

モノ置換エンドーシクロペンタジエン 位置異性体のHPLCによる定量

熊谷隆至

(愛媛大学教育学部化学教室)

(平成3年10月11日受理)

Determination of Regioisomers of Monosubstituted *endo*-Dicyclopentadiene by HPLC

Takashi KUMAGAI

School of Chemistry, Faculty of Education, Ehime University

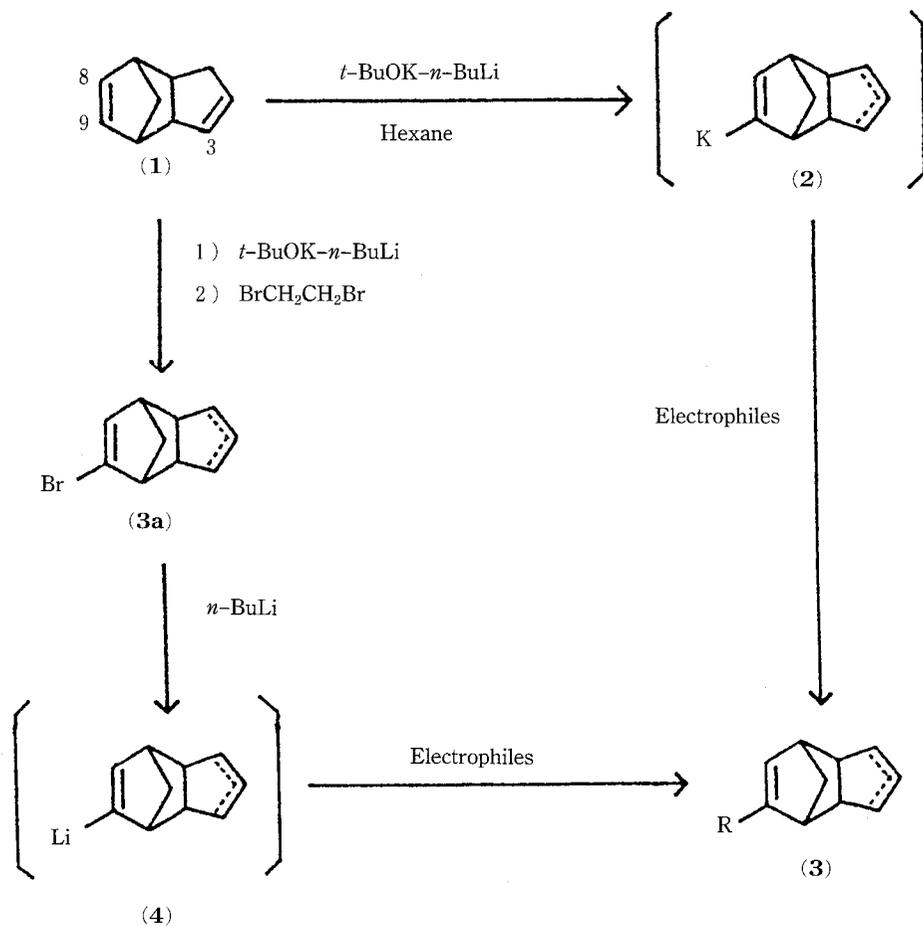
(Received 1991)

A mixture of 8- and 9-monosubstituted *endo*-dicyclopentadienes was given by the reaction of potassium intermediate with electrophiles; potassium intermediate having been obtained by metallation of *endo*-dicyclopentadiene with a base complex, *t*-BuOK-*n*-BuLi. In the present study, the composition ratio of regioisomers was determined by HPLC by changing the ratios of dicyclopentadiene to the base complex at 4 : 1, 2 : 1 and 1 : 1, respectively. It was found that as the ratio of dicyclopentadiene increases the ratio of 9-substituted compound in the mixture and its yields increase.

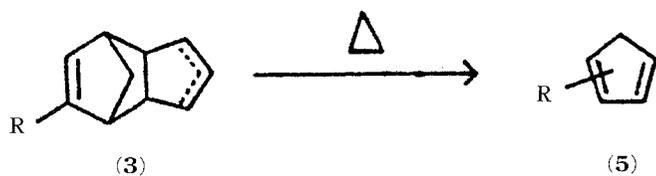
1. 緒 言

エンドーシクロペンタジエン (*endo*-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-3,8-diene) (1) は、熱分解により合成化学的に有用なシクロペンタジエンを生成することから、その前駆体として重要な化合物である。

モノ置換シクロペンタジエンの合成法についてはほとんど知られていなかったが、筆者らはメタル化を経る合成法について既に報告している¹⁾。これはシクロペンタジエン (1) にカリウム *t*-ブトキッド (*t*-BuOK)-*n*-ブチルリチウム (*n*-BuLi) 塩基錯体を作用させポタシオ化したのち、適当な求電子試薬を加えるというものである。また、求電子試薬に 1, 2 - ジブ



