

## 光化学実験の教材化 (3) ～太陽光を利用するピリリウム塩増感電子移動 光酸素化反応：トシルヒドラゾン類の脱保護反応～

### Photochemical reaction for experimental teaching material (3): Applications of sunlight-induced triphenylpyrylium salt-sensitized electron-transfer photo- oxygenation reactions to the deprotection of tosylhydrazones

鎌田 正喜\*, 早川 潤\*

Masaki KAMATA\* · Jun HAYAKAWA\*

**Abstract:** The photo-electron transfer (PET)-promoted oxygenation reaction catalyzed by triphenylpyrylium perchlorate (TPPClO<sub>4</sub>) was found to be an effective method for the deprotection of tosylhydrazones. In this paper the above mentioned reaction was modified for teaching material of undergraduate chemical experiments without using expensive equipments. Various tosylhydrazones were efficiently deprotected to afford the corresponding ketones and aldehydes using TPPClO<sub>4</sub> and sunlight.

**Key words:** teaching material for chemical experiments, single-electron transfer, photo-oxygenation, photo-electron transfer reaction, triphenylpyrylium perchlorate, tosylhydrazone, deprotection

#### 1. はじめに

我々は、「可視光吸収型の光増感剤を用いた新規な光化学反応の開発」を目指し、合成化学的にも有用な種々の成果を挙げてきた [1]。これまでの研究で我々は、チオアセタール類からカルボニル化合物への官能基変換（脱保護反応）が、従来にない光化学的手法によって達成できることを発見した [2]。すなわち、ピリリウム塩（TPPClO<sub>4</sub>）のような電子受容性の高い電子移動型有機光触媒を酸素存在下で光励起することにより、チオアセタール類に対応するカルボニル化合物に変換できるというものである（Scheme 1）。チオアセタール類は、ケトンやアルデヒドの保護基として合成反応上重要な化合物である。特にチオアセタール類はアセタール類とは異なり、酸や塩基に対して丈夫なため、その脱保護は水銀化合物などの重金属化合物を使用するのが一般的である [3]。人体や自然環境に好ましくない水銀化合物を使用する従来型の脱保護反応に比べて、我々の開発したチオアセタール類の光脱保護反応は、化学的側面からだけでなく、自然環境への負荷低減の観点からも有用なものである。その理由として、①ピリリウム塩（TPPClO<sub>4</sub>）は水銀に比べ毒性がなく、基質に対して 5～20 モル% 程度の触媒量の使用で済むこと。②水銀化合物（基質に対して 200 モル% 以上が必要）を使用しないため人体にも自然環境にも安全で優しいグリーンな反応であること。③無尽蔵にある太陽光を光源に利用できる可能性があることなどが挙げられる。

光化学反応で一般に知られている反応は、ルミノールの化学発光や光化学反応によるベンゾピナコールの合成である。これらは光エネルギーが直接に化学反応の推進に関与しており、光化学反応のクリーンでエコロジカルな特長を教授できる教材として学生実験に活用されている [4]。しかし、これ以外の光化学反応が

2016.10.24 受理

\*新潟大学教育学部化学教室：Department of Chemistry, Faculty of Education, Niigata University, Niigata 950-2102, Japan

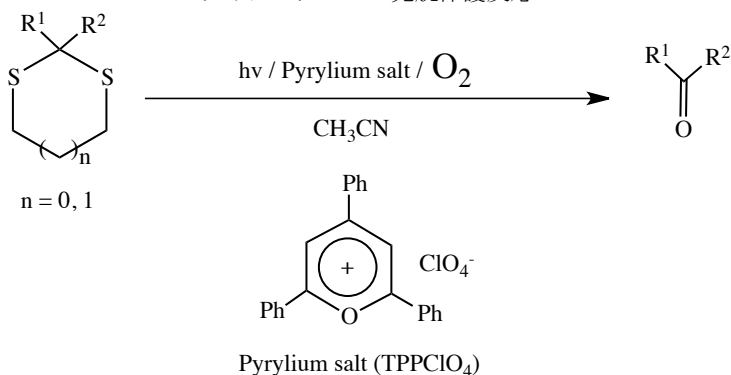
学生実験の教材として取り上げられることはこれまでほとんどなかった。その理由は、大学の講義で光化学反応がほとんど取り扱われないことや実験教材化された光化学反応がないためである。また、光化学反応実験を行うには高価で特殊な光源や反応装置を必要としたり、反応が長時間に及んだりすることも敬遠される理由になっている。

一方、我々はこれまで、光エネルギーを化学反応に有効に活用するという立場から、可視光を吸収する光増感剤を触媒に用いた新しい光化学反応の開発を行ってきた。その結果、チオアセタール類からカルボニル化合物への官能基変換（脱保護反応）がキセノンランプを光源に用いた光化学的方法によって触媒的に進行することを発見するとともに、光源として太陽光を利用することにより、この新規な光化学反応が学生実験教材として利用できることを提案した[1c]。他方、チオアセタール類と同様にカルボニル基の保護基であるヒドラゾン類についても、キセノンランプを光源に用いた電子移動光酸化反応によって対応するカルボニル化合物に変換できることを我々はすでに報告している ([2], Scheme 2)。

本研究では、学生実験に活用できる光化学反応実験を開発する目的で、太陽光を光源に用いたヒドラゾン類の光脱保護反応の可能性に焦点を当てた。その結果、太陽光によってピリリウム塩（TPPClO<sub>4</sub>）を光励起することにより電子移動光酸化反応が進行し、ヒドラゾン類に対応するカルボニル化合物に効率良く変換できることを見だし、大学の化学実験に活用できる光化学反応の実験教材を開発したので報告する。

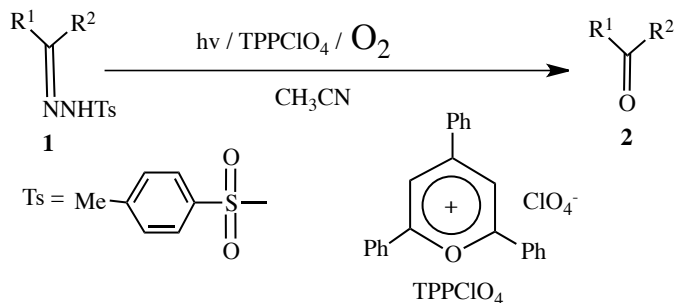
(Scheme 1)

チオアセタールの光脱保護反応



(Scheme 2)

トシルヒドラゾン類の光脱保護反応



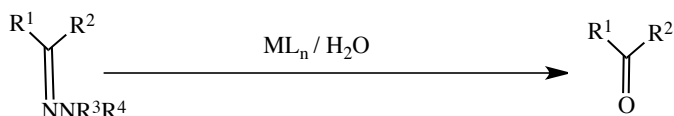
## 2. 本論

カルボニル化合物の再生という観点からヒドラゾン類の脱保護反応もチオアセタール類と同様に種々の研究成果が報告されている。その代表例としては、①遷移金属化合物を使用した酸化的脱保護反応や還元的脱

