

令和元年6月15日現在

機関番号：12611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05687

研究課題名(和文) 有機色素を触媒とする可視光ペルフルオロアルキル化反応の開発

研究課題名(英文) Visible-light induced perfluoroalkylation using organic dys

研究代表者

矢島 知子 (Yajima, Tomoko)

お茶の水女子大学・基幹研究院・准教授

研究者番号：10302994

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：含フッ素化合物は医農薬品、機能性材料として欠かせない化合物であり、その合成法の開発は急務である。申請者らはこれまで紫外光を用いた様々な含フッ素化合物の合成法の開発を行ってきたが、高エネルギーを要する高圧水銀ランプを用いることが問題となっていた。一方、可視光反応は近年盛んに行われ、Ru、Ir錯体を光触媒とする手法、有機色素を触媒とする手法について多くの報告がなされている。これに対して、我々は今回、安価で安全な有機色素を触媒とすることで、効率的にこれまで入手困難であった含フッ素化合物の合成を可能とすることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

可視光レドックス反応は、用いるエネルギーが小さく太陽光でも進行するため、環境適用型の反応として注目されている。中でも本反応は希少金属を用いず、安価で入手容易な有機色素を触媒とするため、環境にやさしく、TMSCF<sub>3</sub>(プラカッシュ試薬)、梅本試薬、Togni試薬などの高価なフッ素源でなく、それらの原料でもある、入手容易なハロゲン化ペルフルオロアルキルをラジカル前駆体として用いるため、トリフルオロメチル以外のペルフルオロアルキルも導入可能であり、様々な含フッ素化合物を合成することのできる優れた反応である。また、有機色素を用いた可視光反応の反応機構の解明は、今後の合成分野に貢献できると考えられる。

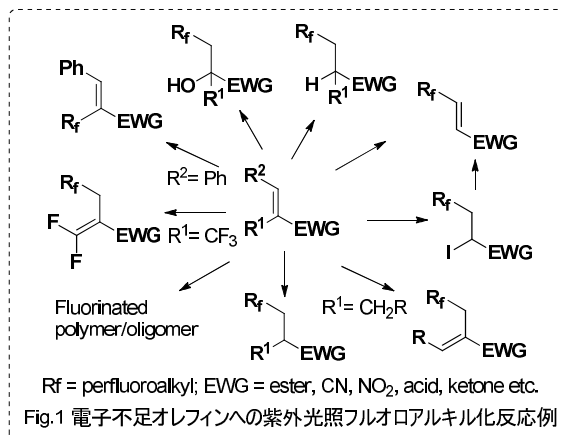
研究成果の概要(英文)：Fluorine-containing compounds have unique properties resulting from the high electronegativity and small size of the fluorine atom and the strong nature of the F bond. Perfluoroalkylated compounds are one of the most essential compounds not only as pharmaceuticals but also as functional materials, and the development of efficient synthetic methods is essential. Under such circumstances, we have developed some metal-free, visible-light-induced perfluoroalkylation of various alkenes and alkynes. This process uses eosin Y, which is inexpensive, as a photoredox catalyst, and the method is operationally easy. This strategy allows convenient access to various perfluoroalkylated compounds, because easily available perfluoroalkyl halides are used as the F source. This green method is highly functional-group-tolerant and can provide a new efficient route to fluoroalkylated compounds.

研究分野：有機化学

キーワード：可視光反応 有機色素 ペルフルオロアルキル レドックス触媒

### 1. 研究開始当初の背景

含フッ素化合物は、フッ素の有する大きな電気陰性度、小さなファンデルワールス半径などのユニークな性質に由来した、脂溶性、撥水・撥油性の増大、ミミック・ブロック効果、熱安定性の向上などの性質を有し、医農薬品材料としてのみでなく、機能性材料としても注目される化合物である。しかしながら、フッ素の特異な性質から一般の合成法がそのまま適用できない場合が多く、その合成法の開発は急務となっている。申請者はこれまでに紫外光照射によるラジカルペルフルオロアルキル化を用いた様々な含フッ素化合物の合成法を開発してきた (Fig. 1)。この反応は金属試薬を用いない簡便な手法であるが、高エネルギーを必要とする高圧水銀灯を用いることが問題であった。



