

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：12608

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06201

研究課題名(和文)電子不足CpE錯体触媒によるカルボン酸C-H結合官能基化反応の開発

研究課題名(英文)C-H bond functionalizations of carboxylic acids by electron deficient CpE complexes

研究代表者

柴田 祐 (Shibata, Yu)

東京工業大学・物質理工学院・助教

研究者番号：30754494

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、独自に開発した電子不足シクロペンタジエニルロジウム(III)[CpERh(III)]錯体触媒により、(1)芳香族カルボン酸およびアクリル酸とアルキンとの酸化的[4+2]環化反応によるイソクマリン誘導体およびピロン誘導体の合成、(2)酸素雰囲気下・室温条件でのC-H結合の切断と脱炭酸を経由する安息香酸と二分子のアルキンとの酸化的[2+2+2]環化反応による多置換ナフタレンの合成を始めとする種々の触媒反応を開発した。

また、さらなる高活性触媒の開発についての検討の結果、ペンダントアミド部位を有するCpARh(III)錯体を開発し、高い触媒活性を有することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We developed that CpERh complex catalyzes various catalytic reactions, (1) oxidative [4+2] annulation of benzoic and acrylic acids with alkynes leading to isocoumarins and pyrones, (2) oxidative [2+2+2] annulation of benzoic acid with two alkynes via C-H bond cleavage and decarboxylation at room temperature under O<sub>2</sub> leading to naphthalenes.

研究分野：有機金属化学・有機合成化学

キーワード：ロジウム シクロペンタジエニル錯体 C-H結合官能基化 カルボン酸 アルキン イソクマリン ナフタレン

### 1. 研究開始当初の背景

近年、有機化合物中にありふれた C—H 結合を直接官能基化する反応が盛んに研究されており、中でもシクロペンタジエニル(Cp)ロジウム(III)触媒を用いた新規反応の発展が著しい。しかしながらその 90%以上が既知・市販の Cp\*錯体に固定されており、触媒量の低減/基質適用範囲の拡大/新規反応の開発を目指すためには触媒の高活性化は重要な研究課題である。

### 2. 研究の目的

本研究では、独自に開発した高活性「**電子不足 Cp<sup>E</sup>Rh 触媒**」を用いてカルボン酸誘導体の温和な条件下での C—H 結合直接官能基化反応を開発・触媒のさらなる高活性化を目指し、反応機構解析に基づいた高活性「**電子不足 Cp<sup>E</sup>錯体触媒群**」の開発・開発した反応の新規  $\pi$  共役分子の合成への展開を目的とした。本研究を通じて既知反応の超効率化・新規反応の開発を達成するとともに、次世代の高活性 C—H 官能基化触媒の設計指針の提供を目的とした。

### 3. 研究の方法

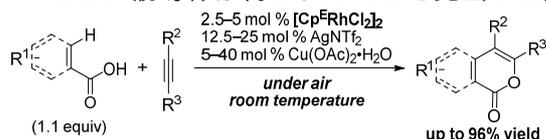
平成 27 年度には、すでに初期的知見を見出している安息香酸とアルキンとの酸化的カップリング反応によるイソクマリン誘導体およびナフタレン誘導体の合成について、反応条件の最適化と基質適用範囲の調査を行った。また、さらなる高活性触媒の開発を検討した。

平成 28 年度には、前年度に引き続き新規高活性 Cp 錯体の合成を行うとともに、触媒として用いて C—H 結合官能基化反応の検討を包括的に行い、配位子と金属の特性を調査した。さらに、ピフェニルカルボン酸の酸化的分子内環化反応およびアルキンとの酸化的付加環化反応を検討した。最後に、開発した酸化的分子内環化反応と種々の芳香環構築法と組み合わせた新規  $\pi$  共役分子合成を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 安息香酸およびアクリル酸誘導体とアルキンとの酸化的[4+2]環化反応

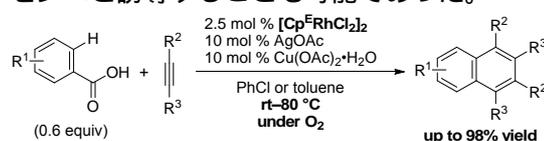
すでに初期的知見を見出していた[4+2]環化反応について、電子不足 Cp<sup>E</sup>ロジウム(III)錯体および触媒量の銅酸化剤とカチオン性銀塩を用いることで、幅広い基質において空気雰囲気下、室温、カルボン酸と内部アルキン 1:1 という非常に温和な条件下で反応が進行し、良好な収率でイソクマリン誘導体および  $\alpha$ -ピロン誘導体が見出された。



