

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：33919

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790027

研究課題名(和文)電子求引的シクロペンタジエニドを特徴とする新規強カルイス酸反応剤の開発

研究課題名(英文)Synthesis of electron withdrawing cyclopentadienides as new Lewis acid catalysts

研究代表者

坂井 健男 (Takeo, Sakai)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：90583873

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：超強酸共役塩基は、様々な試薬・触媒に広く用いられている。官能基化可能な超強酸共役塩基の一種として知られるテトラシアノシクロペンタジエニド類を、スルホン類とテトラシアノチオフェンから効率的に構築する手法を確立した。また、シクロペンタジエニド環上の置換基が自由に変換可能であることも実証した。

合成した塩の応用として、ジクロロメタンと1M塩酸の2相系では反応が進行しない0-TBS-メントールの加水分解が、テトラシアノシクロペンタジエニド塩の添加により大幅に促進されることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Superacid conjugate bases are widely used in reagents and catalysts. We established a general synthetic method for tetracyanocyclopentadienides, one of superacid conjugate bases, from sulfones and tetracyanothiophene. Various functionalization reactions on a cyclopentadienide ring were performed to give more substituent diversity.

The hydrolysis of 0-TBS-menthol was accelerated by the addition of synthesized tetracyanocyclopentadienides in dichloromethane-1 M hydrochloric acid biphasic system, in which the TBS group was usually rigid.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：テトラシアノシクロペンタジエニド 酸 触媒 スルホン 有機化学

1. 研究開始当初の背景

(1) 超強酸共役塩基とは

濃硫酸を越える酸性度を有する酸を超強酸という。超強酸においては、共役塩基となるアニオンの安定性が極めて高いため、結果プロトン供与能つまり反応性が上昇する。今日までに様々なルイス酸・有機触媒・イオン性液体などが開発されてきたが、その多くに超強酸共役塩基が用いられている(図1)。アニオン自体が安定であるため、反応種本体であるカチオンの反応性上昇が期待されるためである。

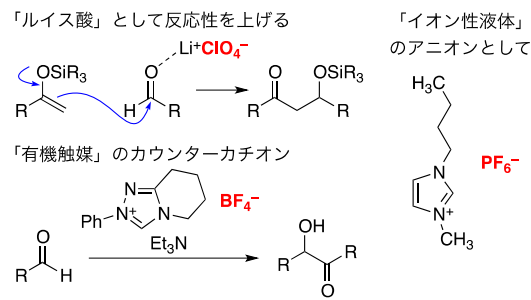


図1 超強酸共役塩基が使われている試薬など (赤太文字が超強酸共役塩基)

(2) テトラシアノシクロペンタジエニドとは

以上のように従来、超強酸共役塩基は反応において「安定で何もしない」ことばかりが期待されていた。我々は、これらの安定性を損なわずに他の官能基が導入出来れば、さらに何らかの機能を付与出来るのではないかと考えた。しかし、代表的な超強酸共役塩基である過塩素酸アニオン、トリフルオロメタンスルホン酸アニオン、テトラフルオロホウ酸アニオンなどは、直接官能基化するの難しい。そこで、平面五角形の特徴的な形を有し、官能基化可能な置換基を有する超強酸共役塩基であるテトラシアノシクロペンタジエニド(以下  $C_5R(CN)_4$  アニオンに着目した(図2)。



(3) 従来の  $C_5R(CN)_4$  塩合成法とその応用

$C_5R(CN)_4$  塩は Webster によって初めて合成され、その後、Simmons らによって別の合成法が開発されている。しかし、これら既知の合成法はあまり効率のよいものではなかった。酸性度などの物理学的性質などに関する知見はあるものの、実際に触媒などに組み込んだ応用研究は、我々が研究を開始するまではほとんど例がなかった。我々は研究を開始するにあたり、まず効率的な合成法を確立する必要があった。

2. 研究の目的

(1)  $C_5R(CN)_4$  塩の効率的な合成法の確立

本研究の大目標は  $C_5R(CN)_4$  塩を応用した反応開発である。上記の通り、従来の合成法は効率性に乏しく、また合成出来る  $C_5R(CN)_4$  塩の種類も限定されている。そこで、第1段階として効率的な  $C_5R(CN)_4$  塩合成法を確立すべく研究を実施した。

