

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：34316

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550066

研究課題名(和文)ゼスレン骨格の効率合成を指向した1,8-ナフタル酸無水物の活性化研究

研究課題名(英文) Synthetic development of zethrene via chemical activation of 1,8-naphthalic anhydride

研究代表者

岩澤 哲郎 (Iwasawa, Tetsuo)

龍谷大学・理工学部・准教授

研究者番号：80452655

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、母骨格の炭素数24を有するゼスレン構造の効率的な大量合成を目指して、炭素数12の市販品である1,8-ナフタル酸無水物や1,2-ジヒドロアセナフチレンを二量化する合成法の開発に取り組んだ。結果、易溶性の新規ナフタル酸無水物誘導体およびジヒドロアセナフチン誘導体の合成を多数達成した。また、アセナフチンが有機合成において活用可能であることを見出し、アセナフチン経路による炭素数12の構造単位の二量化反応の端緒を拓く合成手法を見出した。一方で、アセナフチンの二量化が低収率に終わるという問題点及び、さらなる効率的なアセナフチンの発生法の開発に向けた課題を見出すに至った。

研究成果の概要(英文)：Development of efficiently scalable synthesis of a zethrene skeleton was conducted in this research: derivatives of readily commercially available 1,8-naphthalic anhydride, and 1,2-dihydroacenaphthylene that are composed of 12 carbons, were employed to dimerize for construction of the target 24 carbon-structured moiety. The novel derivatives from 1,8-naphthalic anhydride, and 1,2-dihydroacenaphthylene were successfully synthesized, and the tert-butylated analogues were found to dissolve in several organic solvents, and to manipulate the reaction as a homogeneous transformation. In addition, 4,7-di-tert-butylacenaphthylene proved to be synthetically realistic. On the other hand, the elaboration was found in the dimerization of acenaphthylene, and the further exploitation of generative efficiency of acenaphthylene.

研究分野：化学

キーワード：合成有機化学 共役系分子

1. 研究開始当初の背景

有機化合物を中心に据えたエレクトロニクスやファインケミカルズの革新は、新物質の創出と量の確保によって達成されてきた。例えば、ペンタセン、ペリレン、ピレン、ルブレレンなどの芳香族化合物がそれら新物質に相当する。したがって、材料科学の発展に向けて次の革新を生み出すためには、必然的に、新物質の創出と量の確保に焦点を絞った未開拓分子の基礎研究に挑戦し、応用へ向けた知見を積み重ねなければならない。このような観点のもと、有機エレクトロニクスの先端材料開発を目的として、Zethrene(ゼスレン)母骨格の大量合成法の開発に着手した。ゼスレンはペンタセンとほとんど同じHOMO/LUMOレベル及びバンドギャップを有する魅力ある有機材料と目されているが、大量合成が難しいため現実的な材料開発が基礎と応用面において、顕著に進んでいるとは言えない状況にある。

ゼスレンが初めて合成されたのは1955年(Clair)、その後1968年(Mitchell)、1970年(Sondheimer)、1980年(Kemp)に合成の報告が行われた。クロスカップリングやイリドを用いた手法がほとんどである。近年、有機半導体に対する時代の要請に伴い、2009年(Org. Lett. 2009, 11, 4104. 戸部・梅田)、2010年(Org. Lett. 2010, 12, 4690. 戸部・Wu, Angew. Chem., Int. Ed. 2010, 49, 7059. Wu)にクロスカップリング法によるゼスレン骨格への先駆的な置換基導入法が報告された。しかし、問題は収率が低く材料研究に贅沢に使えるレベルには達していない点。特にクロスカップリングを使う手法においては、カップリング前駆体の調製がそもそも容易ではなく、有機溶媒にも溶けにくく、またカップリング触媒が高価な上、使用する量も多い。ゼスレンの合成が未だ難しい傍証である。

