

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 15 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24655079

研究課題名(和文) 反応場設計に基づく高度に制御された触媒的クロスピナコールカップリング反応の開発

研究課題名(英文) Development of catalytic cross-pinacol coupling reaction based on the design of highly controlled reaction site

研究代表者

平尾 俊一 (Hirao, Toshikazu)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90116088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ピナコールカップリング反応は、ビシナルに官能基を導入しながら炭素-炭素結合を形成させることができる有用な反応である。一方、そのクロスカップリング反応は求電子種どうしのカップリング反応であるため選択性に難があり、未解決で挑戦的な反応の一つとなっている。我々は、反応場設計に基づく高度に制御された触媒的クロスピナコールカップリング反応の開発を目的とし、研究を行った。その結果、ヘキサアリアルベンゼンを土台とするバナジウムとチタンの異種2核ヘミ salen 型錯体触媒を開発した。これを用いることで、脂肪族および芳香族アルデヒド間の選択的なクロスピナコールカップリング反応が進行することを見出した。

研究成果の概要(英文)：The reductive coupling reactions of carbonyl compounds provide an important method for the construction of a vicinally functionalized carbon-framework. However, the intermolecular cross-pinacol coupling reaction is still a challenging issue due to the difficulty in the discrimination of two aldehydes in the reaction. In this context, we envisioned that the controlled arrangement of two metals on the rigid scaffold can provide spatially regulated reaction sites for the cross-pinacol coupling reaction. As a result, intermolecular cross-pinacol coupling reaction between aliphatic and aromatic aldehydes using hetero dinuclear dihemisalen complexes with vanadium(V) and titanium(IV) on the hexaryl benzene scaffold was achieved.

研究分野：有機合成化学、機能有機化学

キーワード：ピナコールカップリング 二核錯体 反応場 バナジウム チタン ヘキサアリアルベンゼン

### 1. 研究開始当初の背景

2つのカルボニル化合物を還元的にカップリングさせるピナコールカップリング反応は、ビナルに官能基を導入しながら炭素-炭素結合を形成させることができるため、有機合成化学的に有用な反応である。申請者らはピナコールカップリング反応の触媒化を世界で初めて実現するとともに、ジアステレオ選択的なピナコールカップリングを報告するなど、本分野を世界的にリードしてきた<sup>1</sup>。一方、クロスピナコールカップリング反応(図1)は求電子種どうしのカップリング反応であるため、選択的なクロスカップリングが難しく、未解決で挑戦的な反応の一つとなっている。これまで特異な反応性を持つ基質を用いた系などでいくつか報告例があるのみである<sup>2</sup>。

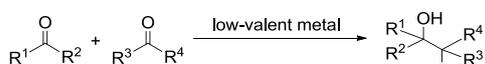


図1. クロスピナコールカップリング反応

### 2. 研究の目的

このような背景のもと、本研究では、触媒的クロスピナコールカップリング反応システムの開発を目的とする。

### 3. 研究の方法

選択的なクロスピナコール反応を行うために、2つの活性種をそれぞれ認識し、結合形成を促す反応場を提供する非対称な配位子を設計した。そこで、フラットで剛直性のあるヘキサアリアルベンゼン骨格を土台分子とし、2つの異なるヘミサレン配位子がその面状に位置を固定されながらシスに導入された錯体触媒 **1<sub>cis</sub>** を考えた(図2)。なお、我々は既に、このようなヘキサアリアルベンゼン骨格を土台分子とし、二つの異なるビフェノール部位を有する配位子を合成しているが<sup>3</sup>、触媒的クロスピナコールカップリング反応を行うには、より金属への配位力の強い配位子が求められていた。

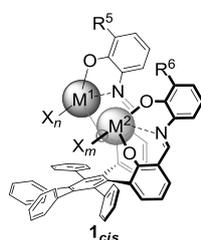


図2. クロスピナコールカップリング反応のための異種2核ヘミサレン錯体型触媒 **1<sub>cis</sub>**

### 4. 研究成果

二核錯体 **1<sub>cis</sub>** の逆合成を図3に示す。二核錯体 **1<sub>cis</sub>** は、単核錯体 **2<sub>cis</sub>** に  $R^6$  基を有するアミノフェノールと金属試薬  $M_2X_l$  を導入することで合成する。**2<sub>cis</sub>** は土台となる化合物 **3<sub>cis</sub>** に一当量の  $R^5$  基を有するアミノフェノール

