

# 高い還元力を有する芳香環光レドックス触媒

：新しいラジカルのフルオロアルキル化法

東京工業大学 科学技術創成研究院

化学生命科学研究所

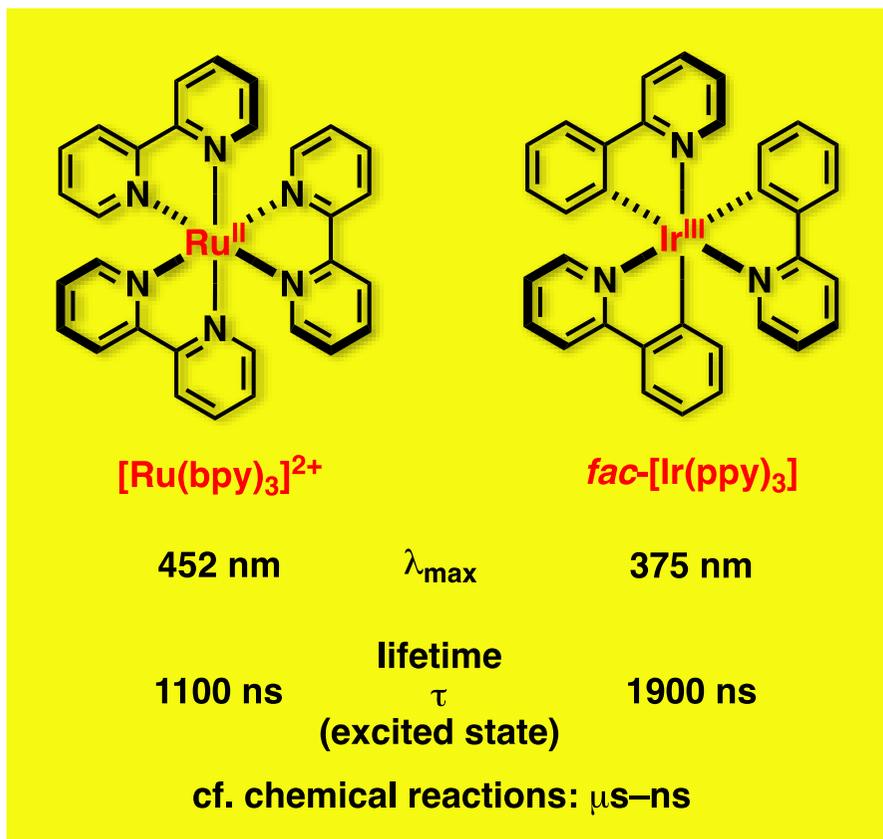
助教 小池 隆司

2019年10月18日

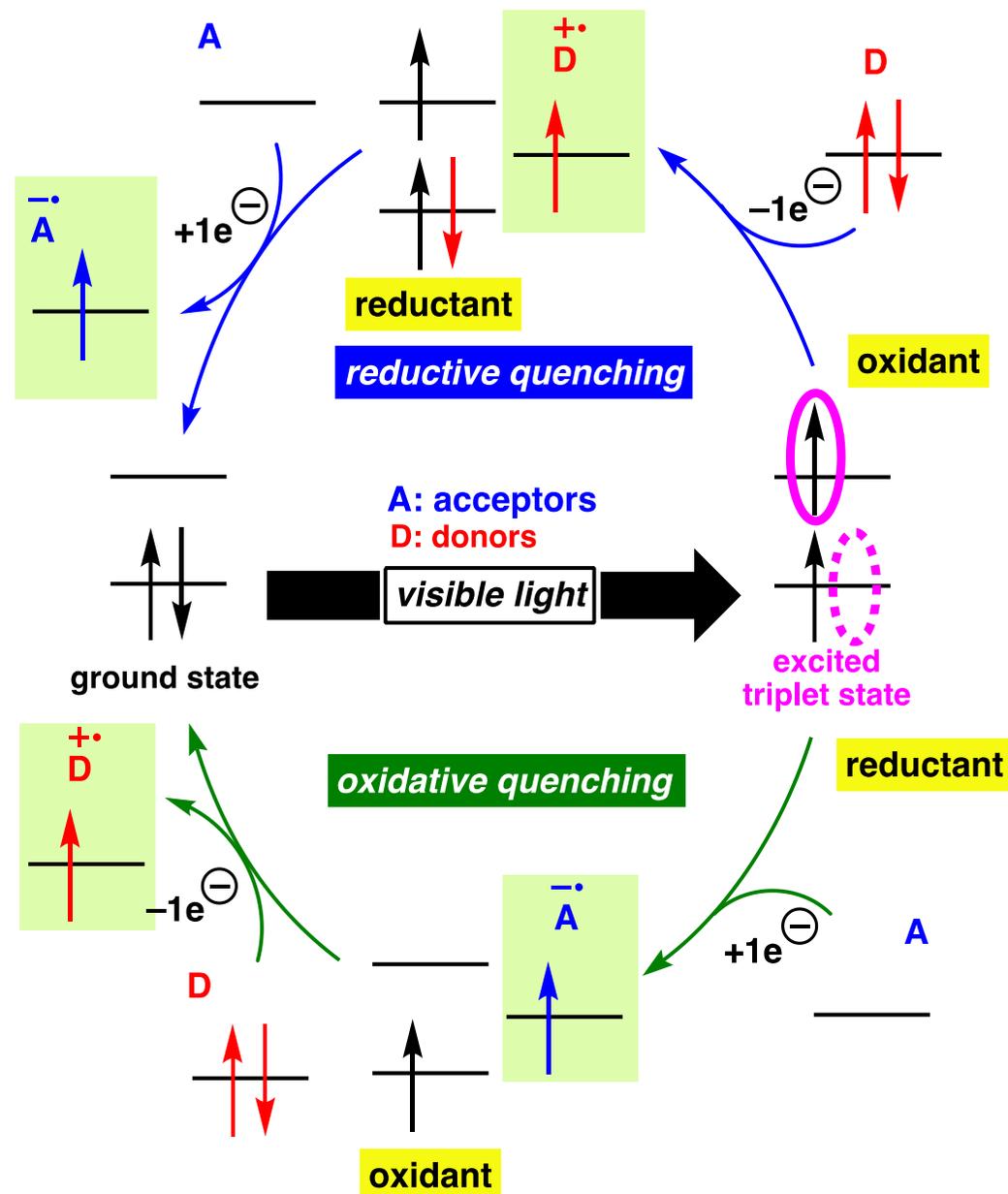
1. 可視光レドックス触媒作用
2. 遷移金属錯体光触媒によるフルオロアルキル化（新手法）
3. 芳香環光レドックス触媒の開発（新技術）
4. まとめと今後の展望