ロモエタンを用いた時に得られるブロモジシクロペンタジエン (3a) を $n\text{-BuLi}$ でリチオ化したのち、求電子試薬を反応させても同様にモノ置換ジシクロペンタジエン (3) が得られることも明らかにしている。プロモ体 (3a) は50 g程度でスケールで合成可能であり、ジシクロペンタジエンのメタル化における重要な中間体となりうるものである。このようにして得られるモノ置換ジシクロペンタジエン (3) は、熱分解によりモノ置換シクロペンタジエン (5) を生成すると考えられ、合成化学的に興味ある化合物であるといえる。



この $t\text{-BuOK-n-BuLi}$ 塩基錯体を用いる方法によって得られるモノ置換ジシクロペンタジエン (3) は、8位および9位位置異性体の混合物である。ジシクロ

ペンタジエン (1) と塩基錯体の比を 2 : 1 にした時に生成するプロモ体 (3a) の 8位と9位位置異性体の比は、400 MHz $^1\text{H-NMR}$ におけるオレフィンプロトンおよび1位の架橋プロトンの面積比より、1 : 2.4であると決定した。しかし、ジシクロペンタジエン (1) と塩基錯体の比を変えた場合の位置異性体比の変化についてはまだ明らかにされていない。また、他の求

電子試薬を用いた時の位置異性体比が、プロモ体 (**3a**) の場合と差違が見られるかについても興味ある問題である。そこで、ジシクロペンタジエン (**1**) と塩基錯体の比を 4 : 1 および 1 : 1 にした際に生成するプロモ体 (**3a**) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって分析し、その位置異性体比を求めた。また電子試薬にベンゾフェノン、ベンズアルデヒドを用い、ジシクロペンタジエン (**1**) と塩基錯体の比を変え、HPLC による付加体の位置異性体比、収率について検討したので、その結果もあわせて報告する。

2. 結果及び考察

t-BuOK-*n*-BuLi 塩基錯体を用いて合成したモノ置換ジシクロペンタジエン (**3**) を HPLC で分析するためには、位置異性体のピークの同定を行っておく必要がある。そこでまずプロモ体 (**3a**) からリチオ体 (**4**) を経由して各付加体 (**3**) を合成し、その生成物を HPLC によって分析することにした。この方法で得られるモノ置換体の異性体比は、原料であるプロモ体 (**3a**) の比とほぼ同じであると予想される事から、それぞれのピークの同定が可能であると期待される。そこで初めにこの原料に用いたプロモ体 (**3a**) を HPLC によって分析した。HPLC の検出器には紫外分光光度計 (UV) と示差屈折計 (RI) の 2 つを用い、同時に測定を行った。UV の波長は 254 nm に固定し、流速は 1.0 ml/min とした。クロマトグラム中のピーク面積はデータ処理装置のデータをそのまま用い、異性体比の算出等を行った。RI で検出されたクロマトグラム (Figure 1) では、ピーク I_a と II_a の比は 1 : 2.02 であり、先の報告¹¹⁾ の結果を考慮するとピーク I_a が 8 位異性体のものであり、ピーク II_a が 9 位異性体のものであると考えられる。この異性体比は報告値¹¹⁾ とは少し異なるが、これは使用したプロモ体

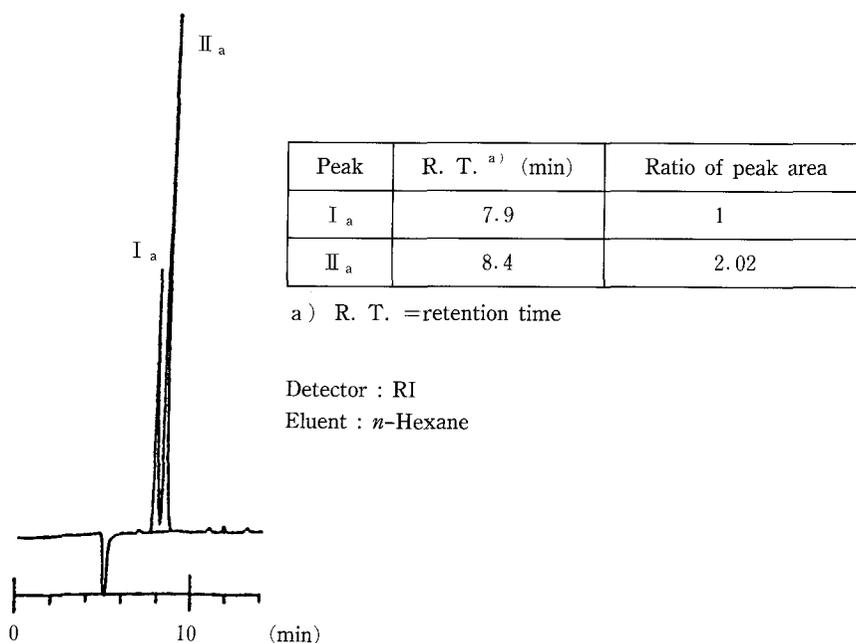


Figure 1. HPLC Chromatogram of Bromodicyclopentadienes (**3a**)

