

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	電解反応および光反応を用いる有機フッ素化合物の新規合成法の開発
Title(English)	Development of new synthetic methods for organofluorine compounds by using electrochemical and photochemical reactions
著者(和文)	名倉裕力
Author(English)	Hirokatsu Nagura
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第7651号, 授与年月日:2009年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:淵上 壽雄,跡部 真人
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第7651号, Conferred date:2009/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner;
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

平成20年度 博士論文

電解反応および光反応を用いる
有機フッ素化合物の新規合成法の開発

Development of New Synthetic Methods for Organofluorine Compounds by
Using Electrochemical and Photochemical Reactions

東京工業大学

大学院総合理工学研究科

物質電子化学専攻

06D27106 名倉 裕力

目次

第一章 序論

1-1	はじめに	1
1-2	有機フッ素化合物	1
1-3	有機フッ素化合物の合成	3
1-4	有機電解反応と電解フッ素化	7
1-5	光反応	10
1-6	本論文の構成	12
	参考文献	13

第二章 電子不足オレフィンへの電解フルオロセレネニレーション

2-1	緒言	16
2-2	結果と考察	20
2-2-1	アクリル酸エチルを基質とする電解フルオロセレネニレーションの検討	20
2-2-2	種々の α,β -不飽和エステル類の電解フルオロセレネニレーション	24
2-2-3	α,β -不飽和エステル以外の電子不足オレフィンに対する電解フルオロセレネニレーション	27
2-2-4	得られた含フッ素セレニドの合成化学的応用	29
2-3	結論	31
2-4	実験項	32
2-4-1	装置	32
2-4-2	原料合成	33
2-4-3	電解フルオロセレネニレーション	33
2-4-4	含フッ素セレニド類の合成的化学的応用	40
	参考文献	42

第三章 Et₃N-5HF/CH₃NO₂ 電解溶液系を利用した電子不足オレフィ

ンに対する電解ヨードフルオリネーション

3-1	緒言	43
3-2	結果と考察	46
3-2-1	クロトン酸エチルを用いた電解ヨードフルオリネーションの検討	46

3-2-2	様々な α,β -不飽和エステルを用いた電解ヨードフルオリネーション	4 8
3-2-3	アミド、ビニルホスホン酸ジエチルおよびプロピン酸エチルへの電解ヨードフルオリネーション	4 9
3-4-2	含フッ素ヨウ化物の合成化学的応用	5 1
3-3	結論	5 3
3-4	実験項	5 3
3-4-1	装置	5 3
3-4-2	C V測定	5 3
3-4-3	原料合成	5 3
3-4-4	電解ヨードフルオリネーション	5 4
3-4-5	含フッ素ヨウ化物の合成化学的応用	5 7
	参考文献	5 8

第四章 α -スルホニルスルフィド類の電解モノフッ素化および合成

化学的応用

4-1	緒言	5 9
4-2	結果と考察	6 1
4-2-1	メチルチオメチル <i>p</i> -トリルスルホンを用いた電解フッ素化の検討	6 1
4-2-2	α -スルホニルスルフィド類の酸化電位測定と電解フッ素化	6 2
4-2-3	α -フルオロ- α -スルホニルスルフィド類の合成化学的応用	6 8
4-3	結論	7 1
4-4	実験項	7 2
4-4-1	C V測定	7 2
4-4-2	原料合成	7 2
4-4-3	電解フッ素化反応	7 5
4-4-4	α -フルオロ- α -スルホニルスルフィド類の合成化学的応用	7 8
	参考文献	8 1

第五章 光照射による S-CF₂ 結合開裂を用いた C-CF₂ 結合形成反応

の開発

5-1	緒言	8 2
5-2	結果と考察	8 6

5-2-1	2,2-ジフルオロ-2-フェニルチオ酢酸エチルとオレフィンとの光反応の検討	-- 8 6
5-2-2	1,1-ジフルオロ-1-(フェニルチオ)メチルホスホン酸ジエチルの光反応	--- 8 8
5-2-3	反応経路の推定	----- 8 9
5-3	結論	----- 9 4
5-4	実験項	----- 9 5
5-4-1	光反応装置	----- 9 5
5-4-2	原料合成	----- 9 5
5-4-3	光反応	----- 9 5
	参考文献	----- 9 7

第六章 イオン液体中での光反応の検討

6-1	緒言	----- 9 8
6-2	結果と考察	----- 1 0 1
6-2-1	イオン液体中での 2,2-ジフルオロ-2-フェニルチオ酢酸エチルの光反応	- 1 0 1
6-2-2	イオン液体中での N-ビニルカルバゾールの光二量化反応の検討	----- 1 0 2
6-2-3	イオン液体中でのベンゾシクロブテン類の合成	----- 1 0 4
6-2-4	イオン液体中での Paterno-büchi 反応の検討	----- 1 0 6
6-3	結論	----- 1 0 8
6-4	実験項	----- 1 0 8
6-4-1	光反応装置	----- 1 0 8
6-4-2	イオン液体	----- 1 0 9
6-4-3	原料合成	----- 1 0 9
6-4-4	光反応	----- 1 0 9
	参考文献	----- 1 1 1

第七章 総括 ----- 1 1 3

印刷発表論文等 ----- 1 1 5

謝辞 ----- 1 1 7

第一章

序論

1-1 はじめに

近年、多岐の分野・産業において化学物質の生産が行われ、現代社会に多大な恩恵をもたらしている。一方で、化学物質の生産には多量の廃棄物の産出を伴うこと、創られた化学物質が本来の意図とは別に人体・環境にとって悪影響を及ぼしていることなどが多分にあり、それらは環境問題を引き起こしている。合成化学ではこれらの問題を踏まえ、より効率のよいプロセス、環境に対する負荷の少ないプロセスが志向されている。有機電解反応は電子を反応試薬として用いるため化学的な手法で用いる酸化剤や還元剤を必要とせず、また一般的に温和な条件で反応が可能であるため、環境調和型の反応として期待できる。そして、光反応も化学物質の代わりに光を反応試薬として用いるため低環境負荷のプロセスとして有望である。無論、これらのプロセスを物質生産に取り入れるだけでは環境問題の解決に至らないが、その一助となることは十分に期待できる。本論文では、電解反応や光反応を利用した合成法の開発、具体的には、電解フッ素化および有機フッ素化合物の光反応を主とした有機フッ素化合物の新規合成法の開発を目指した。また、特殊反応場としての特異性を期待し、そしてより環境調和型の反応開発を目的として、イオン液体中における光反応に関しても付随して研究を行った。

1-2 有機フッ素化合物

本論文では合成の標的化合物として主に有機フッ素化合物を挙げている。有機フッ素化合物は、分子中に含まれるフッ素の数により大きく二種類に分けられる。一つは、有機分子中の水素をすべて、あるいはほとんどフッ素に置換したペルフルオロ化合物である。これはテフロンに代表されるように撥水、撥油性、耐熱性、耐薬品性などに優れ、機能性材料として幅広く用いられている。二つ目は、有機分子中の水素を部分的にフッ素で置換した部分フルオロ化合物であり、しばしば生理活性を示すことから医薬品としての利用が盛んである[1]。本論文中では後者の部分フルオロ化合物、特にモノおよびジフッ素化合物を専ら扱っている。

有機フッ素化合物の特異な性質はフッ素原子の持つ性質によってもたらされ

ている。フッ素原子の特徴を簡単にまとめると以下ようになる (Table 1-1) [1], [2]。

Table 1-1

	H	F	Cl	Br	O
ファンデルワールス半径(10^{-10} m)	1.20	1.35	1.74	1.95	1.40
C-X 結合距離(10^{-10} m)	1.09	1.35	1.77	1.93	1.43
C-X 結合エネルギー(kcal/mol)	99	105	78	68	84
電気陰性度	2.2	4.0	3.2	3.0	3.5
イオン化ポテンシャル(kcal/mol)	314	402	299	272	310

フッ素原子の電気陰性度は全原子中最大で、イオン化ポテンシャルはヘリウムやネオンを除き最も大きい。そのため、フッ素の電子は強く原子核に引き寄せられ、分極率は小さく、含フッ素化合物の分子間力も弱くなる。

フッ素原子のファンデルワールス半径は水素について小さく、酸素に近い。また、電子的に酸素(またはアルコール)に類似している。このため、fluoroalkanes、fluoroalkenes、difluoromethylene groups はそれぞれ alkanols、amides、ether のイソスターとなり得る (Fig. 1-1) [2(b)], [3]。

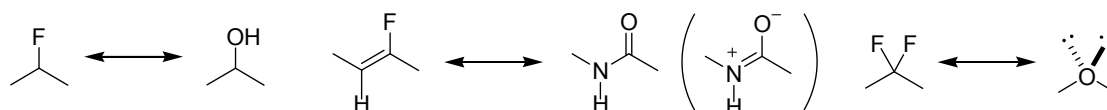


Fig. 1-1

この様に含フッ素化合物は多くの官能基のミミックとして振舞うことができる。生理活性化合物においては、水素原子やアルコール基をフッ素原子で置換すると、立体的な環境を変化させずに電子的な環境を変化させられることを意味し、新たな活性の発現が期待される。

一方、C-F 結合が大きな結合エネルギーを持っていることから、フッ素化された生理活性化合物は酸化を受けにくく、酵素などによる分解を受けにくい。この効果はブロック効果とよばれる。またフッ素により脂溶性が増大することもあり、薬剤などに応用すると細胞膜の透過を促進し、分解を抑えて活性部位に運ぶことが可能となる。これらのことから、副作用の抑制や薬効の向上といった効果も期待できる。

有機フッ素化合物の重要性、特に生理活性物質との関連は上述の通りであるが、有機化合物にフッ素を導入する方法は限られたものであり、低コストで安

全な手法の開発が望まれている。

所望の有機フッ素化合物を得るには合成のどこかでフッ素を導入する段階が必要である。そのフッ素を導入する方法は大きく二つに分類でき、ひとつはフッ素化法、もう一つはビルディングブロック法である。前者はフッ素を持たない化合物に付加もしくは置換反応で直接フッ素を導入する方法である。後者は入手または合成が容易なフッ素化合物を原料とし、それを用いて様々な化合物へ変換していく方法である。しかし、天然には有機フッ素化合物がほとんど見られないため、ビルディングブロックそのものの合成にはフッ素化法が必要不可欠である。

1-3 有機フッ素化合物の合成

有機化合物にフッ素を導入するための試薬、フッ素化剤には様々なものがあるが、その種類は二つに分けられる。電子欠乏性のフッ素が反応活性種として働く求電子的フッ素化剤と、フッ素アニオンが反応活性種として働く求核的フッ素化剤である。

①求電子的フッ素化剤

求電子的フッ素化剤のうち基本的なフッ素化剤はフッ素ガス (F_2) であるが、毒性、腐食性が強く、また激しい反応性のため部分的なフッ素化には不向きであり生成物選択性が乏しいなどの欠点を有する。通常、フッ素化を行うためには窒素など他の安定なガスで希釈して反応性を低減させてフッ素化剤とする。これに対して、温和な条件で利用できる様々な試薬が開発されており、以下に例を示す (Fig. 1-2) (Scheme 1-1 and 1-2) [4]。

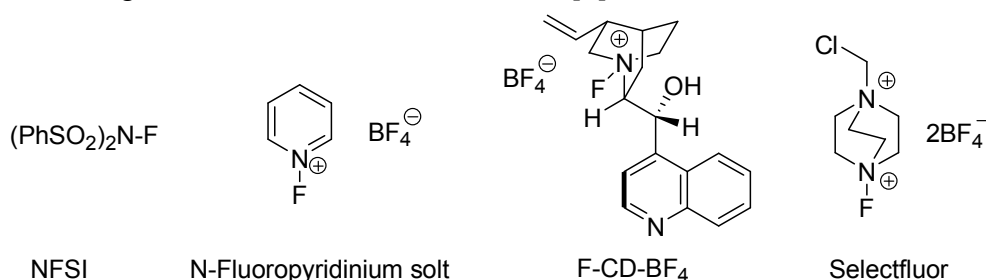
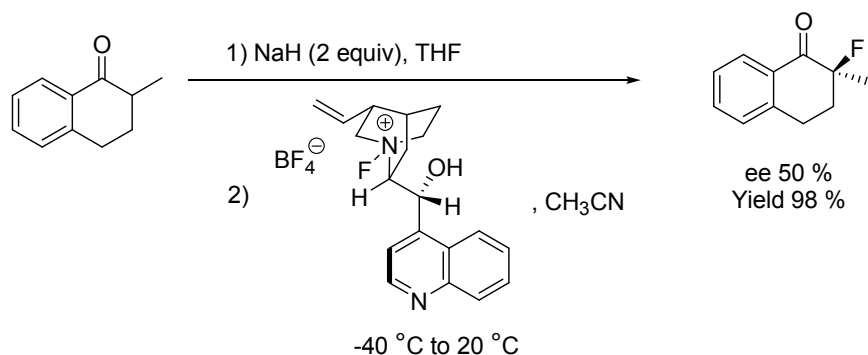
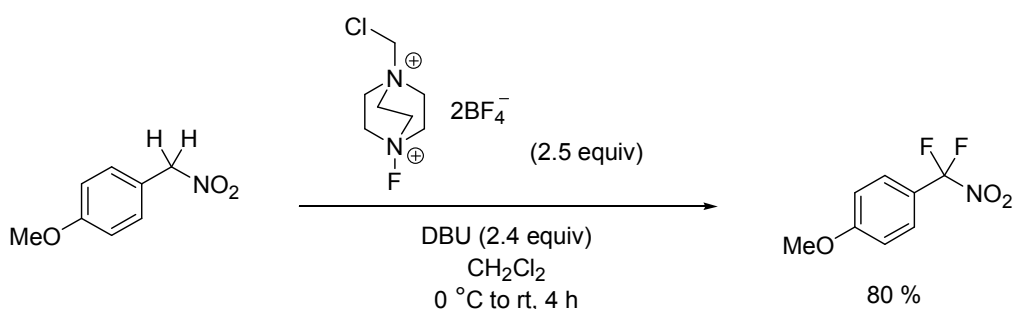


Fig. 1-2



Scheme 1-1



Scheme 1-2

梅本らによって開発された N-フルオロピリジニウム塩は汎用されている試薬のひとつである[4(g)]。これは安定な結晶で取り扱い易く、高い反応性を有している。ピリジン骨格に電子吸引、供与基を導入することでフッ素化力をある程度調整することが可能である。上式の例のようにキラルなフッ素化剤を利用したり、キラルな有機金属触媒と組み合わせてフッ素化を行うことで、キラルな有機フッ素化合物の合成研究も盛んに行われている[4(b), (d) and (f)]。

②求核的フッ素化剤

求核的フッ素化剤の基本はフッ化水素である。工業的に基幹フッ素化合物の生産に多量に使われている。しかしながら毒性、腐食性を有し、また H-F 間の強い結合エネルギーによる反応性の低さのため実験室レベルではあまり利用されていないのが現状である。取り扱いやすい求核的フッ素化剤としては下記のような試薬が開発されている (Fig. 1-3) (Scheme 1-3 and 1-4) [5]。

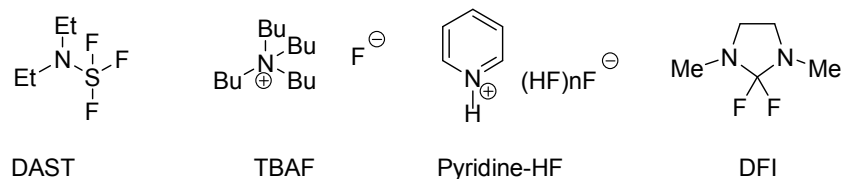
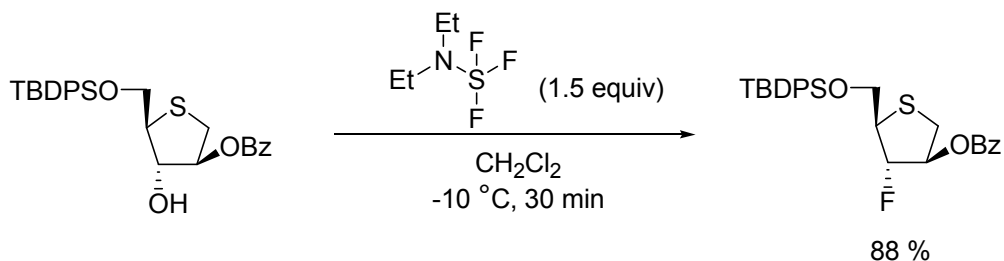
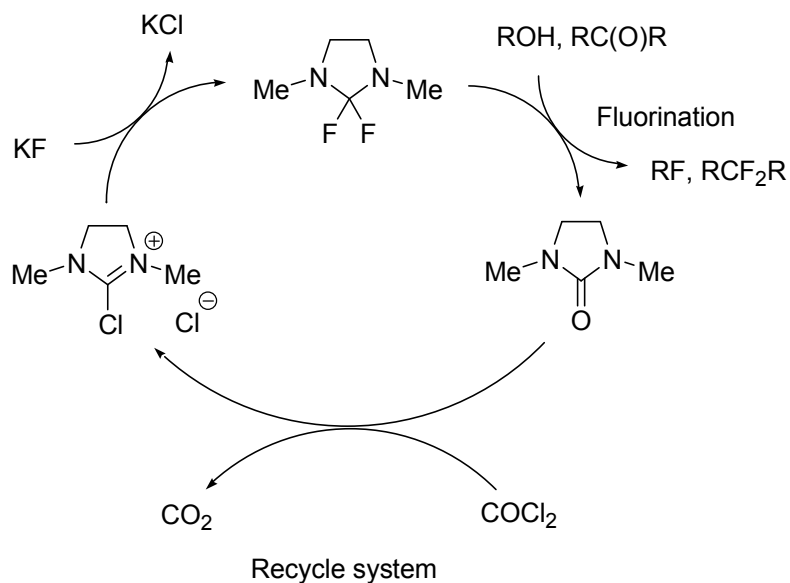
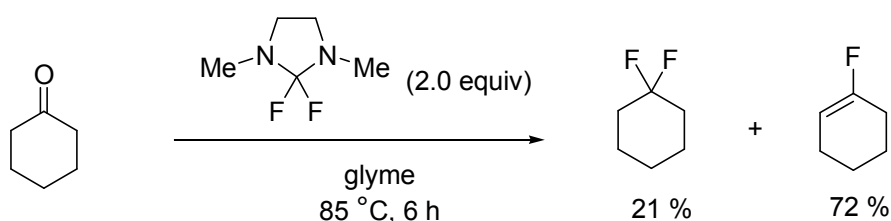


Fig. 1-3



Scheme 1-3

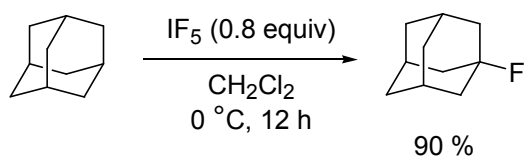


Scheme 1-4

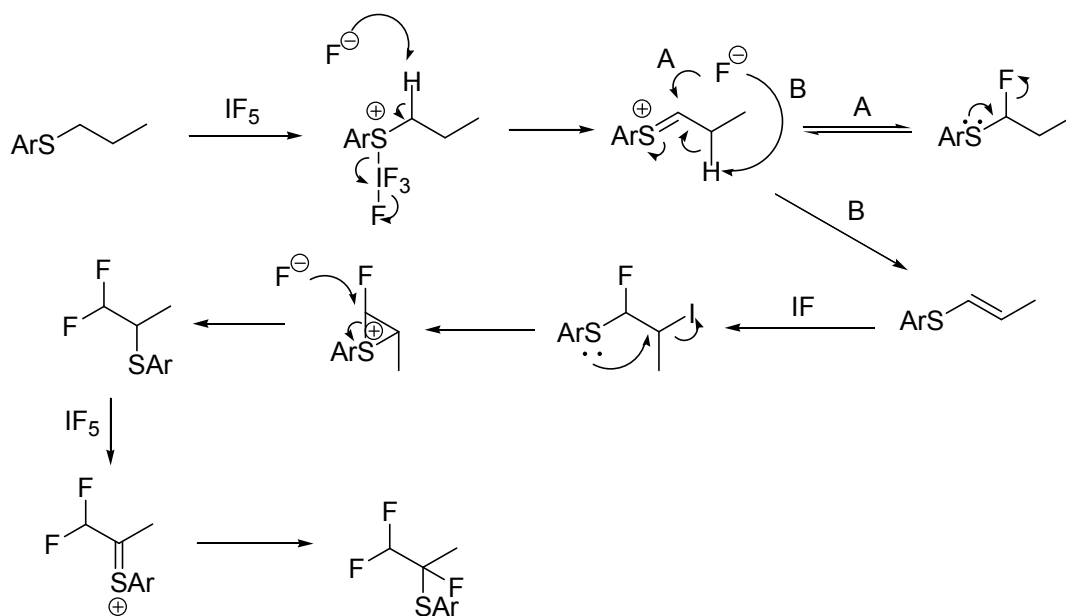
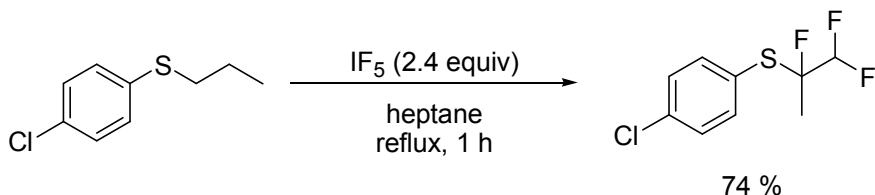
これらはフッ素との強い結合の形成を抑えることでフッ化物イオンの反応性を上げている。Scheme 1-4 に示した、2,2-ジフルオロ-1,3-ジメチルイミダゾリジン (DFI) はアルコール、アルデヒド、ケトンなどと反応し、高収率でフッ素化合物を生成する。また、リサイクル可能なフッ素化剤であることも利点の一つである[5(d)]。最近報告された TBAF(*t*-BuOH)₄ は、TBAF から容易に誘導できるだけでなく、TBAF と比べ安定性の上昇、求核性を保ったまま塩基性の減少などを実現した。試薬から脱水が容易であり、禁水条件での使用に有利になっ

た点も優れた特徴といえる[5(a)]。

また、一方でカルボカチオンを発生させることでフッ化物イオンとの反応を容易にする手法、例えば酸化剤とフッ素化剤を組み合わせる反応を行う手法も古くから開発されている [6]。中でも IF_5 は酸化剤とフッ素源の両方として機能し、有用なフッ素化剤といえる。以下に IF_5 を用いた原らの反応例を示す (Scheme 1-5 and 1-6) [6(a) and (b)]。



Scheme 1-5



Scheme 1-6

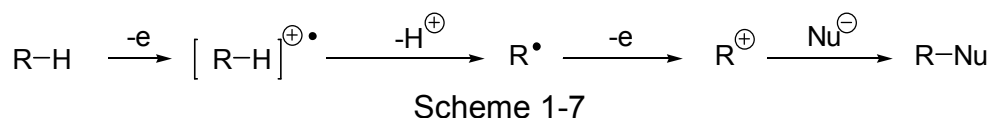
アダマンタンのフッ素化では、アダマンタンの酸化電位が比較的高い (2.3 V[7]) にもかかわらず反応が進行しており、その高いポテンシャルが示されている。また、スルフィドのフッ素化では、まず硫黄が酸化されスルフォニウムカチオンとなり、つづけてフッ化物イオンにより脱プロトンしビニルスルフィ

ドが生じる。次に、系中で発生する IF が付加した後、ヨウ素の脱離を伴いアリルチオ基の転位とフッ素の付加が起こる。最後に、再び硫黄の酸化とモノフッ素化が進行し、三個の水素がフッ素に置換されアリルチオ基が転位した生成物が得られている。

カルボカチオンの発生、すなわち有機化合物の酸化は酸化剤を用いたものに限られている訳ではない。電解反応では、酸化剤を用いずとも電極と基質との間で電子を直接授受してカルボカチオンを発生させることが可能である。淵上らはこの電解反応を利用することで選択的部分フッ素化法の開発に成功している。

1-4 有機電解反応と電解フッ素化

有機化合物を基質として電気エネルギーにより酸化あるいは還元を行う手法が有機電解反応である。この手法は危険なあるいは使用後の廃棄物が問題となる酸化剤や還元剤を用いないために反応系がシンプルで、なおかつ経済的であるのが特徴である。代表的な有機電解反応である陽極置換反応を例にとって概念を示すと下式のようなになる (Scheme 1-7)。まず、有機分子 (RH) を電解酸化することでカチオン中間体 (R^+) へと極性変換する。そこに、目的とする求核種 (Nu^-) を作用させることで所望の化合物 ($R-Nu$) を合成するというものである。



溶媒がメタノールなら陽極メトキシ化、酢酸であれば陽極アセトキシ化といったように電解溶媒が反応剤となり基質の分子変換が行える。淵上らはこの陽極置換反応の原理に基づき、フッ化物イオン含む電解溶液中で基質の電解酸化を行い求核種としてフッ化物イオンを導入することに成功した[8]。本電解フッ素化反応では、支持電解質とフッ素化のフッ素源を兼ねて、3級アミンもしくは4級アンモニウムのポリフッ化水素塩 $Et_3N \cdot nHF$ ($n = 2 \sim 5$), $Et_4NF \cdot nHF$ ($n = 3 \sim 5$) が用いられている。これらのフッ化物塩は、取り扱いが容易であり、フッ化物イオン (F^-) は適度な求核性を持ち電解液の電気伝導度も良好である [9]。また、陰極に水素過電圧の小さい白金電極を用いることでプロトンの還元のみが起こり無隔膜セルを使用できることや、用いるフッ化物塩が前述のフッ素化剤に比べて安価であるという利点もある (Fig. 1-4)。

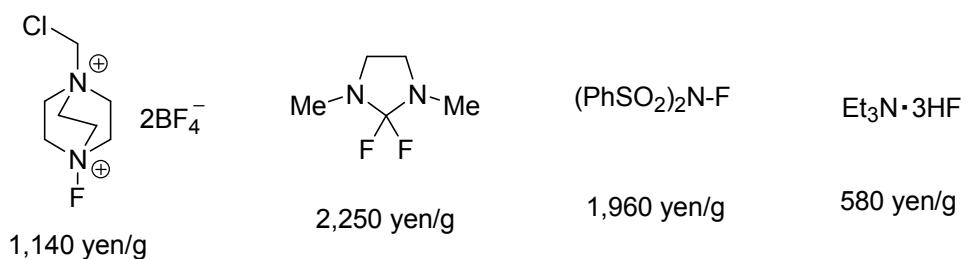
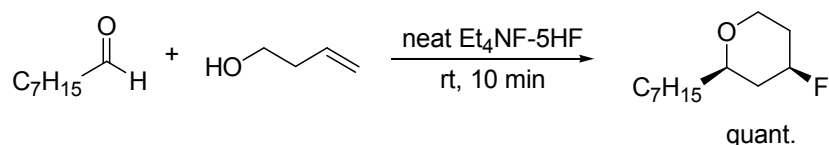


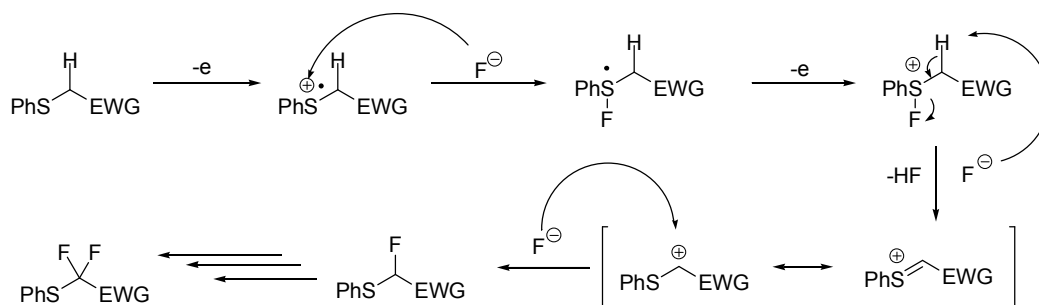
Fig. 1-4

3 級アミンもしくは 4 級アンモニウムのポリフッ化水素塩は常温で低粘性の液状を示すイオン液体の一種である。そのため、支持塩兼フッ素源とするだけでなく、溶媒も兼ねた電解フッ素化反応が行われており[7], [10]、環境調和型の試薬としても興味深い。またごく最近、筆者らはこれらを利用することによりフッ素化を伴う Prins 環化にも成功しており、下式に代表的な例を示す (Scheme 1-8) [11]。



Scheme 1-8

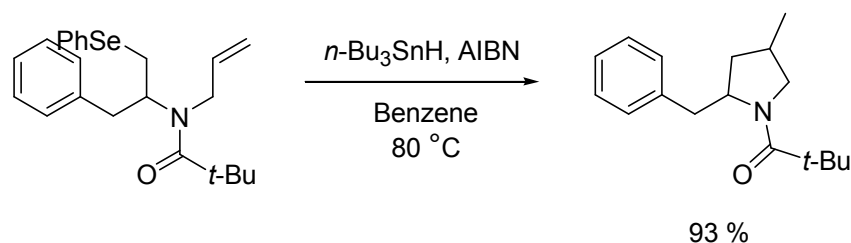
電解フッ素化反応の一例としてスルフィドの電解フッ素化を以下に紹介する。反応は Pummerer 型の機構で進行する。すなわち、電子補助基である硫黄原子から電子移動が起こりラジカルカチオンとなり、ついでフッ化物イオンの付加によりスルフォニウムラジカルとなる。その後、再び電子移動、隣接位のプロトンとフッ化物イオンの脱離を経て、スルフォニウムカチオンが生じる。このカチオンはカルボカチオンと同一であり、これにフッ化物イオンが求核攻撃することでフッ素置換体を得ることができる (Scheme 1-9) [8(f)]。



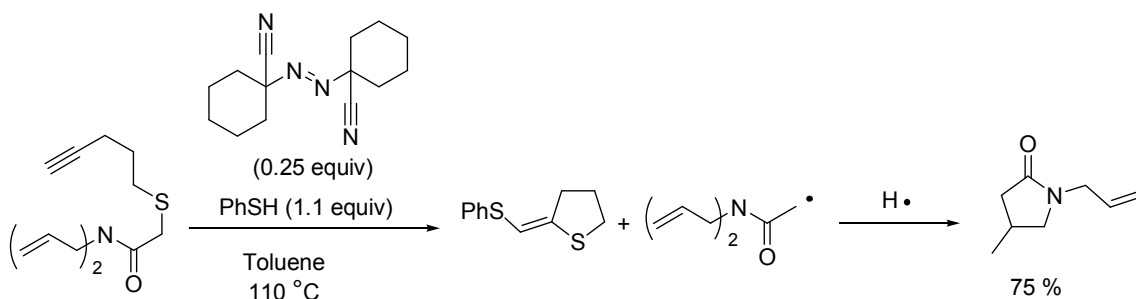
Scheme 1-9

この反応は電解条件（支持塩、溶媒、電極材料、反応温度など）を変えることでジフッ素化体を得ることも可能である。電解フッ素化の研究は多岐にわたり、特に硫黄を電子補助基とするものが多いが、同属のセレン化合物などでも報告されている[12]。本電解反応を用いて合成する有機フッ素化合物は、上述の反応機構から分かるように硫黄などのヘテロ原子を含むものが多い。電解反応では電子補助基として働くヘテロ原子を、電解フッ素化でフッ素を導入した後、活性基として利用できれば更なる分子変換が可能であると考えられる。言い換えれば、電解フッ素化でフッ素を導入し、それを含フッ素ビルディングブロックとして利用できるということである。

スルフィドを扱う有機合成反応は数多くある。例えば酸化だけでも、脱硫を伴うもの[13]、光学活性なスルホキシドとなるもの[14]、スルホンとなるものなど形式は様々である。セレニドも特徴のある反応性を示すことからその利用は興味深い[15]。それらの中でも、炭素－硫黄結合の結合エネルギー（65 kcal/mol）、炭素－セレン結合の結合エネルギー（59 kcal/mol）[16]が比較的弱い（炭素－酸素結合：84 kcal/mol、炭素－窒素結合：70 kcal/mol）[2(a)]ことを利用した、ラジカル開裂反応は炭素－炭素結合形成反応を行う上で有用であると考えられる。例えば下記のような反応例が報告されている（Scheme 1-10 and 1-11）[15(a)], [17]。



Scheme 1-10



Scheme 1-11

ところで、ラジカルの発生においては光照射による方法も広く知られている。

前述の例ではアゾ化合物が開始剤となっているためラジカル開始剤由来の副生成物が生じる。一方、光照射では光がラジカル開始剤となるため、原理的に開始剤由来の副生成物は生じない。また、室温という温和な条件で反応が行える点も優れている。

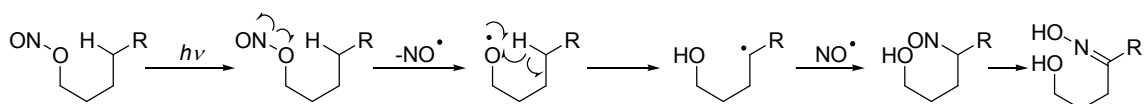
1-5 光反応

有機合成において光を用いて反応を行うことは古くから報告されている[18]。光エネルギーを用いて反応を行う場合、熱エネルギーを用いる場合と異なる点がいくつか挙げられる。

一つは反応が基底状態ではなく励起状態から進行する点である。この違いはペリ環上反応などにおいて顕著に見られる。熱反応では基底状態の HOMO と LUMO が反応を支配するが、光反応では HOMO から LUMO へ電子遷移が生じるため基底状態の LUMO が HOMO として機能する。

光の吸収が化合物中の特定部位で起こる点も熱と大きな違いを生じる。多数の分子、例えば溶媒と基質が混在する中では、熱はすべての分子にエネルギーを与えるが、光は特定の分子、基質のみを励起させることができる。これは、光反応が低温で実行できることを意味し、不安定な活性種を液体ヘリウムや液体窒素で冷却した状態で発生させ、観測することなどに応用されている。

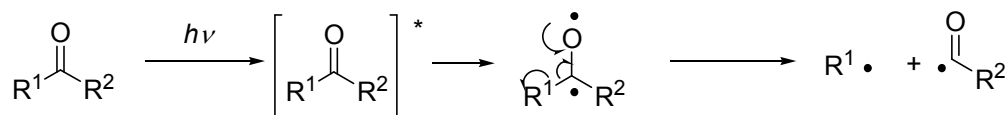
そして、光エネルギーにより励起された分子が比較的大きなエネルギーを有していることも特性として考えられる。共有結合などを解離させ、反応性に富んだラジカル種の発生が可能なのはこのためである。光照射によりラジカル種を発生させる場合、発色団に結合するか、もしくは近傍の最も弱い結合の開裂が反応の主形式である。例えば、亜硝酸エステルに対して光照射を行うことでオキシムを得る Barton 反応はラジカルを経由する反応としてよく知られている (Scheme 1-12)。



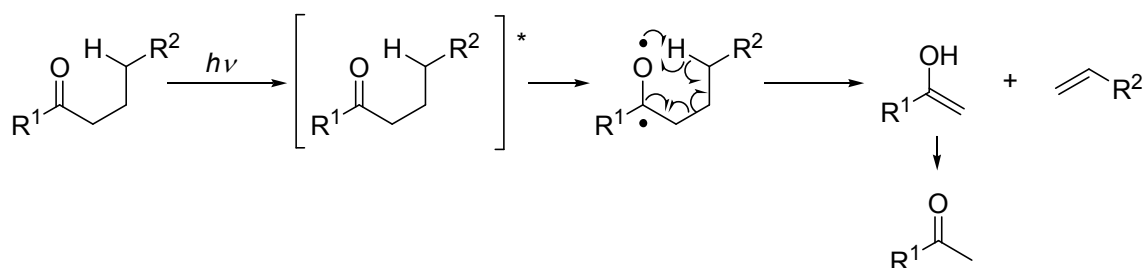
Scheme 1-12

Barton 反応では亜硝酸エステル部位が励起されることで、ニトロシルラジカルとアルコキシラジカルに開裂する。さらに、発生したアルコキシラジカルが δ 位の水素を引き抜き、炭素ラジカルを生じる。この炭素ラジカルはさらにニトロシルラジカルと結合、異性化することでオキシムを生成する。

カルボニル化合物の光照射で起こる Norrish 型反応では、カルボニル基の $n-\pi^*$ 遷移から結合開裂が起こりビラジカルを生成する (Scheme 1-13)。



Norrish I 型反応



Norrish II 型反応

Scheme 1-13

Norrish I 型反応ではビラジカルの生成後に α 位で開裂が起こり、置換基が脱離してラジカルを生成する。Norrish II 型反応ではカルボニル化合物からエノールとオレフィンを生成するが、反応はビラジカルの生成後に γ 位の水素を引き抜くことで起こり、中間にはラジカルが関与している。

ラジカルの発生を経る光反応の工業的な利用としては、光ニトロソ化によるシクロヘキサノンオキシムの合成がある。このシクロヘキサノンオキシムは、6-ナイロンの原料となる ϵ -カプロラクタムの前駆体である。反応は、シクロヘキサノン中に一酸化窒素と塩素を吹き込みながら光照射することで進行し、従来法に比べ工程が削減できる。

光反応によるラジカルの発生を利用した研究は当研究室の村上らによっても行われている。具体的には α 位にジフルオロメチレン基を有するセレニド化合物の光照射により Se-CF₂ 結合を開裂させ、ジフルオロメチルラジカルの発生とそのラジカルを用いたオレフィンへの付加反応、および芳香族置換反応に成功している。本光反応では高い収率および生成物選択性を実現することに成功している [12(a)], [19]。これは、電解フッ素化生成物を含フッ素ビルディングブロックとして利用する研究であり、そのため、クリーンな電気と光エネルギーを連続的に利用した含フッ素化合物の合成法として、新しい環境調和型の反応を開拓したものといえる。

1-6 本論文の構成

本論文では前述のようにクリーンなエネルギーを利用した有機フッ素化合物の合成法として培われた、電解フッ素化とフッ素化合物の分子変換に関する研究を基にし、電解フッ素化法の新規な応用とそこで得られるフッ素化生成物の分子変換を目的としている。言い換えれば、

- ①これまで用いられていない、もしくは適用困難であった化合物に対する電解フッ素化反応、とくに更なる分子変換を念頭に置いたフッ素化合物合成の検討
 - ②電解フッ素化生成物の含フッ素ビルディングブロックとしての利用、とくに光反応を中心とする含フッ素ヘテロ分子化合物の分子変換反応の検討
- が目的となっている。加えて、含フッ素スルフィドの光反応から派生し、更なる環境調和型の反応を指向した
- ③イオン液体を媒体とする光反応
- についても構成に含めることとした。
- 具体的には以下の章より構成されている。

第二章では、電子不足オレフィンへの電解フルオロセレネニレーションを行った。本反応では電解条件を詳細に検討することにより、これまで困難とされてきた電子不足オレフィンへの電解フルオロセレネニレーションに初めて成功した。加えて、電解で発生する反応活性種の安定性が本反応の鍵となっていることを明らかにした。また、得られた含フッ素セレニドのラジカル反応などについても検討を行った。

第三章では、第二章で得られた知見を基にして、セレニドの代わりにヨウ素を用いるヨードフルオリネーションを電子不足オレフィンへ適用した。本条件では従来の報告例に基づく反応に比べ大幅な収率の改善が認められた。また、得られた含フッ素生成物の合成的利用についても可能性を検討した。

第四章では、 α -スルホニルスルフィドについて電解モノフッ素化を行った。本基質はMT-スルホンに代表されるように多様な分子変換が可能であり、そのフッ素化体について含フッ素ビルディングブロックとして機能することを期待したものである。得られたフッ素化体の分子変換反応では、酸化反応、光反応などが円滑に進行することを見出した。

第五章では、第四章において用いた光反応の結果を踏まえ、 α 位にジフルオロメチレン基を有するスルフィド類の光反応を検討した。その結果、フェニルチ

オ基を脱離基としたジフルオロメチルラジカルが発生と、そのジフルオロメチルラジカルのアレフィンへの付加に成功した。また、セレニド類との差異や反応経路についても検討を行った。

第六章では、第五章で行った光反応を含め、既知の一般的な光反応についてイオン液体の媒体としての利用を検討した。これは、イオン液体が特殊反応場として、また環境調和型の有機合成を行う上で高い可能性を秘めていることに着目し、光反応との融合を模索したものである。

第七章では本論文の総括をするとともに、今後の展望について述べる。

参考文献

- [1] (a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Couverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
(b) Isarbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 303.
(c) 田口武夫 監修、“フッ素系生理活性物質の合成と応用”、シーエムシー、(2005).
(d) Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3.
(e) 石川延男 編、“フッ素系生理活性物質の開発と応用”、シーエムシー、(1999).
- [2] (a) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.
(b) Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1.
- [3] (a) O'Hagan, D.; Rzepa, H. S. *Chem. Commun.* **1997**, 645.
(b) Allmendinger, T.; Furet, P.; Hungerbuhler, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7297.
- [4] (a) Ishimaru, T.; Shibata, N.; Horikawa, T.; Yasuda, N.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4157.
(b) O'Hagan, D.; Brunet, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1179.
(c) Butler, P.; Golding, B. T.; Laval, G.; Loghmani-Khouzani, H.; Ranjbar-Karimi, R.; Sadeghi, M. M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11160.
(d) Suzuki, T.; Goto, T.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 246.
(e) Hull, K. L.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7134.

