

アセナフテン関連化合物のフリーデル・クラフトアシル 化とパラジウム触媒カップリングによる反芳香族カチオ ン前駆体の合成

令和 5 年度

三重大学大学院 工学研究科

博士前期課程 分子素材工学専攻

分子設計化学講座

有機機能化学研究室

大山 智寛

目次

第1章 序論	1
1-1 多環式芳香族化合物の求電子置換反応で生じる反応中間体	2
1-2 超強酸中でプロトン化によるフルオランテンとベンゾフルオランテンから発生するカルボカチオン	2
1-3 フルオランテンの cd 結合に縮環したベンゾ[cd]フルオランテニルカチオン	4
1-4 これまでの研究	6
1-5 本研究の目的	6
第2章 結果と考察	7
2-1 3-クロロプロピオニルクロリド (5) を用いたアセナフテン (1) の Friedel-Crafts アシル化	8
2-2 2-(トシルアミノ)安息香酸 (9) を用いたフルオランテン (10) の Friedel-Crafts アシル化	9
(a) 2-(トシルアミノ)安息香酸 (9) の合成	9
(b) 2-(トシルアミノ)安息香酸 (9) を用いたフルオランテン (10) の Friedel-Crafts アシル化	10
2-3 2-ニトロ安息香酸クロリド (14) を用いたフルオランテン (10) の Friedel-Crafts アシル化	11
2-4 2-ニトロ安息香酸クロリド (14) を用いたナフタレン (16) の Friedel-Crafts アシル化	12
2-5 2-ニトロ安息香酸クロリド (14) を用いたビフェニル (18) の Friedel-Crafts アシル化	13
(a) SOCl ₂ を用いる方法	13
(b) P ₂ O ₅ を用いる方法	15
2-6 2-ニトロベンジルクロリド (21) を用いたビフェニル (18) の Friedel-Crafts アシル化	16
2-7 ベンジルクロリド (22) を用いたビフェニル (18) の Friedel-Crafts アシル化	17
2-8 安息香酸クロリド (25) を用いたビフェニル (18) の Friedel-Crafts アシル化	18
2-9 鈴木カップリングによる合成のためのホウ素化合物の合成	18
2-10 結言	19
第3章 実験	21
3-1 測定機器及び試薬	22

3-2 3-クロロプロピオニルクロリド (5) を用いたアセナフテン (1)の Friedel-Crafts アシル化	22
(a) 中間体 6 の合成.....	22
(b) 7 の合成.....	24
3-3 2-(トシルアミノ)安息香酸 (9) を用いたフルオランテン (10)の Friedel-Crafts アシル化	24
(a) 2-(トシルアミノ)安息香酸 (9) の合成.....	24
(b) 2-(トシルアミノ)安息香酸 (9) を用いたフルオランテン (10)の Friedel-Crafts アシル化.....	25
3-4 2-ニトロ安息香酸クロリド (14) を用いたフルオランテン (10)の Friedel-Crafts アシル化	32
3-5 2-ニトロ安息香酸クロリド (14) を用いたナフタレン (16)の Friedel-Crafts アシル化	38
3-6 2-ニトロ安息香酸クロリド (14) を用いたビフェニル (18)の Friedel-Crafts アシル化	41
(a) SOCl ₂ を用いる方法.....	41
(b) P ₂ O ₅ を用いる方法.....	43
3-7 2-ニトロベンジルクロリド (21) を用いたビフェニル (18)の Friedel-Crafts アシル化	45
3-8 ベンジルクロリド (22) を用いたビフェニル (18)の Friedel-Crafts アシル化	49
3-9 安息香酸クロリド (25) を用いたビフェニル (18)の Friedel-Crafts アシル化	51
3-10 鈴木カップリングによる合成	54
 参考文献.....	 57
 謝辞.....	 58

第 1 章

序論

1-1 多環式芳香族化合物の求電子置換反応で生じる反応中間体

芳香族化合物の芳香族求電子置換反応(Figure 1)では、求電子剤の付加によって、アレニウムイオン中間体を経て進行する。そして、プロトンの脱離によって置換生成物を与える。中間体は短寿命であるため、通常の条件下では単離や観測を行うことができない。しかし、超強酸を用いることでプロトン化され、NMR により観測することができる¹。¹³C NMR は炭素原子の電子密度に敏感であるため、陽電荷が非局在化した炭素のシグナルは低磁場に検出される²。このため、中性である多環式芳香族炭化水素分子プロトン化によって生じるカルボカチオンについて、ケミカルシフトの差を計算すればカルボカチオンに生じた陽電荷分布を見積もることが可能となる³。

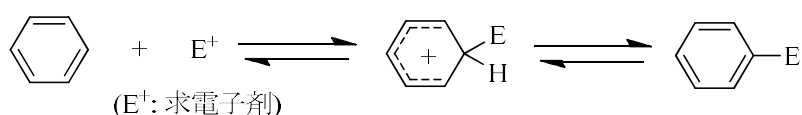


Figure 1. ベンゼンの芳香族求電子置換反応で発生するアレニウムイオン中間体

1-2 超強酸中でプロトン化によるフルオランテンとベンゾフルオランテンから発生するカルボカチオン

多環式芳香族炭化水素には、交互系と非交互系に分けられる。偶数個の炭素原子で構成される環のみを持つ系を交互系と言い、奇数個の炭素原子で構成される環を持つ系を非交互系と言う。フルオランテンは、1つの5員環と3つの6員環で構成されるため、非交互系である (Figure 2)。

フルオランテンから超強酸によって発生するカルボカチオンを直接 NMR 観測したところ、3位がプロトン化されたカチオンが観測できた (Figure 2)⁴。生じたカチオンにおいて、ビフェニル骨格の6つの炭素と5位の炭素に陽電荷が分布した。また、5員環は反芳香族性を示した。

ベンゾ[b]フルオランテンは、フルオランテンのb結合に縮環している。ベンゾ[b]フルオランテンでは1位がプロトン化された (Figure 2)⁴。生じたカチオンは、ビフェニル骨格の6つの炭素に陽電荷が分布し、縮環したベンゼン環には陽電荷が分布は少なかった。フルオランテンから生じたカチオンと同様に、5員環に反芳香族性を示した。

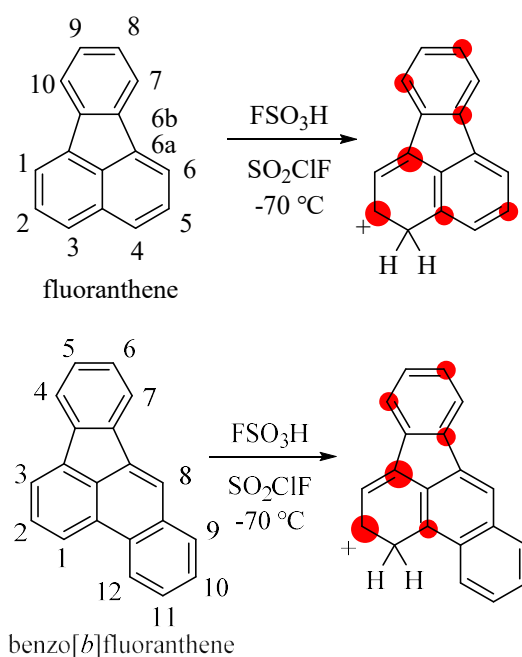


Figure 2. フルオランテンとベンゾ[*b*]フルオランテンから発生したカルボカチオンと陽電荷分布⁴ (Circles are roughly proportional to positive charge.)

また、フルオランテンの *k* 結合に縮環するとベンゾ[*k*]フルオランテンになる。ベンゾ[*k*]フルオランテンの 7 位にベンゼンが置換した 7-フェニルベンゾ[*k*]フルオランテンでは、12 位がプロトン化された。陽電荷の分布はビフェニル骨格の 5 つの炭素と 1 つの炭素に分布した (Figure 3)⁵。しかし、5 員環ユニットは非芳香族性であった。

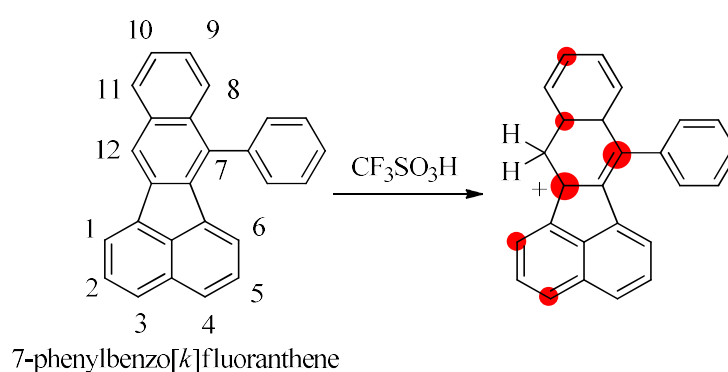


Figure 3. 7-フェニルベンゾ[*k*]フルオランテンから発生したカルボカチオンと陽電荷分布⁵ (Circles are roughly proportional to positive charge.)

1-3 フルオランテンの cd 結合に縮環したベンゾ[cd]フルオランテニルカチオン

フルオランテンの cd 結合に縮環したベンゾ[cd]フルオランテニルカチオンやその関連カチオンでは、どのような電子構造や芳香族性・反芳香族性を持つかわかっていない(Figure 4)。そのため、これらのカチオン前駆体が合成できれば、カチオンの直接観測によって、陽電荷分布を見積もることができると期待される。

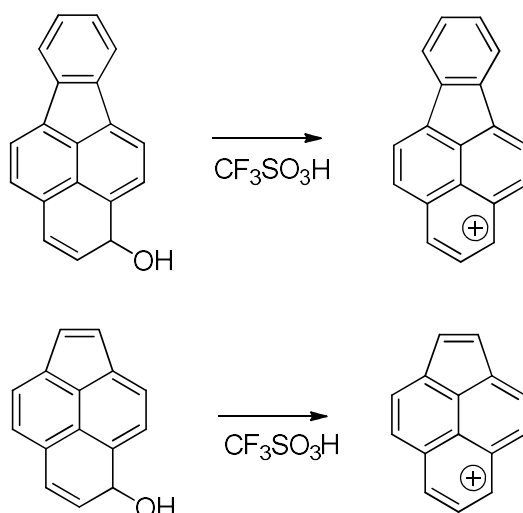


Figure 4. フルオランテンの k 結合に縮環したベンゾ[cd]フルオランテニルカチオンと関連カチオンの発生

フルオランテンの cd 結合に縮環する方法を、Figure 5 にまとめた。シンナモイルクロリドを用いたフリーデル・クラフツアシル化により 3 位置換体が生成する(Figure 5a)。そのまま、反応を続けると環化したのちベンゼン環が脱離する。3-クロロプロピオニルクロリドを用いたフリーデル・クラフツアシル化でも 3 位置換体が生成する(Figure 5b)。生成物を硫酸中で加熱すると環化生成物が生成する。2-ニトロベンゾイルクロリドのフリーデル・クラフツアシル化により、3 位置換体が生成する(Figure 5c)。ニトロ基を還元してアミンを合成したのち、ジアゾニウム塩を経由する脱アミノ環化によって環化生成物が生成する。3-ブロモフルオランテンとホウ素化合物を用いる Pd 触媒反応である鈴木カップリングによって 3 位置換体が生成する(Figure 5d)。生成物のフリーデル・クラフツアシル化によって、環化生成物が生成する。

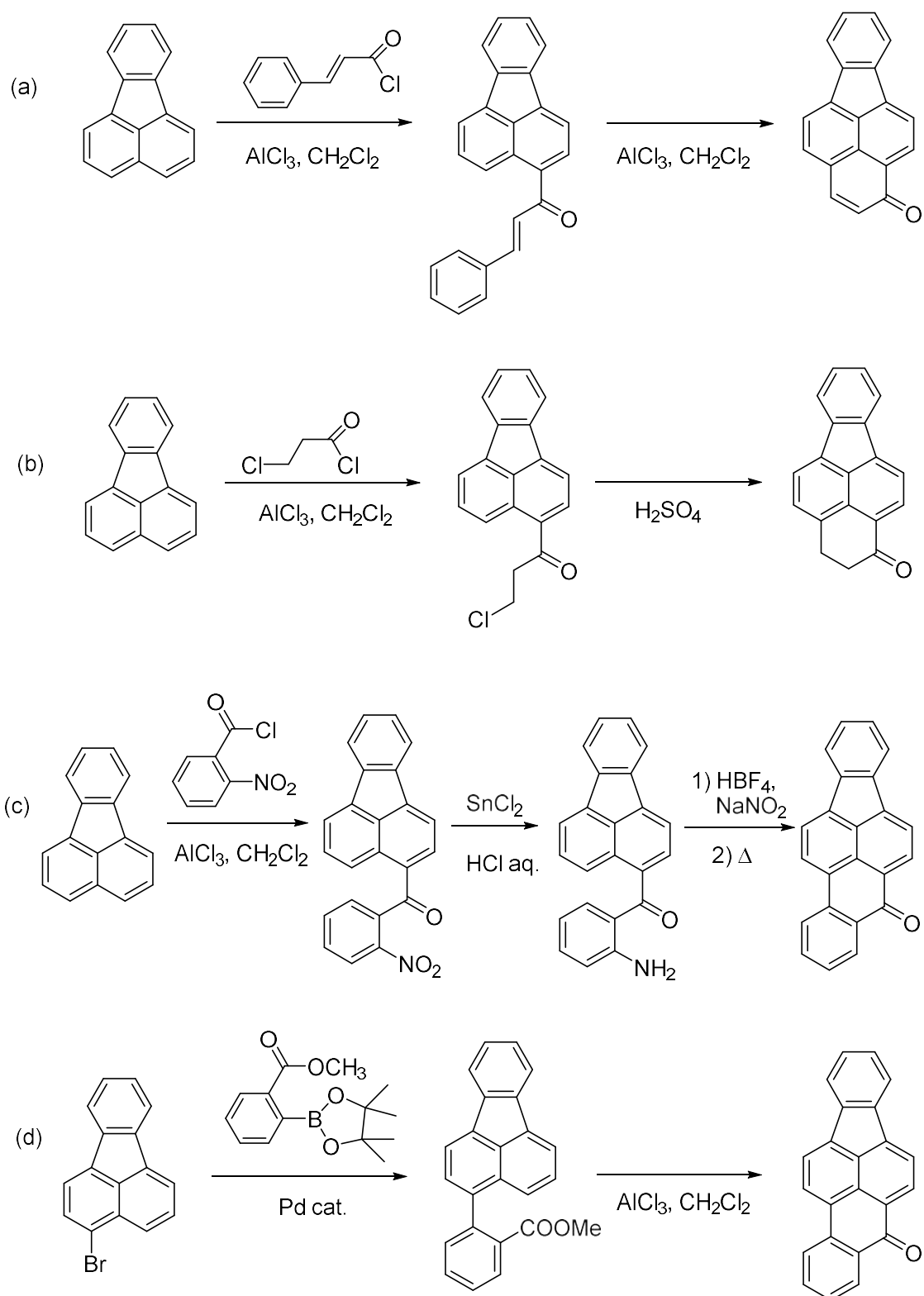


Figure 5. フルオランテンの cd 結合に縮環する方法

1-4 これまでの研究

卒業研究において、文献⁶を参考にし、シンナモイルクロリドを用いたフリーデル・クラフツアシル化について調べた(Figure 6)。アセナフテン(**1**)とシンナモイルクロリドの AlCl_3 を用いたフリーデル・クラフツアシル化による環化を調べた。短時間で反応させたところ、フリーデル・クラフツアシル化した生成物が収率 29 % で得られた。この生成物を AlCl_3 でさらに反応させたところ、わずかに環化体が生成した。

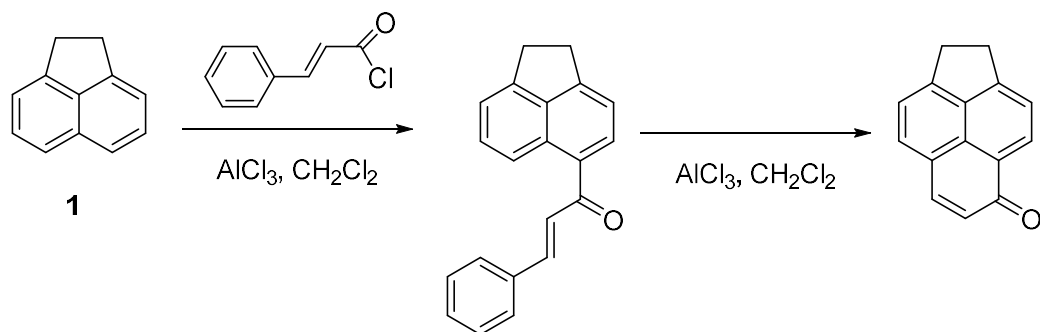


Figure 6. シンナモイルクロリドを用いたフリーデル・クラフツアシル化

1-5 本研究の目的

本研究では、フルオランテンの cd 結合に縮環したベンゾ[cd]フルオランテニルカチオンやその関連カチオンの電子構造と反芳香族性を解明するため、前駆体の合成について調べた。これらの前駆体は、フリーデル・クラフツアシル化と Pd 触媒反応である鈴木カップリングによって合成できると考えられる(Figure 5)。出発物質として、フルオランテン(**10**)と、関連芳香族炭化水素として、アセナフテン(**1**)、ナフタレン(**16**)、ビフェニル(**18**)を用いた(Figure 6)。これらの合成法の知見が得られれば、5 員環構造を有するフルオランテンの cd 結合に縮環したベンゾ[cd]フルオランテニルカチオンやその関連カチオンの反芳香族性とその電子構造を解明できると期待される。

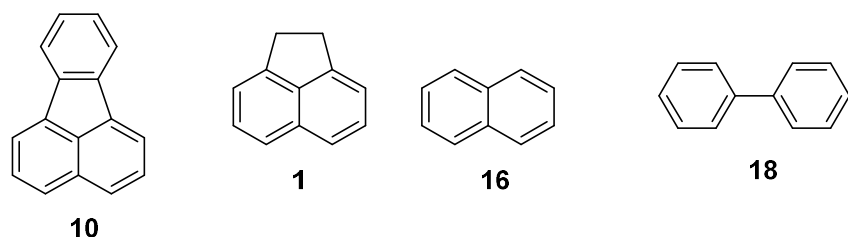
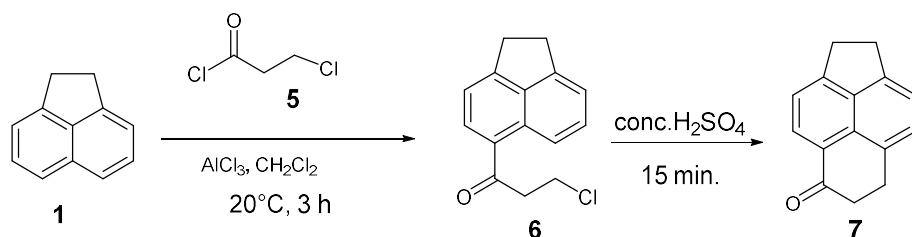


Figure 7. フルオランテン(**10**)、アセナフテン(**1**)、ナフタレン(**16**)、ビフェニル(**18**)の構造

第 2 章

結果と考察

2-13-クロロプロピオニルクロリド (**5**) を用いたアセナフテン (**1**) の Friedel-Crafts アシル化 (#16, #17, #18, #19)



文献⁷の方法に従って、アセナフテン (**1**) の Friedel-Crafts アシル化を行った。Table 1 に反応条件と化合物 **6** および **7** の合成の収率をまとめた。

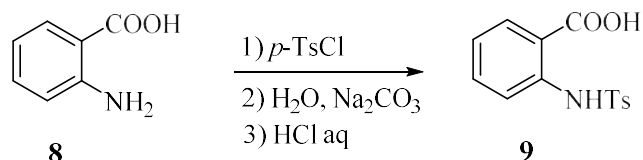
Table 1. アセナフテン (**1**) の Friedel-Crafts アシル化

Run	1 : 5 : AlCl_3 (mmol)	Yield of 6 (%)	Temp. of the reaction of 6 to 7 ($^\circ\text{C}$)	Yield of 7 (%)
#16	1.0 : 2.0 : 3.0	59	80	-
#18, #19	1.0 : 1.0 : 3.0	60	20	-

実験#16 はアセナフテン **1** を dry CH_2Cl_2 に溶かした後、乳鉢で砕いた 3 倍量の AlCl_3 を加え 0°C の氷水浴で冷やした。3-chloropropionyl chloride **3** を過剰量加えたところ、黒色懸濁液になった。その後、室温で 3 時間攪拌した。氷水 2.2 mL に conc. HCl 0.8 mL を加えた溶液でクエンチ、油層を抽出したところ黄色結晶 141 mg を得た。再結晶を行い無色針状結晶 **6** を 65 mg 得た。収率 60 %であった。

#18 も#16 と同様に実験を行い、**6** の粗生成物として黒色オイルを 121 mg 得た。#19 では、粗生成物 **6** の入った 10 mL ナスフラスコに 3 mL の濃硫酸を加え、 50°C で 20 分間攪拌した。20 分後、系を室温に冷却し、氷水 2.2 mL に conc. HCl 0.8 mL を加えた液でクエンチ、飽和 NaHCO_3 水溶液で中和、油層を抽出したところ無色物質 11 mg 得た。 $^1\text{H NMR}$ で芳香族シグナルが確認されなかった。

2-2-(トシルアミノ)安息香酸 (9) を用いたフルオランテン (10) の Friedel-Crafts アシル化
(a) 2-(トシルアミノ)安息香酸 (9) の合成 (#22,#24)



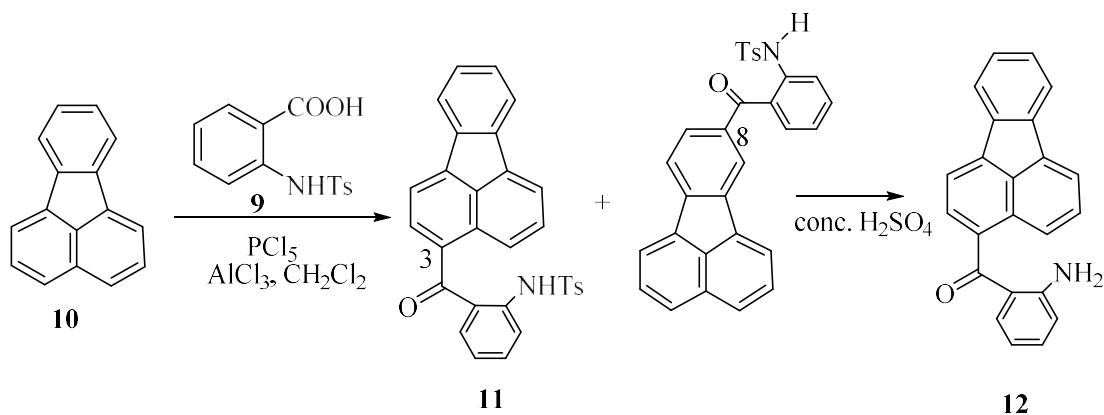
文献^{8, 9, 10}の方法に従って、2-(トシルアミノ)安息香酸を合成した。Table 2 に反応条件と収率をまとめた。

Table 2. 2-(トシルアミノ)安息香酸 (9) の合成

Run	Na ₂ CO ₃ : 8 : TsCl (mmol)	crude product (mg)
#22	6.96 : 2.36 : 2.74	324
#24	11.6 : 3.70 : 4.83	530

