

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05061

研究課題名(和文) アルキンへのtrans付加を機軸とする含ヘテロ縮環 共役化合物合成法の開発

研究課題名(英文) Development of Synthetic Methods for Hetero-fused pi-Conjugated Compounds Based on Trans-Addition to Alkynes

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科・教授

研究者番号：80359778

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：インドール、インドリン、ピリドン、ベンズアミドのロジウム触媒カルボニル化を各種開発した。さらにこれを、脱カルボニル化を伴うアルキル化、アリール化、環化に発展させた。これらの反応は、塩基などを添加する必要がなく、レドックス中性な条件下で進行することを特徴としている。本研究により、インドールカルボン酸、インドロインドロン、イソインドロインドロン、フタルイミド、インドロキノリンなどの含窒素芳香族複素環化合物の新しい合成法が提供された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生理活性物質に多く含まれるインドールカルボン酸、さらにインドロインドロン、イソインドロインドロン、インドロキノリンなどの含窒素縮環 共役化合物の新しい合成法を開発することができた。いずれの反応も毒性の高い一酸化炭素の代わりに入手容易で取り扱いが簡便な酸無水物、二炭酸エステルを使用すること、塩基などの添加物が不要であるため、安全で環境に優しいC-H官能基化として利用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Several rhodium-catalyzed carbonylation reactions involving indoles, indolines, pyridones, and benzamides have been developed. Moreover, these reactions have been expanded to encompass decarbonylative alkylations, arylation, and annulation. Notably, these reactions proceed under redox-neutral conditions, eliminating the need for additives such as bases. This study presents a novel synthetic approach for nitrogen-containing aromatic heterocyclic compounds, including indole carboxylic acids, indoloindolones, isoindoloindolones, phthalimides, and indoloquinolines.

研究分野：有機化学

キーワード：ロジウム触媒 アルコキシカルボニル化 脱カルボニル化 環化 イリジウム触媒 アシル化 インドール

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

縮環 π 共役化合物は、その剛直な平面構造に由来するユニークな電気・光学的特性から有機エレクトロニクス分野で期待されている化合物群である。様々な含ヘテロ縮環 π 共役化合物の簡便かつ穏和な条件での合成が実現されれば、ユニークな物性を有する新規化合物の発見へとつながることが期待される。しかし、これまでに含ヘテロ縮環 π 共役化合物の合成を系統的・網羅的に研究した例はそれほど多くなかった。

2. 研究の目的

申請者は、過去に開発した *o,o'*-二官能基化ジフェニルアセチレンのカスケード環化によるヘテロ元素置換ジベンゾペンタレン誘導体の合成反応および関連するアルキンへの *trans* 付加反応から、多種多様な縮環 π 共役化合物を与える多種多様なアルキンへの *trans* 付加を機軸とするカスケード環化反応を開発することを当初の目標としていた。しかし、いくつかの予備検討が不調に終わったこと、および研究体制、研究環境の問題から、「新しい縮環 π 共役化合物の合成」という目的は維持しつつ、含窒素芳香族複素環化合物の C-H 官能基化を機軸とするアプローチを、より現実的かつ実りが多いプロジェクトとして進めることとした。

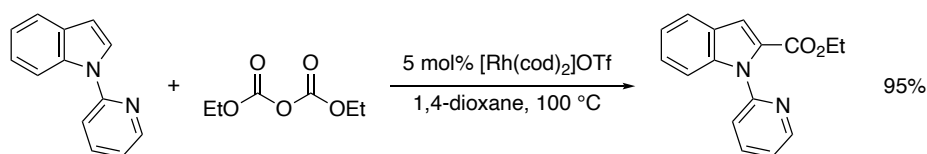
3. 研究の方法

インドール、インドリン、ピリドンを出発物質として用い、二炭酸エステルや酸無水物をカルボニル源とするロジウム触媒 C-H カルボニル化を各種検討した。これらは、さらに脱カルボニル化を伴うアルキル化、アリール化、環化反応に展開された。

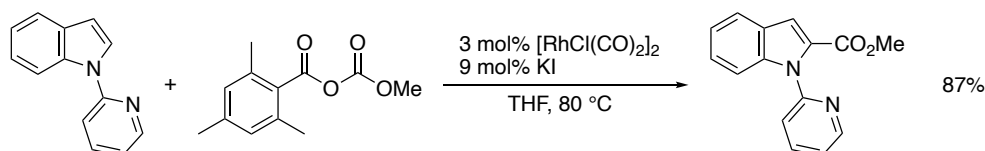
4. 研究成果

含窒素芳香族複素環化合物の C-H 官能基化

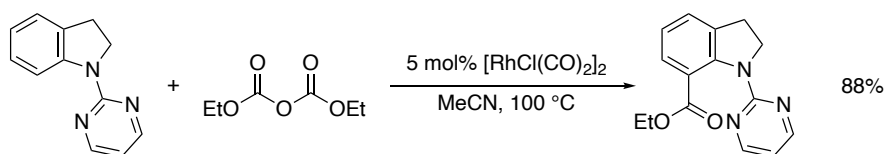
(1) **ヘテロアレーンのロジウム触媒アルコキシカルボニル化**：インドール-2-カルボン酸誘導体は天然に多く存在する構造モチーフである。そのようなことから、毒性の高い一酸化炭素を使用しない新しいインドール-2-カルボン酸誘導体の合成法の開発に着手した。1-(ピリジン-2-イル)-1*H*-インドールと二炭酸ジエチルを、5 mol%の[Rh(cod)₂]OTf存在下、1,4-ジオキサン中、100 °Cで加熱したところ、インドール 2 位がエトキシカルボニル化された生成物が 95%収率で得られた。副生成物は二酸化炭素とエタノールのみであり、安全でグリーンな合成である。本反応は、2-フェニルピリジンにも適用可能であり、この場合ジエステルが得られた。



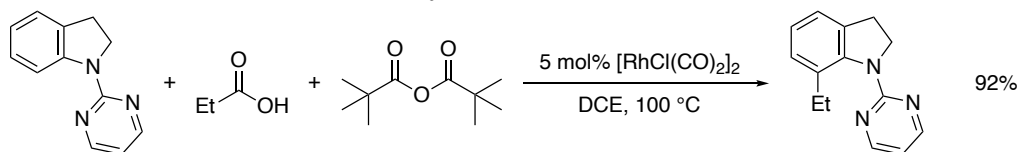
(2) 炭酸=2,4,6-トリメチルベンゾイル=メチルを用いたアルコキシカルボニル化も可能である。本手法により、ゲラニル、メンチル基を有する生成物も得ることができた。



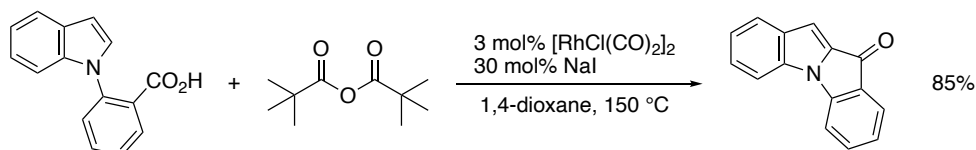
(3) **インドリンのアルコキシカルボニル化/アシル化**：また、インドールをインドリンに替えて、二炭酸ジエチルとの反応を同様の条件下行ったところ、7位がエトキシカルボニル化された生成物が選択的に得られた。二炭酸エステルの代わりに酸無水物を用いた場合は、アシル化が進行した。



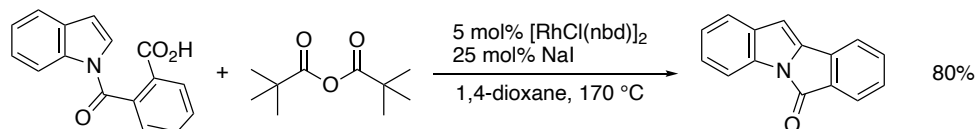
(4) インドリンの脱カルボニル化を伴うアルキル化：1-(ピリミジン-2-イル)インドリンを、プロピオン酸、ピバル酸無水物、および 5 mol%の[RhCl(CO)₂]₂ の存在下、1,2-ジクロロエタン中、130 °C で反応させたところ、インドリン 7 位がエチル化された生成物が 84%収率で得られた。この脱カルボニル化を伴うアルキル化は、アリアル化にも適用することができた。さらに、酸無水物を用いたアルキル化も可能であった。



