

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	マイクロ電解反応器を利用する有機電解合成システムの開発
Title(English)	
著者(和文)	柏木恒雄
Author(English)	tsuneo kashiwagi
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9304号, 授与年月日:2013年9月25日, 学位の種別:課程博士, 審査員:跡部 真人,大坂 武男,北村 房男,富田 育義,稲木 信介,淵上 壽雄
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9304号, Conferred date:2013/9/25, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

平成25年度博士論文

マイクロ電解反応器を利用する有機電解合成システムの開発



物質電子化学専攻 跡部研究室

10D53200 柏木 恒雄

## 目次

### 第 1 章 序論

1.1. 緒言 .....	2
1.2. 有機電解反応 .....	2
1.3. マイクロ反応器 .....	3
1.4. 本論文の概要 .....	5
参考文献 .....	9

### 第 2 章 BDD 陽極上でのフェノールとアレーンの C,C クロスカップリング反応

2.1. 緒言 .....	11
2.2. 実験 .....	16
2.2.1. 装置 .....	16
2.2.2. 試薬 .....	16
2.2.3. 定量用サンプルの合成 .....	16
2.2.4. マイクロ電解反応器の作成 .....	16
2.2.5. マイクロ電解反応器によるマクロ電解 .....	17
2.3. 結果と考察 .....	18
2.3.1. 通電量の検討 .....	18
2.3.2. 電極間距離の検討 .....	21
2.3.3. 基質濃度の検討 .....	22
2.4. 結言 .....	24
参考文献 .....	25

### 第3章 酸性溶媒中でのフェノールとアレーンの C,C クロスカップリング反応

3.1. 緒言 .....	28
3.2. 実験 .....	31
3.2.1. 装置 .....	31
3.2.2. 試薬 .....	31
3.2.3. 定量用サンプルの合成 .....	31
3.2.4. マイクロ電解反応器の作成 .....	31
3.2.5. マイクロ電解反応器によるマクロ電解 .....	32
3.3. 結果と考察 .....	33
3.3.1. 中性および塩基性メタノール中での反応 .....	33
3.3.2. 酸性メタノール中での反応 .....	37
3.3.3. 酸性溶媒中での反応 .....	40
3.3.4. 酸性溶媒中の反応におけるメタノール添加効果 .....	42
3.4. 結言 .....	46
参考文献 .....	47

### 第4章 連続的レドックス反応による ジアリールエーテル誘導体の合成

4.1. 緒言 .....	49
4.2. 実験 .....	55
4.2.1. 装置 .....	55
4.2.2. 試薬 .....	55

4.2.3.	定量用サンプルの合成.....	56
4.2.4.	マイクロ電解反応器の作成.....	56
4.2.5.	マイクロ電解反応器によるマクロ電解.....	57
4.2.6.	バッチ型反応器によるマクロ電解.....	57
4.2.7.	電気化学測定.....	57
4.3.	結果と考察.....	59
4.3.1.	電極材料の検討.....	59
4.3.2.	反応に及ぼす電流密度と流速の効果.....	61
4.3.3.	反応に及ぼす流速と通電量の効果.....	63
4.3.4.	バッチ型反応器との比較.....	64
4.4.	結言.....	65
	参考文献.....	66

## 第5章 *o*-ベンゾキノンの発生を經由する 多段階反応システム

5.1.	緒言.....	69
5.2.	実験.....	77
5.2.1.	装置.....	77
5.2.2.	試薬.....	78
5.2.3.	定量用サンプルの合成.....	78
	4-(4-Isopropyl-phenylsulfanyl)-benzene-1,2-diol の合成.....	78
	4-(4-nitro-phenylsulfanyl)-benzene-1,2-diol の合成.....	79
	4-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-benzene-1,2-diol の合成.....	80
5.2.4.	マイクロ電解反応器の作成.....	81

5.2.5. マイクロ電解反応器によるマクロ電解 .....	82
5.2.6. バッチ型反応器によるマクロ電解 .....	82
5.2.7. 電気化学測定 .....	82
5.3. 結果と考察 .....	84
5.3.1. マイクロ電解反応器を用いたマクロ電解 .....	84
5.3.2. 電極材料の影響 .....	88
5.3.3. 基質濃度の影響 .....	90
5.3.4. 流速の影響 .....	92
5.3.5. 電流密度影響 .....	93
5.3.6. 求核剤の影響 .....	95
5.4. 結言 .....	98
参考文献 .....	99
発表論文 .....	105
学会発表 .....	106
謝辞 .....	108

# 第 1 章

## 序論

## 1.1. 緒言

現代社会を支える科学技術において、化学の占める重要性は論を待たない。とりわけ、有機合成化学は生物活性物質や機能性材料などの合成を通じ医学・薬学・材料科学等の広範な分野に大きく貢献してきた。現代の発達した有機合成化学の技術は、時間とコストと環境負荷を度外視すれば、望む殆ど全ての有機化合物の合成すら可能にする。その一方で、今日の有機合成化学に対する要求は厳しさを増している。即ち、より簡便で安価に、迅速かつ環境に負荷を与えずに望みの化合物を得る方法論の開発が求められている。このような状況に対応すべく化学者は日夜努力を重ねているが、社会の要求の全てを満たせるような方法論の開発は当然容易ではない。しかしながら、理想的な有機合成反応を達成できる可能性を持った方法論が提案されてきている事も事実である。とりわけ「有機電解合成」と「マイクロ反応器」の有機合成反応における潜在的な有用性の高さは注目に値する。

## 1.2. 有機電解反応

電解反応は電極を介して基質との電子の授受を行うことから、酸化還元剤を用いる必要がなく原理的にクリーンな反応であると言える。有機電解反応においては、基質を単純に酸化還元するのみならず、発生した活性種を用いて、求核反応、求電子反応、ラジカル反応等の多彩な反応を行うことができ、これまでに膨大な数の反応が報告されてきた<sup>1</sup>。従って、既存の有機合成プロセスを電解反応に置き換えることができれば、コスト、環境面で非常に有利である。一方で、有機電解合成は通常の有機合成には無い多数の利点を有しているものの、未だに解決すべき問題や取り組むべき反応が残されている。有機電解合成の有用性をさらに引き出し、既存の有機合成に勝るとも劣らないレベルにまで引き

上げるには、新しい概念や方法論を導入する必要がある。

### 1.3. マイクロ反応器

従来、化学反応は実験室レベルではフラスコを、工業レベルではさらに大きな槽型反応器、管型反応器などを用いて行われてきた。しかしながら、このような“大きな”反応器は化学反応にとっては理想的な反応場とは言い難い。すなわち、温度制御が容易ではなく特に発熱反応における反応熱の除去が難しい、不均一反応における界面の接触面積が十分ではない、溶液混合において分子の拡散に要する距離が大きいため濃度の偏りが生じやすい、等の困難が伴う。これらの問題はスケールの大きな反応器を用いる場合に顕著に表れ、しばしば化学者の頭を悩ませる。その為、上記の問題が生じにくいマイクロメートルオーダーの“小さな”反応器が理想的な反応装置として注目されている。これまでマイクロメートルオーダーの反応空間を有するデバイスが開発され、分析化学<sup>2</sup>、材料合成<sup>3</sup>、有機合成等<sup>4</sup>に利用されてきた。特に合成に利用されるこのようなデバイスをマイクロ反応器やマイクロリアクターなどと呼び、近年その有用性が注目されている。以下にマイクロ反応器の一般的な特徴を示す。

#### a) 非常に大きな比表面積

反応器をマイクロ化することにより、体積に対する表面積や界面積の比は顕著に大きくなる。例えば、一辺が 10 cm、1 mm、10  $\mu\text{m}$  の立方体ではその比表面積はそれぞれ 60、 $6 \times 10^3$ 、 $6 \times 10^5 \text{ m}^2/\text{m}^3$  となる。同様に、マイクロ反応器の容積あたりの表面積はマクロな反応器(フラスコなど)に比べて非常に大きい。このことにより、器壁を通じて起こる熱移動は、容積あたりの器壁面積が大きいほど効率良く起こるので、マイクロ反応器中では精密温度制御が行える。ま

た、このような特長は気 - 液、液 - 液、気 - 固、固 - 液反応のような界面で起こる反応も著しく促進することが期待されている。本研究で取り扱う電解反応も典型的な固 - 液界面での反応であることから、マイクロ反応器の援用が反応を効率化することが期待される。

#### b) 精密な反応時間と反応温度制御

マイクロ反応器で反応を行う場合、通常はフロー系で行われる。そのため、シリンジポンプなどのポンプを用いて反応溶液の流量を制御しながら反応器内に導入することで、反応器内の滞在時間、つまり反応時間を精密にコントロールすることが可能となる。また、大きな比表面積を有するという特徴は熱交換速度の著しい効率化に寄与し、極めて精密な反応温度制御を可能にする。その為、従来のフラスコ中での反応において、生成物が不安定なため反応が完結するまでに系中に含まれる他の試薬（または溶媒など）により分解あるいは目的としない反応が進行する場合でも、マイクロ反応器を利用し、反応時間と温度を精密に制御することで副反応を抑制することが可能となる。

#### c) 混合に達するまでの分子拡散の距離が短い

分子拡散に要する時間は拡散距離の二乗に比例する。従って、反応容器をマイクロ化することにより分子の拡散距離を格段に短くすることができ、マクロな反応器では実現できないような高速混合が可能になる。

#### d) 容易にスケールアップすることができる

マイクロ反応器を用いてスケールアップをする場合、一つの反応器の反応条件を最適化した後に、いくつものマイクロ反応器を積層するだけで容易にスケ

ールアップが可能となる（ナンバリングアップ）。このことにより、従来のスケールアップのように化学工学的検討を必要としない。

これらの特徴を巧みに利用した研究が、この数十年の間に行われ、材料合成、有機合成等に応用されてきた。とりわけ有機合成への援用は非常に強力であり、上に示したマイクロ反応器の性質を巧みに利用した合成法が近年多数報告されている<sup>5</sup>。

#### 1.4. 本論文の概要

前項までに記してきたように、有機電解合成とマイクロ反応器はそれぞれ有機合成において大きな利点と可能性を有している。しかし両者を利用した研究例は限られているのが現状である<sup>6</sup>。従って、これら二つの技術を相乗的に利用することで、有機合成化学における新たな反応プロセスを提供出来ると考えられる。

本論文は有機電解合成とマイクロ反応器を相乗的に利用し、これまで報告されていなかった反応プロセスの開発について言及するものである。以下に本論文の概要を記し、本章を締めくくることとする。

第2章「BDD 陽極上におけるフェノールとアレーンの C,C クロスカップリング反応」ではマイクロ電解反応器を用いてヘキサフルオロ-2-プロパノール（HFIP）中、ホウ素ドーパダイヤモンド（BDD）電極上でのフェノールとアレーンの陽極 C,C クロスカップリング反応について述べた（Figure 1-1）。マイクロ電解反応器を用いることで一つの反応条件の検証にかかる時間を短縮し、電解反応の迅速な反応条件の検討が可能であることを示した。

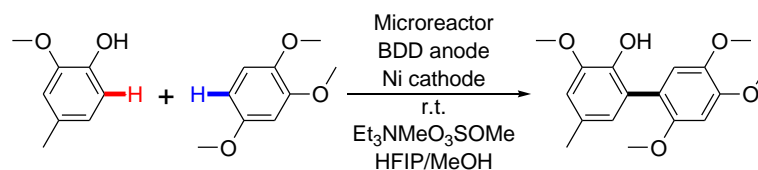


Figure 1-1. Phenol-arene cross-coupling reaction in HFIP using electrochemical microreactor.

第3章「酸性溶媒中でのフェノールとアレーンのC,Cクロスカップリング反応」では第2章の知見を元に、高価で環境負荷が高いHFIPの代替となる溶媒の探索を行った。その結果、酸性メタノール溶媒中、またはメタノールを含むギ酸や酢酸中で所望の反応が進行することを見出した (Figure 1-2)。また、反応に及ぼすメタノールの効果を電気化学測定により明らかにした。

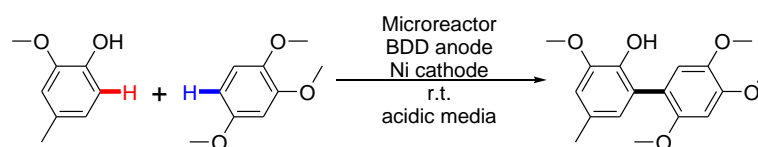


Figure 1-2. Phenol-arene cross-coupling reaction without using HFIP.

第4章「連続的レドックス反応によるジアリールエーテル誘導体の合成」では、マイクロ電解反応器の有する極めて狭い電極間距離を利用することで、基質であるジクロロフェノール誘導体の酸化カップリングとそれに続く還元反応を一挙に行い、所望のジアリールエーテル誘導体が合成できることを示した (Figure 1-3)。一方でバッチ式反応器を用いた場合ではジアリールエーテルの生成が起こらず、中間体であるジエノン-アリールエーテルのみが得られた。

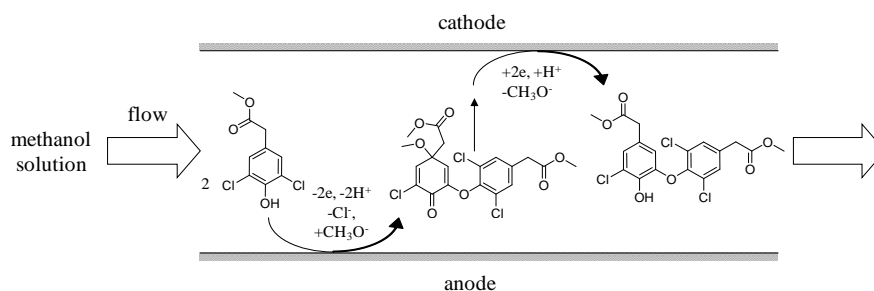


Figure 1-3. Schematic representation of electrochemical conversion of dichlorophenol using electrochemical microreactor.

第5章「*o*-ベンゾキノンの発生を経由する多段階反応システム」ではマイクロ電解反応器を用いることによって、これまで有機合成反応に用いることが難しかった短寿命な分子として知られる *o*-ベンゾキノンが容易に取り扱えることを示した (Figure 1-4)。実験には、電解反応部分でカテコールの電解酸化を行い、その下流にベンゼンチオールを導入できるようなマイクロ電解反応器を設計し採用した。実験の結果、*o*-ベンゾキノンの分解を回避して所望の反応が高い収率で進行することを見出した。一方、バッチ式反応器を用いてこの反応を行った場合、その収率は低いものとなった。マイクロ電解反応器内で起こっている反応挙動は電気化学測定を交えて考察した。

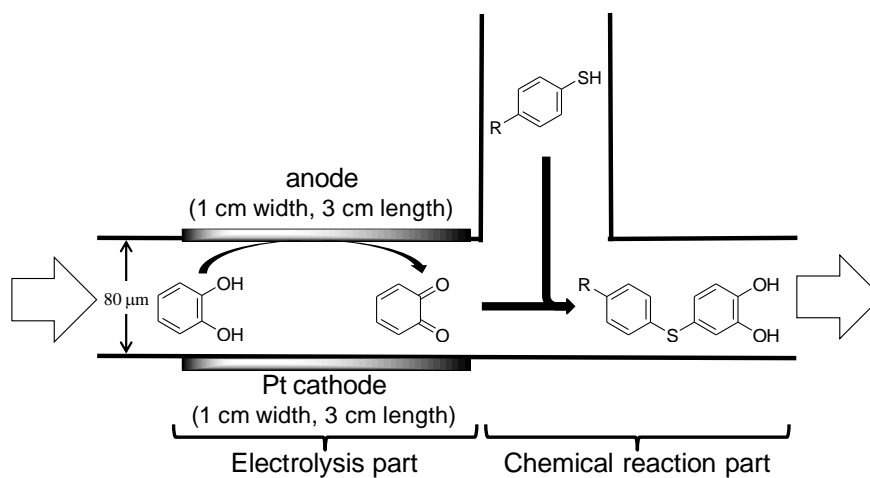


Figure 1-4. Schematic representation of the electrogeneration of *o*-benzoquinone and the following reaction with a benzenethiol in the microflow reactor.

第6章「総括」では本論文を総括し、今後の展望について論述した。

## 参考文献

---

1. For principal reviews and the book on electroorganic synthesis, see: a) S. Wawzonek, *Science* **1967**, *155*, 39; b) T. Shono, *Tetrahed.* **1984**, *40*, 811; c) M.M. Baizer, *Pure & Appl. Chem.* **1986**, *58*, 889; d) E. Steckhan, T. Arns, W.R. Heineman, G. Hilt, D. Hoormann, J. Jorissen, L. Kroner, B. Lewall, H. Pütter, *Chemosphere* **2001**, *43*, 63; e) *Organic Electrochemistry*, fourth ed. (Eds. H. Lund, O. Hammerich), Marcel Dekker, New York, **2001**; f) G. Hilt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3586; g) T. Fuchigami, T. Tajima, *Electrochemistry* **2006**, *74*, 585; h) J. Yoshida, K. Kataoka, R. Horcajada, A. Nagaki, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265; i) H. Tanaka, M. Kuroboshi, K. Mitsudo, *Electrochemistry* **2009**, *86*, 1129.
2. K. Sato, M. Tokeshi, H. Kimura, T. Kitamori, *Anal. Chem.*, **2001**, *73*, 1213.
3. H. Nakamura, et al, *Lab. Chip.*, **2004**, *4*, 237.
4. S. Tadepalli, R. Halder, A. Lawal, *Chem. Eng. Sci.*, **2007**, *62*, 2663.
5. Flash chemistry: fast organic synthesis in microsystems, J. Yoshida, Wiley, **2008**.
- 6 a) M. Kupper, V. Hessel, H. Löwe, W. Stark, J. Kinkel, M. Michel, H. Schmidt-Traub, *Electrochim. Acta* **2003**, *48*, 2889; b) C.A. Paddon, M. Atobe, T. Fuchigami, P. He, P. Watts, S.J. Haswell, G.J. Pritchard, S.D. Bull, F. Marken, *J. Appl. Electrochem.* **2006**, *36*, 617; c) K. Bouzek, V. Jiříčný, R. Kodým, J. Křišťál, T. Bystron, *Electrochim. Acta* **2010**, *55*, 8172.

## 第2章

# BDD 陽極上におけるフェノールとアレーンの C,C クロスカップリング反応

## 2.1 緒言

有機反応を実施する条件の検討には時間とコストが掛かる。特に添加剤の検討など、その役割が有益に働くか否かが実験を行って見なければ判断できない場合には網羅的に条件を試してみる他ない。また医薬品として用いられる化合物では、些細な分子構造や置換基の違いで活性や安全性が著しく変わる場合が殆どであり、多くの化合物を合成してそれぞれに対して薬効を評価しなければならない。その為、多数の化合物を短時間に合成する技術が必要になる。このような例は枚挙に暇がなく、短時間で様々な反応条件を実施できる、あるいは小スケールでも多数の化合物を迅速に創り出せるシステムの開発は重要な試みである。このような試みは特に製薬業界で盛んに行われ、ハイスループットスクリーニングやコンビナトリアル合成等の方法論が盛んに研究されている<sup>1</sup>。

マイクロ反応器もこのような要請に耐えられるだけの可能性を秘めており、近年では様々な反応条件のスクリーニングに使用したという報告がなされている<sup>2</sup>。

しかしながら有機電解反応においては、このような技術は未だ確立されていないようである。有機電解反応の条件検討は通常の有機反応で検討される溶媒、添加剤、温度、反応時間等に加えて、支持電解質、電極材料、設定する電位や電流密度など多岐にわたり、最適な反応条件を見出す事は容易ではない。その為、迅速に反応条件を検討できるような有機電解合成システムの開発は重要な試みであろう。前述したようにマイクロ反応器を用いることで、一つの条件を試すのに必要な時間を短縮させ、結果として迅速な反応条件の探索が可能になる。本研究では重要な合成中間体であるビアリアル骨格の有機電解合成をモデル反応として捉え、その迅速な電解反応条件の検討がマイクロ電解反応器を用いて可能か否かを検討した。

ビアリアルは有機金属触媒の配位子<sup>3</sup>や機能性高分子<sup>4</sup>、医薬分子<sup>5</sup>に見られる基本的な骨格であり、その合成法の開発は近代有機化学の主流の一つである。

特に有機金属触媒を用いたクロスカップリング反応による非対称ビアリールの合成<sup>6</sup>が今日に至るまでの数十年間で最も強力かつ信頼性のある方法である事は論を待たず、2010年には鈴木章教授、根岸栄一教授、リチャード・ヘック教授が「有機合成におけるパラジウム触媒クロスカップリング」でノーベル化学賞を受賞したことは記憶に新しい。

一方で、有機金属触媒を用いない芳香族化合物間のカップリング反応も精力的に研究され、特に酸化的カップリング反応の発展が著しい<sup>7</sup>。酸化的カップリング反応の大きな利点として、高価で資源的に貴重な遷移金属触媒の利用が必要なく、また基質にハロゲンや有機金属部分等の脱離基を導入する必要が無い事が挙げられる。

北らは超原子価ヨウ素試薬を用いた分子内、あるいは分子間の酸化的カップリング反応を報告している<sup>8</sup>。この分子間のクロスカップリング反応では超原子価ヨウ素試薬が一方の基質と相互作用することによって選択的な酸化を促し結果として高い収率と選択性を持って非対称ビアリールを得ることに成功している (Figure 2-1)。

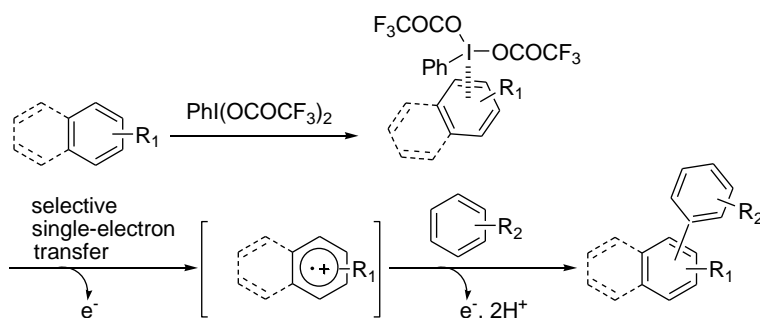


Figure 2-1. Oxidative coupling reaction by means of hypervalent iodine reagent.