一方、光反応は可視光反応の時代を迎え、この5年ほどでルテニウム、イリジウム錯体を光レドックス触媒とする有機反応が盛んに行われており、芳香族のトリフルオロアルキル化に関しても報告 (David A. Nagib, David W. C. MacMillan, *Nature*, **2011**, 480, 224. など) がなされている。さらに近年、高価な金属錯体を用いない、有機色素を用いた可視光反応についてもその研究が活発化している。しかし、有機色素を用いたトリフルオロメチル化を初めとするペルフルオロアルキル化に関する報告はフロー合成を用いた1報 (David C. et al., *Org. Lett.*, **2014**, 16, 896.) のみであり、その論文中には反応機構等に関する言及はなかった。そこで申請者らは金属を用いない、有機可視光ペルフルオロアルキル化反応の開発を目指し、有機色素を用いた反応の検討を行うこととした。

### 2. 研究の目的

このような背景の下申請者は、ヨウ化ペルフルオロアルキルをラジカル前駆体とし、有機色素であるエオシン Y を 1 mol% 用いた可視光によるデセンへのヨウ化 - ペルフルオロアルキル化反応が、収率 91% で進行することを見出していた。さらに申請者らは、臭化ペルフルオロアルキルをラジカル前駆体として用いたときには、一電子移動を伴う反応が進行し、基質によって水素化、又はアルコキシ - ペルフルオロアルキル化が進行することを予備実験から見出している。そこで本研究ではこれらの結果を基に、有機色素を光レドックス触媒とする可視光ペルフルオロアルキル化反応の開発を行うこととした。

### 3. 研究の方法

本研究では、用いる基質、ラジカル前駆体を使い分けることにより、4つのルートでのペルフルオロアルキル化について検討を行うこととした。ルート1ではヨウ化ペルフルオロアルキルとオレフィンとのヨウ化 - ペルフルオロアルキル化、ルート2ではその後の脱離を伴うペルフルオロアルキルの置換反応について検討を行う。さらに、臭化ペルフルオロアルキルをラジカル前駆体とする一電子移動を伴う反応ではルート3のカルボアニオン中間体を経るヒドロ - ペルフルオロアルキル化、ルート4のカルボカチオン中間体を経由するアルコキシ - ペルフルオロアルキル化の4つの合成ルートによるペルフルオロアルキル化合物の合成法を開発を行うこととした。

### 4. 研究成果

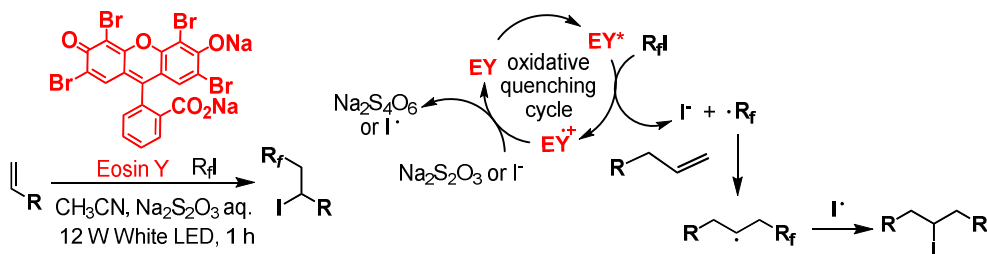
本研究成果として、研究の方法で示した4つの有機色素を触媒とする可視光ペルフルオロアルキル化のほかにも、エナミンを触媒とすることによっても可視光反応が進行することを明らかにし、様々なペルフルオロアルキル化合物の合成を可能とした。それぞれの研究成果を(1)ヨウ化ペルフルオロアルキルをフッ素源とする反応、(2)臭化ペルフルオロアルキルをフッ素源とする反応、(3)エナミンを触媒とする反応の3つの項目に分けて記載する。

#### (1) ヨウ化ペルフルオロアルキルをフッ素源とする反応

エオシン Y を光触媒とするデセンとヨウ化ペルフルオロヘキシルとの可視光反応においてチオ硫酸ナトリウム水溶液存在下、91%の収率でヨウ化 - ペルフルオロヘキシル化生成物が得られることを明らかとした。この結果を基に、種々の末端アルケン、アルキンについて反応の検討を行ったところ、様々な官能基が存在してもヨウ化ペルフルオロアルキル化が良好な収率で進行することを明らかとした。アルケンに対する反応においては、反応混合物に塩基を添加することにより、脱 HI が進行したオレフィン体を良好な収率で