(3a) が合成してから半年以上経過したため、多少分解したものと考えられる。しかしながらピーク同定への影響はないものと思われる。

次にこのブロモ体 (3a) を用いてリチオ化したのち、求電子試薬としてベンゾフェノンに反応させ付加体を合成した。得られた生成物の HPLC による結果を Figure 2 に示した。このクロマトグラムには3つのピークが認められたが、このうちピーク II_b は保持時間より原料と

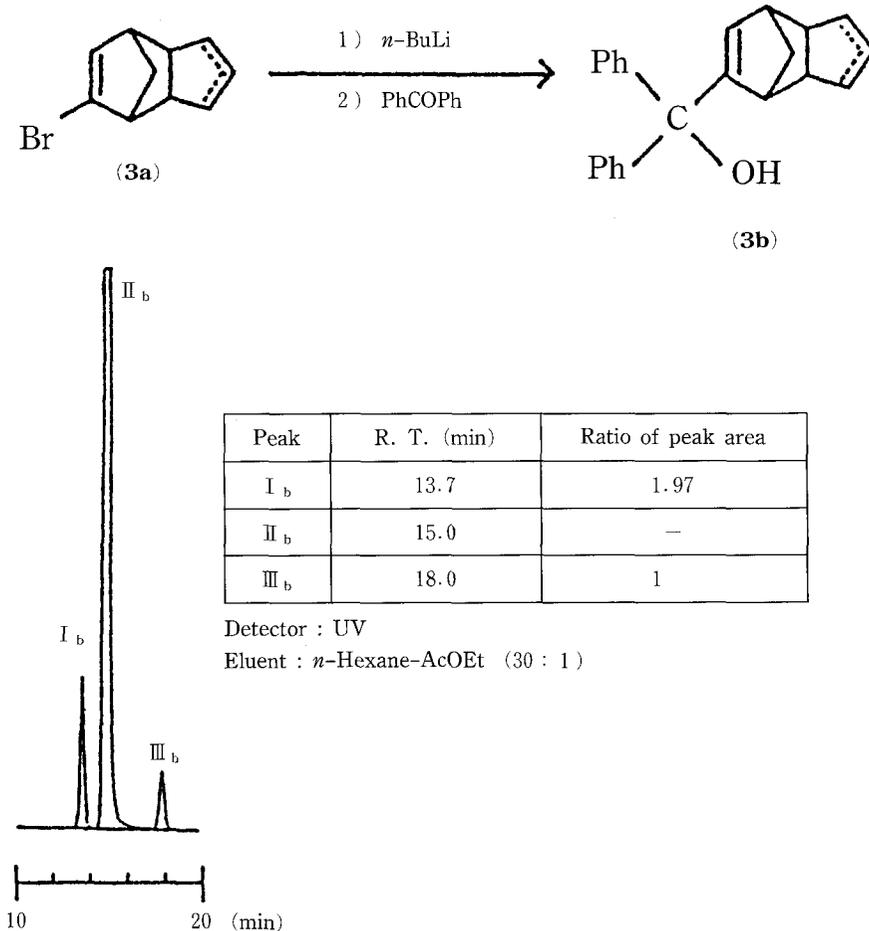


Figure 2. HPLC Chromatogram of Benzophenone Adducts (3b)

して使用したベンゾフェノンである。ピーク I_b と III_b の面積比は 1.97 : 1 であり、8 位と 9 位位置異性体の吸光係数にはほとんど差がないものと考えられることから、その面積比は異性体に等しいと思われる。このことは RI で求めた結果からも確かめられた。このベンゾフェノン付加体 (3b) の異性体比はブロモ体 (3a) のものと大きな差がないことから、ピーク I_b が 9 位異性体のものであり、ピーク III_b が 8 位異性体のものであると判断した。8 位異性体と 9 位異性体の溶出ピークの順序の逆転が見られるのも興味深い。ここでジシクロペンタジエン (1) からこのベンゾフェノン付加体 (3b) を合成する時に問題になるのが収率である。HPLC の結果から明らかのように、付加体 (3b) とベンゾフェノンをシリカゲルカラムクロ