保護反応 (Scheme 3) [5], ②非金属酸化剤を用いた脱保護反応 (Scheme 4) [6], ③電気分解による脱保護反応 (Scheme 5) [7], ④オゾン酸化による脱保護反応 (Scheme 6) [8], ⑤一重項酸素酸化による脱保護反応 (Scheme 7) [9] などである。①～③では, 生成するカルボニル基の酸素源は水や過酸化水素であり, ④と⑤ではそれぞれオゾン ( $O_3$ ) や一重項酸素 ( $^1O_2$ ) が酸素源となる。

(Scheme 3)

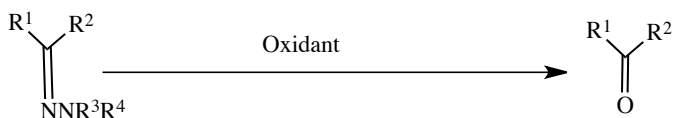
遷移金属を用いる脱保護反応

(R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me; R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = Ts or Ar)

ML<sub>n</sub> : (酸化的脱保護過程) Pyridinium CrClO<sub>3</sub>, COF<sub>3</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>,  
MoF<sub>6</sub>, MoOCl<sub>3</sub>, WF<sub>6</sub>, UF<sub>6</sub>  
ML<sub>n</sub> : (還元的脱保護過程) VCl<sub>2</sub>, TiCl<sub>3</sub>, MoCl<sub>3</sub>/Zn

(Scheme 4)

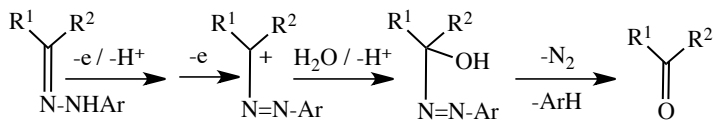
非金属酸化剤を用いる脱保護反応

(R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me; R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = Ts or Ar)

Oxidant : (酸化的脱保護過程) NOBF<sub>4</sub>, NO<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>, (PhSeO)<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,  
KO<sub>2</sub>, m-CPBA, NBS, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Br<sub>2</sub>,  
NaNO<sub>2</sub>/CF<sub>3</sub>COOH, BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>, NaOCl,  
Ti-Si-MS/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

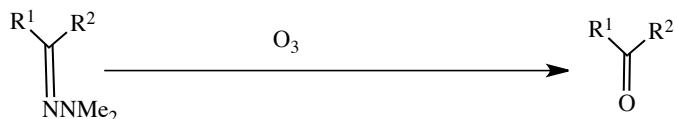
(Scheme 5)

電気分解による脱保護反応

(Ar = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

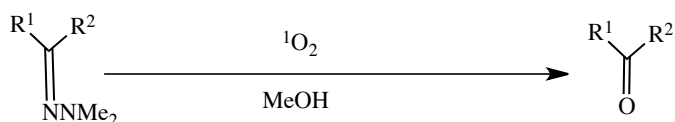
(Scheme 6)

オゾン酸化による脱保護反応

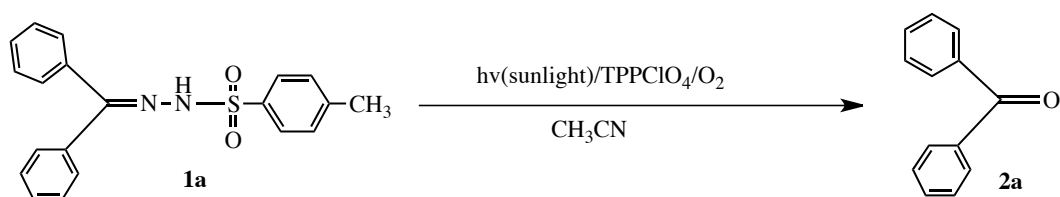


(Scheme 7)

## 一重項酸素酸化による脱保護反応



本研究では、ヒドラゾン類の代表的化合物であるベンゾフェノントシルヒドラゾン **1a** を基質に用いて太陽光を光源とする光脱保護反応の可能性を検討してみることにした。反応を検討するにあたって、事前に合成したトシルヒドラゾン **1a** の酸化電位を測定したところ、1.79 V (vs. SCE) であったので、ピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) の光励起状態での一電子酸化力が約 2.5 V (vs. SCE) であることを考慮すると、トシルヒドラゾン **1a** と光励起状態の TPPClO<sub>4</sub> との電子移動が十分可能であることが明らかになった。**1a** とピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) との光電子移動酸素化反応を行って経時変化を追跡した結果を Table 1 に示した。トシルヒドラゾン **1a** の 0.10 mmol に対して 15% mol (= 0.015 mmol) のピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) をアセトニトリル 10 ml に溶解し、酸素飽和の条件下で太陽光を照射することによって光化学反応を行ったものである。

**Table 1.** 太陽光を光源として利用するトシルヒドラゾン **1a** の光脱保護反応 (経時変化)

Run <sup>a</sup>	Irradiation Time/min	Yield/% <sup>b</sup>	
		<b>1a</b>	<b>2a</b>
1	10	96	4
2	20	46	49
3	30	13	76
4	60	0	80
5	90	0	80
6	120	0	81
7	150	0	80
8	180	0	81

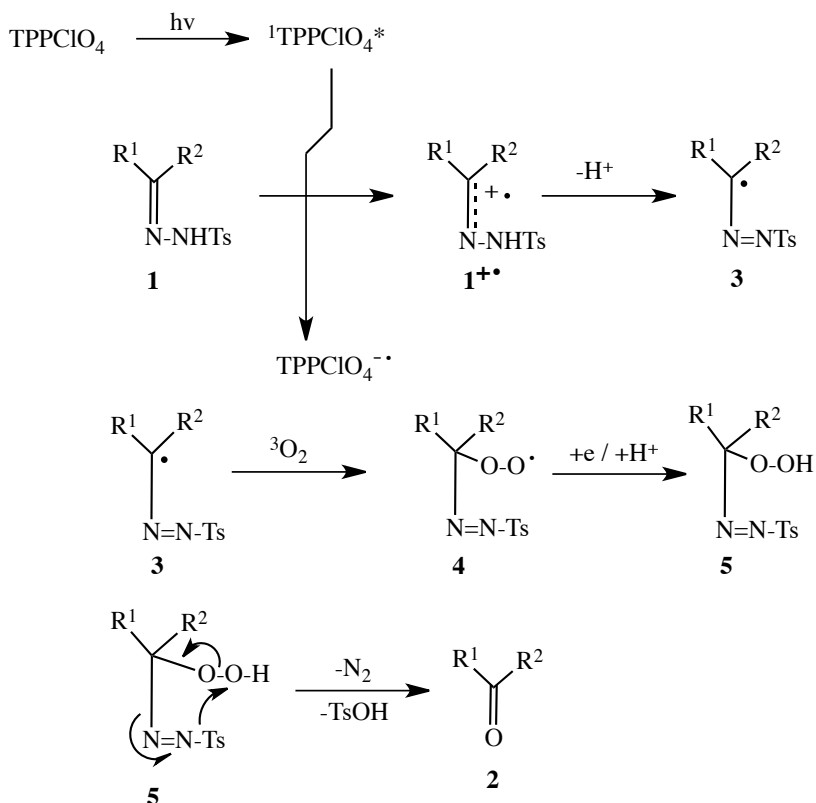
<sup>a</sup>**1a** = 0.10 mmol, Triphenylpyrylium perchlorate (TPPClO<sub>4</sub>) = 0.015 mmol, CH<sub>3</sub>CN = 10 ml; 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (0.10 mmol) was added after irradiation.