# 1. 可視光レドックス触媒作用

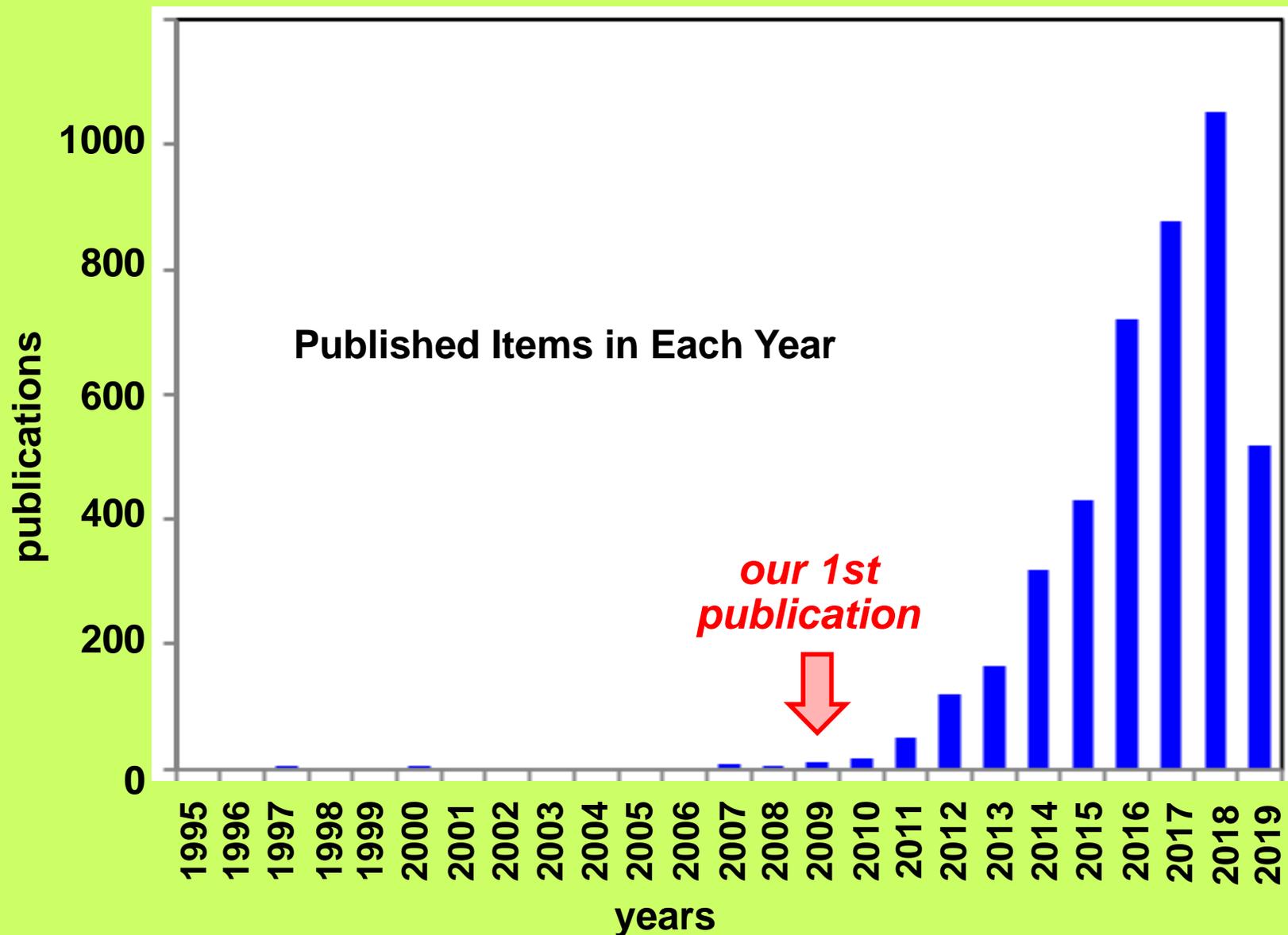
## ◆ basic photochemical properties



radical reaction via redox neutral process



# 光触媒的ラジカル発生



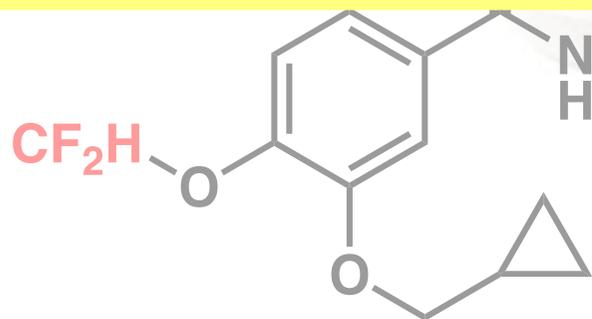
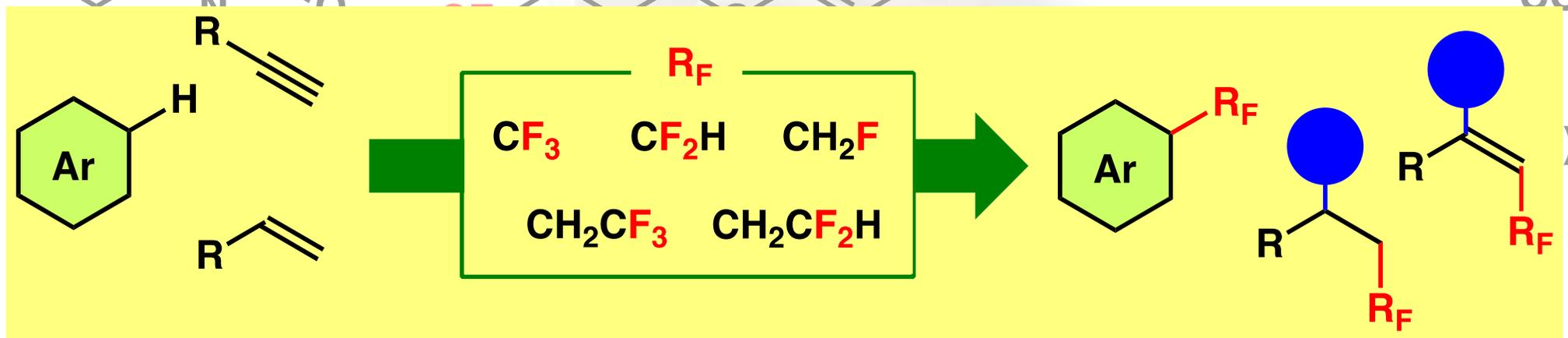
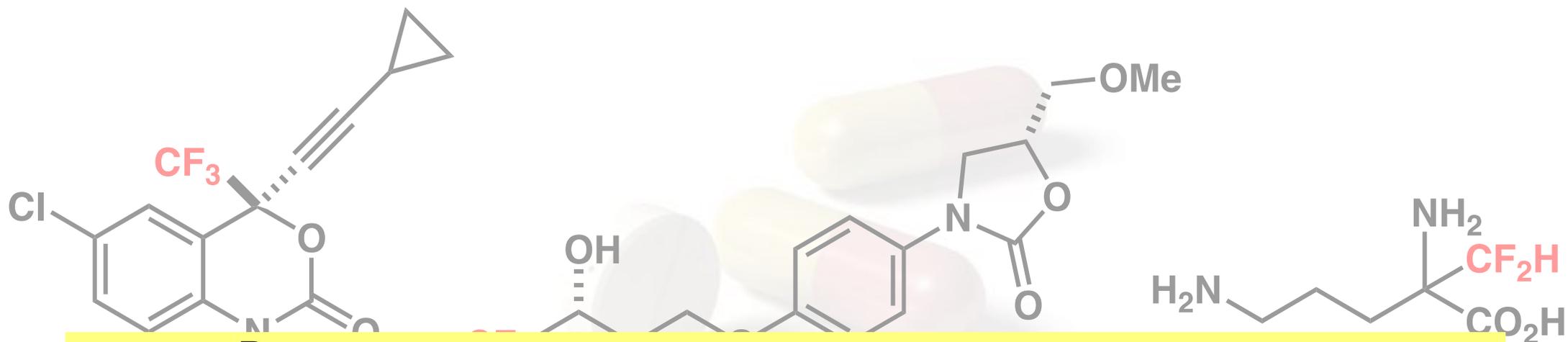
Web of Science (as of August 16, 2019)

rate  
354, 3414.  
9, 7249.  
356, 2749.  
2, 319.

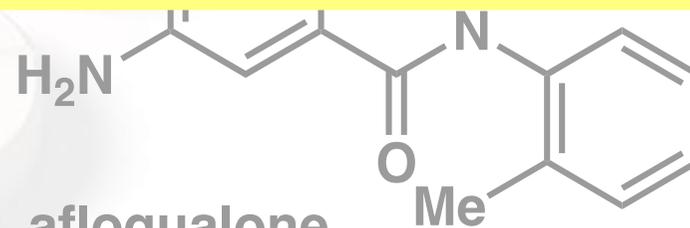
radical

ms

# 含フッ素医薬農薬



roflumilast  
(COPD drug)



afloqualone  
(sedative)

1. 可視光レドックス触媒作用
2. 遷移金属錯体光触媒によるフルオロアルキル化（新手法）
3. 芳香環光レドックス触媒の開発（新技術）
4. まとめと今後の展望

## 従来技術とその問題点

### <フルオロアルキル化の一般的な手法>

#### 典型的な試薬を用いた場合の課題

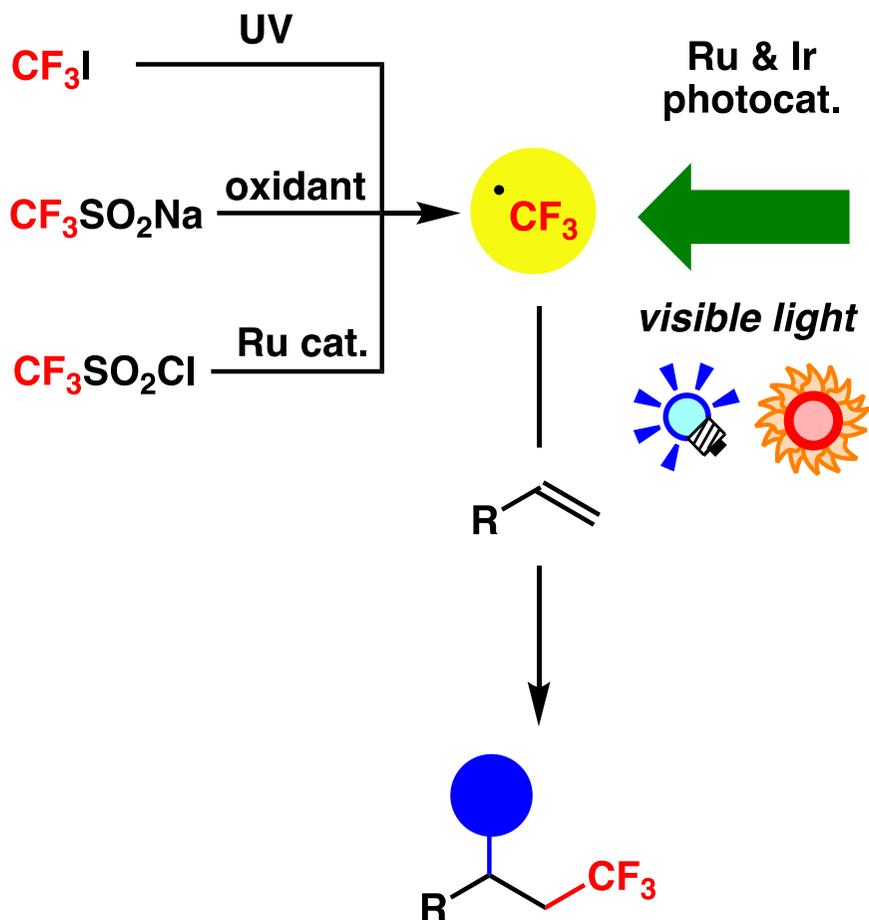
- $\text{CF}_3\text{I}$  : 加熱・紫外光照射、気体
- $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$  : 酸化剤の併用
- $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  : 試薬の吸湿対策

### <問題点>

- 反応の条件、選択性
- 試薬のハンドリング性

# 固体試薬でのCF<sub>3</sub>ラジカル反応

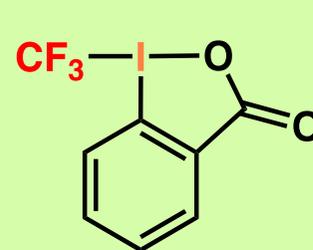
## ◆ 従来法



- *step-economical*
- *regioselective*
- *compatible with functional groups*

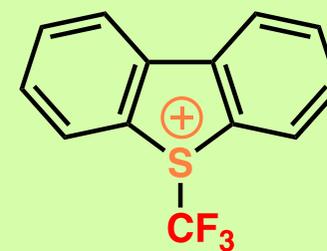
## ◆ 新手法

### electrophilic CF<sub>3</sub> reagents



Togni reagent

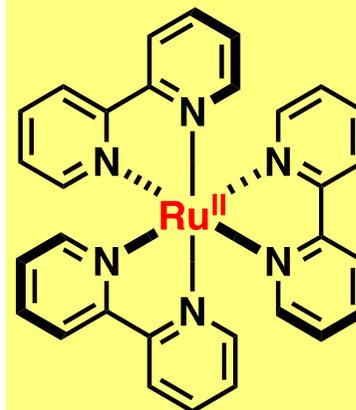
$E_{\text{red}} = -1.34 \text{ V}$   
vs. Cp<sub>2</sub>Fe



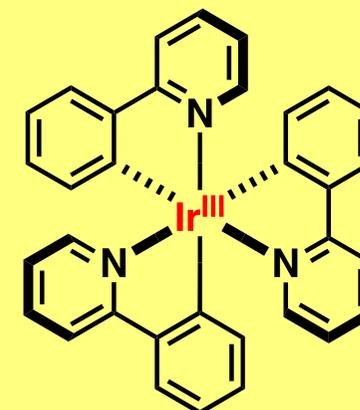
Umemoto reagent

$E_{\text{red}} = -0.75 \text{ V}$   
vs. Cp<sub>2</sub>Fe

### photoredox catalysts

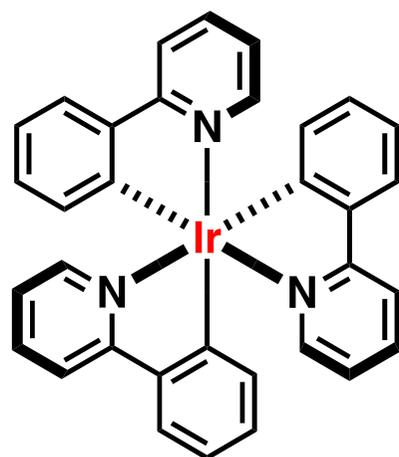
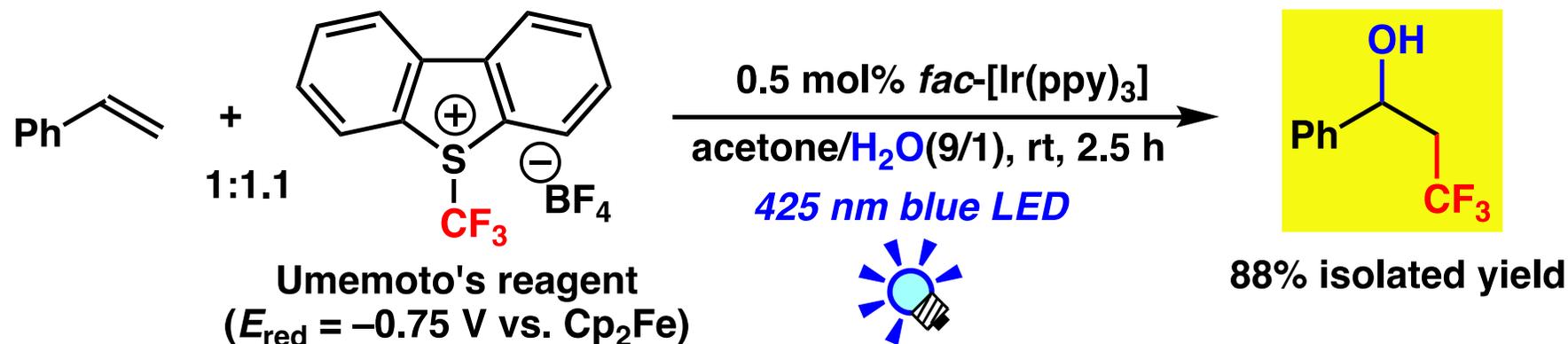


$E^*_{\text{ox}} = -1.22 \text{ V}$   
vs. Cp<sub>2</sub>Fe



$E^*_{\text{ox}} = -2.14 \text{ V}$   
vs. Cp<sub>2</sub>Fe

# 室温、可視光照射下でのCF<sub>3</sub>化

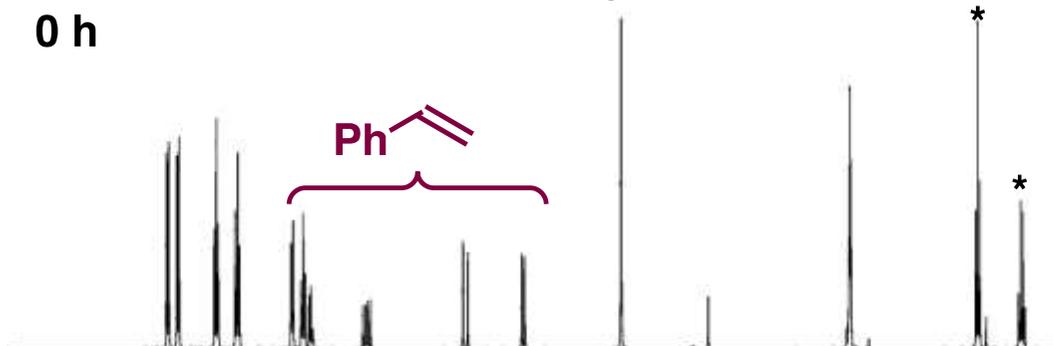


*fac*-[Ir(ppy)<sub>3</sub>]