#### (2) 安息香酸誘導体と 2 分子のアルキンとの脱炭酸を伴う酸化的[2+2+2]環化反応

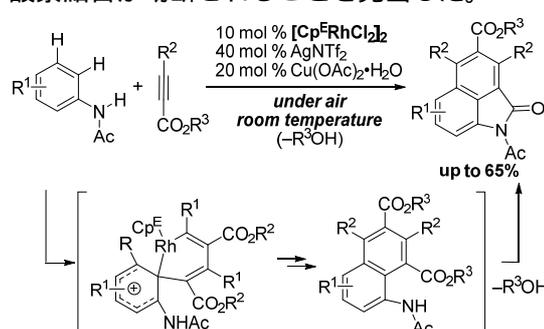
電子不足 Cp<sup>E</sup>ロジウム(III)錯体が電子豊富な基質の炭素—水素結合官能基化に対して高い触媒活性を示すことから、従来では化学量論量の酸化剤や高温加熱条件が必要であった安息香酸 1 分子と内部アルキン 2 分子との酸化的[2+2+2]環化反応に対しても Cp<sup>E</sup>ロジウム(III)錯体を作用させることでより温和な条件下で反応が進行することを期待し、検討を行った。その結果、Cp<sup>E</sup>ロジウム(III)錯体および触媒量の対イオンの塩基性が大きい酢酸銀と銅酸化剤とを用いることで、酸素雰囲気下、室温という大変温和な条件下で反応が進行し、ナフタレン誘導体が見出された。さらに基質適用範囲についても検討を行い、この反応は幅広い基質において適用可能であることを見出した。

さらに、引き続き Scholl 反応により新規パイ共役分子である多置換トリベンゾ[f<sub>1</sub>,s]ピセンへと誘導することも可能であった。



#### (3) アニリドと 2 分子のアルキン酸エステルとの連続的[2+2+2]環化/ラクタム化反応

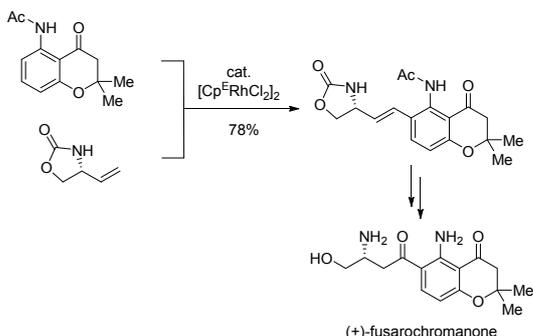
Cp<sup>E</sup>ロジウム触媒を用いて空気雰囲気下、室温でアニリドとアルキン酸エステルを作用させると、対応するインドール誘導体ではなくアニリド一分子に対し二分子のアルキン酸エステルが反応し、二箇所の炭素—水素結合が活性化され連続的[2+2+2]環化/ラクタム化反応が進行したベンゾインドロン誘導体が見出された。また、アセトアニリドのメタ位に二つのメトキシ基を導入すると脱芳香族化が進行し、スピロ化合物が見出された。さらに、メタ位の一つにメトキシ基を導入すると炭素—酸素結合が切断されることを見出した。



#### (4) アニリドと脂肪族アルケンとの酸化的オレフィン化を利用した(+)-fusarochromanoneの簡便合成

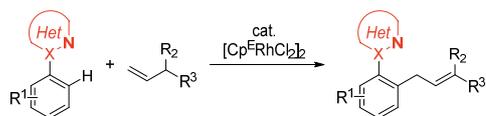
既に Cp<sup>E</sup>ロジウム触媒を用いることで達成している、不活性アルケンとの酸化的アルケニル化を鍵反応として、真菌代謝物

(+)-fusarochromanone の簡便合成について検討した。鍵反応である *N*-アセチルアミノクロマノンとビニルオキサゾリジノンの酸化的カップリングは室温、空気下の穏和な条件下で良好に進行し、目的のカップリング体を高収率で与えた。最終的に市販原料であるアミノクロマノンから総収率 30%、アミノアルコールから総収率 31%で(+)-fusarochromanone の簡便合成を達成できた。また、fusarochromanone の類縁体合成を視野に種々の基質での酸化的アルケニル化を実施し、*N*-アセチルアミノクロマノンまたはアセトアニリドと多様な置換基を有するアルケンとの酸化的アルケニル化が進行することを確認した。