- (f) Chard, D.; Audouard, C.; Plaquevent, J-C.; Roques, N. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3699.
- (g) Umemoto, T.; Fukami, S.; Tomizawa, G.; Harasawa, K.; Kawada, K.; Tomita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8563.
- [5] (a) Kim, D. W.; Jeong, H-J.; Lim, S. T.; Sohn, M-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8404.
- (b) Takahashi, M.; Daidouji, S.; Shiro, T.; Minakawa, N.; Matsuda, A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4313.
- (c) Kim, K. R.; Moon, H. R.; Park, A-Y.; Chun M. W.; Jeong, L. S. *Bioorg, Med, Chem.* **2007**, 15, 227.
- (d) Hayashi, H.; Sonoda, H.; Fukumura, K.; Nagata, T. *Chem. Commun*, **2002**, 1618.
- [6] (a) Hara, S.; Aoyama, M. *Synthesis* **2008**, 2510.
- (b) Ayuba, S.; Hiramatsu, C.; Fukuhara, T.; Hara, S. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 11445.
- (c) Kuroboshi, M.; Suzuki, K.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4173.
- (d) Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1992**, 827.
- (e) Sondej, S. C.; Katzenellenbogen, A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3508.
- [7] Aoyama, M.; Fukuhara, T.; Hara, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4186.
- [8] (a) Suzuki, K.; Inagi, S.; Fuchigami, T. *Electrochim. Acta.* **2009**, 54, 961.
- (b) Sakanashi, T.; Inagi S.; Fuchigami, T. *Electrochemistry* **2008**, 76, 896.
- (c) Nagura, H.; Fuchigami, T. *Synlett* **2008**, 1714.
- (d) Fuchigami, T.; Tajima, T. "Selective Anodic Fluorination of Heterocyclic Compounds" in "ACS Book Series/949.Current Fluoroorganic Chemistry", Am. Chem. Soc. Washington DC, (**2007**), Chapter5.
- (e) Fuchigami, T. "Organic Electrochemistry. 4th Ed." Ed. Lund, H.; Hammetry, O. Marcel Dekker (**2001**), Chapter 25.
- (f) Fuchigami, T. "Advances in Electron Transfer Chemistry. Vol. 6" Ed. Mariano, P. S. JAll Press (**1999**), pp. 41-130.
- (g) Fuchigami, T.; Konno, A.; Nakagawa, K.; Shimojo, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5937.
- (h) Fuchigami, T.; Shimojo, M.; Konno, A.; Nakagawa, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6074.
- [9] (a) 北爪、淵上、沢田、伊藤「イオン液体ー常識を覆す不思議な塩ー」 コロナ社、(**2005**), 第4章.
- (b) 淵上寿雄, 溶融塩, **2003**, 46, 129.

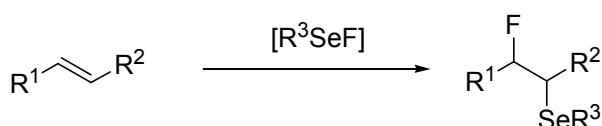
- [10] (a) Sunaga, T.; Atobe, M.; Inagi, S.; Fuchigami, T. *Chem. Commun.* in press.
 (b) Sawamura, T.; Inagi, S.; Fuchigami, T. *J. Electrochem. Soc.* in press.
 (c) Sawamura, T.; Inagi, S.; Fuchigami, T. *Electrochem. Commun.* **2008**, *10*, 1158.
 (d) Hasegawa, M.; Ishii, H.; Cao, Y.; Fuchigami, T. *J. Electrochem. Soc.* **2006**, *153*, D162.
 (e) Hasegawa, M.; Fuchigami, T. *Electrochim. Acta.* **2004**, *49*, 3367.
 (f) Hasegawa, M.; Ishii, H.; Fuchigami, T. *Green Chem.* **2003**, *5*, 512.
 (g) Hasegawa, M.; Ishii, H.; Fuchigami, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1503.
- [11] Kishi, Y.; Nagura, H.; Inagi, S.; Fuchigami, T. *Chem. commun.* **2008**, 3876.
- [12] (a) Murakami, S.; Ishii, H.; Fuchigami, T. *J. Fluorine chem.* **2004**, *125*, 609.
 (b) Fuchigami, T.; Hayashi, T.; Konno, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3161.
- [13] (a) Suga, S.; Matsumoto, K.; Ueoka, K.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7710.
 (b) Yoshiyama, T.; Fuchigami, T. *Chem. Lett.* **1992**, 1995.
- [14] Saito, B.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3873.
- [15] (a) Besev, M.; Engman, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1589.
 (b) Curran, D. P.; Eishenberger, E.; Collis, M.; Roepel, M. G.; Thoma, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4279.
 (c) Curran, D. P.; Martin-Eskar, A. A.; Ko, S-B.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4691.
- [16] 井口洋夫 編、第4版実験化学講座24、丸善、東京、**1992**, pp.419-443.
- [17] Bencivenni, G.; Lanza, T.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Spagnolo, P.; Zanardi, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1127.
- [18] (a) Horspool, W.; Armesto, D. "Organic Photochemistry", Ellis Horwood, **1992**.
 (b) Schonberg, A. 神谷功、青木圭造、“有機合成の光化学”、講談社、**1968**.
- [19] (a) Murakami, S.; Ishii, H.; Tajima, T.; Fuchigami, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3761.
 (b) Murakami, S.; Kim, S.; Ishii, H.; Tajima, T.; Fuchigami, T. *Synlett* **2004**, 815.

第二章

電子不足オレフィンへの 電解フルオロセレネニレーション

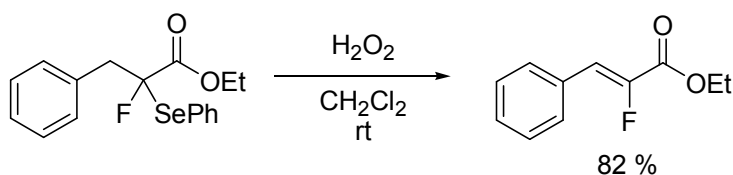
2-1 緒言

有機フッ素化合物は、その有用性から多くの合成法が開発されている。特に、有機化合物に直接フッ素を導入するフッ素化法においては、様々な方法・フッ素化剤が開発されてきていることを序論で示した。その数ある方法の一つに、フルオロセレネニレーションというものがある。これは Scheme 2-1 に示すように、オレフィンなどの炭素 - 炭素不飽和結合に対して、セレネニル基とフッ素を同時に付加させるというものである。

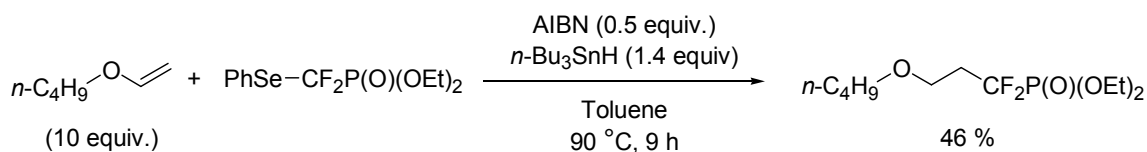


Scheme 2-1

セレニドはその特徴ある反応性から有機合成において有用であり、含フッ素セレニドはセレネニル基を活性基とした分子変換、すなわち含フッ素ビルディングブロックとしての利用が期待できる。含フッ素セレニドを基質とした反応を以下に例示する (Scheme 2-2 and 2-3) [1], [2]。



Scheme 2-2

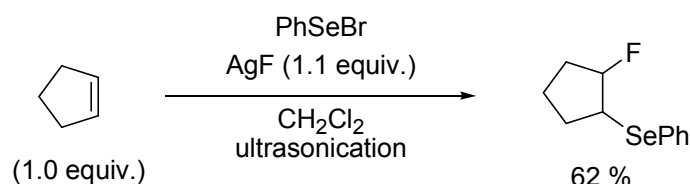


Scheme 2-3

Scheme 2-2 に示す酸化反応では、セレノキシドへ誘導することで隣接位にあ

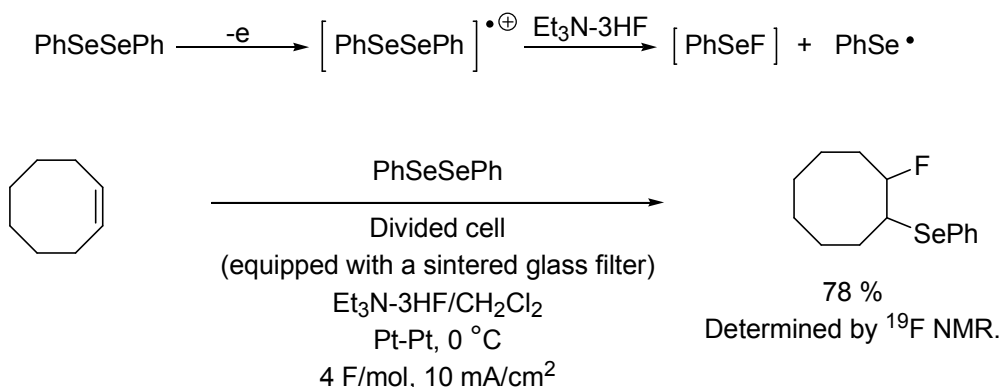
る水素を引き抜いてオレフィン化が進行し、フルオロオレフィン類が得られる。Scheme 2-3 のような反応では、ラジカル開始剤によって炭素 - セレン結合が均等開裂しラジカルを生じ、それをオレフィン類と反応させることで炭素 - 炭素結合を形成することに成功している。いずれの出発原料も、セレネニル基とフッ素が同じ炭素上に置換されている化合物であるが、含フッ素セレニドからセレネニル基を活性基として利用し、別の含フッ素化合物へ誘導した反応である。フルオロセレネニレーションで得られる生成物は、フッ素とセレネニル基がそれぞれ隣接した炭素上に付加した含フッ素セレニドとなるが、同様に分子変換が期待できるものと考えられる。

これまでに報告されているフルオロセレネニレーションでは、様々な試薬の組み合わせを用いて行われており、一例を Scheme 2-4 に示す[3]。



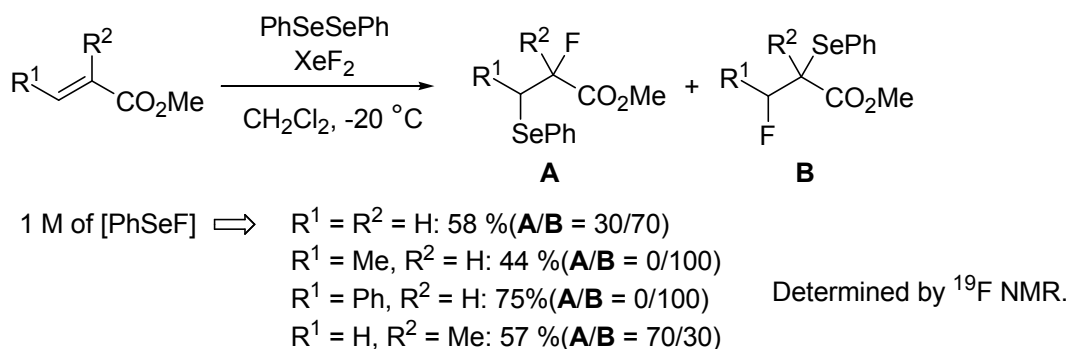
Scheme 2-4

このほかにも PhSeNR₂-AgF/CH₃CN、PhSeNR₂/Py · 9HF/CH₂Cl₂ などを用いたものがある[4]。反応の活性種はフェニルセレネニルフロライド[PhSeF]であると考えられており、フッ素に強く電子が引き寄せられることでセレネニル基が活性化され求電子種として反応する。[PhSeF]はいずれも反応系中で調製しており、潜在的にセレネニル基がカチオンとなっている試薬からフッ素アニオンと反応させることで生成している。このほかにもキセノンジフロライド (XeF₂) を用いて、セレネニル基を酸化して調製する方法もある[5]。そして、セレネニル基の酸化は酸化剤によるものだけではなく電解酸化反応によっても行われている (Scheme 2-5) [6]。



Scheme 2-5

この電解法では酸化剤由来の廃棄物がないため反応系がシンプルであり、また、支持塩兼フッ素源としているトリエチルアミンのポリフッ化水素塩がフッ素源としては取り扱いやすいという利点がある。しかしながら、電解法を含め今まで述べてきた反応は、いずれも対象となるオレフィンがアルキル基などで置換されたものがほとんどであり、アクリル酸エステルなどの電子不足オレフィンには適用不可能である。これは、系中で調製しても[PhSeF]の安定性が高くないため、すぐに反応できる電子豊富なオレフィンがなければ失活してしまうためと考えられる。フルオロセレネニレーションをアクリル酸エステルなどの電子不足オレフィンに適用した例は一例のみ報告があり、Scheme 2-6 にそれを示す[5(a)]。

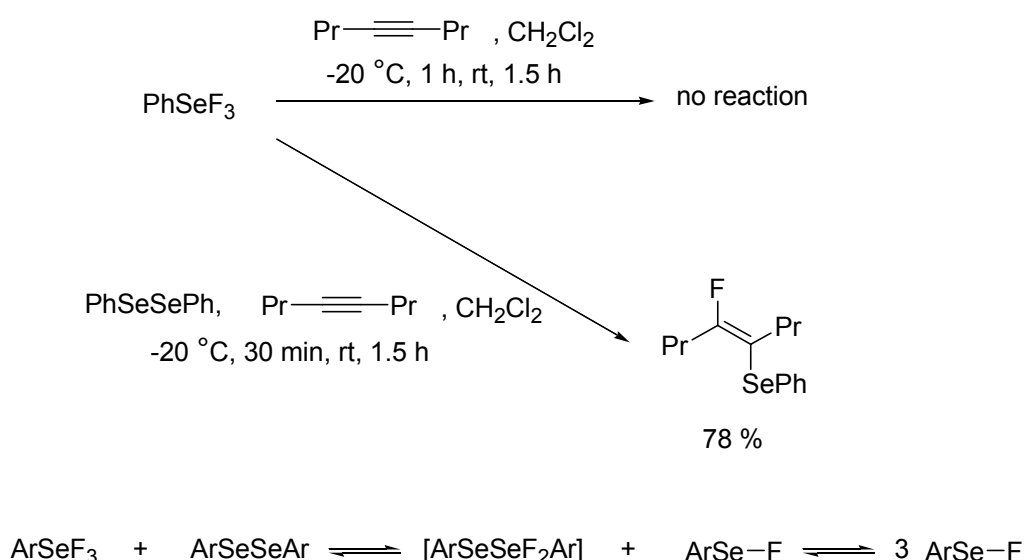


Scheme 2-6

この反応では、XeF₂ により (PhSe)₂ を酸化して[PhSeF]を調製することは従来の方法と変わらないが、窒素雰囲気下、低温、かつ高濃度条件で試薬を調製しているところが異なる。特に高濃度条件は重要であるとされており、これは[PhSeF]を高濃度に蓄積することによってダイマーを形成し、その安定性が増す

ためであるとしている。計算化学による比較ではダイマーはモノマーより 18 Kcal/mol 安定であると報告しており、この安定化により電子不足オレフィンと反応できるだけの時間を稼いでいる。この反応は、[PhSeF]のセレネニル基が求核種として活性化されているにも係わらず、電子不足オレフィンと反応できるだけの活性を持っていることも示している。

ところで有機電解反応は、溶媒、支持塩、電位、電極材料などの電解条件によって影響を受けることがしばしば見られる。当研究室で行われてきた電解フッ素化反応もそのひとつである。例えば、一般的に電解溶媒としては耐酸化性に優れたアセトニトリル (CH₃CN) やジクロロメタン (CH₂Cl₂) などが汎用されているが、基質によっては 1,2-ジメトキシエタン(DME)が電解溶媒として適することを見出している[7]。DME のエーテル酸素がフッ化物塩のカチオン部を溶媒和するため、フッ素アニオンの求核性が増してフッ素化の効率が向上すると解釈される。これはクラウンエーテルがフッ化物塩のカチオンを溶媒和し、フッ化物イオンの求核性を高めるのと同じ効果である。支持塩であるポリフッ化水素塩にしても、トリエチルアミンの 3HF と 4HF、5HF では酸性度や耐酸化性に差があり、必然的に適用できる基質や電流効率なども変わってくる。このことは電解フルオロセレネニレーションにおいても、溶媒や支持塩が影響する可能性を示唆する。また、セレンは酸化数などの変化によって[PhSeF]だけではなく[PhSeF₃]などの組成になることもあり、反応性が変化する可能性は十分にある (Scheme 2-7) [8]。



Scheme 2-7

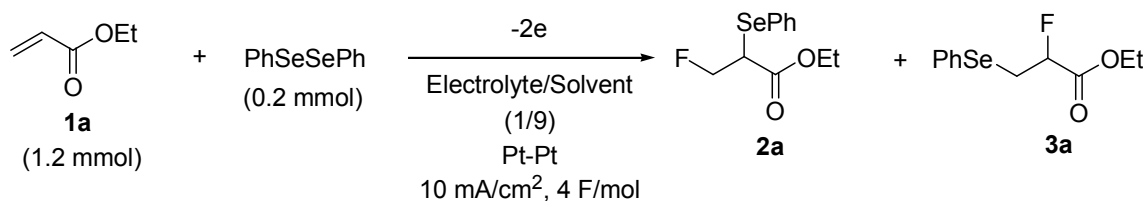
そこで、本研究では様々な利点を有する電解法の更なる適用拡大を目的として、電子不足オレフィンを基質とする電解フルオロセレンニレーションの検討を行った。

2-2 結果と考察

2-2-1 アクリル酸エチルを基質とする電解フルオロセレンニレーションの検討

はじめに電子不足オレフィンのモデルとしてアクリル酸エチル(**1a**)を基質に用いて電解条件の検討を行うこととした。条件としては、基質濃度、溶媒/電解質の体積比、オレフィンの当量は前述の電解法[5(a)]の条件を参考に決めて、電解質、溶媒、セル、反応温度について検討を行った。なお、反応は窒素雰囲気下ではなくすべて開放系で行っており、この条件は XeF₂ を用いた既報のフルオロセレンニレーションのものと大きく異なる。結果を Table 2-1 にまとめて示す。

Table 2-1 Electrochemical Fluoro-Selenenylation of Ethyl Acrylate (**1a**) under Various Conditions



Entry	Cell ^a	Electrolyte	Solvent	Temp.	Yield (%) ^b	
					2a	3a
1	D	Et ₃ N-3HF	CH ₂ Cl ₂	0 °C	0	0
2	D	Et ₃ N-5HF	CH ₂ Cl ₂	0 °C	11	4
3	UD	Et ₃ N-5HF	CH ₂ Cl ₂	rt	12	4
4	UD	Et ₃ N-5HF	CH ₃ CN	rt	0	0
5	UD	Et ₃ N-5HF	DME ^c	rt	0	0
6	UD	Et ₃ N-5HF	BTf ^d	rt	5	2
7	UD	Et ₃ N-5HF	CH ₃ NO ₂	rt	35	12
8	UD	Et ₃ N-3HF	CH ₃ NO ₂	rt	0	0

a D:divided cell equipped with a sintered glass filter. UD:undivided cell.

b Determined by ¹⁹F NMR. Based on a theoretical amount of [PhSeF] equivalent.

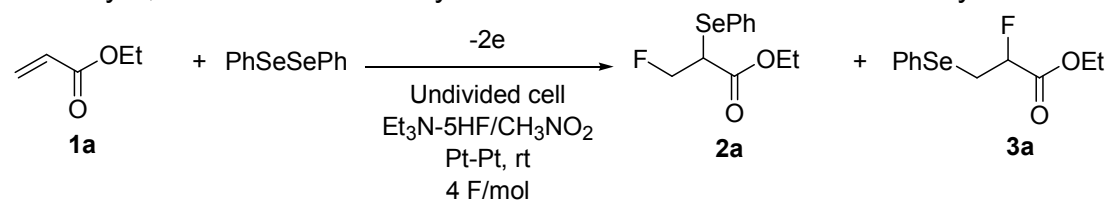
c Dimethoxyethane

d Benzotrifluoride

エントリー1の条件（支持塩に $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ 、溶媒に CH_2Cl_2 、隔膜付セル、氷浴下）は宇根山らによる電解法とほぼ同じ条件であるが、報告通り反応が全く進行しないことを確認した。一方で、エントリー2では支持塩を $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ から $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ に換えて反応を行ったところ、僅かだが反応は進行し、望みのフッ素化体 **2a** と **3a** がそれぞれ 11 % と 4 % で得られた。さらにエントリー3では条件を無隔膜セル、室温下と簡便なものにして行ったところ、**2a**、**3a** の収率はそれぞれ 12 %、4 % と変化は見らず、これらは条件としてあまり影響がないと考えられる。このことは、既報の電解法では反応温度が大きく影響することと異なる[6]。フッ化物イオンの濃度が上昇することでセニウムカチオンがフッ化物イオンと結合をしやすくなり、水などとの反応による失活を抑えていると考えられる。また、緒言でも述べたがセレンの酸化数は条件によっては4価になることも可能であり、支持塩の変化で中間体に変化していることも考えられる[8]。次に、電解反応で溶媒としてよく用いられる CH_3CN を溶媒に用いて反応を行ったが、反応は全く進行しなかった（エントリー4）。また、エントリー5ではDMEを溶媒に用いたが CH_3CN と同様に生成物は全く得られなかった。 CH_3CN は他に強い求核種がなければカルボカチオンと反応することが可能であり（アセトアミド化）、DMEではエーテル酸素がカチオンに配位することが可能である。そのため、いずれも CH_2Cl_2 に比べカチオンとの相互作用が強いと思われるが、この反応の場合にはそれは反応の阻害につながったと考えられる。一方、 CH_2Cl_2 と性質が近いとされるベンゾトリフルオリド(BTF)を用いた場合には反応の進行が確認できた。しかし、**1a** の溶解度が十分ではなく、結果も芳しくないものであった（エントリー6）。これらとは対照的に、エントリー7でニトロメタン（ CH_3NO_2 ）を溶媒に用いたところ、反応は大きく促進され目的生成物 **2a** および **3a** が 35 % と 12 % で得られた。また、同じく CH_3NO_2 を用いて支持塩を $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ に換えて行った場合には反応が進行しなくなった（エントリー8）。以上の結果から、支持塩と溶媒には $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ と CH_3NO_2 の組み合わせが適していると考えられる。

続けて、支持塩に $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ 、溶媒に CH_3NO_2 、セルは無隔膜セル、反応温度は室温に固定して、基質、アクリル酸エチル（**1a**）、支持塩の濃度と電流密度について影響を調べた。結果を Table 2-2 に示す。

Table 2-2 Effects of Concentration of (PhSe)₂, Ethyl Acrylate (**1a**) and Supporting Electrolyte, and Current Density on Electrochemical Fluoro-Selenenylation of **1a**



Entry	Et ₃ N-5HF/CH ₃ NO ₂ (ml)	Substrate (M)	Olefin (equiv.)	Current density (mA/cm ²)	Yield (%) ^a	
					2a	3a
1	1/9	0.02	6	10	35	12
2	1/9	0.02	4	10	20	6
3	1/9	0.02	8	10	34	11
4	1/9	0.02	6	20	23	7
5	1/9	0.05	6	10	44	14
6	1/9	0.1	6	10	32	12
7	2/8	0.05	6	10	73(54)	18(14)

^a Determined by ¹⁹F NMR. Isolated yields are shown in parentheses. Based on a theoretical amount of [PhSeF] equivalent.

まず、オレフィンの当量についてエントリー 1 から 3 で比較した。その結果オレフィンの当量は(PhSe)₂ に対して 6 当量（セレネニルカチオンに対しては 3 当量）より減少させた場合には収率が低下し、6 当量より多く用いてもほとんど変化しないことから、6 当量が適当であると分かった。次に、エントリー 4 では電流密度を上げて反応を行った。これは、反応活性種である[PhSeF]が高濃度に蓄積するとダイマーを形成し安定化することから、短時間でのセレネニルカチオンの発生と、それによる安定化効果を期待したものである。しかし結果としては収率の低下がみられ、電流密度の増加による生成物の再酸化と酸化による分解が生じたものと考えられる。エントリー 5 と 6 では(PhSe)₂ と **1a** の濃度を上昇させて影響を調べた。その結果、(PhSe)₂ : 0.05 M、**1a** : 0.3 M では収率が上がり（エントリー 5）、(PhSe)₂ : 0.1 M、**1a** : 0.6 M では下がった（エントリー 6）。この変化は、基質濃度の変化から活性種の平衡状態が変化して反応性が上昇する効果（Scheme 2-7）と、生成物濃度の上昇に伴い再酸化を受ける確率が高くなる効果のためであると考えられ、エントリー 5 の条件の方が良いという結果になった。エントリー 7 では支持塩の濃度を増加させたところ、収率が大幅に上昇し、生成物 **2a** と **3a** はそれぞれ 73 % と 18 % で得られた。このことは、支持塩の反応中間体に与える影響、とくに安定性に寄与するものが大きいと推測される。なお単離収率が若干低下しているが、これは単離操作におけるシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理中に、生成物のフッ素がヒドロキシル基に

置換されアルコール体に変化するためであり、アルコール体の生成は GC-Mass により確認した。

次に、電解とオレフィンとの混合を段階的に行って中間体の安定性を調べた。具体的には、**1a** を加えずに $(\text{PhSe})_2$ の電解酸化を行い、室温、開放系条件下で適当な時間攪拌を行った後、**1a** を加えさらに 30 分攪拌する、という手順である。電解条件は Fig. 2-1 に示す通りであるが、ここでは $[\text{PhSeF}]$ の陰極での還元を防ぐため、プロトンの移動を選択的に行う陽イオン交換膜、Nafion 324 を挟んだ隔膜付セルを用いた。

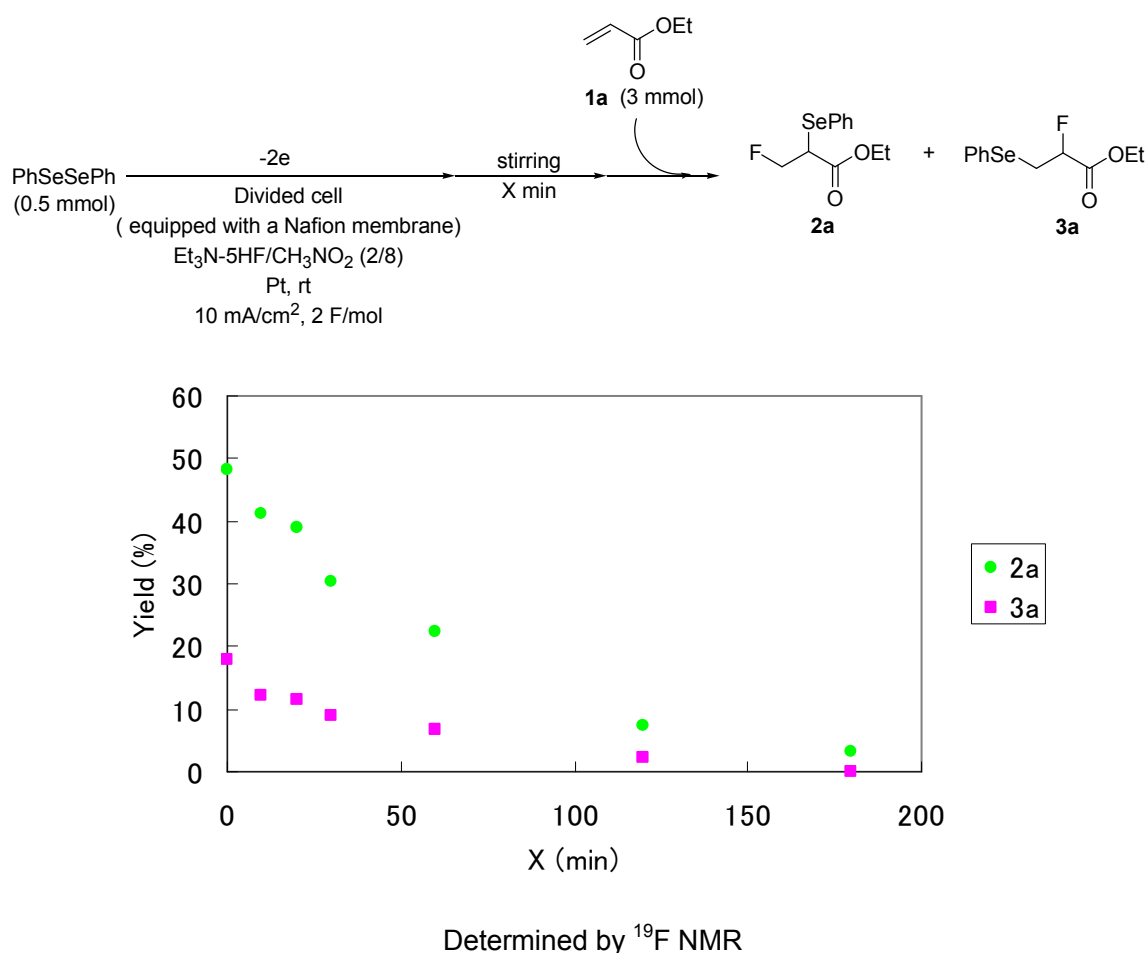


Fig. 2-1 Relationships between Yields (**2a** and **3a**) and Initiation Time of the Reaction with **1a** after Electrolysis of $(\text{PhSe})_2$

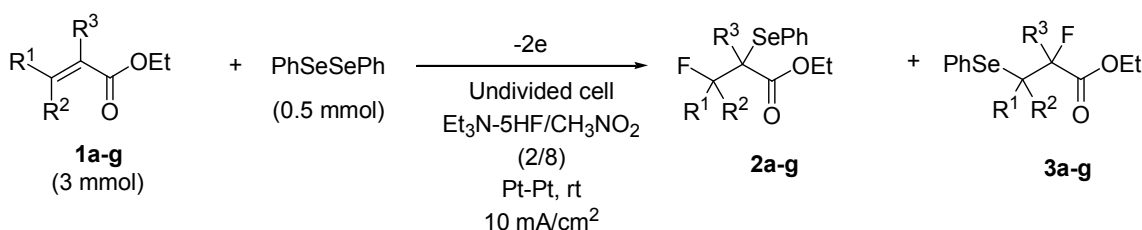
結果をみると、電解後 1 時間たった後でもフッ素化体 **2a** と **3a** は 22 % と 7 % で得られており、かなりの安定性を持っているといえる。 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}/\text{CH}_3\text{NO}_2$ 電解溶液中における中間体の高い安定性が、電子不足オレフィンに対する効率的

な電解フルオロセレンニレーションを可能にしたと考えられる。

2-2-2 種々の α,β -不飽和エステル類の電解フルオロセレンニレーション

2-2-1 での検討を基に様々な α,β -不飽和エチルエステル類について $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}/\text{CH}_3\text{NO}_2$ 電解溶液系を用いる電解フルオロセレンニレーションの適用を行った。結果をTable 2-3に示す。

Table 2-3 Electrochemical Fluoro-Selenenylation of α,β -Unsaturated Esters in $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}/\text{CH}_3\text{NO}_2$



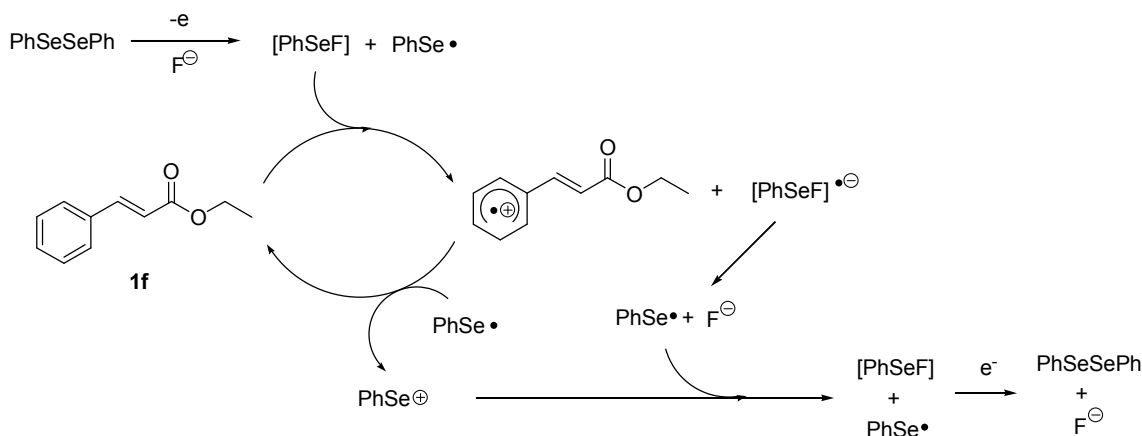
Entry	Olefin	R ¹	R ²	R ³	Charge passed (F/mol)	Yield (%) ^a			
1	1a	H	H	H	4	2a 73(54)	3a 18(14)		
2	1b	H	H	Me	6	2b 26(9)	3b 73(54)		
3	1c	Me	H	H	4.5	2c 99(71)	3c 0		
4	1d	Me	H	Me	8	2d 56(26)	3d 12(5)		
5	1e	Me	Me	H	6	2e 90(58)	3e 0		
6 ^b	1f	Ph	H	H	8	2f 0	3f 0		
7 ^b	1g	COOEt	H	H	8	2g 0	3g 0		

a Determined by ^{19}F NMR. Isolated yields are shown in parentheses. Based on a theoretical amount of $[\text{PhSeF}]$ equivalent.

b Starting material was mostly recovered.

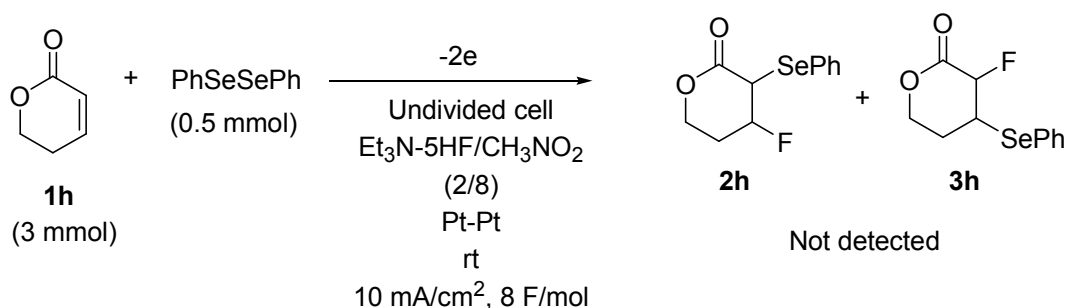
メタクリル酸エチル (**1b**)、クロトン酸エチル (**1c**)、チグリン酸エチル (**1d**)、3-メチルクロトン酸エチル (**1e**) においては良好な収率 (合計収率: 78-99 %) でフッ素化体が得られ、メチル基の置換による収率への影響は少ないことが分かった (エントリー2~5)。このとき、これまでのフルオロセレンニレーションで報告されているのと同様に、フッ素とフェニルセレンニル基はすべてトランス付加していると考えられ、例えば**2c**ではジアステレオマーは観測されない (エナンチオマー混合物ではあると思われる)。一方で、エントリー6の桂皮酸エチル (**1f**) の場合には、生成物が全く得られず $(\text{PhSe})_2$ が回収された。**1f**のベンゼン環と $[\text{PhSeF}]$ との間で電子移動が起こり、酸化された**1f**のオレフィン部位が不活性になると考えられる。そのため生じたイオン種は電子移動を行いながら

陽極と陰極で酸化還元が繰り返され、電子の輸送のみが起きていると思われる (Scheme 2-8)。



Scheme 2-8

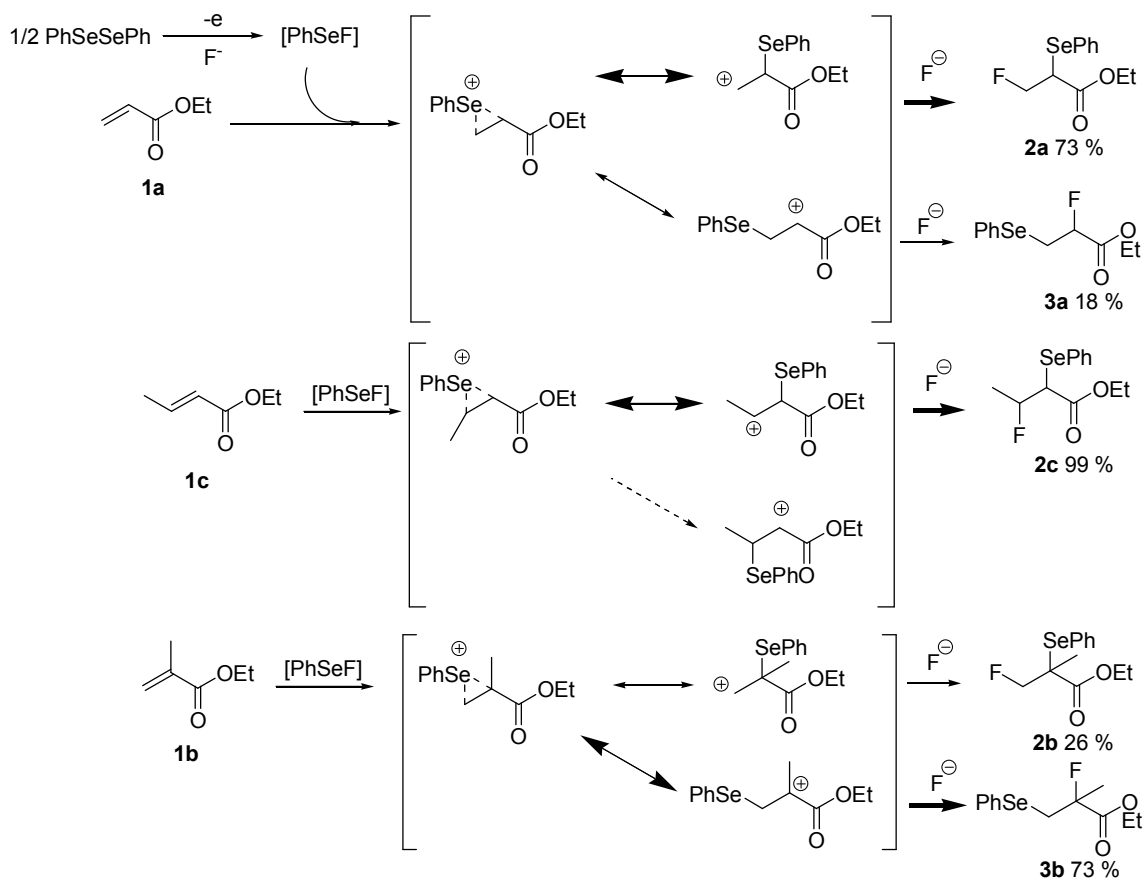
また、フマル酸ジエチル (**1g**) では電子不足になりすぎたため反応しなかったものと考えられる。さらに環状の 2-シクロペンテノラクトン (**1h**) との反応を行ったが、期待した生成物は得られなかった (Scheme 2-9)。これは [PhSeF] がオレフィンに付加するときの立体が影響しているのではないかと現時点では考えている。



Scheme 2-9

反応の位置選択性を比較すると、アクリル酸エチル (**1a**) では 3 位がフッ素化された生成物が主となっている。これは、フェニルセレニルカチオンがオレフィンに付加して三員環構造となった後、カチオンは電子吸引基であるエステル基の隣より 3 位にあるほうが安定であるためと説明できる。同様に、クロトン酸エチル (**1c**) では 3 位にメチル基があることでカチオンがより安定化し、専らフッ素は 3 位に入る。一方、メタクリル酸エチル (**1b**) では 2 位にメチル基があることで電子供与される効果が生じ、また加えて立体的に込み入ることでセレニル基が入りにくくなり、フッ素は 2 位に選択的に導入される (Scheme

2-10)。

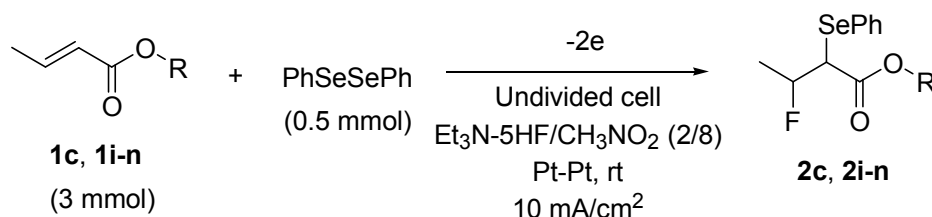


Scheme 2-10

次にクロトン酸エステル類 (**1i-n**) を用いてエステル部位の置換基の影響を検討した。結果を Table 2-4 に示す。

メチル基 (**1i**)、イソプロピル基 (**1j**)、ベンジル類 (**1k-m**) で置換したものはエチル基 (**1c**) のものとほとんど変わらず良好な収率、選択性で生成物が得られ、立体的な影響もないことが分かった。またベンジル類は桂皮酸エチル (**1f**) と同様に芳香環を含んでいるが、反応は進行している。これは芳香環がオレフィン部位と離れているため、芳香環で電子移動が起こっていてもオレフィンの反応性には影響がないためであると考えられる。一方、エステル部位に *p*-トリル基をもつ **1n** では反応が進行せず、不溶性固体の析出が見られた。フェニルセレネニルカチオンによる酸化によりエステル部位がクレゾールまたはトルエンへと分解を起こし、それが更に電解酸化され複雑な生成物を形成したものである。

Table 2-4 Electrochemical Fluoro-Selenenylation of Crotonic Acid Esters in Et₃N-5HF/CH₃NO₂



Entry	Olefin	R	Charge passed (F/mol)	Yield (%) ^a
1	1i	Me	4	2i 96(64)
2	1c	Et	4.5	2c 99(71)
3	1j	<i>i</i> -Pr	4	2j 92(70)
4	1k	PhCH ₂	4.5	2k 68(31)
5	1l	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	4.5	2l 77(57)
6	1m	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂	5	2m 99(59)
7	1n	<i>p</i> -Tol	8	2n 0 ^b

^a Determined by ¹⁹F NMR. Isolated yields are shown in parentheses.