<sup>b</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR using triphenylmethane as an internal standard.

Run 1～3(Table 1)の光照射10～30分間では基質のトシルヒドラゾン **1a** が96～13%残存しているが、60分間以上の光照射ではトシルヒドラゾン **1a** がすべて反応し、ベンゾフェノン **2a** が良好な収率で生成することが判明した (Run 4～8: 80%)。Table 1に示した収率は単離収率ではなく、光照射後の溶液から溶媒を留去し、得られた粗生成物にトリフェニルメタン (Ph<sub>3</sub>CH)を内部標準として加えて<sup>1</sup>H NMRスペクトルで定量したものである。光照射およびピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>)、そして酸素のいずれか1つが欠けてもこの反応はまったく進行しないことから、三重項酸素に対して活性な中間体 (**1**のラジカルカチオン) が光電子移動反応によって生成するとともに、三重項酸素がカルボニル基の酸素源になっている (Scheme 8) [1d,e]。すなわち、光照射によってピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) は一重項励起状態となり、これがトシルヒドラゾン **1** を一電子酸化し、**1**のラジカルカチオン中間体 (**1**<sup>+</sup>) を生成する。**1**のラジカルカチオンは脱プロトン化を経てラジカルカチオン **3** を生成し、これが三重項酸素と反応して付加体 **4** を生成する。付加体 **4** に電子とプロトンが戻り、過酸化物 **5** を生成し、これが一分子的に窒素 (N<sub>2</sub>) とスルホン酸 (TsOH) を脱離して分解し、カルボニル化合物 **2** を生成する。

(Scheme 8)

ピリリウム塩増感電子移動光酸素化反応による脱保護の機構



次に、このピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) 光増感酸素化反応の一般性を確かめるために、種々のトシルヒドラゾン誘導体 **1a-e** を用いて光脱保護反応を検討した。Table 2にその結果を示したが、基質 **1a-e** のいずれに対しても1～2時間の太陽光の照射によって容易に対応するカルボニル化合物に変換できることが明らかになった (43～90%)。電子吸引的な置換基を持つトシルヒドラゾン **1c** では2時間の光照射が必要であることから、

この反応がトシルヒドラゾン**1**の一電子酸化によって開始する反応であることを示唆している。また、トシルヒドラゾン**1d**は対応するアルデヒド**2d**の収率があまり良好とは言えないが(43%), その理由は、生成物であるアルデヒド**2d**が反応条件下でさらに酸化を受けてカルボン酸などに变化するためと考えられる。また、**2e**は<sup>1</sup>H NMRスペクトルを利用して収率を定量する場合には問題ないが、UVライト(λ = 254 nm)では検出できないので分取用薄層クロマトグラフィーを用いた単離実験にはやや不向きである。一方、基質**1a, 1c**はかなり良好な収率(**2a** = 80%, **2c** = 90%)で対応するカルボニル化合物が生成するため、学生実験の教材として使用する場合は**1a, 1c**が最適である。Table 1およびTable 2で示した結果から、太陽光を光源に用いるトシルヒドラゾン類**1**の電子移動光脱保護反応は、1~2時間という短時間の光照射によって容易に対応するカルボニル化合物**2**に変換できることがわかった。学生実験という限られた実験時間への対応が十分可能であることが判明した。トシルヒドラゾン類**1**の合成、光脱保護反応、<sup>1</sup>H NMRを用いた定量実験、さらにはカルボニル化合物**2**の単離実験など、その詳細は、「3.実験の部」に示した。

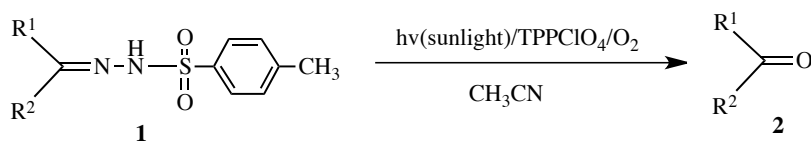


Table 2. 太陽光を光源として利用する種々のトシルヒドラゾン**1a-e**の光脱保護反応

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E <sub>p</sub> <sup>ox</sup> V/SCE <sup>b</sup>	Irradiation Time/h	Yield/% <sup>c</sup>	
				<b>2</b>	unreacted <b>1</b>
<b>1a</b> : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1.79	1.0	80 (77) <sup>d</sup>	0
<b>1b</b> : <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	1.35	1.0	65 (60) <sup>d</sup>	0
<b>1c</b> : <i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	1.92	1.0	54	46
			2.0	90 (71) <sup>d</sup>	0
<b>1d</b> : <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	1.78	1.0	43 (41) <sup>d</sup>	0
<b>1e</b> : CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	Me	1.95	1.0	90 (70) <sup>d</sup>	0

<sup>a</sup>**1** = 0.10 mmol, Triphenylpyrylium perchlorate (TPPClO<sub>4</sub>) = 0.015 mmol, CH<sub>3</sub>CN = 10 ml; 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (0.10 mmol) was added after irradiation.

<sup>b</sup>Measured by cyclic voltammetry at a platinum electrode in dry acetonitrile with 0.1 M Et<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> as a supporting electrolyte, SCE = saturated calomel electrode, scan rate = 100mV/sec.

<sup>c</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR using triphenylmethane as an internal standard.

<sup>d</sup>Isolated yield by thin layer chromatography.

### 3. 実験の部

#### 3-1 トシルヒドラゾン類の合成

本研究では、光脱保護反応の一般性を知る目的と学生実験への導入を語る目的でTable 2に示すような種々のトシルヒドラゾン類を合成することにした。トシルヒドラゾンの前駆体となるカルボニル化合物として、芳香族ケトン**2a**(R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph), アセトフェノン誘導体**2b**(R<sup>1</sup> = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Me), **2c**(R<sup>1</sup> = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

$R^2 = \text{Me}$ ), ベンズアルデヒド誘導体 **2d** ( $R^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{H}$ ), および脂肪族ケトン **2e** ( $R^1 = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ )を用いることにした。トシルヒドラゾン **1a-e**の合成方法を以下に示した。

(1) ベンゾフェノントシルヒドラゾン **1a**の合成

100 mLのナス型フラスコにベンゾフェノン **2a** (5.41 g, 30.0 mmol) とメタノール(50 mL)を入れ、ベンゾフェノン **2a**が溶けたのを確認した後、*p*-トルエンスルホニルヒドラジド(6.17 g, 31.5 mmol)を加え、反応容器全体をアルミホイルで包み室温で攪拌した。反応の進行は薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) で追跡し、210時間後に原料が完全に消失したところで反応を終了した。反応溶液を氷冷し、析出した結晶を吸引濾過してから冷メタノール(10 mL)で洗浄した。得られた粗結晶(10.1 g)をメタノール(700 mL)で再結晶して、ベンゾフェノントシルヒドラゾン **1a**の無色プリズム状結晶(9.60 g, 収率91%, 融点189.5 ~ 190° C)を得た。