#24 では、撹拌子を備えた 50 mL ナスフラスコに、Na₂CO₃, H₂O 加え 1 分ほど撹拌した後、Anthranilic acid 8 をゆっくり加え、50 °C まで加熱した後に TsCl をゆっくり加えた。そしてその反応溶液を 50 °C で 20 分間加熱した後に、活性炭を加え、吸引ろ過を行った。そして得たろ液が十分に冷めた事を確認した後に、濃塩酸にゆっくり加えた。再度吸引ろ過を行い、ろ物を洗浄、ろ紙の上で 1 日静置した。ろ物を回収し、蒸発皿の上に集め 100 °C に設定した乾燥炉で 3 時間乾燥させた。薄紫色の固体粗生成物を 530 mg 得た。そのまま、次の反応に用いたため、2-(トシルアミノ)安息香酸 (9) が含まれているのか確認していない。

(b) 2-(トシルアミノ)安息香酸 (**9**) を用いたフルオランテン (**10**) の Friedel-Crafts アシル化 (#23, #25, #26)



文献 ^{8, 9, 10} の方法に従って、2-(トシルアミノ)安息香酸 (**7**) を用いたフルオランテン (**1**) の Friedel-Crafts アシル化を行った。Table 3 に反応条件と収率をまとめた。

Table 3. 2-(トシルアミノ)安息香酸 (**9**) を用いたフルオランテン (**10**) の Friedel-Crafts アシル化

Run	9 (mmol)	10 (mmol)	PCl_5 (mmol)	AlCl_3 (mmol)	1段階目の 粗生成物 (mg)	2段階目の 粗生成物 (mg)
#23	0.19	0.22	0.53	1.05	80	770
#25	0.14	0.15	0.65	1.50	71	72
#26	0.10	0.20	0.96	2.25	80	20

#26:1段階目で精製した

#25 では攪拌子を備えた 50 mL ナスフラスコにフルオランテン **10**、dry CH_2Cl_2 を加え 1 分ほど攪拌した後に#24 で作った薄紫色の固体粗生成物 **9** と PCl_5 を加え 50 °C で 30 分間攪拌した後に、室温まで冷却し、そこに乳鉢で砕いた過剰量の AlCl_3 を加え 90 °C で 4 時間攪拌した。4 時間後、系を室温に冷却し、氷水 2.2 mL に HCl 0.8 mL 加えた溶液でクエンチ、油層を抽出したところ暗黄色オイル 71 mg 得た。ここに濃硫酸 1 mL 加え 50°C で 15 分攪拌し、15 分後、系を室温に冷却し、氷水 2.2 mL に conc. HCl 0.8 mL 加えた溶液でクエンチ、 NaHCO_3 で中和、油層を抽出したところ淡黄色物質として粗生成物 72 mg 得た。フルオランテン **10** と **8** と **9** が得られた。再結晶を行ったが結晶が析出しなかったため、カラム精製 (Hexane : CH_2Cl_2 = 8 : 2) を行った。fr.4 に淡黄色物質 20 mg 得た。NMR の解析ができていない。

#26 では攪拌子を備えた 50 mL ナスフラスコにフルオランテン **10**、dry CH₂Cl₂ を加え 1 分ほど攪拌した後に#24 で作った薄紫色の固体粗生成物 **9** と PCl₅ を加え 50℃で 30 分間攪拌した後に、室温まで冷却し、そこに乳鉢で砕いた過剰量の AlCl₃ を加え 90℃で 4 時間攪拌した。4 時間後、系を室温に冷却し、氷水 2.2 mL に conc. HCl 0.8 mL 加えた液でクエンチ、油層を抽出したところ赤色オイル 80 mg 得た。ここで一度カラム精製 (Hexane : CH₂Cl₂ = 1 : 2) を行った。fr.2 および 3 に淡黄色物質 54 mg 得た。ここに濃硫酸 3 mL 加え 50℃で 15 分攪拌し、15 分後、室温に冷却し、氷水 2.2 mL に HCl 0.8 mL 加えた溶液でクエンチ、NaHCO₃ で中和、油層を抽出したところ淡黄色物質 20 mg 得た。NMR 解析は行わなかった。

2-3 2-ニトロ安息香酸クロリド (**14**) を用いたフルオランテン (**10**) の Friedel-Crafts アシル化 (#28, #29, #31, #32, #33)

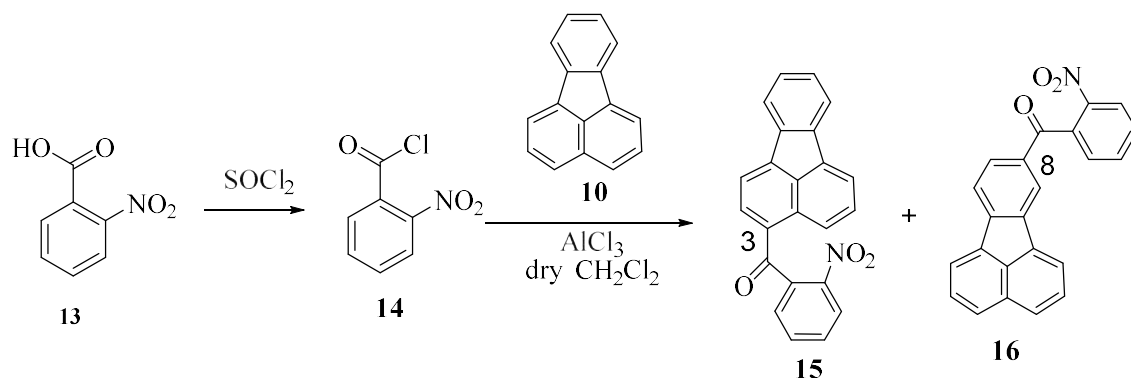


Table 4. 2-ニトロ安息香酸クロリド (**14**) を用いたフルオランテン (**10**) の Friedel-Crafts アシル化

run	13 (mmol)	SOCl ₂ (mmol)	14 合成時の温度と時間	crude 14 (mg)	14 (mmol)	10 (mmol)	AlCl ₃ (mmol)	15 合成時の温度と時間	crude 15 (mg)
#28	0.59	1.27	50°C, 3h→80°C, 1h	130	0.49	0.52	1.04	50°C, 3h	39
#29	1.77	3.81	80°C, 3h	250	0.52	0.73	1.25	r.t., 2h→50°C, 3h	120

ref.
Man, E. H.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 397-403.
Adams, R.; Noller, C. R. *Org. Synth.* **1925**, *5*, 17.

run	13 (mmol)	SOCl ₂ (mmol)	14 合成時の温度と時間	10 (mmol)	AlCl ₃ (mmol)	15 合成時の温度と時間	crude 15 (mg)
#31	0.38	0.41	40°C, 2h	0.49	0.50	0°C, 3h→r.t., 30h	104
#32	0.94	1.02	40°C, 2h	0.94	2.56	0°C, 1 h→r.t., 3 h	202
#33	2.07	2.10	40°C, 2h	1.88	5.12	r.t., 8 h	500

ref.
Bosch, A.; Brown, R. K. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 715
出島#54

#28 では文献^{11,12}の方法を参考にし、撹拌子を備えた 30 mL ナスフラスコに *o*-Nitrobenzoyl acid **13**, SOCl₂ を加え、50 °C で 3 時間撹拌した。さらに、80 °C で 1 時間撹拌した。酸用エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物 **14** として赤色物質を 130 mg 得た。次に、撹拌子を備えた 30 mL ナスフラスコに、フルオランテン **10**、dry CH₂Cl₂, 乳鉢で砕いた AlCl₃ を加え、1 分ほど撹拌した後に crude **14** を CHCl₃ で溶かした液を 10 分間かけて滴下した。滴下後、50 °C で 3 時間撹拌した。撹拌後、室温まで冷却し、氷水 2.2 mL に HCl 0.8 mL 加えた溶液でクエンチ、有機層を抽出し、暗黄色物質 39 mg 得た。フルオランテン **10** と **13** が得られた。カラム精製を行い、フルオランテン **10** でない無色結晶 5 mg を得た。

#32 では文献^{13,14}の方法を参考にし、撹拌子を備えた 30 mL ナスフラスコに *o*-Nitrobenzoyl acid **13**, dry CH₂Cl₂, SOCl₂ を加え 40 °C で 2 時間加熱し、酸用エバポレーターで溶媒を留去し、dry CH₂Cl₂ を加えたのち、乳鉢で砕いた AlCl₃ を慎重に加え 10 分ほど撹拌した後にフルオランテン **10** を加え、0 °C で 1 時間撹拌した後に室温で 3 時間撹拌した。撹拌後、氷水 (10.0 mL) に HCl (3.0 mL) 加えた液でクエンチ、有機層を抽出し、赤色結晶 202 mg 得た。フルオランテン **10** と **13** が得られた。カラム精製 (Hexane : CH₂Cl₂ = 5 : 1) を行ったところ fr.3 にフルオランテン **10** でない化合物を含む桃色物質 60 mg を得た。

。

2-4 2-ニトロ安息香酸クロリド (**14**) を用いたナフタレン (**16**) の Friedel-Crafts アシル化 (#34, #35, #36)

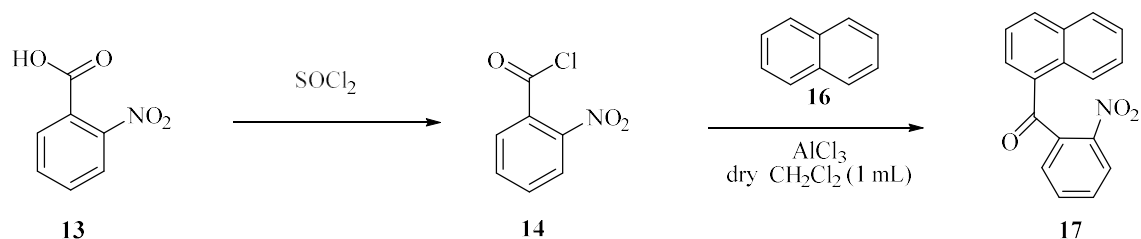


Table 5. 2-ニトロ安息香酸クロリド (**2**) を用いたナフタレン (**1**) の Friedel-Crafts アシル化

run	13 (mmol)	SOCl ₂ (mmol)	13 合成時の温度と時間	16 (mmol)	AlCl ₃ (mmol)	AlCl ₃ のすり潰し	17 合成時の温度と時間	crude 17 (mg)
#34	0.95	0.98	90 °C, 2 h	1.56	1.74	あり	40 °C, 4 h	205.2
#35	0.84	2.61	r.t., 2 h	1.12	1.22	無し	r.t., 8 h	-
#36	0.53	0.76	80 °C, 2 h	0.61	0.79	無し	r.t., 8 h	34.0

#34 では文献^{13, 14}の方法を参考にし攪拌子を備えた 30 mL ナスフラスコに *o*-Nitrobenzoyl acid **13**、SOCl₂、dry CH₂Cl₂を投入し 90 °Cで 2 時間攪拌した。その後酸用エバポレーターで溶媒を留去し、**14**の粗生成物を得た。粗生成物 **14**の入っている 30 mL ナスフラスコに攪拌子を備え、dry CH₂Cl₂を加えた後に、乳鉢ですり潰した AlCl₃を慎重に加え、10 分ほど攪拌した。そのあと、naphthalene **16**を加え 40°Cで 4 時間攪拌した。攪拌後、室温に戻した後に、水でクエンチ、油層を抽出し、黒色物質 205.2 mg 得た。原料のナフタレンがそのまま回収された(Figure 8)。カラム精製 (Hexane : CH₂Cl₂ : = 3 : 1) を行った所、fr.3 にナフタレン以外の生成物が赤色物質として 12 mg 得たが、単離できなかった。

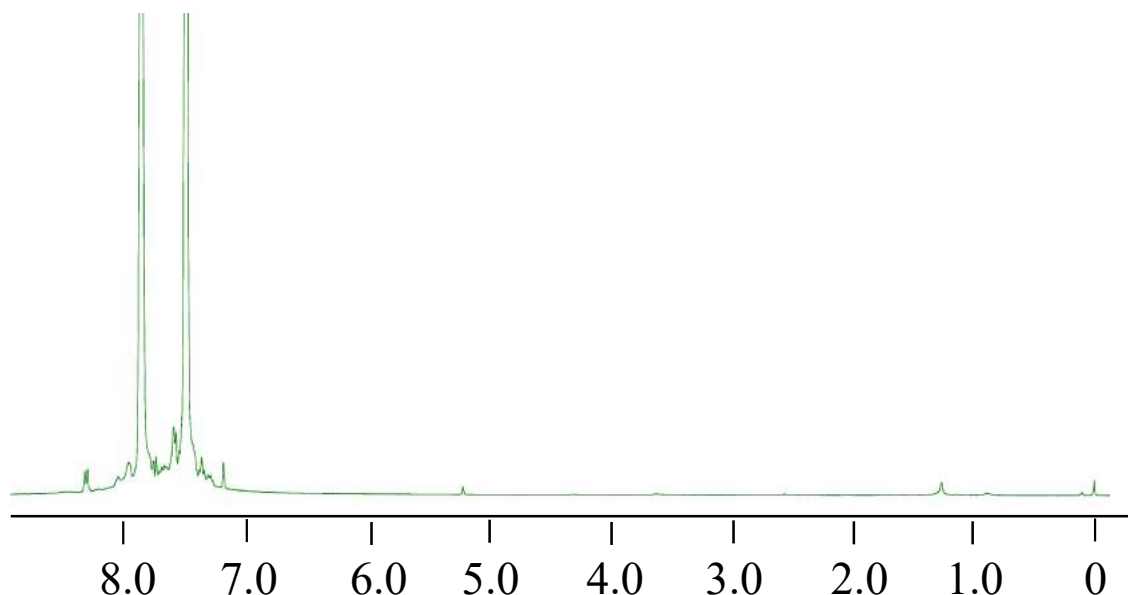


Figure 8. ¹H NMR spectrum

2-5 2-ニトロ安息香酸クロリド (**14**) を用いたビフェニル (**18**)の Friedel-Crafts アシル化
(a) SOCl₂を用いる方法 (#37, #38, #39)

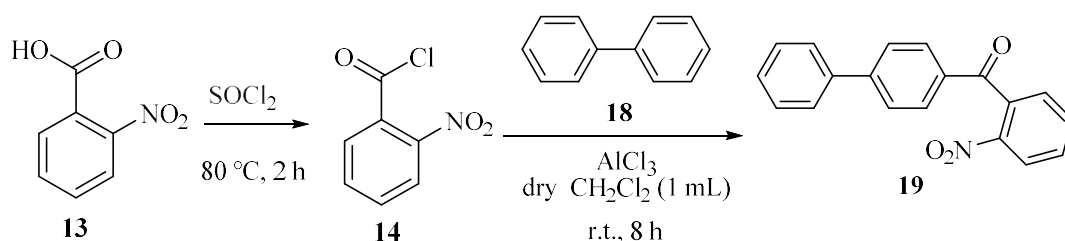


Table 6. 2-ニトロ安息香酸クロリド (**14**) を用いたビフェニル (**18**)の Friedel-Crafts アシル化

run	13 (mmol)	SOCl ₂ (mmol)	18 (mmol)	AlCl ₃ (mmol)	AlCl ₃ のすり潰し	crude (mg)
#37	0.43	0.58	0.32	0.47	無し	111.7
#38	0.37	1.68	0.43	0.79	無し	58.4
#39	0.37	1.95	0.38	0.99	無し	58.2

#38 では文献^{13,14}を参考にし、攪拌子を備えた 10 mL ナスフラスコに *o*-Nitrobenzoyl acid **13**, 過剰量の SOCl₂ を加え、塩化カルシウム管を付け 80 °C で二時間攪拌した。粗生成物 **14** の入っている 10mL ナスフラスコに攪拌子を備え、biphenyl **18**、dry CH₂Cl₂ を加えた後、0 °C に冷やし、AlCl₃ を塊のまま加え、室温下で 8 時間攪拌した。攪拌後、氷水でクエンチ、油層を抽出し黄色物質 58.4 mg 得た。原料のビフェニルがそのまま回収された(Figure 9)。他にも少量の生成物が生成したため、カラム精製 (Hexane : CH₂Cl₂ = 10 : 1) を行ったところ、原料以外のピークが観測されたため、粗生成物の ¹H NMR に観測された生成物 **19** が、fr.4 に含まれると考えられる。

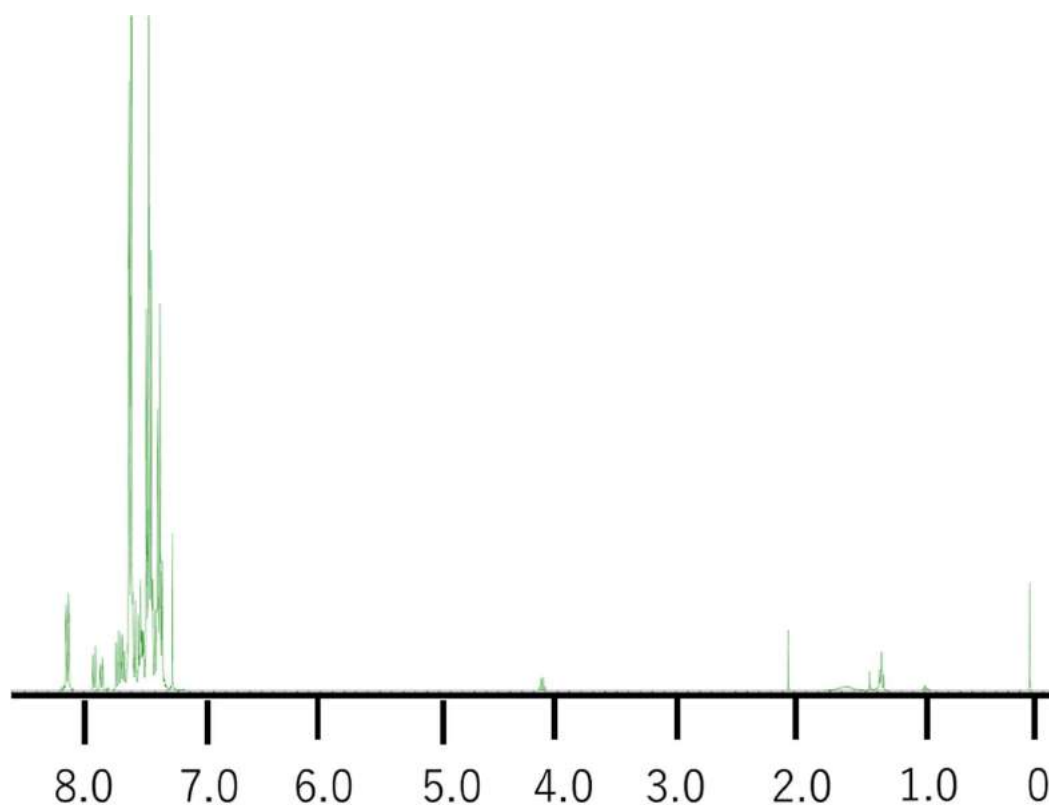
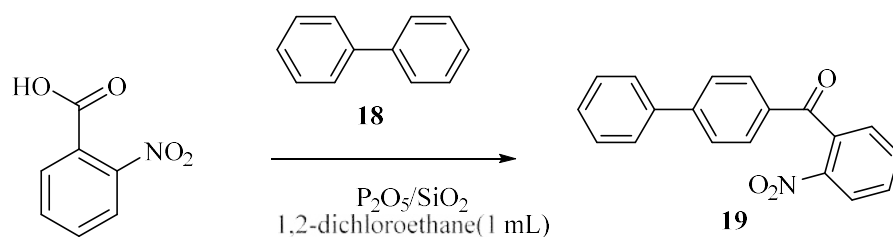


Figure 9. ¹H NMR spectrum

(b) P_2O_5 を用いる方法 (#40)



13

#40 では文献¹⁵を参考にし、**19** の合成を行った。まずは触媒となる P_2O_5/SiO_2 の合成を行った。攪拌子を備えた 100 mL ナスフラスコに P_2O_5 とアルミビーズバスを用いて 120 °C で 24 時間あらかじめ乾燥しておいた SiO_2 を加え、アルミビーズバスを用いて 120°C で 1 時間攪拌した。攪拌後 P_2O_5/SiO_2 の白色結晶を得た。攪拌子を備えた 25 mL ナスフラスコに *o*-Nitrobenzoyl acid **13**, ビフェニル **18**、1,2-dichloroethane、 P_2O_5/SiO_2 加え 12 時間加熱還流を行った。室温に戻した後、吸引ろ過し、得られたろ液の油層を抽出し、茶色オイル 66.5 mg 得た。原料のビフェニルがそのまま回収された (Figure 10)。

(a)

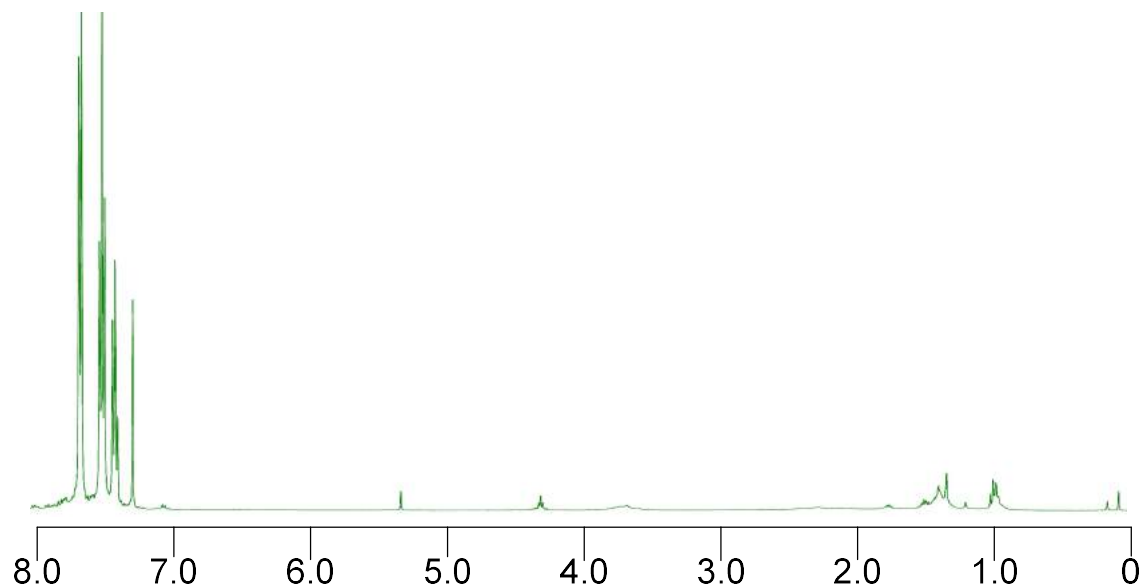


Figure 10. ¹H NMR spectrum

(b) 拡大図

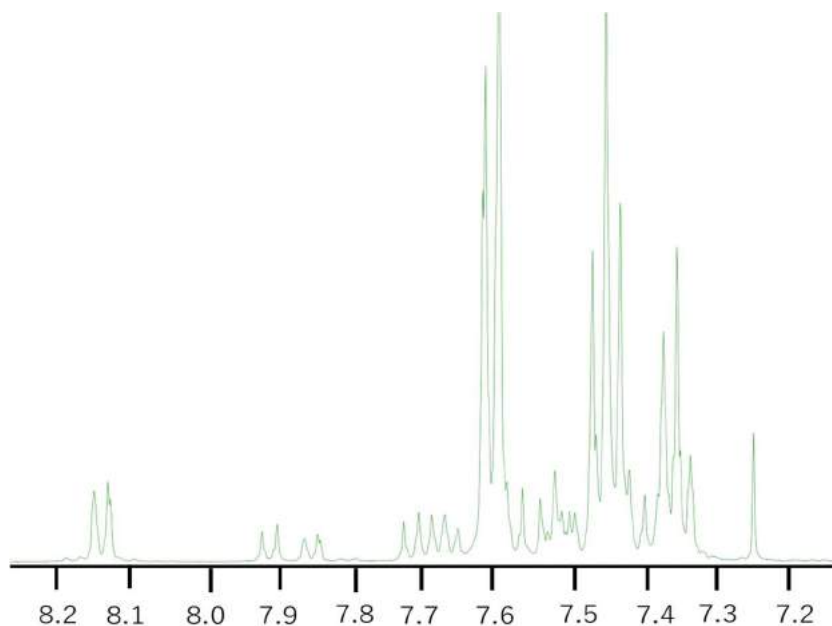
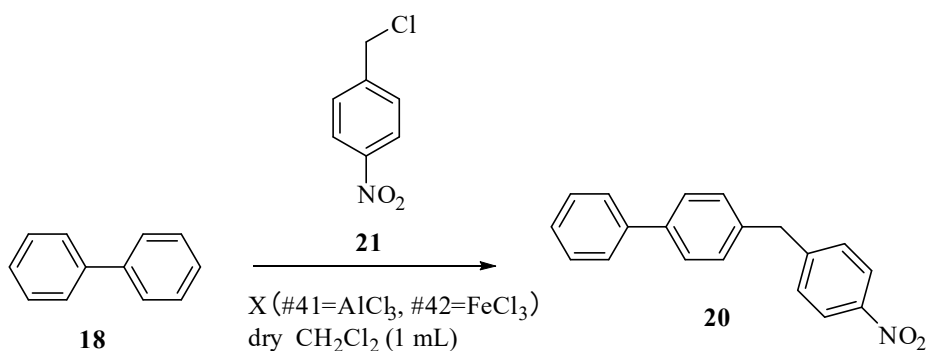


Figure 10 (continued).

