

# Bronsted Acid-Catalyzed Cationic Cyclizations in Fluoroalcohols toward Facile Syntheses of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

著者別名	高橋 一光
内容記述	この博士論文は内容の要約のみの公開（または一部非公開）になっています
year	2017
その他のタイトル	含フッ素アルコール溶媒とブレンステッド酸触媒によるカチオン環化を利用した多環式芳香族炭化水素の簡便合成法
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2016
報告番号	12102甲第8023号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/00147770">http://hdl.handle.net/2241/00147770</a>

専攻名 化学  
 学籍番号 201330109  
 学生氏名 高橋 一光  
 学位名 博士(理学)  
 指導教員 市川 淳士

博士論文題目 **Brønsted Acid-Catalyzed Cationic Cyclizations in Fluoroalcohols  
 toward Facile Syntheses of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons**  
 (含フッ素アルコール溶媒とブレンステッド酸触媒によるカチオン環化を利用した  
 多環式芳香族炭化水素の簡便合成法)

## 第1章 序論

多環式芳香族炭化水素 (Polycyclic Aromatic Hydrocarbon; PAH) は、複数の芳香環が縮環した化合物群である。これら PAH は、広いπ共役系に由来する小さな HOMO-LUMO ギャップにより、半導体特性を多く発現する。このため、PAH は半導体として広く研究され、電界効果トランジスタや発光ダイオードなどの有機電子デバイスへの応用が期待されている (Figure 1)。PAH の合成法には、古くから酸化的光環化反応、Diels-Alder 反応あるいはアルドール縮合が用いられており、近年では金属を用いた触媒反応が多数報告されている。しかしながら、これまでの PAH の合成法には、高希釈条件、過剰量の試薬、または高価な金属触媒を必要とする場合が多く、さらに位置選択性に関する反応制御も困難であった。

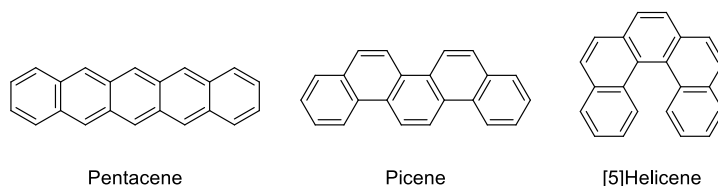


Figure 1. Polycyclic aromatic hydrocarbons.

ブレンステッド酸を触媒としたカチオン経路の反応は、強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) やビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド (Tf<sub>2</sub>NH) などが普及するにつれて適用範囲が拡大し、2000年代から盛んに研究がなされている。これらの報告の多くは、求核剤としてアルコールやエノールエーテルなど、求核力の比較的高い試薬を用いている。一方で、芳香環を求核剤に用いた炭素環構築への応用例は少なく、その実現は未解決の課題である。

含フッ素アルコールの一種である 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (HFIP) は、置換した六つのフッ素原子によって通常のアロコールとは異なる性質を持つ (Figure 2)。すなわち、大きな分極に起因する強いイオン化力を有しながらも、フッ素原子の求電子的な誘起効果と立体障害によって求核力が極端に弱い。これらの性質から HFIP は、カチオン安定化効果を発揮しつつカチオンの反応を阻害しないため、カチオン中間体を經由する反応の溶媒として極めて有効である。

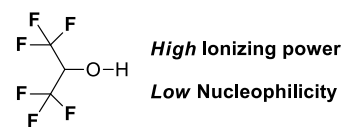


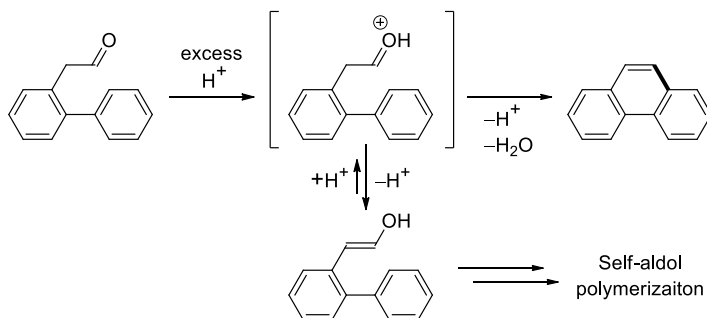
Figure 2. Properties of HFIP.