また吉田らはナフタレンを含む電解液を低温で電解酸化してナフタレンのラジカルカチオンを蓄える「ラジカルカチオンプール法」による芳香族化合物間の酸化的クロスカップリング反応を報告している<sup>9</sup> (Figure 2-2)。同氏らの方法

ではナフタレンのみを予め酸化して、そのラジカルカチオンを蓄えることで、カップリングさせる基質の酸化電位に反応が影響されず高い選択性と収率でビアリアルが得られている。

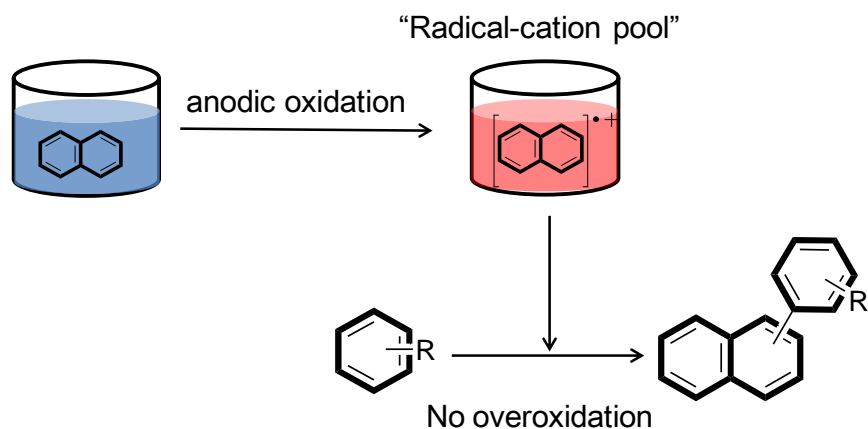


Figure 2-2. C,C cross-coupling reaction of aromatic compounds by means of radical-cation pool method.

Waldvogelらは電子豊富なフェノール類の電解酸化を行い、対応するホモあるいはクロスカップリング体が得られる事を報告している<sup>10</sup>。反応は特にヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP) 溶媒中、ホウ素ドープダイヤモンド (BDD) 電極を陽極として用いた時に良い収率を与える事が分かっている。ホモカップリング反応のメカニズムとしてはフェノールが一電子酸化されて、フェノキシラジカルが発生し、別のフェノールと反応することでビフェノールを与えると同氏は考えている。一方でクロスカップリング体を合成する場合にはフェノールの酸化により生じたフェノキシラジカルがアレーンを攻撃し、対応する非対称ビアリアルを与える (Figure 2-3)。このクロスカップリング反応においては、フェノキシラジカルの選択的な発生と続くアレーンへの選択的な攻撃が反応の収率と選択性を左右する。典型的なフェノールとアレーンの陽極 C,C クロスカップリング反応を Scheme 2-1 に示す。

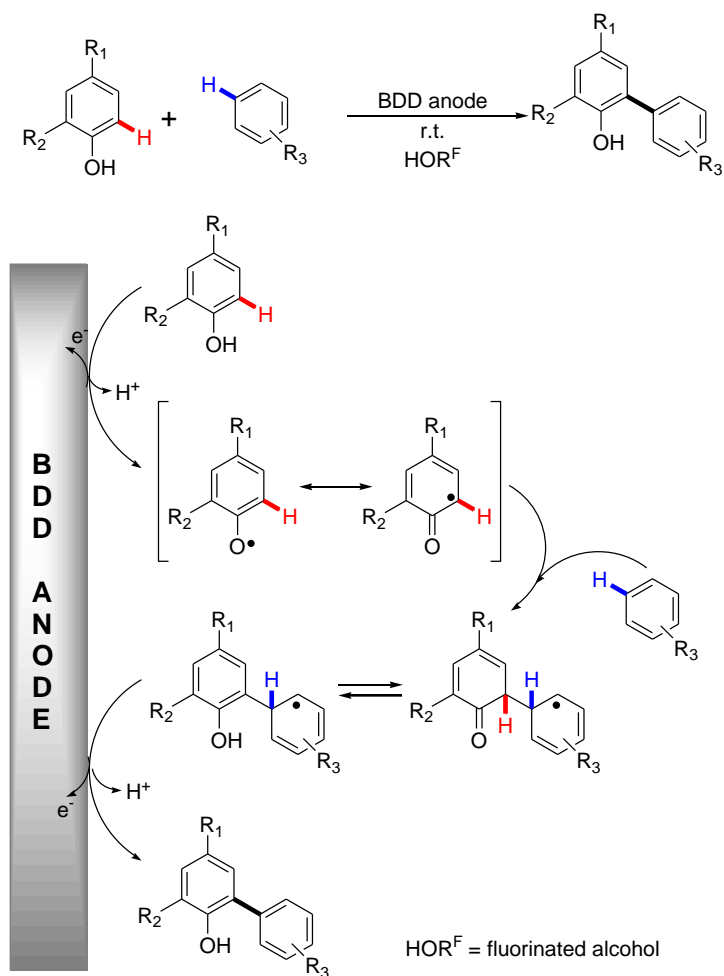
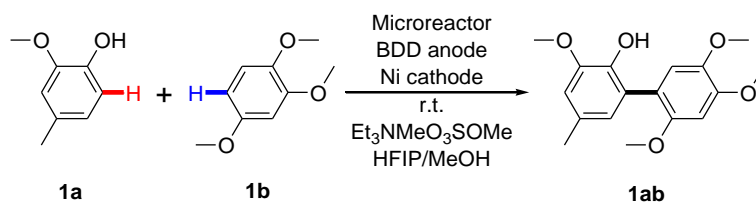


Figure 2-3. The anodic phenol–arene cross-coupling reaction and the potential mechanism. HOR<sup>F</sup>=fluorinated alcohol.



Scheme 2-1. Typical anodic phenol-arene C,C cross-coupling reaction on BDD electrode.

用いている基質は電子豊富なフェノールとアレーンであり、Waldvogel らはこの基質の組み合わせを使用して反応条件の検討を行っていた。

Scheme 2-1 に示した基質の組み合わせを考えると、アレーン **1b** は電子供与基であるメトキシ基を三つ有しており、その酸化電位はフェノール **1a** よりも低い。その為、この反応を純粋な HFIP 中で実施した場合にはアレーン **1b** が優先して酸化され、大量のアレーン **1b** のホモカップリング体を与える。しかしながら系中にメタノールや水を加えることによって反応の選択性が著しく向上することが分かっている。この有機電解反応を用いることによって、酸化剤を必要とせず、多くのフェノールとアレーン間での酸化的クロスカップリング反応が達成されている。

本研究においても Waldvogel らが実施した Scheme 2-1 に示す反応を用いて、マイクロ電解反応器による迅速な反応条件検討を実施し、得られた結果から電解反応挙動について考察した。

## 2.2 実験

### 2.2.1 装置

- 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル測定

NMR スペクトルの測定には AC 300 (Bruker) を用いた。測定溶媒には重クロロホルムを使用した。

- 質量分析

GCMS-QP2010 (株式会社 島津製作所) を用いて行った。

- ガスクロマトグラフィー (GC)

HP 5 カラム (Agilent Technologies, USA; 長さ: 30 m, 内径: 0.25 mm, 膜厚: 0.25 mm, キャリアーガス: 水素)を装備した GC-2010 (島津製作所) を用いて行った。

### 2.2.2 試薬

基質フェノール **1a** とアレーン **1b** はアルファエイサーから購入し、そのまま使用した。支持電解質である *N*-メチル-*N,N,N*-トリエチルアンモニウムメタンスルホン酸 (MTES) は BASF SE より提供されたものを使用した。

### 2.2.3 定量用サンプルの合成

定量に用いた標準サンプルは文献に従い合成した<sup>10a</sup>。

### 2.2.4 マイクロ電解反応器の作成

Figure 2-4 に本実験で使用したマイクロ電解反応器の概念図を示す。マイクロ電解反応器は BDD 板 ( $2.5 \times 3.5 \text{ cm}^2$ ,  $50 \mu\text{m}$  の BDD をニオブ基盤に被覆したもの) とニッケル板 ( $2.5 \times 3.5 \text{ cm}^2$ ) を組み合わせて作成した。これら二枚の電極板をスペーサー (ニトフロン粘着テープ、日東電工) を介して挟み込むことで電

極間距離が一定になる流路を作成した。この際、電極作用面積が  $1 \times 3.5 \text{ cm}^2$  になるようにスペーサーを電極に貼り、送液用のテフロンチューブを接続した後、エポキシ樹脂で反応器全体をシーリングした。

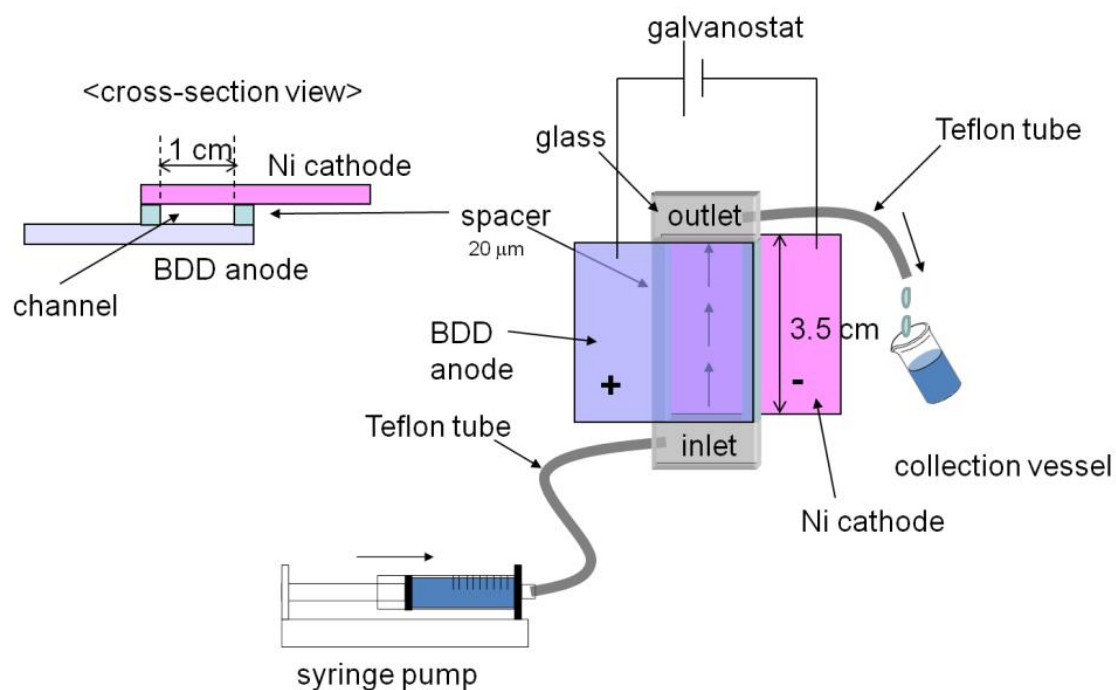


Figure 2-4. Schematic representation of the typical electrochemical microreactor assembly.

### 2.2.5 マイクロ電解反応器によるマクロ電解

反応溶液はシリンジポンプを用いて流量を制御しながらリアクター内に流通させた。電解液はフェノール **1a** (150 mM)、アレーン **1b** (450 mM)、MTES (90 mM) を含む HFIP 溶液を用いた。電解は定電流電解法で行った。回収した反応溶液をシリカゲルカラムに通じて脱塩した後、定量分析をガスクロマトグラフィーを用いて内部標準法により行った。

## 2.3 結果と考察

### 2.3.1 通電量の検討

電極間距離 80  $\mu\text{m}$  のマイクロ電解反応器を用いて、Scheme 2-1 に示す反応を行った。結果を Table 2-1 に示す。

Table 2-1. The phenol-arene cross-coupling reaction to **1ab** using electrochemical microreactor<sup>a</sup>

Entry	Current density [mA cm <sup>-2</sup> ]	Flow rate [mL min <sup>-1</sup> ]	Yield [%] <sup>b</sup>	Productivity [mg h <sup>-1</sup> ]
1	1.4	0.01	54	27
2	2.8	0.02	63	55
3	5.6	0.04	54	109
4	11.2	0.08	58	219

<sup>a</sup>Electrolysis conditions: r.t., BDD anode, Ni cathode, microreactor, 2 F mol<sup>-1</sup> of **1a**, 80  $\mu\text{m}$  electrode gap, 150 mM of **1a**, 450 mM of **1b**, 90 mM MTES as a supporting electrolyte, 18v/v% of methanol. <sup>b</sup> Determined by GC using internal standard.

反応は円滑に進行し、Table 2-1, Entry 2 の時に最高収率 63% で目的物であるクロスカップリング体 **1ab** を与えた。以前に報告されている同様の反応の最高収率が 69% であるので、マイクロ電解反応器を用いた場合でも同程度の収率で反応が行えることが確認された。また、GC 分析に必要な 0.1 mL の反応溶液を採取するのに要する時間は流速の遅い Table 2-1, entry1 の条件でも僅か 10 分で済むことから、マイクロ電解反応器が電解反応条件の迅速な検討に非常に有用であることが実証できた。Table 2-1, Entry 4 より、高い電流密度を印加した場合でも中程度の収率で所望の化合物を得られることがわかる。生成した **1ab** の酸化

電位は出発基質と同程度であることが以前の報告で明らかとなっている。その為、高電流密度を印加した場合には生成物の過酸化が起これば収率が低下すると予想されたが、それに反して中程度の収率で目的物が得られた。これはマイクロ電解反応器がフロー系で操作されているため、生成した化合物が速やかに系外に排出され、過酸化を抑制できたためであると考えられる。次に収率の向上を目指して通電量の検討を行った。Table 2-1 に示した反応条件では理論通電量である  $2 \text{ F mol}^{-1}$  を流しているにもかかわらず、反応終了後の GC 分析でフェノール **1a** が消費しきれていないことが分かった。その為、基質の完全な消費が達成できれば、収率の向上につながると考えた。最も収率が良好であった Table 2-1、entry 2 の結果を元に通電量の検討を行った結果を Table 2-2 に示す。

Table 2-2. The effect of charge passed fixing the current density <sup>a</sup>

Entry	Current density [mA cm <sup>-2</sup> ]	Flow rate [mL min <sup>-1</sup> ]	Yield [%] <sup>b</sup>	Charge passed [F mol <sup>-1</sup> ]
1	2.8	0.02	63	2
2	2.8	0.013	56	3
3	2.8	0.01	41	4

<sup>a</sup>Electrolysis conditions: r.t., BDD anode, Ni cathode, microreactor, charge passed is based on **1a**, 80 μm electrode gap, 150 mM of **1a**, 450 mM of **1b**, 90 mM MTES as a supporting electrolyte, 18v/v% of methanol. <sup>b</sup>Determined by GC using internal standard.

電流密度を固定して流速を変えることにより通電量を増加させた場合、反応の収率は通電量の増加と共に減少した (Table 2-2)。また原料は通電量を増加させた場合でも顕著な消費量の増加は確認できなかった。即ち、通電量の増加に伴い過酸化が起これば収率の低下が起これると共に、フェノール **1a** の消費が阻害さ

れている可能性が示唆された。

同様に、流速を固定して電流密度を変えることにより通電量を増加させた場合も通電量の増加に伴い収率が減少した (Table 2-3)。

Table 2-3. The effect of charge passed fixing the flow rate<sup>a</sup>

Entry	Current density [mA cm <sup>-2</sup> ]	Flow rate [mL min <sup>-1</sup> ]	Yield [%] <sup>b</sup>	Charge passed [F mol <sup>-1</sup> ]
1	2.8	0.02	63	2
2	4.2	0.02	48	3
3	5.6	0.02	39	4

<sup>a</sup>Electrolysis conditions: r.t., BDD anode, Ni cathode, microreactor, charge passed is based on **1a**, 80 μm electrode gap, 150 mM of **1a**, 450 mM of **1b**, 90 mM MTES as a supporting electrolyte, 18v/v% of methanol. <sup>b</sup>Determined by GC using internal standard.

また、Table 2-2 との結果を合わせて考えると、同じ通電量でも、電流密度が高い場合の方が若干の収率の減少が見られた。これは通電量の増加に伴う過酸化に加えて、電流密度を増加させたことにより基質の酸化に対する選択性が減少したことを示唆している。

### 2.3.2 電極間距離の検討

電解液の反応器内における滞在時間が短ければ生成物の過酸化を抑制できる可能性がある。マイクロ電解反応器では電極間距離を短くすることで、電流密度と流量を変えずに流速を早め、反応溶液の滞在時間を短縮することができる (Table 2-4)。

Table 2-4. The phenol-arene cross-coupling reaction to **1ab** using electrochemical microreactor with 20  $\mu\text{m}$  of electrode distance<sup>a</sup>

Entry	Current density [mA cm <sup>-2</sup> ]	Flow rate [mL min <sup>-1</sup> ]	Yield [%] <sup>b</sup>	Charge passed [F mol <sup>-1</sup> ]
1	1.4	0.01	64	2
2	2.8	0.02	64	2
3	5.6	0.04	63	2
4	11.2	0.08	66	2
5	13.9	1	63	2

<sup>a</sup>Electrolysis conditions: r.t., BDD anode, Ni cathode, microreactor, charge passed is based on **1a**, 20  $\mu\text{m}$  electrode gap, 150 mM of **1a**, 450 mM of **1b**, 90 mM MTES as a supporting electrolyte, 18v/v% of methanol. <sup>b</sup>Determined by GC using internal standard.

20  $\mu\text{m}$  の電極間距離を持つ反応器を使用して反応を行ったところ、いずれのエントリーにおいても収率に大きな変化はなく、しかも高電流密度を印加した場合でも良好な収率で目的物が得られた。これは予想した通りセル内の滞在時間を短くすることで過酸化が顕著に抑制されたためと考えられる。

### 2.3.3. 基質濃度の検討

電解反応で引き起こされるクロスカップリング反応は、反応中間体としてカチオンやアニオン等の活性種を経由して進行する。本研究で取り上げたクロスカップリング反応でも陽極表面でフェノールの電解酸化によって生じたラジカルもしくはラジカルカチオンを経由していると考えられている。このような活性種の寿命は一般的に非常に短い。その為、収率良く反応を進行させるためには発生した活性種を効率よくトラップする為に高濃度の基質濃度を採用する事が多い。本反応でも生じたフェノキシラジカルをトラップする為にカップリング相手であるアレーン **1b** をフェノール **1a** に対して三当量加えている。しかしながら、本研究で用いたフェノール **1a** とアレーン **1b** の酸化電位を比べると、そもそも電子供与基であるメトキシ基を三つ有するアレーン誘導体の方が低い。選択的な電解反応を達成するためメタノールを反応系中に添加してはいるが、アレーンの酸化も進行し、対応するクロスカップリング体の収率が下がる。そこで、出来るだけアレーンの酸化を抑えるために、フェノールに対する存在比を下げることにした。この試みは過剰の試薬を低減させる意味でも有用であろう。結果を Table 2-5 に示す。

アレーン **1b** を三等量用いた場合の結果と比較して収率の若干の低減が見られたものの、中程度の収率で対応する付加体を得られた。電流密度と通電量の検討を行ったが、特にそれらのパラメーターの変化がもたらす顕著な収率の変化は観測されなかった。

Table 2-5. Phenol-arene cross-coupling reaction to 1ab in HFIP with methanol<sup>a</sup>

Entry	Current density [mA cm <sup>-2</sup> ]	Flow rate [mL min <sup>-1</sup> ]	Yield [%] <sup>b</sup>	Charge passed [F mol <sup>-1</sup> ]
1	1.4	0.01	52	2
2	2.8	0.02	55	2
3	5.6	0.04	50	2
4	11.2	0.08	52	2

<sup>a</sup>Electrolysis conditions: r.t., BDD anode, Ni cathode, microreactor, charge passed is based on 1a, 20 μm electrode gap, 150 mM of 1a, 150 mM of 1b, 90 mM MTES as a supporting electrolyte, 18v/v% of methanol. <sup>b</sup>Determined by GC using internal standard.