を反応させ、形成した片側の配位部位にのみ金属試薬  $M_1X_k$  を導入することで合成する。**3<sub>cis</sub>** はジアルデヒド **4** とシクロペンタジエノン **5** との脱一酸化炭素を伴う Diels-Alder 反応により骨格構築し、メトキシ基を脱保護して合成する。

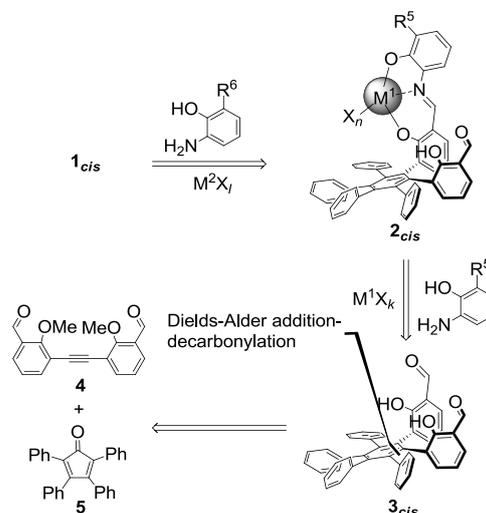


図3. 異種2核錯体触媒 **1<sub>cis</sub>** の逆合成

まず、ジサリチルアルデヒド **3<sub>cis</sub>** の合成を行った(図4)。トラン **6** の *o* リチオ化に続く DMF の捕捉により、ジホルミル化体 **4** を52%の収率で得た。シクロペンタジエノン **5** との脱一酸化炭素を伴う Diels-Alder 反応、続く 300 mol% の  $BBr_3$  を用いた脱保護を行ったところ、ジサリチルアルデヒド **3** を65%の収率(2 steps、*cis/trans* = 22 : 78)で得た。

**3<sub>cis</sub>** および **3<sub>trans</sub>** の構造決定は、誘導化された非対称化合物 **7<sub>cis</sub>** および **7<sub>trans</sub>** の 2D NOESY 測定により行った(図4)。メトキシ由来の

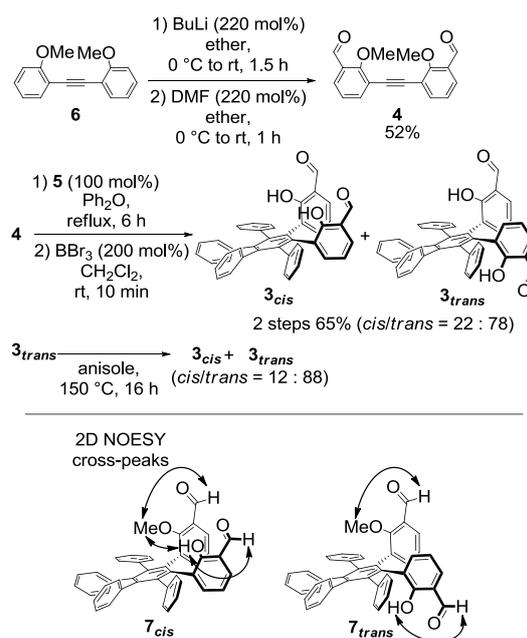


図4. ジサリチルアルデヒド **3<sub>cis</sub>** の合成

プロトンピークから、逆側のヒドロキシ、およびアルデヒドのプロトンと相関があった方を *cis* 体、なかったものを *trans* 体と帰属し、**7**<sub>*cis*</sub> から  $\text{BBt}_3$  を用いた脱メトキシ化により生成した化合物を **3**<sub>*cis*</sub> と決定した。

