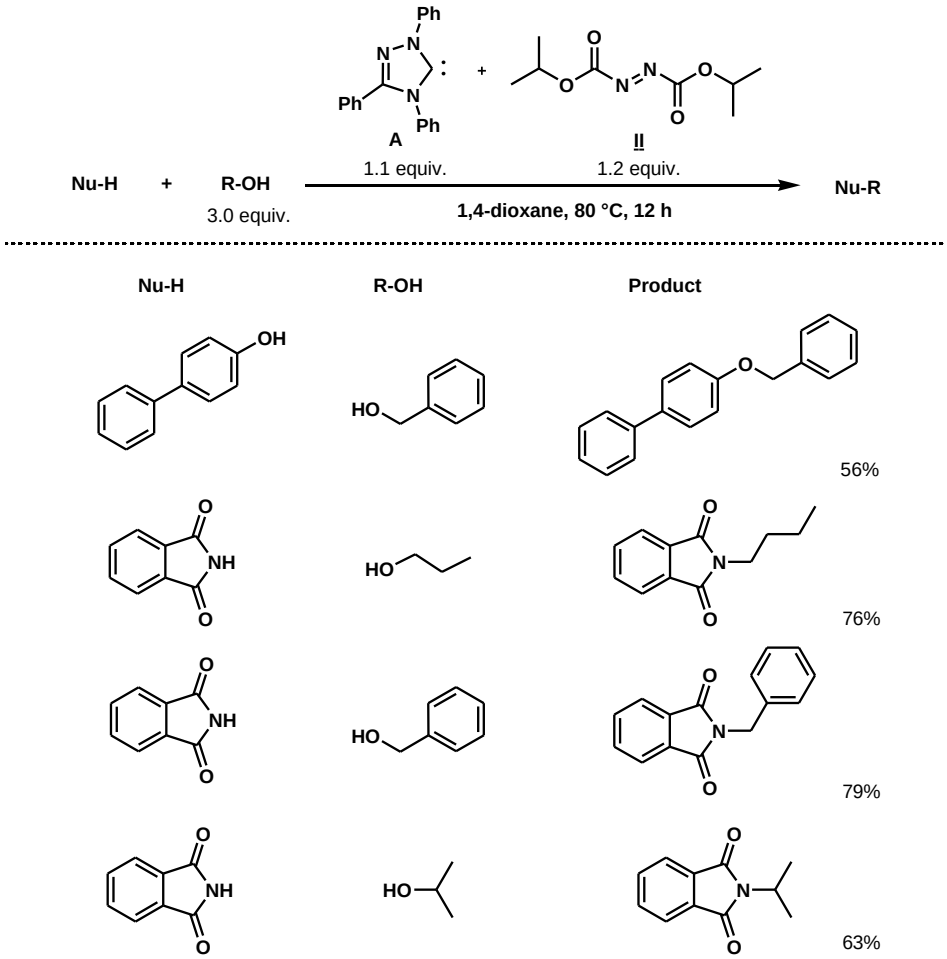


*NHC **A** + Oxidant **I**, in 1,4-dioxane, at 80℃, for 8h.

Figure 3. 反応の進行が確認されなかった他の求核剤

第 4 項. アゾジカルボン酸ジイソプロピルを酸化剤に用いた反応

アゾジカルボン酸ジイソプロピルを酸化剤に用いた反応に関しても検討を行った。適用可能な求核剤の調査を行った(Scheme 13)。

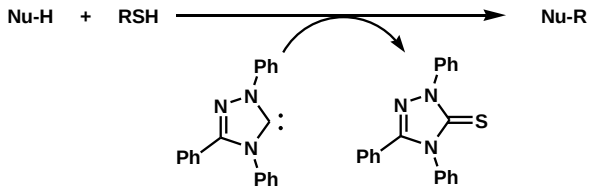


Scheme 13. アゾジカルボン酸ジイソプロピルを酸化剤に用いた反応

キノン系酸化剤 I では反応が進行しなかったフタルイミド類で反応の進行が観察された。しかしながら、Figure 3 に記されているようなアミンや活性メチレン類では反応が進行しなかった。

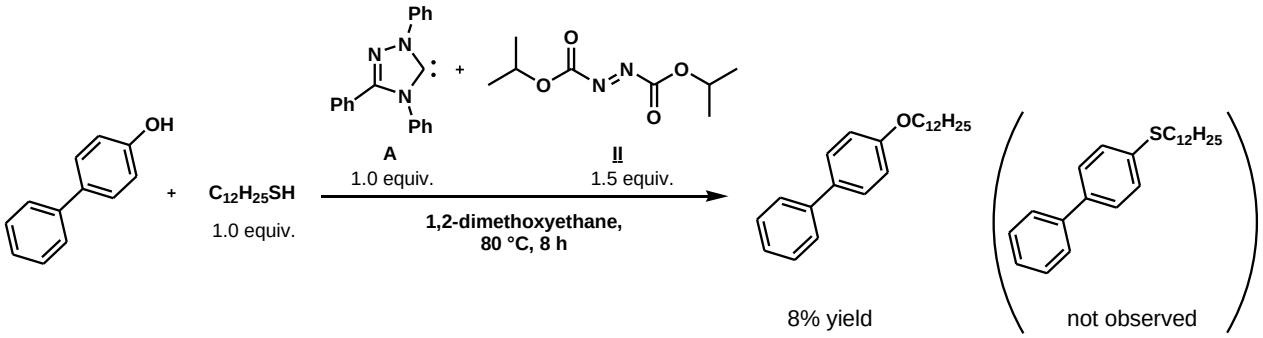
第 5 項. アルコールの代わりにチオールを用いた反応

NHC は硫黄と反応してチオウレアを形成することが知られている[40]。そこから NHC と硫黄原子の親和性が高いことを推定し、NHC がチオウレアになることを駆動力とした縮合反応の開発を行った(Scheme 14)。

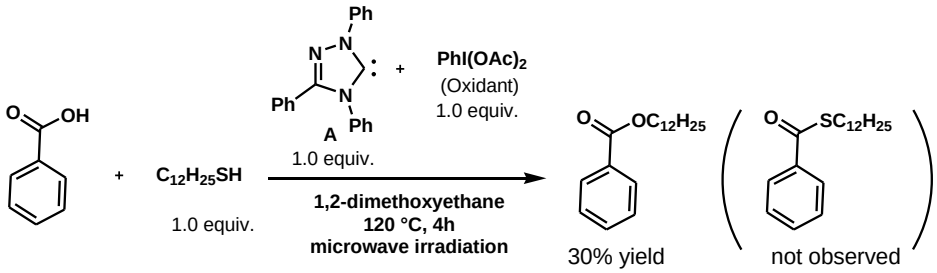


Scheme 14. NHC がチオウレアを形成することを駆動力とした反応

4-フェニルフェノールとドデカンチオールを用い、NHC **A** とアゾジカルボン酸ジイソプロピルを組み合わせて反応を行ったところ、収率 8%ではあるが目的のエステルが合成された（Scheme 15）。また、安息香酸とドデカンチオールの反応では、超原子価ヨウ素酸化剤を用いた場合に目的のエステルの合成が確認された（Scheme 16）。このエステル化反応はアゾジカルボン酸ジイソプロピル II を酸化剤に用いた場合でも進行した。これらの反応ではチオールやチオエステルは確認されなかった。



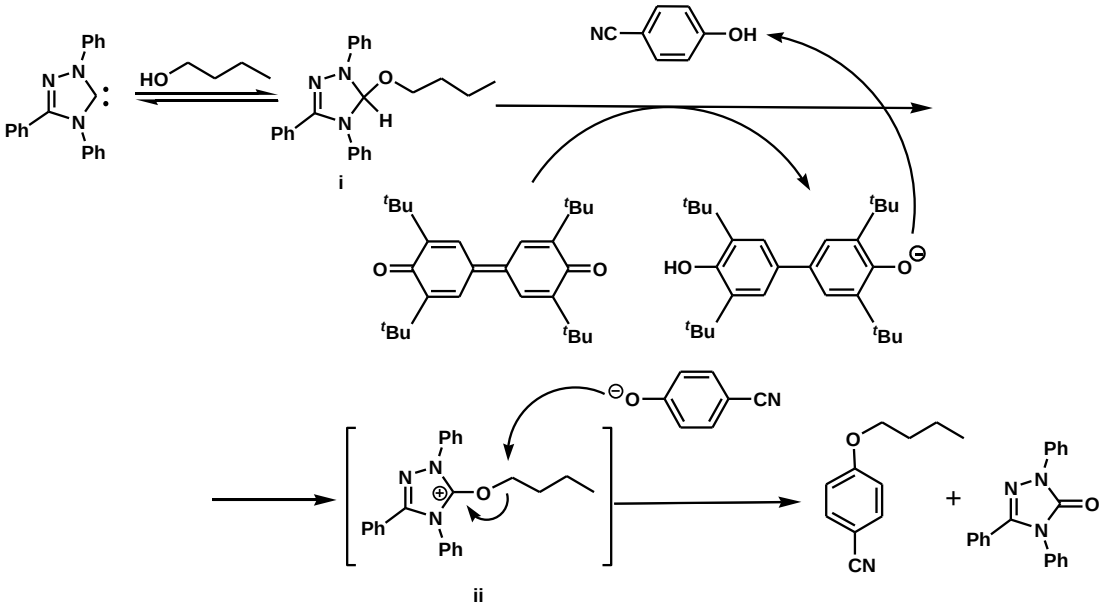
Scheme 15. フェノール類とチオールからのアルキルアリールの合成



Scheme 16. カルボン酸とチオールからのエステルの合成

第 4 節　反応機構の考察

反応機構は次のように考察された(Scheme 17)。

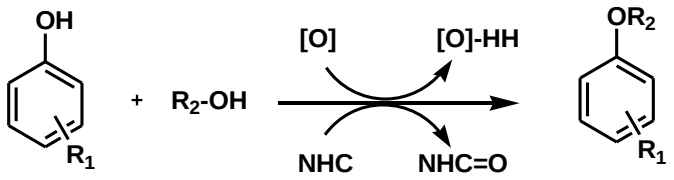


Scheme 17. 予想される反応機構

まず、NHC がアルコールと反応してアルコール付加体 i を形成する。これが酸化剤により酸化される(ヒドリドとして水素原子が引き抜かれる)ことで中間体 ii を形成する。この中間体のアルコール由来の炭素をフェノキシドが求核攻撃を行うことで目的のアルキルアリールエーテルと副生成物であるウレアが合成される機構である。

Scheme 13 のアゾジカルボン酸類を用いた反応については、適用基質が異なることなどの要因から、光延反応と同様(Scheme 2)の NHC とアゾジカルボン酸が反応して開始される反応機構も考えられた。

第 5 節　結論



NHC と酸化剤を組み合わせることで、光延反応型の縮合反応を見出した。トリアゾール型 NHC とキノン、アゾジカルボン酸、TEMPO などの酸化剤を組み合わせることで、アルコールとフェノール類からアルキルアリールエーテルの合成を最大 94%の収率で達成した。

この反応は 2 級アルコールやアリルアルコールを用いた場合でも進行し、電子吸引性のフェノールが適していることが分かった。また、カルボン酸とアルコールによるエステル化反応の進行も確認され、アゾジカルボン酸ジエステル類を酸化剤として用いた場合はフタルイミドが求核剤として反応しアルキル化反応が進行した。

チオールをアルコールの代わりに用いた場合、少量ながらもエーテルやエスエル化反応が進行した。この反応は光延反応では報告がないものである。

反応機構は NHC に付加したアルコールが酸化されることで進行する反応であることが推定された。詳細は異なるが、最後の反応段階は光延反応と類似していることが推定された。

第 5 節　実験項

すべての反応は窒素雰囲気下で行った。

・反応試薬

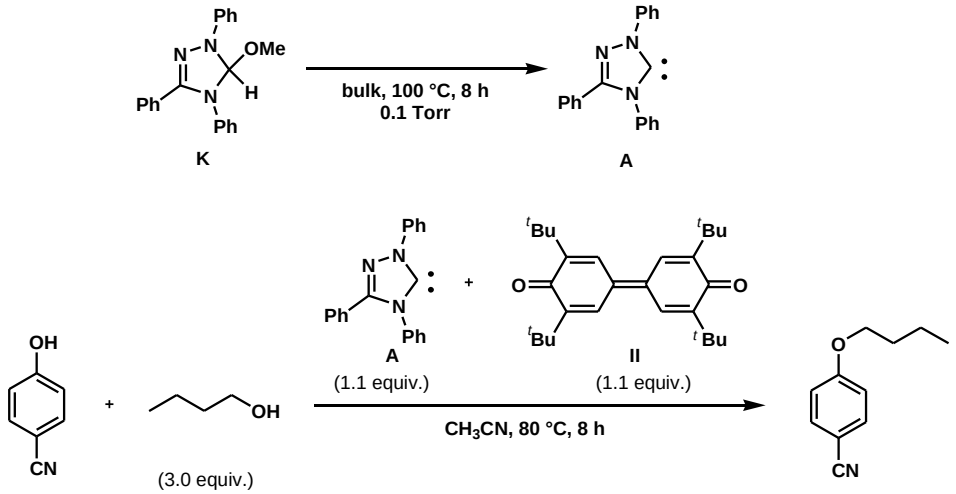
NHC 前駆体は過去の文献を参考にして合成した(**A**[38], **B**[41], **C**[42], **E**[43], **F**[44] **G**[44], **H**[44], **J**[45] ,**K**[38])。酸化剤 **I** は文献 46 を参考にして合成した。1,2-ジクロロエタン、ジイソプロピルエチルアミン、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、フェネチルアルコールは CaH_2 で減圧蒸留した。1,4-ジオキサン、アセトニトリル、2-プロパノールは CaH_2 で蒸留した。ベンジルアルコール、*m*-クレゾール、プロピオル酸は減圧蒸留で精製した。4-ヒドロキシベンゾニトリルは酢酸エチルとヘキサンで再結晶を行った。ヒドロキノンは昇華精製を行った。無水トルエン、無水テロラヒドロフラン、無水エタノールは関東化学で、アゾジカルボン酸ジイソプロピルは 40%トルエン溶液のものを東京化成工業からそれぞれ購入して用いた。その他の試薬は精製操作を行わずに使用した。

反応装置、測定装置

マイクロ波照射には Biotage Initiator 2.5 instrument を用い、表面センサにより反応温度を測定した。この装置は以下の設定で使用した。[prestirring: off, absorption level: nomal, fixed hold on time: on]

^{1}H NMR と ^{13}C NMR スペクトルは Bruker Avance III HD (400 MHz for ^{1}H and 100 MHz for ^{13}C)で測定した。^{1}H と ^{13}C NMR スペクトルの化学シフト値はそれぞれ TMS 内部標準(0.0 ppm for ^{1}H)、クロロホルム-d(77.16 ppm for ^{13}C)を用いて設定した。ESI-MS、ESI-MS/MS は SYNAPT G2 HDMS (Waters 社製, キャピラリー電圧：2.7 KV、イオン源温度：80 ℃、検出温度：150 ℃, 溶媒：メタノール)を用いて測定した。赤外分光装置は JASCO FT/IR-460 Plus spectrometer を用いた。薄層クロマトグラフィーは TLC Silica gel 60 F_{254} Merck KGaA を用いた。

NHC と酸化剤によるアルキルアリールエーテル結合の合成（Table2, entry 5）



二口試験管にトリアゾール型トリフェニル NHC 前駆体 **K** (80 mg, 0.24 mmol)を加えて 100℃、減圧状態で 10 時間加熱して NHC **A** を得た。その系にアセトニトリル（0.6 mL)、p-シアノフェノール（26 mg, 0.22 mmol)、n-ブチルアルコール（49 mg, 0.66 mmol)を加えて 3 分室温で撹拌した。その後、酸化剤 **II** (98 mg, 0.24 mmol)を加えて 80℃で 8 時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル ： ヘキサン= 1：20、R_f= 0.2)で精製することで 4-buthoxybenzonitrile(34 mg, 0.20 mmol, 透明液体)を単離収率 89%で得た。^{1}H、^{13}C NMR、MS、IR は文献 47 を参照。