(2) *p*-メトキシアセトフェノントシルヒドラゾン **1b**の合成

100 mLのナス型フラスコに*p*-メトキシアセトフェノン **2b** (4.51 g, 30.0 mmol) とメタノール(50 mL)を入れ、*p*-メトキシアセトフェノン **2b**が溶けたのを確認した後、*p*-トルエンスルホニルヒドラジド(6.17 g, 31.5 mmol)を加え、反応容器全体をアルミホイルで包み室温で攪拌した。反応の進行は薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) で追跡し、96時間後に原料が完全に消失したところで反応を終了した。反応溶液を氷冷し、析出した結晶を吸引濾過してから冷メタノール(10 mL)で洗浄した。得られた粗結晶(9.31 g)をメタノール(400 mL)で再結晶して、*p*-メトキシアセトフェノントシルヒドラゾン **1b**の無色プリズム状結晶(8.78 g, 収率92%, 融点180 ~ 181°C)を得た。

(3) *p*-ニトロアセトフェノントシルヒドラゾン **1c**の合成

100 mLのナス型フラスコに*p*-ニトロアセトフェノン **2c** (1.65 g, 10.0 mmol) とメタノール(50 mL)を入れ、*p*-ニトロアセトフェノン **2c**が溶けたのを確認した後、*p*-トルエンスルホニルヒドラジド(2.05 g, 11.0 mmol)を加え、反応容器全体をアルミホイルで包み室温で攪拌した。反応の進行は薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) で追跡し、23時間後に原料が完全に消失したところで反応を終了した。反応溶液を氷冷し、析出した結晶を吸引濾過してから冷メタノール(10 mL)で洗浄した。得られた粗結晶(3.16 g)をメタノール(170 mL)で再結晶して、*p*-ニトロアセトフェノントシルヒドラゾン **1c**の黄色プリズム状結晶(2.53 g, 収率76%, 融点203 ~ 204° C)を得た。

(4) *p*-クロロベンズアルデヒドトシルヒドラゾン **1d**の合成

100 mLのナス型フラスコに*p*-クロロベンズアルデヒド **2d** (2.18 g, 20.0 mmol) とメタノール(50 mL)を入れ、*p*-クロロベンズアルデヒド **2d**が溶けたのを確認した後、*p*-トルエンスルホニルヒドラジド(4.12 g, 21.0 mmol)を加え、反応容器全体をアルミホイルで包み室温で攪拌した。反応の進行は薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) で追跡し、40時間後に原料が完全に消失したところで反応を終了した。反応溶液を氷冷し、析出した結晶を吸引濾過してから冷メタノール(10 mL)で洗浄した。得られた粗結晶(5.90 g)をメタノール(35 mL)で再結晶して、*p*-クロロベンズアルデヒドトシルヒドラゾン **1d**の無色プリズム状結晶(4.53 g, 収率73%, 融点154 ~ 155° C)を得た。

(5) 2-ペンタデカノントシルヒドラゾン **1e**の合成

100 mLのナス型フラスコに2-ペンタデカノン **2e** (4.53 g, 20.0 mmol) とメタノール(70 mL)を入れ、2-ペンタデカノン **2e**が溶けたのを確認した後、*p*-トルエンスルホニルヒドラジド(4.12 g, 21.0 mmol)を加え、反応容器全体をアルミホイルで包み室温で攪拌した。反応の進行は薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) で追跡し、24時間後に原料が完全に消失したところで反応を終了した。反応溶液を氷冷し、析出した結晶を吸引濾過してから冷メタノール(10 mL)で洗浄した。得られた粗結晶(7.34 g)をメタノール(15 mL)で再結晶して、2-ペンタデカノントシルヒドラゾン **1e**の無色プリズム状結晶(5.98 g, 収率76%, 融点86 ~ 87°C)を得た。

### 3-2 光化学反応

光化学反応実験は10月上旬から中旬の太陽光を光源にして行った。外気温20度前後の条件下で、反応容器(光照射管)として使用した共栓付試験管(長さ180 mm, 外径16 mm)は太陽光照射のもとで25 ~ 30度程度まで温度が上昇したが、ガラス栓が吹き飛ぶとか試験管が割れるなどの問題は発生しなかった。以下に

トシルヒドラゾン **1a-e** の光脱保護反応に関する一般的な実験方法を示した。

(1) 電子移動光酸化反応による脱保護反応の経時変化: トシルヒドラゾン **1a** のピリリウム塩光増感酸化反応 (Table 1)

光照射管 (市販の共栓付試験管: 長さ 180 mm, 外径 16 mm) にトシルヒドラゾン **1a** (35.2 mg, 0.10 mmol) とピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) (6.2 mg, 0.015 mmol) を量りとり, アセトニトリル (10 ml) を加えた (図 1-①)。この溶液を超音波洗浄器で 5 分間脱気し, 酸素を 5 分間吹き込んだ後, ガラス共栓で蓋をしてパラフィルムで共栓が抜けないよう固定した (図 1-②)。同様な条件の溶液を全部で 8 本用意し, アルミホイルを敷いたトレイに並べて太陽光が十分に当たる屋上に設置した (図 1-③)。光照射管として利用した共栓付試験管はパイレックス製で 290 nm 以下の紫外線は透過しない。また, ピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) は 400 nm 付近に  $\pi-\pi^*$  に基づく吸収極大を持つため, トシルヒドラゾン類 **1a-e** に比べて試験管を透過した  $\lambda > 290$  nm 以上の長波長光を吸収する。Table 1 に示した照射時間で試験管を順番に取り込み, ピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) の分解によって生ずる微量の HClO<sub>4</sub> を中和するために 1,4-ジアザビスクロ [2.2.2] オクタン (11.2 mg, 0.01 mmol) を加えた (図 1-④)。溶媒を留去し, 得られた粗生成物を真空ポンプで 20 分間乾燥した後, 内部標準としてトリフェニルメタン (9.9 mg, 0.04 mmol) を加え, 重クロロホルムでサンプルを調整して <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定した。トシルヒドラゾン **1a** (7.86 ppm(d), 2H) およびベンゾフェノン **2a** (7.81 ppm(d), 2H), そしてトリフェニルメタン (5.54 ppm(s), 1H) の各ピークの積分値を比較定量することによって **1a** および **2a** の収率を決定した。

(2) 種々のトシルヒドラゾン誘導体 **1a-e** のピリリウム塩光増感酸化反応による脱保護 (Table 2)

光照射管 (市販の共栓付試験管: 長さ 180 mm, 外径 16 mm) にトシルヒドラゾン **1** (0.10 mmol) とピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) (6.2 mg, 0.015 mmol) を量りとり, アセトニトリル (10 ml) を加えた (図 1-①)。この溶液を超音波洗浄器で 5 分間脱気し, 酸素を 5 分間吹き込んだ後, ガラス共栓で蓋をしてパラフィルムで共栓が抜けないよう固定した (図 1-②)。アルミホイルを敷いたトレイに並べて太陽光が十分に当たる屋上に設置した (図 1-③)。1 ~ 2 時間の太陽光照射後にチェック用薄層クロマトグラフィー (シリカゲルアルミニウムシート: メルク 60GF254, 展開溶媒: ジクロロメタン) でトシルヒドラゾン **1** がすべて反応したことを確認し (図 2), 溶媒を留去した。得られた粗生成物を真空ポンプで乾燥した後, 内部標準としてトリフェニルメタン (9.9 mg, 0.04 mmol) を加え, 重クロロホルムでサンプルを調整して <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定した。カルボニル化合物 **2** の特徴的なピークとトリフェニルメタンのピーク (5.54 ppm(s), 1H) の積分値を比較定量することによってカルボニル化合物 **2** の収率を決定した。その後, 反応粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル: メルク 60GF254, 展開溶媒: ジクロロメタン) で分離して対応するカルボニル化合物 **2** を単離した (図 3)。カルボニル化合物 **2** は重量測定により単離収率を算出し, 化合物の同定は <sup>1</sup>H NMR スペクトルと赤外吸収スペクトルを測定し, 市販品のスペクトルとの比較により行った。以下にトシルヒドラゾン **1a-e** の電子移動光酸化反応による脱保護反応の詳細を示した。

