

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月28日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20350016

研究課題名（和文）連続カチオン環化による多環式芳香族化合物の系統的合成法

研究課題名（英文） A GENERAL METHOD FOR THE SYNTHESIS OF POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS BASED ON SEQUENTIAL CATIONIC CYCLIZATIONS

研究代表者

市川 淳士（ICHIKAWA JUNJI）

筑波大学・数理物質系・教授

研究者番号：70184611

研究成果の概要（和文）： フッ素置換基は、フッ化物イオンとしての脱離能を有すると共に、 α -カチオン安定化効果も有している。これらの性質を併せて利用すると、フルオロアルケン・アレン類から α -フルオロカルボカチオン種を容易に発生させることができ、これを経由することで効果的かつ選択的なドミノ環化やタンデム環化を達成した。こうした反応により、高次ヘリセンなど種々のヘリセン・アセン類およびそれらのフッ素置換体を合成することができた。併せて、出発物質となる1,1-ジフルオロアルケンと1,1-ジフルオロアレンの簡便合成法も確立した。

研究成果の概要（英文）： Fluorine substituent has an α -cation-stabilizing effect as well as a leaving-group ability as a fluoride ion. Using these two properties in combination allows α -fluoro carbocations to be readily generated from fluoroalkenes and fluoroallenes. We have succeeded in highly efficient and selective domino and tandem cyclizations, which proceed via the α -fluoro carbocations to construct PAHs such as helicenes and acenes including higher-order helicenes. Moreover, fluorinated PAHs are produced by our methods. In the course of study, we have also established facile methods for the syntheses of 1,1-difluoroalkenes and 1,1-difluoroallenes as starting materials of our cyclizations.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2008年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2009年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2011年度	2,400,000	720,000	3,120,000
年度			
総 計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：カルボカチオン、フルオロアルケン、フルオロアレン、分子内環化、Friedel-Crafts 反応、縮合環、芳香族化合物

1. 研究開始当初の背景

多環式芳香族炭化水素は、全ての芳香環が互いに縮環した構造を有する化合物群であり、その連結形式によって分類される。代表的なものでは、らせん構造を持つヘリセン、

環構造のサーキュレン、直線構造のアセンなどである。中でも、ヘリセンは特徴的ならせん構造から古くより構造化学的な興味の対象となり、近年では特異な光学的特性や、重なり合う芳香環同士の π 電子間相互作用に

大きな感心が持たれている。さらに活発に応用研究がなされ、実用化もされているのがアセンである。ペンタセンはそのひとつであり、優れた半導体特性を示すため、有機トランジスタや有機 EL の基礎素材として現在最も注目されている。

このような多くの可能性を秘めた多環式芳香族炭化水素だが、各種の連結形式を有する個々の化合物群に対する合成法でさえ必ずしも充分でなく、さらにこれら多環式芳香族炭化水素全般の系統的な合成法となると見当たらない。個別に見ると、例えばヘリセンの合成には光反応を用いる方法が主であり、大量合成には不向きなことがその応用研究を阻んできた。最近になって、ラジカル環化反応やアルケンの閉環メタセシス反応を使った方法などが報告されているが、ベンゼン環を1つずつ構築するため、必ずしも効率的ではない。従って、多様な多環式芳香族炭化水素をより早く大量に合成することができれば、構造化学における貢献だけでなく、応用研究への展開も一挙に道が開け、新材料の開発、特にナノテクノロジーの発展に寄与することとなる。さらに、キラルなヘリセンの不斉合成を達成して量的供給が可能になれば、有機合成化学における新しい不斉源や不斉配位子として、また電気回路素子などとしての利用も拓け、より広範な応用展開が期待できる。

2. 研究の目的

近年興味を集める多環式芳香族炭化水素には、らせん・環・直線構造といった多様な連結形式がある。本研究課題では、これらの芳香族化合物群全般の系統的合成法を確立する。フッ素の α -カチオン安定化効果と脱離能を利用したフルオロアルケンの Friedel-Crafts 型カチオン環化を基軸として、さらに脱水素（あるいは脱離）を組み合わせ、ベンゼン環の間に新たなベンゼン環を形成することで連結することにより、多環式芳香環骨格を効率的に構築する。この際、ビニル位フッ素と芳香環上の置換基の位置を選ぶことにより、各種連結形式に対応できる系統的合成手法となる。