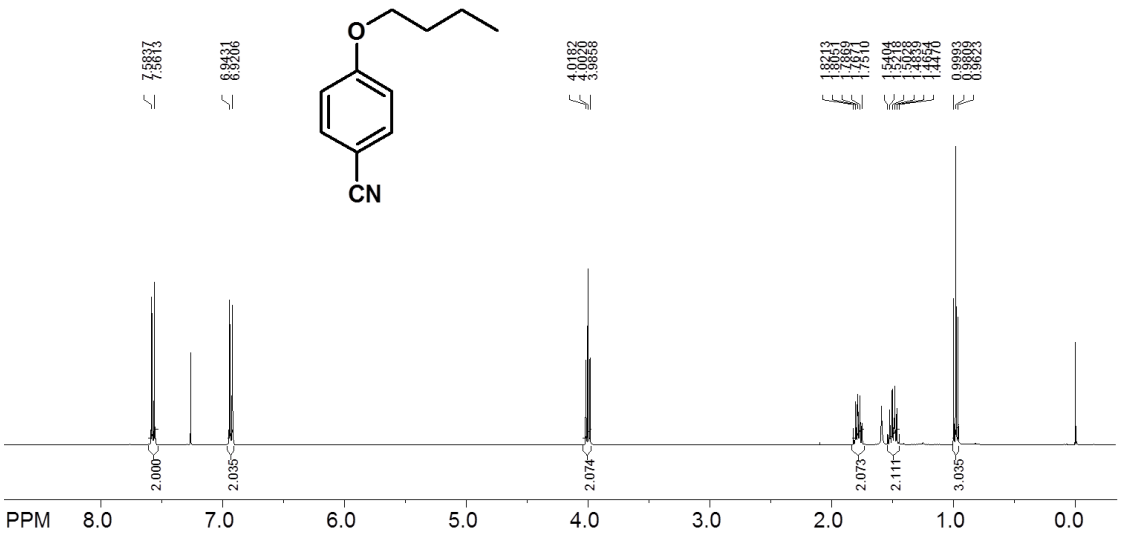


Figure 4. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

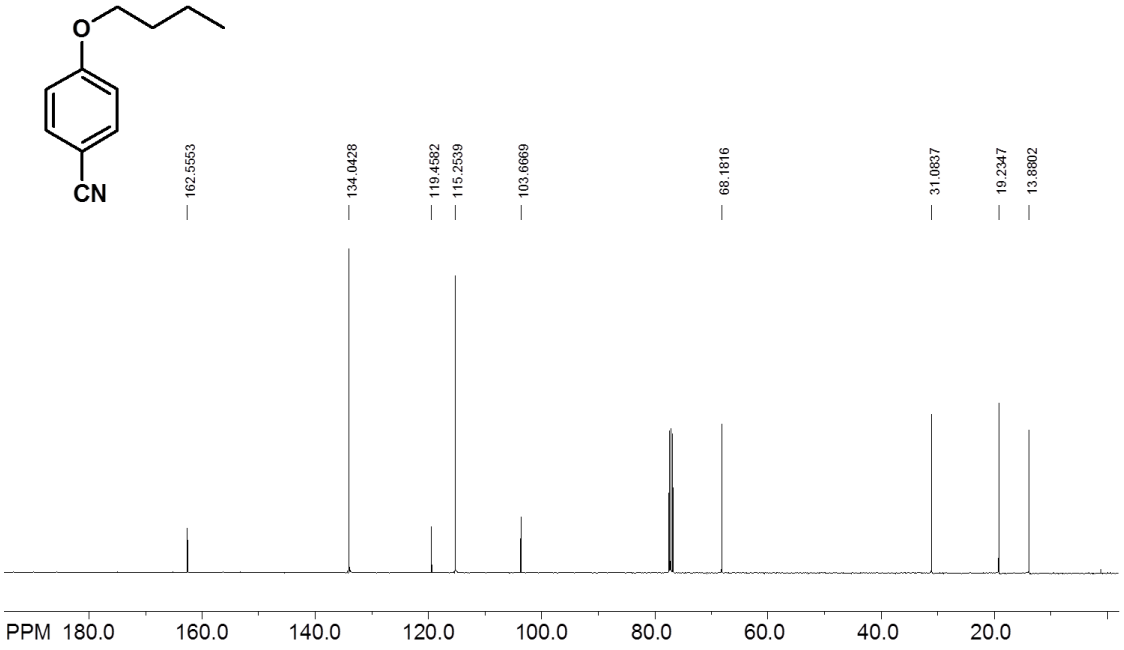
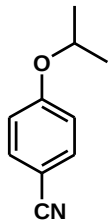


Figure 5. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

第 2 章. 反応基質の検討

4-Isopropoxybenzonitrile



透明液体、27 mg、0.17 mmol、単離収率 76%。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル ： ヘキサン= 1：20、R_f= 0.2)で精製。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.36 (d, 6H, *J*= 6.0 Hz, C*H*$_3$), 4.62 (sept, 1H, *J*= 6.0 Hz, C*H*), 6.91 (d, 2H, *J*= 8.9, *Ph*), 7.57 (d, 2H, *J*= 8.9, *Ph*). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 21.9, 70.5, 103.4, 116.1, 119.5, 134.1, 161.5. HRMS (ESI) *m*/*z*: calcd for $C_{10}H_{11}NO$ $[M+Na]^+$ 184.0733, found 184.＊＊＊＊. IR (NaCl, cm^{-1}): 2963, 2224, 1605, 1506, 1260, 1103, 1260, 799, 701

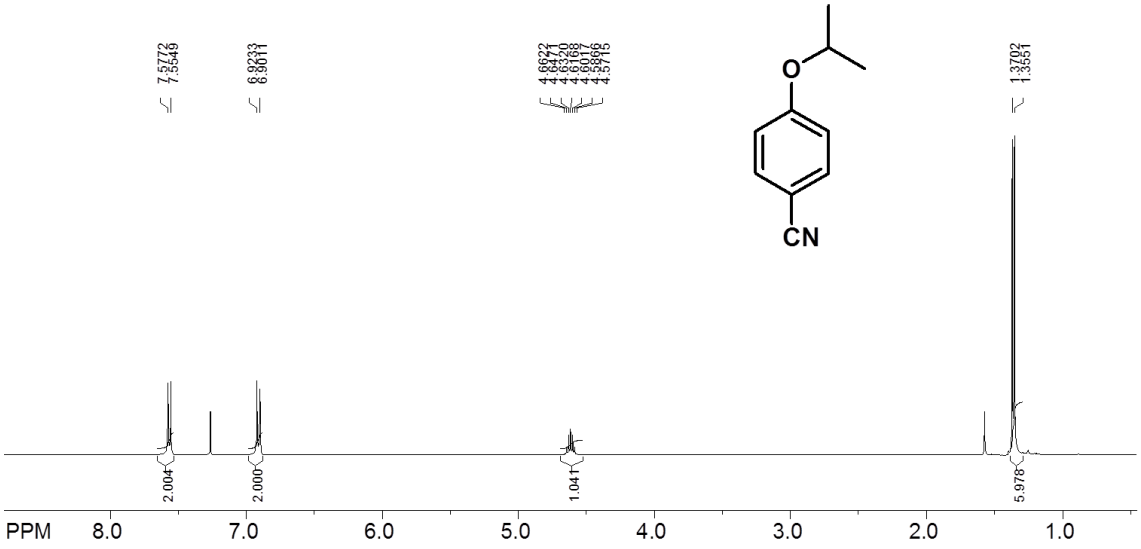


Figure 6. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

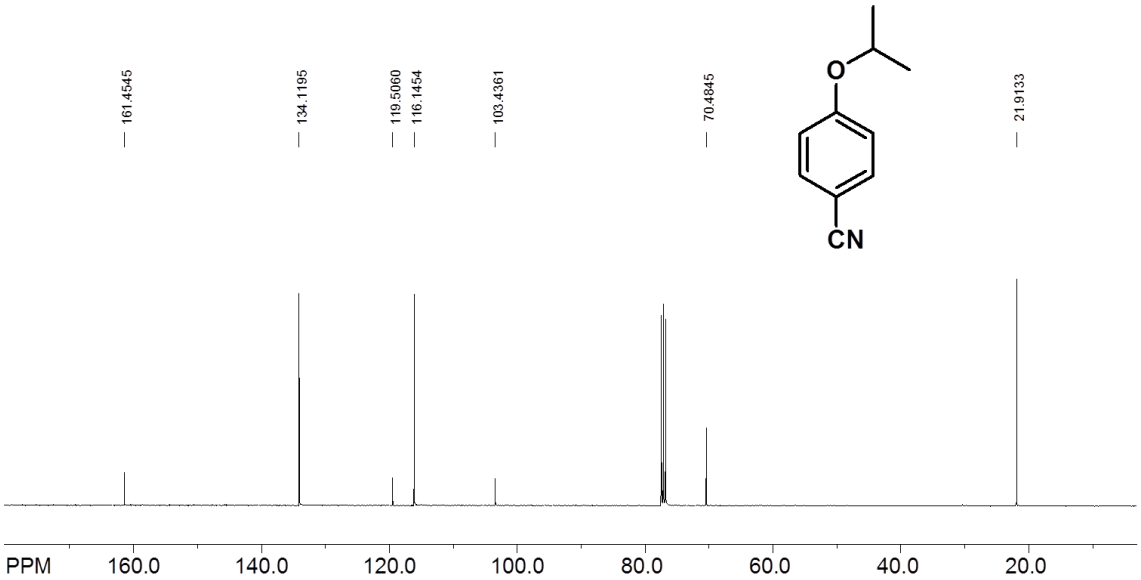
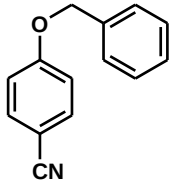


Figure 7. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

4-(Phenylmethyl)benzonitrile[48]



透明液体、36 mg、0.17 mmol、単離収率 78%。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル ： ヘキサン= 1：20、R_f= 0.2)で精製

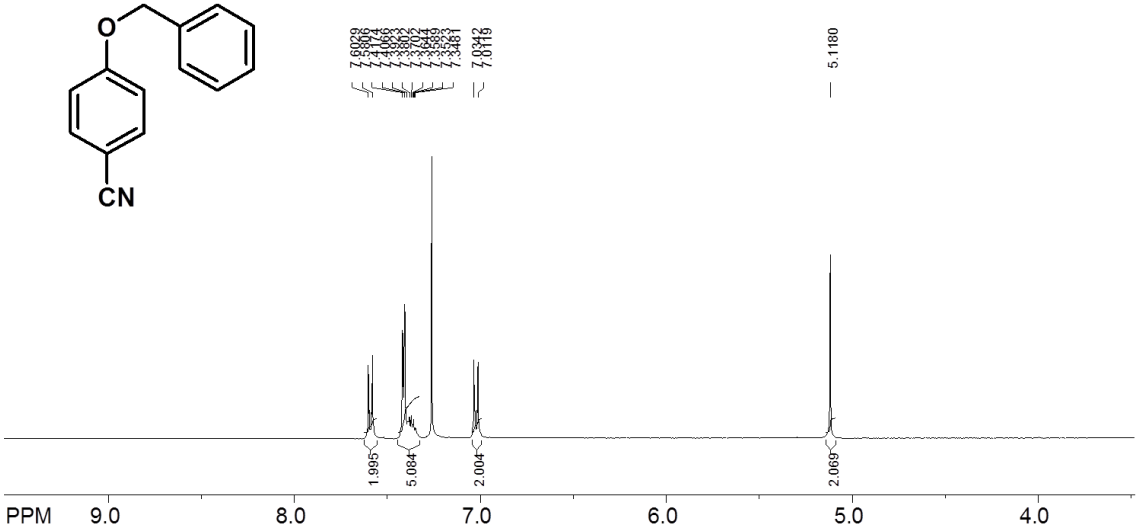


Figure 8. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

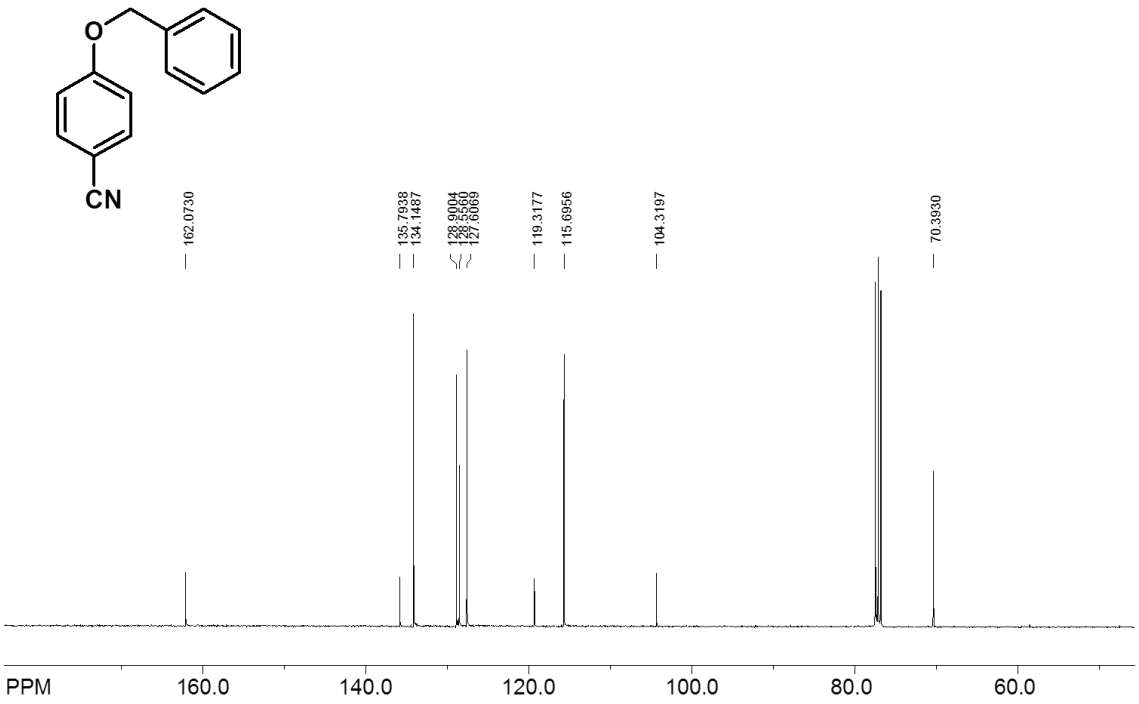
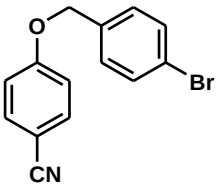


Figure 9. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

4-(4-bromobenzyl)benzonitrile



白色固体、39 mg、0.13 mmol、単離収率 61%。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル ： ヘキサン= 1：20、R_f= 0.2)で精製。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.06 (s, 2H, CH_2), 6.99 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, *Ph*-CN), 7.28 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz, *Ph*-Br), 7.53 (d, *J*= 8.2 Hz, *Ph*-Br), 7.59 (d, *J*= 8.8 Hz, *Ph*-CN). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 69.6, 104.5, 115.6, 119.2, 122.5, 129.2, 132.0, 134.2, 134.5, 161.7. HRMS (ESI) *m/z*: calcd for $C_{14}H_{10}BrNO$ $[M+Na]^+$ 286.9946, found 286.＊＊＊＊. IR (KBr, cm^{-1}): 2924, 2853, 2223, 1602, 1506, 1240, 1172, 1039, 1101, 835, 811