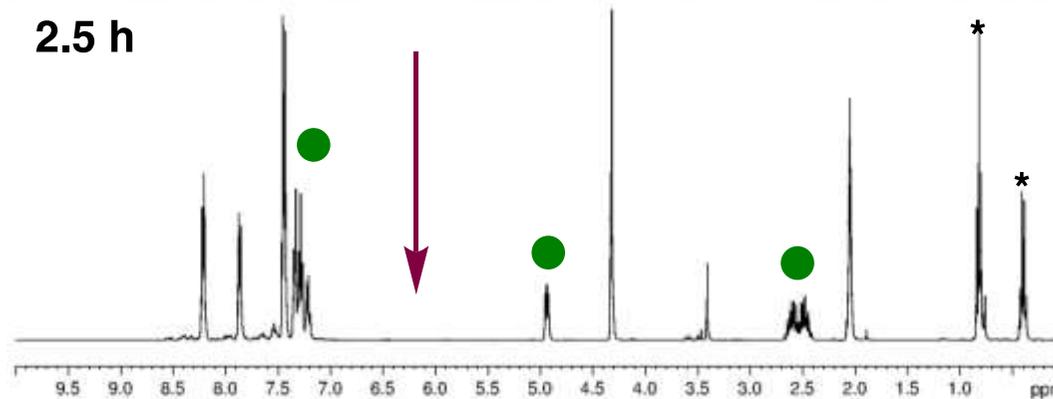
$E^*_{\text{ox}} = -2.14\text{ V}$   
vs. Cp<sub>2</sub>Fe

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O)

0 h

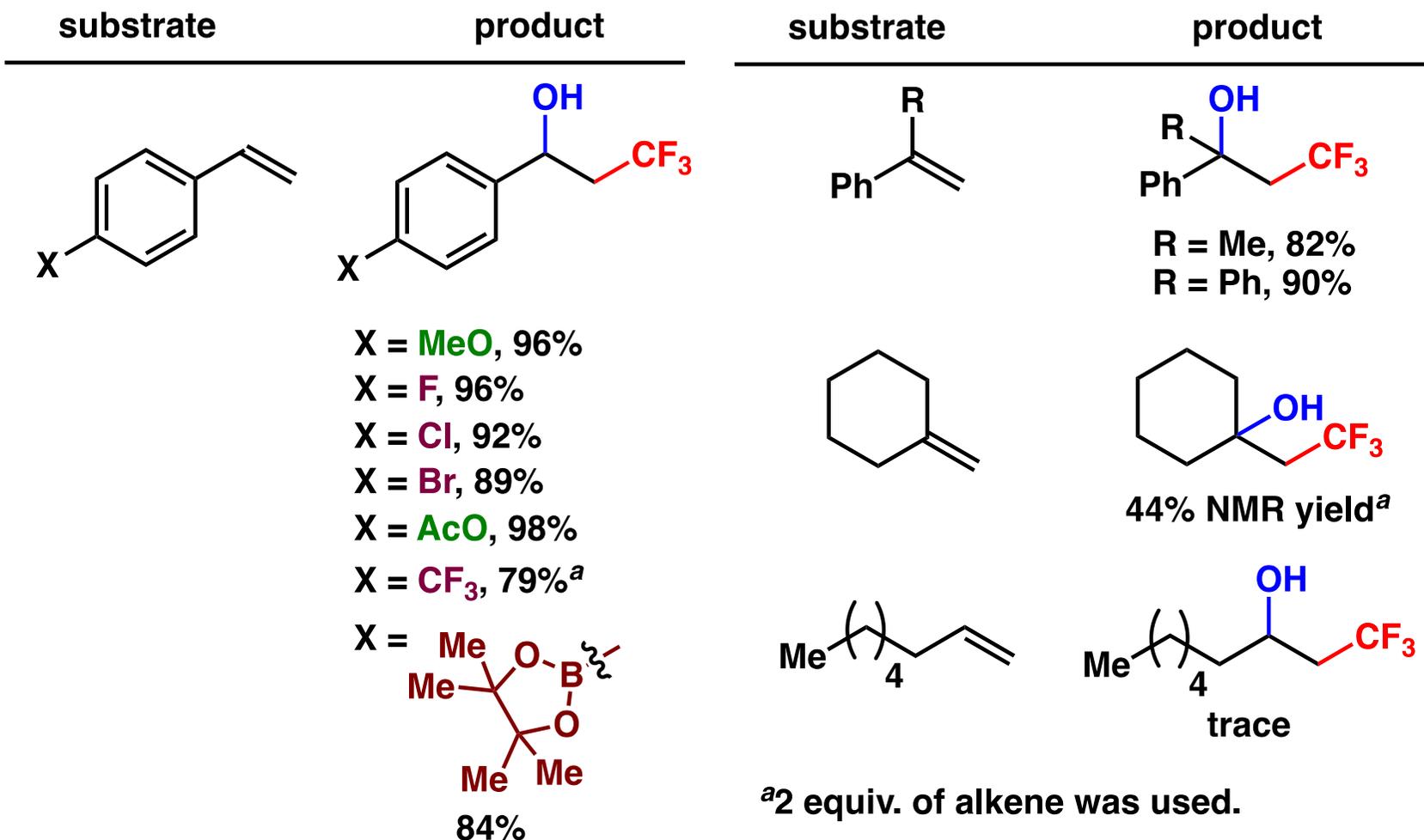
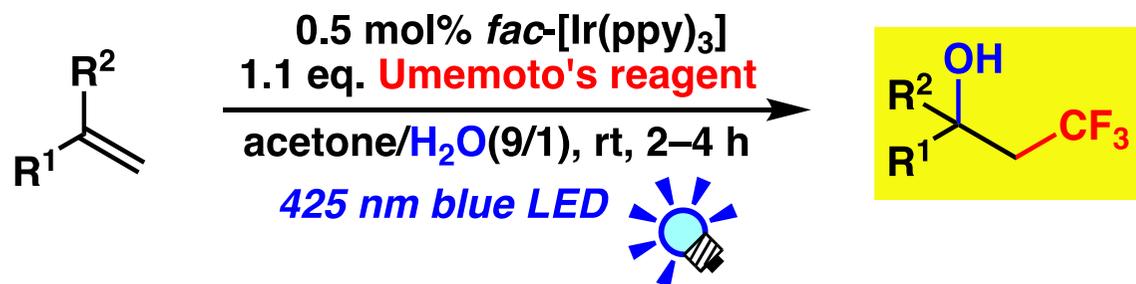