### (5) ヘテロアリールベンゼン誘導体と脂肪族アルケンとの酸化的アリル化反応

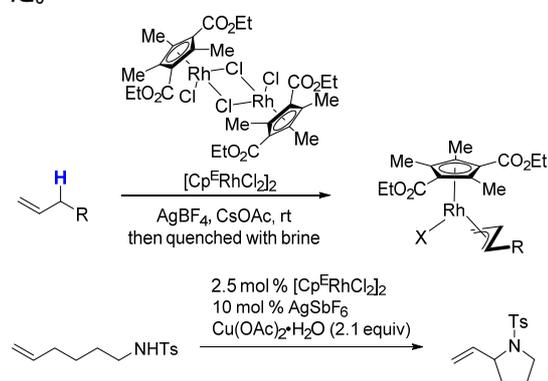
さらに、1-ピラゾリル基や2-ピリジル基などの一般的な配向性基を用い、電子不足ロジウム(III)錯体触媒存在下で脂肪族アルケンと反応させると、酸化的アリル化反応が進行することを見出した。配向性基の配位能、およびアルケン挿入後のロダサイクルの大小がロダサイクルの柔軟性が、 $\beta$ -水素脱離の位置選択性、すなわち生成物選択性に寄与していると考えられた。



### (6) アリル位 sp<sup>3</sup> C-H 結合切断による アリル錯体の合成および触媒的アリル位アミド化反応

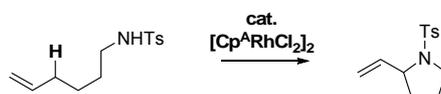
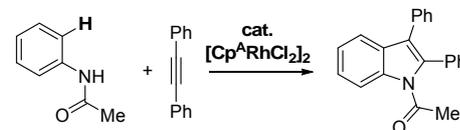
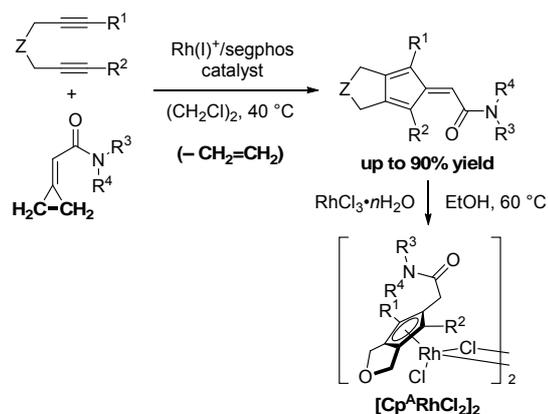
電子不足ロジウム(III)錯体と脂肪族アルケンである 1-ヘキセンの反応により、アリル位 sp<sup>3</sup> 炭素-水素結合活性化によって  $\pi$ -アリルロジウム(III)錯体が生成することを見出した。アルケンとしてのアルケニルトシルアミドを使用すると対応する  $\pi$ -アリル錯体を得られ、引き続き銀塩および銅塩との反応によりアリル化アミノ化生成物を与えることがわかった。これは、Cossy らによって報告されていた分子内酸化的アリル位アミノ化反応において  $\pi$ -アリル錯体が中間体であることを実証するものであった。実際に、触媒量の Cp<sup>E</sup>ロジウム触媒は本反応に触媒活性を示し、Cp\*ロジウム触媒よりも高いものであ

た。



### (7) 新規官能基化 Cp<sup>A</sup>Rh 触媒の開発と触媒活性の調査

また、さらなる高活性触媒の開発を目的とし検討を行ったところ、ロジウム触媒を用いたジエンとシクロプロピレンアセトアミドとの[2+2+1]付加環化反応によりアミド置換フルベンを合成し、続く塩化ロジウムとの還元的錯体形成によりペンダントアミド部位を有する Cp<sup>A</sup>Rh(III)錯体が見出された。さらに、合成した Cp<sup>A</sup>Rh(III)錯体は sp<sup>2</sup>および sp<sup>3</sup> C-H 結合官能基化反応に対して高い触媒活性を示し、シクロペンタジエン上の置換基およびペンダントアミド部位が、その触媒活性に大きく影響することがわかった。