本研究では、HFIP を反応溶媒とすることでブレンステッド酸触媒による芳香環増環反応に成功した。

第2章では、カルボニル化合物の脱水型芳香環増環反応 (Bradsher 反応) に注目し、この反応に HFIP の特性を活用することで、ブレンステッド酸触媒による芳香環構築を達成した。さらに、第3章ではこの触媒反応のタンデム化を検討し、高次 PAH の選択的かつ効率的な合成を実現した。第4章では HFIP 溶媒を用いることで、さらに困難とされるブレンステッド酸によるアルキンのヒドロアリール化において、従来の基質制限を克服するとともに、金属を用いることなく触媒化することに成功した。

## 第2章 ブレンステッド酸触媒によるカルボニル化合物の芳香環増環反応

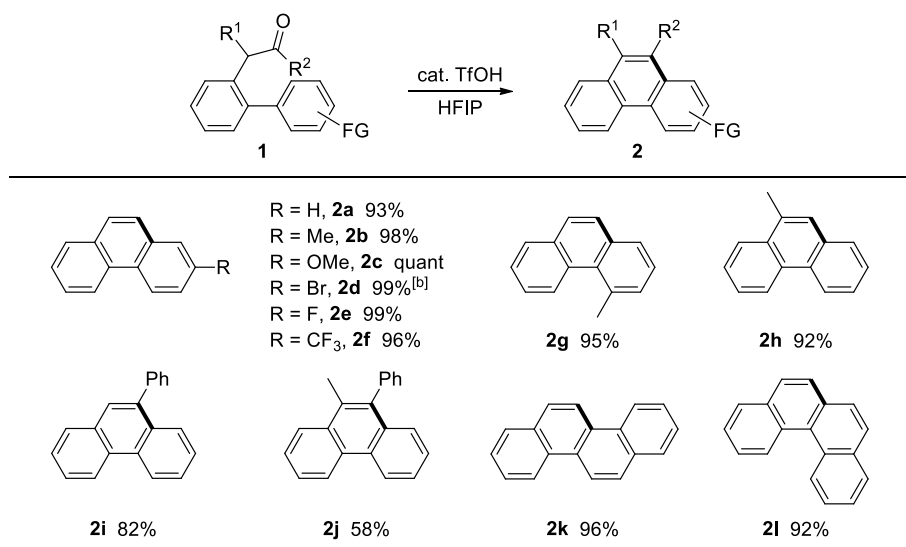
Bradsher 反応は、カルボニル化合物を出発物質とした脱水過程を経る芳香環増環反応であり、フェナセン型の生成物を合成できる有用な反応である (Scheme 1)。Bradsher 反応では、芳香環を形成する際にプロトンが再生するため、理論上は触媒量のブレンステッド酸で反応が完結する。しかしながら実際は、過剰量のブレンステッド酸を用いる必要があった。これは、プロ



Scheme 1. Dehydrative cycloaromatization (Bradsher reaction).

トン化で生じるオキソカルベニウムイオン中間体が不安定であり、この中間体からの脱プロトンを経る重合反応などの副反応を防ぐためであった。そこで HFIP を溶媒に用いることによって、このカチオン中間体の安定化を試みた。これにより、プロトン化を促進しつつ副反応を抑制し、触媒量のブレンステッド酸による Bradsher 反応を初めて達成した。

Table 1. TfOH-catalyzed synthesis of substituted phenacenes **2** in HFIP.<sup>[a]</sup>



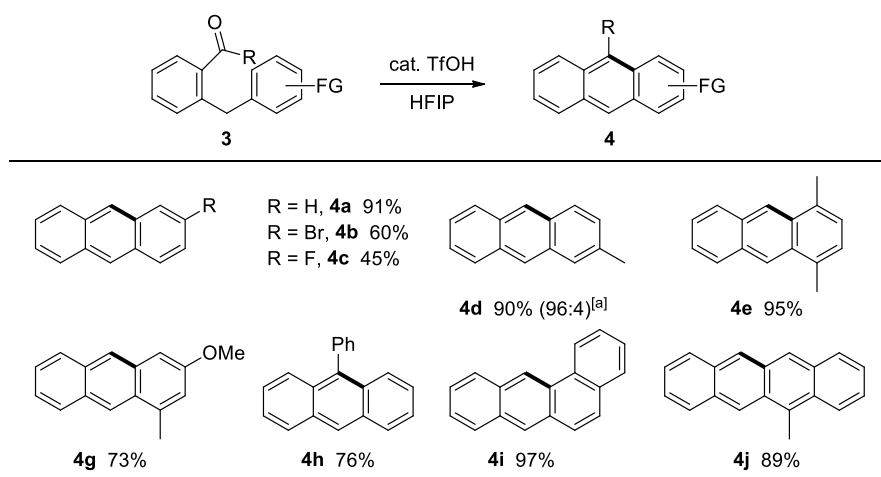
[a] 0.3 mmol scale. [b] 2 g scale.

