

令和元年6月24日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05783

研究課題名(和文)連続的結合切断による二環式化合物の単環式化合物への変換反応の開発

研究課題名(英文)Development of transformations of bicyclic compounds to monocyclic compounds through sequential bond cleavage

研究代表者

松田 学則 (Matsuda, Takanori)

東京理科大学・理学部第一部応用化学学科・准教授

研究者番号：80359778

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：(1)ベンゾスピロ[3.3]ヘプタン類のRh触媒骨格転位反応、(2)(2-ピリジルメチレン)シクロブタンのRh触媒カルボニル化反応、(3)シクロブテノールのPd触媒開環アリール化反応、(4)シクロプロペノンとN-(ピバロイルオキシ)アミドの塩基触媒による[3+3]型環化反応、(5)2-[(2-アジドフェニル)エチニル]アニリンのAu/Rh混合触媒系によるカスケード環化反応、(6)シクロプロペノンとアミドのAg触媒開環[3+2]型環化反応、(7)- (アリールエチニル)ケトンのRh触媒アリール化/環化反応、(8)1,2-ビス(2-アリルフェニル)エチンのRu触媒二重環化反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環歪みを有しユニークな反応性を示すシクロブタン、シクロブテン、シクロプロペン誘導体の新しい遷移金属触媒反応を開発することができた。また、連続的な結合切断反応の持つ合成化学的な有用性を示すこともできた。今後、機能性 共役分子の選択的合成などに応用されることが期待される。さらに、遷移金属触媒による炭素骨格再構築反応の可能性、現時点での課題、および今後の展望についても有益な情報を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, research on catalytic transformations of bicyclic compounds to monocyclic compounds through sequential bond cleavage was conducted, and several reactions were developed. Rh-catalyzed skeletal rearrangements of benzofused spiro[3.3]heptanes gave substituted naphthalenes. Rh-catalyzed carbonylation of (2-pyridylmethylene)cyclobutanes gave five-membered cyclic ketones. Pd-catalyzed ring-opening coupling of cyclobutenols with aryl halides gave -arylated, -unsaturated ketones. 2-[(2-Azidophenyl)ethynyl]anilines cyclized by Au/Rh relay catalysis to give 5,10-dihydroindolo[3,2-b]indoles. Ag-catalyzed ring-opening [3+2] annulation of cyclopropenones with amides gave 5-amino-2-furanones. Rh-catalyzed addition of arylboronic acids to -(arylethynyl) ketones gave (arylmethyl)naphthalenes. Ru-catalyzed cycloisomerization of 1,2-bis(2-allylphenyl)ethynes gave 2,2 -dimethyl-3H,3 H-1,1 -biindenes, and tandem RCM of the diynes gave 2,2 -unsubstituted biindenes.

研究分野：有機化学

キーワード：環化 骨格転位 アリール化 ロジウム シクロプロペノン カルボニル化 開環

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

炭素環式骨格を有する脂環式、芳香族化合物はあまねく存在しており、有機化学の根幹をなす重要な化合物群である。したがって、環状骨格を構築する反応(環化反応)は、古くから精力的に研究がなされており、今日でもなお活発な研究分野である。これまでに様々な形式の環化反応が開発されており、現在では適切な手法によってシクロプロパンからマクロサイクルまで多種多様な環状化合物を得ることができるようになった。

有機化合物の基本骨格となる炭素-水素結合、炭素-炭素結合を遷移金属触媒によって活性化し新たな結合生成を行う手法は、近年注目を集めている。環歪みを有し反応性に富むシクロプロパン、シクロブタン誘導体の炭素-炭素結合を触媒的に切断し、アルキンや一酸化炭素などの不飽和有機化合物を挿入させてより大きな環を構築する反応は、近年注目を集めている。

### 2. 研究の目的

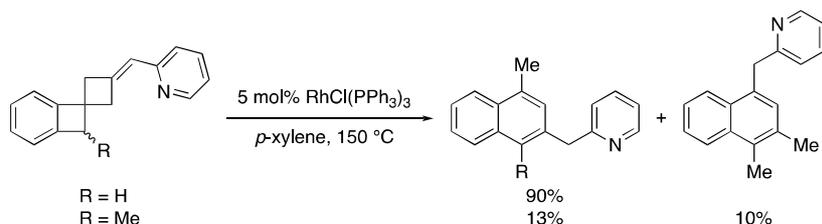
環を壊して環を作るという手法の可能性に着目し、遷移金属触媒によるピシクロアルカン、スピロアルカン、およびピシクロアルキルの連続的な炭素-炭素結合切断を伴う環構築反応の開発を目的とした。より具体的には、二環式炭化水素の2回の炭素-炭素結合切断を経由する触媒的環構築反応の開発を目的として研究を行った。