## 2.4 結言

マイクロ電解反応器を用いて、BDD 陽極上におけるフェノールとアレーンの C,C クロスカップリング反応を実施した。その結果、当初の目的通りマイクロ電解反応器が電解条件の迅速な検討に非常に有用である事が示された。最も時間のかかる反応条件を適用して電解反応を行った場合でも、GC 分析に必要な 0.1 mL の反応溶液を採取するのに 10 分程で済んだ。

また採用したモデル反応に通電量や電流密度、濃度を与える影響を調査したところ、通電量の増加が生成物の過酸化を引き起こし、収率の低下を招く事が分かった。ただし、20  $\mu\text{m}$  の電極間距離を有するマイクロ電解反応機を採用した場合には何れの反応条件でも安定して良い収率で生成物を与えた。これは 20  $\mu\text{m}$  の電極間距離を採用する事で反応器内に溶液が留まる時間を顕著に短くできたことに起因すると思われる。

## 参考文献

1. a) C. Jäkel, R. Paciello, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2912; b) R. A. Potyrailo, V. M. Mirsky, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 2770; c) M. Vendrell, D. Zhai, J. C. Er, Y-T. Chang, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 4420.
2. a) T. F. Jaramillo, A. Ivanovskaya, E. W. McFarland, *J. Comb. Chem.*, **2002**, *4*, 17; b) H. Fang, Q. Xiao, F. Wu, P. E. Floreancig, S. G. Weber, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5619; c) C. de Bellefon, R. Abdallah, T. Lamouille, S. Caravieilhès, P. Grenouillet, *Chimia*, **2002**, *56*, 621.
3. a) X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6653; b) T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 4685; c) Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3155.
4. a) S. Inagi, S. Hayashi, K. Hosaka, T. Fuchigami, *Macromolecules*, **2009**, *42*, 3881; b) J. C. Forgie, P. J. Skabara, I. Stibor, F. Vilela, Z. Vobecka, *Chem. Mater.*, **2009**, *21*, 1784; c) M. Tange, T. Okazaki, S. Iijima, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2012**, *4*, 6458.
5. a) M. L. Mohler, G-S. Kang, S-S. Hong, R. Patil, O. V. Kirichenko, W. Li, I. M. Rakov, E. E. Geisert, D. D. Miller, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 5845; b) S. G. Ouellet, A. Roy, C. Molinaro, R. Angelaud, Jean-F. Marcoux, P. D. O'Shea, I. W. Davies, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 1436; c) J. Xie, J. G. Pierce, R. C. James, A. Okano, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 13946.
6. a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457; b) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 174.
7. a) S. Trosien, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2976; b) S. R. Waldvogel, S. Trosien, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 9109
- 8 T. Dohi, M. Ito, K. Morimoto, M. Iwata, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *47*, 1301.

9. T. Morofuji, A. Shimizu, J. Yoshida, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7259
10. a) A. Kirste, B. Elsler, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 3571; b) A. Kirste, G. Schnakenburg, F. Stecker, A. Fischer, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 971; c) A. Kirste, S. Hayashi, G. Schnakenburg, I. M. Malkowsky, F. Stecker, A. Fischer, T. Fuchigami, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 14164; d) A. Kirste, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3126; e) S. R. Waldvogel, S. Mentizi, A. Kirste, *Top. Curr. Chem.*, **2012**, *320*, 1.

## 第3章

# 酸性溶媒中でのフェノールとアレーンの C,C クロスカップリング反応

### 3.1. 緒言

一般に有機反応は溶媒中で進行する。溶媒で基質を溶解させることには様々な意味があるが、「反応に適した基質濃度に調整する」、「溶媒効果を活用する」などが主たる目的である。溶媒効果に注目すると、有機反応の収率や選択性が溶媒の種類によって著しく影響を受けることは良く知られている事実である。例えば、求核置換反応は非極性溶媒中よりも極性溶媒中で圧倒的に早く進行する事が知られており、またグリニヤール試薬を用いた反応はエーテル系溶媒よりもルイス塩基性が強いヘキサメチルりん酸トリアミド (HMPA) を溶媒あるいは添加剤として用いた場合、反応性や選択性が増す事が報告されている<sup>1</sup>。

有機電解反応も当然溶媒効果を強く受ける。従って、適切な溶媒を使用することにより、電極で基質が酸化還元されて生成するカチオンやアニオン、イオンラジカル等を安定させたり、その活性を増したりすることで望みの反応が起こるように仕向ける事が出来る。例えば前述した HMPA はその極めて強いルイス塩基性によりアニオンの対カチオンに強く配位し、結果としてアニオンの求核性を高め収率の向上に寄与する。雨宮らは Figure 3-1 に示すマイクロ電解反応器を援用したカルボニルアリル化反応を行う際に、HMPA を溶媒として使用することで発生したアニオンの活性を高め、収率良く付加体を得ることに成功している<sup>2</sup>。この反応では生成物の選択性はハロゲン化アリルとベンズアルデヒドのどちらが先に還元されるかで決まる。通常はベンズアルデヒドの還元電位が低く、対応する $\alpha$ -付加体を優先的に与える(Figure 3-1a)。しかし二つの入口を持つマイクロ電解反応器を利用することで、ベンズアルデヒドの還元を回避してハロゲン化アリルの還元を行い、 $\gamma$ -付加体を優先的に得ることに成功している(Figure 3-1b)。

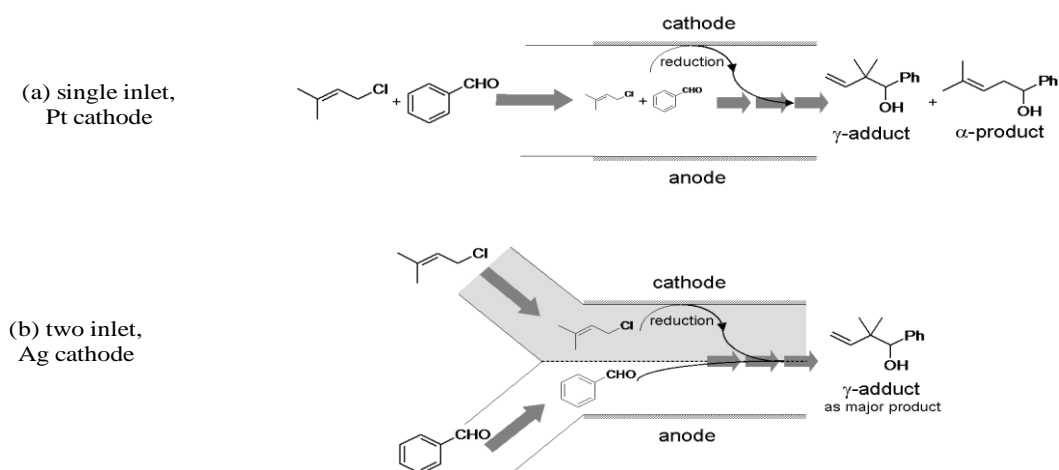


Figure 3-1. Schematic representation of cathodic carbonyl allylation in HMPA. Product selectivity can be controlled by flow mode and cathode material.

酸化反応を例に取れば、第2章でも取り上げたフェノールとアレーンのC,Cクロスカップリング反応で使ったHFIPが挙げられる。HFIPはその高い耐酸化性やルイス酸性、水素結合能等の特異な性質により電解酸化反応に用いられ、Waldvogelらが報告しているフェノールとアレーンのC,Cクロスカップリング反応以外にも、近年では極めて酸化され難いベンゼンの電解酸化重合にも用いられているようである<sup>3</sup>。通常の有機反応に再び目を向ければ、北らが報告している超原子価ヨウ素試薬を用いた芳香族化合物の酸化的カップリングにも用いられている<sup>4</sup> (Figure 3-2) 他、酸化反応以外にもHFIPの持つ高い水素結合能を生かした有機反応が報告されている<sup>5</sup>。

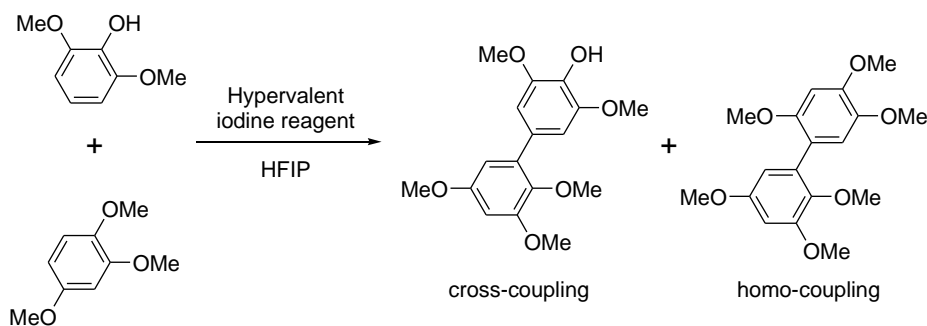


Figure 3-2. Oxidative coupling reaction in HFIP using hypervalent iodine reagent.

しかしながら、有用な溶媒が毒性を示し、環境に重大な負荷を与える場合も少なくない。従来有機化学で汎用されていたベンゼンは発癌性を有し、ジエチルエーテルや *n*-ヘキサンですら麻醉性と神経毒性が認められ、それぞれトルエン、*t*-ブチルメチルエーテル、シクロヘキサンへの代用が勧められている。また近年注目されているグリーンケミストリーの観点<sup>6</sup>から論じれば、地球環境に負荷を与えず生分解性が良く、コストが安いほうが望ましい。第2章の研究で使った HFIP も生分解性が低く、さらに非常に高価であるのでコスト面からも代替が求められる。即ち、少なくとも生分解性に優れ、安価であり且つ前述した特異的な性質を肩代わり出来るだけの能力を持った溶媒系を見出す必要がある。

本研究では引き続き、第2章でも取り上げたフェノールとアレーンの C,C クロスカップリング反応に着目し、HFIP を代替し得るような溶媒系の探索をマイクロ電解反応器を援用して行った。

## 3.2. 実験

### 3.2.1. 装置

- 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル測定

NMR スペクトルの測定には AC 300 (Bruker) を用いた。測定溶媒には重クロロホルムを使用した。

- 質量分析

GCMS-QP2010 (株式会社 島津製作所) を用いて行った。

- ガスクロマトグラフィー (GC)

HP 5 カラム (Agilent Technologies, USA; 長さ: 30 m, 内径: 0.25 mm, 膜厚: 0.25 mm, キャリアーガス: 水素) を装備した GC-2010 (島津製作所) を用いて行った。

- 電気化学測定

電気化学測定は $\mu$ -Autolab type III (Metrohm AG) を用いて行った。

### 3.2.2. 試薬

基質であるフェノール **1a** とアレーン **1b** はアルファエイサーから購入し、そのまま使用した。支持電解質である *N*-メチル-*N,N,N*-トリエチルアンモニウムメタンサルホン酸 (MTES) は BASF SE より提供されたものを使用した。

### 3.2.3. 定量用サンプルの合成

定量に用いた標準サンプルは文献に従い合成した<sup>7</sup>。

### 3.2.4. マイクロ電解反応器の作成

Figure 3-3 に本実験で使用したマイクロ電解反応器の概念図を示す。マイクロ電解反応器は BDD 板 ( $2.5 \times 3.5 \text{ cm}^2$ 、50  $\mu\text{m}$  の BDD でニオブ基盤に被覆したも

の) とニッケル板 ( $2.5 \times 3.5 \text{ cm}^2$ ) を組み合わせて作成した。これら二枚の電極板をスペーサー (ニトフロン粘着テープ、日東電工) を介して挟み込むことで電極間距離が一定になる流路を作成した。この際、電極作用面積が  $1 \times 3.5 \text{ cm}^2$  になるようにスペーサーを電極に貼り、送液用のテフロンチューブを接続した後、エポキシ樹脂で反応器全体をシーリングした。

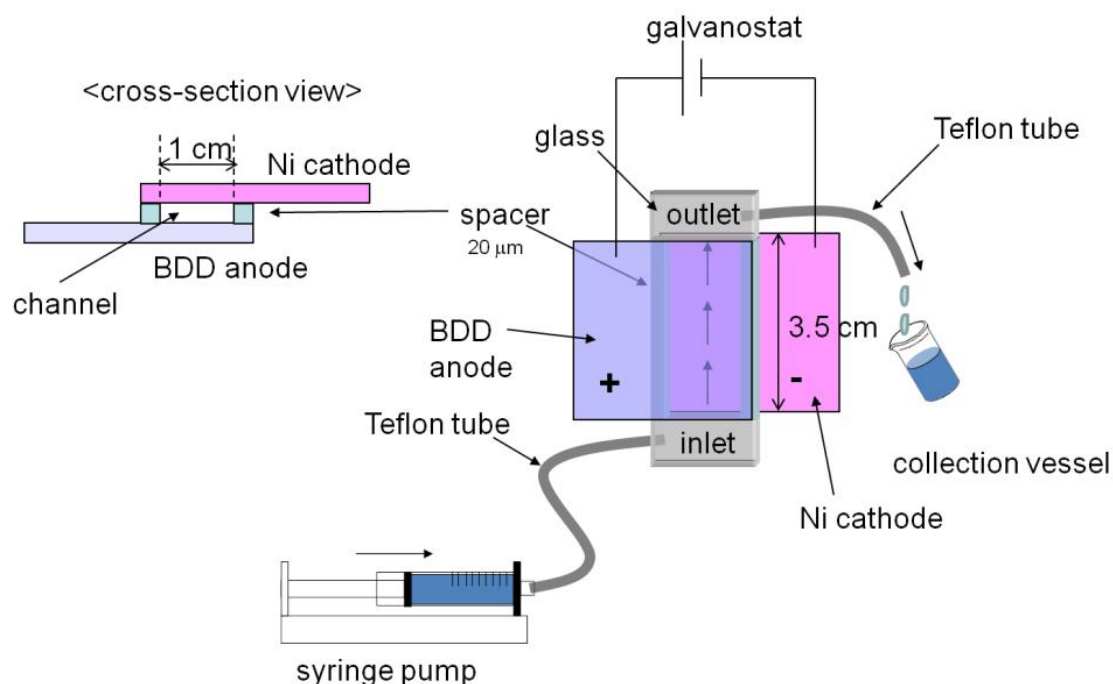


Figure 3-3. Schematic representation of the electrochemical microreactor assembly.

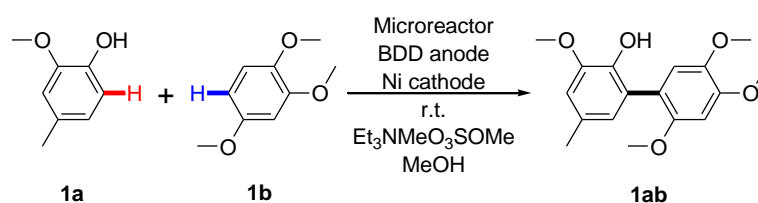
### 3.2.5. マイクロ電解反応器によるマクロ電解

反応溶液はシリンジポンプを用いて流量を制御しながらリアクター内に流通させた。電解液はフェノール **1a** (150 mM)、アレーン **1b** (450 mM)、支持電解質を含む溶液を用いた。電解は定電流電解法で行った。回収した反応溶液をシリカゲルカラムに通じて脱塩した後、定量分析をガスクロマトグラフィーを用いて内部標準法により行った。

## 3.3. 結果と考察

## 3.3.1. 中性および塩基性メタノール中での反応

まず、反応溶媒としてメタノールを選定し電解反応を行った。メタノールを選んだ理由としては安価かつ毒性と環境負荷が低い事、更に本反応は HFIP の共溶媒としてメタノールを使用した場合には著しい反応選択性の向上が見られる事が挙げられる。Table 3-1 に実施した反応の結果を示す。

Table 3-1. Phenol-arene cross-coupling reaction to **1ab** in pure methanol<sup>a</sup>

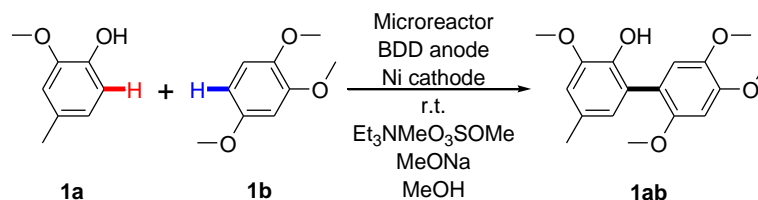
Entry	Current density [mA cm <sup>-2</sup> ]	Flow rate [mL min <sup>-1</sup> ]	Yield [%] <sup>b</sup>
1	1.4	0.01	5
2	2.8	0.02	8
3	5.6	0.04	9
4	11.2	0.08	10

<sup>a</sup>Electrolysis conditions: r.t., BDD anode, Ni cathode, microreactor, 2 F mol<sup>-1</sup> of **1a**, 20 μm electrode gap, 150 mM of **1a**, 450 mM of **1b**, 90 mM MTES as a supporting electrolyte. <sup>b</sup> Determined by GC using internal standard.

Table 3-1, Entry 1 のように電流密度が 1.4 mA cm<sup>-2</sup> と低い条件で反応を行った場合には収率が 5% と非常に低いものであった。しかしながら電流密度の増加と

共に収率は上昇し、 $11.2 \text{ mA cm}^{-2}$ の電流密度を印加した時には10%の収率で目的物が得られた (Table 3-1, Entry 4)。電流密度の増加と共に収率が上昇した理由として、電極表面にフェノール **1a** 由来の活性種が高濃度に発生し、効率よくアレーン **1b** にトラップされた為と考えられる。しかし収率が HFIP を用いた場合と比べて著しく減少したことは否めない。次に収率の向上を目指し、種々の支持電解質と添加剤の検討を行う事とした。

本反応で仮定している反応中間体はメトキシラジカルである。塩基の添加によりフェノール性水酸基の解離が促進されてフェノラートアニオンが生成し、これが酸化されれば容易にフェノキシラジカルを与えるはずである。中性条件下でフェノキシラジカルカチオンを生じさせ、これの脱プロトンによりフェノキシラジカルを発生させる経路よりも効率的に反応が進行するものと期待し、反応系にナトリウムメトキシドを添加した。

Table 3-2. Phenol-arene cross-coupling reaction to **1ab** in methanol with MeONa<sup>a</sup>

Entry	Current density [mA cm <sup>-2</sup> ]	Flow rate [mL min <sup>-1</sup> ]	Yield [%] <sup>b</sup>
1	1.4	0.01	trace
2	2.8	0.02	trace
3	5.6	0.04	trace
4	11.2	0.01	trace

<sup>a</sup>Electrolysis conditions: r.t., BDD anode, Ni cathode, microreactor, 2 F mol<sup>-1</sup> of **1a**, 20 μm electrode gap, 150 mM of **1a**, 450 mM of **1b**, 90 mM MTES and 90 mM MeONa as a supporting electrolyte. <sup>b</sup> Determined by GC using internal standard.

ナトリウムメトキシド含有メタノール溶媒中で電解反応を行った結果をTable3-2に示す。期待に反してナトリウムメトキシドを反応系に添加した場合は、何れの電解条件でも反応は進行しなかった。Waldvogelらが当初考えていた反応メカニズムではHFIP中でメタノールが酸化されることによりメトキシラジカルが生成し、これがフェノールの選択的な一電子酸化を引き起こすというものである (Figure 3-4)。

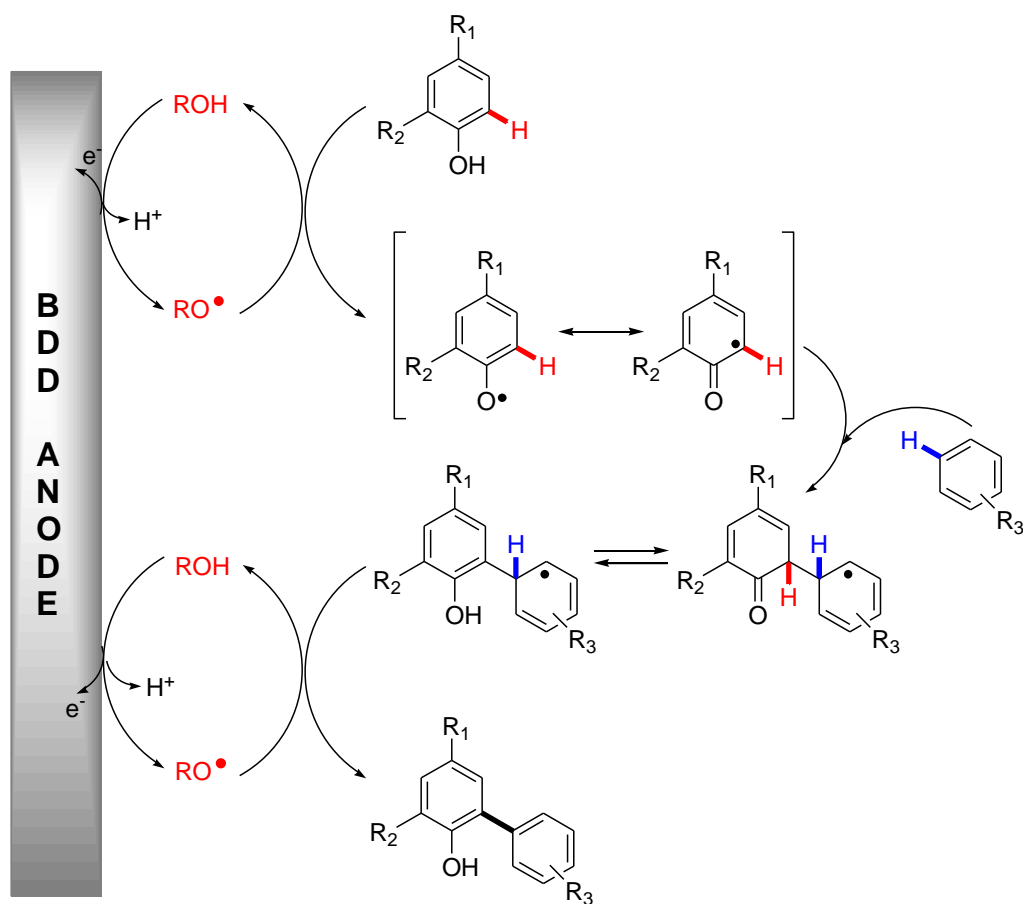


Figure 3-4. Proposed reaction mechanism of phenol-arene C,C cross-coupling reaction.

