

ラジカルカチオン環化付加反応における 分子内電子移動と分子間電子移動の追跡

Probing Intermolecular and Intramolecular Electron Transfer Events during
Radical Cation Cycloaddition Reaction

2023.3

東京農工大学大学院

生物システム応用科学府

食料エネルギーシステム科学専攻

田濤修平

目次

1	序論	
1.1	緒言と本論文の概要	p.4
1.2	電子移動反応	
1.2.1	概要	p.8
1.2.2	電子移動反応の3手法	p.15
1.2.3	電子移動反応の解析	p.23
1.3	連鎖反応	
1.3.1	概要	p.30
1.3.2	連鎖反応の機構	p.33
1.3.3	<i>trans</i> -anethole を基質とした環化付加反応	p.39
1.3.4	“Redox Tag”について	p.45
1.3.5	“Redox Tag”を用いた分子内電子移動についての追跡	p.52
2	Bis-styrene を用いた環化付加反応における電子移動の追跡	
2.1	研究概要	p.57
2.2	設計と合成	p.58
2.3	結果と考察	p.69
2.4	まとめと展望	p.84

2.5	実験項	p.86
2.6	スペクトルデータ	p.89
2.7	サイクリックボルタンメトリー	p.97
3	本研究に関わる出版物	p.99
4	謝辞	p.100
5	使用機器	p.101
6	参考文献	p.102
7	NMR スペクトル	p.106

略語一覽

CV: Cyclic Voltammetry

DMF: Dimethylformamide

DMSO: Dimethyl sulfoxide

ET: Electron Transfer

EtOAc: Ethyl acetate

i-PrOH: Isopropanol

LiTFSI: Lithium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide

LPC: Lithium Perchlorate

Me-c-Hex: Methylcyclohexane

MeCN: Acetonitrile

MeOH: Methanol

MsCl: Mesylchloride

NaOMe: Sodium methoxide

NM: Nitromethane

NP: Nitropropane

Pd/C: Palladium on Carbon

py: Pyridine

TBSCl: Tributylsilyl chloride

TFA: Trifluoroacetic Acid

THF: Tetrahydrofuran

TFA: Trifluoroacetic acid

TFAA: Trifluoroacetic anhydride

1 序論

1.1 緒言と本論文の概要

1950 年におよそ 25 億人だった人口は 2022 年現在、80 億人になった。その過程で人々の生活はより便利に、豊かになった。これまでの技術開発は便利さと地球環境がトレードオフの関係にあることが多く、20 世紀末には人の生活にまでその影響を及ぼすほどになっていった。21 世紀も 4 半世紀近く経ち、人間活動が地球環境に与える影響にこれまで以上の注目が集まっている。地球環境を代償に我々の生活を豊かにするような技術開発に代わって、環境と豊かさをトレードオフにしない、または環境を改善する技術の研究開発が望まれている。その指標のひとつとして 2015 年には国連総会で SDGs（持続可能な開発目標）が採択された。このような環境に配慮した活動の様式は様々な学問分野へと影響を与えている。化学研究の世界では、SDGs 採択以前から日本の高度経済成長期に発生した公害などの影響を受け、環境に優しい化学物質や化学反応の開発が望まれてきた。その流れに SDGs などの後押しを受けてグリーンケミストリーという分野として持続可能な化学反応や化学物質の研究が以前にも増して注目を集め始めている。グリーンケミストリーには 12 の原則が提唱され(図 1.1.1)、反応由来の廃棄物の削減に始まり、廃棄物のモニタリングによる環境汚染の予防やエネルギー効率の良い反応の開発などが求められる(Anastas et al., 1998)¹。

GREEN CHEMISTRY

12の原則

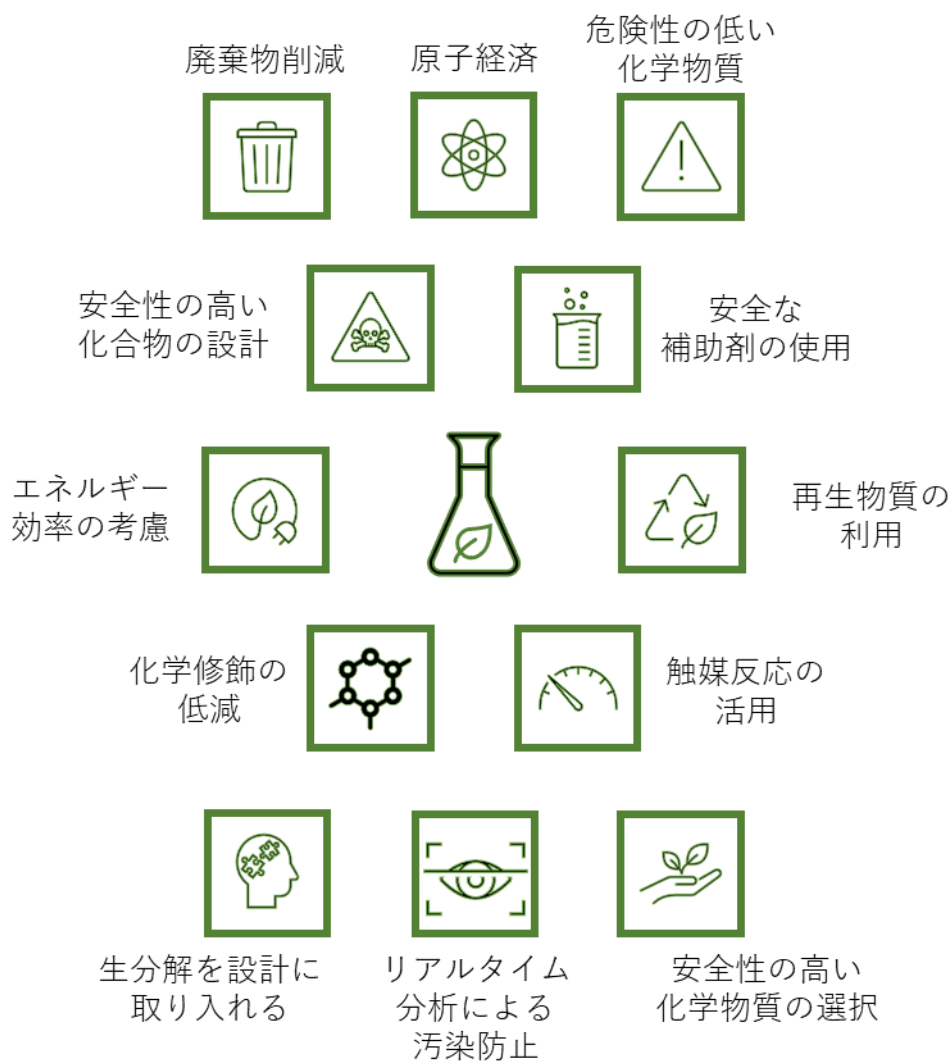


図 1.1.1 【グリーンケミストリーの 12 原則】

化学合成の研究が進むことによって化学者は天然に存在する機能性分子の合成や、さらに強い効果を示す誘導体の合成などを進めてきた。グリーンケミストリーの認知が広まったことによって、合成化学者はこれまで以上に複雑な分子

の合成をさらに、短い合成段階で実現することを求められている。これまで達成されてきた化学反応に対して、新規の反応性を示し、環境にかける負荷を減らして行える反応として近年注目されているのが電子移動反応である。

電子移動反応では、2つのアプローチでグリーンケミストリーを達成する可能性が示唆されている。1つは、化合物由来の廃棄物の低減である。現在、化学的手法、光化学的手法、電気化学的手法の主に3手法によって電子移動反応が行われているが、それらの中でも光と電気を用いた手法では触媒量の試薬の利用や、反応系から抽出が容易な電極上で反応が行われるため試薬由来の廃棄物が低減される。本論文では、特にこれらの環境負荷の小さい手法である光と電気による電子移動反応について述べていく。2つ目のアプローチとしては、連鎖的な電子移動による使用エネルギーの低減である。電子はその小さい質量から、反応場を適切に設計することで化合物間を次々に移動することが可能となっている。そのため、一つの電子によっていくつかの反応が引き起こされるという例がいくつか見られている。これらの電子移動反応の性質によってより環境負荷の少ない反応構築の可能性が示唆されている。

本論文では、「“Redox Tag”を用いた電解ラジカルカチオン環化付加反応における連鎖的電子移動の結合形成を介した追跡」について述べる。電子移動反応で活用する電子は観測することが困難であるため、電子移動反応機構は一般に全容

を理解しにくいという特徴を持っている。特に、連鎖的な電子移動反応では1つの電子が何個の反応を引き起こしたのかを判定するのは困難であるためその反応機構が明瞭に理解されている例は少ない。そこで、本研究では連鎖的電子移動によって進行する反応中の電子移動の結果を結合形成として保存することで実験科学的に電子を追跡することを試みた。連鎖的な電子移動を追跡することで電子移動の選択性、電子移動回数、反応条件などについてより深い知見を得ることにより環境負荷の少ない反応への応用へとつながることを期待している。緒言の締めくくりとして、序論の概要について述べる。

序論では、5つの節に分けて電子移動反応について解説する。まず1.2節では、本研究の対象である電子移動反応について述べる。電子移動反応については、3つの項に分けて、概要、電子移動反応を行う際に用いられる3つの手法、電子移動反応の解析方法についてそれぞれ解説する。続いて1.3節では、電子移動反応の中間体であるラジカルなどで見られる連鎖反応について述べる。連鎖反応については5つの項に分けて、概要、連鎖反応の反応機構、trans-anetholeを基質としたラジカルカチオン連鎖反応の研究例、“Redox Tag”について、“Redox Tag”を用いた分子間電子移動と分子内電子移動の追跡例についてそれぞれ解説する。

1.2 電子移動反応

1.2.1 概要

有機合成反応の多くが、2つの電子の移動(電子対の移動、またはイオン反応)による反応機構で進行するのに対し、自然界では1つの電子の移動によって進行する反応が広く見られる。化学の分野では、1つの電子の移動によって進行する反応をラジカル反応や、一電子移動反応と称し、研究が進められている。自然界の一電子移動反応は酵素反応や植物の光合成などにその機構が見られ、例えば光合成では、Z-スキームと呼ばれる一連の電子伝達を起こす過程で NADP を還元するのに適したエネルギーを持った電子を NADP レダクターゼに伝達することで、合成した NADPH を ATP 合成に用いる。この一連の電子伝達は異なるタンパク質間の分子間電子移動によって引き起こされる(図 1.2.1)。酵素で見られる電子移動反応の例としては、リボヌクレオチドレダクターゼ(RNR)による2-デオキシリボヌクレオチド合成がある(Stubbe et al., 2003)²。RNR のシステイン残基に発生したフリーラジカルがリボヌクレオチドに分子間電子移動によって移動する。ラジカルを3位-炭素原子上に受け取ったリボヌクレオチドは続いて Spin-Center-Shift と呼ばれる分子内電子移動機構により、ラジカルが2位-炭素原子へ移動し、2位-OH 基が脱離する(図 1.2.2)。

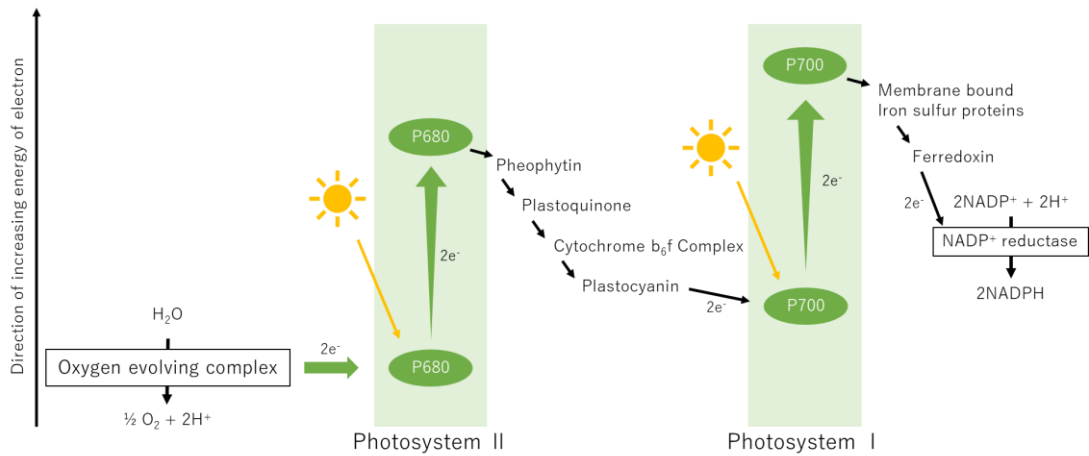


図 1.2.1 【光合成で見られる分子間電子移動 (Z-Scheme)】

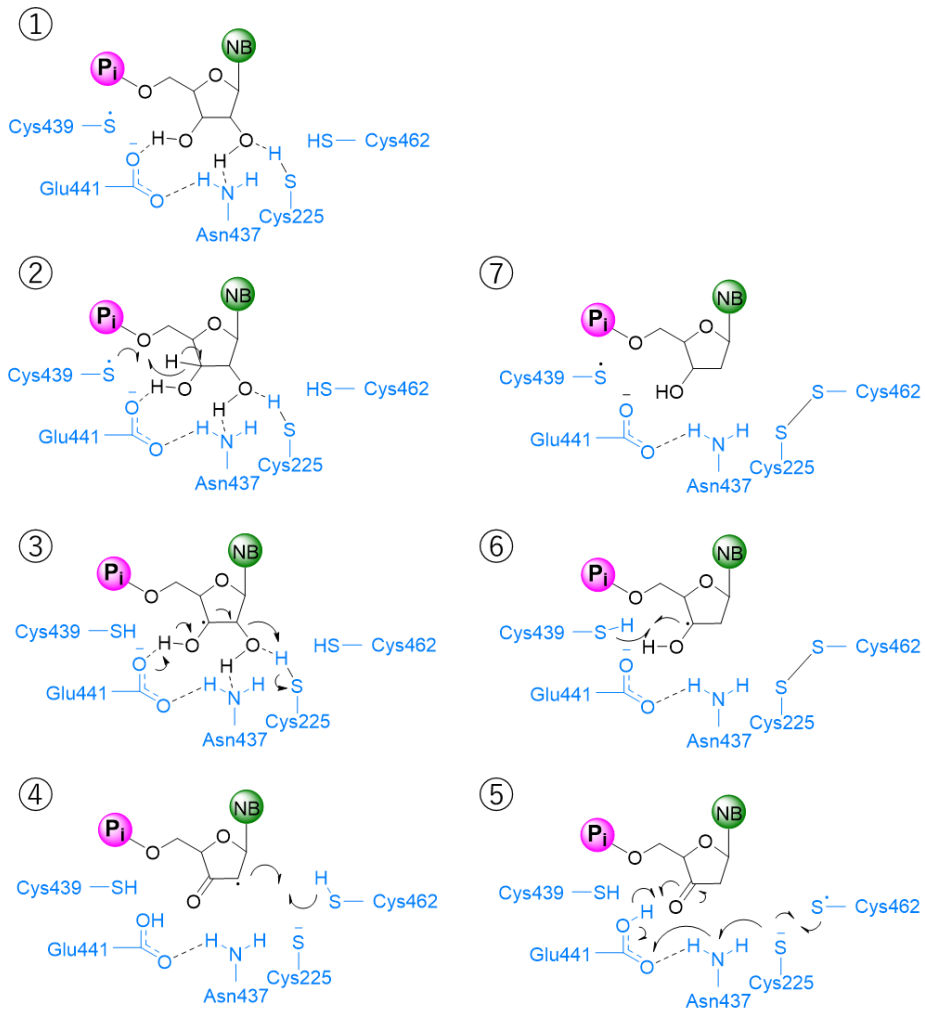
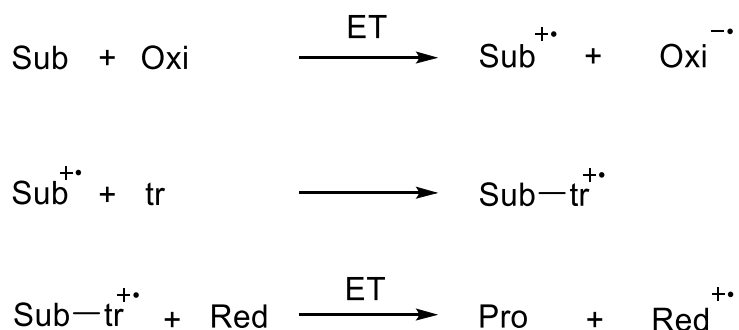


図 1.2.2 【NADP⁺還元で見られる分子内電子移動(Spin-Center-Shift)】

有機合成化学の分野ではイオン反応を含めた既知の試薬とは異なる新規の反応性を持つ試薬や反応の開発、グリーンケミストリーの流行による試薬由来の廃棄物や副生成物の少ない反応の開発が進められている。レドックス剤由来の廃棄物を限界までなくした形として、試薬としての電子の活用が考案されている。有機化学における電子移動反応では、基質に対して 1 つの電子の受け渡しを行うことによって生じる中間体であるラジカルカチオンやラジカルアニオンやそれらをさらに酸化還元したラジカルによる反応が広く研究されている (Zhang et al., 2014, Hu et al., 2016, Yi et al., 2017, Fukuzumi et al., 2014, Luca et al., 2015, Qiu et al., 2016)^{3,4,5,6,7,8}。

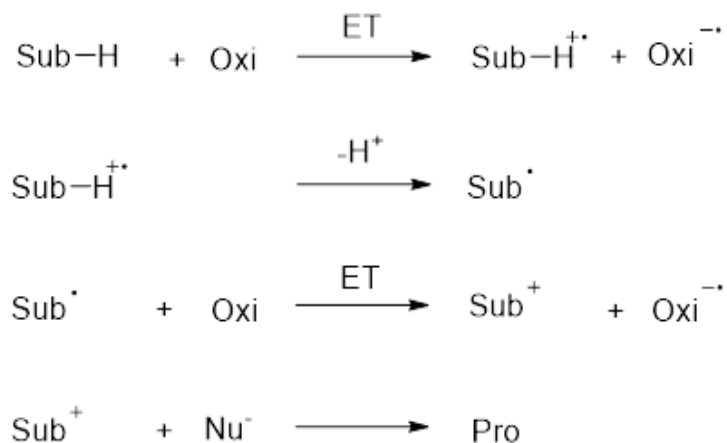
一電子移動を基にした反応では、通常の化学反応に用いる試薬と同様に化学量論量の電子移動が必要となる。例えば、一電子移動による酸化反応は以下のような反応機構で進行する(図 1.2.3)。基質が一電子酸化を経て、ラジカルカチオンへと変換される。生じたラジカルカチオンはラジカル捕捉剤によって捕捉され、生じた生成物のラジカルカチオンが反応系中の他の化合物から 1 つ電子奪うことによって中性の生成物を得ることができる。これは、図のような二電子酸化反応とは異なる中間体が生じるため異なる反応性を見せることがある(図 1.2.4)。一般に電子移動反応では基質に対して化学量論量以上の酸化剤を用いることで基質を一電子酸化し、ラジカルカチオンを発生させる。一電子移動による反応で

は生じたラジカルカチオンを捕捉する捕捉剤が添加され、捕捉された中間体が還元されることで生成物が生じる。対して二電子酸化反応では、一電子酸化後に生じたラジカルカチオンが脱プロトン化などの脱離反応を経て基質のラジカルが生じる。生じたラジカルは酸化剤によってさらに酸化され、基質のカチオンが生じる。基質のカチオンは最終的に求核剤と反応することで生成物が得られる。



(Sub:基質、Oxi:酸化剤、tr:捕捉剤、Red:還元剤、Pro:生成物)

図 1.2.3 【一電子酸化による反応機構】



(Sub:基質、Oxi:酸化剤、tr:捕捉剤、Nu:求核剤、Pro:生成物)

図 1.2.4 【二電子酸化による反応機構】

一電子移動による酸化反応の特徴の中には極性転換がある。炭素-炭素結合形成反応として重要な Diels-Alder 反応は通常電子豊富な炭素種と電子不足な炭素種が会合することで結合形成が行われる(Jiang et al., 2013)⁹。例えば、電子豊富なアルケンを有する *trans*-anethole と電子豊富なジエンを有する isoprene を 200 度まで加熱しても Diels-Alder 反応生成物は得られない。これに対して、*trans*-anethole を一電子酸化し、ラジカルカチオンへ変換すると室温でも isoprene とのラジカルカチオン環化付加反応が生じ、良好な収率で 6 員環生成物が得られる(図 1.2.5)。これは、*trans*-anethole が一電子酸化されることで電子不足なラジカルカチオンに変換されたことによって電子の需要供給が反応に適する形になったためであると考えられる。この *trans*-anethole を電子豊富な状態から電子不足なラジカルカチオンへと変換する操作を極性変換という。

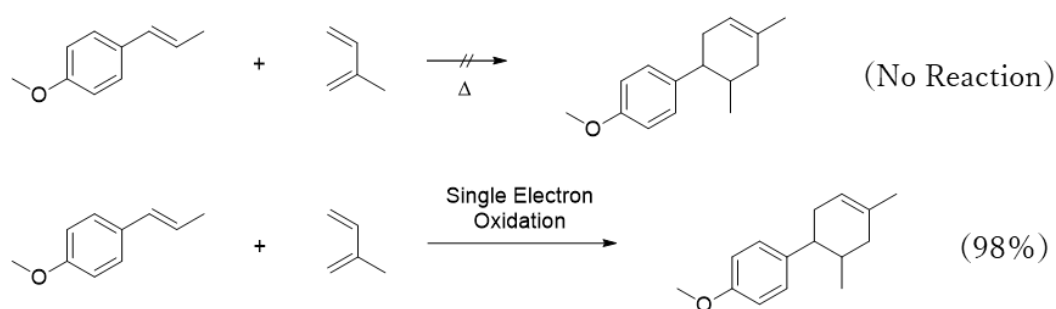


図 1.2.5 【*trans*-anethole と isoprene の[4+2]環化付加反応】

電子移動反応は大きく分子間電子移動と分子内電子移動に分けることができ、それぞれを活用した合成が報告されている。分子内電子移動を用いた電子移動

反応の例としては、Spin-Center-Shift を活用した反応がいくつか報告されている (Zhang et al. 2022, Wessig et al., 2007)^{10, 11}。分子間電子移動は一般に酸化還元反応として知られており、これらを用いた反応は数多く報告されている。既知の化合物の合成であっても、電子移動反応による新しい反応性を用いたり、既報よりも短い合成段階で行ったり、環境負荷を少なく合成する工夫が行われている。例えば、Colchinol の全合成は 1950 年に Rapoport らによって長い合成工程と重金属試薬を要する Aryl-Aryl カップリングを介して最初に達成された (図 1.2.6) (Rapoport et al., 1951)¹²。

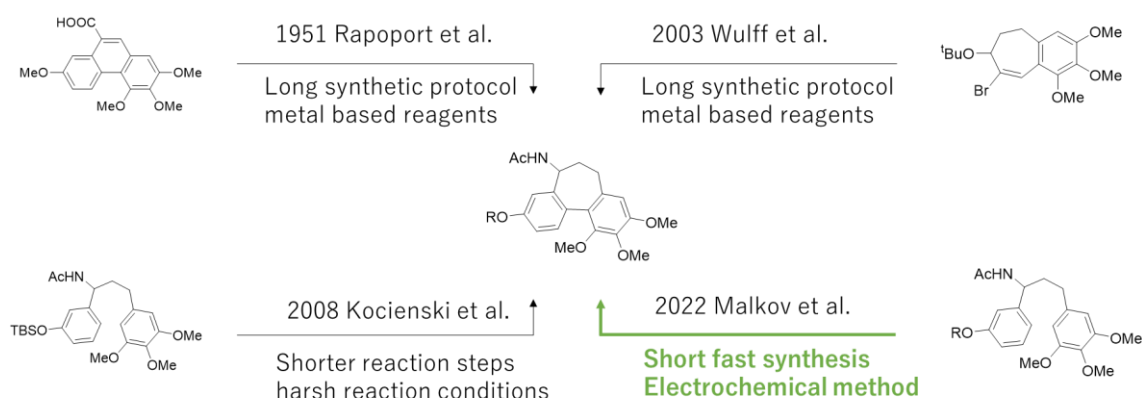


図 1.2.6 【Chochinol の全合成例】

2005 年には Kocienski らによって超原子価ヨウ素試薬を用いた一電子酸化による Aryl-Aryl カップリングを介したより短い合成段階での全合成が報告された (図 1.2.7)(Besong et al., 2008)¹³。超原子価ヨウ素試薬は重金属を用いずに基質との分子間電子移動反応を行えるため、環境調和型の電子移動反応試薬として注

目を集めた試薬である。

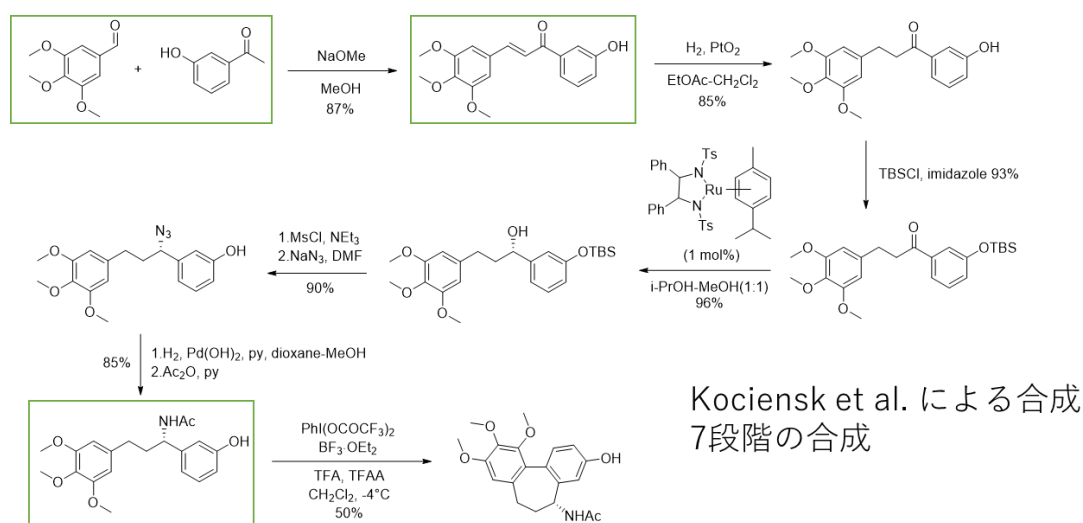


図 1.2.7 【Kocienski らによる超原子価ヨウ素を用いた Colchicinol 合成】

2022 年には Malkov らによってさらに試薬による電子移動を用いない電解反応による一電子移動反応を中心とした合成方法が報告されている(図 1.2.8)(Du et al., 2022)¹⁴。この合成の鍵反応となった電解反応は 1800 年代に Kolbe 酸化という反応の報告があるほど歴史は古い(Kolbe, 1848, 1849)^{15,16}。電子移動反応には他にも化合物や光反応に基づく反応が知られているが、それらについて次項で述べる。

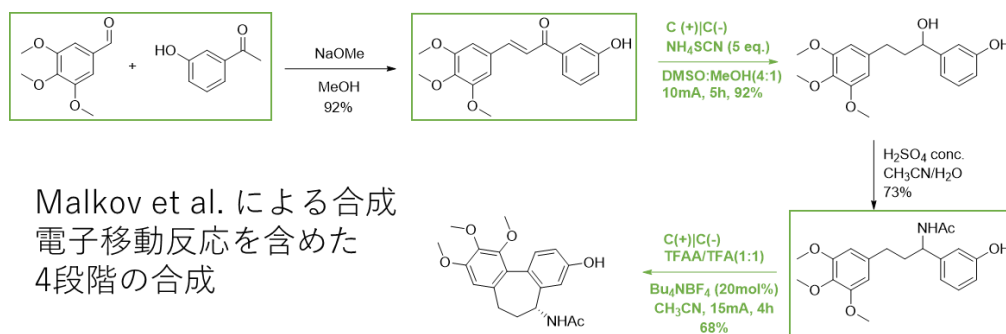


図 1.2.8 【Malkov らによる電解反応を用いた Colchicinol 合成】

1.2.2 電子移動反応の3手法

電子移動反応の発見は、1834年のFaradayによる電極上での有機物合成の報告例までさかのぼる(Faraday, 1834)¹⁷。以降、様々な有機合成が19世紀に開発され、注目を集めた(Wurtz, 1855, Barbier, 1899, Sandmeyer 1884)^{18, 19, 20}。現在、化学者が電子移動反応を起こす方法として主に3つのものを用いられている(図1.2.9)。一つは、酸化還元剤を用いた電子移動反応である。これは古くから酸化還元反応として知られており、特殊な装置を必要としないことから最も簡便に用いられる電子移動反応の手法である。古くから用いられる重金属を含むレドックス剤に代わる試薬として環境負荷の少ないレドックス剤の開発は現在も進んでいる。その代表例として、Colchinolの合成でも取り上げた超原子価ヨウ素は注目を集めている試薬である(Kita et al., 2011, Wang et al., 2017, Rani et al., 2022, Wirth et al., 1999, 2005)^{21, 22, 23, 24, 25}。

酸化還元剤を用いる電子移動反応に比べて環境負荷が少ない手法として近年特に注目を集めているのが、光触媒による電子移動反応と電極反応による電子移動反応である。光触媒は、触媒量の試薬によって反応が進行するため試薬量の低減という環境負荷の低減を実現している。電極反応では分離操作を要するレドックス剤を用いないため、レドックス剤に由来する廃棄物を排出しない、さら

なる環境負荷の小さい反応が実現可能である。いずれにせよ、手法は異なっても電子移動反応という機構を用いている以上、光触媒による手法、電極反応による手法、酸化還元剤を用いた手法のどの手法を用いても同様の基質から同様の生成物をそれぞれ高い収率で得られることが報告されている(Lin et al., 2011, Okada et al., 2016, Ohmura et al., 2021, Bauld et al., 2000)^{26, 27, 28, 29}。