(ビフェニル-2-イル)アセトアルデヒド (**1a**) に対して HFIP 溶媒中、触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) を作用させると、円滑に反応が進行して目的の環化体であるフェナントレン (**2a**) が良好な収率で得られた (Table 1)。さらに、同様の条件下で本反応における基質一般性の検討を行った (Table 1)。求核部位となる芳香環上の置換基を検討したところ、電子供与基だけでなくハロゲンが置換した基質 **1d**, **1e** でも良好な収率で反応が進行した。特に、臭素置換基を有するフェナントレン **2d** は、

グラムスケールでも合成可能であり、有用な合成中間体となる。また、トリフルオロメチル基が置換した基質 **1f** でも、ほぼ定量的に反応が進行した。類似の分子内 Friedel-Crafts 型環化の報告では、強力な電子求引基であるトリフルオロメチル基が置換した基質の反応例はなく、本手法の基質適用範囲の広さを示している。活性化部位をアルデヒドからケトンへ変更した基質 **1i**, **1j** においても、環化は問題なく進行した。また、求核部位として作用する芳香環を、 $\beta$ -ナフチル基あるいは $\alpha$ -ナフチル基とすることで、四環式 PAH である[4]フェナセン (クリセン; **2k**) および[4]ヘリセン (**2l**) をそれぞれ単一生成物として得ることができた。

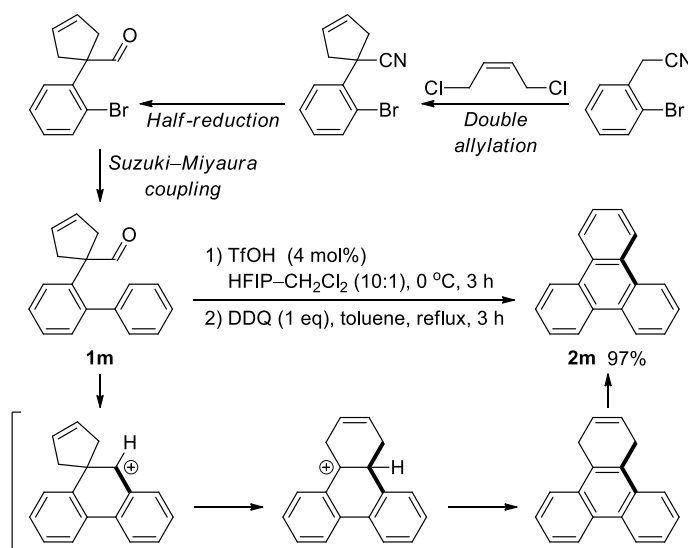
本項で見出したブレンステッド酸触媒による芳香環増環反応をアセン合成にも適用した。すなわち、2-ベンジルベンズアルデヒド (**3a**) に対して、HFIP 溶媒と TfOH 触媒の組み合わせを用いたところ、目的のアントラセン (**4a**) が高収率で得られた (Table 2)。アセン合成の基質一般性を検討したところ (Table 2)、電子求引基が置換した基質 **3b**, **3c** では収率が中程度となったが、電子供与基が置換した基質 **3d**, **3e** からは高収率で環化体を得られた。また、出発物質をケトンとすることで9位に置換基を有するアントラセン **4h** を合成できた。さらに、求核部位となるナフタレン環上のメチル基の有無によって、四環式 PAH であるテトラフェン (**4i**) と 5-メチルテトラセン (**4j**) の作り分けにも成功した。このように、フェナセン合成のみではなく、アセン合成においてもブレンステッド酸の触媒化を達成した。

Table 2. TfOH-catalyzed synthesis of substituted acenes **4** in HFIP.



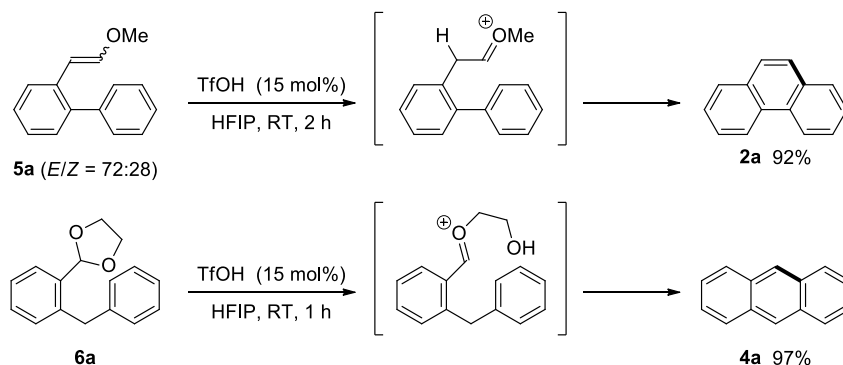
[a] Total yield of isomers. Product ratio (**4d/4d'**) was determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy.