この二つの異性体 **3**<sub>*cis*</sub> および **3**<sub>*trans*</sub> はカラムクロマトグラフィーにより容易に単離精製することが可能である。異性化に関する知見を得るために、一度単離した **3**<sub>*trans*</sub> にアニソール中 150 °C の熱をかけたところ、16 時間程度で平衡に達し、**3**<sub>*cis*</sub>/**3**<sub>*trans*</sub> = 12 : 88 の比となった (図 4)。図 4 の合成経路においては、**3**<sub>*trans*</sub> が主生成物としてえられているが、この単離・異性化のプロセスを繰り返し行うことで、*cis* 体への誘導化が可能である。

**3**<sub>*cis*</sub> と <sup>t</sup>Bu-アミノフェノール ( $\text{R}^5 = \text{'Bu}$ ) との脱水反応によりモノリガンド **8a**<sub>*cis*</sub> ( $\text{R}^5 = \text{'Bu}$ ) と、ジリガンド **9a**<sub>*cis*</sub> ( $\text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{'Bu}$ ) を得た (図 5)。続く、**8a**<sub>*cis*</sub> の  $\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  との配位子交換を行い、単核バナジウム錯体 **2a**<sub>*cis*</sub> ( $\text{R}^5 = \text{'Bu}$ ) を得た (2 steps, 40%)。また、同様の手法により **3**<sub>*cis*</sub> から単核バナジウム錯体 **2b**<sub>*cis*</sub> ( $\text{R}^5 = \text{H}$ ) を得た (2 steps, 31%)。

続いて、**8a**<sub>*cis*</sub> と  $\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  との錯形成を行い、**1a-v**<sub>*cis*</sub> ( $\text{R}^5 = \text{'Bu}$ ,  $\text{R}^6 = \text{'Bu}$ ) を 82% の収率で得た (図 6)。生成物は二当量のエトキンドを持つことが <sup>1</sup>H NMR 測定からわかっており、元素分析からも **1a-v**<sub>*cis*</sub> ( $\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{OEt}$ ) 構造を有していることが示唆されている。一方で、カラムクロマトグラフィーを用い、エトキンドを除去したところ、二核錯体 **1aa-v**<sub>*cis*</sub> ( $\text{R}^5 = \text{'Bu}$ ,  $\text{R}^6 = \text{'Bu}$ ,  $\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{O}$ ) を 96% の収率で得た。<sup>1</sup>H NMR 測定からエトキンドが完全に除去されていることがわかり、IR 測定からヒドロキッド由来のピークは得られないことから、 $\mu$  オキシ錯体の生成が示唆されている。MALDI-TOF Mass (negative mode) から単一化合物 **1aa-v**<sub>*cis*</sub> のピークが得られている。

また、ヘテロ二核錯体 **1a**<sub>*cis*</sub> ( $\text{R}^5 = \text{'Bu}$ ,  $\text{R}^6 = \text{'Bu}$ ) の合成も行った (図 7)。**2a**<sub>*cis*</sub> と <sup>t</sup>Bu-アミノフェノール、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  との反応により  $\mu$  オキシ錯体 **1a**<sub>*cis*</sub> を収率 49% で得た。<sup>1</sup>H NMR 測定から、二種類のアルジミンおよび <sup>t</sup>Bu のプロトンピークが観測されること、またエトキンドが存在しないことが明らかとなっている。これと、IR 測定からヒドロキッド由来のピークは得られないことから、 $\mu$  オキシ錯体の生成が示唆されている。MALDI-TOF Mass (negative mode) からメインピークとして [**1a**<sub>*cis*</sub>-H] が得られている。同様の条件で、種々のヘテロ二核錯体の合成を行った (図 7)。様々な置換基を有するアミノフェノール、および  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  との反応により **1b**<sub>*cis*</sub> ( $\text{R}^5 = \text{'Bu}$ ,  $\text{R}^6 = \text{SiMe}_3$ )、**1c**<sub>*cis*</sub> ( $\text{R}^5 = \text{'Bu}$ ,  $\text{R}^6 = \text{H}$ )、**1d**<sub>*cis*</sub> ( $\text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{H}$ ) をそれぞれ 31、37、44% の収率で得た。生成物の同定は、いずれも MALDI-TOF Mass (negative mode) から確認している。