一方、申請者は過去、「化学空間内部への官能基導入とその反応性(J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 9308, 他)」や「ポリフェニレンの官能基化と不斉反応場への応用(Tetrahedron Lett. 2011, 52, 2638, 他)」、「ピレンの非対称官能基化と反応場としての展開(Tetrahedron Lett. 2011, 52, 6284, 他)」に関する研究に取り組み、一貫して特徴的な化学構造に関わってきた。これら経験の趣旨は「未踏性の高い系分子は潜在的価値を有する」という言葉に集約される。これを本研究の着想の背景として、ゼスレンの画期的な骨格構築法の開発に取り組むことにした。ゼスレンは炭素数が24の対称な母骨格を有する分子であるが、この母骨格を炭素数12の合成等価体の二量化による構築を目指すこととした。出発原料に廉価な市販

品である炭素数12の1, 8-ナフタル酸無水物やジヒドロアセナフセンを用いるよう工夫する計画を立てた。

2. 研究の目的

これら背景を踏まえて、本研究ではゼスレン誘導体の効率合成を目指した。研究の焦点をゼスレン骨格の独自構築法開発に据え、従来とは異なるアプローチで効率良く合成する手法の開拓を行う。当初次に示す三つの目的を立てた。第一の目的：1, 8-ナフタル酸無水物や1, 2-ジヒドロアセナフセンを出発原料にした分子**1**及び**2**の合成

第二の目的：第一の目的達成に向けて1, 8-ナフタル酸無水物の二つのカルボニル基や1, 2-ジヒドロアセナフセンのエチレン部位の活性化法を開発する

第三の目的：分子**2**の安定した大量供給と**2**を起点にした多彩なゼスレン誘導体合成



3. 研究の方法

次に示す3つの判断基準を随時考慮しながら研究を進める方策を取ることにした。第一の判断基準：1, 8-ナフタル酸無水物、もしくは1, 2-ジヒドロアセナフセンのどちらを出発原料として用い研究の進捗を図るか。

第二の判断基準：有機溶媒への溶解性を考慮して、ナフタレン骨格に tert-Bu 基をつけるのか、もしくはつけないのか。

第三の判断基準：炭素数12の単位構造を2つ分結合させて炭素数24の骨格構築を目指す際、同一化合物の二量化を目指すのか、もしくは異種化合物による結合形成を目指すのか。

4. 研究成果

(1) 電子供与性原子団と電子受容性原子団との反応を用いた試み

1, 8-ナフタル酸無水物を出発原料として同一分子の二量化による炭素数24の骨格構築を目指す合成経路に関する検討：1, 8-ナフタル酸無水物を非対称還元したラクトン体のメチレン炭素に電子求引性置換基を取り付ける。この分子の不斉メチン炭素の水素原子を塩基で引き抜きエノラートを発生させると、この分子は分子内に電子供与性炭素(エノラート)と電子受容性炭素(カルボ