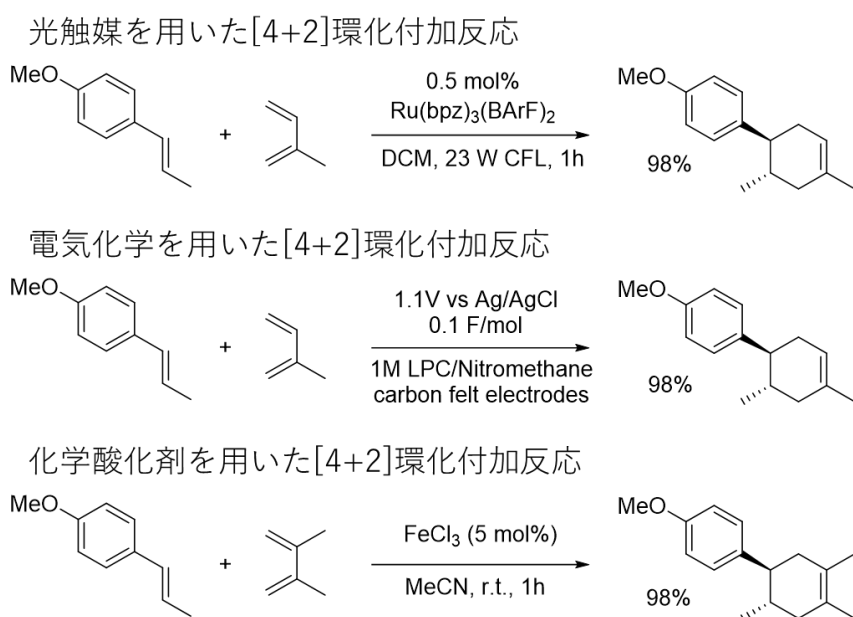


図 1.2.9 【光触媒、電解酸化、化学的酸化による [4+2] 反応】

当研究室でも酸化剤を添加せずに、光による活性化を用いたラジカルカチオン環化付加反応を報告している(Nagahara et al., 2018)³⁰。メトキシベンゼンを共通の部位として有する化合物を LPC/NM 溶液中で紫外線照射することによって、活性化したニトロメタンを介して基質をラジカルカチオンへと変換し、アルケンやジエンでラジカルカチオンを捕捉する[2+2]、[3+2]、[4+2]環化付加反応によ

って4員環、5員環、6員環をそれぞれ得ることに成功している(図 1.2.10)。この反応は有機化合物や無機化合物のような酸化剤試薬の代わりに電解質、溶媒、光、天然の酸素を用いている。さらに、反応物全体の分子量と目的物の分子量の割合から算出される原子経済(atom economy)が100%に近いことから、廃棄物が少ない反応として環境負荷の少ない反応となっている(式 1)。その他にも、酸化チタンを光触媒として用いる手法や、電極反応を用いる手法によって同様の変換が可能であることを報告している(Horiguchi et al., 2020, Chiba et al., 1999)^{31,32}。

$$\text{atom economy (\%)} = \frac{\text{molecular weight (desired product)}}{\text{molecular weight (all reactants)}} \times 100$$

式 1 【原子経済の算出】

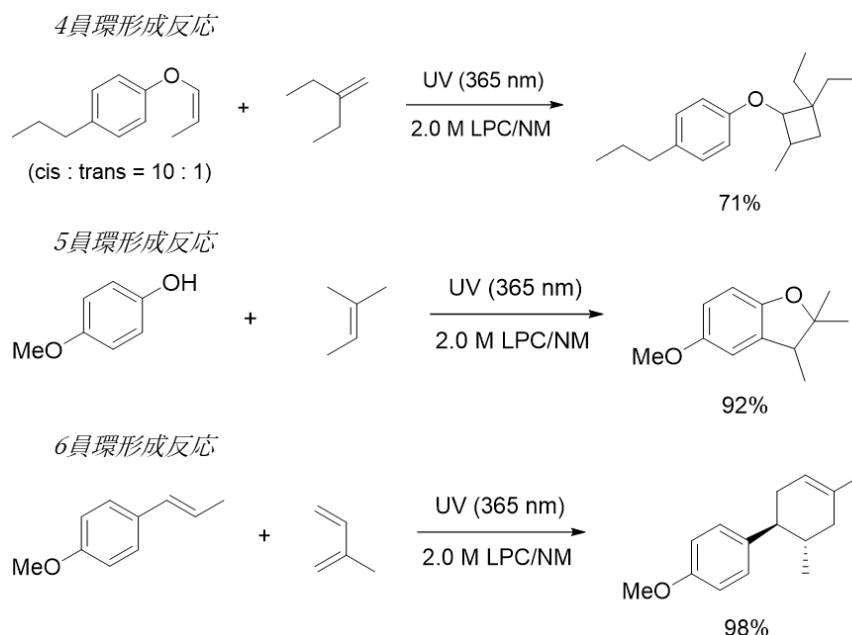


図 1.2.10 【LPC/NM 溶液中、UV 照射による環化付加反応】

光触媒、電極反応による反応では、いずれにせよラジカルイオンやラジカルといった反応性の高い中間体を介して反応が進行する。光触媒反応ではこれらの中間体は基質と光触媒の会合によって生成されるため、ラジカル中間体は溶媒中に光触媒の濃度以上生成されることがなく、低濃度で存在することとなる。電極反応でも、メディエーター分子を介した間接電解では同様の原理によってラジカルが低濃度で生成される。これらの手法に対して、基質が電極と直接電子移動を行う直接電解法では電極の近傍に高濃度で生成される。そのため、直接電解法、間接電解法、光触媒ではそれぞれ同じ電子移動反応でも異なる反応を行うことが可能となっている。

光触媒を用いる反応では光触媒が適した波長の光を吸収し励起状態に移行する。励起状態の光触媒は基質とエネルギー移動、光励起電子移動反応、原子移動反応のいずれかを引き起こすことができる。光励起電子移動反応は、励起状態の光触媒と電子ドナー分子や電子アクセプター分子が相互作用することで起こる。この触媒的な電子移動反応は活性化した光触媒を基底状態に戻す反応で光触媒が酸化剂的に働くか還元剂的に働くかで分類することができ、それぞれ Oxidative quenching cycle と Reductive quenching cycle と呼ばれる(図 1.2.11)(Tay et al., 2022)³³。例えば、Oxidative quenching cycle では、励起された光触媒がまず電子アクセプター分子に電子を与え、光触媒のラジカルカチオンが生成する。光

触媒のラジカルカチオンは続いて電子ドナー分子を酸化することで元の基底状態の光触媒へと再生される。このように、光触媒を用いた手法では酸化反応と還元反応のそれぞれの半反応は同じ光触媒で行われるという特徴を持っている。

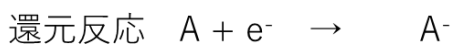
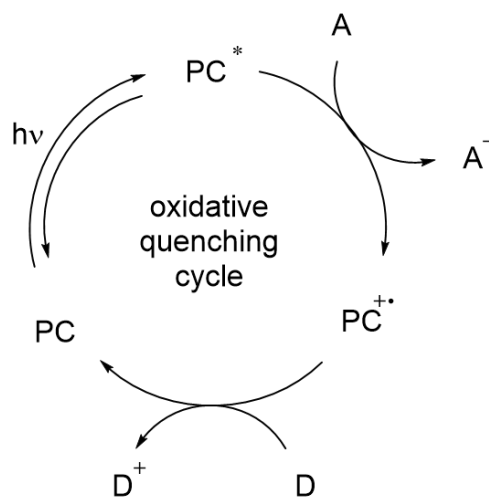


図 1.2.11 【光触媒を用いた酸化的電子移動反応機構】

電極反応を用いた電子移動反応では電位差を与えた 2 つの電極を電解質溶液に浸し、それらの電極と基質間で電子移動が行われる。電子移動反応によって電極素材がイオン化することで、溶液中に溶けだすような犠牲電極を使わない限り、電極由来の廃棄物が出ないという特徴を持っている。これまでの試薬を用いていた手法では化合物の HOMO や LUMO が決まっているため、試薬毎の定まった酸化還元電位での反応が行われる。その一方で、電極反応では与える電位差

によって電極が持つ酸化還元力が制御できる点や、通電量を電解装置によって計測できる点から反応系の観測が容易であり、精密な反応設計が行えるため近年開発が進められている。さらに、電極反応の特徴として陽極で酸化反応が行われ、陰極で還元反応が行われるため、酸化還元反応のそれぞれの半反応が空間的に離れた場所で別々に行うことができるという特徴を持っている。電極反応では、陽極と陰極の 2 つの電極を同じ電解槽に入れて電解反応を行う手法を Undivided Electrolysis と呼び(図 1.2.13 左)、陽極と陰極を異なる電解槽に入れて電極反応を行う手法を Divided Electrolysis と呼ぶ(図 1.2.13 右)。それぞれの手法では推定される反応機構と用いられる中間体が異なる場合があり、起こしたい反応に応じて使い分けられる(図 1.2.14)。これによって電極反応でのみ行えるような反応がいくつか報告されている(Hilt, 2020)³⁴。

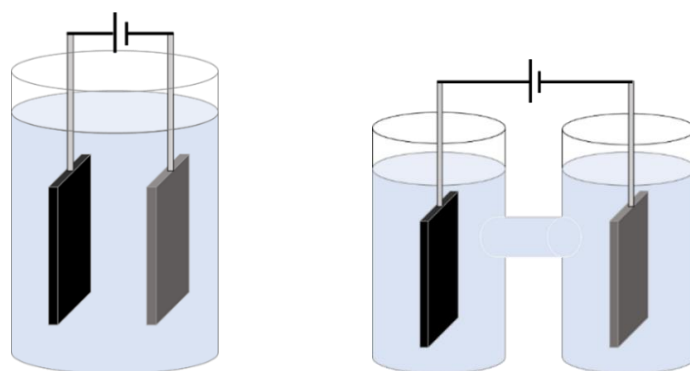


図 1.2.13 【Undivided Electrolysis 電解槽(左)、Divided Electrolysis 電解槽(右)】

Undivided Electrolysis では、陽極と陰極が同じ電解槽に存在するため、基質を酸化と還元の両方に供することが可能となっている。そのため、図 1.3.14 の上

段 4 種類のような反応を行うことができる。同じ基質から酸化された基質と還元された基質由来の生成物を 2 種類それぞれ得ることや、異なる基質 2 種類を同時に酸化還元反応に供し、それぞれが反応することで生成物を得るような反応が可能となる。さらに、段階的に酸化、化学反応、還元、化学反応のように複数段階の反応をワンポットで行うことも可能である。

Divided Electrolysis では、陽極の入った電解槽では、基質は酸化反応のみにさらされ、陰極の入った電解槽では還元反応のみにさらされるため、図 1.2.14 の下段 4 種類のような反応を行うことができる。そのため、陽極の電解槽では酸化電位の異なる 2 つの試薬を電解槽に加えてそれぞれ酸化した化合物同士を反応させることが可能である。さらに、基質を酸化したのちに化学反応に供し、再酸化することで新たな生成物を得ることも可能である。これらは陰極の入った電解槽で同様の反応性を観測することができる。

以上のように、様々な手法による電子移動反応が行われており、それぞれの特徴を生かした反応開発が行われている。行いたい反応に適した手法や試薬を選択するためには基質や反応機構、試薬などの解析は必須である。これまでに電子移動反応に関わる解析方法が数多く開発されており、それぞれ必要となる設備や知識が異なるため使い分けが重要となっている。次項では電子移動に関わる解析方法について解説し、本研究で電極反応を選択した理由についても触れる。

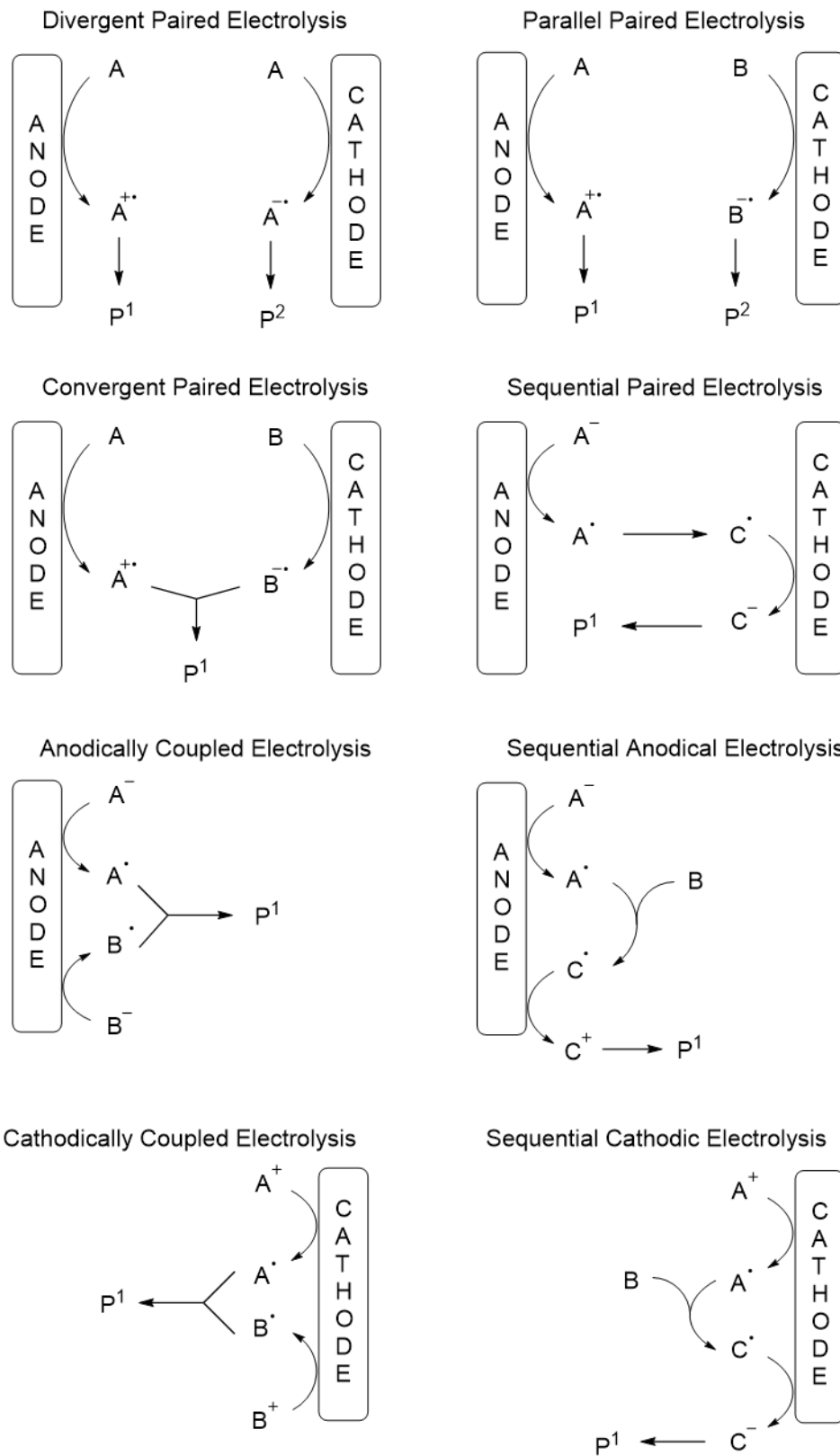


図 1.2.14 【電極反応の反応機構例】

1.2.3 電子移動反応の解析

電子移動についてまとめた理論としてはその開発以来、Marcus 理論が中心的に用いられている (Marcus, 1956, 1957, 1957, 1963, 1964, 1965)^{35, 36, 37, 38, 39, 40}。

Marcus 理論によって、電子移動反応に関わる自由エネルギーやその障壁、電子移動反応速度を計算化学的に算出することが可能となった。陽極酸化反応では、電極の酸化電位(電極のフェルミ準位)が基質の LUMO より高い場合、基質から電極への電子移動反応の自由エネルギーは負となり、熱力学的に有利となる(図 1.2.15)。電極反応では光触媒や酸化還元剤を用いた手法とは異なり、電極の酸化還元電位を連続的に変更できるため、基質-電極間の電子移動反応に有利な電極電位の設定が可能である。基質の酸化還元電位は、基質を含んだ溶媒に浸した電極に対して電位を掃引し、基質-電極間の電子移動反応が起こった際に生じる電流を観測することで測定することができる。この原理を応用し、電子移動反応の測定方法として確立されたのが、サイクリックボルタンメトリー(CV)である (Aristov et al., 2015, Elgrishi et al., 2018, McKenzie et al., 2022, Molina et al., 2018)^{41, 42, 43, 44}。CV 測定によって得られた酸化還元電位を基準に電極反応に用いる電位が設定される。例えば、陽極酸化反応では、基質の酸化電位より高い電極電位を電解装置上で設定し、反応を行う。

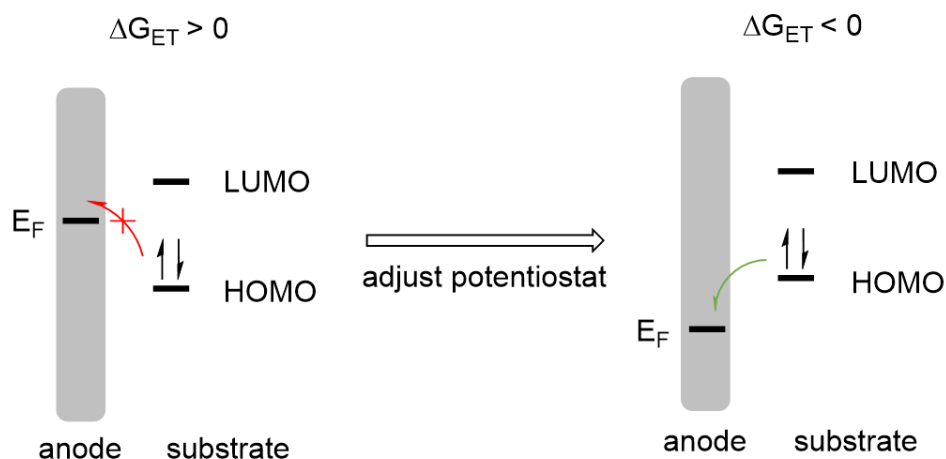


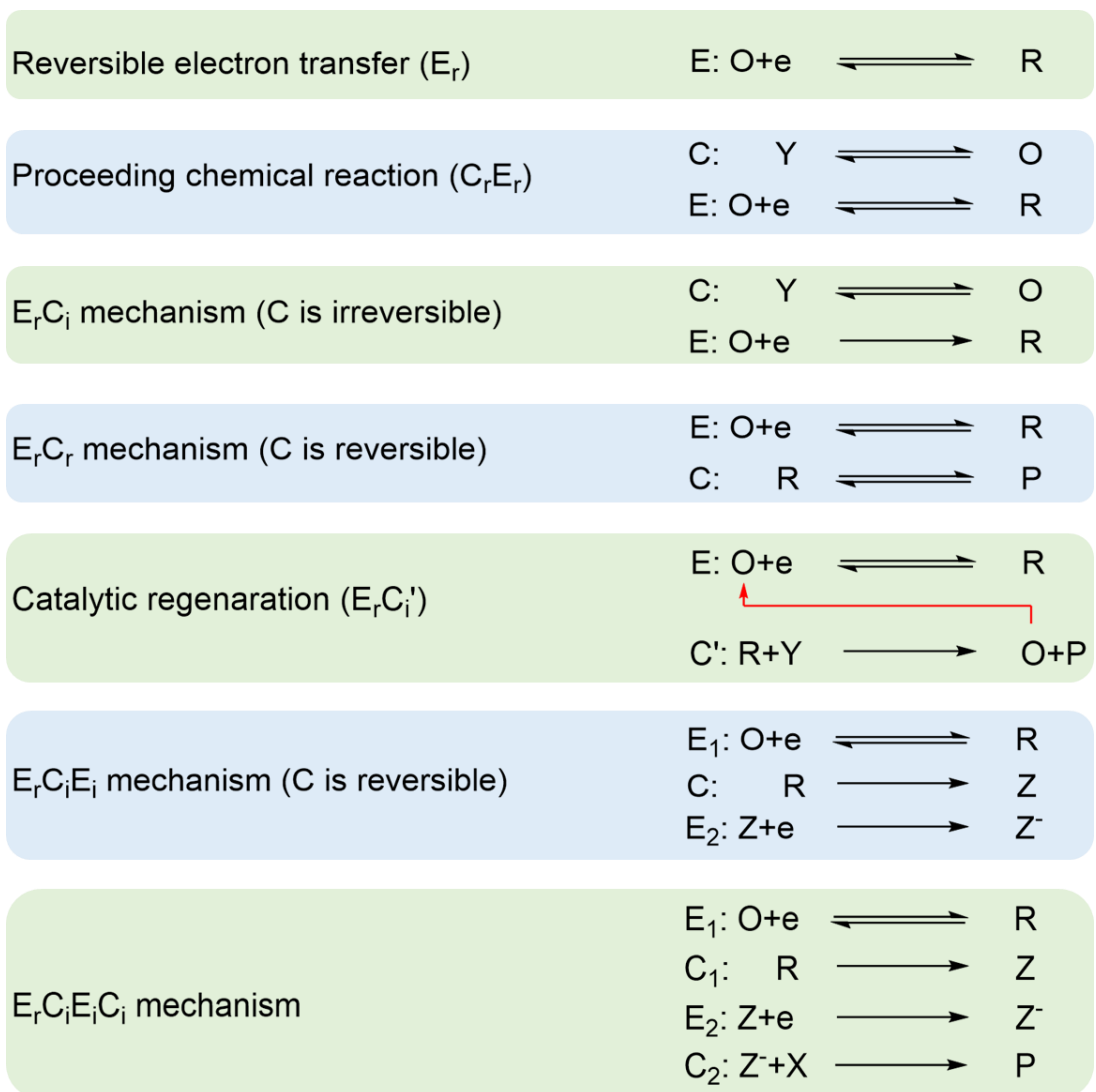
図 1.2.15 【電極電位の変更による電子移動反応の可否】

光触媒などの酸化還元剤を介した電子移動反応では化合物の持つ特有の HOMO-LUMO の順位に応じた電子移動となるため離散的な酸化還元電位しかえることができない。CV 測定のように電位を自由に変更できる点は電極反応の大きな強みである。CV 測定を応用することで単に化合物の酸化還元電位を測定できるだけでなく、電極反応の反応機構についても推測することが可能である(図 1.2.16)。電子移動とその前後に生じる化学反応は図 1.2.16 のような反応機構で起こることが多い。これらの反応を起こす基質を用いて CV を測定すると、図 1.2.17 のような波形を得ることができる(図 1.2.17)。例えば上段の波形は可逆的な電子移動に後続反応として不可逆的な化学反応が伴う反応を起こす基質の CV 測定の結果である。赤、緑、青の順に電位の掃引速度が速い CV となっている。可逆的な電子移動と非可逆的な後続反応という反応機構で反応する基質の場合、掃引速度の増加に伴って後続反応を起こしていない酸化状態の基質の

還元を示す波形を観察することができる。中段の波形は可逆的な化学反応と後続する可逆的な電子移動反応によって反応する基質の CV 測定の結果である。

ここでは、青、緑、赤の順に先行する化学反応の反応速度が速くなっている。最も反応速度の速い赤の波形で、化学反応後の化合物の酸化に由来する波形が最も大きく表れている。下段の波形は可逆的な二つの電子移動反応によって反応する基質の CV 測定の結果である。ここでは、青から赤に色が遷移するにつれて二つの酸化反応に対応した酸化電位の差が大きくなっている。最も二つの電子移動過程の電位差が小さい青の波形では一つの大きな酸化ピークと還元ピークが観察されている。

このように、基質の濃度や電位の掃引速度、異なる反応速度を持った基質を用いるなど、反応条件を変更することで得られる異なる CV 測定の波形から反応機構を推定することができるのも CV 測定の特徴となっている。



O: 酸化状態の基質、R: 還元状態の基質、e: 電子、

Z: 中間体、Y: 基質、P: 生成物

E: 電極反応、C: 化学反応（下付きの i,r = 不可逆反応、可逆反応）

図 1.2.16 【電気化学的手法による電子移動反応の反応機構】

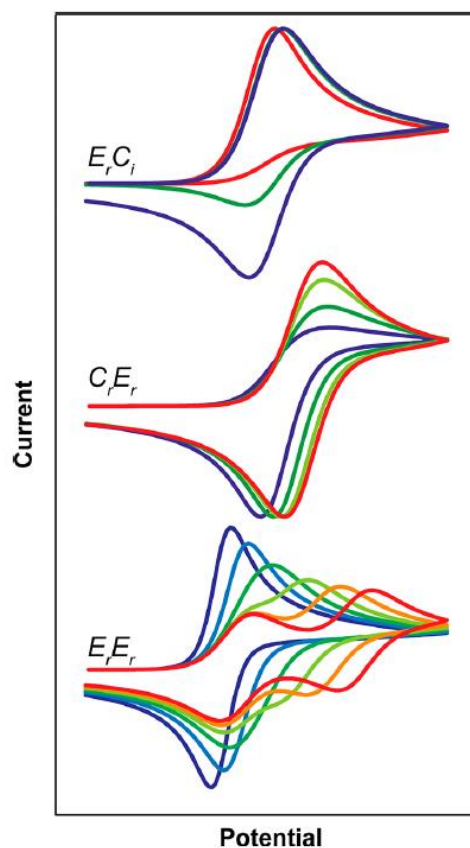


図 1.2.17 【電子移動反応と CV 波形の関係】（参考文献 40 より）

電子移動反応は、ラジカルイオンやラジカルを介した反応機構を介して反応が進行することが多いため、それらの性質を利用した測定が行われることもある。基底状態の基質が電子移動反応によって活性化されると、アクセプター性やドナー性を獲得し、それぞれが会合することで基底状態と異なる光化学的な性質を有するようになることがある。これらの中間体とその活性化前の基質をそれぞれ NMR、IR、UV-Vis などの分光計で測定することで、反応中間体の性質や反応相手について考察することが可能である。（Lima et al., 2016）⁴⁵。

さらに、ラジカルを中間体とする反応では、ラジカル時計反応や TEMPO な

どのラジカル捕捉剤を用いることで反応機構について検討することも可能である。ラジカルのように反応性の高い化合物を介して進行する反応では捕捉剤を添加することでそれらの中間体を介した反応であるという間接的な証拠を得ることができる(図 1.2.18)。ラジカル捕捉剤はラジカルと反応することで、結合形成を行い、その部位にラジカルが存在したことを示す。シクロプロパンなどのラジカル時計はラジカル反応が周囲の環境に影響されず一定である特徴を持っており、ラジカル反応の反応速度を推定することが可能である。図 1.2.18 の例では、スチレンの電解アジド化反応に TEMPO を添加することでラジカル反応によるダイマー化やラジカル中間体と水の反応生成物やジアジド化生成物の生成を抑える効果が見られた。この結果から、TEMPO はアジド化反応後に生成するベンジルラジカルを高効率で捕捉し、過剰な反応を抑えることができることが示された(Fu et al., 2017, Siu et al., 2018)^{46,47}。さらに、ラジカルと反応する性質を持つビニルシクロプロパンを同様の反応条件に供することで反応中間体としてラジカルが存在することも確かめられている。ラジカル時計反応を用いることで、 10^5 s^{-1} の速さで進行する 5 員環形成反応の生成物が見られなかったことと、 10^{11} s^{-1} の速さで進行するシクロプロパンの開環反応の生成物が得られたことから、ラジカル中間体と TEMPO との結合形成は 10^6 から 10^{11} の間の速さで進行することも確認されている。

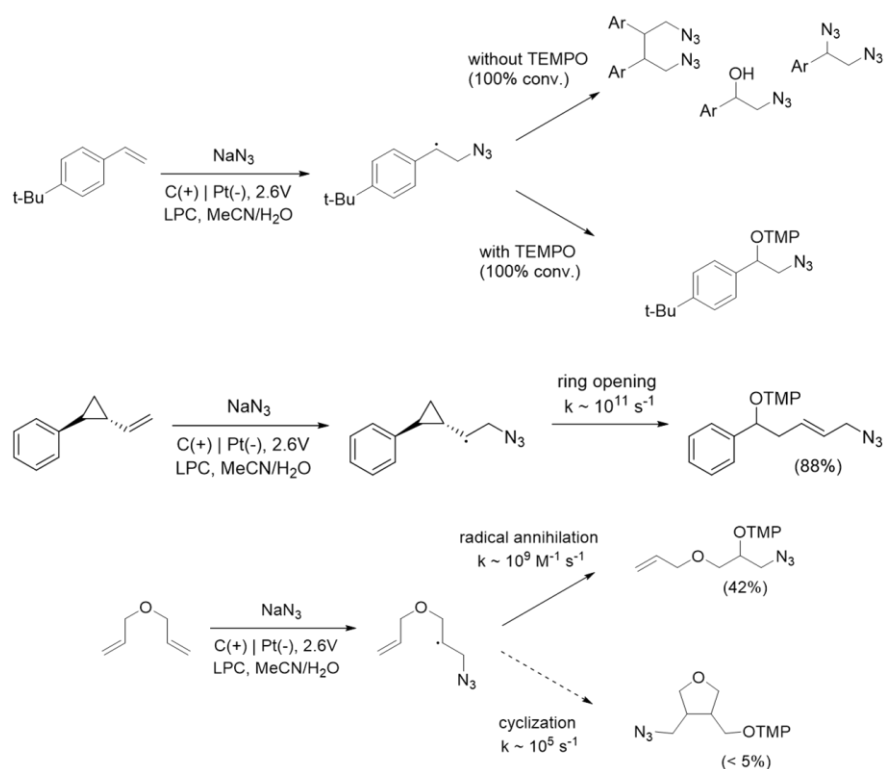


図 1.2.18 【ラジカル捕捉剤を用いた反応機構解析】

このように、近年まで反応性が高すぎて取り扱いが困難であったラジカルやラジカルイオン等の中間体を介することから反応機構の解析が困難とされてきた電子移動反応でも、特有の反応性や優れた電気化学的な測定法の開発によって研究が急激に進められてきた。また、反応機構の検討が CV を用いて行える点、精密な反応条件の制御が可能である点、通電量から反応に参与した電子移動回数の計測が可能である点などから本研究では電極反応による電子移動反応を扱った。次節では、電子移動反応の中間体が見せる特徴的な反応機構であり、グリーンケミストリーと並んで環境負荷を減らす手法として注目を集めている触媒反応と連鎖反応について述べる。

1.3 連鎖反応

1.3.1 概要

化学者が連鎖的な反応と言われた際にまず思いつくのはラジカル連鎖反応や、触媒反応であろう。これらの共通点は、連鎖的な反応によって活性中間体が再生されるため、図 1.2.11 のような環状の反応機構を描けることである。触媒反応をそれぞれの反応過程に分解して書くと図 1.3.1 のように書くことができる(図 1.3.1)。まず、基質(Sub)と触媒(cat.)の会合が起こり、基質が生成物(Pro)に変換され、生成物が触媒から脱離し、生成物と再生された触媒が得られる。同様に、本研究の対象であるラジカルカチオン連鎖反応をそれぞれの反応過程に分解して書くと図 1.3.2 のように書くことができる(図 1.3.2)。まず、基質が電子移動反応によってラジカルカチオンに変換され、基質のラジカルカチオン(Sub^{·+})が後続化学反応によって生成物のラジカルカチオン(Pro^{·+})へと変換され、生成物のラジカルカチオンが未反応の基質を酸化することで中性の生成物と基質のラジカルカチオンが得られる。ラジカルカチオン連鎖反応では、逆電子移動や還元剤によって連鎖反応が失活され、ラジカルカチオンがそれぞれの中性の物質へと変換されることで連鎖反応サイクルが停止する。