触媒 **1**<sub>*cis*</sub> を用い、脂肪族および芳香族アル

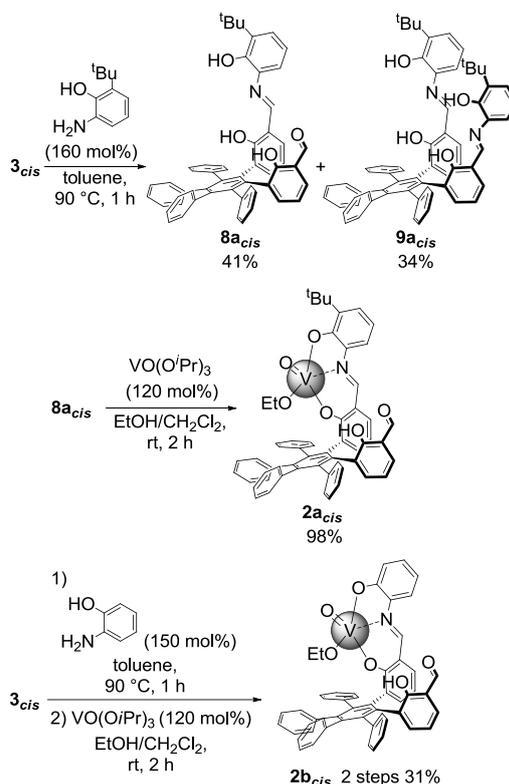


図 5. 単核バナジウム錯体 **2**<sub>*cis*</sub> の合成

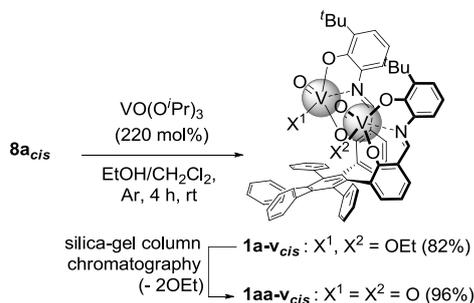


図 6. 二核バナジウム錯体 **1a-v**<sub>*cis*</sub> と **1aa-v**<sub>*cis*</sub> の合成

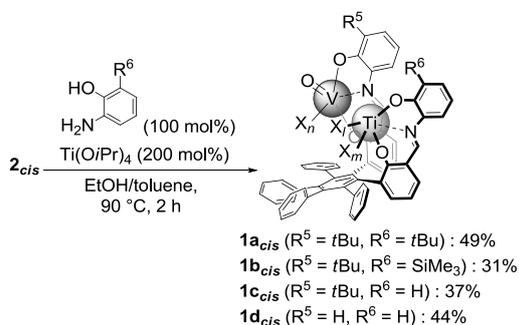
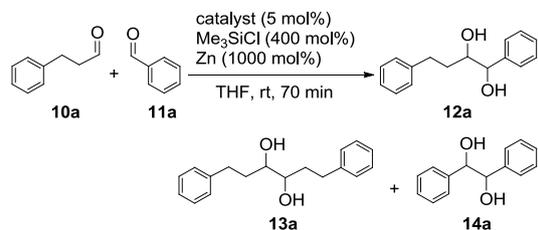


図 7. 異種二核バナジウム-チタン錯体 **1**<sub>*cis*</sub> の合成

デヒドの触媒的ピナコールカップリングの検討を行った (表 1)。5 mol% の触媒 **1**<sub>*cis*</sub> を  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  および  $\text{Zn}$  で活性化した後、200 mol% の脂肪族アルデヒド **10a** を加え、系中にシリンジポンプを用いてベンズアルデヒド