フェノールの一電子酸化によって生じる活性種はラジカルカチオンであり、続く脱プロトンによりフェノキシラジカルが発生する可能性はある。加えて Table 3-2 の条件で反応を実施した場合でも電極表面には高濃度のメトキシラジカルが発生し、結果的にフェノキシラジカルカチオンやフェノキシラジカルを与えても不思議ではない。しかし、反応の収率が HFIP 中で行った場合と比べ劇的に減少したことを考えると、やはり HFIP の役割が大きく反応に関わっていることは間違いない。一般にラジカル反応は溶媒効果を受け難い。その為、ラジカル反応に適した溶媒は、ラジカルの付加が起こり難いもの、あるいはラジカルによる水素の引き抜きに耐えられる結合エネルギーを持ったものである。メトキシラジカルの強さは  $\text{CH}_3\text{O-H}$  結合の解離エネルギーにより評価できよう。

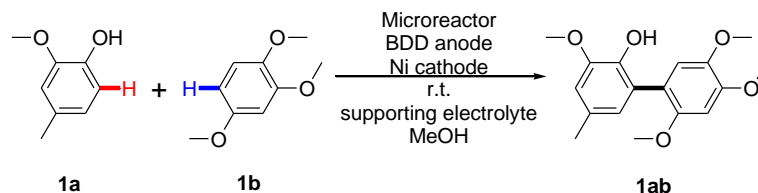
CH<sub>3</sub>O-H 結合の解離エネルギーは  $440.2 \pm 3 \text{ kJ mol}^{-1}$  であるのに対して、水素を引き抜かれるべきフェノールの PhO-H 結合の解離エネルギーは  $362.8 \pm 2.9 \text{ kJ mol}^{-1}$  である。また単純なフェノール以外でも、トコフェロールのフェノール性O-Hの解離エネルギーは約  $330 \text{ kJ mol}^{-1}$  でしかない<sup>8</sup>。その為、メトキシラジカルはフェノールの PhO-H 結合から容易に水素を引き抜き、フェノキシラジカルが生成しメタノールと反応することなくアレーンとカップリングし、反応は問題なく進行するはずである。しかし HFIP 非存在下では反応の効率が著しく低下したことを鑑みると、HFIP が反応の中間体を強く安定化し、結果として効率よくカップリング反応が進行した可能性が高い。前述したように、フェノキシラジカルカチオンが脱プロトンする事でフェノキシラジカルを与える反応経路が考えられるものの、HFIP の強い酸性により脱プロトンが抑制されて、そもそもフェノキシラジカルが発生し難いだろう。また HFIP の特異な性質としてラジカルカチオンやカチオンを強く安定化する効果が知られている<sup>9</sup>。以上の考察を要すると、反応の真の中間体はフェノキシラジカルではなく、フェノキシラジカルカチオンである可能性が示唆される。この仮定に基づきフェノキシラジカルカチオンを安定化させることで、その反応性と寿命が向上し、結果として収率も改善されるものと考えた。

### 3.3.2. 酸性メタノール中での反応

一般的にラジカルカチオンやカチオンはルイス酸性の強い溶媒中でその寿命が伸びることが知られており、トリフルオロメタンスルホン酸やフルオロスルホン酸、あるいはそれと五フッ化アンチモンとの1:1の混酸であるマジック酸の利用が有名である<sup>10</sup>。第2章で使用した HFIP はこれらには及ばないが高いルイス酸性を有しながらも種々の有機反応に利用可能であり、水や同類の溶媒であるトリフルオロエタノールと比べて著しいカチオンやカチオンラジカルの安定性に寄与する能力を有している<sup>9</sup>。以上の事実を踏まえ、メタノール溶媒系中

を酸性にする為に種々の強酸を支持電解質として反応を行った。

Table 3-3. Phenol-arene cross-coupling reaction to **1ab** in acidic methanol<sup>a</sup>



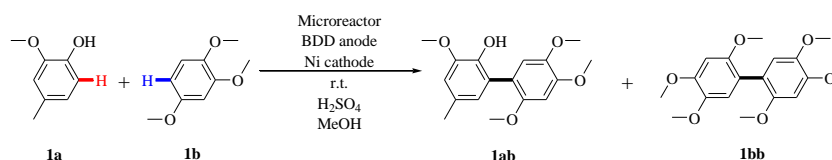
Entry	Current density [mA cm <sup>-2</sup> ]	Flow rate [mL min <sup>-1</sup> ]	Supporting electrolyte	Yield [%] <sup>b</sup>
1	1.4	0.01	190 mM MeSO <sub>3</sub> H	12
2	2.8	0.02	190 mM MeSO <sub>3</sub> H	17
3	5.6	0.04	190 mM MeSO <sub>3</sub> H	23
4	11.2	0.08	190 mM MeSO <sub>3</sub> H	27
5	11.2	0.08	500 mM MeSO <sub>3</sub> H	26
6	11.2	0.08	190 mM CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	28
7	11.2	0.08	190 mM H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	28

<sup>a</sup>Electrolysis conditions: r.t., BDD anode, Ni cathode, microreactor, 2 F mol<sup>-1</sup> of **1a**, 20 μm electrode gap, 150 mM of **1a**, 450 mM of **1b**. <sup>b</sup>Determined by GC using internal standard.

反応系中に強酸であるメタンスルホン酸を加えて電解反応を行ったところ、低電流密度においても中性条件下での反応で与えた最高収率よりも高い収率で目的物を得る事が出来た (Table 3-3, Entry 1)。次いで電流密度を増加させるに従い、中性メタノール条件での反応と同様に収率が増し、最高収率 27%で目的とするクロスカップリング体を得た (Table 3-3, Entry 4)。収率の更なる向上を期待して反応系を更に酸性にする目的でメタンスルホン酸の添加量を 500 mM に増

したが、顕著な収率の変化は観測されず、比較的少量の強酸の添加で劇的に収率を向上できることが分かった。メタノール中に酸を添加することによって収率が増したという事実は反応の中間体がフェノキシラジカルカチオンであることを示唆するものである。引き続き種々の強酸を支持電解質として反応を行い、硫酸を添加した場合で最高収率が得られた。またフェノキシラジカルカチオンがアレーンに効率的にトラップされれば収率が向上するものと考えて、アレーン **1b** のフェノール **1a** に対する当量を増やして反応を行ったが、4当量のアレーン **1b** を使用した場合の31%が酸性メタノール中での反応の最高収率であり著しくアレーン **1b** の割合を増やしても収率の増加は見られなかった (Table 3-4)。ここで用いた硫酸は及び溶媒として使用したメタノールは極めて安価であり HFIP に比べて遥かに環境負荷が小さいと考えられる事から、これらの結果は産業的な観点からも興味深いものであろう。

Table 3-4. The effect of arene concentration for the cross-coupling reaction in acidic methanol<sup>a</sup>



Entry	phenol:arene	Yield [%] <sup>b</sup>	Entry	phenol:arene	Yield [%] <sup>b</sup>
1	1:1	22	6	17:83	26
2	1:2	22	7	13:87	26
3	1:3	28	8	9:91	28
5	1:4	31	9	5:95	28

<sup>a</sup>Electrolysis conditions: r.t., BDD anode, Ni cathode, microreactor, 2 F mol<sup>-1</sup> of **1a**, 11.2 mA cm<sup>-2</sup>, 0.08 mL min<sup>-1</sup>, 20 μm electrode gap, 150 mM of **1a**, 190 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> as a supporting electrolyte. <sup>b</sup> Determined by GC using internal standard.

## 3.3.3. 酸性溶媒中での反応

更なるフェノキシラジカルカチオンの安定性向上と収率の改善を目指して、高いルイス酸性度を持つ溶媒の探索を行った。溶媒のルイス酸性度はアクセプター数 (AN) として知られ、溶媒中のトリエチルホスフィンオキシドの  $^{31}\text{P-NMR}$  のケミカルシフト ( $\Delta\delta$ ) を使って以下の式で求められる<sup>9</sup>。ここで、定義によりヘキサンのアクセプター数は 0、1,2-ジクロロエタン (DCE) 中の  $\text{SbCl}_5$  のアクセプター数は 100 である。

$$\text{AN} = 100 \times \frac{\Delta\delta(\text{A}) - \Delta\delta(\text{Hexane})}{\Delta\delta(\text{SbCl}_5 \text{ in DCE}) - \Delta\delta(\text{Hexane})} = 2.348 [\Delta\delta(\text{A}) - \Delta\delta(\text{Hexane})]$$

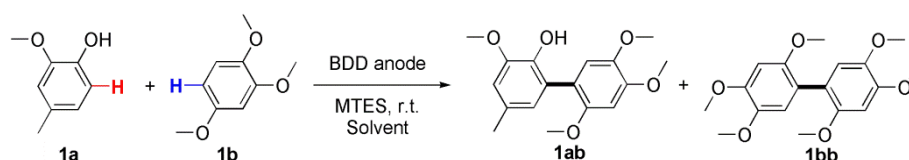
Table 3-5. Acceptor numbers of selected solvents

Solvent	AN	Solvent	AN
Hexane	0	Acetic acid	52.9
Acetonitrile	18.9	Water	54.8
Dichloromethane	20.4	Formic acid	83.6
<i>tert</i> -Butanol	27	$\text{SbCl}_5$ in DCE	100
Methanol	41.3	Torifluoroacetic acid	105.3

アクセプター数は高ければ高いほど溶媒のルイス酸性が増していることを示す。代表的な溶媒 (あるいは液体) のアクセプター数を Table 3-5 に示す。この中で比較的アクセプター数が高く反応に使える溶媒として酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸を選定し、所望のクロスカップリング反応を行った。しかしながらクロスカップリング体よりもホモカップリング体が大量に生成した (Table 3-6)。

本反応で用いた基質であるアレーン **1b** の本来の酸化電位はフェノール **1a** の酸化電位よりも遥かに低く、結果としてアレーン **1b** の酸化が極めて優先的に起

こり、かつ発生したラジカルカチオンは最も電子豊富な基質である自分自身と反応してホモカップリング体 **1bb** を与えたのであろう。しかしながらトータル収率自体は溶媒のアクセプター数の増加に伴い向上した。これは予想通り発生したラジカルカチオンが酸性溶媒により強く安定化された為であると考えられる。

Table 3-6. Phenol-arene cross-coupling reaction in various solvents<sup>a</sup>

Entry	Solvent	Total Yield ( <b>1ab</b> + <b>1bb</b> ) [%] <sup>b</sup>	Selectivity <b>1ab</b> : <b>1bb</b> <sup>b</sup>	Acceptor number
1	<i>tert</i> -BuOH	13	42:58	27
2	MeOH	5	>99:1	41.5
3	AcOH	57	58:42	52.9
4	HCOOH	90	33:67	83.6
5	CF <sub>3</sub> COOH	77	2:98	105

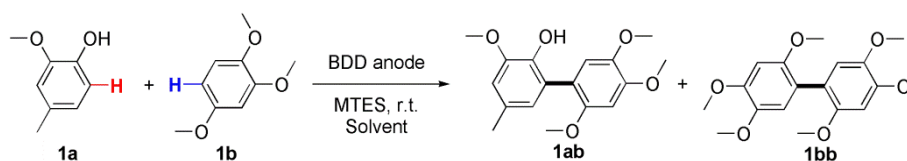
<sup>a</sup>Electrolysis conditions: r.t., BDD anode, Ni cathode, microreactor, 2.8 mA cm<sup>-2</sup>, 0.02 mL min<sup>-1</sup>, 2 F mol<sup>-1</sup> of **1a**, 20 μm electrode gap, 150 mM of **1a**, 450 mM of **1b**, 90 mM MTES as a supporting electrolyte. <sup>b</sup>Determined by GC using internal standard.

また注目すべきは、メタノールを溶媒に反応を行った際には収率は低かったものの、ホモカップリン体 **1bb** がほとんど生成せずに、クロスカップリング体 **1ab** を与えたことである。これはメタノールが本反応においてクロスカップリン

グ体の生成に特異的に働いていることを示唆している。即ち、メタノール中で反応を行うことによりフェノール **1a** の選択的な反応が達成され、生じたフェノキシラジカルカチオンは最も電子豊富なアレーン **1b** と反応することでクロスカップリング体 **1ab** を与えたのであろう。

### 3.3.4. 酸性溶媒中の反応におけるメタノール添加効果

これまでの結果を踏まえて、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸 (TFA) にメタノールを添加して引き続き反応を行った (Table 3-7)。酢酸を主溶媒として用いた系では全体的に収率が低かったものの、酸性メタノール中での反応に匹敵する収率でクロスカップリング体を与えた。ホモカップリング体を含めたトータルの収率はメタノールの添加と共に減少したものの、逆に反応の選択性は向上した。同様の傾向は溶媒としてギ酸とトリフルオロ酢酸を用いた場合にも見られ、特にギ酸にメタノールを 18 v/v% 添加した溶媒中の反応で、これまでで最高の収率が得られた。ギ酸は極めて安価であり、環境中での分解性も良いことから、HFIP の代替と溶媒となれる可能性を秘めている。

Table 3-7. Effect of methanol addition on the phenol-arene cross-coupling reaction in various solvents<sup>a</sup>.

Entry	Solvent	MeOH	Total Yield	Selectivity
		[v/v%]	( <b>1ab</b> + <b>1bb</b> ) [%] <sup>b</sup>	<b>1ab</b> : <b>1bb</b> <sup>b</sup>
1	TFA	0	86	2:98
2	TFA	9	79	13:87
3	TFA	17	67	43:57
4	TFA	23	52	84:16
5	TFA	29	43	96:4
6	TFA	38	14	>99:1
7	HCOOH	0	90	33:67
8	HCOOH	9	62	67:33
9	HCOOH	18	47	89:11
10	HCOOH	33	20	96:4
11	CH <sub>3</sub> COOH	0	56	42:58
12	CH <sub>3</sub> COOH	4	41	58:42
13	CH <sub>3</sub> COOH	18	29	82:18
14	CH <sub>3</sub> COOH	41	18	88:12

<sup>a</sup> Electrolysis conditions: r.t., BDD anode, Ni cathode, microreactor, 2.8 mA cm<sup>-2</sup>, 0.02 mL min<sup>-1</sup>, 2 F mol<sup>-1</sup> of **1a**, 20 μm electrode gap, 150 mM of **1a**, 450 mM of **1b**, 90 mM MTES as a supporting electrolyte. <sup>b</sup> Determined by GC using internal standard.

最後に、メタノール添加が反応に及ぼす影響を電気化学測定の間からも調査した。メタノール添加によって選択性が著しく向上する理由としては、フェノールの酸化電位がアレーンに対して相対的に下がる為であると考えられる。実際に、今回最も良い結果を与えたギ酸溶媒中でメタノールを添加しながら、その酸化電位の変化を追跡した (Figure 3-5)。

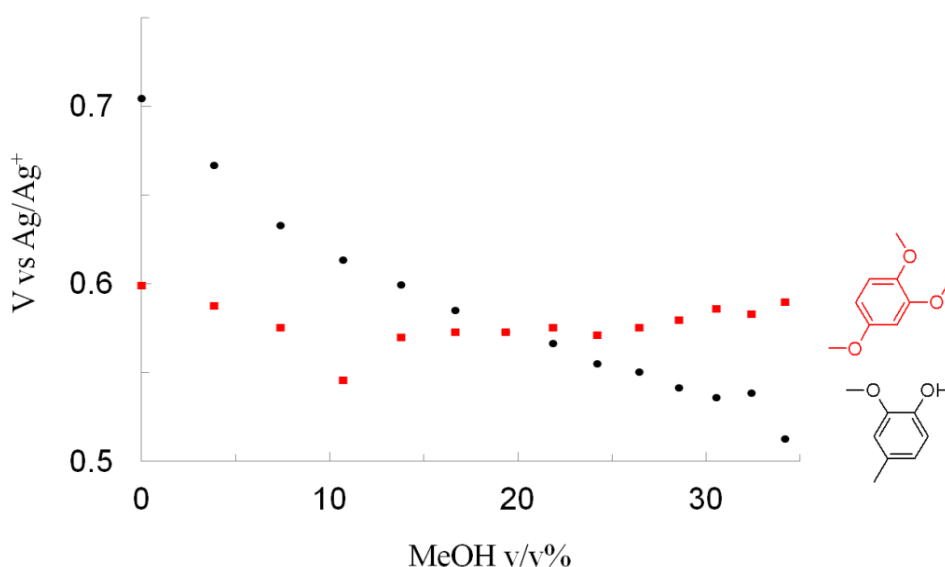


Figure 3-5. Oxidation potential changing in formic acid by adding methanol.

メタノールを添加していない場合、アレーン **1b** の酸化電位はフェノール **1a** の酸化電位よりも明らかに高い。しかしながらメタノールの添加量の増加に伴いはフェノール **1a** の酸化電位は劇的に減少し、約 18 v/v% のメタノールを添加したとことで、フェノール **1a** の酸化電位はアレーン **1b** の酸化電位を下回った。この添加量は実験的に最も収率よくクロスカップリング体が得られた場合のメタノールの添加率とほぼ一致する。メタノールの増加と共に酸化電位の差は開き続けることでフェノール酸化の選択性は上がるが、一方で溶媒系全体のアクセプター数は減少してラジカルカチオンの安定性が損なわれる。その為、フェ

ノールとアレーンの酸化電位がちょうど逆転する様なメタノール濃度の酸性溶媒中で反応を行うことが収率と選択性を両立した結果を与えたものと考えられる。しかしながら、どの様にメタノールがフェノールの酸化電位を引き下げるかは定かではない。

### 3.4. 結言

マイクロ電解反応器が電解反応条件を探索する上で非常に有用であることを利用し、これまでBDD陽極上でのフェノールとアレーンのC,Cクロスカップリング反応に用いられていたHFIPの代替と成るような溶媒系の探索を行った。その結果、酸性メタノール溶媒中での反応が中性及び塩基性メタノール中での反応よりも良い結果を与えることを見出し、反応の中間体がフェノキシラジカルカチオンであることが示唆された。この結果を踏まえて、反応溶媒をメタノールよりも酸性度の強い酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸を溶媒として選定し、電解反応を行った。純粋な上記三つの溶媒中で反応を実施した結果、大量のホモカップリング体を与えたが、これは同時に陽極で発生したカチオンラジカルが溶媒によって強く安定化された結果であると考えられる。

更に反応の選択性を高める目的でメタノールを酸性溶媒中に添加したところ、メタノール添加の増加と共に所望の化合物への反応の選択性が増し、ある割合でメタノールを含んだ場合、クロスカップリング体における収率は最高値を迎えた。ギ酸中での電気化学測定によると、メタノールを添加することでフェノールの酸化電位が大きく低下し、約18 v/v%のメタノール添加によりアレーンとの酸化電位は逆転した。この混合溶媒系で反応を行った場合に最高の収率が得られたことを鑑みると、メタノールが反応の選択性を高め、ルイス酸性溶媒がカチオンラジカルの安定性に寄与しているものと考えられる。

本研究で見出した酸性メタノールやギ酸等は極めて安価であり、環境中での分解性も良い事から、HFIPの代替と溶媒となれる可能性を秘めている。

## 参考文献

---

- <sup>1</sup>. a) P. E. Sonnet, B. A. Bierl, M. Beroza, *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, **1974**, *51*, 371; b) W. J. J. M. Sprangers, R. Louw, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1976**, *2*, 1895.
- <sup>2</sup>. a) F. Amemiya, K. Fuse, T. Fuchigami, M. Atobe, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 2730;  
b) F. Amemiya, H. Matsumoto, K. Fuse, T. Kashiwagi, C. Kuroda, T. Fuchigami, M. Atobe, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 4265.
- <sup>3</sup>. 吉井広人、鈴木賢人、田嶋稔樹、第80回電気化学会大会講演要旨集, pp-408
- <sup>4</sup>. K. Morimoto, K. Sakamoto, Y. Ohnishi, T. Miyamoto, M Ito, T, Dohi, Y. Kita, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 8726.
- <sup>5</sup>. a) A. Berkessel, J. A. Adrio, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13412; b) A. Saito, J. Kasai, T. Konishi, Y. Hanzawa, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6980.
- <sup>6</sup>. *Green chemistry: An introductory text*, M. Lancaster, Royal Society of Chemistry, **2010**.
- <sup>7</sup>. A. Kirste, B. Elsler, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 3571
- <sup>8</sup>. *Handbook of physics and chemistry. 93 ed.*, (Eds., W. M. Haynes, D. R. Lide, T. J. Bruno). CRC Press, **2012**.
- <sup>9</sup>. a) F. L. Cozens, V. M. Kanagasabapathy, R. A. McClelland, S. Steenken, *Can. J. Chem.*, **1999**, *77*, 2069; b) *Reactive Intermediate Chemistry* (Eds R. A. Moss, M. S. Platz and M. Jones), John Wiley & Sons, Inc., **2005**.
- <sup>10</sup>. *Superacids*, G. A. Olah, G. K. Surya Pralash, J. Sommer, John Wiley & Sons, Inc., **1985**.