(2-1) ベンゾフェノントシルヒドラゾン **1a** のピリリウム塩光増感酸化反応による脱保護

光照射管 (市販の共栓付試験管: 長さ 180 mm, 外径 16 mm) にトシルヒドラゾン **1a** (35.2 mg, 0.10 mmol) とピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) (6.2 mg, 0.015 mmol) を量りとり, アセトニトリル (10 ml) を加えた (図 1-①)。この溶液を超音波洗浄器で 5 分間脱気し, 酸素を 5 分間吹き込んだ後, ガラス共栓で蓋をしてパラフィルムで共栓が抜けないよう固定した (図 1-②)。アルミホイルを敷いたトレイに並べて太陽光が十分に当たる屋上に設置した (図 1-③)。光照射を開始してから 1 時間後に光照射管を取り込み, 1,4-ジアザビスクロ [2.2.2] オクタン (11.2 mg, 0.01 mmol) を加えた (図 1-④)。溶媒を留去し, 得られた粗生成物を真空ポンプで 20 分間乾燥した後, 内部標準としてトリフェニルメタン (9.9 mg, 0.04 mmol) を加え, 重クロロホルムでサンプルを調整して <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定した。ベンゾフェノン **2a** (7.81 ppm(d), 2H) とトリフェニルメタン (5.54 ppm(s), 1H) の各ピークの積分値を比較定量することによってベンゾフェノン **2a** の収率を決定した (80%)。その後, 反応粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル: メルク 60GF254, 展開溶媒: ジクロロメタン) で分離してベンゾフェノン **2a** を R<sub>f</sub> = 0.80-0.90 の成分として単離した (14.1 mg, 77%, 図 3-①)。

(2-2) *p*-メトキシアセトフェノントシルヒドラゾン **1b** のピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) 光増感酸化反応によ



## る脱保護

光照射管 (市販の共栓付試験管: 長さ 180 mm, 外径 16 mm) に *p*-メトキシアセトフェノントシルヒドラゾン **1b** (31.9 mg, 0.10 mmol) とピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) (6.2 mg, 0.015 mmol) を量りとり, アセトニトリル (10 ml) を加えた (図 1-①)。この溶液を超音波洗浄器で 5 分間脱気し, 酸素を 5 分間吹き込んだ後, ガラス共栓で蓋をしてパラフィルムで共栓が抜けないう固定した (図 1-②)。アルミホイルを敷いたトレイに並べて太陽光が十分に当たる屋上に設置した (図 1-③)。光照射を開始してから 1 時間後に光照射管を取り込み, 1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (11.2 mg, 0.01 mmol) を加えた (図 1-④)。溶媒を留去し, 得られた粗生成物を真空ポンプで 5 分間乾燥した後, 内部標準としてトリフェニルメタン (9.9 mg, 0.04 mmol) を加え, 重クロロホルムでサンプルを調整して <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定した。*p*-メトキシアセトフェノン **2b** (2.56 ppm(s), 3H) とトリフェニルメタン (5.54 ppm(s), 1H) の各ピークの積分値を比較定量することによって *p*-メトキシアセトフェノン **2b** の収率を決定した (65%)。その後, 反応粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル: メルク 60GF254, 展開溶媒: ジクロロメタン) で分離して *p*-メトキシアセトフェノン **2b** を R<sub>f</sub> = 0.50-0.70 の成分として単離した (9.0 mg, 60%, 図 3-②)。

(2-3) *p*-ニトロアセトフェノントシルヒドラゾン **1c** のピリリウム塩光増感酸化反応による脱保護

光照射管 (市販の共栓付試験管: 長さ 180 mm, 外径 16 mm) に *p*-ニトロアセトフェノントシルヒドラゾン **1b** (33.4 mg, 0.10 mmol) とピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) (6.2 mg, 0.015 mmol) を量りとり, アセトニトリル (10 ml) を加えた (図 1-①)。この溶液を超音波洗浄器で 5 分間脱気し, 酸素を 5 分間吹き込んだ後, ガラス共栓で蓋をしてパラフィルムで共栓が抜けないう固定した (図 1-②)。アルミホイルを敷いたトレイに並べて太陽光が十分に当たる屋上に設置した (図 1-③)。光照射を開始してから 2 時間後に光照射管を取り込み, 1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (11.2 mg, 0.01 mmol) を加えた (図 1-④)。溶媒を留去し, 得られた粗生成物を真空ポンプで 5 分間乾燥した後, 内部標準としてトリフェニルメタン (9.9 mg, 0.04 mmol) を加え, 重クロロホルムでサンプルを調整して <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定した。*p*-ニトロアセトフェノン **2c** (2.69 ppm(s), 3H) とトリフェニルメタン (5.54 ppm(s), 1H) の各ピークの積分値を比較定量することによって *p*-ニトロアセトフェノン **2c** の収率を決定した (90%)。その後, 反応粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル: メルク 60GF254, 展開溶媒: ジクロロメタン) で分離して *p*-メトキシアセトフェノン **2c** を R<sub>f</sub> = 0.70-0.80 の成分として単離した (11.7 mg, 71%, 図 3-③)。

(2-4) *p*-クロロベンズアルデヒドトシルヒドラゾン **1d** のピリリウム塩光増感酸化反応による脱保護

光照射管 (市販の共栓付試験管: 長さ 180 mm, 外径 16 mm) に *p*-クロロベンズアルデヒドトシルヒドラゾン **1d** (30.9 mg, 0.10 mmol) とピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) (6.2 mg, 0.015 mmol) を量りとり, アセトニトリル (10 ml) を加えた (図 1-①)。この溶液を超音波洗浄器で 5 分間脱気し, 酸素を 5 分間吹き込んだ後, ガラス共栓で蓋をしてパラフィルムで共栓が抜けないう固定した (図 1-②)。アルミホイルを敷いたトレイに並べて太陽光が十分に当たる屋上に設置した (図 1-③)。光照射を開始してから 1 時間後に光照射管を取り込み, 1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (11.2 mg, 0.01 mmol) を加えた (図 1-④)。溶媒を留去し, 得られた粗生成物を真空ポンプで 1 分間乾燥した後, 内部標準としてトリフェニルメタン (9.9 mg, 0.04 mmol) を加え, 重クロロホルムでサンプルを調整して <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定した。*p*-クロロベンズアルデヒド **2d** (9.99 ppm(s), 1H) とトリフェニルメタン (5.54 ppm(s), 1H) の各ピークの積分値を比較定量することによって *p*-クロロベンズアルデヒド **2d** の収率を決定した (43%)。その後, 反応粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル: メルク 60GF254, 展開溶媒: ジクロロメタン) で分離して *p*-クロロベンズアルデヒド **2d** を R<sub>f</sub> = 0.80-0.90 の成分として単離した (5.8 mg, 41%, 図 3-④)。