3. 研究の方法

1,1-ジフルオロ-1-アルケンに超強酸を作用させてプロトン化し、ビニル末端炭素上に α 位のフッ素で安定化されたカルボカチオンを発生させ、その分子内 Friedel-Crafts 型反応を行うことにより、多環式縮合環骨格を効率良く構築する。

電子不足のジフルオロアルケンに直接プロトン化するのに超強酸 $\text{FSO}_3\text{H} \cdot \text{SbF}_5$ を必要とする。そこで反応基質に、プロトン化し易いフッ素化していないアルケン部を新た

に導入し、1,1-ジフルオロ-1,3-アルカジエンや 1,1-ジフルオロアレンとすることにより、穏和な条件下で同様の環化を達成し、ヘリセン類を始めとする縮合環系を構築する。

さらに、電子不足な 1,1-ジフルオロ-1-アルケンの触媒による求電子的活性化を目指し、 π -電子受容能の高い遷移金属錯体を用いる。触媒量のカチオン性パラジウム錯体等で 1,1-ジフルオロ-1-アルケンを活性化し、分子内にアリール求核部位を有するジフルオロアルケンの Friedel-Crafts 型環化を行い、分子内環化生成物である環状ケトンやフルオロフェナントレンを得る。

また、ジフルオロアルケンのカチオン環化を展開するための基質であるジフルオロアルカジエンやジフルオロアレンの簡便合成にも着手し、これらの合成法を確立する。

4. 研究成果

(1) フッ素は、強い電子求引性を持ちながら、その一方で非共有電子対の働きにより α 位のカルボカチオンを安定化することができる。こうした興味深い性質を利用し、1,1-ジフルオロ-1-アルケンのフッ素置換反応を行うことで、ヘリセンを含む縮合多環式芳香族化合物の合成を達成した。

1,1-ジフルオロ-1-アルケンにプロトン酸を作用させて、ビニル末端炭素上に α 位のフッ素で安定化されたカルボカチオンを発生させ、その分子内 Friedel-Crafts 型反応を行うことにより、多環式縮合環骨格が効率良く構築できることを明らかにした。ここでは、一つ目の Friedel-Crafts 型環化の後、フッ化物イオンの脱離を伴って再び α -フルオロカルボカチオンが発生しており、これを分子内のもう一つのアリール基で捕捉することにより、one-pot で一挙にドミノ環化が進行する。結果的に、二つのフッ素を各々分子内アリール基で置換した四環式化合物が収率良く得られる。これらの環化生成物のうち 6/6/6/6 環系の生成物は、脱水素反応によりヘリセン類へと誘導できた。

これら一連の反応によれば、分子両端のアリール基を二つの連続するベンゼン環（ナフタレン環）で接続できることになる。この芳香環連結反応を利用すれば高次ヘリセンの合成も可能である。すなわち、まずヘリセンの末端ベンゼン環上にメチル基を導入しておき、これを足掛かりに炭素鎖伸長を行い、新たなジフルオロアルケンを合成する。具体的には、ベンゼン環上のメチル基をハロゲン化後、金属-ハロゲン交換によりカルボアニオンを発生させ、生じるアニオンの $\text{S}_{\text{N}}2$ 型反応によりジフルオロアルケンを合成した。これに再び連続 Friedel-Crafts 型環化と脱水素を行えば、ベンゼン環を三つ増やしたより高次のヘリセンへと導くことができる。

(2) 電子不足な 1,1-ジフルオロ-1-アルケンの求電子剤による活性化は、これまで超強酸の他にヨウ素、酢酸水銀(II)、塩化スズ(IV)を用いる手法が報告されているのみで、しかも活性化剤を等モル量以上必要とした。そこで、 π -電子受容能の高い遷移金属錯体を用いれば、触媒量でも 1,1-ジフルオロ-1-アルケンを求電子的に活性化できるものと考え、分子内にアリール求核部位を有する 1,1-ジフルオロ-1-アルケンの Friedel-Crafts 型環化を試みた。

その結果、カチオン性パラジウム錯体 $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$ が極めて有効であることを見出し、分子内環化生成物である環状ケトンとフルオロナフタレンの混合物を得た。ここではフッ素の α -カチオン安定化効果が働き、活性化されたフッ素の α 位炭素をアリール基が選択的に求核攻撃し、環化が進行している。環化中間体から、 β -フッ素脱離により生成するビニルフルオリドが反応処理時に加水分解を受けて二環式ケトンを与え、一方 β -水素脱離とフッ化水素の脱離を経てフルオロナフタレンが生成したと考えられる。そこで、環化中間体からフッ化物イオンの脱離を促進させて環状ケトンのみを得るため、フッ素と親和性の高い $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を添加したところ、予期したように環状ケトンのみが選択的に生成した。同時に活性なカチオン性パラジウムが再生するため、再酸化剤を必要とせずに本環化反応の触媒化にも成功した。