## 第4章

### 連続的レドックス反応による ジアリールエーテル誘導体の合成

## 4.1. 緒言

ジアリールエーテルは天然物や医薬分子の構造に見られる重要な骨格である。例えば抗癌作用が認められているコンブレタスタチン D2<sup>1</sup>や、強力な抗生物質であるバンコマイシン<sup>2</sup>、免疫グロブリン E に結合するアスペルシクリン<sup>3</sup>は構造中にジアリールエーテル骨格を含んでいる (Figure 4-1)。

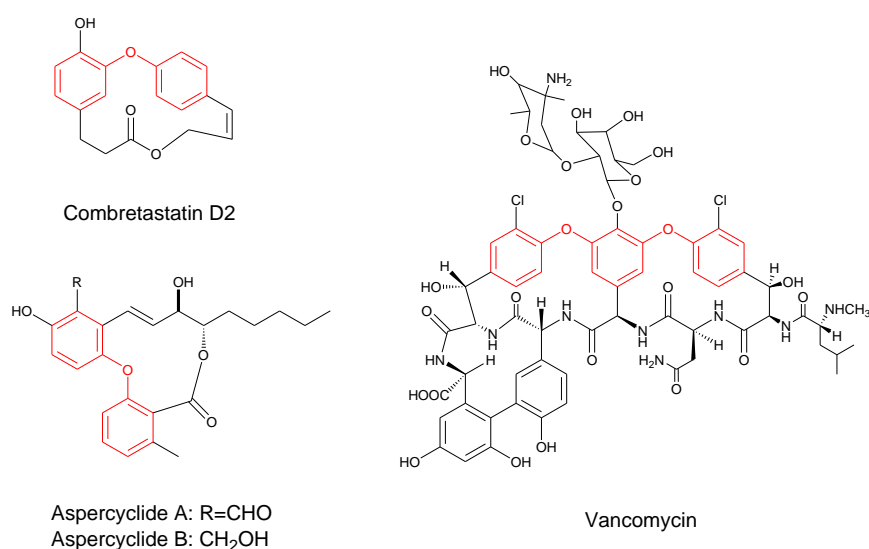


Figure 4-1. Natural products and antibiotic agent containing diaryl ether structure.

単純なエーテル骨格を構築する方法はウィリアムソンのエーテル合成が最も有名かつ一般的であり、これに類する反応が多数報告されている<sup>4</sup>。即ち、有機ハロゲン化物と金属アルコキシドを用いる反応である。しかし、ウィリアムソンのエーテル合成の様にハロゲン化アリールと金属フェノキシドを単純に混合するだけではジアリールエーテル骨格を構築することは難しい。その為、金属試薬存在下にフェノールとハロゲン化アリールを反応させることが一般的である。種々の金属試薬が開発され、銅触媒やパラジウム触媒などが汎用されている<sup>5</sup>。一方で、金属試薬を用いないジアリールエーテルの合成法として酸化反応

を用いたカップリング反応が知られている。

平間らは前述したアスペルシクリド類の合成を行う際に、超原子価ヨウ素試薬を酸化剤として用いるフェノール同士の分子内カップリング反応を実施し、対応するジアリールエーテル骨格を構築している<sup>3</sup>。この反応では超原子価ヨウ素試薬が電子豊富なフェノール部位を酸化することで対応するカチオン種がパラ位に生じ、次いで別のフェノール部位の水酸基が求核攻撃することでジアリールエーテルが構築される (Figure 4-2)。

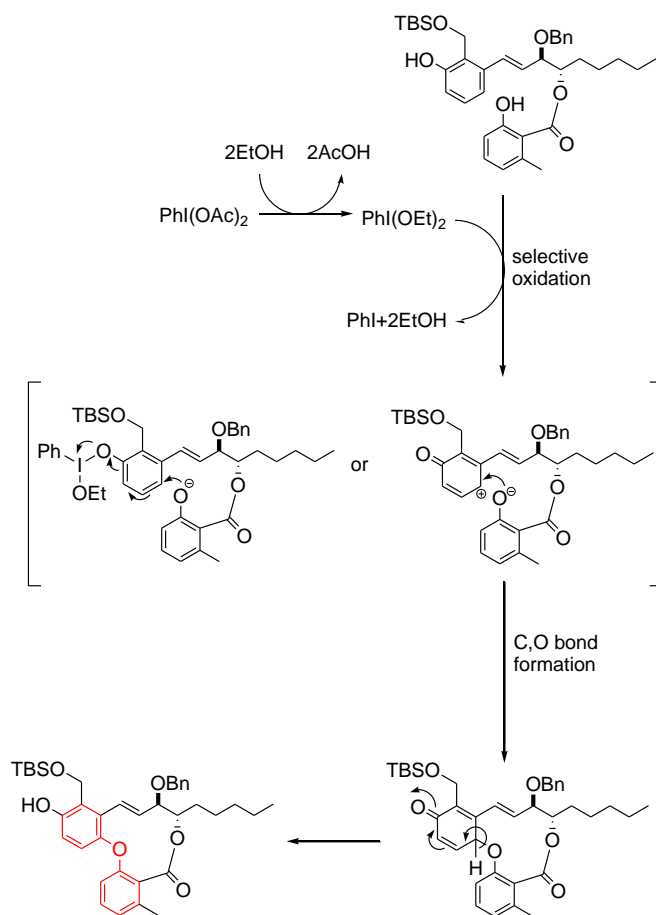


Figure 4-2. Proposed mechanism for oxidative intramolecular C,O coupling reaction by using hypervalent iodine reagent.

また西山らはハロゲン化フェノール誘導体をメタノール中で電解酸化することによって、対応するジエノン-アリールエーテルを合成し、次いで亜鉛で還元することで目的とするジアリールエーテルを得ることに成功している<sup>6</sup>。ハロゲン化フェノールを陽極にて一電子酸化すると脱プロトンを経てフェノキシラジカルが生じる。フェノキシラジカルは共鳴の結果生じる炭素ラジカルとカップリングした後にメタノールの求核攻撃による脱ハロゲン化が進行し、対応するジエノン-アリールエーテルが生成する。これを金属亜鉛により還元すれば脱メトキシ化によりジエノンが芳香族性を取り戻してジアリールエーテル構造を与える (Figure 4-3)。

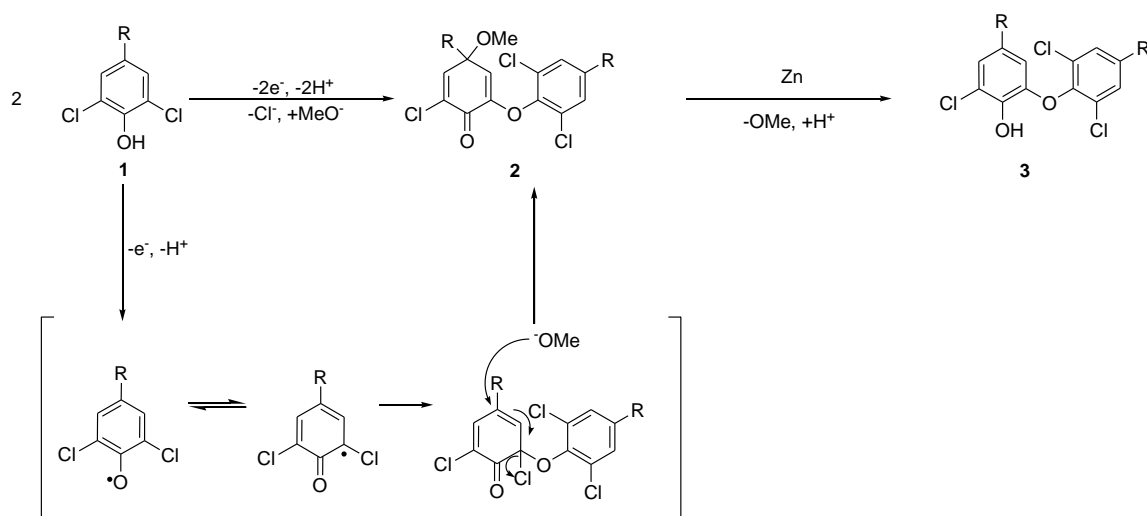


Figure 4-3. Formation of diaryl ether structure via anodic C,O coupling reaction.

同氏らは電解反応を経由するジアリールエーテル合成を足がかりとして、ベルベナカルコン<sup>6b</sup>、イソジチロシン<sup>6c</sup>、*o*-メチルタリブリン<sup>6d</sup>等の全合成研究を行っている (Figure 4-4)。これら生理活性を持つ天然物が将来、医薬品のリード化合物となった場合には高価で毒性のある金属試薬を使用した合成は避け

る事が望ましく、また大量合成を見据える上では爆発性のある超原子価ヨウ素等の酸化剤の使用も避けたい。従って反応試薬の代替として電解反応を用いる事は実用的な面からも望ましい。

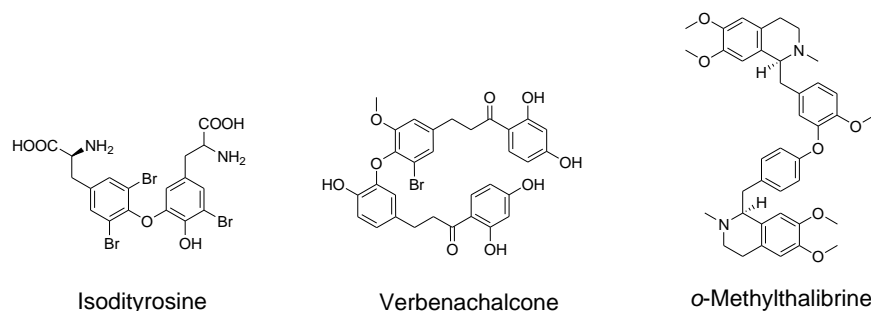


Figure 4-4. Natural products containing diaryl ether moiety which was constructed by anodic oxidation of halogenated phenol derivatives.

ところで電解反応は一つの反応系内で酸化と還元が同時に起こる反応プロセスである。多くの有機電解反応では目的とする陽極あるいは陰極の反応のみが着目される一方で、対極は電流を流すためだけに使用され何ら付加価値のある合成プロセスに利用されない場合が多い。しかしながら陽陰両極を積極的に有機電解合成に利用する研究もなされており、これらは両極電解反応と呼ばれている<sup>7</sup>。両極電解反応には様々なタイプがあるが、一つの基質を酸化（あるいは還元）して中間体を生成し、次いで還元（あるいは酸化）する事で目的物を得る反応形式は連続的レドックス反応と呼ばれている。しかし、このような反応は困難であり、報告例が少ない<sup>8</sup>。その一つの理由として中間体が生成しても攪拌により反応器全体に希釈されてしまい、効率的に対極での反応を行うことが出来ないという問題が挙げられる。この様な状況下で中間体の還元反応を行うには、中間体が蓄積されて比較的高濃度になるまで待たなければならない。従

って、理論通電量よりも遥かに多くの電気を流さなければならないことが予想される。

雨宮らはマイクロ電解反応器を用いることで効率的にベンジルアミンの酸化カップリング反応と続く還元反応を実施し、中程度の収率で所望のジベンジルアミンを得ることに成功している<sup>9</sup> (Figure 4-5)。この反応ではベンジルアミンの酸化カップリングにより生じたイミン中間体が拡散により速やかに数十  $\mu\text{m}$  の距離を隔てた対極へ輸送され、希釈されることなく効率的に陰極還元反応に付されたと考えられる。一方で同反応をビーカー型セルにて実施した場合、効率的な中間体の還元反応は起こらず、ジベンジルアミンは殆ど得られない。従って、マイクロ電解反応器の援用は連続的レドックス反応を実施するに当たり極めて有効な反応装置であると考えられる。

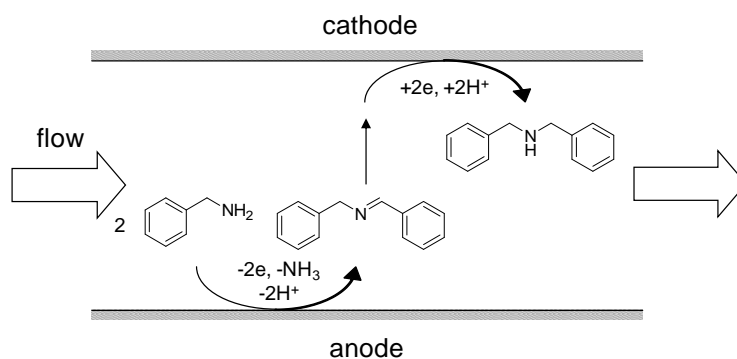


Figure 4-5. Schematic representation of the electrochemical conversion of benzylamine to dibenzylamine in ethanol using the electrochemical microreactor.

前述したジアリールエーテル合成はハロゲン化フェノールの電解酸化反応によるジエノン-アリールエーテルの生成と続く金属亜鉛による還元反応を経て達成される。金属亜鉛による還元反応を陰極還元反応に置き換え、更にマイク

ロ電解反応器を援用すれば連続的レドックス反応が進行し、ハロゲン化フェノールから一挙にジアリールエーテルが合成できるものと期待される。医薬分子の中間体と成り得る化合物の簡便で迅速な合成は、創薬研究の視点からも魅力的であろう。

そこで本研究ではマイクロ電解反応器を用いた連続的レドックス反応を行うことで、ジクロロフェノール誘導体からのジアリールエーテル誘導体の簡便な合成を試みた。用いた基質と具体的な反応スキームを Figure 4-6 に示す。

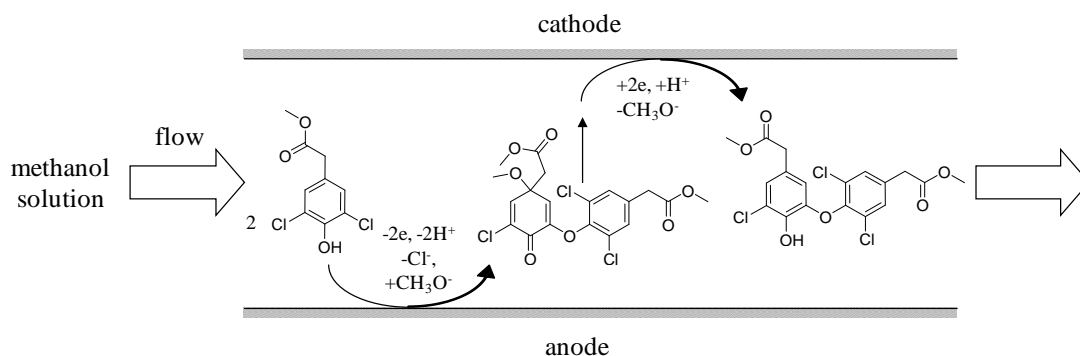


Figure 4-6. Schematic representation of electrochemical conversion of dichlorophenol to diarylether in methanol solution using electrochemical microreactor.

## 4.2. 実験

### 4.2.1. 装置

- 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル測定

NMR スペクトルの測定には JNM-EX270 (日本電子株式会社) を用いた。

測定溶媒には重クロロホルムを使用した。

- 質量分析

質量分析は GCMS-QP5050A (株式会社 島津製作所) を用いて行った。

- 電気化学測定

電気化学測定は CH Instruments 630C (ビー・エー・エス株式会社) を用いて行った。

- マイクロ電解

マイクロ電解は HA-501 potentio/galvanostat (北斗電工株式会社) を用いて行った。

- 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

Inertsil ODS-4 (GL Science) を装備した高速液体クロマトグラフィー (ポンプ: LC-20AD、UV-Vis 検出器: SPD-10AVi、島津製作所) を用いて行った。

移動相は アセトニトリル/水系を用いた。

### 4.2.2. 試薬

4-ヒドロキシフェニル酢酸メチルエステル、ジイソブチルアミンは東京化成工業より購入した。塩化スルフリルは和光純薬工業より購入した。トルエン、メタノール、過塩素酸リチウムは関東化学より購入した。全ての薬品は精製せずに、そのまま用いた。

## 4.2.3. 定量用サンプルの合成

基質<sup>10</sup>及び、定量に用いた標準サンプル<sup>6d</sup>は文献に従い合成した。

## 4.2.4. マイクロ電解反応器の作成

Figure 4-7 に本実験で使用したマイクロ電解反応器の概念図を示す。マイクロ電解反応器はグラファイト板 ( $3 \times 3 \text{ cm}^2$ ) と亜鉛板 ( $3 \times 3 \text{ cm}^2$ ) を組み合わせて作成した。これら二枚の電極板をスペーサー (ニトフロン粘着テープ、 $80 \mu\text{m}$ 、日東電工) を介して挟み込むことで電極間距離が一定になる流路を作成した。この際、電極作用面積が  $1 \times 3 \text{ cm}^2$  になるようにスペーサーを電極に貼り、送液用のテフロンチューブを接続した後、エポキシ樹脂で反応器全体をシーリングした。

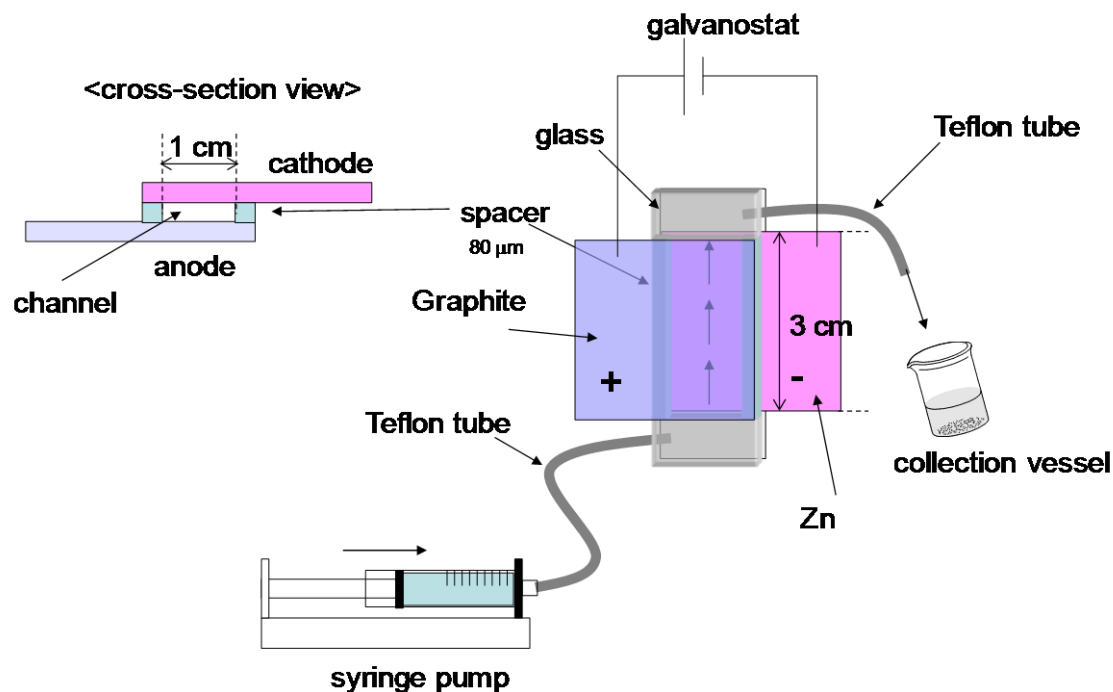


Figure 4-7. Schematic representation of the typical electrochemical microreactor assembly.