上記の反応において、脱水過程で生じるカルボカチオン中間体を利用し、骨格転位による環拡大を含む芳香環の連続形成を試みた。すなわち、カルボニル基の $\alpha$ 位にシクロペンテン環を有する基質 **1m** に対して、HFIP 溶媒中で触媒量の TfOH を作用させた後、トルエンへと溶媒交換を行い 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (DDQ) で処理したところ、ワンポットでほぼ定量的に四環式 PAH であるトリフェニレン (**2m**) が得られた (Scheme 2)。この環化前駆体 **1m** は市販品から3段階で容易に調製でき、その連続環化によって二つの芳香環を一挙に構築できるため、本反応



Scheme 2. Synthesis of triphenylene via ring expansion.

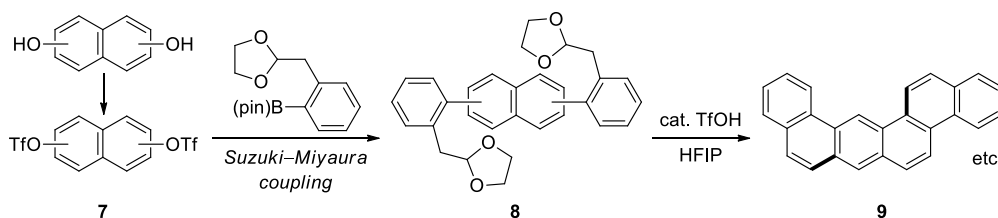
はトリフェニレン骨格の簡便構築法を提供する。また、プロトン化で同様のオキソカルベニウムイオン中間体を与える基質として、ビニルエーテル **5** やアセタール **6** でも効率良く環化が進行することを明らかにした (Scheme 3)。このように、HFIP 溶媒と TfOH 触媒による芳香環増環反応は、様々な出発物質から円滑に進行する汎用性の高いベンゼン環連結法である。本章では、PAH であるフェナセン、アセン、ヘリセンおよびトリフェニレンを合成し、本反応の有用性を明らかにした。



Scheme 3. Cycloaromatization of vinyl ether **5a** and acetal **6a**.

### 第3章 プレンステッド酸触媒によるビスアセタールのタンデム芳香環増環反応: 高次 PAH の選択的合成

PAH は一般に、構成する芳香環の数が増えて高次になるにつれ、構造異性体の数が飛躍的に増加する。このように多数の構造異性体があるにも関わらず、その合成および物性の研究はアセンやフェナセン、あるいはヘリセンといった特定の化合物群に集中している。筆者は、これらに分類されない化合物群であるオルト縮環高次 PAH の系統的合成を目指し、前章で確立したプレステッド酸触媒による芳香環増環反応をタンデム反応へと展開した (Scheme 4)。すなわち、入手容易なナフタレンジオールを出発物質として、定量的にスルホン酸エステルへ変換した後、カチオンを発生するアセタール部位を含む増環ユニットを鈴木-宮浦カップリングによって二つ一挙に導入し、環化前駆体であるビスアセタール **8** を調製する。これに、プレステッド酸触媒による位置選択的な環化と芳香族化の連続反応を二か所で行い、高次 PAH **9** の合成を目指した。

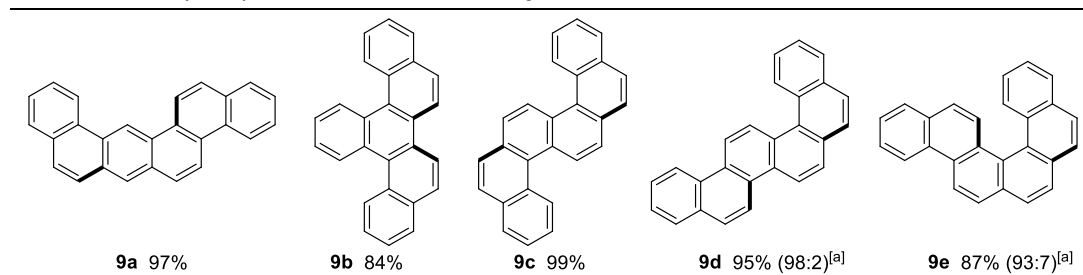


Scheme 4. Preparation of bisacetals **8** and tandem cycloaromatization leading to *ortho*-fused six-hexagon PAHs **9**.