さらに、分子内に 2 つのアリール基を有するジフルオロアルケンを出発物質に用いると、いったん生じたビニルフルオリドが再度パラジウム錯体によって活性化され、ドミノ Friedel-Crafts 型環化が進行した。引き続き得られた環状化合物を脱水素することで、種々の置換基を有する四環式芳香族化合物、[4]ヘリセンへ誘導することができた。

(3) フッ素置換基は、フッ化物イオンとしての脱離能と α -カチオン安定化効果を併せて利用すると、各種フルオロアルケン類から α -フルオロカルボカチオン種を容易に発生させることができる。これらのカチオン種を経由すれば、タンデム環化やドミノ環化が進行すると期待できる。こうした反応により、高次ヘリセンなど種々のヘリセン・アセン類およびそれらのフッ素置換体を合成できることになる。そこで、1,1-ジフルオロ-1,3-アルカジエンのドミノカチオン環化反応を検討した。

既に 1,1-ジフルオロ-1-アルケンの分子内 Friedel-Crafts 型環化によりに縮合環化合物を合成したが、電子不足のジフルオロアルケンに直接プロトン化するのに超強酸 $\text{FSO}_3\text{H} \cdot \text{SbF}_5$ を必要とした。そこで、プロトン化し易い共役オレフィン部を導入することにより、穏和な条件下で同様の連続環化を達成し、ヘ

リセン類を始めとする縮合環系を構築した。環化の基質として、3 位にフェニル基、ベンジル基、あるいは 2 位にフェネチル基を有する 1,1-ジフルオロ-1,3-ジエンを選び、2,2,2-トリフルオロエチルトシラートから調製した。このジエンに、ヘキサフルオロ-2-プロパノール(HFIP)溶媒中で種々のプロトン酸を作用させたところ、予期したようにスルホン酸でも充分環化が進行し、インデノン誘導体、ナフトール誘導体、テトラロン誘導体を収率良く与えた。アリール基を二つ有するジフルオロジエンではドミノ環化が進行し、最後に脱 HF を伴って四環式縮合環を一挙に構築できた。これは、脱水素により[4]ヘリセンへと変換することもできた。

(4) 各種フルオロアルケン類から α -フルオロカルボカチオン種を容易に発生させることができ、これを経由するタンデム環化やドミノ環化が進行する。こうした反応により、高次ヘリセンなど種々のヘリセン・アセン類およびそれらのフッ素置換体を合成できることになる。出発物質のひとつとなる 1,1-ジフルオロアルケンの簡便合成法の確立と、1,1-ジフルオロアレンのドミノカチオン環化反応を検討した。

まず、1,1-ジフルオロ-1-アルケン合成法を確立した。熱的に不安定で取り扱い難かった 2,2-ジフルオロビニル亜鉛種に対し、テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)との錯形成による安定化法を見出した。これをクロスカップリング反応に利用することで、ジフルオロアルケンの簡便合成法を確立した。また、先に達成したジフルオロアルケンのドミノ環化によるヘリセン合成を利用し、特異な構造を有するシクロビス[4]ヘリセンの合成にも成功した。

また、1,1-ジフルオロ-1-アルケンのカチオン環化反応に成功した。上述のフッ素置換基の性質を利用し、既にジフルオロアルケンの分子内 Friedel-Crafts 型環化によりに縮合環化合物を合成していたが、電子不足のジフルオロアルケンに直接プロトン化するのに超強酸 $\text{FSO}_3\text{H} \cdot \text{SbF}_5$ を必要とした。そこで、プロトン化し易いアルケン部位を導入して 1,1-ジフルオロアレンとすることにより、穏和な条件下で同様のカチオン環化を達成し、縮合芳香環系を構築した。すなわち、1,1-ジフルオロアレンに臭化インジウム(III)触媒を作用させ、ドミノ環化-アルキル転位、脱プロトンによるフッ素置換ナフタレン誘導体の簡便合成に成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 24 件)