(2) 合成した塩を用いた触媒反応の探索

研究の進展に伴い、 $C_5R(CN)_4$  塩が高い脂溶性を有していることも明らかになった。そこで、ヒドロニウムカチオンのような脂溶性の低いカチオンを水相から有機層に移動させて反応させることが可能かどうか検討を行った。

3. 研究の方法

Simmons らは、テトラシアノジチンと種々のメチルエステルから  $C_5R(CN)_4$  塩を合成する手法を報告している。まず、メチルエステルの  $\alpha$  位を脱プロトン化し、テトラシアノジチンに付加させ(ステップ A)、次いで、生じたチールアニオンをもう一分子のテトラシアノジチンと反応させ脱離基となる部位を導入する(ステップ B)。ついで、再度塩基によりメチルエステルの  $\alpha$  位を引き抜き環化させた後(ステップ C)、 $CO_2Me$  基を除きながらチオピラン環上にアニオンを生じさせる(ステップ D)。そして、 $6\pi$  電子環状閉環反応に続く(ステップ E)、脱硫反応により  $C_5(CN)_4$  アニオンが構築される(ステップ F)。このステップ Bにおける2当量目のテトラシアノジチン消費は避けられず、大幅な効率低下につながっていた。

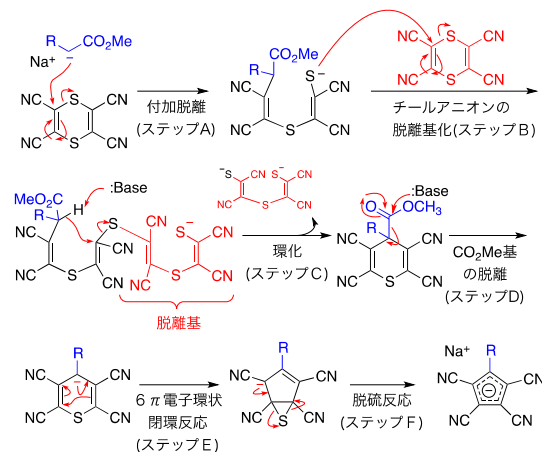


図3 Simmons らの  $C_5R(CN)_4$  塩合成法

そこで、最初から求核剤側に脱離基を導入した新たな合成法開発を策略した。脱離基の  $\alpha$  位部位にアニオンを発生させてテトラシアノジチン(或いはテトラシアノチオフェン)に付加させれば(ステップ A)、生じたチールアニオンは直接環化反応を起こすことが出来る(ステップ C)。この際、最初から脱離が導入されているので、Simmons らの手法ステップ Bのチールアニオンの脱離基化の必要はなくなり、効率が向上すると期待できる。次

いで、脱プロトン化によるアニオンの発生(ステップD)、6π電子環状反応(ステップE)および脱硫反応(ステップF)にて目的物が得られると想定した。

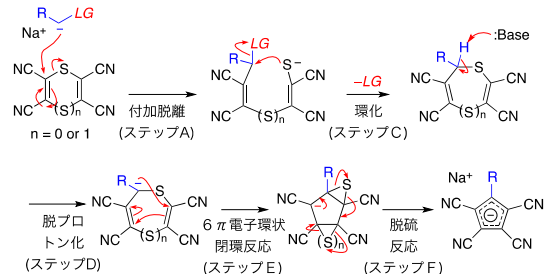
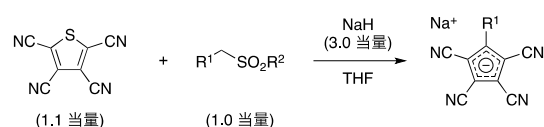


図4 想定反応機構

#### 4. 研究成果

##### (1) スルホン類とテトラシアノフェンを用いた効率的な C<sub>5</sub>R(CN)<sub>4</sub> 塩合成法開発

図4の想定反応機構に基づき種々条件を検討した結果、脱離基(LG)としてはベンゼン(またはトルエン)スルホニル基、塩基としては水素化ナトリウム、基質としてはテトラシアノフェンを用いた際に最も良好な収率で目的物が得られた。最適条件を用いて、基質一般性を検討したところ、アルキルエステル類(番号1-4)、ニトリル(番号6)、アミド(番号8)が R<sup>1</sup> の場合は良好な収率で目的の C<sub>5</sub>R(CN)<sub>4</sub> 塩が得られた。また、フェニル(番号9)、アルキル(番号10-11)については、脱離基をトリフルオロメタンスルホニル基とすることで、高収率を達成した。一方で、フェニルエステル(番号5)、ケトン(番号7)については低収率にとどまってしまった。