ニル基)を併せ持つことになる。これら炭素原子による分子間反応を介した二量化による2箇所の結合形成反応を期待した。

第一に1, 8-ナフタル酸無水物の非対称還元を行い、ラクトン体を得ることを目指した。水素化ホウ素ナトリウムを用いて溶媒条件・温度条件・反応時間等の変更を検討したがうまくいかなかった。そこで、水素化リチウムアルミニウムに変更したところ、目的物を31%収率(7.1 g)で単離することができた。副生成物として過剰に還元されたジオールが多数観察された。この反応の鍵は、水素化リチウムアルミニウムを0.5当量、0.25当量、0.25当量と分けて加える事であった。ラクトン体をこの方法で合計18.4 g調製し、イソプロパノールで再結晶操作を行って精製した。対称性を崩したことで、有機溶媒に対する溶解度が向上することも確認できた。次に、このラクトン体のメチレン部位の脱プロトン化を行って電子求引性置換基の導入を試みた。リチウムジイソプロピルアミンを強塩基に用い、THF溶媒中、重水による反応停止をもって水素原子の引き抜きの程度について種々検討したが、どうしても出発原料が50%以上残る結果となった。そこで溶媒をトルエンやシクロペンチルメチルエーテルに変更したり、強塩基をリチウムヘキサメチルジシラジド等に変更したり、重水素標識化実験を試みたが、効率良く水素引き抜きを行う条件を見つけるには至らなかった。キレート剤の添加(例えば、テトラメチルエチレンジアミン)も種々検討したが、重水素標識された目的物の単離は最大で35%(未反応原料は62%)にとどまった。強塩基を、リチウムジイソプロピルアミドから*n*-、*tert*-ブチルリチウムに変更して多くの実験を行ったが、特に目立った変化はなく、ブチル化体の副生が見られるにとどまった。このような状況のもと、メチレン部位をラジカル的に活性化して、臭素化することを計画した。実験は、アゾビスイソブチロニトリルをラジカル開始剤に設定し、NBSもしくは臭素を臭素源に用いて行った。種々検討を行ったが、残念ながら、目的物は認められずメチレン水素の一つがスクシンイミドに置換された新規化合物が単離されるに終わった。

1, 8-ナフタル酸無水物を出発原料として異種二分子間の反応による炭素数24の骨格構築を目指す合成経路に関する検討: 1, 8-ナフタル酸無水物を電子供与性分子と電子求引性分子とに変換し、これら二群の分子どうしの結合形成反応による骨格構築を目指した。

電子受容性分子として、1,8-bis(bromomethyl)naphthaleneおよびdimethyl naphthalene-1,8-dicarboxylateを、

電子供与性分子として、tetramethyl(naphthalene-1,8-diylbis(methylene))bis(phosphonate)および1,8-bis((phenylsulfonyl)methyl)naphthaleneの合成を計画した。1,8-bis(bromomethyl)naphthaleneの合成は、1, 8-ナフタル酸無水物を水素化リチウムアルミニウムと二塩化亜鉛を用いてジオール体へと87%収率で還元し、この還元体に三臭化リンと臭化リチウムを作用させることで、94%収率をもって達成された。還元反応では、水素化リチウムアルミニウムと二塩化亜鉛に対して無水物を加える事が重要であり、続く臭素化では原料ジオールと臭化リチウムを先にフラスコに入れた後に三臭化リンのエーテル溶液を加えることが重要であった。この2工程の反応では、カラム精製は不要で、二臭化体は再結晶操作により精製する。dimethyl naphthalene-1,8-dicarboxylateの合成は、1, 8-ナフタル酸無水物を水酸化ナトリウムで加水分解した後にヨウ化メチルと炭酸リチウムを用いてジメチルホルムアミド溶媒中で次メチル化することで、2工程65%をもって達成された。濾過カラムをした後にメタノールを用いて再結晶操作を施すことで、目的とするジメチルエステル体を問題なく得られた。tetramethyl(naphthalene-1,8-diylbis(methylene))bis(phosphonate)の合成は、1,8-bis(bromomethyl)naphthaleneに対してトリメチルホスファイトを135℃で作用させることで、カラム精製することなく、再沈殿操作と再結晶操作のみを用いて66%収率(合計11.9 g)で達成された。1,8-bis((phenylsulfonyl)methyl)naphthaleneの合成は、1,8-bis(bromomethyl)naphthaleneに対してスルフィン酸ナトリウムをジメチルホルムアミド溶媒中80℃で作用させることで77%収率(合計11.4 g)で達成された。こうして実際の合成方法で大量に調製してきた電子供与性分子と電子受容性分子とを、2点で炭素-炭素結合形成させることを目指した。第一に、tetramethyl(naphthalene-1,8-diylbis(methylene))bis(phosphonate)1当量に対して、2.4当量のブチルリチウムを低温(-78℃)で作用させて重メタノールによる反応停止を行う実験を施した。その結果、定量的にジアニオンが発生することを確認することができた。