ナフタレンジオールの 5 種の位置異性体から、2 段階で合成した 2,7-置換体 **8a**、1,4-置換体 **8b**、1,5-置換体 **8c**、1,6-置換体 **8d**、および 1,7-置換体 **8e** に対して、HFIP 溶媒中で触媒量の TfOH を作用させた。その結果、速やかにタンデム環化が進行し、目的物であるオルト縮環高次 PAH **9** をそれぞれ高収率かつ高選択的に合成することができた (Table 3)。ここで発現した高い選択性は、(i) 初めの環化がナフタレン骨格の  $\alpha$  位で優先的に進行し、(ii) 次の環化がアセタール部位に由来する嵩高いオキソカルベニウムイ

オン中間体の立体障害を避けるように進行するためだと考えている。本手法は、カチオン環化によるフェナセン骨格構築において、アセタールを活性化部位として用いた初の報告となる。さらに、ここで得られた環化体 **9** のほとんどは合成報告例のない化合物群であり、本法による大量供給がこれらの有機半導体への応用研究を加速すると期待できる。

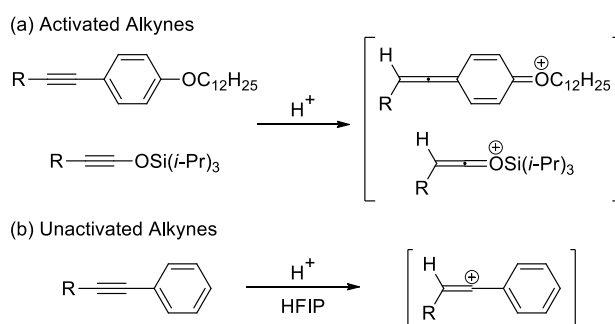
**Table 3.** TfOH-catalyzed synthesis of *ortho*-fused six-hexagon PAHs **9**.



[a] Total yield of isomers. Product ratio (**9d/9d'** or **9e/9e'**) was determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy.

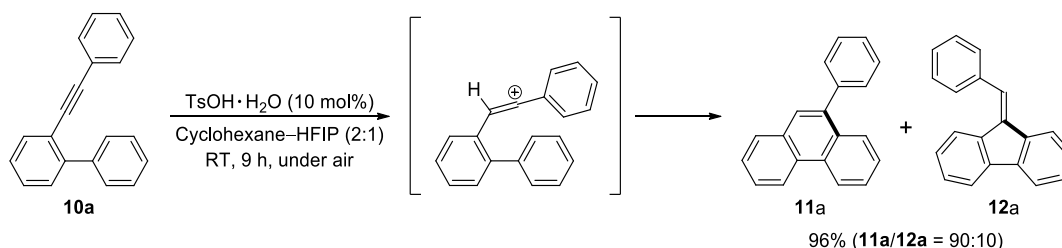
#### 第4章 プレンステッド酸触媒による不活性アルキンの分子内ヒドロアリール化

アルキンの分子内ヒドロアリール化は、フェナントレン骨格を構築できる有用な反応である。アルキンのヒドロアリール化をプレンステッド酸によって進行させるには、プロトン化で生じるビニルカチオン中間体が極めて不安定であるため困難を伴い、これを安定化する電子供与基が必須であった (Scheme 5a)。このような基質の制限を回避するため、アルキンのヒドロアリール化には主に金属触媒が用いられてきた。そこで筆者は、プロトン化で生じるビニルカチオン中間体を HFIP によって安定化すれば、安定化基を持たない不活性なアルキンであっても、プレンステッド酸触媒によるヒドロアリール化を達成できると考えた (Scheme 5b)。