#### 4.2.5. マイクロ電解反応器によるマクロ電解

反応溶液はシリンジポンプを用いて流量を制御しながらリアクター内に流通させた。電解液にはジクロロフェノール **1** (10 mM)、過塩素酸リチウム (100 mM) を含むメタノール溶液を用いた。電解は定電流電解法で行った。回収した反応溶液の定量分析は高速液体クロマトグラフィーを用いて外部標準法により行った。

#### 4.2.6. バッチ型反応器によるマクロ電解

陽極には  $1 \times 3 \text{ cm}^2$  のグラファイト電極を使用した。対極には  $1 \times 3 \text{ cm}^2$  の亜鉛板を用いた。電解液はメタノールを溶媒とし、基質、支持電解質濃度はそれぞれジクロロフェノール **1** (10 mM)、過塩素酸リチウム (100 mM) とし、液量は 10 mL とした。通電量は  $3.2 \text{ F mol}^{-1}$ 、電流密度は  $0.2 \text{ mA cm}^{-2}$  とした。回収した反応溶液の定量分析は高速液体クロマトグラフィーを用いて外部標準法により行った。

#### 4.2.7. 電気化学測定

ジクロロフェノール **1** とジアリールエーテル **3** のリニアスイープボルタメトリー測定を行った。測定は室温 ( $25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ ) 下、作用電極、補助電極 (白金板、 $2 \times 2 \text{ cm}^2$ ) そして参照極として飽和カロメル電極 (SCE) を配した無隔膜セルにて実施した。ただし SCE は飽和塩化カリウム水溶液を満たした塩橋を介してセルに配した。グラファイトディスク電極は  $1 \times 3 \text{ cm}^2$  のグラファイト電極を耐水性サンドペーパーで研磨した後に  $\phi = 4 \text{ mm}$  の円形表面を残して他の部分をテフロンテープでシーリングし作成した。白金ディスク電極 ( $\phi = 3 \text{ mm}$ ) 及びグラッシーカーボンディスク電極 ( $\phi = 3 \text{ mm}$ ) は市販のものを用い、測定

前にアルミナ粉末で研磨し平滑にした後、蒸留水で超音波洗浄し、最後にアセトンで脱脂した。測定溶媒に用いたメタノールは使用前に窒素をバブリングし、支持電解質として過塩素酸リチウム（100 mM）を使用した。

### 4.3. 結果と考察

#### 4.3.1. 電極材料の検討

実施する反応の第一段階はジクロロフェノール **1** の一電子酸化反応によるラジカルの C,O カップリング反応であるが、副反応として二電子酸化反応も併発し、所望の反応の収率が低下してしまう恐れがある。その為、本反応系では一電子酸化反応を進行させるのに適した陽極材料の選定が重要であると考えられる。そこで陽極として一般的に用いられているグラファイト、グラッシーカーボン、白金を選びジクロロフェノール **1** に対する酸化挙動を電気化学測定により推定するとともに、実際にマクロ電解を行った。なお、陰極材料には水素過電圧の高い亜鉛電極を共通して用いた。これは反応の溶媒がメタノールであり、この陰極還元を防いでジェノン - アリールエーテル **2** の還元を円滑に進行させる目的で選択した。

まず、選定した陽極材料をリニアスイープボルタンメトリー測定により評価した。Figure 4-8 に示すリニアスイープボルタンメトリー測定の結果より、炭素系電極を用いた場合には 0.9~1 V 付近に明瞭なピーク電流が観測された。またグラファイト電極では 0.35 V 付近にもピークが見られたことから一電子酸化反応と二電子酸化反応が段階的に進行していることが示唆された。一方で、白金電極を用いた場合には、最も電流の伸びが良かったものの、電位を高電位までに掃引した場合でも明確な酸化ピークは観測されなかった。

次に、選定した電極材料を用いてマイクロ電解反応器を実際に作成し、マクロ電解を実施した。選定した電極の中でグラファイト電極が最も良い結果を与えた。これはジクロロフェノール **1** に対する酸化が段階的に進行し、最も一電子酸化反応を達成するのに有利な電極であったためと考えられる。

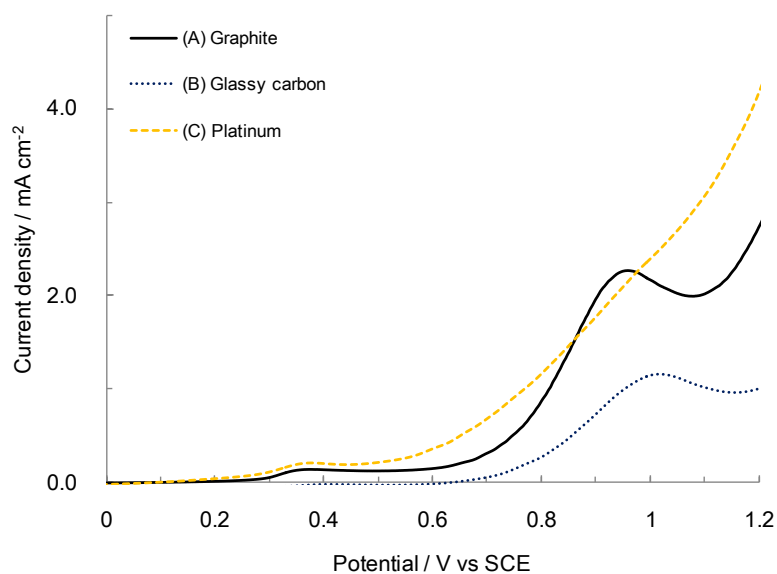
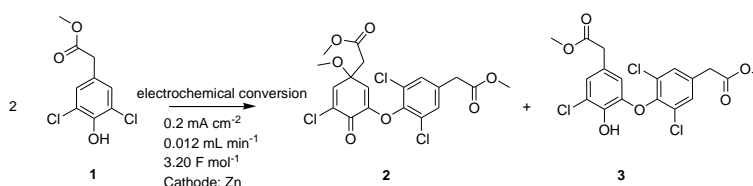


Figure 4-8. Linear sweep voltammograms of 10 mM of **1** recorded at (A) Graphite disc, (B) Glassy carbon disc, and (C) Platinum disc electrode. Scan rate is 20 mV s<sup>-1</sup>.

Table 4-1. Effect of anode materials for electrochemical conversion of **1**<sup>a</sup>

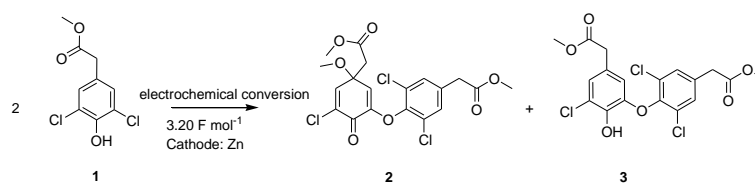


Entry	Anode material	Total yield [%] <sup>b</sup>		Product ratio <sup>b</sup>
		<b>2+3</b>		<b>2 : 3</b>
1	Graphite	41		0 : 100
2	Glassy carbon	28		0 : 100
3	Platinum	13		0 : 100

<sup>a</sup>Substrate, 10 mM of **1**; supporting electrolyte, 100 mM of LiClO<sub>4</sub>; Electrode distance, 80 μm; solvent, methanol. <sup>b</sup>Yields and product ratios were determined by HPLC analysis. Yields were based on the theoretical amount of dimeric product.

## 4.3.2. 反応に及ぼす電流密度と流速の効果

マイクロ電解反応器内での反応挙動を詳しく知るために、流速と電流密度の両方を変化させてマクロ電解を行った。ただし全てのエントリーで通電量は  $3.20 \text{ F mol}^{-1}$  に統一した。

Table 4-2. Effect of flow rate and current density for electrochemical conversion of **1**<sup>a</sup>

Entry	Current density	Flow rate	Total yield [%] <sup>b</sup>	Product ratio <sup>b</sup>
	[mA cm <sup>-2</sup> ]	[mL min <sup>-1</sup> ]	<b>2+3</b>	<b>2 : 3</b>
1	0.1	0.005	30	0 : 100
2	0.2	0.01	36	0 : 100
3	0.5	0.025	31	10 : 90
4	1	0.05	30	33 : 67

<sup>a</sup>Substrate, 10 mM of **1**; supporting electrolyte, 100 mM of LiClO<sub>4</sub>; Electrode distance, 80 μm; solvent, methanol. <sup>b</sup>Yields and product ratios were determined by HPLC analysis. Yields were based on the theoretical amount of dimeric product.

実験の結果、Entry 2 で最高のトータル収率が得られ、それよりも流速の早い Entry 3,4 では **3** に対する反応の選択性が低下している事がわかる。これは生成した **2** が還元反応に付される前に反応器から排出されてしまったからだと考えられる。また基質の一電子酸化の選択性は電流密度が低いほど良いはずであるので、Entry 1 の条件で最高のトータル収率が得られると考えていたが、予想に

反した結果が得られた。この原因として Entry 1 では流速が低すぎたため、反応溶液の滞在時間が長く、**3** が過酸化を受けてしまったと考えられる。実際に **1** と **3** の酸化電位をリニアスイープボルタンメトリーにより評価したところ、**3** の方が基質である **1** よりも酸化され易いことがわかった (Figure 4-9)。生成物である **3** は **1** に電子供与基であるフェノキシ基が結合した様な構造であるので、基質よりも酸化電位が低下してしまったためと考えられる。

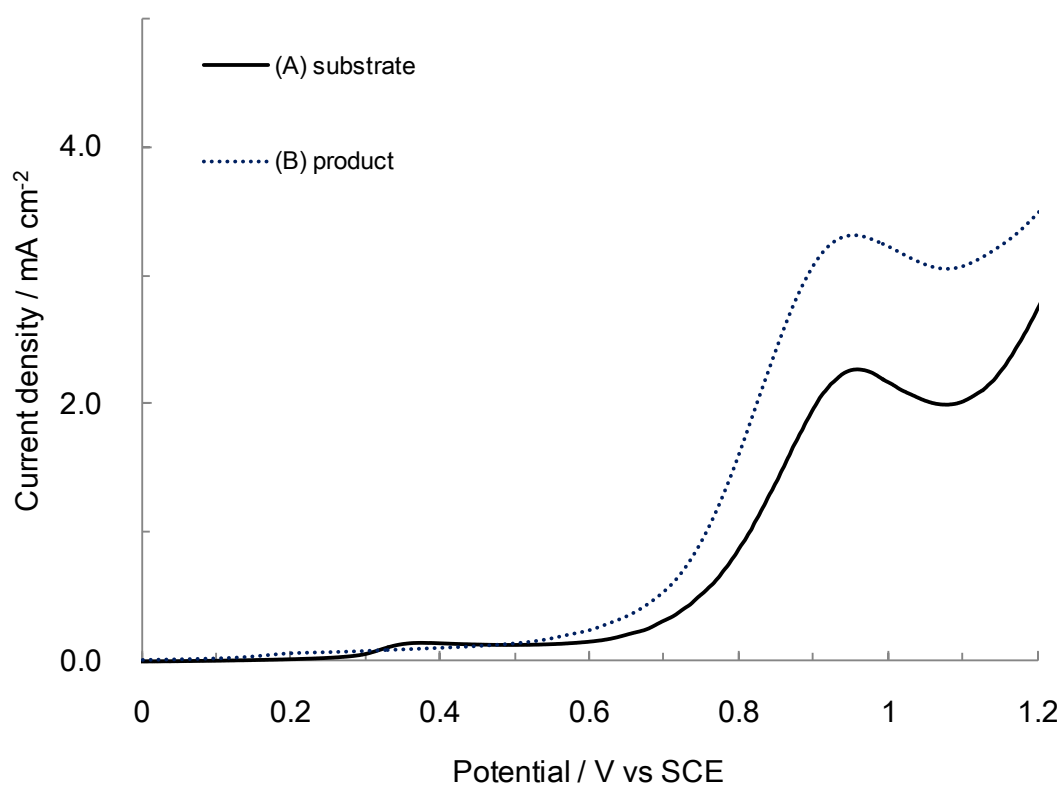
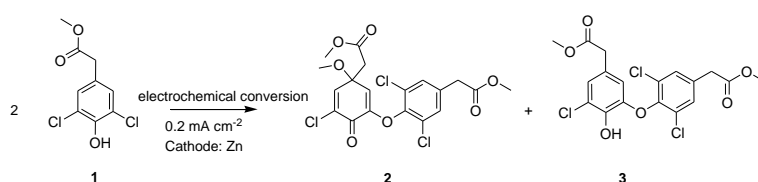


Figure 4-9. Linear sweep voltammograms of (A) 10 mM substrate **1**, and (B) 10 mM product **3** recorded at graphite disc electrode. Scan rate is 20 mV s<sup>-1</sup>.

## 4.3.3. 反応に及ぼす流速と通電量の効果

次に電流密度を固定して流速変化させることで、流速と通電量が反応に与える影響を調べた。

Table 4-3. Effect of flow rate and charge passed for electrochemical conversion of **1**<sup>a</sup>



Entry	Current density	Flow rate	Total yield [%] <sup>b</sup>	Product ratio <sup>b</sup>
	[mA cm <sup>-2</sup> ]	[mL min <sup>-1</sup> ]	<b>2+3</b>	<b>2 : 3</b>
1	0.2	0.01	36	0 : 100
2	0.2	0.012	41	0 : 100
3	0.2	0.017	41	5 : 95
4	0.2	0.037	34	27 : 73

<sup>a</sup>Substrate, 10 mM of **1**; supporting electrolyte, 100 mM of LiClO<sub>4</sub>; Electrode distance, 80 μm; solvent, methanol. <sup>b</sup>Yields and product ratios were determined by HPLC analysis. Yields were based on the theoretical amount of dimeric product.

流速の違い Entry 1 の条件では **3** が 100% の選択性で目的物が得られ、Entry 2 で最高の収率と選択性で **3** が得られた。これは流速の増加に伴い目的物が速やかに反応器内から排出されたことと、通電量が減少したために **3** の過酸化が抑制された為と考えられる。さらに流速を早めた Entry 3 ではトータルの収率は Entry 2 と変わらなかったが、**2** の消費が完全には行われずに **3** に対する選択性

が減少し、Entry 4 ではトータル収率、**3** に対する選択性共に減少した。

#### 4.3.4. バッチ型反応器との比較

最後に、この反応をバッチ型反応器にて行ったところ、そのトータル収率は20%であり、かつ全く所望の**3** が得られない事が分かった (Figure 4-10)。これは当初に予想した通り、マイクロ電解反応器が有する非常に狭い電極間距離が有効に働き、生じた中間体を効率的に陰極還元につせたためと考えられる。

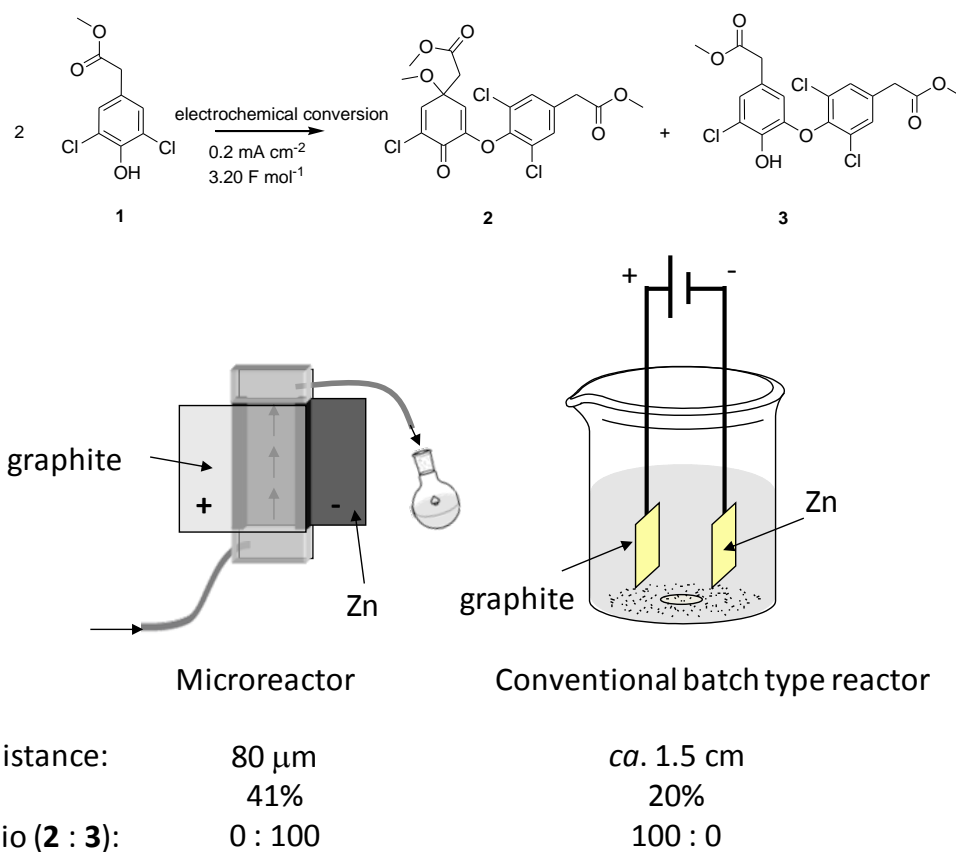


Figure 4-10. Comparison of reactor type for redox combined synthesis of diaryl ether.

#### 4.4. 結言

マイクロ電解反応器の有する非常に狭い電極間距離を利用することでジクロロフェノール **1** の酸化カップリングと還元を一挙に行い、対応するジアリールエーテル **3** を合成することに成功した。本反応の第一段階は基質の一電子酸化反応に続くラジカル的 C,O カップリング反応であり、これが反応のトータル収率を決定していると考えられる。一電子酸化反応を進行させるためには低い電流密度が有効であることが示唆された。また **3** に対する選択性に目を向ければ、明らかに遅い流速の条件では良い選択性を示し、流速の増加に従って中間体であるジェノンアリールエーテル **2** が増えた。これは流速が早い条件では **2** の消費が行われる前に電解液が反応器を通過してしまった為だと考えられる。しかしながら流速が遅すぎると **3** の過酸化が進行してしまい、トータル収率も減少した。

参考文献

- <sup>1</sup>. a) S. D. Rychnovsky, K. Hwang, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5414; b) G. R. Pettit, P. D. Quistorf, J. A. Fry, D. L. Herald, E. Hamel, J-C. Chapuis, *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72*, 876
- <sup>2</sup>. K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 240.
- <sup>3</sup>. T. Yoshino, I. Sato, M. Hirama, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4290.
- <sup>4</sup>. a) D. W. Kim, C. E. Song, D. Y. Chi, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4281; b) G. A. Molander, J. Ham, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2031.
- <sup>5</sup>. a) C. H. Burgos, T. E. Barder, X. Huang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4321; b) M. Akkoça, N. Gürbüza, E. Çetinkayab, I. Özdemir, *Synlett*, **2008**, 1781; c) Y. Liu, S. Zhang, *Synlett*, **2011**, 268.
- <sup>6</sup>. a) M. Takahashi, H. Konishi, S. Iida, K. Nakamura, S. Yamamura, S. Nishiyama, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 5295; b) T. Tanabe, F. Doi, T. Ogamino, S. Nishiyama. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45/17*, 3477; c) S. Nishiyama, H. M. Kim, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8397; d) Y. Naito, . Tanabe, Y. Kawabata, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett*, **2010**, *36*, 4776.
- <sup>7</sup>. a) M. M. Baizer, R. C. Hallcher, *J. Electrochem. Soc.*, **1976**, *123*, 809; b) M. M. Baizer, *Tetrahedron*, **1984**, *45*, 935; c) *Organic Electrochemistry*, fourth ed. (Eds. H. Lund, O. Hammerich), Marcel Dekker, New York, **2001**
- <sup>8</sup>. M.M. Baizer, T. Nonaka, K. Park, Y. Saito, K. Nobe, *J. Appl. Electrochem.* **1984**, *14*, 197.
- <sup>9</sup>. F. Amemiya, T. Kashiwagi, T. Fuchigami, M. Atobe, *Chem. Lett.*, **2011**, *40*, 606.

- <sup>10</sup>. Haynes Nancy-Ellen, Kertesz Denis John, Pietranico-Cole Sherrie Lynn, Qian Yimin, Scott Nathan Robert, So Sung-Sau, Thakkar Kshitij Chhabilbhai, Tilley Jefferson Wright: Pyridazinone derivatives as thyroid hormone receptor agonists. F. Hoffmann-La Roche January 2007: WO 2007/009913

## 第 5 章

o-ベンゾキノン<sup>1</sup>の発生を経由する

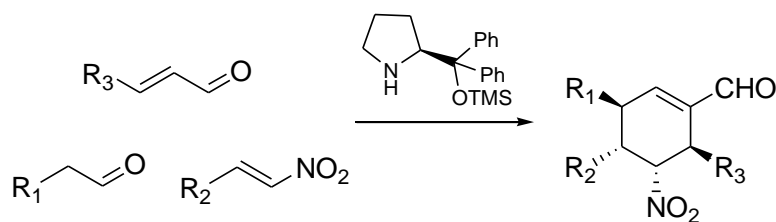
多段階反応システム

## 5.1. 緒言

より簡便、迅速かつ環境に付加を与えず望みの化合物を得る方法論として多段階の反応を連続的に行う手法の開発が知られている。このような反応手法では精製に要する時間、エネルギー、廃棄物、コスト、環境負荷の削減が期待できる。さらに特筆すべきは、フロー系で多段階反応を行った場合、反応を逐次的に進行させることから、活性種あるいは不安定な化学種を系中で発生させて速やかに後続の反応へと導くことが可能になることである。従って、これまで反応に使うことが難しかった化学種を制御、利用できる可能性を秘めていることから、フロー系での多段階連続反応システムの開発には昨今ますますの期待が寄せられよう。

多くの有機合成では多段階の反応を行うに当たり、一段階ごとに生成物の単離精製を行う。しかし、単離精製は煩雑であり、場合によっては収率の低下を招く。一方、途中の単離精製過程を踏まず、多段階の反応を一気に行い、目的化合物を得るまでの過程を短縮しようという試みは以前から行われてきた。中間体の単離精製の回数を抑えることが出来るので、生成物のロスが少なく、またそれに必要なエネルギー、溶媒、時間を節約することが出来る。

Enders らは、三種類の基質（アルデヒド、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド、ニトロオレフィン）をプロリノール触媒存在下、一度に混ぜることにより、四連続不斉中心炭素を持つ環状アルデヒドを一挙に得ることに成功した<sup>1</sup> (Scheme 5-1)。



Scheme 5-1. Prolinol catalyzed three-component reaction.