以上のように、Cp<sup>E</sup>ロジウム触媒を用いることにより、さまざまな既知反応の超高効率化・新規反応の開発を達成し、有用物質合成への応用へと展開した。さらに、ペンダントアミド部位を有する新規 Cp<sup>A</sup>Rh 触媒を開発し、特異的に高い触媒活性を有することを明らかとした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1) S. Yoshizaki, Y. Shibata, K. Tanaka Fulvene Synthesis by Rhodium(I)-Catalyzed [2+2+1] Cycloaddition: Synthesis and Catalytic Activity of Tunable Cyclopentadienyl Rhodium(III) Complexes with Pendant Amides *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3590-3593. DOI: [10.1002/anie.201612590](https://doi.org/10.1002/anie.201612590)

2) E. Kudo, Y. Shibata, M. Yamazaki, K. Masutomi, Y. Miyauchi, M. Fukui, H. Sugiyama, H. Uekusa, T. Satoh, M. Miura, K. Tanaka Oxidative Annulation of Arenecarboxylic and Acrylic Acids with Alkynes Under Ambient Conditions Catalyzed by an Electron-Deficient Rhodium(III) Complex *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 14190-14194. DOI: [10.1002/chem.201603499](https://doi.org/10.1002/chem.201603499)

3) M. Fukui, Y. Shibata, Y. Hoshino, H. Sugiyama, K. Teraoka, H. Uekusa, K. Noguchi, K. Tanaka Rhodium(III)-Catalyzed Tandem [2+2+2] Annulation-Lactamization of Anilides with Two Alkynoates via Cleavage of Two Adjacent C-H or C-H/C-O bonds *Chem. - Asian J.* **2016**, *11*, 2260-2264. <http://dx.doi.org/10.1002/asia.201600943>

4) Y. Takahama, Y. Shibata, K. Tanaka Concise Synthesis of Fungal Metabolite (+)-Fusarochromanone via Rhodium(III)-catalyzed Oxidative sp<sup>2</sup>C-H Bond Olefination *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 1177-1179. DOI: [10.1246/cl.160530](https://doi.org/10.1246/cl.160530)

5) Y. Takahama, Y. Shibata, K. Tanaka Heteroarene-Directed Oxidative sp<sup>2</sup> C-H Bond Allylation with Aliphatic Alkenes Catalyzed by an (Electron-Deficient η<sup>5</sup>-Cyclopentadienyl)rhodium(III) Complex *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2934-2937. DOI: [10.1021/acs.orglett.6b01288](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01288)

6) Y. Shibata, E. Kudo, H. Sugiyama, H. Uekusa, K. Tanaka Facile Generation and Isolation of π-Allyl Complexes from Aliphatic Alkenes and an Electron-Deficient Rh(III) Complex: Key Intermediates of Allylic C-H Functionalization *Organometallics* **2016**, *35*, 1547-1552. DOI: [10.1021/acs.organomet.6b00143](https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00143)

〔学会発表〕(計 19 件)

1) 本庄 悠朔 電子不足ロジウム(III)触媒を用いた芳香族カルボン酸と内部アルキンとの室温での脱炭酸を伴う酸化的[2+2+2]環化反応 2017/03/16-19 日本化学会 第97春季年会 慶應義塾大学(横浜市、神奈川県)

2) Yuji Takahama Electron-Deficient Rhodium(III) Complex-Catalyzed Oxidative sp<sup>2</sup> C-H Bond Alkenylation and Allylation 2017/03/16-19 日本化学会 第97春季年会 慶應義塾大学(横浜市、神奈川県)

3) 川崎 和将 ペンダントアミド部位を有するキラルシクロペンタジエニルロジウム(III)錯体の合成と不斉触媒反応への応用 2017/03/16-19 日本化学会 第97春季年会 慶應義塾大学(横浜市、神奈川県)

4) 柴田 祐 ペンダントアミド部位を有するシクロペンタジエニルロジウム(III)錯体の合成と触媒活性 2017/03/16-19 日本化学会 第97春季年会 慶應義塾大学(横浜市、神奈川県)

5) 寺澤 純一 還元的錯形成による官能基化インデニルロジウム(III)錯体の合成と触媒活性 2017/03/16-19 日本化学会 第97春季年会 慶應義塾大学(横浜市、神奈川県)