マトグラフィーで完全に分離することは困難である。しかし RI のピーク面積はそれぞれ成分のモル比と一致する²⁾ことから、ピーク面積を利用する収率の推定は可能と考えられる。この事を確認するために、単離して再結晶したベンゾフェノン付加体 (3b) とベンゾフェノンを等量混合したものを HPLC で分析したところ、その RI におけるピーク面積比は混合モル比と完全に一致した。そこで収率は RI を用いて計算し、位置異性体の比はベースラインの安定した UV の結果から求めることにした。なおこの方法によって求められた収率は91%であった。

次に求電子試薬にベンズアルデヒドを用いて反応を行ったところ、91%の収率でベンズアルデヒド付加体 (3c) を単離した。この付加体 (3c) を HPLC で分析したところ、クロマトグラムには Figure 3 に示すように保持時間の接近した3本のピークが検出された。このうち保

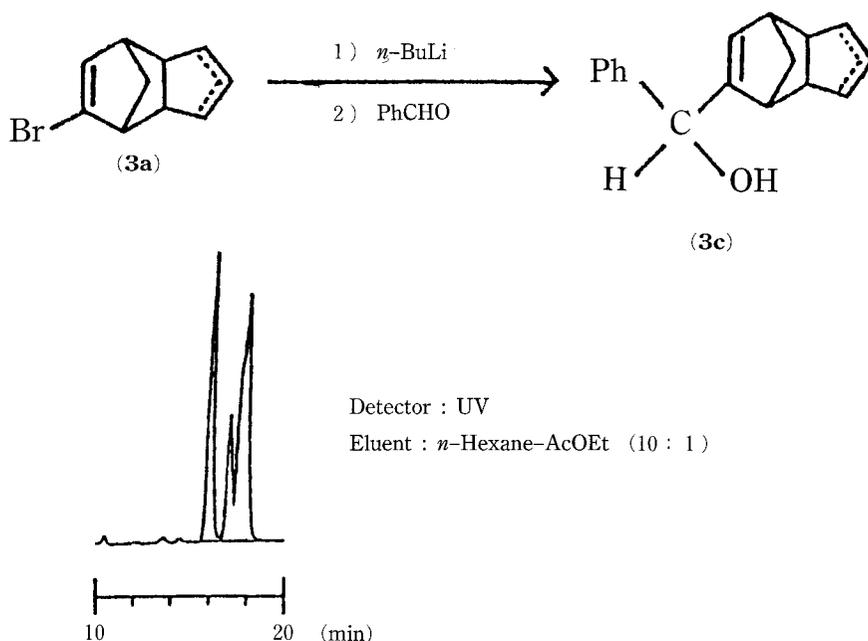


Figure 3. HPLC Chromatogram of Benzaldehyde Adducts (3c)

持時間の最も長いピークは明らかに2本のピークが重なりあっているのが見られる。この分析結果より、これらのピークを完全に分離することは困難であると考えられた。この理由としては、ベンズアルデヒド付加体 (3c) にはキラル中心が存在するためジアステレオマーによる4本のピークが検出されたものと思われる。そこでキラル中心をなくすために、位置異性体の比は変化しないと考えられる活性二酸化マンガンによる酸化反応を行うことにした。酸化生成物 (3d) のクロマトグラムを Figure 4 に示した。酸化生成物 (3d) のクロマトグラムのピーク面積は2.18 : 1であり、ブromo体 (3a) の比よりは多少大きい。これは2つの異性体の反応性が若干異なるためであると思われた。しかしその比を求めるのに影響を与えるほど大きいものではないと考えられる。また、RI より得られた異性体比も UV のものとほぼ同じであった。これらの検討結果より、ピーク I_d が9位異性体のものであり、ピーク II_d が8位異性体

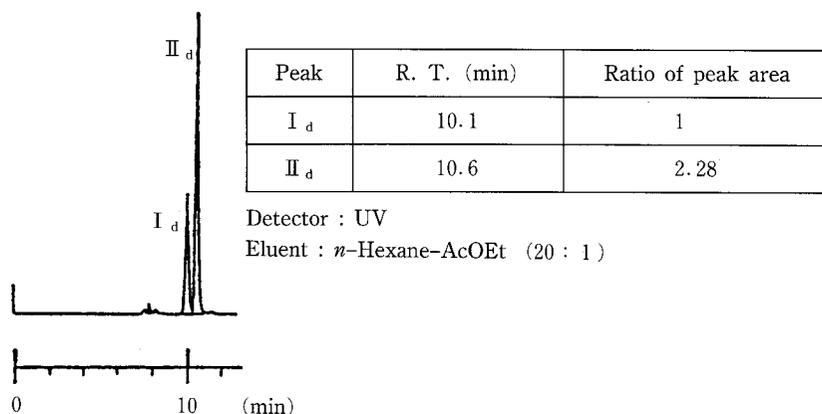
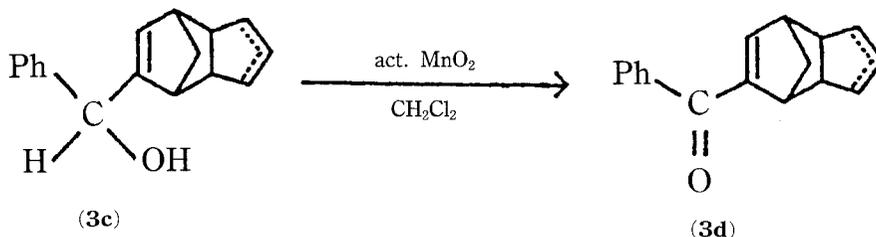