(2-5) 2-ペンタデカノントシルヒドラゾン **1e** のピリリウム塩光増感酸化反応による脱保護

光照射管 (市販の共栓付試験管: 長さ 180 mm, 外径 16 mm) に 2-ペンタデカノントシルヒドラゾン **1e** (39.5 mg, 0.10 mmol) とピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) (6.2 mg, 0.015 mmol) を量りとり, アセトニトリル (10 ml) を加えた (図 1-①)。この溶液を超音波洗浄器で 5 分間脱気し, 酸素を 5 分間吹き込んだ後, ガラス共栓で蓋をしてパラフィルムで共栓が抜けないう固定した (図 1-②)。アルミホイルを敷いたトレイに並べて太陽光が十分に当たる屋上に設置した (図 1-③)。光照射を開始してから 1 時間後に光照射管を取り込み, 1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (11.2 mg, 0.01 mmol) を加えた (図 1-④)。溶媒を留去し, 得られた粗

生成物を真空ポンプで5分間乾燥した後、内部標準としてトリフェニルメタン (9.9 mg, 0.04 mmol) を加え、重クロロホルムでサンプルを調整して<sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定した。2-ペンタデカノン **2e** (0.94 ppm(t), 3H) とトリフェニルメタン (5.54 ppm(s), 1H) の各ピークの積分値を比較定量することによって2-ペンタデカノン **2e** の収率を決定した(90%)。その後、反応粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル: メルク 60GF254, 展開溶媒: ジクロロメタン) で分離して2-ペンタデカノン **2e** を  $R_f = 0.70-0.85$  の成分として単離した (15.8 mg, 70%, 図3-⑤)。2-ペンタデカノン **2e** は薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) 上でUVランプの紫外線 (254 nm) を吸収しないので薄層クロマトグラフィー上に広がった**2e**の位置を特定するのは困難である。そのため学生実験用の教材として扱う場合はNMR定量までなら問題ないが、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) を利用する単離精製にはやや不向きである。

#### 4. 光脱保護反応の教材化

##### (1) トシルヒドラゾン類の合成について

本研究では、Table 2に示すような種々のトシルヒドラゾン **1a-e** を合成した。トシルヒドラゾンの状態では**1a-e**のいずれも取り扱い上まったく支障はないが、脱保護によって生成するカルボニル化合物**2**で揮発性が高いものや、アルデヒドのように実験条件下で更なる酸化を受けてカルボン酸まで変化するものは、カルボニル化合物**2**の収率低下に繋がるので好ましくない。これらを考慮すると、芳香族ケトン **2a** ( $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ ) あるいはアセトフェノン誘導体 **2c** ( $R^1 = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ) のいずれかを用いてトシルヒドラゾン **1a** あるいは**1c**を合成するのが最適である。ヒドラゾン類がカルボニル化合物の保護基であることを教育する目的であれば、カルボニル化合物**2a**, **2c**からトシルヒドラゾン **1a**, **1c**の合成を学生に行わせるのが好都合であるが、それを省略したいのであれば、教員が事前にトシルヒドラゾン **1a**, **1c**を合成しておくことも可能である。トシルヒドラゾン **1a**, **1c**の合成については、「実験の部3-1(1), 3-1(3)」を参考にしてもらいたい。学生をグループ分けしてそれぞれ異なるトシルヒドラゾン誘導体**1**について実験を行うというやり方もある。NMRによる定量実験や分取用薄層クロマトグラフィーによる単離実験、単離したカルボニル化合物のNMR測定やIR測定など、それぞれ違った結果が得られるので学生の探究心をさらに喚起できる。

##### (2) 光化学反応について

光化学反応で最も問題になるのは天気である。太陽光を光源にするので晴天の日に限られるが、最長でも2時間程度の太陽光照射で脱保護反応が完結するので、4月～9月の9時～14時頃に光照射できれば問題はない。実際、著者らはもっと条件の悪い10月の上旬にこの光化学実験を検討したが、Table 1, 2に示すような良好な結果が得られた。光を照射する場所は屋上に限らず、太陽光が当てられればどこでも良い (図1)。光照射管は市販の共栓付試験管が利用できるもので、特別に光化学反応に専用のガラス器具を購入する必要はない。溶媒はアセトニトリルでなくてもジクロロメタンでも良いが、ジクロロメタンを溶媒にすると光反応が進行するにつれて不溶物が析出してくる。光反応に使用するトシルヒドラゾン **1a** あるいは**1c**は0.10mol程度が適量である。これ以上にすると、定量実験に使用するトリフェニルメタンや重クロロホルムの必要量が増加し、単離実験での分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル, 20 cm x 20 cm) の枚数も1枚から2枚に増やす必要が生じる (図3)。光照射を行う際にはアルミホイルを敷いたトレイに試験管を並べるのが好都合である。試験管立てに直立させるよりも光の当たり方が圧倒的に良い。光化学反応実験の詳細については、「実験の部3-2」を参考にしてもらいたい。

##### (3) 光反応終了後の反応溶液の処理とその後の実験展開について

光照射終了後は、チェック用薄層クロマトグラフィー (シリカゲルアルミウムシート: メルク 60GF254, 展開溶媒: ジクロロメタン) でトシルヒドラゾン **1a** (あるいは**1c**) が完全に消費していることを確認するが、このときは必ず反応に使用したものと同一トシルヒドラゾン **1a** (あるいは**1c**) と反応後の溶液をスポットしてジクロロメタンで展開して、反応後にケトン **2a** (あるいは**1c**) が生成していることを確認する (図2)。この作業は後にケトン **2a** (あるいは**1c**) を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル: 20 cm x 20 cm) を使って分離する際の予備情報となる (図3-①, 図3-③)。その後、エバポレーターで反応溶液から溶媒を留去し、真空ポンプで溶媒を完全に除去する。得られた粗生成物に内部標準物質としてトリフェニルメタン (9.9mg,

0.04 mmol) を添加して<sup>1</sup>H NMRを測定する。NMRスペクトルの測定やスペクトル解析による定量実験なども学生実験の教材として好都合である。その後、粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル: 20 cm x 20 cm, 1枚) を用いてジクロロメタン溶媒で分離精製し、ケトン **2a** (あるいは**1c**) を単離する (図3-①, 図3-③)。単離した純粋なケトン **2a** (あるいは**1c**) は<sup>1</sup>H NMRやIRスペクトルを測定し、出発物であるトシルヒドラゾン **1a** (あるいは**1c**) および市販のケトン **2a** (あるいは**1c**) のスペクトルと比較する (図4, 図5)。光反応生成物の処理の詳細については、「実験の部3-2」を参考にしてもらいたい。