続いて、重メタノールの代わりに1,8-bis(bromomethyl)naphthaleneおよびdimethyl naphthalene-1,8-dicarboxylateを求電子剤として用い、炭素-炭素結合の形成を期待した。しかしながら、目的とする炭素

数 24 の母骨格形成を達成することができなかった。強塩基として、*n*-BuLi や *tert*-BuLi、また *tert*-BuOK 等を中心に用い、溶媒条件や温度条件を種々に変更しながら実験を行ったが、TLC や NMR は判別できないほど汚い結果に終わった。そこで、求電子剤をヨードメタンやアセチルクロライド、ジトリルジスルフィドに変更して立体障害を考慮する必要のない反応条件に持ち込むことにした。しかし、これも汚い粗結晶の生成という結果に終わった。一方、電子供与性分子 1,8-bis((phenylsulfonyl)methyl)naphthalene は、室温下で *n*-BuLi (2.4 eq) と重水を用いて円滑にジアニオンを出すことを確認できた。また、求電子剤としてヨードメタンを用いたところ、反応時間わずか 1 時間で定量的にジメチル体を得ることができた。二つのスルホニル基が協力的にジアニオンを安定化したと考えられる。そこで、ヨードメタンの代わりにベンズアルデヒドを求電子剤に用いたところ、望みとするアルコール体は全く得られなかったが、重水による反応停止を行ったところ、ベンジル位の水素原子一つが重水素に置換された原料化合物が定量的に回収された。工夫として、ベンズアルデヒドを活性化させる目的で三塩化アルミニウムや三フッ化ホウ素を添加した反応系において、1,8-bis((phenylsulfonyl)methyl)naphthalene の二つのベンジル位への置換基導入を試みた。すると、ベンズアルデヒドが一つだけ反応した化合物は最高 61% 収率で得られたが、二つ反応した化合物はわずか 5% 収率に終わった。これらのことから、1,8-bis((phenylsulfonyl)methyl)naphthalene からジアニオンを発生させることはできるが、大きな置換基を二つ導入することは、立体障害のせいで極めて困難であることがわかった。

1, 8-ナフタル酸無水物のナフタレン骨格に二つの *tert*-Bu 基を取り付けた化合物を出発原料として異種二分子間の反応による炭素数 24 の骨格構築を目指す合成経路に関する検討：上記の戦略がうまくいかなかったのは、1, 8-ナフタル酸無水物誘導体の低い溶解度に所在すると捉え、1, 8-ナフタル酸無水物のナフタレン骨格に二つの *tert*-Bu 基を取り付けた化合物を原料として再度実験に取り組んだ。そこで、下記のスキームに沿って、*tert*-Bu 基を取り付けた 1,8-bis((phenylsulfonyl)methyl)naphthalene を調製し、再び異種二分子間の反応を目指した。アセナフセンに *tert*-Bu 基を二つ付ける反応は円滑に進行し、40% 収率 (合計 282 g) で望みとするジアルキル体を得られた。溶解度は劇的に向上し、極めて取り扱いが簡便になった。しかし、残念ながら、

3,6-di-*tert*-butyl-1,8-bis((phenylsulfonyl)methyl)naphthalene から導いたカルボアニオンは重水素化標識はされるが、ベンズアルデヒドとは反応しないという結果に終わった。つまり、炭素-炭素結合形成が進行しないのは立体障害が主な原因であると断定された。即ち、続く方法の方向性として、立体障害を排除した合成法を目指せばよいことが明確になった。

(2) 4,7-di-*tert*-butyl-1-(phenylsulfonyl)acenaphthylene や、4,7-di-*tert*-butyl-2-(trimethylsilyl)acenaphthylene-1-yl trifluoromethanesulfonate から発生させたアセナフチンを用いた二量体の試み：(1) の計画がうまくいかなかったため、次の戦略としてアセナフチンを活性種として用い、二量化によるテトラデヒドロジナフト[10]アレン骨格の構築を目指した。