Figure 4. HPLC Chromatogram of Benzoyldicyclopentadienes (3d)

のものであると推定した。

このようにベンゾフェノン付加体 (3b), ベンズアルデヒド付加体 (3c) と原料のプロモ体 (3a) の異性体比とは完全には一致しなかったが, 近い値を示し, これらの実験事実から位置異性体のピークの同定を行った。

上述の実験結果を確認するために, 求電子試薬としてシクロヘキサノン, 二硫化ジフェニルを用いて同様に反応を試みた。付加体 (3e), (3f) の収率はそれぞれ66, 89%であった。それらの反応生成物のクロマトグラムを Figure 5, 6 に示した。シクロヘキサノン付加体 (3e), チオフェニルジシクロペンタジエン (3f) と位置異性体の比はやはり原料のプロモ体 (3a) の比とは完全には一致しないものの, 非常に近い値を示した。従ってこのプロモ体 (3a) を原料とするリチオ化では, 異性化反応はほとんど起こらないものと考えられ, 先に述べたピークの同定は正しいものと思われる。なお, チオフェニルジシクロペンタジエン (3f) のクロマトグラム中のピーク I_f は, 保持時間より求電子試薬として用いた二硫化ジフェニルである。

次に *t*-BuOK-*n*-BuLi 塩基錯体を用いたメタル化によるモノ置換ジシクロペンタジエン (3) の合成を行った。ここでは塩基錯体の量は一定にしてジシクロペンタジエンの量を変えて反応を行った。実験方法はヘキサン中 5 mmol の塩基錯体を生成させ, そこにそれぞれ 5, 10, 20 mmol に相当するジシクロペンタジエン (1) を加え, 氷冷下 5 時間かくはん後, 求電子試薬を反応させるというものである。

t-BuOK のヘキサン懸濁溶液に *n*-BuLi のヘキサン溶液を滴下すると, やがて溶液はクリーム色となる。さらにジシクロペンタジエン (1) を加えると褐色がかった黄色となるが, ジシ

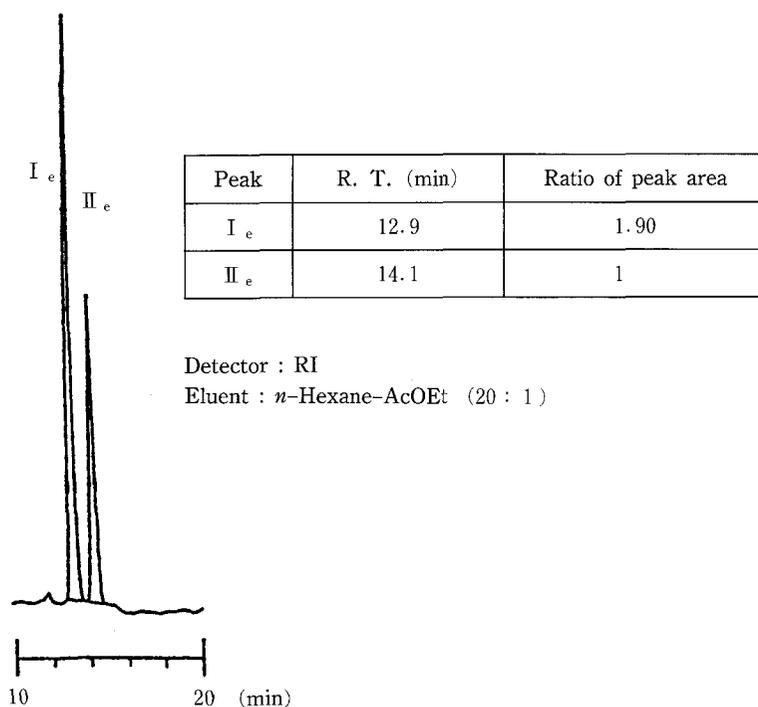
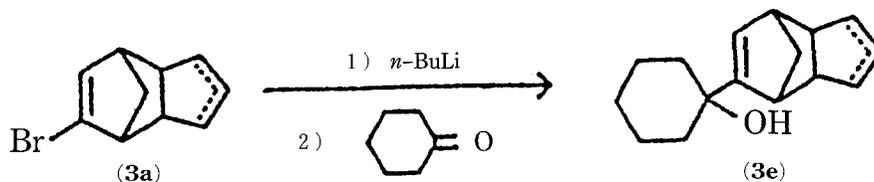


Figure 5. HPLC Chromatogram of Cyclohexanone adducts (3e)

クロペンタジエン (1) の量が多い程褐色の濃くなる傾向が認められた。

まず求電子試薬に 1, 2 - ジプロモエタンを用いて反応させた。既にジシクロペンタジエン (1) と塩基錯体の比が 2 : 1 のものについてはその結果が明らかになっているので¹¹⁾、ここではその比が 4 : 1, 1 : 1 のものについて検討を行った。メタル化されたジシクロペンタジエン (2) に 1, 2 - ジプロモエタンを加えると、反応溶液は黄色を呈した。常法処理後の生成物のクロマトグラムから求めた結果を Table I に示した。TLC 上プロモ体 (3a) と原料のジシクロペンタジエン (1) の R_f 値は非常に近く、完全に分離することは不可能であるため、収率

Table I. Ratio of Regioisomers of Bromodicyclopentadiene (3a)

| DCPD ^{a)} : Base | Yield (%) | 8-sub : 9-sub ^{b)} |
|---------------------------|-----------|-----------------------------|
| 4 : 1 | 86 | 1 : 2.58 |
| 2 : 1 ^{c)} | 62 | 1 : 2.4 |
| 1 : 1 | 43 | 1 : 2.17 |

a) DCPD=dicyclopentadiene

b) sub=substituted dicyclopentadiene

c) Ref. 1

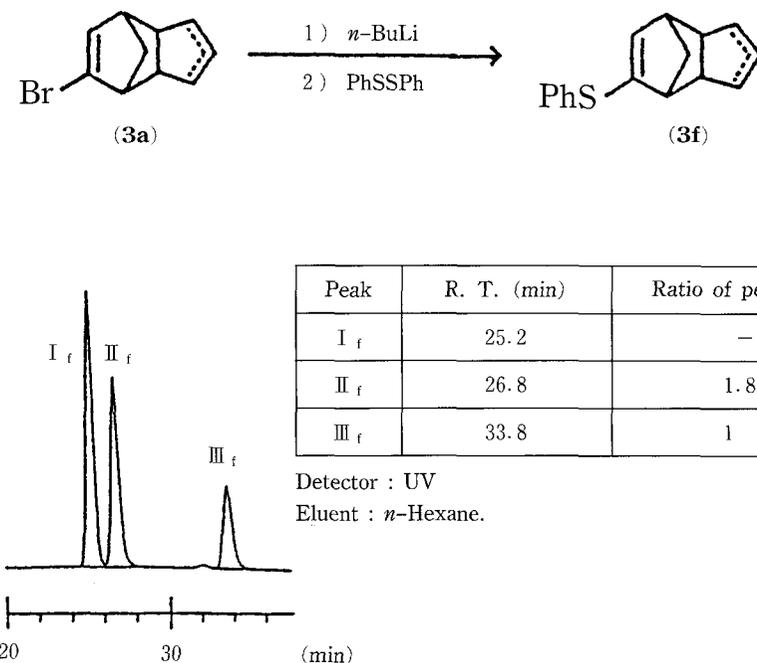


Figure 6. HPLC Chromatogram of Thiophenyldicyclopentadienes (3f)

は RI のピーク面積から計算した。

ベンゾフェノン、ベンズアルデヒドについても同様に実験を行った。反応溶液にベンゾフェノンの THF 溶液を加えると、緑青に変化しやがて黄色となり次第に褐色を帯びてきた。またベンズアルデヒドをポタシオ体に加えると鮮やかな赤色から黄色へと変化した。得られた生成物の分析結果をそれぞれ Table II, III に示した。なおベンズアルデヒド付加体の異性体比は先ほど述べたように酸化してから求めたものである。

これらの3つの結果より明らかのように、使用する求電子試薬によって収率はかなり異なるが、ジシクロペンタジエン (1) の割合が多くなるにしたがって収率が高くなり、また9位位置異性体の割合も多くなる傾向が見られる。これはジシクロペンタジエン (1) の割合の多い方が、塩基錯体が3位のオレフィンと9位に配位してより安定なメタル化がおこるためであると考えられる。また位置異性体の比率も、ジシクロペンタジエン

