

プラチナ炭素を触媒とした  
トリクロロメチル基からの選択的脱塩素化法

今西 崇宏

## 目次

### 理論の部

第一章 緒論	…1
第二章 研究の背景： <i>gem</i> -ジクロロメチル基について	
第一節 <i>gem</i> -ジクロロメチル基の有用性	…3
第二節 トリクロロメチル誘導体を基質とした直接変換法	
第一項 $\alpha$ -ケトトリクロロメチル基の変換反応	…12
第二項 カルボニル基に隣接しないトリクロロメチル基の変換反応	
第一 1,1,1-トリクロロ-2,2-ジフェニルエタン誘導体	…18
第二 $\alpha$ -ヒドロキシトリクロロメチル誘導体	…24
第三 Troc 保護体を基質とした反応	…28
第四 2,2,2-トリクロロエステル誘導体	…29
第五 脂肪族トリクロロメチル誘導体	…30
第六 $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリクロロトルエン誘導体	…32
第七 その他のトリクロロメチル誘導体を基質とした反応	…34
第三節 キャラシュ反応（トリクロロメチル誘導体合成法）について	…40
第三章 $\alpha$ -ケトトリクロロメチル基から $\alpha$ -ケト <i>gem</i> -ジクロロメチル基への変換法	
第一節 発見の経緯	…42
第二節 反応条件の最適化	
第一項 反応溶媒の最適化	…44
第二項 触媒の最適化	…46
第三項 基質汎用性	…47
第三節 触媒の再利用	…50
第四章 カルボニル基に隣接しないトリクロロメチル基から <i>gem</i> -ジクロロメチル基への変換法	
第一節 反応条件の最適化	
第一項 プラチナ炭素使用量および水素源の添加効果	…51
第二項 基質汎用性	…53
第二節 触媒の再利用	…56
第三節 メタルフリーキャラシュ反応を利用したトリクロロメチル誘導体の合成と <i>gem</i> -ジクロロメチル体への変換反応	
第一項 メタルフリーキャラシュ反応の発見の経緯	…57
第二項 反応条件最適化	…58
第三項 基質適用性	…60
第四項 <i>gem</i> -ジクロロメチル体への変換	…62
第五章 $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリクロロトルエン類の変換反応	

第一節 反応条件の最適化	
第一項 水素化トリブチルスズ添加量の検討	…63
第二項 基質汎用性	…64
第六章 反応機構の考察	…65
第七章 結論	…68
謝辞	…70
実験の部	
第三章 第一節に関する実験	…72
第二節 第一項に関する実験	…73
第二項に関する実験	…75
第三項に関する実験	…76
第三節に関する実験	…84
第四章 第一節 第一項に関する実験	…85
第二項に関する実験	…87
第二節に関する実験	…93
第三節 第二項に関する実験	…94
第三項に関する実験	…96
第四項に関する実験	…98
第五章 第一節 第一項に関する実験	…99
第二項に関する実験	…100
引用文献	…102

## 第一章 緒論

*gem*-ジクロロメチル基は、医薬品に代表される多くの機能性物質の重要な部分構造であるとともに、塩基性条件下でアルデヒドに容易に加水分解されるため、アルデヒド等価体として農薬の合成などに利用されている。また、フッ化物イオンとの求核置換反応により *gem*-ジフルオロメチル化合物に変換でき、フッ素原子を含んだ電子材料や医薬の合成前駆体としても価値がある。更に、 $\alpha$ -ケト-*gem*-ジクロロメチル化合物は、1,4-ジケトンや  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物、シクロプロパン誘導体、1,2,3-トリアゾール誘導体、クロロアジリジン誘導体などへの幅広い官能基変換が可能であり、有機合成化学上有用な化合物である。*gem*-ジクロロメチル化合物の合成法としては、容易に合成可能なトリクロロメチル化合物からのモノ脱塩素化反応が、直接的な手法として有用である。また、トリクロロメチル基はカルボン酸、*gem*-ジクロロメチル基はアルデヒドの等価体であることから、この還元反応は有機合成化学的に利用価値のあるカルボン酸からアルデヒドへの部分還元に相当する重要な研究対象である。しかし、トリクロロメチル誘導体を基質としたモノ脱塩素化は、基質の構造ごとに詳細な反応条件の設定が必要であり、基質適用性が低いことが問題であった。従って、基質汎用性の高い効率的なモノ脱塩素化法の開発が切望されてきた。

ところで不均一系触媒は、単純ろ過による回収・再利用が可能であり、生成物中への金属残留を容易に回避できることから、取り扱い易くプロセス化学的にも重要である。そこで著者は、不均一系触媒によるトリクロロメチル体から *gem*-ジクロロメチル体への一般性ある水素化分解法の開発を目的として研究に着手した。

その結果、水素雰囲気下 10% プラチナカーボン (Pt/C) を触媒として *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) 中 25 °C で攪拌することで、様々な  $\alpha$ -ケト-トリクロロメチル化合

物を効率良く *gem*-ジクロロメチル体に変換する方法論を確立する事ができた。一方、カルボニル基が隣接しないトリクロロメチル体の還元では、反応効率の低下や副反応が認められた。しかし水素化トリブチルスズ ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) の添加により、反応時間の大幅な短縮とともに、副生成物の抑制が可能となり、基質汎用性の高い有機合成法を提供する事ができた。なお、使用したスズ由来の混入物質は 10 重量%炭酸カリウムを含有したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に除去できる。

さらに私は、本反応の基質であるトリクロロメチル体の簡便合成法を開発した。すなわち、オレフィンとポリハロアルカン (プロモトリクロロメタンなど) とのカップリング反応 (キャラシュ反応) が、加熱還流下 1,2-ジメトキシエタン (DME) 中、酢酸ナトリウム ( $\text{NaOAc}$ ) を添加するのみで進行することを見出した。この種のカップリング反応では過酸化物もしくは銅やパラジウムなどの遷移金属触媒が必須であることから、本反応の有機合成化学的意義は高い。

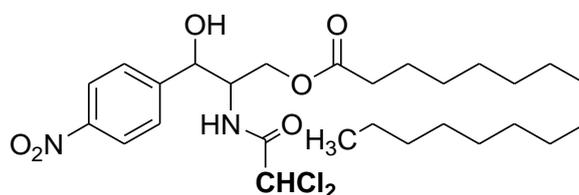
本論文では、10%  $\text{Pt/C-H}_2\text{-DMA(-Bu}_3\text{SnH)}$  を組み合わせたトリクロロメチル基から *gem*-ジクロロメチル基への効率的モノ脱塩素化法とともに、 $\text{NaOAc-DME}$  を使用したメタルフリーキャラシュ反応によるトリクロロメチル誘導体の合成法について各章に分けて詳述する。

## 第二章 研究の背景：gem-ジクロロメチル基について

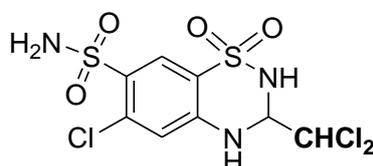
### 第一節 gem-ジクロロメチル基の有用性（生物活性や変換法など）

gem-ジクロロメチル基は、様々な生物活性物質に含まれる重要な官能基である。例えば、抗菌活性を持つクロラムフェニコールパルミチン酸エステル<sup>1)</sup>や降圧利尿活性を有するトリクロルメチアジド<sup>2)</sup>、抗食道がん活性を示すテルペン類<sup>3)</sup>が知られている (Figure 2-1-1)。

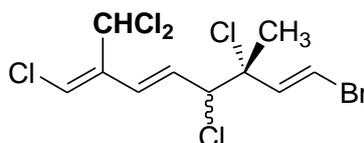
Figure 2-1-1



クロラムフェニコールパルミチン酸エステル（抗菌活性）



トリクロルメチアジド（降圧利尿活性）

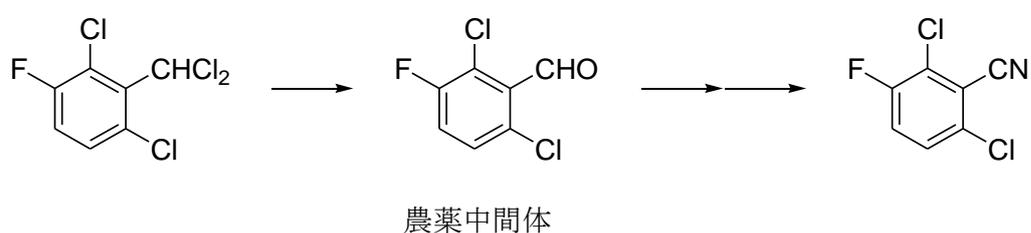


(1Z,3R,4S,5E,7Z)-1-ブromo-3,4,8-トリクロロ-7-(ジクロロメチル)-3-メチルオクタ  
-1,5,7-トリエン（抗食道がん活性）

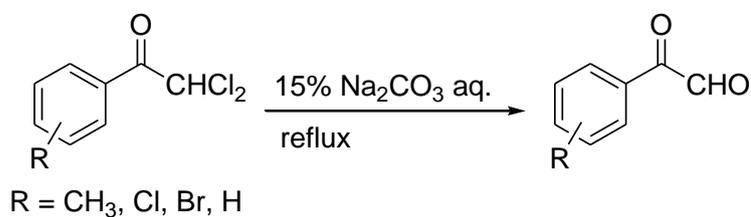
gem-ジクロロメチル基は容易にアルデヒドに加水分解されるため、アルデヒド等価体として除草剤の合成中間体に利用されている (Scheme 2-1-1)<sup>4)</sup>。通常は、塩基性条件下で

加水分解され、15%炭酸ナトリウム水溶液中で加熱還流による  $\alpha$ -ケト *gem*-ジクロロメチル化合物からのグリオキサールへの変換法や(Scheme 2-1-2)<sup>5)</sup>、40%ジメチルアミン水溶液中の  $\alpha, \alpha$ -ジクロロトルエン類からのベンズアルデヒド合成などが知られている(Scheme 2-1-3)<sup>6)</sup>。

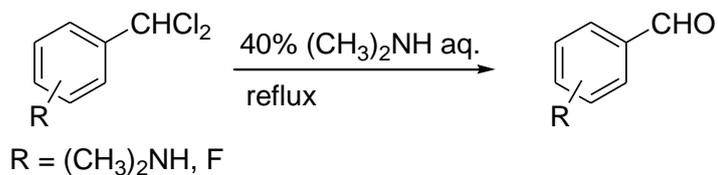
#### Scheme 2-1-1



#### Scheme 2-1-2



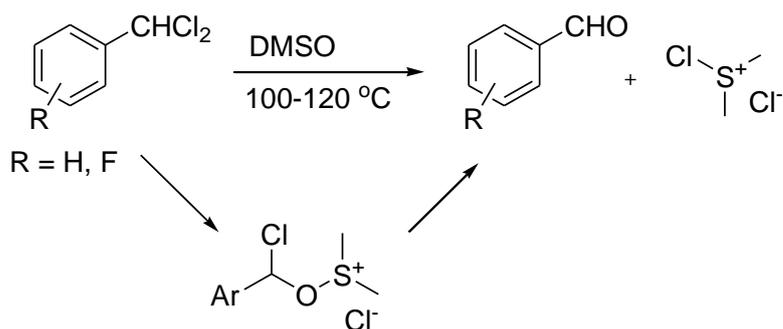
#### Scheme 2-1-3



また、 $\alpha, \alpha$ -ジクロロトルエン類をジメチルスルホキシド中 100-120 °Cで攪拌した場合

にも、ベンズアルデヒドが得られる(Scheme 2-1-4)<sup>7)</sup>。これは、DMSO の酸素原子から *gem*-ジクロロメチル基に求核攻撃した後クロロイオンが脱離し、続く 1,2-脱離により進行する。

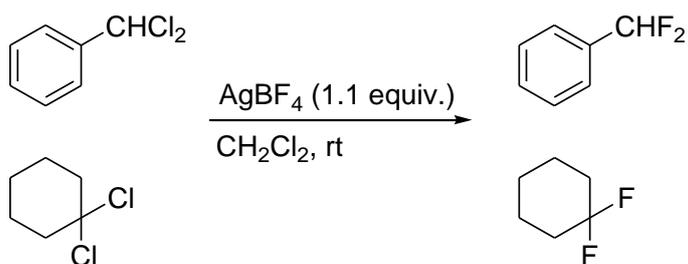
Scheme 2-1-4



*gem*-ジクロロメチル基は *gem*-ジフルオロメチル基の前駆体としても有用である。*gem*-ジフルオロメチル基は電子材料から医薬品など多くの分野で利用されているため、フッ素導入法に関連する基盤反応は価値が高い。以下に、*gem*-ジクロロメチル体を基質とした *gem*-ジフルオロメチル体への変換法を示す。

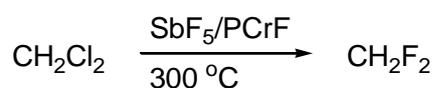
*gem*-ジクロロメチル体を、1.1 当量のテトラフルオロほう酸銀( $\text{AgBF}_4$ )とともにジクロロメタン中室温で攪拌すると、対応する *gem*-ジフルオロメチル体を得られる(Scheme 2-1-5)<sup>8)</sup>。

Scheme 2-1-5



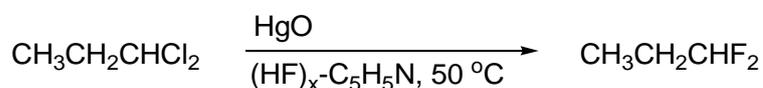
五フッ化アンチモン( $\text{SbF}_5$ )と多孔性金属(M)フッ化物より得られる複合体を、無水フッ化水素で処理することで  $\text{SbF}_5/\text{PMF}$  が調製される。これをフッ素源として *gem*-ジフルオロメチル体が合成される。クロム(Cr)を使用した  $\text{SbF}_5/\text{PCrF}$  が最も適している(Scheme 2-1-6)<sup>9)</sup>。

#### Scheme 2-1-6



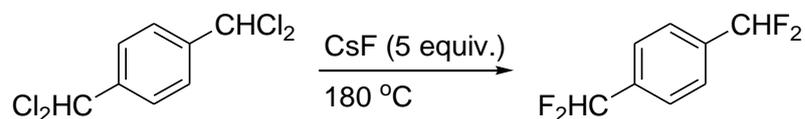
1,1-ジクロロプロパンを、酸化水銀(II)( $\text{HgO}$ )存在下ポリフッ化水素ピリジニウム  $[(\text{HF})_x\text{-C}_5\text{H}_5\text{N}]$  と反応させると、1,1-ジフルオロプロパンが得られる(Scheme 2-1-7)<sup>10)</sup>。

#### Scheme 2-1-7

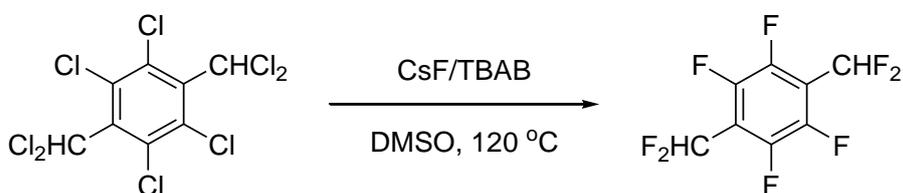


また、フッ化セシウム( $\text{CsF}$ )を求核剤とした反応も報告されているが、高温条件が必要である(Schemes 2-1-8 and 2-1-9)<sup>11) 12)</sup>。

#### Scheme 2-1-8



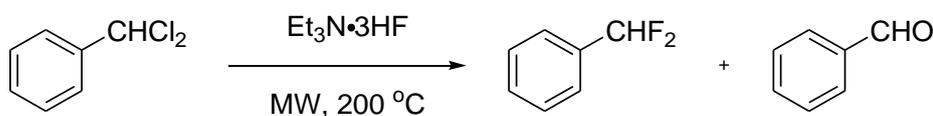
### Scheme 2-1-9



TBAB : tetrabutylammonium bromide

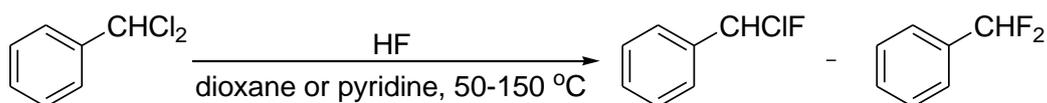
マイクロ波を利用して、 $\alpha, \alpha$ -ジクロロトルエンとトリエチルアミン・3 フッ化水素 ( $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ ) を  $200^\circ\text{C}$  で反応させることで、対応する *gem*-ジフルオロメチル体が得られる (Scheme 2-1-10)<sup>13)</sup>。

### Scheme 2-1-10



$\alpha, \alpha$ -ジクロロトルエンを基質として、ジオキサンあるいはピリジンフッ化水素 ( $\text{HF}$ ) を添加すると塩素の脱離を伴ってフッ素原子を導入できる (Scheme 2-1-11)<sup>14)</sup>。しかし、モノフルオロ体と *gem*-ジフルオロメチル体の混合物が生成するので分離などの点で問題が残る。

### Scheme 2-1-11

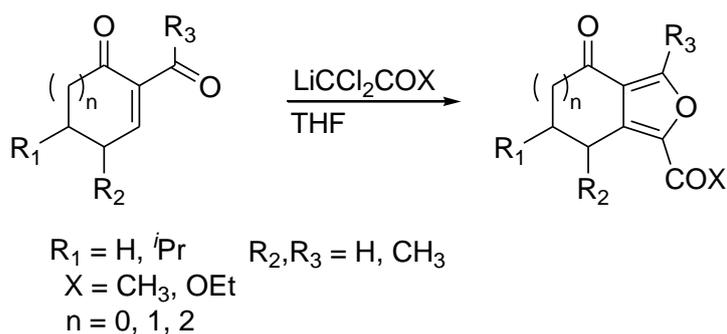


一方、*gem*-ジクロロメチル基にカルボニル基が隣接する  $\alpha$ -ケト *gem*-ジクロロメチル

体は、多様な官能基への変換が可能である。以下、詳細を示す。

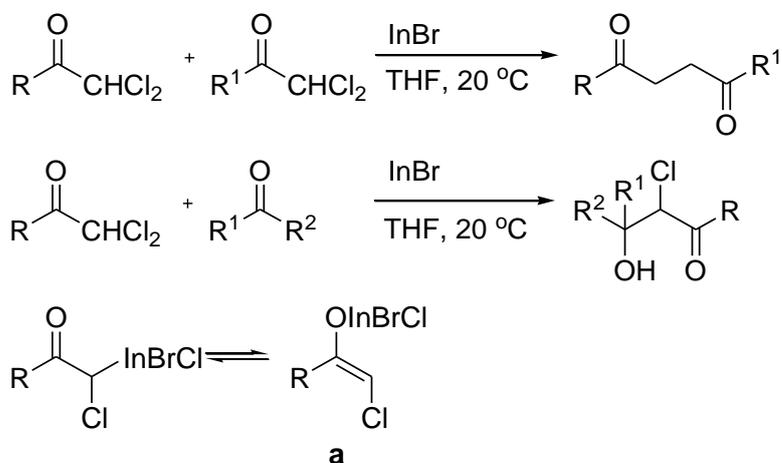
*gem*-ジクロロメチル基の  $\alpha$  位をリチオ化後、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル部と反応させることで、フラン環を構築することができる(Scheme 2-1-12)<sup>15)</sup>。

**Scheme 2-1-12**



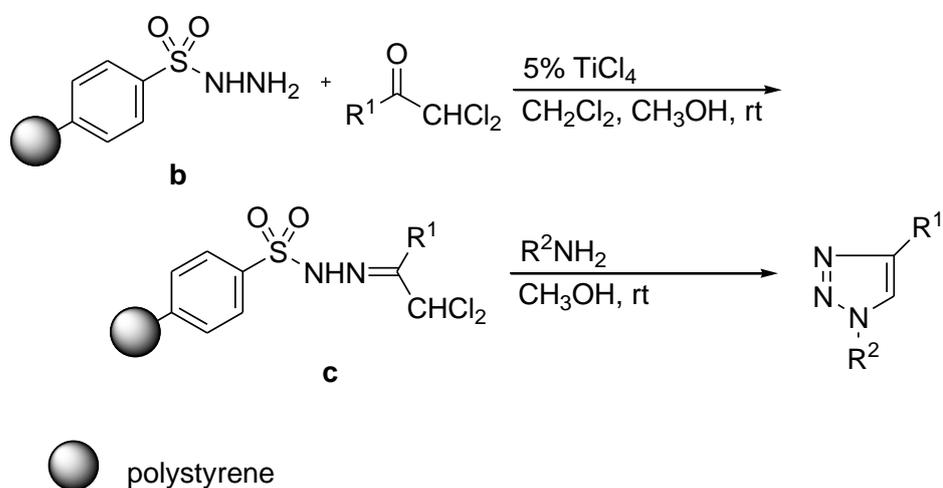
また、インジウムブロマイド(InBr)の炭素-塩素結合への酸化的付加によりインジウムエノラート(**a**)が生成する。引き続き、 $\alpha$ -ケト *gem*-ジクロロメチル体を求電子種として加えることで1,4ジケトンが、アルデヒドもしくはケトンと反応させることで  $\alpha$ -クロロ- $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物が合成できる(Scheme 2-1-13)<sup>16)</sup>。

**Scheme 2-1-13**



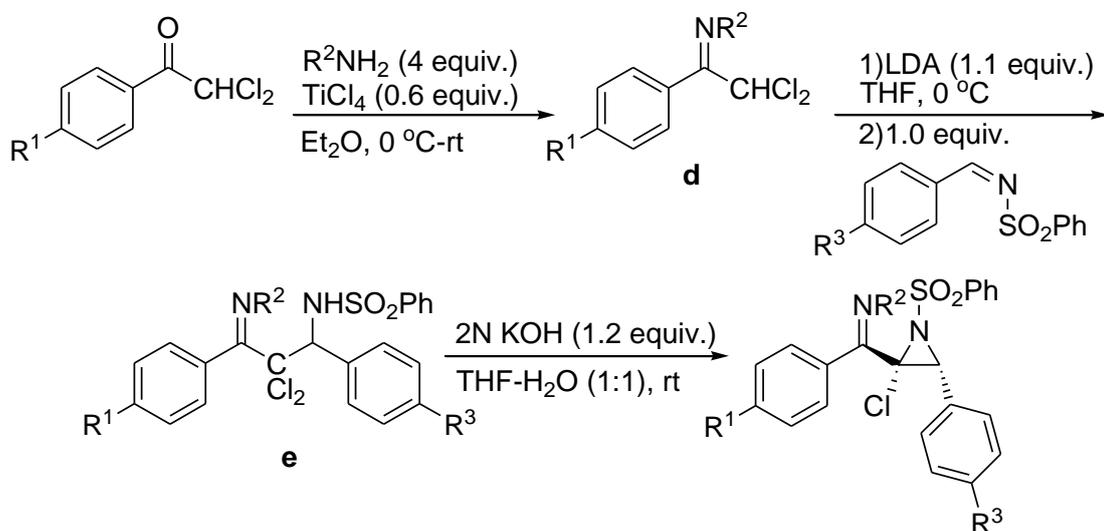
1,2,3-トリアゾール誘導体の合成シントンのとしても利用されている (Scheme 2-1-14)<sup>17)</sup>。  
 TiCl<sub>4</sub> 存在下、ポリスチレンスルホニルヒドラジド (**b**) と  $\alpha$ -ケト *gem*-ジクロロメチル体  
 からヒドラゾン (**c**) 中間体が形成され、続いてアミンと反応して 1,2,3-トリアゾール誘  
 導体が生成する。

Scheme 2-1-14



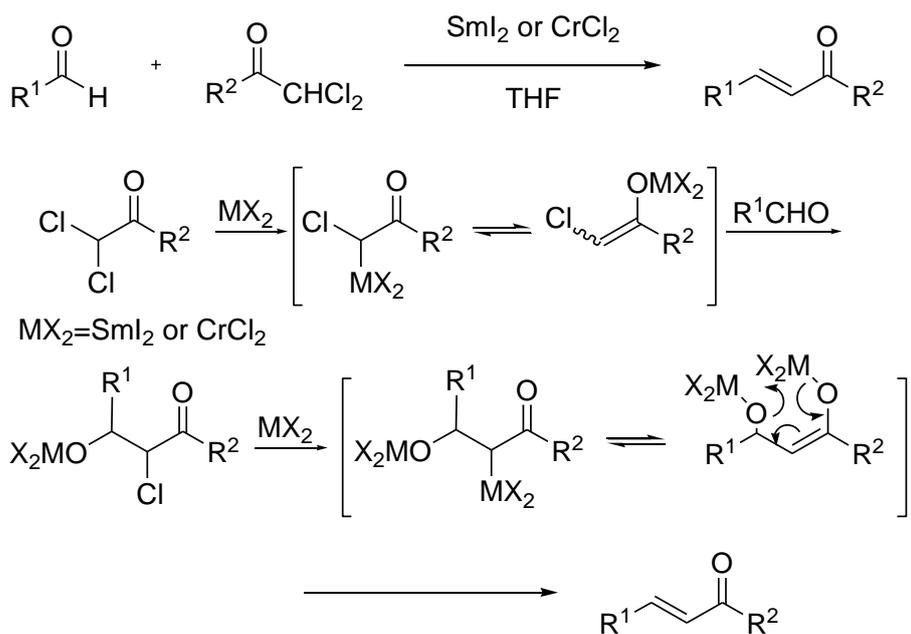
また、 $\alpha$ -ケト *gem*-ジクロロメチル体と第 1 級アミンの縮合により  $\alpha, \alpha$ -ジクロロイミ  
 ン (**d**) を形成後、*N*-スルホニルイミンを求電子種として添加すると  $\alpha, \alpha$ -ジクロロ- $\beta$ -イ  
 ミノスルホンアミド (**e**) が得られる。これを塩基性条件下閉環させることで、クロロア  
 ジリジン誘導体が合成できる(Scheme 2-1-15)<sup>18)</sup>。

**Scheme 2-1-15**



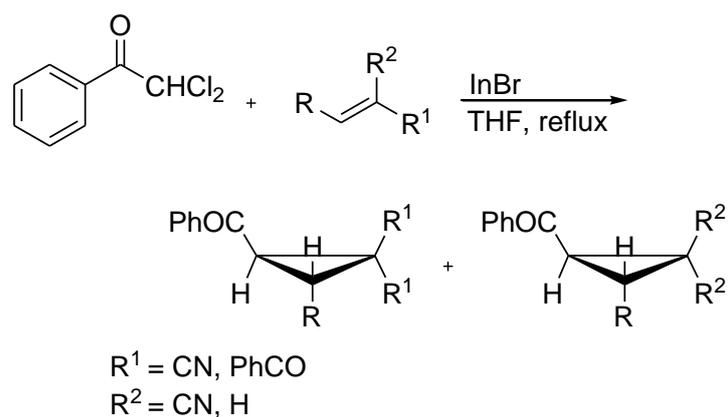
ヨウ化サマリウム( $Sml_2$ )あるいは塩化クロム( $CrCl_2$ )により *gem*-ジクロロメチル体がエノラートへと変換され、カルボニル炭素に求核攻撃した後、ハロゲンメタル交換を経由し  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物へと変換される(Scheme 2-1-16)<sup>19)</sup>。

**Scheme 2-1-16**



*a*-ケト-*gem*-ジクロロメチル体と InBr より形成されるインジウムエノラート(Scheme 2-1-13 参照)を、シアノ基などの電子求引基を持つアルケンと反応させることで、シクロプロパン環を合成することも可能である(Scheme 2-1-17)<sup>20)</sup>。

**Scheme 2-1-17**



以上、*gem*-ジクロロメチル体の医薬品ならびに合成前駆体としての有用性を示した。*gem*-ジクロロメチル体の一般性ある効率的な合成法を開発することで、多様なターゲット物質の合成が可能となる。

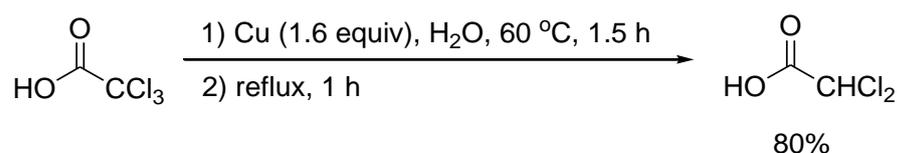
## 第二節 トリクロロメチル誘導体を基質とした直接変換法

*gem*-ジクロロメチル基の直接的な合成法として、トリクロロメチル誘導体を基質とした選択的部分還元反応（モノ脱塩素化）が有用である。数多くの合成法が報告されているが、基質ごとに反応性が異なるため、逐次詳細な反応条件の設定が必要であり、一般性ある手法は確立されていない。有機ハロゲン化合物に対する脱ハロゲンの反応性は、 $\alpha$ -ハロカルボニル>ベンジルハロゲン>芳香族ハロゲン>脂肪族ハロゲンの順であることが知られている<sup>21)</sup>。そこで本節では、 $\alpha$ -ケトトリクロロメチル基（第一項）と、カルボニルに隣接していないトリクロロメチル基(第二項)に分けてこれまでの合成法を紹介する。

### 第一項 $\alpha$ -ケトトリクロロメチル基の変換反応

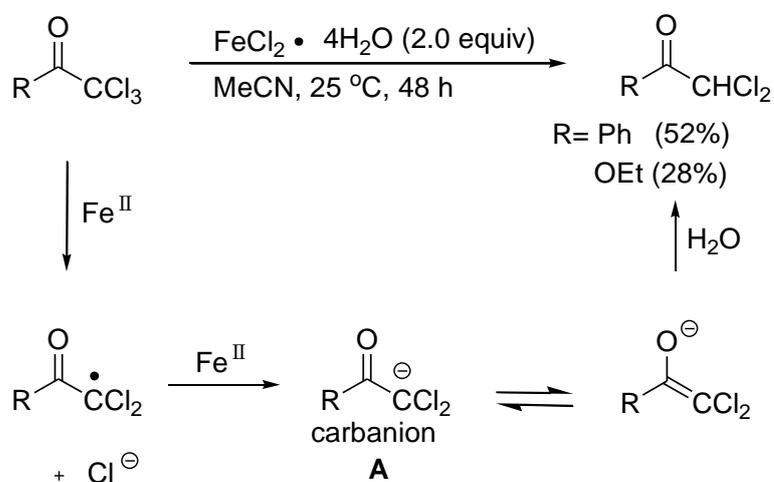
Doughty らは、水中でトリクロロ酢酸と銅粉末を攪拌するとジクロロ酢酸が生成することを見出した (Scheme 2-2-1-1)<sup>22)</sup>。しかし、この報告では適用例が 1 例のみであり、化学量論量以上の銅の使用や塩化銅などの金属廃棄物の副生が問題となる。

Scheme 2-2-1-1



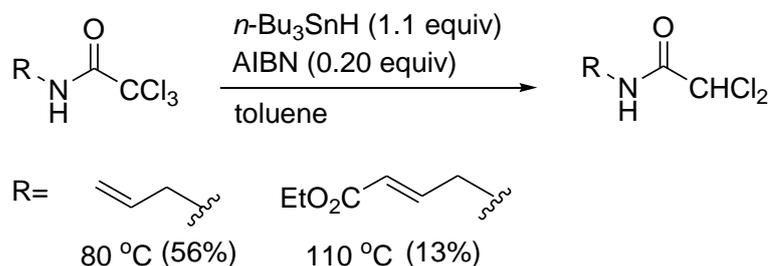
Folli らは、2 当量の塩化第一鉄 4 水和物 (FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O) によるトリクロロメチル化合物のモノ脱塩素化に成功している (Scheme 2-2-1-2)<sup>23)</sup>。鉄からの一電子移動を介した機構が考えられており、トリクロロメチル基に隣接するカルボニル基がカルバニオン中間体 (A) を共鳴安定化することで反応が効率的に進行する。しかし、長時間の攪拌が必要であり収率も低い。

**Scheme 2-2-1-2**



Parsons らは、水素化トリブチルスズ ( $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ ) を用いたモノ脱塩素化反応を報告している (Scheme 2-2-1-3)<sup>24</sup>。ラジカル開始剤である 2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) の分解によりトリブチルスズラジカルが発生する。反応の進行には加熱が必要であるが、脱塩素化の制御が困難であり、基質ごとに反応温度の調節が必須である。また、内分泌攪乱物質であるスズ化合物の除去が問題となる。

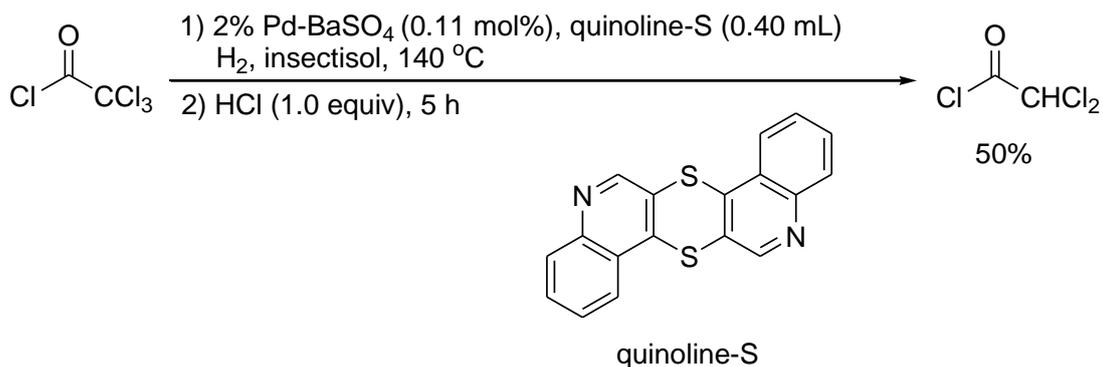
**Scheme 2-2-1-3**



Sellers らは、水素雰囲気下硫酸バリウム ( $\text{BaSO}_4$ ) に担持したパラジウム触媒にキノリン-S を添加して、トリクロロアセチルクロリドからジクロロアセチルクロリドへの選択的還元成功している (Scheme 2-2-1-4)<sup>25</sup>。この反応は触媒量の  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  で進行する

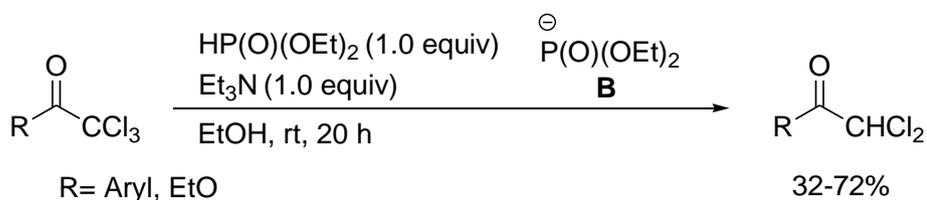
が基質適用例が 1 例のみである。また、高沸点の insectisol を溶媒としており除去が困難である。

#### Scheme 2-2-1-4



Kepler らは、ジエチルホスファイト [ $\text{HP(O)(OEt)}_2$ ] とトリエチルアミン ( $\text{NEt}_3$ ) を組み合わせて、トリクロロメチル化合物からジクロロ体を得る手法を報告している (Scheme 2-2-1-5)<sup>26</sup>。  $\text{HP(O)(OEt)}_2$  と  $\text{Et}_3\text{N}$  から生成するリンアニオン種 (**B**) による塩素原子への攻撃によりモノ脱塩素化反応が進行する。この反応は分子内にニトリルやオキサジアゾール環を有する基質にも適用できる (Scheme 2-2-2-7-10 参照)。しかし、化学量論量の  $\text{HP(O)(OEt)}_2$  の使用が必要であるとともに、ジクロロ体の収率も低い。

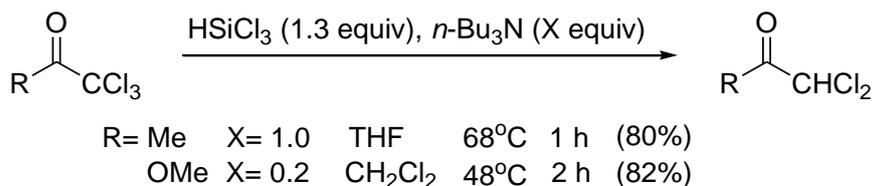
#### Scheme 2-2-1-5



Benkeser らは、トリクロロメチルシラン ( $\text{HSiCl}_3$ ) とトリブチルアミン ( $n\text{-Bu}_3\text{N}$ ) に

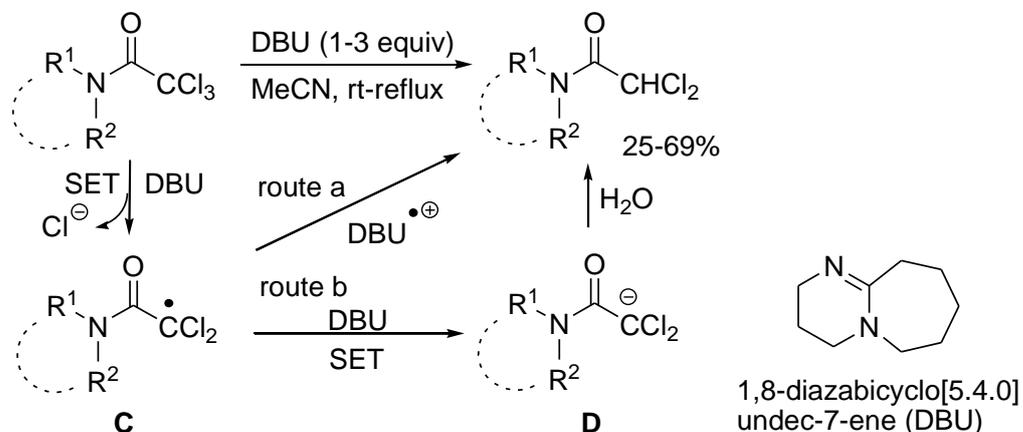
よるモノ脱塩素化法を開発した (Scheme 2-2-1-6)<sup>27)</sup>。基質によってアミンの添加量や溶媒、温度の調節が必要であり、基質適用例はわずか2例のみである。

**Scheme 2-2-1-6**



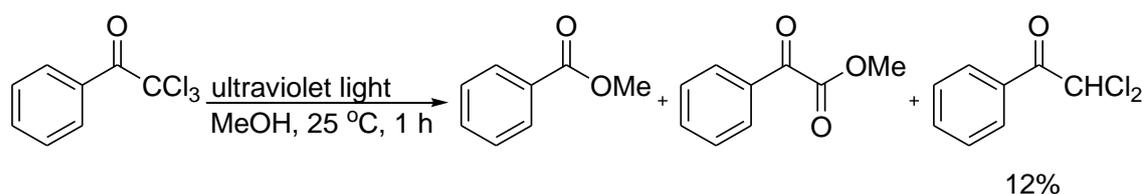
Naito らは 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecene (DBU) からの一電子移動を介したトリクロロメチル基のモノ脱塩素化反応を報告している (Scheme 2-2-1-7)<sup>28)</sup>。DBU から塩素原子への一電子移動に続いて塩素アニオンを脱離することでジクロロメチルラジカル (C) が生じる。さらに、DBU の (ラジカル) カチオンから水素ラジカルを受け取るか (route a)、DBU からの一電子移動によりカルバニオン (D) を形成した後プロトン化されて (route b) ジクロロ体が得られる。この反応は DBU を添加するのみで進行するが、基質がトリクロロアセトアミドに限定される。

**Scheme 2-2-1-7**



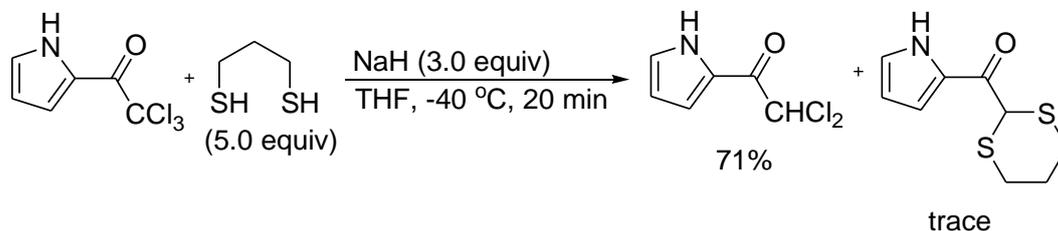
Tomioka らは、メタノール存在下トリクロロアセチル誘導体の光反応による methyl benzoate もしくは methyl benzoylformate の合成において、*gem*-ジクロロ体が副生することを報告している (Scheme 2-2-1-8)<sup>29</sup>。この反応では *gem*-ジクロロ体の収率が低く紫外線の照射を必要とする。

Scheme 2-2-1-8



Romero-Ortega らは、2-トリクロロアセチルピロールと 1,3-プロパンジチオールによる 2-(2'-ピロロイル)-1,3-ジチアン形成反応を検討したところ、予期に反して *gem*-ジクロロ体が主生成物として得られることを見出した (Scheme 2-2-1-9)<sup>30</sup>。基質適用例が 1 例のみであり、悪臭を発する 1,3-プロパンジチオールを過剰量必要とするが、チオールのような弱い還元剤を使用した穏和な条件下での反応であり興味深い。

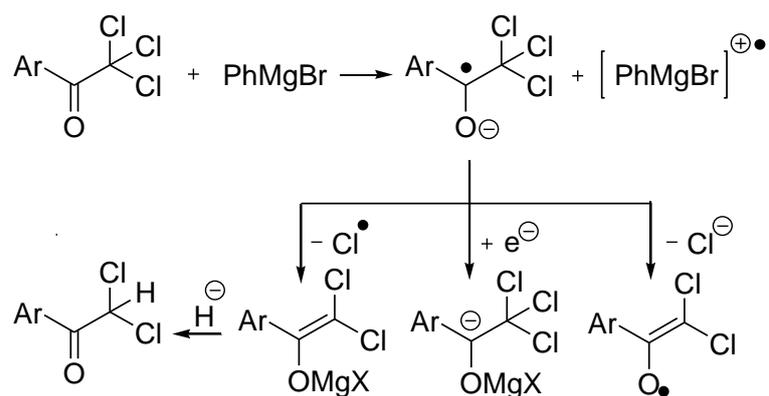
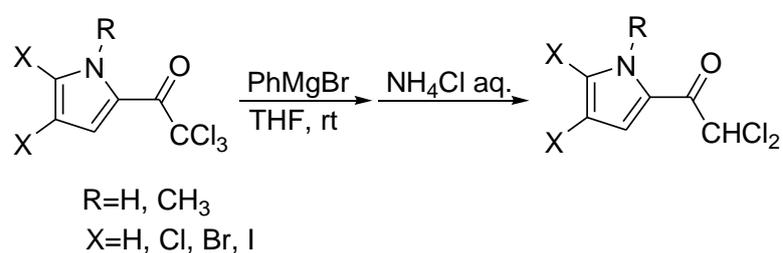
Scheme 2-2-1-9



Hall らは、2-トリクロロアセチルピロール誘導体がグリニャール試薬によってモノ脱塩素化されることを見出した (Scheme 2-2-1-10)<sup>31</sup>。この反応では、グリニャール試薬が

らカルボニル炭素への一電子移動メカニズムが提唱されており、生じたラジカルアニオンがマグネシウムエノラートへと変換され、プロトン化することでジクロロ体が生成する。短時間高収率で目的物が得られるものの、2,2,2-トリクロロアセチルピロール誘導体にしか適用できず、一般性に欠けている。

**Scheme 2-2-1-10**

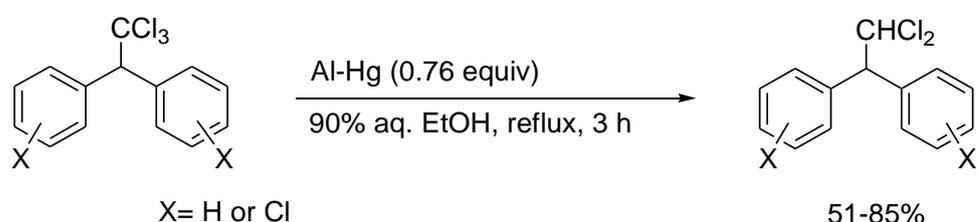


## 第二項 カルボニル基に隣接しないトリクロロメチル基の変換反応

### 第一 1,1,1-トリクロロ-2,2-ジフェニルエタン誘導体

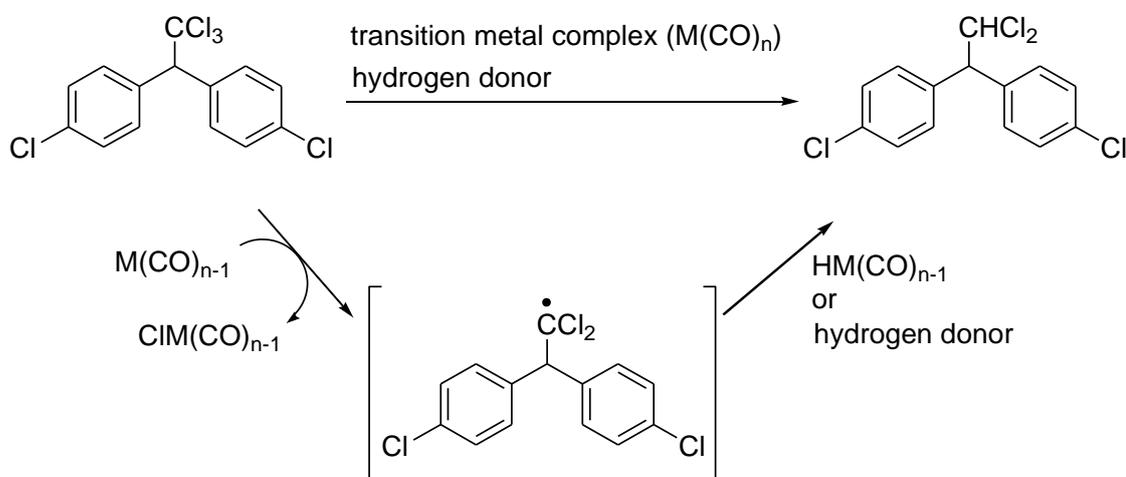
Inoi らは、1,1,1-トリクロロ-2-(1-クロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)エタン (1,4'-DDT) 類を、90%エタノール水溶液中、水銀とアルミニウムの合金 (アルミニウムアマルガム) とともに加熱還流すると、トリクロロメチル基のモノ脱塩素化が進行することを報告している (Scheme 2-2-2-1-1)<sup>32)</sup>。

Scheme 2-2-2-1-1



Kunieda らは、テトラヒドロフラン (THF) を水素供与体としたニッケルカルボニル錯体による 4,4'-DDT の還元反応を報告している<sup>33)</sup>。また、Chukovskaya らはイソプロパノール (IPA) と鉄カルボニル錯体を用いて同様の反応を達成している (Scheme 2-2-2-1-2)<sup>34b)</sup>。金属錯体からトリクロロメチル誘導体への一電子移動でジクロロメチラジカルが生成し、水素供給体あるいは  $\text{HM}(\text{CO})_{n-1}$  から水素が供給される。Kunieda らの手法はニッケル錯体を当量以上使用する点が問題である。一方、Chukovskaya らの方法は触媒量の鉄で反応は進行するが、135 °C、6 日間を要する。また、どちらも均一系触媒を使用しているため、触媒の分離や再利用が困難であり、生成物中への金属の微量残留が問題となる。

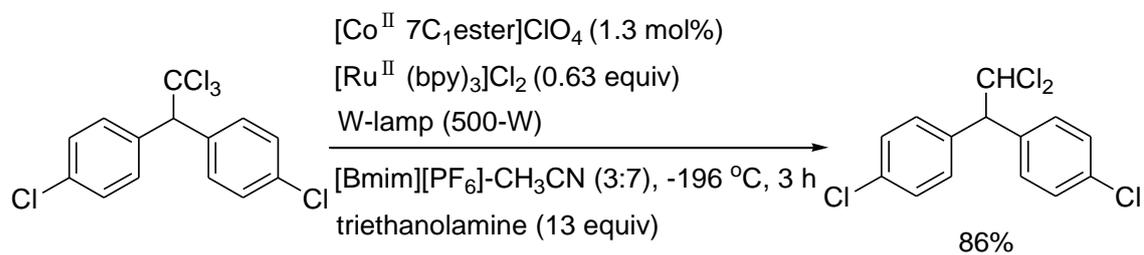
**Scheme 2-2-2-1-2**



Transition metal complex	Hydrogen donor			
$Ni(CO)_4$ (2.3 equiv)	THF (247 equiv)	40°C	48 h	(91%)
$Fe(CO)_5$ (0.05 equiv)	IPA (12 equiv)	135°C	6 d	(92%)

Hisaeda らは、イオン性液体 (1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムカチオン ヘキサフルオロホスフェイト, [bmim][PF<sub>6</sub>]) 中、トリエタノールアミン存在下、水溶性ビタミン B<sub>12</sub> ([Co<sup>II</sup>7C<sub>1</sub>ester]ClO<sub>4</sub>, Figure 1) とルテニウム錯体 ([Ru<sup>II</sup>(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>, Figure 2) による 4,4'-DDT から 4,4'-DDD への効率的変換法を報告している (Scheme 2-2-2-1-3)<sup>35</sup>。この反応では 2 価の Ru 錯体が可視光で活性化され、トリエタノールアミンにより 1 価の Ru 種に還元される (Scheme 2-2-2-1-4)。これが 2 価コバルト錯体の還元剤として働き、生成した 1 価コバルトがトリクロロメチル基を還元すると考えられている。この反応は、2 種類の均一系触媒を使用するため、生成物への金属残留が懸念されるとともに、-196 °C の超低温条件や 500 W のタングステンランプの使用が必須である。また、4,4'-DDT の還元の特化しており適用範囲が明確でない。

**Scheme 2-2-2-1-3**



**Scheme 2-2-2-1-4**

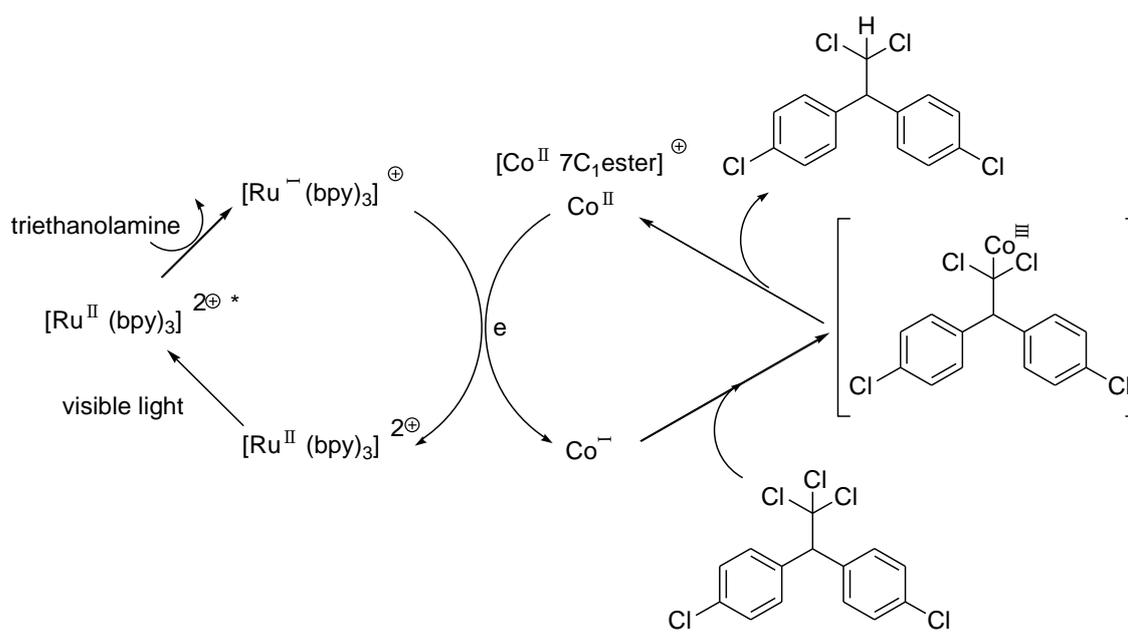
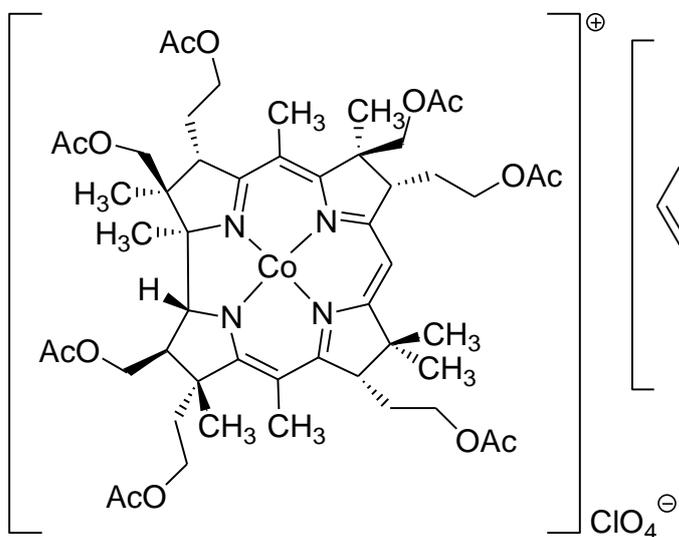
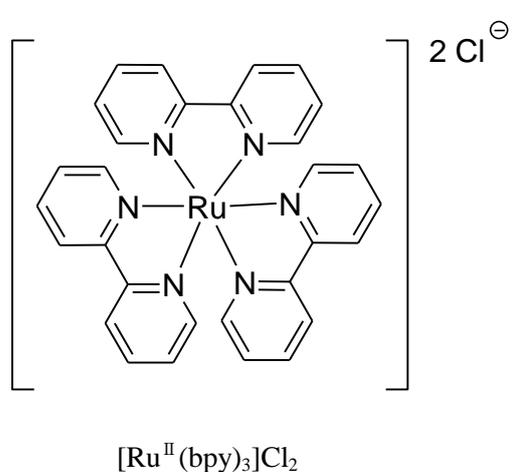


Figure 1



[Co<sup>II</sup>7C<sub>1</sub>ester]ClO<sub>4</sub> (水溶性ビタミン B<sub>12</sub>)

Figure 2



Rezende らは、水素化ホウ素ナトリウム (NaBH<sub>4</sub>) とビタミン B<sub>12</sub> (Figure 3) による 4,4'-DDT のモノ脱塩素化を報告している (Scheme 2-2-2-1-5)<sup>36)</sup>。NaBH<sub>4</sub>によりビタミン B<sub>12</sub> 中の 2 価コバルトが 1 価に還元されて反応が進行する。この手法では選択的な還元は困難であり、ジクロロ体の他に *trans*-4,4'-ジクロロスチルベンや、1,1-ジクロロ-2,2-ビス (*p*-クロロフェニル) エチレンが生成する。

Scheme 2-2-2-1-5

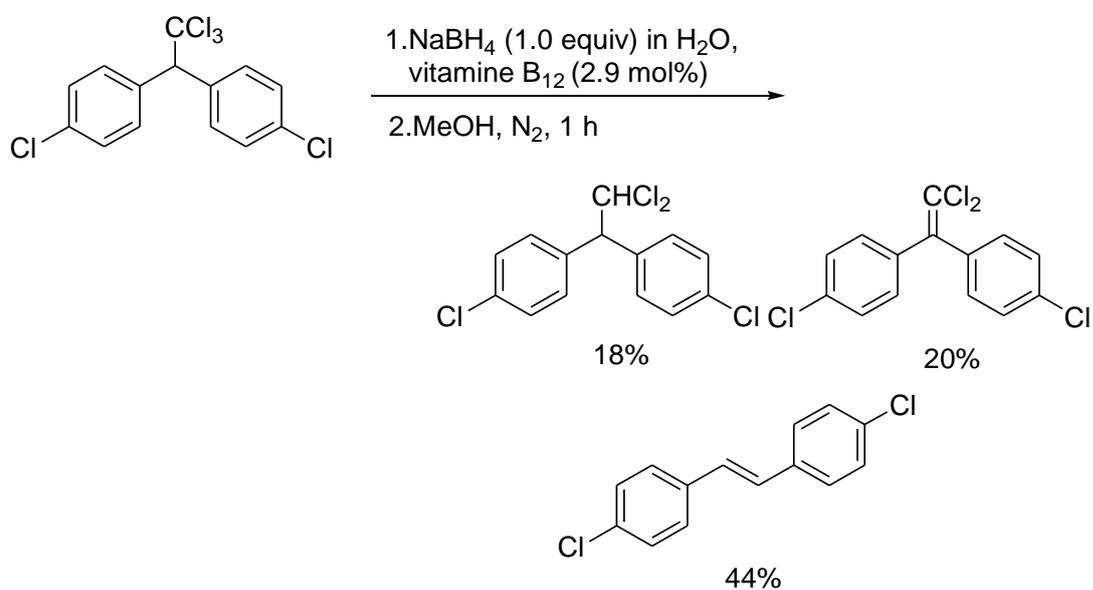
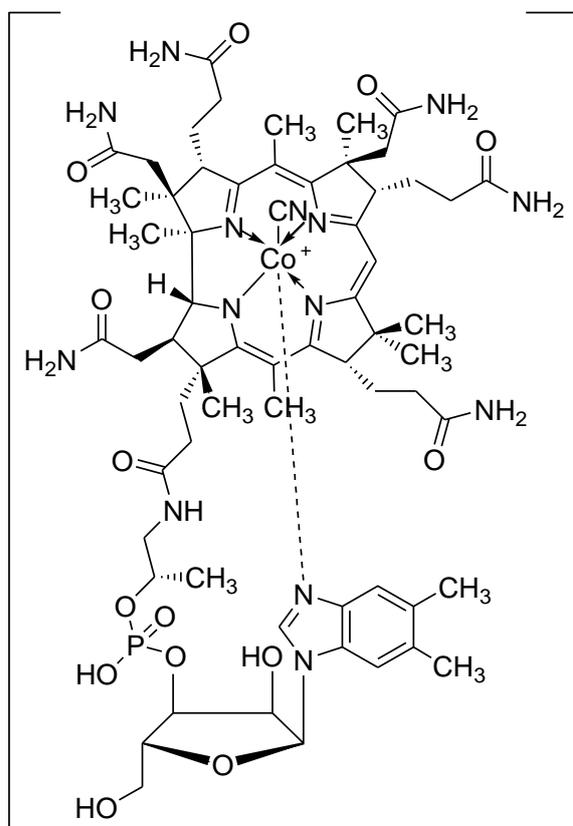


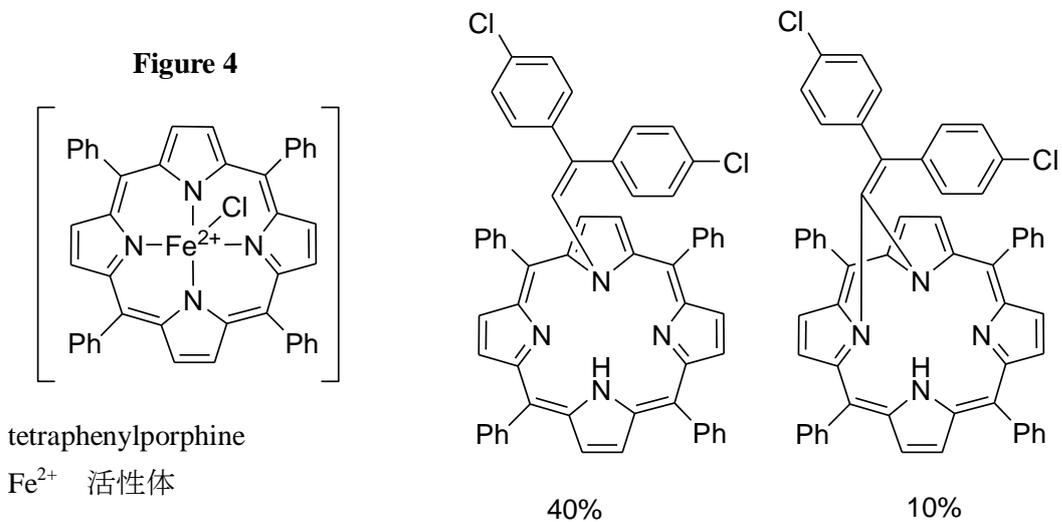
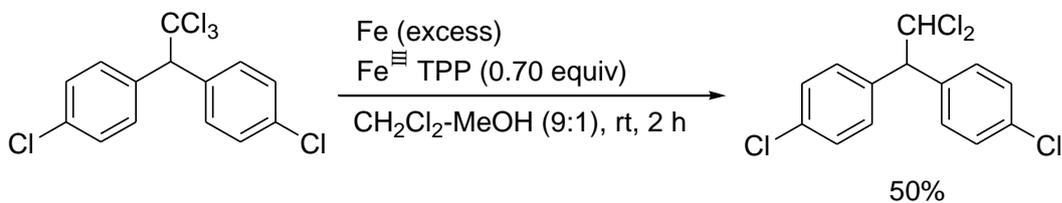
Figure 3



vitamine  $\text{B}_{12}$

Castro らは3価鉄イオン-テトラフェニルポルフィン錯体 ( $\text{Fe}^{\text{III}}\text{TPP}$ ) と鉄粉を用いた4,4'-DDTのモノ脱塩素化に成功している (Scheme 2-2-2-1-6)<sup>37)</sup>。 $\text{Fe}^{\text{III}}\text{TPP}$  が、過剰量の鉄粉で還元されて生成する2価錯体 ( $\text{Fe}^{\text{II}}\text{TPP}$ , Figure 4) が活性種であると考えられているが、*gem*-ジクロロ体の収率は低く、TPP とカップリングした *N*-[2,2-ビス (*p*-クロロフェニル) エチルエニル]テトラフェニルポルフィンと *N*<sub>21</sub>,*N*<sub>22</sub>-[2,2-ビス (*p*-クロロフェニル) エチニリデン]テトラフェニルポルフィンが副生する。

Scheme 2-2-2-1-6

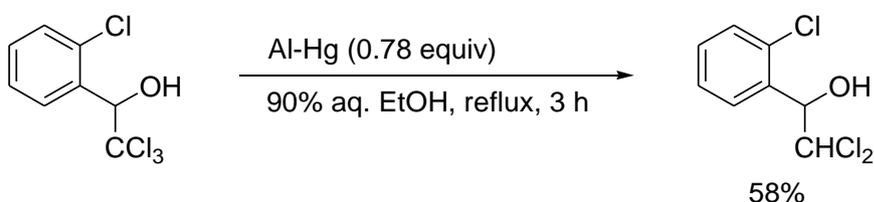


## 第二 $\alpha$ -ヒドロキシトリクロロメチル誘導体

$\alpha$  位に水酸基 (特にベンジルアルコール) が存在すると、脱離 (脱水) 等の副反応が進行し易いため、反応条件の設定を厳密に行う必要がある。

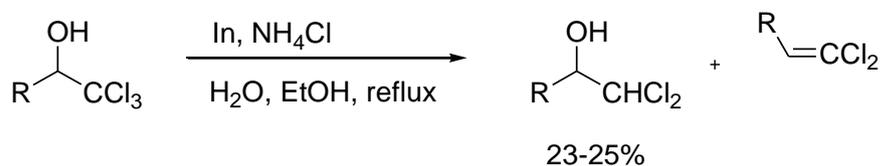
Inoi らは、Scheme 2-2-2-1-1 と同様の条件、すなわち、アルミニウムアマルガムによる 2,2,2-trichloro-1-(*o*-chlorophenyl)ethanol のモノ脱塩素化に成功している (Scheme 2-2-2-2-1)<sup>32)</sup>。

### Scheme 2-2-2-1



Ranu らは、水-エタノール混合溶媒中、 $\alpha$ -ヒドロキシトリクロロメチル誘導体を金属インジウム (In) と塩化アンモニウム ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) 存在下加熱還流すると、*gem*-ジクロロ体が生成することを報告している (Scheme 2-2-2-2-2)<sup>38)</sup>。しかし、併発する脱水反応によりビニリデンクロリドが副生するため、選択性と収率に課題が残る。

### Scheme 2-2-2-2

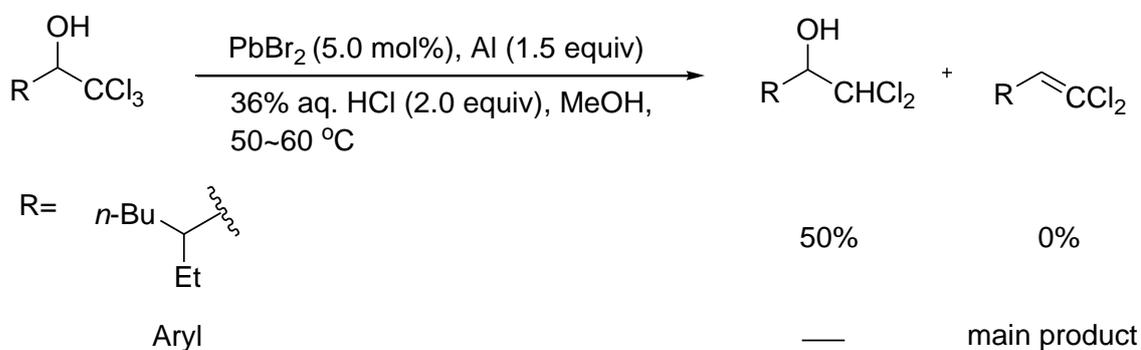


R= Ph, 4-Cl-Ph, 4-MeO-Ph

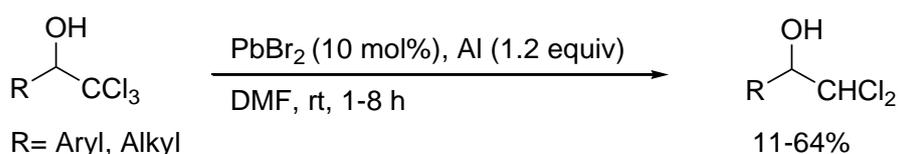
Torii らは、触媒量の臭化鉛 ( $\text{PbBr}_2$ ) とアルミニウム (Al) 存在下、メタノール中でト

リクロロメチル誘導体から *gem*-ジクロロ体とビニリデンクロリドが生成することを見出した (Scheme 2-2-2-2-3)<sup>39)</sup>。この反応では、基質が脂肪族の場合高選択的に *gem*-ジクロロ体が生成するが、芳香族化合物ではビニリデンクロリドの生成が優先する。一方、DMF 中では *gem*-ジクロロ体のみを得ることが出来るが、収率に問題が残る (Scheme 2-2-2-2-4)。この反応では Al が還元剤として働くため、触媒量の PbBr<sub>2</sub> で反応が進行するものの鉛の使用が問題となる。

Scheme 2-2-2-3



Scheme 2-2-2-2-4



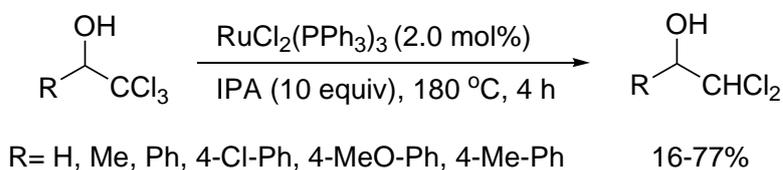
Chukovskaya らは、IPA を水素供給源として 140 °C に加熱すると、鉄、モリブデンあるいはマンガンカルボニル錯体による還元反応が進行することを報告している (Scheme 2-2-2-2-5)<sup>34c)</sup>。基質ごとに適当な金属試薬の種類が異なるため、その都度反応条件を設定する必要がある。また、均一系触媒を使用するため反応系からの分離が困難であり、生成物中への金属残留が懸念される。

### Scheme 2-2-2-2-5



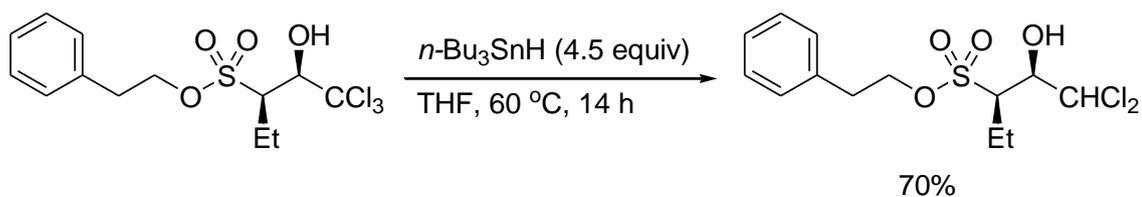
Blum らは、IPA を水素源としたジクロロ (トリストリフェニルホスフィン) ルテニウム  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  による選択的なジクロロメチル体の合成法を報告しているが、180 °C に加熱する必要があり収率も低い。また、均一系触媒を使用するため反応混合物からの金属の分離が困難である (Scheme 2-2-2-2-6)<sup>40</sup>。

### Scheme 2-2-2-2-6



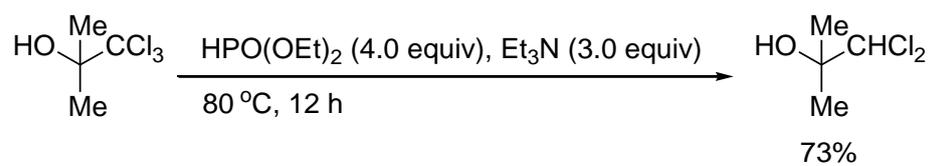
Peters らは、適用例は 1 例のみであるが  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  によるラジカル的モノ脱塩素化反応を報告している (Scheme 2-2-2-2-7)<sup>41</sup>。

### Scheme 2-2-2-2-7



Ohshiro らは、やはり 1 例のみではあるが、Kepler らと同条件 (Scheme 2-2-1-5 参照)、すなわち  $\text{HPO}(\text{OEt})_2$  と  $\text{Et}_3\text{N}$  の存在下  $\alpha$  位に水酸基を持つトリクロロメチル基からのモノ脱塩素化反応に成功している (Scheme 2-2-2-8)<sup>42)</sup>。

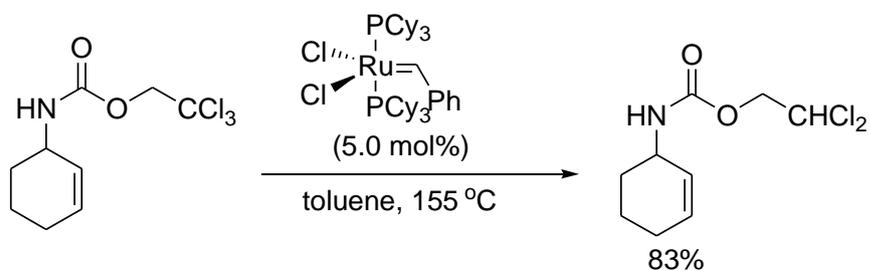
**Scheme 2-2-2-8**



### 第三 Troc 保護体を基質とした反応

Troc 基は穏和な条件下での脱保護が可能なアミンやアルコールの保護基である。しかし、*gem*-ジクロロ体を合成する際の基質として Troc 保護体を利用された例はほとんど無い。唯一、Snapper らは、2,2,2-トリクロロエチルシクロヘキシル-2-エニルカルバメートを基質とした Grubbs 触媒による *gem*-ジクロロ体への変換反応を報告している (Scheme 2-2-2-3-1)<sup>43)</sup>。

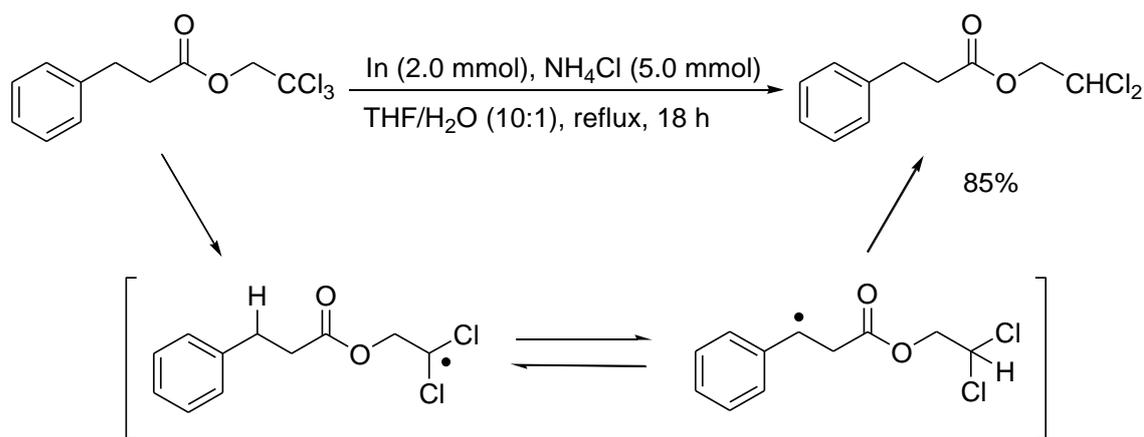
Scheme 2-2-2-3-1



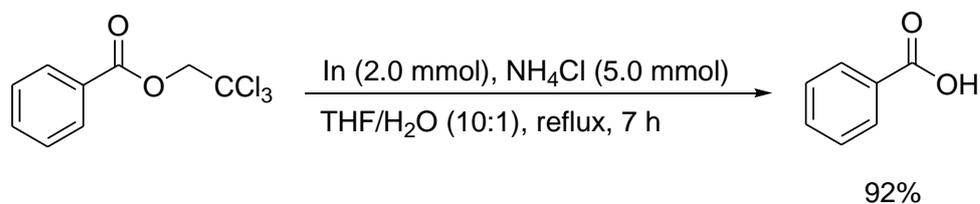
#### 第四 2,2,2-トリクロロエステル誘導体

Mineno らは、Scheme 2-3-2 で紹介した Ranu らの In と NH<sub>4</sub>Cl を用いた反応を、ベンジル位水素原子を分子内に有する 2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル誘導体に適用し、モノ脱塩素化を報告している (Scheme 2-2-2-4-1)<sup>44)</sup>。この反応では、まず、In からの一電子移動により塩素アニオンが脱離して、ジクロロメチルラジカルが生成する。分子内にベンジル位水素原子を有しているため、ベンジルラジカルに変換され中間体が安定化される。ベンジル位水素を持たない基質はラジカルが安定化されずカルボン酸が生成する (Scheme 2-2-2-4-2)。

Scheme 2-2-2-4-1



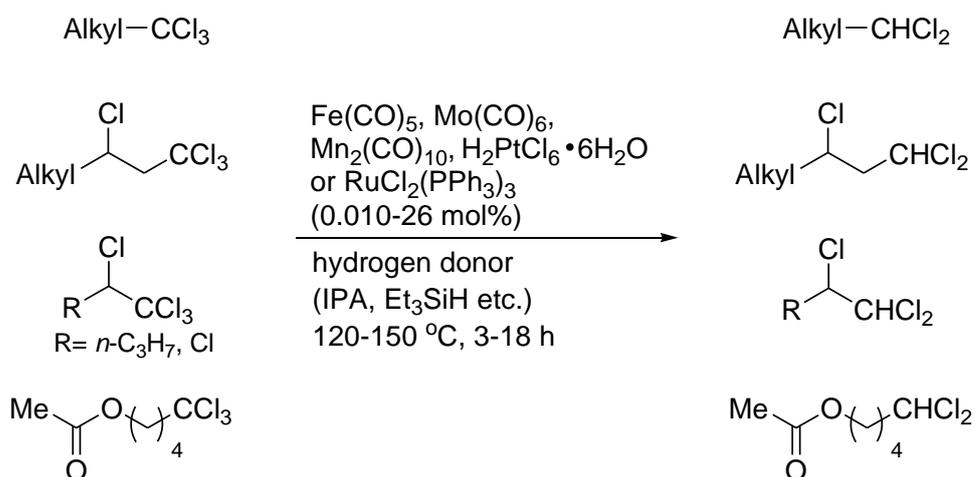
Scheme 2-2-2-4-2



## 第五 脂肪族トリクロロメチル誘導體

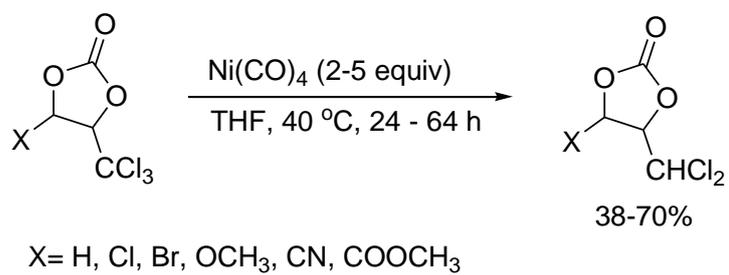
Chukovskaya らは、鉄やモリブデン、マンガン等のカルボニル錯体やプラチナ、ルテニウム金属を触媒、IPA や  $\text{Et}_3\text{SiH}$  等を水素供給源として、*gem*-トリクロロアルカン誘導體を *gem*-ジクロロアルカン類に変換する還元反応を報告している (Scheme 2-2-2-5-1)<sup>34a)</sup>。様々な基質への適用を検討しているが<sup>34c-x)</sup>、基質ごとに最適条件の組み合わせが異なるため複雑である。また、均一系触媒を使用するため反応系からの触媒金属の分離や再利用が困難であり、生成物中への金属残留が問題である。

### Scheme 2-2-2-5-1



Kunieda らは、THF (溶媒兼水素供給源) 中、化学量論量以上の  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  存在下 4-トリクロロメチル-2-オキソ-1,3-ジオキソラン類のモノ脱塩素化反応に成功している (Scheme 2-2-2-5-2)<sup>33)</sup>。この反応は、基質によっては反応が遅く、長時間攪拌する必要がある点が欠点である。

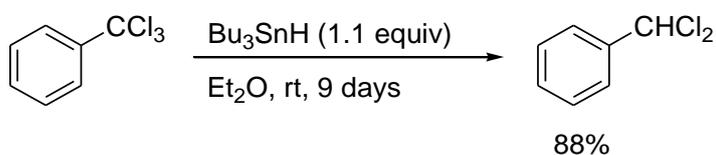
**Scheme 2-2-2-5-2**



## 第六 $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリクロロトルエン誘導体

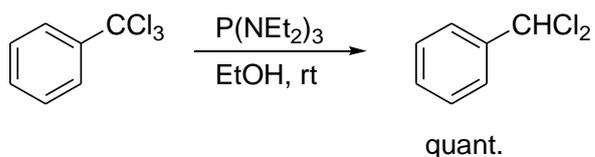
Kuivila らは、 $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリクロロトルエンを出発原料とした  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  による *gem*-ジクロロ体の形成反応を報告している (Scheme 2-2-2-6-1)<sup>45)</sup>。しかし、適用例は 1 例のみであり 9 日間の攪拌が必要なため反応効率が悪い。

Scheme 2-2-2-6-1



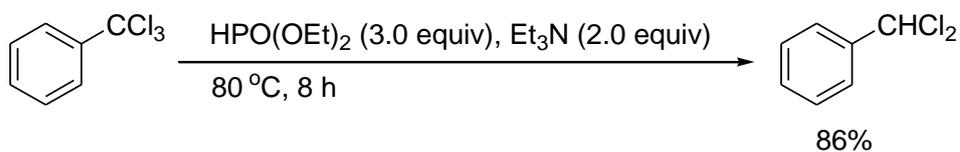
Downie らは、適用例は 1 例のみであるが、トリス (*N*-ジエチルアミド) ホスフィン [ $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$ ] を使用した、 $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリクロロトルエンからジクロロ体への定量的変換法を報告している (Scheme 2-2-2-6-2)<sup>46)</sup>。

Scheme 2-2-2-6-2



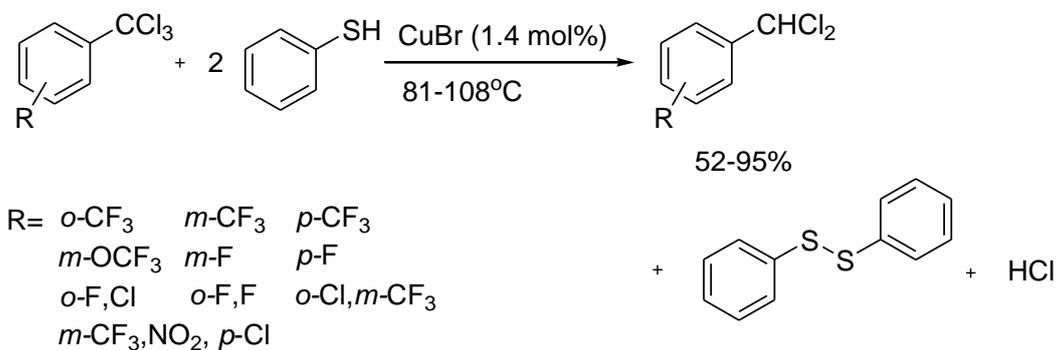
Ohshiro らは、 $\text{HPO}(\text{OEt})_2$  と  $\text{Et}_3\text{N}$  (Scheme 2-2-2-2-8 参照) による  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリクロロトルエンを基質としたモノ脱塩素化を報告している (Scheme 2-2-2-6-3)<sup>42)</sup>。この反応は分子内にニトリルやオキサジアゾール環を有する基質にも適用可能である (Scheme 2-2-2-7-10 参照)。

**Scheme 2-2-2-6-3**



Baasner らは、触媒量の臭化銅 (CuBr) と 2 当量のチオフェノールを組み合わせたトリクロロメチル基から *gem*-ジクロロメチル基への変換法を報告している (Scheme 2-2-2-6-4)<sup>47)</sup>。この反応は、様々な  $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリクロロトルエン誘導体の変換に利用することができる。

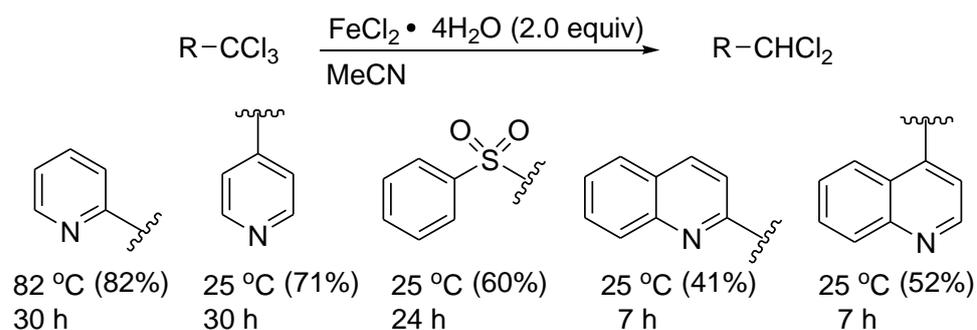
**Scheme 2-2-2-6-4**



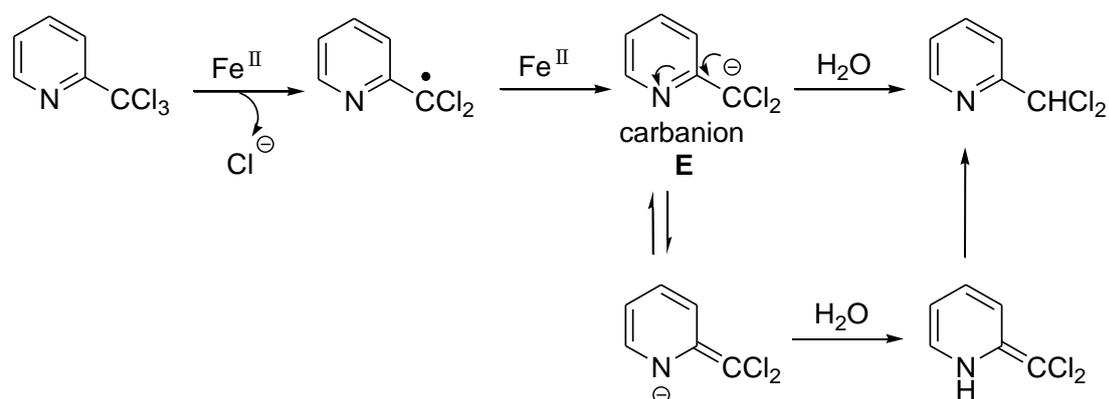
## 第七 その他のトリクロロメチル誘導体を基質とした反応

Folli らは、2 当量の  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  存在下、ヘテロ環やベンゼンスルホニル基に直結したトリクロロメチル基のモノ脱塩素化に成功している (Scheme 2-2-2-7-1, Scheme 2-2-1-2 参照)<sup>23)</sup>。Scheme 2-2-1-2 で、トリクロロメチル基がカルボニル基に隣接した基質の反応を紹介しているが、この反応も類似のメカニズムで進行する。特にピリジン環窒素原子オルト位のトリクロロメチル基では、ピリジン環窒素原子が中間体のカルバニオン (**E**) を安定化するため、効率良く *gem*-ジクロロ体が得られる (Scheme 2-2-2-7-2)。

Scheme 2-2-2-7-1



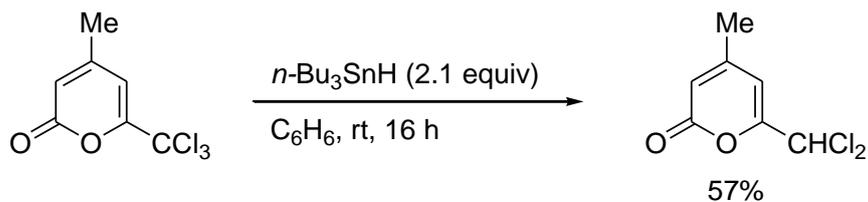
Scheme 2-2-2-7-2



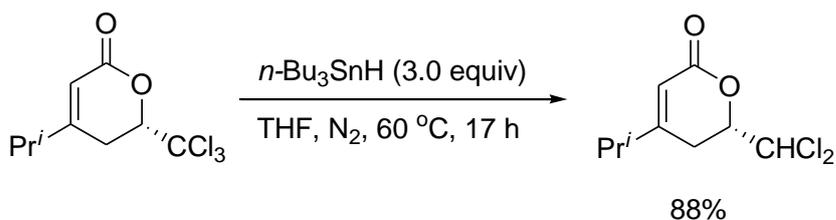
Dunkelblum や Peters らは、Scheme 2-2-2-7-3~2-2-2-7-5 に示した基質を  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  でジ

クロロ体に変換しているが、<sup>48)49)50)</sup>基質ごとに最適温度、当量数、溶媒などの反応条件を詳細に調整する必要がある。

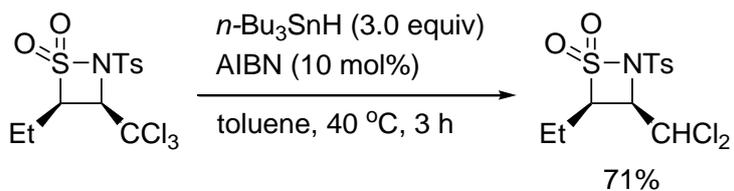
#### Scheme 2-2-2-7-3



#### Scheme 2-2-2-7-4

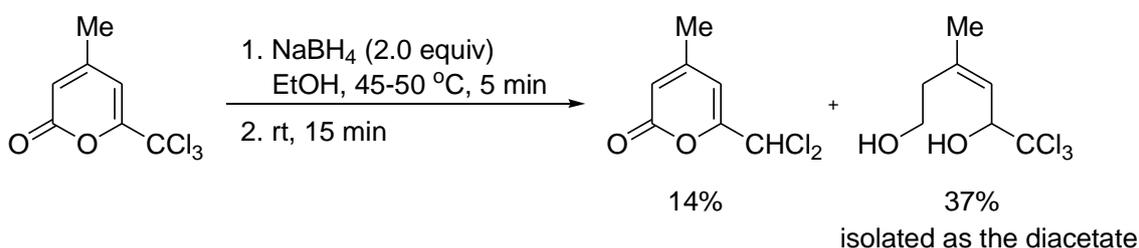


#### Scheme 2-2-2-7-5



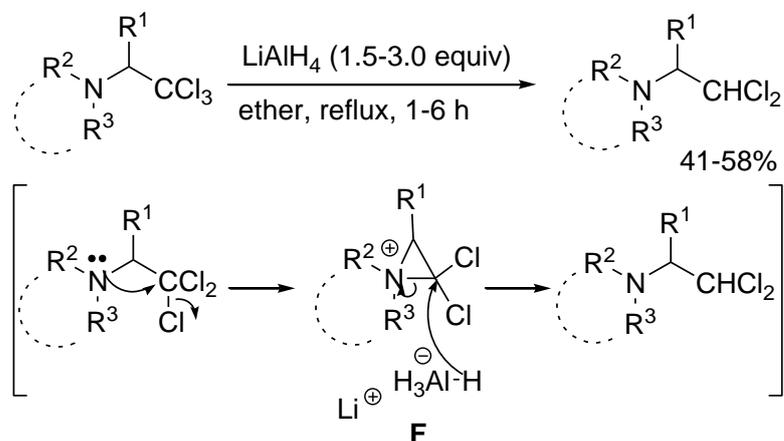
Dunkelblum らは、不飽和環状ラクトンに直結したトリクロロメチル基を水素化ホウ素ナトリウム (NaBH<sub>4</sub>) でヒドリド還元している (Scheme 2-2-2-7-6)<sup>48)</sup>。しかし、この反応では環状ラクトンの還元が優先し、ジオール体が主生成物として得られるため、目的とするジクロロ体の収率はわずか 14% である。

**Scheme 2-2-2-7-6**



Sekiya らは、トリクロロメチル基の  $\alpha$  位にアミノ基を有する誘導体を、水素化アルミニウムリチウム (LiAlH<sub>4</sub>) で *gem*-ジクロロ体に変換している (Scheme 2-2-2-7-7)<sup>51</sup>。この反応は、窒素原子の非共有電子対からのトリクロロメチル基への求核攻撃によるアジリジン (**F**) 生成に引続き、ヒドリドがより求電子性強いジクロロメチル側を攻撃することで進行する。

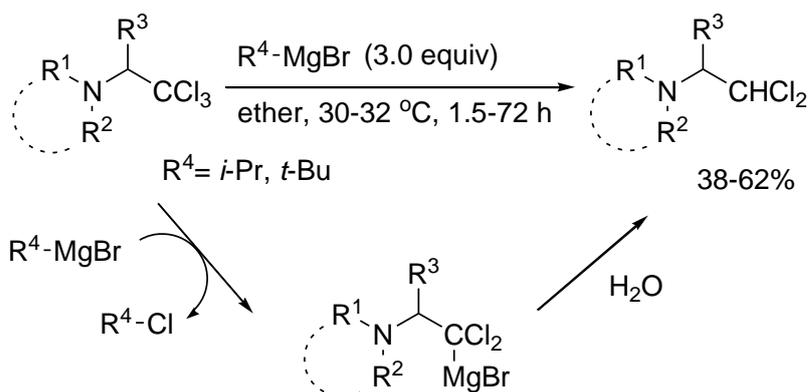
**Scheme 2-2-2-7-7**



同じく Sekiya らは、 $\alpha$  位にアミノ基を有するトリクロロメチル化合物が、グリニャール試薬 (*i*-PrMgBr や *t*-BuMgBr) との反応でジクロロ体に変換されることを見出した (Scheme 2-2-2-7-8)<sup>52</sup>。これは、グリニャール試薬とトリクロロメチル化合物とのハロゲ

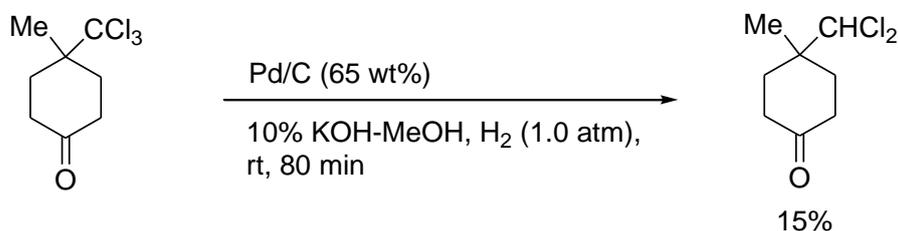
ン-メタル交換に引き続き加水分解を受けているものと考えられる。残念ながら過剰量のグリニヤール試薬が必要であり収率に課題が残る。

#### Scheme 2-2-2-7-8



Isokai らは Pd/C を触媒とした接触水素化によりトリクロロメチル化合物のモノ脱塩素化が進行することを見出した (Scheme 2-2-2-7-9)<sup>53</sup>。基質適用例が 4-メチル-4-トリクロロメチルシクロヘキサ-1-オンのみである点と収率に問題があるが、不均一系金属触媒によるモノ脱塩素化反応の唯一の報告例であり、反応としての価値は高い。

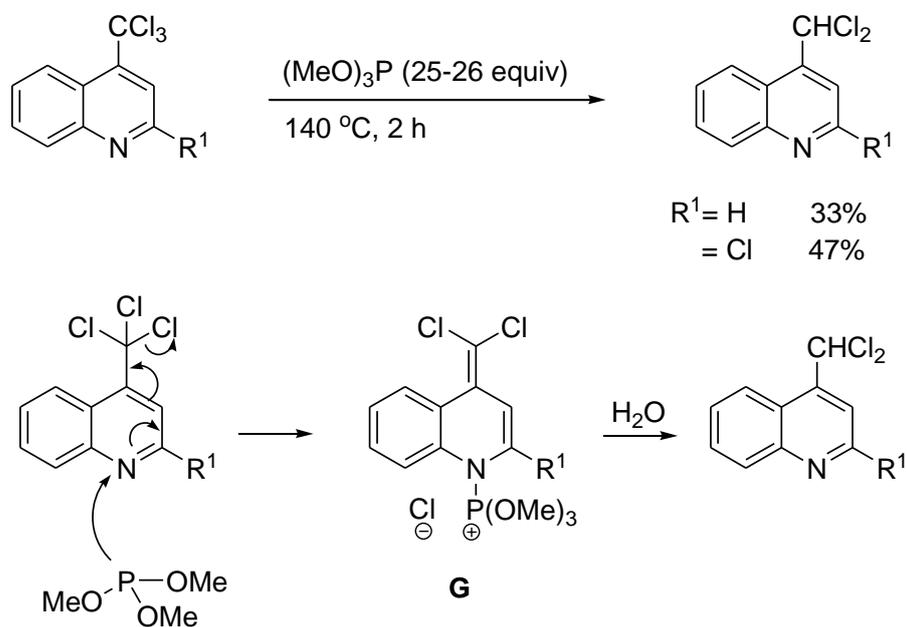
#### Scheme 2-2-2-7-9



Kepler らは、Scheme 2-2-1-5 に示したように、HP(O)(OEt)<sub>2</sub> と NEt<sub>3</sub> の組み合わせによる、カルボニル基に隣接したトリクロロメチル基からのモノ脱塩素化反応に成功している。この反応はニトリルやオキサジアゾール環に直結したトリクロロメチル基の還元による。

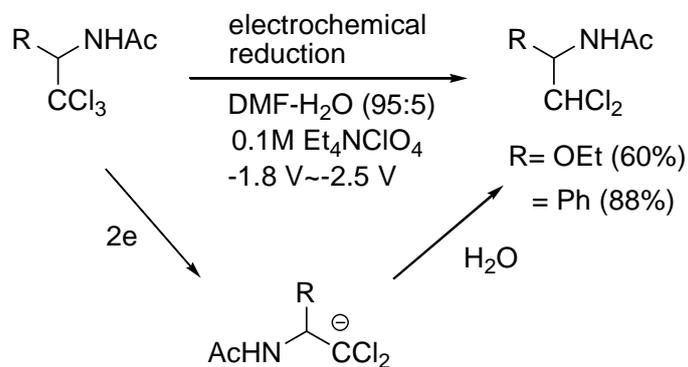


Scheme 2-2-2-7-12



最後に、Inesi らはアセトアミド基の  $\alpha$  位トリクロロメチル基の電気化学的還元によるジクロロメチル基への変換法を報告している。基質への2電子移動により、カルバニオンが生じ、水からプロトンを受け取ることで反応が完結する (Scheme 2-2-2-7-13)<sup>55)</sup>。

Scheme 2-2-2-7-13

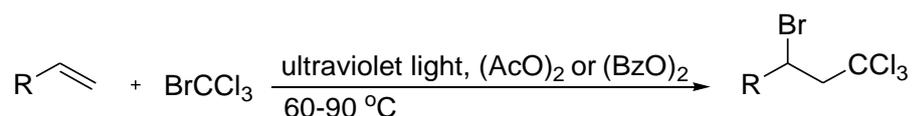


### 第三節 キャラシュ反応（トリクロロメチル誘導体合成法）について

アルケンにポリハロアルカンをカップリングさせる反応は原子移動ラジカル付加と呼ばれており、炭素-炭素結合と炭素-ハロゲン結合を一挙に構築できるため、有機合成化学的に重要である。この手法は、トリクロロメチル体合成に有用であり、著者は *gem*-ジクロロメチル体合成の基質を合成する新しい方法を開発した（第四章）。ここでは、ブロモトリクロロメタン( $\text{BrCCl}_3$ )を反応剤としたキャラシュ反応によるトリクロロメチル体合成の従来法を紹介する。

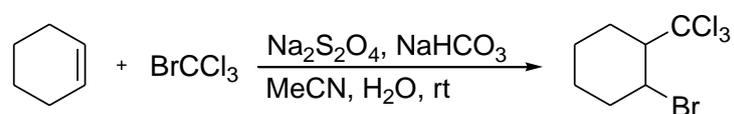
Kharasch らは、紫外線あるいは過酸化ジアセチル、過酸化ベンゾイルをラジカル開始剤としたトリクロロブromoメタンとオレフィンの原子移動ラジカル付加反応を開発した(Scheme 2-3-1)<sup>56)</sup>。この反応では、トリクロロメチル基の  $\gamma$  位にブromo基が置換した生成物が得られる。紫外線を照射するには特殊な装置が必要であり、過酸化ジアセチルや過酸化ベンゾイルは過酸化物であるため爆発の危険性がある。また、ラジカル反応機構によるオレフィン由来のポリマーの副生が問題である。

#### Scheme 2-3-1



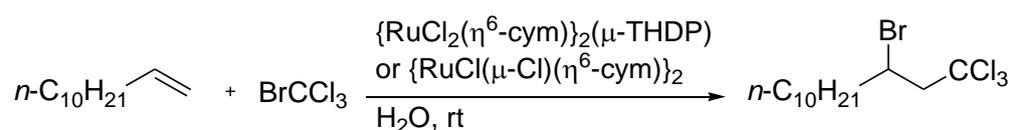
また、亜ジチオン酸ナトリウムをラジカル開始剤とした方法も報告されているが、引火性があり、有毒な二酸化硫黄が発生するため使いにくい (Scheme 2-3-2)<sup>57)</sup>。

#### Scheme 2-3-2

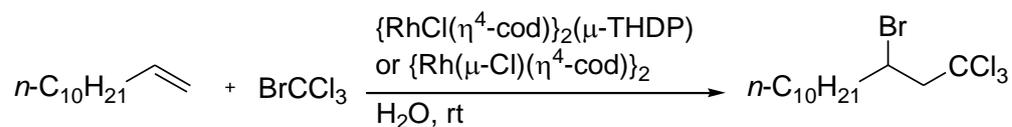
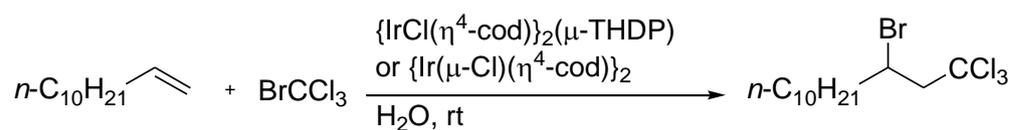


オレフィンのラジカル重合や、反応の危険性を回避するために、最近では Pd, Ru, Ir などの遷移金属触媒を用いた反応が活発に検討されている。しかし、高価なリガンドが必要となる場合が多く、金属廃棄物の副生が問題として残る (Scheme 2-3-3—2-3-6)<sup>58) 59) 60)</sup>。

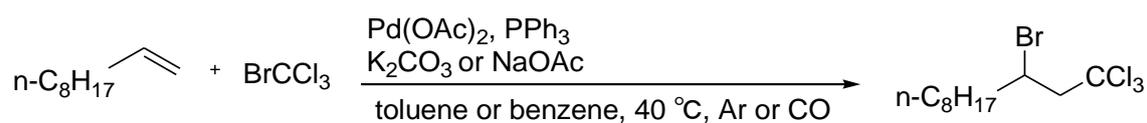
#### Scheme 2-3-3



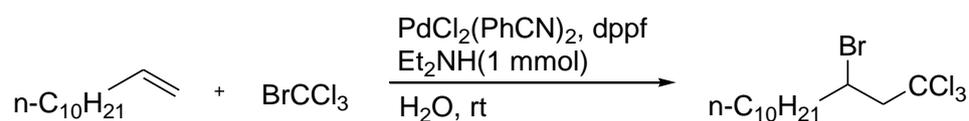
#### Scheme 2-3-4



#### Scheme 2-3-5



#### Scheme 2-3-6



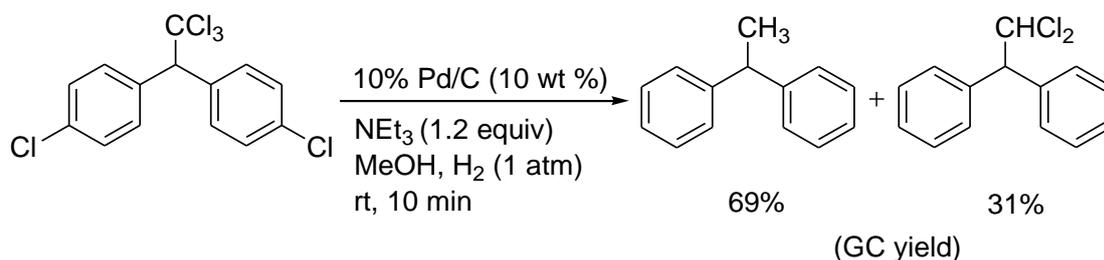
遷移金属や過酸化物を使用しない反応を開発することが出来れば、プロセス化学的に有用な手法となる。

### 第三章 $\alpha$ -ケトトリクロロメチル基から $\alpha$ -ケト *gem*-ジクロロメチル基への変換法

#### 第一節 発見の経緯

Pd/C に代表される不均一系触媒は、反応後濾過するのみで回収・再利用できるためプロセス化学的に有用である。著者が所属する研究室では、Pd/C を触媒とした芳香族塩素化合物の効率良い接触脱塩素化法を開発しており、トリエチルアミンの添加により反応が強力に加速されることを明らかにしている<sup>61)</sup>。この手法は簡便で効率的であり、4,4'-ジクロロジフェニルトリクロロエタン (4,4'-DDT) やポリ塩化ビフェニル (PCB) のような残留性有機汚染物質 (POPs) の分解無毒化法へと展開している。4,4'-DDT の還元分解では、短時間で反応を止めると、低収率 (31%) ではあるが 4,4'-DDT トリクロロメチル基の部分的還元による *gem*-ジクロロメチル体が生成することが明らかとなっている (Scheme 3-1-1)。しかし、第二章で紹介した様にトリクロロメチル基から *gem*-ジクロロメチル基への一般性ある変換法は無い。そこで著者は、ろ過操作のみで容易に分離・回収できる不均一系触媒を用いた一般性ある *gem*-ジクロロメチル体の選択的合成反応を確立すべく研究に着手した。

Scheme 3-1-1



有機塩素化合物に対する脱塩素化の反応性は、反応機構により若干の差異はあるが、 $\alpha$ -ハロカルボニル > ベンジルハロゲン > 芳香族ハロゲン > 脂肪族ハロゲンの順であることが知られている<sup>21)</sup>。そこで、活性が高いと予想される  $\alpha$ -ハロカルボニル誘導体の

一種である 1,1,1-トリクロロアセトン(**1**)を基質として検討した。また、生成する  $\alpha$ -ケト-*gem*-ジクロロメチル体は第二章第一節で記載したように、様々な官能基へと容易に変換できる。<sup>1</sup>H NMR で選択性を解析するため、CDCl<sub>3</sub> 中水素雰囲気条件下、室温で様々な不均一系遷移金属触媒 (Pt/C、Pd/C、Rh/C、Ir/C、Ru/C ならびに Au/C) を調査した (Table 3-1-1)。その結果、Pt/C が最も効率的な触媒であり、*gem*-ジクロロメチル体の選択的な生成が観察された (Entry 1)。

**Table 3-1-1**

Reaction scheme: 1,1,1-trichloroacetone (**1**) reacts with H<sub>2</sub> (1 atm) in CDCl<sub>3</sub> using a 10 wt % catalyst at room temperature for 1 hour to produce a mixture of 1,1-dichloroacetone (**2**), 1-chloroacetone (**3**), and acetone (**4**).

Entry	Catalyst	Ratio <sup>a)</sup>			
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1	10% Pt/C	51	46	2	1
2	10% Pd/C	70	30	0	0
3	10% Rh/C	71	29	0	0
4	10% Ir/C	95	5	0	0
5	10% Ru/C	99	1	0	0
6	10% Au/C	No reaction			

a) 比率は <sup>1</sup>H NMR の積分比に基づいて算出した。

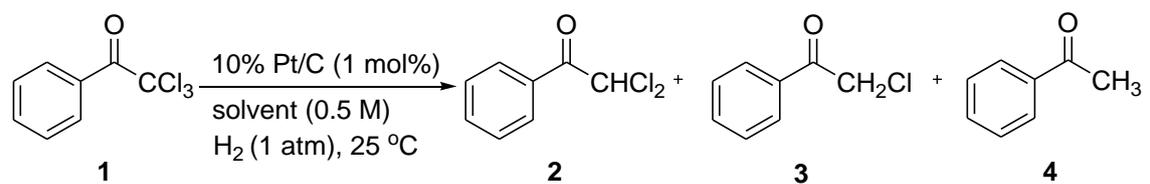
なお、1,1,1-トリクロロアセトンには揮発性が高く、扱いにくいいため、沸点の高い 2,2,2-トリクロロアセトフェノンへと基質を変更して反応条件を最適化することとした。

## 第二節 反応条件の最適化

### 第一項 反応溶媒の最適化

まず、1,1,1-トリクロロアセトンの系で最も高い活性を示した Pt/C (1 mol%) を触媒として、水素雰囲気下 25 °C で溶媒効果を検討した。原料はいずれの溶媒中でも短時間で消失したが、脱塩素化の選択性に大きな違いが生じた。MeOH 中では反応は 0.5 時間で終了するが、*gem*-ジクロロメチル体を選択的に得ることはできず、モノクロロメチル体 (3) やメチル体 (4) が副生した (Table 3-2-1, Entry 1)。シクロヘキサンや *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) では選択性に若干の改善が見られ (Entries 2 and 3)、AcOEt、acetone、MeCN、THF の使用により比較的良好にジクロロメチル体 (2) を得ることが出来た (Entries 4–7)。特に、DMA 中では、わずか 0.7 時間で反応が完結し、*gem*-ジクロロメチル体 (2) を高選択的に得ることが出来た (単離収率 88%、Entry 8)。そこで DMA を溶媒として、触媒を再検討した。

**Table 3-2-1**



Entry	Solvent	Time (h)	Ratio <sup>a)</sup>						
			<b>1</b>	:	<b>2</b>	:	<b>3</b>	:	<b>4</b>
1	MeOH	0.5	0		32		58		10
2	<i>c</i> -Hex	4	0		70		16		14
3	DMF	2	0		60		28		12
4	AcOEt	1.3	0		84		12		4
5	acetone	0.8	0		82		12		6
6	MeCN	5	0		92		8		0
7	THF	1.25	0		85		9		6
8	DMA	0.7	0		95 (88)		5		0

a) 比率は <sup>1</sup>H NMR の積分比に基づいて算出した。カッコ内は単離収率。

## 第二項 触媒の最適化

Rh/C および Ir/C でも高選択的にジクロロメチル体を得ることが出来るが、少量のモノクロロメチル体 (3) やメチル体 (4) が副生する上、原料の消失に Pt/C よりも長時間を要した (Entry 1 vs. Entries 3 and 4)。また、Pd/C では合計 30%ほどの過還元反応が進行し、反応性の制御が困難であった (Entry 2)。一方、Ru/C および Au/C では 6 時間攪拌しても反応は全く進行しなかった (Entries 5 and 6)。1,1,1-トリクロロアセトン (Table 3-1-1) の結果と同様に、Pt/C が最も良好な触媒であり、一般性ある結果が得られた。

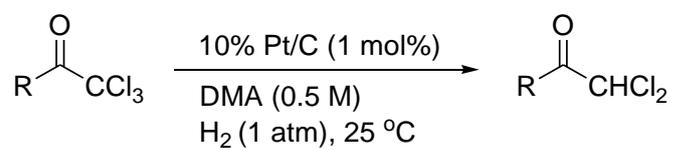
Table 3-2-2

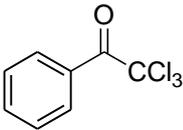
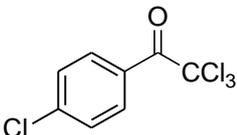
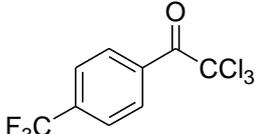
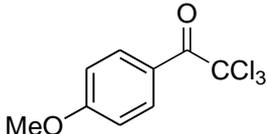
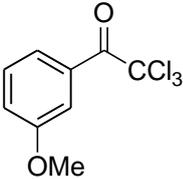
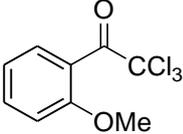
Entry	Catalyst	Time (h)	Ratio <sup>a)</sup>			
			1	2	3	4
1	10% Pt/C	0.7	0	95 (88)	5	0
2	10% Pd/C	2	trace	72	10	18
3	10% Rh/C	2	0	94	6	trace
4	10% Ir/C	3	0	86	13	1
5	10% Ru/C	6	No reaction			
6	10% Au/C	6	No reaction			

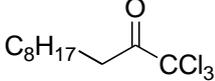
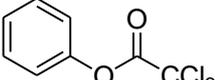
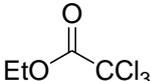
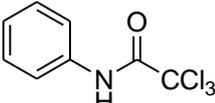
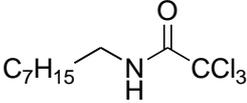
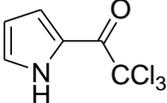
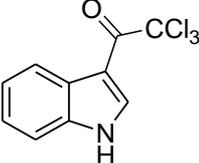
a) 比率は <sup>1</sup>H NMR の積分比に基づいて算出した。カッコ内は単離収率。

### 第三項 基質汎用性

10% Pt/C (1 mol%)–H<sub>2</sub>(1 atm)–DMA (0.5 M)–25 °Cを最適条件として基質汎用性を検討した。まず、2,2,2-トリクロロアセトフェノンの芳香環上に電子求引性基や供与性基が置換した基質を検討した。*p*-クロロ体、*p*-トリフルオロメチル体及び*p*-メトキシ体では、短時間の反応で目的のジクロロメチル体が良好に得られた (Entries 2–4)。次に、ベンゼン環上の官能基の置換位置による効果を確認した。メトキシ体を基質として検討したところ、パラ置換体とメタ置換体の場合には短時間・高収率で目的とするジクロロメチル体を得られたが、オルト置換体では 24 時間後の単離収率がわずか 29%であり 50%の原料を回収した (Entries 4–6)。これは隣接するトリクロロメチル基とメトキシ基の立体反発により Pt/C の接近が妨げられたためであると考えている。そこで基質と Pt/C との接触回数の向上を目指して、触媒量を 1 mol% から 10 mol% に増量したところ、反応はわずか 30 分で終了し、目的生成物を高収率で得ることができた (Entry 6)。また、アルキルケトンや、エステル誘導体でも、同様にジクロロメチル体への効率的な変換反応が進行した (Entries 7–9)。さらに、Pt の触媒毒性が懸念される窒素原子を有するアミド化合物、ピロールやインドール誘導体でも、反応効率を低下させることなく対応するジクロロメチル体を得ることができた (Entries 10–13)。

**Table 3-2-3**

Entry	Substrate	Time (h)	Yield (%)
1		0.7	88
2		0.5	78
3		0.25	93
4		0.8	77
5		0.8	86
6 <sup>b)</sup>		24 (0.5)	29 (73) <sup>a)</sup>

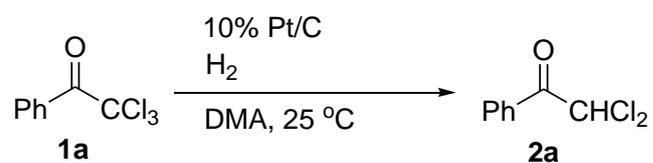
7		0.7	86
8		0.8	56
9 <sup>b)</sup>		1	79
10		6	88
11 <sup>b)</sup>		2	55
12		1	87
13 <sup>b)</sup>		1.3	80

a) カッコ内は 10 mol% の Pt/C を使用した結果である。b) Entry 6、9、11、13 の収率は過還元された物質との分離が困難であったため、<sup>1</sup>H NMR の積分比に基づいて算出した。

### 第三節 触媒の再利用

本反応で使用した Pt/C は不均一系触媒であるため、反応系からの除去および回収が容易である。5回再使用しても、活性の低下はなく効率良く反応が進行した (Table 3-3-1)。本反応は穏和な条件下で進行し、短時間・高収率で *gem*-ジクロロメチル体を選択的に得ることが出来る。また、触媒の再使用も可能であり、優れた手法であると考えられる。

Table 3-3-1



run	Isolated yield of <b>2a</b> (%)
1 <sup>st</sup>	88
2 <sup>nd</sup>	87
3 <sup>rd</sup>	88
4 <sup>th</sup>	89
5 <sup>th</sup>	89

反応条件: **1a** を 0.5 mmol、10% Pt/C を 1 mol% 使用し、水素雰囲気下 DMA 中 25 °C で 0.7 時間攪拌した。

## 第四章 カルボニル基に隣接しないトリクロロメチル基から *gem*-ジクロロメチル基への変換法

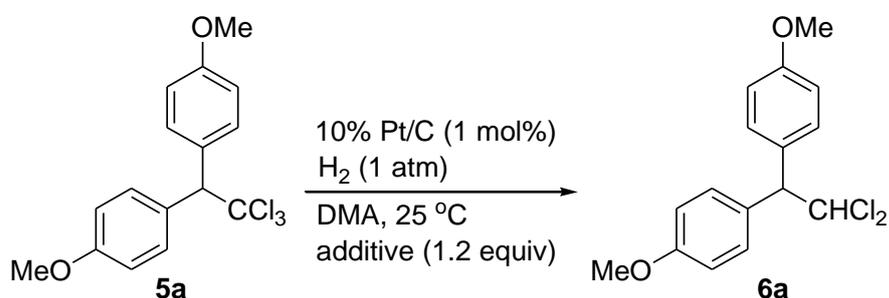
### 第一節 反応条件の最適化

#### 第一項 プラチナ炭素使用量および水素源の添加効果

第三章で確立した 10% Pt/C-H<sub>2</sub>-DMA を組み合わせた反応条件を、トリクロロメチル基の隣接位にカルボニル基を持たない基質である、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-2,2,2-トリクロロエタン(**5a**)に適用した。1 mol%の Pt/C を触媒として水素雰囲気下 25 °Cで攪拌したところ、目的とする *gem*-ジクロロメチル体(**6a**)が選択的に得られたものの、反応は 24 時間でも完結せず 50%の原料が残存した (Entry 1)。しかし、Pt/C を 10 mol%に増量することで反応時間が大幅に短縮され、原料は 9 時間で消失し良好な収率 (74%) でジクロロメチル体(**6a**)が生成した (Entry 2)。

更なる反応性の向上を目指して、1 mol%の Pt/C 存在下、1.2 当量の水素ラジカル源もしくはヒドリド供与体を添加した。THF, Et<sub>3</sub>SiH ならびに Ph<sub>3</sub>CH の場合には収率は改善されなかったが、水素化トリブチルスズ(Bu<sub>3</sub>SnH)の添加により反応効率が向上し(Entry 3)、添加量を 1.2 から 2.0 当量に増量したところ、95%の高収率で目的の *gem*-ジクロロメチル体(**6a**)が得られた(Entry 4)。

**Table 4-1-1**



Entry	Additive	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>	
			<b>6a</b>	recovered <b>5a</b>
1	none	24	45	50
2 <sup>b</sup>	none	9	71 <sup>c</sup>	0
3	Bu <sub>3</sub> SnH	7	72 <sup>c</sup>	0
4 <sup>d</sup>	Bu <sub>3</sub> SnH	9	95 <sup>c</sup>	0
5	THF	24	45	49
6	Et <sub>3</sub> SiH	24	0	100
7	Ph <sub>3</sub> CH	24	55	36

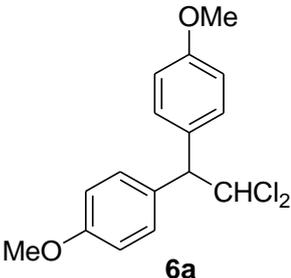
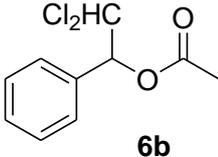
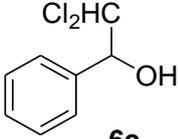
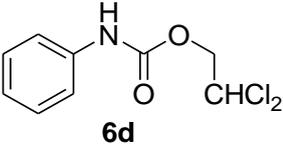
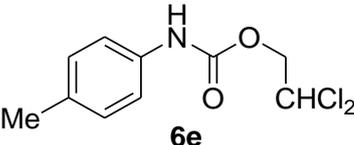
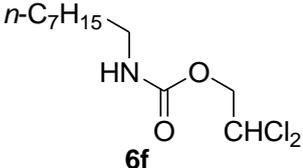
a) 収率は1,4-ジオキサンを内部標準物質として <sup>1</sup>H NMR の積分値から算出した。b) 10 mol% の Pt/C を使用した。c) 単離収率。d) 2.0 当量の Bu<sub>3</sub>SnH を使用した。

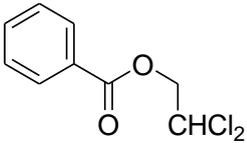
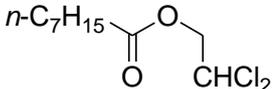
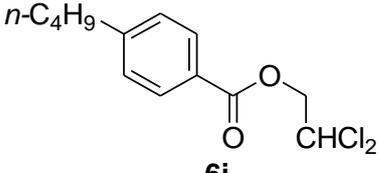
有機スズ化合物は毒性があり有機化合物への残留が懸念されるため、使用は出来るだけ避けたい。しかし近年、炭酸カリウムを 10 重量%含有するシリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィーにて精製することで、スズ残渣を容易に除去できることが明らかにされた<sup>62)</sup>。本反応でも、炭酸カリウム含有シリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィーで精製したところ、スズを完全に除去した目的化合物を容易に合成することが出来た。(詳細は、実験項を参照されたい)

## 第二項 基質汎用性

次に、10 mol%の Pt/C を触媒とした condition A と、1 mol%の Pt/C と 2 当量の Bu<sub>3</sub>SnH を組み合わせた condition B をそれぞれ使用して、様々なアルキルトリクロロメチル化合物のモノ脱塩素化反応を検討したが(Table 4-1-2)、condition A では基質が限定され、収率も満足のいくものではなかった。 $\alpha$ -(トリクロロメチル)ベンジルアセテートを基質とした反応は、室温で9時間攪拌することで原料が消失し、65%で *gem*-ジクロロメチル体(**6b**)が得られた。また、回収した Pt/C を再度使用しても、1 回目とほぼ同等の結果が得られることも確認した(Entries 1 and 2)。一方、2,2,2-トリクロロ-1-フェニルエタノールを基質とした反応の場合は複雑な混合物が得られた(Entry 3)。2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基によって保護されたアミン類や 2,2,2-トリクロロエチルエステル類を基質とした反応では、ジクロロメチルラジカルを経由した脱離反応が併発する可能性がある(Scheme 4-1-2-1)[インジウムを使用した 2,2,2-トリクロロエチルエステル類の脱保護反応の報告例がある(Scheme 4-1-2-2)<sup>63</sup>]。Condition A は、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基によって保護されたアミン類や 2,2,2-トリクロロエチルエステル類にも適用できたが、収率は中程度であった(Entries 4–8, condition A)。また、4-*n*-ブチル安息香酸-2,2,2-ジクロロエチルエステルを基質とした反応では複雑な混合物が得られた(Entry 9, condition A)。一方、condition B では反応性が劇的に改善され、全ての基質で短時間、高収率で目的とする *gem*-ジクロロメチル体を得られた(Entries 1–9, condition B)。

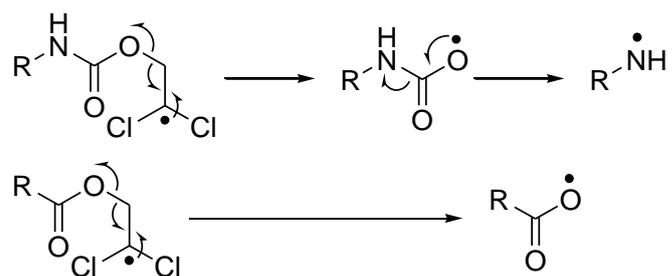
**Table 4-1-2<sup>a</sup>**

		<b>condition A</b>	<b>condition B</b>			
		10 % Pt/C (10 mol%) H <sub>2</sub> (1 atm) DMA, 25 °C	or	10 % Pt/C (1 mol%) H <sub>2</sub> (1 atm) Bu <sub>3</sub> SnH (2 equiv) DMA, 25 °C		
R-CCl <sub>3</sub> <b>5</b>		→		R-CHCl <sub>2</sub> <b>6</b>		
Entry	Product (6)	Condition A	Condition B			
1	 <p><b>6a</b></p>	71%, 9 h  (75%, 9 h) <sup>b</sup>	95%, 9 h			
2	 <p><b>6b</b></p>	66%, 9 h  (65%, 9 h) <sup>b</sup>	98%, 0.3 h			
3	 <p><b>6c</b></p>	complex  mixture	80%, 0.5 h			
4	 <p><b>6d</b></p>	54%, 24 h  (59%, 24 h) <sup>b</sup>	89%, 0.3 h			
5	 <p><b>6e</b></p>	56%, 24 h	90%, 0.3 h			
6	 <p><b>6f</b></p>	53%, 12 h	84%, 3 h			

7	 <p><b>6g</b></p>	34%, 24 h <sup>c</sup>	84%, 1 h
8	 <p><b>6h</b></p>	51%, 6 h	88%, 2 h
9	 <p><b>6i</b></p>	complex mixture	91%, 2 h

a) 単離収率。b) 回収した Pt/C を再使用した。c) 1 mol% の Pt/C を使用した。

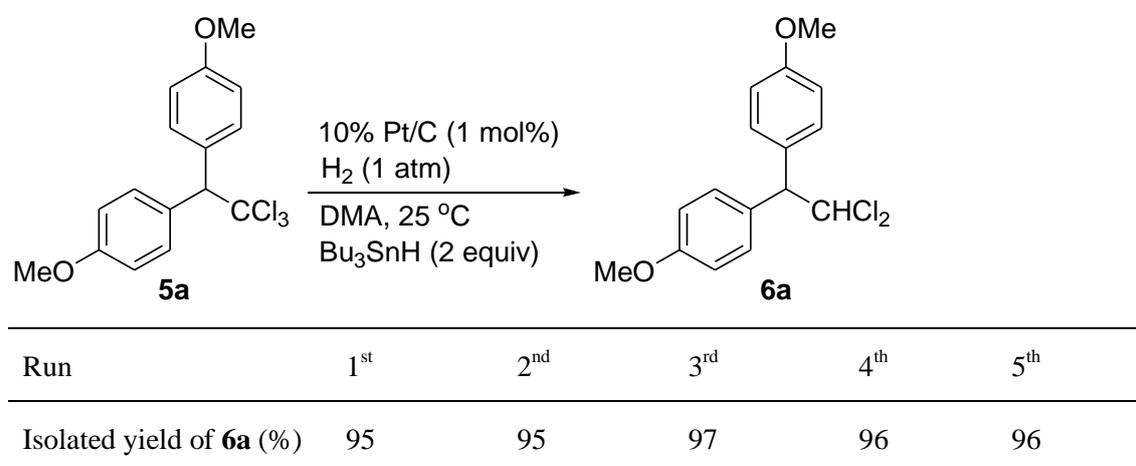
#### Scheme 4-1-2-1



## 第二節 触媒の再利用

第三章第三節と同様に、水素化トリブチルスズを添加した反応(Pt/C-H<sub>2</sub>-Bu<sub>3</sub>SnH-DMA)における触媒の再利用を検討した。その結果、回収した Pt/C は少なくとも 5 回まで触媒活性と選択性の低下なしに、再利用可能であることが明らかとなった。

Table 4-2-1



a) Pt/C を濾過後、酢酸エチルで洗浄し、24 時間デシケーター中で減圧乾燥後再利用した。

### 第三節 メタルフリーキャラシユ反応を利用したトリクロロメチル誘導体の合成と *gem*-ジクロロメチル体への変換反応

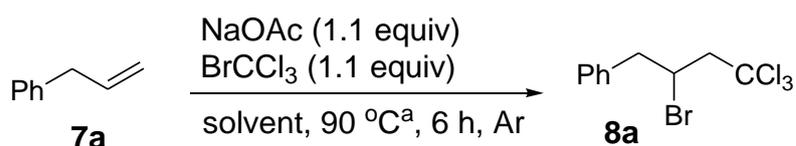
#### 第一項 メタルフリーキャラシユ反応の発見の経緯

第二章第三節で論述したように、均一系 Pd を触媒とした Kharasch 反応により、比較的効率良く付加生成物が得られるが(Scheme 2-3-5)<sup>59)</sup>、トルエン中 Pd(OAc)<sub>2</sub> 触媒存在下、PPh<sub>3</sub> と NaOAc の添加を必要とする。著者が所属する研究室では、均一系触媒とリガンドを組み合わせた多くの反応を、Pd/C を触媒とすることでリガンドフリーで達成している<sup>64)</sup>。著者は Pd(OAc)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub> を組み合わせた Kharasch 反応を、Pd/C を使用して環境調和型のリガンドフリー反応として確立できるものと考えた。詳細な検討の結果、Pd/C を添加せずとも、NaOAc が存在するのみで Kharasch 反応が進行することを見出した。

## 第二項 反応条件最適化

アリルベンゼン(**7a**)を基質として、1.1 当量の NaOAc と BrCCl<sub>3</sub> 存在下、アルゴン雰囲気下 90 °C で溶媒効果を検討した(Table 4-3-2-1)。その結果、THF、CPME、シクロヘキサン、メタノール、水ならびにトルエン中では、反応は殆ど進行しなかったが(Entries 1-6)、1,4-ジオキサン中で反応すると、低収率ではあるが目的とする **8a** が生成することを確認した(Entry 7)。さらに 1,4-ジオキサンと類似したエーテル構造を有する、1,2-ジメトキシエタン (DME) を溶媒としたところ、反応性が改善されることを見出した(Entry 8)。

Table 4-3-2-1

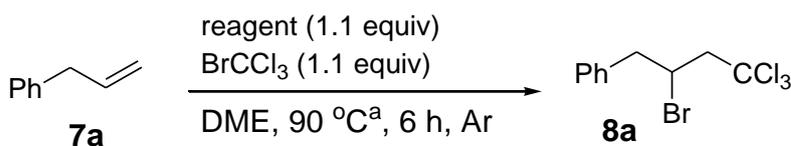


Entry	Solvent	Yield of recovered <b>7a/8a</b> (%) <sup>b</sup>
1	THF	40/10
2	CPME	complex mixture
3	<i>c</i> -hex	63/0
4	MeOH	46/0
5	H <sub>2</sub> O	65/0
6	toluene	47/6
7	1,4-dioxane	56/25
8	DME	48/52

a) 外部加熱装置(有機合成装置ヒーティングブロック)の温度。b) 収率は 1,4-ジオキサンを内部標準物質として <sup>1</sup>H NMR の積分値から算出した。

次に、DME を溶媒として、添加物を検討した(Table 4-3-2-2)。NaOAc の代わりに LiOAc を使用したところ反応は複雑となった(Entry 4)。KOAc、NaOBz ならび NaOtBu では、NaOAc に比べて反応効率が低下した(Entries 5-7)。NaOAc を添加しなくともわずかながら反応が進行したことから、NaOAc はラジカル開始剤として機能しているのではなく、反応促進剤であることが示唆される(Entries 1 vs. 8)。また、NaOAc 存在下、BrCCl<sub>3</sub> を 1.1 から 2.0 当量に増量したところ反応性の改善が認められ(Entry 2)、更に反応時間を 6 から 24 時間に延長することで、原料が完全に消失し高収率で目的とするトリクロロメチル化合物(**8a**)を得ることができた(Entry 3)。

**Table 4-3-2-2**



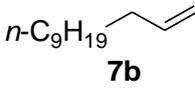
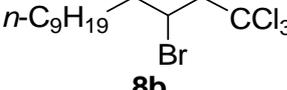
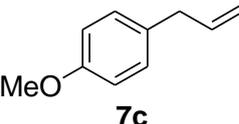
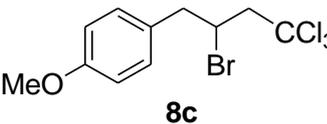
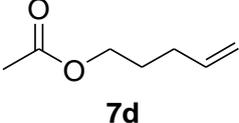
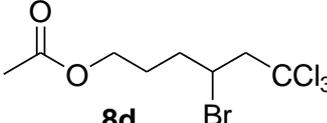
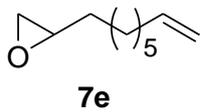
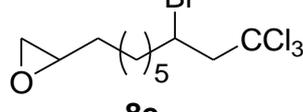
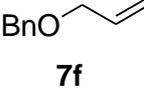
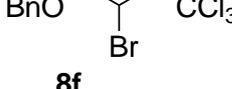
Entry	Reagent	Yield of recovered <b>7a/8a</b> (%) <sup>b</sup>
1	NaOAc	48/52
2 <sup>c</sup>	NaOAc	18/81
3 <sup>c,d</sup>	NaOAc	0/100 (88) <sup>e</sup>
4	LiOAc	complex mixture
5	KOAc	35/41
6	NaOBz	18/45
7	NaOtBu	43/20
8 <sup>c</sup>	—	56/15

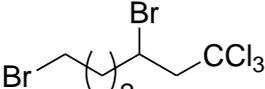
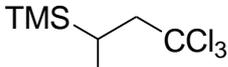
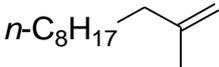
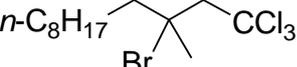
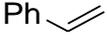
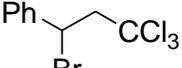
a) 外部加熱装置(有機合成装置ヒーティングブロック)の温度。b) 収率は 1,4-ジオキサンを内部標準物質として <sup>1</sup>H NMR の積分値から算出した。c) 2.0 当量の BrCCl<sub>3</sub> を使用した。d) 24 時間攪拌した。e) 単離収率。DME: 1,2-ジメトキシエタン

### 第三項 基質適用性

次に様々な末端アルケンを基質として NaOAc-DME を組み合わせた最適反応条件を使用して適用性を検討した(Table 4-3-3)。単純な脂肪族オレフィンのみならず、芳香環、アセトキシ基、エポキシド、ベンジルエーテル、アルキルブロマイド、トリメチルシリル基を同一分子内に保持する基質においても、高収率で目的生成物が得られた(Entries 1-7)。立体障害のある 1,1-二置換アルケンも、問題なく目的物へと変換できることを明らかにした(Entry 8)。

Table 4-3-3

substrate <b>7</b>	NaOAc (1.5 equiv) BrCCl <sub>3</sub> (2.0 equiv) DME, reflux, 12 h	product <b>8</b>	
Entry	Substrate	Product	Yield (%)
1	 <b>7b</b>	 <b>8b</b>	90
2	 <b>7c</b>	 <b>8c</b>	85
3	 <b>7d</b>	 <b>8d</b>	94
4	 <b>7e</b>	 <b>8e</b>	61
5	 <b>7f</b>	 <b>8f</b>	70

6	 <b>7g</b>	 <b>8g</b>	89
7	 <b>7h</b>	 <b>8h</b>	81
8	 <b>7i</b>	 <b>8i</b>	95
9	 <b>7j</b>	 <b>8j</b>	76

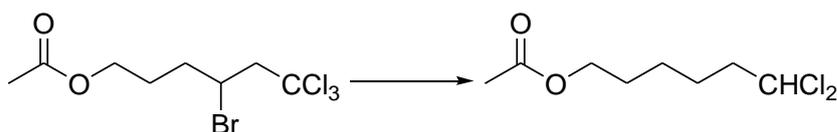
---

DME: 1,2-ジメトキシエタン

#### 第四項 *gem*-ジクロロメチル体への変換

前項で詳述した金属フリーキャラッシュ反応で合成した  $\gamma$ -ブromo- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリクロロメチル化合物を基質として、第四章第一節で確立した *gem*-ジクロロメチル体合成法 (condition A ならびに condition B) の適用性を検討した。その結果、10% Pt/C (10 mol%) を用いる condition A では複雑な混合物が得られたが、10% Pt/C (1 mol%)-Bu<sub>3</sub>SnH を組み合わせた condition B では、 $\gamma$  位臭素の脱離 (還元) とともにトリクロロメチル基のモノ脱塩素化が進行し、対応する *gem*-ジクロロメチル体が高収率で得られた (Scheme 4-3-4)。

Scheme 4-3-4



**condition A**

10 % Pt/C (10 mol%)

H<sub>2</sub> (1 atm)

DMA, 25 °C

under condition A : complex mixture (12 h)

**condition B**

10 % Pt/C (1 mol%)

H<sub>2</sub> (1 atm)

Bu<sub>3</sub>SnH (2 equiv)

DMA, 25 °C

under condition B : 91% (6 h)

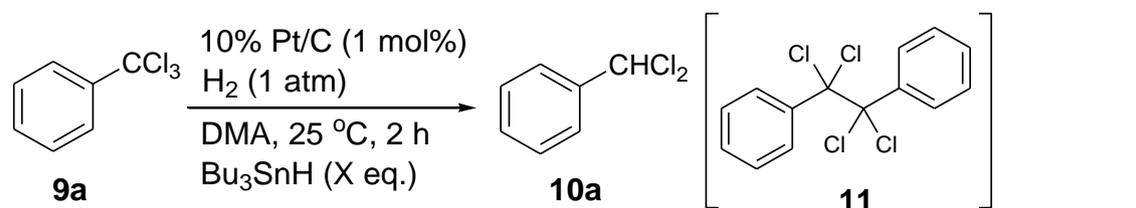
## 第五章 $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリクロロトルエン類の変換反応

### 第一節 反応条件の最適化

#### 第一項 水素化トリブチルスズ添加量の検討

最後に、トリクロロメチル基がベンゼン環に直結する  $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリクロロトルエン(**9a**)を基質として検討した(Table 5-1-1)。当初この反応では、Pt/C 触媒的に生成するジクロロメチルラジカルがホモカップリングして二量体(**11**)が副生するため、望みの *gem*-ジクロロメチル体は全く得られなかった。しかし第四章第一節と同様に、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  の添加によりホモカップリングを回避する事に成功し、問題を解決することができた。 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  の添加量を検討したところ 0.5 当量あるいは 2.0 当量では反応を制御できず、1.2 当量が適していることが明らかとなり、中程度の収率ではあるが *gem*-ジクロロメチル化合物(**10a**)を得る事ができた(Entries 1-4)。

Table 5-1-1



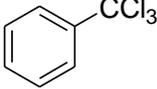
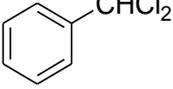
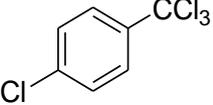
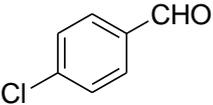
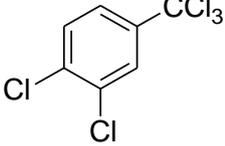
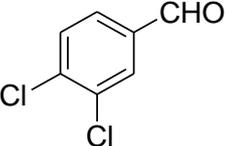
Entry	X	Yield of <b>10a</b> (%) <sup>a</sup>
1	0	0
2	0.5	14
3	1.2	50 <sup>b</sup>
4	2.0	22

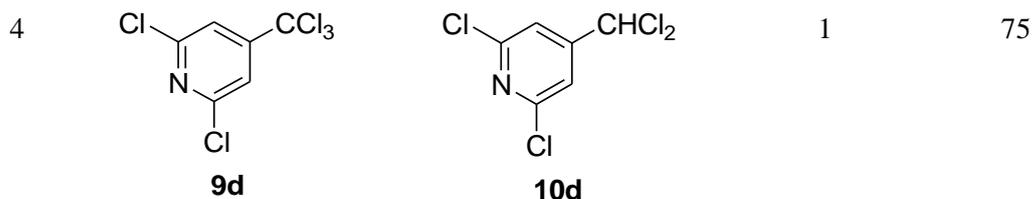
a) GC 収率。b) 収率は 1,4-ジオキサンを内部標準物質として  $^1\text{H NMR}$  の積分値から算出した。

## 第二項 基質汎用性

Pt/C と Bu<sub>3</sub>SnH を組み合わせて、様々なトリクロロメチルベンゼン誘導体のモノ脱塩素化を検討した(Table 5-1-2)。4-クロロ(**9b**)、あるいは3,4-ジクロロベンゾトリクロライド(**9c**)を基質とした場合は、副生物である二量体と目的物である *gem*-ジクロロメチル体の分離が困難であったため、40%ジメチルアミン水溶液中で加熱還流して、*gem*-ジクロロメチル体を対応するアルデヒド(**12b**,**13c**)に変換して単離した(Entries 2 and 3)。また本反応はピリジン誘導体(**9d**)にも適用でき、対応する *gem*-ジクロロメチル体が短時間高収率で得られた(Entry 4)。

Table 5-1-2

$\text{Ar}-\text{CCl}_3$ <b>9</b>	$\xrightarrow[\text{DMA, 25 }^\circ\text{C}]{\begin{array}{l} 10\% \text{ Pt/C (1 mol\%)} \\ \text{H}_2 \text{ (1 atm)} \\ \text{Bu}_3\text{SnH (1.2 eq.)} \end{array}}$	$\text{Ar}-\text{CHCl}_2$ <b>10</b>		
Entry	Substrate	Product	Time (h)	Yield (%)
1	 <b>9a</b>	 <b>10a</b>	2	50 <sup>a</sup>
2	 <b>9b</b>	 <b>12b</b>	3	55 <sup>b</sup>
3	 <b>9c</b>	 <b>13c</b>	2	51 <sup>b</sup>

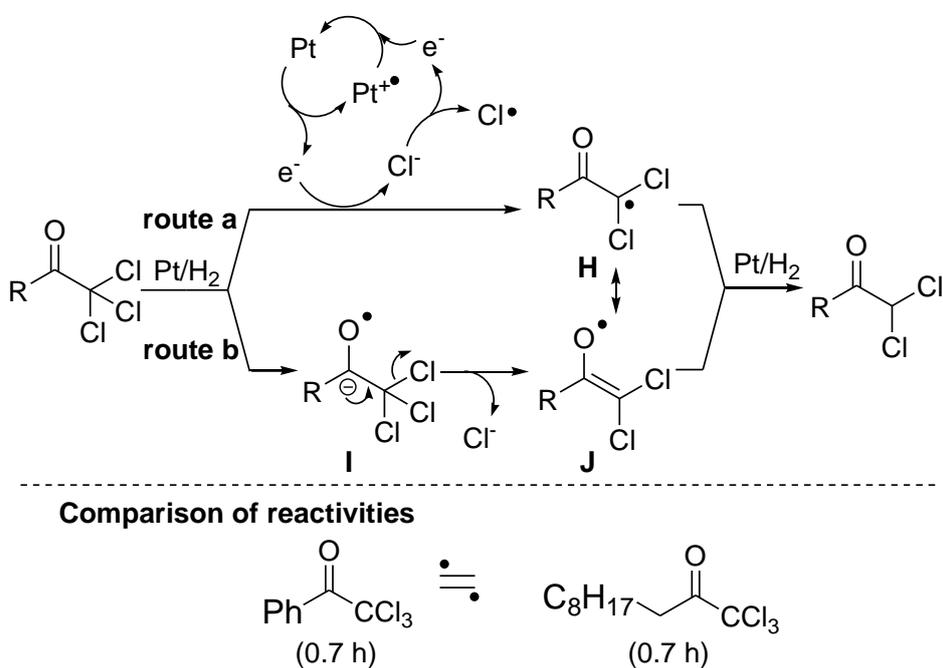


a) 収率は1,4-ジオキサンを内部標準物質として<sup>1</sup>H NMRの積分値から算出した。b) 40%ジメチルアミン水溶液でアルデヒド体に変換後単離した。