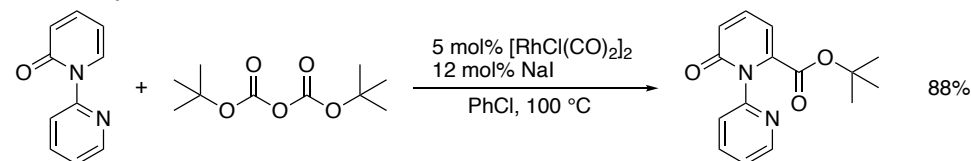
(5) ロジウム触媒分子内アシル化：2-(1*H*-インドール-1-イル)安息香酸を、3 mol%の[RhCl(CO)₂]₂ および 30 mol%の NaI 存在下、1,4-ジオキサン中、150 °C で加熱したところ、分子内アシル化が進行し、10*H*-インドロ[1,2-*a*]インドール-10-オンを 85%収率で与えた。本反応は、ピロールにも適用可能であった。また、インドール 2 位にメチル基をもつ基質の場合は、アシル化は 7 位で起こった。



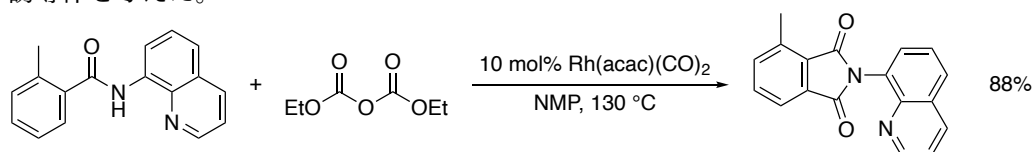
(6) 脱カルボニル化を伴う分子内アリール化：2-(1*H*-インドール-1-カルボニル)安息香酸で同様の反応を行ったところ、脱カルボニル化を伴うアリール化が進行し、6*H*-イソインドロ[2,1-*a*]インドール-6-オンが 80%収率で得られた。



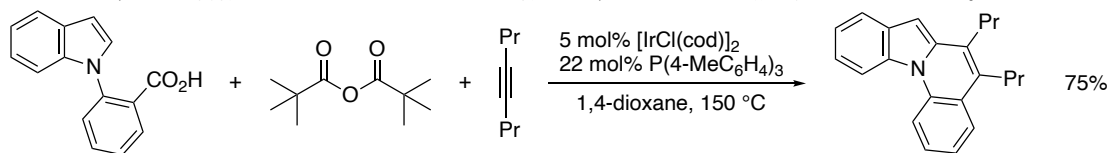
(7) ピリドンの 6 位選択的アルコキシカルボニル化：2*H*-[1,2'-ビピリジン]-2-オンと二炭酸ジ-*tert*-ブチルを、5 mol%の[RhCl(CO)₂]₂ および 12 mol%の NaI 存在下、クロロベンゼン中、100 °C で反応させたところ、ピリジン-2(1*H*)-オン環 6 位がアルコキシカルボニル化された生成物が 88%収率で得られた。



(8) ベンズアミドのカルボニル化：2-メチル-*N*-(キノリン-8-イル)ベンズアミドの二炭酸ジエチルをアルコキシカルボニル源とするロジウム触媒オルト位エトキシカルボニル化は、フタルイミド誘導体を与えた。