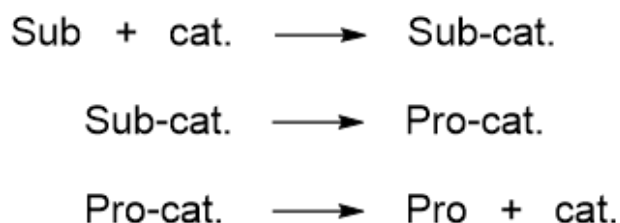


図 1.3.1 【触媒反応の反応過程】

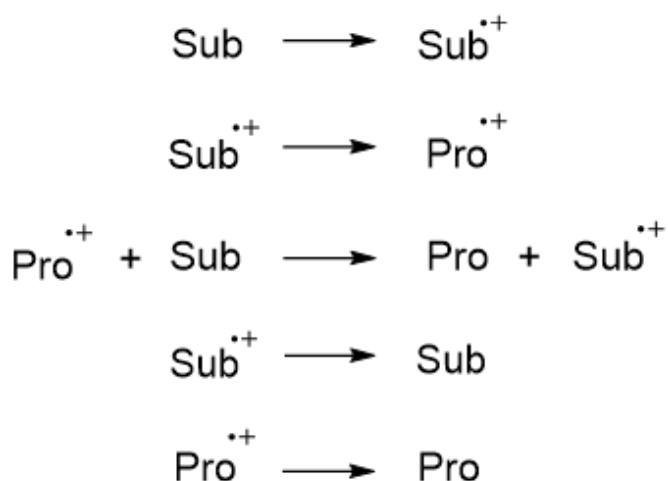


図 1.3.2 【ラジカルカチオン連鎖反応の反応過程】

これらの反応は、環状の反応機構を意識して書き換えるとそれぞれ図 1.3.3 のように書くこともできる(図 1.3.3)。触媒反応のように、ラジカルカチオン連鎖反応が触媒による連鎖サイクルが進行すると仮定すると、電子(正孔=原子や結合上の電子で満たせる部位)を触媒として考えることができる。触媒反応では、触媒が不活性化するまでに触媒 1 モルあたり得られた生成物のモル数から計算される触媒回転数(TON)を元に触媒の能力を測ることが可能である。連鎖的な電子移動反応における電子にも TON を当てはめることが可能であり、連鎖的な電子移動効率を考える上で一つの指標となる。本論文では電子の触媒効率を“TON_e”と

し、TON と同様の式 2 を用いて算出する。

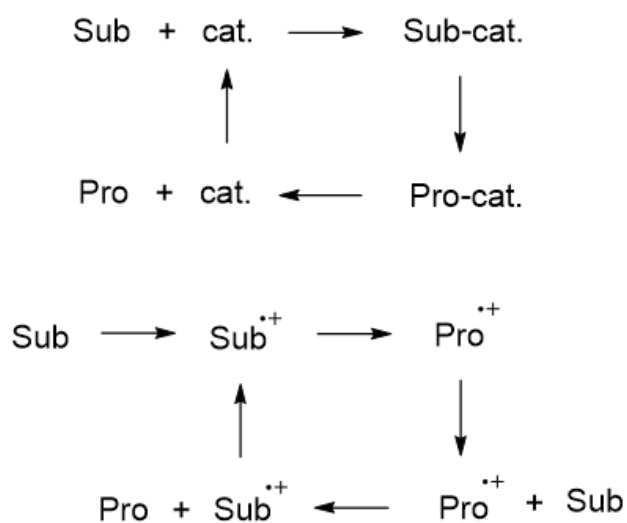


図 1.3.3 【触媒反応、ラジカルカチオン連鎖反応の環状反応過程】

触媒反応は図 2 のように環状の反応機構を描くことができるのが特徴である。その一方で環状な反応機構が描けたとしてもそれらが触媒的に進行しているとは限らない。これらの連鎖的な反応を構成するそれぞれの反応と、連鎖反応が成立するための条件について次項で述べる。

$$\text{TON}_e = \frac{\text{得られた生成物のモル数}}{\text{反応に用いた触媒 (電子) のモル数}}$$

式 2 【電子触媒回転数(TON_e)の計算式】

1.3.2 連鎖反応の機構

ラジカル連鎖反応は基質と開始剤が反応してラジカルが生成される連鎖開始段階、ラジカルによる反応とそれに伴った活性化された基質の再生で構成される連鎖成長段階、活性化された基質が不活性化される連鎖停止段階、ラジカル由来の副生成物を生じる連鎖移動段階によって構成されている。連鎖反応が効率的に連鎖サイクルを進行するためには効率的な連鎖成長段階、適正な反応速度の反応開始段階、反応速度の低い連鎖停止段階や連鎖移動段階によって構成されている必要がある。以下で、それぞれの条件について述べ、ラジカルカチオン連鎖反応の例を紹介する。

連鎖反応は連鎖成長段階の反応の長さや反応速度によって連鎖反応の効率が決まる。反応速度の速い複数の反応によって構成される連鎖反応では、連鎖開始段階に用いられる開始剤は触媒量で済むという傾向がある。逆に、短い連鎖反応は連鎖停止段階を迎えやすく、何度も連鎖開始段階を迎える必要があるため連鎖反応の効率が低く、化学量論量に近い開始剤を要する傾向がある。短い連鎖反応を起こす場合は、2つの原因が考えられる。一つは、反応中間体であるラジカルの反応性が低いため、反応成長段階の反応効率がそもそも低い場合である。もう一つは、連鎖成長段階を構成しているラジカルの反応性が高すぎ、反応が連鎖停止段階や連鎖移動段階と競合して起こっている場合である。反応性が低いた

め、連鎖効率の悪いラジカル連鎖反応の例としてはトリブチルスズによる水素原子移動反応(HAT)が挙げられる(図 1.3.4)(Ingold et al., 2015)⁴⁸。反応性の低いトリブチルスズを用いることで副反応の少ないラジカル反応が実現されている一方で、開始剤となるトリブチルスズの当量が増えるという欠点がある。一般に、強い R-H 結合の開裂によって生じる R \cdot (アルキルラジカル)は高い反応性を有し、付加反応や水素原子移動反応などの副反応を起こし、連鎖移動段階へと移行するため、連鎖反応効率の悪いラジカル連鎖反応の例として知られている。効率の良い連鎖反応により、良い収率を得るためには、開始剤として使っている化合物がどのような理由で触媒量や化学量論量を要するのかを知る必要がある。

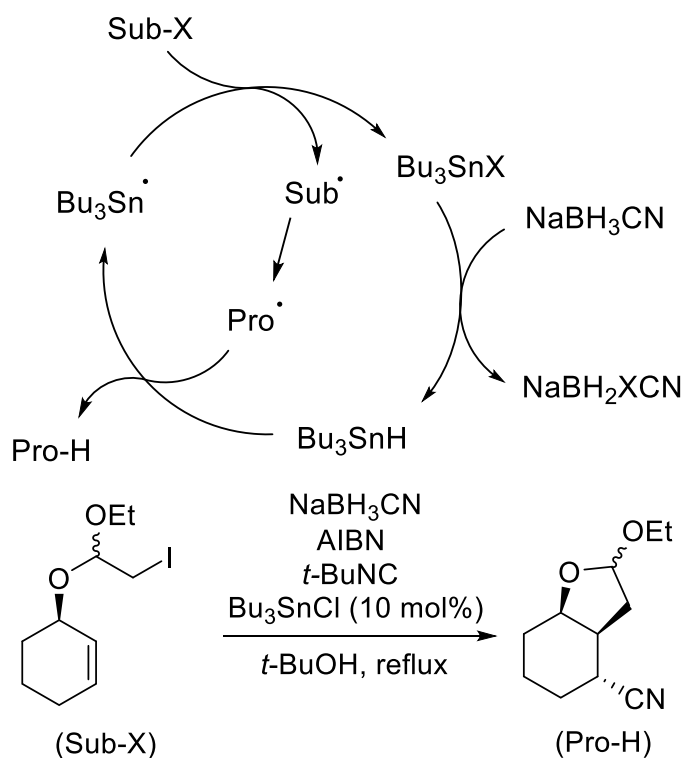


図 1.3.4 【 Bu_3SnH を用いた水素移動反応】

連鎖開始段階と同様に重要なのが連鎖停止段階の解析である。連鎖停止段階は連鎖成長段階を構成する最も遅い反応よりも遅くなければ連鎖反応は成立しない。また前項でも紹介した TEMPO などのラジカル捕捉剤は連鎖停止段階を起こすことで連鎖反応を阻害することがある。ラジカル連鎖反応を芳香族系の溶媒中に行うと、ラジカルが芳香族と付加反応を起こし、連鎖反応が連鎖移動段階へと移行する(図 1.3.5)。

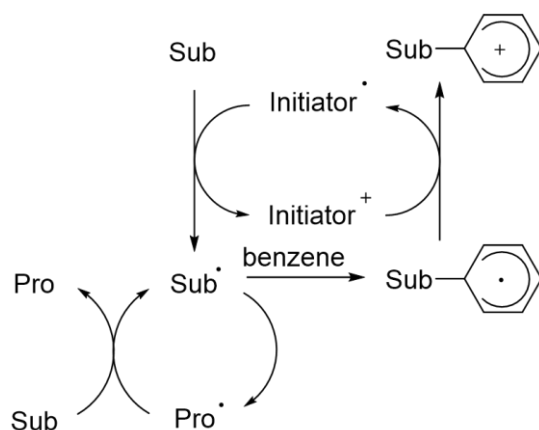


図 1.3.5 【トルエンによるラジカル連鎖反応の阻害】

連鎖反応はこのように、開始段階、成長段階、停止段階、移動段階の4つについて解析の余地がある。本研究の対象となっているラジカルカチオンを中間体とした連鎖反応は、開始段階として一電子酸化反応を介し、成長段階として基質のラジカルカチオンから生成物のラジカルカチオンの変換および生成物のラジカルカチオンによる未反応基質の酸化を介し、停止段階として生成物のラジカルカチオンの還元、移動段階として基質のラジカルカチオン同士のダイマー化

などの副反応が存在する。以下、いくつか電極反応による一電子酸化によって開始されるラジカルカチオン連鎖反応について紹介する。

まずは、Francke らによって開発されたラジカルカチオン連鎖反応で進行する Newman-Kwart 転移反応である(図 1.3.6) (Broese et al., 2018)⁴⁹。反応系の特徴として、ラジカルカチオンを安定化させる効果を持つ HFIP を使うことで、4 員環中間体のラジカルカチオンが新たな基質を酸化し、触媒的な反応機構が保持されている (Ebersson et al., 1995, Francke et al., 2012)^{50, 51}。さらに、熱による転移反応では 200°C から 300°C といった高温を要し、電子不足な基質が反応に有利であるのに対して、一電子酸化によって開始される本反応では酸化電位の低い電子豊富な基質が反応に有利であり、温和な室温での反応が可能となるため、熱による転移反応とは異なる反応性を持った反応となっている (Lloyd-Jones et al., 2008, Zonta et al., 2007)^{52, 53}。本反応では、通常の電解槽を用いた条件では Bu₄NClO₄ を電解質として用いているが、Flow 電解条件を用いることで電解質の添加をせずに反応を行うことができる。これらの反応は、最高 99% の高収率で反応生成物が得られることに加えて、0.05 F の通電後に 79 % の収率で生成物を得られているため TON_e=15 という高い触媒効率が得られている。さらなる反応条件の最適化によって Flow 電解法を用いた際に、1.37 g/h、TON_e=6 という高い電子の触媒効率を報告している。

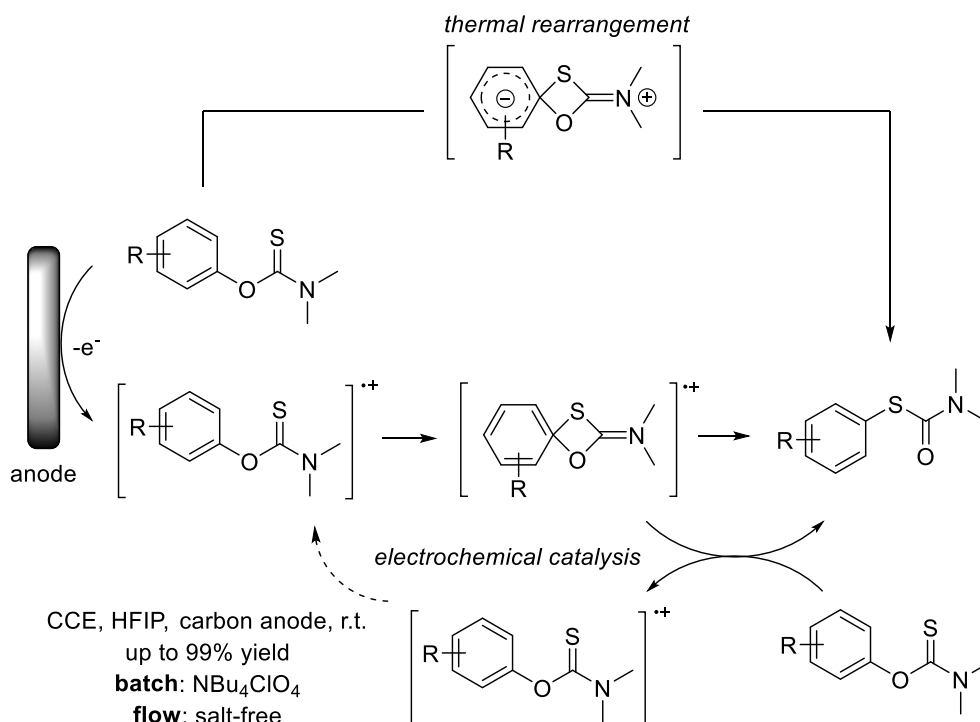


図 1.3.6 【連鎖的電子移動による Newman-Kwart 転移反応】

同様に HFIP を使っている報告として Diisoeugenol の合成がある (図 1.3.7)(Yamamoto et al., 2018)⁵⁴。本反応でも HFIP を用いることでラジカルが安定化され、0.2 F の通電量であるにもかかわらず 57 % の収率で生成物が得られている (TON_e = 2.85)。この報告では、HFIP はラジカル中間体の安定化だけでなく、“HFIP solvate cage”の形成によって isoeugenol とラジカルカチオンの会合体を形成することでジアステレオ選択的なカップリング反応を可能にしていると考えられている。

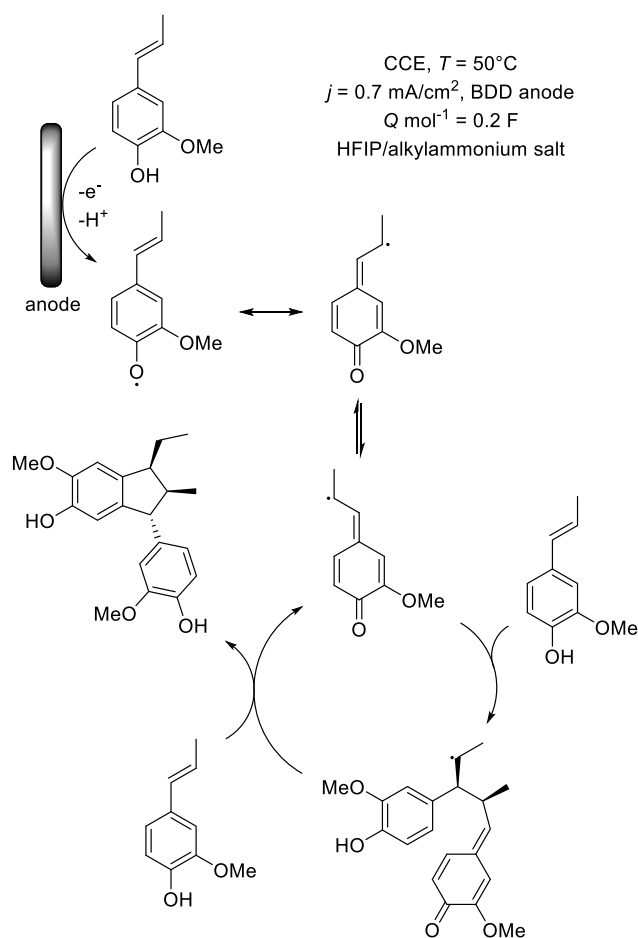


図 1.3.7 【連鎖的電子移動による Diisoeugenol 合成】

上記の反応以外にも、ラジカルカチオン中間体を経て進行する反応がいくつか報告されている。次項では本研究のモデル基質であり、これまでに多くの知見が集積されてきた *trans*-anethole を基質としたラジカルカチオン環化付加反応について述べる。

1.3.3 *trans*-anethole を基質とした環化付加反応

trans-anethole を基質としたラジカルカチオン環化付加反応はこれまでにいくつかの研究室によって研究が進められてきた反応である。Bauld らはラジカルカチオン連鎖反応に関する報告を数多く行っており (Aplin et al., 1998, Bauld et al., 1999, Pabon et al., 1983, Belville et al., 1981, 1983, Yueh et al., 1995)^{55, 56, 57, 58, 59, 60}、その一つとして 1987 年にトリス(4-ブロモフェニル)アミニウムヘキサクロロアンチモナートをラジカルカチオン開始剤として用いた *trans*-anethole のラジカルカチオン[2+2]環化付加反応を行っている (Lorenz et al., 1987)⁶¹。ここでは、ラジカルカチオン連鎖反応を阻害しにくいドナー性の低い塩化メチレン溶媒、0°Cの条件下でラジカルカチオン開始剤を添加することで *trans*-anethole の環化付加反応を行っている。6.824 mmol の *trans*-anethole に対して 5.0 mol% のラジカルカチオン開始剤を添加することで 43%の収率でダイマーを得ている。これは 2.934 mmol の生成物を得られていることを意味し、ラジカル開始剤一つ辺りの連鎖反応効率を、式 2 を用いて計算すると、連鎖反応の長さが約 20(TON_e=20)であったことを意味する(図 1.3.8)。

Yoon らは同様に、*trans*-anethole のラジカルカチオン環化付加反応を、光触媒を用いて行っている (Cismesia et al., 2015)⁶²。この研究では、まず光分解速度が知られている物質を用いて光反応の光源が一秒間に照射する光子のアインシ

ユタイン数(光子におけるモルに対応する、1 モルの光子=1 アインシュタインの光子)を求めた。反応に用いた 436 nm の光照射下ですべての基質や反応剤などが透明であったため、この光源から照射された光子のすべてが光触媒に吸収されたと仮定し、Bauld の報告例と同様に Yoon らの行った光触媒反応における連鎖反応の長さを求めた。光化学の分野では、触媒回転数と同様に光触媒が吸収した光子の数と生成物の比から反応効率を求める量子収率が算出することが可能である。0.16 mmol の *trans*-anethole と 0.48 mmol の isoprene と (4.0×10^{-4}) M の光触媒を塩化メチレン中で 30 分の光照射によって反応を行った結果、Diels-Alder 反応生成物を 4.8×10^{-2} mmol と *trans*-anethole のダイマーを (4.8×10^{-3}) mmol 得られた。この結果から、量子収率として 44 ($\Phi=44$) という値が得られている。Yoon らはさらに、Bauld らが用いなかったラジカルカチオン補足剤である isoprene を用いた影響を確認するために Bauld らが用いたトリス(4-ブロモフェニル)アミニウムヘキサクロロアンチモナートをラジカルカチオン開始剤とした電子移動反応についても検討を行っている。この反応では 0.33 mmol の *trans*-anethole と 1.0 mmol の isoprene を用いて、ラジカル開始剤を (3.2×10^{-3}) mmol 用いて反応を行った。その結果、反応の全体収率として 0.13 mmol の生成物が得られた。これは式 2 より連鎖効率が 41 ($\text{TON}_e=41$) であったことを意味する(図 1.3.9)。

当研究室では、Bauld らの化学的手法、Yoon らの光触媒による手法に対して、電極反応による検討を報告している。(Imada et al., 2018)⁶³。 *trans*-anethole の酸化電位を CV で測定し、1.0 V vs. Ag/AgCl で定電位電解を行った。Yoon らと同様に 0.16 mmol の *trans*-anethole と 0.48 mmol の isoprene を用い、0.01 F の通電後、反応生成物が 13% の収率で得られている。電極反応では、*trans*-anethole のダイマーを検出できなかつたため、Diels-Alder 反応生成物の収率から連鎖反応の長さを計算すると 13(TON_e=13) という数値が得られた。この報告では、*trans*-anethole を 3.0 mmol、isoprene を 30 mmol、0.01 F の通電によって連鎖反応の長さを最長で 80(TON_e=80) にまで伸ばすことができている(図 1.3.10)。

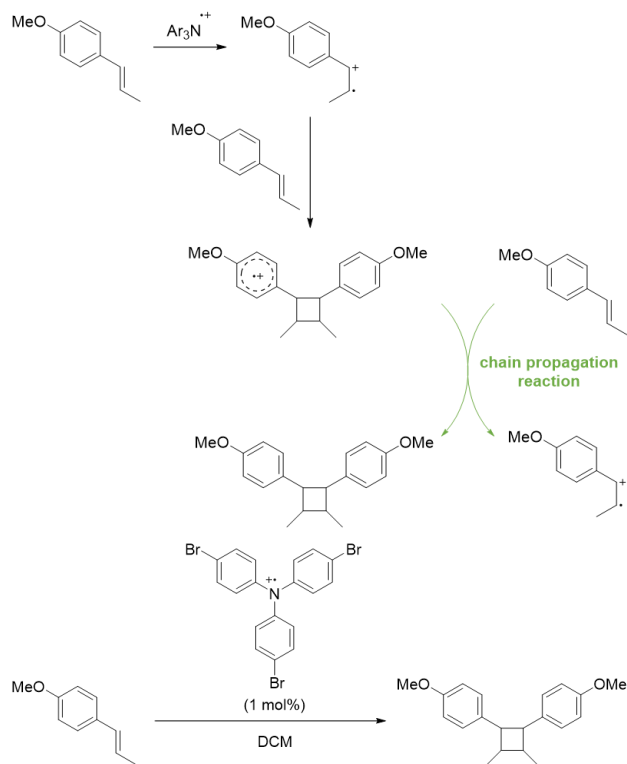


図 1.3.8 【ラジカル開始剤によるラジカルカチオン環化付加反応】

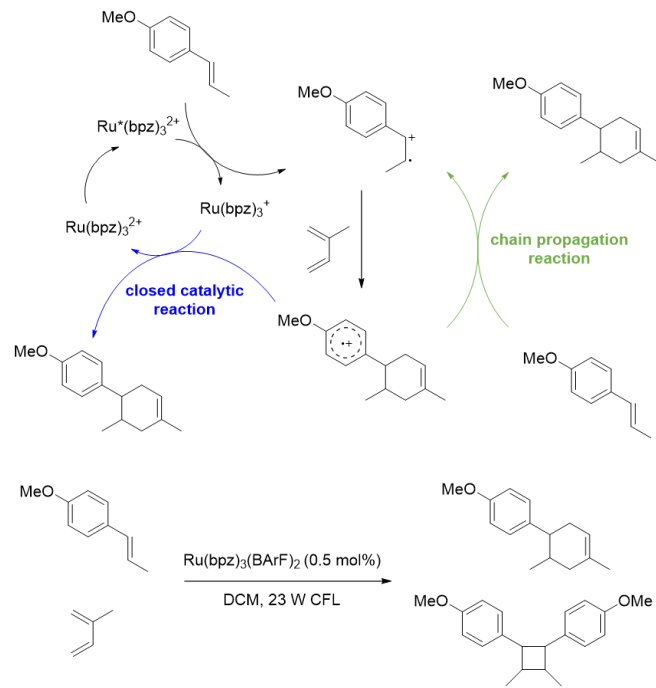


図 1.3.9 【光触媒によるラジカルカチオン環化付加反応】

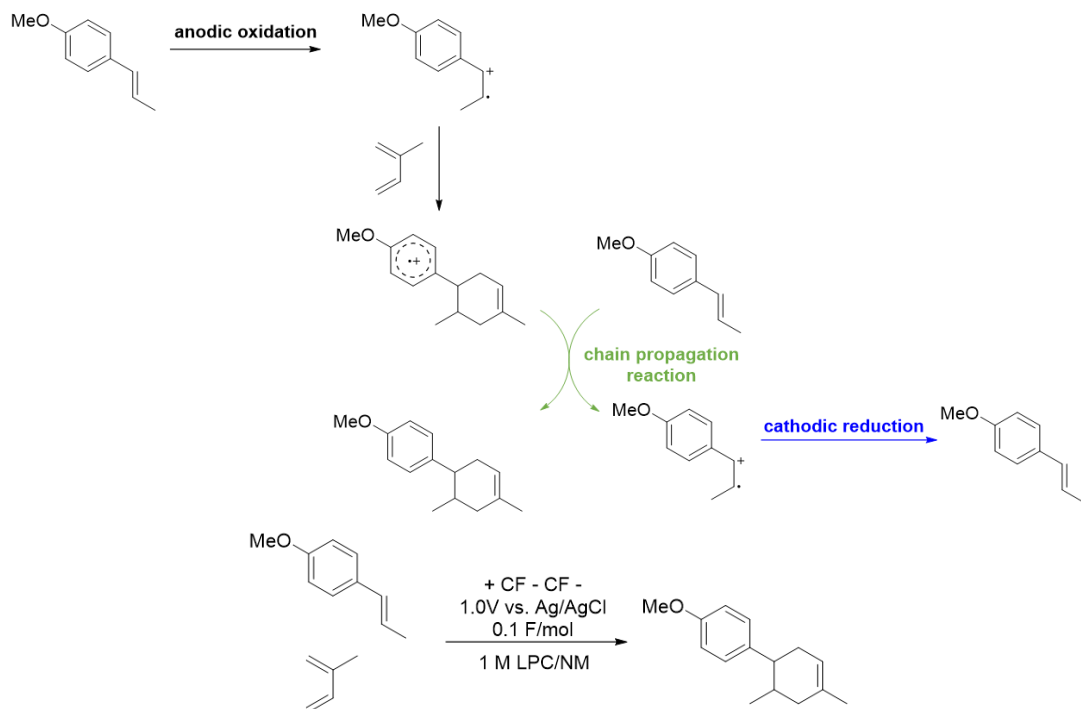


図 1.3.10 【電極反応によるラジカルカチオン環化付加反応】

$$\Phi = \frac{\text{光触媒による電子移動反応回数 (生成物のモル数)}}{\text{光触媒が吸収した光子のモル数 (アインシュタイン数)}}$$

式3【量子収率の計算式】

これらの異なる反応条件を用いた検討により、それぞれの手法の特徴と反応の特性についていくつか確認することができる。ラジカル開始剤を用いた手法と光触媒を用いた手法ではラジカルカチオンが低濃度で生成するため捕捉剤の濃度が低くても高い連鎖効率が得られている。電極反応では電極の近傍に高濃度でラジカルカチオンが生成されるため、高濃度の捕捉剤を用いることでラジカルカチオンの捕捉効率を上げ、見かけ上の連鎖効率を向上させることができる。ラジカルカチオン捕捉剤を用いていない Bauld らの例とラジカルカチオン捕捉剤を用いている Yoon らの例から、ラジカルカチオンの反応相手の濃度が高い程連鎖効率が向上することも推測される。これらの知見から、ラジカルカチオン環化付加反応において電極反応はラジカルカチオン開始剤を局所的に高濃度で添加している条件に対応し、光触媒を用いた手法ではラジカルカチオン開始剤を反応系に追加している条件に対応していると考えられる。

当研究室では、*trans*-anethole 以外にもメトキシベンゼンを分子内に持つ基質で特に高いラジカルカチオン環化付加反応が連鎖的に起こる反応を発見している。それらに共通する反応機構として分子内電子移動と分子間電子移動の関与

について報告をいくつか行ってきた。特に分子内メトキシベンゼンがもつこれらの電子移動を触媒する能力を“Redox Tag”と称し、これまでに研究を行ってきた。次項では、“Redox Tag”について解説し、それらを用いた電子移動反応について述べる。

1.3.4 “Redox Tag”について

我々の研究室では、分子内電子移動による連鎖的電子移動機構が推測される系として、LPC/NM 系溶媒中での電気化学的手法、光化学的手法を用いた炭素-炭素結合形成反応、特にラジカルカチオン環化付加反応の研究に注力してきた。その中で、電気化学反応中の電子移動過程におけるメトキシベンゼン基の分子内電子移動に対する役割について発見し、“Redox Tag”と称することとした。“Redox Tag”という名前は、ラジカルカチオン環化付加反応の重要な中間体であるラジカルカチオンを同一分子内に存在するメトキシベンゼンが一電子還元することと、その際生じたアリールラジカルカチオンが未反応の基質を酸化するという酸化還元の両方の性質を見せるため名付けられた(図 1.3.11)。

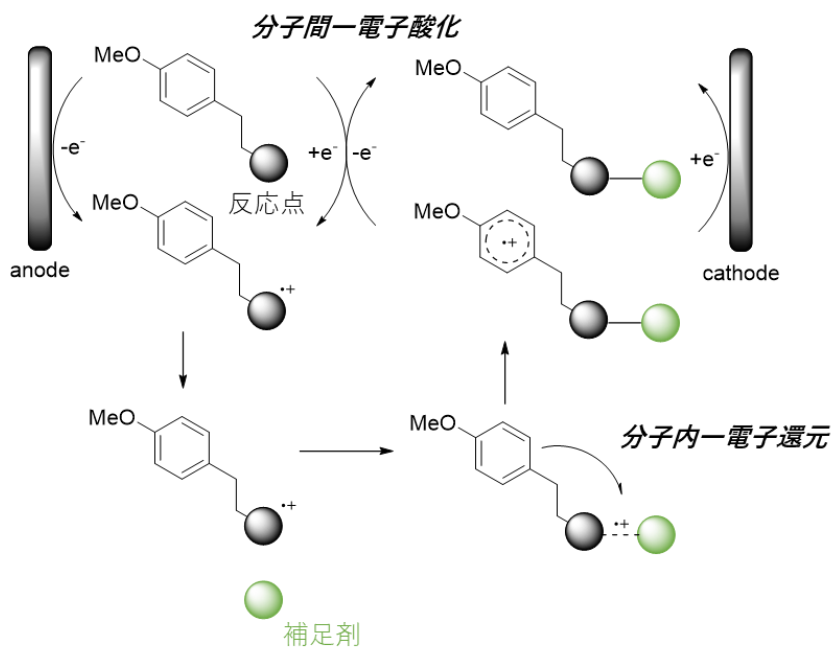


図 1.3.11 【“Redox Tag”の酸化還元能】

当研究室の“Redox Tag”による分子内電子移動による結合形成の最初の報告は2001年に行われ(Chiba et al., 2001)⁶⁴、エノールエーテルとベンゼン環を有する基質とアリルトリメチルシランを用いた電気化学的 [2+2] 環化付加反応で、ベンゼン環にメトキシ基を有する基質(1)でのみ 4 員環生成物が得られることがわかった(図 1.6.5)。さらに、この反応は 0.5 F の通電で 4 員環生成物(2)が 88%の収率で得られており、連鎖的な電子移動による触媒機構が推測された。