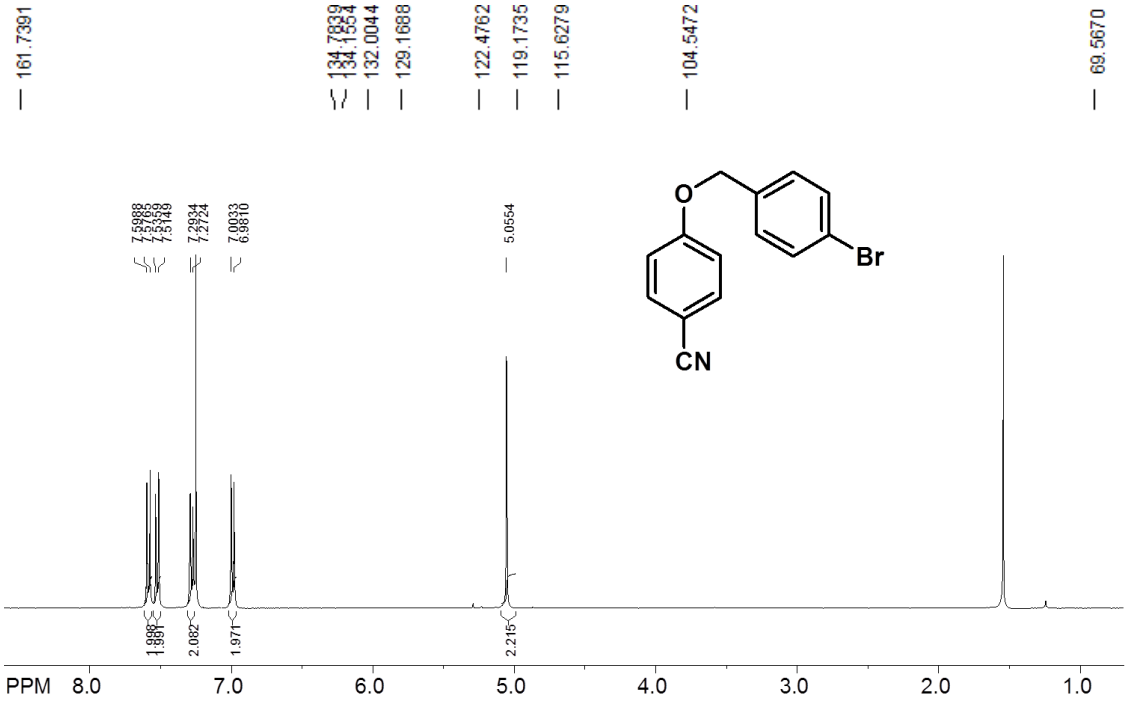


Figure 10. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

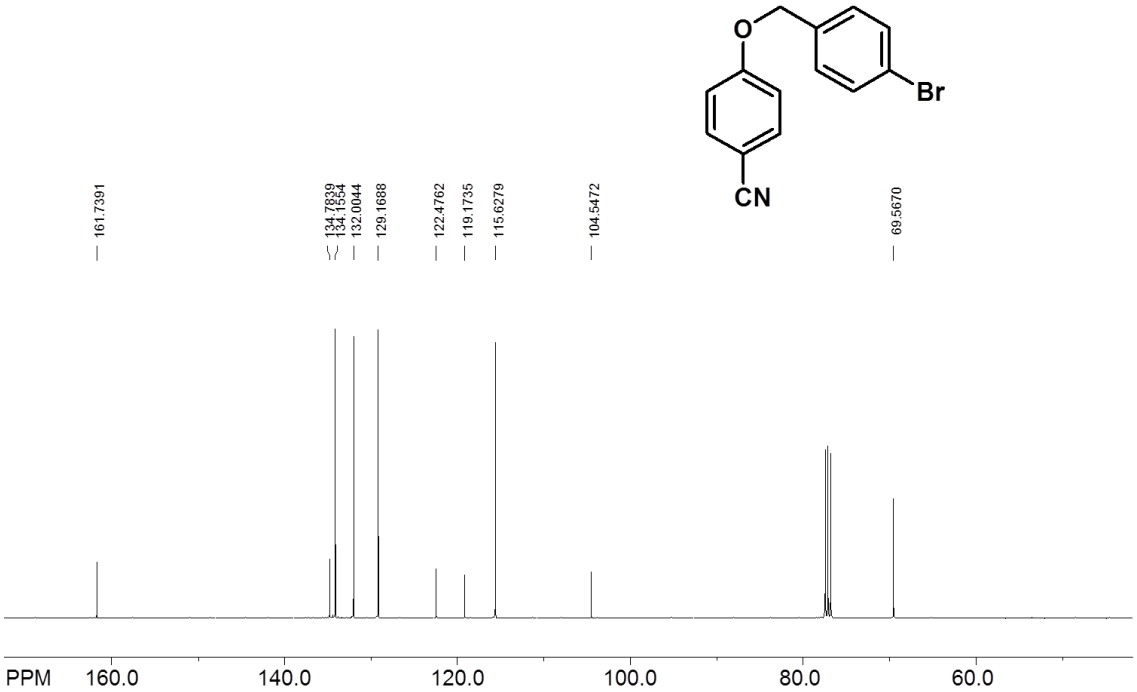
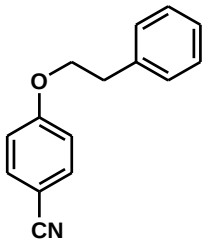


Figure 11. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

4-(phenethyloxy)benzonitrile



透明液体、31mg、0.14 mmol、単離収率 63%。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル ： ヘキサン= 1：20、R_f= 0.2)で精製。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.12 (t, 2H, *J*= 7.2 Hz, Ph-C*H*$_2$), 4.21 (t, 2H, *J*= 7.2 Hz, -O-C*H*$_2$), 6.93 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, *Ph*-CN), 7.24-7.35 (m, 5H, *Ph*), 7.57 (d, 2H, J= 8.8 Hz, *Ph*-CN). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 35.6, 69.0, 104.0, 115.3, 119.3, 126.8, 128.7, 129.1, 134.1, 137.6, 162.2)

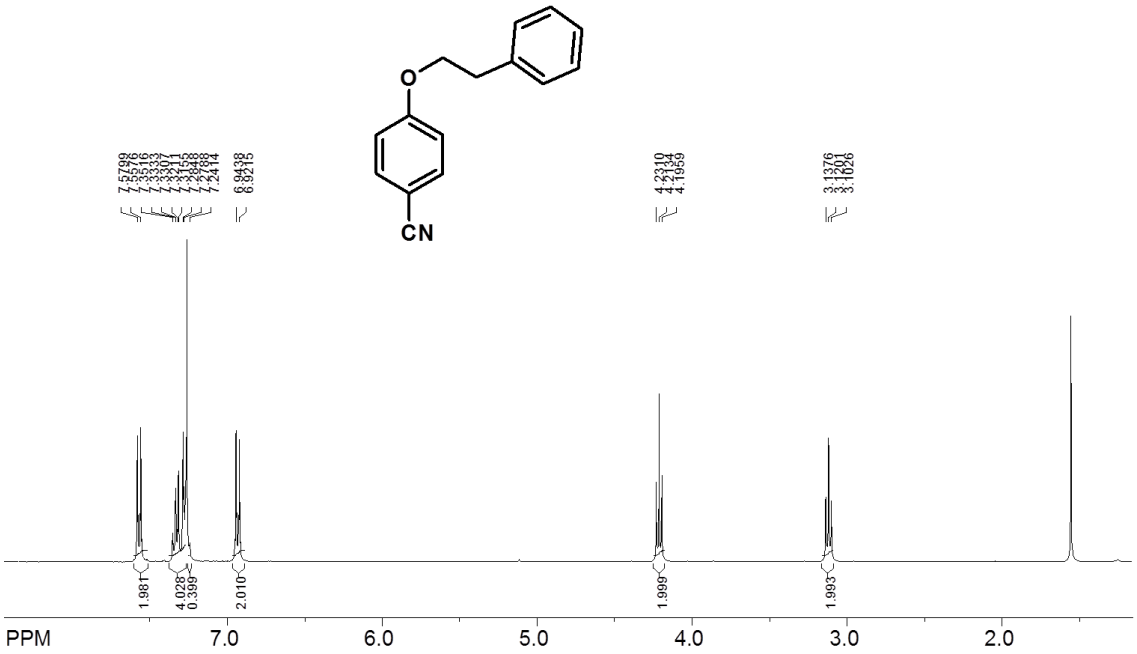


Figure 12. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

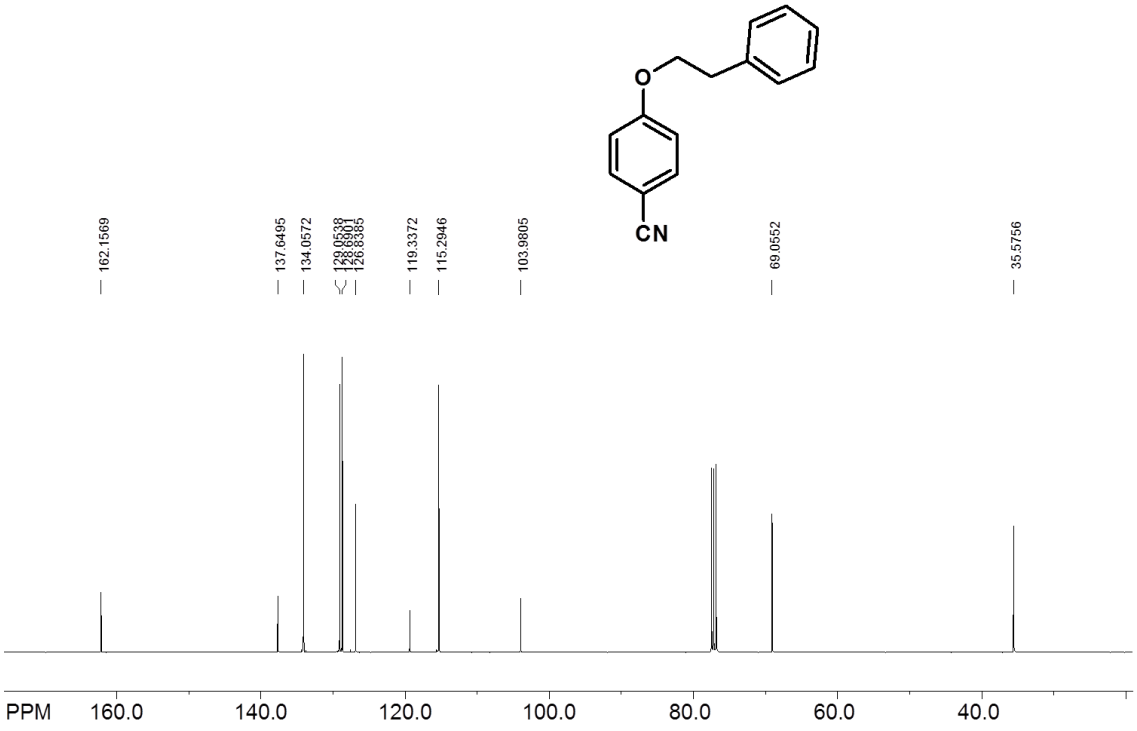
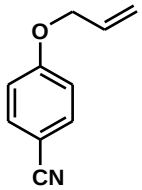


Figure 13. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

4-(prop-2-en-1-yloxy)benzonitrile[49]



透明液体、33 mg、0.20 mmol、単離収率 93%。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル ： ヘキサン= 1：20、R_f= 0.2)で精製。

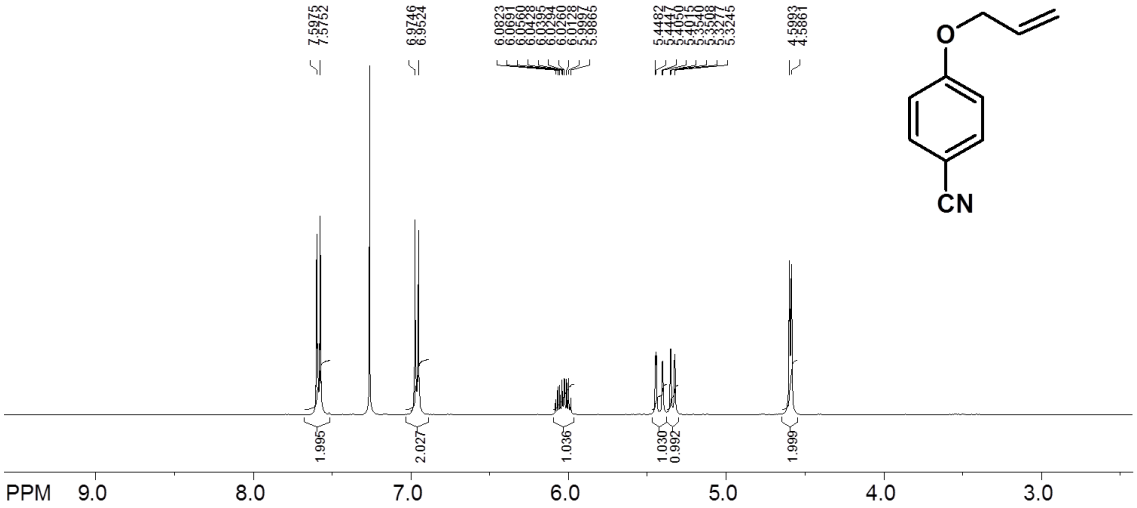


Figure 14. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

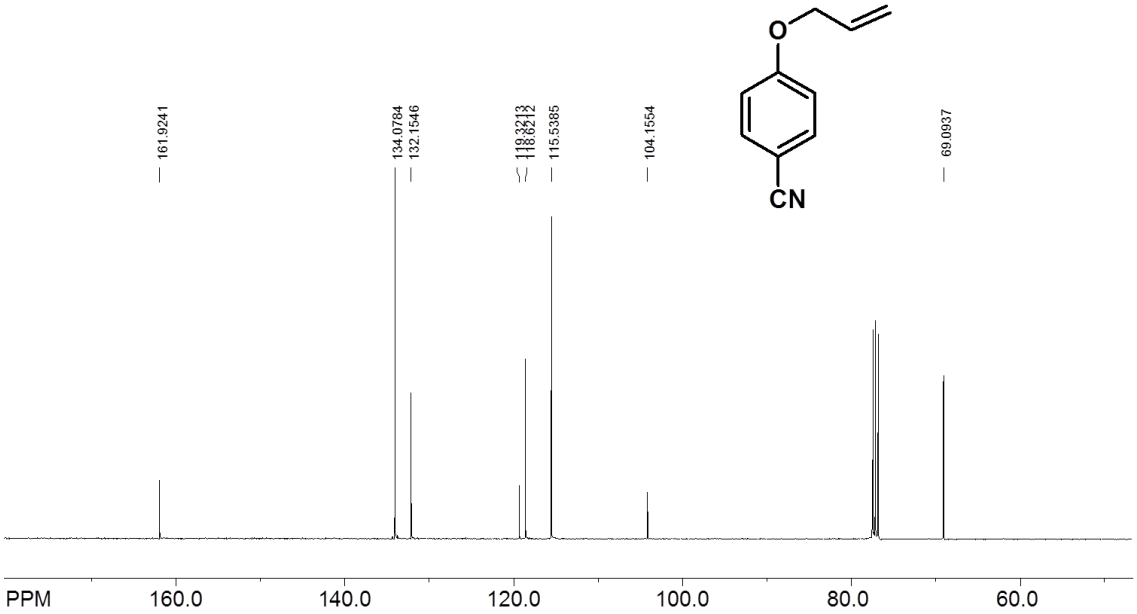
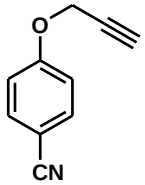


Figure 15. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzonitrile[48]



白色固体、15 mg、0.09 mmol、単離収率 43%。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル ： ヘキサン= 1：20、R_f= 0.2)で精製。