番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	反応温度 (°C)	反応時間 (分)	収率 (%)
1	CO <sub>2</sub> Me	Ph	-40	40	59
2	CO <sub>2</sub> Et	Ph	-40	40	91
3	CO <sub>2</sub> Menthyl	Tol	0	40	63
4	CO <sub>2</sub> t-Bu	Tol	0	60	78
5	CO <sub>2</sub> Ph	Tol	0	180	22
6	CN	Tol	-40	40	96
7	COPh	Ph	-40 ~ 還流	60	0
8	CONMe(OMe)	Tol	-40	35	86
9	Ph	CF <sub>3</sub>	-40	30	71
10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OBn	CF <sub>3</sub>	-40	90	61
11 <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTBS	CF <sub>3</sub>	-40	60	51

<sup>a</sup>1番のみ、THF/DMF(12/1)をTHFの代わりに利用した。

図5 Na(C<sub>5</sub>R(CN)<sub>4</sub>)塩合成の一般性

次いで、図5の方法では直接合成出来なかった官能基を官能基変換反応で導入することを試みた。ケトン類に関しては Weinreb ケトン合成、或いは Claisen 反応後の加熱処理にて合成した。また、エチルエステルを加水分解してカルボン酸とし、縮合反応を酸性プロトンをもつアミドの合成やナフチルエステルの合成を行った。その他、エチルエステルを還元してヒドロキシメチル基の導入

や、酸化によるアルデヒドの合成、プロモ酢酸 t-ブチルへの O-アルキル化反応、脱シリル化反応などが高収率で進行することも見出した(図6)。

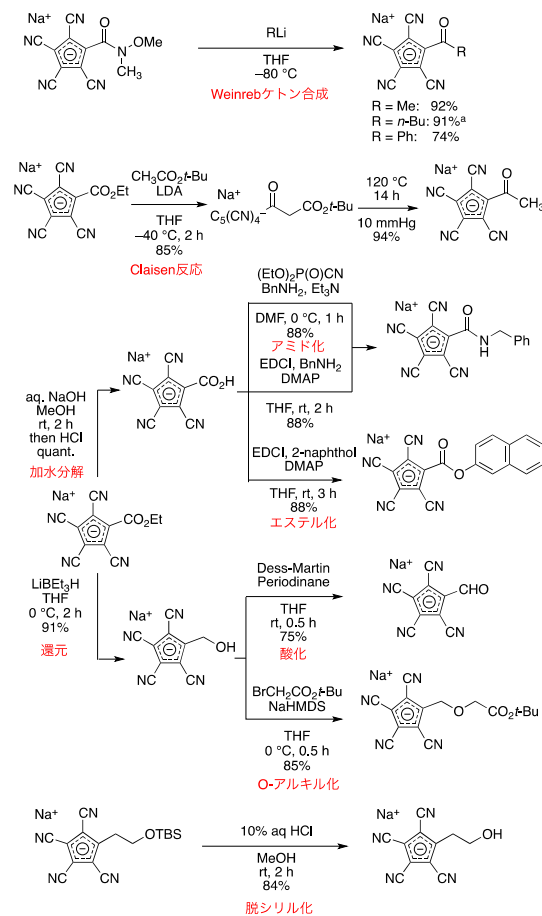


図6 C<sub>5</sub>R(CN)<sub>4</sub> 塩の官能基変換反応

(2) 2相系反応での C<sub>5</sub>R(CN)<sub>4</sub> 塩の触媒能  
次いで、合成した C<sub>5</sub>R(CN)<sub>4</sub> 塩を用いて、2相系における O-TBS-メントールの加水分解反応の触媒活性を検証した。塩酸すなわち塩化ヒドロニウム(H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>)の CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 相への溶解度は低い。ここに NaCpR(CN)<sub>4</sub> を加えれば、イオン交換して H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>CpR(CN)<sub>4</sub><sup>-</sup> が生じる。これが有機相に溶け込むことで加水分解反応を促進するという仮説を立てた(図7)。