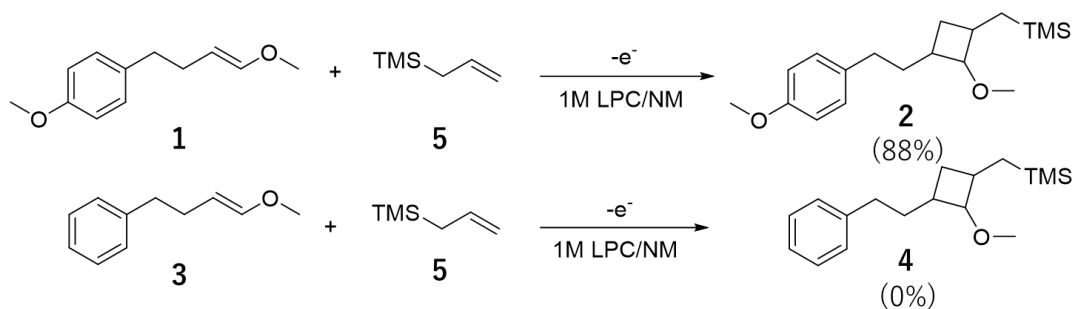


図 1.3.12 【enol ether と allyl-TMS の[2+2]環化付加反応】

この反応では、最も酸化電位が低いエノールエーテルが電解酸化され、ラジカルカチオンが生じる。ラジカルカチオンは続いてアリルトリメチルシラン(5)によって補足され、4 員環生成物のラジカルカチオン中間体が生じる。ベンゼン環上にメトキシ基がある場合(1)では、メトキシベンゼンが 4 員環ラジカルカチオン中間体を一電子還元することで 4 員環生成物(2)を生成する。ラジカルカチオン中間体によって酸化されたメトキシベンゼンは続いて新たなエノールエーテル(1)を酸化することで中性の生成物へと変換され、酸化されたエノールエーテ

ルは別のアリルトリメチルシラン(5)に補足される形で連鎖的な反応が生じる(図 1.6.6)。このようにメトキシ基を有するベンゼン環の、酸化と還元の両方の機能を併せ持つことによっておこる現象を“Redox Tag”と呼び、当研究室ではさらに研究を進めてきた(Okada et al., 2018)⁶⁵。

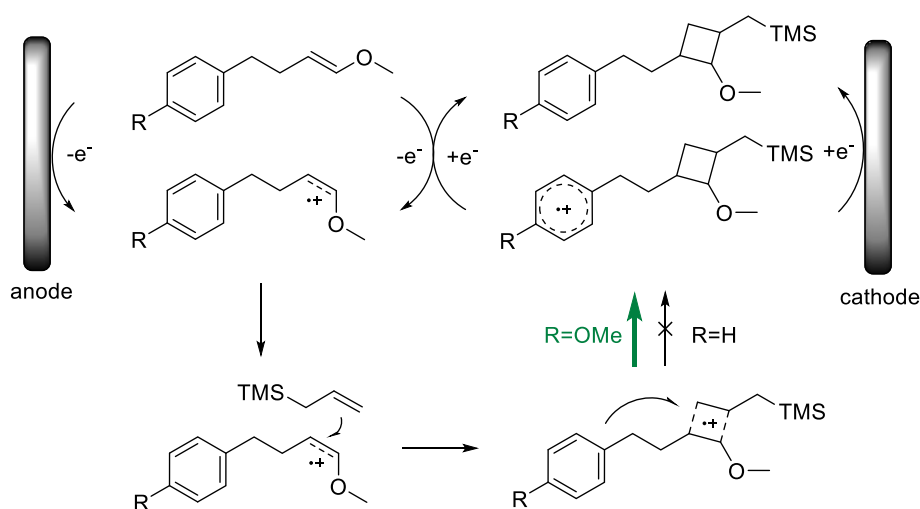


図 1.3.13 【メトキシベンゼンからの電子移動による結合形成】

“Redox Tag”の反応への影響範囲を確かめるために、様々な検討が重ねられた。例えば、“Redox Tag”の分子内一電子移動による還元が起こらない基質では、[2+2]環化付加反応の代わりにラジカルカチオンがどのように反応しているのかを検討している。図 1.3.12 の反応例のように、ベンゼン環上にメトキシ基がない基質(3)では、芳香環が一電子還元を起こすことができないため 4 員環生成物が得られない。無置換ベンゼンを有する基質(3)と重水素化したアルケン(6)を用いた反応では、4 員環形成の代わりにメタセシス反応が生じていることが NMR 解析

から推測されている(図 1.3.14)(Miura et al., 2006)⁶⁶。

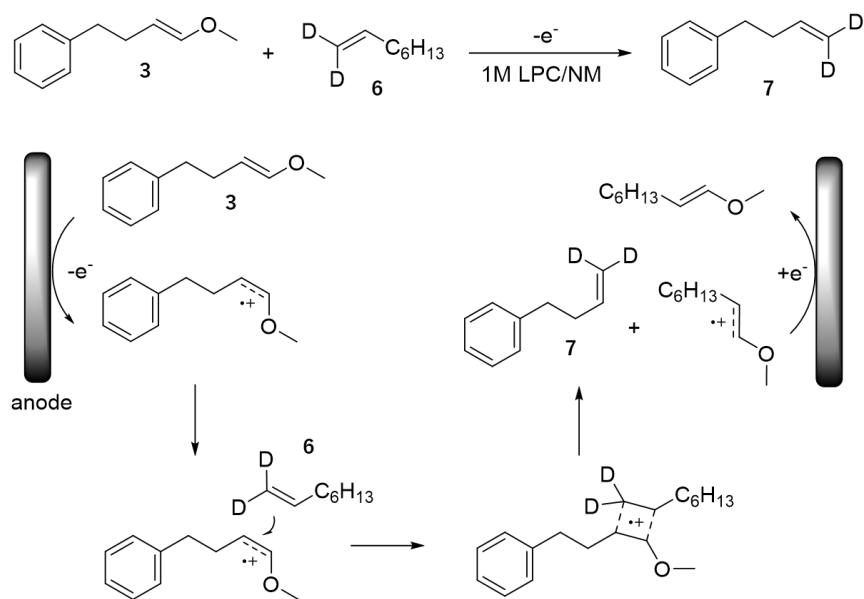


図 1.3.14 【重水素化によるメタセシス反応の検出】

さらに、メトキシベンゼンの“Redox Tag”による分子内一電子移動による還元反応の適用範囲についても検討している。(Okada et al., 2011)⁶⁷。電気化学的に酸化した環状エノールエーテル(12)から生じたラジカルカチオンをメトキシベンゼンと末端オレフィンをも有する補足剤(8)で補足した場合と、ベンゼン環にメトキシ基が存在しない補足剤(10)で補足した場合では異なる生成物が得られている。図 1.6.6 と同様に、化合物(10)を補足剤として用いた場合には 4 員環生成物(11)が得られなかったことが確認された(図 1.3.15)。対して、メトキシベンゼンを有する補足剤(8)では 4 員環生成物が得られた。“Redox Tag”による一電子還元が分子間でも起きうるのかを検討するため、化合物(10)と過剰量の anisole(14)を

系中に添加し、同様の反応に供した。その結果過剰量の anisole(14)を添加したにも関わらずメトキシ基を持たないベンゼン環を有する補足剤(10)では 4 員環生成物(11)を得ることができなかつたため、4 員環形成には同一分子内に存在するメトキシベンゼンによる一電子還元がある場合にのみ生じることが示された(図 1.3.16)。

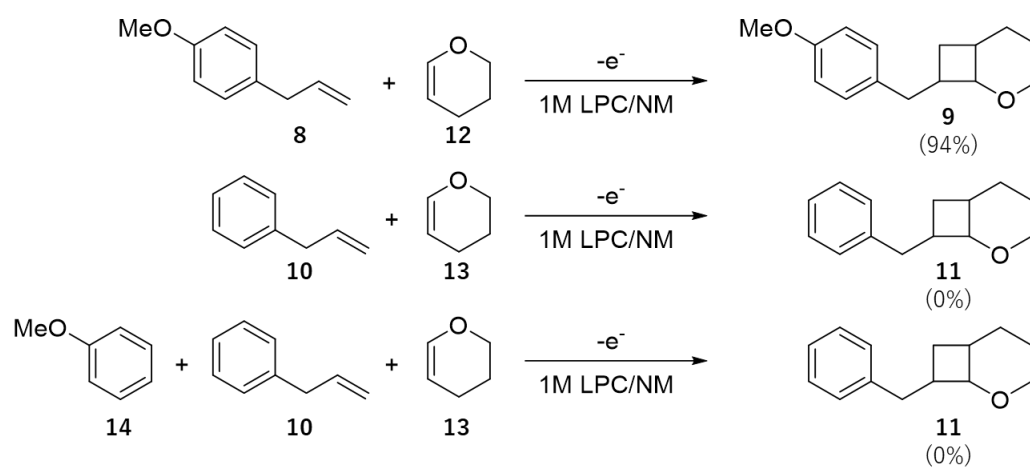


図 1.3.15 【メトキシベンゼンを分子内、分子間に持つアルケンの反応性】

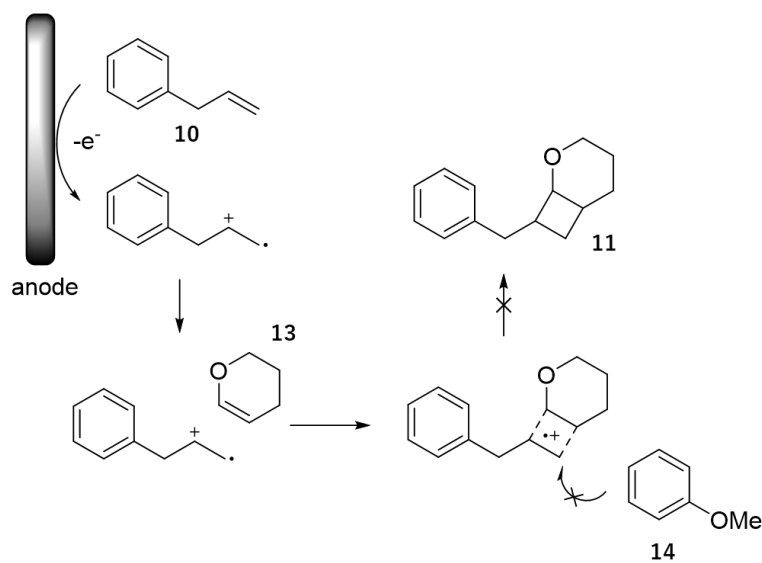


図 1.3.16 【anisole を添加した反応において予想される反応機構】

“Redox Tag”はエノールエーテルによる[2+2]環化付加反応だけでなく、スチレンとジエンによるラジカルカチオン[4+2]環化付加反応でも同様に効果を発揮することが確認された(Okada et al., 2016)⁶⁸。 *trans*-anethole(**15**)のような電子豊富スチレンが陽極で一電子酸化されると、極性転換を起こし、求電子種であるスチレンラジカルカチオンに変換される(図 1.3.17)。続いて、系中に存在する 2,3-dimethyl-1,3-butadiene(**16**)のような共役ジエンによってラジカルカチオンが補足され、6員環ラジカルカチオン中間体が生じる。このように生じたラジカルカチオン中間体はメトキシベンゼンによる一電子還元により結合形成が完結し、6員環生成物(**17**)を与える。ラジカルカチオン中間体の寿命は短く、還元が即座に行われなければ元のスチレンラジカルカチオンと共役ジエンに戻ると考えられる。これはメトキシベンゼンを持つ *trans*-anethole(**15**)に対して、ベンゼン環上にメトキシ基が存在しない *trans*- β -methyl styrene(**18**)を用いた反応で反応生成物(**19**)が得られなかったことによって確かめられている(図 1.3.18)。

次項では、本研究の先行研究となっている“Redox Tag”を用いたラジカルカチオン環化付加反応をモデル反応として用いた、分子内電子移動の追跡を行った報告について述べる。

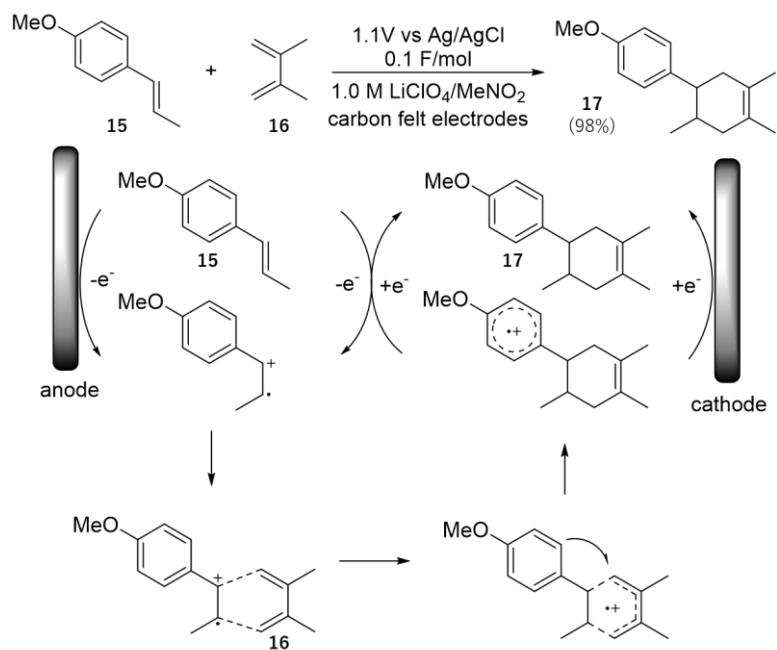


図 1.3.17 【*trans*- β -methyl styrene の[4+2]環化付加反応における電子移動】

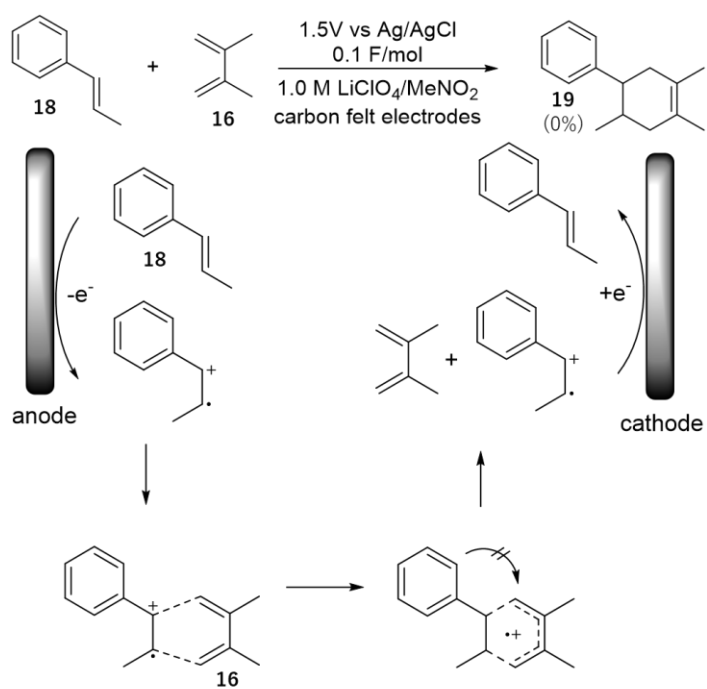


図 1.3.18 【*trans*- β -methyl styrene の[4+2]環化付加反応における電子移動】

1.3.5 “Redox Tag”を用いた分子内電子移動の追跡

“Redox Tag”による連鎖的な電子移動反応は分子内一電子還元による即時的な結合形成と分子間一電子酸化による未反応基質の酸化によって成立していることは前項でも述べたとおりである。また実験により一電子還元が分子内のメトキシベンゼンによって即時的に起こる必要があることも確認されている。一方で、“Redox Tag”を2つ同一分子内にある場合、一電子酸化が分子内で即時的に起こり、さらに効率的な電子移動反応について観測できるのではないかと考え、そのような分子が設計され、電子移動反応について観察されている(Yamaguchi et al., 2013)⁶⁹。“Redox Tag”を2つ分子内に持つ化合物としてビスアリーールビニルエーテル構造を持つ分子を設計し、この分子を電解一電子酸化による[2+2]環化付加反応に用いることで、一定通電量毎の環化付加反応生成物の収率から電子移動の様子を観測できるのではないかと期待した(図 1.3.19)。アリーールラジカルカチオンが分子内の未反応なビニルエーテルを効率良く分子内一電子酸化することができた場合、電極反応によって系中で起こした反応が1回の一電子移動であっても1分子内の2つの反応点で環化反応が起こることが観測されるはずである。2つのアリーールビニルエーテルの距離をリンカーの長さや構造を調整することでアリーールラジカルカチオン間の電子移動効率が変わるなら、通電量毎の1環化体と2環化体の生成量に応じて分子間電子移動と分子内電子

移動の様相を観測できることが期待された(図 1.3.20)。

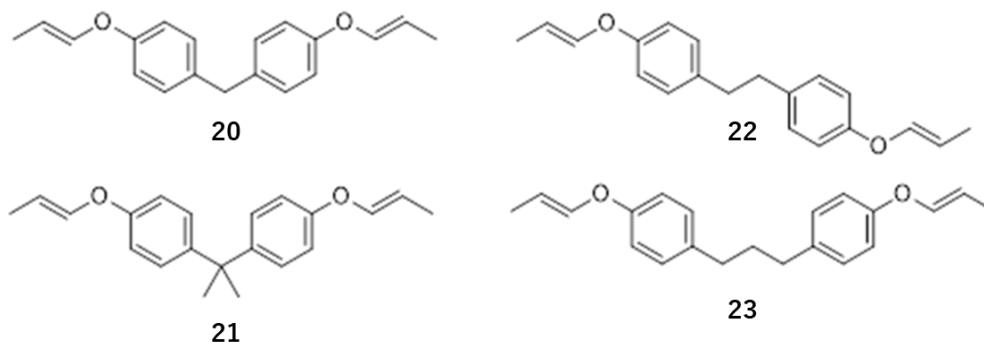


図 1.3.19 【リンカー構造の異なるビスアリールビニルエーテル】

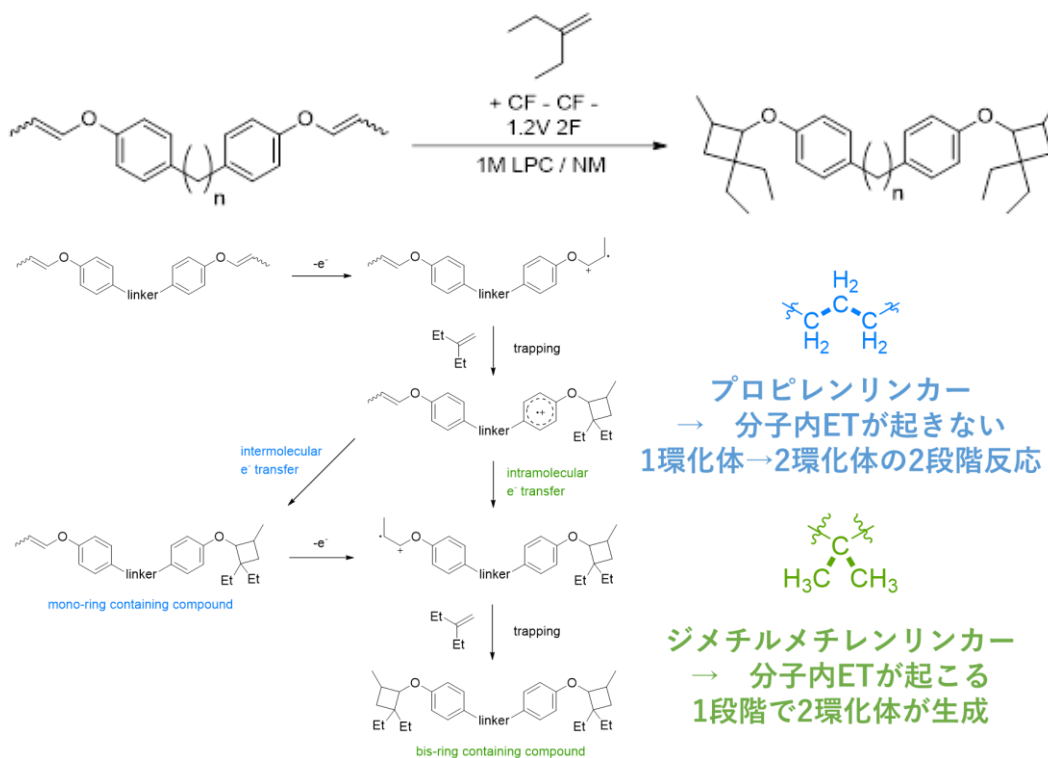


図 1.3.20 【ビスアリールビニルエーテルの反応機構】

実際に環化反応はリンカーの影響を強く受けていることが通電量毎に得られる生成物の割合から示された。同じ 1.0 F 通電後の基質、1 環化体、2 環化体の収率を比較すると、メチレンリンカー(20)とプロピレンリンカー(23)では 1 環化

体が高収率で得られているのに対して、ジメチルメチレンリンカー(21)では1環化体の生成が抑えられた状態で2環化体が高収率で得られている(表1)。

表1 【ビスアリアルビニルエーテルを用いた[2+2]環化付加反応のリンカー毎の基質、1環化体、2環化体の収率】

	0.5 F			1 F			2 F		
	基質	1環化体	2環化体	基質	1環化体	2環化体	基質	1環化体	2環化体
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	28	56	5	2	67	16	0	0	85
-CH ₂ -	30	63	1	14	77	1	5	84	2
-C(CH ₃) ₂ -	18	8	67	1	1	89	0	0	91

これは、分子内電子移動がジメチルメチレンリンカー(21)で優先しているのに対してメチレンリンカー(20)、プロピレンリンカー(23)では抑制されているためであると考えられる。さらに、2F 通電後の収率を比較するとメチレンリンカー(20)では1環化体の生成で止まっているものの、プロピレンリンカー(23)では2環化体が高収率で得られている。これは、2つ目の環の生成がメチレンリンカー(20)によって抑制されているためであると考えられる。いずれの基質も反応完結には化学量論量に近い通電を要したが、1つ目の環化が起きた後に2つ目の環化が起こる際の反応機構が異なっていると考えられるような結果が得られた。ジメチルメチレンリンカー(21)では、1環化体があまり得られていないことから1つ目の環化反応後、分子内電子移動によって2つ目の環化反応が起こされたと考えられる。分子量が同じプロピレンをリンカーとして持つ基質では、1環化体

が最高収率 76%で得られたのちに反応が完結していることから、1 つめの環化反応が優先的に進行し、分子内電子移動による環化反応よりも電極との反応の方が支配的であったと考えられる。

このように 2 つの反応点を 1 分子で持つビスアリールビニルエーテルを用いた環生成の様子と、“Redox Tag”と反応点を離れた基質を用いた環生成の様子から、環化付加反応を引き起こす電子移動がリンカーの影響を強く受けている可能性が示された(図 1.6.15)。一方で、電解反応で研究が行われたビスアリールビニルエーテルではいずれの基質でも反応の完結には化学量論量に近い通電量が必要であったため、当初期待された連鎖的な分子間電子移動による触媒的な機構による反応には至らなかった。しかし、“Redox Tag”を用いた結合形成によって分子内電子移動を観測できることが示された。

アリールビニルエーテルを用いた先行研究では必ずしも連鎖的電子移動による触媒量の通電での反応完結が起こらなかった。これらに対して、*trans*-anethole(**15**)のようなスチレンを用いた先行研究では触媒量の通電で反応完結が起こっている。そこで私は、スチレン 2 分子をリンカーで結合させた際の電子移動反応の生成物を同様に観測することで連鎖的電子移動反応における電子移動の様子を結合形成の結果として観測できるのかに興味をもった。スチレンを用いた場合、アリールビニルエーテルとは異なり電子供与基のメトキシ基と反

応点の共役アルケンをベンゼン環上に異なる置換位置で配置することができるため基質の構造と電子移動の関係性に関するより詳細な知見を得られると期待した。さらに、[2+2]環化付加反応とは異なる反応性を持つ[4+2]環化付加反応を用いた場合異なる電子移動の様子が観察できるのではないかと考えた。先行研究で用いられたようなビスアリールビニルエーテルのようにビス(β -メチルスチレン)を設計し、電子移動を結合形成によって観測することでこれまで観測できなかった連鎖的電子移動による反応における電子移動の観察できることを期待し、そのために必要な条件を検討した。

2 ビス(β -メチルスチレン)を用いた環化付加反応における電子移動の追跡

2.1 研究概要

本研究では、メトキシ基を有するスチレン分子を炭化水素鎖で 2 つ結合させた分子を設計し、“Redox Tag”現象によって誘起される連鎖的電子移動反応で進行する反応の電子移動を結合形成の結果として観測することを目的としている。まず電子移動反応を最適化するために基質の設計と反応条件の検討を行った。スチレン 2 分子を結合させたことによって分子内一電子酸化反応が起こる可能性があるため、その観測を阻害しない低濃度での基質の運用が条件となった。基質の設計としては、メトキシ基の個数や配置が“Redox Tag”に与える影響を先行研究より考察し、基質の設計を行った。電子移動反応の観測方法としては先述のビスアリアルビニルエーテルの手法を参考に GC-MS で基質、1 環化体、2 環化体の収率を通電量毎に得て、グラフ化した。反応完了時の通電量、1 環化体の生成量などから分子内電子移動と分子間電子移動の様相について考察した。

以下、基質設計とその合成方法の検討、実際の合成結果についてまとめた 2.2 節と電子移動反応について検討した 2.3 節に分けて実験について述べていく。最後に 2.4 節でまとめと展望を述べて本論を締めくくる。

2.2 基質設計と合成

アリールビニルエーテルは芳香環の一か所がビニルエーテルに置換されているのに対して、*trans*-anethole(**15**)のような電子豊富スチレンでは芳香環がメトキシ基と反応点である共役アルケンの2置換を受けている。先行研究で用いた炭化水素リンカーをビス(β -メチルスチレン)に用いる点からも、スチレンの芳香環上の置換位置や置換数が“Redox Tag”に与える影響を踏まえてビス(β -メチルスチレン)の設計を行った。

スチレンの“Redox Tag”では、ベンゼン環上のメトキシ基と共役アルケンがパラ位(**15**)、またはオルト位(**25**)にある時に触媒量の通電で反応が完結することが分かっている(Okada et al., 2016)⁶⁸。オルト位にある場合ではメトキシ基の立体障害から、若干の収率低下や立体選択性の低下がみられるものの、パラ位とオルト位のどちらの配置も用いることができると考えることとした(図 2.2.1)。

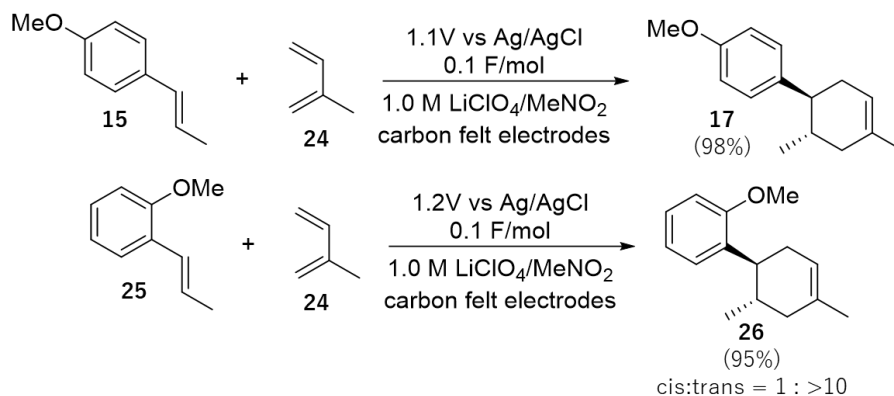


図 2.2.1 【メトキシ基の位置を変更した基質を用いた反応】

さらに、電子供与基による電子供与が多いほど反応効率が上がるという単純な相関関係は見られず、メトキシ基を増やした場合には逆に収率が低下するという結果も得られている(図 2.2.2)。以上のことから、共役アルケン、リンカー、電子供与基としてのメトキシ基を“Redox Tag”が機能するような配置となるように分子を設計すると、下記のような3種の構造が考えられた(図 2.2.3)。これらの中で、最も合成が簡便に行うことができ、リンカー長を変更した分子の合成が簡便であったものを用いた。

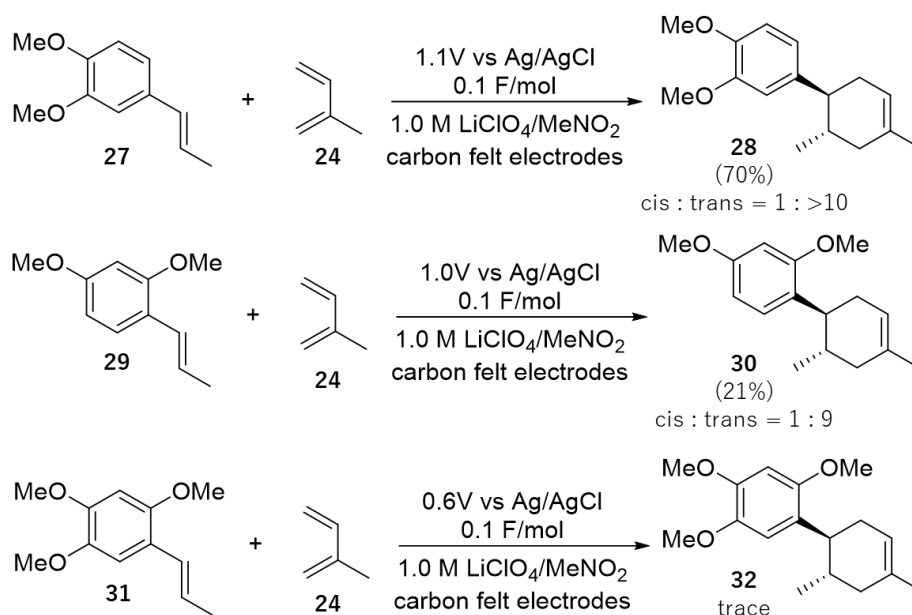


図 2.2.2 【メトキシ基の位置、個数を変更した基質を用いた反応】

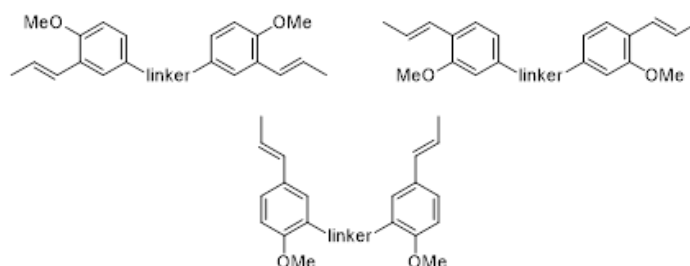


図 2.2.3 【ビス(β -メチルスチレン)の設計例】

“Redox Tag”現象を用いた環化付加反応の重要な中間体であるアリールラジカルカチオンが安定して別の基質の酸化反応を起こすには、適した溶媒系が必要であることが分かっている。光化学反応、電解反応のどちらでもアニオンが反応性に大きな影響を与えることが報告されている (Shida et al., 2020、Farney et al., 2019)^{70,71}。高濃度 LPC/NM 系では、高濃度のリチウムイオンによって溶媒やアニオンが相互作用することでアニオンによるラジカルカチオンの不安定化が阻害されている可能性が示されている(図 2.2.4)。さらに、リチウム塩を用いた場合でもアニオンが高いドナー性を有する場合、アルコールなどのドナー性の高い溶媒を用いた場合環化付加生成物が得られないことが分かっている(Shida et al., 2019)⁷²。ドナー性の高いアニオンを用いた場合でも、水素結合を補足する触媒や同様の効果を持つ溶媒である HFIP などを用いるとドナー性の高いアニオン共存下でも高い収率で環化付加生成物が得られている。そのため、これまでの“Redox Tag”の研究は LPC/NM 溶媒系中での反応を対象として行ってきた。

