

—総説—

光化学反応を利用する新規炭素-酸素 及び炭素-炭素結合形成反応に関する研究

崔 蕾, 伊藤 彰近*

要約：近年、有機合成化学の分野においては、「ヒトと環境に優しい化学技術」いわゆる「グリーンケミストリー」の概念を念頭において研究を進めることが必要不可欠となっている。特に化学反応へのエネルギー供給は、「グリーンケミストリー」を実践する際に重要なファクターの一つである。「光」は質量がなく、反応後も副産物を出さない特長を有する非常に優れた試薬として考えることができる。本研究では環境負荷低減を目指し、試薬としての「光」を利用した新規炭素-酸素及び炭素-炭素結合形成反応の開発を行った。その結果、光化学反応を用いたジェミナルジヒドロペルオキシドの新規合成法の開発、光酸素酸化を利用したワンポットエポキシ化反応の開発、及びフルオラスケミストリーに基づく新規反応の開発に成功した。

索引用語：光化学、有機分子触媒

Development of Novel C-O and C-C Bond-forming Photochemical Reactions

Lei CUI, Akichika ITOH*

Abstract: Recently, environmentally friendly chemical technologies, classified under 'green chemistry,' have been the focus of increased attention. It is imperative for us to consider environmental concerns. Among others, energy supply for reactions is a significant factor in practical applications. Light is an important factor in many reactions; therefore, it can be described as a type of reagent. Because this clean reagent leaves behind no residue and has neither shape nor weight, it is an important component in examinations of environmentally benign processes. In this paper, we report our recent work using light as a reagent in reactions. As a result, we have developed a series of reactions driven by light.

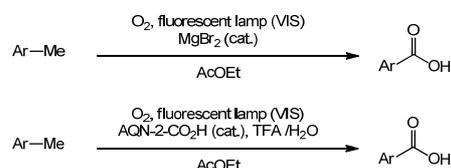
Key phrases: Photochemical Reaction, Organocatalyst

1. 緒言

「光」は質量がなく、反応後も副産物を出さない特長を有する、非常に優れた試薬として考えることができる。光エネルギーを効率的に化学反応へ変換するために光増感剤を用いる方法が広く研究されている。これまで主として用いられてきた遷移金属触媒に対し、有機分子触媒は一般に金属触媒に比べ安価で、廃棄物の毒性が低いものが多いことから注目を集めている。

当研究室では光と分子状酸素を用いる光酸素酸化について検討を行っており、一般的に酸化されにくい芳香環上メチル基は触媒量の臭化マグネシウム存在下、対応するカルボン酸へ収率良く酸化されることを見出した。さらに、臭化マグネシウムの代わりに有機分子光触媒であるアン

トラキノン類を用いたときも同様に高収率でカルボン酸類を得ることに成功した (Scheme 1)。¹⁾



Scheme 1.1

光化学反応の発展空間は非常に広いと考えられるが、「光」を試薬として用いたメタルフリーな反応は限られており、検討の余地がある興味深い分野である。そこで、以下の目的を念頭に置き、光化学反応に基づく新規反応の開発検討を行うこととした。

i) 環状ペルオキシド化合物の重要な中間体として注目されているジェミナルジヒドロペルオキシド (*gem*-dihydroperoxide: *gem*-DHP)の環境負荷低減合成法の開発

ii) フルオラス化合物の光化学反応における展開検討

2. ジェミナルジヒドロペルオキシドの新規合成法の開発

2.1. 過酸化水素によるジェミナルジヒドロペルオキシドの簡便無触媒合成

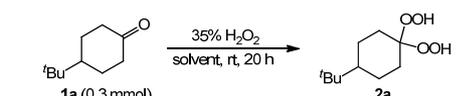
アーテミスニンが多剤耐性マラリアにも有効な天然物である。²⁾その活性部位はエンドペルオキシド構造であると考えられており、また様々な環状ペルオキシド構造を有する化合物の抗マラリア作用が確認されている。このような背景の中、環状ペルオキシド化合物の重要な中間体である *gem*-DHP が近年注目を集めており、その合成法について多くの検討がなされている。³⁾*gem*-DHP はケトンやアルデヒドをジヒドロペルオキシ化して合成するのが一般的であるが、これまでに報告されている合成法のほとんどが高濃度の過酸化水素が必要、或いは強酸や重金属などの触媒が必要であるという問題点を有している。そこで、より簡便な方法を目指し、まず過酸化水素を用いる *gem*-DHP の無触媒合成を検討した。

一般に過酸化水素による酸化は、溶媒の影響が非常に大きいことが知られている。⁴⁾そこでまず溶媒検討を行った (Table 2.1)。調査基質として 4-*tert*-butylcyclohexanone (**1a**) を 0.3 mmol 用い、アルゴン雰囲気中各種溶媒 (3 mL) に 35% 過酸化水素水を加え、室温にて攪拌した。調査した内、メタノール、ジクロロメタンでは収率が低く (entries 1 and 2)、ジエチルエーテル、トルエンでは中程度の収率で目的の *gem*-DHP が得られた (entries 3 and 4)。さらに、酢酸エチル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトニトリル、イソプロパノールでは良好な収率で *gem*-DHP を得ることができた (entries 5 - 8)。調査した溶媒の中では特に 1,2-dimethoxyethane (DME) が最も高収率で目的物を与えることが分かった (entry 9)。一般に極性溶媒は良い収率を示しており、また、溶媒の酸性度も大きく反応に影響していること、及び水素結合能が高い溶媒ほど効率良く *gem*-DHP を与えていることが分かる。さらに entry 9 から 11 は過酸化水素の当量について検討した結果を示すが、反応を速やかに進行させるためには 5 当量の過酸化水素が必要であることが分かった。