この反応では、まずアルデヒドがプロリノール触媒と反応してエナミンを形成し、ニトロオレフィンに共役付加を起こす。この後、触媒が外れ、共役付加体と2が生成する。共役付加体2のニトロ基の $\alpha$ 位の炭素アニオンが、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドとプロリノール触媒から生じたイミニウム塩と反応してエナミン中間体3が得られ、その後、環化すれば環状化合物4を与える。そこから加水分解と脱水が起これば、最終生成物1が得られる (Figure 5-1)。この様な連続的に起こる反応は、ドミノ反応、あるいはタンデム反応と呼ばれる。

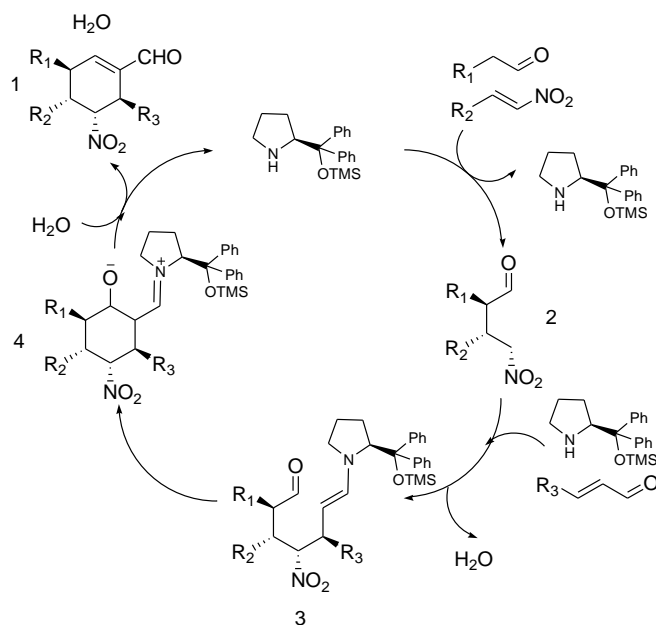


Figure 5-1. Mechanism of prorinol catalyzed three-component reaction.

また、触媒を用いない連続反応の例として、Bowden らが報告した、ポリジメチルシロキサン (PDMS) 膜を用いたサイトアイソレーションを用いる方法がある<sup>2</sup>。彼らは、PDMS で水相と有機層を分離することで、カスケード反応を実施した (Figure 5-2)。まず、水相にてアセタールは酸触媒で加水分解を受けて、ケトンへ変換される。このケトンは PDMS の膜を透過することが出来るの

で、有機層へ移動する。さらに有機層に存在しているグリニヤール試薬やブチルリチウムと反応して、計二段階の連続反応により付加体を得ることが可能になる。

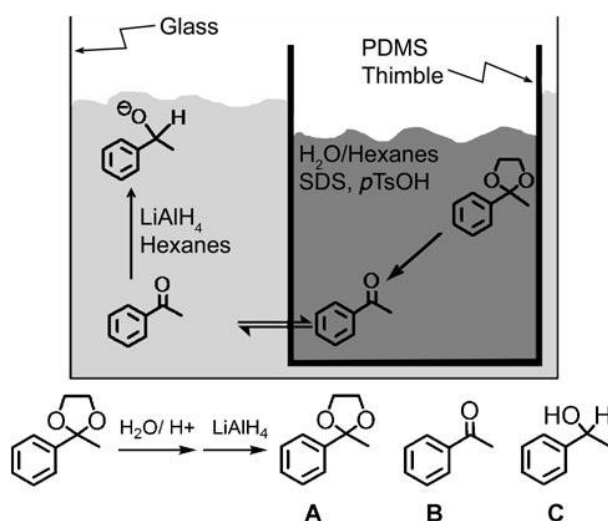


Figure 5-2. Schematic representation of cascade reaction by using PDMS thimble.

以上の様に、多段階連続反応を用いることによって、目的の骨格を一挙に組み上げることが可能になり、精製の過程が最小限に抑えることが出来る。しかし、いずれの例においても扱える触媒や基質はその反応系に固有のものであることが多く、そのため汎用的な手法であるとは言い難い。これに対し、近年ではマイクロ反応器の利用により特別な触媒等を用いることなく、しかも反応基質に囚われることなく多段階反応を連続的に行う試みが報告されている。

多段階の反応をマイクロリアクターを用いて実施した例としてイブプロフェンの合成が挙げられる<sup>3</sup>。薬物の合成は何段階もの合成と精製を行い、達成されるものである。しかしながら 1 kg の化合物を得るのに、25~100 kg もの廃棄物が生じると言われている<sup>4</sup>。このような事実は、環境、エネルギー、コスト等の面からも望ましくない。従って、有用な化合物を効率よく、かつ迅速に合成でき

る方法論の開発は重要である。McQuade らは Figure 5-3 に示した反応経路を採用してイブプロフェンの合成を連続的に行った。第一段階目として、イソブチルベンゼンのフリーデルクラフツアシル化を行うが、触媒として塩化アルミニウムを用いた場合、その副生成物が下流の反応に影響を与える恐れがある。そこで塩化アルミニウムの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸を用いて反応を行うことで、下流の反応に影響を及ぼさないようにした。二段階目の反応ではアシルベンゼンの転位反応によりエステル化を行うが、反応の設計通り、上流で使用した試薬と基質が影響を及ぼすことなく、高い収率で、目的のエステル化体を得ることが出来た。そして最終段階として、KOH による加水分解反応も円滑に進行出来た。その結果、粗収率 68%、 $9 \text{ mg min}^{-1}$  で三段階の連続反応を行うことが出来た。

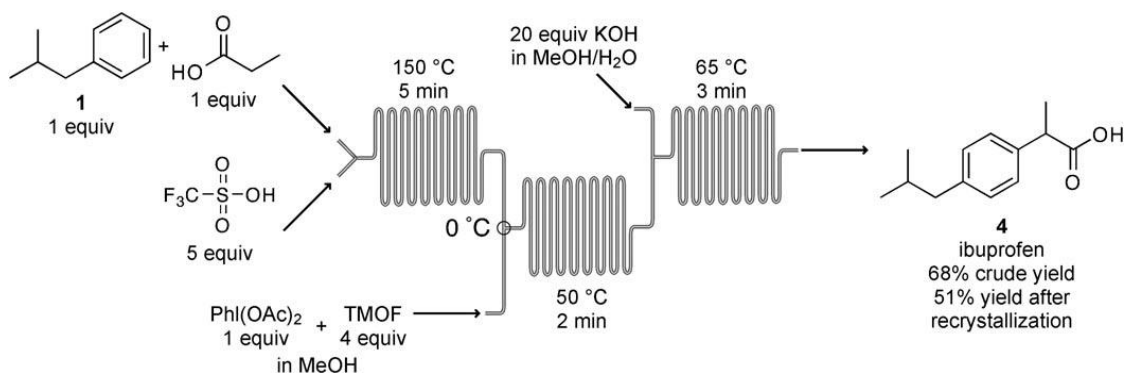


Figure 5-3. The three-step, continuous-flow synthesis of ibuprofen.

この様なマイクロリアクターを用いた医薬品をはじめとする複雑な化合物の迅速な合成、および合成条件の検討は、重要な位置を占めていくと考えられる。

さらに、マイクロリアクターを用いた連続反応で最も注目すべきは、反応により発生した化学種や活性種を速やか、かつ連続的に後続の反応へ導けるという点であろう。発生した活性種や短寿命な分子を様々な反応に適用させること

は、フラスコ等のバッチ型反応器を用いる限りは困難であると言わざるを得ない。なぜなら、発生したそれら化学種をすぐさま反応器から取り出すことが出来ず、望みの基質や試薬と反応させることが出来ないからである。この様に発生した短寿命な化学種をすぐさま次の反応に用いようとする報告は学術的にも未だ少ないが、次に示すような反応例が報告されている。

吉田らは、不安定な中間体を系中で発生させ、分解する前に後続にて試薬と反応させることにも成功している (Figure 5-4)<sup>5</sup>。1,2-ジブロモベンゼンを *n*-ブチルリチウムでリチオ化することによって発生させた *o*-ブロモフェニルリチウムは容易に分解して、ベンザインが生じることが知られている。この分解を防ぐためには、反応温度を  $-100^{\circ}\text{C}$  以下に下げる必要がある。吉田らは、この反応を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却したマイクロ反応システムを用いて行うことにより、*o*-ブロモフェニルリチウムがベンザインに分解することなしに分子変換反応として用いることが出来ることを示した。さらに、4つのマイクロミキサーを用いて連続的にリチオ化と求電子試剤のトラップを繰り返すと、二種類の求電子剤を効率よくベンゼン環に導入することにも成功している。

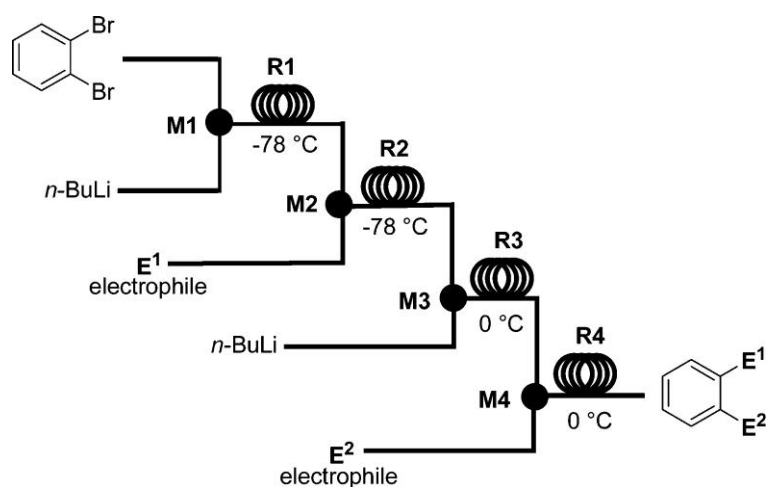


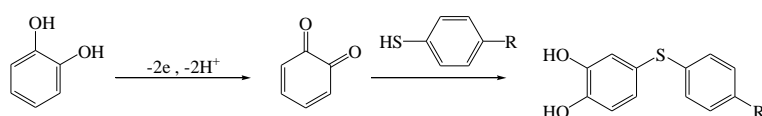
Figure 5-4. Sequential reactions of *o*-dibromobenzene.

この様に、反応で生じた活性な化学種をマイクロリアクターによって制御することで、望みの反応を選択的に進行させることが可能となった。

しかし、活性な化学種を発生させる方法は厳しい条件であることが少なくなく、その影響が後続の反応に影響を与える可能性も否定できない。マイクロリアクターを用いた多段階連続反応をより幅広い基質に対して適用可能にするためには、穏和な条件下で活性な化学種を発生させる必要がある。その一つの方法として、電解反応による分子変換が考えられる。

電解反応は電極により電子の授受を行うことから、酸化還元剤を用いる必要がなく原理的にクリーンな反応であると言える。有機電解反応においては、基質を単純に酸化還元するのみならず、発生した活性種を用いて、求核反応、求電子反応、ラジカル反応等の多彩な反応を行うことができ、これまで膨大な数の反応が報告されてきた。しかしながら電解反応を行う場合、基質の酸化還元電位によっては、意図しない試薬への電子移動や生成物のさらなる電子移動が優先してしまう場合がある。このような場合には、基質を予め電解により変換しておき、その後に試薬を加える Ex-cell 法を用いる必要があるものの、電解によって発生した化学種が不安定である場合には、速やかに後続の反応へ導く必要がある。すなわち、基質の電解反応部分と、試薬の導入部分が空間的に分離したマイクロリアクターを用いることで試薬の酸化還元電位に依存せず、かつ不安定な化学種を扱える多段階反応系を構築することが可能になる。このような着想の妥当性を検証するには、バッチ反応での取扱が難しい電解発生化学種を採用するのが望ましい。具体的な反応種として *o*-ベンゾキノンの着目して反応系の構築を行った。*o*-ベンゾキノンは *p*-ベンゾキノンの比較して不安定であり、容易に二量化やポリマー化してしまうので<sup>6</sup>、市販されてはいない。しかしながら、換言すればその反応性の高さは、様々な骨格へ誘導することが出来る<sup>7</sup>とい

う意味でもあり、簡便に *o*-ベンゾキノン を扱える方法論の構築には合成的な価値もあろう。また、*o*-ベンゾキノン に作用させる試薬としては求核剤であるベンゼンチオール類を選定した。ベンゼンチオールの求核性は比較的高い。従って、*o*-ベンゾキノン が効率的に生成し分解する前に、ベンゼンチオールと反応し対応するジフェニルスルフィドを容易に与えるはずであり、モデル反応を評価する上で都合が良い (Scheme 5-2)。



Scheme 5-2. Electrogeneration of *o*-benzoquinone and the following reaction with a benzenethiol.

さらに得られるジフェニルスルフィド誘導体は有用<sup>8</sup>であるが従来法では銅やパラジウム触媒を利用した合成が一般的であった<sup>9</sup>。その為、金属触媒を用いないジフェニルスルフィド誘導体の合成の開発という面からも有用であろう。

選定したモデル反応を効率的に実施する為に電解反応部分と後続化学反応部分が分離したマイクロ電解反応器を作成した。その概念図を Figure 5-5 に示す。

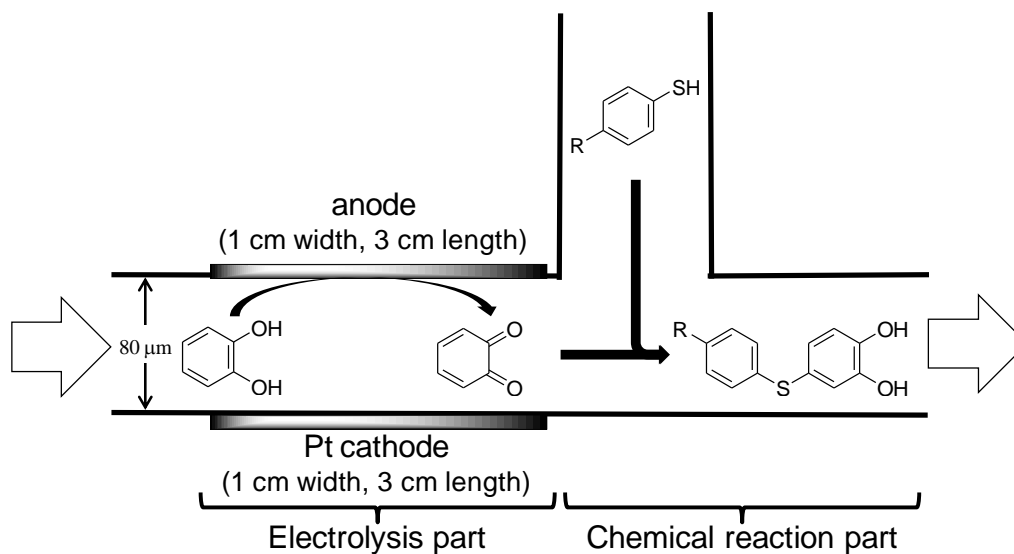


Figure 5-5. Schematic representation of the electrogeneration of *o*-benzoquinone and the following reaction with a benzenethiol in the microflow reactor.

## 5.2. 実験

### 5.2.1. 装置

- 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル測定

NMR スペクトルの測定には JNM-EX270 (日本電子株式会社) を用いた。スペクトルのケミカルシフトは ppm で示し、内部標準物質であるテトラメチルシラン (TMS) のケミカルシフトを 0 ppm とした。<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz)、<sup>13</sup>C-NMR (67.8 MHz) の測定では溶媒には重クロロホルムを使用した。

- 質量分析

質量分析は GCMS-QP5050A (株式会社 島津製作所) を用いて行った。

- 赤外線 (IR) スペクトル測定

IR スペクトルの測定には FTIR-8100A (株式会社 島津製作所) を用いて行った。

- 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

Inertsil ODS-4 (GL Science) を装備した高速液体クロマトグラフィー (ポンプ: 880-PU、UV-Vis 検出器: 875-UV、島津製作所) を用いて行った。移動相は アセトニトリル/水系を用いた。

- 電気化学測定

電気化学測定は CH Instruments 630C (ビー・エー・エス株式会社) を用いて行った。

- マイクロ電解

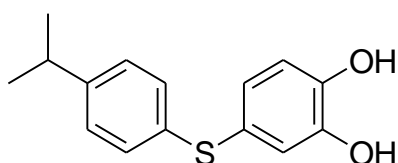
マイクロ電解は HA-501 potentio/galvanostat (北斗電工株式会社) を用いて行った。

### 5.2.2. 試薬

アセトニトリル、4-イソプロピルベンゼンチオールは和光純薬工業株式会社から購入した。カテコール、4-メトキシベンゼンチオール、4-ニトロベンゼンチオール、2,6-ルチジンは東京化成工業から購入した。過塩素酸ナトリウムは関東化学から購入した。全ての薬品は精製せずに、そのまま用いた。

### 5.2.3. 定量用サンプルの合成

#### 4-(4-Isopropyl-phenylsulfanyl)-benzene-1,2-diol の合成



カテコール (0.2 g, 1.8 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、酸化銀(I) (0.85 g, 3.7 mmol) を加えて 10 分間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液に対して、4-イソプロピルベンゼンチオール (0.27 g, 1.8 mmol)、2,6-ルチジン (1.9 g, 18 mmol) を含むアセトニトリル溶液 (10 mL) を滴下した。反応溶液を室温で 1 時間攪拌し、1 M の塩酸を加えて反応をクエンチした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液には硫酸マグネシウムを加えて乾燥させ、濾過後、溶媒を留去して粗生成物を得た。粗生成物はシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製した。黄色液体。収率 16%

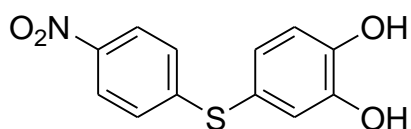
$^1\text{H-NMR}$  (270kHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.12-6.98 (m, 6H), 6.84 (t, 1H), 2.84 (m,  $J = 7.02$  Hz, 1H), 1.21 (d,  $J = 7.02$  Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (270kHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.84, 33.60, 117.17, 121.24, 127.46, 144.304, 147.372

IR (neat NaCl  $\text{v/cm}^{-1}$ ) 3415, 2960, 2930, 2875, 1715, 1595, 1495, 1475, 1455, 1250, 1225, 1155, 1145, 1110

HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$  260.0871, found 260.0873

#### 4-(4-nitro-phenylsulfanyl)-benzene-1,2-diol の合成



カテコール (0.5 g, 4.5 mmol) をアセトニトリル (25 mL) に溶解し、酸化銀 (I) (2.13 g, 9.3 mmol) を加えて 10 分間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液に対して、4-ニトロベンゼンチオール (0.75 g, 4.8 mmol)、2,6-ルチジン (1.9 g, 18 mmol) を含むアセトニトリル溶液 (25 mL) を滴下した。反応溶液を室温で 1 時間攪拌し、1 M の塩酸を加えて反応をクエンチした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液には硫酸マグネシウムを加えて乾燥させ、濾過後、溶媒を留去して粗生成物を得た。粗生成物はシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) により精製した後に再結晶 (クロロホルム/アセトン/ヘキサン) を行った。黄色固体。 収率 20%

$^1\text{H-NMR}$  (270kHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.00 (d, 3H), 7.22 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)

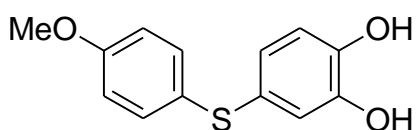
$^{13}\text{C-NMR}$  (270kHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.21, 150.94, 148.07, 146.97, 128.66, 126.18, 124.50, 122.84, 119.36, 117.48

IR (neat KBr  $\text{v/cm}^{-1}$ ) 3543, 3455, 2365, 1859, 1578, 1500, 1441, 1338, 1330, 1317,

1186, 1109

HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{12}H_9NO_4S$  263.052, found 286.0147 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

## 4-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-benzene-1,2-diol の合成



カテコール (0.5 g, 4.5 mmol) をアセトニトリル (25 mL) に溶解し、酸化銀 (I) (2.13 g, 9.3 mmol) を加えて 10 分間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液に対して、4-メトキシベンチオール (0.7 g, 5 mmol)、2,6-ルチジン (1.9 g, 18 mmol) を含むアセトニトリル溶液 (25 mL) を滴下した。反応溶液を室温で 1 時間攪拌し、1 M の塩酸を加えて反応をクエンチした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液には硫酸マグネシウムを加えて乾燥させ、濾過後、溶媒を留去して粗生成物を得た。粗生成物はシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製した。黄色液体。収率 15%