### 3. 研究の方法

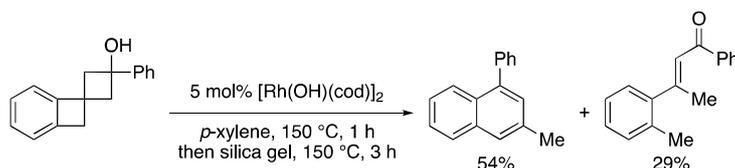
シクロブタン化合物、シクロプロペノンを出発物質として用い、C-H結合活性化、遷移金属触媒へのC-C酸化的付加、β炭素脱離など不活性結合の切断を足がかりとする環構築反応、とりわけ連続的な結合切断、結合生成を伴う反応を各種検討した。なお、研究計画にあった反応系中でのピシクロアルカン骨格の構築-β炭素脱離については予備検討の過程で困難であると判断した。また、ピシクロアルキルの連続的な炭素-炭素結合切断については構想のみで実際には検討できなかった。

### 4. 研究成果

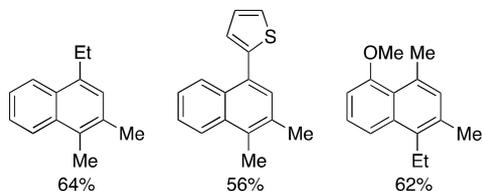
(1) ベンゾスピロ[3.3]ヘプタン類のロジウム触媒による連続的な2回の炭素-炭素結合切断を経るナフタレン誘導体への骨格転位反応を開発した。ベンゼン縮環 2-(2-ピリジルメチレン)スピロ[3.3]ヘプタンの場合、Wilkinson触媒存在下、*p*-キシレン中、150℃での加熱により、ピリジン配向基によりアシストされたC-C酸化的付加による5員環ロダサイクルの生成、続くβ炭素脱離による7員環ロダサイクルの生成、還元的脱離、および二重結合の異性化による芳香化が起こり、1-メチル-3-(2-ピリジルメチル)ナフタレンを90%収率で与えた。この反応において、2回目のベンゾシクロブテン部位でのC-C結合切断はdistal位で選択的に起こっている。また、ベンジル位にメチル基を導入した基質で同様の条件下反応させたところ、反応性が低下し、distal位の切断による生成物が13%、proximal位の切断による生成物が10%収率でそれぞれ得られた。



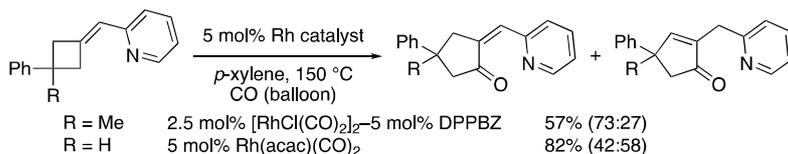
一方、ベンゼン縮環 2-フェニルスピロ[3.3]ヘプタン-2-オールを触媒量の[Rh(OH)(cod)]<sub>2</sub>存在下、*p*-キシレン中、150℃で加熱した後、シリカゲル処理をしたところ、3-メチル-1-フェニルナフタレンが54%、α,β-不飽和ケトンが29%収率でそれぞれ得られてきた。前者の生成物はproximal位で、後者の生成物はdistal位でそれぞれ2回目の炭素-炭素結合切断が起こっている。



原料基質のベンジル位への置換基導入により、distal位での切断が不利になることがわかったので、ベンジル位にメチル基、エチル基などを導入したベンゼン縮環スピロ[3.3]ヘプタン-2-オールを用いて反応を行なったところ、α,β-不飽和ケトンの副生を完全に抑えることができ、目的とする置換ナフタレンを56-64%収率で得ることができた。