## 第六章 反応機構の考察

基質の構造に依存して反応性が異なるため、個々にメカニズムを考察する必要がある。まず、 $\alpha$ -ケトトリクロロメチル体を基質とした反応に関して2通りのメカニズムが考えられる。1つ目は、水素で活性化されたプラチナ金属からトリクロロメチル炭素への一電子移動に引き続き、塩素イオンの脱離を伴ってジクロロメチルラジカル(**H**)が生成し、プラチナで活性化された水素から水素ラジカルを受け取って *gem*-ジクロロメチル体が生成するという機構である。また、脱離した塩素イオンからプラチナカチオンラジカルへの一電子移動により0価のプラチナが再生する。2つ目は、水素で活性化されたプラチナからカルボニル炭素に一電子移動が起こりアニオンラジカル中間体(**I**)が生成する。これが塩素イオンの脱離を伴ってエノラートラジカル(**J**)に変換され *gem*-ジクロロメチル体が得られるというメカニズムである。カルボニルの隣接位にベンゼン環を持つ基質 (Table 3-2-3, Entry 1) とアルキル基が置換した基質 (Table 3-2-3, Entry 7) の反応性に、殆ど相違が認められないため、置換基(**R**)の電子的影響が発現しにくい route a の中間体(**H**)を経由しているものと考えられる。(Scheme 6-1)。

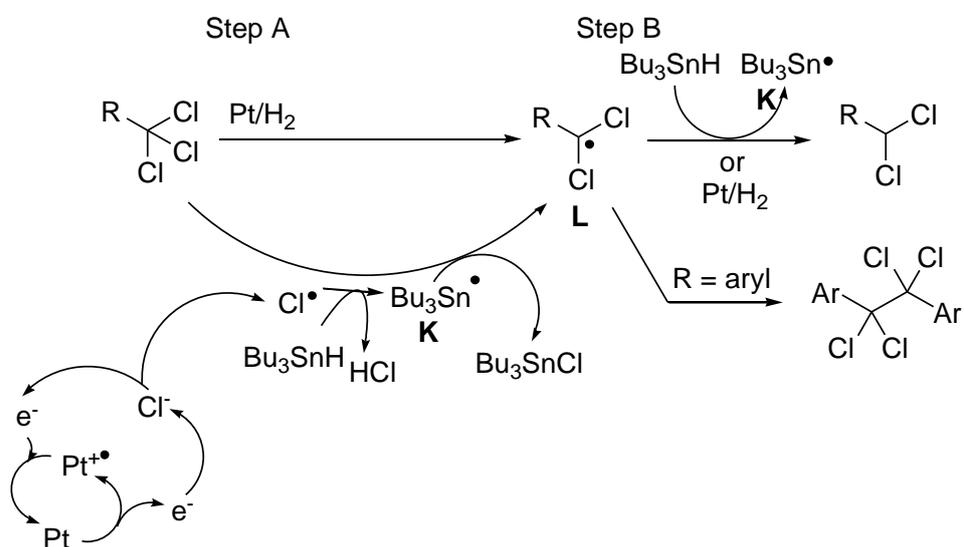
Scheme 6-1



次に水素化トリブチルスズを添加した場合の反応機構を考察した。まず、Scheme 6-1と同様に水素で活性化されたプラチナからトリクロロメチル炭素への一電子移動により塩素イオンが脱離し、プラチナカチオンラジカルへの一電子移動が進行し、0 価のプラチナと塩素ラジカルが生成する。続いて、水素化トリブチルスズが塩素ラジカルを捕捉してトリブチルスズラジカル(**K**)に変換され基質の塩素ラジカルを引き抜き、ジクロロメチルラジカル(**L**)が生成する。また、水素化トリブチルスズは水素ラジカル源として作用することで *gem*-ジクロロメチル体が生成し、生じたトリブチルスズラジカル(**K**)が再び基質の脱塩素化を促進する。R がアリール基の場合、水素化トリブチルスズを添加しないとジクロロメチルラジカル(**L**)は安定であるため、ホモカップリングが進行し二量体が形成される(Scheme 6-2)。

**Scheme 6-2**

(R = alkyl or aryl)



## 第七章 結論

*gem*-ジクロロメチル基は多くの医薬品や農薬の部分構造であり、有機合成化学における有用な合成前駆体として利用されている。その合成法としては、トリクロロメチル基からの部分還元（モノ脱塩素化）反応が直接的な手法として有用であり、多くの研究者により検討されてきた。しかし、基質の化学構造に依存して詳細な反応条件の設定が必要であり、基質汎用性の高い効率的な手法の確立には至っていなかった。

私は 10% プラチナカーボン(Pt/C)を触媒とした、トリクロロメチル基から *gem*-ジクロロメチル基への一般性あるモノ脱塩素化反応を詳細に検討し、一般性ある方法論として確立した。以下に得られた知見を要約する。

1.  $\alpha$ -ケトトリクロロメチル体を水素雰囲気下 *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) 中 10% Pt/C (1 mol%) を触媒として 25 °C で攪拌したところ、効率良く *gem*-ジクロロメチル化合物を得ることができた。

2.  $\alpha$  位にカルボニル基を持たないトリクロロメチル誘導体を基質とした場合には、1. の反応条件ではジクロロメチル基への変換はできなかった。しかし、Pt/C の使用量を 1 mol% から 10 mol% に増量する、あるいは、水素源として水素化トリブチルスズ(Bu<sub>3</sub>SnH) を添加することで、反応性は大幅に改善され、適用性の高いモノ脱塩素化反応として確立することができた。

3. 10% Pt/C は不均一系触媒であるため、反応系からの分離・回収が容易である。回収した触媒は、Bu<sub>3</sub>SnH の添加・未添加に関わらず、少なくとも 5 回まで触媒活性と選択性の低下なしに再使用することができた。

4. 本反応の基質となるトリクロロメチル誘導体の新たな合成法を確立した。オレフィンとポリハロアルカンとのカップリング反応が、1,2-ジメトキシエタン(DME)中酢酸ナトリウムを添加するのみで効率良く進行することを見出した。

以上の研究成果は、以下の学術雑誌に報告した。

- a) “Pt/C-Catalyzed Precise Reduction Control of Trichloromethyl to *gem*-Dichloromethyl Group”, Imanishi, T.; Fujiwara, Y.; Sawama, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 771-776.  
[Highlighted in *Synfacts* **2012**, *6*, 684.]
- b) “Efficient Partial Hydrogenation of Trichloromethyl to *geminal*-Dichloromethyl Groups in Platinum on Carbon-Catalyzed System”, Sawama, Y.; Imanishi, T.; Nakatani, R.; Fujiwara, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4540-4546.
- c) “Effect of Sodium Acetate in Atom Transfer Radical Addition of Polyhaloalkanes to Olefins”, Sawama, Y.; Nakatani, R.; Imanishi, T.; Fujiwara, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8657-8660.

## 謝辞

本研究に際して終始懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました恩師岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・佐治木弘尚教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の推進にあたり有益な御助言、御討論並びに御激励を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・門口泰也准教授に感謝致します。

本研究の実施並びに本論文の作成にあたり直接御指導、御討論並びに御激励を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・澤間善成助教に感謝致します。

本研究の推進にあたり、有益な御助言並びに御激励を賜りました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・森重千絵氏に深謝いたします。

本研究の推進に当たり有益な御助言、御討論並びに御激励を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・藤原佑太博士(現 明治製菓ファルマ株式会社)に感謝致します。

杉山貞之社長をはじめとする株式会社スギヤマ薬品の皆様に厚く御礼申し上げます。

マススペクトルの測定をして頂きました岐阜薬科大学機器センター、細川美智子氏、林正子氏、堀田美春氏に感謝致します。

また実験に際してご協力頂きました中谷亮祐修士並びに御討論、御助言を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室内の諸氏に感謝致します。

## 実験の部

触媒 10% Pt/C (Lot 11A-090279)、10% Rh/C、10% Ir/C、10% Pd/C、10% Ru/C、10% Au/C (すべて K dry type) は N.E.Chemcat 社から提供された。その他の試薬は全て市販品を精製することなく使用した。<sup>1</sup>H 及び <sup>13</sup>C NMR は JEOL JNM EX-400、JNM ECA-500 あるいは JNM AL-400 spectrometer で測定した (<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz or 500 MHz; <sup>13</sup>C NMR, 100 MHz or 125 MHz)。<sup>1</sup>H NMR の化学シフト値は溶媒の吸収 (CDCl<sub>3</sub>: δ 7.26、DMSO: δ 2.50) を内部標準として ppm 単位で表示した。<sup>13</sup>C NMR の化学シフト値は溶媒の吸収 (CDCl<sub>3</sub>: δ 77.16、DMSO: δ 39.52) を内部標準として ppm 単位で表示した。EI、FAB 及び高分解能マススペクトルは JMS-SX 102A spectrometer で測定した。GC/MS は JEOL JMS-Q 1000GC MK2、LC/MS は SHIMADZU LCMS-IT-TOF で測定した。IR は Bruker FT-IR ALPHA spectrometer、HRMS は Shimazu hybrid IT-TOF、元素分析は J Science Labo JM10、融点は柳本微量融点測定装置で測定した。反応容器は、試験管 IWAKI TEST TUBE TEST 15NP (リム付、15×150 m/m) を用い、有機化学合成装置は、Chemistation<sup>®</sup> (東京理化学器械株式会社) あるいは Chemist Plaza (柴田化学株式会社) を使用した。TLC 分析には Silica Gel 60 F<sub>254</sub> plates (Merck, Art 5715)、カラムクロマトグラフィー用シリカゲルには Silica Gel 60N (関東化学株式会社, 63-210 μm、球状、中性) を使用した。

なお、文中、次の略語を用いた。

s = singlet、d = doublet、dd = double doublet、dt = double triplet、t = triplet、q = quartet、m = multiplet、bs = broad singlet

### 第三章第一節に関する実験

#### Table 3-1-1 に関する実験

**一般実験法:** 15 mL の密封試験管中で 1,1,1-トリクロロアセトン (56.4  $\mu$ L, 0.5 mmol)、触媒 (10 wt%) 及び  $\text{CDCl}_3$  (2.0 mL) を、水素雰囲気下(水素風船)、有機合成装置を使用して室温で1時間攪拌した。 $\text{CDCl}_3$ を加えてメンブランフィルター (Millipore Millex<sup>®</sup>-LH, 0.45  $\mu$ m) で触媒を濾去し、濾液中の生成比を  $^1\text{H NMR}$  の積分値に基づいて算出した。

Entry 1 : 10% Pt/C (8.1 mg) を使用した。1,1,1-トリクロロアセトン、1,1-ジクロロアセトン、クロロアセトン、アセトンの混合物を 51:46:2:1 の比率で得た。

Entry 2 : 10% Pd/C (4.4 mg) を使用した。1,1,1-トリクロロアセトン、1,1-ジクロロアセトンの混合物を 70:30 の比率で得た。

Entry 3 : 10% Rh/C (4.3 mg) を使用した。1,1,1-トリクロロアセトン、1,1-ジクロロアセトンの混合物を 71:29 の比率で得た。

Entry 4 : 10% Ir/C (7.7 mg) を使用した。1,1,1-トリクロロアセトン、1,1-ジクロロアセトンの混合物を 95:5 の比率で得た。

Entry 5 : 10% Ru/C (4.2 mg) を使用した。1,1,1-トリクロロアセトン、1,1-ジクロロアセトンの混合物を 99:1 の比率で得た。

Entry 6 : 10% Au/C (8.1 mg) を使用した。反応は全く進行せず原料を回収した。

### 第三章第二節第一項に関する実験

#### Table 3-2-1 に関する実験

2,2,2-トリクロロアセトフェノンの合成<sup>65)66)</sup>：アルゴン雰囲気下、室温で 30 mL ナスフラスコ中の DBU (2.98 mL, 20.0 mmol) にベンズアルデヒド (2.02 mL, 20.0 mmol) とクロロホルム (脱水) (3.22 mL, 40.0 mmol) の混合試薬を 5 分かけて添加した。27 時間攪拌後、反応液をジクロロメタン (60 mL) と 2 N HCl (30 mL) で分液抽出し、有機層を飽和食塩水 (60 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧留去した。得られた残渣 (4.38 g) を酢酸 (47.5 mL) に溶解後、室温で攪拌しながら、ニクロム酸ナトリウム二水和物 (5.60 g, 18.8 mmol) と濃硫酸 (3.70 g, 37.8 mmol) の酢酸 (47.5 mL) 溶液を添加した。室温 3 時間攪拌後、イソプロパノール (2.4 mL) を加え更に 10 分間攪拌した。反応液をジクロロメタン (100 mL×2) と飽和食塩水 (100 mL) で分液抽出し、有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL×2)、引き続き飽和食塩水 (50 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去した。プレパレイティブシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、2,2,2-トリクロロアセトフェノンを単離収率 79% で得た。

2,2,2-トリクロロアセトフェノン：無色油状物、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.27 (d, 2 H, *J* = 7.7 Hz), 7.64 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 7.50 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) : δ 181.3, 134.4, 131.6, 129.2, 128.5, 95.5; MS (EI) *m/z* (%) 105 (100) 77 (47) 43 (28). <sup>1</sup>H NMR が文献記載値<sup>65)</sup>と一致した。

一般実験法：15 mL の密封試験管中で 2,2,2-トリクロロアセトフェノン (111.7 mg, 0.5 mmol)、10% Pt/C (9.8 mg, 1 mol%) 及び溶媒 (1.0 mL) を、水素雰囲気下(水素風船)、有機合成装置を使用して 25 °C、1500 rpm (回転数毎秒 1500 回転) で攪拌した。TLC で原料消失を確認後、酢酸エチル (50 mL) を加え、セライト濾過した。濾液を水 (20 mL)、引き続き飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、生成比を <sup>1</sup>H NMR の積分値に基づいて算出した。

Entry 1：溶媒に MeOH を使用した。2,2-ジクロロアセトフェノン、2-クロロアセトフェノン及びアセトフェノンの混合物を 32:58:10 の比率で得た。

Entry 2：溶媒にシクロヘキサンを使用した。2,2-ジクロロアセトフェノン、2-クロロアセトフェノン及びアセトフェノンの混合物を 70:16:14 の比率で得た。

Entry 3：溶媒に DMF を使用した。2,2-ジクロロアセトフェノン、2-クロロアセトフェ

ノン及びアセトフェノンの混合物を 60:28:12 の比率で得た。

Entry 4 : 溶媒に AcOEt を使用した。2,2-ジクロロアセトフェノン、2-クロロアセトフェノン及びアセトフェノンの混合物を 84:12:4 の比率で得た。

Entry 5 : 溶媒にアセトンを使用した。2,2-ジクロロアセトフェノン、2-クロロアセトフェノン及びアセトフェノンの混合物を 82:12:6 の比率で得た。

Entry 6 : 溶媒に MeCN を使用した。2,2-ジクロロアセトフェノン及び 2-クロロアセトフェノンの混合物を 92:8 の比率で得た。

Entry 7 : 溶媒に THF を使用した。2,2-ジクロロアセトフェノン、2-クロロアセトフェノン及びアセトフェノンの混合物を 85:9:6 の比率で得た。

Entry 8 : 溶媒に DMA を使用した。2,2-ジクロロアセトフェノンを単離収率 88% で得た (Table 3-2-2 に関する実験項参照)。

2,2-ジクロロアセトフェノン : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.09 (d, 2 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.66 (t, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.52 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz), 6.69 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186.0, 134.7, 131.4, 129.9, 129.1, 67.9; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2971, 1711, 1602; MS (EI)  $m/z$  (%) 125 (6) 105 (100) 77 (44) 51 (13). HRMS (FAB $^-$ ): calcd for  $\text{C}_8\text{H}_5\text{OCl}_2$  [ $\text{M}^-$ ]: 186.9718; found: 186.9722.

$^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$  NMR が文献記載値<sup>67)</sup>と一致した。

### 第三章第二節第二項に関する実験

#### Table 3-2-2 に関する実験

**一般実験法:** 15 mL の密封試験管中で 2,2,2-トリクロロアセトフェノン (111.7 mg, 0.5 mmol)、触媒 (1 mol%) 及び DMA (1.0 mL) を水素雰囲気下(水素風船)、有機合成装置を使用して 25 °C、1500 rpm で攪拌した。TLC で原料消失を確認後、酢酸エチル (50 mL) を加えセライト濾過した。濾液を水 (20 mL)、引き続き飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、生成比を  $^1\text{H NMR}$  の積分値に基づいて算出した。

Entry 1 : 触媒に 10% Pt/C (9.8 mg) を使用した。2,2-ジクロロアセトフェノンを単離収率 88% で得た。

Entry 2 : 触媒に 10% Pd/C (5.3 mg) を使用した。2,2,2-トリクロロアセトフェノン、2,2-ジクロロアセトフェノン、2-クロロアセトフェノン及びアセトフェノンの混合物を trace:72:10:18 の比率で得た。

Entry 3 : 触媒に 10% Rh/C (5.1 mg) を使用した。2,2-ジクロロアセトフェノン、2-クロロアセトフェノン及びアセトフェノンの混合物を 94:6:trace の比率で得た。

Entry 4 : 触媒に 10% Ir/C (9.6 mg) を使用した。2,2-ジクロロアセトフェノン、2-クロロアセトフェノン及びアセトフェノンの混合物を 86:13:1 の比率で得た。

Entry 5 : 触媒に 10% Ru/C (5.1 mg) を使用した。反応は全く進行せず原料を回収した。

Entry 6 : 触媒に 10% Au/C (9.8 mg) を使用した。反応は全く進行せず原料を回収した。

### 第三章第二節第三項に関する実験

#### Table 3-2-3 に関する実験

Entries 2-7 の基質合成<sup>65)66)</sup> : アルゴン雰囲気下、30 mL ナスフラスコ中の DBU (1.49 mL, 10.0 mmol) に攪拌しながらアルデヒド体 (10.0 mmol) とクロロホルム (脱水) (1.61 mL, 20.0 mmol) の混合溶媒を 5 分かけて添加した。室温、24 時間攪拌後、反応液をジクロロメタン (60 mL) と 2 N HCl (30 mL) で分液抽出し、有機層を飽和食塩水 (60 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧留去した。得られた残渣を酢酸 (50 mL) に溶解後、室温で攪拌しながら、二クロム酸ナトリウム二水和物 (1.49 g, 5.0 mmol)、濃硫酸 (1.96 g, 20.0 mmol) 及び酢酸 (25 mL) の混合溶媒を添加した。室温 10 分間攪拌後、イソプロパノール (2.5 mL) を添加し更に 10 分間攪拌した。反応液をジクロロメタン (50 mL×2) と飽和食塩水 (50 mL) で分液抽出し、有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL×2)、引き続き飽和食塩水 (25 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、目的生成物を得た。

Entry 1 の基質合成 : Table 3-2-1 基質合成参照。

Entry 2 の基質合成 : 基質に 4-クロロベンズアルデヒド (1.41 g) を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製し、2,2,2-トリクロロ-4'-クロロアセトフェノンを単離収率 54% で得た。

2,2,2-トリクロロ-4'-クロロアセトフェノン : 淡黄色油状物、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.21 (d, 2 H, *J* = 9.0 Hz), 7.48 (d, 2 H, *J* = 9.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 180.2, 141.1, 133.0, 128.9, 127.4, 95.2.

<sup>1</sup>H NMR が文献記載値<sup>66)</sup>と一致した。

Entry 3 の基質合成 : 基質に 4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (1.34 mL) を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、2,2,2-トリクロロ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノンを単離収率 73% で得た。

2,2,2-トリクロロ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノン : 無色油状物、<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.37 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.77 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 180.6, 135.5 (q, *J* = 33.3 Hz), 132.4, 131.9, 125.6 (q, *J* = 3.6 Hz), 123.3 (q, *J* = 271.8 Hz), 94.9. HRMS (ESI): calcd for C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>OF<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> [M-H]: 288.9821; found: 288.9527.

Entry 4 の基質合成 : 基質に 4-アニスアルデヒド (1.22 mL) を使用し、シリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製し、2,2,2-トリクロロ-4'-メトキシアセトフェノン を単離収率 21% で得た。

2,2,2-トリクロロ-4'-メトキシアセトフェノン : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.27 (d, 2 H,  $J = 9.2$  Hz), 6.96 (d, 2 H,  $J = 9.2$  Hz), 3.90 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.0, 164.5, 134.4, 121.3, 113.9, 95.9, 55.8; MS (EI)  $m/z$  (%) [ $\text{M}^+$ ], 252 (2) 135 (100) 92 (14) 77 (15) 64 (7). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 251.9512; found: 251.9521.

$^1\text{H}$  NMR が文献記載値<sup>66)</sup>と一致した。

Entry 5 の基質合成 : 基質に 3-アニスアルデヒド (1.22 mL) を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、2,2,2-トリクロロ-3'-メトキシアセトフェノン (40%) 単離収率 40% で得た。

2,2,2-トリクロロ-3'-メトキシアセトフェノン : 黄色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.73 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.18 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 3.87 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.2, 159.5, 130.3, 129.5, 124.0, 120.7, 116.3, 95.6, 55.6; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2941, 2837, 1709, 1597, 1580; MS (EI)  $m/z$  (%) [ $\text{M}^+$ ], 252 (4) 135 (100) 107 (19) 92 (15) 77 (16) 64 (7) 43 (12). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 251.9512; found: 251.9520.

Entry 6 の基質合成 : 基質に 2-アニスアルデヒド (1.22 mL) を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製し、2,2,2-トリクロロ-2'-メトキシアセトフェノン を単離収率 29% で得た。

2,2,2-トリクロロ-2'-メトキシアセトフェノン : 淡褐色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.49 (t, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.03–6.98 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186.2, 157.5, 133.1, 129.3, 123.3, 120.2, 111.6, 95.9, 55.9; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2945, 2840, 1739, 1598; MS (EI)  $m/z$  (%) [ $\text{M}^+$ ], 252 (19) 135 (100) 92 (17) 77 (30) 63 (9) 51 (6). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 251.9512; found: 251.9523.

Entry 7 の基質合成 : 基質にデカナール (1.88 mL) を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、2,2,2-トリクロロメチル-*n*-ノニルケトン を単離収率 57% で得た。

2,2,2-トリクロロメチル-*n*-ノニルケトン : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

2.97 (t, 2 H,  $J = 7.2$  Hz), 1.75–1.72 (m, 2 H), 1.33–1.27 (m, 12 H), 1.38 (t, 3 H,  $J = 6.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  190.8, 96.7, 34.0, 32.0, 29.5, 29.4, 29.4, 29.0, 25.0, 22.8, 14.2; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2924, 2855, 1754. HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{OCl}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 272.0476; found: 272.0478.

Entry 8 の基質合成<sup>68)</sup>: 30 mL ナスフラスコ中のフェノール (470.6 mg, 5.0 mmol)、トリエチルアミン (2.1 mL, 15.0 mmol) と THF (5 mL) に攪拌しながらトリクロロアセチルクロライド (1.7 mL, 15.0 mmol) を 5 分かけて添加し、室温 24 時間攪拌した。反応液を綿栓濾過し、ジエチルエーテル (60 mL) で洗浄後、濾液と洗液を合わせて減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 1) で精製し、フェニルトリクロロアセテートを単離収率 83% で得た。

フェニルトリクロロアセテート : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.32 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.22 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.5, 150.5, 129.8, 127.1, 120.5, 89.6; MS (EI)  $m/z$  (%) [ $\text{M}^+$ ], 238 (25) 175 (18) 159 (6) 139 (7) 117 (37) 94 (8) 77 (100) 65 (36) 43 (32). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2\text{Cl}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 237.9356; found: 237.9354.

$^{13}\text{C}$  NMR が文献記載値<sup>69)</sup>と一致した。

Entry 10 の基質合成<sup>70)</sup>: ニロナスフラスコ中のアニリン (0.93 g, 10.0 mmol) に攪拌しながらヘキサクロロアセトン (2.65 g, 10.0 mmol) とヘキサン (4 mL) の混合溶媒を 5 分かけて添加し、70°C で加熱還流した。30 分後、氷浴で冷却し、析出した結晶を濾取しヘキサンので洗浄した。粗結晶を 90% エタノール水溶液で再結晶した。析出した結晶をブフナーロートで吸引濾取し、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することで 2,2,2-トリクロロアセトアニリドを単離収率 65% で得た。

2,2,2-トリクロロアセトアニリド : 白色結晶、 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.31 (bs, 1 H), 7.58 (d, 2 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.41 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.23 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.3, 136.0, 129.5, 126.2, 120.5, 92.9; MS (EI)  $m/z$  (%) [ $\text{M}^+$ ], 237 (4) 120 (26) 84 (90) 66 (100) 46 (13). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_8\text{H}_6\text{NOCl}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 236.9515; found: 236.9524.

$^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$  NMR が文献記載値<sup>71)</sup>と一致した。

Entry 11 の基質合成<sup>72)</sup>: 30 mL ナスフラスコ中の *n*-オクチルアミン (2.5 mL, 15.0 mmol)、とペンタン (4 mL) に、氷浴中で攪拌しながらトリクロロアセチルクロライド (673.4  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol) を 5 分かけて添加した。室温で 1 時間攪拌後、反応液をジエチルエーテ

ル (30 mL) と 0.5N HCl (20 mL) で分液抽出し、有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、2,2,2-トリクロロ-*N*-オクチルアセトアミドを単離収率 85% で得た。

2,2,2-トリクロロ-*N*-オクチルアセトアミド : 無色油状物、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 6.74 (bs, 1 H), 3.36 (m, 2 H), 1.62–1.58 (m, 2 H), 1.32–1.26 (m, 10 H), 0.87 (t, 3H, 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 162.0, 92.8, 41.6, 31.8, 29.2, 29.2, 28.9, 26.7, 22.6, 14.1; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3333, 2925, 2855, 1692, 1519. MS (FAB<sup>+</sup>) 274 (15) [M<sup>+</sup>], 65 (6). HRMS (FAB<sup>+</sup>): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NOCl<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: 274.0533; found: 274.0527.

**一般実験法:** 15 mL の密封試験管中でトリクロロメチルカルボニル化合物 (0.5 mmol)、10% Pt/C (9.8 mg, 1 mol%) 及び DMA (1.0 mL) を水雰囲気下(水素風船)、有機合成装置を使用して 25 °C、1500 rpm で攪拌した。TLC で原料消失を確認後、酢酸エチル (50 mL) を加えセライト濾過した。有機層を水 (20 mL)、引き続き飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製して目的化合物を得た。

Entry 1 : Table 3-2-1, Entry 7 参照。

Entry 2 : 基質に 2,2,2-トリクロロ-4'-クロロアセトフェノン (129.0 mg) を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製し、2,2-ジクロロ-4'-クロロアセトフェノンを単離収率 78% で得た。

2,2-ジクロロ-4'-クロロアセトフェノン : 白色結晶、M.p. 60–62 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 7.50 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 6.59 (s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 185.0, 141.3, 131.3, 129.6, 129.4, 67.9; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2928, 1709, 1689, 1588; MS (EI) *m/z* (%) [M<sup>+</sup>], 222 (18) 159 (7), 139 (100) 111 (28) 84 (14). HRMS (EI): calcd for C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>OCl<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: 221.9407; found: 221.9413.

<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C NMR が文献記載値<sup>73)</sup>と一致した。

Entry 3 : 基質に 2,2,2-トリクロロ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノン (72.9 mg, 0.25 mmol)、10% Pt/C (4.9 mg, 1 mol%) 及び DMA (0.5 mL) を使用し、2,2-ジクロロ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノンを単離収率 93% で得た。

2,2-ジクロロ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノン : 無色油状物、<sup>1</sup>H NMR (500

MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.23 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.79 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 6.62 (s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 185.2, 135.7 (q, *J* = 32.1 Hz), 134.1, 130.4, 126.0 (q, *J* = 3.5 Hz), 123.3 (q, *J* = 271.8 Hz), 67.9; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2970, 1719, 1581, 1511; HRMS (ESI): calcd for C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>OF<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> [M-H]: 254.9597; found: 254.9598.

Entry 4 : 基質に 2,2,2-トリクロロ-4'-メトキシアセトフェノン (126.8 mg) を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、2,2-ジクロロ-4'-メトキシアセトフェノンを単離収率 77% で得た。

2,2-ジクロロ-4'-メトキシアセトフェノン : 淡黄色油状物、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06 (d, 2 H, *J* = 9.0 Hz), 6.97 (d, 2 H, *J* = 9.0 Hz), 6.65 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 184.7, 164.7, 132.3, 124.0, 114.3, 68.0, 55.8; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3011, 2938, 2842, 1691, 1596, 1572, 1511; MS (EI) *m/z* (%) [M<sup>+</sup>], 218 (5) 155 (10) 135 (100) 107 (6) 92 (11) 77 (11). HRMS (EI): calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: 217.9901; found: 217.9911.