ニトロメタンは極性溶媒であるため、スチレンのような極性の低い基質が溶解しないことがある。モデル反応の基質である *trans*-anethole(**15**)は溶解するが、ビス(β -メチルスチレン)はビスアリールビニルエーテルとは異なり、ニトロメタン中で十分な溶解性を見せなかった。そのため、“Redox Tag”現象を観測でき、

より低極性の基質を溶解させることができる LiTFSI/NP 溶液を反応溶媒として用いた(Imada et al., 2019)⁷³。LiTFSI/NP 溶液系では、*trans*-anethole のメトキシ基を長鎖アルコキシ基に置換した低極性の基質(**33**)でも高効率な電解反応が可能であった(図 2.2.5)。

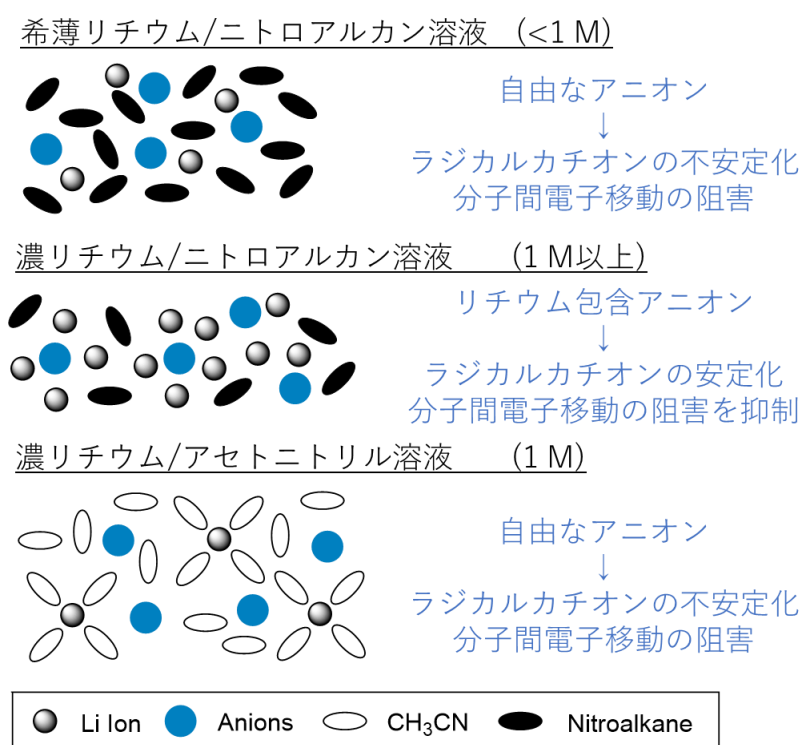


図 2.2.4 【リチウムによるアニオンのトラップ】

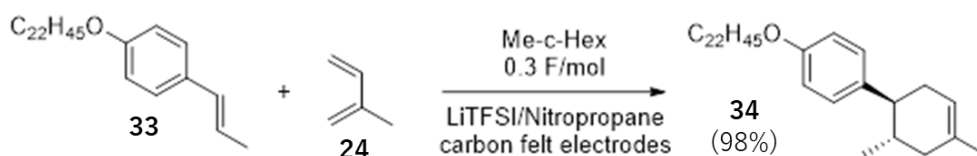


図 2.2.5 【低極性基質を用いた LiTFSI/NP】

本研究では、“Redox Tag”の持つ分子間電子移動だけでなく分子内電子移動についても考察することを目的としている。高濃度のスチレンを基質として用い

ると分子間電子移動が優先するため、スチレンの濃度を下げることで分子間電子移動と分子内電子移動を分けて観測することを試みている。高濃度でビス(β -メチルスチレン)の反応を行った方が高い分子間電子移動効率によって少ない通電量による反応完結が予想されるが(Imada et al., 2018)⁶³、分子内電子移動の観測のため先行研究で“Redox Tag”による連鎖的電子移動による触媒機構が確認されなかった 1 mM 程度の低濃度で反応を行うこととした (図 2.2.6)。

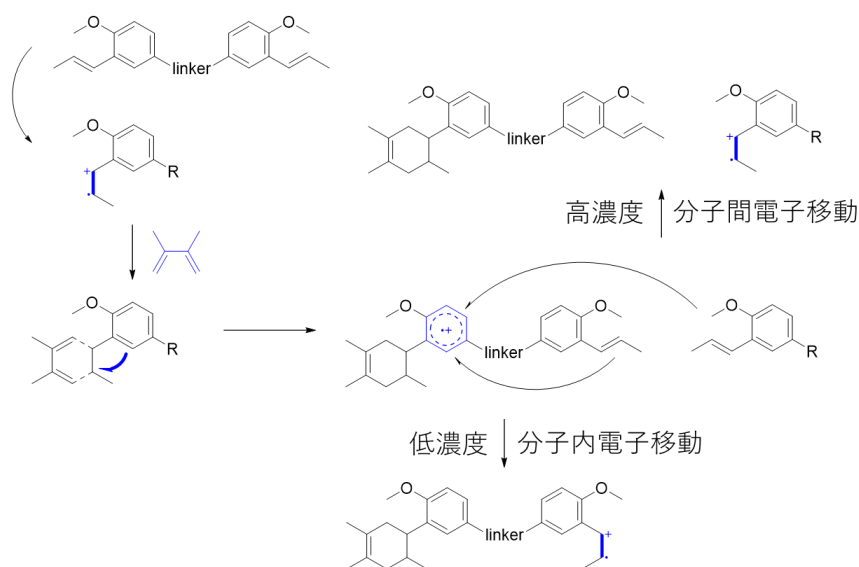


図 2.2.6 【濃度の違いによる電子移動の違い】

以上より、基質となるビス(β -メチルスチレン)はそれぞれのベンゼン環にメトキシ基を 1 つずつ置換し、アルケンとオルト位に配置し、ビスアニソールから簡便な 2 段階反応で合成が可能な設計とした(図 2.2.8)。補足剤を高濃度、基質を低濃度で反応を行うことで目的とする分子内電子移動と分子間電子移動の観測を狙った。

基質である炭化水素リンカーの長さが異なるビス(β -メチルスチレン)(37-40)の合成から行った。これらの基質は、緒言で述べた理由より、メトキシ基とリンカーがパラ位に、電子供与基のメトキシ基と被酸化部位であるアルケンがオルト位に存在するように設計した。さらに、GC-MS による基質と生成物の収率のモニタリングのために 2 環化体の分子量が 500 以下となるようにリンカーの炭素数は 3 までとした。これらの分子設計によって下記の基質 4 種類を合成することとした(図 2.2.8)。

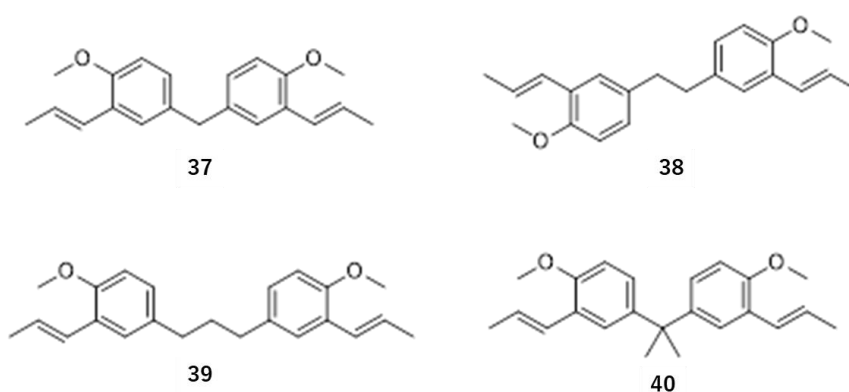


図 2.2.8 【合成したビス(β -メチルスチレン)】

まず合成方法の確立を目指した反応の探索を始めた。スチレンはベンズアルデヒドの Wittig 反応によって得ることができるため、ビスサリチルアルデヒドを介した合成ルートを考えて(Wittig et al., 1954, Schlosser et al., 1966)^{74,75}。サリチルアルデヒドはフェノールのオルト位選択的なホルミル化反応によって合成が可能であるため、出発物質をビスフェノールとした合成ルートを検討すること

とした。

化合物 37、40 の骨格を持ったビスフェノールが市販されていたため、フェノールのオルト位を選択的にホルミル化する反応について検討を行った(Reimer et al., 1876, Wynberg, 1960, Duff et al., 1932, 1934, 1941, Akselsen et al., 2009)^{76, 77, 78, 79, 80, 81}。いくつかの反応を検討した結果、Duff 反応で生成物を得ることができた。化合物(38)を合成するために *trans*-anethole(15)と Grubbs'触媒を用いたメタセシス反応を行うため、合成中間体としてビスアニソールを介した合成ルートが予想された。そのため、フェノールではなくアニソールを基質とした Duff 反応についても検討を行った。フェノールに対してアニソールを用いた Duff 反応では生成物が低極性となり、反応に用いる HMTA や TFA との分離が容易になったため、ビスアニソールを合成し、それらを Duff 反応に供する合成ルートをとることとした。

以上の検討より、合成戦略としては、出発物質としてそれぞれのリンカー長をもったビスアニソールを合成し、TFA 溶媒中で HMTA を用いた Duff 反応によってメトキシ基のオルト位に選択的にホルミル基の導入を行った。続いて、THF 溶液中で強塩基のフェニルリチウムとエチルトリフェニルホスフィニウムイオジドを用いてホルミル基をオレフィンに変換する Wittig 反応によってビス(β -メチルスチレン)を得るという合成戦略で合成を行った(図 2.2.9)。

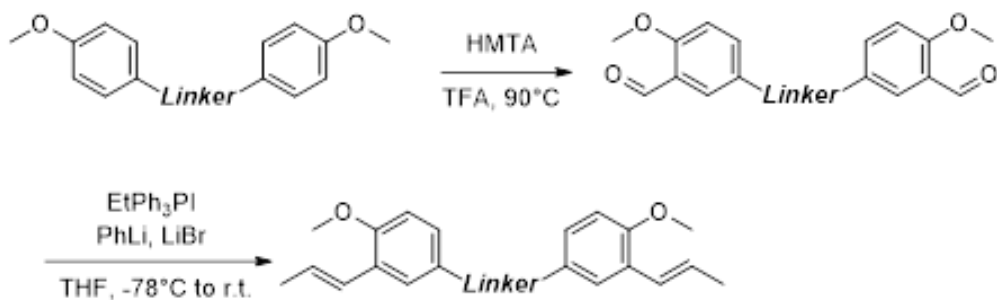


図 2.2.9 【ビスアニソールからビス(β -メチルスチレン)までの合成戦略】

それぞれのビスアニソールは異なる合成方法を用いることで得た。メチレンリンカー、ジメチルメチレンリンカーを持った基質は対応するビスフェノール (**41** : R=H, **42** : R=Me)から、フェノールをメチル化することでビスアニソール (**43** : R=H, **44** : R=Me)をそれぞれ 95%の収率で得た(図 2.2.10)。



図 2.2.10 【メチレン、ジメチルメチレンリンカーのビスアニソール合成】

エチレンリンカーを持ったビスアニソールは *trans*-anethole(**15**)を、Grubbs'触媒を用いたメタセシス反応によってスチルベン(**45**)を 85%の収率で得た後に、Pd/C触媒を用いた接触還元によってエチレンリンカーを有するビスアニソール(**46**)を 68%の収率で得た(図 2.2.11)(Chang et al., 2002)⁸²。

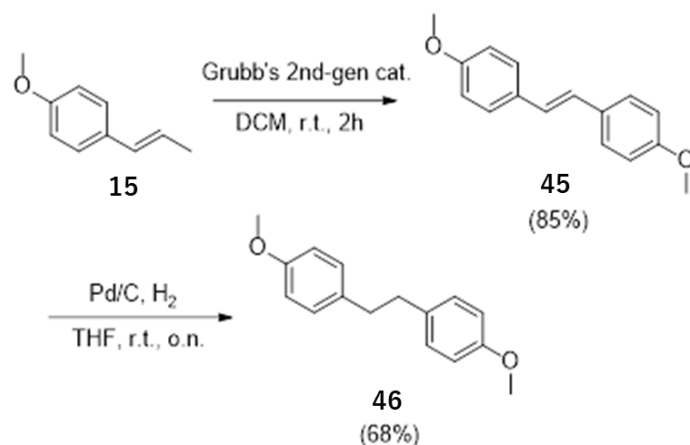


図 2.2.11 【エチレンリンカーのビスアニソール合成】

プロピレンリンカーを持ったビスアニソール(50)は 4'-methoxyacetophenone(47)と p-anisaldehyde(48)のアルドール縮合によって 54%の収率で得られたカルコン(49)を TFA 溶媒中でトリエチルシランを用いた還元反応でオレフィンとカルボニルを還元し、プロピレンリンカーを有するビスアニソール(50)を 85%の収率で得た(図 2.2.12)(Kuo et al., 2012, Geissman et al., 1946)^{83, 84}。

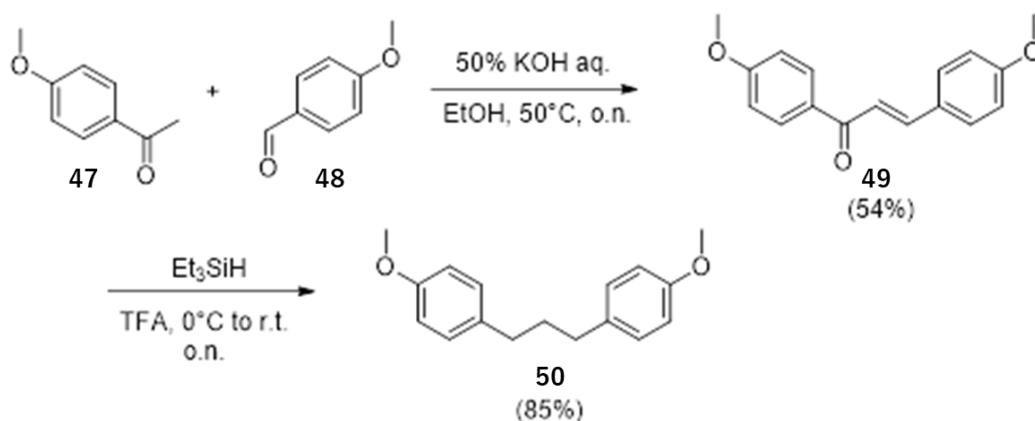


図 2.2.12 【プロピレンリンカーのビスアニソール合成】

得られたビスアニソールはそれぞれ Duff 反応によるホルミル化でそれぞれメ

チレンリンカーを有するビスアニスアルデヒド(**51**)を 53%、エチレンリンカーを有するビスアニスアルデヒド(**52**)を 43%、プロピレンリンカーを有するビスアニスアルデヒド(**53**)を 56%、ジメチルメチレンリンカーを有するビスアニスアルデヒド(**54**)を 63%の収率で得た(図 2.2.13)。続いて Wittig 反応によるオレフィンへの変換を経てそれぞれメチレンリンカーを有するビス(β -メチルスチレン)(**55**)を 67%、エチレンリンカーを有するビス(β -メチルスチレン)(**56**)を 62%、プロピレンリンカーを有するビス(β -メチルスチレン)(**57**)を 64%、ジメチルメチレンリンカーを有するビス(β -メチルスチレン)(**58**)を 73%の収率でジアステレオ混合物としてビス(β -メチルスチレン)(**1-4**)を得た(図 2.2.14)。

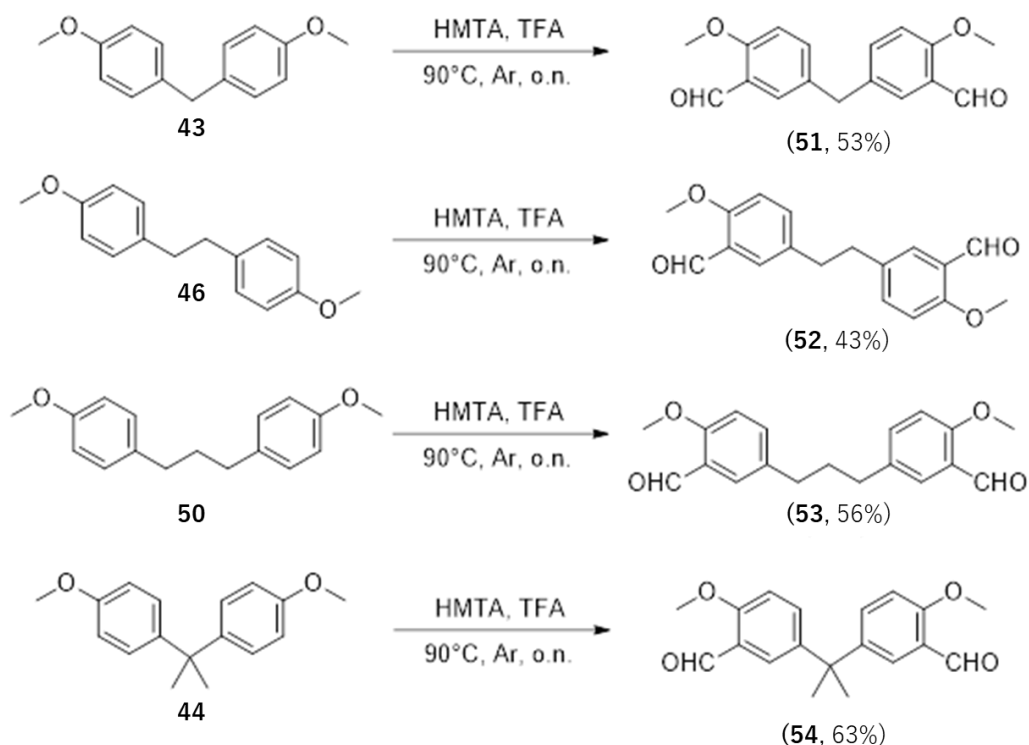


図 2.2.13 【Duff 反応によるホルミル化】

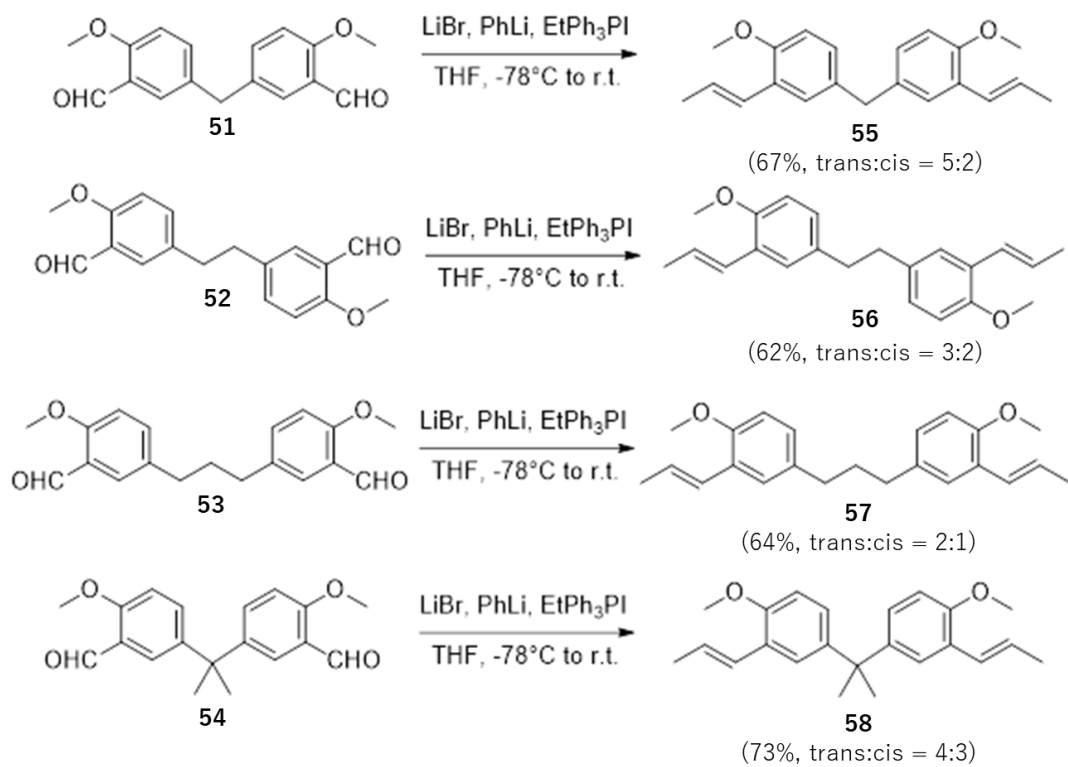


図 2.2.14 【Wittig 反応によるホルミル基のアルケンへの変換】

2.3 反応結果と考察

本研究を遂行するにあたって、電子移動は分子内電子移動と分子間電子移動の 2 種類が考えられる。本研究では、先行研究で見られたようなリンカーによって分子内電子移動が影響を受ける様子と、スチレンを用いたことに由来する分子間電子移動による連鎖的電子移動が観測できることを期待した。先行研究と同様に分子内電子移動は 1 環化体の収率として、分子間電子移動は基質と 1 環化体を消費し終えたときの通電量としてグラフに現れると考えられる。ビスアリールビニルエーテルによる[2+2]環化付加反応を用いた先行研究では、分子内電子移動がリンカーの影響を強く受けた様子が観測された。この判断の基準となったのが 1 環化体の収量である。ビスアリールビニルエーテルの先行研究では、特にジメチルメチレンリンカーを持つ基質(21)では 1 環体の収率が上がらないまま、2 環化体が生成し始め、基質と 1 環化体の消費が完了している。そのため、基質(21)を用いた反応の収率と通電量をグラフにすると図 2.3.1 のようなグラフが得られ、電子移動は図 2.3.2 のようにまとめることができる(図 2.3.1、2.3.2)。一方で、先行研究でプロピレンリンカーを持った基質(23)では 1 環化体が生成してから 2 環化体が生成し始める様子が観測されたため、分子内電子移動が起こっている可能性が低いと考えられた。基質(23)を用いた反応での収率と通電量をグラフにすると図 2.3.3 のようなグラフが得られ、電子移動は図 2.3.4 の

ようにまとめることができる(図 2.3.3、図 2.3.4)。

図 2.3.1 と図 2.3.3 の主な違いは、同様の通電量における 1 環化体の収量である。基質と 1 環化体の陽極酸化反応の反応速度が同等であると仮定するならば、1 環化体の濃度が少ないうちは基質が優先的に電極と反応をするが、1 環化体が増加するほど基質と 1 環化体の反応が競合すると考えられる。そのため、1 環化体の収率が 50% 近くまで増加することが一つの指標になる。また、1 環化体の生成量が少なかったとしても通電量が多い場合は、1 環化体が電極から脱離せずに 2 段階目の酸化が起こっていることが考えられる。以上から、通電の初期段階において 1 環化体の量と 2 環化体の量を比較することで分子内電子移動が優先しているかの判定基準となると考えた。通電初期段階において 1 環化体の量が 2 環化体の量より多い場合(1 環化体 > 2 環化体)、分子内電子移動よりも分子間電子移動が優先していると考えた(分子間 ET > 分子内 ET)。逆に通電初期段階において 2 環化体の量が 1 環化体の量よりも多い場合(2 環化体 > 1 環化体)、文間電子移動よりも分子内電子移動が優先していると考えた(分子内 ET > 分子間 ET)。これらの想定を基に、リンカー長が異なり、反応点の反応性が同等の基質間の結果を比較することで電子移動機構の推定を行った。

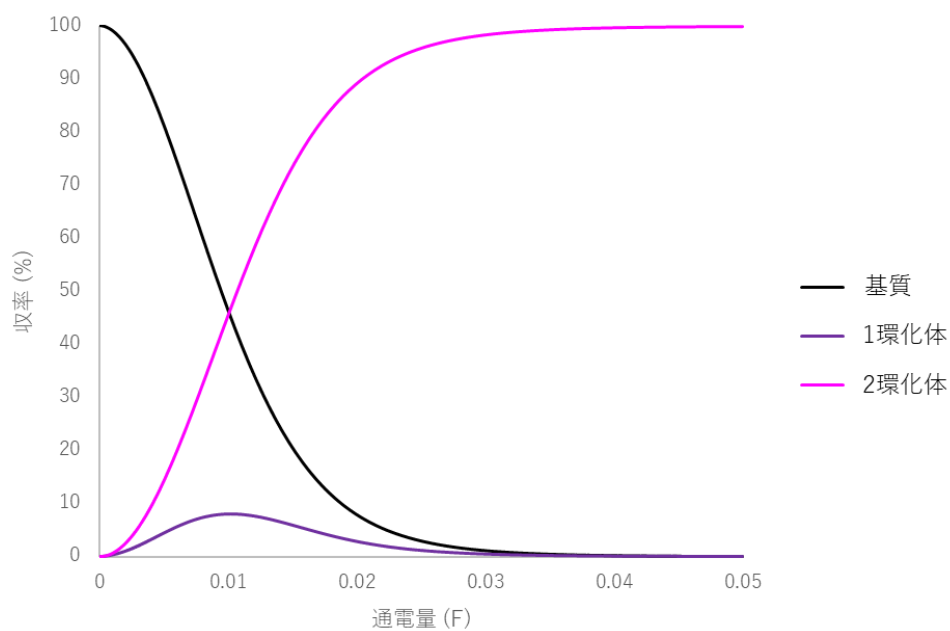


図 2.3.1 【分子内電子移動が予想される際のグラフの概形】

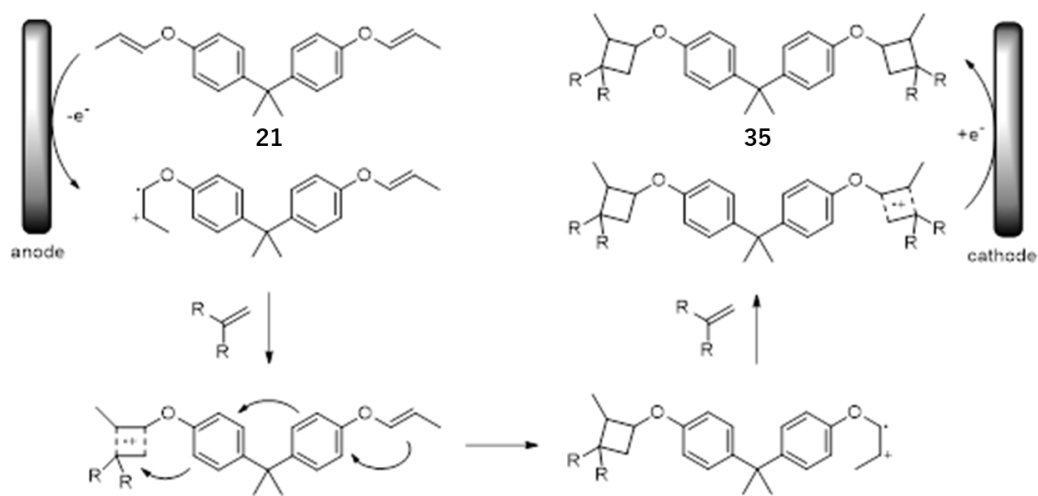


図 2.3.2 【推定されるジメチルメチレンリンカーの電子移動過程】

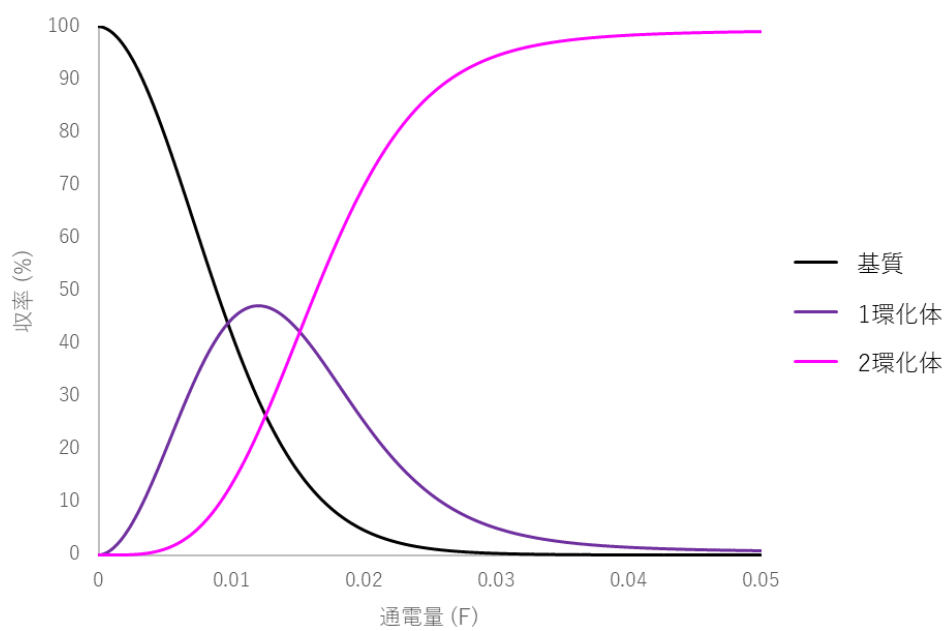


図 2.3.3 【分子内電子移動が起こっていないことが予想されるグラフの概形】

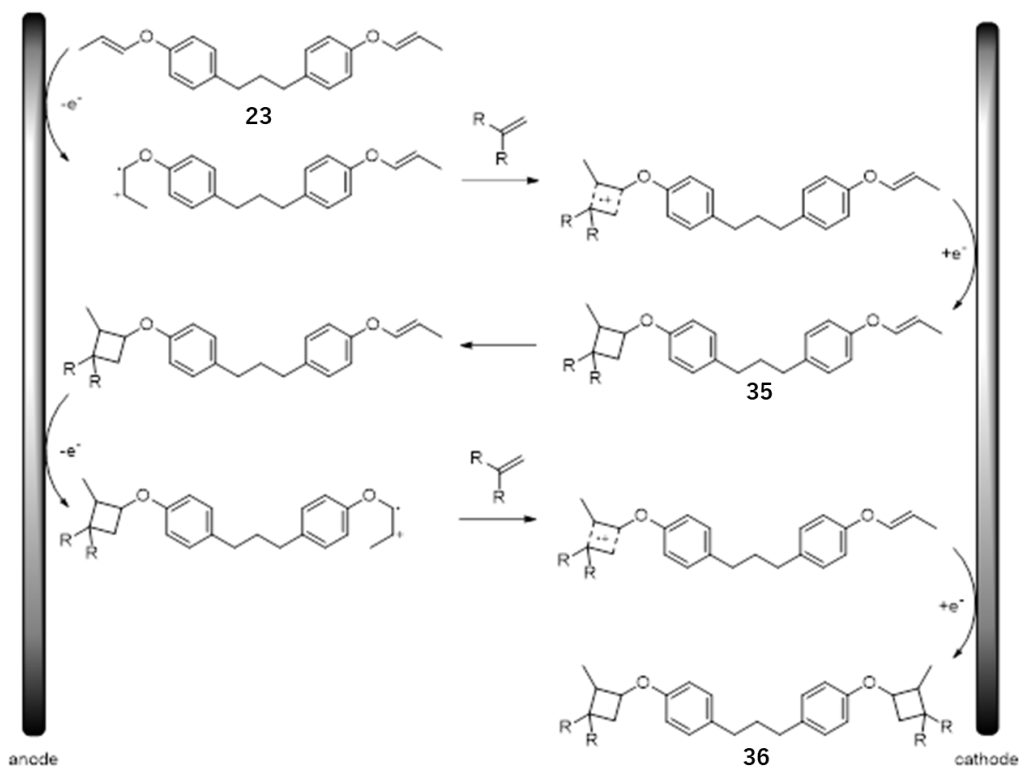


図 2.3.4 【推定されるプロピレンリンカーの電子移動過程】

2.2 節の過程から得られたビス(β -メチルスチレン)を、LiTFSI/NP 溶媒中で 2,3-dimethyl-1,3-butadiene を共役ジエンとして用いた[4+2]環化付加反応に用いた(図 2.3.5)。この反応による環化付加体の収率はそれぞれガスクロマトグラフィー/質量分析計 (GC-MS) を用いてモニタリングした。測定は、反応溶液に一定量の通電を行った後にサンプルを採取し、測定に適した濃度に希釈したサンプルを GC-MS に導入し、行った。基質、1 環化体、2 環化体はそれぞれ立体異性体が観察されたためそれぞれの面積値の合算したものをそれぞれの通電量毎に計測し、収率の計算を行った。GC-MS による収率測定に際して、基質と 2 環化体を別途精製したものをを用いて作成した検量線を基に、GC-MS で得られた面積値と対応させてそれぞれの化合物の収率を算出した。以下にそのモニタリング結果として得られたグラフがある(図 2.3.6, 2.3.7, 2.3.8, 2.3.9)。