**Scheme 5.** Protonation of (a) activated and (b) unactivated alkynes.

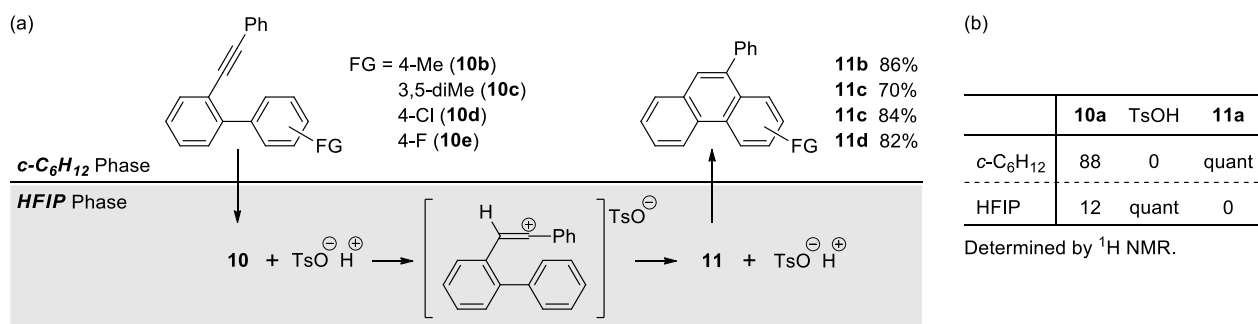
2-(フェニルエチニル)ビフェニル (**10a**) に対して、HFIP 溶媒中で 10 mol% の *p*-トルエンスルホン酸一水和物 ( $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) を作用させたところ、触媒的にヒドロアリール化が進行し、環化体が総収率 59% で得られた。収率の低下は、反応性の高いビニルカチオン中間体から分子間での副反応によって引き起こされると予想した。そこで、カチオン中間体から環化体および環化前駆体を隔離する目的で、溶媒としてシクロヘキサン-HFIP の二相系溶媒を採用した。その結果、予期したように環化体の総収率が 96% (**11a/12a** = 90:10) まで向上した (Scheme 6)。



**Scheme 6.** TsOH-catalyzed intramolecular hydroarylation of unactivated alkynes.

求核部位として作用する芳香環上にメチル基などの電子供与基が置換した基質、さらに塩素やフッ素

などのハロゲン置換基を有する基質でも、収率良く対応するフェナントレンが得られた (Scheme 7a)。シクロヘキサン–HFIP 二相系溶媒の効果について検証するために、環化前駆体 **10a**、TsOH·H<sub>2</sub>O、環化体 **11a** の二相への分配比を調べた (Scheme 7b)。その結果、前駆体 **10a** は大部分がシクロヘキサン層に溶解し、HFIP 層にはわずかに溶けるのみであった。一方で、TsOH と環化体 **11a** はそれぞれ HFIP 層とシクロヘキサン層にほぼ完全に分離していた。この結果から Scheme 7a に示すように、二相系溶媒によって活性なカチオン中間体を環化前駆体および環化体からほぼ完全に隔離することができ、副反応を抑制し高収率で環化体 **11** が得られたと考えている。



**Scheme 7.** TsOH-catalyzed synthesis of substituted phenanthrenes **11** in cyclohexane–HFIP biphasic system and mechanistic studies.

## 第 5 章 総括

本研究では、カチオン安定化効果のある HFIP 溶媒をブレンステッド酸触媒と組み合わせることにより、プロトン化で生じるカチオン中間体の発生を促進し、広範な出発物質から触媒的なカチオン環化を達成した。第 2 章では、カルボニル化合物およびその類縁体からオキシカルベニウムイオン中間体を発生させ、脱水あるいは脱アルコールを経る触媒的な芳香環増環反応に成功した。第 3 章では、この反応をタンデム反応へと展開し、合成例がほぼ皆無なオルト縮環高次 PAH を選択的に合成した。第 4 章では、ブレンステッド酸によるアルキンの分子内ヒドロアリアル化反応において、電子供与基を持たないアルキンにも適用範囲を拡張し、さらに初めてブレンステッド酸での触媒化を達成した。筆者が開発したこれらの反応は、ブレンステッド酸を触媒量しか使わないため廃酸処理が容易であり、PAH の大量供給も可能となってその実用化を推進する。

## 発表論文リスト

- “Facile Synthesis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Brønsted Acid-Catalyzed Dehydrative Cycloaromatization of Carbonyl Compounds in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol”  
T. Fujita, I. Takahashi, M. Hayashi, J. Wang, K. Fuchibe, J. Ichikawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 262–265.
- “Brønsted Acid-Catalyzed Tandem Cycloaromatization of Naphthalene-based Bisacetals: Selective Synthesis of *ortho*-Fused Six-hexagon Benzenoids”  
I. Takahashi, M. Hayashi, T. Fujita, J. Ichikawa, *Chem. Lett.* **2017**, 46, 392–394.