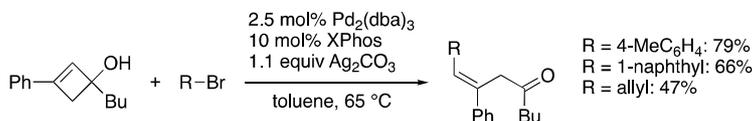


(2) (2-ピリジルメチレン)シクロブタンの Rh 触媒による炭素-炭素結合の切断を伴うカルボニル化反応を開発した。ピリジル基の分子内配向によりシクロブタン C1 - C2 結合が Rh に酸化的付加し、生じたロダサイクルに対する CO 挿入、続く還元的脱離により 2-(2-ピリジルメチレン)シクロペンタノンおよびその異性体を与えるものである。少なくとも一つのアリール基を有する 1,1-二置換-3-(2-ピリジルメチレン)シクロブタンにおいては、Rh(I)-DPPBZ 触媒存在下で効率的に反応が進行した。一方、1,1-ジアルキルシクロブタンおよびモノ置換体の反応は Rh(acac)(CO)<sub>2</sub> を用いた場合に良好な収率で生成物を与えた。

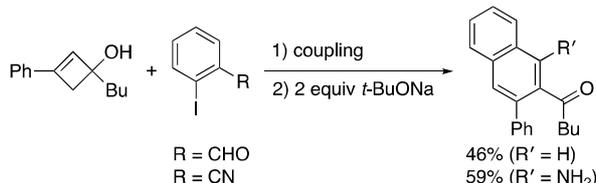


このカルボニル化反応は、毒性の高い CO の代わりにパラホルムアルデヒドを CO 源として用いても同様に進行し、CO を使ったときよりも高収率で 5 員環ケトンを与えた。

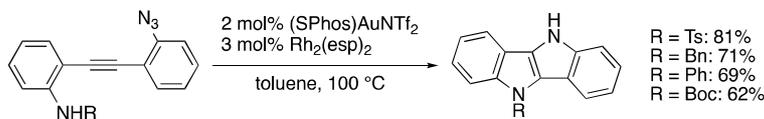
(3) シクロブテノールの Pd 触媒による開環アリール化反応を開発した。Pd(0)-XPhos 触媒および炭酸銀(I)存在下、トルエン中、65 °C において、tert-シクロブテノールと臭化アリールの開環カップリング反応が進行し、γ-アリール-β,γ-不飽和ケトンを 30-79% 収率で与えた。本反応は、パラジウム(II)シクロブテノラートの β 炭素脱離による開環を経て、鎖状ケトンを与えている。



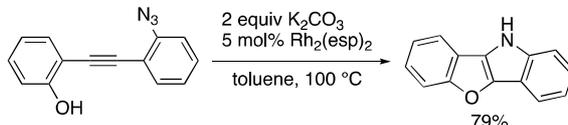
オルト位に CHO 基、CN 基を有するヨウ化ベンゼンを用いた場合は、開環カップリング後に分子内縮合が進行し、2-アシルナフタレンを与えた。



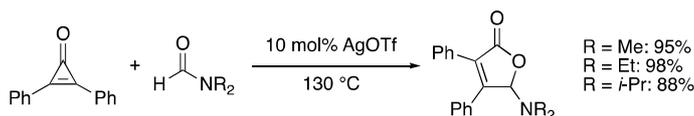
(4) 金/ロジウム混合触媒系による 2-[(2-アジドフェニル)エチニル]アニリンのカスケード環化反応を開発した。本反応は金触媒によるアニリン部位の環化、ロジウム触媒による C-H アミノ化を経て進行し、5,10-ジヒドロ[3,2-b]インドールを与える。



2-[(2-アジドフェニル)エチニル]フェノールも塩基/ロジウム混合触媒存在下、同様のカスケード型環化により 10H-ベンゾフロ[3,2-b]インドールを与えた。