<sup>1</sup>H-NMR (270kHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.15-7.09 (m, 2H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.72-6.78 (m, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (270kHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 158.45, 144.15, 143.85, 130.53, 126.34, 125.56, 120.73, 119.09, 116.70, 114.84, 55.25

IR (neat NaCl v/cm<sup>-1</sup>) 3410, 2980, 2930, 2830, 1700, 1595, 1495, 1455, 1360, 1325, 1285, 1245, 1175, 1025

HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{13}H_{12}O_3S$  248.0507, found 248.0515

## 5.2.4. マイクロ電解反応器の作成

Figure 5-6 に本実験で使用したマイクロ電解反応器の概念図を示す。マイクロ電解反応器はグラファイト板 ( $3 \times 3 \text{ cm}^2$ ) と白金板 ( $3 \times 3 \text{ cm}^2$ ) を組み合わせで作成した。これら二枚の電極板をスペーサー (ニトフロン粘着テープ、 $80 \mu\text{m}$ 、日東電工) を介して挟み込むことで電極間距離が一定になる流路を作成した。この際、電極作用面積が  $1 \times 3 \text{ cm}^2$  になるようにスペーサーを電極に貼り、送液用のテフロンチューブを接続した後、エポキシ樹脂で反応器全体をシーリングした。

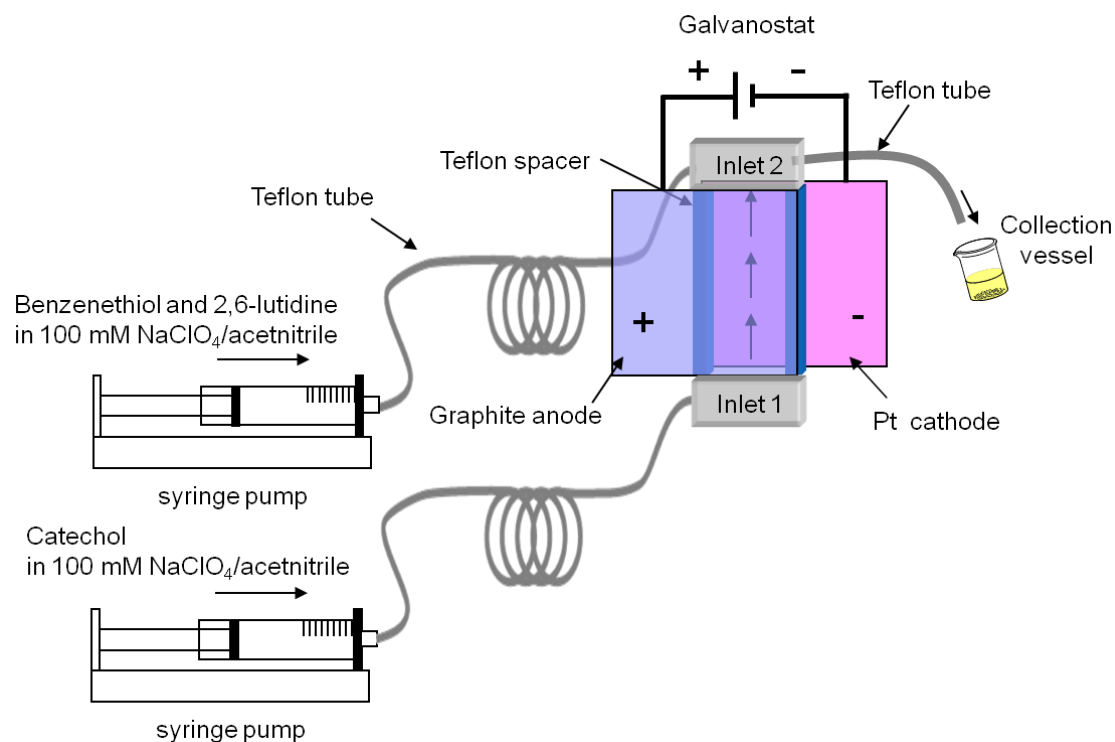


Figure 5-6. Schematic representation of the typical electrochemical microreactor assembly.

### 5.2.5. マイクロ電解反応器によるマクロ電解

反応溶液はシリンジポンプを用いて流量を制御しながらリアクター内に流通させた。電解液はカテコール (10 mM) と過塩素酸ナトリウム (100 mM) を含むアセトニトリル溶液を用いた。また後続にて導入する 4-イソプロピルベンゼンチオールはカテコールに対して 1 等量、その求核性を高めるために 1 等量の 2,6-ルチジンを追加し溶媒にはアセトニトリルを使用した。電解は定電流電解法で行った。回収した反応溶液の定量分析は高速液体クロマトグラフィーを用いて外部標準法により行った。

### 5.2.6. バッチ型反応器によるマクロ電解

陽極には  $1 \times 3 \text{ cm}^2$  のグラファイト電極を使用し、作用面積が  $1 \times 1 \text{ cm}^2$  になるようにそれ以外をテフロンテープでシーリングした。対極には  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  の白金板を用いた。電解液はアセトニトリルを溶媒とし、基質、試薬、支持電解質濃度はそれぞれカテコール 10 mM、4-イソプロピルベンゼンチオール 10 mM、2,6-ルチジン 10 mM、過塩素酸ナトリウム 100 mM とし、液量は 10 mL とした。通電量は  $2.8 \text{ F mol}^{-1}$ 、電流密度は  $1.5 \text{ mA cm}^{-2}$  とした。回収した反応溶液の定量分析は高速液体クロマトグラフィーを用いて外部標準法により行った。

### 5.2.7. 電気化学測定

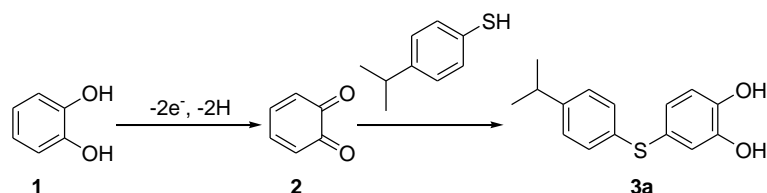
カテコールとベンゼンチオール類の酸化の  $I-E$  曲線を測定した。またカテコールに対してはサイクリックボルタンメトリー測定を行った。測定は室温 ( $25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ ) 下、作用電極、補助電極 (白金板、 $2 \times 2 \text{ cm}^2$ ) そして参照極として飽和カロメル電極 (SCE) を配した無隔膜セルにて実施した。ただし SCE は飽和塩化カリウム水溶液を満たした塩橋を介してセルに配した。グラファイトディ

スク電極は  $1 \times 3 \text{ cm}^2$  のグラファイト電極を耐水性サンドペーパーで研磨した後に  $\phi = 4 \text{ mm}$  の円形表面を残して他の部分をテフロンテープでシーリングし作成した。白金ディスク電極 ( $\phi = 3 \text{ mm}$ ) 及びグラッシーカーボンディスク電極 ( $\phi = 3 \text{ mm}$ ) は市販のものを用い、測定前にアルミナ粉末で研磨し平滑にした後、蒸留水で超音波洗浄し、最後にアセトンで脱脂した。測定溶媒に用いたアセトニトリルは使用前に窒素をバブリングし、支持電解質として過塩素酸ナトリウム (100 mM) を使用した。

### 5.3. 結果と考察

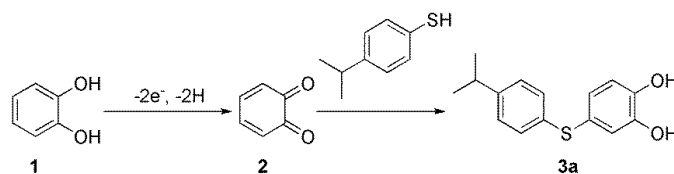
#### 5.3.1. マイクロ電解反応器を用いたマクロ電解

選定したモデル反応 (Scheme 5-3) の付加体が電解酸化を經由する方法において得られるか否かを確認するために、バッチ型反応器によるマクロ電解を行った (Table 5-1)。



Scheme 5-3. Electrogeneration of *o*-quinone and following reaction with 4-isopropylbenzenethiol.

まず、予め基質と求核剤を混合しておく *In-cell* 法で定電流電解を行ったところ、対応する付加体を 13% の収率ながら得ることができ、電解を經由した連続反応が進行することを確認した (Table 5-1, Entry 1)。 *In-cell* 法で収率が低かった理由として、基質と求核剤の酸化が競合してしまった可能性がある。この可能性を検証するために、基質と求核剤の *I-E* 曲線を測定し、その酸化挙動を比較したところ、それぞれの酸化電位は比較的近い値であることが分かった (Figure 5-7)。従って基質と求核剤酸化の競合が本反応の大きな問題の一つであることが明らかとなった。

Table 5-1. Chemical yields of **3a** in the sequential reaction using a batch type cell and microreactor<sup>a</sup>

Entry	Reactor type	Yield (%) <sup>c</sup>
1	Batch type cell (In-cell)	13
2	Batch type cell (Ex-cell)	32
3	Microflow reactor <sup>b</sup>	88

<sup>a</sup>Experimental conditions : Anode, graphite plate; Cathode, Pt plate; Current density, 1.5 mA cm<sup>-2</sup>; Solvent, MeCN; Substrate, 10 mM catechol; Supporting electrolyte, 100 mM NaClO<sub>4</sub>; Nucleophile, 10 mM 4-isopropylbenzenethiol; Base, 10 mM 2,6-lutidine. <sup>b</sup>Electrode distance, 80 μm; Flow rate, 0.1 mL min<sup>-1</sup>.

<sup>c</sup>Determined by HPLC.

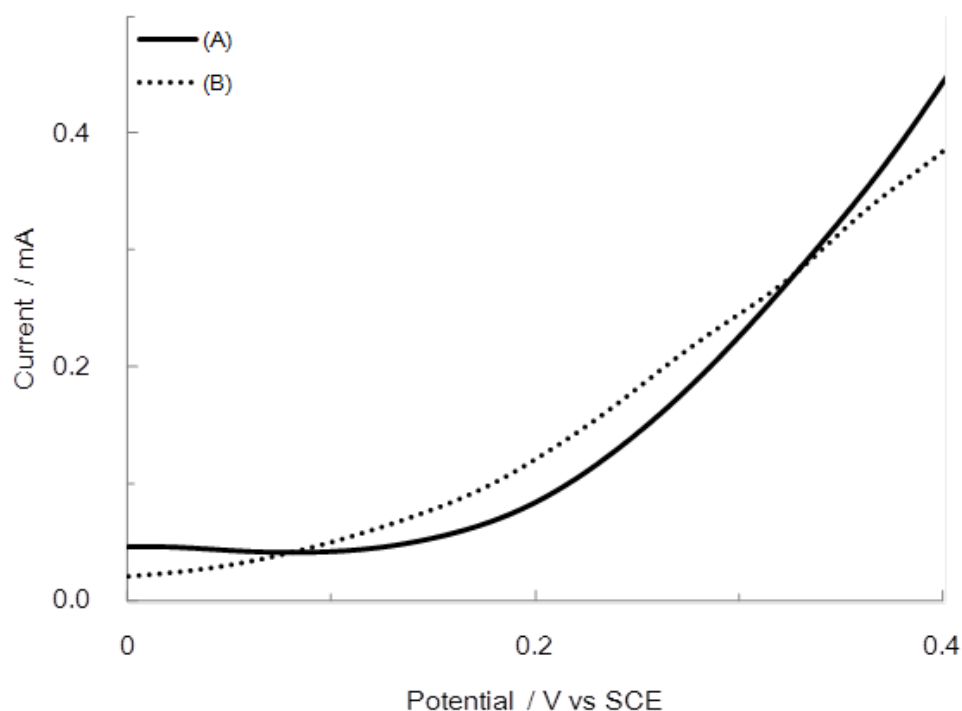


Figure 5-7. *I-E* curves of (A) 10 mM catechol and (B) 10 mM 4-isopropylbenzenethiol at a graphite disk anode ( $\phi=4$  mm) in 100 mM NaClO<sub>4</sub> and 10 mM 2,6-lutidine MeCN solution

そこで、基質を酸化した後に求核剤を加える Ex-cell 法を採用し、カテコールを酸化した後に求核剤を加えることにより、求核剤の酸化を回避したところ、収率の向上が見られた (Table 5-1, Entry2)。すなわち上記で予想した基質と求核剤の酸化が競合することを抑制できたものと推測される。しかしながら、基質の電解終了後に黒い沈殿物が生成するのを確認した。これは水、クロロホルムに不溶のものであったため、NMR、GPC などによる分析は行えなかったものの、生成した *o*-ベンゾキノンがポリマー化してしまったものであると考えられる<sup>10</sup>。この様な副生成物が発生してしまった理由としては、電解が終了するまでに比較的時間がかかってしまうために、電解初期に発生した *o*-ベンゾキノン

がポリマー化してしまった可能性がある。このようにバッチ反応では電解初期で発生した化学種は電解終了時までセル内に滞在し続けてしまうので、*o*-ベンゾキノンの様な比較的分解しやすい分子を使用することは困難であると考えられる。しかし、発生した *o*-ベンゾキノン を系中でトラップしようにも、求核剤を共存させると今度は、その求核剤とカテコールの酸化が競合してしまい、収率がさらに低いものになってしまう。

一方、マイクロリアクターを用いてこの二段階反応を行ったところ、高い収率で目的とする付加体を得ることに成功した (Table 5-1, Entry 3)。これは先ほどのバッチ反応では解決できなかった、電解で生成した *o*-ベンゾキノン を直ちに電解セルから排出でき、速やかに求核剤と反応させることが出来たためと考えられる。事実、予め、カテコールを 4-イソプロピルベンゼンチオールと混合しておいた電解液をマイクロリアクターに流通して電解を行ったところ、その収率は 28% であり、後続で 4-イソプロピルベンゼンチオールを導入した場合と比べてと低い結果を与えた。

以上の結果から本反応システムを用いることによりバッチ型反応器では不可能だった、求核剤の酸化を回避しつつ、発生した *o*-ベンゾキノン を速やかに後続の求核剤と反応させることが可能であることが検証された。

続いてマイクロリアクター中で起こっている反応の挙動を解析する為に、様々な条件について検討した。

### 5.3.2. 電極材料の影響

電極材料は電解反応において重要な因子の一つであり、本反応システムを構築する上でも、基質であるカテコールを効率よく *o*-ベンゾキノンに変換できる電極材料の選定は必須である。そこで、カテコールについてグラッシーカーボン電極 (GC)、グラファイト電極 (G)、ならびに白金電極 (Pt) を陽極として選び、実際にそれらを用いてマイクロリアクターを試作しマクロ電解を行った。なお、マイクロリアクターの陰極には白金電極を用いたが、これはカテコールの酸化によって生じたプロトン還元して系外除去することによって円滑な通電を促すとともに、*o*-ベンゾキノンの再還元を抑制できるものとして採用した。

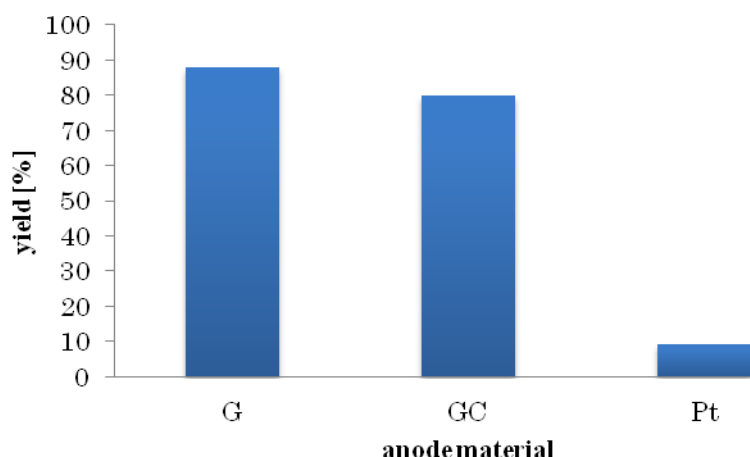


Figure 5-8. The effect of the anode materials on the yield. <sup>a</sup>Experimental conditions : Cathode, Pt plate; Electrode distance, 80 mm; Flow rate, 0.1 mL min<sup>-1</sup>; Current density, 1.5 mA cm<sup>-2</sup>; Solvent, MeCN; Substrate, 10 mM catechol; Supporting electrolyte, 100 mM NaClO<sub>4</sub>; Nucleophile, 10 mM 4-isopropylbenzenethiol; Base, 10 mM 2,6-lutidine.

<sup>b</sup>Determined by HPLC.

Figure 5-8 に種々の電極を使用して作成したマイクロリアクターを用いて反応を実施した後の **3a** の収率を示す。グラファイト電極とグラッシーカーボン電極を陽極として用いた場合は **3a** が良い収率で得られ、特にグラファイト電極が最も良い結果を与えた。一方で、白金電極を用いた場合は炭素系電極を用いた場合と比べて、著しく低い収率で **3a** を与えた。これは白金電極を用いた場合には *o*-ベンゾキノンの発生率が著しく低いということを示唆している。そこで電極材料が *o*-ベンゾキノンの発生に及ぼす影響を探るため、使用した種々の電極を用いてサイクリックボルタンメトリー測定を行った (Figure 5-9)。

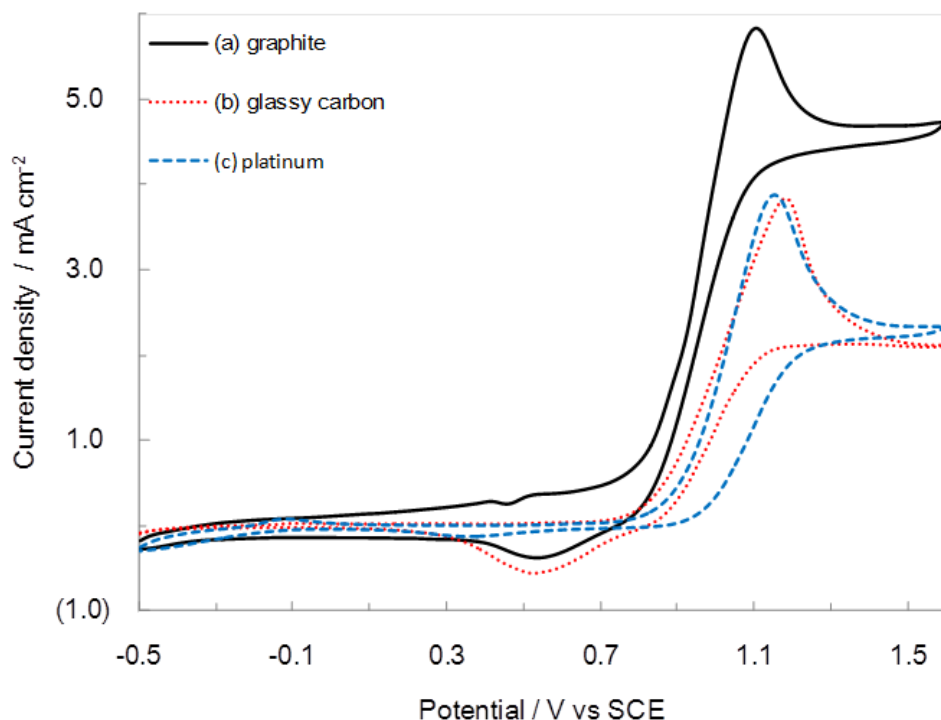


Figure 5-9. Cyclic voltammograms of 10 mM catechol in MeCN solution with 100 mM NaClO<sub>4</sub> recorded at (a) graphite disk ( $\phi = 5$  mm), (b) glassy carbon disk ( $\phi = 3$  mm), and (c) platinum disk ( $\phi = 3$  mm) electrodes. Scan rate is 30 mV s<sup>-1</sup>.

Figure 5-9a のサイクリックボルタモグラムが示すように、グラファイト電極のカテコールを酸化する際の過電圧は他の電極よりも低かった。加えてグラファイト電極はポーラスであり、単位機械面積あたりの実効面積が大きいので実際の電解反応中の電流密度を下げる効果も *o*-ベンゾキノンの効率的な発生に寄与したものと考えられる。一方で、グラッシーカーボン電極と白金電極はカテコールの酸化における電流の立ち上がりと同程度であったが、白金電極はマイクロ電解に置いて低い収率で **3a** を与えた。炭素系の電極でカテコールのサイクリックボルタンメトリー測定を行った場合には、*o*-ベンゾキノンの再還元に由来する応答が観測された。しかしながら、白金電極を使用して同様のサイクリックボルタンメトリー測定を実施した場合には、そのような応答は得られなかった。これらの結果は白金電極上で発生した *o*-ベンゾキノンは不安定であることを示唆している。言い換えれば、*o*-ベンゾキノンは白金電極上で副反応を受け、還元反応に不活性となってしまったものと考えられる。その為、白金電極を用いた場合のマクロ電解が難しかったものと推測される。

### 5.3.3. 基質濃度の影響

電気化学反応や化学反応を問わず、濃度が反応に与える影響は大きい。本反応系の場合で用いている *o*-ベンