

フルオラス化合物と光反応 Fluorous Compounds in Photoreaction

岐阜薬大 伊藤彰近

Akichika Itoh

Gifu Pharmaceutical University

Reactivity of fluorous compounds in photochemistry is not well known. Against such a background, utility and syntheses of fluorous compounds under photoreaction condition were examined in our laboratory, and found several reactions. Herein, aerobic photooxidative oxylactonization with fluorous compounds and direct C-H perfluoroalkylation with photoredox organocatalyst are reported.

1. はじめに

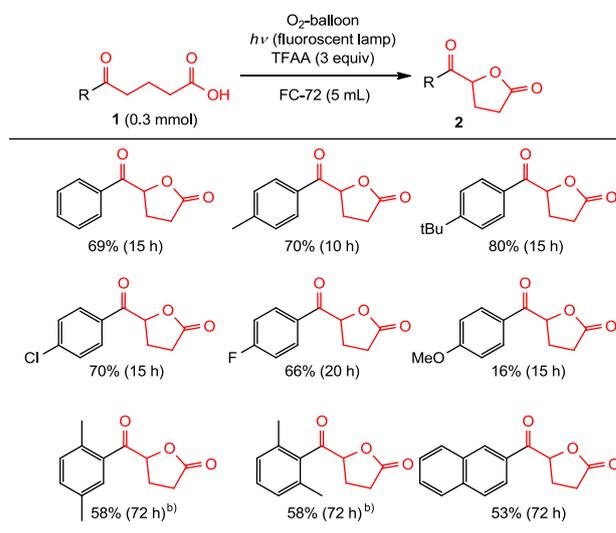
一般にフルオラス化合物は、お互いの親和性が高く、水や有機化合物とは混和せずフルオラス化合物同士で混和する。この特徴を利用し、フルオラス化合物を他の有機化合物から選択的に分離、回収する手法が盛んに研究されている。フルオラス化合物はその他にも一般の有機溶媒に比較して高い気体溶解性を有するなど、化学的に興味深い性質を有する物質群である。一方、筆者の研究室では、光および酸素を活用する反応に焦点を当てて研究を行っているが、光化学におけるフルオラス化合物の反応性検討はまだ開発途上の段階である。そのような背景において、フルオラス化合物の反応及び合成について光反応の活用を検討したところ、幾つかの知見を見出すことに成功した。以下にその詳細を報告させて頂く。

2. フルオラス化合物を利用する光反応 - オキソカルボン酸の光酸素酸化的オキシラクトン化 -

ラクトン骨格は生理活性を有する様々な化合物に広く見られる重要な構造である。その中でオキソカルボン酸を原料とするオキシラクトンの生成法として、石原らは触媒量の $n\text{Bu}_4\text{NI}$ を用い過酸化水素を再酸化剤とする反応を報告しているが、¹⁾ 筆者の研究室でも UV 照射下、触媒量の CaI_2 を用い分子状酸素を再酸化剤とする酸化的オキシラクトン化に成功している。²⁾ そこで、VIS 照射下での本反応促進条件について精査したところ、無水トリフルオロ酢酸存在下、溶媒としてフルオラス溶媒の一つである FC-72 を用いた場合に、良好な収率で目的とするケトラクトンが得られることを見出した (Table 1)。³⁾ 本反応においては、溶媒

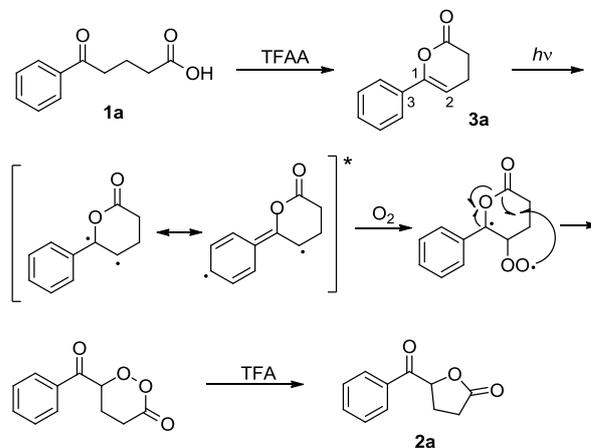
である FC-72 の高い酸素溶解度及び濃縮効果が、反応を促進しているものと考えている。

Table 1. Aerobic photooxidative oxylactonization



^{a)} Isolated yields. ^{b)} This reaction was carried out with 6.0 equiv TFAA.