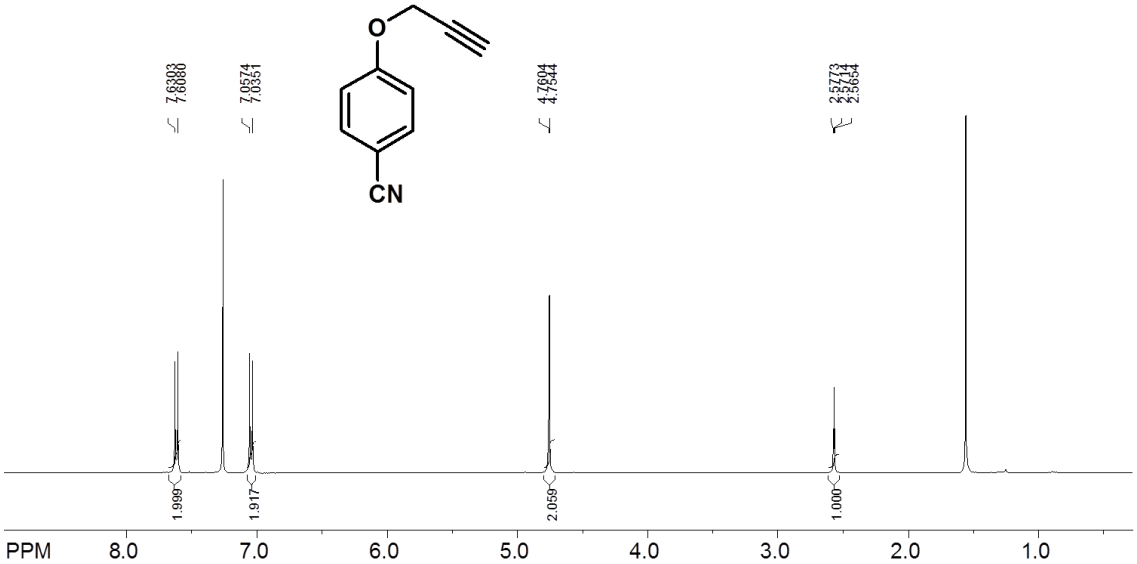


Figure 16. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

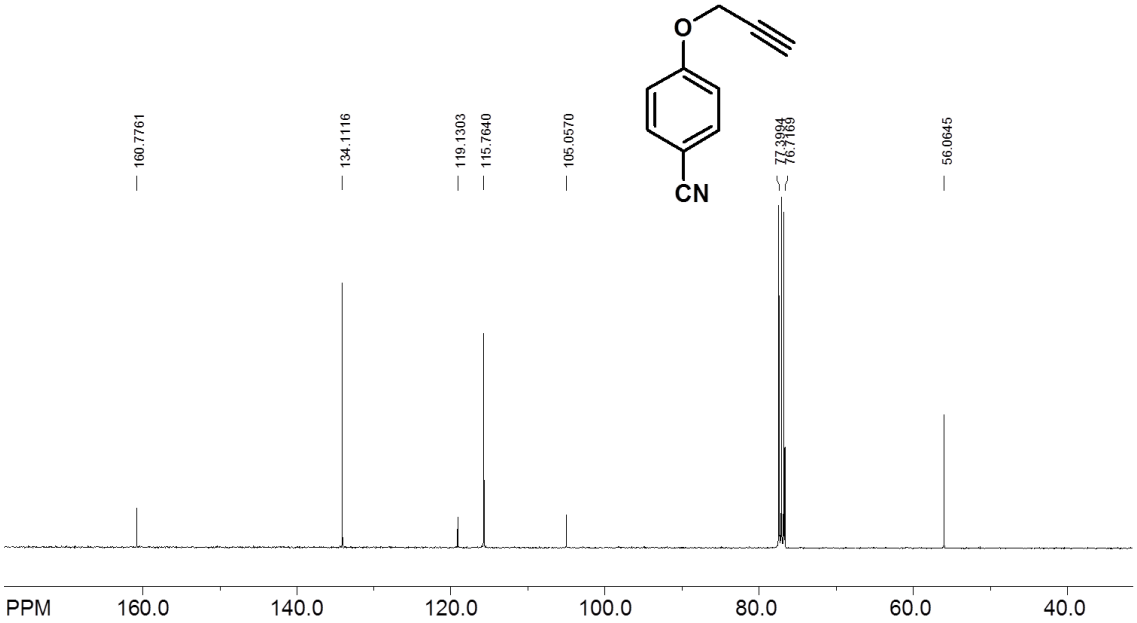
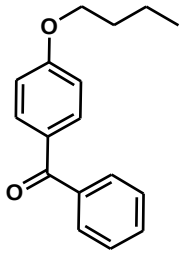


Figure 17. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

4-buthoxybenzophenone



淡黄色液体、54 mg、0.21 mmol、単離収率 96%。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル ： ヘキサン= 1：20、R_f= 0.2)で精製。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.99 (t, 3H, J= 7.6 -C*H₃*), 1.47-1.56 (m, 2H, -C*H₂*-CH_3), 1.77-1.84 (m, 2H, -O-CH_2-C*H₂*), 4.05 (t, 2H, *J*= 6.2 Hz, -O-C*H₂*), 6.95 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, *Ph*), 7.45-7.49 (m, 2H, *Ph*), 7.55-7.59 (m, 2H, *Ph*) 7.8 (d, 2H, J= 8.8 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 13.9, 19.3, 31.2, 68.0, 114.1, 128.3, 129.8, 129.9, 131.9, 132.7, 138.4, 163.0, 195.7

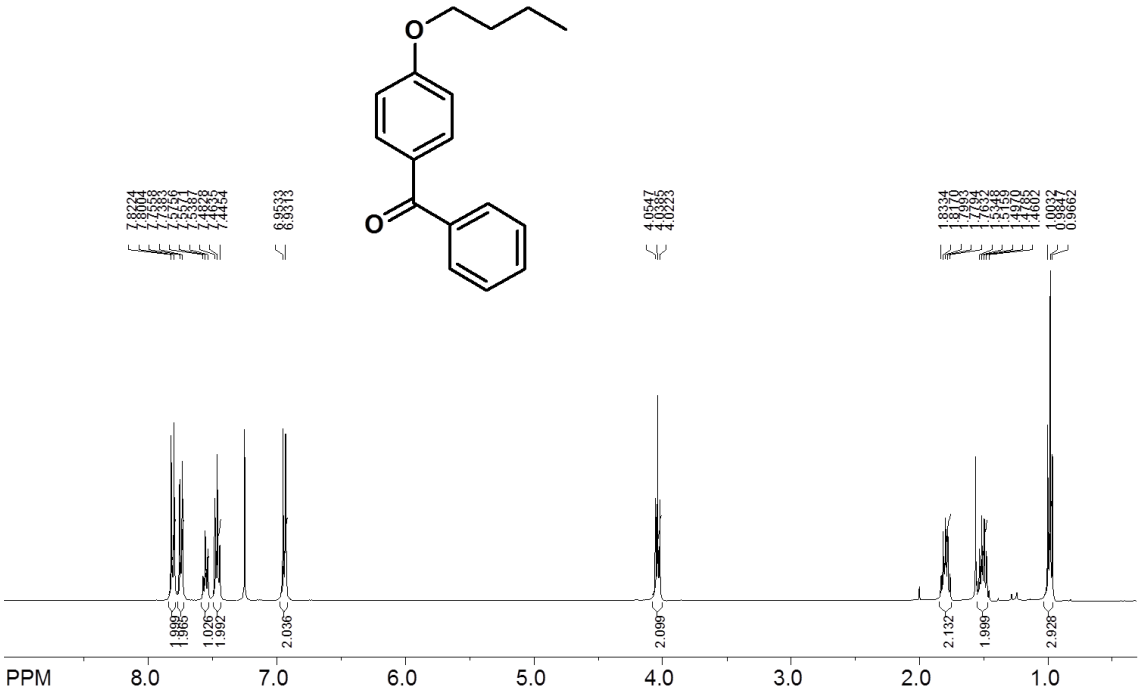
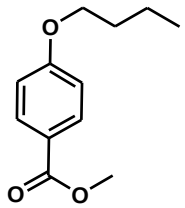


Figure 18. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

Figure 19. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

4-butoxybenzoicacid methyl ester[49]



透明液体、38 mg、0.18 mmol、単離収率 84%。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル ： ヘキサン= 1：20、R_f= 0.2)で精製。

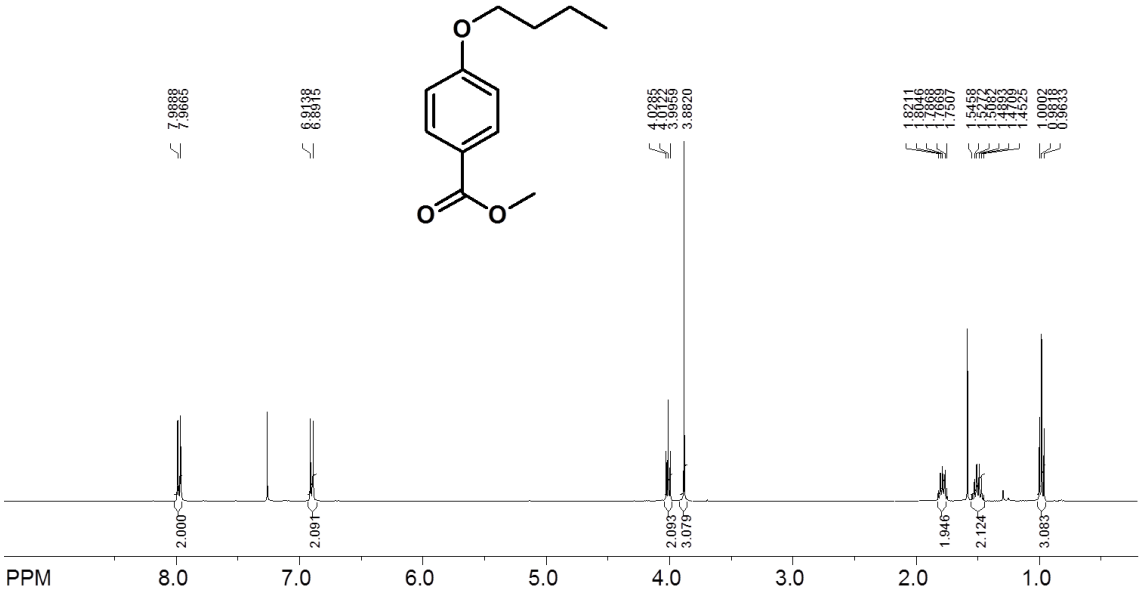


Figure 20. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

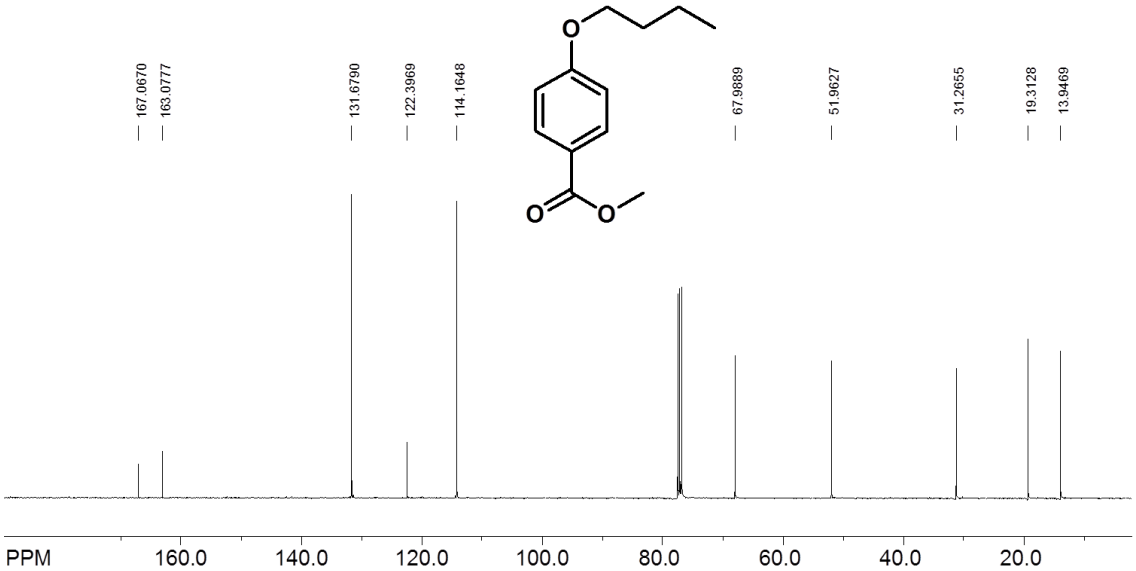
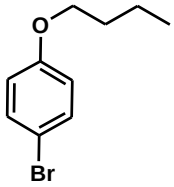


Figure 21. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

1-bromo-4-butoxybenzene[50]



透明液体、^{1}H NMR 収率 57%。クーゲルロール蒸留を行い未反応物質との混合物を得た。

その積分比から目的物の収率を測定した。

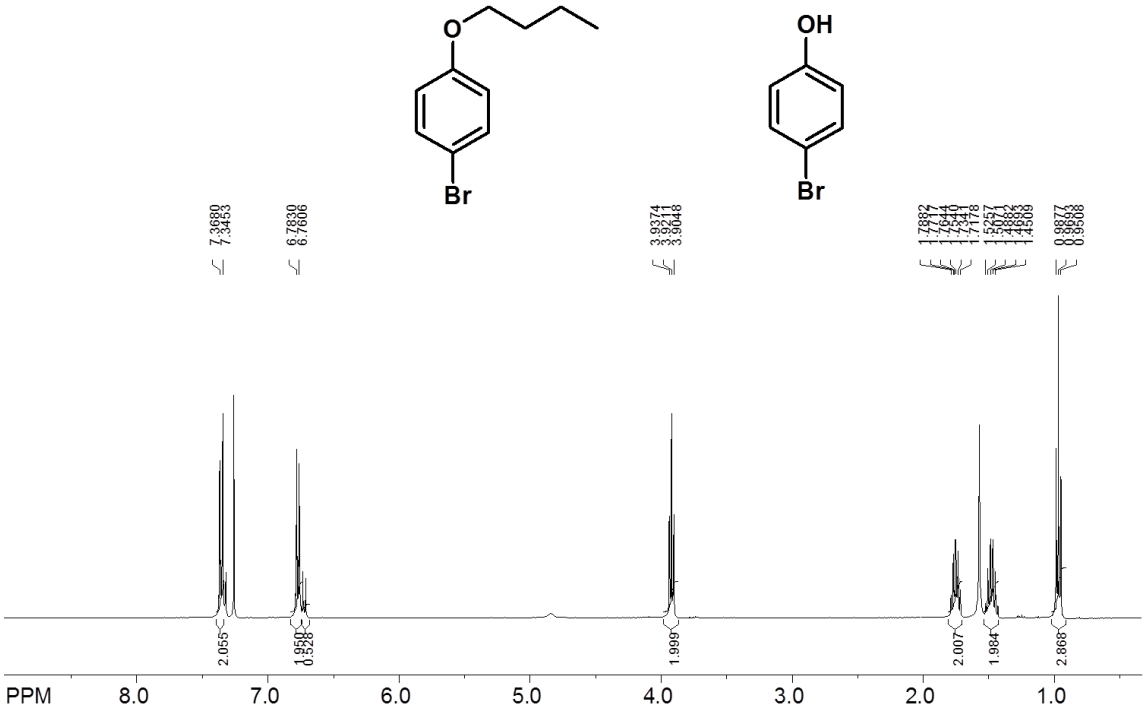
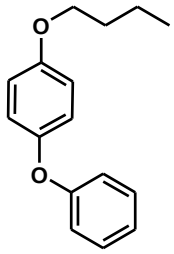


Figure 22. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

1-butoxy-4-phenoxybenzene



透明液体、30 mg、0.12 mmol、単離収率 56%、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル ： ヘキサン= 1：20、R_f= 0.2)で精製。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98 (t, 3H, *J*= 7.3 Hz, -C*H*$_3$), 1.45-1.55 (m, 2H, -C*H*$_2$-CH_3), 1.73-1.80 (m, 2H, -O-CH_2-C*H*$_2$), 3.94 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, -O-C*H*$_2$), 6.88-7.05 (m, 7H, *Ph*), 7.26-7.31 (m, 2H, *Ph*), ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 14.0. 19.4, 31.5, 68.3, 115.6, 117.7, 121.0, 122.5, 129.7, 150.0, 155.6, 158.7