4,7-di-*tert*-butyl-1-(phenylsulfonyl)acenaphthylene を用いたアセナフチン形成の検討：1,8-bis(bromomethyl)naphthalene に対して、1 当量のフェニルスルフィン酸ナトリウムを作用させて 1-(bromomethyl)-3,6-di-*tert*-butyl-8-((phenylsulfonyl)methyl)naphthalene を 61% 収率で調製し、これに重曹を DMSO 溶媒中加えて酸化反応を行い、3,6-di-*tert*-butyl-8-((phenylsulfonyl)methyl)-1-naphthaldehyde を 89% 収率で合成した。これに LDA (1.2 eq) を THF 溶媒中加えて分子内アルドール環化反応を施すことで、種々検討の結果、4,7-di-*tert*-butyl-1-(phenylsulfonyl)acenaphthylene (以下、ビニルスルホン体) を 77% 収率で合成することができた。

得られたビニルスルホン体を用いて、アセナフチンを経る二量化反応を検討した。本反応の可能性の根拠となる論文は、[Ortita, A., et al., Chem. Eur. J. 1999, 5, 1355-1362] および [Mandai, T., et al., J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 3670-3673.] である。まず初めに、LDA を用いて検討を行った。反応追跡の過程で新たなスポットが見られたため単離作業を行ったところ、得られた化合物は目的とする二量化体ではなく、ジイソプロピルアミンが 1,4-付加した化合物であった。塩基を *tert*-BuLi に変更した場合も、温度条件や溶媒条件を検討したが、同じように *tert*-Bu 基が 1,4-付加した化合物に終わった。ビニル位の水素原子の引き抜きよりも、炭素への求核攻撃が優先する結果となった。続いて、カルボアニオンの発生を確認している 1,8-bis((phenylsulfonyl)methyl)naphthalene を用いて、ビニルスルホン体への付加反

応を試みた。あらかじめモノアニオンを発生させた THF 溶液にビニルスルホン体を低温で加えたところ、炭素数 24 のユニット合成は観測された。しかしながら、その後の展望を踏まえた場合、酸化的なアヌレン骨格の形成が極めて困難であると予想されたため、これ以上のビスエノラートをを用いた条件検討を行うことはしなかった。そこで、ビニルスルホン体を用いたアセナフチン発生への検討へと移った。塩基 (tert-BuOK, DBU, EtONa, DMAP) 溶媒 (THF, tert-BuOH, acetonitrile, IPA) 反応温度 (rt-70 °C) について種々検討を行い、ビニル位の水素原子の引き抜きを目指した。分子上酸素の付加による 1, 2-ジケトン体の合成を標的分子としたが、残念ながら望みとする目的物は得られなかった。TLC 上の観察では原料のスポットが薄くなる状況は明確に確認できたが、それ以上の進展をはかることができなかった。