- ① Oh, K.; Fuchibe, K.; Yokota, M.; Ichikawa, J. Facile Synthesis of Substituted 1,1-Difluoroallenes via Carbonyl Difluorovinylidenation, *Synthesis* **2012**, *44*, 857–861.
査読有, DOI: 10.1055/s-0031-1290157.
- ② Fuchibe, K.; Koseki, Y.; Aono, T.; Sasagawa, H.; Ichikawa, J. NHC-Catalyzed Generation of Difluorocarbene and its Application to Difluoromethylation of Oxygen Nucleophiles, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 52–60.
査読有,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.09.012>.
- ③ Fuchibe, K.; Koseki, Y.; Sasagawa, H.; Ichikawa, J. NHC-Catalyzed Difluorocarbene Generation and Its Application to Aryl Difluoromethyl Ether Synthesis, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1189–1191.
査読有, DOI:10.1246/cl.2011.1189.
- ④ Fujita, T.; Ichitsuka, T.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J. "Facile Synthesis of β,β -Difluorostyrenes via the Negishi Coupling of Thermally Stable 2,2-Difluorovinyl Zinc-TMEDA Complex," *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 986–988.
査読有, DOI:10.1246/cl.2011.986.
- ⑤ Fuchibe, K.; Jyono, H.; Fujiwara, M.; Kudo, T.; Yokota, M.; Ichikawa, J. Domino Friedel–Crafts-Type Cyclizations of Difluoroalkenes Utilizing the α -Cation-Stabilizing Effect of Fluorine: An Efficient Method for Synthesizing Angular PAHs, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12175–12185.
査読有, DOI: 10.1002/chem.201100618.
- ⑥ Nakanishi, W.; Matsuno, T.; Ichikawa, J.; Isobe, H. "Illusionary Molecular Expression of Penrose Stairs" by an Aromatic Hydrocarbon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6048–6051.
査読有, DOI: 10.1002/anie.201102210.
- ⑦ Ichikawa, J. 5-Endo-Trig Cyclization of 1,1-Difluoro-1-Alkenes: Synthesis of 3-Butyl-2-Fluoro-1-Tosylindole (1H-Indole, 3-Butyl-2-Fluoro-1-[(4-Methylphenyl)Sulfonyl]-), *Org. Synth.* **2011**, *88*, 162–167.
査読有,
[http://www.orgsyn.org/orgsyn/default.asp?dbname=orgsyn&dataaction=search&meta](http://www.orgsyn.org/orgsyn/default.asp?dbname=orgsyn&dataaction=search&meta_data_directive=blind_gui&formgroup=quick_form_group&Preps.AnnVol=88&Preps.AnnPage=162&Preps.Published=1&order_by=Preps.AnnPage%20ASC)
- ⑧ Oh, K.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J. Synthesis of 1,1-Difluoroallenes from Commercially Available 1,1,1-Trifluoro-2-iodoethane, *Synthesis* **2011**, 881–886.
査読有, DOI: 10.1055/s-0030-1258438.
- ⑨ Nadano, R.; Fuchibe, K.; Ikeda, M.; Takahashi, H.; Ichikawa, J. Rapid and Slow Generation of 1-Trifluoromethylvinyl-lithium: Syntheses and Applications of CF₃-Containing Allylic Alcohols, Allylic Amines, and Vinyl Ketones, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1875–1883.
査読有, DOI: 10.1002/asia.201000139.
- ⑩ Miura, K.; Yamamoto, K.; Yamanobe, A.; Ito, K.; Kinoshita, H.; Ichikawa, J.; Hosomi, A. Indium(III)-catalyzed Coupling between Alkynes and Aldehydes to α,β -Unsaturated Ketones, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 766–767.
査読有, DOI:10.1246/cl.2010.766.
- ⑪ Tanabe, H.; Ichikawa, J. Transition-Metal-Catalyzed Electrophilic Activation of 1,1-Difluoro-1-alkenes: Oxindole Synthesis via Intramolecular Amination, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 248–249.
査読有, DOI:10.1246/cl.2010.248.
- ⑫ Tanabe, H.; Kawai, T.; Saitoh, T.; Ichikawa, J. Oxidative Arylation Mediated by Naphthalene-1,8-diylbis(diphenylmethyl)ium m): Synthetic Route to Triarylsulfonium Salts, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 56–57.
査読有, DOI:10.1246/cl.2010.56.
- ⑬ Isobe, H.; Hitosugi, S.; Matsuno, T.; Iwamoto, T.; Ichikawa, J. Concise Synthesis of Halogenated Chrysenes ([4]Phenacenes) That Favor π -Stack Packing in Single Crystals, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4026–4028.
査読有, DOI: 10.1021/ol901693y.
- ⑭ Yokota, M.; Fuchibe, K.; Ueda, M.; Mayumi, Y.; Ichikawa, J. Facile Synthesis of 1,1-Difluoroallenes via the Difluorovinylidenation of Aldehydes and Ketones, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3994–3997.
査読有, DOI: 10.1021/ol9016673.
- ⑮ Ichikawa, J.; Yokota, M.; Kudo, T.; Umezaki, S. Efficient Helicene Synthesis: Friedel–Crafts-Type Cyclization of 1,1-Difluoro-1-alkenes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4870–4873.
査読有, DOI: 10.1002/anie.200801396.
- ⑯ Ichikawa, J.; Iwai, Y.; Nadano, R.; Mori, T.; Ikeda, M. J. A New Class of Substrates for Nucleophilic 5-endo-trig Cyclization,