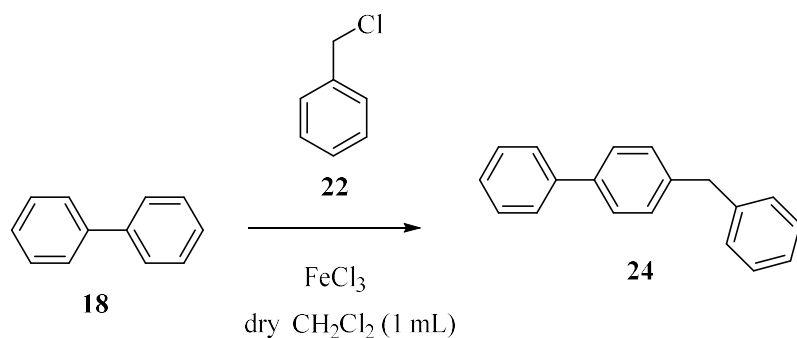
2-6 2-ニトロベンジルクロリド (**21**) を用いたビフェニル (**18**) の Friedel-Crafts アシル化 (#41, #42)



#41 では文献¹⁶を参考にし触媒に塩化アルミニウムを、#42 では文献¹⁷を参考にし塩化鉄を用いて実験を行った。#41 について、まず攪拌子を備えた 25 mL ナスフラスコにビフェニル **18**, dry CH₂Cl₂ (1 mL), 4-Nitrobenzyl Chloride **21** を投入した。これを 0 °C に冷却しここに AlCl₃ を砕かずに粒のまま投入した。投入後 55 °C で 8 時間攪拌した。攪拌後、氷水でクエンチ、有機層を抽出し黒色物質 127 mg 得た。原料のビフェニルがそのまま回収された。カラム精製を行った際最も収量が大きく、原料以外のピークが観測されたため、fr.4, 5 に原料以外の黄色物質を合わせて 30 mg 得た。

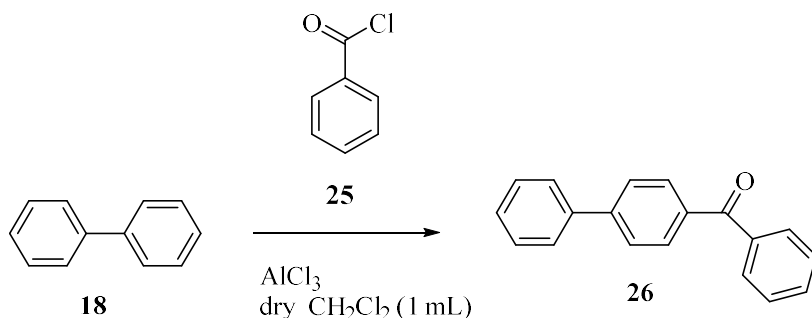
#42 について、まず撹拌子を備えた 25 mL ナスフラスコにビフェニル **18**、dry CH₂Cl₂、4-Nitrobenzyl Chloride **21** を加え 1 分ほど撹拌した後に FeCl₃ を加え、室温で 5 分間撹拌した。撹拌後さらに 40 °C で 4 時間加熱還流を行った。反応が完全に進行していなかった為、FeCl₃ を加えさらに加熱還流を 8 時間追加して続けたが、やはり完全に反応が進行していなかった為、dry CH₂Cl₂、FeCl₃ を追加しさらに 4 時間追加して続けたが、やはり完全に反応が進行していなかった為、さらに FeCl₃ 追加し、そのまま計 40 時間に達するまで追加で加熱還流を続けた。結局 FeCl₃ (21.2 mg, 0.13 mmol) を投入し、40 時間加熱還流を行った。還流後、氷水でクエンチ、油層を抽出し、黄色オイルを 130 mg 得た。原料のビフェニルがそのまま回収された。カラム精製を行った際最も収量が大きく、原料以外のピークが観測されたため、fr.4,5 に原料以外の黄色物質を合わせて 12.7 mg 得た。

2-7 ベンジルクロリド (**22**) を用いたビフェニル (**18**) の Friedel-Crafts アシル化(#43)



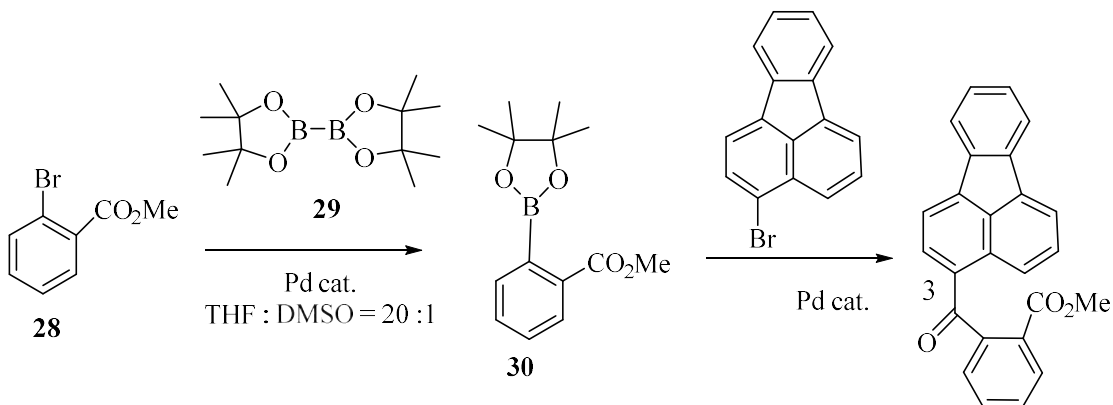
#43 について、文献¹⁷を参考にし、まず撹拌子を備えた 25 mL ナスフラスコに Benzyl Chloride **22**、ビフェニル **18**、dry CH₂Cl₂ を加えた後、FeCl₃ を加え、室温で 5 分間撹拌した。撹拌後さらに 40 °C で 24 時間加熱還流を行った。還流 29 時間後、反応が完全に進行していなかった為 dry CH₂Cl₂、FeCl₃ 追加した。還流 48 時間後還流を終了し、室温に戻した後、油層を抽出し赤色オイルを 130 mg 得た。原料ビフェニルが回収された。それ以外にわずかな生成物が生成した。精製は行わなかった。

2-8 安息香酸クロリド (25) を用いたビフェニル (18)の Friedel-Crafts アシル化(#44)



#44 について、文献¹⁶を参考にし、まず攪拌子を備えた 25 mL ナスフラスコにビフェニル **18**, dry CH_2Cl_2 、Benzoyl Chloride **25** を投入した。これを 0°C に冷却しここに AlCl_3 を乳鉢で加えた後に投入した。投入後 40°C で 26 時間還流した。還流後、水でクエンチ、油層を抽出し、白色オイルを 123 mg 得た。原料ビフェニルが回収された。それ以外に少量の生成物があったため、カラム精製 (Hexane : CH_2Cl_2 : = 4 : 1) を行った所、fr.4 に淡黄色結晶を合わせて 13.1 mg 得られた。目的物である文献値¹⁸に近いピークが 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz)、7.85 (d, $J = 8.0$ Hz) に現れた。

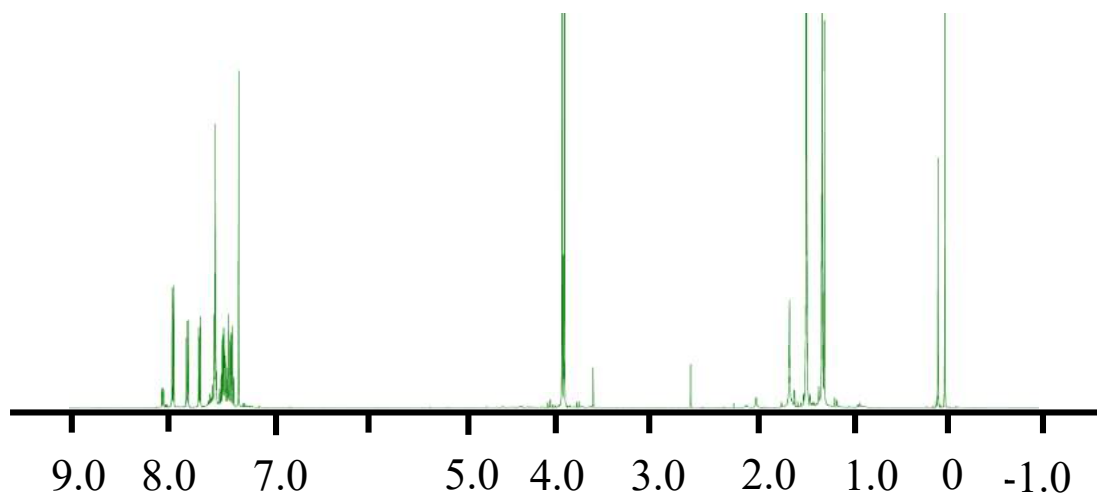
2-9 鈴木カップリングによる合成のためのホウ素化合物の合成(#45, 46)



#46 について、文献¹⁹を参考にし、Methyl 2-Bromobenzoate **28** (130 mg, 0.60 mmol)、Bis(pinacolato)diboron **29** (123.3 mg, 0.49 mmol)、potassium acetate (130.7 mg, 1.33 mmol)、あらかじめアルゴン置換をし個包装し冷凍庫で保管しておいた [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II) Dichloride Dichloromethane Adduct (16 mg, 0.019 mmol) を投入し、Ar 置換した。二口フラスコのセプタムラバーから THF 4 mL、DMSO 0.2 mL 加え 80°C で 5 時間攪拌した。攪拌後、氷水でクエンチ、油層を抽出して黒色オイルを 169.2 mg 得た。NMR を観測したところ、原料とともに他の生成物のピークが観測された

(Figure 11)。カラム精製 (Hexane : CH₂Cl₂ = 1 : 1) を行った所、fr.8 に原料以外の化合物と考えられる黄色オイルを合わせて 60.2 mg 得た。

(a)



(b) 拡大図

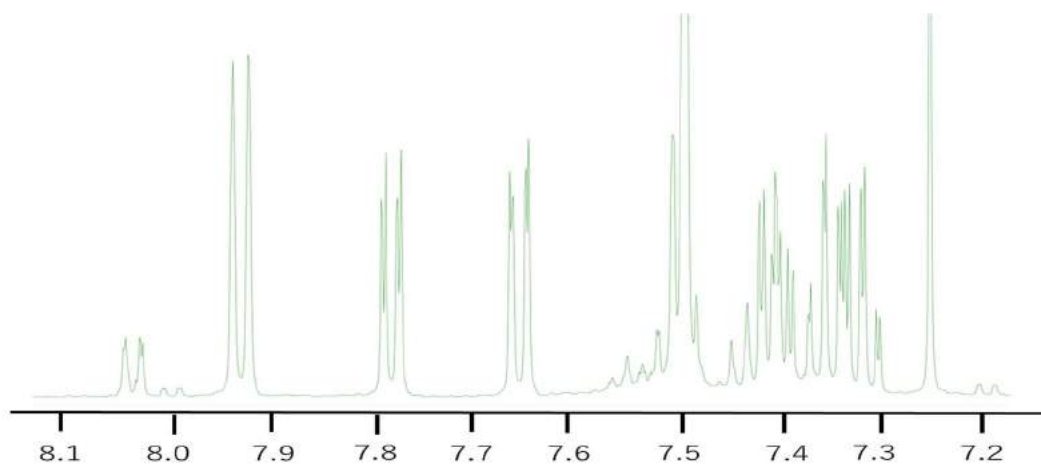


Figure 11. ¹H NMR spectrum

2-10 結言

フルオランテンの *cd* 結合に縮環したベンゾ[*cd*]フルオランテニルカチオンやその関連カチオンの電子構造と反芳香族性を解明するため、前駆体合成を目指して、フリーデル・クラフツアシル化と鈴木カップリングの原料の合成を調べた。今後、触媒である塩化アルミニウムが空気中の水分で反応する状況を防ぐ技術、カラムクロマトグラフィー精製の技術、NMR 解析知識を高めて、反応条件の最適化すれば目的の化合物が合成できると期待される。

実験

第 3 章

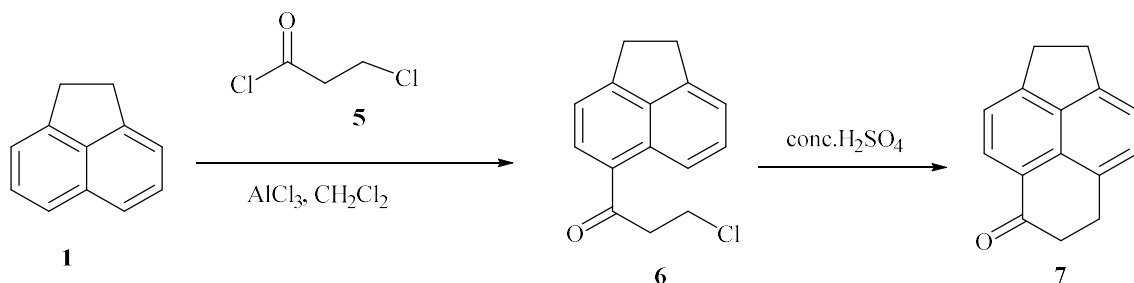
3-1 測定機器及び試薬

NMR は日本フーリエ変換高分解能核磁気共鳴装置 JNM-AL300 型(^1H : 300MHz, ^{13}C : 75 MHz)と、JNM-ECX-400 型(^1H : 400MHz, ^{13}C : 100 MHz)と、JMN-ECZR500 型(^1H : 500 MHz, ^{13}C : 125 MHz)を用い、を用い、0.03%のテトラメチルシラン(TMS)を含む CDCl_3 で測定した。 ^1H NMR の化学シフトは内部標準として TMS を用いて $\delta(\text{ppm})$ 単位で示した。IR は日本分光 FT/IR-4200 型赤外分光光度計(NEAT)を用いた。EI-MS は日本電子質量分析計(JMS-700W 型, EI, 70 eV)を用いた。柱状カラムには関東化学社球状シリカゲル 60N を用いた。TLC 分析は Merck 社 TLC プレート[シリカゲル 60F₂₅₄ (20 cm × 20 cm)]のアルミプレートを 5.0 cm × 2.0 cm に切断して用いた。TLC 分析の検出は、アズワン Handy UV Lamp (SUV-4)を用いて検出した。試薬及び溶媒は、下記のものを除いて市販の試薬をそのまま用いた。

dry CH_2Cl_2 は文献²⁰の方法に従って、乾燥剤 P_2O_5 を用いて蒸留した。試薬には和光一級の CH_2Cl_2 を使用した。

Friedel-Crafts アシル化反応では、塩酸ガスが発生する為、塩化カルシウム管、および飽和 NaHCO_3 水溶液を発生個所に備え、塩酸ガスが外に漏れないようにした。

3-2-3-クロロプロピオニルクロリド (5) を用いたアセナフテン (1)の Friedel-Crafts アシル化 (#16, #17, #18, #19)



(a) 中間体 6 の合成

#16 は文献⁸を参考にして合成した。攪拌子を備えた 100 mL ニロナス型フラスコで、アセナフテン 1 (106 mg, 0.67 mmol) を dry CH_2Cl_2 (1.0 mL) に溶かした後、乳鉢で砕いた AlCl_3 (206 mg, 1.54 mmol)を加え 0°C の氷水浴で冷やした。3-chloropropionyl chloride 5 (650 mg, 5.11 mmol)を過剰量加えたところ、黒色懸濁液になった。その後、室温で 3 時間攪拌した。1.5 時間、3 時間の時に TLC による sampling の結果、 $R_f = 0.22$ に検出された(SiO_2 , Hex. : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 1$)。氷水 2.2 mL に HCl 0.8 mL 加えた液でクエンチ、油層を分液漏斗で塩化メチレンを用い抽出。飽和 NaHCO_3 水溶液で有機層を洗浄、 MgSO_4 で乾燥、エバポレーターで溶媒留去したところ黄色結晶 141 mg 得た。 ^1H NMR, TLC 分析を行ったところ、不純物が含まれてい

ると分かった。

再結晶 (Hexane : CH_2Cl_2 = 6.0 mL : 1.5 mL) を行い、無色針状結晶を 50 mg 得た。この時得た無色針状結晶に不純物があつた為再度再結晶 (Hexane : CH_2Cl_2 = 5.0 mL : 2.0 mL) し、1st crop として無色針状結晶を 30 mg 得た。また残った母液に生成物があると考えられた為、これも再結晶 (Hexane: CH_2Cl_2 = 3.0 mL : 1.2 mL) し 2nd crop として無色針状結晶 **6** を 65 mg 得た。収率 60%

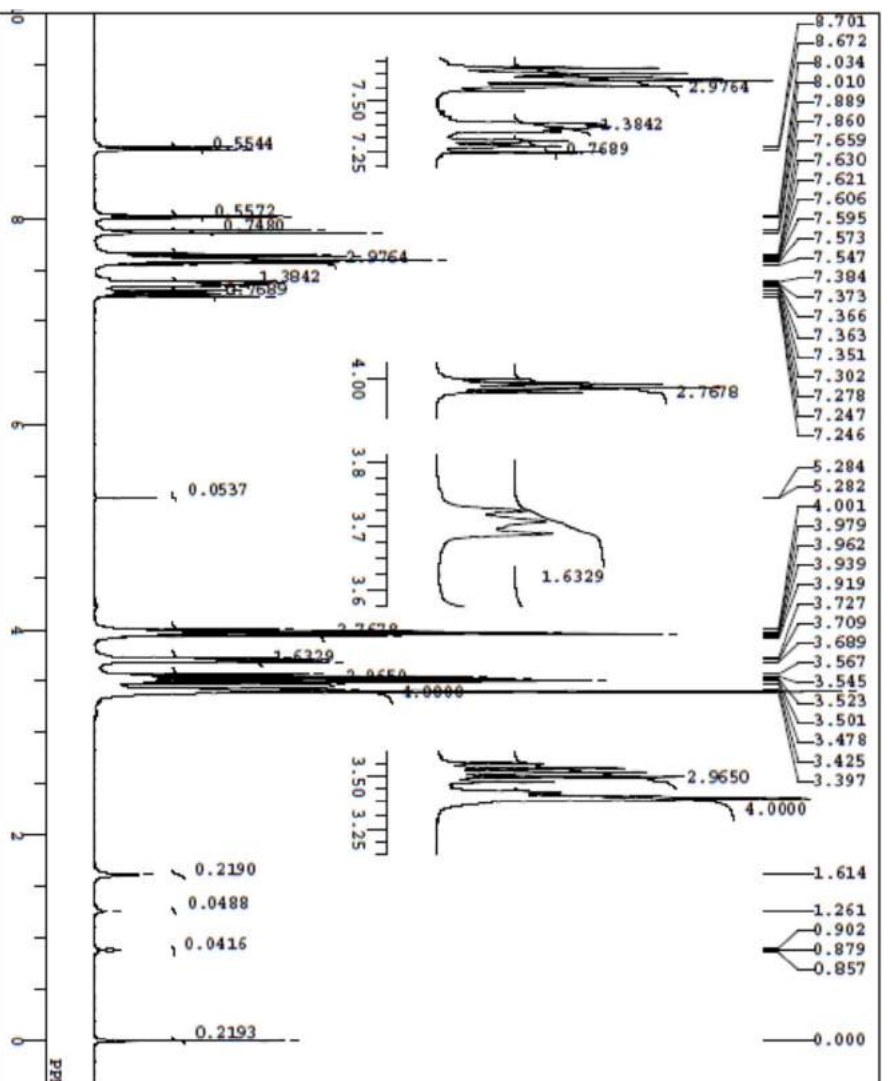


Figure 12. #16 **6** 1st crop の ¹H NMR (300MHz, CDCl_3)

#16 colorless crystals **6**

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 8.69 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 4.00 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.58 (t, 2H, J = 6.9 Hz)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 198.1, 153.1, 145.7, 139.2, 131.7, 130.2, 128.8, 128.8, 120.1, 117.5, 42.5, 39.0, 30.1, 29.8.