**11a**を一時間かけて滴下した。Entry 1 では **1a<sub>cis</sub>** ( $R^5 = 'Bu$ ,  $R^6 = 'Bu$ )を用い検討を行ったところ、17%の収率でクロスカップリング体 **12a**を得た。Entry 2 では **1b<sub>cis</sub>** ( $R^5 = 'Bu$ ,  $R^6 = SiMe_3$ )を用いたところ、収率の向上は見られなかった。一方で、**1c<sub>cis</sub>** ( $R^5 = 'Bu$ ,  $R^6 = H$ )を用いた系では、クロスカップリング体 **12a**の選択性は劇的に向上し、69%の収率で得た。さらに、Entry 4の無置換のヘテロ錯体 **1d<sub>cis</sub>** ( $R^5 = H$ ,  $R^6 = H$ )を用いると、クロスカップリング体 **12a**の収率は73%に向上し、**12a/13a/14a** = 7.1 : 1 : 1.1 のモル比となった。一方で、Entry 5に示す単核のヘミサレンバナジウム錯体 **15** およびヘミサレンチタン錯体 **16**を用いた系では、脂肪族アルデヒドのホモカップリング体 **13a**の生成を抑えることができなかった。また、本反応系において、触媒の存在は必須である(Entry 6)。

表 1. 異種二核バナジウム-チタン錯体 **1<sub>cis</sub>**を触媒とするクロスピナコールカップリング反応



Entry	Catalyst	Yield [%] <sup>[c,d]</sup>			12a : 13a : 14a
		12a	13a	14a	
1	<b>1a<sub>cis</sub></b>	17	0	17	1.0: - : 1
2	<b>1b<sub>cis</sub></b>	15	0	21	1.4: - : 1
3	<b>1c<sub>cis</sub></b>	69	12	29	5.9: 1 : 1.2
4	<b>1d<sub>cis</sub></b>	73	10	23	7.1: 1 : 1.1
5	<b>15 + 16<sup>[e]</sup></b>	88	37	7	2.4: 1 : 0.1
6	none	0	-	-	

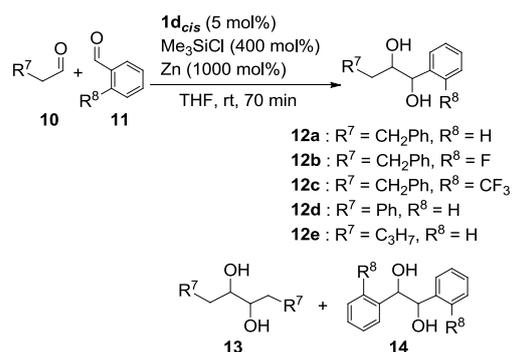
[a] All reactions were performed using **10a** (0.4 mmol), **11a** (0.2 mmol), and the catalyst (0.01 mmol) (see experimental section). [b] 1 hour addition of **10a** using syringe pump. [c] Yield of **12a** = (mole of **12a**) / 0.2 mmol x 100, yield of **13a** = [(mole of **13a**) x 2] / 0.4 mmol x 100, yield of **14a** = [(mole of **14a**) x 2] / 0.2 mmol x 100. [d] Determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture. [e] The reaction was performed using **15** (0.01 mmol) and **16** (0.01 mmol).



表 1、Entry 4 を最適化条件として、表 2 では種々の脂肪族アルデヒド **10** および芳香族アルデヒド **11** を用いた触媒的クロスピナコールカップリング反応の検討を行った。Entry 2 のフルオロベンズアルデヒドとのカップリ

ング反応では、クロスカップリング体 **12b** を 81%の収率で得た。トリフルオロメチルベンズアルデヒドとの反応では 70%の収率で **12c** を得られた(Entry 3)。2-フェニルエタナールとの反応では 88%の収率 (Entry 4)、ペンタナールとでは 69%の収率で(Entry 5) クロスカップリング体 **12d,e** がそれぞれ得られた。以上のように、異種二核錯体触媒 **1d<sub>cis</sub>**により選択的なクロスピナコールカップリング反応が進行した。

表 2. 異種二核バナジウム-チタン錯体 **1d<sub>cis</sub>**を触媒とするクロスピナコールカップリング反応における基質展開



Entry	Product	Yield [%] <sup>[c,d]</sup>			12a : 13a : 14a
		12a	13a	14a	
1	<b>12a</b>	73	10	23	7.1: 1 : 1.1
2	<b>12b</b>	81	19	14	4.2: 1 : 0.3
3	<b>12c</b>	70	7	17	9.5: 1 : 1.1
4	<b>12d</b>	88	36	11	2.4: 1 : 0.2
5	<b>12e</b>	69	5	24	13.2: 1 : 2.3

[a] All reactions were performed using **10** (0.4 mmol), **11** (0.2 mmol), and **1d<sub>cis</sub>** (0.01 mmol) (see experimental section). [b] 1 hour addition of **9** by syringe pump. [c] Yield of **12** = (mole of **12**) / 0.2 mmol x 100, yield of **13** = [(mole of **13**) x 2] / 0.4 mmol x 100, yield of **14** = [(mole of **14**) x 2] / 0.2 mmol x 100. [d] Determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture.