2-Trifluoromethyl-1-alkenes: Synthesis of Five-Membered Hetero- and Carbocycles That Bear Fluorinated One-Carbon Units, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 393-406.
査読有, DOI: 10.1002/asia.200700324.

〔学会発表〕(計 104 件)

- ① Aono, T.; Sasagawa, H.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J.
Metal-Catalyzed Domino Difluorocyclo-propanation-Ring Expansion of 2-Siloxy-1,3-dienes: Synthesis of Fluorinated Cyclic Silyl Enol Ethers. ISOR-10, Yokohama, 2011. 11. 2.
- ② Takahashi, M.; Hattori, M.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J.
Sequential Substitutions of 2-Trifluoromethyl-1-alkenes: Regioselective Synthesis of 3-Fluoropyrazoles. ISOR-10, Yokohama, 2011. 11. 2.
- ③ Fuchibe, K.; Zhao, N.; Mayumi, Y.; Ichikawa, J.
Synthesis of F-PAHs by In(III)-Catalyzed Domino Cyclization-Ring Expansion of 1,1-Difluoroallenes. ISIS-7, Kobe, 2011. 10. 10.
- ④ Ichikawa, J.
Electrophilic Cyclization of Fluoro Alkenes Directed toward PAH Synthesis, **[Invited]** 242nd ACS National Meeting, Denver, 2011. 8. 28.
- ⑤ Ichikawa, J.
Electrophilic Cyclization of Fluoro Alkenes Directed toward PAH Synthesis, NTU-JSPS Joint Symposium, Singapor, 2011. 8. 2.
- ⑥ Fuchibe, K.; Zhao, N.; Mayumi, Y.; Ichikawa, J.
In(III)-Catalyzed Synthesis of F-PAHs: Domino Cyclization-Ring Expansion Reactions of 1,1-Difluoroallenes. OMCOS-16, Shanghai, 2011. 7. 24.
- ⑦ Ichikawa, J.
Transformation of C-F bonds via electrophilic activation of fluoro alkenes. **[Invited]** Pacificchem 2010, Honolulu, Hawaii, 2010. 12. 15.
- ⑧ Fuchibe, K.; Mayumi, Y.; Wang, K.; Yokota, M.; Ichikawa, J.
Indium(III)-Catalyzed Cyclization of 1,1-Difluoroallenes: Construction of Naphthalene and Phenanthrene Frameworks. Pacificchem 2010, Honolulu, Hawaii, 2010. 12. 15.

- ⑨ Fuchibe, K.; Morikawa, T.; Ichitsuka, T.; Fujita, D.; Tanabe, H.; Yokota, M.; Ichikawa, J.
Cationic palladium(II)-catalyzed Friedel-Crafts-type cyclizations of 1,1-difluoro-1-alkenes. Pacificchem 2010, Honolulu, Hawaii, 2010. 12. 15.
- ⑩ Ichikawa, J.
New Entry to Fluorinated PAHs: Palladium(II)-Catalyzed Electrophilic Cyclization of 1,1-Difluoro-1-alkenes. 6th International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-6), Kobe, 2010. 10. 23.
- ⑪ Ichikawa, J.
Friedel-Crafts Cyclizations of Fluoro Alkenes Directed toward Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH) Synthesis. **[Invited]** 3rd Korea-Japan-China Joint Seminar on Fluorine Chemistry, Daejeon, Korea, 2010. 9. 9.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.tsukuba.ac.jp/junji/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

市川 淳士 (ICHIKAWA JUNJI)

筑波大学・数理物質系・教授

研究者番号：7 0 1 8 4 6 1 1