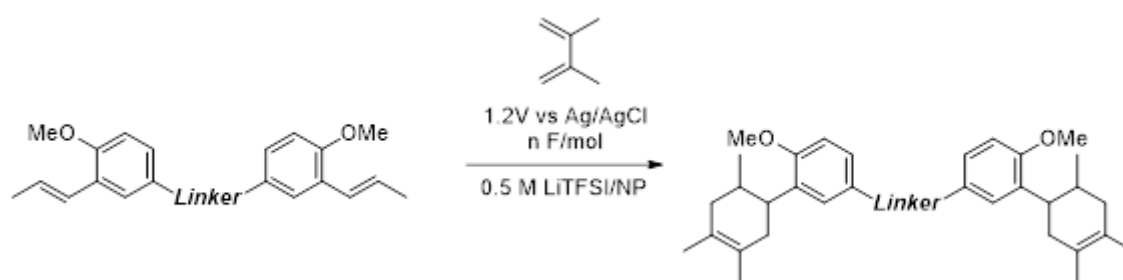


図 2.3.5 【ビス(β -メチルスチレン)とジエンの電解反応】

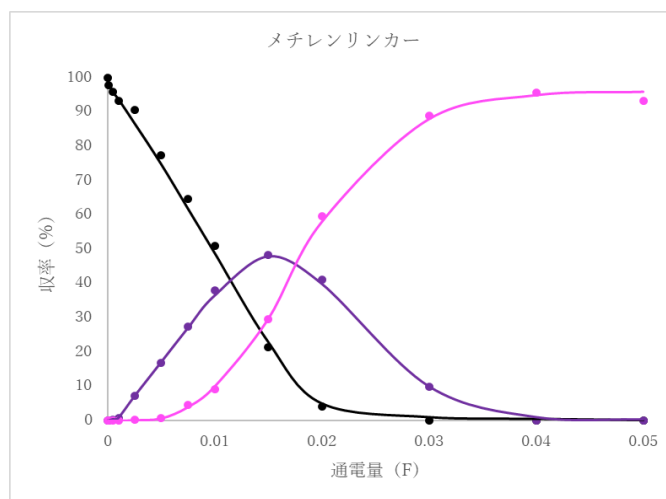
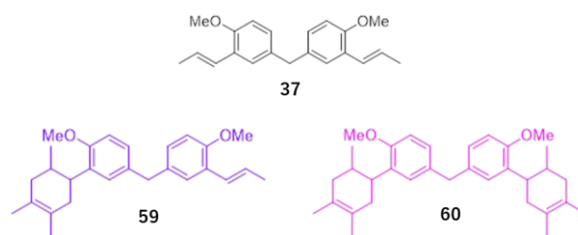


図 2.3.6 【メチレンリンカー(37)を用いた反応のグラフ】

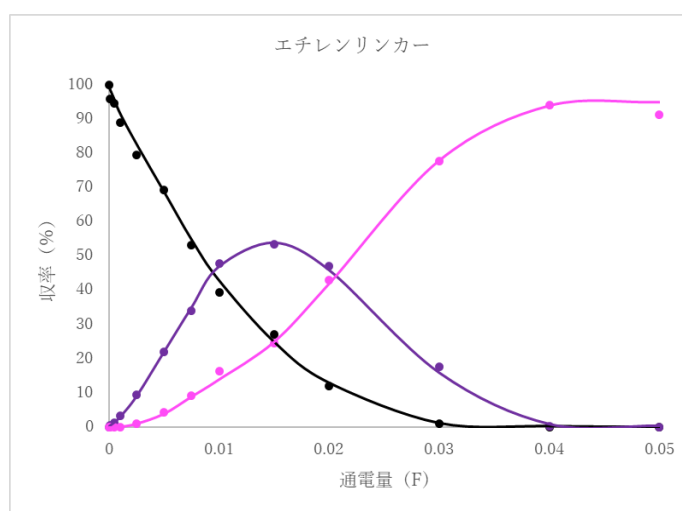
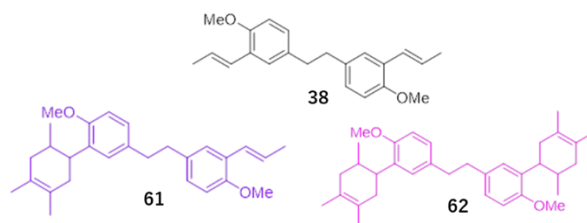


図 2.3.7 【エチレンリンカー(38)を用いた反応のグラフ】

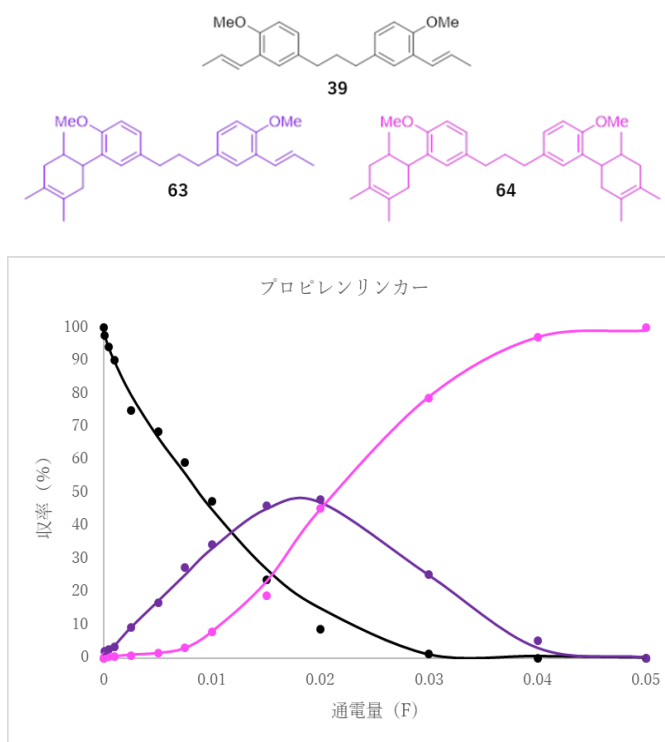


図 2.3.8 【プロピレンリンカー(39)を用いた反応のグラフ】

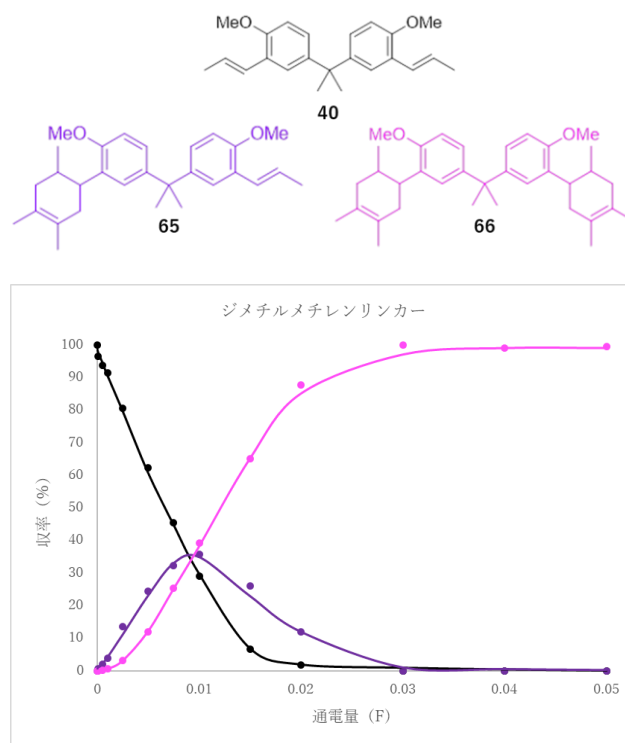


図 2.3.9 【ジメチルメチレンリンカー(40)を用いた反応のグラフ】

ビス(β -メチルスチレン)の[4+2]環化付加反応を用いた本研究では、ビスアリー
ルビニルエーテルでの検討と比較して、リンカーの電子移動に対する影響は小
さいと考えられる(図 2.3.10, 2.3.11, 2.3.12, 2.3.13)。用いられたすべてのリンカー
構造で、1 環化体を経由して 2 つ目の環化反応が起こっている可能性が 1 環化体
の収率が 50% 近くまで得られていることと、通電の初期段階で 1 環化体の収率
が 2 環化体の収率よりも高いことから示唆され、主な反応機構としては段階的
な環化反応が起こっていることが予想されるような結果が得られた(図 2.3.14)。
これは、ジメチルメチレンリンカーを持ったビスアリールビニルエーテルの基
質(21)で見られたような分子内電子移動反応による 2 つの環化反応が生じた例
とは対照的な結果である(図 2.3.15)。

いずれの反応でも、連鎖開始段階は陽極酸化による電子移動反応によってラ
ジカルカチオンが生成する段階である。また、ビス(β メチルスチレン)とジエン
の片方のアルケンが[2+2]環化付加反応を起こしたような副生成物や、分子内環
化を起こしたような生成物は見られなかったため、電子移動はすべて[4+2]環化
付加反応に用いられたと考えられる。よって、連鎖成長段階は基質のラジカルカ
チオンが捕捉剤であるジエンとの環化付加反応と生成物のラジカルカチオンが
未反応基質を酸化する反応であると考えられる。連鎖停止段階は、Undivided
Electrolysis 条件で行ったため、陰極還元が想定される。

ジメチルメチレンリンカーを持つ基質(40)では、他の基質と比べて1環化体の生成量が少なかったことや、反応完結に要した通電量が少なかった点からも分子内電子移動によって基質(40)から2環化体(66)が直接生じている可能性が否定しきれない結果が得られた。しかし、その他のリンカーを持つ基質では分子内電子移動が生じている可能性は低いと考えられる。しかしビス(β -メチルスチレン)を用いた本研究では、ビスアリーールビニルエーテルを用いた先行研究とは異なり、触媒量の通電による反応の完結が全ての基質で確認された。

ビスアリーールビニルエーテルとビス(β メチルスチレン)の分子内電子移動効率の違いは、量子干渉によるものと考えられることができる。ビスアリーールビニルエーテルでは、リンカー構造とラジカルカチオンが生じるエノールエーテルはパラ位にあった。ビス(β メチルスチレン)では、リンカー構造とラジカルカチオンが生じるアルケンがメタ位にあった。ベンゼン環上を電子が移動する際、パラ位が最も効率よく電子移動を起こし、メタ位が最も効率が悪いことがいくつかの分析結果より報告されている(Liu et al., 2016, Reznikova et al., 2021, Arroyo et al., 2013, Jiang et al., 2019, Liu et al., 2019)^{85, 86, 87, 88, 89}。ビス(β メチルスチレン)で分子内電子移動が見られなかったことから、モデル基質の trans-anethole 等で見られた空間を介した“Redox Tag”間の電子移動ではなく、結合を介した電子移動が生じている可能性が高いことが示唆されている。

先行研究の結果から最も分子内電子移動効率が低いと予想されるプロピレンリンカーを有するビス(β -メチルスチレン)について TON_e を求めると、0.05 F/mol の通電後に 98% の収率で 2 環化体が得られていることから $\text{TON}_e=39$ が得られる。プロピレンリンカーで分子内電子移動が起こらず、モデル反応の *trans*-anethole(**15**)と同様に分子間電子移動でのみ反応を行っている、ほぼ同じ反応効率で反応が進行していると考えることができる。また、反応完了に最も通電を要さなかったジメチルメチレンリンカーを持つ基質 (**40**) は 0.03 F/mol で反応が完結し、98% という高い収率で 2 環化体(**66**)を得られている。この結果から、触媒的な電子移動が起こっていることは明らかであり、高い分子間電子移動効率によって一つの電子によって 66 回の環化付加反応が行われたことを示している ($\text{TON}_e=66$)。この結果は高濃度で *trans*-anethole(**15**)を用いて分子間電子移動反応を誘起した際に得られた TON_e に匹敵する触媒効率となっており、2 分子を架橋構造で結合したことによって何らかのラジカルカチオン安定化機構が働いている可能性が考えられる結果となった。

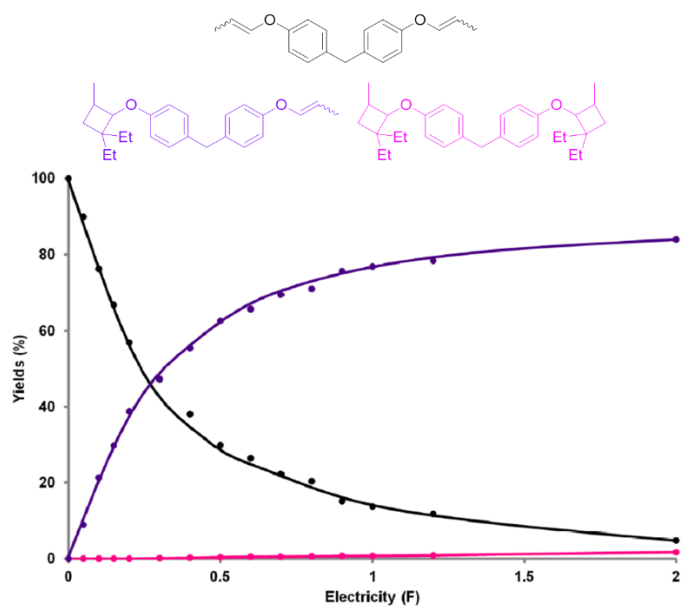


図 2.3.12 【メチレンリンカーのビスアリールビニルエーテル】

(参考文献 69 より)

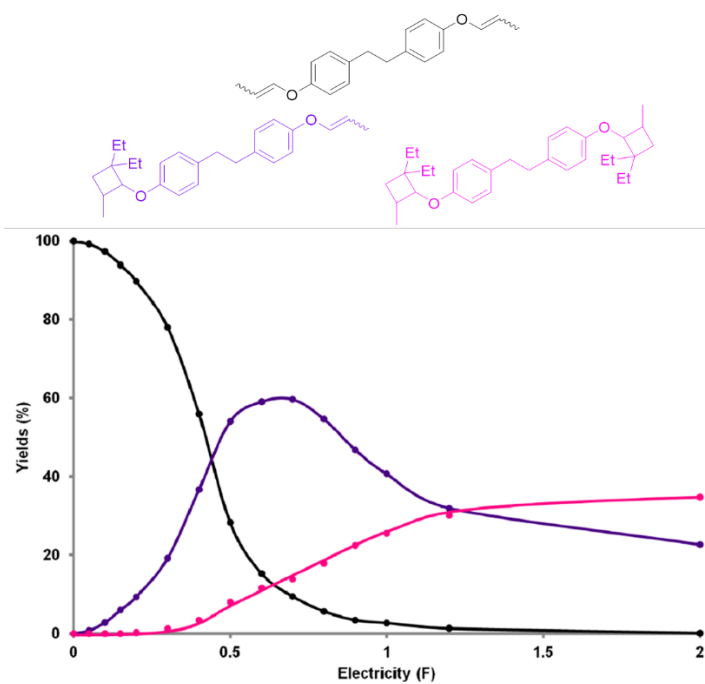


図 2.3.13 【エチレンリンカーのビスアリールビニルエーテル】

(参考文献 69 より)

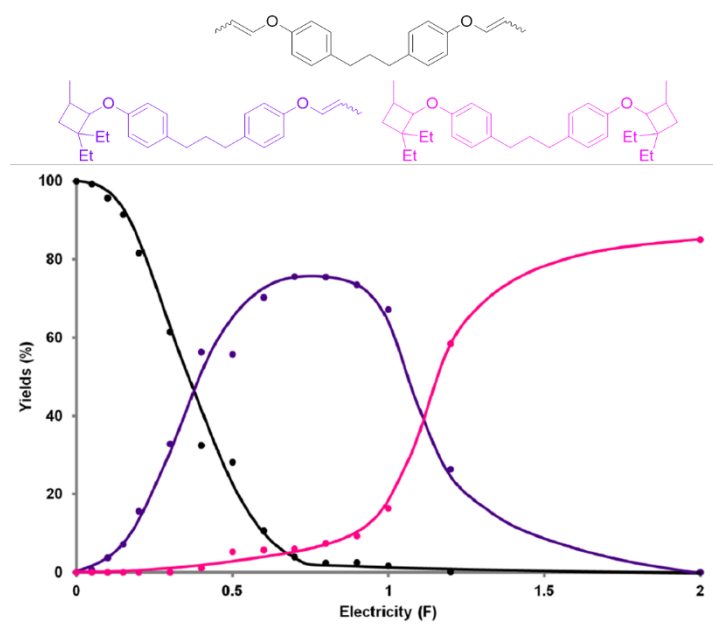


図 2.3.14 【プロピレンリンカーのビスアリールビニルエーテル】

(参考文献 69 より)

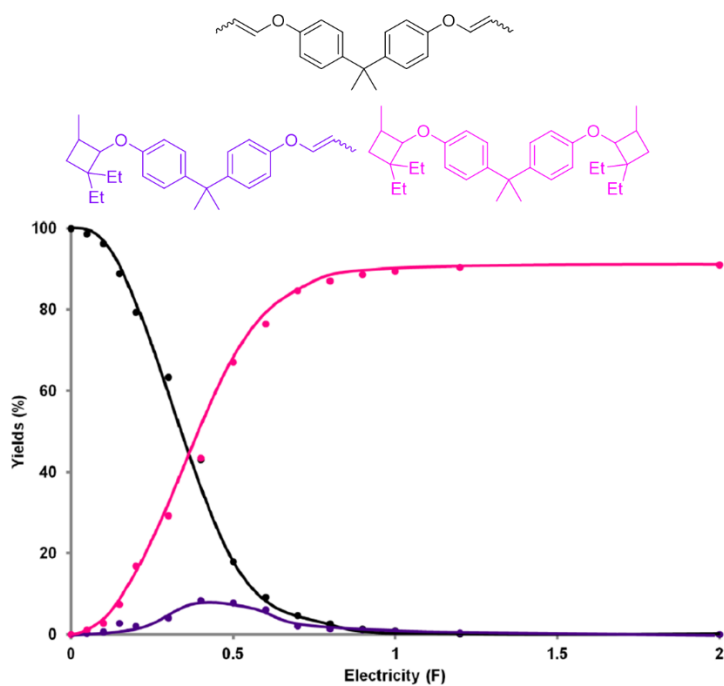


図 2.3.15 【ジメチルメチレンリンカーのビスアリールビニルエーテル】

(参考文献 69 より)

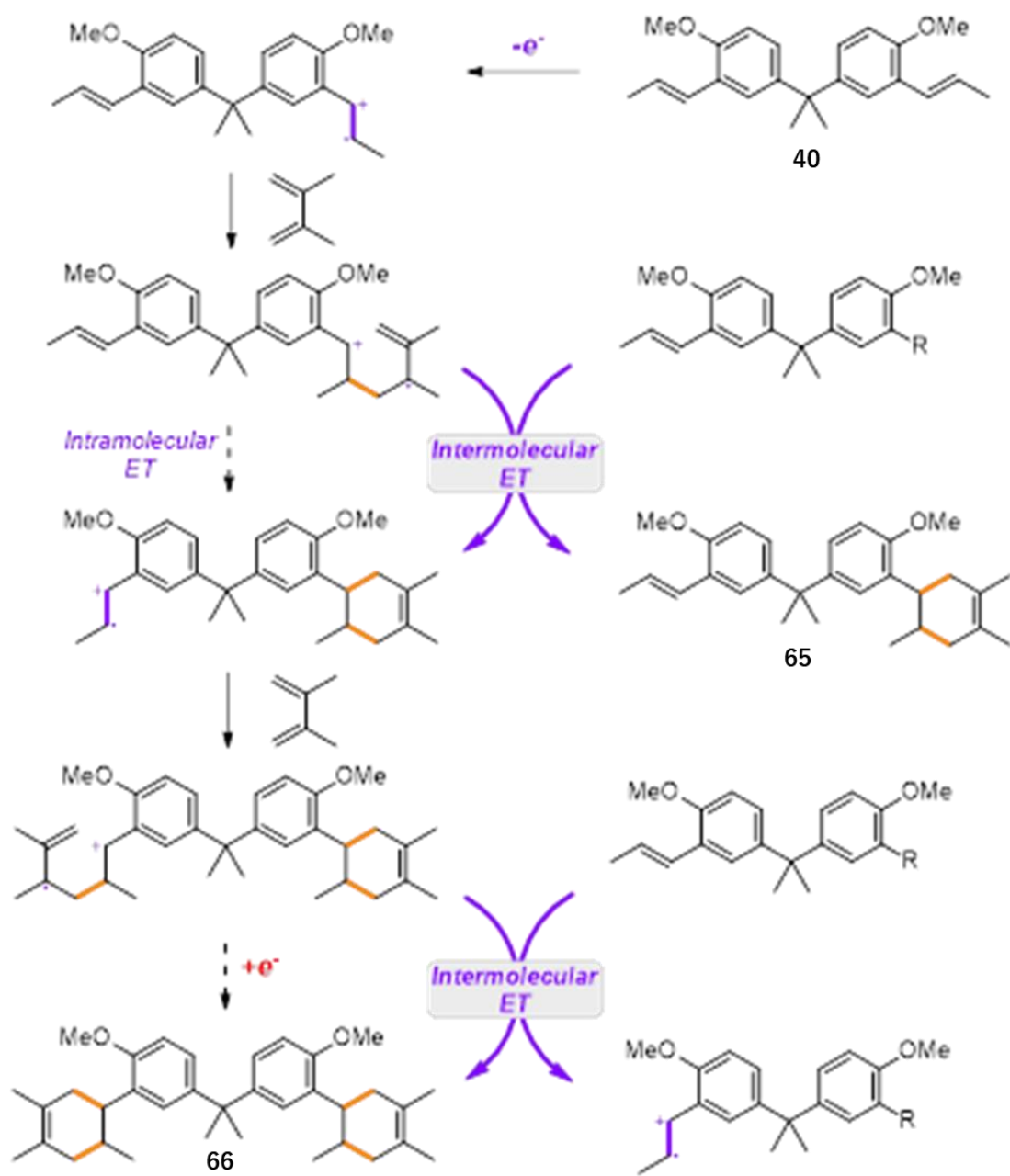


図 2.3.14 【ジメチルメチレンリンカー(40)の電子移動過程】

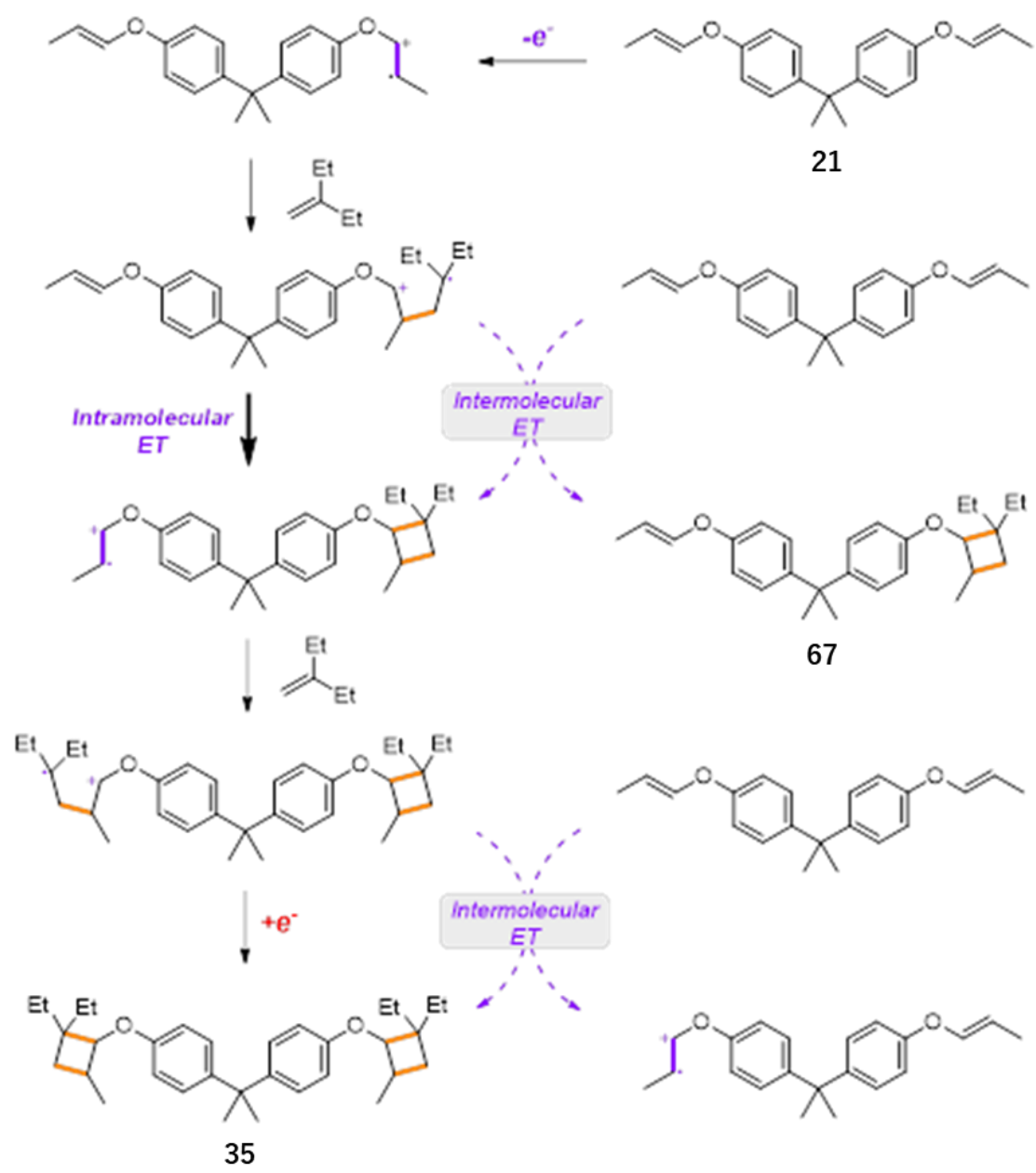


図 2.3.15 【ジメチルメチレンリンカー(21)電子移動過程】

以上のように、“Redox Tag”を有するビス(β -メチルスチレン)の[4+2]環化付加反応を用いた電子移動についての観測結果では、すべての基質で触媒量の通電による反応の完結が確認された。さらに、5 mM という低濃度の基質濃度であるにも関わらず分子間電子移動による触媒的な電子移動が起こっており、モデル基質である *trans*-anethole(**15**)は先行研究で、10 mM の濃度で[4+2]環化付加反応に供された際、分子間電子移動による触媒量の通電で反応が完結しなかったことから、ビス(β -メチルスチレン)が優れた分子間電子移動効率を有することが確認された。対して、ビスアリールビニルエーテル(**21**)を用いた先行研究で確認されていた分子内電子移動による 1 環化体の生成量低下がビス(β -メチルスチレン)(**40**)では確認できなかったことから、分子内電子移動よりも分子間電子移動を優先する作用がビス(β -メチルスチレン)で働いている可能性が示唆された。本研究の結果より、分子設計によってさらなる優れた電子効率、原子効率、エネルギー効率を可能とする反応開発の可能性が示唆されたと考える。

2.4 まとめと展望

ビス(β -メチルスチレン)と共役ジエンを用いた[4+2]環化付加反応における電子移動機構についての研究を行った。まず、電子移動を結合形成として追跡することが可能な“Redox Tag”の先行研究に基づいて炭化水素リンカーによって結ばれたビス(β -メチルスチレン)基質の設計、および合成を行った。これらのビス(β -メチルスチレン)は対応するリンカーを持ったビスアニソールから簡便な 2 段階の反応によって合成を達成した。このようにして得られたビス(β -メチルスチレン)は LiTFSI/NP 溶液系を反応溶媒として用いた電解一電子酸化による[4+2]環化付加反応に供され、反応における電子移動過程を一定通電ごとの基質、環化付加生成物の収率として GC-MS を用いてモニタリングした。アリアルビニルエーテルと末端オレフィンとの[2+2]環化付加反応における電子移動を観察した先行研究とは異なり、リンカー長は本反応において電子移動に与える影響が小さいことが分かった。リンカー長の異なるすべての基質において、1 環化付加生成物が一定量得られたことから、分子内電子移動による協奏的な反応機構ではなく 1 環化体を経てから 2 つ目の環化反応が起こる段階的な反応機構が推測された。さらに、ビス(β -メチルスチレン)では反応が低濃度でも触媒量の通電で完結することが分かった。これらの結果より、分子設計によって電子移動の過程を調整できる可能性に加えて、電子触媒反応のさらなる開発の余地が示唆された。