以上の最適化の結果をもとに一般化の検討を行った (Table 2.2)。一般的な六員環ケトンを経験に用いた場合は、高収率で対応する *gem*-DHP を得ることができた (entries 1 - 4)。2-Methylcyclohexanone (**1e**) では立体障害のため、中程度の収率となった (entry 5)。また、その他の環状ケトンおよび直鎖の脂肪族ケトンにおいても反応はスムーズに進行し、いずれも良好な結果を与えることが分かった

(entries 6 - 10)。次にアルデヒド、芳香族ケトンについて検討を行ったところ、芳香族アルデヒドでは良好な収率で *gem*-DHP を得ることができたが、脂肪族アルデヒドでは *gem*-DHP ではなくヒドロキシヒドロペルオキシドが生成することが分かった (entries 11, 12)。また、芳香族ケトンの一つであるアセトフェノン (**1m**) は反応性が低く対応する *gem*-DHP は低収率だった (entry 13)。

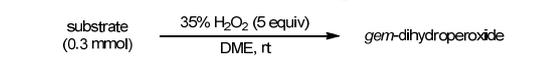
Table 2.1 Study of reaction conditions



entry	solvent	H ₂ O ₂ (equiv)	yield ^{a)}
1	MeOH	5	21
2	CH ₂ Cl ₂	5	24
3	Et ₂ O	5	49
4	toluene	5	59
5	AcOEt	5	80
6	<i>t</i> BuOMe	5	82
7	MeCN	5	85
8	<i>i</i> PrOH	5	87
9	DME	5	100
10	DME	4	92
11	DME	3	64

^{a)} ¹H NMR yields.

Table 2.2 Syntheses of *gem*-dihydroperoxides

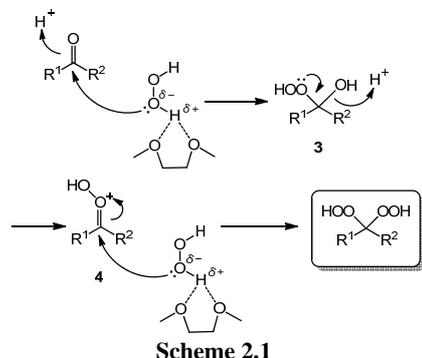


entry	substrate	time (h)	product	yield ^{a)}
1	1a R = 4- <i>t</i> Bu	20	2a	99
2	1b R = H	10	2b	73
3	1c R = 4-Me	10	2c	90
4	1d R = 3-Me	15	2d	89
5	1e R = 2-Me	15	2e	65
6	1f	1	2f	81
7	1g	1	2g	57
8	1h	20	2h	84
9	1i	5	2i	80
10	1j	5	2j	78
11	1k	5	2k	85
12	1r	5	2r	78 ^{b)}
13	1m	5	2m	13 ^{b)}

^{a)} Isolated yields, ^{b)} ¹H NMR yields.

Table 2.1 に示すように、本反応が極性溶媒で水素結合能の高い DME 溶媒において非常に良い収率を示していることより、反応機構を次のように推測している。まず溶媒である DME と過酸化水素が水素結合することにより反応性が高められる。活性化された過酸化水素は、基質のカルボニル炭素を攻撃し、ヒドロキシペルオキシド (**3**) を生成す

る。3 は脱水を経て、ペルオキシカルベニウムイオン (4) になり、更にもう一分子の過酸化水素が攻撃することにより、目的の gem-DHP へ変換されるものと考えられる (Scheme 2.1)。



2. 2. 酸素酸化によるジェミナルジヒドロペルオキシドの合成

一方で過酸化水素は優れた酸化剤ではあるが、その爆発性や皮膚への腐食性の問題が依然として危惧される。そこで、試薬として過酸化水素を用いない gem-DHP の環境負荷低減型合成法を目指し、光酸素酸化反応の適用を検討することにした。

同様に 4-tert-butylcyclohexanone (1a) を調査基質とし、種々の検討を行った結果を Table 2.3 に示した、Entry 1 に示すように、光源として 500 W キセノンランプ、溶媒として i-PrOH、光増感剤としてはアントラセンを用いると良好な収率で gem-DHP を与えることが分かった。また、entry 3 に示しますように、増感剤にアントラキノン (Anthraquinone: AQN) を用いると、汎用蛍光灯からの可視光照射でもスムーズに反応が進行することを見出した。溶媒においては i-PrOH が最も適しており、触媒としてアントラキノン を 0.1 当量用いた時に最も効率よく反応が進行した (entry 3)。Entries 10 - 12 に示すように、触媒が存在しない場合、光を照射しない場合及び酸素が存在しない場合、

Table 2.3 Study of reaction conditions

entry	solvent	catalyst (equiv)	yield (%) ^{a)}
1	i-PrOH	anthracene (0.02)	90 ^{b)}
2	i-PrOH	AQN (0.1)	70 ^{b)}
3	i-PrOH	AQN (0.1)	100
4	AcOEt	AQN (0.1)	0
5	MeOH	AQN (0.1)	trace
6	i-PrOH	AQN (0.2)	76
7	i-PrOH	AQN (0.05)	84
8	i-PrOH	AQN (0.1)	0 ^{c)}
9	i-PrOH	AQN (0.1)	0 ^{d)}
10	i-PrOH	none	0
11	i-PrOH	9,10-cyanoanthracene (0.1)	0
12	i-PrOH	methylene blue (0.1)	0

^{a)} ¹H NMR analysis. ^{b)} Irradiated by 500 W Xe lamp.
^{c)} This reaction was carried out in the dark.
^{d)} The reaction was carried out under Ar.

反応が全く進行しなかったことから、これらの要素が必須と考えられる。

以上の最適化条件を用いて、本反応の一般化について検討した (Table 2.4)。一般的なケトン類を基質に用いた場合は、対応する gem-DHP を良好な収率で得ることができた (entries 1 - 10)。アルデヒド類はキセノンランプを用いた合成法と同様に、対応する目的物は全く得られないか或いは低収率となった (entries 11 and 12)。また、アセトフェノン (1m) については反応時間を 72 時間に延長して検討を行ったが、収率は改善されなかった (entry 13)。

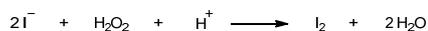
Table 2.4 Syntheses of gem-dihydroperoxides

entry	substrate (0.3 mmol)	time (h)	product	yield ^{a)}
1	1a R = 4-t-Bu	20	2a	90
2	1b R = H	20	2b	85
3	1c R = 4-Me	10	2c	97
4	1d R = 3-Me	15	2d	76
5	1e R = 2-Me	20	2e	58
6	1f	48	2f	72
7	1g	24	2g	81
8	1h	12	2h	77
9	1n	15	2n	90
10	1j	10	2j	73
12	1k	15	2k	25 ^{b)}
11	1o	5	2o	40 ^{b)}
13	1m	72	2m	18 ^{b)}

^{a)} Isolated yields. ^{b)} ¹H NMR yields.

次に本反応の反応機構を解明するために検討を行った。酸素雰囲気中、イソプロパノール (5 mL) にアントラセン (0.006 mmol) あるいはアントラキノン (0.03 mmol) を加え、それぞれキセノンランプまたは汎用の蛍光灯から外部照射した。その後反応混合物にイソプロパノール (10 mL)、酢酸 (1 mL)、飽和ヨウ化カリウム水溶液 (3 mL) を順次加えて 5 分間加熱還元した後、0.1 M チオ硫酸ナトリウム水溶液によるヨードメトリー滴定を行った。その結果、キセノンランプから 10 時間外部照射した場合は 4.62 mmol のチオ硫酸ナトリウムが必要であり、汎用の蛍光灯から 20 時間外部照射した場合は、6.57 mmol のチオ硫酸ナトリウムが必要であった。Scheme 2.2 に示すように、本滴定において一分子の過酸化水素に対し、二分子のチオ硫酸ナトリ

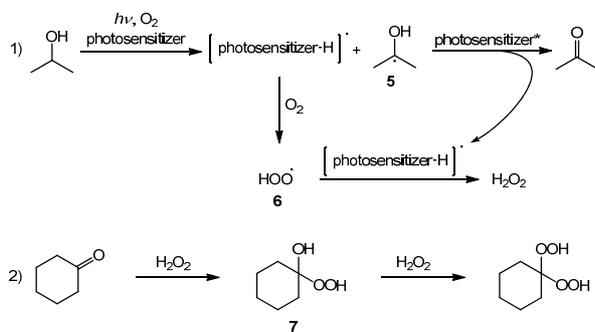
ウムが必要である。従ってこの検討結果は、過酸化水素あるいはヒドロペルオキシドが系中で発生していることを示している。



Scheme 2.2

さらに、調査基質である **1a** (0.3 mmol) をイソプロパノールに溶解し、酸素雰囲気中触媒量のアントラセンあるいはアントラキノンを加え、それぞれキセノンランプまたは汎用の蛍光灯から外部照射した後、¹H NMR 解析を行ったところ、基質に比べ過剰量のアセトンが系中に存在していることが分かった。

そこでヨードメトリーの結果と光、酸素および光増感剤が必須であることを考慮し、本反応のメカニズムを次のように考えた (Scheme 2.3)。酸素雰囲気中、触媒量の光増感剤存在下、光を外部照射することで、イソプロパノールは励起された光増感剤より水素を引き抜かれ、及びラジカル種 (**5**) を与える。**5** はもう 1 分子の励起した光増感剤により、アセトンへと変換される。一方で、水素引き抜きを行った光増感剤は酸素をトラップし、ラジカル種 (**6**) を与え、更に過酸化水素を生成するものと考えられる。系中で発生した過酸化水素が基質のカルボニル化合物と反応し、ヒドロキシヒドロペルオキシド **7** を経て、*gem*-DHP を与えるもの推測している。



Scheme 2.3

3. フルオラスケミストリーに基づく新規反応の開発

一般に反応の活性化は、様々な因子が影響するが、その中でも、前項でも述べたように、溶媒は最も大きいものの一つといえる。フルオラス (fluorous) とは親フルオロカーボン性という意味の造語で、フルオラス化合物とはペルフルオロカーボン置換基を有する化合物を示す。その点において、フルオラス溶媒は、酸素の溶解度が高く、酸素酸化反応に適した溶媒と期待できる。⁵⁾ しかし、これらの特徴を利用した光化学反応は筆者の知る限り皆無であり、フルオラス化合物の光化学反応への展開は開発空間の広い分野であると考えられる。

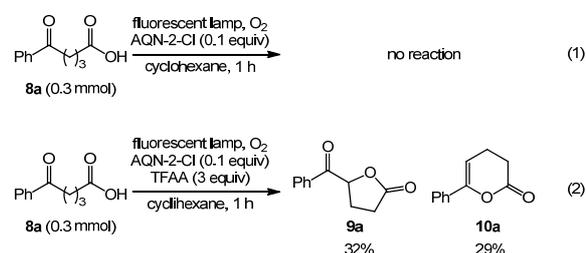
非フルオラス化合物のフルオラス化反応もまた、古くか

ら検討されている。しかしながら、これまでのフルオラスタグ導入法のほとんどは、基質にハロゲン等の置換基を必要とするクロスカップリング反応であった。⁶⁾ より基質選択性が広く、環境負荷低減型な導入法の開発が望まれる。

3. 1. 可視光と分子状酸素を用いる新規オキシラクトン化反応の開発

一般にラクトン骨格は生理活性を有する様々な化合物に広く見られる重要な構造である。このため、簡便で一般性のあるラクトン合成法の開発が重要であり、これまでに様々な反応が開発されてきた。⁷⁾ その中で、オキシカルボン酸を原料とするオキシラクトンの生成法として、2009年に K. Ishihara らは、メタクロロ過安息香酸 (*m*-chloroperoxybenzoic acid: *m*-CPBA) を再酸化剤とすることで触媒量のヨードベンゼンを用いる酸化的オキシラクトン化反応を報告している。⁸⁾

そこで、有機分子増感剤を用いた光酸素酸化反応に適応させると、添加物を加えない場合反応は進行しなかったが (Scheme 3.1, (1))、添加物として無水トリフルオロ酢酸 (TFAA) を加えると、少量のケトラクトン (**9a**) が得られたと同時に、エノールラクトン (**10a**) の生成が認められた (Scheme 3.1, (2))。



Scheme 3.1

エノールラクトンも酸化的オキシラクトン化反応の出発物質として利用でき、それらの反応は当量以上のハロゲンソースの使用や紫外光が必要など、必ずしも環境に優しいものとは言えない。⁹⁾ また、その適用性も狭いことから、更なる環境負荷低減型プロセスの開発が望まれる。そこで今回、酸素雰囲気中、蛍光灯からの可視光照射下検討を行った。

まず、調査基質として 4-ベンズイル酪酸 (**8a**) を 0.3mmol 用い、3 当量の TFAA 存在下、汎用の蛍光灯からの可視光を照射し、種々の溶媒について検討を行なった。その結果を Table 3.1 に示す。本反応では、目的の **9a** 以外に、**10a** もプロトン NMR 解析により生成されていることが分かった。酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン及びアセトンは、低収率で目的の **9a** を与えた (entries 1 - 4)。クロロホルム、ヘキサン、シクロヘキサン、HFPE-7200 及び FC-77 を用いた場合、良好な収率を得ることができた (entries 5 - 9)。その中でも特に entry 10 に示すように、FC-72 を用いた場合に最も良い収率で目的の **9a** を得ることが出

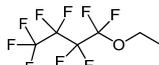
来た。また、無溶媒条件では収率が低かった (entry 11)。

Table 3.1 Study of solvent

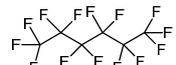
entry	solvent	yield (%) ^{a)}	
		24a	25a
1	AcOEt	17	24
2	CH ₃ CN	32	17
3	THF	trace	38
4	acetone	11	trace
5	CHCl ₃	53	trace
6	hexane	43	10
7	cyclohexane	47	16
8 ^{b)}	HFE-7200	39	11
9 ^{c)}	FC-77	40	0
10 ^{d)}	FC-72	71	0
11	neat	19	35

^{a)} ¹H NMR yields.

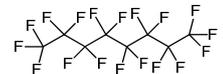
^{b)} HFE-7200:



^{d)} FC-72:



^{c)} FC-77:



and



次に、添加物の検討結果を **Table 3.2** に示す。筆者が調査した中では、TFAA を用いた時のみ反応が進行し (entries 1 and 2)、また、entry 2 に示すように、2 当量の TFAA を用いた場合収率が低下したことから、TFAA は少なくとも 3 当量必要であることが分かった。TFAA を加水分解して得られるトリフルオロ酢酸 (TFA) を用いた場合でも反応は進行しなかった (entry 3)。

Table 3.2 Study of additives

entry	time (h)	yield (%) ^{a)}	
		24a	25a
1	1	trace	89
2	10	50	24
3	15	71	0
4	20	69	trace
5 ^{b)}	15	21	31
6 ^{c)}	15	9	59
7 ^{d)}	15	0	0
8 ^{e)}	15	0	65
9 ^{f)}	15	45	0
10 ^{g)}	15	41	0

^{a)} ¹H NMR yields. ^{b)} This reaction was carried out under Air. ^{c)} This reaction was carried out under Ar. ^{d)} This reaction was carried out without TFAA. ^{e)} This reaction was carried out in the dark. ^{f)} This reaction was irradiated by 500 W Xe lamp. ^{g)} This reaction was irradiated by 400 W Hg lamp.