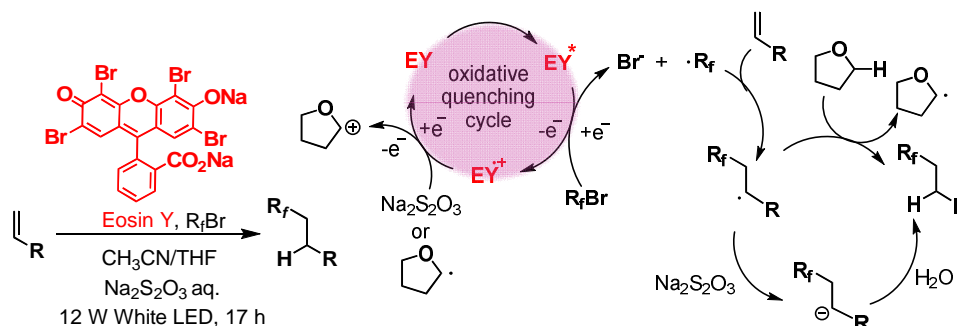
得ることも明らかとした。また、用いるラジカル前駆体であるヨウ化ペルフルオロアルキルについても検討を行い、様々なペルフルオロアルキル基が導入可能であることを見出した。

さらに、反応機構の検討を行ない、下に示すような酸化的サイクルで反応が進行していることを見出した。この反応については、還元的なサイクルでも反応が進行することも見出し、この場合には非水系の反応が可能となることから、さらなる基質展開や、不斉反応への展開が期待できる。



### (2) 臭化ペルフルオロアルキルをフッ素源とする反応

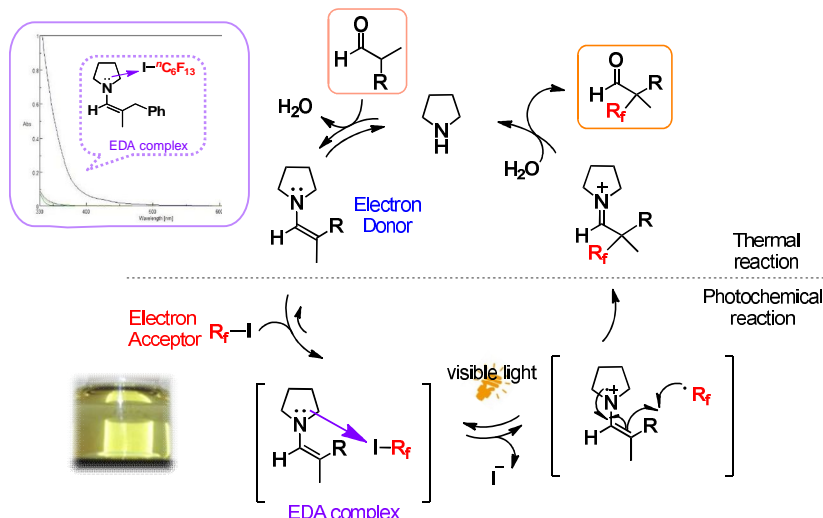
エオシン Y を用いる可視光反応を臭化ペルフルオロオヘキシルをラジカル前駆体とする反応に用いたところ、臭素移動はおこらず、水素化-ペルフルオロアルキル化生成物が得られることを見出した。そこで、この反応の最適化を行ったところ、種々の末端オレフィン類に対して、良好な収率で反応が進行することを見出した。この反応についても反応機構の検討を行ったところ、ヨウ化物を用いた場合とはことなり、THF からラジカル的に水素化がおこる経路と、ラジカル中間体がアニオンを経由し、水から水素化がおこる経路とが存在することを明らかとした。



また、この反応系では、これまで例の少ないメタクリルエステル類の電子不足オレフィンに対しても反応が進行することを見出している。

### (3) エナミンを触媒とする反応

有機色素を触媒とする反応を検討する過程で、エナミンへの反応を検討していたところ、この場合には、有機色素を用いることなく可視光照射のみで反応が進行することを見出した。この反応はエナミンと、ヨウ化ペルフルオロアルキルの EDA 錯体の形成が鍵となり、可視光でラジカル生成が可能となっていることを明らかとした。



この反応では、アミン・アルデヒド・ヨウ化ペルフルオロアルキルを混合し可視光照射する

ことにより、良好な収率で 位がペルフルオロアルキル化されたアルデヒドを得ることができ  
る。さらに、キラルなアミンを用いることにより、立体選択的にペルフルオロアルキル基が導  
入可能であることも見出した。

さらに、このエナミンを外部触媒とするペルフルオロアルキル化反応についても検討を行っ  
た。その結果、アミンとアルデヒドを添加することにより、良好な収率でオレフィン類の可視  
光ヨウ化-ペルフルオロアルキル化が進行することを見出している。この反応は新しい金属を使  
わない可視光ペルフルオロアルキル化反応として、今後検討を行っていく予定である。