反応機構の詳細についてはまだ不明な点があるが、本反応は中間体としてエノールラクトン **3a**



Scheme 1. Plausible Path of Oxylactonization

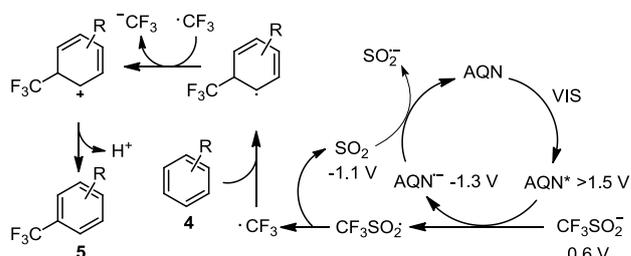
を経由することが分かっている (**Scheme 1**)。そこで **3a** の DFT 計算を行ったところ、**3a** は一電子励起の際に C1-C2 間の二重結合性が弱まり、C1-C3 間の二重結合性が增大することが分かった。以上より、考えられるメカニズムを **Scheme 1** に示した。

3. 光反応を利用するフルオラス化合物の合成 - メタルフリーな光酸化還元的トリフルオロメチル 化及びフルオラスタグ導入反応 -

近年、生物活性物質の活性増強効果をねらったトリフルオロメチル (CF₃) 基の導入反応が盛んに研究されている。特に芳香環への導入反応が積極的に検討されているが、従来法のほとんどは基質にハロゲン等の置換基や配向基を必要とするクロスカップリング反応である。最近芳香環への直接的 CF₃ 化も報告されているが、これらについても遷移金属触媒、不安定或いは爆発性のある試薬及びハロゲン系溶媒を要するなど改善すべき点が残っている。そこで、比較的取り扱いやすいトリフルオロメチルスルフィン酸ナトリウム (NaSO₂CF₃) を用いて、メタルフリー光酸化還元的直接 CF₃ 化反応の検討を行った。反応条件の最適化の結果、蛍光灯からの可視光照射下、添加剤としてトリフルオロ酢酸、増感剤としてアン

トラキノン-2-カルボン酸 (AQN-2-CO₂H) を用いた場合に、最も良い収率で目的の CF₃ 化体を与えることが分かった。この結果を受け、CF₃ 基のみならず、さらに種々のパーフルオロ基を有するスルフィン酸ナトリウムを調製し、同条件下反応させたところ、各種フルオラスタグが導入された目的物を収率良く得ることに成功した (**Table 2**)。⁴⁾

本反応は光を照射しない場合、及び触媒である AQN 類が存在しない場合には全く反応がしないことより、この両者が必須であることが分かる。また、ラジカルスカベンジャーを添加した場合にも反応が全く進行しなくなることから、本反応はラジカル反応であることが示唆された。さらに、サイクリックボルタンメトリーの結果より、その反応機構を **Scheme 2** の様に考えている。



Scheme 2. Plausible Path of Direct C-H Perfluoroalkylation

Table 2. Direct C-H Perfluoroalkylation

substrate 4	+	NaSO ₂ CF ₃ (4.0 equiv)	Ar, hν (fluorescent lamp) AQN-2-CO ₂ H (0.05 equiv) TFA (0.06 equiv) CH ₃ CN (3 mL)	product 5
2-CF ₃ : 4-CF ₃ = 1 : 2				
76% (30 h)				
44% (30 h)				
75% (30 h)				
73% (30 h)				
69% (20 h)				
4-CF ₃ : 5-CF ₃ = 6 : 5				
75% (40 h)				
82% (72 h) ^{a)}				
55% (20 h)				
62% (36 h)				
R _f = CF ₃ : 89% (30 h)				
R _f = C ₂ F ₅ : 79% (30 h)				
R _f = C ₃ F ₇ : 83% (60 h)				
R _f = C ₆ F ₁₃ : 76% (72 h)				
R _f = C ₈ F ₁₇ : 92% (50 h)				

Isolated yield. ^{a)} 8.0 equiv of NaSO₂CF₃ was used.

4. まとめ

以上、今回見出したこれらの反応は、操作方法が簡便である点、人体に無害な可視光を用いている点等、グリーンケミストリーおよび有機合成化学上興味深い反応ということが出来る。現在、フルオラス化合物の新たな反応性の開拓を目指して検討中である。

References

- 1) Uyanik, M.; Suzuki, D.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5331-5334.
- 2) Tada, N.; Ishigami, T.; Cui, L.; Ban, K.; Miura, T.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 256-258.
- 3) Tada, N.; Cui, L.; Ishigami, T.; Ban, K.; Miura, T.; Uno, B.; Itoh, A., *Green Chem.* **2012**, *14*, 3007-3009.
- 4) Cui, L.; Matusaki, Y.; Tada, N.; Miura, T.; Uno, B.; Itoh, A., *Adv. Syn. Catal.* **2013**, *355*, 2203-2207.