以上得られた条件をもとに、各種オキソカルボン酸を用いて本反応の一般化について検討を行った (**Table 3.3**)。電子供与基及び電子求引基を有するものとはもにより収率で対応するケトラクトンへと変換された (entries 1 - 5)。しかし、メトキシ基を有する基質では複雑な混合物を与え、低収率でしかケトラクトンを得ることができなかった (entry 6)。また、立体的に混み合っている基質及びナフチル基を有するものでは、TFAA の当量を増やし反応時間を 72 時間に延長することで、対応するケトラクトンを良好な収率で得ることが出来た (entries 7 - 9)。それに対し、脂

肪族五員環ケトラクトンは紫外光の照射が必要であり、低収率に留まった (entry 10)。また六員環ケトラクトン及び 4 員環ケトラクトンを得ることはできなかった (entries 11 and 12)。

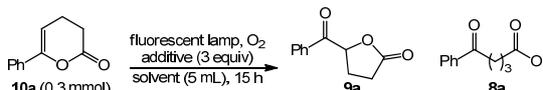
Table 3.3 Syntheses of ketolactones

entry	product	time	yield (%) ^{a)}
1		15	69
2		10	70
3		15	80
4		20	66
5		15	70
6		15	16
7 ^{b)}		72	58
8 ^{b)}		72	58
9		72	53
10 ^{c)}		15	13
11 ^{b)}		72	0
12 ^{b)}		72	0

^{a)} Isolated yields. ^{b)} This reaction was carried out with 6.0 equiv of TFAA. ^{c)} This reaction was irradiated by 400 W UV lamp.

本反応のメカニズムを解明するために、エノールラクトン **10a** を基質として用い様々な検討を行なった。まず、TFAA を加えた場合収率が増加したことから、TFAA が反応を促進していることが分かった (entries 1 and 2)。また、酸素が存在しない場合及び光を照射しない場合、目的のケトラクトンがほとんど生成されなかったことから、本反応には酸素及び光が必須であると考えられる。

Table 3.4 Study of the reaction mechanism



entry	solvent	additive	yield (%) ^{a)}		
			9a	8a	10a
1	FC-72	TFAA	60	0	trace
2	FC-72	-	28	9	38
3 ^{b)}	FC-72	TFAA	0	11	77
4 ^{c)}	FC-72	TFAA	trace	28	55

^{a)} ¹H NMR yields. ^{b)} This reaction was carried out under Ar.

^{c)} This reaction was carried out in the dark.

また、ラジカルスカベンジャーであるガルビノキシルを加えた場合、エノールラクトンが主として得られたことから、**10a** から **9a** を生成する反応はラジカル的に進行していると推測できる。

次に、エノールラクトン **10a** のフロンティア軌道の電子状態を計算し、反応機構を解析した (Figure 3.1)。その結果、**10a** は HOMO より LUMO に一電子励起するとき、C1C2 間の二重結合性が弱まり、C1C3 間の二重結合性が増すことが分かった。

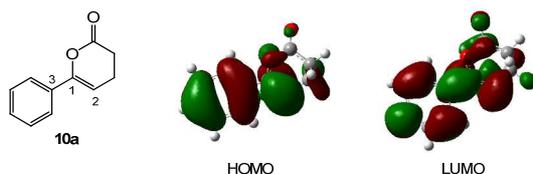
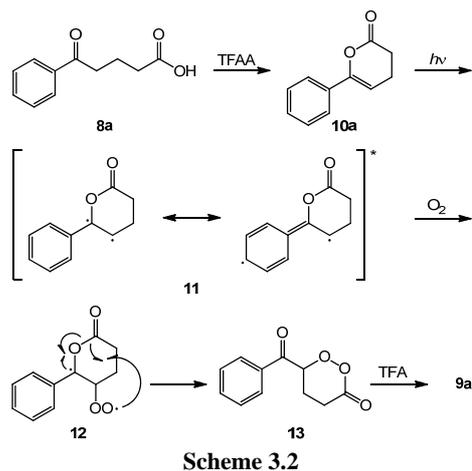


Figure 3.1 HOMO and LUMO of 25a calculated by HF /6-31G(d). HOMO: -8.51 eV; LUMO: 2.88 eV.



Scheme 3.2

以上の検討結果を踏まえると、本反応においてオキシカルボン酸 **8a** は TFAA によりエノールラクトン **9a** へと変換される。エノールラクトン **10a** は光により光励起したのちに、酸素が付加し一連のラジカル反応を経てケトラクトン **9a** を生成するものと考えられる (Scheme 3.2)。また、溶媒である FC-72 の高い酸素溶解度及び濃縮効果は反応を

促進しているものと考えられる。なお、本反応のメカニズムの詳細は未だに解明されておらず、今後更なる検討が必要である。

3. 2. 有機光触媒を用いる光酸化還元的直接トリフルオロメチル化反応に関する研究

トリフルオロメチル基は様々な医薬品などに使用される重要な置換基の一つである。なぜならば、多くの場合その導入は化合物の溶解度や親油性といった物理的性質を変え、膜通過性を高め、生理活性を増加させる。¹⁰⁾ それゆえ、これまでに多くのトリフルオロメチル化反応が開発されてきた。中でも、芳香環へのトリフルオロメチル基の導入法は盛んに研究されてきたが、これらの多くは基質にハロゲンやボロン酸等の置換基や配向基を必要とするクロスカップリング反応であった。これに対し、近年盛んに検討されているのは、芳香環への直接的トリフルオロメチル化である。¹¹⁾ これらの反応は予め置換された基質を必要とせず大変有用であるが、その多くが金属触媒、活性が高く不安定な試薬や過激な反応条件を必要としており、グリーンケミストリーの概念に適ったものとは言えない。¹²⁾

一方で、2011年に D. W. C. MacMillan らはルテニウム触媒存在下、トリフルクロライドを用いた直接光酸化還元的トリフルオロメチル化反応を報告した。¹³⁾ また、バラんらはトリフルオロメチルスルフィン酸ナトリウムを用いた、メタルフリーなトリフルオロメチル基のヘテロ環への導入反応を報告している。¹⁴⁾

しかし、遷移金属触媒及び不安定な試薬や爆発性のある試薬の使用など、改善すべき点がある。そこで今回、固体で比較的に取り扱いやすいトリフルオロメチルスルフィン酸ナトリウムを用いて、メタルフリーな光酸化還元的直接トリフルオロメチル化反応の開発について検討を行った。更に、より多数のフッ素原子を有するフルオラストグの導入についても検討した。

まず、調査基質として 1,3-ジメトキシベンゼン (**14a**) を使い、4 当量のトリフルオロメチルスルフィン酸ナトリウム存在下、添加物としてトリフルオロ酢酸 (TFA) を 0.06 当量加え、汎用の蛍光灯からの可視光を照射し、種々の触媒について検討を行なった (Table 3.5)。アントラキノン (AQN) 類及び 9, 10-ジシアノアントラセン (DCA) では良い結果が得られ、その他の色素系増感剤では低収率で目的物を与えた。その結果よりアントラキノン-2-カルボン酸 (AQN-2-CO₂H) を用いた時に最も良い収率を得ることができた (entry 1)。

Table 3.5 Study of catalyst

entry	catalyst	yield (%) (2-CF ₃ + 4-CF ₃) ^{a)}
1	AQN-2-CO ₂ H	79 (25 + 54)
2	2-Me-AQN	73 (22 + 51)
3	AQN	73 (21 + 52)
4	4-tBu-AQN	71 (21 + 50)
5	2-Cl-AQN	66 (21 + 45)
6	9,10-DCA	61 (21 + 40)
7	anthracene	23 (7 + 16)
8	acid red 94	36 (11 + 25)
9	thionin acetate	30 (10 + 20)
10	methylene blue	25 (8 + 17)

^{a)} ¹H NMR yield.

次に添加物として、種々のブレンステッド酸、ルイス酸、塩基を用いて検討を行った (Table 3.6)。その結果、entry 1 に示すように TFA を用いた時に最も効率よく反応が進行した。また、TFA 無しでは収率が低下したことから、TFA が反応を促進していることが分かった (entry 2)。

Table 3.6 Study of additives

entry	additive	yield (%) (2-CF ₃ + 4-CF ₃) ^{a)}
1	TFA	79 (25 + 54)
2	H ₂ SO ₄	49 (15 + 34)
3	PhCO ₂ H	70 (21 + 49)
4	AcOH	63 (21 + 42)
5	AlCl ₃	60 (20 + 40)
6	HBr aq.	56 (17 + 39)
7	BF ₃ ·Et ₂ O	54 (18 + 36)
8	NaHCO ₃	52 (15 + 37)
9	Ca(OH) ₂	46 (13 + 33)
10		53 (17 + 36)

^{a)} ¹H NMR yield.

最後に溶媒について検討を行った (Table 3.7)。アセトニトリル、酢酸エチル及びアセトンを用いた場合、良い収率が得られた (entries 1 - 3)、クロロホルム及びメタノールでは低収率で目的の化合物を得ることができた (entries 4 and 5)。しかし、ヘキサン及びテトラヒドロフランを溶媒として用いるとトリフルオロメチル化は全く進行しなかった。

Table 3.7 Study of solvents

entry	additive	yield (%) (2-CF ₃ + 4-CF ₃) ^{a)}
1	CH ₃ CN	79 (25 + 54)
2	AcOEt	46 (14 + 32)
3	acetone	45 (15 + 30)
4	CHCl ₃	11 (4 + 7)
5	MeOH	9 (3 + 6)
6	hexane	0
7	THF	0

^{a)} ¹H NMR yield.

最適化された条件をもとに、各種アレーン及びヘテロアレーンを用いて本反応の一般化について検討を行った (Table 3.8)。電子供与基を有するアレーン誘導体はどれも良い収率でトリフルオロメチル置換体へと変換された (entries 1 - 7)。また、ヘテロアレーンの場合には、時間の

延長やトリフルオロメチルスルフィン酸ナトリウムの当量を増やすことが必要なものの、良好な収率で反応が進行した (entries 8 - 10)。トリフルオロメチル化の位置選択性は基質の電子分布や立体障害による影響を受けており、電子密度が高く立体的に空いている場所が優先的に反応すると考えられる。しかし原因については不明であるが、entry 10 に示す 1-メチル-2-ピリドン を基質として用いた場合、5 位ではなく 3 位がトリフルオロメチル化された。さらに、1,3,5-トリメトキシベンゼンを基質に用い、反応させるスルフィン酸ナトリウム塩を変えることで、各々対応するフルオラスタグの導入にも成功した (entries 11 - 14)。

Table 3.8 Syntheses of perfluoroalkyl compounds (1)

entry	substrate	product	time	yield ^{a)}
1	14a	15a	30	76
2	14b	15b	30	44
3 ^{b)}	14c	15c	30	75
4	14d	15d	30	73
5	14e	15e	30	89
6	14f	15f	40	75
7	14g	15g	20	69
8	14h	15h	36	62
9 ^{c)}	14i	15i	72	82
10	14j	15j	20	55

^{a)} Isolated yield. ^{b)} 3-CF₃ was presented in trace yield. ^{c)} 8 equiv of CF₃SO₂Na was added.

Table 3.8 Syntheses of perfluoroalkyl compounds (2)

$\text{substrate (0.15 mmol)} + \text{R}_f\text{SO}_2\text{Na (4.0 equiv)} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN (3 mL), 20 h}]{\text{Ar, } h\nu \text{ (fluorescent lamp), AQN-2-CO}_2\text{H (0.05 equiv), TFA (0.06 equiv)}}$ product

entry	substrate	product	time	yield ^{a)}	
11			15K	30	79
12			15I	60	83
13			15m	72	76
14			15n	50	92

^{a)} Isolated yield.

本反応のメカニズムを解明するために、Table 3.9 に示す検討を行った。光を照射しない場合及び触媒であるアントラキノン類が存在しないとき全く反応が進行しなかったことから、本反応には光及びアントラキノンが必須であることが分かる (entries 1 and 2)。さらに entry 3 に示すように、ラジカルスカベンジャーであるガルビノキシルを1当量加えた場合、トリフルオロメチル化が全く進行しなかったことから、本反応はラジカル反応であると推定できる。

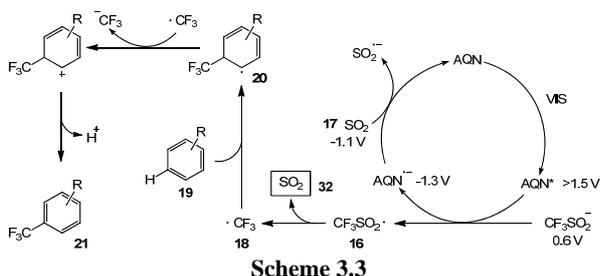
Table 3.9 Study of the reaction mechanism

$\text{14a (0.15 mmol)} + \text{NaSO}_2\text{CF}_3 \text{ (4.0 equiv)} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN (3 mL), 20 h}]{\text{Ar, } h\nu \text{ (fluorescent lamp), AQN-2-CO}_2\text{H (0.05 equiv), TFA (0.06 equiv)}}$

entry	condition	yield (%) ^{a)}
1	the reaction was carried out in the dark	0
2	the reaction was carried out without AQN-2-CO ₂ H	0
3	Galvinoxyl (1.0 equiv) was added.	0

^{a)} ¹H NMR yield.

以上の検討結果及びサイクリックボルタンメトリーの測定より、本反応のメカニズムを次のように考える (Scheme 3.3)。まず、光によって励起したアントラキノンとトリフルオロメチルスルフィン酸イオンの間で一電子移動が起こり、ラジカル種 (16) を生成する。その後二酸化硫黄 (17) が脱離することで、トリフルオロメチルラジカル (18) が得られる。このラジカル種 (18) がアレーン (19) 及びヘテロアレーンとカップリングし、更に分子軌道生産により本ラジカル種は非常に強い酸化力を持っていることが分かったので、後のトリフルオロメチルアレーン (21) 生成における酸化剤としても作用すると推測できる。一方で、二酸化硫黄はアントラキノンラジカルアニオン (AQN⁻) から電子を受け取ることにより、アントラキノン (AQN) へ変換させ、触媒サイクルを完成させるものと考えられる。



4. 結論

以上、まず過酸化水素水をおよび DME を溶媒に用いることにより、無触媒条件下対応する *gem*-DHP を収率良く得ることに成功した。今回見出した合成法は取り扱いの容易な 35% 過酸化水素水を用いた非常に簡便な手法である。

次に、光増感剤としてアントラセンを用いることにより、分子状酸素を利用する *gem*-DHP の合成に初めて成功した。さらに光増感剤をアントラキノンに代えることで、汎用の蛍光灯からの可視光照射でも本反応がスムーズに進行することを見出した。本反応は、原子効率の高い分子状酸素を用いている点、安全で安価な有機分子触媒を用いている点などの特長を有しており、機合成上有用な反応とすることができる。

また、TFAA 存在下、溶媒として FC-72 を用い、酸素雰囲気中汎用の蛍光灯からの可視光照射により、オキシカルボン酸を対応するオキシラクトンへ収率良く変換することに成功した。

最後に、トリフルオロメチルスルフィン酸ナトリウム存在下、触媒としてアントラキノン-2-カルボン酸、添加物としてトリフルオロ酢酸を用い、汎用の蛍光灯からの可視光照射により、アレーン及びヘテロアレーンへの直接的なトリフルオロメチル基導入に成功した。また、スルフィン酸塩を変えることで高度にフッ素化されたフルオラストグを導入することにも成功した。本反応はメタルフリーな光酸素酸化還元的トリフルオロメチル化反応で、操作方法が簡便である点、有機分子触媒を用いている点、人体に無害な可視光を用いている点などの特徴を有している。

これらの反応は従来法に比べ、環境負荷が低減され、グリーンケミストリーの概念に適った有機合成上有用な合成法であるといえる。

5. 謝辞

本研究に際して御懇意なる御指導と御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学合成薬品製造学研究室・三浦剛准教授 (現・東京薬科大学教授)、多田教浩講師に深甚なる感謝の意を表します。

本研究に際して有益な御助言、並びにフロンティア軌道の電子状態の計算及びサイクリックボルタンメトリーの測定をして頂きました岐阜薬科大学薬品分析化学研究室・宇野文二教授に衷心より感謝の意を表します。

元素分析およびマスマスペクトルを測定していただきました岐阜薬科大学機器センター・細川美知子副手、林雅子副手、堀田美春氏に感謝致します。

また本研究全般にわたり御協力頂きました岐阜薬科大学合成薬品製造学研究室各位に感謝致します。

6. 引用文献

- 1) (a) Hirashima, S.; Itoh, A. *Green Chem.* 2007, 9, 285. (b) Hirashima, S.; Itoh, A. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2007, 6, 521. (c) Tada, N.; Hattori, K.; Nobuta, T.; Miura, T.; Itoh, A. *Green Chem.* 2011, 13, 1669.
- 2)(a) Masuyama, A.; Wu, J. M.; Nojima, M.; Kim, H. S.; Wataya, Y. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2005, 5, 1035. (b) Tang, Y. Q.; Dong, Y. X.; Vennerstrom, J. L. *Med. Res. Rev.* 2004, 24, 425. (c) Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 5274. (d) Borstnik, K.; Paik, I. H.; Shapiro, T. A.; Posner, G. H. *Int. J. Parasitol.* 2002, 32, 1661.
- 3) (a) Terent'ev, A. O. *Synth. Commun.* 2007, 37, 1281. (b) Isakra, J. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 6534. (c) Bunge, A. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 524.
- 4) Amewu, R.; O'Neill, P. M. *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 4431.
- 5) (a) Clark, L. C.; Gollan, F. *Science*, 1966, 152, 1755. (b) Riess, J. G.; Le Blanc, M.; *Pure Appl. Chem.*, 1982, 54, 2383.
- 6) Xiao, J. -C.; Ye, C.; Shreeve, J. M. *Org. Lett.* 2005, 7, 1963.
- 7) general oxylactonizations see: (a) Yamada, K.; Kato, T.; Hirata, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1969, 1479. (b) Igarashi, K.; Mori, Y.; Takeda, K.; *Steroids*, 1969, 13, 627. (c) Solujic, S.; Sukdolak, S.; Ratkovic, Z. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 4577. (d) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Hopkins, T. E.; Vaid, B. K.; Prakash, O. *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 201. (e) Huang, X.; Zhu, Q.; Zhang, J. *J. Chem. Research (S)*, 2001, 480. (f) Hou, R.-S.; Wang, H.-M.; Lin, Y.-C.; Chen, L.-C. *J. Chin. Chem. Soc.*, 2005, 52, 1029. (g) Hou, R.-S.; Wang, H.-M.; Lin, Y.-C.; Chen, L.-C. *Heterocycles*, 2005, 65, 649.
- 8) (a) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 3848. (b) Uyanik, M.; Suzuki, D.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 5331.
- 9) (a) Warren, S. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 101. (b) Margaretha, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1986, 1477.
- 10) Müller, K.; Fae, C.; Diederich, F. *Science* 2007, 317, 1881
- 11) For a review, see: Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 8950.
- 12) For example of trifluoromethylation, see: (a) Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uruguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T.; *J. Fluorine Chem.* 2010, 131, 98. (b) Tordeux, M.; Langlois, B.; Wakselman, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 2293. (c) Nalumann, D.; Wilkes, B.; Kischkewitz, J. *J. Fluorine Chem.* 1985, 30, 73. (d) Kischkewitz, D. Nalumann, Kischkewitz, J. *J. Fluorine Chem.* 1990, 47, 283. (e) Nalumann, D.; Kischkewitz, J. *J. Fluorine Chem.* 1990, 46, 265. (f) Sawada, H.; Nakayama, M.; Yoshida, M.; Yoshida, T.; Kamigata, N. *J. Fluorine Chem.* 1990, 46, 423. (g) Yoshida, M.; Yoshida, T.; Kobayashi, M.; Kamigata, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 909. (h) Tanabe, Y.; Matsuo, N.; Ohno, N. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4582. (i) Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7525. (j) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011,

- 108, 14411. (k) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; O'Hara, F.; Funder, E. D.; Dixon, D. D.; Rodoriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herlé, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nature* 2012, 492, 95. (l) Kamigata, N.; Fukushima, T.; Yoshida, M. *Chem. Lett.* 1990, 649. (m) Kamigata, N.; Ohtsuka, T.; Fukushima, T.; Yoshida, M.; Shimizu, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1994, 1339. (n) Ye, Y.; Lee, S. H.; Sandord, M. S. *Org. Lett.* 2011, 13, 5464. (o) Mejia, E.; Togni, A. *ACS Nano* 2012, 2, 521.
- 13) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* 2011, 480, 224.
- 14) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G. and Baran, P. S. *PNAS.* 2011, 108, 14411.

7. 特記事項

本総説は、岐阜薬科大学博士論文（甲 157 号）の内容を中心にまとめたものである。