#### <引用文献>

- a) T. Hirao, T. Hasegawa, Y. Muguruma, I. Isao, *J. Org. Chem.*, **61**, 366 (1996). b) T. Hirao, A. Ogawa, M. Asahara, Y. Muguruma, H. Sakurai, *Org. Synth.*, **81**, 26 (2005).
- a) J. H. Freudenberger, A. W. Konradi, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8014 (1989). b) K. Takai, R. Morita, C. Toratsu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 1116 (2001). c) M. Shimizu, A. Iwata, H. Makino, *Synlett*, 1538 (2002).
- T. Amaya, A. Miyasaka, T. Hirao, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4567-4569 (2011).

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

- ① Akihiro Miyasaka, Toru Amaya, **Toshikazu Hirao**,  
Synthesis of heterodinuclear hemisalen complexes on a hexaarylbenzene scaffold and their application for the cross-pinacol coupling reaction, *Chem. Eur. J.*, **20** (6), 1615-1621 (2014) DOI: 10.1002/chem.201303946. (査読有)
- ② Akihiro Miyasaka, Toru Amaya, **Toshikazu Hirao**,  
Design and synthesis of dinuclear hemisalen complex on hexaarylbenzene scaffold, *Tetrahedron Lett.*, **53** (42), 5589-5592 (2012) DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.07.127. (査読有)

[学会発表] (計6件)

- ① 新しい研究領域を目指して  
○平尾俊一、有機合成新春講演会、2015年1月20日、大阪科学技術センター(大阪府)(招待講演)
- ② 機能的レドックス系の構築に魅せられて  
○平尾俊一、大阪大学基礎工学研究科特別講演、2014年12月12日、大阪大学豊中キャンパス(大阪府)(招待講演)
- ③ Dinuclear Hemisalen Catalyst for Cross-Pinacol Coupling Reaction  
○宮坂彰浩、雨夜 徹、平尾俊一、大阪第60回有機金属化学討論会、2013年9月12~14日、学習院大学目白キャンパス(東京都)(ポスター発表)
- ④ Catalytic Cross-Pinacol Coupling Reaction Using Dinuclear Hemisalen Complex  
Akihiro Miyasaka, Toru Amaya, **Toshikazu Hirao**, XXV International Conference on Organometallic Chemistry, 2012年9月2~7日、リスボン大学(ポルトガル)(ポスター発表)
- ⑤ クロスピナコールカップリング反応のための二核ヘミサレン錯体の合成と触媒機能  
○宮坂彰浩、雨夜 徹、平尾俊一、日本化学会第93春季年会、2013年3月22~25日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県)(口頭発表)
- ⑥ クロスピナコールカップリング反応のための二核金属触媒の開発  
○宮坂彰浩、雨夜 徹、平尾俊一、第2回CSJ化学フェスタ2012、2012年10月14~17日、東京工業大学(東京都)(ポスター発表)  
※最優秀ポスター賞受賞

[図書] (計1件)

- ① **Toshikazu Hirao**,  
Springer, Functionalized Redox Systems: Synthetic Reactions and Design of  $\pi$ - and Bio-conjugates, 2015, 736 (1-152).

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
平尾 俊一 (HIRAO, Toshikazu)  
大阪大学・工学研究科・教授  
研究者番号: 90116088
- (2) 研究分担者  
雨夜 徹 (AMAYA, Toru)  
大阪大学・工学研究科・助教  
研究者番号: 20397615
- (3) 連携研究者  
なし
- (4) 研究協力者  
なし