以上、本研究では、金属を用いない完全有機可視光ラジカルペルフルオロアルキル化のいく  
つかの手法を開発することができた。この反応は、1) 可視光反応であり、用いるエネルギー  
が小さな LED 光で進行し、2) 希少金属を用いず、安価で入手容易な有機色素を触媒  
とするため、環境にやさしく、3) TMSCF<sub>3</sub> (プラカッシュ試薬) 梅本試薬、Togni 試薬  
などの高価なフッ素源でなく、それらの原料でもある、入手容易なハロゲン化ペルフルオ  
ロアルキルをラジカル前駆体として用いるため、トリフルオロメチル以外のペルフルオ  
ロアルキルも導入可能である。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 6 件)

Metal-Free Visible Light Hydroperfluoroalkylation of Unactivated Alkenes Using  
Perfluoroalkyl Bromides; Tomoko Yajima, Satsuki Shigenaga, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 138-141.  
査読有 (DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03596).

Metal-free visible-light synthesis of quaternary  $\alpha$ -perfluoroalkyl aldehydes via an enamine  
intermediate; Haruna Matsui, Mao Murase Tomoko Yajima; *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*,  
7120-7123. 査読有 (DOI: 10.1039/c8ob02058b).

Synthesis of Chiral Fluorinated Amino Acids by Eosin Y Catalyzed Perfluoroalkyl Radical  
Addition to Dehydroamino Acids Tomoko Yajima\*, Mako Ikegami *Fluorine Notes*, **2018**, *121*,  
1-10. 査読有 (DOI 10.17677/fn20714807.2018.06.01).

Metal-Free Visible-Light Radical Iodoperfluoroalkylation of Terminal Alkenes and Alkynes;  
Tomoko Yajima\*, Mako Ikegami; *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *15*, 2126-2129. 査読有 (DOI:  
10.1002/ejoc.201700077).

ペルフルオロアルキル基を有するキラルアミノ酸類の簡便な合成法; 矢島知子; *化学  
工業* **2017**, *68*, 1, 26-31. 査読無

有機分子触媒を用いた光ペルフルオロアルキル化反応の開発; 矢島知子; *ファインケ  
ミカル* **2017**, *16*, 3, 35-41. 査読無

### 〔学会発表〕(計 27 件)

Tomoko Yajima, "Enamine catalyzed visible-light induced perfluoroalkylation", ACS  
National Meeting 2019, 2019

中山萌子・矢島知子「エオシン Y を触媒とするメタクリル酸エステルに対する可視光ペ  
ルフルオロアルキル化」日本化学会第 99 春季年会、2019

中山萌子・重永卓月・矢島知子「エオシン Y を触媒とする電子不足オレフィンに対する可  
視光ペルフルオロアルキル化」第 11 回有機触媒シンポジウム、2018

村瀬真央・矢島知子「エナミンを触媒としたオレフィン類への可視光ペルフルオロアルキ  
ル化反応の開発」第 11 回有機触媒シンポジウム、2018

中山萌子・重永卓月・矢島知子「エオシン Y を触媒とする電子不足オレフィンへの可視光  
ペルフルオロアルキル化」第 41 回フッ素化学討論会、2018

村瀬真央・矢島知子「エナミンを触媒とした可視光ペルフルオロアルキル化反応」第 41  
回フッ素化学討論会、2018

矢島知子「有機分子を触媒とする可視光ペルフルオロアルキル化反応の開発」有機合成 2  
月セミナー「有機合成のニュートレンド 2019」、2019

中山萌子・重永卓月・矢島知子「エオシン Y を触媒とする非水系での可視光ペルフルオ  
ロアルキル化」第 8 回フッ素化学若手の会、2018

矢島知子「有機分子触媒による可視光ペルフルオロアルキル化反応の開発」杜の都女性研  
究者エンパワーメント推進事業(東北大学) 第二回女性研究者シンポジウム、2018

矢島知子「有機触媒を用いた可視光ペルフルオロアルキル化反応の展開」有機合成協会関  
東支部ミニシンポジウム-湘南 2018(七夕シンポジウム)、2018

矢島知子「Eosin Y Catalyzed Visible Light Induced Iodoperfluoroalkylation and  
Hydroperfluoroalkylation」22nd International Symposium on Fluorine Chemistry、2018