2.5 h



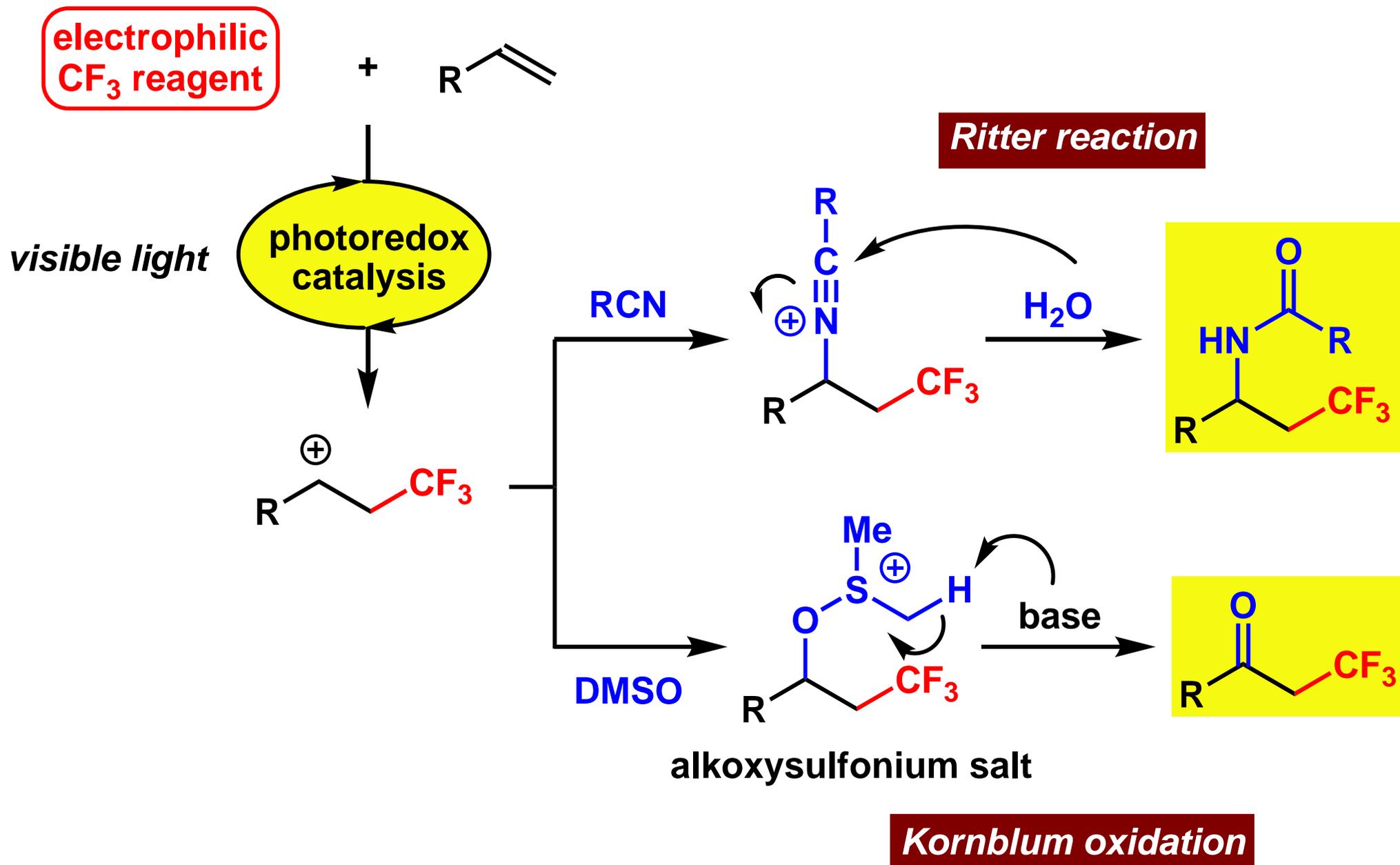
\*: internal standard

# 室温、可視光照射下でのCF<sub>3</sub>化

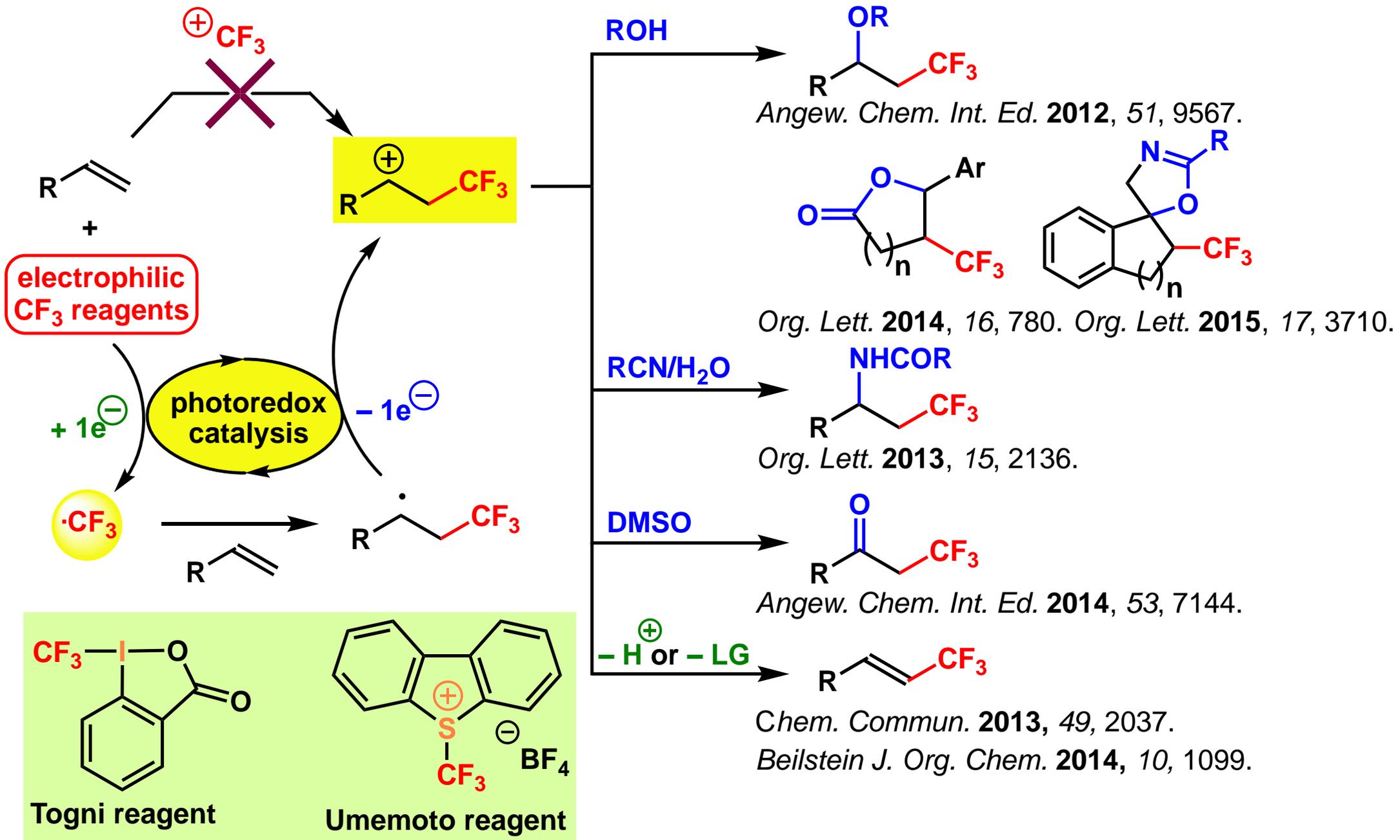


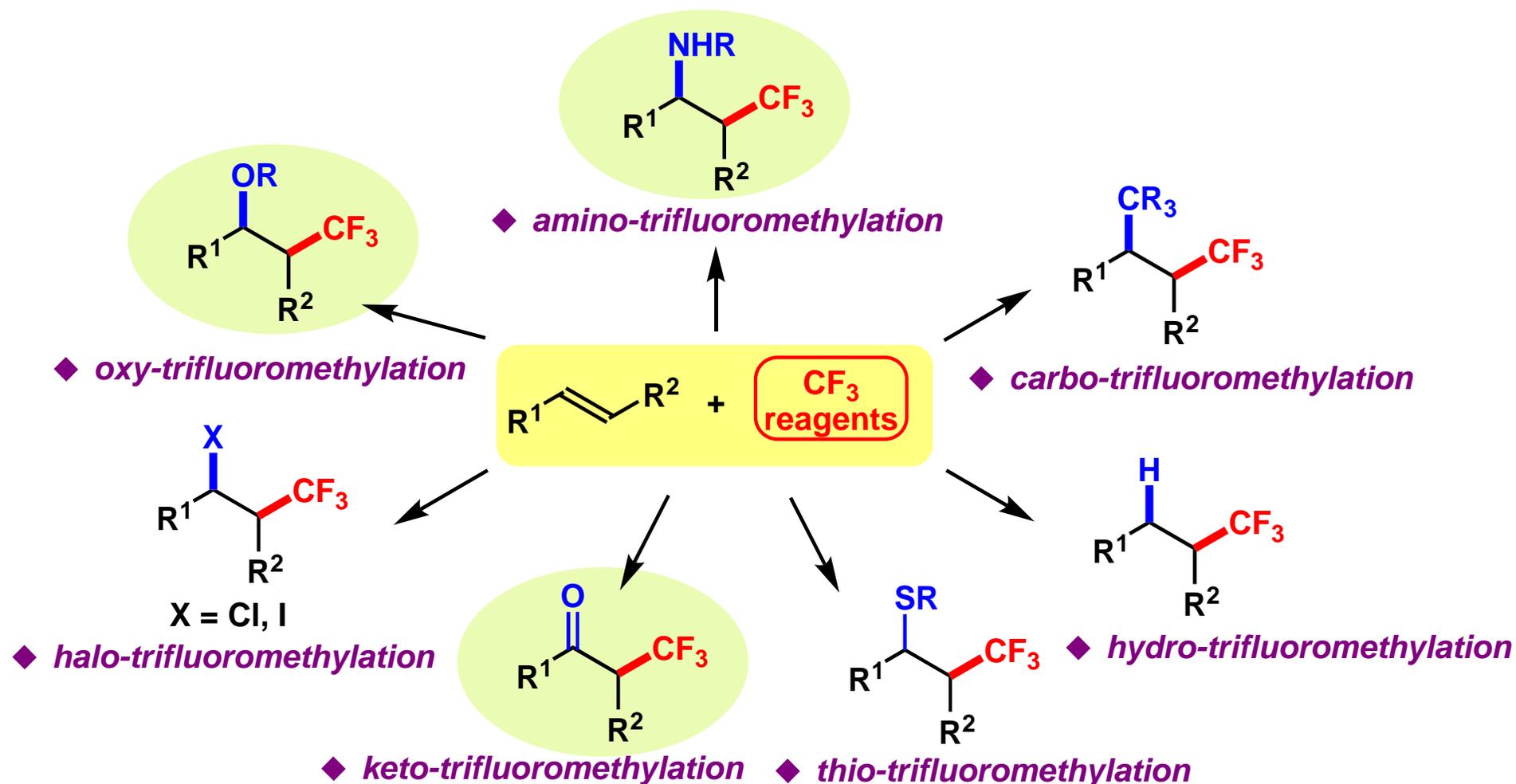
<sup>a</sup>2 equiv. of alkene was used.





# トリフルオロメチル化の研究成果





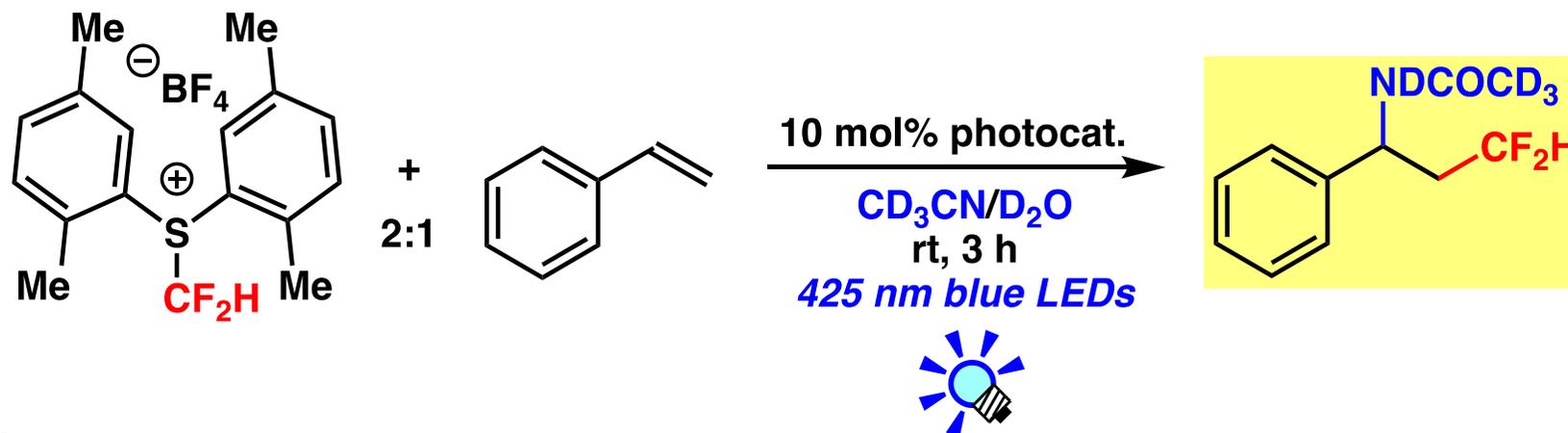
● Reviews on trifluoromethylative difunctionalization of olefins

- (a) J. Xu, X. Liu, Y. Fu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 585.
- (b) H. Egami, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8294.
- (c) E. Merino, C. Nevado, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 6598.
- (d) T. Koike, M. Akita, *J. Fluorine Chem.* **2014**, 167, 30.
- (e) T. Koike, M. Akita, *Top. Catal.* **2014**, 57, 967.
- (f) T. Koike, M. Akita, *Chem* **2018**, 4, 9409.

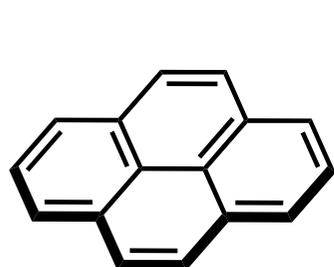
# 固体試薬によるフルオロアルキル化

- 遷移金属錯体光触媒反応の研究結果  
温和な反応条件、可視光照射によるメリット  
多様なトリフルオロメチル化反応技術の構築
- 次世代のフルオロアルキル化  
脱金属錯体光触媒  
芳香環光レドックス触媒の開発

1. 可視光レドックス触媒作用
2. 遷移金属錯体光触媒によるフルオロアルキル化（新手法）
3. 芳香環光レドックス触媒の開発（新技術）
4. まとめと今後の展望

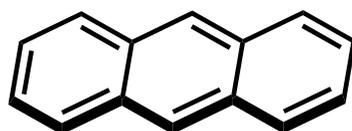


PAH photocat.



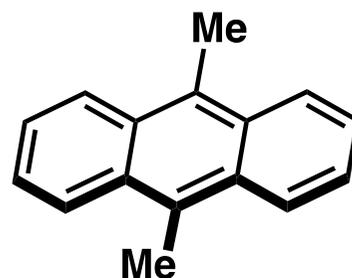
pyrene  
(λ<sub>abs</sub> = 334 nm)

0%



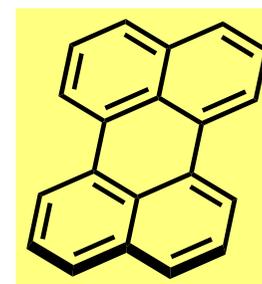
anthracene  
(λ<sub>abs</sub> = 376 nm)

0%



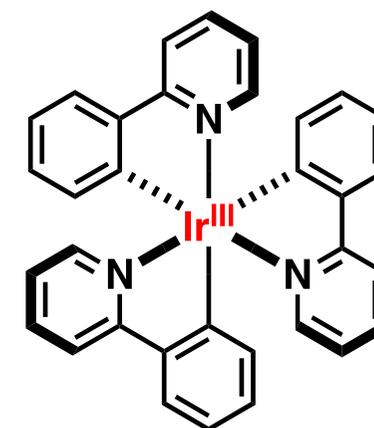
9,10-dimethyl-anthracene  
(λ<sub>abs</sub> = 398 nm)

34% NMR yield



perylene  
(λ<sub>abs</sub> = 434 nm)