<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C NMR が文献記載値<sup>74)</sup>と一致した。

Entry 5 : 基質に 2,2,2-トリクロロ-3'-メトキシアセトフェノン (126.8 mg) を使用し、2,2-ジクロロ-3'-メトキシアセトフェノンを単離収率 86% で得た。

2,2-ジクロロ-3'-メトキシアセトフェノン : 淡黄色油状物、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz), 7.58 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 7.42 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.19 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 2.0 Hz), 6.89 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 185.9, 160.1, 132.7, 130.0, 122.1, 121.2, 114.1, 67.8, 55.7; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3008, 2941, 2838, 1702, 1597, 1581. MS (EI) *m/z* (%) [M<sup>+</sup>], 218 (8) 135 (100) 107 (24) 77 (19) 64 (6). HRMS (EI): calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: 217.9901; found: 217.9893.

Entry 6 : 基質に 2,2,2-トリクロロ-2'-メトキシアセトフェノン (126.8 mg) を使用し、2,2-ジクロロ-2'-メトキシアセトフェノン (29%) を得た。10% Pt/C を 1 mol% から 10 mol% (97.5 mg) に増量したところ、2,2-ジクロロ-2'-メトキシアセトフェノン、2-クロロ-2'-メトキシアセトフェノン及び 2'-メトキシアセトフェノンの混合物 (98.5 mg) を得た。生成物の収率を <sup>1</sup>H NMR の積分比をもとに算出した結果、2,2-ジクロロ-2'-メトキシアセトフェノンは 73% であった。

2,2-ジクロロ-2'-メトキシアセトフェノン : 淡褐色油状物、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (dd, 1 H, *J* = 7.4, 1.5 Hz), 7.57 (dt, 1 H, *J* = 7.4, 1.5 Hz), 7.09 (s, 1 H), 7.07 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 3.96 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 188.0, 158.5,

135.5, 132.5, 123.1, 121.6, 111.9, 71.0, 56.1; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2945, 2840, 1739, 1598. MS (EI)  $m/z$  (%) [ $\text{M}^+$ ] 218 (5) 135 (100) 121 (5) 77 (20) 51 (5). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2\text{Cl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 217.9901; found: 217.9897.

Entry 7 : 基質に 2,2,2-トリクロロメチル-*n*-ノニルケトン (136.8 mg) を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製し、2,2-ジクロロメチル-*n*-ノニルケトン を単離収率 74% で得た。

2,2-ジクロロメチル-*n*-ノニルケトン : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.80 (s, 1 H), 2.80 (t, 2 H,  $J = 7.4$  Hz), 1.69–1.62 (m, 2 H), 1.30–1.27 (m, 12 H), 0.88 (t, 3 H,  $J = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.5, 70.1, 35.1, 32.0, 29.5, 29.4, 29.4, 29.1, 23.9, 22.8, 14.2; IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 2955, 2924, 2854, 1734. MS (EI)  $m/z$  (%) [ $\text{M}^+$ ], 238 (17) 155 (100) 141 (8) 95 (9) 85 (15) 57 (24) 43 (24). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{OCl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 238.0891; found: 238.0885.

Entry 8 : 基質にフェニルトリクロロアセテート (119.7 mg) を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、フェニルジクロロアセテートを単離収率 56% で得た。

フェニルジクロロアセテート : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44 (t, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.31 (t, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.19 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 6.17 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.1, 150.3, 129.8, 127.0, 120.9, 64.3; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2986, 1711, 1596, 1500; MS (EI)  $m/z$  (%) [ $\text{M}^+$ ], 204 (16) 141 (9) 135 (5) 121 (5) 94 (100) 83 (10) 77 (35) 65 (18) 57 (6) 51 (6). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2\text{Cl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 203.9745; found: 203.9749.

$^{13}\text{C}$  NMR が文献記載値<sup>75)</sup>と一致し同定した。

Entry 9 : 基質にエチルトリクロロアセテート (68.9  $\mu\text{L}$ ) を使用したところエチルジクロロアセテート、エチルクロロアセテート及びエチルアセテートの混合物 (85.8 mg) が 89:2:9 の比率で得られた。生成物の収率を  $^1\text{H}$  NMR の積分比をもとに算出した結果、エチルジクロロアセテートは 79% であった。後処理は酢酸エチルの代わりにジエチルエーテルを使用した。

エチルジクロロアセテート : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.93 (s, 1 H), 4.33 (q, 2 H,  $J = 7.4$  Hz), 1.36 (t, 3 H,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.7, 64.4, 63.9, 14.0; MS (EI)  $m/z$  (%) 207 (12) 115 (28) 75 (25) 45 (14).

$^1\text{H}$  NMR が文献記載値<sup>76)</sup>と一致し同定した。

Entry 10 : 基質に 2,2,2-トリクロロアセトアニリド (118.5 mg) を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、2,2-ジクロロアセトアニリドを単離収率 74% で得た。

2,2-ジクロロアセトアニリド : 淡黄色結晶、M.p. 120—122 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.14 (bs, 1 H), 7.56 (d, 2 H,  $J = 7.8$  Hz), 7.38 (t, 2 H,  $J = 7.8$  Hz), 7.21 (t, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 6.05 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.9, 136.3, 129.4, 125.8, 120.3, 67.0; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3324, 2984, 1737, 1604, 1551; MS (EI)  $m/z$  (%) [ $\text{M}^+$ ], 203 (7) 120 (17) 84 (100) 66 (94) 46 (10). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NOCl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 202.9905; found: 202.9909.

$^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$  NMR が文献記載値<sup>71)</sup>と一致し同定した。

Entry 11 : 基質に 2,2,2-トリクロロ-*N*-オクチルアセトアミド (137.3 mg) を使用したところ、2,2-ジクロロ-*N*-オクチルアセトアミド、2-クロロ-*N*-オクチルアセトアミド及び *N*-オクチルアセトアミドの混合物 (69.1 mg) を 89:2:9 の比率で得た。生成物の収率を  $^1\text{H}$  NMR の積分比をもとに算出した結果、2,2-ジクロロ-*N*-オクチルアセトアミドは 55% であった。

2,2-ジクロロ-*N*-オクチルアセトアミド :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.57 (bs, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.30—1.26 (m, 10 H), 0.87 (m, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.2, 66.7, 40.5, 31.9, 29.3, 29.2, 27.0, 26.8, 22.7, 14.2; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3278, 3088, 2925, 2855, 1667, 1557; MS (EI)  $m/z$  (%) [ $\text{M}^+$ ], 239 (2) 204 (29) 156 (100) 141 (22) 128 (10) 106 (20) 83 (8) 71 (65) 57 (65) 43 (33). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NOCl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 239.0844; found: 239.0834.

Entry 12 : 基質に 2-(トリクロロアセチル)ピロール (106.2 mg) を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、2-(ジクロロアセチル)ピロールを単離収率 87% で得た。

2-(ジクロロアセチル)ピロール : 赤褐色結晶、M.p. 90—92 °C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.46 (bs, 1 H), 7.19-7.18 (m, 2H), 6.48 (s, 1 H), 6.39 (d, 1 H,  $J = 4.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.1, 127.6, 126.2, 119.1, 112.0, 67.4; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3294, 3138, 3019, 2924, 1655, 1542. MS (EI)  $m/z$  (%) [ $\text{M}^+$ ], 177 (8) 114 (8) 94 (100) 66 (22) 43 (8). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NOCl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 176.9748; found: 176.9753.

Entry 13 : 基質に 3-(トリクロロアセチル)インドール (131.3 mg) を使用し、1,4-ジオキ

サンを内部標準物質として  $^1\text{H}$  NMR の積分比に基づいて収率を算出した結果 3-(ジクロロアセチル)インドールは 80% であった。

3-(ジクロロアセチル)インドール : 赤褐色結晶、M.p. 200—202 °C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz; DMSO):  $\delta$  12.4 (bs, 1 H), 8.61 (d, 1 H,  $J = 3.0$  Hz), 8.17 (d, 1 H,  $J = 7.0$  Hz), 7.61 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H,  $J = 7.0$  Hz), 7.31—7.26 (m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz; DMSO):  $\delta$  180.8, 136.9, 135.9, 125.7, 123.8, 122.8, 121.2, 112.7, 110.5, 68.7; MS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ], (%) 227 (12) 164 (9) 144 (100) 116 (14) 78 (22) 63 (24) 45 (6). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NOCl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 226.9905; found: 226.9913.

### 第三章第三節に関する実験

#### Table 3-3-1 に関する実験

**一般実験法:** 15 mL の密封試験管中で 2,2,2-トリクロロアセトフェノン (111.7 mg, 0.5 mmol)、新しい 10% Pt/C もしくは回収 10% Pt/C (9.8 mg, 1 mol%) 及び DMA (1.0 mL) を水素雰囲気下(水素風船)、有機合成装置を使用して 25 °C、1500 rpm で攪拌した。0.7 時間後、触媒を桐山ロート [濾紙 : No. 5 C × 21 m/m (日本理化学器械株式会社)] を用いて濾過し、濾紙上の Pt/C を酢酸エチル (50 mL) 及び水 (20 mL) で洗浄し、3 時間デシケーター中で減圧乾燥後 Pt/C を回収した。濾液の有機層を水 (20 mL)、引き続き飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製した。

Entry 1 : 新しい Pt/C を用い、反応を 5 回分実施した。5 回の反応で得られた 2,2-ジクロロアセトフェノンの収率は合わせて 88% であった。

Entry 2 : Entry 1 で回収した Pt/C を用い、反応を 4 回分実施した。4 回の反応で得られた 2,2-ジクロロアセトフェノンの収率は合わせて 87% であった。

Entry 3 : Entry 2 で回収した Pt/C を用い、反応を 3 回分実施した。3 回の反応で得られた 2,2-ジクロロアセトフェノンの収率は合わせて 88% であった。

Entry 4 : Entry 3 で回収した Pt/C を用い、反応を 2 回分実施した。2 回の反応で得られた 2,2-ジクロロアセトフェノンの収率は合わせて 89% であった。

Entry 5 : Entry 4 で回収した Pt/C を用い、反応を 1 回分実施した。2,2-ジクロロアセトフェノンを 89% で得た。

#### 第四章第一節第一項に関する実験

##### Table 4-1-1 に関する実験

**一般実験法:** 15 mL の密封試験管中で 1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-2,2,2-トリクロロエタン (172.8 mg, 0.5 mmol)、10% Pt/C (1 mol%)及び DMA (1.0 mL)、水素ラジカル供与体 (0.6 mmol) を水素雰囲気下(水素風船)、有機合成装置を使用して 25 °C、1500 rpm で攪拌した。24 時間後、酢酸エチル (50 mL) を加え、セライト濾過した。有機層を水 (20 mL)、引き続き飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去し、得られた残渣を  $\text{CDCl}_3$  に完全に溶解した後、1,4-ジオキサンを内部標準物質として  $^1\text{H}$  NMR を測定し収率を算出した。

Entry 1: **一般実験法**に従い検討した。水素ラジカル供与体は添加していない。1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンの  $^1\text{H}$  NMR 収率は 45% であった。

Entry 2: **一般実験法**に従い検討した。10% Pt/C を 10 mol% 使用し、水素ラジカル供与体は添加していない。TLC で原料消失を確認した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製した。1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンを単離収率 71% で得た。

1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタン: 白色結晶、M.p. 116—118 °C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25 (d, 4 H,  $J = 8.8$  Hz), 6.86 (d, 4 H,  $J = 8.8$  Hz), 6.30 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 4.49 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 3.78 (s, 6 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.9, 132.3, 129.6, 114.1, 75.4, 61.1, 55.4; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2943, 2831; MS (EI)  $m/z$  (%) [ $\text{M}^+$ ], 310 (6) 227 (100) 43 (8). HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Cl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 310.0527; found: 310.0534.

Entry 3: **一般実験法**に従い検討した。 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (157.3  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol) を水素ラジカル供与体として添加した。TLC で原料消失を確認した。10 重量%炭酸カリウム含有シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンを 100 mL 流した後、展開溶媒としてヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製した。1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンを単離収率 72% で得た。

Entry 4: **一般実験法**に従い検討した。 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (262.2  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol) を水素ラジカル供与体として添加した。TLC で原料消失を確認した。10 重量%炭酸カリウム含有シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンを 100 mL 流した後、展開溶媒としてヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製した。1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンを単離収率 95% で得た。

Entry 5：一般実験法に従い検討した。THF (43.3 mg) を水素ラジカル供与体として添加した。1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンの  $^1\text{H NMR}$  収率は 45%であった。

Entry 6：一般実験法に従い検討した。Et<sub>3</sub>SiH (69.8 mg) を水素ラジカル供与体として添加した。1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンは得られなかった。

Entry 7：一般実験法に従い検討した。Ph<sub>3</sub>CH (146.6 mg) を水素ラジカル供与体として添加した。1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンの  $^1\text{H NMR}$  収率は 55%であった。

#### 第四章第一節第二項に関する実験

##### Table 4-1-2 に関する実験

Entries 4–6 の基質合成<sup>77)</sup>: 100 mL ナスフラスコ中のアミン (20.0 mmol)、ピリジン (無水) (1.7 mL, 21.0 mmol) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (無水) (100 mL) に室温で攪拌しながら 2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート (2.6 mL, 21.0 mmol) を 5 分かけて添加し、2 時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (60 mL) と水 (50 mL) で分液抽出し、有機層を 5% HCl 水溶液 (100 mL) と 5% NaOH 水溶液 (100 mL) で順次抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧留去した。粗結晶を再結晶し (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)、析出した結晶をヘキサンで洗浄しながらブフナーロートで吸引ろ過、減圧乾燥することで目的物を得た。

Entry 4 の基質合成 : 基質にアニリン (1.8 mL) を使用し、2,2,2-トリクロロメチル-*N*-フェニル カルバメートを単離収率 50% で得た。

2,2,2-トリクロロメチル-*N*-フェニル カルバメート : 白色結晶、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43 (d, 2 H, *J* = 7.7 Hz), 7.34 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz), 7.12 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 6.90 (bs, 1 H), 4.83 (s, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 151.6, 137.1, 129.3, 124.3, 119.0, 95.4, 74.7.

<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C NMR が文献記載値<sup>78)</sup>と一致し同定した。

Entry 5 の基質合成 : 基質に *p*-トルイジン (2.1 g) を使用し、2,2,2-トリクロロメチル-*N*-トルイル カルバメートを単離収率 30% で得た。

2,2,2-トリクロロメチル-*N*-トルイル カルバメート : 白色結晶、M.p. 82–84 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.14 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 6.85 (bs, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 2.32 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 151.7, 134.6, 134.0, 129.8, 119.2, 95.5, 74.6, 20.9; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3322, 2952, 1716, 1599, 1523; MS (FAB<sup>-</sup>) *m/z* (%) [*M*<sup>-</sup>], 280 (6) 219 (12) 150 (9) 127 (44) 117 (7) 106 (10) 77 (17) 43 (45). HRMS (FAB<sup>-</sup>): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup>]: 279.9699; found: 279.9703.

Entry 6 の基質合成 : 基質に *n*-オクチルアミン (3.3 mL) を使用し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製した。2,2,2-トリクロロメチル-*N*-*n*-オクチルカルバメートを単離収率 72% で得た。

2,2,2-トリクロロメチル-*N*-*n*-オクチルカルバメート : 無色油状物、<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 4.99 (bs, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 3.22 (q, 2 H, *J* = 6.8 Hz), 1.52–1.51 (m, 2 H), 1.29–1.26 (m, 10 H), 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 154.7, 95.8, 74.4, 41.4,

31.8, 29.8, 29.2, 29.2, 26.7, 22.6, 14.1; MS (FAB<sup>+</sup>) 304 (60) [M<sup>+</sup>], 289 (20) 268 (7) 174 (16) 154 (100) 136 (74) 124 (9) 120 (12) 107 (26) 89 (23) 77 (23) 65 (10) 57 (7) 51 (11) 41 (9). HRMS (FAB<sup>+</sup>): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: 304.0638; found: 304.0632.

Entries 7–8 の基質合成 : 200 mL ナスフラスコ中のジシクロヘキシルカルボジイミド (3.26 g, 15.8 mmol)、カルボン酸 (13.2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (806.3 mg, 6.6 mmol) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (無水) (100 mL) に、0 °C で攪拌しながら 2,2,2-トリクロロエタノール (1.5 mL, 15.8 mmol) を 5 分かけて添加した。室温で 21 時間攪拌後、反応液をジクロロメタン (30 mL) と 1 mol/L HCl (25 mL × 2) で分液抽出し、有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL × 2) で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製した。

Entry 7 の基質合成 : カルボン酸に安息香酸 (1.61 g) を使用し、2,2,2-トリクロロフェニルエステルを単離収率 12% で得た。

2,2,2-トリクロロフェニルエステル : 無色油状物、<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14 (d, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 7.63 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 4.98 (s, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 165.1, 134.0, 130.2, 128.8, 128.8, 95.2, 74.5.

<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C NMR が文献記載値<sup>79)</sup>と一致し同定した。

Entry 8 の基質合成 : カルボン酸に *n*-オクタン酸 (2.09 mL) を使用し、*n*-ヘプタン酸-2,2,2-トリクロロエチルエステルを単離収率 11% で得た。

*n*-ヘプタン酸-2,2,2-トリクロロエチルエステル : 無色油状物、<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 4.73 (s, 2H), 2.48 (t, 2H, *J* = 9.5 Hz), 1.72—1.64 (m, 2H), 1.36—1.23 (m, 8H), 0.87 (t, 3H, *J* = 8.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 172.3, 95.2, 74.0, 34.1, 31.8, 29.1, 29.0, 24.9, 22.7, 14.2; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2955, 2927, 2857, 1755; MS (EI) *m/z* (%) [M<sup>+</sup>], 274 (5) 239 (14) 203 (20) 190 (68) 167 (6) 127 (99) 115 (5) 98 (16) 84 (16) 60 (56) 41 (37). HRMS (EI): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: 274.0295; found: 274.0287.

Entry 9 の基質合成 : カルボン酸に 4-*n*-ブチル安息香酸 (2.35 g) を使用し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製した。4-*n*-ブチル安息香酸-2,2,2-トリクロロエチルエステルを単離収率 82% で得た。

4-*n*-ブチル安息香酸-2,2,2-トリクロロエチルエステル : 無色油状物、<sup>1</sup>H NMR (500

MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.04 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 4.96 (s, 2H), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 1.65—1.59 (m, 2H), 1.38—1.34 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 165.1, 149.8, 130.3, 128.8, 126.2, 95.3, 74.5, 35.9, 33.4, 22.4, 14.0; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2956, 2931, 2860, 1731, 1610, 1576, 1509; MS (EI) *m/z* (%). [M<sup>+</sup>], 308 (17) 273 (9) 267 (19) 230 (5) 161 (99) 135 (14) 125 (15) 118 (30) 103 (18) 95 (6) 91 (72) 77 (19) 65 (10) 51 (6) 41 (21). HRMS (EI): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: 308.0138; found: 308.0140.

**Condition A** : 15 mL の密封試験管中でトリクロロメチル化合物 (0.5 mmol)、10% Pt/C (97.5 mg, 10 mol%) 及び DMA (1.0 mL) を水素雰囲気下(水素風船)、有機合成装置を使用して 25 °C、1500 rpm で攪拌した。TLC で原料消失を確認後、酢酸エチル (50 mL) を加えセライト濾過した。有機層を水 (20 mL)、引き続き飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製した。

**Condition B** : 15 mL の密封試験管中でトリクロロメチル化合物 (0.5 mmol)、10% Pt/C (9.8 mg, 1 mol%)、Bu<sub>3</sub>SnH (262.2 μL, 1.0 mmol) 及び DMA (1.0 mL) を水素雰囲気下(水素風船)、有機合成装置を使用して 25 °C、1500 rpm で攪拌した。TLC で原料消失を確認後、酢酸エチル (50 mL) を加えセライト濾過した。有機層を水 (20 mL)、引き続き飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去した。10 重量%炭酸カリウム含有シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンを 100 mL 流した後、展開溶媒としてヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製した。

**Entry 1 Condition A** : 9 時間攪拌し、1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンを単離収率 71% で得た。[Table 3-3-1 に関する実験の一般実験法](#)を参考にして、回収した Pt/C を用い、再度反応を実施したところ 1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンを単離収率 75% で得た。

**Entry 1 Condition B** : 9 時間攪拌し、1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンを単離収率 95% で得た。

**Entry 2 Condition A** : 9 時間攪拌し、 $\alpha$ -(ジクロロメチル)ベンジルアセテートを単離収率 66% で得た。[Table 3-3-1 に関する実験の一般実験法](#)を参考にして、回収した Pt/C を用い、再度反応を実施したところ  $\alpha$ -(ジクロロメチル)ベンジルアセテートを単離収率 65% で得た。

**Entry 2 Condition B** : 0.3 時間攪拌し、 $\alpha$ -(ジクロロメチル)ベンジルアセテートを単離収率 98% で得た。

$\alpha$ -(ジクロロメチル)ベンジルアセテート : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44—7.43 (m, 2 H), 7.40—7.39 (m, 3H), 6.10 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 5.90 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 2.18 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.5, 134.7, 129.5, 128.6, 128.0, 78.1, 72.7, 21.0; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2924, 2852, 1747; HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Cl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 232.0054; found: 232.0058.

Entry 3 **Condition A** : 複雑な混合物が得られた。

Entry 3 **Condition B** : 0.5 時間攪拌し、2,2-ジクロロ-1-フェニルエタノールを単離収率 80% で得た。

2,2-ジクロロ-1-フェニルエタノール : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.43—7.39 (m, 5H), 5.83 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 4.99—4.98 (m, 1H), 2.95 (br, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137.4, 129.2, 128.6, 127.2, 78.9, 76.5; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2924, 2852, 1747; HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_8\text{H}_8\text{OCl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 189.9952; found: 189.9941.

Entry 4 **Condition A** : 24 時間攪拌し、2,2-ジクロロエチル-*N*-フェニルカルバメートを単離収率 54% で得た。Table 3-3-1 に関する実験の一般実験法を参考にして、回収した Pt/C を用い、再度反応を実施したところ 2,2-ジクロロエチル-*N*-フェニルカルバメートを単離収率 59% で得た。

Entry 4 **Condition B** : 0.3 時間攪拌し、2,2-ジクロロエチル-*N*-フェニルカルバメートを単離収率 89% で得た。

2,2-ジクロロエチル-*N*-フェニルカルバメート : 白色結晶、M.p. 70—72 °C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39 (m, 2H), 7.33 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.11 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 6.76 (brs, 1H), 5.90 (t, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 4.52 (d, 2H,  $J = 6.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.2, 137.2, 129.3, 124.2, 118.9, 69.0, 68.8; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3330, 3061, 2957, 2854, 1711, 1600, 1532; HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{Cl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 233.0010; found: 233.0020.

Entry 5 **Condition A** : 24 時間攪拌し、2,2-ジクロロエチル-*N*-トルイルカルバメートを単離収率 56% で得た。

Entry 5 **Condition B** : 0.3 時間攪拌し、2,2-ジクロロエチル-*N*-トルイルカルバメートを単離収率 90% で得た。

2,2-ジクロロエチル-*N*-トルイルカルバメート : 白色結晶、M.p. 76—78 °C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.13 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 6.68 (brs, 1H), 5.90 (t, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 4.51 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 2.32 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.4,

134.6, 133.8, 129.8, 119.0, 68.9, 68.8, 20.9; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3331, 3042, 2946, 2921, 1706, 1597, 1534; HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Cl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 247.0167; found: 247.0170.

Entry 6 **Condition A**: 12 時間攪拌し、2,2-ジクロロエチル-*N-n*-オクタニルカルバメートを単離収率 53% で得た。

Entry 6 **Condition B**: 3 時間攪拌し、2,2-ジクロロエチル-*N-n*-オクタニルカルバメートを単離収率 84% で得た。

2,2-ジクロロエチル-*N-n*-オクタニルカルバメート: 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.83 (t, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 4.93 (s, 1H), 4.39 (d, 2H,  $J = 5.5$  Hz), 3.19—3.15 (m, 2H), 1.50—1.48 (m, 2H), 1.28—1.26 (m, 10H), 0.86 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.1, 69.1, 68.6, 41.2, 31.7, 29.7, 29.1, 29.1, 26.6, 22.6, 14.0; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3335, 2925, 2855, 1705, 1527; HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Cl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 269.0949; found: 269.0953.

Entry 7 **Condition A**: 10% Pt/C を 1 mol% (9.8 mg) 使用した。24 時間攪拌し、安息香酸-2,2-ジクロロエチルを単離収率 34% で得た。

Entry 7 **Condition B**: 1 時間攪拌し、安息香酸-2,2-ジクロロエチルを単離収率 84% で得た。

安息香酸-2,2-ジクロロエチル: 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.08 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.61 (t, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 7.49—7.46 (m, 2H), 5.98 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 4.69 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.7, 133.8, 130.0, 129.1, 128.7, 68.8, 68.6; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 1725, 1602, 1584; HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2\text{Cl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 217.9901; found: 217.9899.

Entry 8 **Condition A**: 6 時間攪拌し、*n*-ヘプタン酸-2,2-ジクロロエチルを単離収率 51% で得た。

Entry 8 **Condition B**: 2 時間攪拌し、*n*-ヘプタン酸-2,2-ジクロロエチルを単離収率 88% で得た。

*n*-ヘプタン酸-2,2-ジクロロエチル: 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.83 (t, 1H,  $J = 6.5$  Hz), 4.43 (d, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 2.37 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 1.67—1.61 (m, 2H), 1.31—1.27 (m, 8H), 0.87 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.0, 68.6, 68.2, 34.0, 31.8, 29.1, 29.0, 24.9, 22.7, 14.2; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2927, 2857, 1744; HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Cl}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 240.0684; found: 240.0685.

Entry 9 **Condition A**: 複雑な混合物が得られた。

Entry 9 **Condition B** : 2 時間攪拌し、4-*n*-ブチル安息香酸-2,2-ジクロロエチルを単離収率 91% で得た。

4-*n*-ブチル安息香酸-2,2-ジクロロエチル : 無色油状物、<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 5.97 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 4.67 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.67 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 1.63—1.58 (m, 2H), 1.38—1.33 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>) : δ 165.8, 149.5, 130.1, 128.8, 126.5, 68.7, 68.7, 35.9, 33.4, 22.4, 14.0; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2957, 2931, 2860, 1723, 1610; HRMS (EI): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: 274.0527; found: 274.0520.

#### 第四章第二節に関する実験

##### Table 4-2-1 に関する実験

**一般実験法:** 15 mL の密封試験管中で 1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-2,2,2-トリクロロエタン (172.8 mg, 0.5 mmol)、新しい 10% Pt/C もしくは回収 10% Pt/C (9.8 mg, 1 mol%) 及び DMA (1.0 mL)、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (262.2  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol) を水素雰囲気下(水素風船)、有機合成装置を使用して 25 °C、1500 rpm で攪拌した。9 時間後、触媒を桐山ロート [濾紙 : No. 5 C  $\times$  21 m/m (日本理化学器械株式会社)] を用いて濾過し、濾紙上の Pt/C を酢酸エチル (50 mL) で洗浄し、24 時間デシケーター中で減圧乾燥後 Pt/C を回収した。濾液の有機層を水 (20 mL)、引き続き飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製した。

Entry 1 : 新しい Pt/C を用い、反応を 5 回分実施した。5 回の反応で得られた 1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンの収率は合わせて 95% であった。

Entry 2 : Entry 1 で回収した Pt/C を用い、反応を 4 回分実施した。4 回の反応で得られた 1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンの収率は合わせて 95% であった。

Entry 3 : Entry 2 で回収した Pt/C を用い、反応を 3 回分実施した。3 回の反応で得られた 1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンの収率は合わせて 97% であった。

Entry 4 : Entry 3 で回収した Pt/C を用い、反応を 2 回分実施した。2 回の反応で得られた 1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンの収率は合わせて 96% であった。

Entry 5 : Entry 4 で回収した Pt/C を用い、反応を 1 回分実施した。1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2,2-ジクロロエタンを 96% で得た。

#### 第四章第三節第二項に関する実験

##### Table 4-3-2-1 に関する実験

**一般実験法:** 15 mL の密封試験管中でアリルベンゼン (112.2 mg, 1.0 mmol)、 $\text{BrCCl}_3$  (218.1 mg, 1.1 mmol)、 $\text{NaOAc}$  (90.2 mg, 1.1 mmol) 及び溶媒 (1.0 mL) をアルゴン雰囲気下、有機合成装置を使用して 90 °C、2000 rpm で 6 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (15 mL) と水 (15 mL) で分液抽出し、有機層を水 (15 mL×4)、引き続き飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去し、得られた残渣を  $\text{CDCl}_3$  に完全に溶解した後、1,4-ジオキサンを内部標準物質として  $^1\text{H}$  NMR を測定し収率を算出した。

Entry 1 : 溶媒に THF を使用した。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンの  $^1\text{H}$  NMR 収率は 10%であった。

Entry 2 : 溶媒に CPME を使用した。複雑な混合物が得られた。

Entry 3 : 溶媒にシクロヘキサンを使用した。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンは得られなかった。

Entry 4 : 溶媒に MeOH を使用した。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンは得られなかった。

Entry 5 : 溶媒に  $\text{H}_2\text{O}$  を使用した。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンは得られなかった。

Entry 6 : 溶媒にトルエンを使用した。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンの  $^1\text{H}$  NMR 収率は 6%であった。

Entry 7 : 溶媒に 1,4-ジオキサンを使用した。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンの  $^1\text{H}$  NMR 収率は 25%であった。

Entry 8 : 溶媒に DME を使用した。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンの  $^1\text{H}$  NMR 収率は 52%であった。

1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼン : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37—7.32 (2H, m), 7.30—7.24 (3H, m), 4.54—4.44 (1H, m), 3.48—3.41 (2H, m), 3.31 (1H, dd,  $J = 15.5, 5.0$  Hz), 3.23 (1H, dd,  $J = 14.0, 8.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

137.3, 129.2, 128.6, 127.3, 97.1, 61.5, 48.4, 45.9; IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3029, 2929, 1602, 1497, 1455, 1424, 1194, 1159, 1082, 1030, 1013; elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrCl}_3$ : C 37.95, H 3.19; found: C 37.81, H 3.20.

#### Table 4-3-2-2 に関する実験

**一般実験法:** 15 mL の密封試験管中でアリルベンゼン (112.2 mg, 1.0 mmol)、 $\text{BrCCl}_3$  (218.1 mg, 1.1 mmol)、添加物 (1.1 mmol) 及び DME (1.0 mL) をアルゴン雰囲気下、有機合成装置を使用して 90 °C、2000 rpm で 6 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (15 mL)、水 (15 mL) で分液抽出し、有機層を水 (15 mL  $\times$  4)、引き続き飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去し、得られた残渣を  $\text{CDCl}_3$  に完全に溶解した後、1,4-ジオキサンを内部標準物質として  $^1\text{H NMR}$  を測定し収率を算出した。

Entry 1: **一般実験法**に従い検討した。NaOAc (90.2 mg) を添加物として加えた。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンの  $^1\text{H NMR}$  収率は 52% であった。

Entry 2: **一般実験法**に従い検討した。 $\text{BrCCl}_3$  (396.5 mg, 2.0 mmol) を使用し、NaOAc (90.2 mg) を添加物として加えた。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンの  $^1\text{H NMR}$  収率は 81% であった。

Entry 3: **一般実験法**に従い検討した。 $\text{BrCCl}_3$  (396.5 mg, 2.0 mmol) を使用し、NaOAc (90.2 mg) を添加物として加え、24 時間攪拌した。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンの  $^1\text{H NMR}$  収率は 100% であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) で精製し、1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンを単離収率 88% で得た。

Entry 4: **一般実験法**に従い検討した。LiOAc (72.6 mg) を添加物として加えた。複雑な混合物が得られた。

Entry 5: **一般実験法**に従い検討した。KOAc (108.0 mg) を添加物として加えた。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンの  $^1\text{H NMR}$  収率は 41% であった。

Entry 6: **一般実験法**に従い検討した。NaOBz (158.5 mg) を添加物として加えた。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンの  $^1\text{H NMR}$  収率は 45% であった。

Entry 7: **一般実験法**に従い検討した。 $\text{NaOtBu}$  (105.7 mg) を添加物として加えた。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンの  $^1\text{H NMR}$  収率は 20% であった。

Entry 8: 一般実験法に従い検討した。添加物は加えていない。1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)ベンゼンの  $^1\text{H}$  NMR 収率は 15%であった。

#### 第四章第三節第三項に関する実験

##### Table 4-3-3 に関する実験

一般実験法: 15 mL の密封試験管中でアルケン (1.0 mmol)、 $\text{BrCCl}_3$  (396.5 mg, 2.0 mmol)、 $\text{NaOAc}$  (123.0 mg, 1.5 mmol) 及び DME (1.0 mL) をアルゴン雰囲気下、有機合成装置を使用して 2000 rpm で 12 時間加熱還流した。反応液をジエチルエーテル (15 mL $\times$ 3)、水 (15 mL $\times$ 3) で分液抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1) で精製した。

Entry 1 : 基質に 1-ドデセン (168.3 mg) を使用し、3-ブロモ-1,1,1-トリクロロトリデカン を単離収率 90% で得た。

3-ブロモ-1,1,1-トリクロロトリデカン : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.36—4.29 (1H, m), 3.45 (1H, dd,  $J = 16.1, 5.0$  Hz), 3.22 (1H, dd,  $J = 16.1, 5.0$  Hz), 2.07—1.98 (1H, m), 1.98—1.89 (1H, m), 1.63—1.44 (2H, m), 1.43—1.12 (14H, m), 0.88 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 97.2, 62.7, 49.2, 39.5, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.7, 27.2, 22.7, 14.1; IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2922, 2853, 1465, 1424, 1377, 1184, 1118, 1046; elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{BrCl}_3$ : C 42.59; H 6.60. found: C 42.74; H 6.57.

Entry 2 : 基質に 4-アリルアニソール (148.2 mg) を使用し、1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)-4-メトキシベンゼンを単離収率 85% で得た。

1-(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)-4-メトキシベンゼン : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.51—4.41 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.44 (1H, dd,  $J = 16.0, 5.6$  Hz), 3.39—3.27 (2H, m), 3.20 (1H, dd,  $J = 14.6, 8.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.8, 130.4, 129.3, 113.9, 97.1, 61.3, 55.2, 48.8, 45.0; IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2933, 2835, 1612, 1584, 1511, 1464, 1440, 1302, 1246, 1177, 1109, 1034; elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrCl}_3$ : C 38.13, H 3.49; found: C 38.26, H 3.44.

Entry 3 : 基質に 5-アセトキシ-1-ペンテン (128.2 mg) を使用し、4-ブロモ-6,6,6-トリクロロヘキシルアセテートを単離収率 94% で得た。

4-ブロモ-6,6,6-トリクロロヘキシルアセテート : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.40—4.31 (1H, m), 4.13 (2H, t,  $J = 5.3$  Hz), 3.48 (1H, dd,  $J = 16.0, 5.3$  Hz), 3.23 (1H, dd,  $J = 16.0, 5.3$  Hz), 2.20—2.11 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.05—1.93 (2H, m), 1.90—1.79 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.0, 96.9, 63.3, 62.5, 48.2, 35.9, 26.6, 20.9; IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2960, 1735, 1428, 1365, 1320, 1042; elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{BrCl}_3$ : C 29.43, H 3.71; found: C 29.39, H 3.64.

Entry 4 : 基質に 1,2-エポキシ-9-デセン (154.3 mg) を使用し、2-(7-ブロモ-9,9,9-トリクロロノニル)オキシランを単離収率 61% で得た。

2-(7-ブロモ-9,9,9-トリクロロノニル)オキシラン : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.36—4.29 (1H, m), 3.46 (1H, dd,  $J = 15.5, 5.0$  Hz), 3.23 (1H, dd,  $J = 15.5, 5.0$  Hz), 2.95—2.88 (1H, m), 2.76 (1H, dd,  $J = 4.8, 2.8$  Hz), 2.47 (1H, dd,  $J = 4.8, 2.8$  Hz), 2.09—1.99 (1H, m), 1.99—1.89 (1H, m), 1.65—1.44 (6H, m), 1.43—1.29 (4H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  97.1, 62.5, 52.2, 49.0, 47.0, 39.4, 32.3, 29.1, 28.6, 27.1, 25.8; IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3044, 2929, 2857, 1463, 1428, 1259, 1184, 1116, 1044; elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BrCl}_3$ : C 37.48, H 5.15; found: C 37.69, H 5.13.

Entry 5 : 基質に安息香酸アリル (162.2 mg) を使用し、2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチルベンジルエーテルを単離収率 70% で得た。

2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチルベンジルエーテル : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38—7.32 (4H, m), 7.32—7.27 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.59 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.43—4.37 (1H, m), 3.82 (1H, dd,  $J = 10.8, 5.3$  Hz), 3.74 (1H, dd,  $J = 10.8, 6.3$  Hz), 3.49 (1H, dd,  $J = 16.0, 4.0$  Hz), 3.27 (1H, dd,  $J = 16.0, 6.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137.3, 128.5, 127.9, 127.7, 97.1, 73.2, 73.1, 58.8, 44.6; IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3031, 2862, 1496, 1453, 1414, 1362, 1206, 1163, 1119, 1094, 1071, 1028; elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{OBrCl}_3$ : C 38.13, H 3.49; found: C 38.24, H 3.44.

Entry 6 : 基質に 5-ブロモ-1-ペンテン (149.0 mg) を使用し、3,6-ジブロモ-1,1,1-トリクロロヘキサンを単離収率 89% で得た。

3,6-ジブロモ-1,1,1-トリクロロヘキサン : 無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.38—4.28 (1H, m), 3.49—3.45 (3H, m), 3.22 (1H, dd,  $J = 10.5, 5.3$  Hz), 2.34—2.22 (1H, m), 2.22—2.12 (1H, m), 2.11—2.00 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  96.8, 62.4, 47.7, 35.6, 32.3, 30.2; IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2962, 1439, 1258, 1198, 1126, 1046; elemental analysis calcd (%)

for C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>: C 20.75, H 2.61; found: C 20.92, H 2.47.

Entry 7 : 基質にビニルトリメチルシラン (100.2 mg) を使用し、(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)トリメチルシランを単離収率 81% で得た。

(2-ブロモ-4,4,4-トリクロロブチル)トリメチルシラン : 無色油状物、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.83 (1H, dd, *J* = 5.6, 0.8 Hz), 3.20—3.17 (2H, m), 0.21 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 99.3, 57.8, 34.0, -3.1; IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2957, 1415, 1252, 1189, 1091, 1058, 1006; elemental analysis calcd (%) for: C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>BrCl<sub>3</sub>Si: C 24.14, H 4.05; found: C 24.00, H 3.82.

Entry 8 : 基質は文献<sup>80)</sup>に従い合成した 2-メチル-1-デセン (168.3 mg) を使用し、3-ブロモ-1,1,1-トリクロロ-3-メチルウンデカンを単離収率 95% で得た。

3-ブロモ-1,1,1-トリクロロ-3-メチルウンデカン : 無色油状物、<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.58 (1H, d, *J* = 16.3 Hz), 3.54 (1H, d, *J* = 16.3 Hz), 2.17—2.08 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.04—1.96 (1H, m), 1.68—1.53 (2H, m), 1.38—1.20 (10H, m), 0.89 (3H, t, *J* = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 96.0, 68.8, 64.8, 45.6, 32.0, 31.8, 29.4 (2), 29.2, 26.1, 22.7, 14.1; IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2924, 2854, 1456, 1383, 1334, 1142, 1125, 1060, 1027; elemental analysis calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>BrCl<sub>3</sub>: C 40.88, H 6.29; found: C 41.16, H 6.21

Entry 9 : 基質にスチレン (104.2 mg) を使用し、1-(1-ブロモ-3,3,3-トリクロロプロピル)ベンゼンを単離収率 76% で得た。

1-(1-ブロモ-3,3,3-トリクロロプロピル)ベンゼン : 無色油状物、<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50—7.41 (2H, m), 7.41—7.28 (3H, m), 5.49—5.27 (1H, m), 3.87—3.67 (2H, m).  
<sup>1</sup>H NMRが文献記載値<sup>81)</sup>と一致し同定した。

#### 第四章第三節第四項に関する実験

##### Scheme 4-3-4 に関する実験

**Condition A** : 複雑な混合物が得られた。

**Condition B** : 6 時間攪拌し、6-アセトキ-1,1-ジクロロヘキサンを単離収率 91% で得た。

6-アセトキ-1,1-ジクロロヘキサン：無色油状物、 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.75 (t, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 4.07 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.68—1.59 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.3, 73.5, 64.3, 43.5, 28.5, 25.7, 25.2, 21.2; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2949, 2864, 1734; HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Cl}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 235.0263; found: 235.0297.

#### 第五章第一節第一項に関する実験

##### Table 5-1-1 に関する実験

**一般実験法:** 15 mL の密封試験管中でベンゾトリクロリド (97.7 mg, 0.5 mmol)、10% Pt/C (9.8 mg, 1 mol%)、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  及び DMA (1.0 mL) を水素雰囲気下(水素風船)、有機合成装置を使用して 25 °C、1500 rpm で 2 時間攪拌した。ジエチルエーテル (10 mL) を加え、セライト濾過した。有機層を水 (10 mL)、引き続き飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去した。得られた残渣を 10 重量%炭酸カリウム含有シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンを 100 mL 流した後、展開溶媒としてヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  を除き、GC 収率を算出した。

Entry 1：一般実験法に従い、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  は添加しなかった。ベンジルジクロリドは得られなかった。

Entry 2：一般実験法に従った。 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (65.6  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol) を添加し、ベンジルジクロリドを GC 収率 14% で得た。

Entry 3：一般実験法に従った。 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (157.3  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol) を添加し、得られた残渣を  $\text{CDCl}_3$  に完全に溶解した後、1,4-ジオキサンを内部標準物質として  $^1\text{H}$  NMR を測定し収率を算出した。ベンジルジクロリドの  $^1\text{H}$  NMR 収率は 50% であった。

Entry 2：一般実験法に従った。 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (262.2  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol) を添加し、ベンジルジクロリドを GC 収率 22% で得た。

ベンジルジクロリド： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56 (d, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 7.41—7.37 (m, 3H), 6.70 (s, 1H) .

$^1\text{H}$  NMR が文献記載値<sup>82)</sup>と一致し同定した。

第五章第一節第二項に関する実験

Table 5-1-2 に関する実験

**一般実験法:** 15 mL の密封試験管中でトリクロロメチル化合物 (0.5 mmol)、10% Pt/C (9.8 mg, 1 mol%)、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (157.3  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol) 及び DMA (1.0 mL) を水素雰囲気下(水素風船)、有機合成装置を使用して 25 °C、1500 rpm で攪拌した。TLC で原料消失を確認し、飽和フッ化カリウム水溶液を加え 24 時間攪拌した後、ジエチルエーテル (10 mL) でセライト濾過した。有機層を水 (10 mL)、引き続き飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去した。得られた残渣に 50%ジメチルアミン水溶液 (4 mL) と水 (1 mL) を加え、系内をアルゴンで置換した後、アルゴン風船を刺したまま 3 時間加熱還流した。反応液をジエチルエーテル (10 mL) と 1 mol/L HCl (50 mL) で分液抽出し、有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後減圧留去した。10 重量%炭酸カリウム含有シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンを 100 mL 流した後、展開溶媒としてヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し対応するアルデヒド体を得た。

Entry 1 : Table 5-1-1 に関する実験の Entry 3 参照。

Entry 2 : **一般実験法**に従った。基質に 4-クロロベンゾトリクロリド (115.0 mg, 0.5 mmol) を使用し、3 時間攪拌した。4-クロロベンズアルデヒドを単離収率 55% で得た。

4-クロロベンズアルデヒド :  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.99 (s, 1H), 7.83 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.53 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz).

$^1\text{H NMR}$ が文献記載値<sup>83)</sup>と一致し同定した。

Entry 3 : **一般実験法**に従った。基質に 3,4-ジクロロベンゾトリクロリド (132.2 mg, 0.5 mmol) を使用し、2 時間攪拌した。3,4-ジクロロベンズアルデヒドを単離収率 51% で得た。

3,4-ジクロロベンズアルデヒド :  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.95 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.64 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz).

$^1\text{H NMR}$ が文献記載値<sup>84)</sup>と一致し同定した。

Entry 4 : **Condition B**に従った。2,6-ジクロロ-4-(トリクロロメチル)ピリジン (132.7 mg, 0.5 mmol) を基質として、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (157.3  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol) を添加し 1 時間攪拌した。2,6-ジクロロ-4-(ジクロロメチル)ピリジンを単離収率 75% で得た。

2,6-ジクロロ-4-(ジクロロメチル)ピリジン : 無色油状物、 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  7.46 (s, 2H), 6.57 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153.1, 151.5, 120.4, 67.7; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3082, 2957, 1582, 1547; HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_6\text{H}_2\text{NCl}_4$  [M-H] $^-$ : 227.8947; found: 227.8957.

## 引用文献

- 1) Miller, N. E.; Halpert, J. *Mol. Pharmacol.* **1986**, *29*, 391-398.
- 2) Teraoka, R.; Matsushima, Y.; Sugimoto, I.; Inoue, K.; Morita, S.; Kitagawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 1343-1347.
- 3) Antunes, E. M.; Afolayan, A. F.; Chiwakata, M. T.; Fakee, J.; Knott, M. G.; Whibley, C. E.; Hendricks, D. T.; Bolton, J. J.; Beukes, D. R. *Phytochemistry* **2011**, *72*, 769-772.
- 4) Reinhard, R.; Bernes, B.; Josef, K.; Markus, D.; Hans-Joachim, Z. JP1996259510, **1996**.
- 5) Mahato, S. B.; Podder, G.; Maitra, S. K. *Indian J. Chem., Sec B.* **1986**, *25B*, 1263.
- 6) Bankston, D. *Synthesis* **2004**, 283-289.
- 7) Li, W.; Li, J.; DeVincentis, D.; Mansour, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1071-1074.
- 8) Bloodworth, A. J.; Bowyer, K. J.; Mitchell, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5347-5350.
- 9) Yang, H.; Quan, H.; Tamura, M.; Sekiya, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *233*, 99-104.
- 10) Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872-3881.
- 11) Dolbier Jr., W. R.; Duan, J.-X.; Rong, X. X. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1091-1093.
- 12) William, R.; Dolbier, J.; Puhui, X.; Lianhao, Z.; Wei, X.; Ying, C.; Khalil, A. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2469-2472.
- 13) Kremsner, J. M.; Rack, M.; Pilger, C.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3665-3668.
- 14) Piou, A.; Celerier, S.; Brunet, S. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *134*, 103-106.
- 15) Kraus, G. A.; Wan, Z. *Synlett* **1997**, 1259-1260.
- 16) Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2004**, 1187-1190.
- 17) Raghavendra, M. S.; Lam, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6129-6132.
- 18) Giubellina, N.; Mangelinckx, S.; Törnroos, K. W.; Kimpe, N. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5881-5887.
- 19) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Díaz, P. *Synlett* **2006**, 837-840.
- 20) Peppe, C.; das Chagas, R. P.; Burrow, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3441-3445.
- 21) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009-4092.
- 22) Doughty, H. W.; Derge, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1594-1596.

- 23) Folli, U.; Goldoni, F.; Iarossi, D.; Sbardellati, S.; Taddei, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 1017-1020.
- 24) Bryans, J. S.; Large, J. M.; Parsons, A. F. Justin, S. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2897-2904.
- 25) Sellers, J. W.; Bissinger, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4486.
- 26) Kepler, J. A.; Carroll, F. I.; Garner, R. A.; Wall, M. E. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 105-107.
- 27) Benkeser, R. A.; Smith, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5307-5309.
- 28) Naito, T.; Saito, A.; Ueda, M.; Miyata, O. *Heterocycles*, **2005**, 65, 1857-1869.
- 29) Izawa, Y.; Tomioka, H.; Natsume, M.; Beppu, S.; Tsujii, H. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4835-4838.
- 30) Rivera, N. G.; Becerril, D. C.; Guadarrama-Perez, C.; Covarrubias-Zuniga, A.; Avila-Zarraga, J. G.; Romero-Ortega, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1201-1204.
- 31) Essa, A. H.; Lerrick, R. I.; Tuna, F.; Harrington, R. W.; Clegg, W.; Hall, M. J. *Chem. Commun.* **2013**, 2756-2758.
- 32) Inoi, T.; Gericke, P.; Horton, W. J. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4597-4600.
- 33) Kunieda, T.; Tamura, T.; Takizawa, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 1749-1756.
- 34) a) Review : Chukovskaya, E. C.; Freidlina, R. Kh.; Kuzmina, N. A. *Synthesis* **1983**, 773-784. b) Chukovskaya, E. C.; Rybakova, M. A.; Freidlina, R. Kh. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1973**, 212, 382-385. c) Chukovskaya, E. C.; Rozhkova, M. A.; Kuz'mina, N. A.; Freidlina, R. Kh. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1982**, 354-359. d) Chukovskaya, E. C.; Kuz'mina, N. A. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1969**, 472-474. e) Vasil'eva, T. T.; Kruglova, N. V.; Tarasova, T. V. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1979**, 1543-1548. f) Freidlina, R. Kh.; Chukovskaya, E. C.; Kuz'mina, N. A.; Kamyshova, A. A. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1968**, 1319-1326. g) Chukovskaya, E. C.; Kamyshova, A. A.; Freidlina, R. Kh. *Z. Org. Khim.* **1967**, 3, 1358-1363. h) Kuz'mina, N. A.; Chukovskaya, E. C.; Freidlina, R. Kh. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1980**, 254, 890-894. i) Vasil'eva, T. T.; Goncharova, L. N.; Freidlina, R. Kh. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1977**, 1182-1185. j) Kruglova, N. V.; Skokova, T. N. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1983**, 867-872. k) Vasil'eva, T. T.; Freidlina, R. Kh. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1976**, 2373-2375. l) Petrova, R. G.; Freidlina, R. Kh. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1970**, 1574-1577. m) Kuz'mina, N. A.; Zhiryukhina, N. P.; Chukovskaya, E. C.; Freidlina, R. Kh. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1981**, 2090-2094. n) Kiseleva, L. N. Rybakova, N. A.; Kuz'mina, N. A.; Vasil'eva, T. T.; Dostovalova, V. I. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1981**, 2095-2098. o) Levitin, I. Y.; Dvoletski, M.; Volpin, M. E. *Kinetika I Kataliz* **1972**, 13, 690-695. p)

- Rybakova, N. A.; Kiseleva, L. N.; Laputina, I. V. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1983**, 863-867. q) Chukovskaya, E. C.; Kuz'mina, N. A.; Freidlina, R. Kh. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1969**, 188, 1073-1076. r) Chukovskaya, E. C.; Kuz'mina, N. A.; Freidlina, R. Kh. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1970**, 2343-2351. s) Chukovskaya, E. C.; Kuz'mina, N. A.; Rozhkova, M. A.; Freidlina, R. Kh. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1982**, 1345-1349. t) Chukovskaya, E. C.; Rozhkova, M. A.; Freidlina, R. Kh. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1982**, 1582-1585. u) Chukovskaya, E. C.; Kuz'mina, N. A.; Freidlina, R. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1967**, 175, 1301-1304. v) Vasil'eva, T. T.; Kruglova, N. V.; Dostovalova, V. I.; Freidlina, R. Kh. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1978**, 1856-1861. w) Sasson, Y.; Rempel, G. L. *Synthesis* **1975**, 448-450. x) Rybakova, N. A.; Kiseleva, L. N. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1981**, 1636-1638.
- 35) Shimakoshi, H.; Kudo, S.; Hisaeda, Y. *Chem. Lett.* **2005**, 1096-1097.
- 36) Nome, F.; Rezende, M. C.; Sergio de Souza, N. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5357-5359.
- 37) Castro, C. E.; Wade, R. S. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5342-5351.
- 38) Ranu, B. C.; Samanta, S.; Das, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5993-5995.
- 39) Tanaka, H.; Yamashita, S.; Yamanoue, M.; Torii, S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 444-450.
- 40) Blum, J.; Shtelzer, S.; Albin, P. *J. Mol. Catal.* **1982**, 16, 167-174.
- 41) Koch, F. M.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2685-2689.
- 42) Hirao, T.; Kohno, S.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 1881-1882.
- 43) Seigal, B. A.; Fajardo, C.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16329-16332.
- 44) Mineno, T.; Kansui, H.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5027-5030.
- 45) Kuivila, H. G.; Menapace, L. W. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2165-2167.
- 46) Downie, I. M.; Lee, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 48, 4951-4952.
- 47) Baasner, B.; Klauke, E. *Forschung, Z. J. Fluorine Chem.* **1988**, 40, 359-364.
- 48) Dunkelblum, E.; Rey, M.; Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 6-15.
- 49) Tiseni, P. S.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5325-5328.
- 50) Peters, R.; Zajac, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 8204-8222.
- 51) Takamatsu, M.; Sekiya, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 616-622.
- 52) Takamatsu, M.; Terao, Y.; Sekiya, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 2682-2687.
- 53) 磯貝. *日本化学雑誌* **1960**, 81, 1594-1598.
- 54) Kato, T.; Katagiri, N.; Wagai, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1069-1075.



- Sajiki, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10596-10602. (g) Kitamura, Y.; Sako, S.; Udzu, T.; Tsutsui, A.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Chem. Commun.* **2007**, 5069-5071. (h) Mori, S.; Yanase, T.; Aoyagi, S.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6994-6999. (i) Kurita, T.; Abe, M.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Synlett* **2007**, 2521-2524. (j) Monguchi, Y.; Kitamoto, K.; Ikawa, T.; Maegawa, T.; Sajiki, H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2767-2777. (k) Monguchi, Y.; Takahashi, T.; Iida, Y.; Fujiwara, Y.; Inagaki, Y.; Maegawa, T.; Sajiki, H. *Synlett* **2008**, 2291-2294. (l) Yabe, Y.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8654-8660.
- 65) Aggarwal, V. K.; Mereu, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7211-7212.
- 66) Gallina, C.; Giordano, C. *Synthesis* **1989**, 466-468.
- 67) Podgorek, A.; Jurisch, M.; Stavber, S.; Zupan, M.; Iskra, J.; Gladysz, J. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3133-3140.
- 68) 若宮建昭 編. 第5版 実験化学講座 16、丸善、東京、**2005**. 42-44.
- 69) Neuvonen, H.; Neuvonen, K.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Pasanen, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6995-7003.
- 70) Sukornick, B. *Organic Syntheses* **1960**, *40*, 103-104.
- 71) Gowda, B. T.; Usha, K. M.; Jayalakshmi, K. L. *Z. Naturforsch.* **2003**, *58a*, 801-806.
- 72) 若宮建昭 編. 第5版 実験化学講座 16、丸善、東京、**2005**. 127-128.
- 73) Goksu, S.; Ozalp, C.; Secen, H.; Sutbeyaz, Y.; Saripinar, E. *Synthesis* **2004**, 2845-2848.
- 74) Jagdale, A. R.; Chouthaiwale, P. V.; Sudalai, A. *Indian J. Chem., Sec B.* **2009**, *48B*, 1424-1430.
- 75) Neuvonen, H.; Neuvonen, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1497-1502.
- 76) Boguslavskaya, L. S. *Zh. Organ. Khim.* **1982**, *18*, 2082-2094.
- 77) Chong, P. C.; Janicki, S. Z.; Petillo, P. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *63*, 8515-8521.
- 78) Shimizu, M.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5231-5234.
- 79) Kim, S.; Lee, J. I.; Kim, Y. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 560-565.
- 80) Paolis, M. D.; Maddaluno, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11229.
- 81) Shengming, M.; Xiyan, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 2031.
- 82) Aghapour, G.; Afzali, A. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 4023-4035.
- 83) Karimi, B.; Farhangi, E. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6056-6060.

84) Figiel, P. J.; Leskelä, M.; Repo, T. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1173-1179.