本研究で用いたビス(β -メチルスチレン)は空間を介した分子間電子移動による触媒量の通電での反応完結を可能としているが、先行研究の例からも分子内電子移動は結合を介した電子移動によるものであることが推測される。今回用いたビス(β -メチルスチレン)はすべて共役アルケンと炭化水素リンカーがメタ位の関係に配置されているため、共役アルケンから炭化水素リンカーへの結合を介した電子移動が進みにくかった可能性が考えられる。図 2.2.3 で挙げたような置換位置を変えたビス(β -メチルスチレン)を同様の反応系に供することでより詳細な電子移動の知見が得られると期待している。さらに、同様の研究によって現在成長著しい計算化学や物理化学の分野で提唱されている法則や事柄を実験科学的に検証することで合成化学者が合成設計に取り入れられるのではないかと考える。

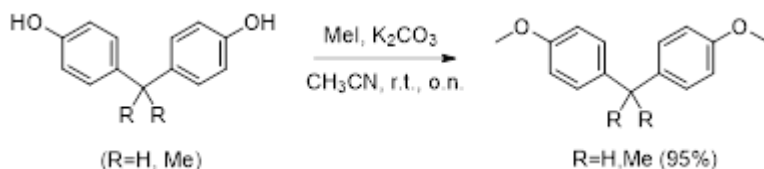
2.5 実験項

General Information

全ての試薬は購入後生成を行わず使用した。¹H-NMR は 600 MHz NMR を用いて測定し、¹³C-NMR は 150 MHz NMR を用いて測定し、CDCl₃ を溶媒として用いた。¹H-NMR では TMS(0.0 ppm)、¹³C-NMR では CDCl₃(77.0 ppm)を基準とした。HRMS は DART-TOF を用いて測定した。反応収率は NMR または GC-MS を用いて測定した。サイクリックボルタンメトリーは 2 mM の基質を 0.5 M LiTFSI/PrNO₂ 溶液に溶解させ、作用極にグラッシーカーボン電極、対極に白金電極、参照電極に Ag/AgCl 電極を用いて掃引速度 50 mV/s で測定を行った。

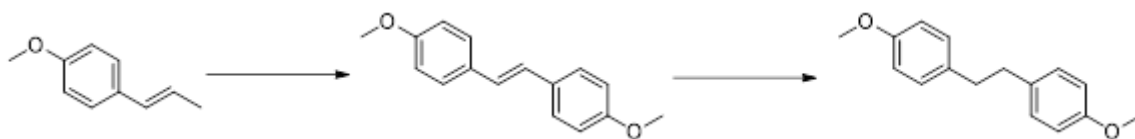
Experimental Information

ビスフェノールの O-アルキル化



ビスフェノール(2.0 mmol)を溶解させたアセトニトリル(20 mL)に、炭酸カリウム(9 mmol)を添加し、15分室温で撹拌した。続いて、ヨードメタン(4 mmol)を添加し、室温で24時間撹拌した。反応の終了を TLC で確認後、反応溶液を濃縮し、得られた粗生成物を水(15 mL)に溶解し、酢酸エチル(3×15 mL)で液-液抽出した。有機層を Brine で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、目的物を無色の固体として得た。

trans-anethole のメタセシス反応、スチルベン の水素化反応

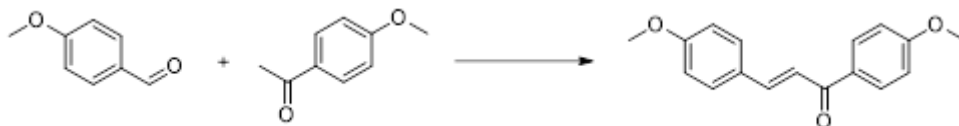


trans-anethole (2.96 g, 20 mmol)と 2nd gen. Grubbs' catalyst (85 mg, 0.1 mmol, 0.5 mol%) を塩化メチレンに溶解し、2時間撹拌した。反応の終了 TLC で確認後、反応溶液をろ過し、ろ物をヘキサン(100 mL)で洗浄し、スチルベンを無色の結晶(2.04g, 85%)として得た。

スチルベン (1.20g, 5 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、10% Pd/C (100mg) を添加し、水素雰囲気下で水素の消費が確認されなくなるまで3日撹拌した。反応溶液はセライトろ過し、触媒を取り除いた後濃縮した。粗生成

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、目的物を無色の固体(0.82 g, 68%)として得た。

アルドール縮合によるカルコン合成



4-メトキシアセトフェノン 15.0 g (100 mmol) と 4-メトキシベンズアルデヒド 13.6 g (100 mmol) を最小限のエタノールに溶解し、50%水酸化カリウム溶液 (55 mL)に添加し、15 時間 50°Cで攪拌した。反応溶液は 6 N 塩化水素溶液で酸性に調整し、得られた黄色の結晶をろ過で回収し、水で洗浄し、エタノールを用いた再結晶によって精製することで目的物 (14.49 g, 54%) を得た。

カルコンの還元



(E)-1,3-ビス(4-メトキシフェニル) 2-プロペン-1-オン(0.80 g, 3.0 mmol) を室温で TFA に溶解し、トリエチルシラン (4.8 mL, 30 mmol) を滴下し、4 時間攪拌した。反応溶液を水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL × 3) を用いて液-液抽出した。有機層は水、Brine で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(0.58 g, 76%) を得た。

Duff 反応によるホルミル化



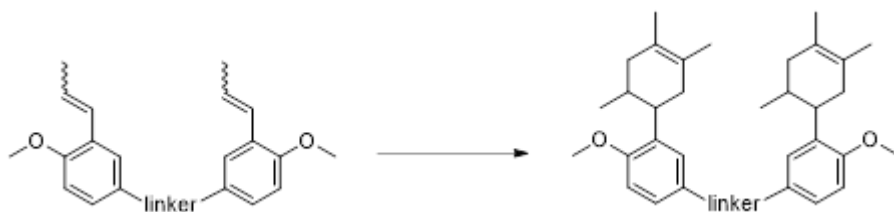
ビスアニソール (2 mmol) をヘキサメチレンテトラミン (700 mg, 5 mmol) と TFA (10 mL) の溶液に加え、4 時間還流条件で攪拌した。反応溶液は水(30 mL)でクエンチし、1 時間さらに攪拌した。攪拌後、塩化メチレン(20 mL × 3) を用いて液-液抽出を行い、有機層を炭酸ナトリウムで中和し、水と Brine で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ビスアニスアルデヒドを薄黄色から無色の固体として得た。

Wittig 反応によるスチレン化



エチルトリフェニルホスフィニウムヨージド (5.02 g, 12.0 mmol) と臭化リチウム (2.60 g, 30 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、 -78°C で1時間攪拌した。続いて、フェニルリチウム (1.6 M in hexane, 10 mL, 16 mmol) を滴下し、30分攪拌後、室温で30分攪拌し、再び -78°C に冷却した。冷却後、ビスアルデヒド(5 mmol) を THF (20 mL) に溶解させた溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液は Brine でクエンチし、酢酸エチル (50 mL \times 3) で液-液抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで脱水した後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物を無色のオイル状物質として得た。

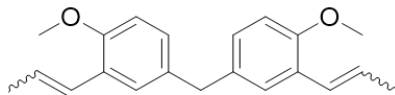
電解ディールズアルダー反応



LiTFSI (0.5 M) を PrNO_2 (20 mL) に溶解し、ビス(β -メチルスチレン) (0.1 mmol) と 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエン (4 mmol, 40 equiv.) を添加した。電極としてカーボンフェルトを用いて、室温、1.2 V vs. Ag/AgCl の定電位電解条件で電解反応を行った。通電後、反応溶液に塩化メチレンと水を加えて液-液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物を得た。

2.6 スペクトルデータ

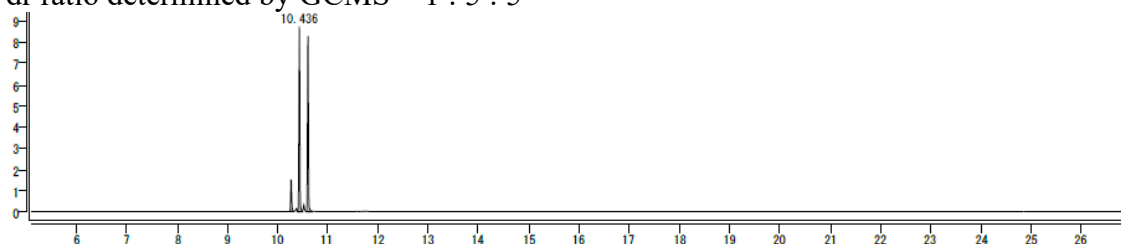
Characterization Data



37

bis(4-methoxy-3-(prop-1-en-1-yl)phenyl)methane

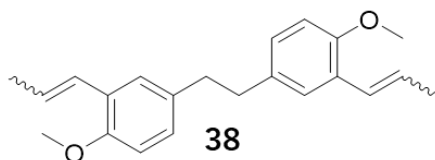
dr ratio determined by GCMS = 1 : 5 : 5



^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (1.4H, dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz), 7.07 (0.6H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.02 (0.6H, qd, $J = 5.6, 2.9$ Hz), 6.95-6.98 (1.4H, m), 6.79 (0.6H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.75 (1.4H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.67 (1.4H, dd, $J = 15.8, 2.1$ Hz), 6.50 (0.6H, dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz), 6.14-6.22 (1.4H, m), 5.77-5.83 (0.6H, m), 3.82-3.87 (2H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.80 (4H, s), 3.80 (2H, s) 1.87 (4H, td, $J = 4.3, 2.1$ Hz), 1.76 (2H, qd, $J = 3.6, 1.9$ Hz);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 154.7, 133.7, 133.7, 133.0, 130.7, 128.1, 128.1, 128.0, 127.0, 127.0, 126.9, 126.6, 126.6, 126.1, 125.7, 125.4, 110.9, 110.5, 55.7, 55.6, 40.4, 40.4, 19.0, 14.7;

HRMS (DART-Tof) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_2^+$ 309.1849, found 309.1834.



38

1,2-bis(4-methoxy-3-(prop-1-en-1-yl)phenyl)ethane

dr ratio determined by GCMS = 4 : 10 : 5

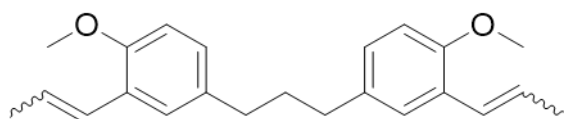


^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 10.3, 2.1$ Hz), 7.00-7.03 (1H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 6.79 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.76 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.67-6.71 (1H, m) 6.49-6.52 (1H, m), 6.16-6.23 (1H, m), 5.79-5.85 (1H, m), 3.82 (1.7H, s) 3.81 (3H, s), 3.80 (1.3H, s), 2.83 (4H, t, $J = 11.3$ Hz), 1.89 (3H, td, $J = 4.5, 2.3$ Hz), 1.77 (3H, td, $J = 7.6, 1.4$ Hz);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 154.5, 133.9, 133.8, 133.3, 133.1, 130.3, 127.7, 127.6, 126.9, 126.8, 126.8, 126.5, 126.4, 126.4, 126.0, 125.7, 125.3, 110.7, 110.3, 55.6,

55.5, 37.5, 37.3, 18.9, 14.6, 14.6

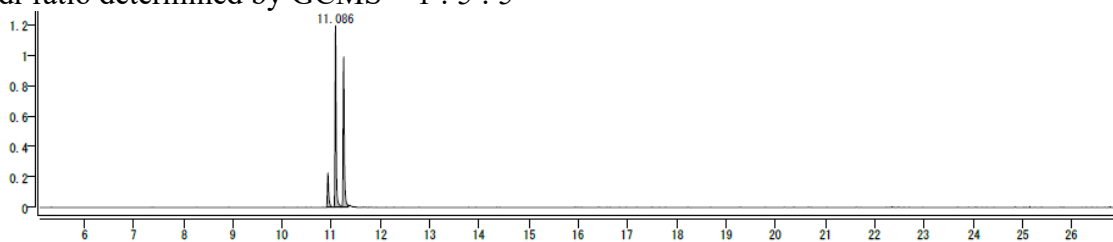
HRMS (DART-Tof) $[M + H]^+$ calc. for $C_{22}H_{27}O_2^+$ 323.2006, found 323.1999.



39

1,3-bis(4-methoxy-3-(prop-1-en-1-yl)phenyl)propane

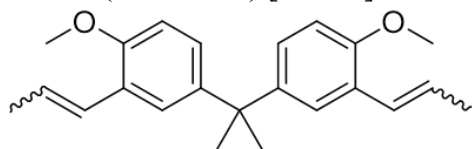
dr ratio determined by GCMS = 1 : 5 : 5



1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (1.4H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.07 (0.6H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.03 (0.6H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 6.98 (1.4H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 6.80 (0.6H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.77 (1.4H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.69 (1.4H, dd, $J = 15.8, 1.4$ Hz), 6.51-6.53 (0.6H, m), 6.18-6.24 (1.4H, m), 5.78-5.86 (0.6H, m), 3.82 (4H, s), 3.81 (2H, s), 2.55-2.61 (4H, m), 1.91-1.94 (1.2H, m), 1.89-1.90 (4.8H, m), 1.82 (2H, td, $J = 4.5, 2.3$ Hz)

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 155.2, 154.4, 134.3, 133.7, 130.2, 127.7, 127.6, 126.8, 126.5, 126.4, 126.0, 125.7, 125.4, 110.7, 110.3, 55.6, 55.5, 34.6, 33.5, 33.3, 18.9, 14.7

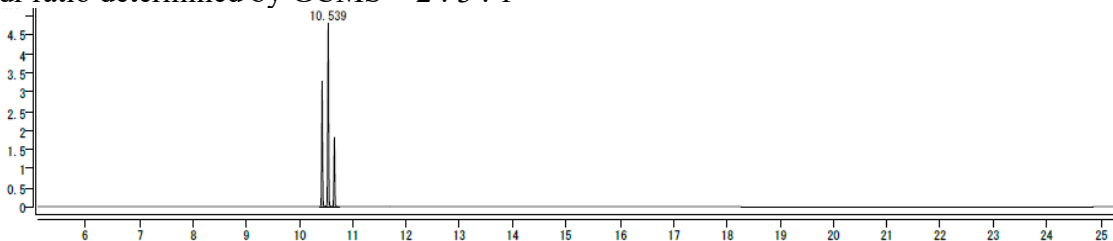
HRMS (DART-Tof) $[M + H]^+$ calc. for $C_{23}H_{29}O_2^+$ 337.2162, found 337.2145.



40

4,4'-(propane-2,2-diyl)bis(1-methoxy-2-(prop-1-en-1-yl)benzene)

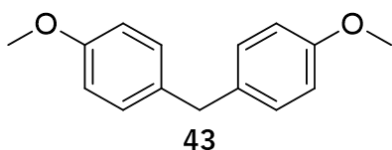
dr ratio determined by GCMS = 2 : 3 : 1



1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (0.8H, q, $J = 2.5$ Hz), 7.11 (1.2H, q, $J = 2.3$ Hz), 7.09 (1.2H, q, $J = 3.2$ Hz), 7.02 (0.8H, ddd, $J = 13.7, 8.6, 2.4$ Hz), 6.76-6.78 (1.2H, m), 6.74 (0.8H, q, $J = 3.9$ Hz), 6.67 (0.8H, dt, $J = 15.8, 1.7$ Hz), 6.51 (1.2H, dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz), 6.11-6.18 (0.8H, m), 5.76-5.81 (1.2H, m), 3.81 (1.3H, s), 3.81 (1.7H, s), 3.80 (1H, s), 3.80 (2H, s), 1.86 (2H, td, $J = 4.5, 2.3$ Hz), 1.70 (4H, qd, $J = 3.4, 1.9$ Hz), 1.65 (6H, t, $J = 5.2$ Hz);

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 154.8, 154.2, 142.9, 142.9, 142.4, 142.3, 129.0, 129.0, 126.8, 126.4, 126.4, 126.2, 126.1, 126.1, 126.0, 125.9, 125.6, 125.6, 125.4, 125.3, 125.0,

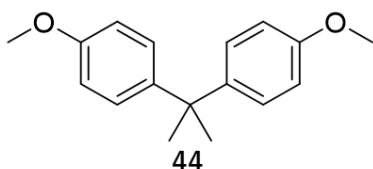
125.0, 110.2, 110.2, 109.7, 109.7, 55.5, 41.8, 41.7, 41.6, 31.1, 31.1, 31.0, 18.9, 14.5
HRMS (DART-Tof) $[M + H]^+$ calc. for $C_{23}H_{29}O_2^+$ 337.2162, found 337.2149.



Bis(4-methoxyphenyl)methane

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (4H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.82 (4H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.86 (2H, s), 3.78 (6H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 157.9, 133.7, 129.7, 113.8, 55.3, 40.1.

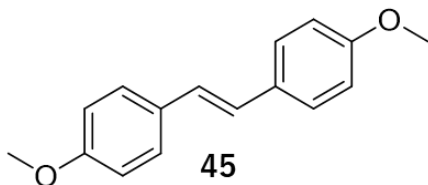
This is a previously reported compound. (6)



4,4'-(propane-2,2-diyl)bis(methoxybenzene)

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (4H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.80 (4H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.78 (6H, s), 1.64 (6H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 157.4, 143.1, 127.7, 113.2, 55.2, 41.7, 31.1.

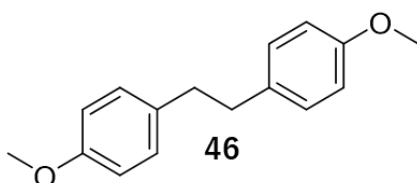
This is a previously reported compound. (7)



(*E*)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethene

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (4H, td, $J = 5.8, 3.7$ Hz), 6.93 (2H, s), 6.89 (4H, td, $J = 5.8, 3.4$ Hz), 3.82 (6H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 159.0, 130.5, 127.4, 126.2, 114.1, 55.3.

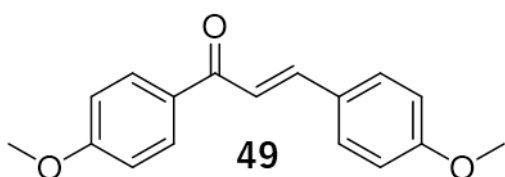
This is a previously reported compound. (8)



1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (4H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.82 (4H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.78 (6H, s), 2.82 (4H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 157.8, 133.9, 129.4, 113.7, 55.3, 37.3.

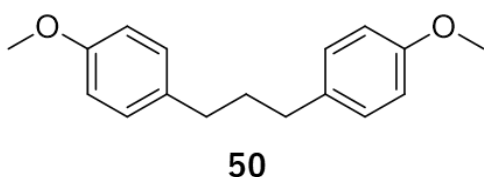
This is a previously reported compound. (9)



(*E*)-1,3-bis(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.02-8.04 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.95 (4H, q, $J = 8.9$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 188.8, 163.3, 161.5, 143.8, 131.4, 130.7, 130.1, 127.8, 119.6, 114.4, 113.8, 55.5, 55.4.

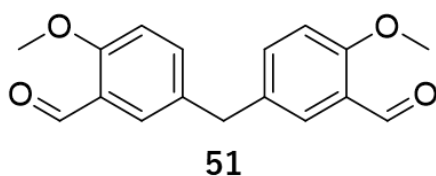
This is a previously reported compound. (10)



1,3-bis(4-methoxyphenyl)propane

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (4H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.82 (4H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.78 (6H, s), 2.58 (4H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.86-1.91 (2H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 134.4, 129.3, 113.7, 55.3, 34.4, 33.4.

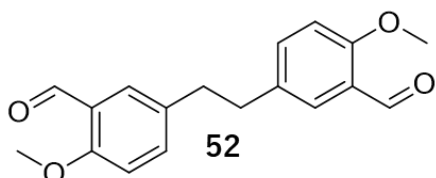
This is a previously reported compound. (11)



5,5'-methylenebis(2-methoxybenzaldehyde)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 10.44 (2H, s), 7.63 (2H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.35 (2H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.91 (8H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 189.8, 160.5, 136.3, 133.1, 128.3, 124.7, 112.0, 55.8, 39.7.

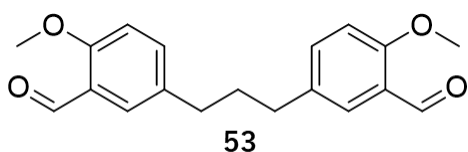
This is a previously reported compound. (12)



5,5'-(ethane-1,2-diyl)bis(2-methoxybenzaldehyde)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 10.44 (2H, s), 7.62 (2H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.30 (2H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.91 (6H, s), 2.87 (4H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 189.9, 160.4, 136.1, 133.5, 128.1, 124.6, 111.7, 55.7, 36.6.

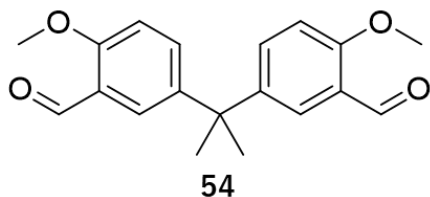
This is a previously reported compound. (12)



5,5'-(propane-1,3-diyl)bis(2-methoxybenzaldehyde)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 10.45 (2H, s), 7.62 (2H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.35 (2H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.91 (6H, s), 2.60 (4H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.88-1.93 (2H, m); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 189.9, 160.3, 136.0, 134.3, 127.9, 124.6, 111.7, 55.7, 34.1, 32.8.

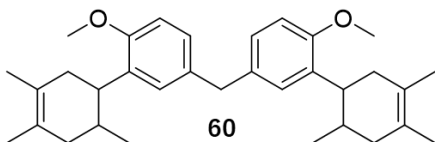
This is a previously reported compound. (13)



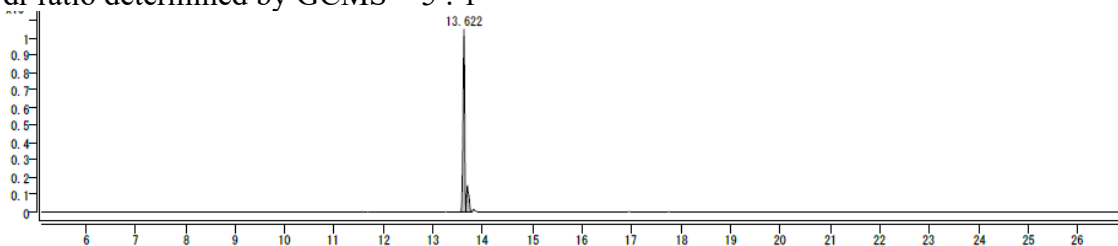
5,5'-(propane-2,2-diyl)bis(2-methoxybenzaldehyde)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 10.45 (2H, s), 7.76 (2H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.32 (2H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.90 (6H, s), 1.67 (6H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 189.9, 160.2, 142.6, 134.9, 125.8, 124.1, 111.6, 55.7, 41.9, 30.7.

This is a previously reported compound. (14)



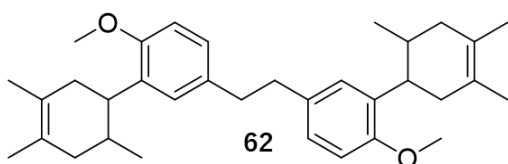
bis(6-methoxy-2',4',5'-trimethyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methane
dr ratio determined by GCMS = 5 : 1



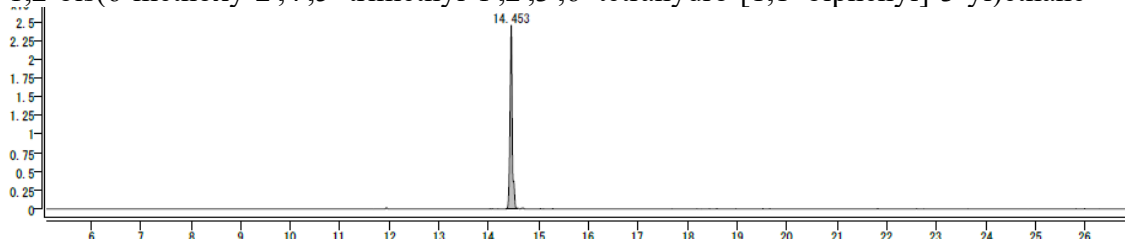
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.95-6.99 (0.7H, m), 6.93 (3.3H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.76 (1.7H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.73-6.75 (0.3H, m), 3.84 (2H, d, $J = 3.4$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.76 (5H, s), 3.40-3.44 (0.2H, m), 2.90 (1.8H, td, $J = 10.7, 5.5$ Hz), 2.10 (2H, m), 2.03 (3H, s), 1.91-1.93 (2H, m), 1.82 (2H, t, $J = 13.4$ Hz), 1.68 (2H, d, $J = 2.7$ Hz), 1.66 (1.5H, s), 1.63 (5H, s), 1.60 (0.5H, s), 1.59 (4H, s), 0.68-0.70 (5H, m), 0.65 (1H, dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 155.6, 133.9, 133.8, 133.8, 128.4, 128.3, 126.6, 126.6, 125.7, 125.2, 124.7, 110.8, 110.7, 55.7, 55.4, 41.7, 40.6, 40.5, 40.2, 35.4, 33.3, 33.2, 33.0, 30.9, 19.7, 19.1, 18.8, 18.7, 18.2

HRMS (DART-ToF) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{O}_2^+$ 473.3414, found 473.3420.



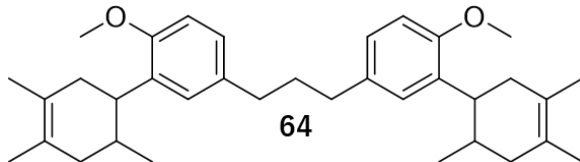
1,2-bis(6-methoxy-2',4',5'-trimethyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethane



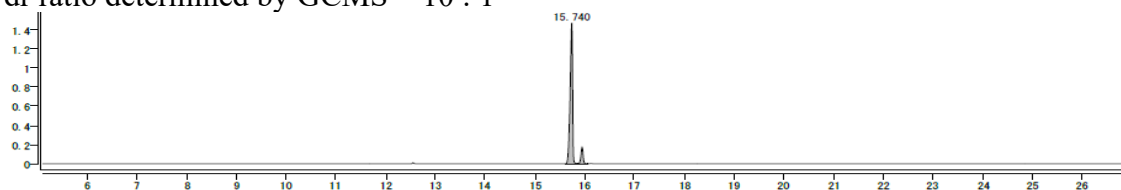
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.91-6.96 (1.5H, m), 6.90 (2.5H, td, $J = 4.5, 2.1$ Hz), 6.75 (0.3H, d, $J = 1.4$ Hz), 6.74 (1.1H, t, $J = 2.1$ Hz), 6.73 (0.6H, s), 3.78 (0.7H, s), 3.76 (2.3H, d, $J = 2.1$ Hz), 3.75 (3H, s), 2.89 (2H, td, $J = 10.8, 5.3$ Hz), 2.79-2.81 (4H, m), 2.15 (2H, m), 2.03 (4H, s), 1.91-1.97 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 1.68 (3.5H, d, $J = 3.4$ Hz), 1.66 (0.5H, s), 1.64 (5H, s), 1.60 (3H, s), 0.69 (4.7H, q, $J = 3.0$ Hz), 0.64-0.66 (1.3H, td, $J = 7.6, 5.0$ Hz)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 155.5, 133.9, 133.8, 133.2, 132.9, 128.4, 128.0, 127.9, 126.3, 125.7, 125.2, 124.7, 124.0, 123.9, 110.6, 109.9, 55.8, 55.6, 55.4, 41.7, 40.3, 39.5, 37.6, 37.5, 37.4, 35.5, 33.3, 33.0, 30.9, 30.1, 28.4, 27.2, 24.5, 20.6, 20.0, 19.7, 19.1, 19.0, 18.9, 18.8, 18.6, 18.5, 18.2, 14.5

HRMS (DART-Tof) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{O}_2^+$ 487.3571, found 487.3547.



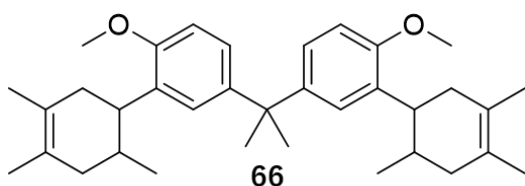
1,3-bis(6-methoxy-2',4',5'-trimethyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propane
dr ratio determined by GCMS = 10 : 1



^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (0.6H, dd, $J = 22.7, 2.1$ Hz), 6.96 (1.2H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.94 (2.2H, s), 6.78 (1.1H, s), 6.77 (0.9H, s), 3.78 (1.2H, s), 3.77 (4.8H, s), 2.91 (2H, td, $J = 10.8, 5.0$ Hz), 2.55 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.14 (2H, d, $J = 11.7$ Hz), 2.06 (4H, d, $J = 17.9$ Hz), 1.95-1.99 (2H, m), 1.85-1.90 (4H, m), 1.68 (3.5H, s), 1.66 (0.5H, s), 1.64 (5H, s), 1.61 (3H, s), 0.72 (5.4H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.68 (0.6H, d, $J = 6.9$ Hz)

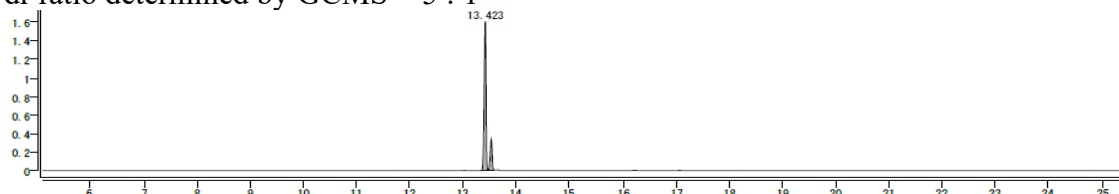
^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 134.5, 133.8, 128.4, 128.0, 127.8, 126.1, 125.7, 125.2, 110.7, 110.0, 55.7, 55.4, 41.7, 40.3, 39.5, 35.5, 34.8, 34.7, 34.6, 33.6, 33.5, 33.3, 33.1, 32.9, 30.9, 19.7, 19.2, 19.1, 18.8, 18.7, 18.2, 14.6

HRMS (DART-Tof) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{O}_2^+$ 501.3727, found 501.3708.



5',5'''-(propane-2,2-diyl)bis(2'-methoxy-2,4,5-trimethyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,1'-biphenyl)

dr ratio determined by GCMS = 5 : 1



^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (1.6H, tt, $J = 6.3, 2.3$ Hz), 7.02 (0.3H, s), 6.97-7.01 (0.8H, m), 6.93 (0.2H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.92 (1.1H, q, 2.5 Hz), 6.74 (1.5H, dd, 8.6, 1.7 Hz), 6.72 (0.5H, dt, $J = 8.7, 2.1$ Hz), 3.77 (4.7H, s), 3.76 (1.3H, s), 2.84-2.90 (2H, m), 2.03 (4H, s), 1.85-1.89 (2H, m), 1.77-1.82 (2H, m), 1.68 (3H, d, $J = 3.4$ Hz), 1.66 (1.5H, s), 1.63 (1.1H, s), 1.61 (7.5H, d, $J = 4.8$ Hz), 1.67-1.62 (3H, m), 1.59 (0.5H, s), 1.58 (4.4H, s), 0.68 (1H, q, $J = 1.3$ Hz), 0.60-0.67 (5H, m)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 155.0, 143.2, 143.1, 142.6, 142.6, 133.2, 133.1, 133.0, 132.1, 128.4, 127.1, 126.9, 126.8, 126.6, 125.7, 125.7, 125.2, 124.8, 124.5, 124.5, 124.4, 124.2, 124.0, 124.0, 123.8, 109.9, 109.8, 109.7, 109.1, 109.0, 55.6, 55.5, 55.3, 41.8, 41.8, 41.5, 40.2, 40.1, 40.0, 38.8, 38.7, 35.1, 35.0, 34.2, 34.1, 33.3, 33.2, 32.9, 31.3, 31.2, 31.1, 31.0, 20.6, 19.7, 19.6, 19.0, 18.9, 18.8, 18.7, 18.6, 18.2, 15.7, 15.5

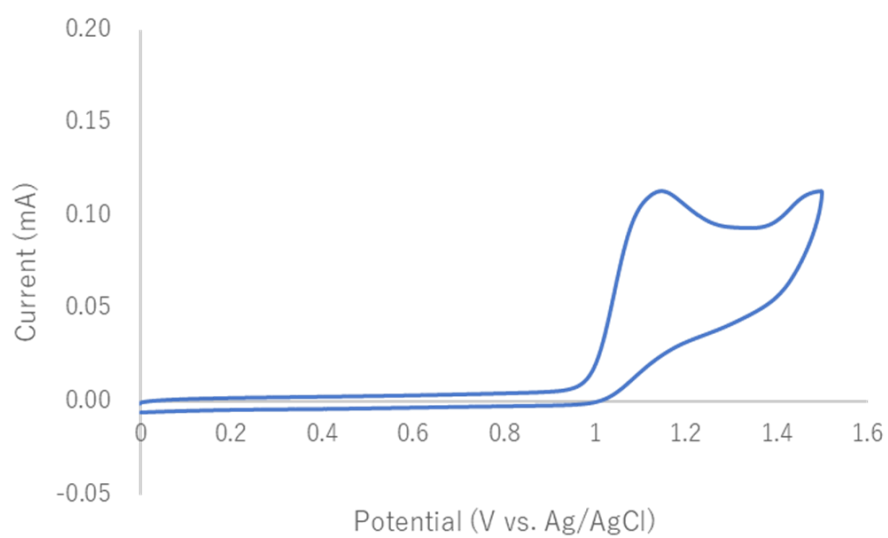
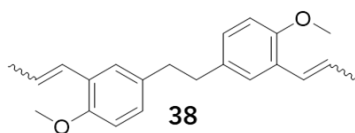
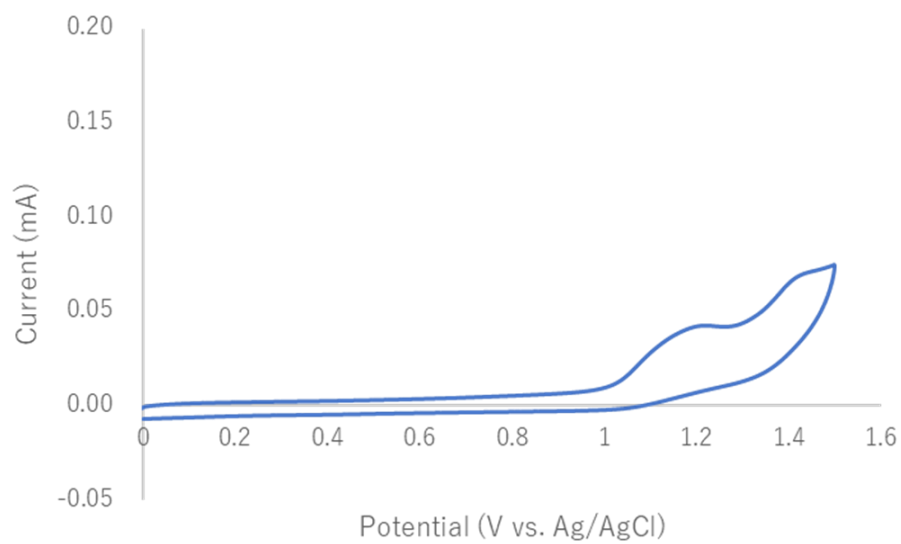
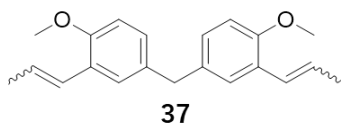
HRMS (DART-Tof) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{O}_2^+$ 501.3727, found 501.3713.

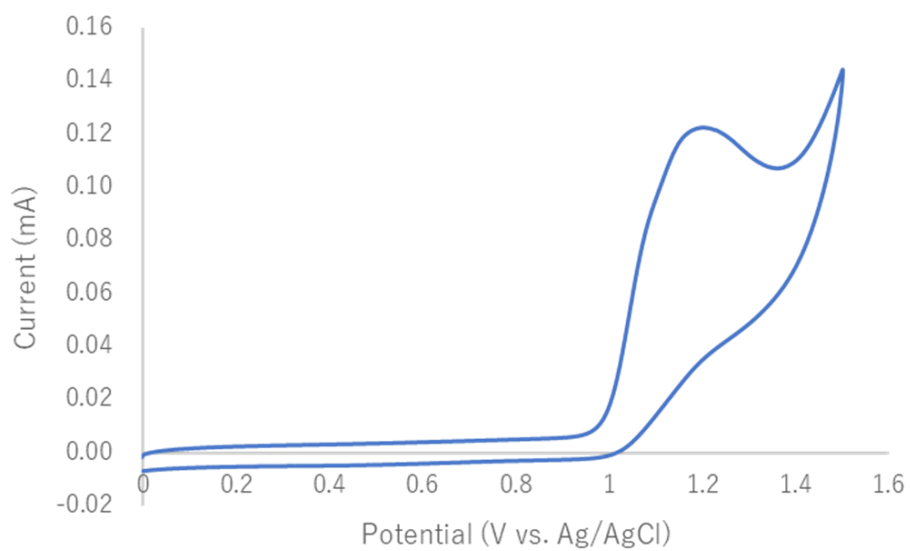
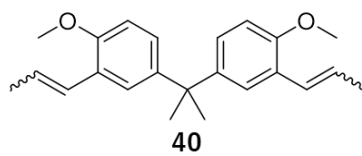
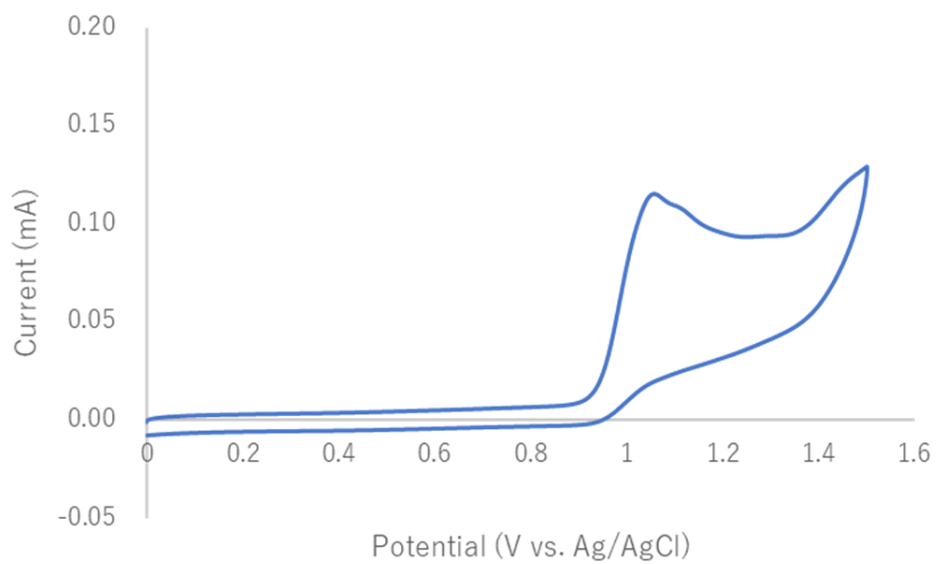
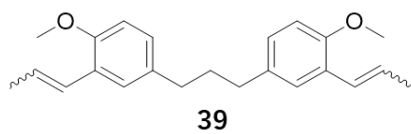
既知化合物の参考文献

- (1) BAKTHADOSS, Manickam; DEVARAJ, Anthonisamy; SRINIVASAN, Jayakumar. First Synthesis of Bis (di (indolyl) aryl) methanes From Bis (salicylaldehydes). *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2015, 52.2: 418-424.
- (2) SWART, Marthinus R., et al. Olefin Metathesis, p-Cresol, and the Second Generation Grubbs Catalyst: Fitting the Pieces. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2021, 2021.18: 1752-1762.
- (3) MORADI-AFRAPOLI, Fahimeh, et al. HPLC-based activity profiling for GABAA receptor modulators in extracts: validation of an approach utilizing a larval zebrafish locomotor assay. *Journal of natural products*, 2017, 80.5: 1548-1557.
- (4) SINGH, Brajendra K., et al. Arylalkyl Ketones, Benzophenones, Desoxybenzoins and Chalcones Inhibit TNF- α Induced Expression of ICAM-1: Structure-Activity Analysis. *Arch. Pharm. Chem*, 2012, 345: 368-377.
- (5) Kuo, P. C., Chen, Y. H., Leu, Y. L., Huang, C. H., Liao, Y. R., Lee, E. J., ... & Wu, T. S. (2012). An efficient synthesis of a potent anti-inflammatory agent, viscolin, and its inducible nitric oxide synthase inhibitory activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 60(4), 557-561.
- (6) Sun, G., & Wang, Z. (2008). Molecular iodine-catalyzed benzylation of arenes with benzyl alcohols. *Tetrahedron Letters*, 49(33), 4929-4932.
- (7) van der Vlugt, J. I., Grutters, M. M., Mills, A. M., Kooijman, H., Spek, A. L., & Vogt,

- D. (2003). New Diphosphane Ligands Based on Bisphenol A Backbones– Synthesis and Coordination Chemistry. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2003(24), 4361-4369.
- (8) Chang, S., Na, Y., Shin, H. J., Choi, E., & Jeong, L. S. (2002). A short and efficient synthetic approach to hydroxy (E)-stilbenoids via solid-phase cross metathesis. *Tetrahedron letters*, 43(41), 7445-7448.
- (9) Nishino, T., Nishiyama, Y., & Sonoda, N. (2003). Deoxygenative dimerization of benzylic and allylic alcohols, and their ethers and esters using lanthanum metal and chlorotrimethylsilane in the presence of a catalytic amount of iodine and copper (I) iodide. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 76(3), 635-641.
- (10) Schmink, J. R., Holcomb, J. L., & Leadbeater, N. E. (2009). Testing the validity of microwave-interfaced, in situ Raman spectroscopy as a tool for kinetic studies. *Organic letters*, 11(2), 365-368.
- (11) Qian, X., & Kozak, C. M. (2011). Catalytic double C-Cl bond activation in CH₂Cl₂ by iron (III) salts with Grignard reagents. *Synlett*, 2011(06), 852-856.
- (12) Moorthy, J. N., Natarajan, R., & Venugopalan, P. (2005). Identification of a new supramolecular synthon in o-anisaldehydes: molecular self-assembly into tapes and staircases. *Journal of molecular structure*, 741(1-3), 107-114.
- (13) Yamato, T., Fujita, K., Futatsuki, K., & Tsuzuki, H. (2000). Medium-sized cyclophanes. Part 53.1 Synthesis and conformational studies, and photoinduced cyclization of *syn*- [n.2]metacyclophanenes 78, 1089-1099.
- (14) Almassio, M. F., Romagnoli, M. J., Del Rosso, P. G., Schvval, A. B., & Garay, R. O. (2017). Distyrylbenzene-based segmented conjugated polymers: Synthesis, thin film morphology and chemosensing of hydrophobic and hydrophilic nitroaromatics in aqueous media. *Polymer*, 113, 167-179.

2.7 サイクリックボルタンメトリー





3 本研究に関わる出版物

Tanami, S.; Hussaini, R., S.; Kitano, Y.; Chiba, K.; Okada, Y. Probing Electron Transfer Events in Radical Cation Cycloadditions: Intramolecular vs. Intermolecular. *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, e202201023

4 謝辞

本研究を実施するにあたり、ご指導、ご教示くださいました東京農工大学千葉一裕学長、北野克和教授に心より感謝いたします。さらに、東京農工大学岡田洋平准教授には研究指導だけでなく、至らない私に様々な助言をいただき心より感謝いたします。研究だけでなく、様々な相談に乗っていただいた研究室 OB の若松弘起博士の支援なくして博士課程を乗り切ることはできませんでした。心より感謝いたします。楽しい研究室生活を過ごせたのは生物有機化学研究室の後輩たちやスタッフなくしてはあり得ませんでした。皆様に深く感謝いたします。

5 使用機器

核磁気共鳴装置

日本電子 JNM-ECA 600 (1H NMR: 600 MHz, 13C NMR: 150 MHz)

日本電子 JNM-ECS 400 (1H NMR; 400 MHz, 13C NMR: 100 MHz)

質量分析計

日本電子 JMS-T-100LC AccuTOF

ガスクロマトグラフィー/質量分析計

Agilent 5977B GC/MSD

電解反応装置

北斗電工 HABF-501A

Cyclic Voltammetry

BAS ALS611DN

陽極： グラッシーカーボン (外径 6.0 mm, 内径 3.0 mm)

陰極： 白金棒 (φ2.0 mm × 100 mm)

参照電極： Ag/AgCl

測定条件： 初期電位=0 V, 最高電位=1.5 V, 掃引速度=0.05 V/s,
基質濃度=0.1 mM

6 参考文献

1. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30.
2. JoAnne Stubbe, Daniel G. Nocera, Cyril S. Yee, Michelle C. Y. Chang, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2167–2201
3. Na Zhang, Shampa R. Samantha, Brad M. Rosen, Virgil Percec, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 11, 5848-5958
4. Yue Hu, Anthony P. Shaw, Deven P. Estes, Jack R. Norton, *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 8427-8462
5. Hong Yi, Guoting Zhang, Huamin Wang, Zhiyuan Huang, Jue Wang, Atul K. Singh, Aiwen Lei, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 9016-9085
6. Shunichi Fukuzumi, Kei Ohkubo, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 6059
7. Oana R. Luca, Jeffrey L. Gustafson, Sean M. Maddox, Aidan Q. Fenwick, Daryl C. Smith, *Org. Chem. Front.*, **2015**, 2, 823
8. Guanyinsheng Qiu, Yuewen Li, Jie Wu, *Org. Chem. Front.*, **2016**, 3, 1011
9. Xianxing Jiang, Rui Wang, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 5515-5546
10. Feng-Lian Zhang, Bin Li, K. N. Houk, Yi-Feng Wang, *JACS Au*, **2022**, 2, 5, 1032–1042
11. Pablo Wessig, Olaf Muehling, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2219-2232
12. Henry Rapoport, Arthur R. Williams, Merle E. Cisney, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 4, 1414–1421
13. Gilbert Besong, Denis Billen, Indu Dager, Philip Kocienski, Eric Sliwinski, Lik Ren Tai, F. Thomas Boyle, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 21, 4700-4710
14. Yi Du, Adelaide Lunga, Aleksandr E. Rubtsov, Andrei V. Malkov, *Green Chemistry*, **2022**, 24, 7220-7226
15. H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1848**, 64, 339-341
16. H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1849**, 69, 257-294
17. M. Faraday, *Ann. Phys. (Leipzig)* **1834**, 47, 438
18. A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.*, **1855**, 44, 275
19. P. C. R. Barbier, *Acad. Sci.*, **1899**, 110
20. T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 2650
21. Yasuyuki Kita, Toshifumi Dohi, Koji Morimoto, *J. Synth. Org. Chem.*, **2011**, 69, 11, 47
22. Xi Wang, Armido Studer, *Acc. Chem. Res.*, **2017**, 50, 1712-1724
23. Neha Rani, Rinku Soni, Monika Sihag, Mayank Kinger, Deepak K. Aneja, *Adv. Synth. Catal.*, **2022**, 364, 1798-1848
24. Thomas Wirth, Urs H. Hirt, *Synthesis*, **1999**, 8, 1271-1287
25. Thomas Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 3656-3665
26. Shishi Lin, Michael A. Ischay, Charles G. Fry, Tehshik P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 48, 19350-19353
27. Yohei Okada, Yusuke Yamaguchi, Atsushi Ozaki, Kazuhiro Chiba, *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 6387-6393
28. S. Ohmura, R. Isogai, K. Ishihara, *Asian J. Org. Chem.*, **2021**, 10, 2534
29. Nathan L. Bauld, Jingkui Yang, *J. Phys. Org. Chem.*, **2000**, 13, 518–522
30. Shingo Nagahara, Hiroki Wakamatsu, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 6720-6723

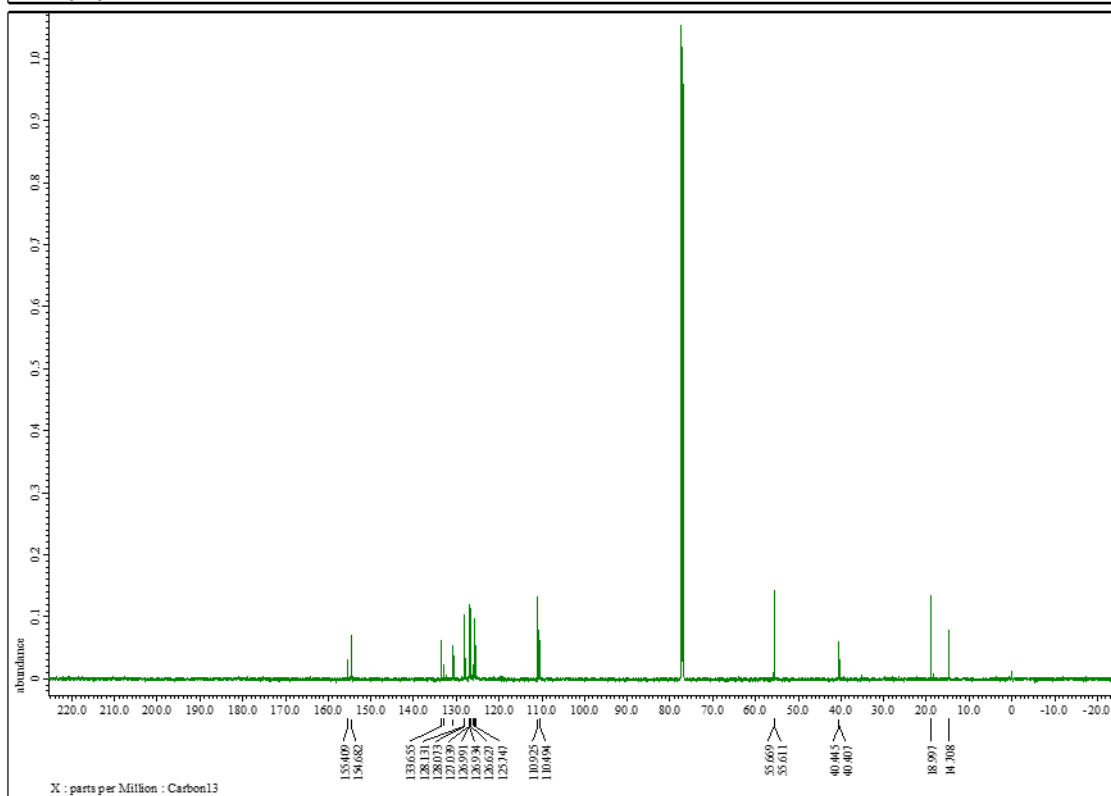
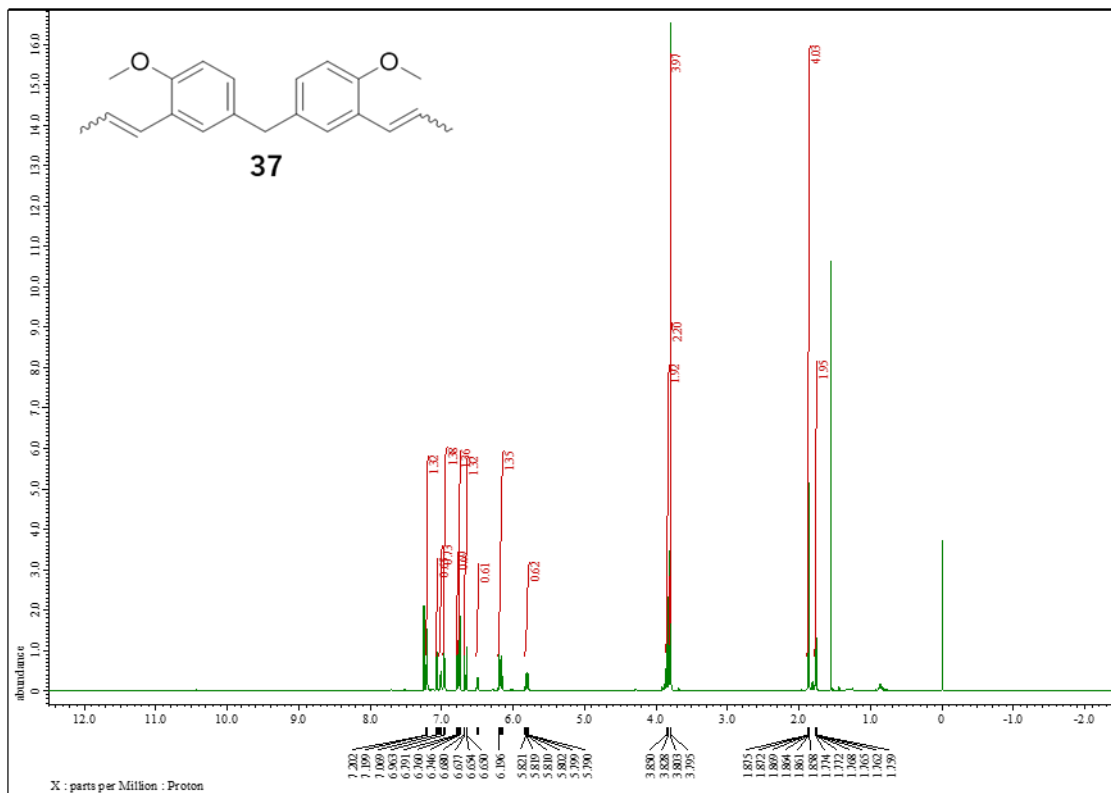
31. Genki Horiguchi, Hidehiro Kamiya, Yohei Okada, *Journal of The Electrochemical Society*, **2020**, 167, 155529
32. Kazuhiro Chiba, Miho Fukuda, Shokaku Kim, Yoshikazu Kitano, Masahiro Tada, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 20, 7654
33. Nicholas E. S. Tay, Dan Lehnher, Tomislav Rovis, *Chem. Rev.*, **2022**, 122, 2487-2649
34. Gerhard Hilt, *ChemElectroChem*, **2020**, 7, 395
35. R. A. Marcus, *J. Chem. Phys.*, **1956**, 24, 979
36. R. A. Marcus, *J. Chem. Phys.*, **1957**, 26, 867
37. R. A. Marcus, *J. Chem. Phys.*, **1957**, 26, 872
38. R. A. Marcus, *J. Phys. Chem.*, **1963**, 67, 4, 853-857
39. R. A. Marcus, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1964**, 155
40. R. A. Marcus, *J. Chem. Phys.*, **1965**, 43, 679
41. N. Aristov, A. Habekost, *World Journal of Chemical Education*, **2015**, 3, 5, 115-119
42. Noemie Elgrishi, Kelley J. Rountree, Brian D. McCarthy, Eric S. Rountree, Thomas T. Eisenhart, Jillian L. Dempsey, *J. Chem. Educ.*, **2018**, 95, 2, 197-206
43. Eric C. R. McKenzie, Seyyedamirhossein Hosseini, Ana G. Couto Petro, Kelly K. Rudman, Benjamin H. R. Gerroll, Mohammad S. Mubarak, Lane A. Baker, R. Daniel Little, *Chem. Rev.*, **2022**, 122, 3292-3335
44. A. Molina, M. Lopez-Tenes, E. Laborda, *Electrochemistry Communications*, **2018**, 92, 48-55
45. Carolina G. S. Lima, Thiago de M. Lima, Marcelo Duarte, Igor D. Jurberg, Marcio W. Paixao, *ACS Catal.*, **2016**, 6, 3, 1389-1407
46. N. Fu, G. S. Sauer, A. Saha, A. Loo, S. Lin, *Science*, **2017**, 357, 575-579.
47. J. C. Siu, G. S. Sauer, A. Saha, R. L. Macey, N. Fu, T. Chauvire, K. M. Lancaster, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 12511-12520.
48. K. U. Ingold, Vincent W. Bowry, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3, 1321-1331
49. Timo Broese, Arend F. Roesel, Adrian Prudlik, Robert Francke, *Org. Lett.*, **2018**, 20, 23, 7483-7487
50. Lennart Ebersson, Michael P. Hartshorn, Ola Persson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 1735-1744
51. Robert Francke, Dario Cericola, Rüdiger Kötz, Daniel Weingarth, Siegfried R. Waldvogel, *Electrochimica Acta*, **2012**, 62, 372-380
52. G. Lloyd-Jones, J. Moseley, J. Renny, *Synthesis*, **2008**, 661
53. C. Zonta, O. de Lucchi, R. Volpicelli, L. Cotarca, *Top. Curr. Chem.*, **2007**, 275, 131
54. Takashi Yamamoto, Barbara Riehl, Keisuke Naba, Kenshin Nakahara, Anton Wiebe, Tsuyoshi Saitoh, Siegfried R. Waldvogel, Yasuaki Einaga, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 2771-2773
55. J. Todd Aplin, Nathan L. Bauld, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2586-2590
56. Nathan L. Bauld, Daxin gao, J. Todd Aplin, *J. Phys. Org. Chem.*, **1999**, 12, 808-818
57. Raul A. Pabon, Dennis J. Bellville, Nathan L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5158-5159
58. Dennis J. Bellville, David D. Wirth, Nathan L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 718-720
59. Dennis J. Bellville, Nathan L. Bauld, Raul Pabon, Steven A. Gardner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 3584-3588
60. Wang Yueh, Nathan L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5671-5676
61. Kurt T. Lorenz, Nathan L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1157-1 160

62. Megan A. Cismesia, Tehshik P. Yoon, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 5426-5434
63. Yasushi Imada, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2018**, 14, 642–647.
64. Kazuhiro Chiba, Teppei Miura, Shokaku Kim, Yoshikazu Kitano, Masahiro Tada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 11314-11315
65. Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 9, 4592-4630
66. Teppei Miura, Shokaku Kim, Yoshikazu Kitano, Masahiro Tada, Kazuhiro Chiba, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1461 –1463
67. Yohei Okada, Asaki Nishimoto, Ryoichi Akaba, Kazuhiro Chiba, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 3470-3476
68. Yohei Okada, Yusuke Yamaguchi, Atsushi Ozaki, Kazuhiro Chiba, *Chem. Sci.*, **2016**, 7,6387-6393
69. Yusuke Yamaguchi, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 2626-2638
70. Naoki Shida, Yasushi Imada, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 570-574
71. Elliot P. Farney, Steven J. Chapman, Wesley B. Swords, Marco D. Torelli, Robert J. Hamers, Tehshik P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 15, 6385–6391
72. Naoki Shida, Yasushi Imada, Shingo Nagahara, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, *Commun. Chem.*, **2019**, 2, 24
73. Yasushi Imada, Naoki Shida, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, *Chin. J. Chem.*, **2019**, 37, 557-560
74. G. Wittig, U. Scholkopf, *Ber.*, **1954**, 87, 1318
75. M. Schlosser, K. F. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, 5, 126
76. K. Reimer, F. Tiemann, *Ber.*, **1876**, 9, 824, 1268, 1285
77. H. Wynberg, *Chem. Rev.*, **1960**, 60, 169
78. J. C. Duff, E. J. Bills, *J. Chem. Soc.*, **1932**, 1987-1988
79. J. C. Duff, E. J. Bills, *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1305-1308
80. J. C. Duff, *J. Chem. Soc.*, **1941**, 547-550
81. Øyvind W. Akselsen, Lars Skattebøl, Trond Vidar Hansen, *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 46, 6339-6341
82. S. Chang, Y. Na, H. J. Shin, E. Choi, L. S. Jeong, *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 7445–7448
83. Ping-Chung Kuo, Yi-Hsien Chen, Yann-Lii Leu, Chieh-Hung Huang, Yu-Ren Liao, E-Jian Lee, Mei-Lin Yang, Tian-Shung Wu, *Chem. Pharm. Bull.*, **2012**, 60, 4, 557-561
84. T. A. Geissman, R. O. Clinton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 4, 697-700
85. X. Liu, S. Sangtarash, D. Rever, D. Zhang, H. Sadeghi, J. Shi, Z. Y. Xiao, W. Hong, C. J. Lambert, S. X. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 56, 1, 173-176
86. Ksenia Reznikova, Chunwei Hsu, Werner M. Schosser, Almudena Gallego, Katawoura Beltako, Fabian Pauly, Herre S. J. van der Zant, Marcel Mayor, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, 34, 13944-13951
87. C. R. Arroyo, S. Tarkuc, R. Frisenda, J. S. Seldenthuis, C. H. M. Woerde, R. Eelkema, F. C. Grozema, H. S. J. van der Zant, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 3152-3155
88. F. Jiang, D. I. Trupp, N. Algethami, H. Zheng, W. He, A. Alqorashi, C. Zhu, C. Tang, R. Li, J. Liu, H. Sadeghi, J. Shi, R. Davidson, M. Korb, A. N. Sobolev, M. Naher, S. Sangtarash, P. J. Low, W. Hong, C. J. Lambert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58,

18987

89. Junyang Liu, Xiaoyan Huang, Fei Wang, and Wenjing Hong, *Accounts of Chemical Research*, **2019**, 52, 1, 151-160

7 NMR スペクトル



8