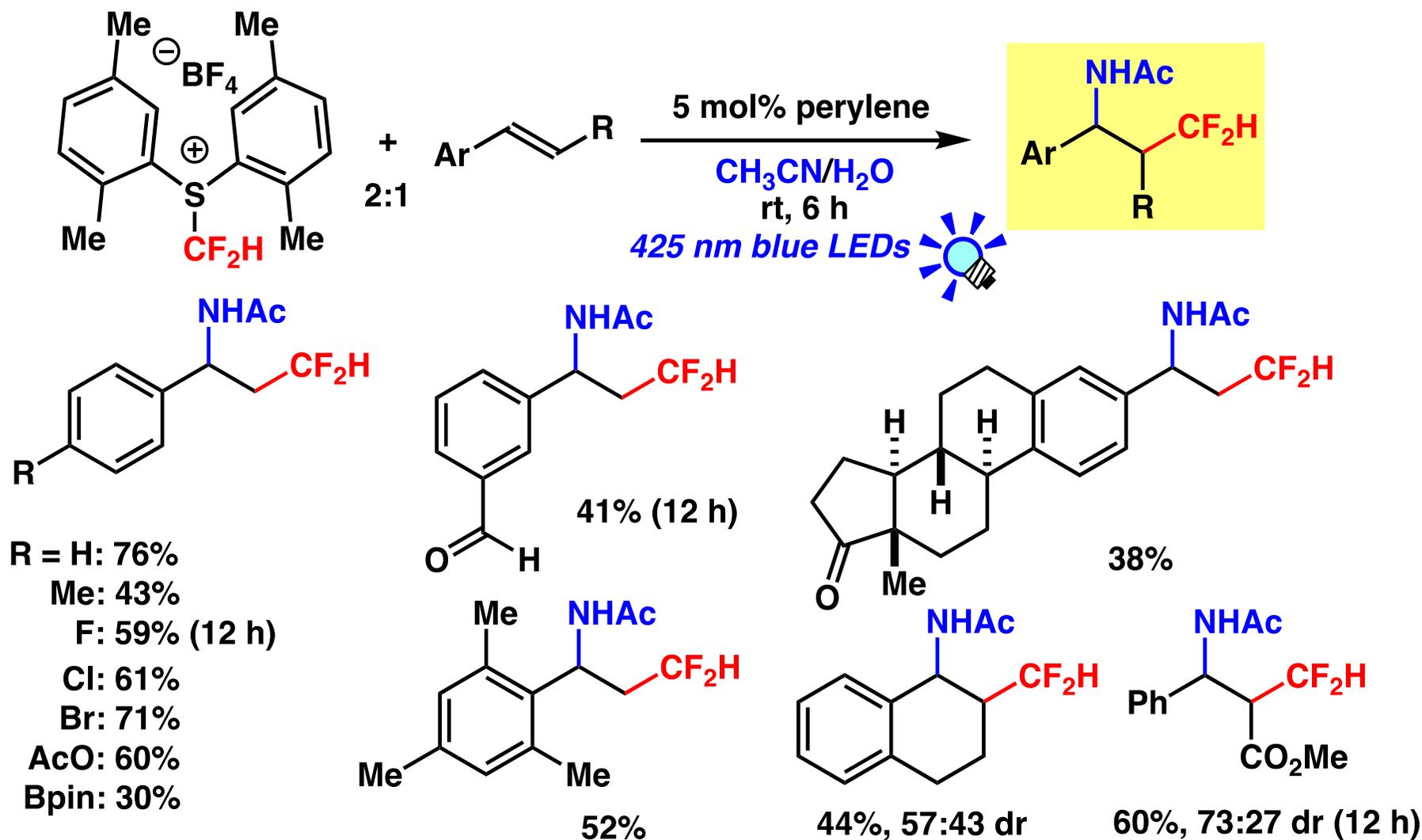
96% NMR yield



29% NMR yield

**Perylene turns out to be excellent reducing catalysts.**

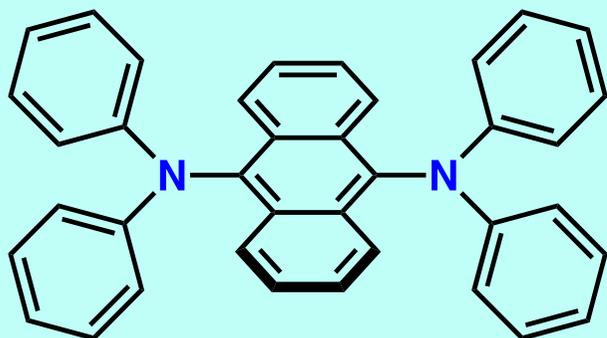
# アミノ-ジフルオロメチル化



*Perylene serves as a good reducing catalyst. But modification of perylene is difficult.  
→anthracene & naphthalene*

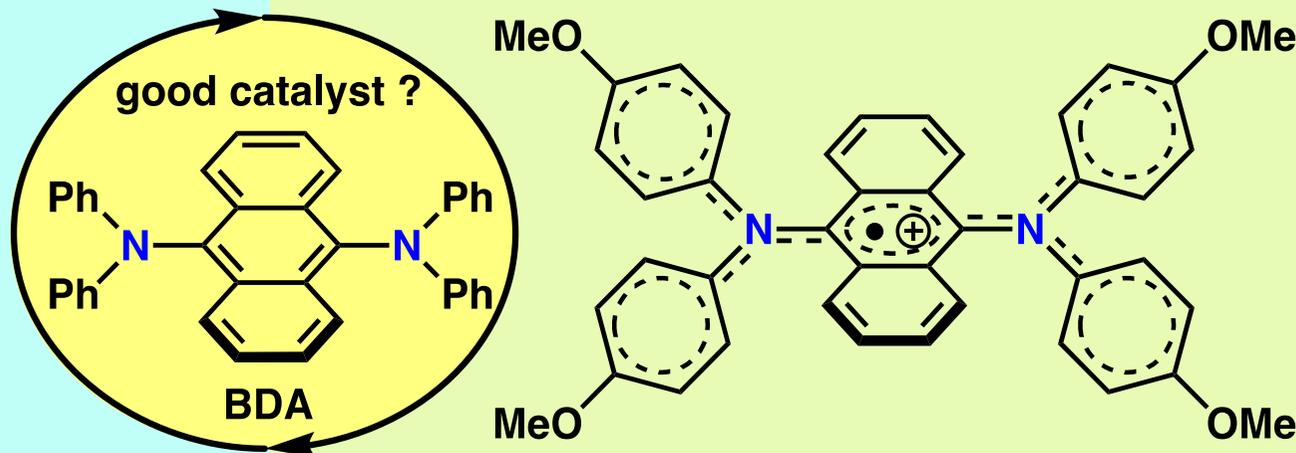
# ビス(ジアリールアミノ)アントラセン (BDA)

## ◆ OLED, fluorescent materials<sup>a</sup>



- absorption of visible light
- high quantum yield of emission

## ◆ redox materials<sup>b</sup>



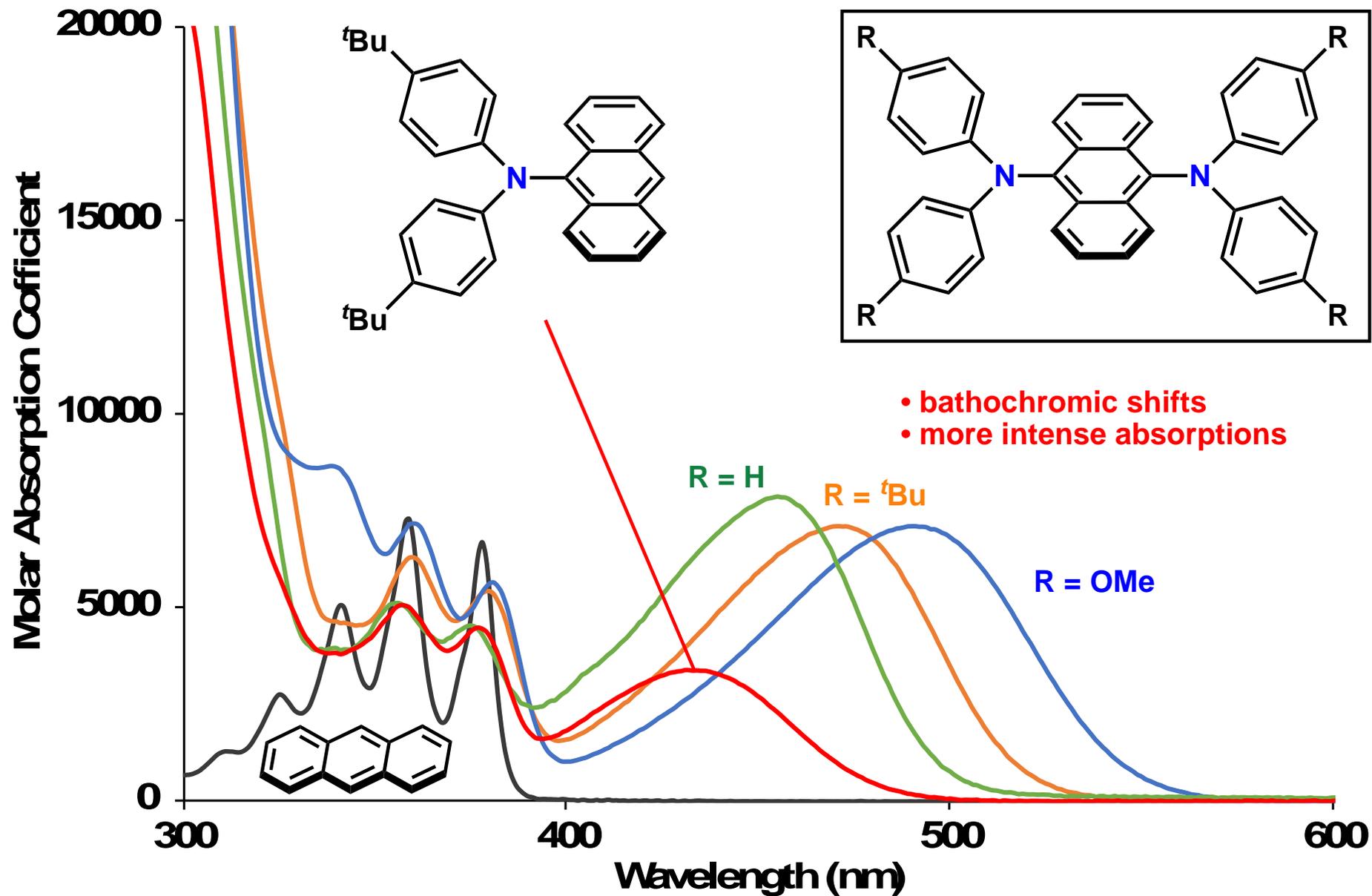
- cationic radical: stable & reversible formation

- accessible via Hartwig-Buchwald amination

<sup>a</sup>S. Sasaki, K. Hattori, K. Igawa, G.-i. Konishi, *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 4898.  
D. Zhang, X. Song, M. Cai, L. Duan, *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1705250.

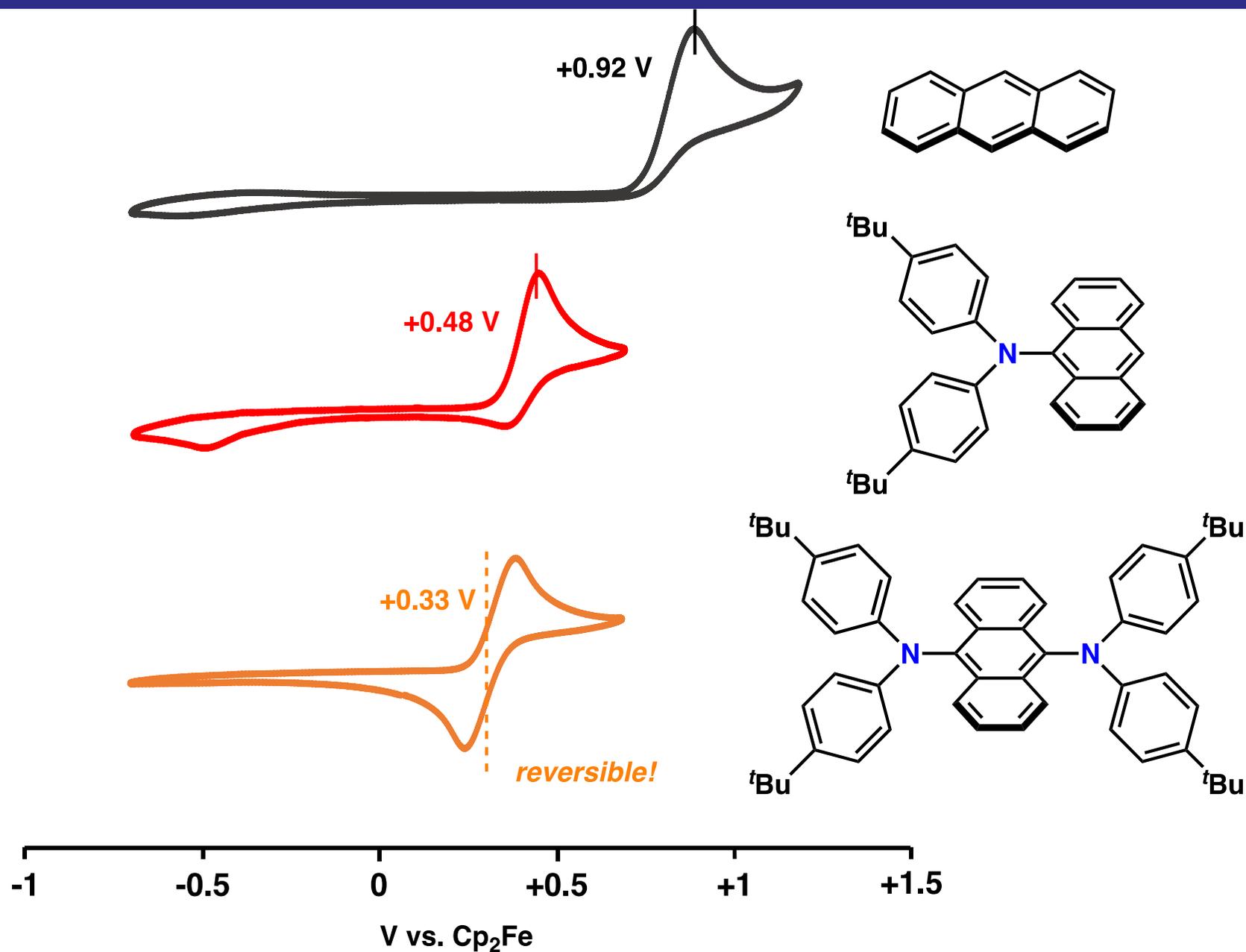
<sup>b</sup>M. Uebe, T. Kato, K. Tanaka, A. Ito, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18923.

# 吸収スペクトル



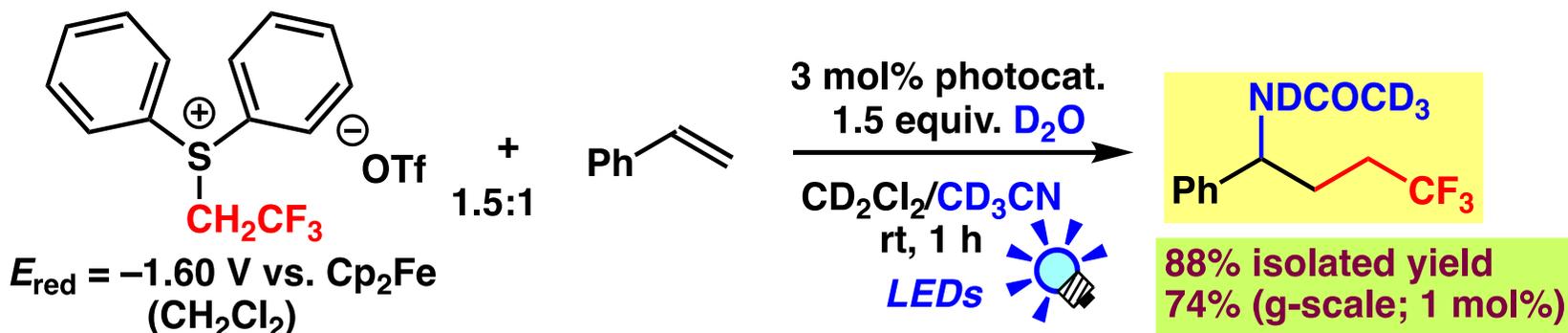
in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , [sensitizer] = 0.1 mM

# 酸化還元安定性



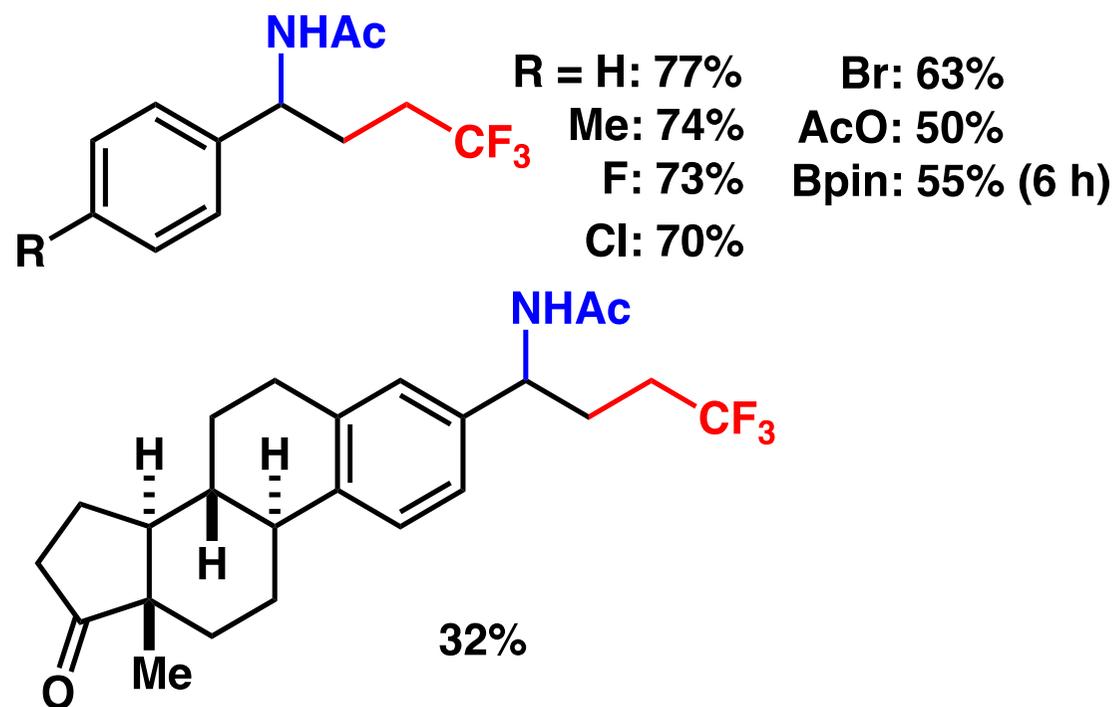
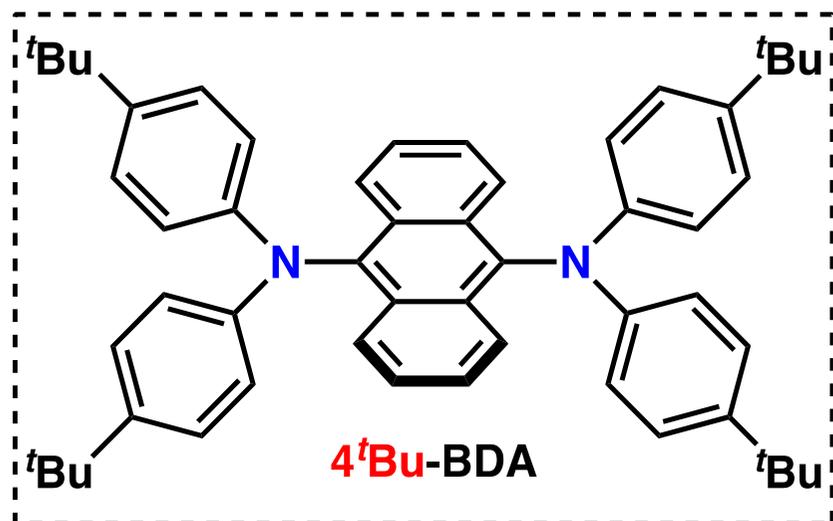
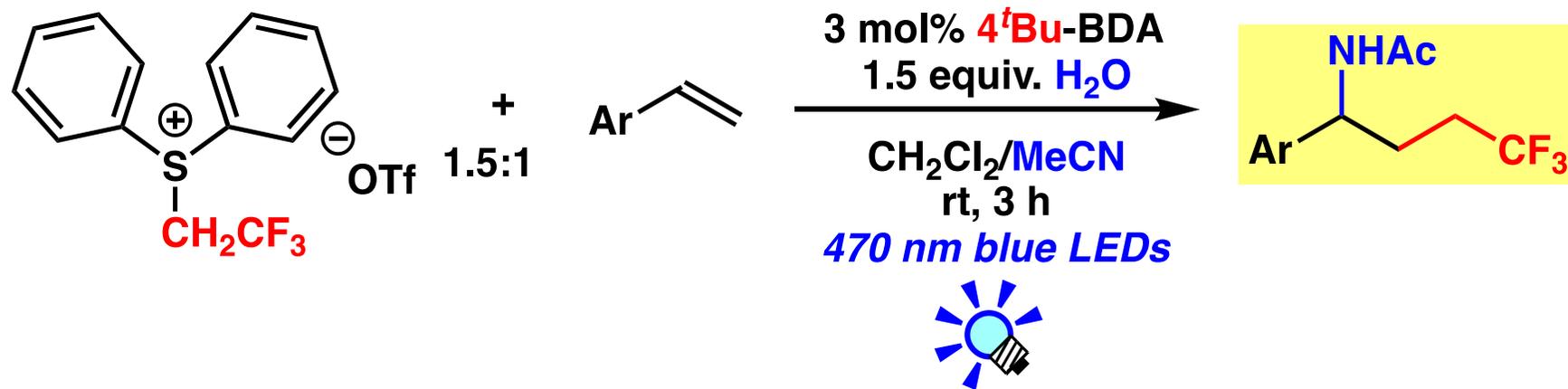
1 mM in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, [NBu<sub>4</sub>·PF<sub>6</sub>] = 0.1 M

# 可視光レドックス触媒活性



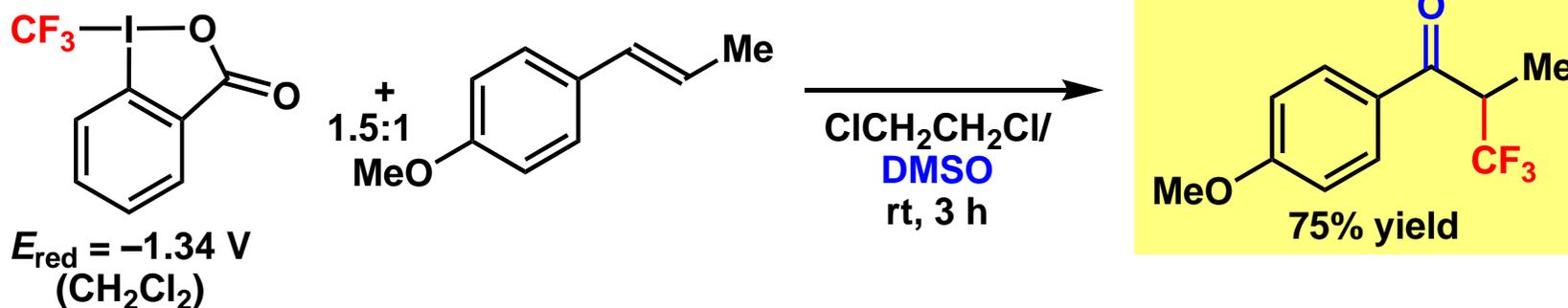
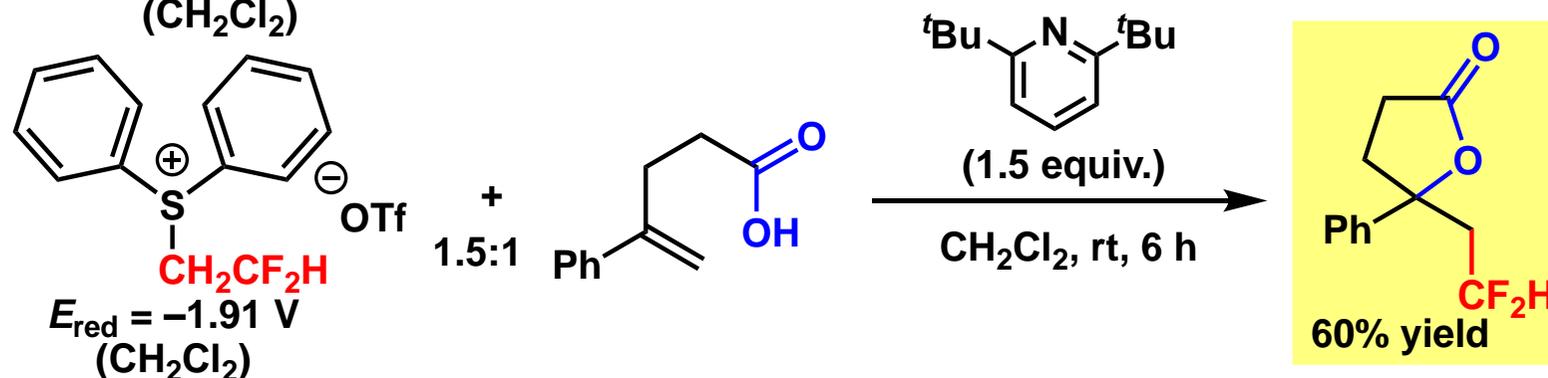
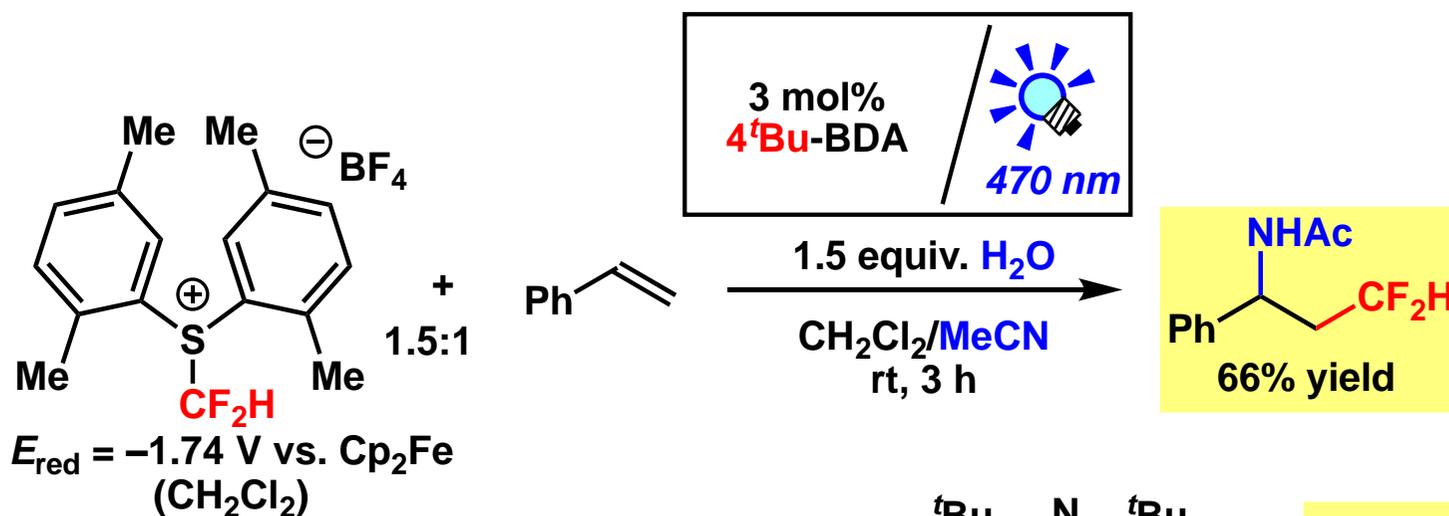
R	$\tau / \text{ns}$	$E_{\text{ox}} / \text{V}$	$\lambda_{\text{em}} / \text{nm}$	$E^*_{\text{ox}} / \text{V}$
	6	<b>strong but weaker than <i>fac</i>-[Ir(ppy)<sub>3</sub>] (-2.14 V)</b>		
$E^*_{\text{ox}} \approx E_{\text{ox}} - hc/\lambda_{\text{em}}$				
	45	+0.44	549	-1.82
	H	+0.40	529	-1.94
	tBu	+0.33	561	-1.88
	MeO	+0.21	616	-1.80

# アミノ-トリフルオロエチル化



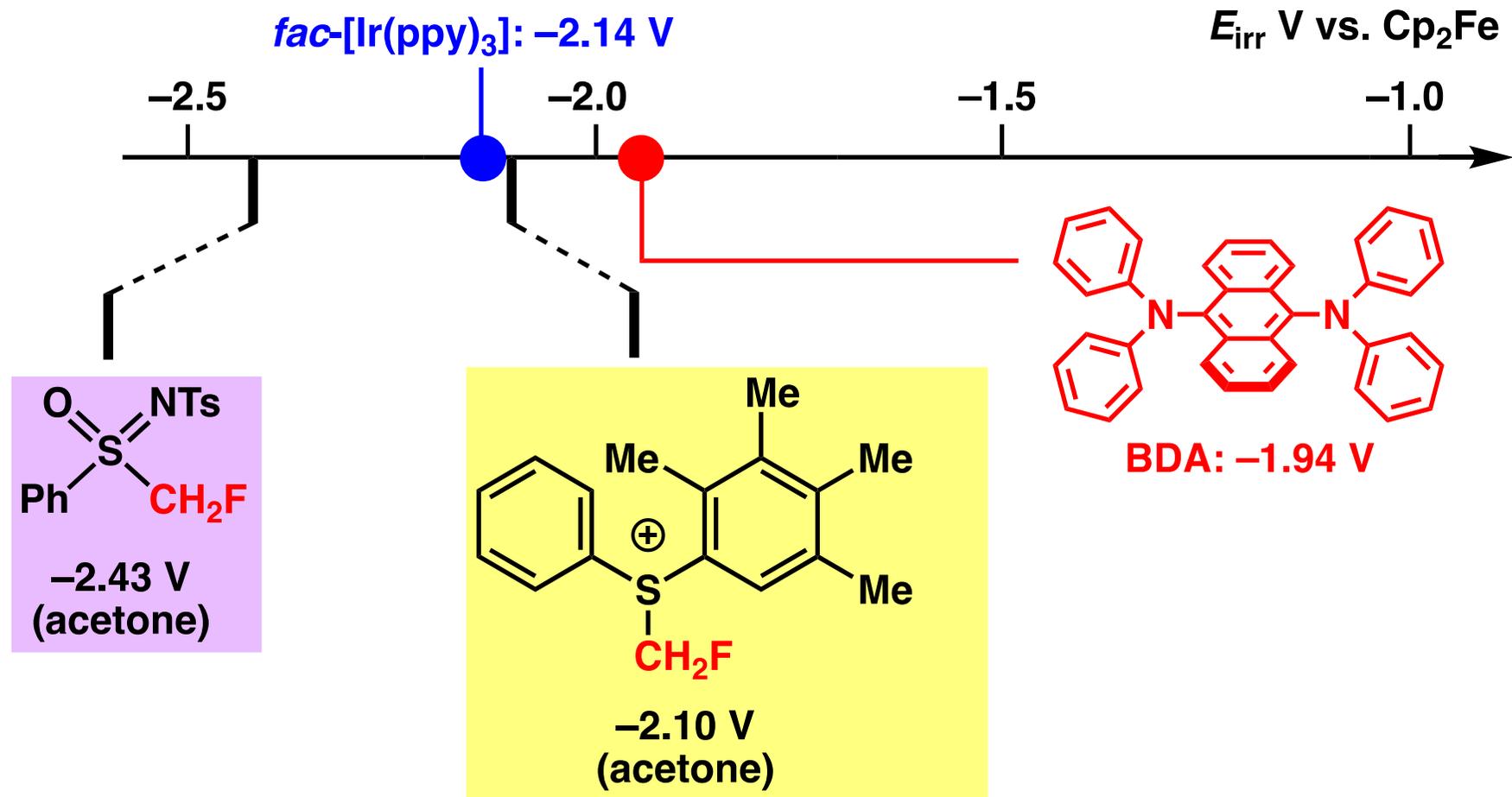
The system is applied to styrene derivatives

# 他のフルオロアルキル化への適用



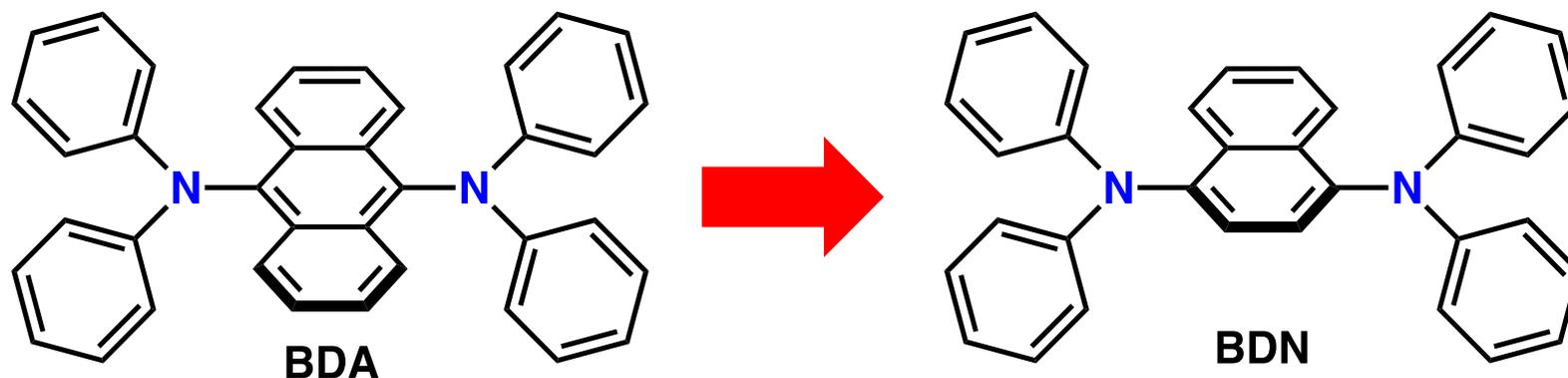
The system is applied to tri- and di-fluoromethylation and difluoroethylation.

# モノフルオロメチル化剤の酸化還元電位

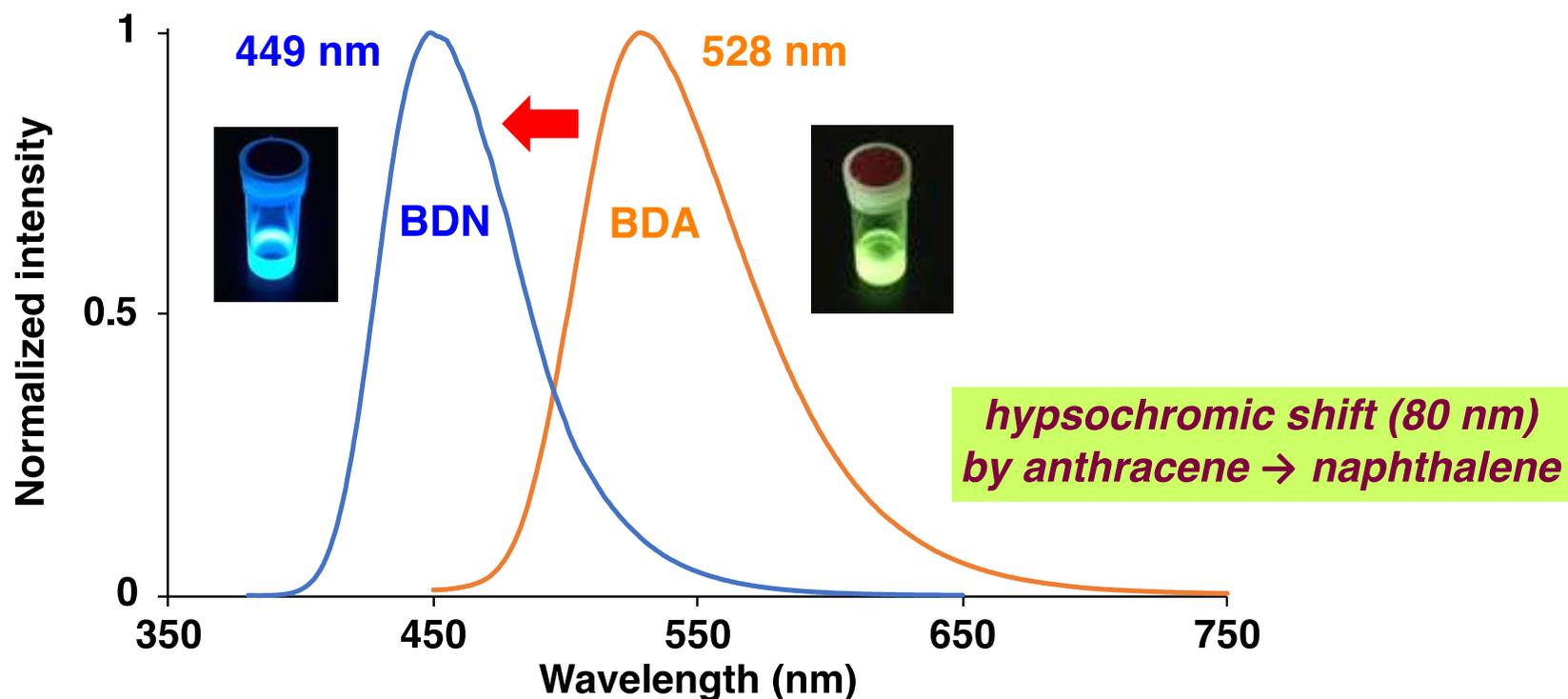


**Mono-fluoromethylation requires highly reducing photoredox catalysis.**

# ビス(ジアリールアミノ)ナフタレン (BDN)



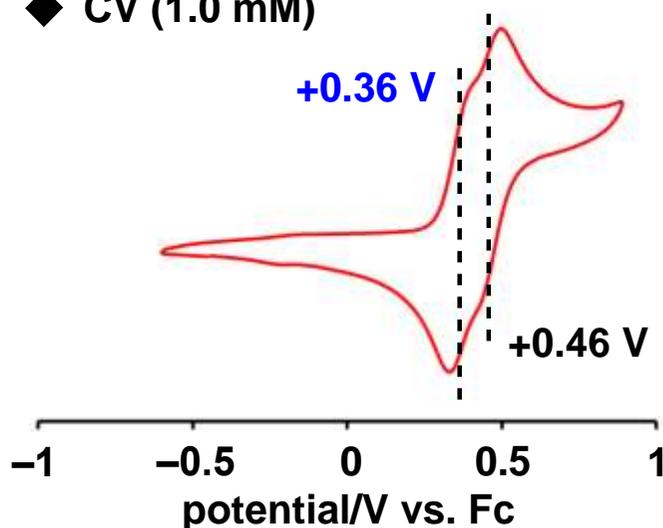
◆ emission spectra ( $1.0 \times 10^{-4}$  M in acetone)