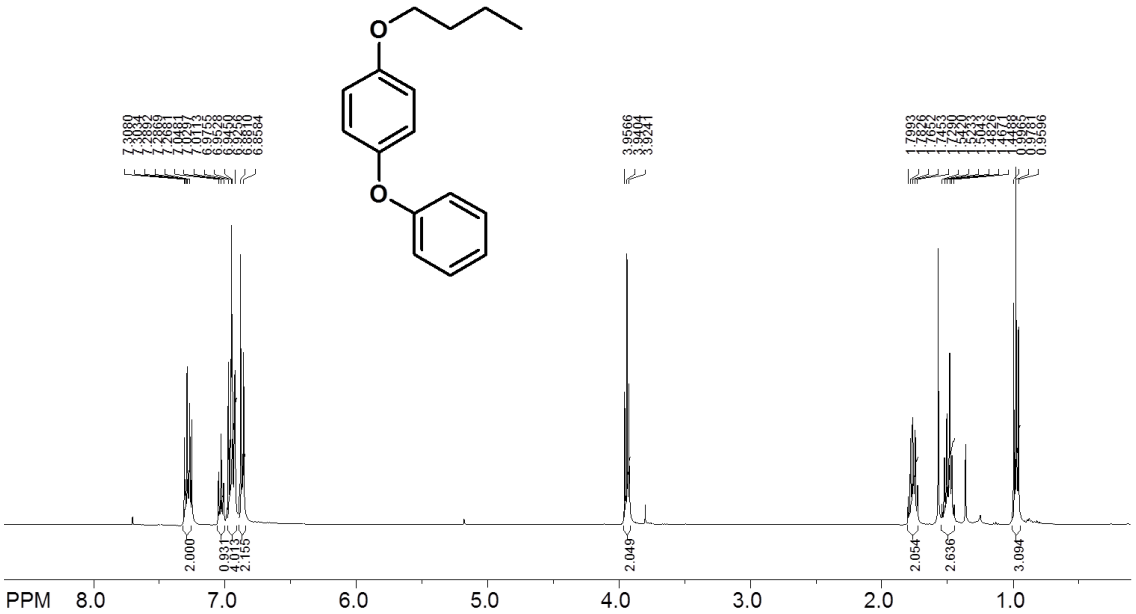


Figure 23. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

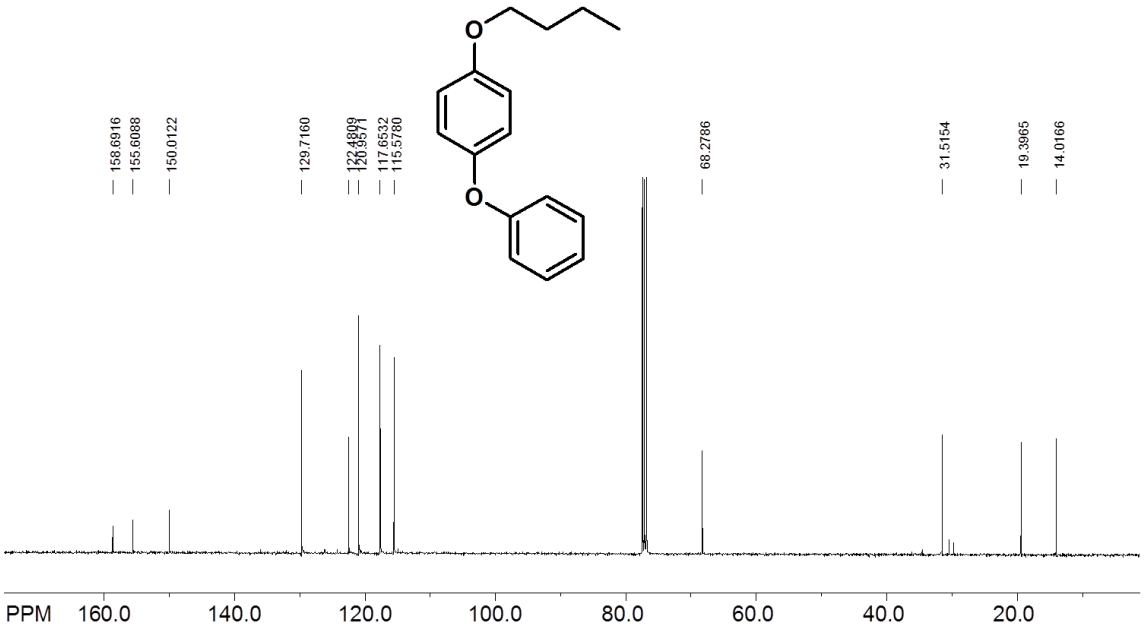
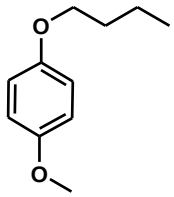


Figure 24. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

1-butoxy-4-methoxybenzene[51]



透明液体、13 mg、0.07 mmol、単離収率 33%。クーゲルロール蒸留で精製。

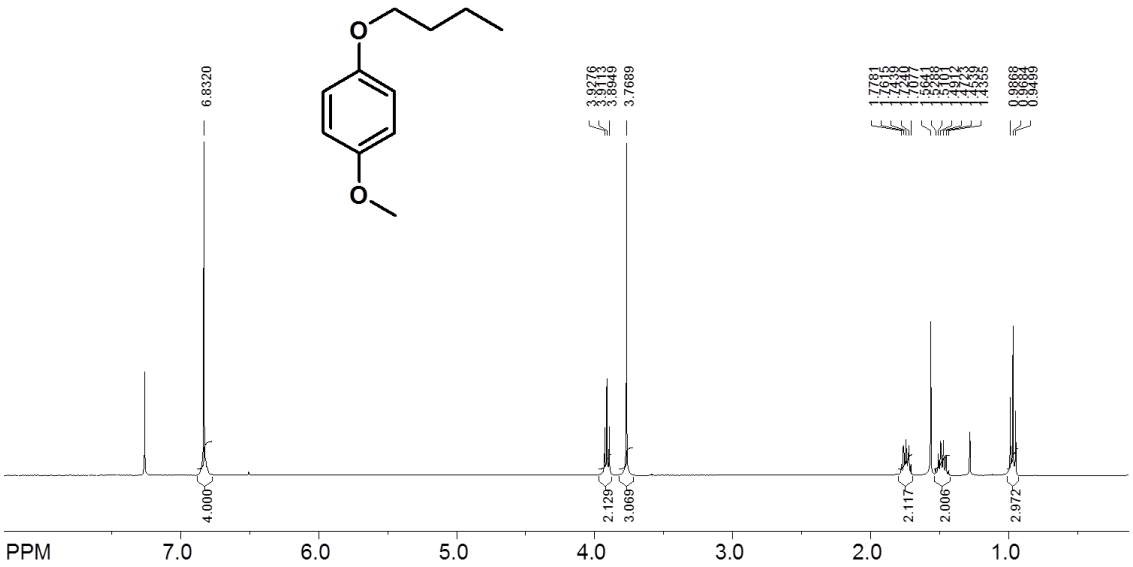


Figure 25. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

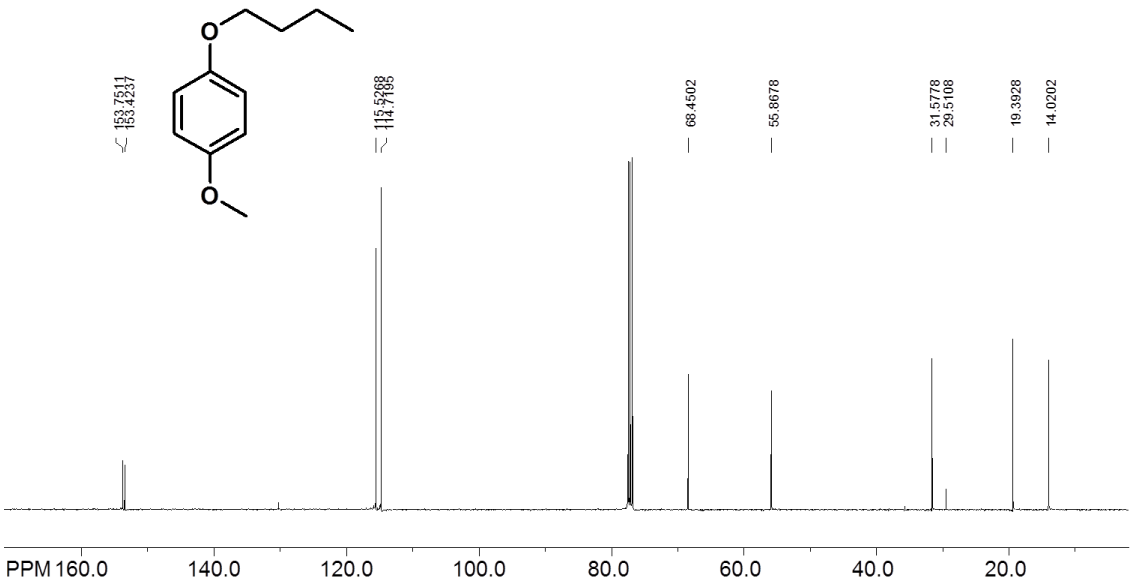
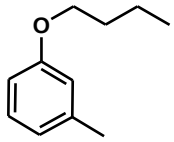


Figure 26. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

1-butoxy-3-methylbenzene[52]



透明液体、^{1}H NMR 収率 24%。クーゲルロール蒸留を行い未反応物質との混合物 17.5 mg を得た。その積分比から目的物の収率を測定した。

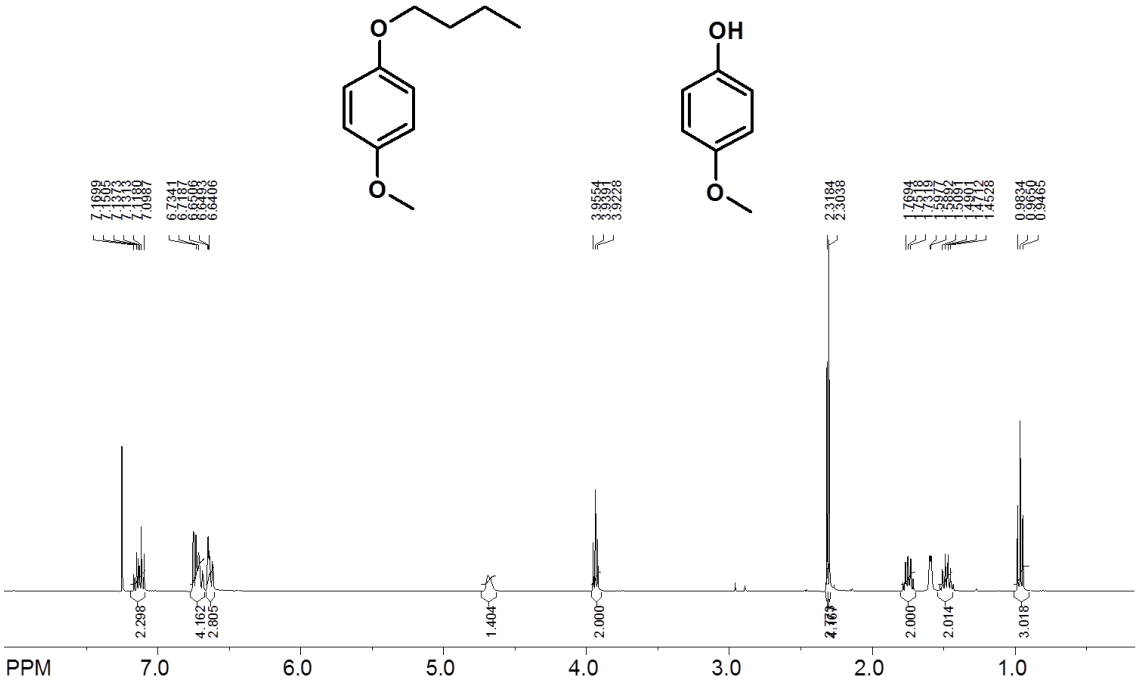
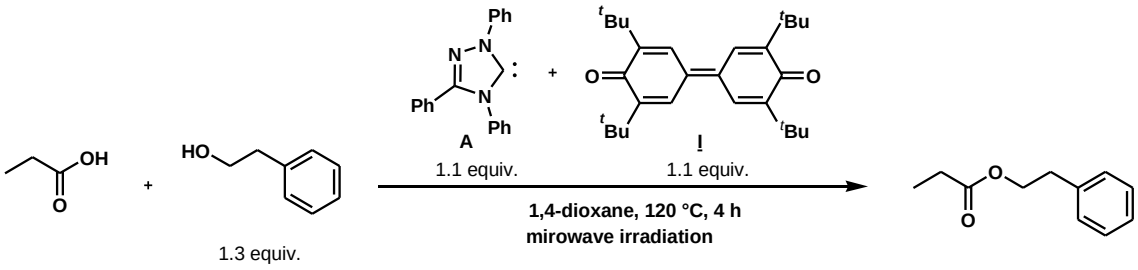


Figure 27. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

カルボン酸を用いたエステル合成反応（Table 6, entry 4）



二口試験管にトリアゾール型トリフェニル NHC 前駆体 **K** (80 mg, 0.24 mmol)を加えて 100℃、減圧状態で 10 時間加熱して NHC **A** を得た。この系に 1,4-ジオキサン（0.6 mL)、プロピオル酸(16 mg, 0.22 mmol)とフェネチルアルコール(35 mg, 0.29 mmol)を加えて室温で撹拌させ固体を溶解させた。0.5-2.0 mL 用のマイクロ波バイアルに酸化剤 I (98 mg, 0.24 mmol)を加えて窒素置換を行った後、二口試験管中の混合液を加えた。反応系を密閉

して 120℃で 4 時間マイクロ波照射下にて反応を行った。反応後、反応混合物にヘキサン:酢酸エチル=1:1 の混合液を加えて水で洗浄を行い、 有機層に硫酸マグネシウムを加えて乾燥させた。 溶液をろ過して減圧濃縮後、クーゲルロール蒸留で目的物 propionic acid phenethyl ester(24 mg, 0.13 mmol, 透明液体)を単離収率 60%で得た。^{1}H, ^{13}C NMR は文献 53 を参照。

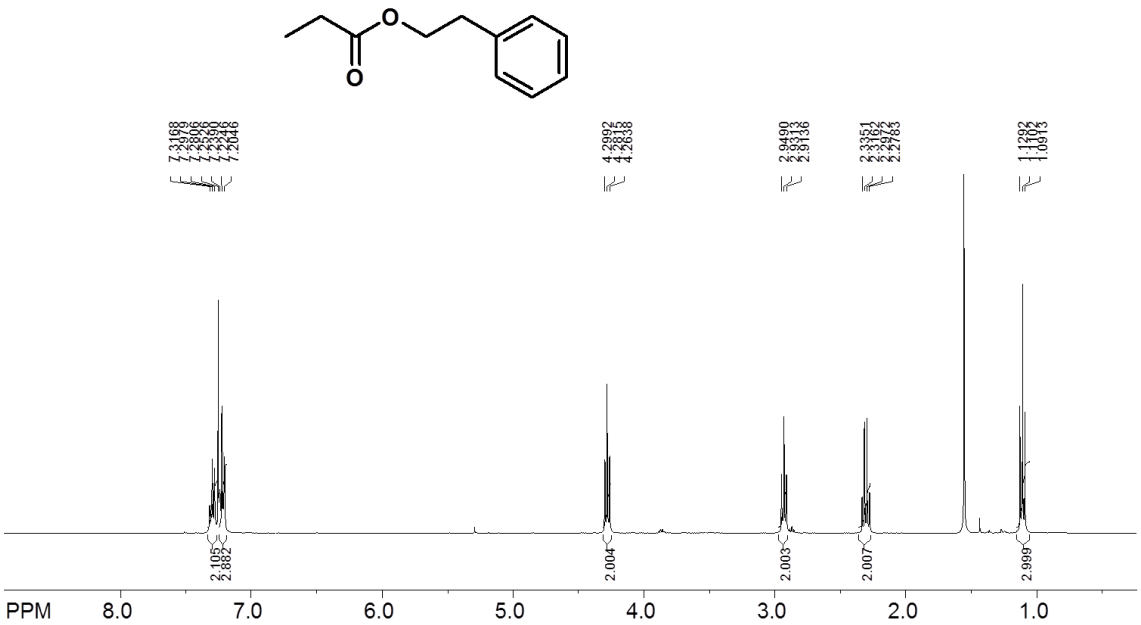


Figure 28. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

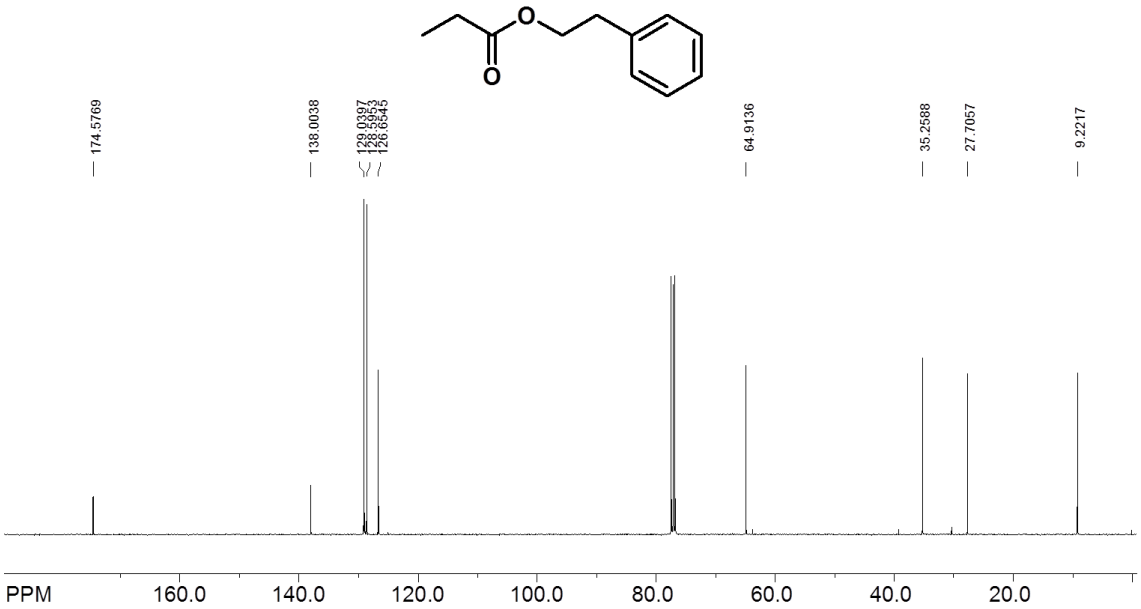
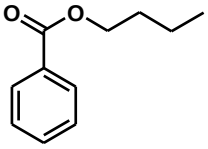


Figure 29. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

n-butyl benzoate[54]