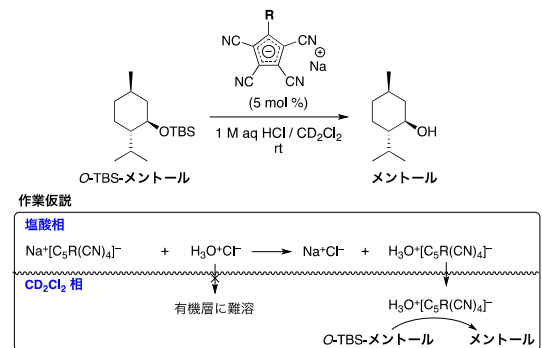


図7 2相系での O-TBS-メントール加水分解反応と作業仮説

NMR チューブ中で調整した *o*-TBS-メントールの  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  溶液に、1 M 塩酸を加えたのち、各種  $\text{Na}[\text{C}_5\text{R}(\text{CN})_4]$  を加え、それぞれの反応時間における生成物の収率を確認した (図 8)。置換基 R に  $\text{CO}_2\text{Menthyl}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$ 、Ph のような高脂溶性官能基を用いた場合は速く反応が進行し、逆に CN、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CO}_2\text{Et}$  のような脂溶性が低い官能基を用いた場合は反応の進行が遅いことが分かった。その一方で、R の電子求引性と反応性の間には大きな相関は確認されなかった。また、塩酸の代わりに水を用いて反応させたり、或いは塩 **1** を加えずに反応を行ったりした対照実験では 24 時間後でも全く反応は進行しなかった。これらの結果は、 $\text{C}_5\text{R}(\text{CN})_4$  のヒドロニウム塩の  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  への溶解性が反応速度に大きく影響する、すなわち、 $\text{C}_5\text{R}(\text{CN})_4$  アニオンが反応に関わっていることを示す重要な証拠である。

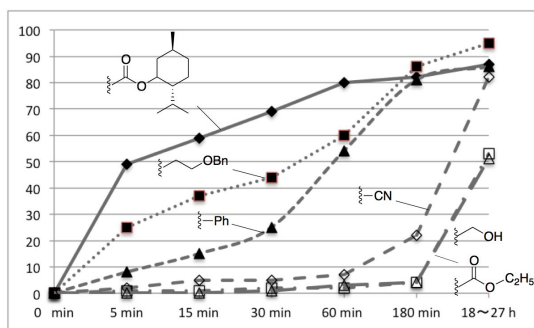


図 8 2 相系での *o*-TBS-メントール加水分解反応速度と  $\text{Na}[\text{C}_5\text{R}(\text{CN})_4]$  塩における置換基 R の影響

## 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 5 件)

- (1) 坂井 健男、浅野 晴日、古川 恭子、大島 里恵、森 裕二、Synthesis of the KLMN Fragment of Gymnocin-A Using Oxiranyl Anion Convergent Methodology, *Org. Lett.*, 査読有、16 巻、2014、2268-2271 DOI: 10.1021/ol500788c
- (2) 坂井 健男、瀬尾 昭平、松岡 純平、森 裕二、Synthesis of Functionalized Tetracyanocyclopentadienides from Tetracyanothiophene and Sulfones, *J. Org. Chem.*, 査読有、78 巻、2013、10978-10985 DOI: 10.1021/jo401946j
- (3) 坂井 健男、杉本 愛、立松 大輝、森 裕二、Divergent Synthesis of *trans*-Fused Polycyclic Ethers by a Convergent Oxiranyl Anion Strategy, *J. Org. Chem.*, 査読有、77 巻、2012、11177-11191 DOI: 10.1021/jo302267f
- (4) 坂井 健男、伊藤 聡志、古田 大貴、河原 佑樹、森 裕二、Mechanism of the Regio- and Diastereoselective Ring

Expansion Reaction Using Trimethylsilyldiazomethane, *Org. Lett.*, 査読有、14 巻、2012、4564-4567 DOI: 10.1021/ol302032w

- (5) 坂井 健男、杉本 愛、森 裕二、A Convergent Strategy for the Synthesis of Polycyclic Ethers by Using Oxiranyl Anions, *Org. Lett.* 査読有、2011、13、5850-5853 DOI: 10.1021/ol202467z

〔学会発表〕(計 37 件)