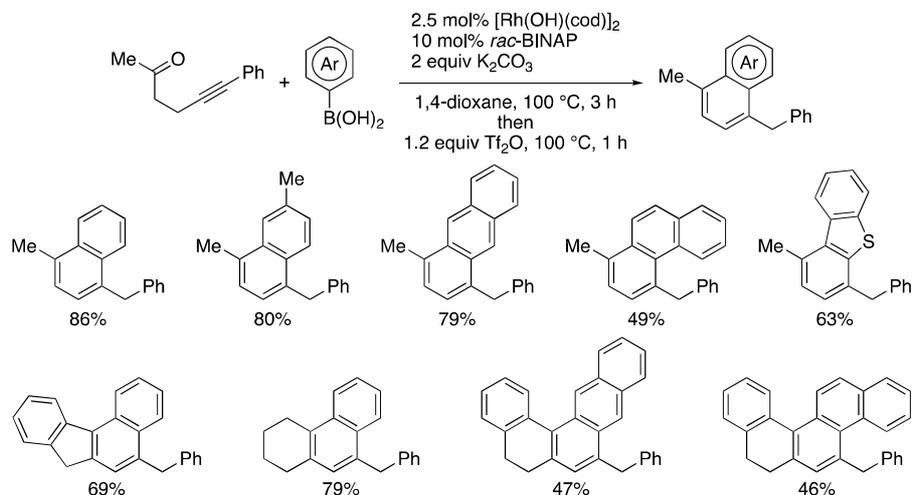


(5) 銀触媒によるシクロプロペノンとアミドの開環[3+2]型環化を開発した。本反応はシクロプロペノン C-C 結合へのアミドカルボニル結合の挿入によって 5-アミノ-2-フランオンを与えるものである。アミドを溶媒とする方法、クロロベンゼンにアミドを滴下する方法、2 種類の方法が利用できる。ホルムアミドを用いた場合、反応が最も効率的に進行したが、アセトアミド、チオアミドも反応基質として用いることができた。

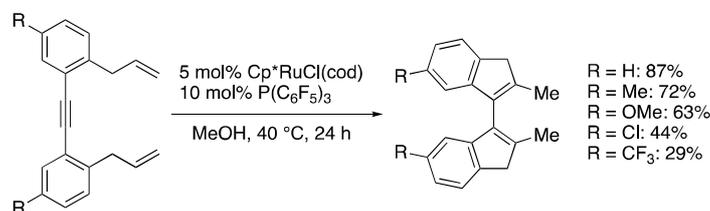


(6) ロジウム触媒による β-(アリールエチニル)ケトンのアリール化/環化反応を開発した。本反応はアリールロジウム種のアルキン部位への位置選択的な付加、1,4-ロジウム移動、カル

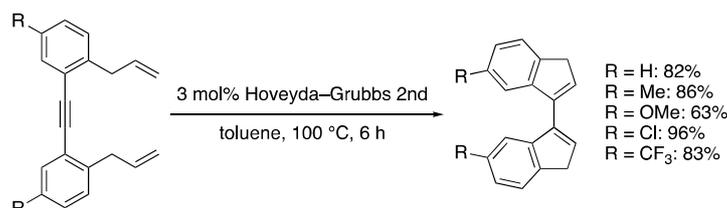
ポニル結合への分子内付加、プロトン化を経て進行し、第3級テトラリン-1-オールを与え、これの脱水/芳香族化により置換ナフタレンを与えた。本反応により、置換アントラセン、ナフタレンのみならず最大五環式化合物を合成することができた。



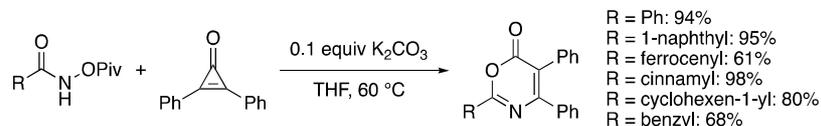
(7) ルテニウム触媒による 1,2-ビス(2-アリルフェニル)エチンの二重環化反応を開発した。Cp\*Ru(II)触媒存在下では環化異性化反応が進行し、2,2'-ジメチル-3*H*,3'*H*-1,1'-ビインデンを与えた。



一方、Hoveyda-Grubbs 第2世代触媒存在下ではタンデム閉環メタセシス反応が進行し、3*H*,3'*H*-1,1'-ビインデンを与えた。



(8) シクロプロペノンと *N*-(ピバロイルオキシ)アミドの塩基を触媒とする形式的な[3+3]型環化反応を開発した。触媒量の炭酸カリウム存在下、THF 中、60 °C という温和な条件で、*N*-(ピバロイルオキシ)アミドを 1,3-*N,O*-双極子とする[3+3]型環化反応が進行し、2,4,5-三置換-1,3-オキサジン-6-オンを最高 99% 収率で与えた。この反応は、*N*-(ベンゾイルイミノ)ピリジニウムイリドを用いる従来法と比べて極めて有効な合成手法である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