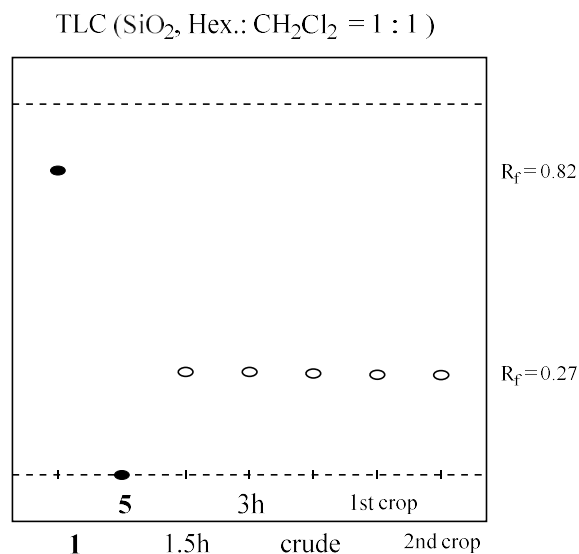


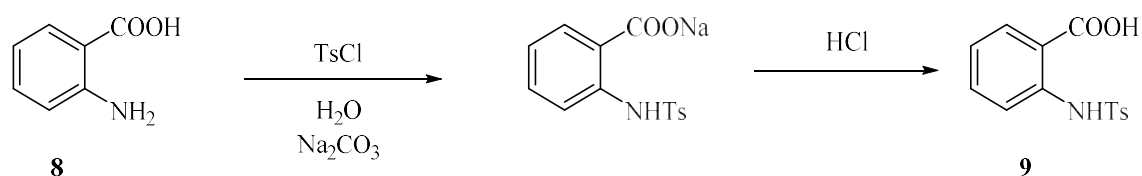
Figure 13. #16 TLC 分析の結果

(b)7 の合成

#18 も #16 と同様に実験を行い、**6** の crude として黒色オイルを 121 mg 得た。#19 では、この物質の入った 10 mL ナスフラスコに 3 mL の濃硫酸を加え、50℃で 20 分間攪拌した。20 分後、系を室温に冷却し、氷水 2.2 mL に HCl 0.8 mL 加えた液でクエンチ、飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和、エーテル 10 mL で抽出、飽和食塩水および飽和 NaHCO₃ 水溶液をそれぞれ 10 mL 用い洗浄 Na₂SO₄ で乾燥、エバポレーターで溶媒留去したところ無色物質 11 mg 得た。¹H NMR で芳香族プロトンが観測されなかった。

3-3 2-(トシルアミノ)安息香酸 (**9**) を用いたフルオランテン (**10**) の Friedel-Crafts アシル化

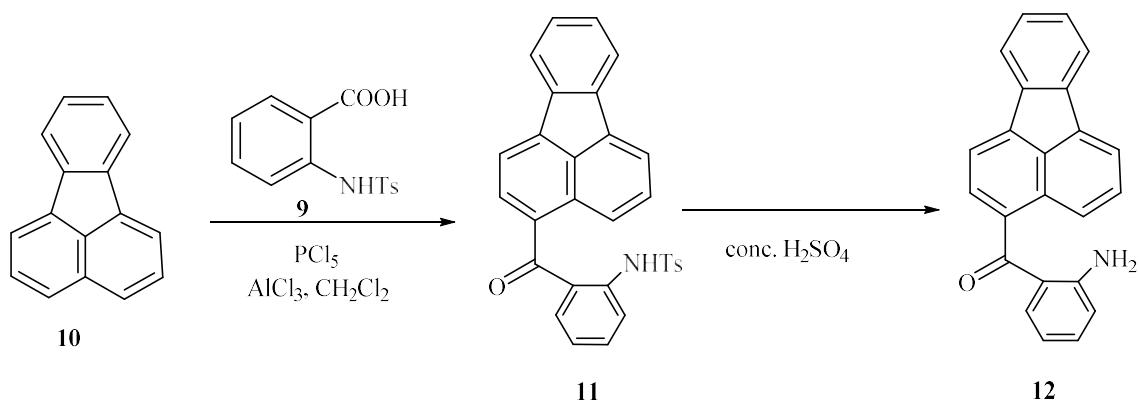
(a) 2-(トシルアミノ)安息香酸 (**9**) の合成 (#22, #24)



#24 では、文献^{8, 9, 10}を参考にし、攪拌子を備えた 50 mL ナスフラスコに、Na₂CO₃ (1236.7 mg, 11.6 mmol)、H₂O (3.0 mL) 加え 1 分ほど攪拌した後に、Anthranilic acid **8** (508 mg, 3.7 mmol) をゆっくり加え、50℃まで加熱した後に TsCl (922 mg, 4.83 mmol) をゆっくり加えた。そしてその反応溶液を 50℃で 20 分間加熱した後に、活性炭を加え、吸引ろ過を行った。

そして得たろ液が十分に冷めた事を確認した後に、濃塩酸 20 mL にゆっくり加えた。再度吸引ろ過を行い、ろ物を HCl, H₂O それぞれ 5mL を用い洗浄、ろ紙の上で 1 日静置する。ろ物を回収し、蒸発皿の上に集め 100°C に設定した乾燥炉で 3 時間乾燥させる。以上の操作を行い薄紫色の固体粗生成物 **9** を 530 mg 得た。

(b) 2-(トシルアミノ)安息香酸 (**9**) を用いたフルオランテン (**10**) の Friedel-Crafts アシル化 (#23, #25, #26)



#25 では文献^{8, 9, 10}を参考にし、撹拌子を備えた 50 mL ナスフラスコにフルオランテン **10** (30 mg, 0.15 mmol)、dry CH₂Cl₂ (0.5 mL) を加え 1 分ほど撹拌した後に#24 で作った薄紫色の固体粗生成物 **9** (40 mg, 0.14 mmol) と PCl₅ (135 mg, 0.65 mmol) を加え 50°C で 30 分間撹拌した後に、室温まで冷却し、そこに乳鉢で砕いた過剰量の AlCl₃ (200 mg, 1.50 mmol) を加え 90°C で 4 時間撹拌した。4 時間後、系を室温に冷却し、氷水 2.2 mL に HCl 0.8 mL 加えた液でクエンチ、クロロホルムで抽出、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 10 mL、再度水 10 mL で洗浄、MgSO₄ で乾燥、エバポレーターで溶媒留去したところ暗黄色オイル 71 mg 得た。

ここに濃硫酸 1 mL 加え 50°C で 15 分撹拌し、15 分後、系を室温に冷却し、氷水 2.2 mL に HCl 0.8 mL 加えた液でクエンチ、NaHCO₃ で中和、Et₂O、CHCl₃、CH₃COOEt をそれぞれ 10 mL 用いて抽出、飽和食塩水 10 mL で洗浄、MgSO₄ で乾燥した後に酸用エバポレーターで溶媒を留去したところ淡黄色物質として粗生成物 72 mg 得た。

再結晶(Hexane : CH₂Cl₂ = 3.0 mL : 2.0 mL) (Hexane : CH₂Cl₂ = 1.0 mL : 1.0 mL) を行うも結晶が析出しなかった為、カラム精製 (Hexane : CH₂Cl₂ = 8 : 2) を行った。fr.4 に淡黄色物質 20 mg 得たが、NMR の解析ができなかった。

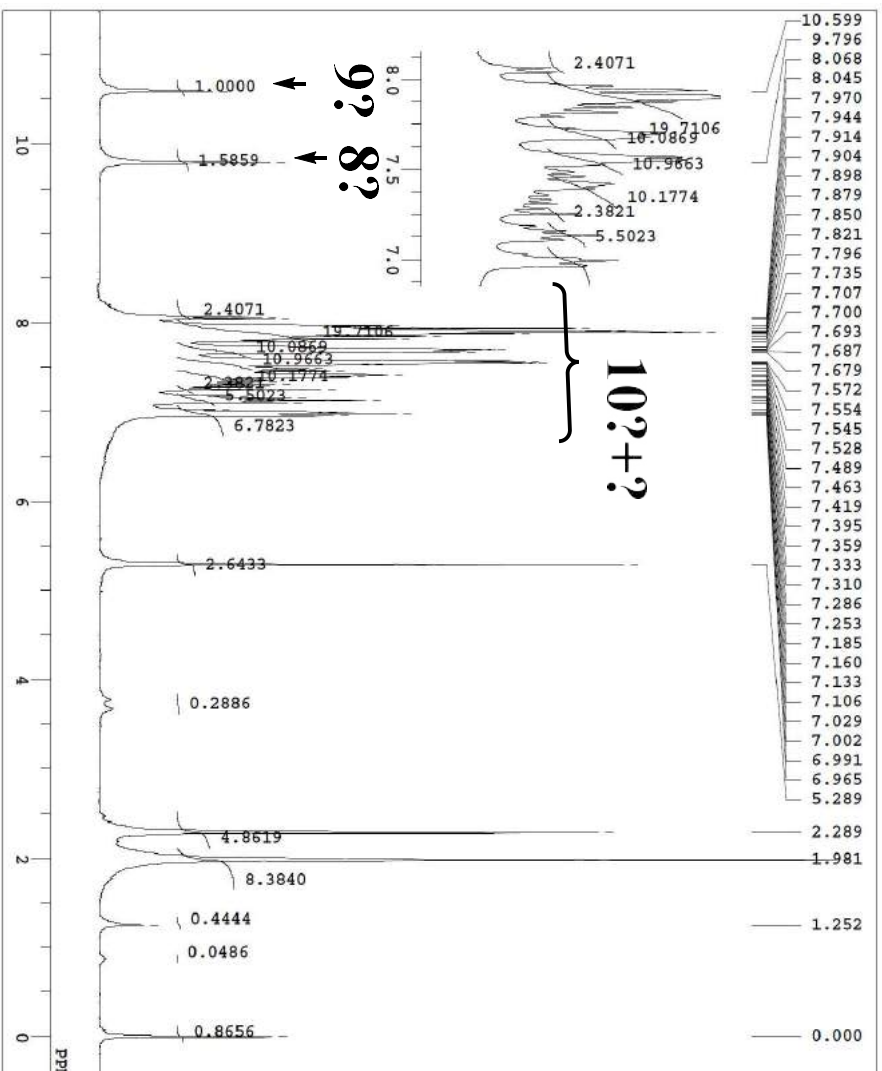


Figure 14. #25 11 crude の ¹H NMR (300MHz, CDCl₃)

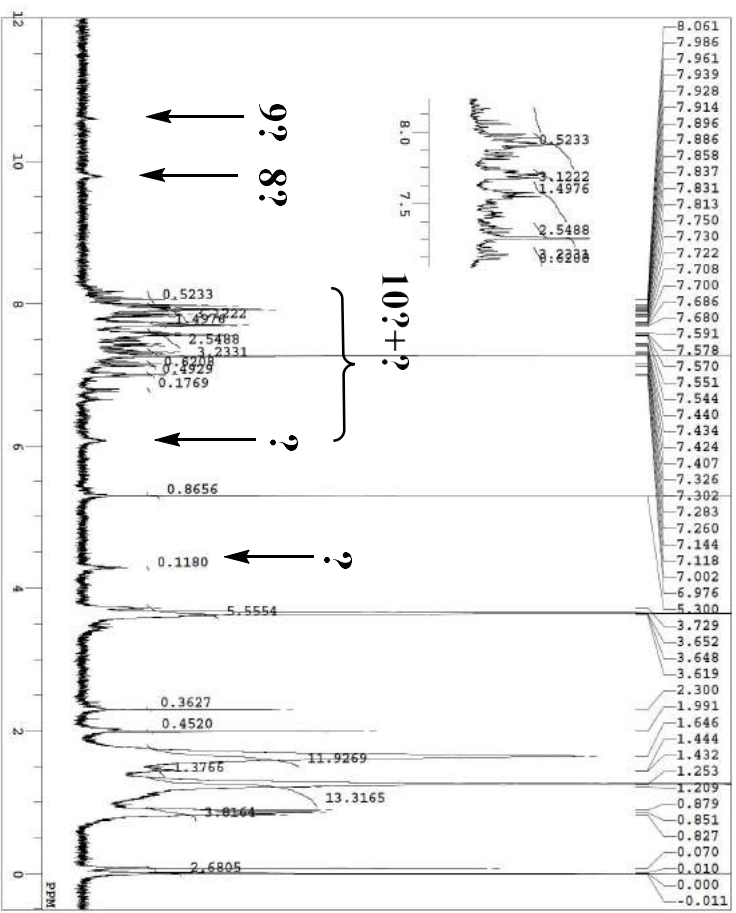


Figure 15. #25 12 crude ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)

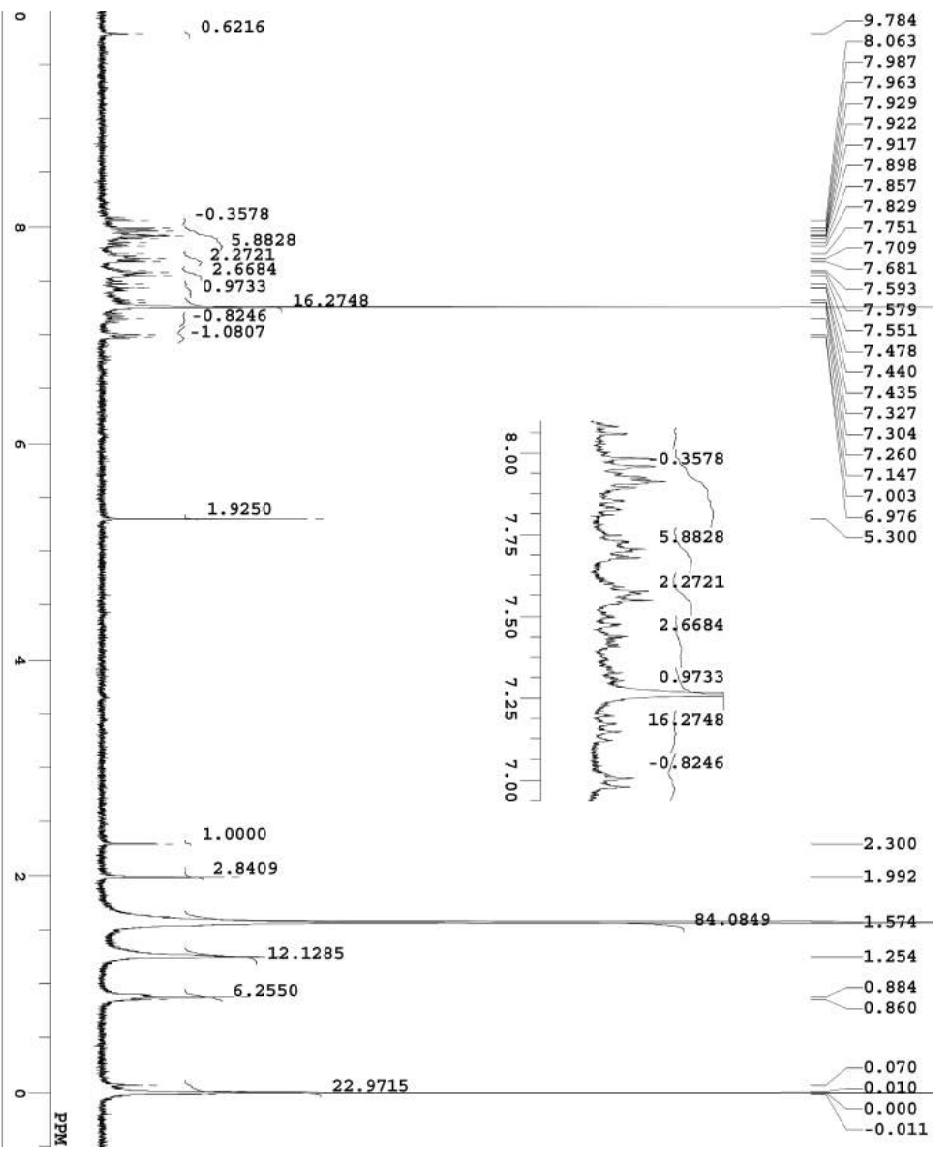


Figure 16. #25 fr.4 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)

SiO_2 , Hex.: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 1$

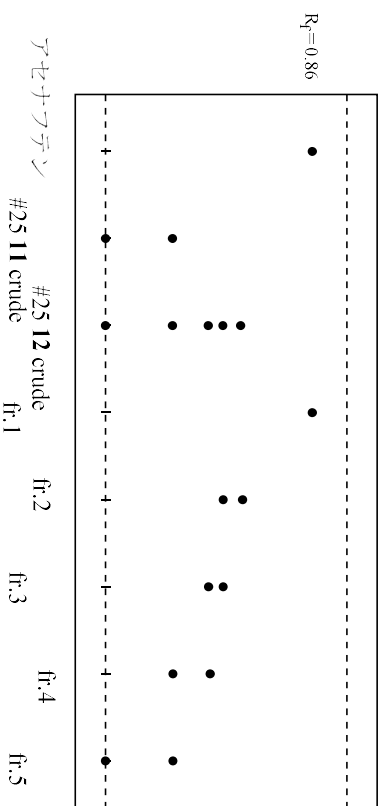


Figure 17. #25 TLC 分析の結果

(SiO₂, Hex. : CH₂Cl₂ = 8 : 2)

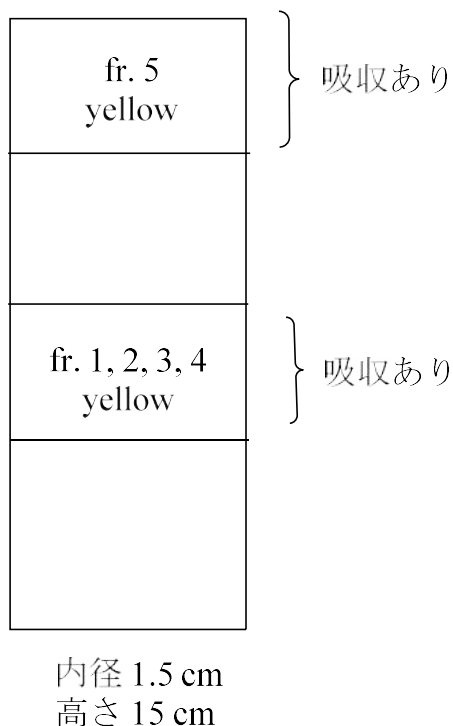


Figure 18. #25 カラム精製の結果

#26 では文献^{8, 9, 10}を参考にし、撈拌子を備えた 50 mL ナスフラスコにフルオランテン (40 mg, 0.19 mmol)、dry CH₂Cl₂ (0.5 mL)を加え 1 分ほど撈拌した後に#24 で作った薄紫色の固体粗生成物 **9** (30 mg, 0.10 mmol)と PCl₅ (200 mg, 0.96 mmol) を加え 50 °Cで 30 分間撈拌した後に、室温まで冷却し、そこに乳鉢で砕いた過剰量の AlCl₃ (230 mg, 1.72 mmol) を加え 90 °Cで 4 時間撈拌した。4 時間後、系を室温に冷却し、氷水 2.2 mL に HCl 0.8 mL 加えた溶液でクエンチ、クロロホルムで抽出、水 10 mL で洗浄、MgSO₄ で乾燥、エバポレーターで溶媒留去したところ赤色オイル 80 mg 得た。ここで一度カラム精製 (Hexane : CH₂Cl₂ = 1 : 2) を行った。Fr.2 および 3 に目的物を含む淡黄色物質 54 mg 得た。

ここに濃硫酸 3 mL 加え 50°Cで 15 分撈拌し、15 分後、室温に冷却し、氷水 2.2 mL に HCl 0.8 mL 加えた液でクエンチ、NaHCO₃ で中和、Et₂O, CHCl₃, CH₃COOEt をそれぞれ 10 mL 用いて抽出、飽和食塩水 10 mL で洗浄、MgSO₄ で乾燥した後に酸用エバポレーターで溶媒を留去したところ淡黄色物質 20 mg 得た。ノイズが大きい事やピークが不鮮明であった事から目的物のピークは得られていないと考えた為 NMR 解析は行わなかった。

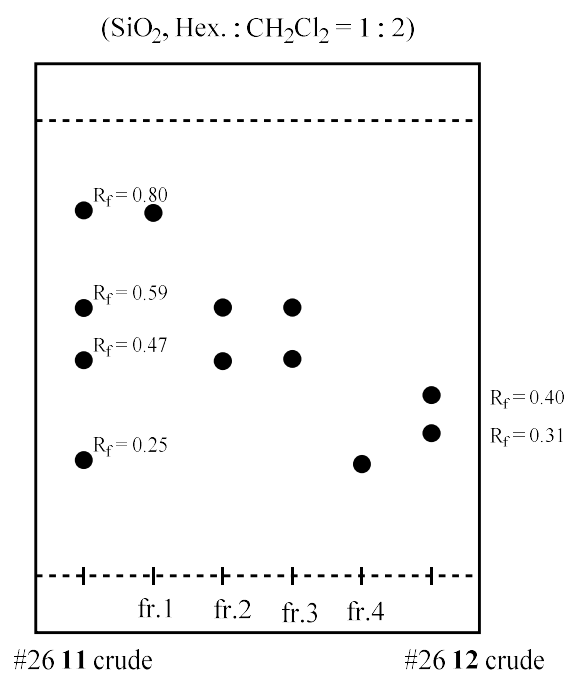


Figure 19. #26 TLC 分析の結果

(SiO₂, Hex. : CH₂Cl₂ = 1 : 2)

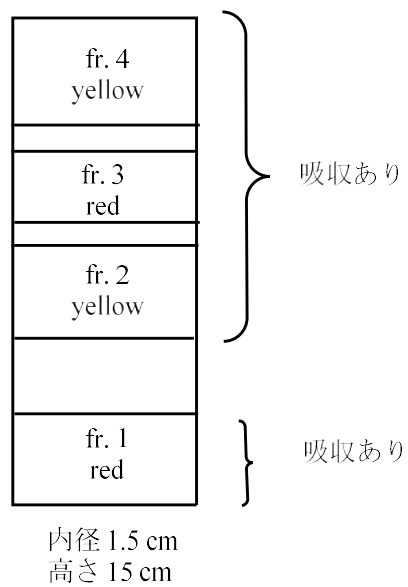


Figure 20. #26 カラム精製

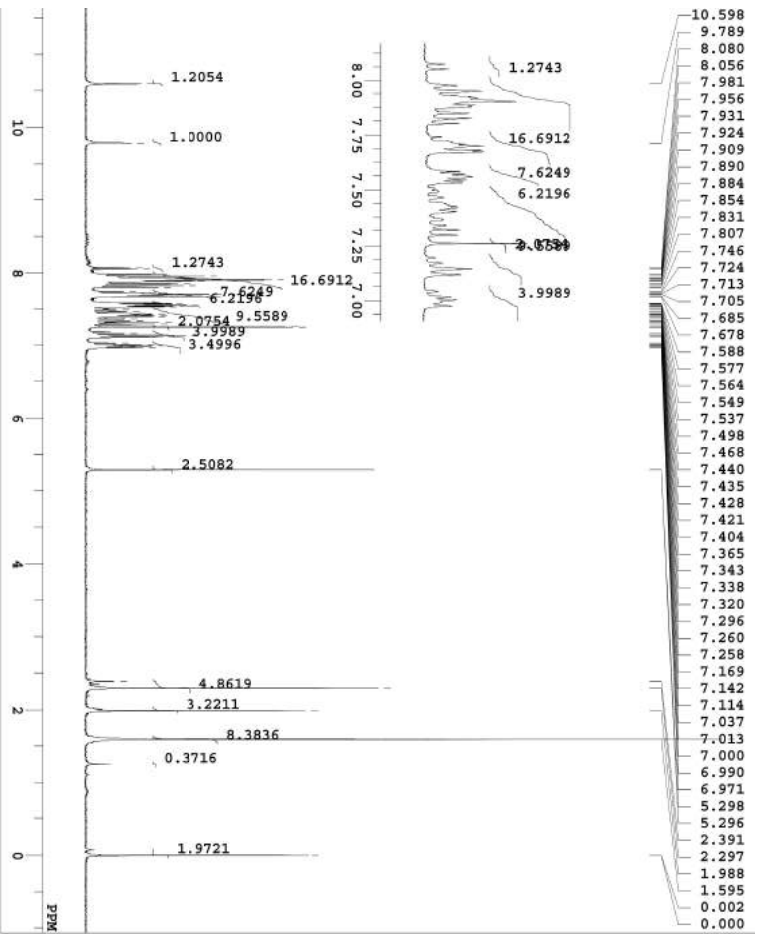


Figure 21. #26 11 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)

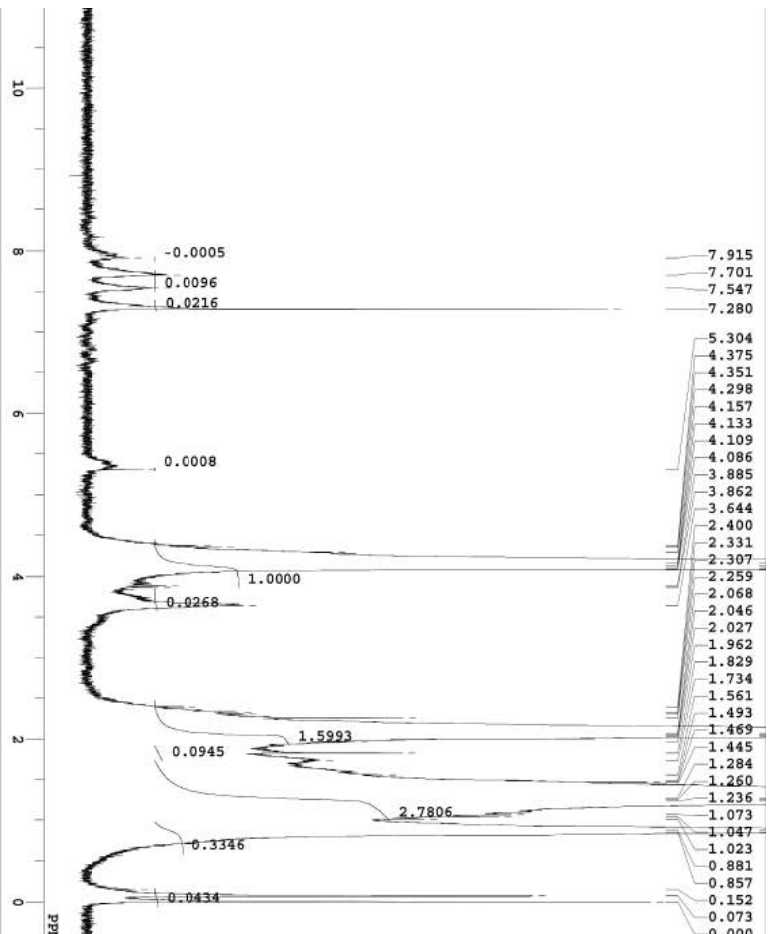
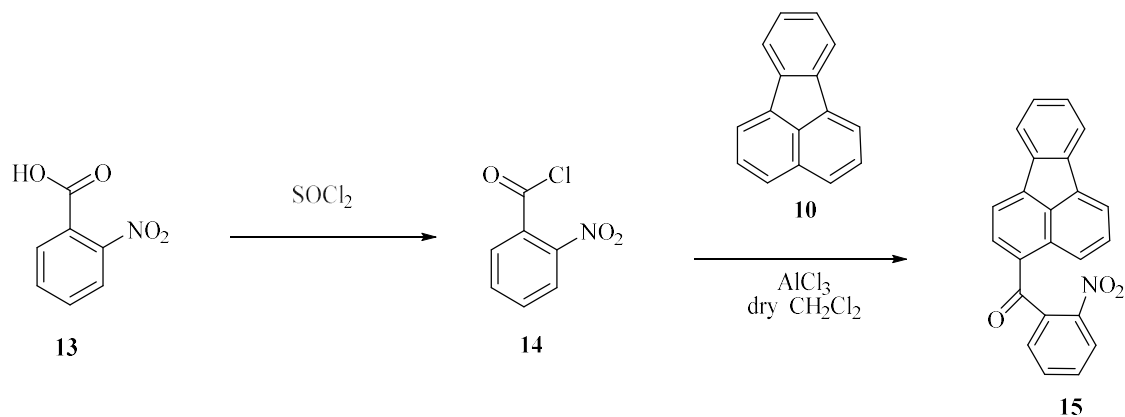


Figure 22. #26 12 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)

3-4 2-ニトロ安息香酸クロリド (**14**) を用いたフルオランテン (**10**)の Friedel-Crafts アシル化 (**#28**, **#29**, **#31**, **#32**, **#33**)



#28 では文献^{11, 12}を参考にし、撹拌子を備えた 30mL ナスフラスコに o-Nitrobenzoyl acid **13** (100 mg, 0.59 mmol)、SOCl₂ (150mg, 1.27 mmol)を加え、50 °Cで3 時間撹拌した。溶液が透明になるまで撹拌したかったため、ここから追加して 80 °Cで1 時間撹拌した。酸用エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物 **14** として赤色物質を 130 mg 得た。

次に、撹拌子を備えた 30 mL ナスフラスコに、フルオランテン(100 mg, 0.49 mmol)、dry CH₂Cl₂ (2 mL)、乳鉢で砕いた AlCl₃ (133 mg, 1.00 mmol)を加え、1 分ほど撹拌した後に crude **14** (60 mg, 0.32 mmol)を CHCl₃ (1 mL)で溶かした液を 10 分間かけて滴下した。滴下後、50 °Cで3 時間撹拌した。撹拌後、室温まで冷却し、氷水 2.2mL に HCl0.8 mL 加えた液でクエンチ、クロロホルム 10 mL で抽出、H₂O で洗浄、MgSO₄ で乾燥、酸用エバポレーターで溶媒を留去し、暗黄色物質 39 mg 得た。

カラム精製(Hexane : CH₂Cl₂ = 1 : 1)を行ったところ fr.4 に目的物と不純物の混ざった黒色オイル 15 mg を得た為、fr.4 について再度カラム精製 (Hexane : CH₂Cl₂ = 1 : 1) を行い fr.4-1 に目的物を含む可能性のある無色結晶 5 mg を得た。

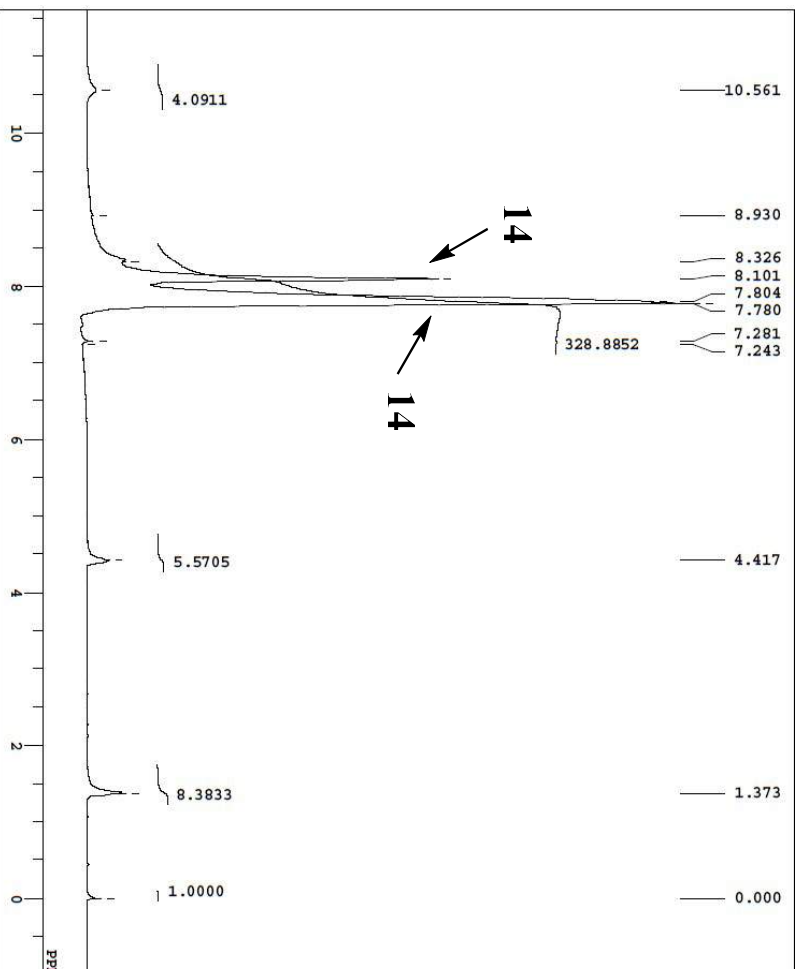


Figure 23. #28 14 crude の ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)

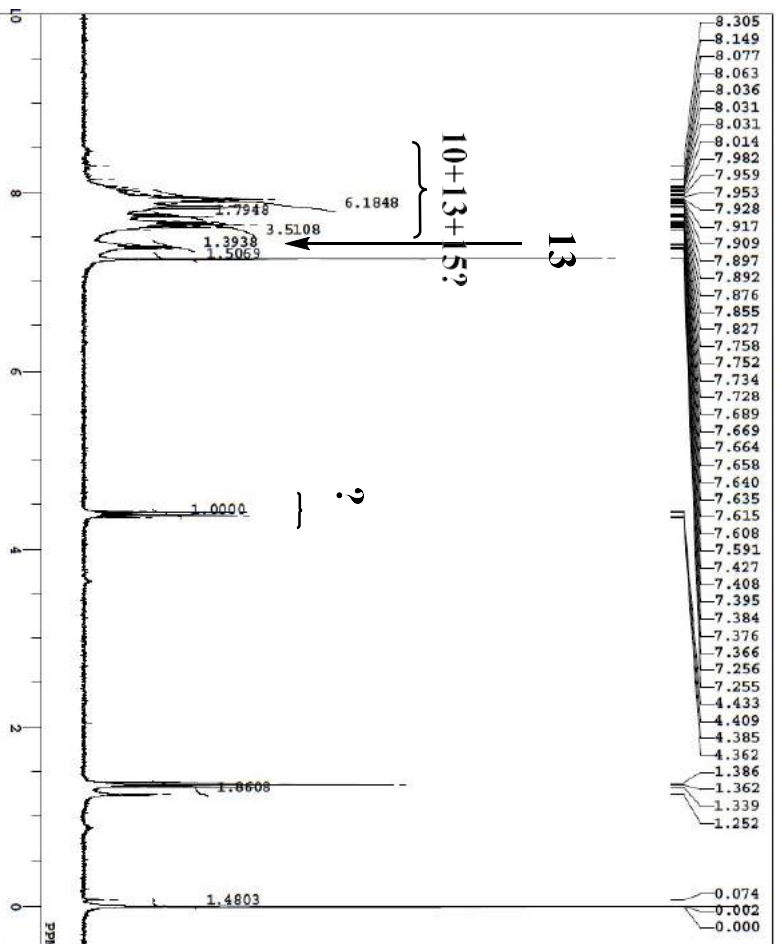
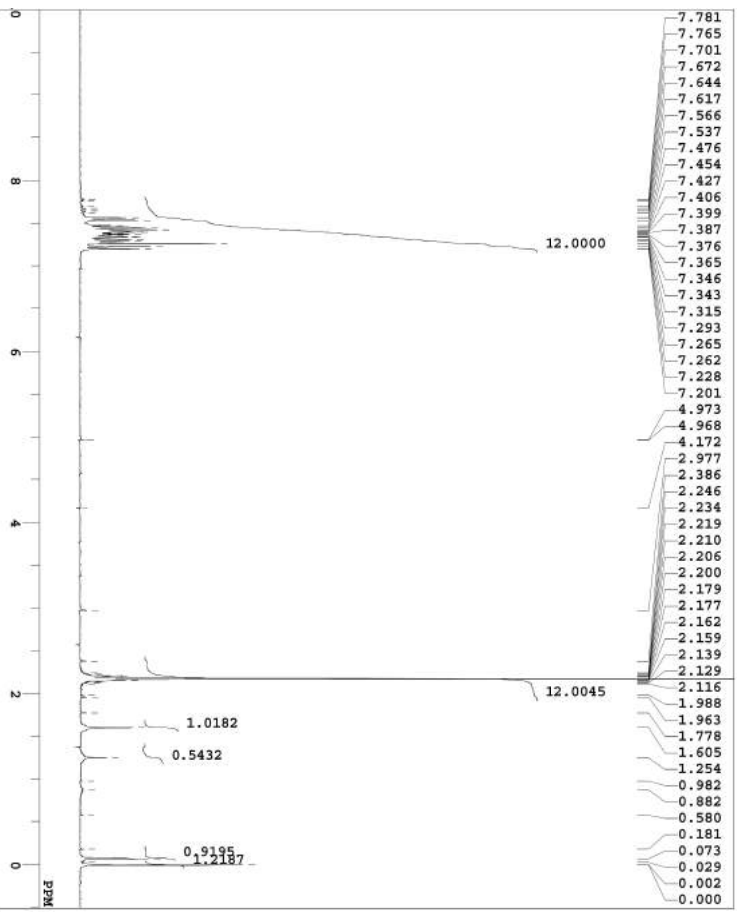
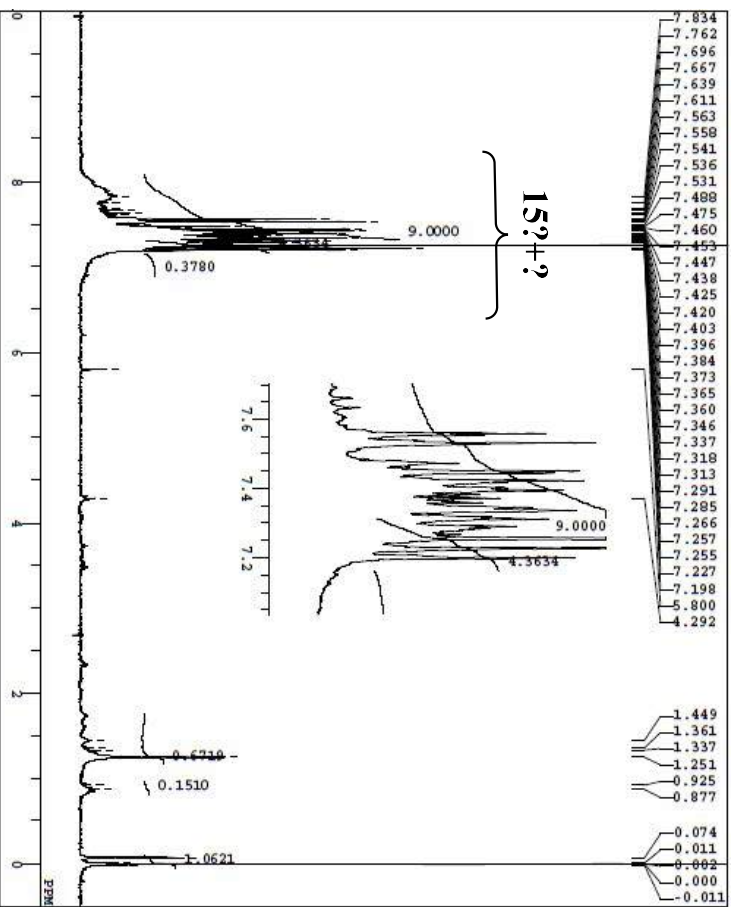
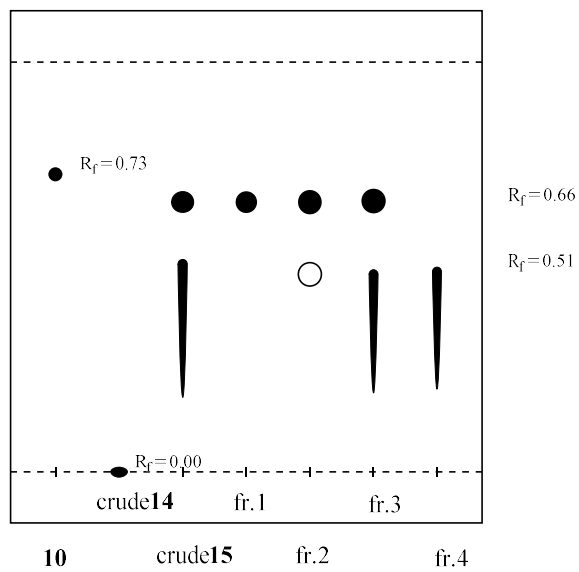


Figure 24. #28 15 crude の ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)



SiO₂, Hex. : CH₂Cl₂ = 1 : 1



SiO₂, Hex. : CH₂Cl₂ = 1 : 1

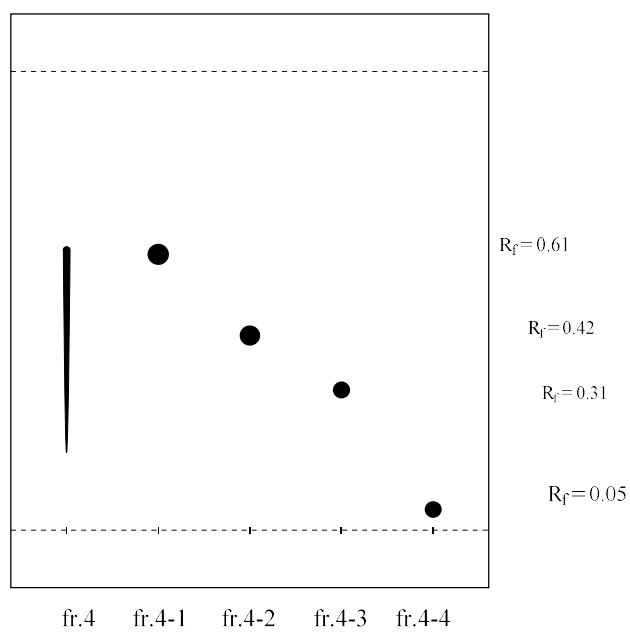


Figure 27. #28 TLC 分析の結果

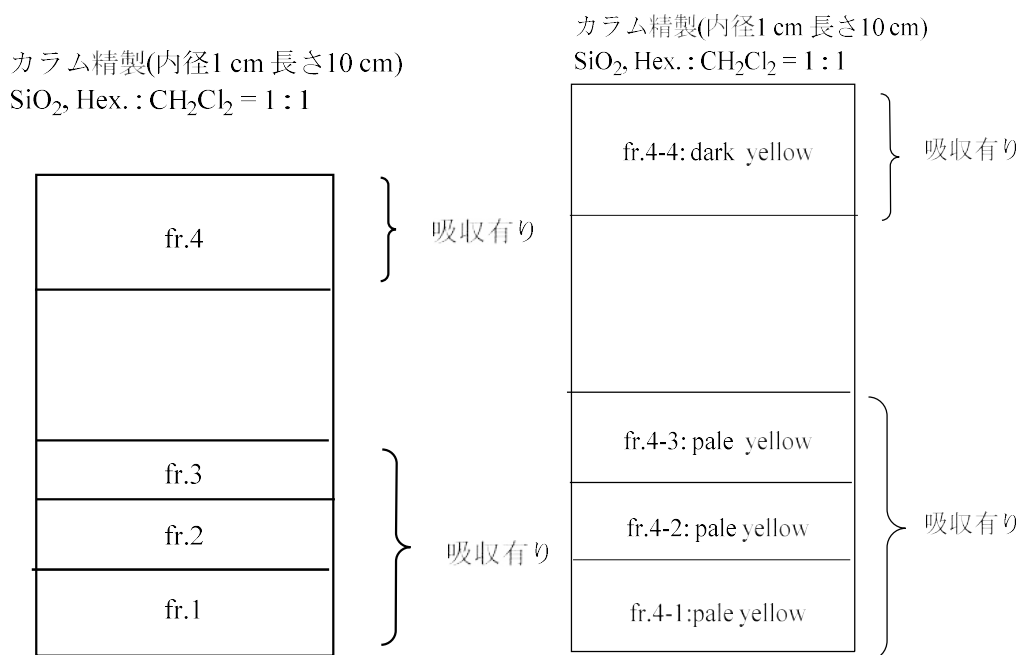


Figure 28. #28 カラム精製

#32 では文献^{13, 14}を参考にし、攪拌子を備えた 30 mL ナスフラスコに *o*-Nitrobenzoyl acid **13** (157 mg, 0.94 mmol)、dry CH₂Cl₂ (2 mL)、SOCl₂ (227 mg, 1.90 mmol)を加え 40°Cで 2 時間加熱し、酸用エバポレーターで溶媒を留去し、dry CH₂Cl₂ (1.0 mL)を加えたのち、AlCl₃ (290 mg, 2.17 mmol)を慎重に加え 10 分ほど攪拌した後にフルオランテン **10** (189 mg, 0.93 mmol)を加え、0°Cで 1 時間攪拌した後に室温で 3 時間攪拌した。攪拌後、氷水 (10.0 mL) に HCl (3.0 mL) 加えた液でクエンチ、塩化メチレン 10mL×2 回、計 20mL 用いて抽出、その後飽和 NaHCO₃ 水溶液 10 mL 用いて洗浄、Na₂SO₄ で乾燥、綿栓ろ過し、酸用エバポレーターで溶媒を留去し、赤色結晶 202 mg 得た。

カラム精製 (Hexane : CH₂Cl₂ = 5 : 1) を行ったところ fr.3 に 3 位に置換した可能性のある化合物を含む桃色物質 60 mg を得た。

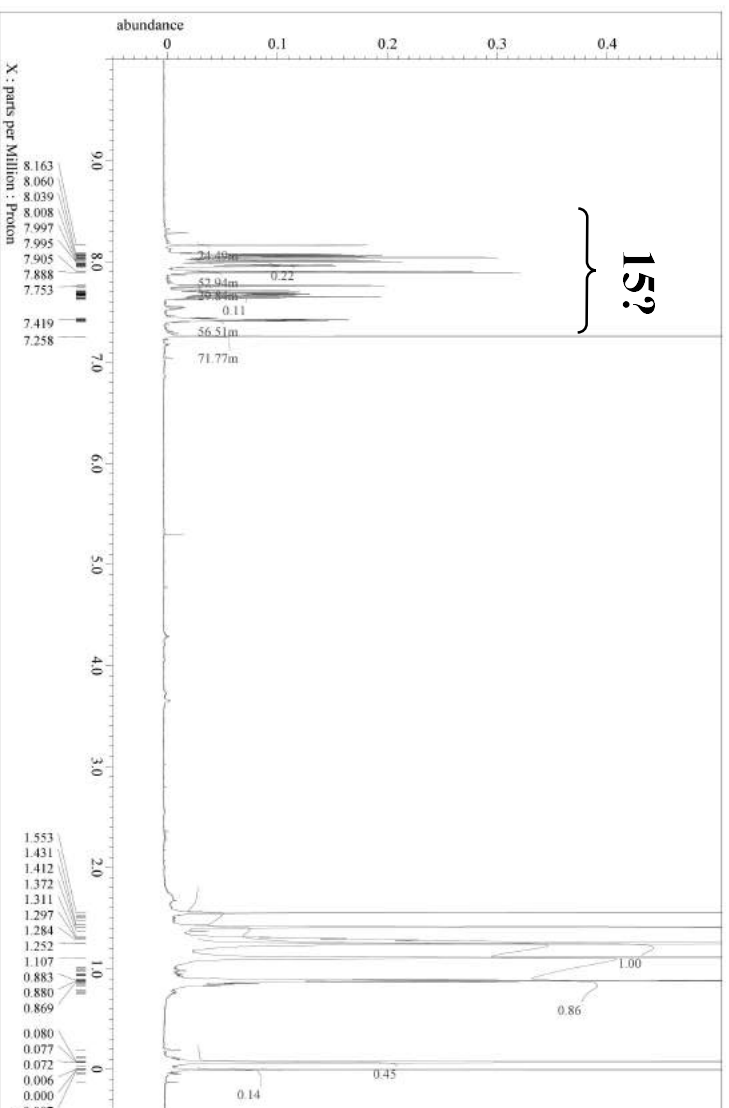


Figure 29. #32 15 とされるものの ^1H NMR (500MHz, CDCl_3)

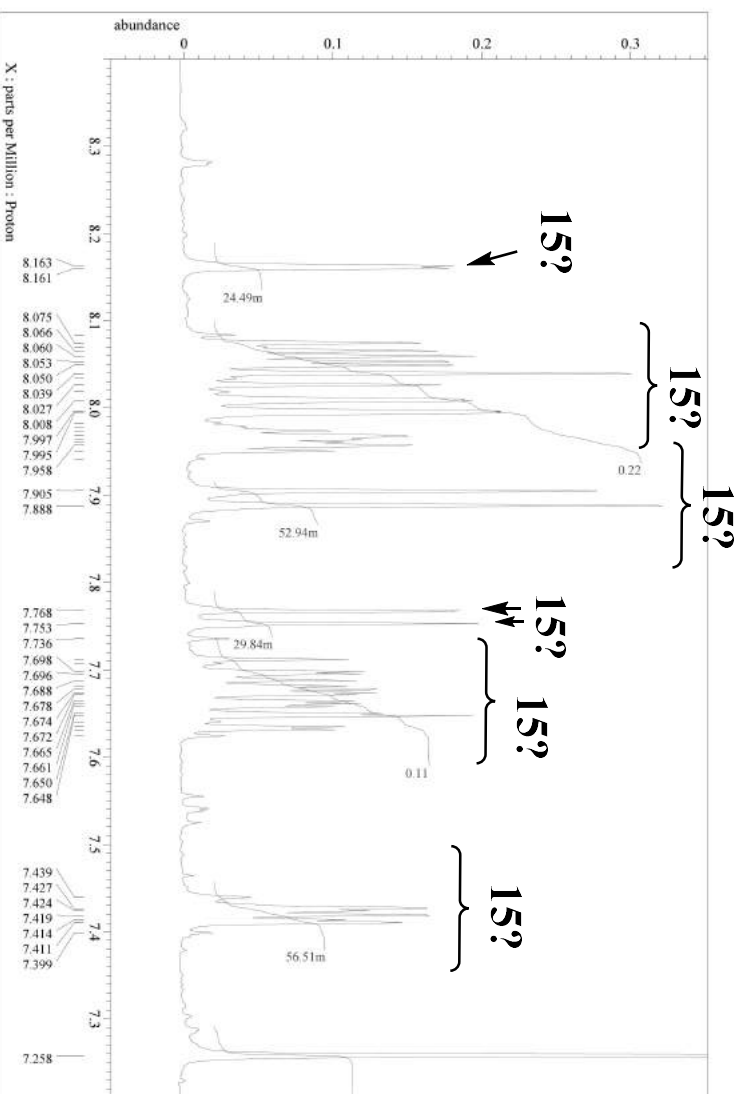
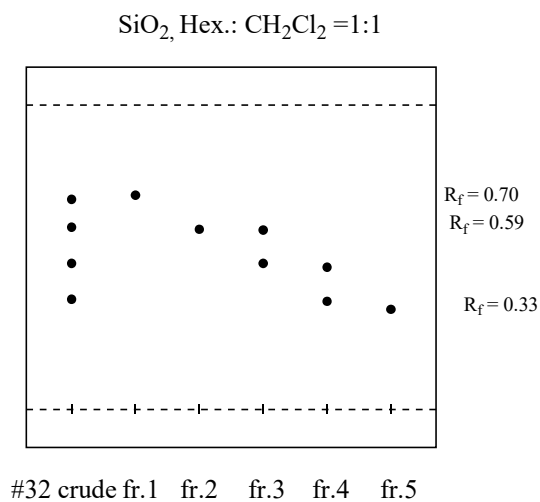


Figure 30. #32 15 とされるものの ^1H NMR (500MHz, CDCl_3)拡大



カラム精製(SiO₂, Hex.: CH₂Cl₂ = 5:1)

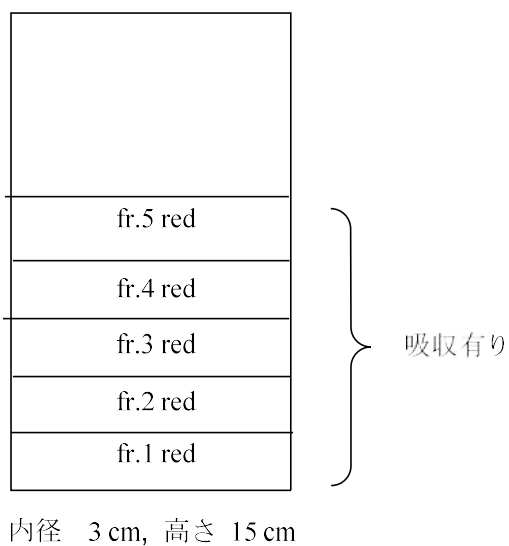
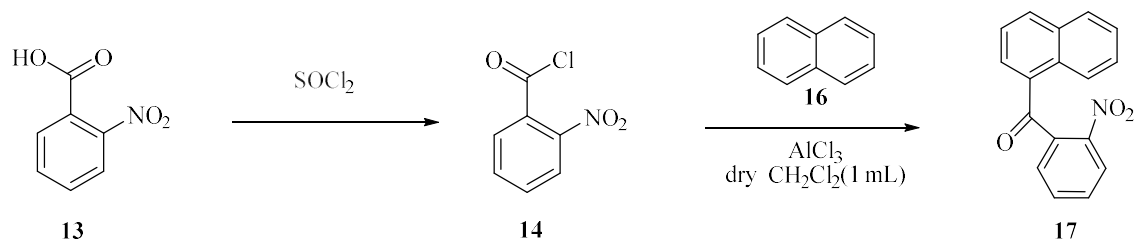


Figure 31. #32 カラム精製

3-5 2-ニトロ安息香酸クロリド (**14**) を用いたナフタレン (**16**)の Friedel-Crafts アシル化(**#34**, **#35**, **#36**)



#34 では文献 ^{13, 14} を参考にし、撹拌子を備えた 30 mL ナスフラスコに *o*-Nitrobenzoyl acid **13**

(159 mg, 0.95 mmol)、SOCl₂ (117 mg, 0.98 mmol)、dry CH₂Cl₂ (1 mL)を投入し 90 °Cで 2 時間撹拌した。その後酸用エバポレーターで溶媒を留去した。ここで **14** の粗生成物が出来上がる。

粗生成物 **14** の入っている 30 mL ナスフラスコに撹拌子を備え、dry CH₂Cl₂ (1 mL)を加えた後に、AlCl₃(198 mg, 1.48 mmol)を慎重に加え、10 分ほど撹拌した。そのあと、naphthalene **16** (198 mg, 1.54 mmol)を加え 40°Cで 4 時間撹拌した。撹拌後、室温に戻した後に、水でクエンチ、塩化メチレンで抽出、飽和 NaHCO₃ 水溶液 10 mL で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥、綿栓ろ過して得た液体を酸用エバポレーターで溶媒を留去し、黒色物質 205.2 mg 得た。

カラム精製 (Hexane : CH₂Cl₂ := 3 : 1) を行った所、fr.3 に目的物の可能性のある赤色物質 12 mg 得た。

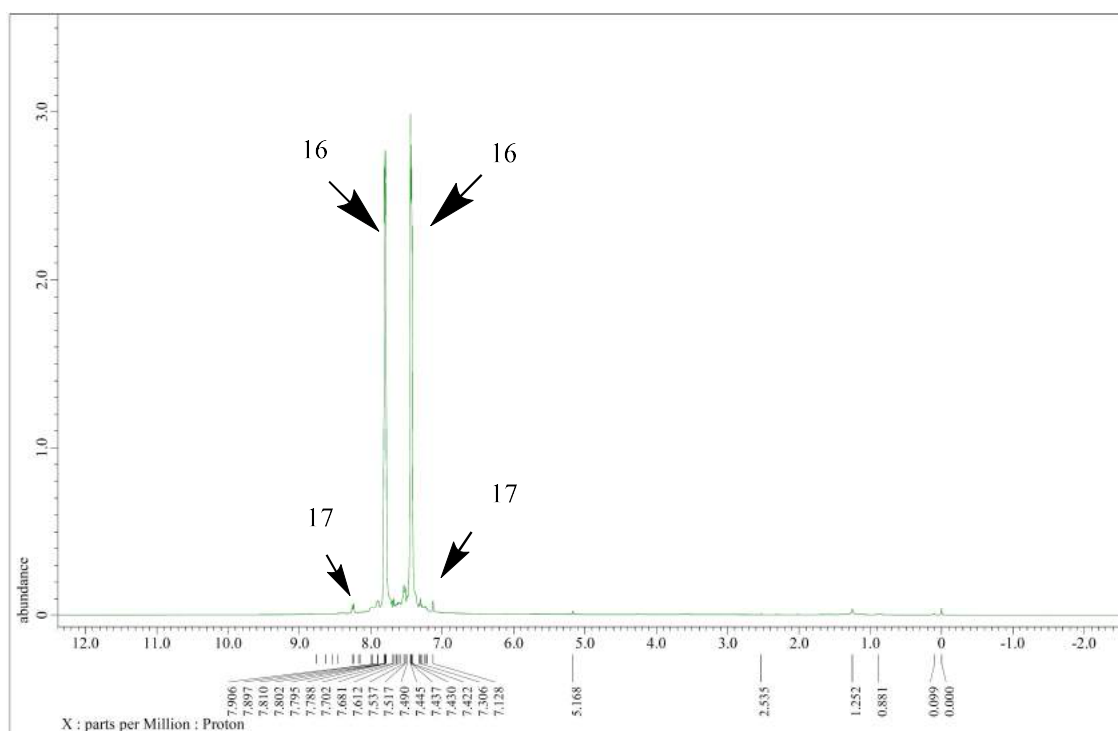


Figure 32. #34 crude ¹H NMR (400MHz, CDCl₃)

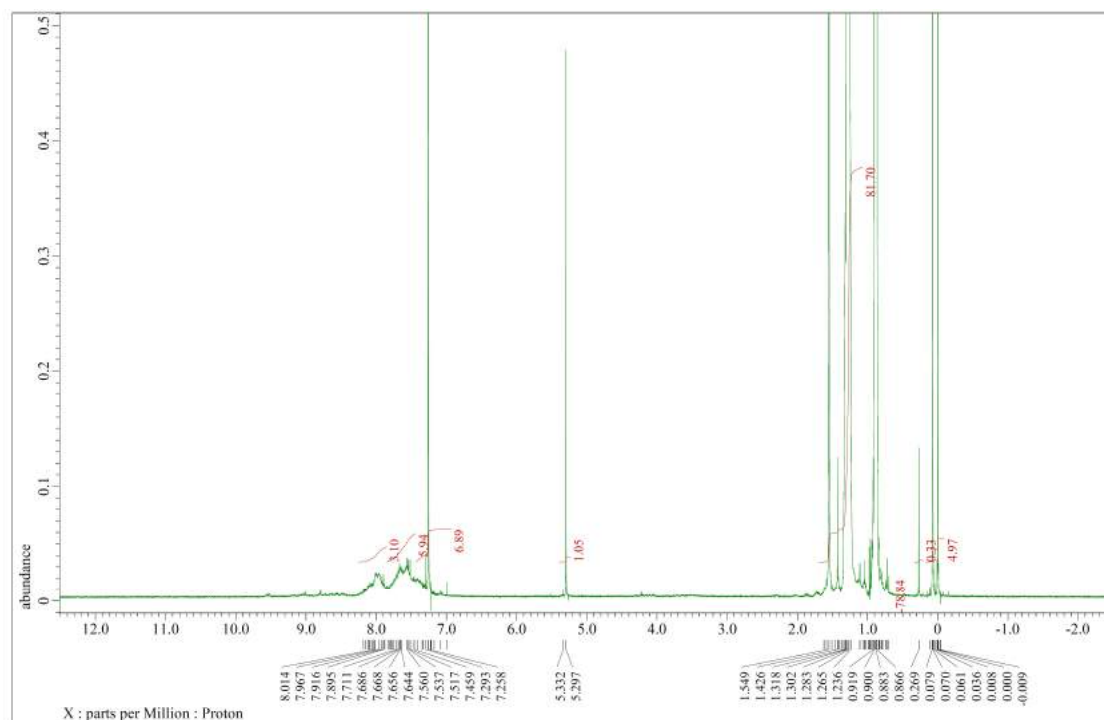
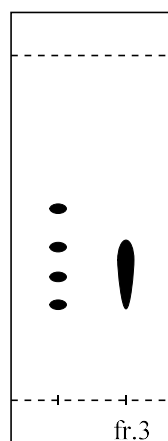


Figure 33. #34 fr.3 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3)

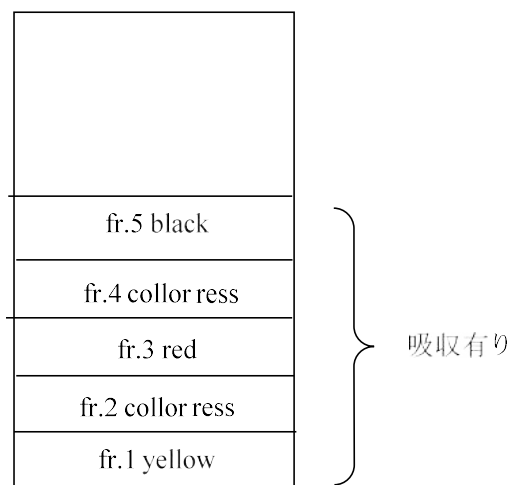
SiO_2 , Hex.: CH_2Cl_2 = 3:1



#34 crude

Figure 34. #34 TLC 分析

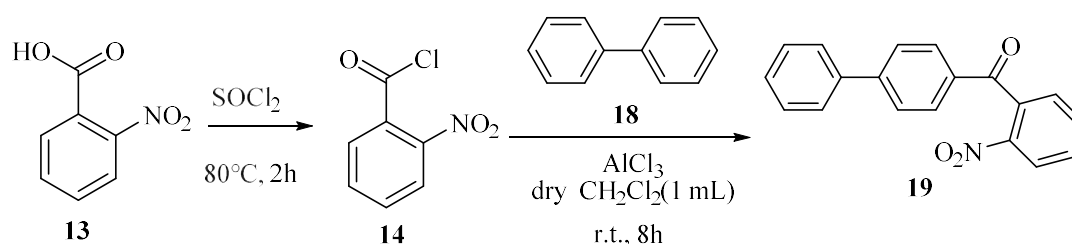
カラム精製(SiO_2 , Hex.: CH_2Cl_2 = 3:1)



内径 1 cm, 高さ 15 cm

Figure 35. #34 カラム精製

3-6 2-ニトロ安息香酸クロリド (14) を用いたビフェニル (18) の Friedel-Crafts アシル化
(a) SOCl_2 を用いる方法(#37, #38, #39)



#38 では文献^{13, 14}を参考にし、攪拌子を備えた 10mL ナスフラスコに *o*-Nitrobenzoyl acid **13** (63 mg, 0.37 mmol)、過剰量の SOCl_2 (200 mg, 1.68 mmol) を加え、塩化カルシウム管を付け 80 °C で二時間攪拌した。攪拌後 **14** の粗生成物が出来上がる。

粗生成物 **14** の入っている 10 mL ナスフラスコに攪拌子を備え、biphenyl **18** (67 mg, 0.43 mmol)、dry CH_2Cl_2 (1 mL) を加えた後、0 °C に冷やし、 AlCl_3 (90 mg, 0.67 mmol) を塊のまま加え、室温下で 8 時間攪拌した。攪拌後、氷水でクエンチ、塩化メチレン 10mL×3 回で抽出、飽和 NaHCO_3 水溶液 10 mL で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥、綿栓ろ過して得た液体を酸用エバポレーターで溶媒を留去し黄色物質 58.4 mg 得た。

カラム精製 (Hexane : CH_2Cl_2 = 10 : 1) を行ったら単離することはできなかったが、カラム精製を行った際最も収量が大きく、原料以外のピークが観測されたため、粗生成物の ^1H NMR に観測された生成物 **19** が、fr.4 に含まれると考えられる。

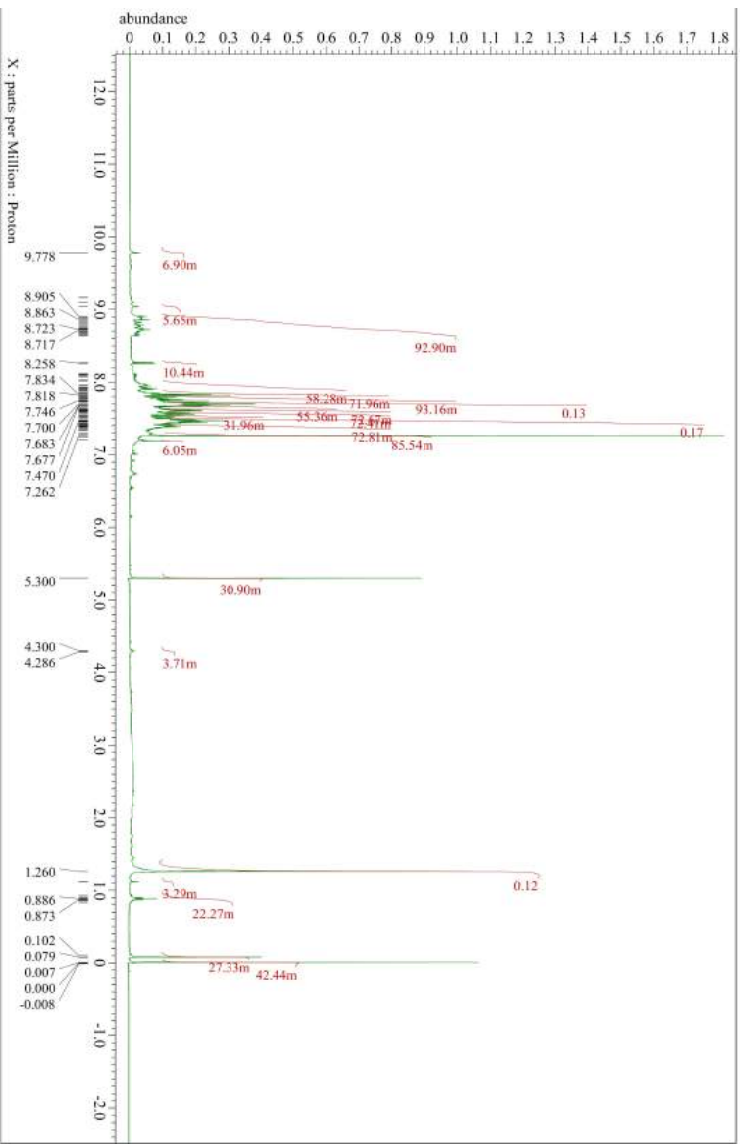


Figure 36. #38 crude の ^1H NMR (400MHz, CDCl_3)

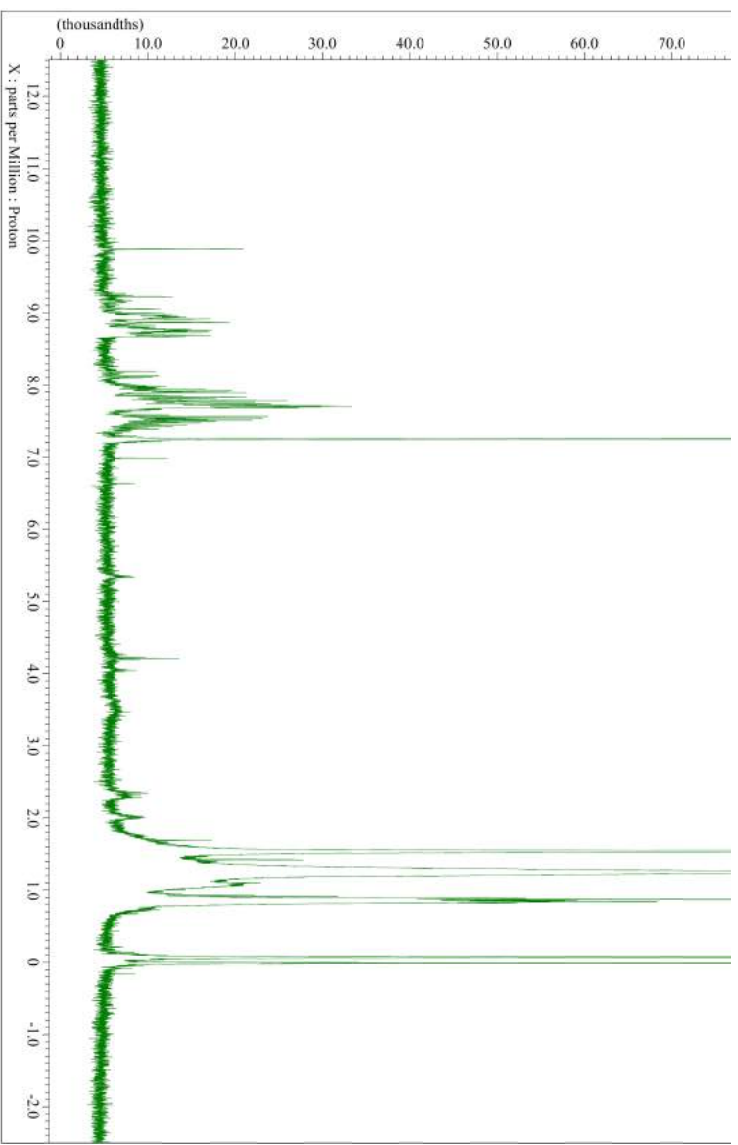


Figure 37. #38 fr.4 の ^1H NMR (400MHz, CDCl_3)

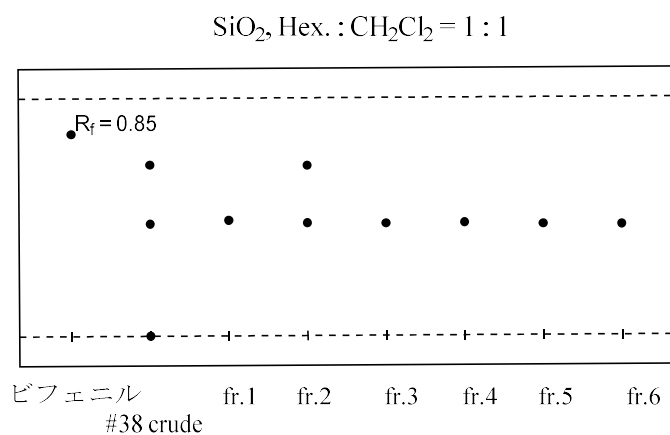
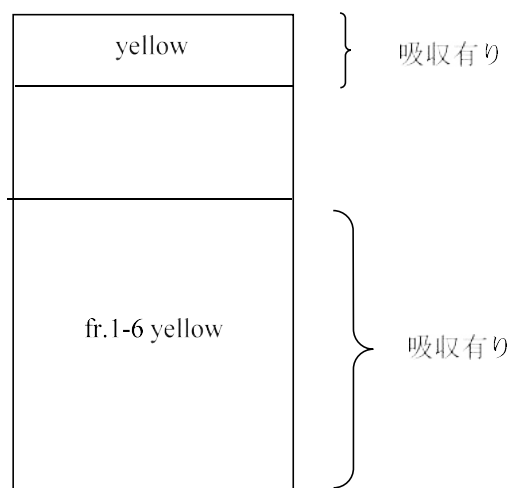


Figure 38. #38 TLC 分析

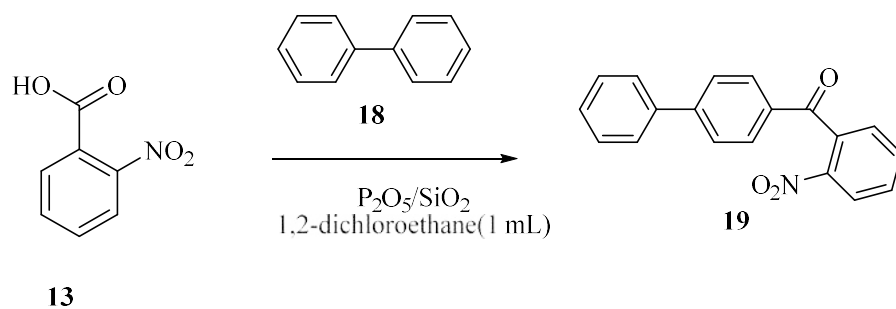
カラム精製(SiO₂, Hex.: CH₂Cl₂=10 : 1)



内径 1 cm, 高さ 15 cm

Figure39. #38 カラム精製

(b) P₂O₅ を用いる方法(#40)



#40 では文献¹⁵を参考にし、**19**の合成を行った。まずは触媒となる P₂O₅/SiO₂ の合成を行っ

た。撹拌子を備えた 100 mL ナスフラスコに P_2O_5 (520.2 mg) とビーズバスを用いて 120 °C で 24 時間あらかじめ乾燥しておいた SiO_2 (511.3 mg) を加え、ビーズバスを用いて 120 °C で 1 時間撹拌した。撹拌後 $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ の白色結晶を得た。

次に **19** の合成を行った。撹拌子を備えた 25 mL ナスフラスコに o-Nitrobenzoyl acid **13** (85 mg, 0.50 mmol)、ビフェニル **18** (60 mg, 0.38 mmol)、1,2-dichloro ethane (1 mL)、 $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ (219.2 mg) 加え 12 時間加熱還流を行った。室温に戻した後、吸引ろ過し、得られたろ液を塩化メチレン、クロロホルムをそれぞれ 10 mL 用いて抽出、飽和 NaHCO_3 水溶液 10 mL で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥、綿栓ろ過して得た液体をエバポレーターで溶媒を留去し茶色オイル 66.5 mg 得た。 ^1H NMR において生成物とみられるピークは非常に小さく出た。

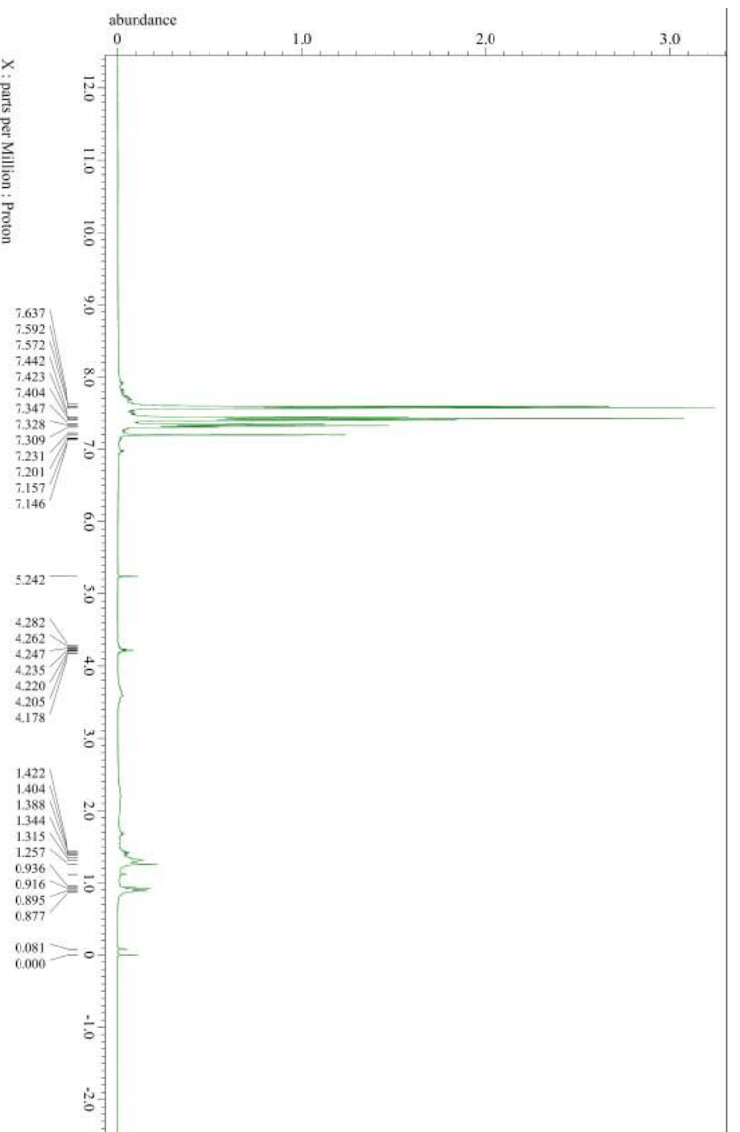


Figure 40. #40 crude ^1H NMR (500MHz, CDCl_3)

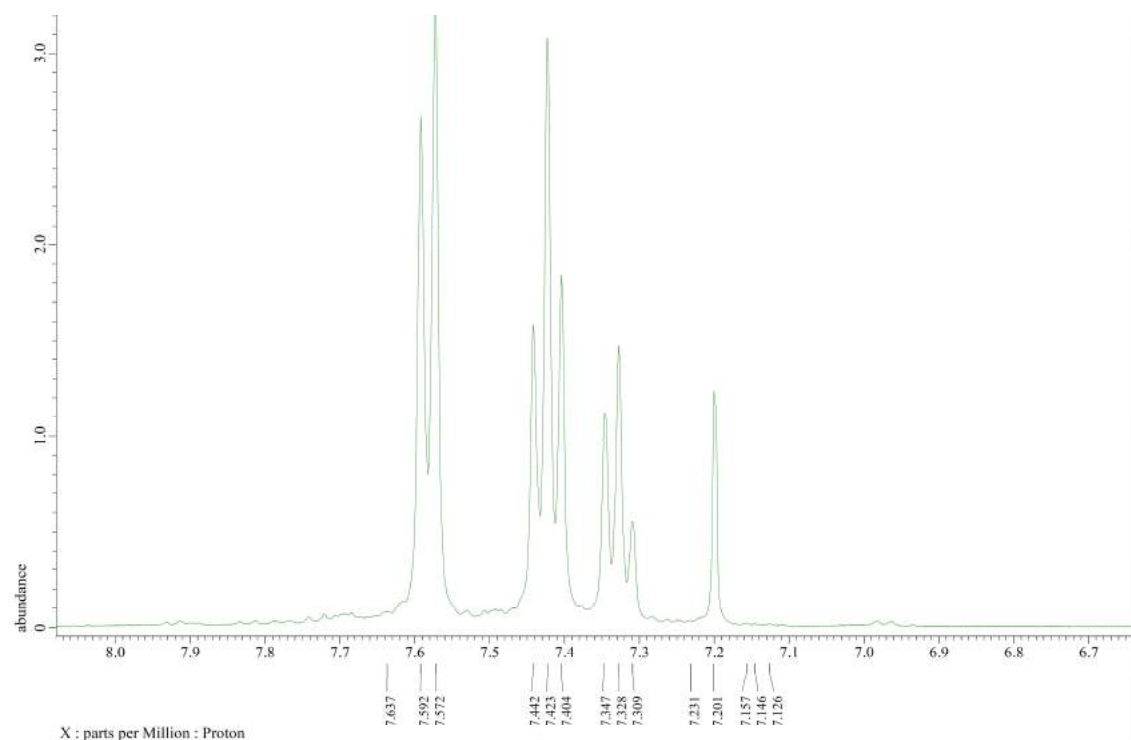
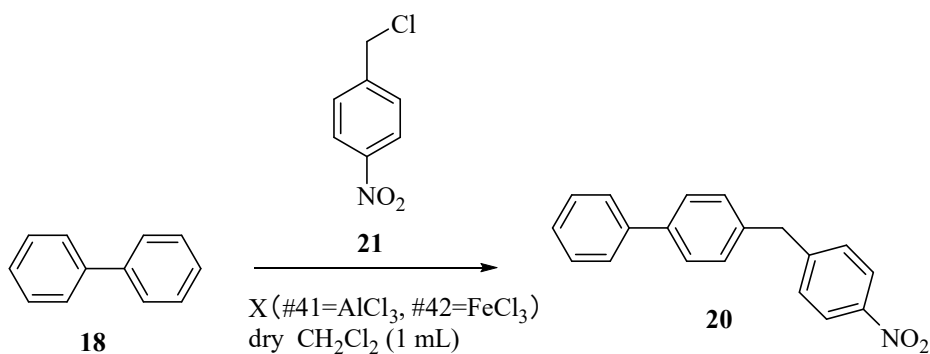


Figure 41. #40 crude ^1H NMR (500MHz, CDCl_3)拡大

3-7 2-ニトロベンジルクロリド (**21**) を用いたビフェニル (**18**)の Friedel-Crafts アシル化(**#41**, **#42**)



#41 は文献 ¹⁶ を参考にし、触媒に塩化アルミニウムを、#42 では文献 ¹⁷ を参考にし、塩化鉄を用いて実験を行った。

#41 について、まず攪拌子を備えた 25 mL ナスフラスコにビフェニル **18** (68.5 mg, 0.44 mmol)、dry CH_2Cl_2 (1 mL)、4-Nitrobenzyl Chloride **21** (70.3 mg, 0.41 mmol) を投入した。これを 0 $^\circ\text{C}$ に冷却しここに AlCl_3 (78.5 mg, 0.59 mmol) を砕かずに粒のまま投入した。投入後 55 $^\circ\text{C}$ で 8 時間攪拌した。攪拌後、氷水でクエンチ、塩化メチレン 10 mL \times 3 回で抽出、飽和 NaHCO_3 水溶液 10 mL で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥、綿栓ろ過して得た液体をエバポレーターで溶媒を留去

し黒色物質 127 mg 得た。

カラム精製 (Hexane : CH₂Cl₂ = 3 : 1)を行った所、fr.4, 5 に目的物の含まれると考えられる黄色物質を合わせて 30 mg 得た。

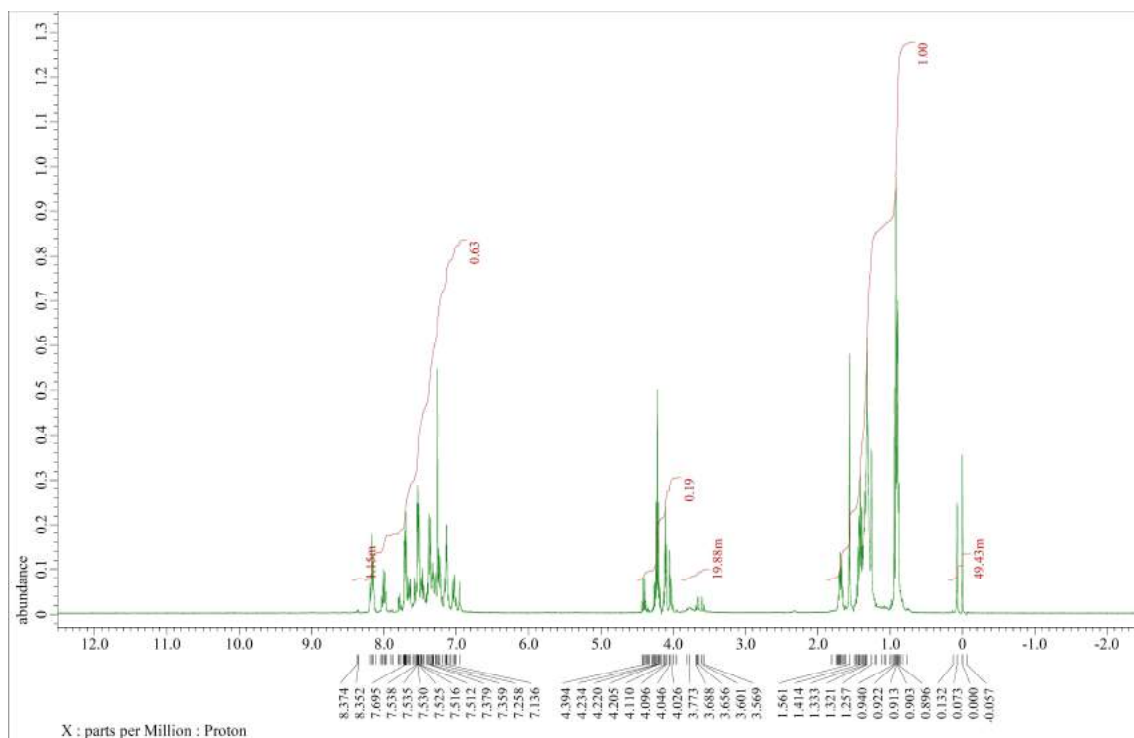


Figure 42. #41 fr.4 NMR ¹HNMR (400MHz, CDCl₃)

SiO₂, Hex. : CH₂Cl₂ = 1 : 1

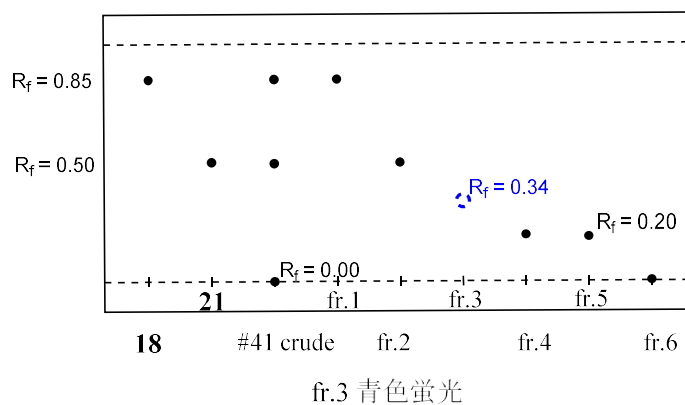
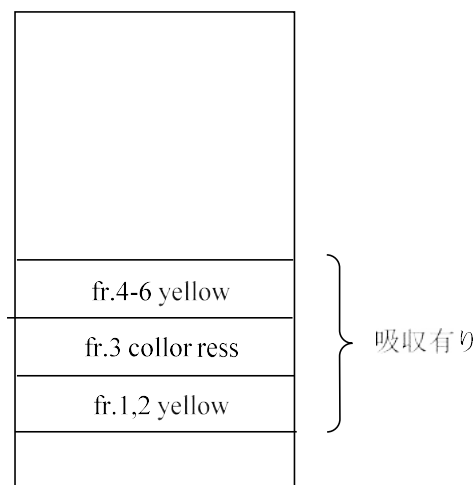


Figure 43. #41 TLC 分析

カラム精製(SiO_2 , Hex.: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3 : 1$)



内径 1 cm, 高さ 15 cm

Figure 44. #41 カラム精製

#42 について、文献¹⁷を参考にし、まず攪拌子を備えた 25 mL ナスフラスコにビフェニル **18** (104.1 mg, 0.60 mmol)、dry CH_2Cl_2 (1 mL)、4-Nitrobenzyl Chloride **21** (119.0 mg, 0.69 mmol) を加え 1 分ほど攪拌した後に FeCl_3 (4.7 mg, 0.028 mmol) を加え、室温で 5 分間攪拌した。攪拌後さらに 40°C で 4 時間加熱還流を行った。反応が完全に進行していなかった為、 FeCl_3 (3.2 mg, 0.019 mmol) を加えさらに加熱還流を 8 時間追加して続けたが、やはり完全に反応が進行していなかった為、dry CH_2Cl_2 (2 mL)、 FeCl_3 (8 mg, 0.049 mmol) を追加しさらに 4 時間追加して続けたが、やはり完全に反応が進行していなかった為、さらに FeCl_3 (10.2 mg, 0.063 mmol) 追加し、そのまま計 40 時間に達するまで追加で加熱還流を続けた。結局 FeCl_3 (21.2 mg, 0.13 mmol) を投入し、40 時間加熱還流を行った。還流後、氷水でクエンチ、塩化メチレン 10 mL×3 回で抽出、飽和 NaHCO_3 水溶液 10 mL で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥、綿栓ろ過して得た液体をエバポレーターで溶媒を留去し結果粗生成物として黄色オイルを 130 mg 得た。カラム精製 (Hexane : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3 : 1$) を行った所、fr.4,5 に目的物の含まれると考えられる黄色物質を合わせて 12.7 mg 得た。

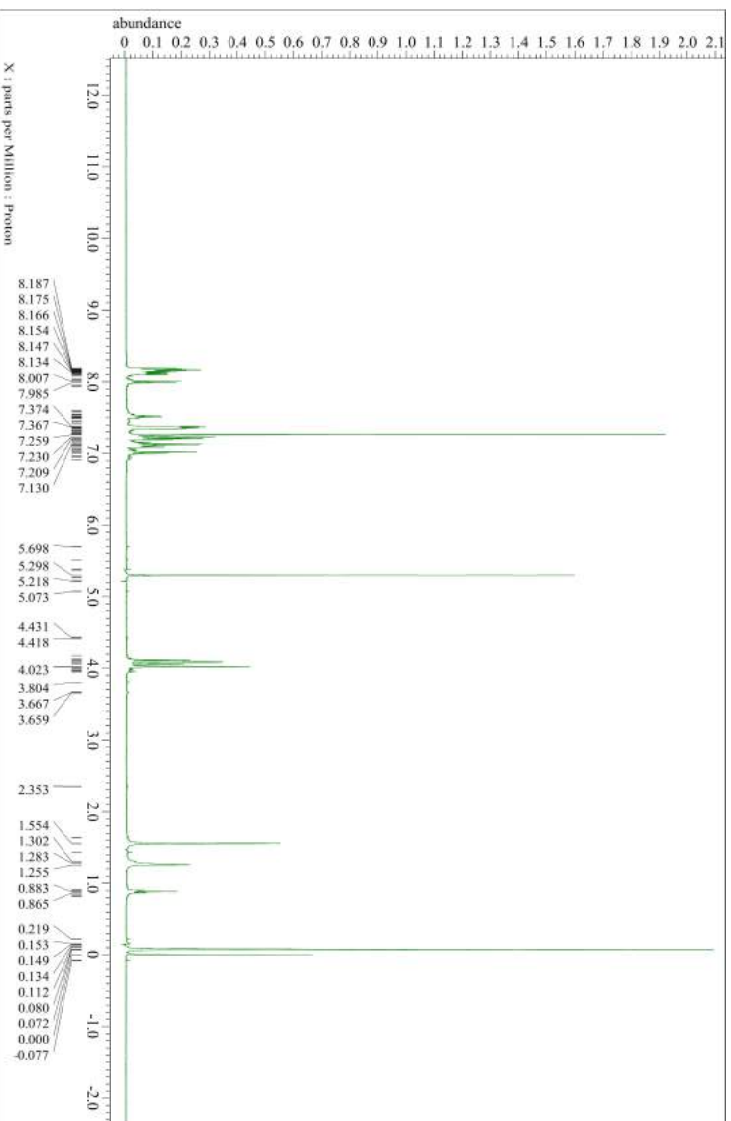
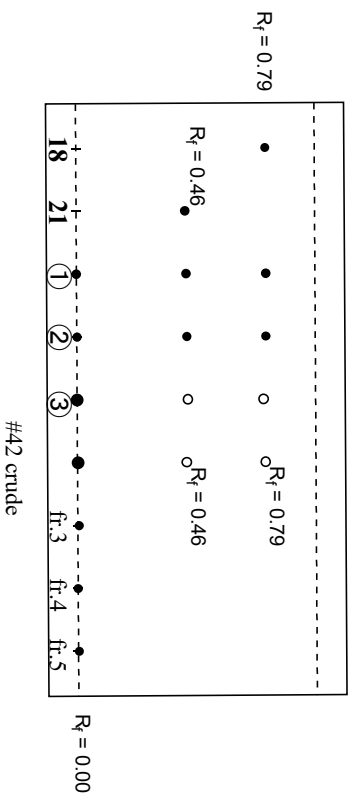


Figure 45. #42 fr.4 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3)

SiO_2 , Hex.: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3 : 1$



- ① 還流0.5時間後
- ② 還流5時間後
- ③ 還流40時間後

Figure 46. #42 TLC 分析

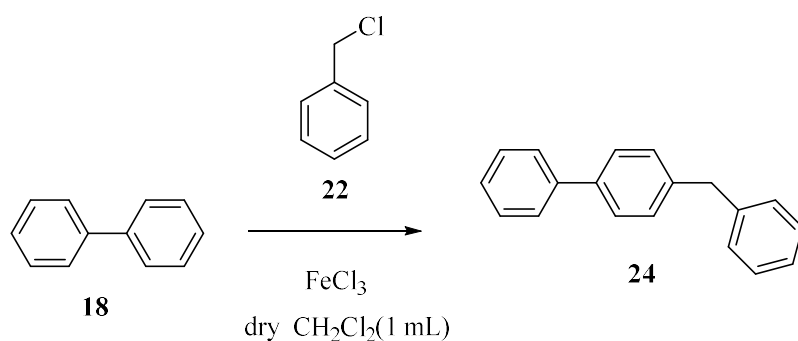
カラム精製(SiO_2 , Hex.: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3 : 1$)

fr.5	}	吸収有り
fr.4	}	吸収有り
fr.3	}	吸収有り
fr.2	}	吸収有り
fr.1	}	吸収有り

内径 2 cm, 高さ 6 cm

Figure 47. #42 カラム精製

3-8 ベンジルクロリド (**22**) を用いたビフェニル (**18**) の Friedel-Crafts アシル化(#43)



#43 について、文献¹⁷を参考にし、まず撹拌子を備えた 25 mL ナスフラスコに Benzyl Chloride **22** (86.2 mg, 0.68 mmol)、ビフェニル **18** (101.6 mg, 0.66 mmol)、dry CH_2Cl_2 (1 mL) を加えた後、 FeCl_3 (4.0 mg, 0.024 mmol) を加え、室温で 5 分間撹拌した。撹拌後さらに 40 °C で 24 時間加熱還流を行った。還流 29 時間後、反応が完全に進行していなかった為 dry CH_2Cl_2 (1 mL)、 FeCl_3 (30.7 mg, 0.18 mmol) 追加した。還流 48 時間後還流を終了し、室温に戻した後、塩化メチレン 5×3 mL で抽出、飽和 NaHCO_3 水溶液 10 mL で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥したがこの時に黒色のコロイドが発生。再度和 NaHCO_3 水溶液 10 mL で洗浄、 MgSO_4 で乾燥し綿栓ろ過して得た液体をエバポレーターで溶媒を留去して赤色オイルを 130 mg 得た

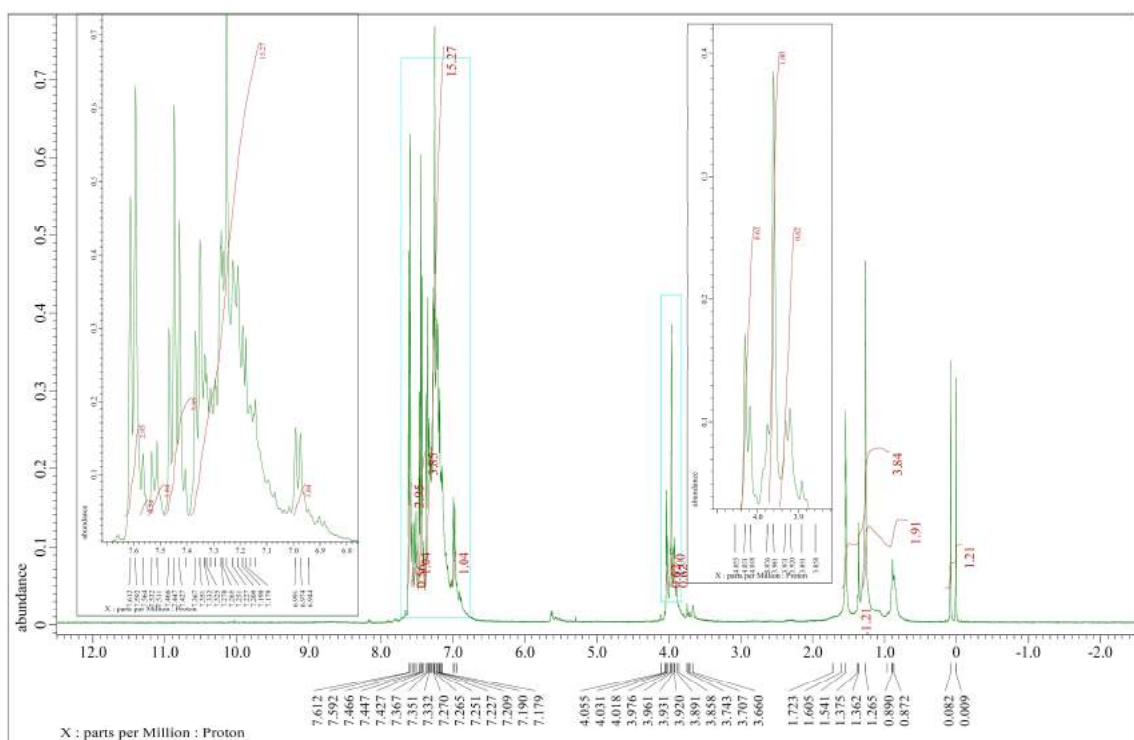


Figure 48. #43 crude ^1H NMR (400MHz, CDCl_3)

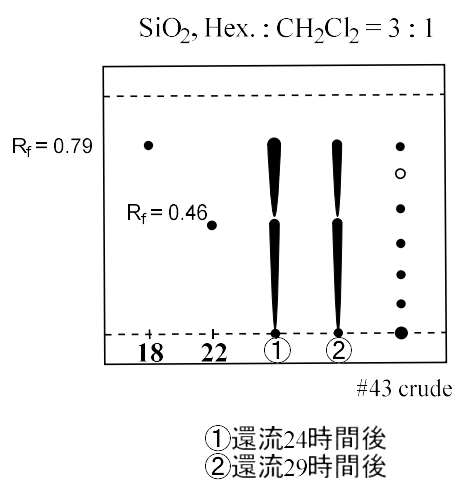
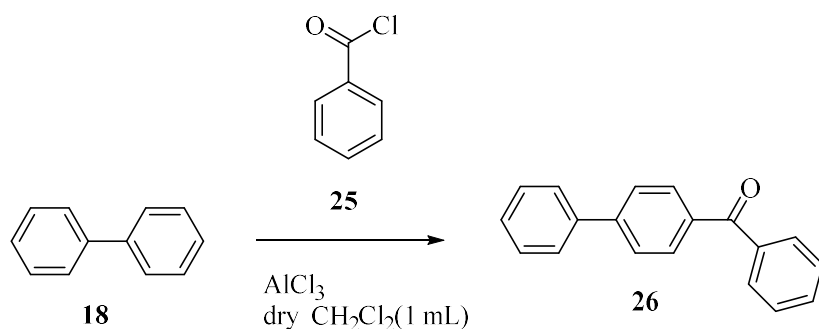


Figure 49. #43 TLC 分析

3-9 安息香酸クロリド (**22**) を用いたビフェニル (**18**) の Friedel-Crafts アシル化(#44)



#44 について、文献¹⁷を参考にし、まず撹拌子を備えた 25 mL ナスフラスコにビフェニル **18** (104.9 mg, 0.68 mmol)、dry CH_2Cl_2 (1 mL)、Benzoyl Chloride **25** (106.7 mg, 0.75 mmol) を投入した。これを 0°C に冷却しここに AlCl_3 (24.7 mg, 0.18 mmol) を乳鉢ですり潰した後に投入した。投入後 40°C で 26 時間還流した。還流後、水でクエンチ、塩化メチレン 10 mL で抽出、水層に生成物が残っていた為 NaCl を加え、再度塩化メチレン、酢酸エチル 10 mL で抽出、飽和 NaHCO_3 水溶液 10 mL で洗浄、 Mg_2SO_4 で乾燥、綿栓ろ過して得た液体をエバポレーターで溶媒を留去し結果粗生成物として白色オイルを 123 mg 得た。

カラム精製 (Hexane : CH_2Cl_2 : = 4 : 1) を行った所、fr.4 に淡黄色結晶を合わせて 13.1 mg 得られた。こ目的物である文献値¹⁸に近いピークが 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz)、7.85 (d, $J = 8.0$ Hz) に現れた。

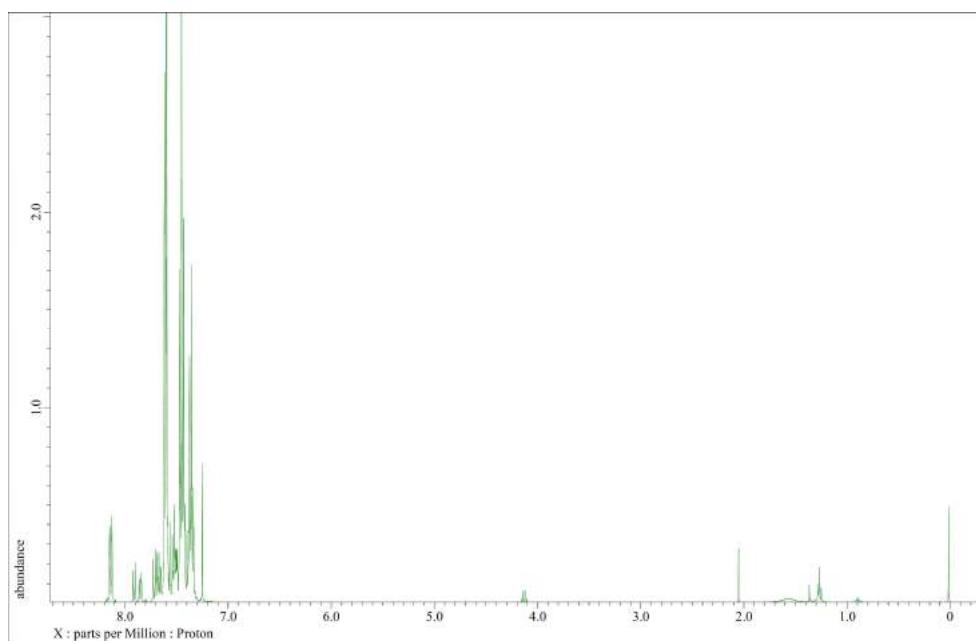


Figure 50. #44 crude ^1H NMR (400MHz, CDCl_3)

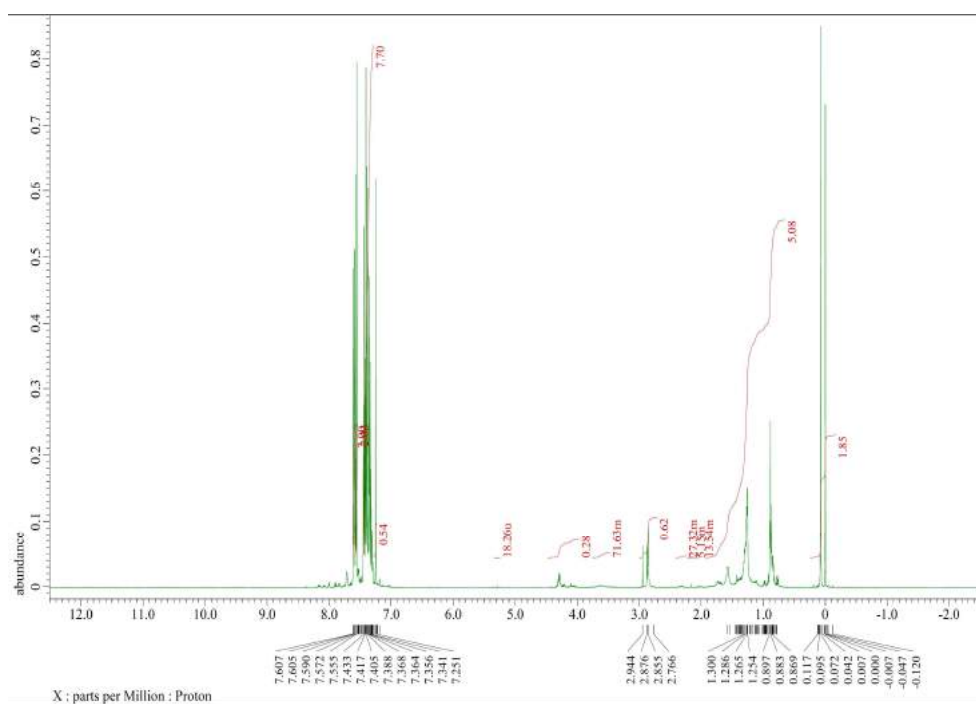


Figure 51. #44 fr:4 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3)

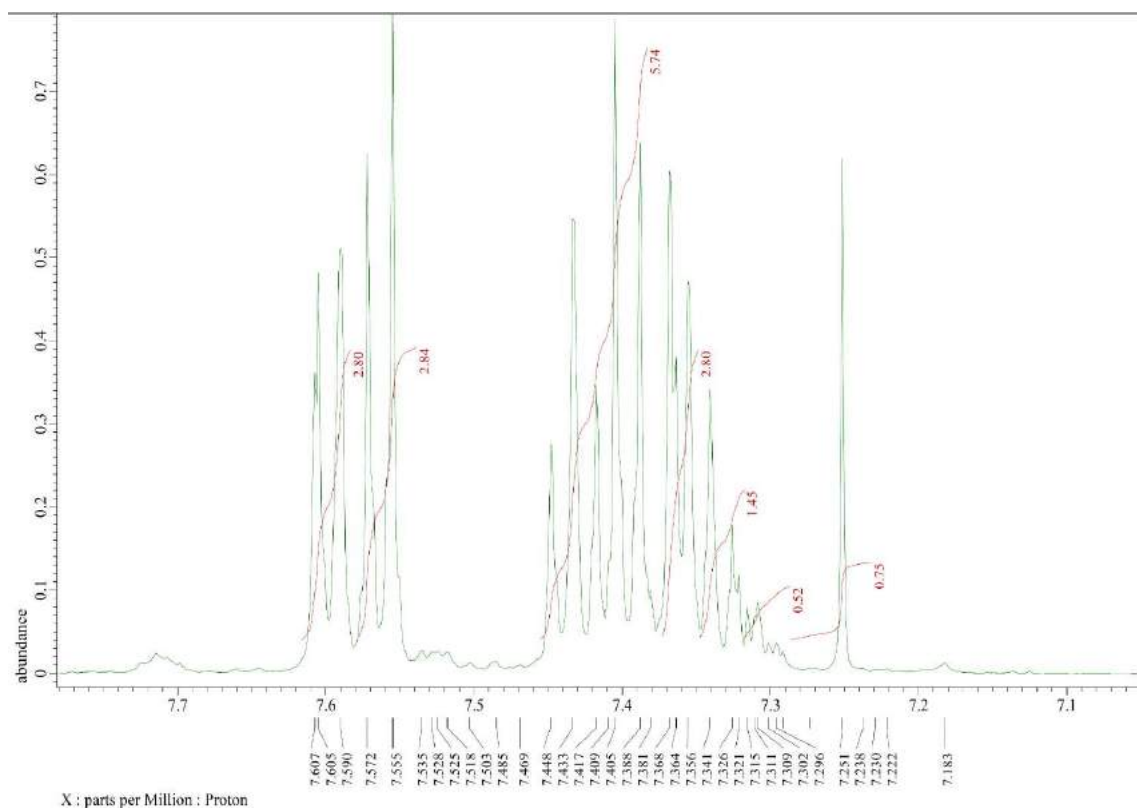


Figure 52. #44 fr.4 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 拡大

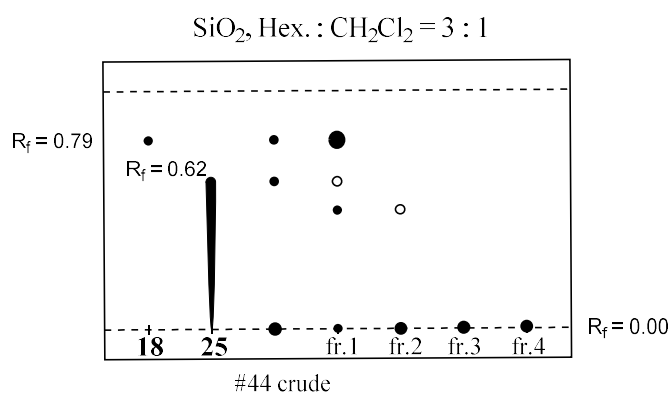
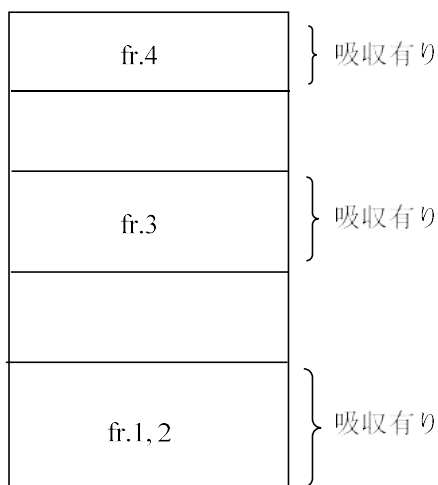


Figure 53. #44 TLC 分析

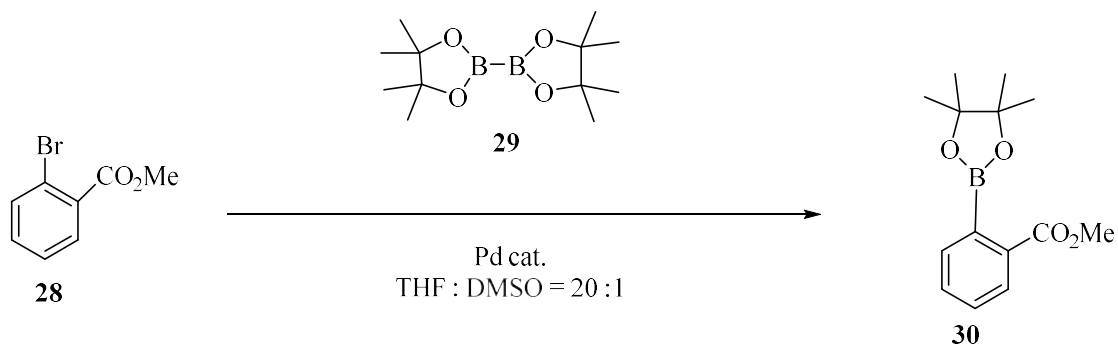
カラム精製(SiO₂, Hex.: CH₂Cl₂ = 4 : 1)



内径 1 cm, 高さ 15 cm

Figure 54. #44 カラム精製

3-10 鈴木カップリングによる合成(#45, 46)



#46 について、文献¹⁹を参考にし、まずは器具を 100 °C の乾燥炉で乾燥させたのちに熱い状態で器具の接続部にグリースを塗り、穴にラップを巻き Ar を器具内に充満させた。セプタムラバーを付け、攪拌子を備えた 25 mL ニロナスフラスコに Methyl 2-Bromobenzoate **28** (130 mg, 0.60 mmol)、Bis(pinacolato)diboron **29** (123.3 mg, 0.49 mmol)、potassium acetate (130.7 mg, 1.33 mmol)、あらかじめアルゴン置換をし個包装し冷凍庫で保管しておいた [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) Dichloride Dichloromethane Adduct (16 mg, 0.019 mmol) を投入し、Ar 置換した。ニロフラスコのセプタムラバーから THF 4 mL、DMSO 0.2 mL 加え 80 °C で 5 時間攪拌した。攪拌後、氷水でクエンチ、塩化メチレン 10 mL×2 回で抽出、飽和 NaHCO₃ 水溶液 10 mL で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥、綿栓ろ過して得た液体をエバポレ

ーターで溶媒を留去し結果粗生成物として黒色オイルを 169.2 mg 得た。

カラム精製 (Hexane : CH₂Cl₂ = 1 : 1) を行った所、fr.8 に目的物の含まれると考えられる黄色オイルを合わせて 60.2 mg 得た。

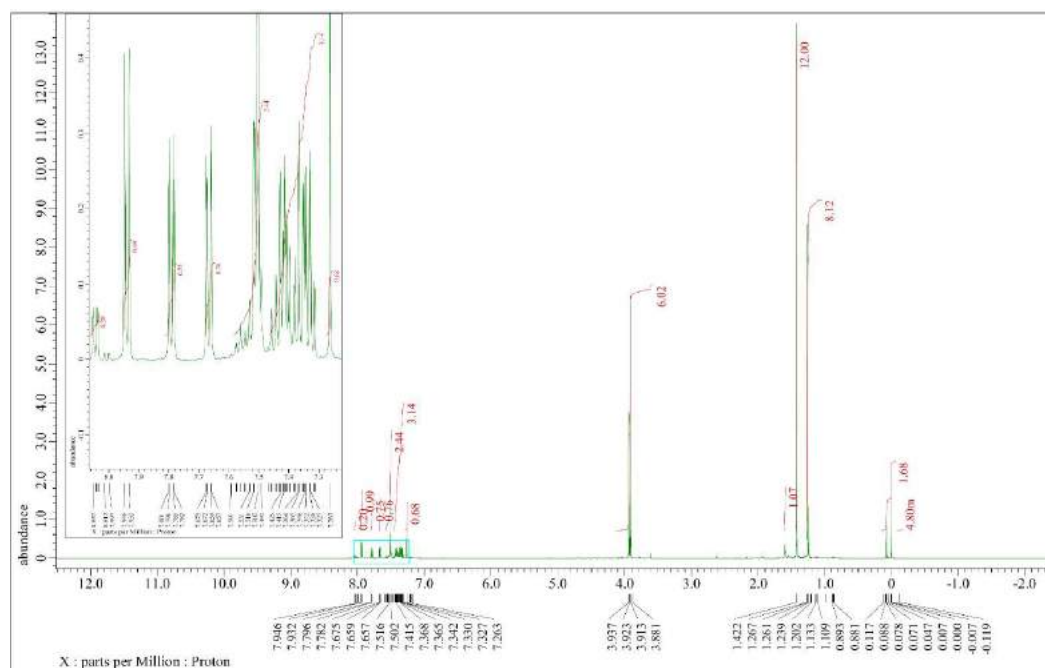


Figure 55. #46 ¹HNMR (500MHz, CDCl₃)

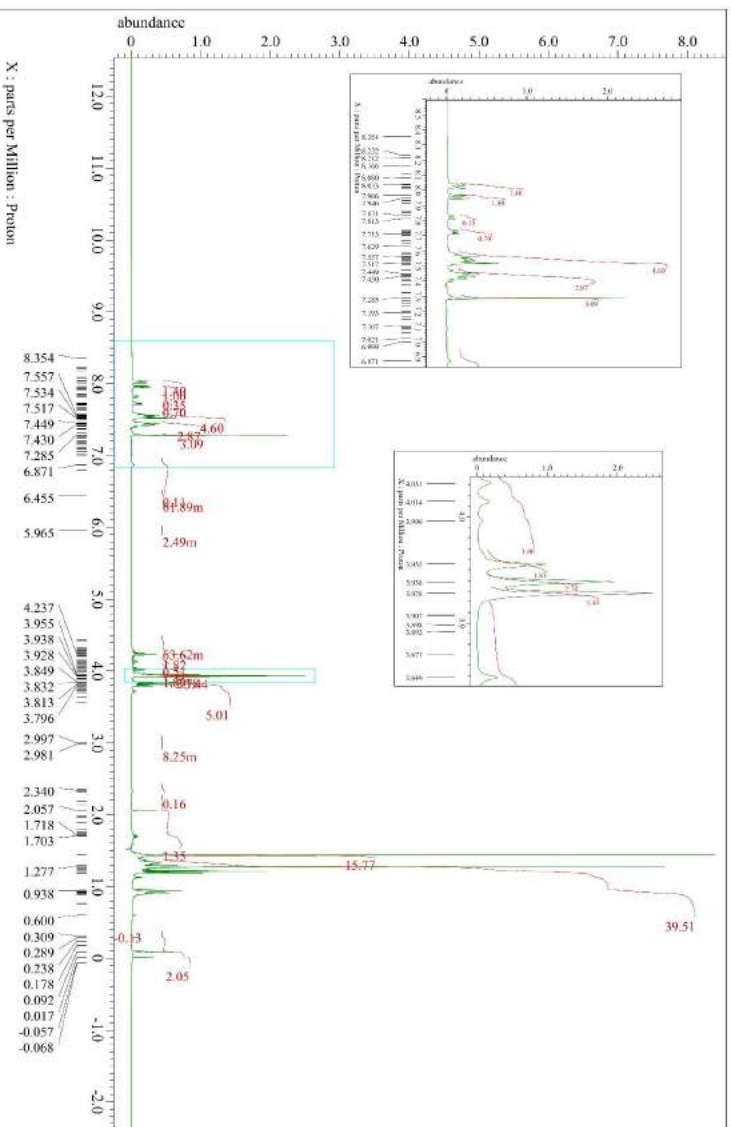


Figure 56. #46 ^1H NMR fr:8 (500MHz, CDCl_3)

SiO_2 , Hex.: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 2$

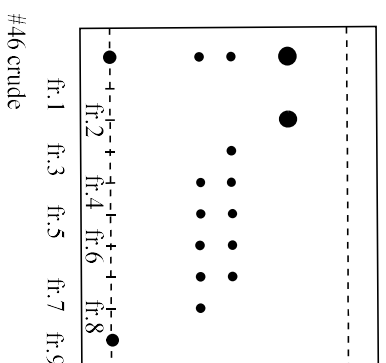
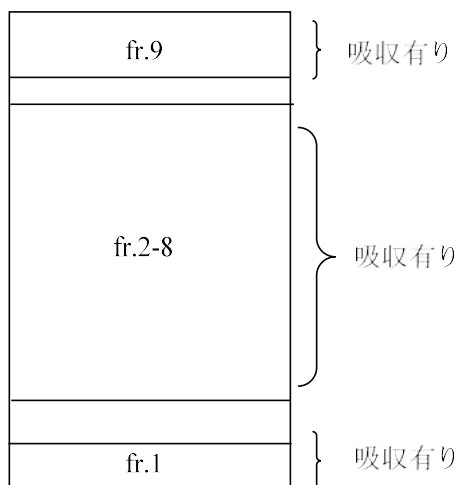


Figure 57. #46 TLC 分析

カラム精製(SiO_2 , Hex.: CH_2Cl_2 =1:1)



内径 1 cm, 高さ 15 cm

Figure 58. #46 カラム精製

参考文献

- 1) Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2413.
- 2) Eliasson, B.; Johnels, D.; Sethson, I.; Edlund, U.; Müllen, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 897.
- 3) Olah, G. A.; Stayal, J. S.; Acencio, G.; Liang, G.; Forsyth, D. A.; Mateescu, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6299.
- 4) Laali, K. K.; Okazaki, T.; Galembeck, S. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 621.
- 5) Okazaki, T.; Matsunaga, T.; Kitagawa, T. *J. Phys. Org. Chem.* **2019**, e3998/1-8.
- 6) Kailass, K.; Sadvski, O.; Capello, M.; Kang, Y.; Fleming, J.; Hansh, S.; Beharry, A. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 8433.
- 7) Li, J.; Zheng, Y.; Liao, Y.; Li, Y. *US2013/0072488 A1*.
- 8) Scheifele, H. J.; Detar, D. F. *Org. Synth.* **1963**, 4, 34.
- 9) Deng, X.; Mani, N. S. *Green Chem.* **2006**, 8, 835.
- 10) 山本(H20 修了)#93,#94,#152
- 11) Man, E. H.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 397-403.
- 12) Adams, R.; Noller, C. R. *Org. Synth.* **1925**, 5, 17.
- 13) Bosch, A.; Brown, R. K. *Can. J. Chem.* **1968**, 46, 715.
- 14) 出島#54
- 15) Amin, Z.; Abdol, H-R.; Leila, K. *Tetrahedron Letters*. **2008**, 49, 6715.
- 16) Olah, G-A.; Kobayashi, S.; Tashiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 21, 7448.

- 17) Rathore, R.; Burns, L. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4071.
- 18) Wang, L.; Wang, Z-X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4335.
- 19) Koike, T.; Yoshikawa, M.; Ando, K-H.; Farnaby, W. Nishi, T.; Watanabe, E.; Yano, J.; Miyamoto, J.; Kondo, S.; Ishii, T.; Kuroita, T. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 12228.
- 20) Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals. 4th, Butterworth-Heinemann*, **1996**, 176.

謝辞

本研究を行うにあたり、最後までご指導賜った岡崎隆男教授、北川敏一教授に厚く御礼申し上げます。さらに、有機機能化学研究室でお世話になった皆様に深く感謝いたします。