Based on a theoretical amount of [PhSeF] equivalent.

^b Insoluble by-product was formed.

2-2-3 α,β-不飽和エステル以外の電子不足オレフィンに対する電解フルオロセレンニレーション

Et₃N-5HF/CH₃NO₂ 電解溶液系を用いて、α,β-不飽和エステル以外の電子不足オレフィンに対する電解フルオロセレンニレーションを行った。結果を Table 2-5 に示す。

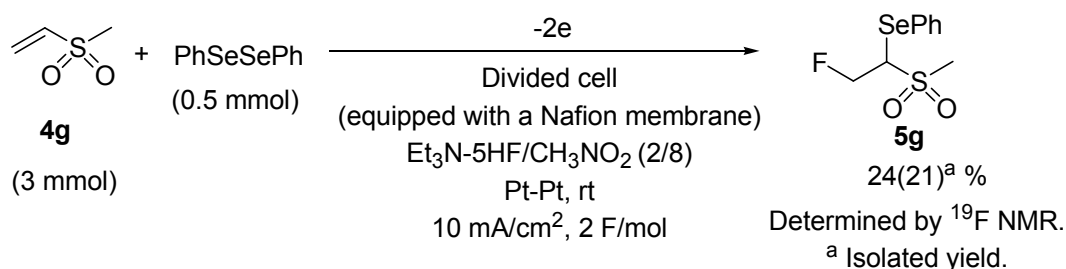
メタクリル酸 (**4a**)、クロトン酸 (**4b**)、メタクリルアミド (**4c**)、ビニルホスホン酸ジエチル (**4f**) では比較的良好に反応が進行し、これらのオレフィンには適用できることが分かった。一方、メチルビニルケトン (**4d**)、メタクロレイン (**4e**)、メチルビニルスルホン (**4g**) では反応の進行を確認したが、生成物は低収率であった。**4d** および **4e** では GC-Mass および ¹⁹F NMR 測定において複数の副成物がみられたことから、酸化還元が複雑に進行していると考えられる。メチルビニルスルホンでは反応性が低いため収率が上がらなかったと思われる、8 F/mol と過剰の通電を行っても(PhSe)₂ は完全には消費しなかった。すなわち、[PhSeF]がメチルビニルスルホンとの反応で消費されにくいため、還元により(PhSe)₂ が再生され酸化還元を繰り返したものと考えられる。

Table 2-5 Electrochemical Fluoro-Selenenylation of Various Electron-Deficient Olefins in Et₃N-5HF/CH₃NO₂

Entry	Olefin	R ¹	R ²	EWG	Charge passed (F/mol)	Yield (%) ^a		
						5	6	
1	4a	H	Me	COOH	4.5	5a	Trace	6a 71(36)
2	4b	Me	H	COOH	5	5b	59(20)	6b 0
3	4c	H	Me	CONH ₂	4	5c	15(11)	6c 50(45)
4	4d	H	H	COMe	6	5d	21(14)	6d 11(9)
5	4e	H	Me	CHO	8	5e	8(3)	6e 8(5)
6	4f	H	H	P(O)(OEt) ₂	6	5f	59(40)	6f 0
7	4g	H	H	SO ₂ Me	8	5g	19(19)	6g 0
8	4h	H	Me	CN	8	5h	0	6h 0

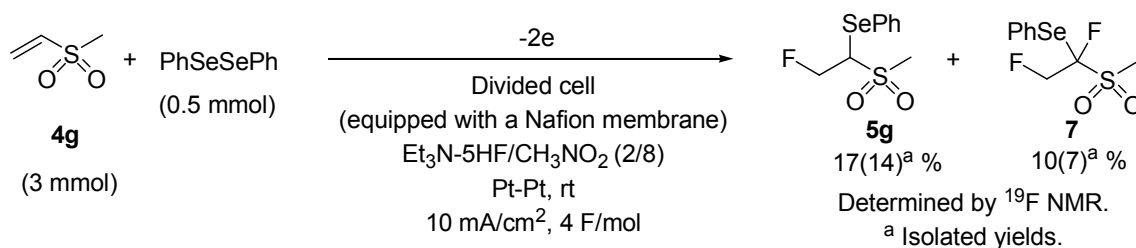
^a Determined by ¹⁹F NMR. Isolated yields are shown in parentheses. Based on a theoretical amount of [PhSeF] equivalent.

そこで、メチルビニルスルホンとの反応を Nafion 324 を挟んだ隔膜付セルを用いて行った。通電量 2 F/mol では生成物 **5g** の収率（24 %）は大きく変化しなかったが、(PhSe)₂ はほとんど消費していた (Scheme 2-11)。これは、隔膜なしでは酸化還元により (PhSe)₂ と [PhSeF] との変換が繰り返されることを支持する結果であるといえる。なお、反応しなかった [PhSeF] は空気中の水分やシリカゲルショートカラム上で分解されていると考えられる。



Scheme 2-11

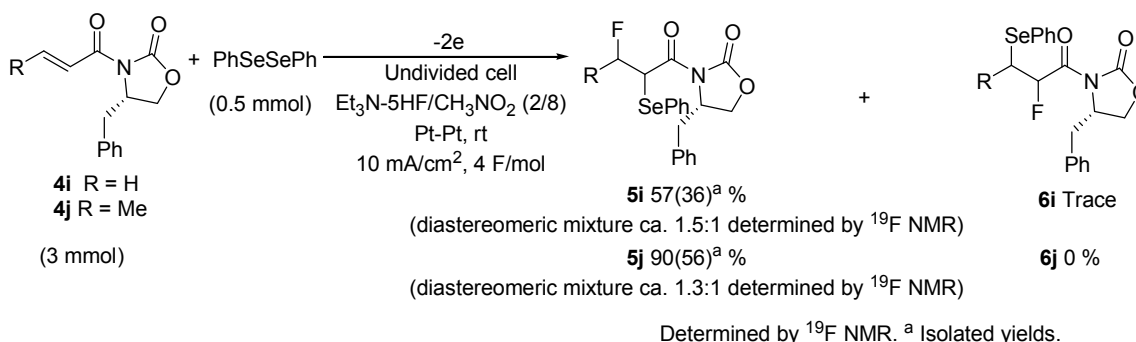
また一方で、4 F/mol の通電では生成物の再酸化で生じるジフッ素化体 (7) の生成が見られ、(PhSe)₂ の再生が起こらない条件では生成物の再酸化が起こりうるということが明確になった (Scheme 2-12)。



Scheme 2-12

また、より強い電子吸引基であるシアノ基を擁するメタクリロニトリル (**4h**) では反応性がさらに低いと思われ、反応は全く進行しなかった。

次に立体選択性の発現を期待して、不斉点をオキサゾリジノン部位に含むオレフィン (**4i** and **j**) を用いて電解フルオロセレンニレーションを行った。反応自体は良好に進行したが、期待した選択性は得られず、生成物はジアステレオマー混合物としてそれぞれ **5i** 57 % (ジアステレオマー比： 1.5:1) と **5j** 90 % (ジアステレオマー比： 1.3:1) で得られた (Scheme 2-13)。

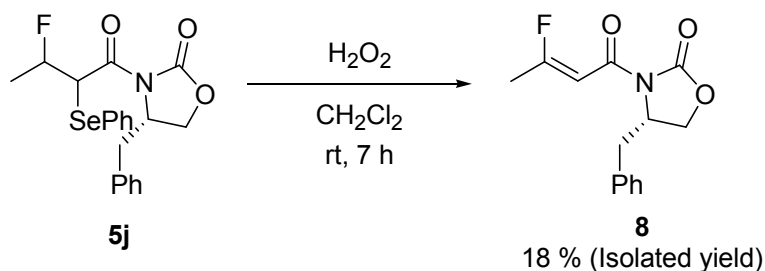


Scheme 2-13

2-2-4 得られた含フッ素セレニドの合成化学的応用

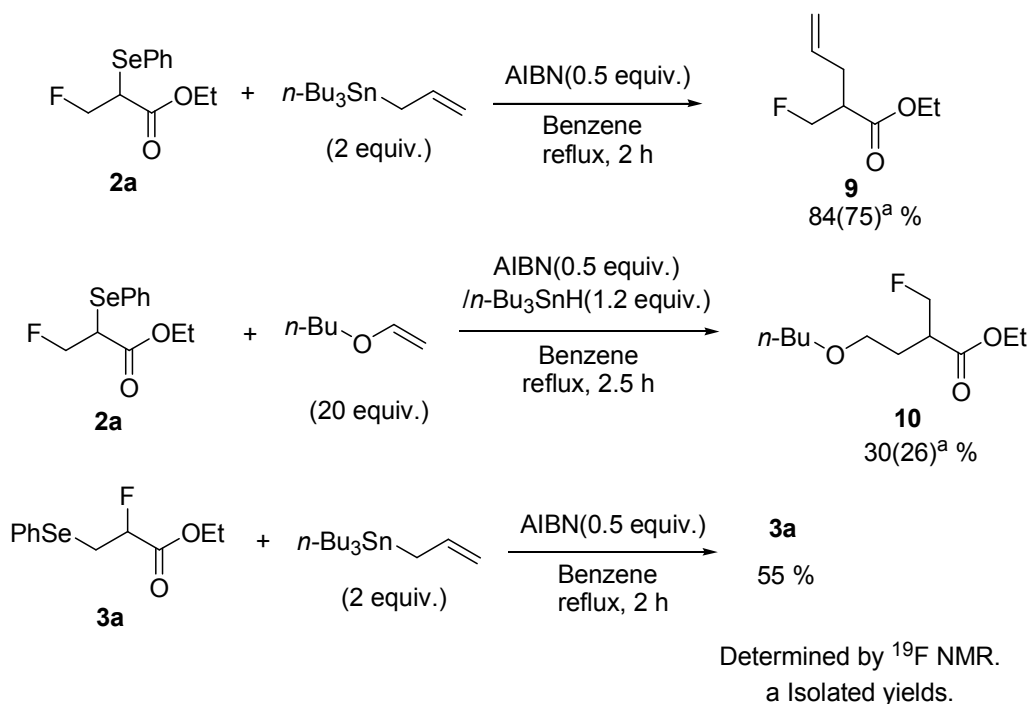
最後に今回得られた含フッ素セレニドを用いて合成的応用を試みた。まず、オキサゾリジノンを有する **5j** を用いて酸化によるフルオロオレフィン **8** の合成を試みた。その結果、過酸化水素 (35 %) を用いたときに収率 18 % ではあるが望みの生成物 **8** が得られた (Scheme 2-14)。

m-CPBA や Oxone (2KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄) を用いた酸化では生成物 **8** は全く得られず、フッ素の脱離が ¹⁹F NMR によって確認された。また、オゾン酸化と塩基による変換[9]も試みたが複雑な混合物を与え、生成物 **8** は得られなかった。



Scheme 2-14

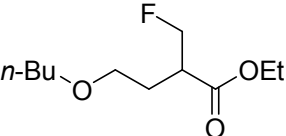
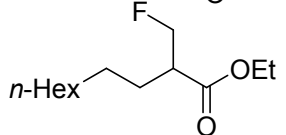
次に炭素－セレン結合の均等開裂による炭素－炭素結合形成反応を試みた。**2a** を基質とした AIBN/アリルトリブチルスタナンを用いたアリル化では良好な収率で期待した生成物 **9** が得られた。また、AIBN/*n*-Bu₃SnH を用いたブチルビニルエーテルへの付加反応も進行し、目的生成物 **10** を得た。しかしこれらとは対照的に、**2a** の位置異性体である **3a** を基質とした AIBN/アリルトリブチルスタナンを用いたアリル化では、**2a** と同じ条件で行ったにもかかわらず 55 %の原料を回収したのみであった。これは **2a** から発生する 2 級炭素ラジカルに比べ、**3a** から発生する 1 級炭素ラジカルが不安定であるため、フェニルセニルラジカルとの再結合が速いのではないかと考えられる (Scheme 2-15)。



Scheme 2-15

次に、**2a** を用いた光反応による均等開裂とオレフィンへの付加を試みた (Table 2-6)。

Table 2-6 Photochemical Deselenenylation Followed by Addition Reaction onto Olefins of **2a**

$ \begin{array}{c} \text{SePh} \\ \\ \text{F}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OEt} \\ \textbf{2a} \\ (0.1 \text{ mmol}) \end{array} + \text{Olefin} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}]{h\nu (\lambda > 200 \text{ nm})} \text{Product} $ (2 mmol)				
Entry	Olefin	Reaction time (min)	Product	Yield (%) ^a
1		90	complex mixture	-
2	$n\text{-Bu}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$	60	 10	20
3	$n\text{-Hex}-\text{CH}=\text{CH}_2$	75	 11	16
4		120	not detected	-

^a Isolated yields.

光源には低圧水銀灯を用いて反応を行ったところ、ブチルビニルエーテルや1-オクテンへの付加反応に成功し、低収率ながら目的付加体を得ることができた。一方、2,3-ジヒドロフランやメタクリロニトリルを用いた場合には望みの反応が進行しなかった。2,3-ジヒドロフランでは立体的なかさ高さが、また、メタクリロニトリルではラジカルの求電子的な性質が反応を阻害したのではないかと現在のところ考えている。

2-3 結論

Et₃N-5HF/CH₃NO₂ 電解溶液系を用いることでこれまで困難とされてきた電子不足オレフィンに対する電解フルオロセレネニレーションに成功した。特に、アクリル酸エステルやクロトン酸エステルなどの鎖状の α,β -不飽和エステル類では高収率で含フッ素セレニドが得られた。加えて、 α,β -不飽和カルボン酸、アミド、ホスホン酸ジエチルなどにも効率よく適用できることが分かった。反応自体は無隔膜セル、室温、開放系の簡便な条件で進行し、加えて酸化剤を必要

としない電解反応特有の利点も持ち合わせている。これらは、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}/\text{CH}_3\text{NO}_2$ 電解溶液中で反応活性種が安定化されるためであると考えられる。得られた含フッ素セレニドにおいては、セレネニル基の均等開裂を経るアリル化が効率的に進行した。また、酸化によるセレンの脱離を伴うオレフィン化や、光反応による均等開裂を経るオレフィンへの付加反応も可能であることが判明し、電解で合成した含フッ素セレニドが合成的に応用できる可能性を示すことができた。

2-4 実験項

2-4-1 装置

本論文で示す実験項中のスペクトルデータは以下に示す条件で測定されたものである。

^1H 、 ^{13}C 、 ^{19}F NMR スペクトルは JEOL-NM-EX270 NMR (270 MHz) を用い、重クロロホルム (CDCl_3) 中で測定した。 ^1H NMR 測定では内部標準物質としてテトラメチルシラン (TMS) を用いた。 ^{13}C NMR 測定では内部標準物質として CDCl_3 を用いた。 ^{19}F NMR 測定は内部標準物質としてモノフルオロベンゼンを用い、 $\delta = -36.5$ ppm としケミカルシフトを表記した。 ^{19}F NMR による定量では内部標準物質としてモノフルオロベンゼンもしくはベンゾトリフルオリドを用いた。なお、NMR スペクトルの帰属には以下の記号を用いた。

s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad

質量分析には SHIMADZU GCMS-QP5050A マススペクトルメーターを用い、EI 法によりイオン化させ測定した。高分解能質量分析には JEOL The MStation JMS-700 を用い、EI もしくは FAB 法にてイオン化させ測定した。

電解合成において、電源には METRONIX MODEL 5944 を用いた。

クーロンメーターには HOKUTO DENKO COULOMB/AMPERREHOUR METER HF-201 を用いた。

カラムクロマトグラフィーには関東化学 Silica gel 60N particle size 63~210 μm を用いた。

薄層クロマトグラフィー (TLC) は MERCK Silica gel 60F₂₅₄ を用いた。

薄層クロマトグラフィーによる生成物の分離には MERCK Silica gel 60 F₂₅₄ を使用した 1.4 mm シリカゲルプレート (20×20 cm) を用いた。

HPLCは検出器に SHIMADZU SPD-10A、送液部に SHIMADZU LC-6AD、HPLC 充填カラムに野村化学株式会社 Develosil ODS-5、SHISEIDO SUPERRIOREX ODS を用いて精製した。

2-4-2 原料合成

4i および 4j は文献[10]に従い合成を行った。

2-4-3 電解フルオロセレンニレーション

陽極および陰極には白金板 ($2 \times 2 \text{ cm}^2$) を使用した。電解条件は

1) 無隔膜 (一室型) セルを用いた場合

支持塩を含む電解溶液 10 ml に対して、 $(\text{PhSe})_2$ 0.5 mmol、オレフィン 3.0 mmol を加え、室温、開放系、定電流法により電解を行った。

2) 隔膜付 (二室型) セルを用いた場合

隔膜 (Nafion 隔膜) を陽陰極間に挟んだセルを組み立てた後、それぞれに支持塩を含む電解溶液 10 ml を入れ、陽極室のみに $(\text{PhSe})_2$ 0.5 mmol、オレフィン 3.0 mmol を加えて、室温、開放系、定電流法により電解を行った。

そのほかの条件は文中および表の脚注に示す条件で行った。

反応追跡は TLC により行い、反応終了後、溶媒に CHCl_3 または CH_2Cl_2 を用いてシリカゲルを充填したショートカラムを通すことで支持塩を取り除いた。その後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 20:1 – 4:1)、薄層クロマトグラフィーまたは HPLC (eluent: CH_3CN) により分離した。

Ethyl 3-fluoro-2-(phenylselenenyl)propionate (2a)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.63-7.59 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 4.86-4.49 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 170.00 (d, J = 2.8 Hz), 135.87, 129.20, 129.09, 126.00, 81.95 (d, J = 177.7 Hz), 61.58, 41.61 (d, J = 19.6 Hz), 14.01. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -127.85 (td, J = 48.1, 11.0 Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FO}_2\text{Se}$: 276.0065; Found: 276.0063.

Ethyl 2-fluoro-3-(phenylselenenyl)propionate (3a)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.60-7.55 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 3H), 5.07 (ddd, J = 48.1, 6.6, 4.8 Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.44-3.19 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 168.10 (d, J = 24.0 Hz), 133.61, 129.12, 128.60, 127.68, 87.96 (d, J = 186.7 Hz), 61.89, 28.79 (d, J = 22.4 Hz), 14.16. ^{19}F

NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -107.96 (dt, J = 48.1, 22.2 Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for C₁₁H₁₃FO₂Se: 276.0065; Found: 276.0068.

Ethyl 3-fluoro-2-methyl-2-(phenylselenenyl)propionate (2b)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.61-7.58 (m, 2H), 7.45-7.29 (m, 3H), 4.75 (dd, J = 47.6, 9.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 47.6, 9.1 Hz, 1H), 4.14-3.98 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 171.31 (d, J = 2.8 Hz), 138.04, 129.67, 128.88, 125.37, 86.20 (d, J = 180.5 Hz), 61.44, 47.91 (d, J = 17.3 Hz), 19.77 (d, J = 3.4 Hz), 13.96. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -132.60 (t, J = 47.6 Hz). HRMS(FAB): m/z [M^+] calcd for C₁₂H₁₅FO₂Se: 290.0221; Found: 290.0228.

Ethyl 2-fluoro-2-methyl-3-(phenylselenenyl)propionate (3b)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.58-7.55 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 3H), 4.22-4.07 (m, 2H), 3.46-3.31 (m, 2H), 1.66 (d, J = 20.9 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 170.34 (d, J = 25.2 Hz), 138.01, 133.32, 128.94, 127.35, 94.51 (d, J = 185.6 Hz), 61.86, 35.37 (d, J = 25.2 Hz), 23.87 (d, J = 24.6 Hz), 14.12. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -73.65--74.05 (m). HRMS(FAB): m/z [M^+] calcd for C₁₂H₁₅FO₂Se: 290.0221; Found: 290.0220.

Ethyl 3-fluoro-2-(phenylselenenyl)butanoate (2c)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.63-7.60 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 3H), 5.12-4.85 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 30.1, 6.1 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 170.26 (d, J = 3.4 Hz), 135.50, 129.16, 128.83, 126.84, 89.91 (d, J = 172.1 Hz), 61.32, 48.51 (d, J = 21.2 Hz), 19.07 (d, J = 22.4 Hz), 14.03. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -87.65--88.15 (m). HRMS(FAB): m/z [M^+] calcd for C₁₂H₁₅FO₂Se: 290.0221; Found: 290.0220.

Ethyl 3-fluoro-2-methyl-2-(phenylselenenyl)butanoate (2d)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.56 (m, 2H), 7.44-7.29 (m, 3H), 5.19 (dq, J = 46.0, 6.3 Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 24.1, 6.3 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 171.66 (d, J = 2.2 Hz), 137.84, 129.55, 128.80, 125.86, 91.77 (d, J = 174.9 Hz), 61.28, 51.99 (d, J = 19.6 Hz), 16.15 (d, J = 2.2 Hz), 15.80 (d, J = 23.5 Hz), 13.92. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -94.92 (dq, J = 48.1, 24.1 Hz). HRMS(FAB): m/z [M^+] calcd for

C₁₃H₁₇FO₂Se: 304.0378; Found: 304.0376.

Ethyl 2-fluoro-2-methyl-3-(phenylselenenyl)butanoate (3d)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.62-7.58 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 3H), 4.20 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 3.57 (dq, J = 24.7, 7.3 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 21.4 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 170.39 (d, J = 25.2 Hz), 134.99, 128.97, 128.60, 127.85, 97.14 (d, J = 187.8 Hz), 61.83, 45.43 (d, J = 23.5 Hz), 22.7 (d, J = 23.5 Hz), 18.02 (d, J = 3.4 Hz), 14.20. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -79.20--79.55 (m). HRMS(FAB): m/z [M⁺] calcd for C₁₃H₁₇FO₂Se: 304.0378; Found: 304.0379.

Ethyl 3-fluoro-3-methyl-2-(phenylselenenyl)butanoate (2e)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.65-7.62 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 22.1 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 21.1 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 170.46 (d, J = 8.4 Hz), 134.72, 129.10, 128.32, 126.79, 95.35 (d, J = 172.7 Hz), 61.19, 54.53 (d, J = 25.7 Hz), 25.86 (d, J = 23.5 Hz), 25.06 (d, J = 24.0 Hz), 14.03. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -56.00--56.55 (m). HRMS(FAB): m/z [M⁺] calcd for C₁₃H₁₇FO₂Se: 304.0378; Found: 304.0373.

Methyl 3-fluoro-2-(phenylselenenyl)butanoate (2i)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.62-7.59 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 3H), 4.98 (ddq, J = 47.2, 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.70-3.63 (m, 4H), 1.56 (dd, J = 24.1, 6.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 170.66 (d, J = 3.4 Hz), 135.53, 129.17, 128.91, 126.77, 89.87 (d, J = 172.2 Hz), 52.33, 48.31 (d, J = 21.2 Hz), 19.03 (d, J = 22.4 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -87.48--87.99 (m). HRMS(FAB): m/z [M⁺] calcd for C₁₁H₁₃FO₂Se: 276.0065; Found: 276.0065.

Isopropyl 3-fluoro-2-(phenylselenenyl)butanoate (2j)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.63-7.60 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 5.11- 4.84 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 9.6, 8.6 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 23.9, 6.3 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 169.87 (d, J = 3.4 Hz), 135.33, 129.16, 128.72, 127.07, 90.00 (d, J = 172.2 Hz), 68.93, 48.91 (d, J = 21.2 Hz), 21.74, 21.63, 19.10 (d, J = 22.4 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -87.89--88.39 (m). HRMS(FAB): m/z [M⁺] calcd for C₁₃H₁₇FO₂Se: 304.0378; Found: 304.0379.

Benzyl 3-fluoro-2-(phenylselenenyl)butanoate (2k)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.55-7.52 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 8H), 5.11 (s, 2H), 5.11-4.85 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 1.57 (dd, J = 23.9, 6.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 170.10 (d, J = 3.4 Hz), 135.59, 135.32, 129.19, 128.89, 128.39, 128.15, 128.07, 126.68, 89.83 (d, J = 172.2 Hz), 66.98, 48.43 (d, J = 20.7 Hz), 19.09 (d, J = 22.4 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -78.71--88.21 (m). HRMS(FAB): m/z [M+Na⁺] calcd for C₁₇H₁₇FO₂NaSe: 375.0275; Found: 375.0276.

***p*-Trifluoromethylbenzyl 3-fluoro-2-(phenylselenenyl)butanoate (2l)**

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.61-7.51 (m, 4H), 7.40-7.23 (m, 5H), 5.20-4.86 (m, 3H), 3.72 (dd, J = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 23.9, 6.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 169.92 (d, J = 2.8 Hz), 146.02, 139.32 (q, J = 1.1 Hz), 135.54, 130.23 (q, J = 32.4 Hz), 129.22, 129.00, 127.90, 125.34 (q, J = 3.4 Hz), 123.91 (q, J = 271.6 Hz), 89.79 (d, J = 172.7 Hz), 65.87, 48.19 (d, J = 20.7 Hz), 19.07 (d, J = 22.9 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = 13.95 (s, 3F), -87.49--87.99 (m, 1F). HRMS(FAB): m/z [M+Na⁺] calcd for C₁₈H₁₆F₄O₂NaSe: 443.0149; Found: 443.0159.

***p*-Methoxybenzyl 3-fluoro-2-(phenylselenenyl)butanoate (2m)**

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.55-7.51 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 5H), 6.89-6.86 (m, 2H), 5.12-4.84 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 9.6, 8.4 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 23.9, 6.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 170.14 (d, J = 3.4 Hz), 159.47, 135.56, 129.94, 129.90, 129.14, 128.83, 127.43, 113.78, 89.81 (d, J = 172.7 Hz), 66.84, 55.29, 48.45 (d, J = 21.2 Hz), 19.04 (d, J = 21.2 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -87.72--88.22 (m). HRMS(EI): m/z [M⁺] calcd for C₁₈H₁₉FO₃Se: 382.0483; Found: 383.0473.

2-Fluoro-2-methyl-3-(phenylselenenyl)propionic acid (6a)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 9.02 (broad s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 3H), 3.47-3.32 (m, 2H), 1.71 (d, J = 20.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 175.74 (d, J = 26.3 Hz), 137.93, 133.56, 129.33, 129.05, 94.43 (d, J = 186.7 Hz), 34.96 (d, J = 24.6 Hz), 23.80 (d, J = 24.0 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -74.45--74.87 (m). HRMS(FAB): m/z [M+Na⁺] calcd for C₁₀H₁₁FO₂NaSe: 284.9800; Found: 284.9808.

3-Fluoro-2-(phenylselenenyl)butanoic acid (5b)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 9.64 (broad s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 5.09-4.81 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 9.4, 8.4 Hz, 1H), 1.60 (dd, J = 23.9, 6.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 175.60 (d, J = 2.8 Hz), 135.53, 129.35, 129.13, 126.60, 89.65 (d, J = 172.2 Hz), 48.07 (d, J = 19.6 Hz), 18.98 (d, J = 22.9 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -87.89--88.39 (m). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for C₁₀H₁₁FO₂Se: 261.9908; Found: 261.9909.

3-Fluoro-2-methyl-2-(phenylselenenyl)propionamide (5c)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.66-7.62 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 3H), 6.13 (broad s, 1H), 5.64 (broad s, 1H), 4.68 (dd, J = 47.8, 9.6 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 47.8, 9.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 173.65, 137.60, 129.62, 129.12, 127.24, 86.34 (d, J = 178.3 Hz), 49.75 (d, J = 16.8 Hz), 20.81 (d, J = 3.9 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -133.00 (t, J = 47.8 Hz). HRMS(FAB): m/z [$M+Na^+$] calcd for C₁₀H₁₂FNONaSe: 283.9966; Found: 283.9973.

2-Fluoro-3-methyl-2-(phenylselenenyl)propionamide (6c)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.57-7.52 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 6.40 (broad s, 1H), 6.29 (broad s, 1H), 3.52-3.26 (m, 2H), 1.67 (dd, J = 21.8, 1.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 174.18 (d, J = 22.4 Hz), 137.59, 132.85, 128.92, 127.15, 97.21 (d, J = 186.1 Hz), 35.05 (d, J = 24.0 Hz), 23.93 (d, J = 24.0 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -73.03--73.60 (m). HRMS(FAB): m/z [$M+Na^+$] calcd for C₁₀H₁₂FNONaSe: 283.9966; Found: 283.9966.

4-Fluoro-3-(phenylselenenyl)butan-2-one (5d)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.56-7.53 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 3H), 4.89-4.48 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 2.40 (s, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 201.42 (d, J = 1.7 Hz), 135.89, 129.34, 129.30, 125.36, 81.14 (d, J = 161.5 Hz), 48.67 (d, J = 19.6 Hz), 28.59. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -130.51 (td, J = 46.2, 9.1 Hz). HRMS(FAB): m/z [$M+Na^+$] calcd for C₁₀H₁₁FONaSe: 268.9857; Found: 268.9858.

3-Fluoro-4-(phenylselenenyl)butan-2-one (6d)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.57-7.49 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 4.94 (ddd,

$J = 49.1, 6.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.41-3.11 (m, 2H), 2.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.64$ (d, $J = 26.3$ Hz), 133.33, 129.32, 128.42, 127.60, 94.23 (d, $J = 186.1$ Hz), 28.28 (d, $J = 22.4$ Hz), 26.71. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -107.36$ – -107.76 (m). HRMS(FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FONaSe}$: 268.9857; Found: 268.9855.

3-Fluoro-2-methyl-2-(phenylselenyl)propionaldehyde (5e)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.32$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53-7.29 (m, 5H), 4.62 (dd, $J = 47.4, 9.6$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 47.4, 9.6$ Hz, 1H), 1.52 (s, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.77$ (d, $J = 2.2$ Hz), 138.02, 130.00, 129.30, 123.49, 83.46 (d, $J = 177.7$ Hz), 54.57 (d, $J = 17.8$ Hz), 16.06 (d, $J = 3.4$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -141.05$ (t, $J = 47.4$ Hz). HRMS(FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FONaSe}$: 268.9857; Found: 268.9857.

2-Fluoro-2-methyl-3-(phenylselenyl)propionaldehyde (6e)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.74$ (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.3-7.25 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 21.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.39$ (d, $J = 39.7$ Hz), 133.30, 129.51, 129.15, 127.6, 98.11 (d, $J = 178.3$ Hz), 33.18 (d, $J = 24.0$ Hz), 21.29 (d, $J = 23.5$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -79.66$ – -80.11 (m).

Diethyl [2-fluoro-1-(phenylselenyl)ethyl]phosphonate (5f)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.71$ – 7.66 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 4.96-4.57 (m, 2H), 4.28-4.12 (m, 4H), 3.46-3.28 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 6H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 134.91, 129.23, 128.53, 127.93, 81.81$ (d, $J = 177.7$ Hz), 63.19 (dd, $J = 29.1, 6.7$ Hz), 38.28 (dd, $J = 145.9, 19.6$ Hz), 16.51 (dd, $J = 6.1, 3.4$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -132.63$ – -133.15 (m). HRMS(FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{FO}_3\text{PNaSe}$: 363.0041; Found: 363.0042.

2-Fluoro-1-(phenylselenyl)ethyl methyl sulfone (5g)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.77$ – 7.75 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 5.24-4.73 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.64, 129.48, 129.47, 125.88, 81.69$ (d, $J = 177.2$ Hz), 63.80 (d, $J = 19.0$ Hz), 40.81 (d, $J = 6.1$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -133.62$ (td, $J = 48.0, 23.1$ Hz). HRMS(FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FO}_2\text{SNaSe}$: 304.9527; Found: 304.9525.

4-(S)-Benzyl-3-[3-fluoro-2-(phenylselenenyl)propanoyl]oxazolidin-2-one (5i)

Diastereomer a (major): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.66-7.62 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 8H), 5.25 (td, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 4.94-4.51 (m, 3H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.33 (dd, J = 13.4, 3.5 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.4, 9.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 168.94 (d, J = 1.7 Hz), 152.82, 136.63, 134.93, 129.44, 129.38, 129.20, 128.93, 127.33, 124.60, 81.58 (d, J = 177.2 Hz), 66.19, 55.27, 38.12 (d, J = 19.6 Hz), 37.62. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -128.31 (dt, J = 46.2, 9.1 Hz). HRMS(FAB): m/z [$\text{M}+\text{Na}^+$] calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{NaSe}$: 430.0334; Found: 430.0343.

Diastereomer b (minor): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.62-7.59 (m, 2H), 7.43-7.17 (m, 8H), 5.37 (td, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 4.88 (dt, J = 47.1, 10.2 Hz, 1H), 4.73-4.51 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 13.7, 3.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 13.7, 9.1 Hz, 1H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 169.07 (d, J = 1.7 Hz), 152.74, 136.57, 134.70, 129.45, 129.38, 129.21, 128.87, 127.33, 124.76, 81.64 (d, J = 177.2 Hz), 66.15, 55.43, 38.57 (d, J = 19.6 Hz), 37.80. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -128.41 (dt, J = 47.1, 9.1 Hz). HRMS(FAB): m/z [$\text{M}+\text{Na}^+$] calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{NaSe}$: 430.0334; Found: 430.0323.

4-(S)-Benzyl-3-[3-fluoro-2-(phenylselenenyl)butanoyl]oxazolidin-2-one (5j)

Diastereomer a (major): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.66-7.62 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 8H), 5.19-4.96 (m, 2H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.29-4.14 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 13.4, 3.5 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 13.4, 9.7 Hz, 1H), 1.60 (dd, J = 24.4, 5.8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 169.28 (d, J = 1.7 Hz), 152.93, 135.93, 135.01, 129.40, 129.23, 129.13, 128.92, 127.31, 125.57, 90.17 (d, J = 171.6 Hz), 66.08, 55.29, 44.25 (d, J = 20.1 Hz), 37.54, 18.90 (d, J = 22.4 Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -87.65--88.15 (m). HRMS(FAB): m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FNO}_3\text{Se}$: 422.0671; Found: 422.0663.

Diastereomer b (minor): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.63-7.60 (m, 2H), 7.40-7.16 (m, 8H), 5.33-5.03 (m, 2H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 13.5, 3.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 13.5, 8.9 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 24.1, 6.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 169.34 (d, J = 2.2 Hz), 152.75, 136.11, 136.04, 134.75, 129.40, 129.16, 128.80, 127.24, 125.55, 90.09 (d, J = 171.6 Hz), 65.91, 55.32, 44.35 (d, J = 20.1 Hz), 37.73, 18.95 (d, J = 22.4 Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -86.65--87.14 (m). HRMS(FAB): m/z [$\text{M}+\text{Na}^+$] calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{NaSe}$: 444.0490; Found: 444.0498.

1,2-Difluoro-1-(phenylselenyl)ethyl methyl sulfone (7)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.76-7.73 (m, 2H), 7.53-7.36 (m, 3H), 4.91 (ddd, J = 45.9, 27.8, 11.6 Hz, 1H), 4.50 (ddd, J = 48.9, 11.6, 9.2 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 138.07, 138.05, 130.65, 129.70, 111.26 (dd, J = 278.3, 15.7 Hz), 82.53 (dd, J = 187.24, 21.8 Hz), 39.10 (d, J = 6.7 Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -67.68--67.91(m, 1F), -141.47--141.94 (m, 1F). HRMS(FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2\text{SNaSe}$: 322.9432; Found: 322.9432.

2-4-4 含フッ素セレニド類の合成化学的応用

4-(S)-Benzyl-3-(3-fluoro-2-butenoyl)-oxazolidin-2-one (8)

室温下、**5g** (87 mg、diastereomixture) を含む CH_2Cl_2 (3 ml) 溶液に過酸化水素 (35 %, 約 1.2 当量) を加え、7 時間攪拌する。その後 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (1 M) を加え、 CH_2Cl_2 (20 ml $\times$ 2) により抽出した。無水硫酸ナトリウムにより乾燥、ろ過した後、溶媒を減圧留去、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 4:1) により分離精製し、4-(S)-Benzyl-3-(3-fluoro-2-butenoyl)-oxazolidin-2-one (**8**) (10 mg、収率 : 18 %) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.37-7.21 (m, 5H), 6.68 (dq, J = 32.1, 0.7 Hz, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 16.8, 0.7 Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 170.87 (d, J = 290.1 Hz), 161.21 (d, J = 1.7 Hz), 153.22, 135.21, 129.34, 128.85, 127.23, 98.22, 66.05, 55.17, 37.94, 19.95 (d, J = 25.7 Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = 6.83 (dq, J = 32.1, 16.8 Hz). HRMS(FAB): m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FNO}_3$: 264.1036; Found: 264.1036.

Ethyl 2-fluoromethyl-4-pentenoate (9)

2a (55 mg) およびアリルトリブチルスタナン (153 mg) を含むベンゼン (4 ml) 溶液に AIBN (17 mg) を含むベンゼン (1 ml) を室温下加える。2 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 20:1) により分離精製し、Ethyl 2-fluoromethyl-4-pentenoate (**9**) (24 mg、収率 : 75 %) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 5.83-5.68 (m, 1H), 5.15-5.07 (m, 2H), 4.74-4.42 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.51-2.29 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 172.07 (d, J = 5.6 Hz), 138.89, 117.72, 82.78 (d, J = 170.5 Hz), 60.88, 45.79 (d, J = 20.1 Hz), 31.86 (d, J = 6.7 Hz), 14.30. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -146.71 (td, J = 46.2, 18.5 Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{FO}_2$: 160.0900; Found: 160.0895.