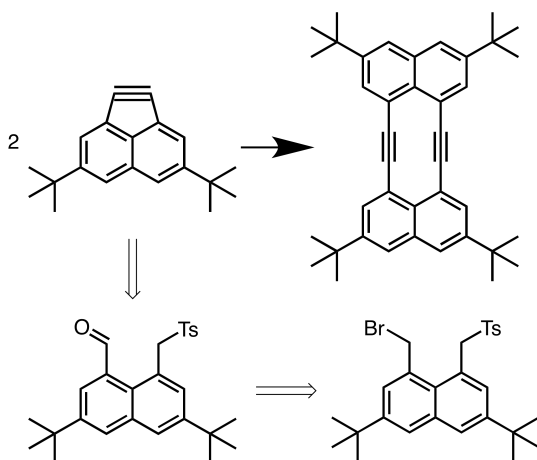


図 (2) -1-1 アセナフチンからのひずみの解消によるゼスレン骨格の構築を目指す合成経路と逆合成経路

4,7-di-tert-butyl-2-(trimethylsilyl)acenaphthylen-1-yl

trifluoromethanesulfonate を用いたアセナフチン形成の検討: 下図に示す通り、TMS-OTf を脱離基にしたアセナフチンの発生を試みた。

4,7-di-tert-butylacenaphthylen-1(2H)-one を二つの tert-Bu 基を取り付けたアセナフチンから 65% 収率で調製し、これに酢酸溶媒中臭素を作用させて 2-bromo-4,7-di-tert-butylacenaphthylen-1(2H)-one を 45% 収率 (合計 20 g) 合成した。続いてこの臭素基の臭素原子をリチウムハロゲン交換によりカルボアニオンに変換する試みを種々検討した。その結果、LDA を添加してエノラートを発生させ、その後 tert-BuLi によりリチウムハロゲン交換

TMEDA 存在下に行うことでジアニオンの作成に成功した。実際、TMSCl を 10 eq 添加することによって、(4,7-di-tert-butyl-2-((trimethylsilyl)oxy)acenaphthylen-1-yl)trimethylsilane を 66% 収率 (合計 1.1 g) 合成することに成功した。このビス TMS 体を酸化して 4,7-di-tert-butyl-2-(trimethylsilyl)acenaphthylen-1(2H)-one (以下、シリルケトン体) に変換する合成の条件検討は大変苦労した。塩酸や飽和塩化アンモニウムを用いて、種々の溶媒中でシリルケトン体の調製を試みたが、どうしても位のケイ素までが脱離したケトン体が生成してきた。これに対して、トルエン溶媒中酢酸を加える事で 98% 収率で目的シリルケトン体を得ることができた。シリルケトン体が歪の大きさのせいでケイ素が外れやすくなっていることが示唆される。しかしながら、このシリルケトン体の量立ち上げの際に、ジアニオン実験の再現を取ることが極めて難しい状況に直面した。何度も繰り返した結果、2-bromo-4,7-di-tert-butylacenaphthylen-1(2H)-one の純度が安定しないことが原因であると特定された。この反応は、臭素そのものを反応剤として使うため、純品化が難しいことも明らかにした。残念ながら、この合成経路を用いたアセナフチン形成は本課題達成には不向きであると判断するに至った。

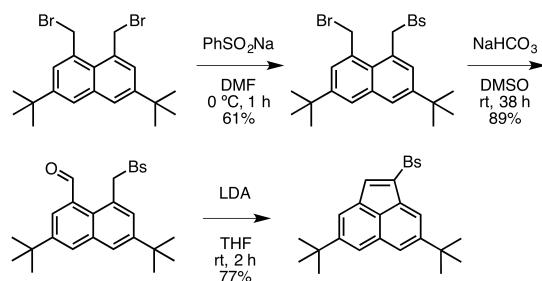
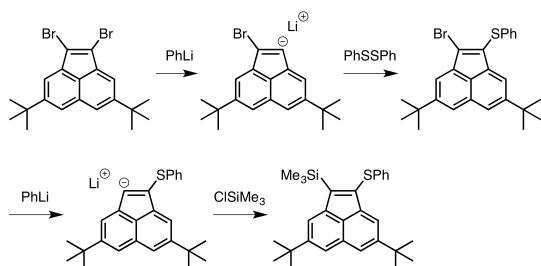


図 (2) -1-2 ビニルスルホン体の合成

(3) 1,2-dibromo-4,7-di-tert-butylacenaphthylene から発生させたアセナフチンを用いた二量化の試み: (2) に記した計画によるアセナフチンの調製がうまくいかなかったため、ビシナル位に臭素原子をシスとして持つアルケンを用いたベンザイン形成を狙う計画に切り替えることにした。最もシンプルでわかりやすい経路ではあるが、最も古典的といってもよい合成経路である。溶解度を考慮し、tert-Bu 基をもつアセナフチン、即ち 1,2-dibromo-4,7-di-tert-butylacenaphthylene を基盤原料として用いることにした。