(1) Takanori Matsuda, Shinya Abe, Hirotaka Ito, Tomoya Tsuboi, Haruki Kirikae, and Masahiro Murakami, "Synthesis of Fused and Linked Benzofurans from 2-Alkynylphenol Derivatives through Rhodium(I)-catalyzed Domino-Type Addition Reactions", *CHIMIA International Journal for Chemistry*, 査読有, Vol. 72, No. 12, 2018, pp. 888–891.  
DOI: 10.2533/chimia.2018.888

(2) Takanori Matsuda, Yuki Tabata, and Hirotsugu Suzuki, "Silver-Catalyzed Ring-Opening [3 + 2] Annulation of Cyclopropenones with Amides", *New Journal of Chemistry*, 査読有, Vol. 42, No. 23, 2018, pp. 19178–19182.

DOI: 10.1039/c8nj04579h

- (3) Takanori Matsuda and Hirotaka Ito, "Synthesis of Indole-Fused Heteroacenes by Cascade Cyclisation Involving Rhodium(II)-Catalysed Intramolecular C–H Amination", *Organic & Biomolecular Chemistry*, 査読有, Vol. 16, No. 36, 2018, pp. 6703–6707.  
DOI: 10.1039/c8ob01837e
- (4) Takanori Matsuda, Kentaro Yamanaka Yuki Tabata, and Takahiro Shiomi, "Synthesis of Trisubstituted 1,3-Oxazin-6-ones via Base-Catalyzed Ring-Opening Annulation of Cyclopropanones with *N*-(Pivaloyloxy)amides", *Tetrahedron Letters*, 査読有, Vol. 59, No. 15, 2018, pp. 1458–1460.  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.02.084
- (5) Takanori Matsuda, Takeshi Matsumoto, and Akira Murakami, "Palladium-Catalyzed Ring-Opening Coupling of Cyclobutenols with Aryl Halides", *Synlett*, 査読有, Vol. 29, No. 6, 2018, pp. 754–758.  
DOI: 10.1055/s-0036-1589117
- (6) Takanori Matsuda, Keisuke Fukuhara, Naoto Yonekubo, and Souta Oyama, "Rh-Catalyzed Carbonylation of (2-Pyridylmethylene)cyclobutanes", *Chemistry Letters*, 査読有, Vol. 46, No. 12, 2017, pp. 1721–1723.  
DOI: 10.1246/cl.170830
- (7) Takanori Matsuda, Itaru Yuihara, and Kazuki Kondo, "Rhodium(I)-Catalysed Skeletal Reorganisation of Benzofused Spiro[3.3]heptanes via Consecutive Carbon-Carbon Bond Cleavages", *Organic & Biomolecular Chemistry*, 査読有, Vol. 14, No. 29, 2016, pp. 7024–7027.  
DOI: 10.1039/C6OB01344A
- (8) Takanori Matsuda and Yoshiya Matsuda, "Rhodium-Catalyzed Cycloisomerization of 2-Alkynyl-*N'*-arylidenebenzohydrazides through *exo*-Carboamination", *Asian Journal of Organic Chemistry*, 査読有, Vol. 5, No. 7, 2016, pp. 891–894.  
DOI: 10.1002/ajoc.201600155
- (9) Takanori Matsuda and Takeshi Matsumoto, "Rhodium(I)-Catalysed Intermolecular Alkyne Insertion into (2-Pyridylmethylene)cyclobutenes", *Organic & Biomolecular Chemistry*, 査読有, Vol. 14, No. 22, 2016, pp. 5023–5027.  
DOI: 10.1039/C6OB00734A

〔学会発表〕（計 15 件）

- (1) Takanori Matsuda, Shoichi Watanuki, Takashi Izutsu, and Masaru Hashimoto, "Rhodium(I)-Catalyzed Arylative Annulation Involving Rhodium Migration", International Congress on Pure & Applied Chemistry Langkawi (ICPAC Langkawi) 2018 (招待講演) (国際学会), 2018 年 10 月 30, Langkawi, Malaysia
- (2) 米久保直人、松田学則, "ルテニウム触媒による 1,11-ジエン-6-インの新規環化異性化反応の開発", 第 65 回有機金属化学討論会, ポスター発表, 2018 年 9 月 20 日, 同志社大学今出川校地室町キャンパス 寒梅館
- (3) 尾山創太、松田学則, "窒素官能基を有するシクロブタノンのロジウム触媒付加 / 開環反応", 第 65 回有機金属化学討論会, ポスター発表, 2018 年 9 月 20 日, 同志社大学今出川校地室町キャンパス 寒梅館
- (4) Takanori Matsuda, Shinya Abe, Hirotaka Ito, Haruki Kirikae, Yosuke Fujisaki, Tomoya Tsuboi, and Masahiro Murakami, "Ladder-Type Fused Benzofurans and Indoles Synthesized by Transition-Metal-Catalyzed Intramolecular Cascade Cyclization", International Congress on Pure & Applied Chemistry 2018 (ICPAC 2018) (招待講演) (国際学会), 2018 年 3 月 8 日, Siem Reap, Cambodia
- (5) 近藤計樹、松田学則, "ロジウム触媒によるトロポン炭素 - 水素結合の活性化を経るアザアズレン合成", 第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017, ポスター発表, 2017 年 10 月 19 日, タワーホール船堀
- (6) 伊藤弘高、松田学則, "金 / ロジウム混合触媒系を用いた連続的炭素 - 窒素結合形成を経るインドロインドールの合成", 第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017, ポスター発表, 2017 年 10 月 18 日, タワーホール船堀
- (7) 井筒昂、松田学則, "ロジウム(I)触媒による β-アルキニルケトンのアリアル化 / 環化反応", 第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017, ポスター発表, 2017 年 10 月 18 日, タワーホール船堀
- (8) Takanori Matsuda, Itaru Yuihara, Takeshi Matsumoto, Keisuke Fukuhara, and Kazuki Kondo, "Rhodium(I)-Catalyzed Rearrangement and Insertion Reactions Initiated by Pyridine-Directed C–C Bond Cleavage", International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2017 (ISPAC 2017) (招待講演) (国際学会), 口頭発表, 2017 年 6 月 10 日, Ho Chi Minh City, Vietnam
- (9) 井筒昂、松田学則, "β-アルキニルケトンのロジウム(I)触媒アリアル化 / 環化反応による置換ナフタレン骨格の構築", 日本化学会第 97 春季年会, 口頭発表, 2017 年 03 月 19 日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス
- (10) 伊藤弘高、松田学則, "Au/Rh 混合触媒系を用いた連続的分子内環化反応によるインドール含有ラダー型 π 化合物の合成", 日本化学会第 97 春季年会, 口頭発表, 2017 年 03 月 16 日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス

- (11) 福原啓介、油井原格、松本剛史、松田学則, "ロジウム触媒を用いた(2-ピリジルメチレン)シクロブタンのカルボニル化", 日本化学会第97春季年会, 口頭発表, 2017年03月16日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス
- (12) 松本剛史、松田学則, "パラジウム触媒を用いたシクロブテノールの開環を伴うクロスカップリング反応", 日本化学会第97春季年会, 口頭発表, 2017年03月16日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス
- (13) Takanori Matsuda, Itaru Yuihara, Takeshi Matsumoto, and Kazuki Kondo, Rhodium(I)-Catalyzed Rearrangement and Coupling Reactions of (2-Pyridylmethylene)cyclobutanes and -cyclobutenes, 21st International Conference on Organic Synthesis (ICOS 21) (国際学会), ポスター発表, 2016年12月15日, Mumbai, India
- (14) Takanori Matsuda, Tsuyoshi Goya, Lantao Liu, Kotaro Kato, Yusuke Sakurai, Shoichi Watanuki, Shingo Shimada, Naoki Ishida, and Masahiro Murakami, "Unusual Transition-Metal-Catalyzed Cycloisomerizations of 2,2'-Dialkynylbiphenyls", International Conference on Chemistry, Chemical Process and Engineering (IC3PE)(国際学会), 口頭発表, 2016年11月15日, Yogyakarta, Indonesia
- (15) Takanori Matsuda, Norio Miura, and Takeshi Matsumoto, "Formation of Six-Membered Rings via Alkyne Insertion into Four-Membered Rings", International Symposium on Applied Chemistry (ISAC) 2016 (国際学会), 口頭発表, 2016年10月4日, Tangerang, Indonesia

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.rs.tus.ac.jp/mtd/>

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：  
ローマ字氏名：  
所属研究機関名：  
部局名：  
職名：  
研究者番号(8桁)：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。