Ethyl 4-butoxy-2-(fluoromethyl)butanoate (10)

AIBN による反応

2a (58 mg) および *n*-ブチルビニルエーテル (404 mg) を含むベンゼン (4 ml) 溶液に AIBN (9 mg) および水素化トリブチルスタナン (36 mg) を含むベンゼン (1 ml) を室温下加える。1 時間加熱還流したところで AIBN (9 mg) および水素化トリブチルスタナン (38 mg) を含むベンゼン (1 ml) を加える。さらに 1.5 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 20:1) および HPLC (eluent: CH_3CN) により分離精製し、Ethyl 4-butoxy-2-(fluoromethyl)butanoate (**10**) (12 mg、収率 : 26 %)を得た。

光反応

2a (27 mg) と *n*-ブチルビニルエーテル (205 mg) を含む CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液を石英セルに入れて、窒素ガスにより 15 分間バブリングした後、6 W の低圧水銀灯を用いて 1 時間外部照射を行った。溶媒を減圧留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 20:1) および HPLC (eluent: CH_3CN) により分離精製し、Ethyl 4-butoxy-2-(fluoromethyl)butanoate (**10**) (4.4 mg、収率 : 20 %)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 4.74-4.63 (m, 1H), 4.57-4.46 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50-3.36 (m, 4H), 3.00-2.83 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.59-1.25 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 172.65 (d, J = 5.0 Hz), 83.56 (d, J = 170.5 Hz), 70.81, 67.87, 60.83, 43.61 (d, J = 19.7 Hz), 31.81, 27.87 (d, J = 5.6 Hz), 19.41, 14.28, 14.00. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -145.03 (td, J = 46.0, 20.3 Hz). HRMS(FAB): m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{FO}_3$: 221.1553; Found: 221.1558.

Ethyl 2-(fluoromethyl)decanoate (11)

2a (27 mg) と *n*-ブチルビニルエーテル (230 mg) を含む CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液を石英セルに入れて、窒素ガスにより 15 分間バブリングした後、6 W の低

圧水銀灯を用いて75分間外部照射を行った。溶媒を減圧留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 20:1) および HPLC (eluent: CH₃CN) により分離精製し、Ethyl 2-(fluoromethyl)decanoate (**11**) (3.8 mg、収率: 16 %) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 4.73-4.37 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.84-2.67 (m, 1H), 1.67-1.43 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 16H), 0.89 (t, J = 6.3 Hz, 3H).
¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 173.04 (d, J = 5.0 Hz), 83.59 (d, J = 170.5 Hz), 60.73, 46.34 (d, J = 19.6 Hz), 31.88, 29.49, 29.38, 29.26, 27.71 (d, J = 6.7 Hz), 27.00, 22.73, 14.31, 14.20. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -144.43 (td, J = 46.2, 16.8 Hz). HRMS(FAB): m/z [M+Na⁺] calcd for C₁₃H₂₅FO₂Na: 255.1736; Found: 255.1734.

参考文献

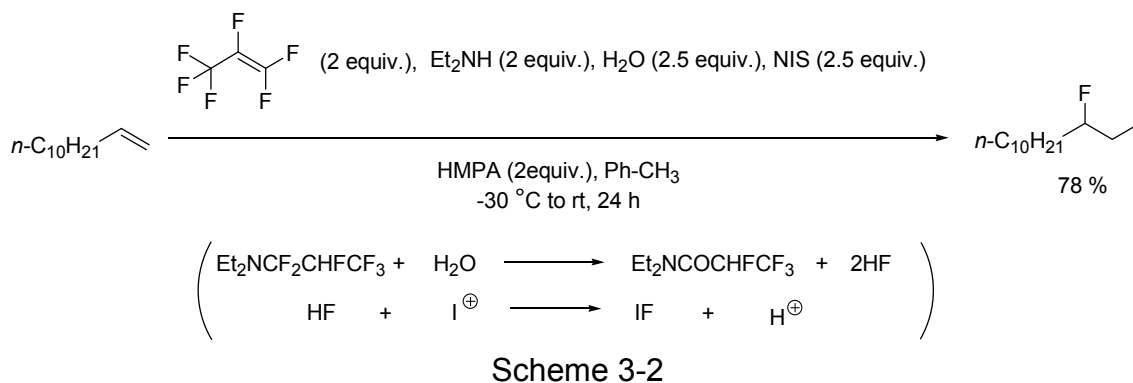
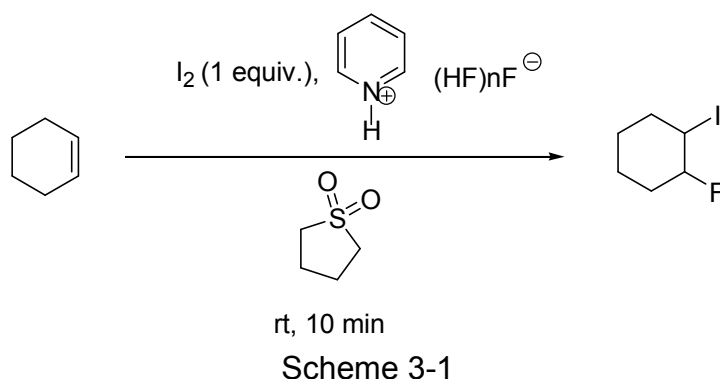
- [1] Fuchigami, T.; Hayashi, T.; Konno, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3161.
- [2] Lequeux, T.; Lebouc, F.; Lopin, C.; Yang, H.; Gouhier, G.; Piettre, S. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 185.
- [3] Tomoda, S.; Usuki, Y. *Chem. Lett.* **1989**, 1235.
- [4] (a) McCarthy, J. R.; Matthews, D. P.; Barney, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 973.
(b) Saluzzo, C.; Alvernhe, G.; Anker, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 663.
- [5] (a) Uneyama, K.; Hiraoka, S.; Amii, H. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 102, 215.
(b) Uneyama, K.; Kanai, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3583.
- [6] Uneyama, K.; Asai, H.; Dan-oh, Y.; Matta, H. *Electrochimica. Acta.* **1997**, 42, 2005.
- [7] (a) Dawood, M. K.; Fuchigami, T. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7691.
(b) Hou, Y.; Fuchigami, T. *J. Electrochemical Society*, **2000**, 147, 4567.
- [8] Poleschner, H.; Seppelt, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 6565.
- [9] Clark, R. D.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1396.
- [10] Sakaguchi, H.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1635.

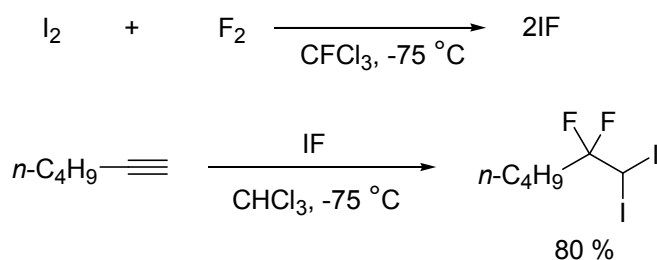
第三章

Et₃N-5HF/CH₃NO₂ 電解溶液系を利用した電子不足 オレフィンに対する電解ヨードフルオリネーション

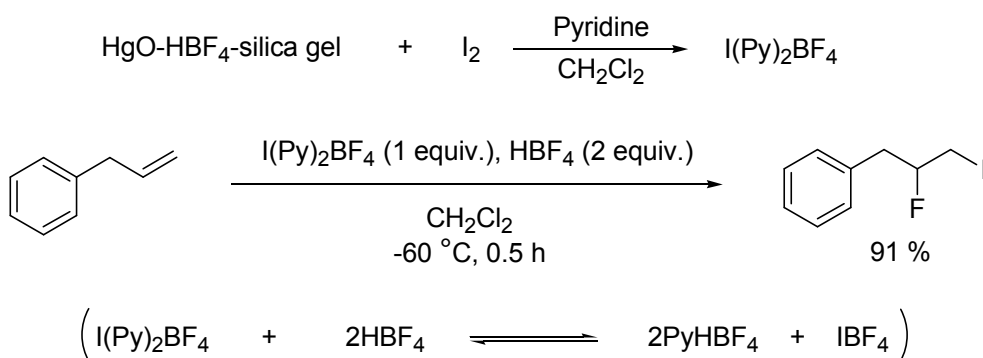
3-1 緒言

第二章において電解フルオロセレンニレーションに関する研究を展開してきたが、フッ素アニオンとカチオン種とを組み合わせる炭素-炭素不飽和結合に導入する反応はセレンに限定されるものではない。フッ素と他のハロゲン、特にヨウ素や臭素との組み合わせを利用するものはこれまでも研究が重ねられている。例えば、I₂ (Scheme 3-1) [1]、N-ヨードスクシンイミド (Scheme 3-2) [2]、IF (Scheme 3-3) [3]や I(pyridine)₂BF₄ (Scheme 3-4) [4]などをヨウ素カチオン源として利用するものが知られている。





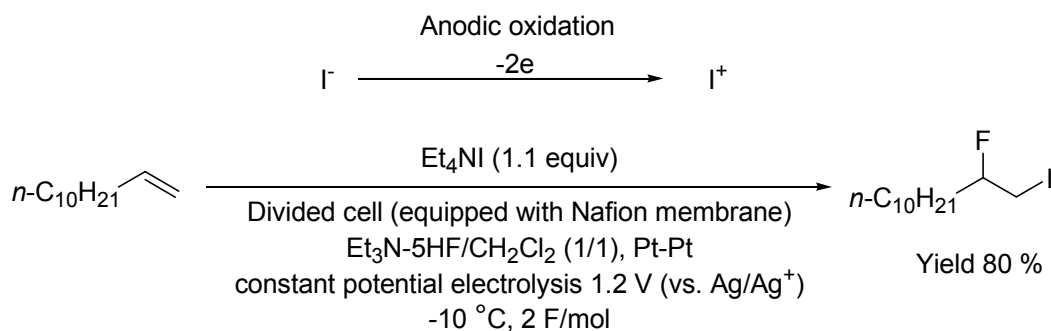
Scheme 3-3



Scheme 3-4

しかしそれぞれに問題がないわけではなく、例えば I_2 を用いるものではヨード化の可能性があり、N-ヨードスクシンイミドは試薬自体が高価である。IF や $\text{I(pyridine)}_2\text{BF}_4$ に至っては市販されているものではなく、危険性や毒性を含むフッ素ガスや水銀化合物などを駆使して調製する必要がある。

これに対してヨウ素アニオン源は市販されている試薬も多く、扱いも容易なものが多い。基質をその場で酸化して活性なカチオン種を創出するというプロセスは、電解反応の得意とするものである。そのため、フッ化物イオン存在下にヨウ素アニオンを電解酸化してヨードフルオリネーションを行う方法も報告されている (Scheme 3-5) [5]。

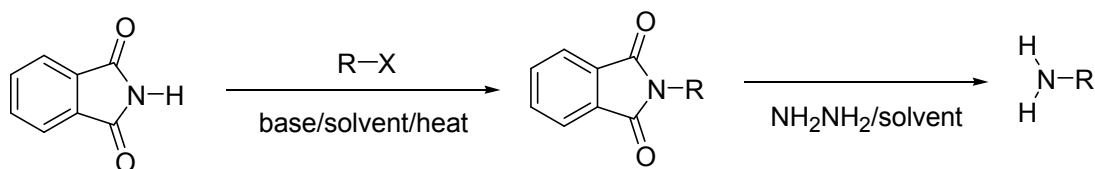


Scheme 3-5

この電解ヨードフルオリネーションでは、先ほど述べたとおり比較的手が容易なヨウ素アニオンを用いることができ、危険な酸化剤を必要としないという利点がある。またそれだけではなく、ヨウ素アニオンからヨウ素カチオンへの変換、ヨウ素カチオンとフッ化物イオンの炭素 - 炭素不飽和結合への付加、という連続の反応がひとつの容器でできること、反応条件が温和であることなども利点といえる。しかしながら、フルオロセレネニレーションと同様にオレフィンについて制限があり、単純なアルキル基で置換された例がほとんどである。

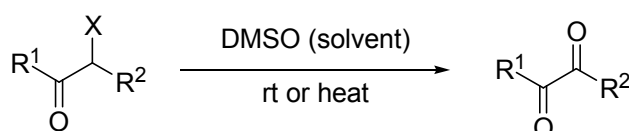
ヨウ化アルキルを基質とする反応は数多くあり、例えば Gabriel Synthesis、Kornblum Oxidation など一般的な反応として知られている (Scheme 3-6)。

Gabriel Synthesis



R = 1° or 2° alkyl, allyl, benzyl, etc.
X = Cl, Br, I, OTs

Kornblum Oxidation



R¹ = OH, OR, alkyl, aryl
R² = alkyl, aryl
X = Cl, Br, I

Scheme 3-6

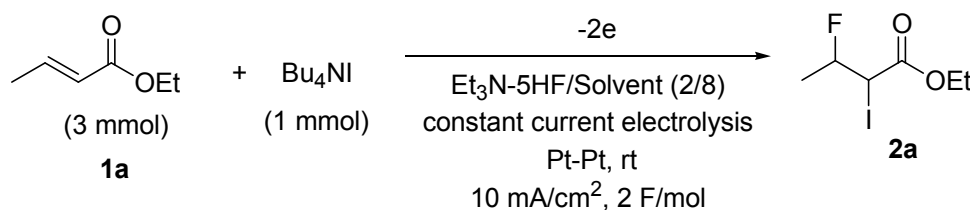
ヨードフルオリネーションで得られる含フッ素ヨウ化物についてもヨウ素を活性基とする多彩な分子変換が期待できる。電解フルオロセレネニレーションで得られた知見を、電解ヨードフルオリネーションに応用できれば反応の適用範囲を拡げることにつながる。そこで本章では Et₃N-5HF/CH₃NO₂ 電解溶液系を利用した電子不足オレフィンへの電解ヨードフルオリネーションについて検討を行った。

3-2 結果と考察

3-2-1 クロトン酸エチルを用いた電解ヨードフルオリネーションの検討

最初にクロトン酸エチル (**1a**) を用いた Et₃N-5HF/CH₃NO₂ 電解溶液系の効果について検討を行った。電解フルオロセレンニレーションにおいてアクリル酸エチル (**1b**) を基質とした場合には二種類の生成物が位置異性体として生成したため、ここでは選択的に反応が進行するクロトン酸エチル (**1a**) を基質とした。また、通電は定電流法により行った。結果を Table 3-1 に示す。

Table 3-1 Electrochemical Iodofluorination of Ethyl Crotonate under Various Conditions



Entry	Cell ^a	Solvent	Yield of 2a (%) ^b
1	D	CH ₂ Cl ₂	16
2	UD	CH ₃ NO ₂	0
3	D	CH ₃ NO ₂	75(44)
4	D	CH ₃ NO ₂	39 ^c
5	D	CH ₃ NO ₂	7 ^d

a D: Divided cell equipped with a Nafion membrane. UD: undivided cell.

b Determined by ¹⁹F NMR. Isolated yield is shown in parenthesis.

c Reaction was carried out using 1 equivalent of ethyl crotonate with 1.1 equivalent of *n*-Bu₄NI.

d Ethyl crotonate was added after the electrolysis of *n*-Bu₄NI.

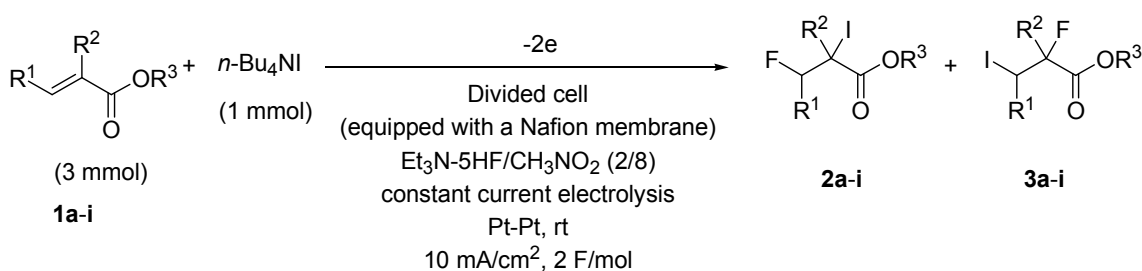
基質、オレフィン、支持塩の濃度については前章の最適条件を基にして、室温、開放系という条件を固定し、ヨウ素アニオン源には溶解度を考慮して *n*-Bu₄NI を用いた。エントリー1では、対照としてジクロロメタン (CH₂Cl₂) を溶媒とし、セルは Nafion 324 を挟んだ隔膜付セルを用いて反応を行ったところ生成物 **2a** が 16 %で得られ、反応自体は進行することが分かった。また、このときフッ素とヨウ素はトランス付加していると考えられ、以後の生成物もすべて同様である。エントリー2では、溶媒にニトロメタン (CH₃NO₂)、無隔膜セルを用いて反応を行ったが、期待する生成物 **2a** は得られなかった。これはフル

オロセレネニレーションが無隔膜セル中で進行したのと対照的である。ヨウ素カチオンとフッ化物イオンとからなる中間体がセレネニルカチオン種に比べ反応性に乏しく、電解還元を受けるためと考えられる。エントリー3ではエントリー2の結果を受けて、セルに Nafion 324 を挟んだ隔膜付セルを用いた。その結果、**2a** が 75 % の良好な収率で得られ、還元を抑制すれば反応が十分に可能であると示された。エントリー4では、**1a** を基準にして *n*-Bu₄NI を 1.1 当量という条件で反応を行ったところ、収率が 39 % となった。効率的に反応を進行させるためには発生するヨウ素カチオン種を効率的に捕捉する必要がある、もともと電子不足オレフィンでは反応性が低いため過剰のオレフィンが必要になると考えられる。ヨウ素カチオン種を過剰にして効率化を図ることも考えられるが、電解反応においてヨウ素カチオン種の発生は電流密度や電極上への物質移動速度などに依存するため、オレフィン共存下にヨウ素カチオン種を過剰に蓄積させながら反応するという方法は難しい。また通常、高活性な中間体の蓄積には低温、禁水条件などが必要となる。電解法で言えばカルボカチオンを蓄積させるカチオンプール法などが代表的である[6]。しかし、Et₃N-5HF/CH₃NO₂ 電解溶液系を用いた電解フルオロセレネニレーションでは、カチオン種が電子不足オレフィンと反応できるだけの活性を持っているにもかかわらず、室温、開放系において電解とオレフィンとの付加反応を段階的に行うことが可能であった。そこでエントリー5ではヨウ素カチオン種の蓄積の可能性を検討するため、通電後にオレフィンを添加する方法で反応を行った。しかし結果は反応がほとんど進行せず、**2a** の収率は 7 % となった。エントリー2の結果からはヨウ素カチオン種がセレネニルカチオン種に比べ反応性に乏しいと考えられるため、安定性が低下して速やかに失活しているとは考えにくい。ヨウ素が超原子価となることも可能であることを考慮すると、濃度や通電量（酸化状態）などの条件により発生する中間体が異なっているのではないかと考えられる。臭素の例をあげると、Br₂ と F₂ の混合比によって BrF₃ や BrF、またその平衡となることが知られている[7]。また電解中でのイオン種の混合による変化は、当研究室で行った臭素メディエーターを用いる電解フッ素化において報告されている[8]。その中で、通常は臭素を酸化すると $3\text{Br}^- - 2\text{e}^- \rightarrow \text{Br}_3^-$ と $\text{Br}_3^- - \text{e}^- \rightarrow 2/3\text{Br}_2$ に対応する変化がサイクリックボルタンメトリー（CV）で観測できるが、F の存在下では Br₃⁻ から BrF₂⁻ や Br₂F⁻ などの中間体を生じることで CV における挙動が変化することを測定により示している。ヨウ素においても同じような反応性が考えられるため、フッ化物イオン存在下でのヨウ素の酸化において、消費しながら発生させる場合と蓄積させる場合では濃度などに違いを生じ、中間種が変化する可能性があると思われる。

3-2-2 様々な α,β -不飽和エステルを用いた電解ヨードフルオリネーション

次に、クロトン酸エチル (**1a**) を用いた検討で得られた最適条件を適用して、様々な α,β -不飽和エステルの電解ヨードフルオリネーションを行った。結果を Table 3-2 に示す。

Table 3-2 Electrochemical Iodofluorination of α,β -Unsaturated Esters in $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}/\text{CH}_3\text{NO}_2$

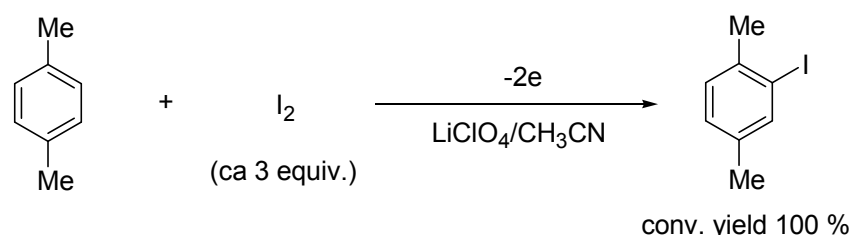


Entry	Olefin	R ¹	R ²	R ³	Yield (%) ^a	
					2	3
1	1a	Me	H	Et	2a 75(44)	3a 0
2	1b	H	H	Et	2b 39(28)	3b 9(4)
3	1c	H	H	cyclo-Hex	2c 43(21)	3c 10(6)
4	1d	H	Me	Et	2d 20(13)	3d 66(40)
5	1e	Ph	H	Et	2e -	3e -
6	1f	Me	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂	2f 0	3f 0
7	1g	Me	H	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	2g 80(44)	3g 0
8	1h	COOMe	H	Me	2h 0	3h 0
9	1i	-	H	R ¹ , R ³ = -CH ₂ CH ₂ -	2i 0	3i 0

^a Determined by ¹⁹F NMR. Isolated yields are shown in parentheses.

アクリル酸エチル (**1b**) とアクリル酸シクロヘキシル (**1c**) では反応性にほとんど差はなく、それぞれ合計収率 48 %と 53 %の中程度の収率で生成物が得られた。エントリー4 のメタクリル酸エチル (**1d**) では **2d** 20 %と **3d** 66 %の良好な収率で生成物が得られた。生成物の位置選択性は電解フルオロセレネニレーションの場合と同様であり、ヨードカチオン付加後の中間体における安定性が影響していると思われる。エントリー5 の桂皮酸エチル (**1e**) では ¹⁹F NMR により僅かにフッ素化体の生成が確認できたが、生成物の構造を決定できるだけの量は捕捉できなかった。反応がほとんど進行しなかったこと自体は、フルオロセレネニレーションの場合と同様である。一方、エントリー6 でクロトン酸

p-メトキシベンジル (**1f**) を用いた場合にも反応が進行せず、フルオロセレネニレーションと異なる結果も得られた。これは、ヨウ素カチオンの反応性がセレネニルカチオンと異なることを示唆している。セレネニルカチオンの場合には芳香環と電子移動を起こすと考えられるが、その際にセレンは消費されずに電極間で酸化還元を繰り返す。そして、その途中でオレフィンに付加することも可能であるため反応が進行していると考えられる。一方、ヨウ素カチオンの場合には芳香環に対する求電子置換反応が可能であると報告されている (Scheme 3-7) [9]。



Scheme 3-7

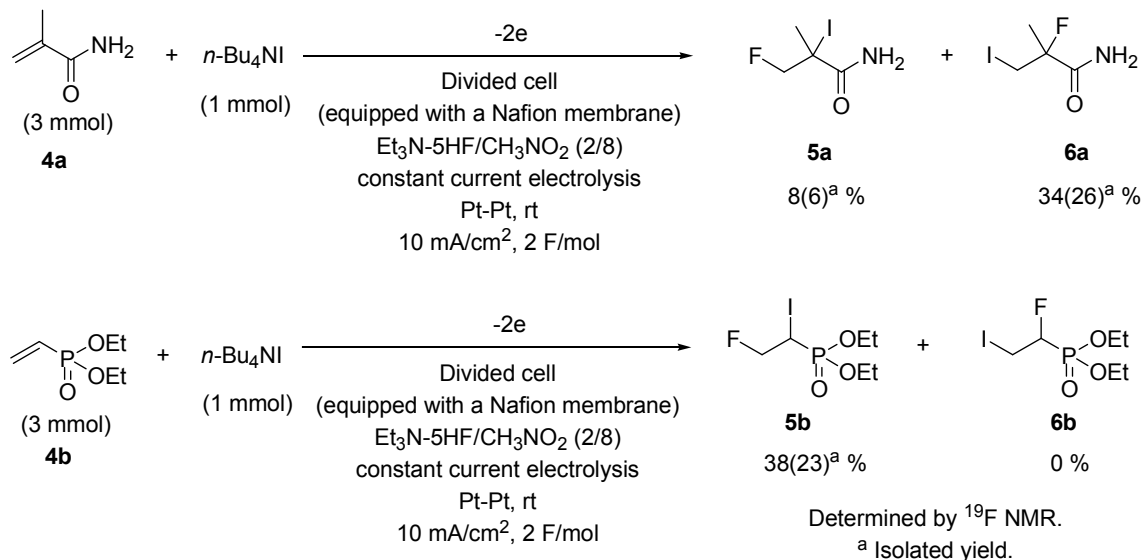
そのため、ヨウ素カチオンは芳香環に電子移動ではなく、求電子置換反応を起こすことで消費され、反応が進行しなかったと考えられる。このことを考慮すると、芳香環が存在しても電子不足でヨードカチオンによる求電子置換反応が進行しにくい場合には、オレフィン部位へのヨードフルオリネーションが進行すると予測される。**1f** とクロトン酸 *p*-トリフルオロメチルベンジル (**1g**) について CV 測定を行うと、**1f** では約 1.4 V (vs. Fc/Fc^+) に酸化ピークが観測されるが、**1g** では 2.0 V (vs. Fc/Fc^+) 以下では酸化ピークが観測されない。そこで、エントリー7 では **1g** を用いて反応を行ったところ、予想したように反応は速やかに進行しフッ素化体 **2g** が 80 % の良好な収率で得られた。

エントリー8 のフマル酸ジメチル (**1h**) の場合にはオレフィン部位の活性が低いため反応が進行しなかったと思われる。また環状の 2-シクロペンテノラクトン (**1i**) においても反応を行ったが、 ^{19}F NMR により僅かにフッ素化体の生成を確認できる程度で、生成物の構造を決定できるだけの量は捕捉できなかった。これらは電解フルオロセレネニレーションとほぼ同様の結果である。

3-2-3 α,β -不飽和アミド、ビニルホスホン酸ジエチルおよびプロピン酸エチルへの電解ヨードフルオリネーション

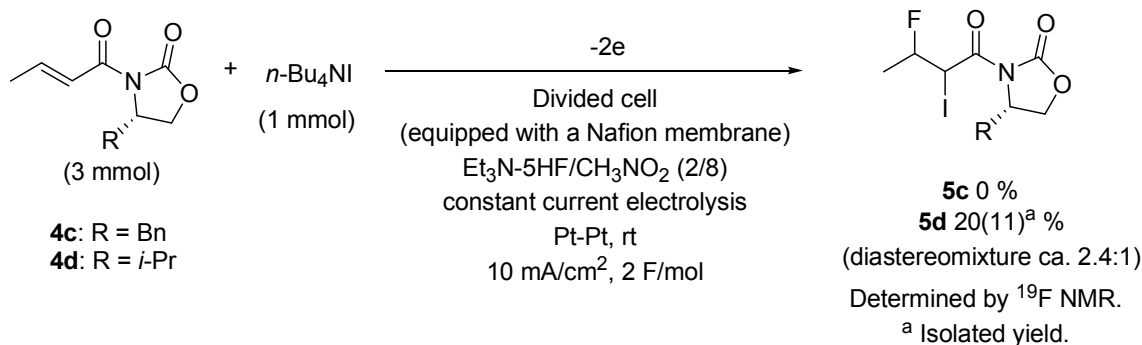
電解フルオロセレネニレーションにおいて比較的良好に反応が進行したメタクリルアミド (**4a**) およびビニルホスホン酸ジエチル (**4b**) を用いて電解ヨー

ドフルオリネーション行ったところ、それぞれ期待するフッ素化体 **5a** 8 %と **6a** 34 %、**5b** 38 %で得られた (Scheme 3-8)。



Scheme 3-8

不斉点を含むオキサゾリジノン (**4c** and **4d**) を有するオレフィンについても反応を行った (Scheme 3-9)。

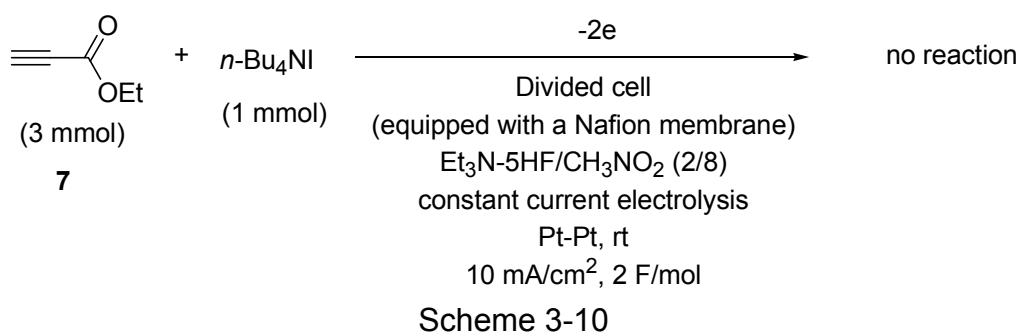


Scheme 3-9

ベンジル部位を含む **4c** では **1f** の反応と同様に反応が全く進行しなかった。一方、ベンジルをイソプロピルに置き換えた **4d** では **5d** の収率 20 %と低収率ながら反応は進行することが分かった。生成物はジアステレオマー混合物として得られているが、偏りが生じているため、不斉点の置換基を換えることで選択性が大きくなることも期待できる。

次に炭素－炭素三重結合を含むプロピン酸エチル (**7**) を用いて反応を行った

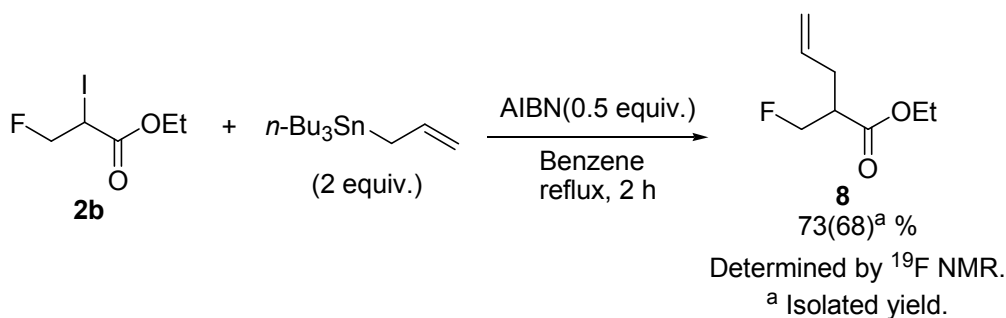
が、フッ素化体は得られなかった (Scheme 3-10)。



2-シクロペンテノラクトン (**1i**) においてフッ素化体がほとんど得られなかったことと合わせて考えると、炭素-炭素不飽和結合に対してカチオンが付加するときの立体などが影響するのではないかと思われる。

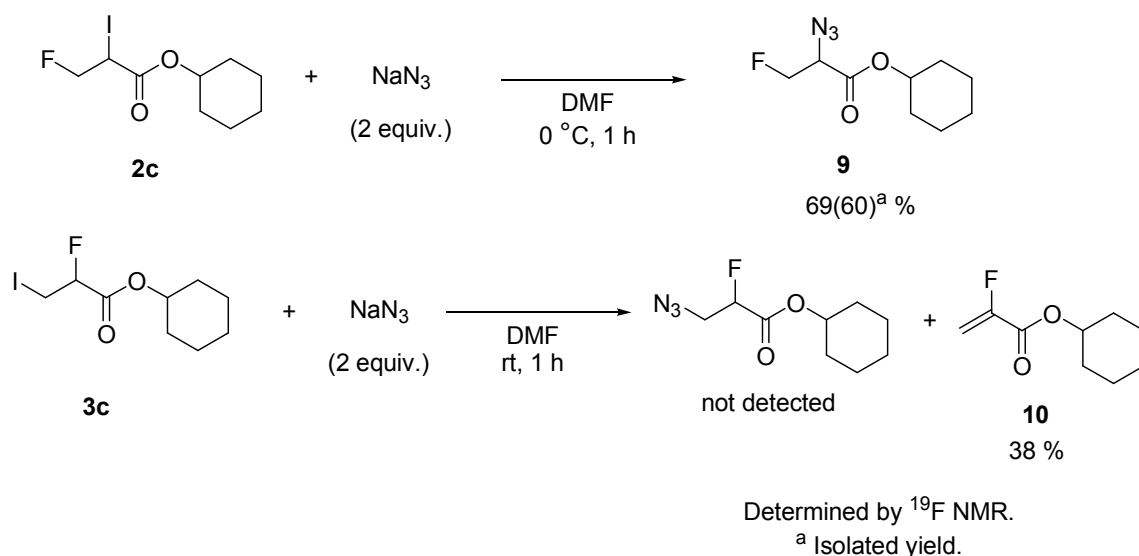
3-2-4 含フッ素ヨウ化物の合成化学的应用

電解ヨードフルオリネーションによって得られた **2b** を基質とし、AIBN/アリルトリブチルスタナンによるアリル化を試みたところ、反応は速やかに進行し期待するアリル化体 **8** を良好な収率で得た (Scheme 3-11)。この結果はセレニドを用いたときと同様であり、ラジカル開始剤を用いる反応についてはセレニドと同じように扱えるものと期待できる。



Scheme 3-11

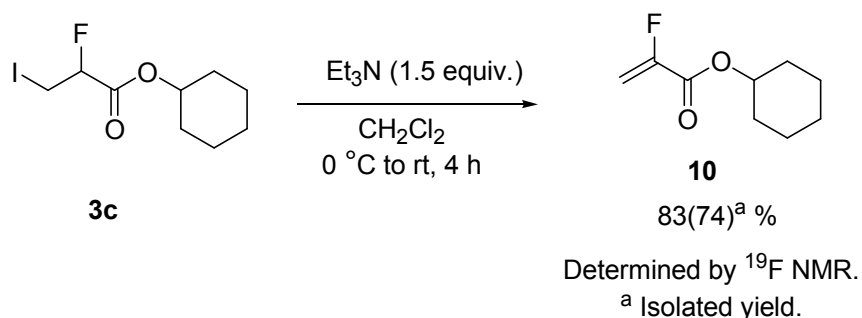
次にアミノ酸、 β -アミノ酸誘導体へと誘導ができることを考え、ヨウ素のアジドへの変換を試みた。Scheme 3-12 に示すように **2c** と **3c** を用いて反応を行ったが、**2c** のみアジド化が進行し生成物 **9** が収率 69 % で得られた。



Scheme 3-12

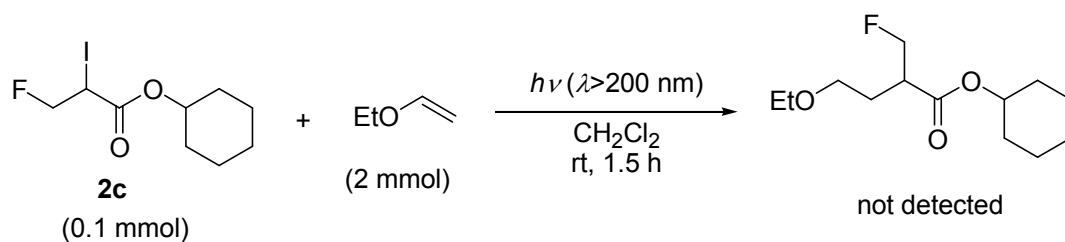
一方の **3c** の反応ではアジド化体は得られず、原料の回収とともにヨウ化水素の脱離による α -フルオロオレフィン **10** が得られた。また **2c** と **3c** を用いて、保護されたアミンが得られる N-Boc-nitrobenzenesulfonamide による求核置換[10] も試みたが、この場合にはいずれから生成物も得られず原料を回収した。

また、**2c** と **3c** を基質として塩基によるフルオロオレフィンの合成も試みたところ、**3c** の場合にはトリエチルアミンを用いることで速やかに目的生成物 **10** が得られた。一方、**2c** の場合には DMAP や LDA など様々な塩基を試したがフルオロオレフィンを得ることはできず、フッ化水素の脱離を ¹⁹F NMR と GC-Mass により確認した (Scheme 3-13)。



Scheme 3-13

2c を用いて光反応によるエチルビニルエーテルへの付加も試みたが、反応系が複雑になり、期待する生成物は確認できなかった (Scheme 3-14)。



Scheme 3-14

3-3 結論

$\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}/\text{CH}_3\text{NO}_2$ 電解溶液系を用いる電解ヨードフルオリネーションでは、セレンを用いる場合と反応条件を変える必要はあるが、アクリル酸エステルやメタクリル酸エチルなどの鎖状の α,β -不飽和エステル類などでは良好に反応させることができた。また、セレンとヨウ素で反応性に違いがあることも明らかとなった。得られた含フッ素ヨウ化物については分子変換が期待できることを示した。一方、フルオロセレンニレーションにも当てはまることであるが、適用できるオレフィンにはまだ限界が存在し、また試薬の当量比などにおいても改善すべき点が見られる。しかし、電解法の適用範囲を広げられたことは有用な知見と言え、より詳細な検討を行うことで問題点の改善も不可能ではないと思われる。

3-4 実験項

3-4-1 装置

サイクリックボルタンメトリー (CV) 測定は HOKUTO DENKO HABF501 POTENTIO/GALVANOSTAT を用いて測定を行った。
その他の装置については第二章 2-4-1 を参照。

3-4-2 CV 測定

CV 測定は室温、静置下、開放系条件にて行った。作用極に白金板 ($0.5 \times 0.5 \text{ cm}^2$)、対極に白金板 ($2 \times 2 \text{ cm}^2$)、基質およびフェロセン濃度 5 mM、電解溶液には $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}/\text{CH}_3\text{NO}_2$ (2 ml/8 ml)、参照電極に Ag wire、掃引速度 100 mV/s を用いた。

3-4-3 原料合成

4c および **4d** は文献[11]、[12]に従い合成を行った。

3-4-4 電解ヨードフルオリネーション

陽極および陰極には白金板 (2 × 2 cm²) を使用した。電解条件は

1) 無隔膜 (一室型) セルを用いた場合

支持塩を含む電解溶媒 10 ml に対して、*n*-Bu₄NI 1 mmol、オレフィン 3.0 mmol を加え、室温、開放系、定電流法により電解を行った。

2) 隔膜付 (二室型) セルを用いた場合

隔膜 (Nafion 隔膜) を陽陰極間に挟んだセルを組み立てた後、それぞれに支持塩を含む電解溶媒 10 ml を入れ、陽極室のみに *n*-Bu₄NI 1 mmol、オレフィン 3.0 mmol を加えて、室温、開放系、定電流法により電解を行った。

そのほかの条件は文中および表の脚注に示す条件で行った。

理論通電量通電後、溶媒に CHCl₃ または CH₂Cl₂ を用いてシリカゲルを充填したショートカラムを通すことで支持塩を取り除いた。その後、1 M チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて分液を行い、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 20:1 – 5:1)、薄層クロマトグラフィーまたは HPLC (eluent: CH₃CN) により分離した。

Ethyl 3-fluoro-2-(iodo)butanoate (**2a**)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 5.09–4.12 (m, 1H), 4.35 (dd, *J* = 8.9, 7.4 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.64 (dd, *J* = 23.9, 6.1 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 168.95 (d, *J* = 5.6 Hz), 89.98 (d, *J* = 172.7 Hz), 62.12, 22.94 (d, *J* = 25.7 Hz), 19.65 (d, *J* = 22.4 Hz), 13.80. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -84.65–85.14 (m). HRMS(EI): *m/z* [*M*⁺] calcd for C₆H₁₀FO₂: 259.9710; Found: 259.9711.

Ethyl 3-fluoro-2-(iodo)propionate (**2b**)

文献[4]と一致した。

Ethyl 2-fluoro-3-(iodo)propionate (**3b**)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 5.00 (dt, *J* = 47.5, 4.8 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.53 (dd, *J* = 23.9, 4.8 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz,

CDCl₃): δ = 166.86 (d, J = 23.5 Hz), 87.21 (d, J = 189.5 Hz), 62.36, 14.25, 1.17 (d, J = 4.5 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -106.21 (dt, J = 47.5, 23.9 Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for C₅H₈FO₂I: 245.9553; Found: 245.9552.

Cyclohexyl 3-fluoro-2-(iodo)propionate (2c)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 4.92-4.44 (m, 4H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.52-1.34 (m, 6H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 168.25 (d, J = 3.4 Hz), 83.22 (d, J = 177.7 Hz), 74.55, 31.11, 25.31, 23.38, 15.89 (d, J = 23.5 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -118.34 (td, J = 46.2, 9.2 Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for C₉H₁₄FO₂I: 300.0023; Found: 300.0026.

Cyclohexyl 2-fluoro-3-(iodo)propionate (3c)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 5.08-4.87 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 4H), 1.56-1.26 (m, 6H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 166.25 (d, J = 23.4 Hz), 87.02 (d, J = 189.5 Hz), 74.98, 31.40, 25.19, 23.58, 1.39 (d, J = 23.5 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -106.31 (dt, J = 48.1, 24.0 Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for C₉H₁₄FO₂I: 300.0023; Found: 300.0026.

Ethyl 3-fluoro-2-iodo-2-(methyl)propionate (2d)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 4.92 (dd, J = 46.8, 9.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 46.8, 9.1 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 170.55 (d, J = 2.8 Hz), 88.02 (d, J = 181.7 Hz), 62.33, 34.32 (d, J = 20.7 Hz), 26.63 (d, J = 2.8 Hz), 13.71. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -120.06 (t, J = 46.8 Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for C₆H₁₀FO₂I: 259.9710; Found: 259.9712.

Ethyl 2-fluoro-3-iodo-2-(methyl)propionate (3d)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 24.2, 13.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 15.2, 11.0 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 20.61 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 168.93 (d, J = 25.2 Hz), 92.52 (d, J = 189.5 Hz), 62.36, 23.71 (d, J = 24.0 Hz), 14.26, 8.24 (d, J = 25.7 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -72.18--72.58 (m). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for C₆H₁₀FO₂I: 259.9710; Found: 259.9706.

***p*-Trifluoromethylbenzyl 3-fluoro-2-(iodo)butanoate (2g)**

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H),

5.27 (s, 2H), 5.15-4.87 (m, 1H), 4.41 (dd, $J = 9.2, 7.1$ Hz, 1H), 1.65 (dd, $J = 24.1, 6.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.72$ (d, $J = 4.5$ Hz), 138.83, 130.27 (q, $J = 33.0$ Hz), 127.94, 125.48 (q, $J = 3.4$ Hz), 123.84 (q, $J = 271.6$ Hz), 90.12 (d, $J = 173.3$ Hz), 22.03 (d, $J = 25.7$ Hz), 19.56 (d, $J = 21.8$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.11$ (s, 3F), -84.32 (dq, $J = 46.0, 24.1, 7.1$ Hz, 1F). HRMS(FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{O}_2\text{NaI}$: 412.9638; Found: 412.9632.

3-Fluoro-2-iodo-2-(methyl)propionamide (5a)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.12$ (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.61 (td, $J = 46.8, 9.7$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.26$ (d, $J = 1.7$ Hz), 88.72 (d, $J = 181.1$ Hz), 37.66 (d, $J = 17.9$ Hz), 27.68 (d, $J = 3.4$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -121.73$ (t, $J = 46.8$ Hz). HRMS(EI): m/z $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_4\text{H}_7\text{FNOI}$: 230.9556; Found: 230.9554.

2-Fluoro-3-iodo-2-(methyl)propionamide (6a)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.36$ (br s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 3.69 (dd, $J = 27.9, 11.2$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 15.1, 11.2$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J = 21.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.4$ (d, $J = 21.8$ Hz), 95.19 (d, $J = 191.6$ Hz), 23.66 (d, $J = 24.0$ Hz), 8.48 (d, $J = 24.6$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -71.21$ – -71.64 (m). HRMS(FAB): m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ calcd for $\text{C}_4\text{H}_8\text{FNOI}$: 231.9635; Found: 231.9637.

Diethyl 2-fluoro-1-iodoethyl-1-phosphonate (5b)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.90$ – 4.55 (m, 2H), 4.29– 4.18 (m, 4H), 4.17– 3.98 (m, 1H), 1.40– 1.33 (m, 6H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 83.00$ (d, $J = 179.4$ Hz), 63.92 (dd, $J = 6.7, 2.2$ Hz), 16.36 (dd, $J = 6.1, 1.1$ Hz), 12.62 (dd, $J = 150.4, 20.1$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -126.83$ – -127.36 (m). HRMS(FAB): m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{FO}_3\text{IP}$: 310.9709; Found: 310.9713.

4-(S)-Isopropyl-3-[3-fluoro-2-(iodo)butanoyl]oxazolidin-2-one (5d)

Diastereomer a (major): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.86$ (dd, $J = 9.4, 7.3$ Hz, 1H), 5.35– 5.07 (m, 1H), 4.55– 4.49 (m, 1H), 4.36– 4.22 (m, 2H), 2.48– 2.36 (m, 1H), 1.71 (dd, $J = 24.2, 6.3$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.49$ (d, $J = 2.8$ Hz), 152.86, 89.54 (d, $J = 171.6$ Hz), 63.47, 58.33, 27.89, 21.38 (d, $J = 25.2$ Hz), 19.64 (d, $J = 22.4$ Hz), 17.97, 15.06. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -84.13$ – -84.72 (m). HRMS(FAB):

m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{10}H_{16}FNO_3I$: 344.0159; Found: 344.0164.

Diastereomer b (minor): ^1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.92 (dd, J = 10.6, 7.6 Hz, 1H), 5.00-4.74 (m, 1H), 4.48-4.23 (m, 3H), 2.43-2.32 (m, 1H), 1.47 (dd, J = 23.2, 6.1 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.42 (d, J = 8.9 Hz), 153.04, 89.28 (d, J = 174.9 Hz), 63.63, 59.08, 28.70, 24.10 (d, J = 24.6 Hz), 19.35 (d, J = 22.9 Hz), 17.99, 14.76. ^{19}F NMR (254 MHz, $CDCl_3$): δ = -92.11--93.26 (m). HRMS(FAB): m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{10}H_{16}FNO_3I$: 344.0159; Found: 344.0158.

3-4-5 含フッ素ヨウ化物の合成化学的応用

Ethyl 2-fluoromethyl-4-pentenoate (8)

第二章 2-4-3 化合物 9 の合成を参照。

Cyclohexyl 2-azido-3-(fluoro)propionate (9)

窒素雰囲気下、氷浴中、**2c** (26 mg) を含む DMF (4 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (12 mg) を加え、1 時間攪拌する。その後、水 (10 ml) を加え、AcOEt (20 ml $\times$ 2) により抽出した。無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後、ろ過、溶媒の減圧留去を行い、残渣を薄層クロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 9:1) により分離精製し、Cyclohexyl 2-azido-3-(fluoro)propionate (**9**) (11 mg、収率: 60 %) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.98-4.89 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 46.5, 3.8 Hz, 2H), 4.05 (dt, J = 25.6, 3.8 Hz, 1H), 1.91-1.72 (m, 4H), 1.58-1.25 (m, 6H). ^{13}C NMR (68 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.36 (d, J = 7.3 Hz), 82.98 (d, J = 175.5 Hz), 75.37, 61.70 (d, J = 20.1 Hz), 31.36, 25.23, 23.50. ^{19}F NMR (254 MHz, $CDCl_3$): δ = -150.88 (td, J = 46.5, 25.6 Hz). HRMS(EI): m/z $[M]^+$ calcd for $C_9H_{14}FN_3O_2$: 215.1070; Found: 215.1068.

Cyclohexyl 2-fluoro-2-propenate (10)

窒素雰囲気下、氷浴中、**3c** (28 mg) を含む CH_2Cl_2 (3 ml) 溶液にトリエチルアミン (17 mg) を加え、0.5 時間攪拌する。その後室温に戻し、さらに 3.5 時間攪拌する。1 M 塩酸溶液 (5 ml) を加え、 CH_2Cl_2 (10 ml $\times$ 2) により抽出した。無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後、ろ過、溶媒の減圧留去を行い、残渣を薄層クロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 9:1) により分離精製し、Cyclohexyl 2-fluoro-2-propenate (**10**) (12 mg、収率: 74 %) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 5.65 (dd, J = 43.5, 3.1 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 13.0, 3.1 Hz, 1H), 4.96-4.86 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 4H), 1.53-1.26 (m, 6H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 159.72 (d, J = 30.7 Hz), 153.57 (d, J = 261.6 Hz), 102.19 (d, J = 15.7 Hz), 74.57, 31.44, 25.31, 23.66. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -40.10 (dd, J = 43.5, 13.0 Hz).

参考文献

- [1] Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872.
- [2] Shimizu, M.; Okamura, M.; Fujisawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2596.
- [3] Rozen, S.; Brand, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 222.
- [4] Barluenga, J.; Campos, P. J.; Gonzalez, J. M.; Suarez, J. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2234.
- [5] Kobayashi, S.; Sawaguchi, M.; Ayuba, S.; Fukuhara, T.; Hara, S. *Synlett* **2001**, 1928.
- [6] Suga, S.; Shimizu, I.; Ashikari, Y.; Mizuno, Y.; Maruyama, T.; Yoshida, J. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1008.
- [7] Rozen, S.; Lerman, O. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 239.
- [8] Fuchigami, T.; Sano, M. *J. Electroanal. Chem.* **1996**, *414*, 81.
- [9] Miller, L. L.; Kujawa, E. P.; Campbell, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2821.
- [10] Kan, T.; Fujiwara, A.; Kobayashi, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6267.
- [11] Sakaguchi, H.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1635.
- [12] Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.

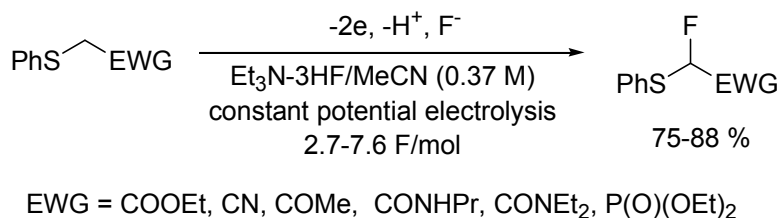
第四章

α -スルホニルスルフィド類の電解モノフッ素化

および合成化学的応用

4-1 緒言

第二章、第三章において、オレフィンおよびフッ化物イオン存在下、電解酸化によりカチオン種を発生させることで、炭素-炭素二重結合に対してフッ素とカチオン種を同時に付加させる手法を展開してきた。フッ素とともに導入するカチオン種を更なる分子変換の活性基とすることで、これらがフッ素の導入法の一つとして有用であることを示した。一方序論でも触れたが、電解酸化によるフッ素化には炭素上の水素をフッ素に置換する反応があり、むしろこの陽極置換反応が一般的な形式といえる。しかしながら、一言に水素をフッ素に置き換えるといっても、単純な炭素-水素結合を電解酸化で活性化することは難しく、通常は電子補助基を隣接位に付けて電子移動反応の進行を速やかにする必要がある。またさらに、同じく隣接位に電子吸引基を導入して一電子移動により生じたラジカルカチオンからの α -水素の脱離を促すことも効率の向上には重要となる。電子補助基にはアリール基やヘテロ原子などが用いられ、その中で反応性に優れていることから硫黄原子を有する化合物、すなわちスルフィドで多くの研究が当研究室で行われている。効率的に電解フッ素化を行うにあたり、スルフィドとの組み合わせで用いる電子吸引基には、エステル、アミド、ケトン、ニトリル、ホスホン酸エステルなどを用いることが可能である (Scheme 4-1) [1]。

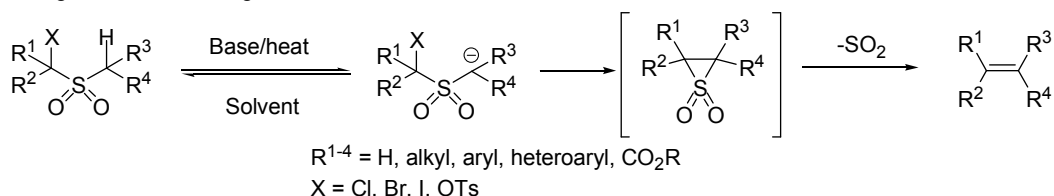


Scheme 4-1

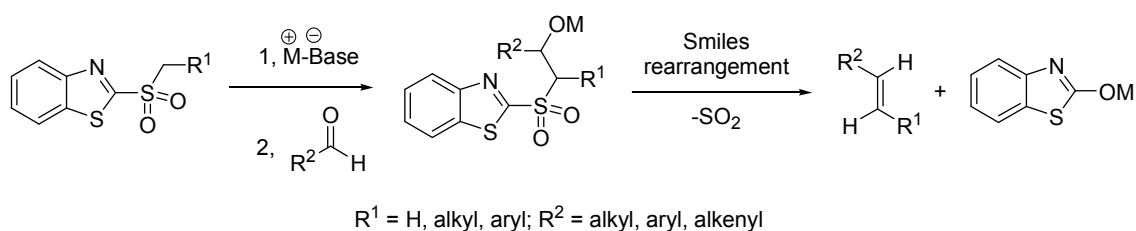
電子吸引基の一つであるスルホニル基 (-SO₂R) は置換基を選択することで多彩な変換が可能である。例えば、ラジカルやアニオンとしての脱離[2]、

Julia-Lythgoe olefination や Ramberg-Bäcklund rearrangement などへの利用である (Scheme 4-2)。

Ramberg-backlund rearrangement

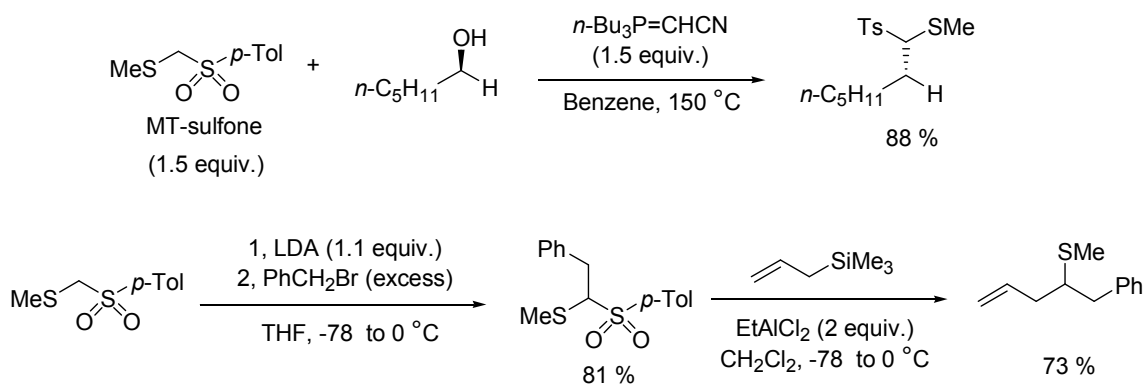


Modified Julia olefination



Scheme 4-2

また、 α -スルホニルスルフィド類はスルホニル基を活性基とするだけではなくチオ基も利用できるため、合成化学的応用は幅広いと考えられる。 α -スルホニルスルフィド類の一種であるメチルチオメチル *p*-トリルスルホン (MT-スルホン) ではすでに多彩な分子変換が成されており、その有用性が示されている[3]。反応例を Scheme 4-3 に示す。



Scheme 4-3

構造的には電子補助基と電子吸引基を併せ持ち、さらに合成化学的応用、特に含フッ素ビルディングブロックとしての応用が期待できるにもかかわらず、これまでに α -スルホニルスルフィド類への電解フッ素化の適用は成されていない

い。そこで本章では、 α -スルホニルスルフィド類への電解フッ素化と得られるフッ素化体の応用について併せて検討した。

4-2 結果と考察

4-2-1 メチルチオメチル *p*-トリルスルホンを用いた電解フッ素化の検討

メチルチオメチル *p*-トリルスルホン (**1a**) について、電解フッ素化を行うまえに CV 測定により酸化電位（分解電位）を測定した。その結果、**1a** の酸化電位は 1.88 V (vs. SCE) とかなり高いことが分かった。酸化はスルフィドの硫黄から起こると考えられが、メチル基からの電子供与がさほど強くないことに加え、スルホニル基が電子を強く引く付けるため酸化電位が高くなったものと考えられる。

次に **1a** の電解フッ素化について支持塩と溶媒の検討を行った。無隔膜セル、白金電極、室温、開放系、電流密度、支持塩濃度などについてはこれまでの電解フッ素化の報告例をもとにして条件を一定にした。結果を Table 4-1 に示す。

Table 4-1 Electrochemical Fluorination of Methylthiomethyl *p*-Tolylsulfone (**1a**)

Entry	Solvent	Supporting electrolyte	Charge passed (F/mol)	Yield of 2a (%) ^a
1	CH ₃ CN	Et ₃ N-3HF (0.37M)	3	55
2		Et ₄ NF-4HF (0.15M)	4	64
3	CH ₂ Cl ₂	Et ₄ NF-4HF	2	0
4	DME ^b	Et ₄ NF-4HF	2	66(58)
5		Et ₃ N-3HF	2	23

^a Determined by ¹⁹F NMR. Isolated yield is shown in parentheses.

^b Dimethoxyethane.

エントリー1 では溶媒にアセトニトリル (CH₃CN)、支持塩に Et₃N-3HF を用いて反応を行った。通電は 3 F/mol まで行い、望みのモノフッ素化体 **2a** は収率 55 % で得られたが、このとき原料はまだ残っていた。同じ条件で 4 F/mol まで通電を行っても原料は残存しており、**2a** の収率はほとんど変化しなかった。これは、**1a** の酸化電位が高いために **1a** の量が多い反応初期では基質が酸化され

ていくが、残り少なくなってくると $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ の酸化が優先して **1a** の消費が滞るためと考えられる。エントリー2 ではより耐酸化性に優れた支持塩である $\text{Et}_4\text{NF}\cdot 4\text{HF}$ を用いて反応を行ったところ、原料は 4 F/mol で消費し **2a** の収率は 64 %に上昇した。また、 $\text{Et}_4\text{NF}\cdot 4\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$ 電解溶液系は耐酸化性に優れており[4]、原料が完全に消費するまでに過剰な通電を要したが、**2a** の再酸化によるジフッ素化体の生成は確認されなかった。**2a** の酸化電位を測定したところ 2.30 V (vs. SCE)以上と、フッ素の電子吸引効果のため **1a** より大きく上昇しており、このため再酸化が抑制されたといえる。エントリー3 では溶媒にジクロロメタン (CH_2Cl_2)、支持塩に $\text{Et}_4\text{NF}\cdot 4\text{HF}$ を用いて 2 F/mol まで通電を行ったが、通電と同時に不溶性の固体が析出してフッ素化体の生成は見られなかった。エントリー4 では 1,2-ジメトキシエタン (DME)、支持塩に $\text{Et}_4\text{NF}\cdot 4\text{HF}$ を用いて反応を行ったところ、理論通電量 2 F/mol で原料はほぼ消費して **2a** が 66 %の収率で得られた。僅かであるが CH_3CN 中に比べ収率が高く、DME の溶媒効果によりフッ素の求核性を高められることが影響していると思われる。また、この条件で通電量を 4 F/mol まで増加させた場合にも生成物の再酸化によるジフッ素化体の生成は確認されなかった。エントリー5 では DME と $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ との組み合わせも試したが、理論通電量までの通電では原料が残存し、収率もエントリー4 に比べ低下した。そのため、本反応には $\text{Et}_4\text{NF}\cdot 4\text{HF}/\text{DME}$ 電解溶液系が最適であると考えられる。またすべての条件において、一部が酸化により分解したと思われる、複数の副生成物が生じていることを TLC および GC-Mass にて確認した。

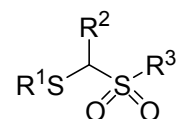
4-2-2 α -スルホニルスルフィド類の酸化電位測定と電解フッ素化

様々な置換基を有する α -スルホニルスルフィド類の合成を行い、その酸化電位（分解電位）の測定を行った。比較のため **1a** と **2a** の酸化電位を含めて結果を Table 4-2 にまとめて示す。

1a から誘導される α -メチルチオエチル *p*-トリルスルホン (**1b**) と α -クロロ- α -メチルチオメチル *p*-トリルスルホン (**1c**) では酸化電位が変化しており、置換基の電子供与と電子吸引の効果といえるが、いずれにしても酸化電位が高いといえる。一方、*p*-トリルチオメチル メチルスルホン (**1d**) のような化合物では酸化電位が比較的低いことが分かった。スルフィドの硫黄が酸化された際、芳香環を有することでラジカルカチオンを共鳴安定化するため、より酸化されやすくなったものと思われる。また、スルホニル基がメチル基で置換されることで電子吸引性が弱まった効果も重なっている。フェニルチオメチル フェニルスルホン (**1e**) では酸化電位は 1.45 V (vs. SCE) となったが、一方でフェニルチオ基を二つ持つ α,α -ジフェニルチオメチル フェニルスルホン (**1f**) の酸化電位

は 1.47 V (vs. SCE) とほとんど変化しないことが分かった。また、2-ピリジルチオメチル フェニルスルホン (1i) のようにスルフィドに電子吸引性のピリジル基を有するものは酸化電位が高くなり、一方 2-ベンゾチアゾリルチオメチルフェニルスルホン (1j) では酸化電位が低くなることも分かった。

Table 4-2 Oxidation Potentials (E_d^{ox}) of Various α -Sulfonyl Sulfides^a



Compound	R ¹	R ²	R ³	E_d^{ox} (vs. SCE)
1a	Me	H	<i>p</i> -Tol	1.88
2a	Me	F	<i>p</i> -Tol	>2.30
1b	Me	Me	<i>p</i> -Tol	1.84
1c	Me	Cl	<i>p</i> -Tol	2.06
1d	<i>p</i> -Tol	H	Me	1.15
1e	Ph	H	Ph	1.45
1f	Ph	SPh	Ph	1.47
1g	<i>p</i> -Tol	H	Ph	1.54
1h	<i>p</i> -Tol	Me	Ph	1.51
1i	2-Py	H	Ph	1.80
1j	2-Benzothiazolyl	H	Ph	1.25
1k	Ph	H	2-Benzothiazolyl	1.68

^a 5 mM of sulfide in 0.1 M NaClO₄/MeCN, Pt electrode (0.5 × 0.5 cm²), Sweep rate: 100 mV/S.

次にこれらの化合物を用いて、Et₄NF-4HF/DME 電解溶液系において電解フッ素化を行った。1a の結果とまとめて Table 4-3 に示す。無隔膜セル、白金電極、室温、開放系、電流密度、支持塩濃度などの条件については Table 4-1 のエントリー 4 と同様である。

Table 4-3 Electrochemical Fluorination of Various α -Sulfonyl Sulfides

$\text{R}^1\text{S}-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{SO}_2\text{R}^3 \xrightarrow[-2e^-, -\text{H}^+, \text{F}^-]{\text{Undivided cell, Et}_4\text{NF-4HF/DME, Pt-Pt, rt, 10 mA/cm}^2} \text{R}^1\text{S}-\text{CF}(\text{R}^2)-\text{SO}_2\text{R}^3$

1a-k (1 mmol) **2a-k**

Entry	Compound	R ¹	R ²	R ³	Product	Charge passed (F/mol)	Yield (%) ^a
1	1a	Me	H	p-Tol	2a	2	58
2	1b	Me	Me	p-Tol	2b	2	42 ^b
3	1c	Me	Cl	p-Tol	2c	2	12 ^c
4	1d	p-Tol	H	Me	2d	2	44
5	1e	Ph	H	Ph	2e	2	52
6	1f	Ph	SPh	Ph	2f	2	51
7	1g	p-Tol	H	Ph	2g	2	52
8	1h	p-Tol	Me	Ph	2h	2	45
9	1i	2-Py	H	Ph	2i	4	55
10	1j	2-Benzothiazolyl	H	Ph	2j	4	4 ^d
11	1k	Ph	H	2-Benzothiazolyl	2k	6	1 ^e

a Isolated yields.

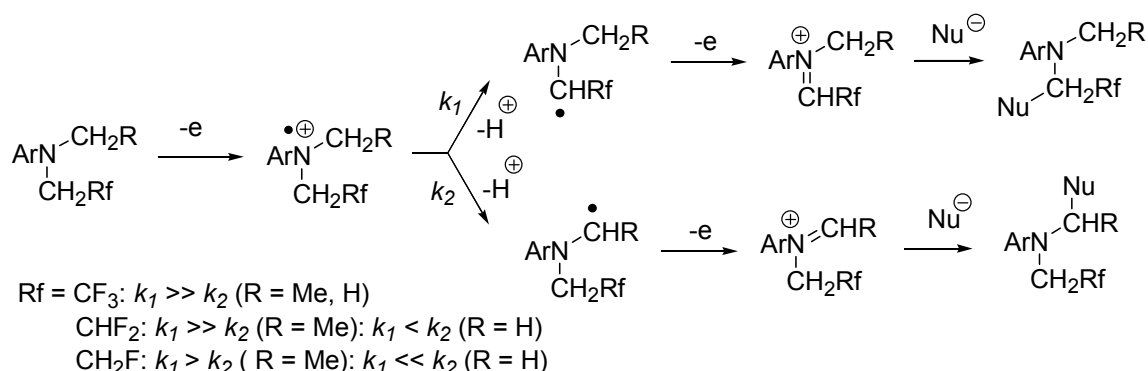
b α -(Fluoromethylthio)ethyl *p*-tolyl sulfone; *p*-TolSO₂CHMeSCH₂F (**3**) was formed in 26 % yield.

c Starting material (65 %) was recovered.

d Unidentified by-products were formed.

e Benzothiazole and starting material were detected in 42 % and 10 %, respectively.

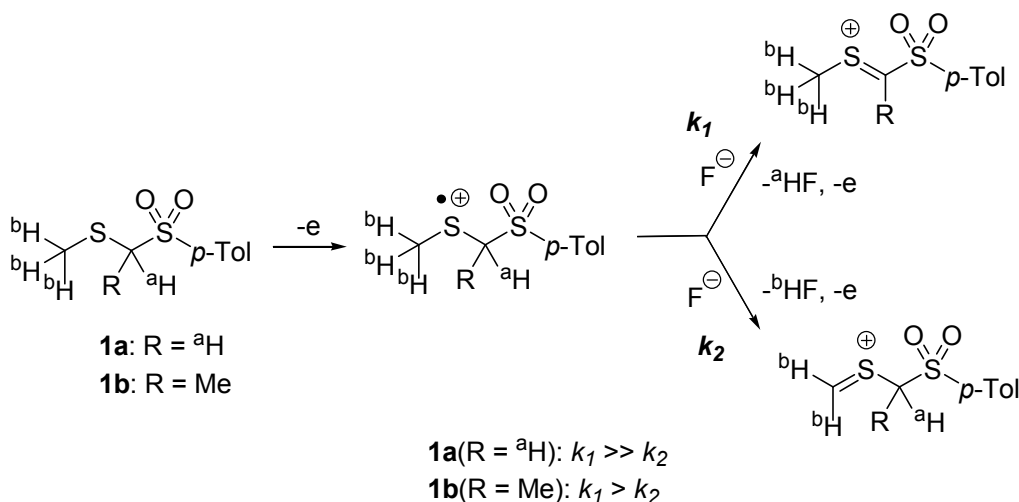
エントリー 2 の **1b** では **1a** と酸化電位がほとんど変わらないこともあり、反応自体は速やかに進行し、期待した生成物 **2b** が 42 % で得られた。しかしこのとき副生成物として α -(フルオロメチルチオ)エチル *p*-トリルスルホン (**3**) が収率 26 % で得られた。アミンの α 位における陽極置換反応の位置選択性は速度論的酸性度により支配されることが知られている[5] (Scheme 4-4)。



Scheme 4-4

Scheme 4-4 に示すように $R = H$ 、 $R_f = CHF_2$ の場合には R_f 基が電子吸引性であるにもかかわらず $N-CH_3$ 側でメトキシ化がかなりの割合で起こることが示されている。

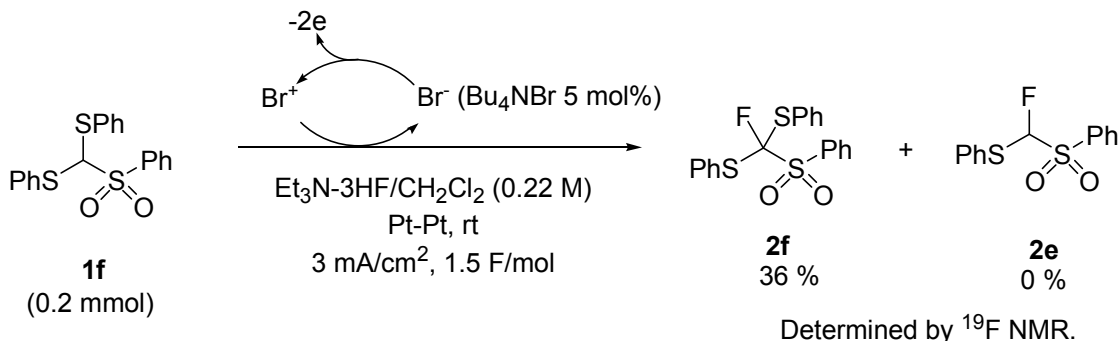
スルフィドである **1b** においても似たような位置選択性が発現している。これは酸化されたラジカルカチオンから α 位のプロトン ($^aH^+$) が脱離する際に、 α 位に電子供与効果のあるメチル基があることでその速度が遅くなり、メチルチオ基のプロトン ($^bH^+$) の脱離が併発したものと考えられる (Scheme 4-5)。



Scheme 4-5

エントリー3の**1c**では、理論通電量の通電でモノフッ素化体**2c**が12%得られたが、同時に原料も65%回収された。同じ条件で3 F/molの通電も行ったが、**2c**の収率、**1c**の転化率はほとんど変化しなかった。これは、もともと**1c**の酸化電位が高いため、反応がある程度進み原料の濃度が希薄になるにつれ酸化がさらに難しくなるからであると考えられる。化合物**1d**、**1e**、 p -トリルチオメチルフェニルスルホン(**1g**)、 α -(p -トリルチオ)エチルフェニルスルホン(**1h**)では原料消費も速やかであり、それぞれ中程度の収率で対応するモノフッ素化体を得ることができた。またエントリー6で**1f**のようなジチオアセタールにおいても反応は速やかに進行し、モノフッ素化体**2f**が中程度の収率で得られた。これまで当研究室で行ってきたジチオアセタール類の電解フッ素化では脱硫フッ素化の進行が報告されている[6]。**1f**の場合には、 α 位にスルホニル基があるために**1f**のラジカルカチオンからのプロトンの脱離が促進され、水素とフッ素との置換が優先したものと解釈できる。また、ジチオアセタールの脱硫フッ素化においては臭素メディエーターが効率的に機能することも当研究室では見出されている[6(b)]。そこで、**1f**の電解に臭素メディエーターを用いた脱硫フッ素化

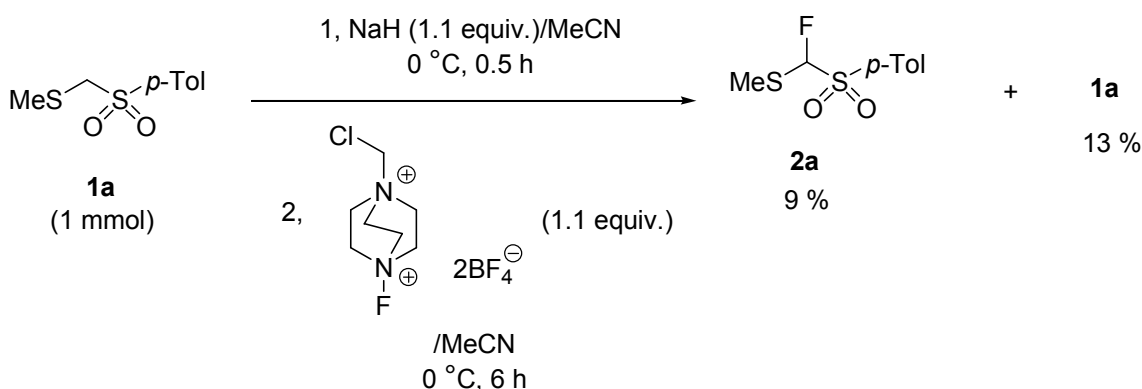
の検討をしたが、脱硫フッ素化は起こらず水素とフッ素との置換のみが観測された (Scheme 4-6)。



Scheme 4-6

エントリー9のピリジル基を持つ **1i** では理論通電量の2倍の4 F/molの通電を要したが、フッ素化体 **2i** は55%の収率で得られた。中性条件下でのCV測定では **1a** より低い電位が観測されたが、実際の電解条件では溶液は酸性であり、ピリジル基がプロトンーションを受け、スルフィドの硫黄原子が酸化を受けにくくなったものと考えられる。**1j** とフェニルチオメチル 2-ベンゾチアゾリルスルホン (**1k**) のベンゾチアゾール部位を持つ化合物では、ともに電解酸化により複雑な分解が起り、所望のフッ素化体は僅かに得られたのみであった。また、すべての化合物において酸化により分解したと思われる副生成物が見られた。従って収率が中程度にとどまってしまった理由は酸化分解との競合のためであると考えられる。

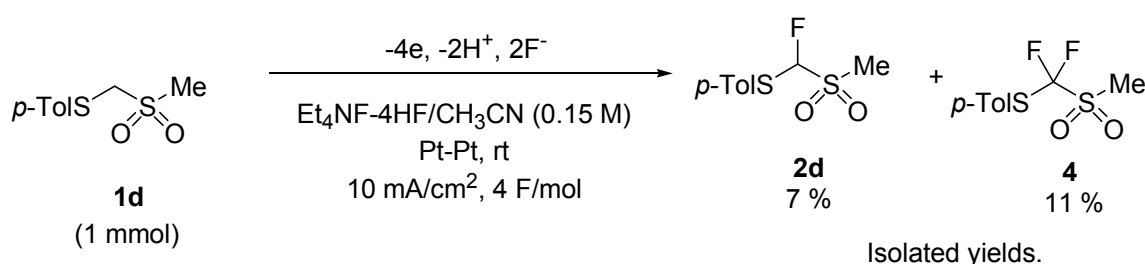
次に **1a** のフッ素化において電解法ではなく求電子フッ素化剤を用いて比較を行った (Scheme 4-7)。



Scheme 4-7

フッ素化剤は一般的に利用される Selectfluor を用いたが、フッ素化剤としてだけではなく酸化剤としても作用したと思われる、反応系が複雑になり GC-Mass で多数の副生成物が観られた。得られたフッ素化体 **2a** も 9 % であり、電解法の優位性が示された。

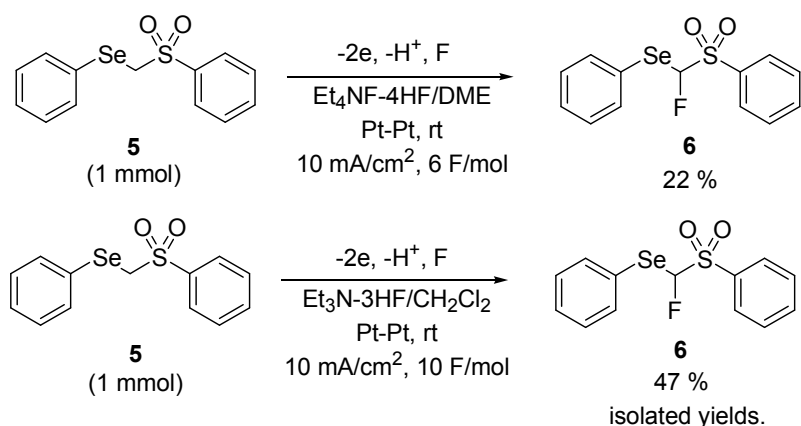
1d の酸化電位が他の化合物に比べ低かったことから、そのモノフッ素化体 **2d** の酸化電位を測定したところ、1.44 V (vs. SCE) であった。これは **1a** よりも低い酸化電位であり、**2d** の酸化も可能であると考えられる。そこで、**1d** を耐酸化性に優れた Et₄NF-4HF/CH₃CN 電解溶液系を用いて一段階でのジフッ素化を試みた (Scheme 4-8)。



Scheme 4-8

予想したように **2d** の酸化は進行してジフッ素化体 **4** が得られたが、その収率は 11 %にとどまった。また、**2d** も 7 %得られたが、二種のフッ素化体を合計しても収率は 18 %であり、かなり効率が悪いといえる。ジフッ素化には多段階の酸化過程を必要とするため、 α -スルホニルスルフィド類のように酸化による分解が併発しやすい基質には不向きであるといえる。

また、比較としてフェニルセレネニルメチル フェニルスルホン (**5**) を合成しその電解フッ素化を行った。スルフィドで効率的に反応が可能であった Et₄NF-4HF/DME 電解溶液系を用いたところ、原料消費までに 6 F/mol の通電を要したが、収率は 22 %で期待したフッ素化体 **6** が得られた。さらに条件を検討したところ、Et₃N-3HF/CH₂Cl₂ 電解溶液中で 10 F/mol の通電を行うことで、生成物 **6** が収率 47 %で得られた (Scheme 4-9)。



Scheme 4-9

スルフィドに比べると電流効率は悪いが収率は遜色なく、十分に電解フッ素化が可能であることが示された。セレニドとスルフィドでは合成化学的応用の余地も変わってくるため、**6**のような化合物はスルフィドと異なった含フッ素ビルディングブロックとしての活用も期待できる。

4-2-3 α -フルオロ- α -スルホニルスルフィド類の合成化学的応用

α -フルオロ- α,α -ジスルホン類の一つである α -フルオロ(ビスフェニルスルホニル)メタン (**7e**) はフルオロメチル基の前駆体として有用であることが報告されている[7]。そこでまず、電解で得られた α -フルオロ- α -スルホニルスルフィド類を用いて、酸化によるジスルホンへの誘導を試みた。基質は **2a**、**2e**、**2g**、**2i** を用いて、室温、 CH_2Cl_2 溶媒中において *m*-CPBA による酸化を行った。結果を Table 4-4 に示す。

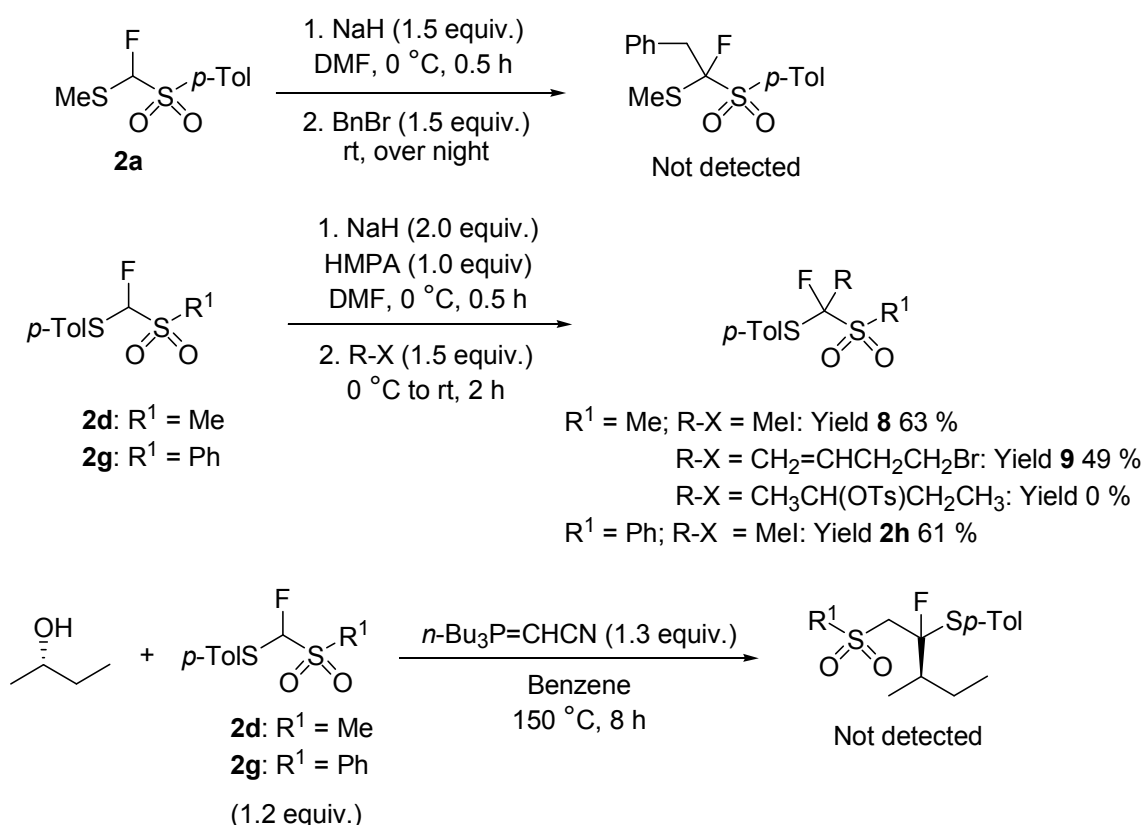
Table 4-4 Oxidation of α -Fluoro- α -Sulfonyl Sulfides

Entry	Compound	R ¹	R ²	Product	Yield (%) ^a
1	2a	Me	<i>p</i> -Tol	7a	90
2	2e	Ph	Ph	7e	85
3	2g	<i>p</i> -Tol	Ph	7g	quant.
4	2i	2-Py	Ph	7i	30

^a Isolated yields.