当初このジブromo体を低温下にてモノアニオン化し、加熱によるもう一方の臭素原子の

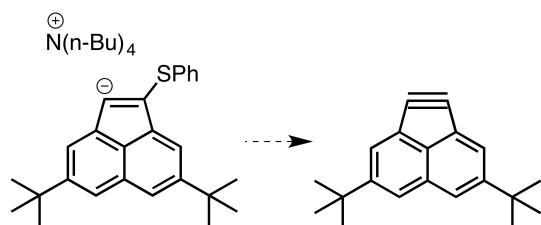
脱離を企図した。しかしながら、TLC 等で反応を追跡する限り、反応系が汚くなるだけで、アセナフチンが発生する契機をつかむことは難しい状況であった。そこで、一つの臭素原子をフェニルスルフィド基に変換し、もう一方の臭素原子をトリメチルシリル基に変換することを計画した。もしこの化合物ができれば、フッ素原子を用いてケイ素基を外してビニルアニオンを発生させ、酸性度の制御によるフェニルスルフィドアニオンの熱開裂を期待できる。



図(3) - 1 酸性度の制御によるフェニルスルフィドの熱開裂を期待する化合物の合成

この化合物の合成は再現性良く達成することができた。途中、ブロモフェニルスルフィド中間体の安定性が悪いという自体が確認されたが、精製後に直ぐに次のトリメチルシリル化へ供することで、問題を回避することができた。また、強塩基として、フェニルリチウムを用いたほうが効果的であることも見出された。標的としたシリルスルフィド化合物が室温下 2 週間安定に存在できることを確認している。

このシリルスルフィド化合物を使って、アセナフチンの発生とそれに続くアヌレン調製を試みた。フッ素イオン(たとえば、テトラブチルアンモニウムフルオライド、フッ化セシウム、フッ化カリウム等)をケイ素に求核攻撃させ、続く TMS 基を脱離とビニルアニオンの生成を第一に目指した。その結果、トリメチルシリル基がプロトン化された化合物の発生を確認した。



図(3) - 2 フェニルスルフィドの脱離に伴うアセナフチン発生を期待するスキーム

しかしながら室温下 THF 中でフェニルスルフィドの脱離は認められなかった。そこで高沸点溶媒であるトルエン、キシレン、メシチレ

ン等を用いて、熱開裂による方法を種々検討したが、残念ながら、常にトリメチルシリル基がプロトンに置換された還元体が回収される結果に終わった。

今後の展望：

(1) アセナフチンのような高度に歪んだ化学種を制御しつつ発生及び利用するという方向性は、対称化合物の効率合成および逆合成解析という視点において、合理的であると考える。したがって、標的活性種の前駆体を確認した意義はあったと思われる。しかしながら、その前駆体であるビニルアニオンまでは調製できたが、エネルギー障壁の高さゆえ、200 近くまでの高温条件下でもアセナフチンの発生は確認できず、ビニルアニオン体がプロトン化された化合物がほとんど定量的に回収される結果に終わった点は今後の明確な課題としてはっきりさせることができた。フェニルスルフィド部位をトリフラートにした化合物にして、ベンザイン発生の定石に持ち込む手法の試験は、確認の意味においても、肝要であると言える。

(2) 連続的な結合形成による縮環芳香族炭化水素の一挙構築のためにも、中性で尚且つ高度に活性な化学種的设计に力点を置きたい。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.ryukoku.ac.jp/iwasawa/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩澤哲郎 (IWASAWA TETSUO)

龍谷大学・理工学部・准教授

研究者番号：80452655

(2) 研究分担者

該当なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

該当なし ()

研究者番号：