#### (4) まとめ

上記の(1)-(3)で示したように、本研究の内容は、トシルヒドラゾンの合成から始まって、トシルヒドラゾンの光脱保護反応、反応生成物中のカルボニル化合物のNMR定量、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル: 20 cm x 20 cm) によるカルボニル化合物の分離精製、カルボニル化合物やトシルヒドラゾンのNMRおよびIRスペクトル測定と解析など、一連の総合的な実験として教材化することが可能である。

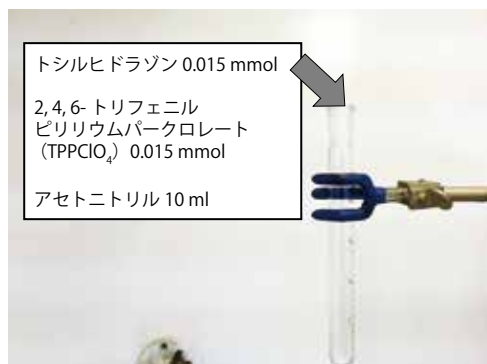
## 5. おわりに

ヒドラゾン類は、チオアセタールやアセタール類と同様にアルデヒドやケトンの保護基として合成反応上重要な化合物である。その脱保護に関しては冒頭でも述べたように、①遷移金属化合物を使用した酸化的脱保護反応や還元的脱保護反応、②非金属酸化剤を用いた脱保護反応、③電気分解による脱保護反応、④オゾン酸化による脱保護反応、⑤一重項酸素酸化による脱保護反応など多数の研究例が報告されている。しかしながら、光化学反応を積極的に活用して脱保護反応を達成した研究例は、⑤および本研究の電子移動光酸素化反応による方法のみである。また、⑤は、本研究で提案している電子移動光酸素化反応とはまったく異なる機構で反応が進行するものである。さらに、カルボニル基の酸素源も①～③は水や過酸化水素、④はオゾン、⑤は一重項酸素であり、本研究の三重項酸素とは異なるものである。我々の開発したトシルヒドラゾン類の光脱保護反応は、触媒量 (15% 程度) のピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) と無尽蔵にある酸素以外は化学薬品を使用しないため、資源の有効利用、人体や自然環境への負荷低減という側面からも有用な反応である。前研究では、実験室的に均一な条件下での研究を遂行するため、キセノンランプという一般の化学者には特殊で高価な装置を用いてトシルヒドラゾン類の光脱保護反応を提案したが、本研究では、ピリリウム塩 (TPPClO<sub>4</sub>) が可視光領域に光吸収を有する特長を大いに活用して、太陽光を利用するグリーンな光脱保護反応が可能であることを示すとともに、これがスペクトル測定などの機器分析実験を含んだ総合的な学生実験教材として活用できることを提案した。

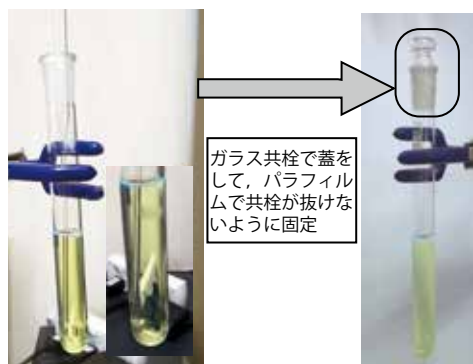
## 参考文献

- [1] (a) M. Kamata, J. Hagiwara, T. Hokari, C. Suzuki, R. Fujino, S. Kobayashi, H-S Kim, Y. Wataya, *Research on Chemical Intermediate*, 39, 127-137, **2013**. (b) M. Kamata, M. Ohta, K. Komatsu, H.-S. Kim, and Y. Wataya, *Tetrahedron Letters*, 43, 2063-2067, **2002**. (c) “光化学反応実験の教材化: 環状チオアセタールの光脱保護反応”, 鎌田正喜, 加藤光昭, 永井哲, 長谷川英悦, 新潟大学教育学部研究紀要, 自然科学編, Vol.38, No.1, pp7-12, **1999**. (d) “電子移動型増感剤を用いるヒドラゾン類の光酸素化反応”, 宇津木麻紀, 新潟大学教育学部卒業論文, pp1-105, **1993**. (e) “ピリリウム塩増感電子移動光酸素化反応を利用するトシルヒドラゾン類の脱保護反応の開発”, 鎌田正喜, 宇津木麻紀, 早川 潤, 新潟大学教育学部研究紀要, 自然科学編, Vol.8, No.2, pp123-135, **2015**.
- [2] M. Kamata, Y. Kato, E. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, 32, 4349, **1991**; M. Kamata, Y. Murakami, Y. Tamagawa, M. Kato, *Tetrahedron*, 50, 12821, **1994**.
- [3] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*: Wiley: New York, **1991**.
- [4] フィーザー/ウィリアムソン有機化学実験, 後藤俊夫訳, 丸善.
- [5] (a) G. A. Olah, J. Welch, G. K. S. Prakash, T. L. Ho, *Synthesis*, 808, **1976**. (b) G. A. Olah, J. Welch, *Synthesis*, 809, **1976**. (c) G. A. Olah, J. Welch, T. L. Ho, *J. Am. Chem. Soc.*, 21, 6717, **1976**. (d) E. J. Corey, S. Knapp, *Tetrahedron Lett.*, 4667, **1976**. (e) G. A. Olah, J. Welch, M. Henninger, *Synthesis*, 308, **1977**. (f) J. R. Malony,

- R. E. Lyle, *Synthesis*, 212, **1978**. (g) G. A. Olah, J. Welch, *J. Am. Chem. Soc.*, 17, 5396, **1978**. (h) J. Drabowicz, *Synthesis*, 125, **1980**. (i) G. A. Olah, M. Arvanaghi, G. K. S. Prakash, *Synthesis*, 202, **1980**. (j) J. E. McMurry, M. Silvestri, *J. Org. Chem.*, 40, 1502, **1975**. (k) T. L. Ho, C. M. Wong, *J. Org. Chem.*, 39, 3453, **1974**.
- [6] (a) G. A. Olah, J. Welch, T. L. Ho, *Synthesis*, 610, **1976**. (b) D. H. Barton, D. J. Lester, S. V. Ley, *J. C. S. Perkin I*, 1212, **1980**. (c) T. L. Ho, G. A. Olah, *Synthesis*, 610, **1976**. (d) Y. H. Kim, H. K. Lee, H. S. Chang, *Tetrahedron Lett.*, 28, 4285, **1987**. (e) M. Duraisamy, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.*, 49, 3410, **1984**. (f) G. Rosini, *J. Org. Chem.*, 39, 3502, **1974**. (g) J. Jiricny, D. M. Orere, C. B. Reere, *Synthesis*, 919, **1978**. (h) G. A. Olah, J. Welch, Y. D. Vankar, G. K. S. Prakash, T. L. Ho, *Synthesis*, 113, **1979**. (i) L. Caglioti, F. Gasparrini, *Synthesis*, 207, **1979**. (j) A. Kamal, M. V. Rao, H. M. Meshram, *Tetrahedron Lett.*, 32, 2657, **1991**. (k) P. Kumar, V. R. Hegde, B. Pandey, T. Ravindranathan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1553, **1993**.
- [7] E. C. Lin, M. R. V. D. Mark, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1176, **1982**.
- [8] R. E. Erickson, P. J. Andrulis, Jr., J. C. Collins, M. L. Iungle, G. D. Mercer, *J. Org. Chem.*, 34, 2961, **1969**.
- [9] E. Friedrich, W. Lutz, H. Eichenauere, D. Enders, *Synthesis*, 893, **1977**.