2a、**2e**、**2g** からは良好な収率で対応するジスルホン類が得られることが分かった。しかし、ピリジル基を持つ **2i** では N-オキサイドへの酸化などの副反応が併起したものと思われ、**7i** の収率は 30 % に留まった。従って、酸化部位を複数持つような基質でなければジスルホン類への誘導は容易であるといえる。

次に **2a** の α 位での置換反応を試みた。MeONa、LDA、*n*-BuLi、NaH などの塩基と MeI、BnBr のアルキル化剤との組み合わせを用いたが、いずれも期待する生成物は得られず、**2a** の分解 (^{19}F NMR にて確認) もしくは原料回収のみを観測した。一方、**2d** および **2g** では求電子剤に制限があるものの α 位での置換反応が可能であった (Scheme 4-10)。また、**1a** での報告例[3]を基にして光延反応を試みたが期待する生成物は得られなかった。これらの結果から、フッ素を持たない **1a** とフッ素を有する **2a**、**2d**、**2g** では対応するアニオンとなったときの安定性が異なるものと思われる。すなわちフッ素とカルボアニオンの反発によりフッ素の脱離が促されているものと考えられる。

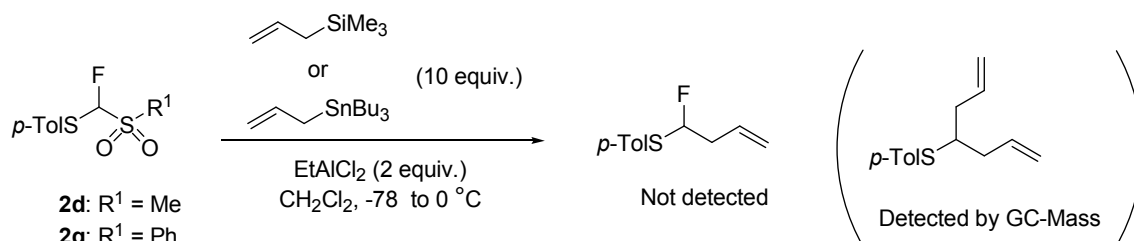


Scheme 4-10

フッ素を持たない **1a** では α 位への様々な置換が可能であることと比較すると α -フッ素化体では置換反応が制限されることが分かった。しかしながら **1b** や **1h** の電解フッ素化が可能であることから、置換の順序を変えることで合成でき

る化合物に幅を持たせることは可能であると考えられる。

つぎに、**2a** と **2d** を用いてスルホニル基のルイス酸を用いる置換反応を試みたが反応は思うように進行せず、フッ素の脱離 (^{19}F NMR にてフッ素が消失することを確認) が観測された (Scheme 4-11)。

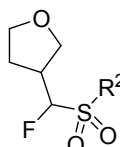
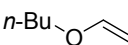
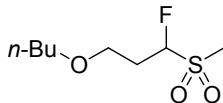
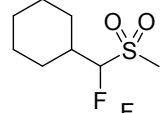
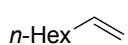
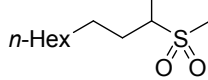
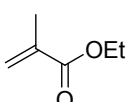
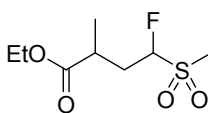


Scheme 4-11

次に光反応によるチオ基の炭素－硫黄結合の均等開裂と、発生したラジカルによる炭素－炭素結合形成反応を試みた。**2a**、**2d**、**2g** を用い、 CH_2Cl_2 を溶媒として、オレフィン存在下、低圧水銀灯による光照射を行った。結果を Table 4-5 にまとめて示す。

最初に、オレフィンに 2,3-ジヒドロフランを用いて **2a**、**2d**、**2g** それぞれの反応性を検討した。エントリー 1 と 3 より、**2a** と **2g** では反応がほとんど進行しないことが分かった。光の吸収が芳香環に依存しているため、**2a** ではスルホニル基側しか吸収が起こらず、**2g** ではチオ基とスルホニル基の両方で光の吸収が起こるために、チオ基の炭素－硫黄結合の均等開裂が思うように進行しなかったのではないかとと思われる。また、いずれの場合も原料はほとんど回収されず、煩雑な生成物のみが得られた。これらに対しエントリー 2 の **2d** では比較的良好に反応が進行し、生成物 **10** が 1 : 1 のジアステレオマー混合物として得られた。そこでエントリー 4～6 では、オレフィンとして *n*-ブチルビニルエーテル、シクロヘキセン、1-オクテンを用いたところ、同様に比較的良好な収率で付加体を得られた。しかし、エントリー 7 で用いたメタクリル酸エチルでは望みの生成物は得られなかった。これは発生するラジカルが、分子内にフッ素およびスルホニル基を有し、求電子的性質を持っているためであるといえる。

Table 4-5 Photochemical Desulfurization Followed by Addition Reaction onto Olefins

$ \begin{array}{c} \text{R}^1\text{S}-\text{CH}(\text{F})-\text{SO}_2\text{R}^2 \\ \text{2a: R}^1 = \text{Me; R}^2 = p\text{-Tol} \\ \text{2d: R}^1 = p\text{-Tol; R}^2 = \text{Me} \\ \text{2g: R}^1 = p\text{-Tol; R}^2 = \text{Ph} \\ (0.1 \text{ mmol}) \end{array} + \text{Olefin} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}]{h\nu (\lambda > 200 \text{ nm})} \text{Product} $					
(20 equiv.)					
Entry	Substrate	Olefin	Reaction time (min)	Product	Yield (%) ^a
1	2a		120		0
2	2d		60	$\text{R}^2 = \text{Me}$	10 68(62)
3	2g		60	$\text{R}^2 = \text{Ph}$	0
4	2d		70		11 57(43)
5	2d		70		12 62(58)
6	2d		70		13 68(49)
7	2d		70		0

^a Determined by ¹⁹F NMR. Isolated yields are shown in parentheses.

4-3 結論

Et₄NF-4HF/DME 電解溶液系を用いることで α -スルホニルスルフィド類の電解モノフッ素化を行うことに成功した。電解酸化による分解が併起するため収率は中程度であるが、NaH/selectfluor を用いるフッ素化に比べると収率は良好であり、電解法の優位性を示すことができた。一方、比較としてセレニドについても電解モノフッ素化を行い、Et₃N-3HF/CH₂Cl₂ 電解溶液系を用いることでスルフィドと同等の収率でモノフッ素化体を得ることに成功した。本論文では含フ

ッ素セレニドの合成化学的応用を行わなかったが、スルフィドとは異なった反応性が期待できることからその応用は興味深いといえる。また、電解モノフッ素化で得られた α -フルオロ- α -スルホニルスルフィド類は置換基により反応性に差があるが、スルフィドの酸化によるジスルホンへの誘導、光反応によるチオ基のラジカル置換反応などに応用できることを示した。

4-4 実験項

4-4-1 CV 測定

CV 測定は室温、静置下、開放系条件にて行った。作用極に白金板 ($0.5 \times 0.5 \text{ cm}^2$)、対極に白金板 ($2 \times 2 \text{ cm}^2$)、基質濃度 5 mM、電解溶液には $\text{NaClO}_4/\text{CH}_3\text{CN}$ (0.1 M) 10 ml、参照電極に SCE、掃引速度 100 mV/s を用いた。なお、酸化電位はピーク電位ではなく分解電位にて示している。

4-4-2 原料合成

1b および 1c

文献[8]、[9]に従い合成した。

1d、1e、1g

それぞれ対応する基質から下記の 1f と同様の方法にて合成を行った。尚、1e は 1f の合成の際に副生したものを分離生成することで得た。また、これらは既知化合物であるためスペクトル等は省略する。

α, α -Di(phenylthio)methyl phenyl sulfone (1f)

メチルフェニルスルホン (1.58 g) を含む脱水 THF 溶液 40 ml に対して、 -78°C 、窒素雰囲気下で *n*-BuLi (1.6 M hexane solution) 6.25 ml を滴下する。滴下後 10 分間、 -78°C で攪拌し、そこにジフェニルジスルフィド (1.08 g) を含む脱水 THF 溶液 10 ml を 5 分間かけて滴下する。3 時間そのままの温度で攪拌した後、反応溶液を 1 M 塩酸水溶液 30 ml に加え、AcOEt (50 ml $\times$ 2) で抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過を行った後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 6:1) により分離精製することで α, α -Di(phenylthio)methyl phenyl sulfone (1f) (0.93 g、収率 : 50 %) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 8.00-7.96 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.56-7.50

(m, 2H), 7.40-7.23 (m, 10H) 5.12 (s, 1H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 136.70, 134.05, 134.02, 131.74, 129.90, 129.16, 129.08, 128.75, 80.78. HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_3$: 372.0312; Found: 372.0314.

Phenyl 1-(*p*-tolylthio)ethyl sulfone (1h)

窒素雰囲気、氷浴下、**1g** (0.50 g) を含む脱水 DMF 溶液 20 ml に対して、NaH (0.09 g : 60 % in liquid paraffin) を加え、30 分攪拌する。そこにヨードメタン (0.63 g) 滴下した後、そのまま徐々に室温まで戻す。さらに 80 °C まで昇温し 2.5 時間攪拌した後、溶液を 1 M HCl 10 ml に加え、AcOEt (30 ml × 2) で抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過を行った後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 7:1) により分離精製することで Phenyl 1-(*p*-tolylthio)ethyl sulfone (**1h**) (0.41 g、収率 : 78 %) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.92-7.89 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29, 1.61 (d, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 138.71, 136.35, 133.72, 133.60, 129.53, 129.32, 128.65, 127.80, 67.43, 21.10, 15.82.

Phenyl 2-pyridylthiomethyl sulfone (1i)

窒素雰囲気、氷浴下、2-メルカプトピリジン (0.61 g) を含む脱水 CH_3CN 溶液 10 ml に、NaH (0.20 g : 60 % in liquid paraffin) を含む脱水 CH_3CN 溶液 10 ml を加える。氷浴下で 30 分攪拌した後、クロロメチルフェニルスルホン (0.87 g) を含む脱水 CH_3CN 溶液 10 ml を加え、5 時間の加熱還流を行う。反応後、溶液を蒸留水 30 ml に加え、AcOEt (30 ml × 2) で抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過を行った後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 4:1) により分離精製することで Phenyl 2-Pyridylthiomethyl Sulfone (**1i**) (0.87 g、収率 : 71 %) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 8.20-8.18 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 4H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 4.99 (s, 2H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 152.78, 148.80, 137.37, 136.22, 133.50, 128.94, 128.31, 122.12, 120.44, 52.39. HRMS(FAB): m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}_2$: 266.0309; Found: 266.0313.

2-Benzothiazolyl phenylthiomethyl sulfone (1j)

窒素雰囲気、氷浴下、ジイソプロピルアミン (0.35 g) を含む脱水 THF 溶液 10

mlに対して、*n*-BuLi (1.6 M hexane solution) 2.1 mlを滴下する。30分間氷浴下攪拌した後、-78 °Cまで冷却し、2-ベンゾチアゾリル メチルスルホン (0.64 g) を含む脱水THF溶液10 mlを滴下する。-78 °Cで30分間攪拌した後、ジフェニルジスルフィド (0.66 g) を含む脱水THF溶液10 mlを加え、そのまま徐々に室温まで戻す。室温でさらに1時間攪拌した後、溶液を蒸留水30 mlに加え、AcOEt (30 ml × 2) で抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過を行った後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 4:1) により分離精製することで2-Benzothiazolyl phenylthiomethyl sulfone (**1j**) (0.32 g、収率 : 34 %) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.97-7.93 (m, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.42-7.26 (m, 5H), 5.03 (s, 2H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 161.34, 151.73, 136.90, 135.38, 133.85, 129.13, 128.61, 126.13, 124.79, 121.69, 120.98, 54.98. HRMS(EI): *m/z* [M⁺] calcd for C₁₄H₁₁NO₂S₃: 320.9952; Found: 320.9952.

2-Benzothiazolylthiomethyl phenyl sulfone (**1k**)

2-メルカプトベンゾチアゾール (0.56 g) を用いて **1i** と同様の方法にて合成を行い、2-Benzothiazolylthiomethyl phenyl sulfone (**1k**) (0.32 g、収率 : 30 %) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 8.10-8.07 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 3H), 4.77 (s, 2H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 152.44, 137.05, 132.08, 131.61, 128.96, 128.43, 127.92, 127.43, 125.39, 124.65, 122.06, 58.67. HRMS(FAB): *m/z* [M+H⁺] calcd for C₁₄H₁₂NO₂S₃: 322.0030; Found: 322.0032.

Phenyl phenylselenenylmethyl sulfone (**5**)

メチルフェニルスルホン (3.14 g) を含む脱水THF 溶液 30 mlに対して、-78 °C、窒素雰囲気下で *n*-BuLi (1.6 M hexane solution) 12.1 ml を滴下する。滴下後 10 分間、-78 °C で攪拌し、そこにジフェニルジセレニド (3.11 g) を含む脱水 THF 溶液 20 ml を 10 分間かけて滴下する。そのまま徐々に室温まで戻し、さらに 2 時間室温で攪拌した後、反応溶液を蒸留水 50 ml に加え、AcOEt (50 ml × 2) で抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過を行った後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 4:1) により分離精製することで Phenyl phenylselenenylmethyl sulfone (**5**) (1.11 g、収率 : 36 %) を得た。

文献[8]と一致した。

4-4-3 電解フッ素化反応

陽極および陰極には白金板 (2 × 2 cm²) を使用した。電解条件は、無隔膜 (一室型) セルを用いて Et₄NF-4HF/DME (0.15 M) 10 ml に対して、スルフィド 1.0 mmol を加え、室温、開放系、定電流法 (40 mA) により電解を行った。反応追跡には TLC を用いて原料消費まで通電を行い、反応後は溶媒に CHCl₃ を用いてシリカゲルを充填したショートカラムを通すことで支持塩を取り除いた。その後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 10:1 – 5:1)、薄層クロマトグラフィーまたは HPLC (eluent: CH₃CN) により分離した。また、その他の条件は本文および反応式中に示したものをを用いている。

***α*-Fluoro-*α*-methylthiomethyl *p*-tolyl sulfone (2a)**

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.99 (d, *J* = 47.6 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 145.98, 132.23, 129.84, 129.41, 106.12 (d, *J* = 262.7 Hz), 21.79, 12.45 (d, *J* = 2.2 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -82.04 (d, *J* = 47.6 Hz). HRMS(FAB): *m/z* [M+Na⁺] calcd for C₉H₁₁FO₂S₂Na: 257.0082; Found: 257.0086.

***α*-Fluoro-*α*-methylthioethyl *p*-tolyl sulfone (2b)**

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 19.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 145.63, 130.94, 130.26 (d, *J* = 1.1 Hz), 129.59, 112.88 (d, *J* = 261.0 Hz), 22.51 (d, *J* = 20.1 Hz), 21.73, 12.87 (d, *J* = 5.6 Hz). ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -56.88 (q, *J* = 19.6 Hz). HRMS(FAB): *m/z* [M+Na⁺] calcd for C₁₀H₁₃FO₂S₂Na: 271.0239; Found: 271.0247.

***α*-(Fluoromethylthio)ethyl *p*-tolyl sulfone (3)**

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.84 (dd, *J* = 54.4, 10.6 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 54.4, 10.6 Hz, 1H), 4.20 (qd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 145.27, 132.29, 129.68, 129.61, 85.43 (d, *J* = 216.3 Hz), 61.33 (d, *J* = 2.2 Hz), 21.75, 16.15. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -111.65 (t, *J* = 54.4 Hz). HRMS(FAB): *m/z* [M+Na⁺] calcd for C₁₀H₁₃FO₂S₂Na: 271.0239; Found:

271.0241.

α -Chloro- α -fluoro- α -methylthiomethyl *p*-tolyl sulfone (2c)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 146.73, 131.25 (d, J = 1.1 Hz), 129.68, 128.94, 122.31 (d, J = 322.5 Hz), 21.94, 15.84 (d, J = 3.4 Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -15.78 (s). HRMS(FAB): m/z [$\text{M}+\text{Na}^+$] calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClFO}_2\text{S}_2\text{Na}$: 290.9692; Found: 290.9689.

α -Fluoro- α -(*p*-tolylthio)methyl methyl sulfone (2d)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 51.1 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 140.53, 134.54, 134.52, 130.38, 110.26 (d, J = 262.7 Hz), 37.48, 21.37. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -71.74 (d, J = 51.1 Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FO}_2\text{S}_2$: 234.0184; Found: 234.0185.

α -Fluoro- α -phenylthiomethyl phenyl sulfone (2e)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 8.01-7.98 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 3H), 6.20 (d, J = 50.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 136.74 (d, J = 1.7 Hz), 134.86, 133.94, 133.91, 129.83 (d, J = 1.1 Hz), 129.68, 129.52, 129.20, 110.66 (d, J = 264.9 Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -69.06 (d, J = 50.9 Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_2\text{S}_2$: 282.0184; Found: 282.0179.

α -Fluoro- α , α -di(phenylthio)methyl phenyl sulfone (2f)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.96-7.93 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.42-7.24 (m, 10H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 136.70 (d, J = 1.1 Hz), 134.59, 134.49, 130.82 (d, J = 1.1 Hz), 130.16, 129.19, 128.69, 127.16, 120.26 (d, J = 314.7 Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -28.56 (s). HRMS(FAB): m/z [$\text{M}+\text{Na}^+$] calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FO}_2\text{S}_3\text{Na}$: 413.0116; Found: 413.0122.

α -Fluoro- α -(*p*-tolylthio)methyl phenyl sulfone (2g)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.99 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.15 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 140.19, 134.82, 134.23, 134.20, 130.27,

129.81 (d, $J = 1.1$ Hz), 129.19, 125.54 (d, $J = 1.1$ Hz), 110.79 (d, $J = 264.4$ Hz), 21.36. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -69.63$ (d, $J = 50.8$ Hz). HRMS(FAB): m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_2\text{S}_2\text{Na}$: 319.0239; Found: 319.0237.

α -Fluoro- α -(*p*-tolylthio)ethyl phenyl sulfone (2h)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.00$ -7.97 (m, 2H), 7.71-7.43 (m, 5H), 7.16-7.12 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 19.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.62$, 136.67 (d, $J = 2.2$ Hz), 134.48, 130.62, 130.60, 129.91, 129.49, 128.83, 123.37, 115.78 (d, $J = 260.5$ Hz), 21.22 (d, $J = 21.8$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -40.52$ (q, $J = 19.3$ Hz). HRMS(EI): m/z $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FO}_2\text{S}_2$: 310.0497; Found: 310.0490.

α -Fluoro- α -(2-pyridylthio)methyl phenyl sulfone (2i)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.45$ -8.43 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.77-7.12 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 48.1$ Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.57$ (d, $J = 2.2$ Hz), 149.58, 137.22, 134.84, 129.59, 129.18, 123.06, 123.02, 121.79, 106.01 (d, $J = 259.9$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -77.34$ (d, $J = 48.1$ Hz). HRMS(FAB): m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FNO}_2\text{S}_2$: 284.0215; Found: 284.0219.

α -(2-Benzothiazolylthio)- α -fluoromethyl phenyl sulfone (2j)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ -8.05 (m, 2H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 49.3$ Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 2H). ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.57$ (d, $J = 2.8$ Hz), 152.09, 135.88, 135.28, 134.27, 129.95, 129.44, 126.57, 125.42, 122.47, 121.21, 106.82 (d, $J = 267.2$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -73.87$ (d, $J = 49.3$ Hz). HRMS(EI): m/z $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO}_2\text{S}_3$: 338.9858; Found: 338.9863.

2-Benzothiazolyl α -fluoro- α -phenylthiomethyl sulfone (2k)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.26$ -8.22 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 4H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 49.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.66$, 152.61, 137.45, 134.67 (d, $J = 2.2$ Hz), 130.14, 129.59, 128.40, 128.09, 127.81, 125.70, 122.24, 109.60 (d, $J = 266.1$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -69.22$ (d, $J = 49.1$ Hz). HRMS(EI): m/z $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO}_2\text{S}_3$: 338.9858; Found: 338.9862.

α,α -Difluoro- α -(*p*-tolylthio)methyl methyl sulfone (4)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.59-7.56 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 141.69, 137.21 (t, J = 1.1 Hz), 130.14, 127.81 (t, J = 323.1 Hz), 119.06, 35.72, 21.51. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -5.14 (s). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2\text{S}_2$: 252.0090; Found: 252.0083.

α -Fluoro- α -phenylselenenylmethyl phenyl sulfone (6)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 8.00-7.97 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 3H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 6.46 (d, J = 49.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 137.36, 135.67 (d, J = 1.7 Hz), 134.74, 129.65 (d, J = 1.1 Hz), 129.60, 129.57, 129.22, 128.83, 106.86 (d, J = 273.9 Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -75.44 (d, J = 49.5 Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_2\text{SSe}$: 329.9629; Found: 329.9621.

4-4-4 α -フルオロ- α -スルホニルスルフィド類の合成化学的応用

2a, 2e, 2g, 2i の *m*-CPBA による酸化反応

CH_2Cl_2 5 ml に基質 0.5 mmol、*m*-CPBA (77 %) を 1.1 mmol 加え終夜攪拌する。攪拌後、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム 15 ml に加え、AcOEt (30 ml $\times$ 2) で抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過を行った後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 4:1) により分離精製した。

α -Fluoro- α -methylsulfonylmethyl *p*-tolyl sulfone (7a)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.59 (d, J = 45.3 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 147.59, 131.57, 130.30, 130.00 (d, J = 1.1 Hz), 105.07 (d, J = 263.3 Hz), 39.47, 22.02. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -96.77 (d, J = 45.3 Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FO}_4\text{S}_2$: 266.0083; Found: 266.0077.

1-Fluoro-bis(phenylsulfonyl)methane (7e)

文献[7]と一致した。

α -Fluoro- α -(*p*-tolylsulfonyl)methyl phenyl sulfone (7g)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.99 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80-7.74

(m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.70 (d, $J = 45.7$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.18, 135.56, 135.17, 132.06, 130.10, 130.08, 130.06, 129.36, 105.59$ (d, $J = 265.5$ Hz), 22.0. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -92.93$ (d, $J = 45.7$ Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_4\text{S}_2$: 328.0239; Found: 328.0240.

α -Fluoro- α -(2-pyridylsulfonyl)methyl phenyl sulfone (7i)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.80$ (m, 1H), 8.10-7.62 (m, 8H), 6.50 (d, $J = 45.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.47, 150.60, 138.50, 135.71, 134.84, 130.29, 129.31, 128.64, 124.14, 103.05$ (d, $J = 264.9$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -96.45$ (d, $J = 45.3$ Hz). HRMS(EI): m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FNO}_4\text{S}_2$: 316.0114; Found: 316.0096.

2d および 2g の α 位での置換反応

1-Fluoro-1-(*p*-tolylthio)ethyl methyl sulfone (8)

窒素雰囲気、氷浴下、**1g** (0.024 g)、HMPA (0.020 g) を含む脱水 DMF 溶液 10 ml に対して、NaH (0.008 g: 60 % in liquid paraffin) を加え、30 分攪拌する。そこにヨードメタン (0.024 g) 滴下した後、そのまま徐々に室温まで戻す。室温で 30 分攪拌した後、溶液を 1 M HCl 5 ml に加え、AcOEt (20 ml $\times$ 2) で抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過を行った後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 4:1) により分離精製することで 1-Fluoro-1-(*p*-tolylthio)ethyl methyl sulfone (**8**) (0.016 g、収率 : 63 %) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.82 (d, $J = 19.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.10, 136.83$ (d, $J = 1.7$ Hz), 130.17, 122.94, 115.22 (d, $J = 258.8$ Hz), 35.94, 21.45, 19.93 (d, $J = 22.9$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): $\delta = -42.78$ (d, $J = 19.5$ Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FO}_2\text{S}_2$: 248.0341; Found: 248.0334.

1-Fluoro-1-(*p*-tolylthio)-4-pentenyl methyl sulfone (9)

窒素雰囲気、氷浴下、**1g** (0.046 g)、HMPA (0.044 g) を含む脱水 DMF 溶液 10 ml に対して、NaH (0.016 g: 60 % in liquid paraffin) を加え、30 分攪拌する。そこに 4-ブロモ-1-ブテン (0.033 g) 滴下した後、そのまま徐々に室温まで戻す。室温で 2.5 時間攪拌した後、溶液を 1 M HCl 10 ml に加え、AcOEt (20 ml $\times$ 2)

で抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過を行った後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 4:1) により分離精製することで 1-Fluoro-1-(*p*-tolylthio)-4-pentenyl methyl sulfone (**9**) (0.028g、収率 : 49 %) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.75 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.4 Hz, 1H), 5.03 (m, 2H), 2.78 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.53-2.11 (m, 3H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 140.98, 136.70 (d, J = 1.1 Hz), 135.85, 130.81, 122.77 (d, J = 1.1 Hz), 116.74 (d, J = 262.1 Hz), 115.83, 37.02, 31.95 (d, J = 20.1 Hz), 27.73 (d, J = 4.5 Hz), 21.43. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -48.34 (dd, J = 20.3, 11.2 Hz). HRMS(EI): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FO}_2\text{S}_2$: 288.0654; Found: 288.0650.

2d の光反応

石英製反応容器に溶媒を 10 ml、**2d** を 0.1 mmol、オレフィンを 2.0 mmol 加え、窒素で 15 分間バブリングを行い、6 W 低圧水銀灯を用いて光照射を行った。反応追跡は TLC により行い、反応終了後、減圧下溶媒留去し、カラムクロマトグラフィーまたは薄層クロマトグラフィーにより粗精製を行った後、HPLC (eluent: MeCN) を用いて精製した。

Methyl (3-tetrahydrofuranyl)fluoromethyl sulfone (**10**)

1 : 1 のジアステレオマー混合物として

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 5.08 (dd, J = 49.0, 8.1 Hz, 1H), 4.02-3.73 (m, 4H), 3.07-2.93 (m, 4H), 2.28-1.97 (m, 2H) and δ = 5.02 (dd, J = 49.0, 8.1 Hz, 1H), 4.02-3.73 (m, 4H), 3.07-2.93 (m, 4H), 2.28-1.97 (m, 2H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 102.53 (d, J = 217.4 Hz), 68.47 (d, J = 5.0 Hz), 67.94, 38.08, 36.92 (d, J = 3.4 Hz), 27.98 (d, J = 22.9 Hz) and δ = 102.06 (d, J = 219.1 Hz), 68.78 (d, J = 5.6 Hz), 67.75, 37.99, 37.19 (d, J = 2.8 Hz), 27.91 (d, J = 21.8 Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -101.93 (dd, J = 49.0, 9.3 Hz) and δ = -104.35 (dd, J = 49.0, 15.0 Hz). HRMS(FAB): m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{FO}_3\text{S}$: 183.0491; Found: 183.0491.

3-Butoxy-1-fluoropropyl methyl sulfone (**11**)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 5.36 (ddd, J = 49.1, 9.9, 3.0 Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.51-3.38 (m, 2H), 2.98 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.52-2.30 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR

(68 MHz, CDCl₃): δ = 99.44 (d, J = 215.7 Hz), 70.94, 64.15 (d, J = 3.4 Hz), 37.34, 31.72, 27.14 (d, J = 19.0 Hz), 19.37, 13.98. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -105.57--105.96 (m). HRMS(FAB): m/z [M+H⁺] calcd for C₈H₁₈FO₃S: 213.0961; Found: 213.0965.

Cyclohexylfluoromethyl methyl sulfone (12)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 4.84 (dd, J = 48.6, 6.3 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.35-1.65 (m, 5H), 1.40-1.15 (m, 6H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 104.84 (d, J = 218.5 Hz), 38.71, 36.49 (d, J = 17.9 Hz), 28.83 (d, J = 3.9 Hz), 25.75, 25.45. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -106.37 (dd, J = 48.6, 16.6 Hz). HRMS(FAB): m/z [M+H⁺] calcd for C₈H₁₆FO₂S: 195.0855; Found: 195.0853.

1-Fluorononyl methyl sulfone (13)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 5.08 (ddd, J = 49.4, 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.25-1.87 (m, 2H), 1.72-1.27 (m, 12H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 102.26 (d, J = 216.3 Hz), 37.15, 31.81, 29.21, 29.15, 29.03, 26.57 (d, J = 19.0 Hz), 24.42 (d, J = 2.8 Hz), 22.70, 14.17. ¹⁹F NMR (254 MHz, CDCl₃): δ = -102.45--102.86 (m). HRMS(FAB): m/z [M+H⁺] calcd for C₁₀H₂₂FO₂S: 225.1325; Found: 225.1315.

参考文献

- [1] Fuchigami, T.; Shimojo, M.; Konno, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3459.
- [2] (a) Najera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547.
(b) Trost, B. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 107.
- [3] Ogura, K. 有機合成化学協会誌、**2007**, *65*, 90.
- [4] Konno, A.; Fuchigami, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8579.
- [5] (a) Fuchigami, T.; Ichikawa, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 607.
(b) Yoon, U. C.; Mariano, P. S. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 233.
- [6] (a) Fuchigami, T.; Sano, M. *J. Electroanal. Chem.* **1996**, *414*, 81.
(b) Yoshiyama, T.; Fuchigami, T. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 1995.
- [7] Fukuzumi, T.; Shibata, N.; Sugiura, M.; Yasui, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4973.
- [8] Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 323.
- [9] Ogura, K.; Kiuchi, S.; Takahashi, K.; Iida, H. *Synthesis* **1985**, *5*, 524.

第五章

光照射による S-CF₂ 結合開裂を用いた C-CF₂ 結合形成反応の開発

5-1 緒言

序論でも述べたようにジフルオロメチレン基はエーテル酸素のミミックとなりうることから、医薬品において非常に興味深い官能基である。例えば、リン酸エステルにあるエステル部位の酸素原子をジフルオロメチレン基で置換した化合物が合成されている。このような化合物は、第二酸解離定数や結合角がリン酸エステルの構造に近く、生体内リン酸エステルのミミックとして生物活性を見出す研究が行われている (Fig. 5-1)。例えば、化合物 **I** はプロテインチロシンホスファターゼ阻害作用を持ち、化合物 **II** はプロテインヌクレオシドホスホリラーゼ阻害作用を持つことが報告されている[1]。

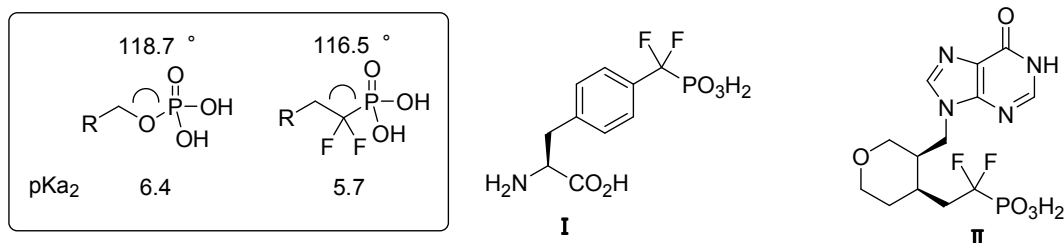
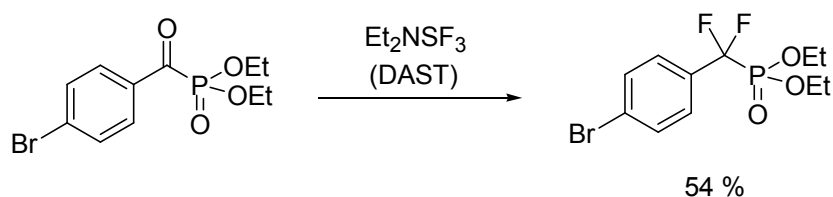
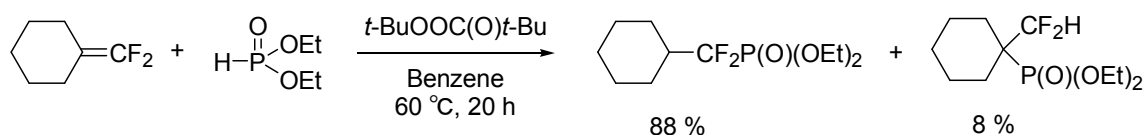


Fig. 5-1

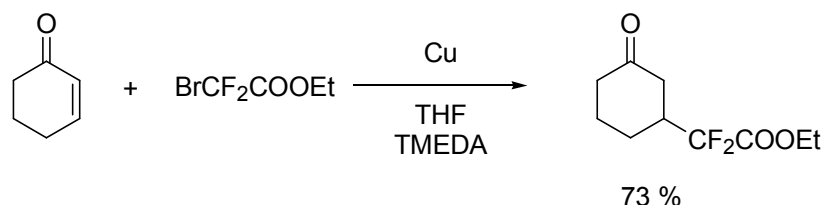
ジフルオロメチレン基の合成方法としては、Diethylaminosulfur trifluoride (DAST) を用いたフッ素化 (Scheme 5-1) [1(g)]、ハロジフルオロメチレン化合物を基質とするラジカル付加反応 (Scheme 5-2) [2]、銅触媒を用いたマイケル付加反応 (Scheme 5-3) [3] など様々な方法が報告されている。



Scheme 5-1

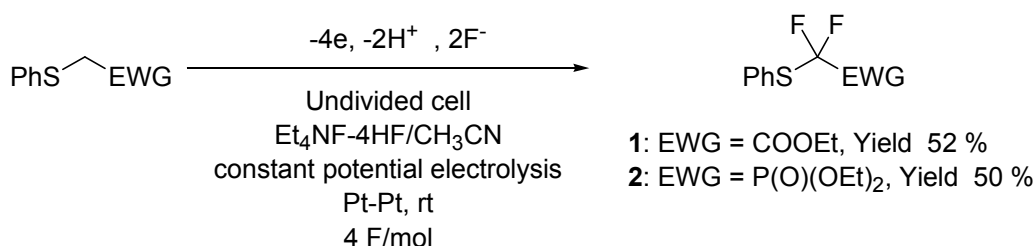


Scheme 5-2



Scheme 5-3

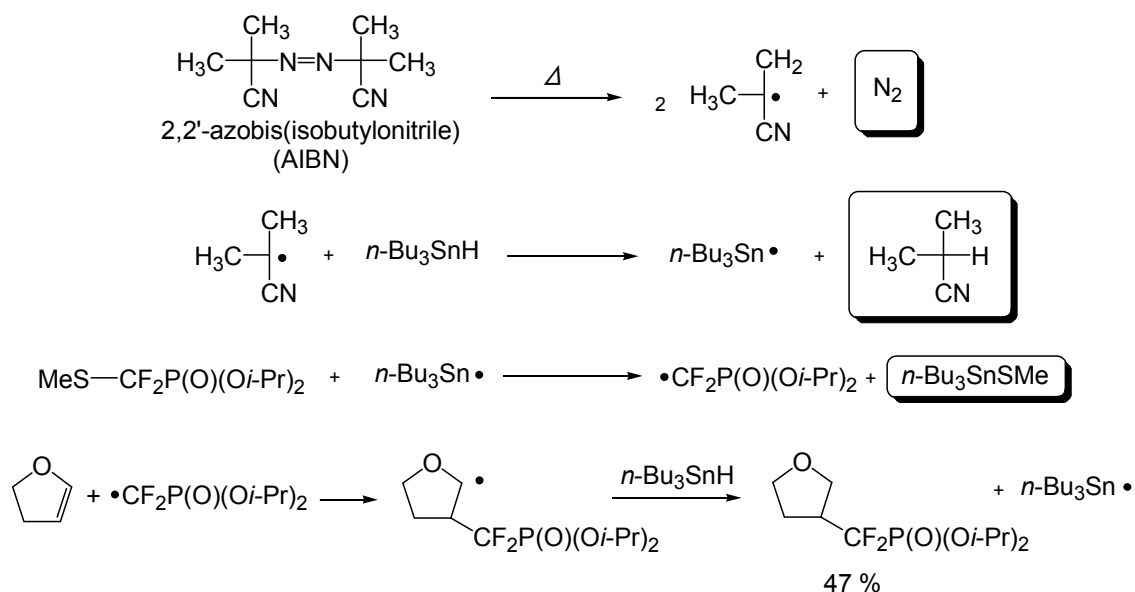
一方、これまで述べてきたが、当研究室では電解部分フッ素化法による一段階のジフッ素化で含 CF₂ スルフィド類の合成に成功している (Scheme 5-4) [4]。



Scheme 5-4

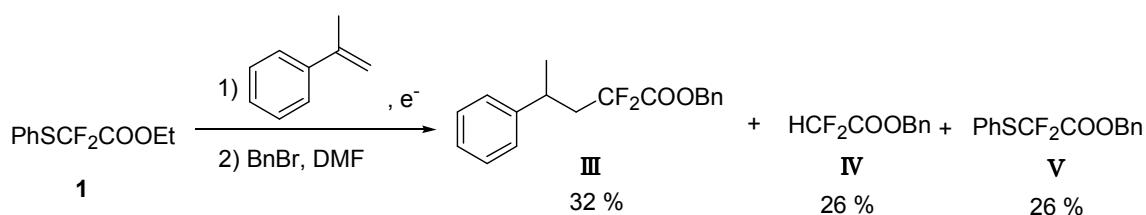
電解反応で電子補助基として導入されているフェニルチオ基を、フッ素導入後に活性基として用いることで新たに C-CF₂ 結合を構築できれば、電解部分フッ素化により合成した含 CF₂ スルフィドのビルディングブロックとしての利用価値が高まるものと考えられる。

以前 Piettre らは、S-CF₂ 結合を有する化合物に対して AIBN/*n*-Bu₃SnH を用いることにより分子変換を行なっている。反応は、AIBN/*n*-Bu₃SnH により S-CF₂ 結合を均等開裂させることでジフルオロメチルラジカルを生じ、このラジカルをオレフィンへと付加させるものである。しかし、この反応ではラジカル開始剤をはじめ多くの廃棄物を出すこと、また有機スズ化合物が毒性を持つことから、グリーンケミストリーの観点において改善すべき点が多い反応である (Scheme 5-5) [5]。



Scheme 5-5

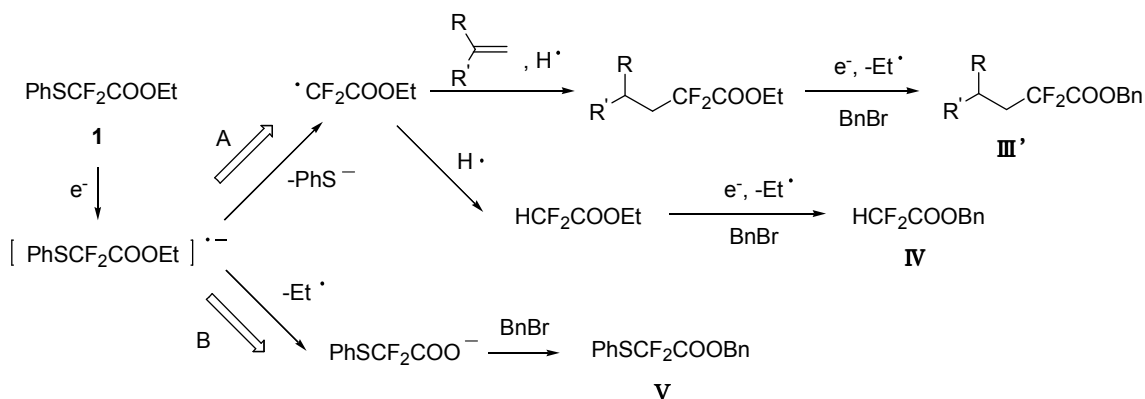
一方、当研究室の小嶋らは、2,2-ジフルオロ-2-フェニルチオ酢酸エチル (1) を用いた電解法による分子変換を試みている。すなわち、基質 1 を一電子還元することにより S-CF₂ 結合を開裂させ、対応するジフルオロメチルラジカルの発生を経て、オレフィンとのラジカル付加反応を試みたものである。この反応ではジフルオロメチルラジカルとオレフィンとの付加は進行したものの、得られた生成物は更に還元を受けたと思われる化合物Ⅲであった。また、副生成物Ⅳ、Ⅴも得られており、本反応の生成物選択性は低いものであった (Scheme 5-6) [6]。