(9) 脱カルボニル化を伴う環化：分子内アシル化で用いた 2-(1*H*-インドール-1-イル)安息香酸を、ピバル酸無水物および 4-オクチンとイリジウム触媒存在下反応させたところ、脱カルボニル化を伴う環化が進行し、5,6-ジプロピルインドロ[1,2-*a*]キノリンが 75%収率で得られた。同様の条件下、安息香酸を用いて反応を行った場合は、ナフタレン誘導体を得られた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Suzuki Hirotsugu, Ito Yuki, Matsuda Takanori	4. 巻 51
2. 論文標題 Rhodium-catalyzed C6-Selective Alkoxy carbonylation of Pyridones	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 775 ~ 777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220194	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Hirotsugu, Kondo Sora, Yamada Koichiro, Matsuda Takanori	4. 巻 29
2. 論文標題 Diastereo and Enantioselective Reductive Mannich type Reaction of , Unsaturated Carboxylic Acids to Ketimines: A Direct Entry to Unprotected 2,3,3 Amino Acids	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202202575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202202575	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Hirotsugu, Liao Yumeng, Kawai Yuya, Matsuda Takanori	4. 巻 2021
2. 論文標題 Rhodium Catalyzed Additive Free C-H Ethoxycarbonylation of (Hetero)Arenes with Diethyl Dicarboxylate as a CO Surrogate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4938 ~ 4942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202100956	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Hirotsugu, Yoneoka Kenji, Kondo Sora, Matsuda Takanori	4. 巻 28
2. 論文標題 Copper Catalyzed Enantioselective Reductive Aldol Reaction of , Unsaturated Carboxylic Acids to Alkyl Aryl Ketones: Silanes as Activator and Transient Protecting Group	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202104273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202104273	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Hirotsugu, Sasamori Fumito, Matsuda Takanori	4. 巻 24
2. 論文標題 Rhodium-Catalyzed C(sp ²)-H Alkoxyacylation/Acylation of Indolines with Anhydrides as a Carbonyl Source	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1141 ~ 1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c04195	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Hirotsugu, Kawai Yuya, Takemura Yosuke, Matsuda Takanori	4. 巻 20
2. 論文標題 Rhodium-catalysed decarbonylative C(sp ²)-H alkylation of indolines with alkyl carboxylic acids and carboxylic anhydrides under redox-neutral conditions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic and Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2808 ~ 2812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D20B00249C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Hirotsugu, Matsuda Takanori, Takemura Yosuke	4. 巻 34
2. 論文標題 Rhodium-Catalyzed Intramolecular Acylation of 2-(Indol-1-yl)-benzoic Acids under Redox-Neutral Conditions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1894 ~ 1898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2088-9106	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Hirotsugu, Kiyobe Seigo, Matsuda Takanori	4. 巻 22
2. 論文標題 Rhodium-catalysed additive-free carbonylation of benzamides with diethyl dicarbonate as a carbonyl source	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Organic and Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2744 ~ 2748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D40B00059E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Hirotsugu, Ito Yuki, Yabe Kentaro, Takemura Yosuke, Matsuda Takanori	4. 巻 22
2. 論文標題 Rhodium-catalysed additive-free alkoxy carbonylation of indoles: 2,4,6-trimethylbenzoic acid-based carbonate anhydrides as a versatile alkoxy carbonyl source	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Organic and Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 3209 ~ 3214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D40B00205A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計10件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 茂呂 諒太、鈴木 弘嗣、松田 学則
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いたインドール類のanti-Michael付加反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会(2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hirotsugu Suzuki and Takanori Matsuda
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Hydroallylation of Acrylates in the Presence of Cu/Pd Synergistic Catalysis
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木弘嗣、松田学則
2. 発表標題 混合酸無水物を活用したインドールのC2選択的アルコキカルボニル化
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹村要祐、鈴木弘嗣、松田学則
2. 発表標題 ロジウム(I)触媒によるo-インドリル安息香酸の分子内アシル化反応
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清部晟吾、鈴木弘嗣、松田学則
2. 発表標題 Rh触媒を用いた添加剤を必要としないベンズアミドのC(sp ²)-Hカルボニル化反応
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 茂呂諒太、鈴木弘嗣、松田学則
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed anti-Michael Addition Reaction of (Hetero)Arenes
3. 学会等名 第69回有機金属化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 関野快政、鈴木弘嗣、近藤大空、南川亮、松田学則
2. 発表標題 Copper-Catalyzed Oxindole Synthesis Using α,β -Unsaturated Carboxylic Acids
3. 学会等名 第69回有機金属化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西川諒一、鈴木弘嗣、松田学則
2. 発表標題 Cu/Pd協働触媒系による連続不斉炭素中心を構築する触媒的不斉アリル化反応
3. 学会等名 第13回CSJ化学フェスタ2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 関野快政、鈴木弘嗣、近藤大空、南川亮、松田学則
2. 発表標題 銅触媒による α,β -不飽和カルボン酸を出発物とするオキシインドールの合成法の開発
3. 学会等名 第13回CSJ化学フェスタ2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 茂呂諒太、鈴木弘嗣、松田学則
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いたanti-Michael付加反応の開発
3. 学会等名 第13回CSJ化学フェスタ2023
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------