6) 山田 高之 ロジウム(III)触媒を用いた N-アシロキシベンズアミドとアルキンの形式的 Lossen 転位/酸化的[3+2]連続環化反応 2017/03/16-19 日本化学会 第97春季年会 慶應義塾大学(横浜市、神奈川県)

7) Soichi Yoshizaki, Synthesis of Substituted Fulvenes by Rhodium-Catalyzed [2+2+1] Cycloaddition: Synthesis of Tunable Cyclopentadienyl Rh(III) Complexes 2016/9/14-16 第63回有機金属化学討論会 早稲田大学(新宿区、東京)

8) 柴田 祐 修飾シクロペンタジエニルロジウム触媒の創成とその特性を活かした炭素-水素結合官能基化反応の開発 2016/7/30 有機合成化学協会関東支部若手研究者のためのセミナー 東京大学(文京区、東京)

9) 柴田 祐 電子不足ロジウム(III)触媒を用いたアニリドとアルキン酸エステル2分子との酸化的[2+2+2]環化/ラクタム化によるベンゾインドロン骨格の構築 2016/06/08-09 第109回有機合成シンポジウム 東京工業大学(目黒区、東京)

10) 吉崎 聡一 ロジウム触媒を用いたジインとシクロプロピリデンアセトアミドとの[2+2+1]付加環化反応による多置換フルベンの合成 2016/05/14 第71回有機合成化学協会関東支部シンポジウム 東京農工大学(小金井市、東京)

11) 柴田 祐 電子不足ロジウム(III)触媒を用いた芳香族カルボン酸およびアクリル酸とアルキンとの酸化的環化反応によるイソク

マリンおよびピロン誘導体の合成  
2016/05/14 第 71 回 有機合成化学協会関東  
支部シンポジウム 東京農工大学 (小金井市、  
東京)

12) Yu Shibata Coupling Reactions of Anilides  
with Two Alkynoates Catalyzed by  
Electron-Deficient Rhodium(III)  
2016/03/24-27 日本化学会 第 96 春季年会  
同志社大学 (京田辺市、京都)

13) 吉崎 聡一 ロジウム触媒を用いたジイ  
ンとシクロプロピリデンアセトアミドとの  
[2+2+1]付加環化反応による多置換フルベン  
の合成 2016/03/24-27 日本化学会 第 96  
春季年会同志社大学 (京田辺市、京都)

14) 柴田 祐 電子不足ロジウム(III)錯体、脂  
肪族アルケン、およびアルキンの環化反応に  
よる非対称ロドセンの合成 2016/03/24-27  
日本化学会 第 96 春季年会同志社大学 (京  
田辺市、京都)

15) 工藤 瑛士 電子不足ロジウム(III)触媒  
を用いた芳香族カルボン酸と内部アルキン  
との酸化的環化反応 2016/03/24-27 日本  
化学会 第 96 春季年会同志社大学 (京田辺  
市、京都)

16) Yu Shibata Electron-deficient  
( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)rhodium(III)  
complex-catalyzed C-H Bond functionalization  
reactions under ambient conditions  
2015/12/15-20 Pacifichem 2015 ( Hawaii, USA )

17) Ken Tanaka (Electron-Deficient  
 $\eta^5$ -Cyclopentadienyl)Rhodium(III)  
Complex-Catalyzed Oxidative Alkenylation of  
C(sp<sup>2</sup>)-H Bond of Anilides with Aliphatic  
Alkenes Under Ambient Conditions  
2015/11/2-5 10th International Conference on  
Cutting Edge Organic Chemistry in Asia  
(ICCEOCA 10), (Kaohsiung, Taiwan)

18) 福井 実穂 電子不足ロジウム(III)触媒を  
用いたアニリドとアルキン酸エステルとの  
二重環化反応 2015/9/15-17 第 32 回有機合  
成化学セミナー (湯河原町、神奈川)

19) Yuji Takahama (Electron-Deficient  
 $\eta^5$ -Cyclopentadienyl)Rhodium(III)  
Complex-Catalyzed Oxidative Alkenylation of  
C(sp<sup>2</sup>)-H Bond of Anilides with Aliphatic  
Alkenes Under Ambient Conditions 2015/9/7-9  
第 62 回有機金属化学討論会 関西大学 (吹  
田市、大阪)

{ その他 }

ホームページ等

<http://www.apc.titech.ac.jp/~ktanaka/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

柴田 祐 (SHIBATA, Yu)

東京工業大学・物質理工学院応用化学系・  
助教

研究者番号：30754494