矢島知子「有機分子を利用した可視光ペルフルオロアルキル化」フッ素化学講演会、2018

矢島知子「光ペルフルオロアルキル化反応を基盤とする反応開発」F&F セミナー、2018

矢島知子「有機レドックス触媒による可視光ペルフルオロアルキル化」日本化学会第 98  
春季年会、2018

T. Yajima, M. Ikegami, S. Satsuki 「Organocatalyst Catalyzed Visible-Light Radical Perfluoroalkylation of Terminal Alkenes and Alkynes」 8th Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2017

重永 皐月・池上 真子・矢島 知子 「有機触媒による金属を用いない可視光ペルフルオロアルキル化反応の開発」 第 112 回有機合成シンポジウム, 2017

Satsuki Shigenaga, Tomoko Yajima 「Mechanistic Studies on visible light induced Hydro-Perfluoroalkylation of terminal alkenes and alkynes using Eosin Y as a catalyst」 The 8th International Meeting on Halogen Chemistry, 2017

Tomoko Yajima 「Eosin Y Catalyzed Visible Light Induced Perfluoroalkylation using Perfluoro Iodide or Bromide as a Fluorine Source」 The 8th International Meeting on Halogen Chemistry, 2017

重永 皐月・矢島 知子 「有機触媒による可視光ヒドロペルフルオロアルキル化反応の研究」 第 7 回フッ素化学若手の会, 2017

Tomoko Yajima, Mako Ikegami, Satsuki Shigenaga 「Metal-free visible-light induced perfluoroalkylation of terminal multiple bonds」 The 10th Japanese-French Joint Seminar on Fluorine Chemistry, 2017

- ⑲ 重永 皐月・矢島 知子 「エオシン Y を触媒とした末端アルケンへの可視光ヒドロペルフルオロアルキル化反応の研究」 日本化学会第 97 春季年会, 2017
- ⑳ 重永 皐月・矢島 知子 「可視光ヒドロペルフルオロアルキル化と付随する THF の反応」 第 9 回有機触媒シンポジウム, 2016
- ㉑ 重永 皐月・矢島 知子 「有機触媒による臭化ペルフルオロアルキルを用いた可視光ペルフルオロアルキル化反応の開発」 第 6 回化学フェスタ, 2016
- ㉒ 池上 真子・矢島 知子 「有機色素を触媒とする末端オレフィンへの可視光ヨウ化ペルフルオロアルキル化反応」 第 6 回化学フェスタ, 2016
- ㉓ 重永 皐月・矢島 知子 「有機触媒による臭化ペルフルオロアルキルを用いた可視光ペルフルオロアルキル化反応の開発」 第 39 回フッ素討論会, 2016
- ㉔ 重永 皐月・池上 真子・矢島 知子 「ハロゲン化物をラジカル前駆体とする末端オレフィンへの可視光ペルフルオロアルキル化反応」 第 19 回ヨウ素学会シンポジウム, 2016
- ㉕ 重永 皐月・池上 真子・矢島 知子 「臭化ペルフルオロアルキルをフッ素源とする光ペルフルオロアルキル化」 第 6 回フッ素化学若手の会, 2016

〔図書〕(計 2 件)

有機フッ素化合物の最新動向 CMC 出版(大阪); 今野 勉 監修; 第 10 章 可視光レドックス触媒を用いた有機フッ素化合物の合成; 矢島 知子; pp 117-124, 2018 年, ISBN:978-4-7813-1337-5

有機分子触媒の開発と工業利用 CMC 出版(東京); 秋山 隆彦 監修; 第 18 章 有機分子触媒を用いた光ペルフルオロアルキル化反応の開発; 矢島 知子; pp 202-209, 2017 年, ISBN:978-4-7813-1323-8

〔産業財産権〕

出願状況(計 4 件)

名称: 含フッ素化合物の製造方法  
発明者: 矢島 知子、中山 萌黄、香川 巧  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: 特願 2019-019008  
出願年: 2019 年  
国内外の別: 国内

名称: 含フッ素化合物の製造方法  
発明者: 矢島 知子、村瀬 真央、香川 巧  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: 特願 2019-019009  
出願年: 2019 年  
国内外の別: 国内

名称: 含フッ素化合物の製造方法  
発明者: 矢島 知子、村瀬 真央、香川 巧  
権利者: 同上

種類：特許  
番号：特願 2018-036624  
出願年：2018 年  
国内外の別：国内

名称：含フッ素化合物の製造方法  
発明者：矢島知子、重永臯月、香川巧  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：特願 2016-178700  
出願年：2016 年  
国内外の別：国内

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。