透明液体、20 mg、0.11 mmol、単離収率 52%。クーゲルロール蒸留で精製。

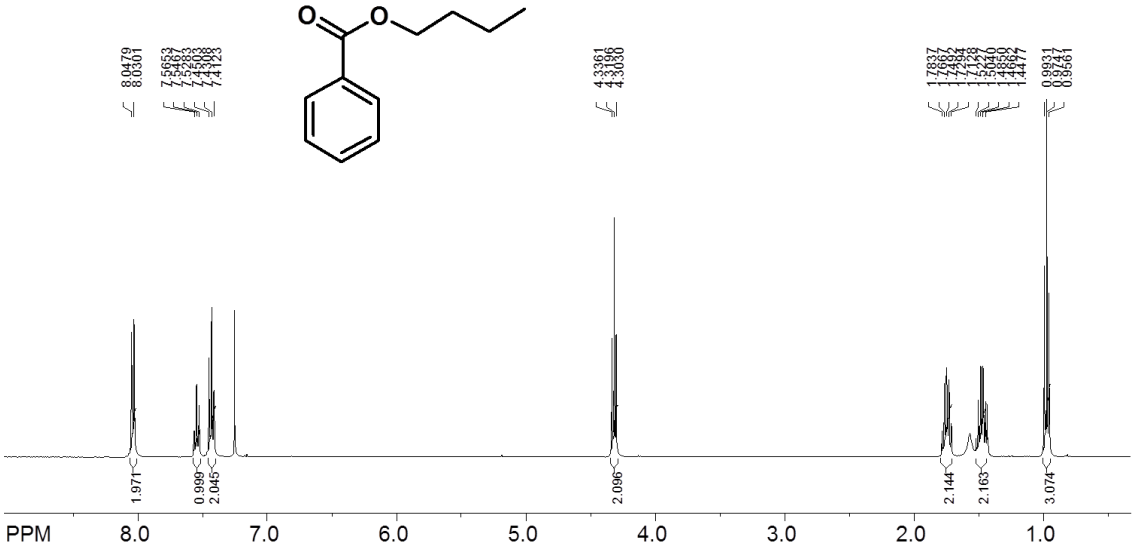
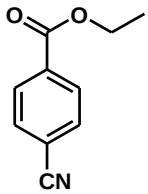


Figure 30. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

Figure 31. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

ethyl 4-cyanobenzoate[55]



透明液体、15 mg、0.08 mmol、単離収率 38%。クーゲルロール蒸留で精製。

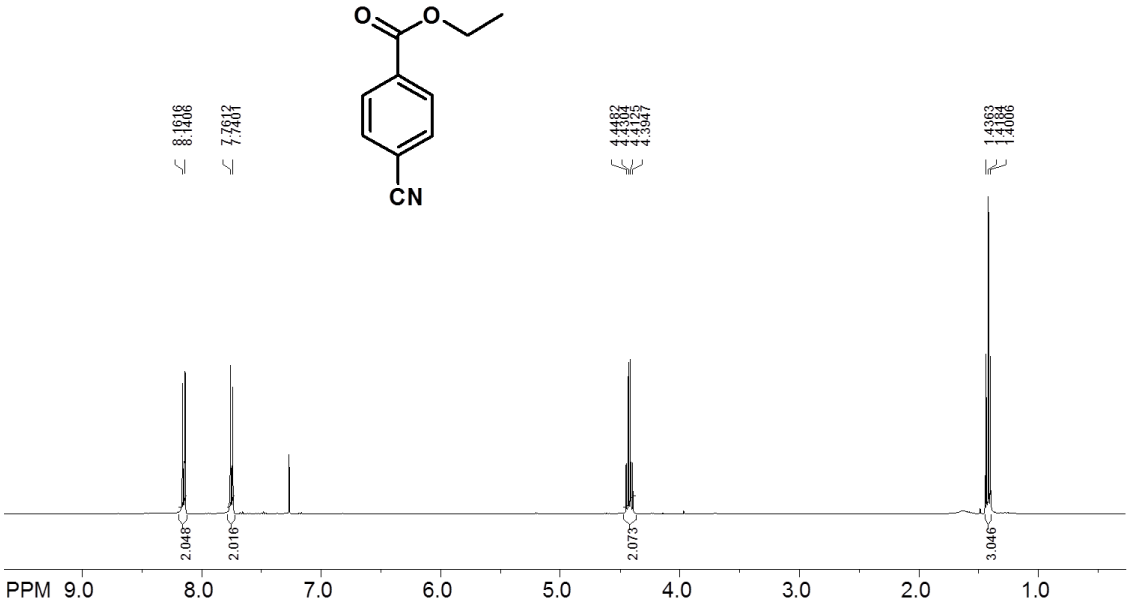


Figure 32. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

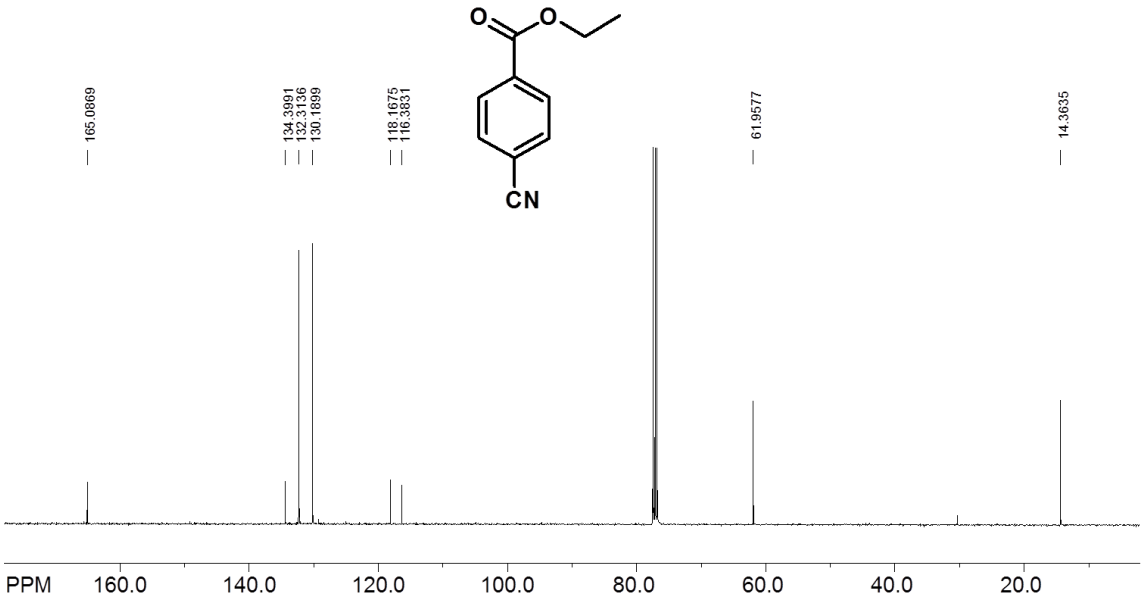
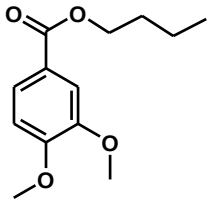


Figure 33. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

3,4-dimethoxybenzoic acid butyl ester



黄色液体、33 mg、0.14 mmol、単離収率 62%。クーゲルロール蒸留で精製。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.97 (t, 3H, J= 7.1 Hz, -CH_2-C*H₃*), 1.42-1.51 (m, 2H, -C*H₂*-CH_3), 1.71-1.78 (m, 2H, -O-CH_2-C*H₂*-), 3.92 (s, 3H, -OC*H₃*) , 3.93 (s, 3H, -OC*H₃*), 4.30 (t, 2H, *J*= 6.6 Hz, -O-C*H₂*-), 6.88 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, *Ph*), 7.54 (d, 1H, *J*= 1.9 Hz, *Ph*), 7.68 (dd, 1H, *J*= 1.9 Hz, 8.4 Hz, *Ph*). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ: 30.9, 56.1, 64.8, 110.3, 112.0, 148.6, 152.9, 166.6.

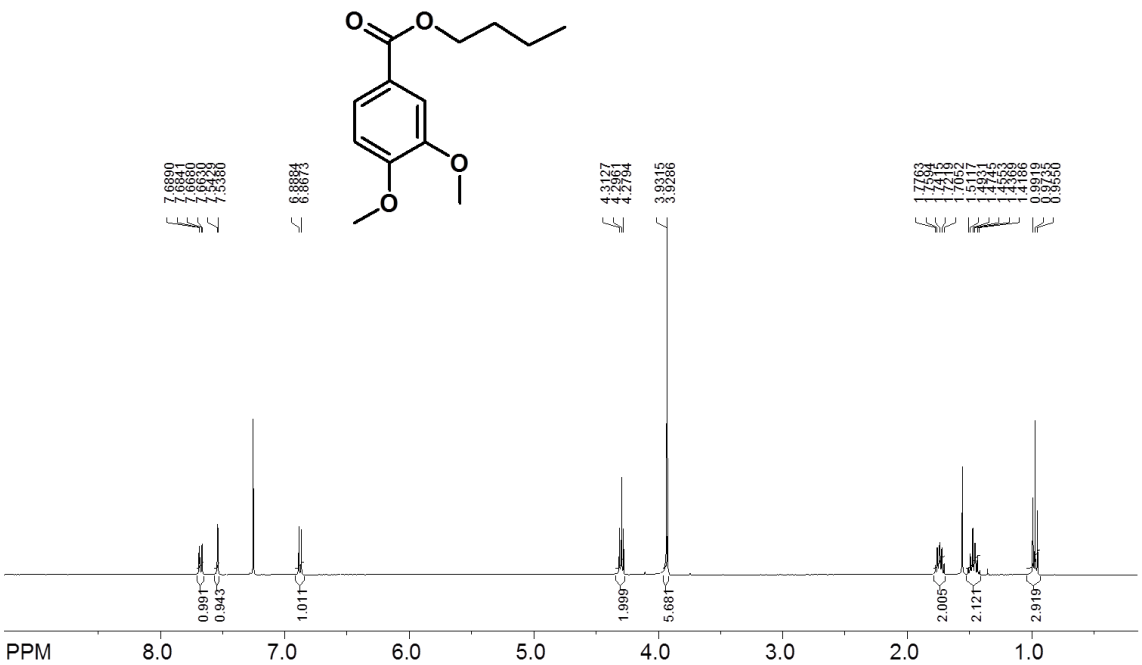


Figure 34. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

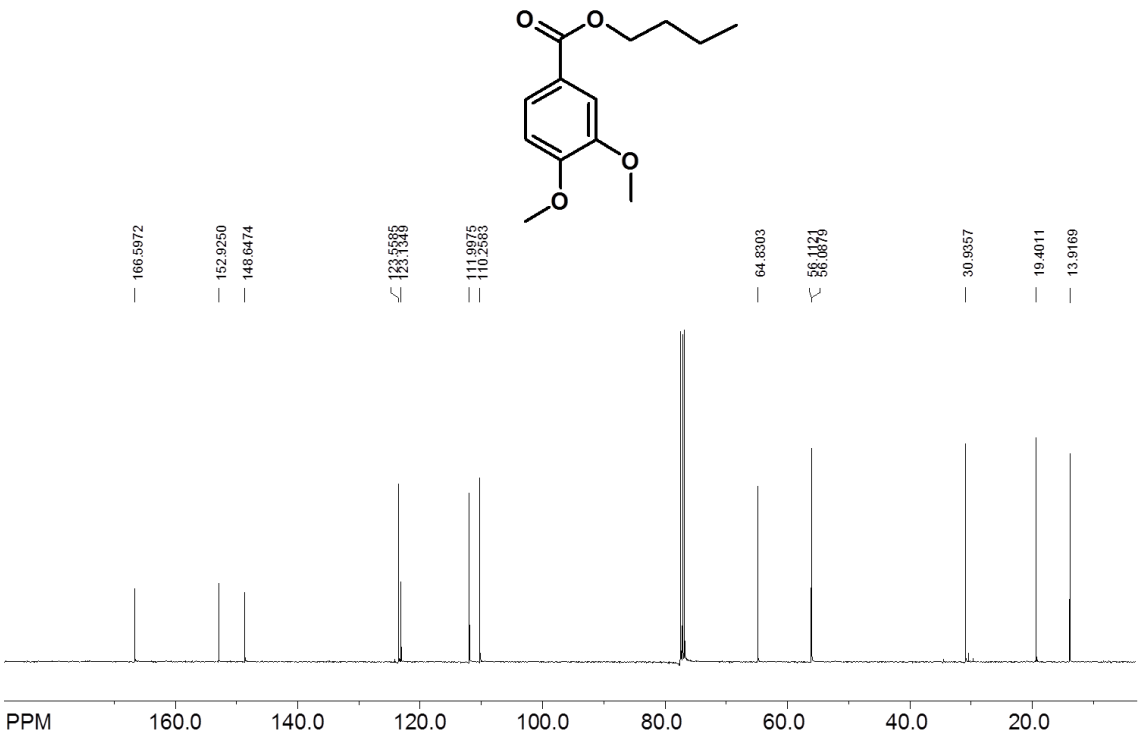
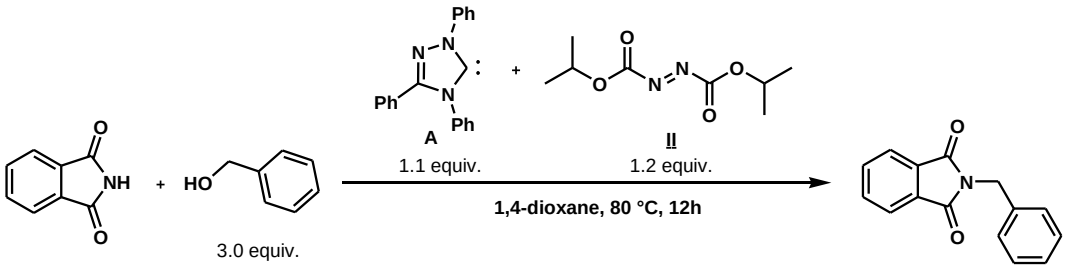


Figure 35. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

アゾジカルボン酸ジイソプロピルを酸化剤に用いた反応（Scheme 13）



K (80 mg, 0.24 mmol)から生成した NHC **A** に、1,4-ジオキサン（0.46 mL)、フタルイミド（37 mg, 0.22 mmol)、ベンジルアルコール（71 mg, 0.66 mmol)を加えて室温で 5 分間撹拌させた。その後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(132 mg, 0.26 mmol, 40%トルエン溶液)を加えて 80℃で 12 時間撹拌させた。反応混合物にヘキサンを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン、R_f=0.5）で精製した。N-benzyl phthalimide (白色固体、41 mg、0.17 mmol)が収率 79%で得られた。^{1}H, ^{13}C NMR は文献 56 を参照。