Table II. Ratio of Regioisomers of Benzophenone Adduct (3b)

| DCPD : Base | Yield (%) | 8-sub : 9-sub |
|-------------|-----------|---------------|
| 4 : 1 | 81 | 1 : 2.51 |
| 2 : 1 | 78 | 1 : 2.38 |
| 1 : 1 | 61 | 1 : 2.19 |

Table III. Ratio of Regioisomers of Benzaldehyde Adduct (3c)

| DCPD : Base | Yield (%) | 8-sub : 9-sub |
|-------------|-----------|---------------|
| 4 : 1 | 43 | 1 : 2.87 |
| 2 : 1 | 38 | 1 : 2.44 |
| 1 : 1 | 34 | 1 : 2.16 |

(1) と塩基錯体の比が等しい時にはほとんど同じである。従って求電子試薬の種類に関係なく、ジシクロペンタジエン (1) と塩基錯体のモル比によってメタル化される位置が決定されると思われる。他の付加体については今回検討していないが、8位と9位位置異性体の比はこれらとほぼ同じ結果になるものと推定できる。

これらのモノ置換ジシクロペンタジエン (3) を用いた合成への応用については現在検討中である。

最後に実験の一部を担当した当研究室の山本健一君に感謝します。また元素分析の測定をして頂いた愛媛大学機器分析センターの諸氏に謝意を表します。

3. 実験の部

ジシクロペンタジエンは市販品 (和光純薬, 化学用) を蒸留して使用した。カリウム *t*-ブトキシド (和光純薬, 化学用), 1, 2 - ジプロモエタン, ベンゾフェノン, ベンズアルデヒド (いずれも和光純薬, 一級) は市販品をそのまま使用した。1.6 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (Aldrich) は Gilman 法³¹ によって定量して使用した。ヘキサンは五酸化リン存在下蒸留したものに金属ナトリウムをいれて保存したものを, THF はジフェニルケチル (ベンゾフェノン-金属ナトリウム) より反応直前に蒸留したものをを用いた。

IR スペクトルの測定は日立215型赤外分光光度計を使用し, NMR スペクトルは日本電子 FX-100型核磁気共鳴吸収装置を用いて測定し, 化学シフトは TMS を内部標準として δ 値で表した。高分解能および低分解能質量スペクトルは日立M-80B型二重収束 GC 質量分析装置を使用した。HPLC は日本分光のポンプ (BIP- I), 紫外分光光度計 (UVIDEC- 100 -V), 示差屈折計 (RID- 300), データ処理装置 (DS-L 300) を用い, 分析カラムには日本分光 Finepak SIL を使用した。シリカゲルはシリカゲル60 (Merck, 70 - 230メッシュ) を, また TLC は TLC アルミシートシリカゲル60 F₂₅₄ (Merck) を 5 × 1 cm に切断後使用した。

モノ置換ジシクロペンタジエンの合成法については, ベンズアルデヒドを例にあげ, ジシクロペンタジエン (1) を出発物質とする実験方法を [実験 I], プロモジシクロペンタジエン (3a) から合成する方法を [実験 II] として記すことにする。ただし [実験 I] では, ジシクロペンタジエン (1) と塩基錯体の比を 2 : 1 にしたもののみを書くことにする。その他の化合物については物理データのみを示した。ただし 8 - および 9 - プロモジシクロペンタジエン (3a) のデータについては文献 1 を参照されたい。

8 - および 9 - (ヒドロキシフェニルメチル)ジシクロペンタジエン (ベンズアルデヒド付加体) (3c) : [実験 I] セプタムキャップ, 三方ロックを付し, 熱乾した25 ml 二頸フラスコに *t*-BuOK (0.595 g, 5.3 mmol), ヘキサン (2.5 ml) を入れ, 窒素気流中, 氷水浴にて冷却した。1.6 M *n*-BuLi ヘキサン溶液 (3.1 ml, 5 mmol) を注射筒を用いてゆっくり滴下し (滴下時間80秒), 10分かくはん後, ジシクロペンタジエン (1.35 ml, 10 mmol) を滴下して加えた (滴下時間90秒)。反応溶液は 0 °C で 5 時間かくはんし, ベンズアルデヒド (0.66 ml, 6.5 mmol) を滴下後 (滴下時間80秒), さらに30分かくはんした。エーテル 5 ml, ついで

水10 mlを加えて反応を終了させ、さらにエーテル10 mlを加え有機層を分離した。有機層は飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。生成物は濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル30 g, 溶離液 *n*-ヘキサン→*n*-ヘキサン-酢酸エチル30:1→20:1）で分離し、淡黄色油状のベンズアルデヒド付加体 (**3c**) 0.448 gを得た。収率46%。