Scheme 5-6

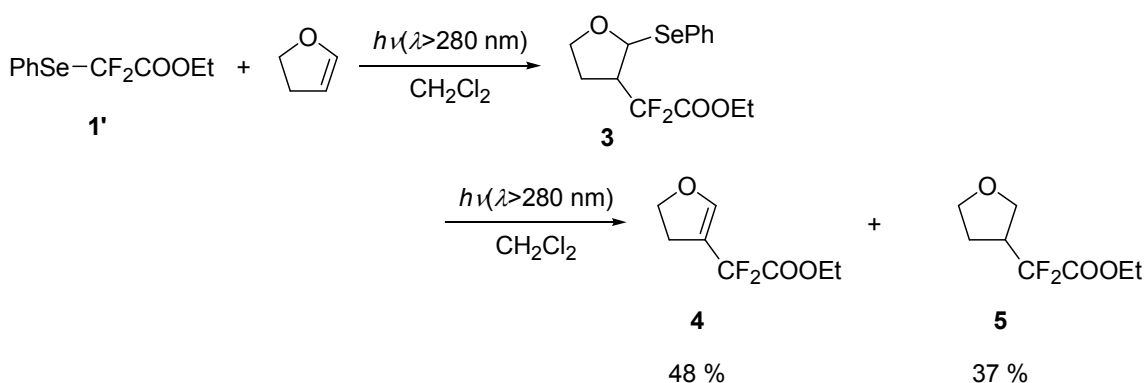
これは、基質 1 が一電子還元されてアニオンラジカルとなった後、チオラートイオンを脱離する経路 A と、エチルラジカルを脱離する経路 B が併起するためである (Scheme 5-7)。経路 A では、発生したジフルオロメチルラジカルがオレフィンに付加し C-CF₂ 結合を生成する。また、これと競合し水素原子の引き抜きを起こして水素化体も与える。これらは、基質より還元されやすいため、エステル部位が更なる還元を受けてエチルラジカルを脱離した後、ベンジルブ

ロミドを加えることで化合物Ⅲ'とⅣを与える。一方、経路 B ではエチルラジカルの脱離後にベンジルブロミドを加えることで化合物Ⅴを与える。



Scheme 5-7

また、当研究室の村上らは PhSe-CF₂EWG 骨格を有する化合物を用いた光反応による分子変換を行っている。すなわち、基質に光照射を行い Se-CF₂ 結合を均等開裂させることで、対応するジフルオロメチルラジカルを発生させ、オレフィンとのカップリング反応を行ったものである。この反応では、化合物 1' に対して光照射を行うことで、対応するジフルオロメチルラジカルが発生し、まず、グルーフトランスファー付加体 3 を生じる。さらに化合物 3 が光照射を受けることで、生成物 4 と 5 が得られ、これらの反応は連続して行えることを報告している (Scheme 5-8) [7]。

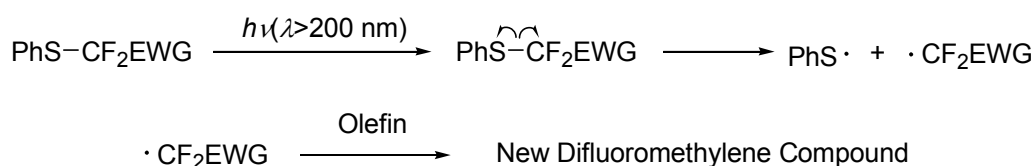


Scheme 5-8

しかし、セレニド類の電解ジフッ素化が難しく[8]、様々な新規 C-CF₂ 結合を有する化合物を合成する上で問題が残る。

筆者はすでに第二章、第四章において含フッ素セレニドと含フッ素スルフィ

ドに対する光反応を行ってきたが、本章では含 CF₂ スルフィド類を基質としてその光反応の詳細を検討し、その中で本手法がジフルオロメチレン化合物の新規合成法として有用であることを示そうというものである。より具体的には含 CF₂ スルフィド類に対して光照射を行うことで、フェニルチオ基を脱離基とした新規 C-CF₂ 結合の構築を目指した。すなわち、フェニルチオ基の光吸収（基質 **1** では 240 nm 付近に極大吸収を持つ）を利用し、低圧水銀灯（254 nm）による光照射で S-CF₂ 結合をホモリシスさせる。これにより対応するジフルオロメチルラジカルを発生させ、そのラジカルを用いてオレフィンとのクロスカップリング反応を検討するものである（Scheme 5-9）。



Scheme 5-9

5-2 結果と考察

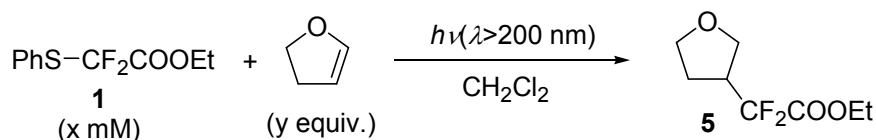
5-2-1 2,2-ジフルオロ-2-フェニルチオ酢酸エチルとオレフィンとの光反応の検討

化合物 **1** を基質にして、光照射により発生するであろうジフルオロメチルラジカルが求電子的性質を持つと考えられることから[9]、電子豊富なオレフィンとして 2,3-ジヒドロフランを用いて検討を行った。反応条件として、村上らの反応で最もよい結果与えたジクロロメタン（CH₂Cl₂）を溶媒とし、光源は低圧水銀灯を用い、アルゴン雰囲気下、試験管型の石英容器を反応容器とした。初めに基質の濃度とオレフィンの量について検討を行った（Table 5-1）。

Table 5-1 より、いずれの場合においてもジフルオロメチルラジカルが 2,3-ジヒドロフランの 3 位に位置選択的に付加した飽和体 **5** が得られた。エントリー 1、2、3 に示すように基質の濃度によって収率に大きな変化は見られなかった。また、基質 **1** の濃度 4.25 mM においてオレフィンの当量数を増やすにつれて収率が上がり、オレフィンを 100 当量用いたときには収率が約 80 % まで上昇した（エントリー 3、4、5、6 and 7）。しかし、エントリー 1、2、5、6、7 においてオレフィンの濃度が高い場合、オレフィン由来と思われる副生成物が大量に生成し、

反応系が複雑となった。以上の結果から、基質濃度は 4.25 mM、オレフィン は 10 当量、反応時間は 1 時間を最適とし、以後の検討を行った。

Table 5-1 Photochemical Reaction of **1** with 2,3-Dihydrofuran



Entry	x (mM)	y (equiv.)	Time (h)	Yield of 5 (%) ^{a)}
1	42.5	10	9	57
2	21.25	10	4	57
3	4.25	10	1	56
4		5	1	34
5		30	1	65
6		50	1	73
7		100	1	78

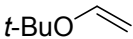
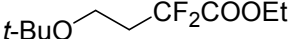
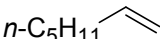
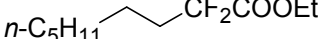
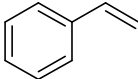
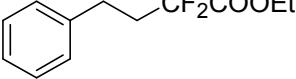
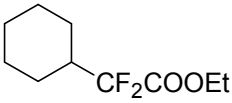
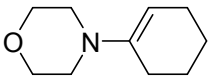
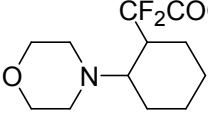
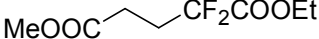
a) Determined by ¹⁹F NMR.

次に、様々なオレフィンとの反応を行った。オレフィンとしては、鎖状オレフィンである *t*-ブチルビニルエーテル、1-ヘプテン、スチレン、環状オレフィンであるシクロヘキセン、*N*-シクロヘキセニルモルホリン、電子吸引基を有するオレフィンとしてアクリル酸メチルを用いて検討を行った。結果を Table 5-2 に示す。

エントリー1、2 においては反応が進行し、中程度の収率で生成物 **6**、**7** が得られた。このとき、ジフルオロメチルラジカルは *t*-ブチルビニルエーテルと 1-ヘプテンの末端に位置選択的に付加することが分かった。エントリー3 のスチレンを用いた場合には、基質 **1** が消費せず生成物も得られなかった。これは過剰に存在するスチレンが基質 **1** より先に光を吸収しているためと考えられる。環状オレフィンであるシクロヘキセンを用いた場合には反応が進行し、化合物 **8** が収率 32 %で得られた（エントリー4）。エントリー5 の *N*-シクロヘキセニルモルホリンでは基質は消費したものの、期待した生成物は得られなかった。これは、ジフルオロメチルラジカルによるモルホリン基からの水素原子の引き抜きが起きているためと考えられる。エントリー6 のアクリル酸メチルとの反応において、期待する生成物は得られずフッ素を含むオリゴマーまたはポリマー状の生成物が得られた。これはジフルオロメチルラジカルがアクリル酸メチルに付

加した後、ラジカル中間体がさらに未反応のアクリル酸メチルと反応していくことにより重合が起こったものと思われる。

Table 5-2 Photochemical Reaction of **1** with Various Olefins

$\text{PhS}-\text{CF}_2\text{COOEt} \quad + \quad \text{Olefin} \quad \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 1 \text{ h}]{h\nu(\lambda > 200 \text{ nm})} \quad \text{Product}$ 1 (4.25 mM) (10 equiv.)			
Entry	Olefin	Product	Yield (%) ^{a)}
1			6 44
2			7 37
3			0 ^{b)}
4			8 32
5			0
6			0

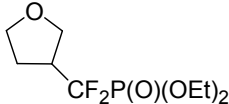
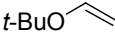
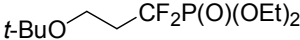
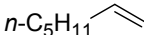
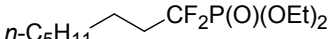
a) Determined by ¹⁹F NMR.

b) Compound **1** was mostly recovered

5-2-2 1,1-ジフルオロ-1-(フェニルチオ)メチルホスホン酸ジエチルの光反応

次に電子吸引基としてホスホン酸エステル基を有するスルフィド **2** を基質とし、オレフィンとの光反応について検討を行った。オレフィンには基質 **1** との反応において良好な結果が得られたオレフィンのみを用いた。結果を Table 5-3 に示す。

Table 5-3 Photochemical Reaction of Compounds **2** with Various Olefins

$\text{PhS}-\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2 \quad \mathbf{2} \quad (4.25 \text{ mM}) + \text{Olefin} \quad (10 \text{ equiv.}) \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 1 \text{ h}]{h\nu (\lambda > 200 \text{ nm})} \text{Product}$			
Entry	Olefin	Product	Yield (%) ^{a)}
1			9 56
2			10 49
3			11 44
4			12 31

a) Determined by ¹⁹F NMR.

基質 **2** においていずれのオレフィンを用いた場合も、反応は進行し、中程度の収率で望みの生成物を得た。エントリー1 ではジフルオロメチルラジカルが2,3-ジヒドロフランの3位に位置選択的に付加し、エントリー2、3ではそれぞれ *t*-ブチルビニルエーテルと 1-ヘプテンの末端に位置選択的に付加した生成物 **10**、**11** を得た。この反応においてジフルオロメチルラジカルの位置選択性は基質 **1** の場合と同様であった。光の吸収などに影響を及ぼさなければ、基質の電子吸引基の種類による反応性の変化はさほど大きくはないと思われ、同様な骨格を有する様々な基質に適用できるのではないかと考えられる。

5-2-3 反応経路の推定

5-2-3-1 含 CF₂ スルフィドの光反応と含 CF₂ セレニドの光反応の比較

当研究室の村上らの行ったセレニド **1'** の光反応において、不飽和付加体 **4** と飽和付加体 **5** の両者を得られているのに対して、2-2-1で行った検討では、スルフィド **1** から飽和付加体 **5** のみが得られている。そこで筆者は、スルフィドに

おける反応経路を考察することで、セレニドとの反応性の違いを明らかにすることとした。初めに、基質 **1** と 2,3-ジヒドロフランの反応において、反応の経時変化を検討した。その結果を Fig. 5-2 に示す。

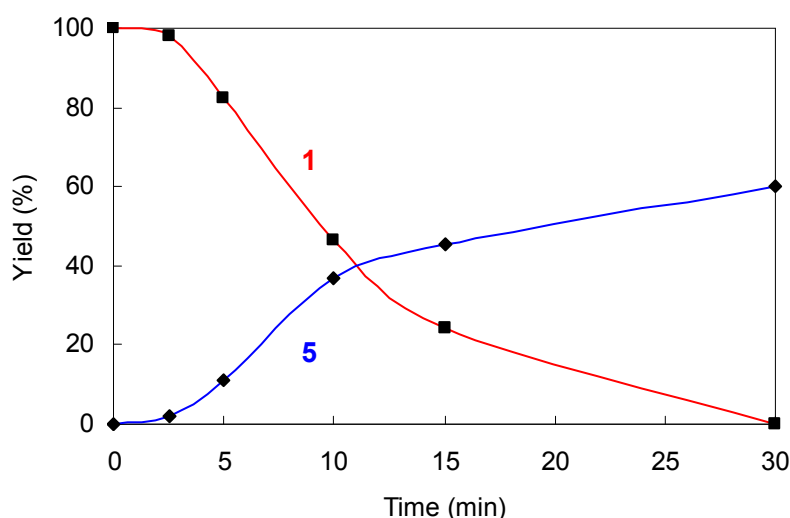
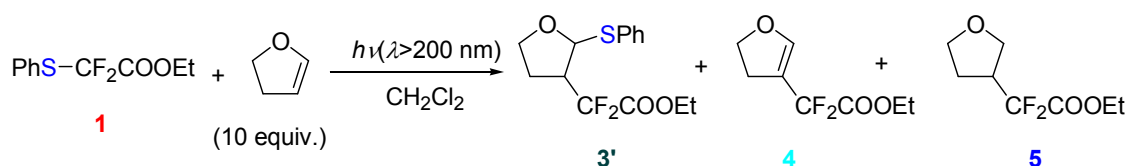


Fig. 5-2 The Yield of **5** and the Recovery of **1** in the Time-Course of Reaction of **1** with 2,3-Dihydrofuran

Fig. 5-2 より、反応開始直後から基質 **1** の消費が確認され、反応時間とともに速やかに基質 **1** は減少し、それに伴い飽和体 **5** のみを生成することが明らかとなった。セレニド **1'** では、まずグループトランスファー付加体 **3** を生成し、化合物 **3** が更に光を吸収することにより生成物 **4** と **5** を得ている (Scheme 5-8)。一方、スルフィド **1** においてはグループトランスファー中間体 **3'** の存在が確認できず、この違いが生成物 **5** のみを与えていることと関係していると推測できる。

次に、本反応系にジフェニルジセレニドを添加して、その効果を調べた (Fig. 5-3)。

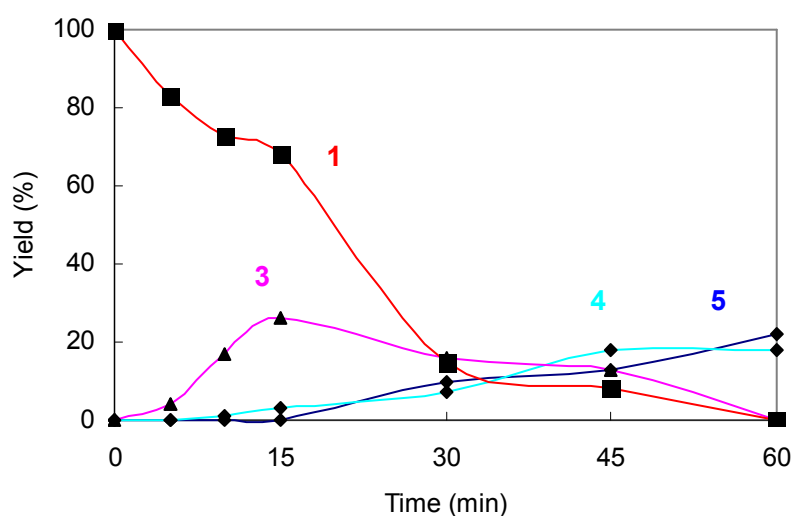
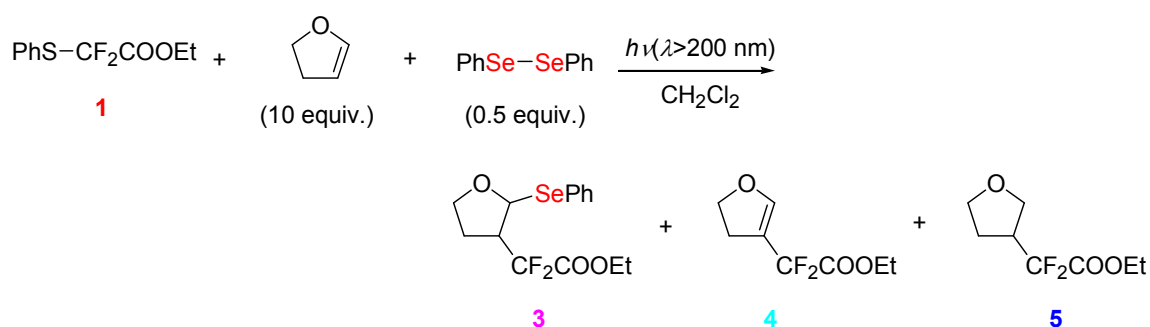
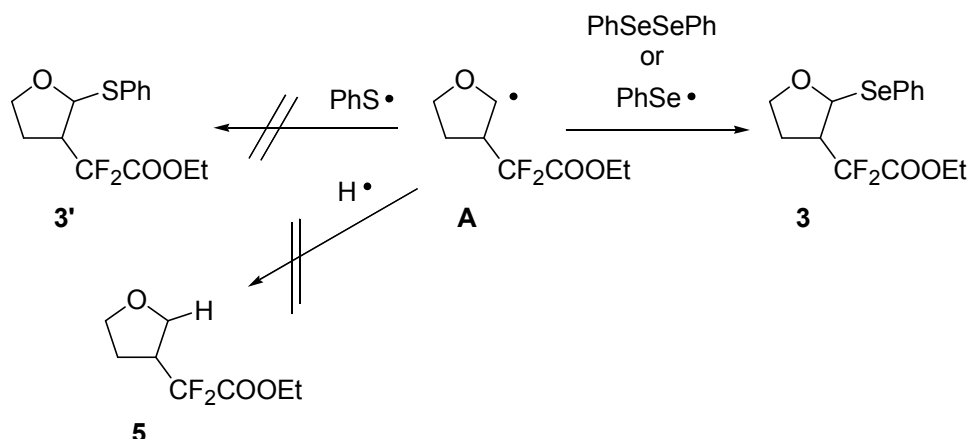


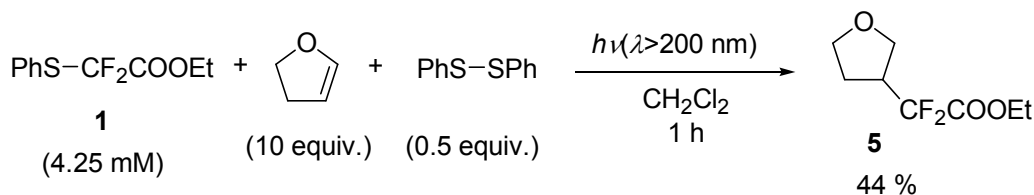
Fig. 5-3 The Yield of **3**, **4**, **5** and the Recovery of **1** in the Time-Course of Reaction of **1** with 2,3-Dihydrofuran in the Presence of Diphenyl Diselenide

Fig. 5-3 に示すように、ジフェニルジセレニドを加えた場合、まず化合物 **3** が生成し、次に不飽和体 **4**、最後に飽和体 **5** が生成している。このことは、セレニドを基質とした光反応と同様の傾向であり[7]、化合物 **3** の生成後、更なる光反応により不飽和体 **4** と飽和体 **5** が生成することを示している。本反応において化合物 **3** は、2,3-ジヒドロフランにジフルオロメチルラジカルの付加したラジカル中間体 **A** が、ジフェニルジセレニドもしくはジフェニルジセレニド由来のフェニルセレネニルラジカルと反応することにより生成すると考えられる。このとき、反応の初期に飽和体 **5** が生成しておらず、ジフェニルジセレニドもしくはフェニルセレニルラジカルとの反応は水素原子の引き抜きよりも速いことが分かる (Scheme 5-10)。



Scheme 5-10

次に、ジフェニルジセレニドの代わりにジフェニルジスルフィドを加えて反応を行ったが、生成物は飽和体 **5** のみが生成することを確認した (Scheme 5-11)。



Scheme 5-11

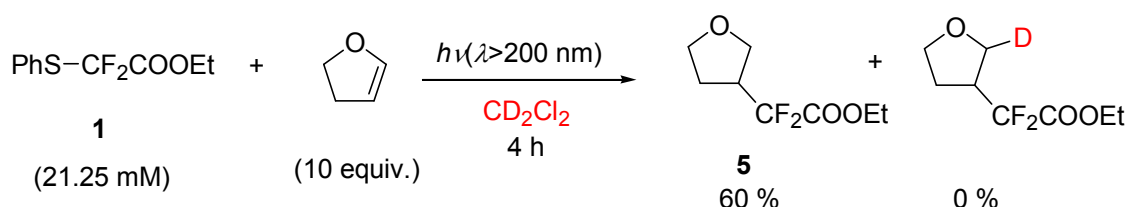
従って、ラジカル中間体 **A** とジフェニルジスルフィドもしくはフェニルチオラジカルとの反応は水素原子引き抜きよりも遅いか、または反応しないと考えられる。

以上の結果より、スルフィドとセレニドの反応性における生成物選択性の違いは、フェニルチオラジカルとフェニルセレネニルラジカルにおいて、ラジカル中間体 **A** との反応性が異なるためと思われる。この反応性の違いにより、スルフィドにおいてはグルーフトランスファーが起こらず、セレニドにおいてはグルーフトランスファーが起こる。また、グルーフトランスファー体の光反応により不飽和体 **4** を得ていることから、グルーフトランスファーの起こらないスルフィドの光反応においては、不飽和体 **4** が得られない。一方、グルーフトランスファーが起こるセレニドの光反応においては、不飽和体 **4** を含め生成物が得られる。ちなみに、グルーフトランスファー体を経由して飽和体 **5** を生じるのは、不飽和体 **4** とともに生じるフェニルセレノールが水素供給源としてラジカル中間体 **A** と反応するからである。そのため、飽和体 **5** の生成は不飽和体 **4** より遅れて生成しているのである。以上のことから、スルフィドとセレニドの

光反応における生成物選択性の違いはグルーフトランスファーの有無が影響していると考えられる。

5-2-3-2 水素原子の供給源についての考察

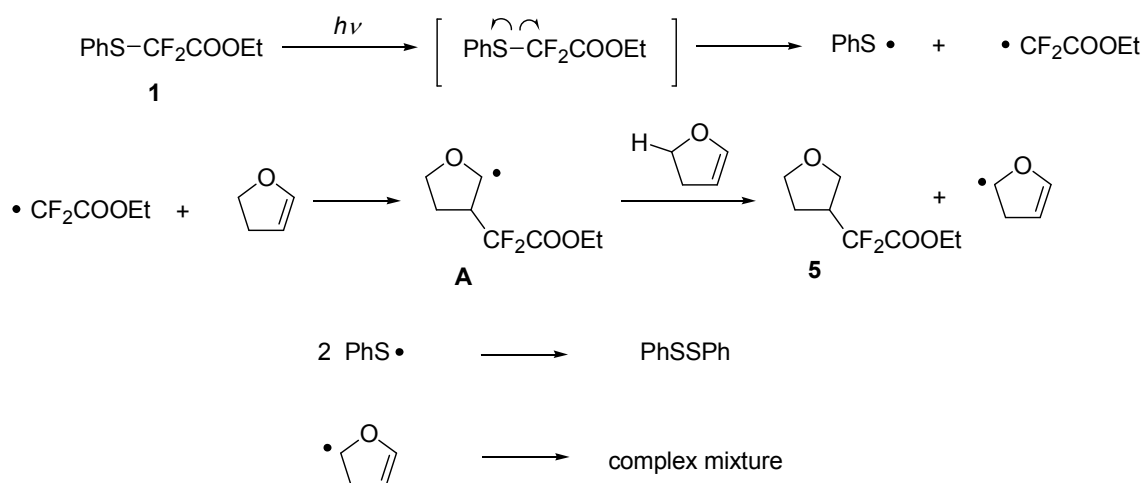
本反応系では生成物として飽和した化合物 **5** が得られているが、その水素原子の供給源が明らかとなっていない。溶媒として用いている CH_2Cl_2 や過剰に添加しているオレフィンが水素原子の供給源になりうると考えられる。そこで溶媒である CH_2Cl_2 からの水素原子引き抜きについて調べるため、基質 **1** と 2,3-ジヒドロフラン共存下、溶媒として CD_2Cl_2 を用いて反応を行った (Scheme 5-12)。



Scheme 5-12

その結果、エーテル酸素の α 位が重水素化された生成物は確認できず、化合物 **5** のみが得られた。このことから、水素原子の供給源は CH_2Cl_2 ではないことが判明し、過剰に存在するオレフィンが水素原子の供給源であると考えられる。オレフィンの当量が増加すると、ジフルオロメチルラジカルがオレフィンへの付加が効率的になることに加え、未反応のオレフィンも過剰に余るため水素原子の供給が速くなり、効率よくラジカル中間体 **A** を水素化できる。この二つの効果から、オレフィンを大過剰に共存させた方が化合物 **5** の収率が上がるといえる。また、水素原子を引き抜かれたオレフィンは、未反応のオレフィンと反応し複雑な副生成物を形成するものと思われる。このためジフルオロメチルラジカルと未反応のオレフィンが多い程、副生成物も増えると考えられる。このことは、Table 5-1 より、オレフィンの当量が増えるほど化合物 **5** の収率が上がり、また、多くの副生成物が得られたことと一致するものである。これらのことも考慮し、未反応のオレフィンが水素原子の供給源であると思われる。また、反応後に副生成物としてジフェニルジスルフィドの生成を GC-mass により確認していることから、フェニルチオラジカルは二量化していると思われる。

以上の結果より、本反応経路は Scheme 5-13 のように推定した。



Scheme 5-13

基質 **1** に対して光照射を行うことで、S-CF₂ 結合が均等開裂し、フェニルチオラジカルとジフルオロメチルラジカルが発生する。ジフルオロメチルラジカルは 2,3-ジヒドロフランにラジカル付加反応し、ラジカル中間体 **A** を生成する。ラジカル中間体 **A** はフェニルチオラジカルとは反応せず、未反応の 2,3-ジヒドロフランから水素原子を引き抜き、飽和した生成物 **5** を与える。また、フェニルチオラジカルは二量化することでジフェニルジスルフィドを生成し、水素原子を引き抜かれた 2,3-ジヒドロフランは未反応の 2,3-ジヒドロフランと反応し、複雑な副生成物を与える。

5-3 結論

PhS-CF₂EWG 骨格を有するスルフィドに対して低圧水銀灯を用いた光照射を行うことで、S-CF₂ 結合が均等開裂し、発生したジフルオロメチルラジカルとオレフィンとの位置選択的なラジカル付加反応が進行した。また、得られた生成物はセレニドの場合とは異なり、飽和体のみが選択的に得られた。このことは、フェニルチオラジカルとフェニルセレネニルラジカルの反応性が大きく関与している。また、2,2-ジフルオロフェニルチオ酢酸エチルと 2,3-ジヒドロフランの反応においてジフェニルジセレニドを添加すると、グループトランスファー付加体 **3** を経由し、化合物 **4**、**5** を与えることを見出した。セレニドの光反応では、反応条件により飽和体と不飽和体の生成比が変えられることを考慮すると、ジフェニルジセレニドを添加したスルフィドの光反応においても、反応条件を検討することで生成物選択性を変えられることが期待される。

5-4 実験項

5-4-1 光反応装置

低圧水銀灯用の光源には SEN LIGHTS CORP. UVL6DH-12 (6W) を用いた。容器は石英製の試験管を用いた。概略図を Fig. 5-4 に示す。

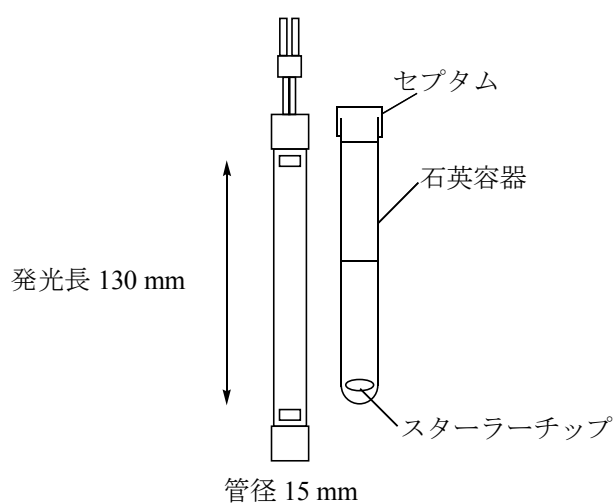


Fig. 5-4

5-4-2 原料合成

Ethyl 2,2-difluoro-2-(phenylthio)acetate (1)

文献 (10) に沿って合成した。

Diethyl 1,1-difluoro-1-(phenylthio)methylphosphonate (2)

文献 (6) に沿って合成した。

5-4-3 光反応

石英製反応容器に溶媒を 6 ml、基質を 0.026 mmol、オレフィンを 0.26 mmol 加え、アルゴンガスで 15 分間バブリングを行い、6 W 低圧水銀灯を用いて照射を行った。反応追跡は TLC により行い、反応終了後、減圧下溶媒留去し、カラムクロマトグラフィーまたは薄層クロマトグラフィーにより粗精製を行った。

後、HPLC (eluent: MeCN) を用いて精製した。

3-(Ethoxycarbonyldifluoromethyl)-2-(phenylselenyl)tetrahydrofuran (3)

文献[8(a)]と一致した。

3-(Ethoxycarbonyl difluoromethyl)-2,3-dihydrofuran (4)

文献[8(a)]と一致した。

3-(Ethoxycarbonyl difluoromethyl)tetrahydrofuran (5)

文献[8(a)]と一致した。

Ethyl 4-*t*-butoxy-2,2-difluorobutanoate (6)

文献[8(a)]と一致した。

Ethyl 2,2-difluorononanoate (7)

文献[11]と一致した。

Ethyl 2-cyclohexyl-2,2-difluoroacetate (8)

文献[11]と一致した。

3-(Diethoxyphosphonyldifluoromethyl)tetrahydrofuran (9)

文献[7(b)]と一致した。

Diethyl 3-*t*-butoxy-1,1-difluoropropylphosphonate (10)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 4.27 (m, 4H), 3.64 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.20 (s, 9H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 120.0 (td, J = 258.8, 216.3 Hz), 73.4, 64.4 (d, J = 6.7 Hz), 54.5 (td, J = 6.1, 6.1 Hz), 35.4 (td, J = 19.6, 14.5 Hz), 27.5, 16.5 (d, J = 5.6 Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = -35.7 (dt, J = 107.1, 20.0 Hz). HRMS(FAB): m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_4\text{P}$: 289.1380. Found: 289.1382.

Diethyl 1,1-difluorooctylphosphonate (11)

文献[12]と一致した。

Diethyl 1-cyclohexyl-1,1-difluoromethylphosphonate (12)

文献[12]と一致した。

参考文献

- [1] (a) Yokomatsu, T.; Hayakawa, Y.; Kihara, T.; Koyanagi, S.; Soeda, S.; Shimeno, H.; Shibuya, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2571.
(b) Yokomatsu, T.; Hayakawa, Y.; Suemune, K.; Kihara, T.; Soeda, S.; Shimeno, H.; Shibuya, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2833.
(c) Yokomatsu, T.; Abe, H.; Sato, M.; Suemune, K.; Kihara, T.; Soeda, S.; Shimeno, H.; Shibuya, S. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2495.
(d) Halazy, S.; Ehrhard, A.; Eggenspiller, A.; Berges-Gross, V.; Danzin, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 177.
(e) Burke Jr, T. R.; Symth, S. M.; Otake, A.; Nomizu, M.; Roller, P. P.; Wolf, G.; Case, R.; Scholeson, S. E. *Biochemistry* **1994**, *33*, 6490.
(f) Burke Jr, T. R.; Kole, H. K.; Roller, P. P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *204*, 129.
(g) Burke Jr, T. R.; Symth, S. M.; Nomizu, M.; Otake, A.; Roller, P. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1336.
- [2] Piettre, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2233.
- [3] Henry-dit-Quesnel, A.; Toupet, L.; Pommelet, J. C.; Lequeux, T. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2486.
- [4] Fuchigami, T.; Konno, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8579.
- [5] Legueux, T.; Lebouc, F.; Lopin, C.; Yang, H.; Gouhier, G.; Piettre, S. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 185.
- [6] 小嶋準、東京工業大学、修士論文、(2001).
- [7] (a) 村上暁、東京工業大学、博士論文、(2006).
(b) Murakami, S.; Ishii, S.; Tajima, T.; Fuchigami, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3761.
- [8] (a) Murakami, S.; Ishii, H.; Fuchigami, T. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 609.
(b) Fuchigami, T.; Hayashi, T.; Konno, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3161.
- [9] (a) Avila, D. V.; Ingold, K. U.; Luszyk, J.; Dolbier, Jr., W. R.; Pan, H.-Q.; Muir, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 99.
(b) Avila, D. V.; Ingold, K. U.; Luszyk, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1577.
- [10] Eto, H.; Kaneko, Y.; Takeda, S.; Tokizawa, M.; Sato, S.; Yoshida, K.; Namiki, S.; Ogawa, M.; Maebashi, K.; Ishida, K.; Matsumoto, M.; Asaoka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 173.
- [11] Yang, Z-Y.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5125.
- [12] Yang, Z-Y.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4676.

第六章

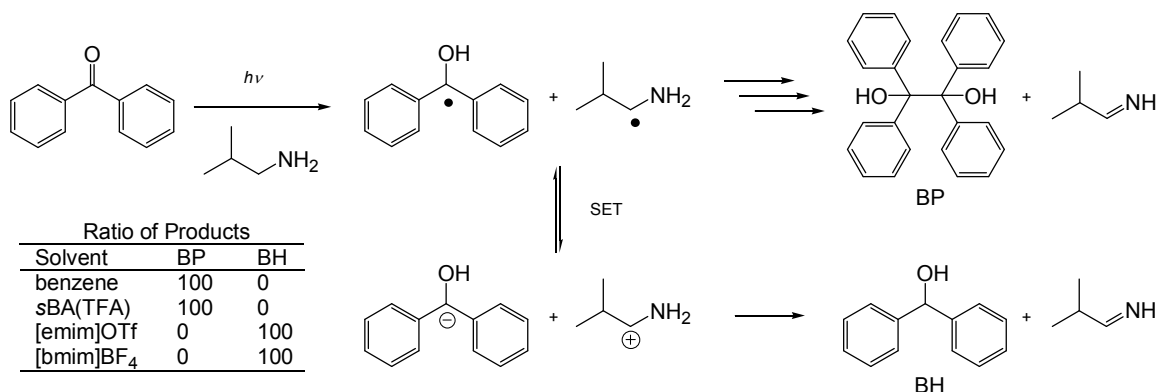
イオン液体中での光反応の検討

6-1 緒言

電解反応や光反応はそれぞれ電気エネルギーと光エネルギーを駆動力とする環境調和に適した合成化学的手法であることを述べてきた。またそれだけではなく、第二章から第五章までの電解反応や光反応の検討では、特徴ある反応が可能であることも示してきた。しかしながら、電気エネルギーや光エネルギーを駆動力とする点では環境調和に適しているといえるが、使用する溶媒などを考えるとまだ改善されるべき点も残されている。一方、イオン液体は不揮発性、不燃性、熱安定性などの特徴を持つことから、安全で再利用に優れた媒体として注目を集めている。このため、有機・無機反応、触媒反応、生化学的反応、電気化学などの様々な分野で環境調和型の反応媒体としての利用が研究されている[1]。序論で紹介したが、電解フッ素化で使用しているトリエチルアミンのポリフッ化水素塩がイオン液体であることから、当研究室でもその利用を行っている[1(c) and (e)]。さらに、イオン液体中での光触媒 TiO_2 による有害有機化合物の分解について検討が行われ、親水性の染料がイオン液体中で迅速に光分解されることも明らかにしている[2(d)]。イオン液体と光反応を組み合わせは、イオン液体の環境調和性と特殊反応場としての特異性、光反応の特異な反応性を併せ持つ有益な反応系が構築できる可能性があるが、イオン液体中での光反応による合成研究の報告例は極めて少ない[2]。そこで本章では、イオン液体中における光反応の利用を目的とし、以下の検討を行った。

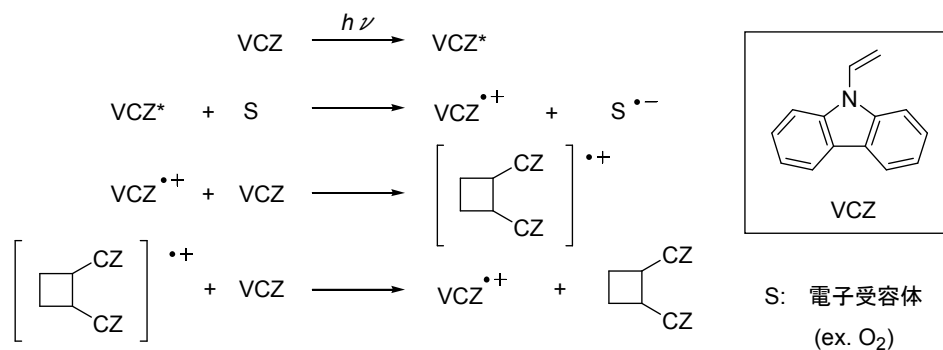
① 第五章における光反応では、含 CF_2 スルフィド類を基質とするジフルオロメチルラジカルとオレフィンとのカップリング反応を見出したが、この反応では溶媒としてジクロロメタン (CH_2Cl_2) を用いており、環境調和や安全性を考慮すると改善の余地がある。このため本章では、より低環境負荷で安全性に優れているイオン液体を溶媒として用いて検討した。

② ベンゾフェノンとアミンの光反応において、ベンゾフェノンがアミンにより一電子還元された後、通常の有機溶媒中ではラジカルによるカップリングが起こるが、イオン液体中では更に一電子移動によりイオン中間体を經由してから、水素化が起こると報告されている (Scheme 6-1) [2(c) and (e)]。



Scheme 6-1

このことから、イオン液体中では電子移動やイオン中間体の形成に対する促進効果があり、光電子移動反応においてイオン液体を用いることで反応の効率化が期待される。*N*-ビニルカルバゾールの二量化反応は光電子移動反応のひとつであり、電子受容体存在下、*N*-ビニルカルバゾールに対して光照射を行うことで、カチオンラジカル中間体を経て二量化する (Scheme 6-2) [3]。



Scheme 6-2

そこで電子移動の促進による反応の効率化を目的とし、本反応をイオン液体中で検討した。

③ カルボニル化合物は励起状態において、基底状態とは異なった反応性を示す。その特徴を利用した反応のひとつに、分子内環化反応によるベンゾシクロブテン類の合成がある (Scheme 6-3) [4]。



④ カルボニル化合物の光反応である Paterno-Büchi 反応[6]、フランとカルボニル化合物のカップリング反応に注目した (Scheme 6-4) [7], [8]。



100

ことから[8]、イオン液体中における本反応の応用を検討した。

6-2 結果と考察

最初に本章で用いたイオン液体について略称を Fig. 6-1 にまとめて示す。以後はこれらの略称で示す。

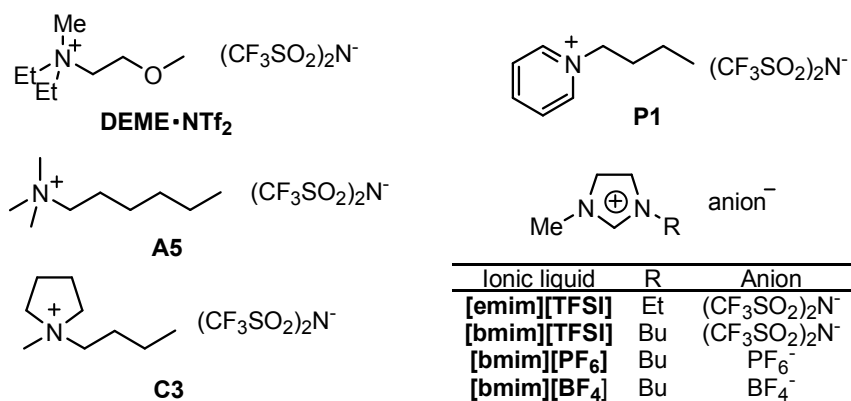


Fig. 6-1

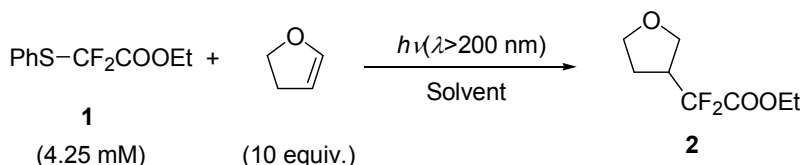
6-2-1 イオン液体中での 2,2-ジフルオロ-2-フェニルチオ酢酸エチルの光反応

五章で行った 2,2-ジフルオロ-2-フェニルチオ酢酸エチル (1) と 2,3-ジヒドロフランの反応をモデルとして、溶媒に様々なイオン液体を用いて検討した。光源は低圧水銀灯を用い、反応容器は石英製の試験管を使用する条件は同様である。結果を Table 6-1 に示す。

いずれのイオン液体を用いた場合も反応が進行し、CH₂Cl₂ を用いた場合と同様に生成物 2 が得られた。エントリー1 の CH₂Cl₂ を用いた場合と、エントリー 2、4、5、7、8 のイオン液体を用いた場合を比較すると、イオン液体中では基質 1 の消費が遅いことが明らかとなった。またこのとき、消費した基質 1 に対する生成物 2 の割合を計算すると、すべてのイオン液体中で 30 %以下であり、CH₂Cl₂ の 56 %に比べ低い値を示した。収率の向上のため Entry 3、6 では反応時間を延長したところ、基質 1 がほぼ消費し収率も向上したが、満足のいく結果とはならなかった。これは S-CF₂ 結合がホモリシスした後、イオン液体の高い粘性のため、発生したジフルオロメチルラジカルとオレフィンとのカップリングが遅いためと考えられる。またこのときオレフィンと反応できないジフルオロメチルラジカルは、ラジカル自身の分解により失われたものと予想される。以上より、本反応においては、イオン液体の高い粘性のために反応の効率が低

くなると考えられ、CH₂Cl₂の代替として用いることは難しいものであった。

Table 6-1 Photochemical Reaction of **1** with 2,3-Dihydrofuran in CH₂Cl₂ and Ionic Liquids



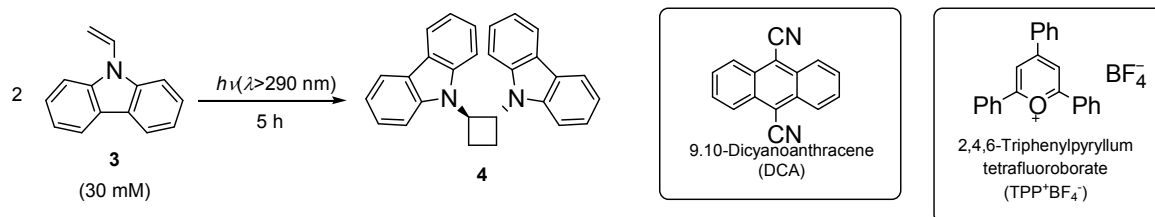
Entry	Solvent	Time (h)	Yield of 2 (%) ^{a)}	Recovery of 1 (%) ^{a)}	Viscosity (cP)[9]
1	CH ₂ Cl ₂	1	56(56)	0	0.425
2	DEME · NTf ₂	1	17(10)	42	120
3	DEME · NTf ₂	8	19(19)	1	
4	A5	1	17(7)	58	168
5	[emim]TFSI	1	26(11)	58	28
6	[emim]TFSI	8	26(25)	4	
7	C3	1	19(11)	42	88
8	[bmim]PF ₆	1	10(4)	59	272

a) Determined by ¹⁹F NMR. Yields are based on consumed **1**, and figures in parantheses are absolute yields.