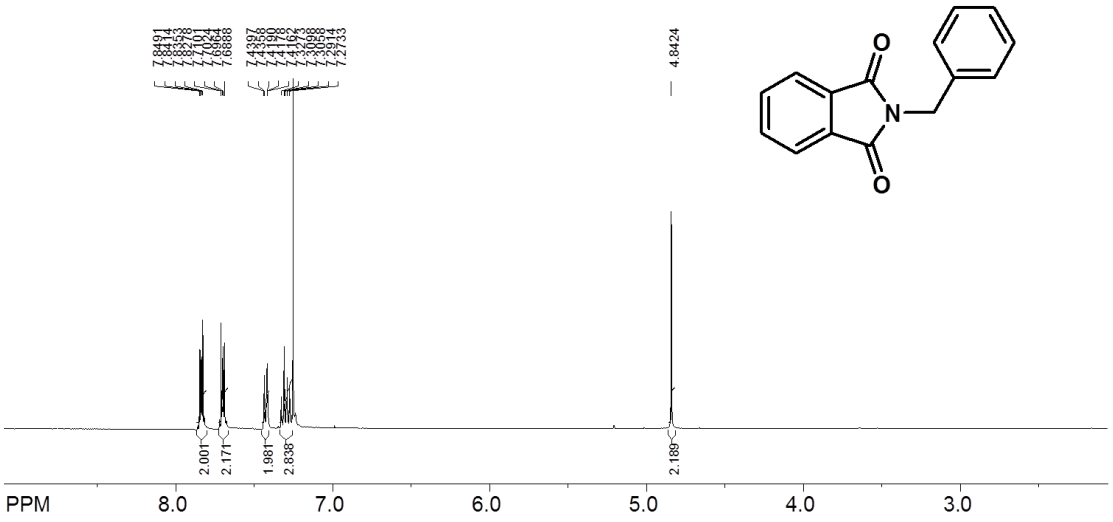


Figure 36. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

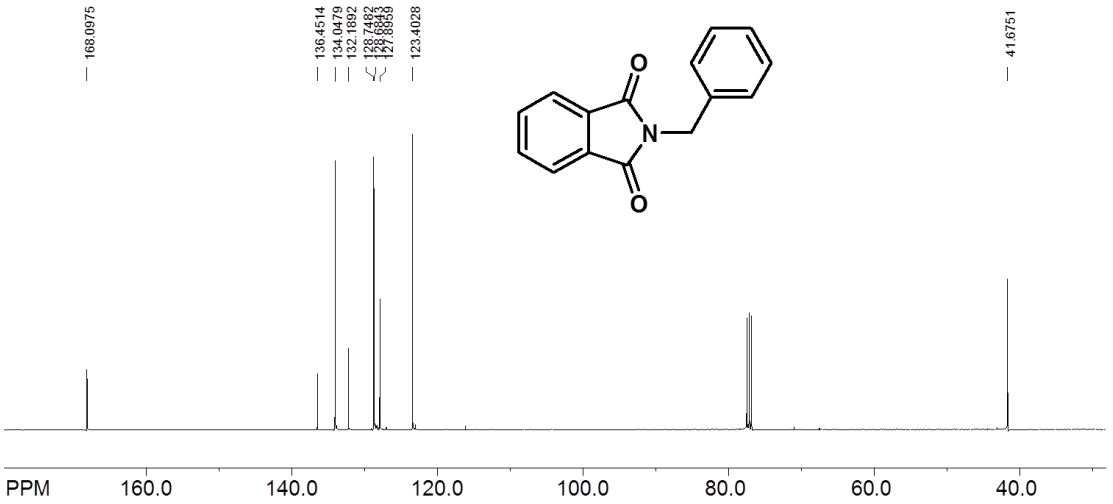
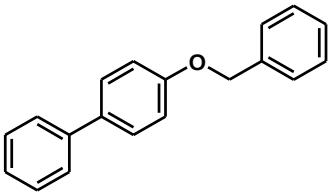


Figure 37. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

4-benzoxybuphenyl[57]



白色固体、32 mg、0.12 mmol、単離収率 56%、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン、R_f= 0.9)で精製。

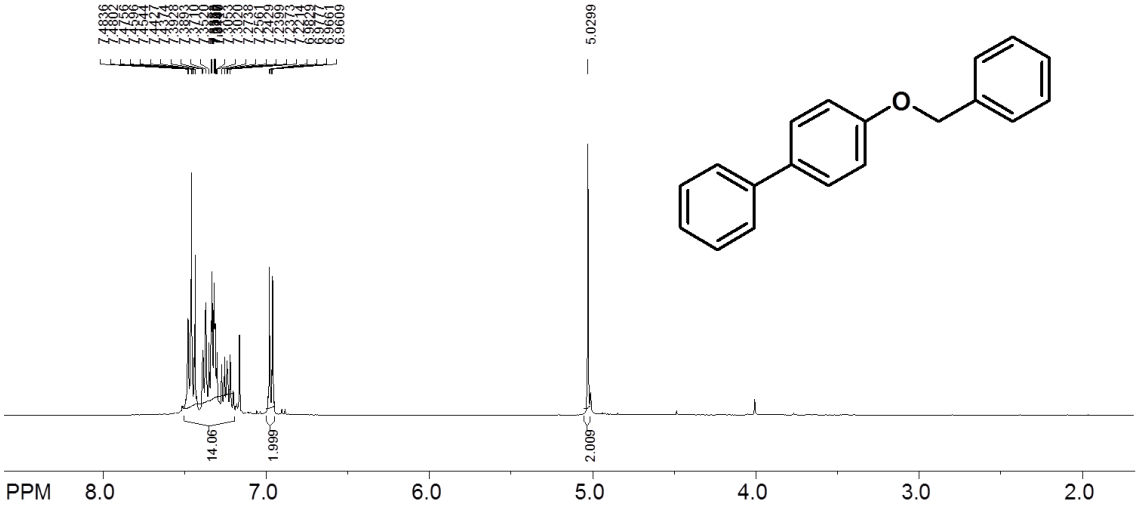


Figure 38. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

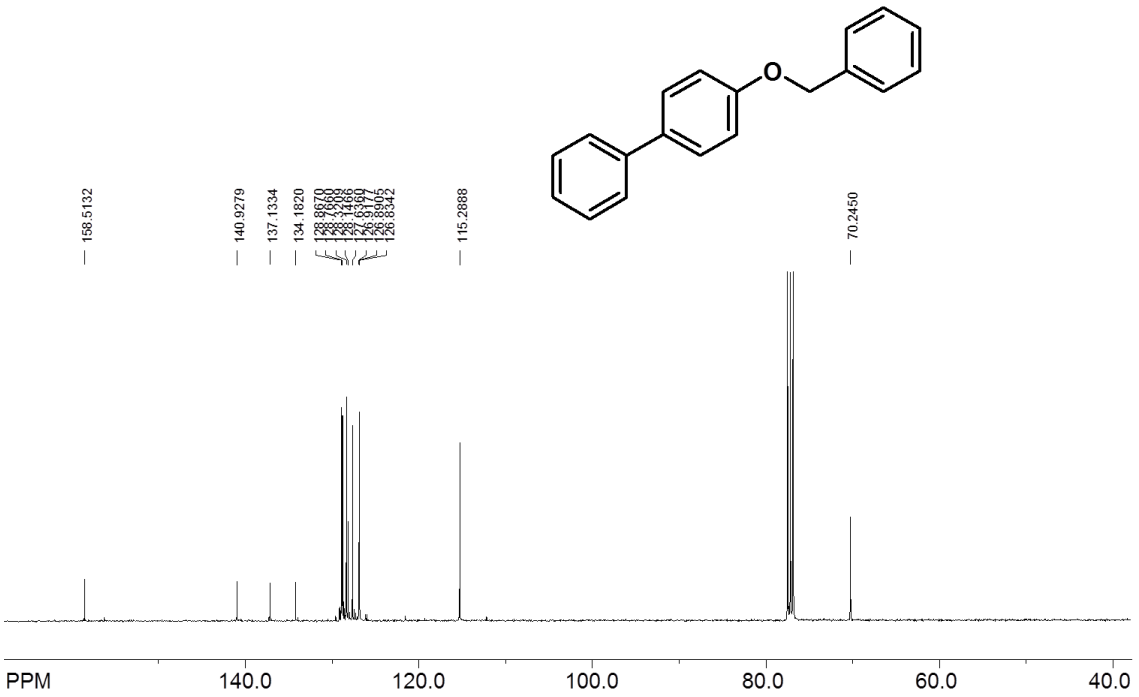
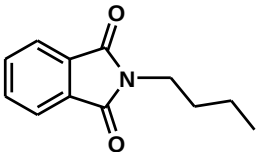


Figure 39. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

N-butyl phthalimide[56]



薄黄色液体、34 mg、0.17 mmol、単離収率 76%、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン、R_f= 0.6)で精製。

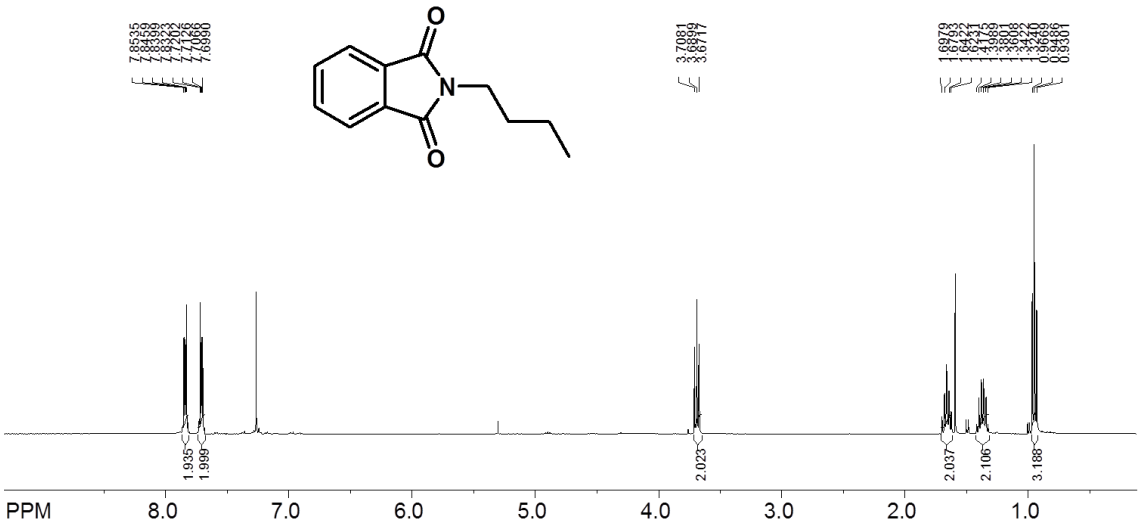


Figure 39. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

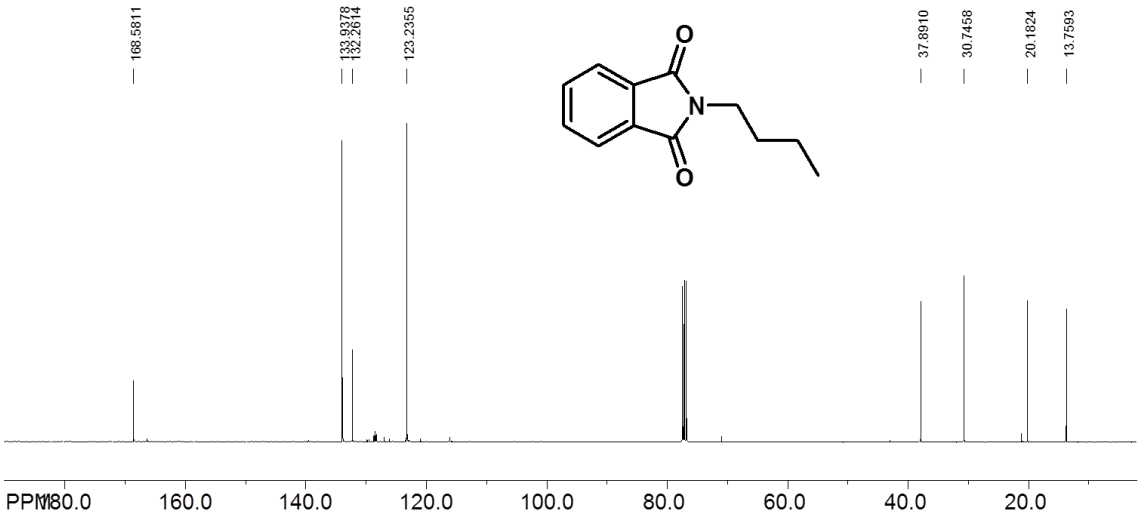
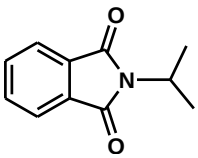


Figure 40. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

N-isopropyl phthalimide[56]



白色固体、26 mg、0.14 mmol、単離収率 63%、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン、R_f= 0.6)で精製。

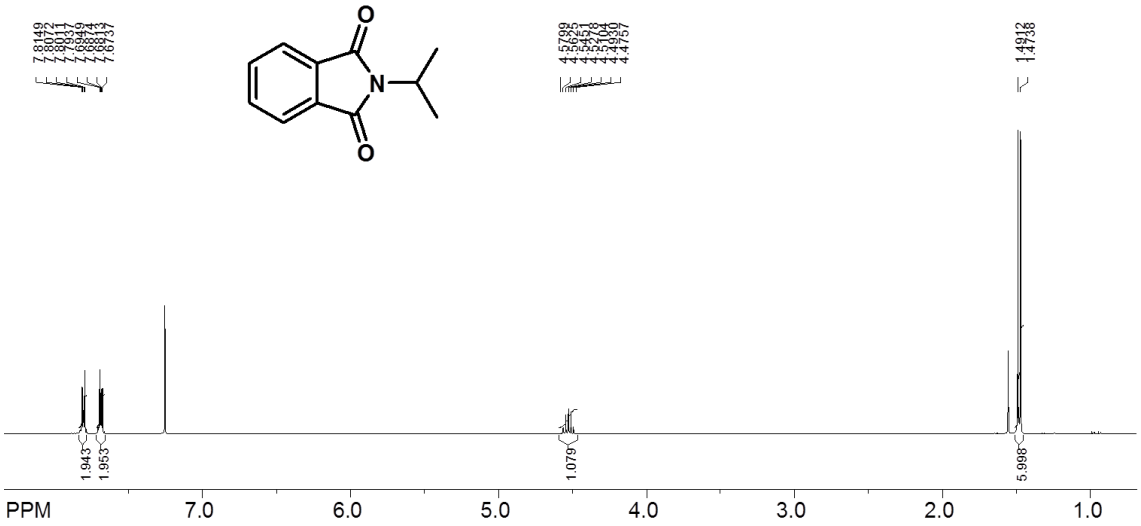


Figure 41. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

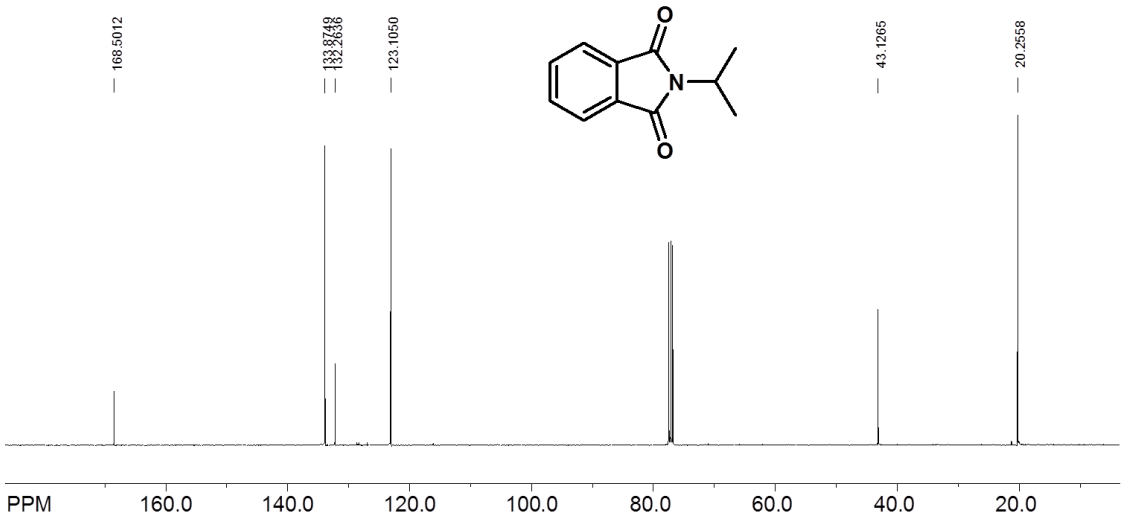
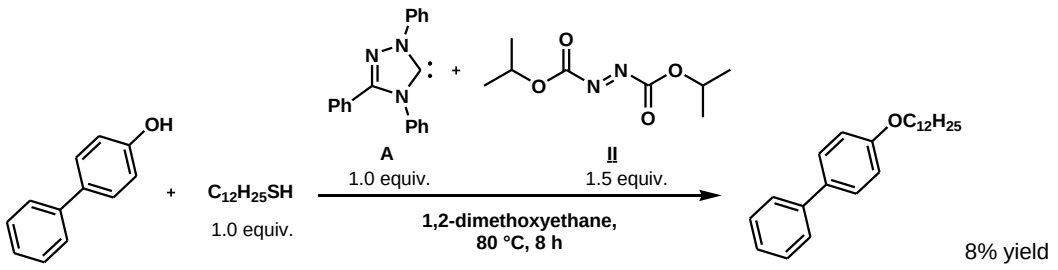


Figure 42. ^{13}C NMR spectrum (100 MHz) in $CDCl_3$

チオールを用いた反応 (Scheme 15)



A (90 mg, 0.30 mmol)に 1,2-ジメトキシエタン (0.6 mL)と 1-ドデカンチオール (61 mg, 0.30 mmol)を加えて室温で 3 分撹拌した。その後、4-フェニルフェノール (51 mg, 0.30 mmol)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.24 mL, 91 mg, 0.45 mmol, 40%トルエン溶液)を加えて 80℃で 8 時間撹拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィーで精製(ヘキサン → ヘキサン: 酢酸エチル= 1: 10)で精製した。4-Dodecyloxy-biphenyl を収率 8% (7.8 mg, 0.0 24 mmol, 透明液体)で得た。