- (1) 浅野 晴日、谷本 美樹、安西 志織、坂井 健男、森 裕二、第 3 級アルコールの Williamson 型エーテル環化反応と Gymnocin-A の KLMN フラグメントの合成、日本薬学会第 134 年会 (熊本)、平成 26 年 3 月 29 日
- (2) 長尾 芳大、坂井 健男、森 裕二、人型構造を持つ強酸共役塩基ピリジニウム塩の合成、日本薬学会第 134 年会 (熊本)、平成 26 年 3 月 29 日
- (3) 森 巧一、大島 里恵、坂井 健男、森 裕二、Gymnocin-A の FGH 環フラグメントの合成、日本薬学会第 134 年会 (熊本) 平成 26 年 3 月 28 日
- (4) 松岡 純平、瀬尾 昭平、坂井 健男、森 裕二、テトラシアノシクロペンタジエニルアニオン上への求核付加反応、日本薬学会第 134 年会 (熊本)、平成 26 年 3 月 28 日
- (5) 坂井 健男、瀬尾 昭平、尾藤 真梨子、松岡 純平、森 裕二、テトラシアノシクロペンタジエニド塩-新規一般合成法の開発と触媒活性、第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム (福岡)、平成 25 年 11 月 6 日
- (6) 坂井 健男、松下 真吾、浅野 晴日、大島 里恵、森 巧一、森 裕二、Gymnocin-A の全合成研究、第 55 回天然有機化合物討論会 (京都)、平成 25 年 9 月 20 日
- (7) 伊藤 綾野、坂井 健男、尾藤 真梨子、森 裕二、テトラシアノシクロペンタジエニドアニオン型相間移動触媒とスチルベンオキシドの反応、日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム (つくば)、平成 25 年 7 月 19 日
- (8) 森 巧一、大島 里恵、古川 恭子、高橋 薫、坂井 健男、森 裕二、Gymnocin-A の FGH 環フラグメントの合成研究、日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム (つくば)、平成 25 年 7 月 19 日
- (9) 大島 里恵、森 巧一、古川 恭子、坂井 健男、森 裕二、Gymnocin-A の F/K 環立体異性体の反転研究、第 59 回日本薬学会東海支部大会 (名古屋) 平成 25 年 7 月 6 日
- (10) 松岡 純平、坂井 健男、瀬尾 昭平、森 裕二、テトラシアノシクロペンタジエニ



- ルアニオンに共役したケトン合成、第59回日本薬学会東海支部大会（名古屋）平成25年7月6日
- (11) 尾藤 真梨子、坂井 健男、伊藤 綾野、森 裕二、テトラシアノシクロペンタジエニド類のアニオン型相間移動触媒能について、第59回日本薬学会東海支部大会（名古屋）平成25年7月6日
- (12) 長尾 芳大、坂井 健男、瀬尾 昭平、森 裕二、テトラシアノシクロペンタジエニルアニオン上での置換基変換反応、日本薬学会第133年会（横浜）平成25年3月30日
- (13) 松下 真吾、正木 理、坂井 健男、森 裕二、Gymnocin-AのABC環フラグメントの合成、日本薬学会第133年会（横浜）平成25年3月30日
- (14) 大島 里恵、古川 恭子、坂井 健男、森 裕二、Gymnocin-AのF/K環ユニットの合成、日本薬学会第133年会（横浜）平成25年3月30日
- (15) 浅野 晴日、坂井 健男、森 裕二、Gymnocin-AのKLMNフラグメントの合成、日本薬学会第133年会（横浜）平成25年3月30日
- (16) 坂井 健男、伊藤 聡志、古田 大貴、河原 祐樹、森 裕二、TMSジアゾメタンを用いた位置・立体選択的環拡大反応の反応機構、日本薬学会第133年会（横浜）平成25年3月29日
- (17) 大島 理恵、古川 恭子、坂井 健男、森 裕二、ヨウ化サマリウム環化反応を用いたGymnocin-AのK/F環ユニットの合成研究、平成24年度日本薬学会東海支部例会（岐阜）平成24年11月18日
- (18) 浅野 晴日、坂井 健男、森 裕二、Gymnocin-AのN環ユニットの合成研究、平成24年度日本薬学会東海支部例会（岐阜）平成24年11月18日
- (19) 坂井 健男、伊藤 聡志、古田 大貴、河原 祐樹、森 裕二、Stereochemical Mechanism of the Ring Expansion Reaction Using TMS-Diazomethane, 12<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12)（京都）平成24年11月13日
- (20) 坂井 健男、伊藤 聡志、古田 大貴、河原 祐樹、森 裕二、TMSジアゾメタンを用いた環拡大反応の立体化学的反応機構、第37回反応と合成の進歩シンポジウム（徳島）平成24年11月8日
- (21) 坂井 健男、瀬尾 昭平、尾藤 真梨子、長尾 芳大、森 裕二、テトラシアノシクロペンタジエニドの合成法開発と置換基変換、第42回複素環化学討論会（京都）平成24年10月11日
- (22) 坂井 健男、尾藤 真梨子、瀬尾 昭平、森 裕二、電子求引性シクロペンタジエニドの合成法開発、日本プロセス化学会2012 サマーシンポジウム（京都）平成24年7月20日
- (23) 工藤 大介、浅野 晴日、坂井 健男、森 裕二、シス選択的ビニルスルホン合成法開発、日本プロセス化学会2012 サマーシンポジウム（京都）平成24年7月20日
- (24) 松下 真吾、坂井 健男、森 裕二、Gymnocin-AのABCフラグメントの合成研究、第58回日本薬学会東海支部大会（静岡）平成24年7月7日
- (25) 工藤 大介、浅野 晴日、坂井 健男、森 裕二、Peterson反応によるシス選択的なビニルスルホン合成法の開発、第58回日本薬学会東海支部大会（静岡）平成24年7月7日
- (26) 坂井 健男、尾藤 真梨子、瀬尾 昭平、森 裕二、8-(2-ナフチル)メンチル基を有するキラル強酸アニオンの合成、第58回日本薬学会東海支部大会（静岡）平成24年7月7日
- (27) 坂井 健男、瀬尾 昭平、森 裕二、テトラシアノシクロペンタジエニド類の新規合成法開発、日本薬学会第132年会（札幌）平成24年3月29日
- (28) 松下 真吾、伊藤 聡志、坂井 健男、森 裕二、Gymnocin-AのABC環の合成研究、日本薬学会第132年会（札幌）平成24年3月29日
- (29) 浅野 晴日、坂井 健男、森 裕二、Gymnocin-AのN環の合成研究、日本薬学会第132年会（札幌）平成24年3月29日
- (30) 古川 恭子、坂井 健男、森 裕二、Gymnocin-AのKLMN環の合成研究、日本薬学会第132年会（札幌）平成24年3月29日
- (31) 坂井 健男、杉本 愛、上田 光明、森 裕二、中員環を含むポリ環状エーテルの新規収束合成法の開発、第37回反応と合成の進歩シンポジウム（徳島）平成23年11月8日
- (32) 坂井 健男、杉本 愛、古川 恭子、森 裕二、ポリ環状エーテルの収束的合成法の開発とギムノシン-A合成への応用、第53回天然有機化合物討論会（大阪）平成23年9月28日
- (33) 坂井 健男、杉本 愛、森 裕二、A Convergent Strategy for the Synthesis of *trans*-Fused Polycyclic Ethers by Using Oxiranyl Anions, The 2nd International Symposium on Process Chemistry (Kyoto) 平成23年8月12日
- (34) 古川 恭子、坂井 健男、森 裕二：Gymnocin-AのFGH環、KLM環のフラグメント合成、第57回日本薬学会東海支部大会（名古屋）平成23年7月9日
- (35) 上田 光明、坂井 健男、森 裕二、Gymnocin-AのFGH環、KLM環に共通するメチル基を有する三環性モデルの構築、第57回日本薬学会東海支部大会

(名古屋) 平成23年7月9日

- (36) 伊藤 聡志、立松 大輝、坂井 健男、森 裕二、ジアゾメタン類を用いた環拡大反応による7、8員環エーテル合成、第57回日本薬学会東海支部大会(名古屋)平成23年7月9日
- (37) 坂井 健男、Rick L. Danheiser、シアノDiels-Alder反応、シアノエン反応を応用した形式[2+2+2]環化付加反応によるピリジン環構築法開発、第9回次世代を担う有機化学シンポジウム(東京)平成23年5月27日

〔その他〕

ホームページ等

[http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/Research/Laboratory/mol\\_des/MoriLab/Top\\_Page.html](http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/Research/Laboratory/mol_des/MoriLab/Top_Page.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂井 健男 (SAKAI, Takeo)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：90583873