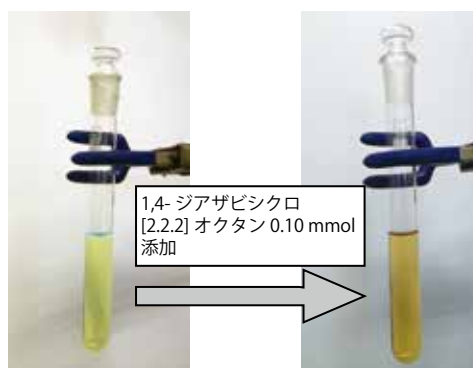
① トシルヒドラゾン 0.10 mmol と 2,4,6-トリフェニルピリリウムパークロレート (TPPClO<sub>4</sub>) 0.015 mmol (光増感剤), アセトニトリル 10 ml (溶媒) を共栓付試験管に加えた。



② 超音波洗浄器で溶液を 5 分間脱気した後、溶液中に酸素のバブリングを 5 分間行い、ガラス共栓で蓋をしてパラフィルムで共栓が抜けないように固定した。



③ アルミホイルで包んだトレイ上に、溶液の入った共栓付試験管を並べて太陽光の照射を行った。



④ 太陽光の照射が終わった後、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン 0.10 mmol を加えることで、ピリリウム塩の光増感剤としての機能を停止した。

図 1. 試薬の調整 (太陽光照射迄)

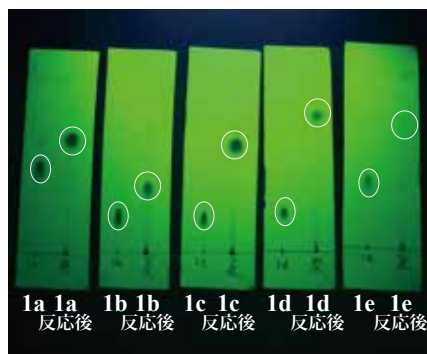
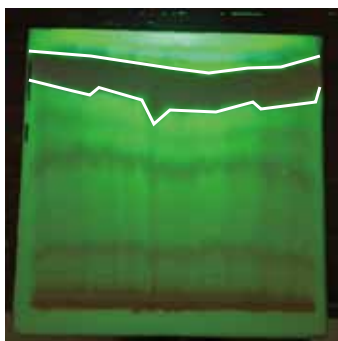
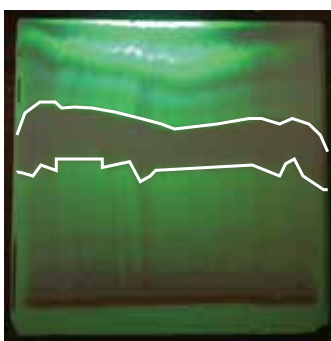


図 2. トシルヒドラゾン **1a-e** の太陽光による光脱保護反応: 薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) による反応の追跡

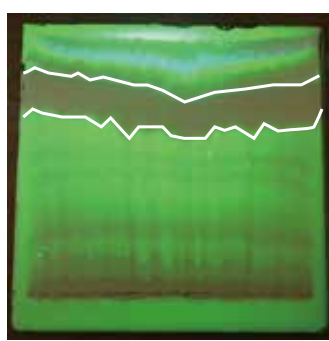
① **1a** の光脱保護反応: **2a** の単離



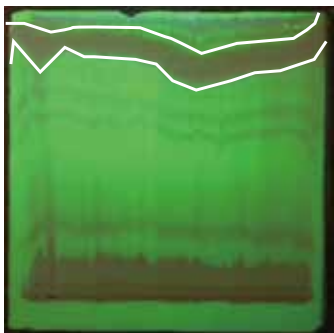
② **1b** の光脱保護反応: **2b** の単離



③ **1c** の光脱保護反応: **2c** の単離



④ **1d** の光脱保護反応: **2d** の単離



⑤ **1e** の光脱保護反応: **2e** の単離

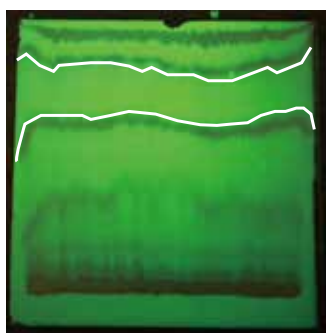
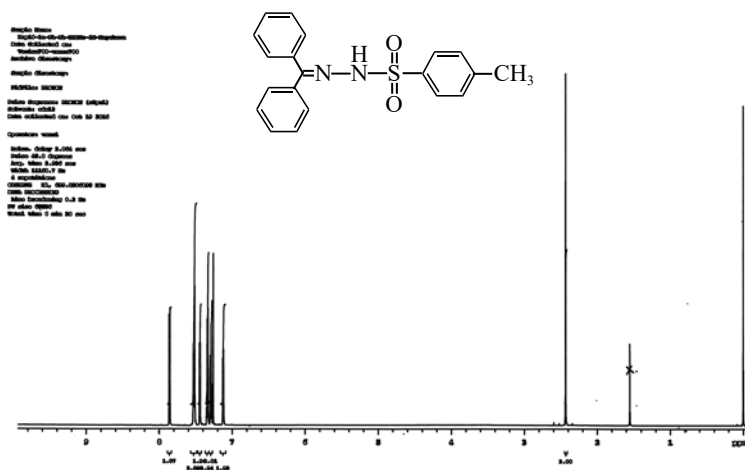


図 3. トシルヒドラゾン **1a-e** の太陽光による光脱保護反応: 薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) によるカルボニル化合物の単離

① トシルヒドラゾン **1a** の  $^1\text{H}$  NMR スペクトル



② ベンゾフェノン **2a** の  $^1\text{H}$  NMR スペクトル

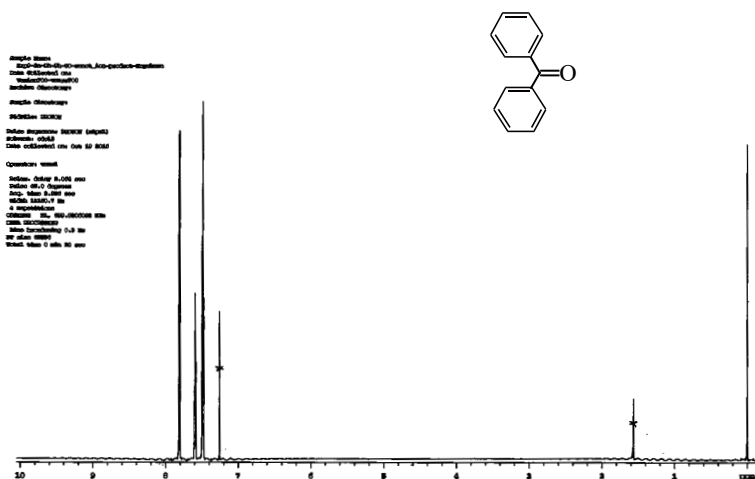


図 4 トシルヒドラゾン **1a** とベンゾフェノン **2a** の  $^1\text{H}$  NMR スペクトル (700 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ )