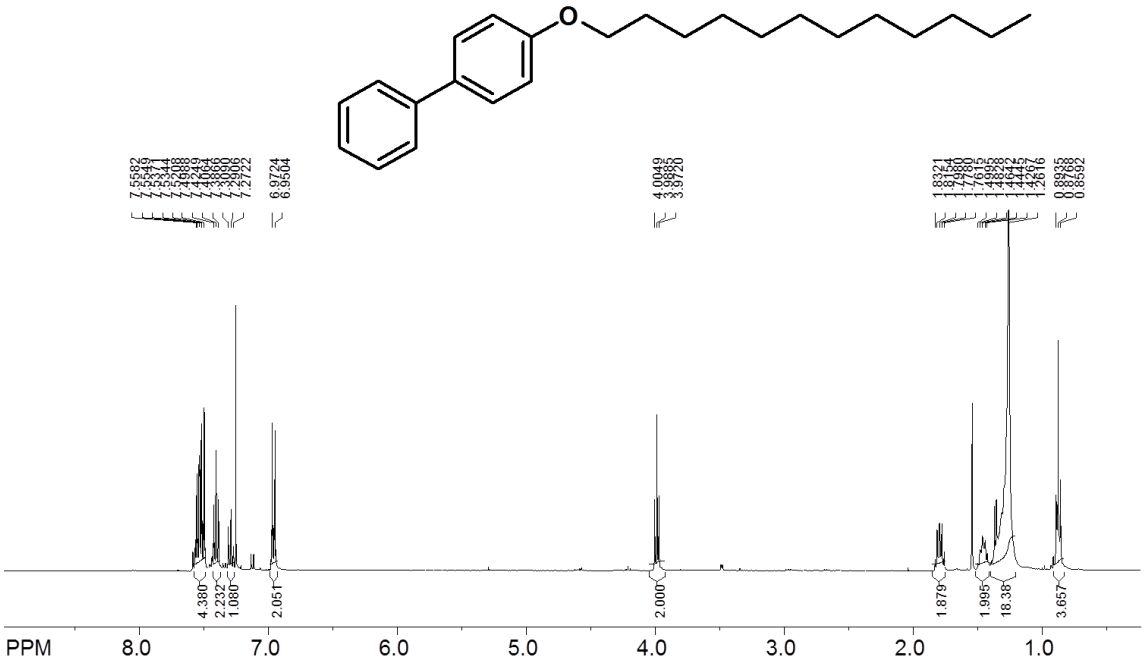


Figure 43. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

benzoic acid dodecyl ester[59]

透明液体、26 mg、0.09 mmol、単離収率 30%、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン → ヘキサン: 酢酸エチル= 1: 10)で精製。

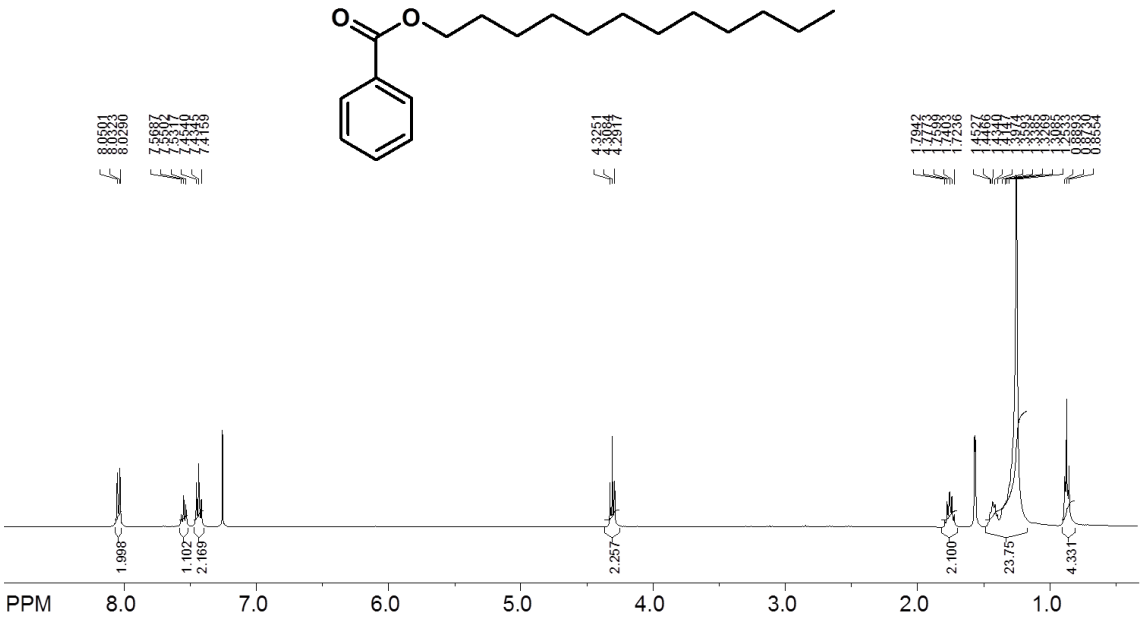


Figure 44. ^{1}H NMR spectrum (400 MHz) in $CDCl_3$

第 6 節　参考文献

1. Gokel, G. W.; Leevy, W. M.; Weber, M. E. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2723-2750.
2. Tony, K. A.; Dabideen, D.; Li, J.; Díaz-Hernández, M. D.; Jiménez-Barbero, J.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7774-7780.
3. Williamson, W. *Liebigs Ann. Chem.* ***1851,*** 77*, 37*-49.
4. Altman, R. A.; Shafir, A.; Choi, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 284-286.
5. Mann, G.; Hartwingm J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996,** 118, 13109-13110.
6. a) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winteres, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933-2936.

b) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937-2940.

7. Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jp*n. 1967, 40, 2380-2382.
8. Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2551-2651.
9. Girard, M.; Murphy, P.; Tsou, N. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2449-2452.
10. Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1639-1642.
11. Tsunoda, T.; Nagaku, M.; Nagino, C.; Kawamura, Y.; Ozaki, F.; Hioki, H.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2531-2534.
12. Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B.; Corral, R. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5069-5072.
13. Amos, R. A. ; Emblidge, R. W. ; Havens, N. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3598-3600.
14. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Khalili, D.; Motevalli, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4882-4887.
15. Shen, X.; Neuman, C, N.; Kleinlein, C.; Goldberg, N. W.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5662-5665.
16. Tang, P.; Wang, W.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11482-11484.
17. Fujimoto, T.; Becker, F.; Ritter, T. *Org. Prosecc. Res. Dev.* **2014**, 18, 1041-1044.
18. Sark, S. D.; Biswas, A.; Samanta, R. C.; Studer, A.; *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4664-4678. (Review)
19. Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968,** 90, 5616- 5617.
20. Castells*, J.;* Llitjos*, H.;* Moreno-Manas*,M. Tetrahedron Lett.* **1977***,* 18*,* 205-206.
21. Maki, B. E.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4331-4334.
22. Zhang, M.; Zhang, S.; Zhang, G.; Chen, F.; Chem, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2480-2483.
23. Maji, B.; Vedachalan, S.; Ge, X.; Cai, S.; Liu, X.-W. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3016-3023.
24. Finney, E. E.; Ogawa, K. A.; Boydston, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134,

12374-12377.
25. Wong, F. T.; Patra, P. K.; Seayad, J.; Zhang, Y.; Ying, J. Y. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2333-2336.
26. Inoue, H.; Higashiura, K.; *J. C. S. Chem. Comm.*, **1980**, 549-550.
27. Nooran, C.; Baragwanath, L.; Connon, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2008,** 49, 4003-4006.
28. Guin, J.; Sarkar, S. D.; Grimme, S.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8727-8730.
29. Kuwano, S.; Harada, S.; Oriez, R,; Yamada, K. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 145-147.
30. Sarker, S. D.; Greimme, S.; Studer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1190-1191.
31. Iwahara, S.; Iida, H.; Yashima, E. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8009-8013.
32. Wanner, B.; Mahatthananchai, J.; Bode, J. W. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5378-5381.
33. Biswas, A.; Sarkar, S. D.; Tebben, L.; Studer, A. *Chem, Commun.,* **2012**, 48, 5190-5192.
34. Grasa, G. A.; Kissling R. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3583-3586.
35. Nyce, G. W.; Lamboy, J. A.; Connor, E. F.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3587-3590.
36. Movassaghi, M.; Schmidt, M. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2453-2456.
37. Lai, C.-L.; Lee, H. M.; Hu, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6265-6270.
38. Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J.-P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1021-1023.
39. Csihony, S.; Culkin, D. A.; Sentman, A. C.; Dove, A. P.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9079-9084.
40. Enders, T.; Breuer, K.; Runsink,; J.; Teles, H. *Liebigs. Ann.*, **1996**, 2019-2028.
41. Huynh, H. V.; Han, Y.; Jothibasu, R.; Yang, J. A. *Organometallics* **2009**, 28, 5395-5404.
42. Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5725-5728.
43. Rubbiani, R.; Kitanovic, I.; Alborzinia, H.; Can, S.; Kitanovic, A.; Onambele, L. A.; Stefanopoulou, M.; Geldmacher, Y.; Sheldrick, W. S.; Wolber, G.; Prokop, A.; Wölfl, S.; Ott, I. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 8608-8618.
44. Arduengo, A. J., III; Krafczyk, R.; Schmutzler, R. *Tetrahedron,* **1999**, 55, 14523-14534.
45. Piel, I.; Pawelczyk, M. D.; Hirano, K.; Fröhlich, R.; Glorius, F. Eur. *J. Org. Chem.* **2011**, 5475-5484.
46. Kharasch, M. S.; Joshi, B. S. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1439-1443.
47. a) Feng, W.; Boxiao, T.; Yexiang, X.; Jinheng, L. *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 2318-2322. b) Ueno, M.; Yonemoto, M.; Hashimoto, M.; Wheatley, A. E. H.; Naka, H.; Kondo, Y.

Chem. Commun., **2007**, 2264-2266.
48. Rokade, B. V.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5364-5370.
49. Torraca, K. E.; Huang, X.; Parrish, C. A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10770-10771.
50. Yao, Y.; Zhang, Q. T.; Tour, J. M. *Macromolecules,* **1998**, 31, 8600-8606.
51. Niu, J.; Guo, P.; Kang, J.; Li, Z.; Xu, J.; Hu, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5075-5078.
52. Gowrisankar, S.; Sergeev, A. G.; Anbarasan, P.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11592-11598.
53. Tian, J.; Gao, W.-C.; Zhou, D.-M.; Zhang, C. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3020-3023.
54. Chakraborti, A. K.; Singh, B.; Chankeshwara, S. V.; Patel, A. R. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5967-5974.
55. Ushkov. A. V.; Gruhin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10999-11005.
56. Du, Y.; Hyster, T. K.; Rovism T. *Chem. Commoun.*, **2011**, 47, 12074-12076.
57. Percec, V.; Golding, G. M.; Smidrkal, J.; Weichold, O. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3447-3452.
58. Lee, J. M.; Park. E. J.; Cho, S. H.; Chang, S. *J Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7824-7825.
59. Liu, C.; Wang, J.; Meng, L.; Deng, Y.; Li, Y.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5144-5148.

第六章 総括

本論文では、「N-ヘテロ環状カルベンによるマイケル受容体の極性転換反応の開発」を研究テーマとして、1 つの反応機構解明と 3 つの新規反応の開発を行った。

第一章では、カルベンの性質や NHC の多様な構造について述べた。また現在の NHC の主要な 3 用途について記した。特に有機分子触媒としての NHC の利用に関しては、アルデヒドの極性転換とマイケル受容体との反応に関してその詳細を述べた。加えて、マイケル受容体の極性転換の有用性を示し、本研究の目的を示した。

第二章「N-ヘテロ環状カルベン触媒によるメタクリル酸メチルの Tail-to-Tail 二量化反応：反応機構の実験的手法による解明」では、最初に NHC 触媒によるアルデヒド二量化反応（ベンゾイン縮合反応）の機構研究の歴史を述べ、その研究手法について言及した。また、メタクリル酸メチルの二量化反応の反応機構の詳細を実験的な手法から解明することの必要性について述べた。実際の検討では、各中間体や二量体の生成量を観察することや、重水素同位体効果、重水素ラベリング実験により中間体、反応速度、律速段階、可逆性、プロトン移動機構などを明らかにした。また、オレフィン極性転換が潜在的に有する問題点や新規利用手法などを見出し、アルデヒド極性転換反応と比較した。

第三章「N-ヘテロ環状カルベン/ブレンステッド酸の協奏的触媒よるメタクリロニトリルの Tail-to-Tail 二量化反応」では、まず二官能性物質の合成手法に関する諸研究とその問題点を挙げ、今回の Tail-to-Tail 二量化反応の必要性について述べた。そして、第二章で得られた知見を利用して、これまで達成できなかったメタクリロニトリルの二量化反応をはじめて可能にした。詳細な反応条件、共触媒の検討を行ったほか、ブレンステッド酸がプロトン移動を促進することを明らかにした。

第四章「N-ヘテロ環状カルベンと水による水素移動還元反応」では、ホスフィン類との類似性から NHC を還元試薬として用いるという新しい手法を考案した。まず、水素移動還元反応の研究状況と NHC と水の共存可能性など今回の研究における各背景について言及した。実際の検討においては、反応条件の最適化を行い種々の基質の反応を行うことで、本反応は 1,2 位に電子吸引性基を有するマイケル受容体などに有効に働くことを見出した。また DCC の選択的な還元など、従来のホスフィン類では行うことができない水素化反応が本反応では達成できることを見出した。重水素ラベリング実験を行うことで複雑なプロトン交換反応を含めた反応機構を明らかにした。

第五章「N-ヘテロ環状カルベンの酸化を駆動力とした縮合反応」では第四章の「NHCを還元剤として用いる手法」の概念を反応開発に応用した。最初にエーテルの合成手法についてその例を示し、光延反応の特徴について述べた。また、NHC と酸化剤を組み合わせた諸反応についてその例を示した。種々の検討により、高収率でアルキルアリールエーテルの合成が達成できた。条件によってはカルボン酸やフタルイミド類などの求核剤でも目的の縮合反応が進行することを見出した。また、反応機構推定を行うことで、光延反応との相違点について述べた。この反応は、アゾ化合物とホスフィンの組み合わわせを用いず、かつチオールとフェノール/カルボン酸からエーテル/エステルを与えるなどの利点があることを考察した。

以下の研究結果を簡潔にまとめると次のようになった。

研究結果

NHC によるマイケル受容体の極性転換反応の開発とその応用の研究

(1) 反応機構の詳細の解明 (第二章)

実験的な手法で MMA 二量化反応の中間体、反応速度、可逆性、プロトン移動機構などを明らかにして、NHC によるマイケル受容体の極性転換の反応の特徴や問題点などを示し、以降の研究の基礎を確立した。

(2) (1)の結果を応用した新規反応の開発 (第三章)

メタクリロニトリルの高活性な Tail-to-Tail 二量化反応を達成した。マイケル受容体の極性転換において協奏機能触媒が有用であることを示し、また第二章の考察結果が実際の研究に応用できることを示した。

(3) NHC を還元剤として用いる新規概念の提唱 (第四章)

マイケル受容体の極性転換中間体と水の反応から、水素移動還元を達成した。NHC を用いた場合の特有の反応性が見出された。また、NHC を還元剤として用いる手法を提案した。

(4) 還元剤としての NHC を利用した新規反応の開発と応用 (第五章)

第四章の概念を別の手法に応用し、還元剤として用いる手法のさらなる応用可能性について示唆した。

研究内容の一部を 3 報の学術論文として投稿した (第七章参照)。

第七章 出版論文

1) 「**Experimental Mechanistic Studies of the Tail-to-Tail Dimerization of Methyl Methacrylate Catalyzed by N-Heterocyclic Carbene**」
Terumasa Kato, Yoshiya Ota, Shin-ichi Matsuoka, Koji Takagi, and Masato Suzuki.
Journal of Organic Chemistry, **2013**, vol. 78, pp. 8739-8747.

2) 「**Cooperative N-Heterocyclic Carbene/Brønsted Acid Catalysis for the Tail-to-Tail (Co)dimerization of Methacrylonitrile**」
Terumasa Kato, Shin-ichi Matsuoka, and Masato Suzuki.
Journal of Organic Chemistry, **2014**, vol. 79, pp.4484-4491.

3)「**Transfer hydrogenation promoted by N-heterocyclic carbene and water**」
Terumasa Kato, Shin-ichi Matsuoka, Masato Suzuki.
Chemical Communications, **2015**, vol. 51, 13906-13909.