6-2-2 イオン液体中での *N*-ビニルカルバゾールの光二量化反応の検討

6-2-1と同様に二分子間の反応であるが、電子移動の促進による反応の効率化を期待し、光電子移動反応のひとつである *N*-ビニルカルバゾール (**3**) の光二量化反応を検討した。イミダゾール系のイオン液体において電子移動の促進が報告されていること[2(c)]、またこの反応が分子間の反応であることをから、粘性の低いイミダゾール系のイオン液体として[emim][TFSI]を用いた (Table 6-1 Viscosity 参照)。光源は高圧水銀灯、反応容器はパイレックス製の試験管を用いて、また酸素が電子受容体となることを考慮して、窒素による脱気は行わずに光照射を行った。結果を Table 6-2 に示す。

Table 6-2 Photodimerization of **3** in CH₃CN and [emim][TFSI]



Entry	Solvent	Temperature	Additive	Yield of 4 (%) ^{a)}
1	CH ₃ CN	rt	—	quant.
2	[emim][TFSI]	rt	—	47
3	[emim][TFSI]	60 °C	—	—
4	[emim][TFSI]	rt	O ₂	—
5	[emim][TFSI]	rt	DCA (1 mol%)	27
6	[emim][TFSI]	rt	TPP ⁺ BF ₄ ⁻ (1 mol%)	12

a) Determined by ¹H NMR.

エントリー1でCH₃CN中において反応を行ったところ、定量的に生成物**4**が得られた。エントリー2ではイオン液体中で反応を行ったところ、生成物**4**の収率は中程度であった。CH₃CN中に比べ、イオン液体中では収率が半減した。これは、本反応が分子間の反応であることから、6-2-1の反応と同様にイオン液体の粘性が影響していると考えられる（CH₃CNの粘性：0.375 cP、[emim][TFSI]の粘性：28 cP）。次に、粘性を下げることで収率が向上することを期待し、エントリー3では温度を上げて反応を行ったが、生成物**4**は得られなかった。また、エントリー4では電子受容体の量を増加させるため酸素をバブリングしながら反応を行ったが、同様に生成物**4**は得られなかった。エントリー5では酸素以外の電子受容体として9,10-ジシアノアントラセンを用いたが、9,10-ジシアノアントラセンはイオン液体にほとんど溶解せず、収率の改善は見られなかった。次に電子受容体として、イオン液体に溶解しやすいと考えられる、塩であるトリフェニルピリリウムテトラフルオロボレートを追加し反応を行った（エントリー6）。トリフェニルピリリウムテトラフルオロボレートの[emim][TFSI]への溶解性は良好であったが、生成物**4**の収率は改善されなかった。反応後に、反応系の色が変わっていることが確認され、トリフェニルピリリウムが何らかの反応を受け、電子受容体としての効果が得られなかったものと思われる。エントリー1のCH₃CN中と比較すると、エントリー2、3、4、5、6いずれの条件を用いても二量化反応の効率化は見られなかった。また、すべての条件においてイオン液体と抽出溶媒であるヘキサン両方に不溶の副生成物が生じており、基質**3**

の重合が進行していると思われる[10]。酸素の溶存下、アセトン、アセトニトリル、メタノールなどの溶媒中においては二量化が選択的に起き、それよりもドナー性の強い DMF、DMSO などの溶媒中では重合も併起することが報告されている[10(b)]。分子プローブを用いた評価により、[emim][TFSI]のアクセプター性はアセトニトリルとメタノールの間で、ドナー性はアセトンやアセトニトリルより弱いことが示されている[11]。そのため、二量化の他に重合が併発したことは極性以外の物性が関与していると思われるが、その詳細は現在のところ不明である。以上より、本反応ではイオン液体を用いることで反応は進行するものの、反応の効率化を図ることは難しいものであった。

6-2-3 イオン液体中でのベンゾシクロブテン類の合成

6-2-1 と 6-2-2 においていずれの分子間反応においても期待した良い結果が得られなかった。そこで次に分子内の反応を検討することとし、カルボニル化合物の分子内光環化反応を行った。基質としてペンタメチルベンズアルデヒド (**5**)、光源は高圧水銀灯、反応容器はパイレックス製の試験管を用いて、様々なイオン液体中、窒素雰囲気下、光照射を行った (Table 6-3)。

Table 6-3 Intramolecular Photocyclization of Aldehyde **5** in Ionic Liquids

Reaction scheme: **5** (10 mM) $\xrightarrow[\text{rt, 1 h}]{h\nu(\lambda > 290 \text{ nm})}$ **6**

Entry	Solvent	Yield of 6 (%) ^{a)}	Recovery of 5 (%) ^{a)}
1	isopropanol	quant.	—
2	DEME · NTf ₂	81	7
3	A5	80	9
4	P1	0	41
5	[emim][TFSI]	77	5
6	[bmim][TFSI]	23	62
7	[bmim][PF ₆]	13	77
8	[bmim][BF ₄]	72	12

a) Determined by ¹H NMR.

エントリー4を除き、いずれの場合も期待する生成物 **6** が得られた。エントリ

ー2、3、5、8 のイオン液体では収率 70 %以上と良好な結果を与え、エントリーー2、3 の四級アンモニウム系のイオン液体とエントリーー5、8 のイミダゾール系のイオン液体で大きな違いは現れなかった。一方、エントリーー4、6、7 のイオン液体では反応が十分に進行しなかった。エントリーー4 においては生成物 **6** が得られず、反応前に無色であったイオン液体が、反応後に黄色に着色していた。またこのピリジニウムカチオンを持つイオン液体は、イミダゾール系や四級アンモニウム系のイオン液体に比べ吸光帯が広く、波長 300 nm 以上にも僅かながら吸収がある。このことから、イオン液体のピリジニウムカチオンが励起され、何らかの副反応を起こすことで生成物 **6** の生成が妨げられたと考えられる。エントリーー6、7 のイオン液体では基質の溶解度が低かった。そのため、基質 **5** に対して光が均一に当たらず、反応が円滑に進行しなかったと思われる。

次に、最も良好な結果を得たエントリーー2 の DEME・NTf₂ を用いてイオン液体の再利用を検討した。再利用は以下の手順により行った (Fig. 6-2)。

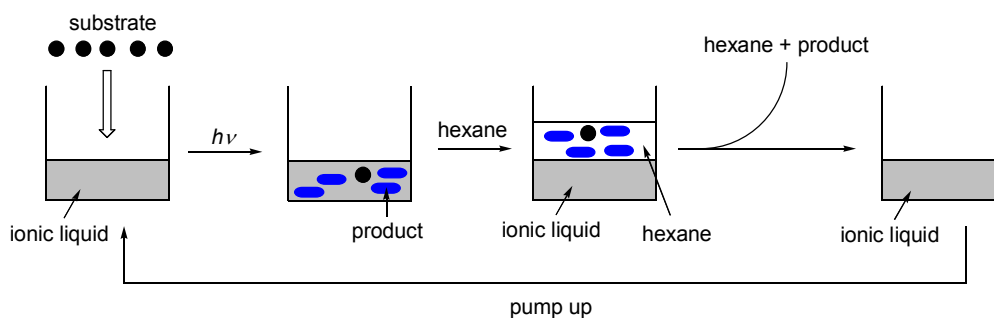


Fig. 6-2

基質 **5** を DEME・NTf₂ に加え、光照射後、ヘキサンを用いて生成物を抽出する。抽出後、イオン液体層に残留するヘキサンを真空ポンプにより留去し、NMR によりイオン液体が変化していないことを確認してから次の反応に用いる、という手順である。結果を Table 6-4 に示す。

Table 6-4 Recycle of Ionic Liquid in Intramolecular Photocyclization of Aldehyde **5**

5 (10 mM)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cycle</th><th>Yield of 6 (%)^{a)}</th><th>Recovery of 5 (%)^{a)}</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>81</td><td>7</td></tr> <tr><td>2</td><td>92</td><td>2</td></tr> <tr><td>3</td><td>93</td><td>5</td></tr> <tr><td>4</td><td>86</td><td>2</td></tr> <tr><td>5</td><td>92</td><td>2</td></tr> </tbody> </table>		Cycle	Yield of 6 (%) ^{a)}	Recovery of 5 (%) ^{a)}	1	81	7	2	92	2	3	93	5	4	86	2	5	92	2
Cycle	Yield of 6 (%) ^{a)}	Recovery of 5 (%) ^{a)}																		
1	81	7																		
2	92	2																		
3	93	5																		
4	86	2																		
5	92	2																		
1	81	7																		
2	92	2																		
3	93	5																		
4	86	2																		
5	92	2																		

a) Determined by ¹H NMR.

5 サイクルまで再利用を行った結果、イオン液体に変化は見られず、また生成物 **6** の収率 80 %以上と良好であった。このため、本反応においてイオン液体の再利用が可能であることが明らかとなった。

次にケトンである 2,4,6-トリメチルアセトフェノン (**7**) の分子内光環化反応を行った。イオン液体は基質 **5** の反応で良好な結果を与えた DEME・NTf₂ を用いて、基質 **5** と同様の反応条件により検討を行った。結果を Table 6-5 に示す。

アルデヒド **5** と同様に、ケトン **7** においても光による分子内環化が進行し望みの生成物 **8** が得られた。エントリー1に示すように光の照射時間が短いときには消費した基質に対する環化体 **8** の収率が良好であった。しかし、エントリー2、3に示すように照射時間を延ばすにつれ環化体 **8** の収率は低下した。これは、反応後の抽出物が化合物 **7** と **8** のみで全体収率が低いことから、ヘキサンにより抽出されない生成物がイオン液体中に残っていると思われる。また、反応時間 24 時間でイソプロパノールを溶媒とした場合には、収率 86 %で生成物 **8** が得られ、その他の生成物は確認されなかった。そのため、イオン液体と反応していることも考えられる。

Table 6-5 Intramolecular Photocyclization of Ketone **7**

7 (10 mM) $\xrightarrow[\text{rt}]{\text{DEME} \cdot \text{NTf}_2, h\nu(\lambda > 290 \text{ nm})}$ **8**

Entry	Time (h)	Conversion (%) ^{a)}	Yield of 8 (%) ^{a), b)}
1	4	50	78
2	12	74	48
3	24	100	22

a) Determined by ¹H NMR.

b) Yields based on the consumed **7**.

6-2-4 イオン液体中での Paterno-Büchi 反応の検討

6-2-1 の分子間反応では、基質の分解により非可逆的にラジカルを発生させるため、オレフィンとの反応ができない場合にはラジカル自身の分解が起きると考えられる。一方、カルボニル基の励起では、基質の分解を伴わずラジカルの性質が得られるので、ラジカルトラップ剤と反応しない場合には熱などの放出を伴い基底状態に戻るることができる。また基底状態に戻った分子は、再び光を

吸収することで反応に用いることができる。以上の理由から、カルボニル化合物の分子間反応では、粘性の高いイオン液体中においても収率よく進行することが期待される。そこで Paterno-Büchi 反応について検討した。

反応はベンゼン環にカルボニル基を有する化合物 **9a**、**9b**、**9c** とフランとの反応を行った。イオン液体は 6-2-3 で良好な結果を得た DEME・NTf₂、光源は高圧水銀灯、反応容器はパイレックス製の試験管を用いて、窒素雰囲気下、照射を行った。結果を Table 6-6 に示す。

Table 6-6 Paterno-Büchi Reaction in Ionic Liquid

$$\text{R}^2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C(=O)R}^1 + \text{Furan} \xrightarrow[\text{DEME} \cdot \text{NTf}_2, \text{rt, 5 h}]{h\nu (\lambda > 290 \text{ nm})} \text{R}^2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C(R}^1\text{)(O-furan)}_2$$

9a: R¹ = H, R² = H (10 equiv.)

9b: R¹ = H, R² = CF₃

9c: R¹ = CH₃, R² = H

(0.2 M)

10a: R¹ = H, R² = H

10b: R¹ = H, R² = CF₃

10c: R¹ = CH₃, R² = H

Entry	Substrate	Product	Conversion (%) ^{a)}	Yield (%) ^{a), b)}
1	9a	10a	95	75
2	9b	10b	97	62
3	9c	10c	20	32

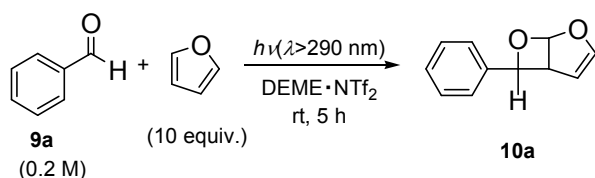
a) Determined by ¹H NMR.

b) Yields based on the consumed **9**.

エントリー1、2に示すようにアルデヒド **9a**、**9b** とフランの反応では DEME・NTf₂ 中で進行し、良好な収率で化合物 **10a**、**10b** がそれぞれ得られた。これらは期待した通りの結果と言える。しかし、エントリー3においてケトン **9c** とフランの反応では反応速度、生成物 **10c** の収率ともに低下した。化合物 **7** の分子内光環化反応の場合と同様で、ケトンを用いると何らかの副生成物が生じていると考えられる。

次に、化合物 **9a** とフランとの反応におけるイオン液体の再利用を検討した。再利用は 6-2-3 と同様に行った。結果を Table 6-7 に示す。

Table 6-7 Recycle of Ionic Liquid in Paterno-Büchi Reaction of Aldehyde **9a** with Furan



Cycle	Yield of 10a (%) ^{a), b)}
1	75
2	68
3	74
4	69

a) Determined by ¹H NMR.

b) Yields based on the consumed **9a**.

4サイクルまで繰り返し行った結果、いずれの場合も消費した**9a**に対する**10a**の収率は70%前後と良好であり、本反応においてもイオン液体のリサイクルが可能であることが明らかとなった。

6-3 結論

イオン液体を用いた2,2-ジフルオロ-2-フェニルチオ酢酸エチルと2,3-ジヒドロフランの光反応では、CH₂Cl₂を用いた場合と同様に反応が進行しラジカル付加体が得られた。しかし、CH₂Cl₂に比べ反応効率が悪く、この反応におけるイオン液体の利用が難しいことが明らかとなった。一方、イオン液体中での*N*-ビニルカルバゾールの光二量化反応においては約50%の収率で二量化体を得られた。しかし、期待したようなイオン液体による反応の効率化は見られず、CH₃CN中に比べて収率が低下した。これらに対し、カルボニル化合物の分子内光環化反応では、アルデヒドとケトンにより反応性が大きく異なったが、アルデヒドを用いた場合には反応が効率よく進行し、通常の有機溶媒の代替として用いることが可能であった。このときイオン液体は再利用が可能であり、光反応における再利用性が示された。フランとカルボニル化合物のPaterno-Büchi反応においても、アルデヒドとケトンにより反応性が大きく異なり、アルデヒドを用いた場合に反応が効率よく進行した。またこの反応においても、イオン液体の再利用が可能であった。

6-4 実験項

6-4-1 光反応装置

高圧水銀灯は SUPERCUER-205S UV LIGHTSOURCE を用い、反応容器にはパイレックス製の試験管を用いた (Fig. 6-3)。

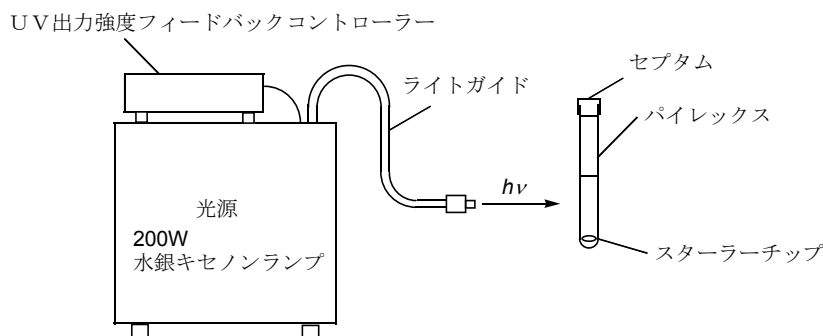


Fig. 6-3

6-4-2 イオン液体

DEME・NTf₂、[emim][TFSI]、[bmim][TFSI]、は日清紡株式会社より、C3、A5、P1 は広栄化学工業株式会社より提供をされたものを、そのまま用いた。
[bmim][PF₆]は東京化成、[bmim]BF₄ はステラケミファ製のものをそのまま用いた。

6-4-3 原料合成

Ethyl 2,2-difluoro-2-(phenylthio)acetate (1)

第五章参照

6-4-4 光反応

6-4-4-1 イオン液体中での 2,2-ジフルオロ-2-フェニルチオ酢酸エチルの光反応

石英製反応容器に溶媒を 3 ml、2,2-ジフルオロ-2-フェニルチオ酢酸エチルを 0.013 mmol、2,3-ジヒドロフランを 0.13 mmol 加え、アルゴンガスで 15 分間バブリングを行い、6-W 低圧水銀灯を用いて光照射を行った。反応後、生成物はヘキサン 10 ml を用いて 5 回抽出を行い、減圧下溶媒留去した。

3-(Ethoxycarbonyl difluoromethyl)tetrahydrofuran (2)

第五章参照

6-4-4-2 イオン液体中での *N*-ビニルカルバゾールの光二量化反応の検討

パイレックス製反応容器に溶媒を 3 ml、*N*-ビニルカルバゾールを 0.09 mmol 加え、高圧水銀灯 (100 mW / cm² at 365 nm) を用いて光照射を行った。反応後、生成物はヘキサン 10 ml を用いて 5 回抽出を行い、減圧下溶媒留去した。

9-(2-(9H-Carbazol-9-yl)-cyclobutyl)-9H-carbazole (4)

文献 (3) と一致した。

6-4-4-3 イオン液体中でのベンゾシクロブテン誘導体の合成

パイレックス製反応容器に溶媒を 3 ml、基質を 0.03 mmol 加え、窒素ガスで 15 分間バブリングを行い、高圧水銀灯 (100 mW / cm² at 365 nm) を用いて光照射を行った。反応後、生成物はヘキサン 10 ml を用いて 5 回抽出を行い、減圧下溶媒留去した。

イオン液体の再利用：生成物抽出後、60 °C で 1 時間真空ポンプにより、残留するヘキサンを留去し、次の反応に用いた。

Tetramethylbenzocyclobutenol (7)

文献 (12) と一致した。

2,4,8- Trimethylbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triene-8-ol (8)

文献 (13) と一致した。

6-4-4-4 イオン液体中での Paterno-Büchi 反応の検討

パイレックス製反応容器に溶媒を 3 ml、基質を 0.6 mmol、フランを 6 mmol 加え、窒素ガスで 15 分間バブリングを行い、高圧水銀灯 (100 mW / cm² at 365 nm) を用いて光照射を行った。反応後、生成物はヘキサン 10 ml を用いて 5 回抽出を行い、減圧下溶媒留去した。イオン液体の再利用：生成物抽出後、60 °C で 1 時間真空ポンプにより、残留するヘキサンを留去し、次の反応に用いた。

exo-6-Phenyl-2,7-dioxabicyclo[3,2,0]hept-3-ene (10a)

文献 (7-b) と一致した。

6-*p*- α,α,α -Trifluorotolyl-2,7-dioxabicyclo[3,2,0]hept-3-ene (10b)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ = 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.74 (ddd, J = 2.9, 1.2, 0.7 Hz, 1H), 6.54 (ddd, J = 4.4, 0.7, 0.7 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 3.1, 0.7 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 2.9, 2.9 Hz, 1H), 3.65 (dddd, J = 4.4, 3.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H). ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 148.59, 144.89 (q, J = 1.1 Hz), 130.11 (q, J = 38.0 Hz), 125.60 (q, J = 3.9 Hz), 125.27, 123.89 (q, J = 271.6 Hz), 108.08, 103.92, 91.55, 52.64. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3): δ = 14.06 (s).

6-Methyl- *exo*-6-phenyl-2,7-dioxabicyclo[3,2,0]hept-3-ene (10c)

文献 (7-c) と一致した。

参考文献

- [1] (a) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.
(b) Fuchigami, T.; Tajima, T. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 181.
(c) Shen, Y.; Atobe, M.; Tajima, T.; Fuchigami, T. *Electrochemistry* **2004**, *72*, 849.
(d) Song, C. E. *Chem. Commun.* **2004**, 1033.
(e) Sekiguchi, K.; Atobe, M.; Fuchigami, T. *J. Electroanal. Chem.* **2003**, *557*, 1.
(f) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.
(g) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071.
- [2] (a) Hubbard, S. C.; Jones, P. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7425.
(b) Ding, J.; Desikan, V.; Han, X.; Xiao, T. L.; Ding, R.; Jenks, W. S.; Armstrong, D. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 335.
(c) Pagni, R. M.; Gordon, C. M. "Photochemistry in Ionic Liquid", CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, 2nd Ed. CRC Press LLC, **2004**.
(d) Sekiguchi, K.; Atobe, M.; Fuchigami, T. *Electrochemistry* **2004**, *72*, 839.
(e) Reynolds, J. L.; Erdner, K. R.; Jones, P. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 917.
- [3] Ostrauskaite, J.; Voska, V.; Grazulevicius, J. V. *Monatshefte fur Chemie* **2002**, *133*, 599.
- [4] (a) Moorthy, J. N.; Mal, P.; Natarajan, R.; Venugopalan, P. *J. Org. Chem.* **2001**,

- 66, 7013.
- (b) Wagner, P. J.; Subrahmanyam, D.; Park, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 709.
- (c) Matsuura, T.; Kitauro, Y. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *34*, 3309.
- [5] (a) Suzuki, T.; Hamura, T.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2248.
- (b) Yu, D.-Y.; Matsuya, Y.; Zhao, Q.-L.; Ahmed, K.; Wei, Z.-L.; Hori, T.; Nemoto, H.; Kondo, T. *Apoptosis* **2008**, *13*, 448.
- (c) Oppolzer, W. *Synthesis* **1978**, 793.
- [6] (a) 安部学、野島正明、有機合成化学協会誌 **2001**, *59*, 855.
- (b) Bach, T. *Synlett* **2000**, *12*, 1699.
- (c) Buchi, G.; Inman, C. G.; Lipinsky, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4327.
- [7] (a) D'Auria, M.; Emanuele, L.; Racioppi, R. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2004**, *163*, 103.
- (b) Griesbeck, A. G.; Buhr, S.; Fiege, M.; Schmickler, H.; Lex, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3847.
- (c) Shima, K.; Sakurai, H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1966**, *39*, 1806.
- [8] (a) Schreiber, S. L.; Desmaele, D.; Porco, J. A. Jr. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6689.
- (b) Schreiber, S. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7200.
- (c) Dent, A. L.; Kokes, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7208.
- [9] (a) 関東化学株式会社、イオン性液体カタログ
- (b) 広栄化学株式会社、イオン性液体カタログ
- (c) "Electrochemical Aspects of Ionic Liquids", Ed. Ohno, H. Wiley Inter-Science, (2005).
- [10] (a) Tagawa, S.; Arai, S.; Imamura, M.; Tabata, Y.; Oshima, K. *Macromolecules* **1974**, *7*, 262.
- (b) Tada, K.; Shiota, Y.; Mikawa, H. *J. Polym. Sci.* **1973**, *11*, 2961.
- (c) Shiota, Y.; Kawai, K.; Yamamoto, N.; Tada, K.; Mikawa, H.; Tsubomura, H. *Chem. Lett.* **1972**, 145.
- [11] (a) 大野弘幸 編、"イオン液体 II —驚異的な進歩と多彩な近未来—", シーエムシー、(2006).
- (b) 大野弘幸 編、"イオン性液体 開発の最前線と未来", シーエムシー、(2002).
- [12] Hart, H.; Hartlage, J. A.; Fish, R. W.; Rafos, R. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2244.
- [13] Matsuura, T.; Kitauro, Y. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4487

第七章

総 括

有機電解反応や有機光反応はそれぞれ電気エネルギーと光エネルギーを反応の駆動力としており、通常の合成手法とは異なったユニークな反応性を生み出す有用な合成手法である。また、その駆動力は有害な酸化剤、還元剤、ラジカル開始剤などの代わりを成し、合成化学における環境調和プロセスとしても大いに期待できるものである。一方、有機フッ素化合物は特異な性質を持つことから、医薬、農薬、機能性材料など幅広い分野で応用が展開されている。しかしながら、その合成に用いられるフッ素化剤には毒性、腐食性、爆発性などを有する試薬がしばしば見受けられる。そのため有機フッ素化合物を合成する新たな手法の開発、とくに安全性や環境調和に即した手法の開発は大変意義深いといえる。そこで筆者は有機電解反応や有機光反応を応用し、有機フッ素化合物を目的化合物とする新規な合成法の開発を試みた。すなわち、電解法により部分フッ素化を行い、合成したフッ素化体を光反応により更なる分子変換を行うというもので、言い換えれば、本研究は含フッ素ビルディングブロックの合成とその応用の一連を電気と光エネルギーを機軸にして行ったものである。

第二章では、フッ化物イオンと電子不足オレフィン存在下、セレネニルカチオンを電解法により発生させ、フッ化物イオンとともに電子不足オレフィンへと付加させる電解フルオロセレネニレーションに成功した。この反応では $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}/\text{CH}_3\text{NO}_2$ 電解溶液系が鍵となり、電解で発生する高活性な中間体を安定化することで、これまで困難であった電子不足オレフィンとの反応を可能にした。本フッ素化法は、ガラス製の無隔膜セル中、室温下、開放系という条件で円滑に進行し、従来法に比べて簡便かつ効率的な手法である。得られる含フッ素セレニドの合成化学的応用についてはその可能性を示し、電解フルオロセレネニレーションの有用性を示す結果になったものといえる。

第三章では、第二章の結果を基に、セレネニルカチオンの代わりにヨードカチオンを用いる電解ヨードフルオリネーションへと展開を行った。電解ヨードフルオリネーションにおいても $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}/\text{CH}_3\text{NO}_2$ 電解溶液系は効果を示し、電子不足オレフィンへの反応の効率を高めた。また、ヨードカチオンとセレネニルカチオンとの反応性の違いも見られたが、得られた含フッ素化合物についてはセレニドと同様に合成化学的応用の可能性を見出した。

第四章では含フッ素ビルディングブロックとしての幅広い合成的応用を期待

し、 α -スルホニルスルフィド類の電解モノフッ素化を行った。様々な置換基を有する基質に対し、選択的モノフッ素化反応を行うことに成功し、化学法との比較を行うことで電解法の優位性を示した。得られたモノフッ素化体は、*m*-CPBA によるスルホンへの変換や α 位での置換反応が可能であり、特に光反応においては比較的良好な反応性を示した。また、ジチオアセタールの脱硫を伴わないフッ素化や α -スルホニルセレニドに対するフッ素化も可能であることを見出し、更なる展開も期待される。

第五章では光反応に焦点をあて、PhS-CF₂EWG という骨格を持つスルフィドからのジフルオロメチレン化合物の合成を展開した。すなわち、S-CF₂ 結合を光により均等解裂させることでジフルオロメチルラジカルを発生させ、それをラジカル捕捉剤であるオレフィンに付加させることを検討し、これに成功した。また、光反応の反応経路や以前に報告されている含 CF₂ セレニドの光反応との違いを明らかにした。チオ基は電解フッ素化を行う上で電子補助基として重要な位置を占めていることから、ここで行ったチオ基を活用する分子変換は、多様な含フッ素スルフィド類に対して応用性を示す結果であり、電解フッ素化の有用性をも高めるものであるといえる。

第六章では、イオン液体の光反応への利用をおこなった。電解フッ素化反応で支持塩兼フッ素源として用いるトリエチルアミンのポリフッ化水素塩がイオン液体であり、当研究室では様々な電解反応への利用により特徴ある溶媒効果や再利用性などを示している。筆者は第2章から第5章までフッ素化体の合成的応用として光反応を用いていることもあり、環境調和性と特殊反応場としての特徴を期待し、イオン液体の光反応への利用を検討した。その結果、分子内光環化反応や Paterno-Büchi 反応ではイオン液体が十分利用できることを明らかとし、また再利用についても可能であることを示した。

電解反応や光反応は酸化剤やラジカル開始剤を必要としないという環境調和にとって優れた特徴も持っており、それらの適用範囲の拡大は、新たな手法として、また既存の手法の代わりとして利用する機会を増加させることになる。特に有機フッ素化合物を対象とする合成法であれば代替法も限られ、さらに安全性や利便性を考慮する上でも電解反応や光反応の利点は大きくなる。本論文の主題はまさに有機フッ素化合物の合成へ電解反応や光反応を利用するというものであり、今回得られた知見が電解反応や光反応の利用に繋がることを期待している。

印刷発表論文

- (1) "Photochemical Generation of Difluoromethyl Radicals Having Various Functional Groups and Their Highly Regioselective Addition to Olefins and Aromatic Substitution"
Hirokatsu Nagura, Satoru Murakami and Toshio Fuchigami, *Tetrahedron* **2007**, 63, 10237-10245.
- (2) "Regioselective Electrochemical Monofluorination of α -Sulfonyl Sulfides"
Hirokatsu Nagura and Toshio Fuchigami, *Synlett* **2008**, 1714-1718.
- (3) "Electrochemical Fluoro-Selenenylation of Electron-Deficient Olefins"
Hirokatsu Nagura, Shinsuke Inagi and Toshio Fuchigami, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1559-1566.
- (4) "Electrochemical Synthesis of α -Fluorinated α -Sulfonyl Sulfides and Their Synthetic Applications."
Hirokatsu Nagura, Shinsuke Inagi and Toshio Fuchigami, in preparation.
- (5) "Iodofluorination of Electron-Deficient Olefins using Anodically Generated Iodonium Cation"
Hirokatsu Nagura, Shunsuke Kuribayashi and Toshio Fuchigami, in preparation.
- (6) "Intra- and Intermolecular Photocyclization Reaction of Benzaldehyde Derivatives in Ionic Liquid"
Hirokatsu Nagura and Toshio Fuchigami, in preparation.

関連論文

- (1) "Electrolytic Partial Fluorination of Organic Compounds. 89. Regioselective Anodic Fluorination of Tetrazolyl Sulfides"
Bakenova Zagipa, Hirokatsu Nagura, and Toshio Fuchigami, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1168-1173.
- (2) "Regioselective Anodic Fluorination of α -(Arylthio)benzylphosphonate Esters, α -(Arylthio)methylphosphonate Esters and Their Analogues"
Asami Hidaka, Bakenova Zagipa, Hirokatsu Nagura, and Toshio Fuchigami, *Synlett* **2007**, 1148-1152.
- (3) "Facile and Highly Efficient Synthesis of Fluorinated Heterocycles *via* Prins Cyclization in Ionic Liquid Hydrogen Fluoride Salts"
Yuichiro Kishi, Hirokatsu Nagura, Shinsuke Inagi, and Toshio Fuchigami, *Chem. Commun.* **2008**, 3876-3878.

口頭発表

- (1) 名倉裕力、栗林俊輔、淵上寿雄、「電子不足オレフィン類の陽極ヨードフルオリ

ネーション」、日本化学会 第 89 春季年会、千葉 日本大学船橋キャンパス、2009 年 3 月 27 日～30 日 発表予定

(2) 名倉裕力、淵上寿雄、"Electrochemical Fluoro-Selenation of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds", 214th meeting of The Electrochemical Society, PRiMe 2008, Hawaii, 2008 年 10 月 12 日～17 日

(3) 名倉裕力、淵上寿雄、「電解反応による電子不足なオレフィンへのフルオロセレーネーション」、2008 年電気化学会第 75 回大会、山梨 山梨大学、2008 年 3 月 29 日～31 日

(4) 名倉裕力、淵上寿雄、「アリルスルフィド類および α -スルホニルスルフィド類の電解フッ素化と合成的応用」、第 8 回 GSC シンポジウム、東京 学術総合センター、2008 年 3 月 6 日、7 日

(5) 名倉裕力、淵上寿雄、「 α -フルオロ- α -スルホニルスルフィド類の電解合成とその合成的応用」、2007 年第 31 回フッ素化学討論会、青森 弘前文化センター、2007 年 10 月 25 日、26 日

(6) 名倉裕力、関口慶、跡部真人、淵上寿雄、「イオン液体中における光触媒反応および光環化反応」、日本化学会 第 1 回関東支部大会、東京 首都大学東京南大沢キャンパス、2007 年 9 月 27 日、28 日

(7) 名倉裕力、淵上寿雄、「 α -スルホニルスルフィド類の電解モノフッ素化」、2007 年電気化学秋季大会、東京 東京工業大学大岡山キャンパス、2007 年 9 月 19 日、20 日

(8) 名倉裕力、村上暁、淵上寿雄、"Electrochemical and Photochemical Synthesis of Difluoromethylene Compounds", 2nd International Symposium on Organic Electron Transfer Chemistry, 神奈川 慶応義塾大学日吉キャンパス、2007 年 1 月 7 日～10 日

(9) 名倉裕力、村上暁、淵上寿雄、"Selective Synthesis of Difluoromethylene Compounds Using Photochemical Reactions", Workshop on Organic Chemistry for Junior Chemists V, Taiwan National Tsing Hua University, 2006 年 11 月 23 日～26 日

(10) 名倉裕力、田嶋稔樹、淵上寿雄、「イオン液体中での有機光反応」、日本化学会 第 86 春季年会、千葉 日本大学船橋キャンパス、2006 年 3 月 27 日～30 日

(11) 名倉裕力、田嶋稔樹、跡部真人、淵上寿雄、「イオン液体中での有機化合物の光反応」、第 37 回溶融塩化学討論会、神奈川 慶応義塾大学日吉キャンパス、2005 年 11 月 24 日、25 日

(12) 名倉裕力、村上暁、淵上寿雄、「光化学反応を利用するジフルオロメチレン化合物の選択的合成」、第 29 回フッ素化学討論会、富山 富山国際会議場、2005 年 11 月 1 日、2 日

(13) 名倉裕力、村上暁、淵上寿雄、「含フッ素スルフィド類の光照射によるジフルオロメチレン化合物の合成」、日本化学会 第 85 春季年会、神奈川 神奈川大学横浜キャンパス、2005 年 3 月 26 日～29 日

謝辞

本研究の遂行から学生生活全般に至るまで、終始懇切丁寧なご指導、御鞭撻を賜りました本学教授 淵上寿雄 先生に深く感謝申し上げます。

本研究に際し、有益な御指導、御助言を賜りました本学准教授 跡部真人 先生に深く感謝申し上げます。

本研究の遂行において御助言、御協力下さりました本学助手 稲木信介 先生に厚く感謝いたします。

本研究に際して御指導、御助言を賜りました本学 グローバルエッジ特任助教 田嶋稔樹 先生に深く感謝申し上げます。

本研究の遂行に欠かせないポリフッ化物塩を御提供下さいました森田化学工業(株) 百田邦堯 博士に深く感謝いたします。

オゾン発生装置を快く使用させて下さいました本学准教授 小林雄一 先生、並びに多忙な中、実験スペースをお貸しいただき、また装置の使用法を御指導下さいました小林研究室の皆様に厚く御礼申し上げます。

多忙な中 HRMS 測定を行っていただきました資源化学研究所 技術部分析支援センター 石川薫代 技術職員、および淵上研究室 沢村享広 氏に厚く御礼申し上げます。

在学中、同期生として多くの辛苦を共にいたしました、栗原均 氏、小早川 竜太 氏、才川美由紀 氏、中島篤 氏、山本光 氏に厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、御理解と御協力下さいました淵上・跡部研究室の諸氏に厚く感謝いたします。

最後に、本学において充実した学生生活を送るに当たり、家族の多大なるご支援、ご協力を頂きましたことに対し心より感謝いたします。

名倉 裕力