〔実験Ⅱ〕セプタムキャップ、窒素の入った風船を取り付けた三方コックを付し、熱乾した25 ml 二頸フラスコにプロモジシクロペンタジエン (**3a**) (1.0 ml, 7.579 mmol), THF (4 ml)を入れ、-50~-55℃に冷却した（エタノールドライアイス）。1.6 M *n*-BuLi のヘキサン溶液 (4.2 ml, 6.82 mmol) を注射筒にて滴下（滴下時間150秒）したところ、約25分後白濁が認められた。さらに10分間かくはんしたのち、ベンズアルデヒド (1.15 ml, 11.369 mmol) を滴下した（滴下時間70秒）。ゆっくり室温まで温度をあげ、30分間反応させた。次いで飽和食塩水 (20 ml), エーテル (20 ml) を加え、二層に分離後エーテル層は硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル60 g, 溶離液 *n*-ヘキサン-酢酸エチル30:1→20:1）にて分離したところ、1.478 g のベンズアルデヒド付加体 (**3c**) を単離した。収率91%。IR (CCl₄) 3626, 1012, 700 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) 1.22-2.46 (6 H, *m*), 2.52-3.10 (2 H, *m*), 3.12-3.41 (1 H, *m*), 4.94-5.34 (1 H, *m*), 5.34-5.89 (3 H, *m*), 7.25, 7.26 (5 H, each *s*); MS *m/e* 238 (M⁺), 172. Anal. Calcd for C₁₇H₁₈O; C, 85.68; H, 7.61. Found; C, 85.41; H, 7.97.

8 - および **9** - (ヒドロキシジフェニルメチル)ジシクロペンタジエン（ベンゾフェノン付加体）(**3b**): 無色結晶。IR (CCl₄) 3350, 1169, 699 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) 1.41-2.40 (4 H, *m*), 2.70 (1 H, *bs*), 2.88-3.05 (3 H, *m*), 3.14-3.40 (1 H, *m*), 5.35-5.47 (1 H, *m*), 5.75 (2 H, *s-like*), 7.06-7.56 (10H, *m*); MS *m/e* 314 (M⁺). Anal. Calcd for C₂₃H₂₂O; C, 87.86; H, 7.05. Found; C, 87.85; H, 7.04.

8 - および **9** - (1'-ヒドロキシシクロヘキシル)ジシクロペンタジエン（シクロヘキサノン付加体）(**3e**): 無色油状物。IR (CCl₄) 3400, 1262, 1150 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) 1.08-1.88 (15H, *m*), 2.03-2.42 (1 H, *m*), 2.61-3.06 (2 H, *m*), 3.16-3.44 (1 H, *m*), 5.42-5.86 (3 H, *m*); HRMS Calcd for C₁₆H₂₂O *m/e* 230.1669, Found 230.1664.

8 - および **9** - チオフェニルジシクロペンタジエン (**3f**): 無色油状物。IR (CCl₄) 686 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) 1.34-2.50 (4 H, *m*), 2.59-3.07 (3 H, *m*), 3.20-3.45 (1 H, *m*), 5.40-5.98 (3 H, *m*), 7.10-7.60 (5 H, *m*); HRMS Calcd for C₁₆H₁₆S *m/e* 240.0972, Found 240.0973.

8 - および **9** - ベンゾイルジシクロペンタジエン (**3d**): 塩化カルシウム乾燥管を付した100 ml なす型フラスコに、ベンズアルデヒド付加体 (**3c**) (415 mg, 1.741 mmol), 塩化メチレン16 ml, および二酸化マンガン5.0 gを加え、室温で4時間激しくかくはんした。TLC上で原料消失確認後、セライトを用いて濾過し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル30 g, 溶離液 *n*-ヘキサン-酢酸エチル60:1）で分離したところ、無色結晶のベンゾイルジシクロペンタジエン (**3b**) を338 mg 単離した。収率82%。エタノールより再結晶した。IR (CCl₄) 1644, 1352, 1274, 920, 695 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) 1.41-2.47 (5 H, *m*), 2.72-3.65 (3 H, *m*), 5.31-5.76 (2 H, *m*), 6.56-6.90 (1 H, *m*), 7.21-7.82 (5 H, *m*); MS *m/e* 236 (M⁺), 171, 105. Anal. Calcd for C₁₂H₁₆O

; C, 86.40 ; H, 6.83. Found : C, 86.65 ; H, 6.98.

参 考 文 献

- 1) T. Kumagai, M. Aga, K. Okada, and M. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 1428 (1991).
- 2) 日本分析化学会関東支部編, “高速液体クロマトグラフ分析”, 産業図書 (1982) p. 65.
- 3) H. Gilman and F. K. Cartledge, *J. Organometal. Chem.*, **2**, 447 (1964).