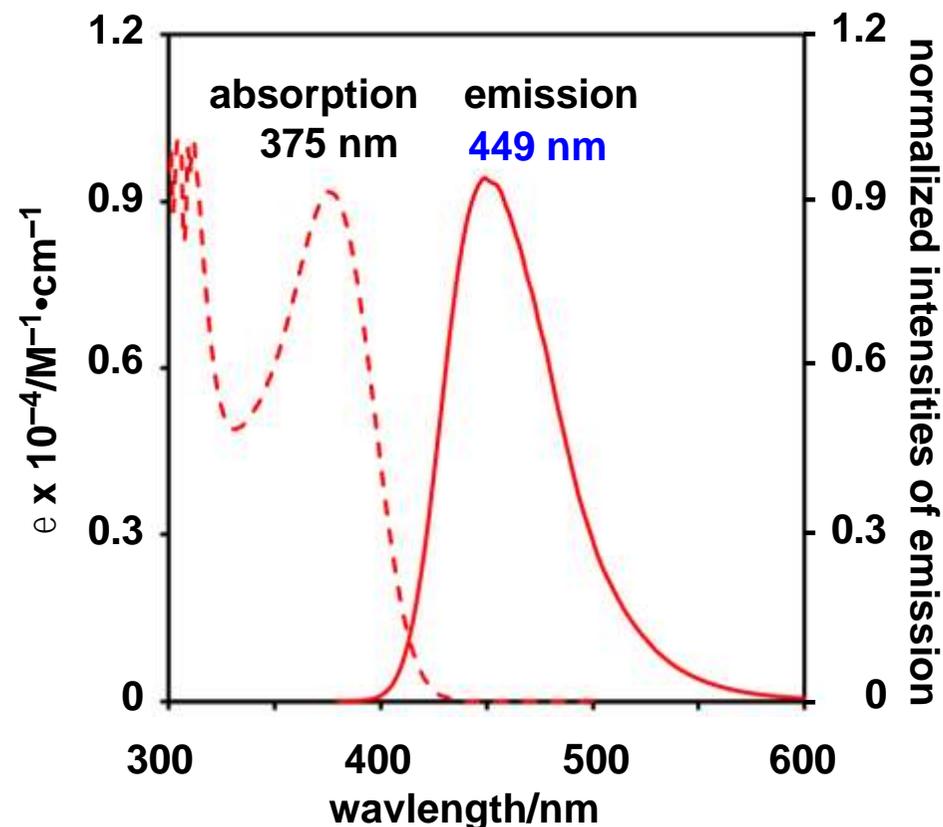
# BDNの光レドックス特性



◆ CV (1.0 mM)



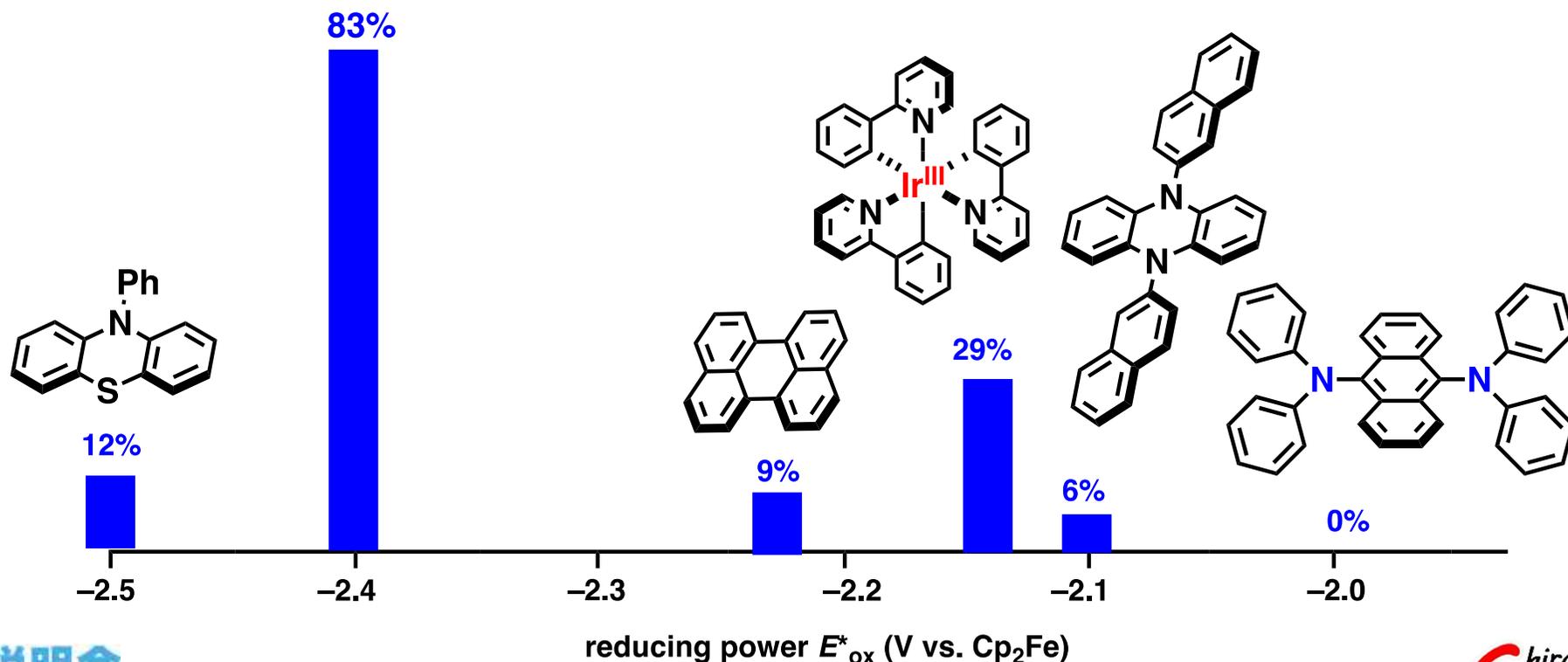
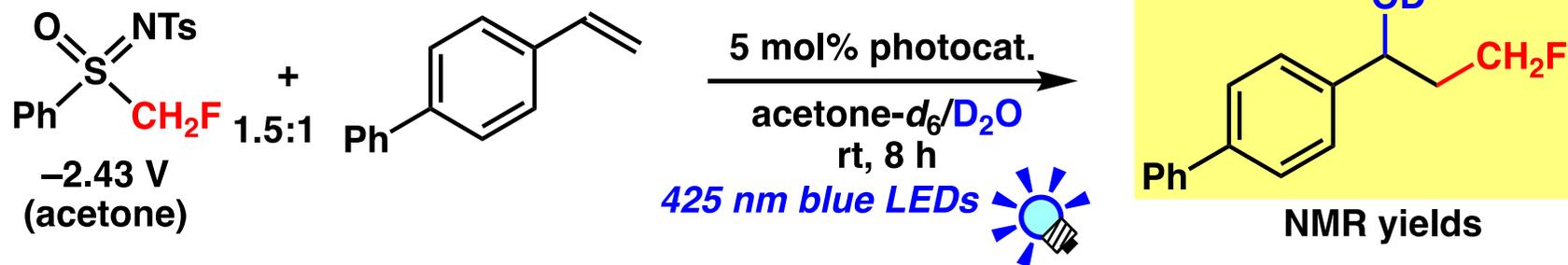
◆ UV-vis & emission spectra ( $1.0 \times 10^{-4}$  M)



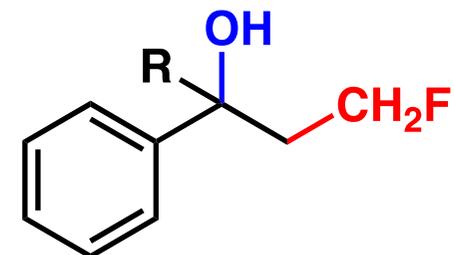
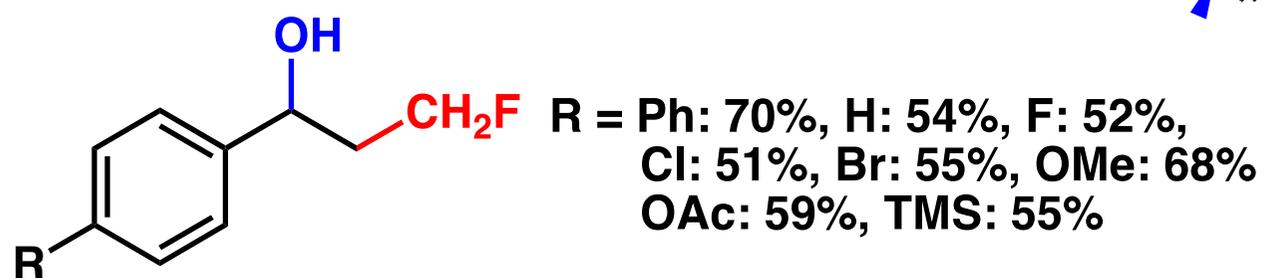
cat	$\lambda_{abs} / nm$	$\tau / ns$	$E_{ox} / V$	$\lambda_{em} / nm$	$E^*_{ox} / V$
BDN (naphthalene)	375	9	+0.36	449	-2.40
BDA (anthracene)	455	23	+0.40	529	-1.94

↻ -80 nm ↻ -0.46 V

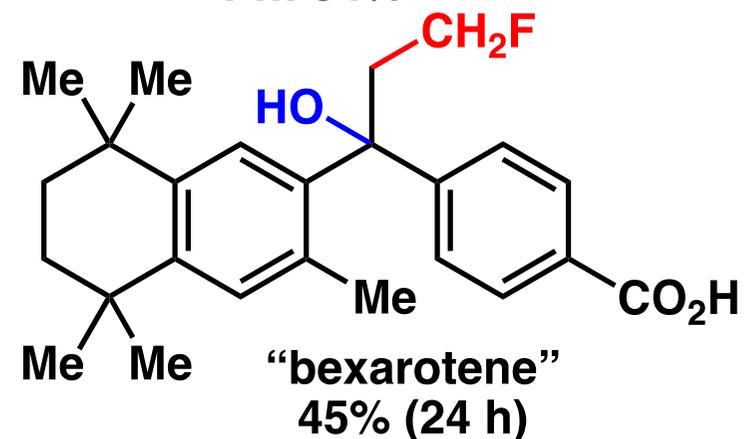
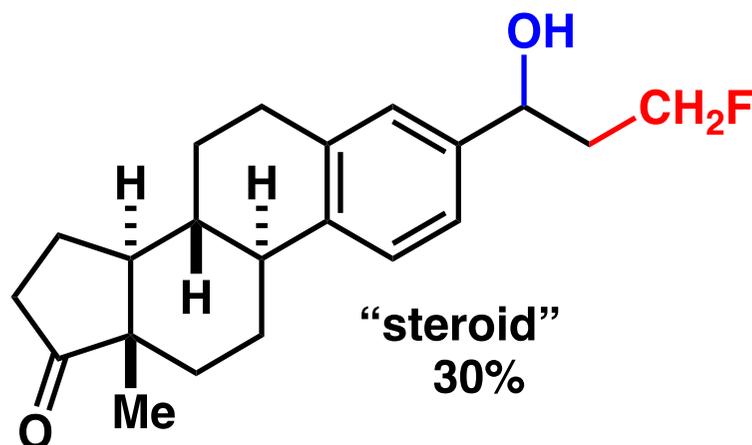
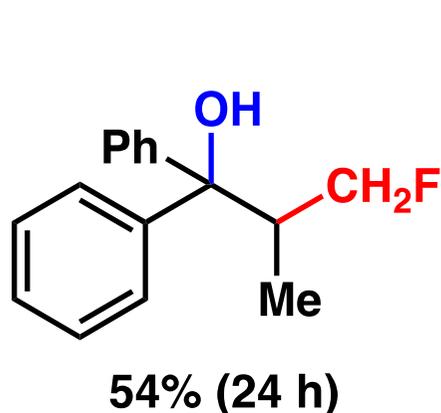
# モノフルオロメチル化触媒活性の比較



# モノフルオロメチル化



R = Me: 55% (18 h)  
Ph: 84%



*highly compatible for a variety of functional groups!*

1. 可視光レドックス触媒作用
2. 遷移金属錯体光触媒によるフルオロアルキル化（新手法）
3. 芳香環光レドックス触媒の開発（新技術）
4. まとめと今後の展望



## 想定される用途

- 遷移金属フリーのフッ素化合物  
医薬品用途、電子機器用途の製造など
- 可視光照射下、室温反応酸化還元触媒

## 企業への期待

- 芳香環光レドックス触媒を用いた反応開発の共同研究（触媒サンプルの提供）
- スケールアップ合成に向けた光反応装置（フロー系）の共同開発

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 高い還元力を有する芳香環光レドックス触媒
- 出願番号 : 特願2019-160380
- 出願人 : 東京工業大学
- 発明者 : 小池隆司、納戸直木、谷口諒、高橋慶悟、穂田宗隆

# お問い合わせ先

東京工業大学

研究・産学連携本部 産学連携部門

URA 日置孝徳

T E L 045-924-5171

e-mail [thioki@sangaku.titech.ac.jp](mailto:thioki@sangaku.titech.ac.jp)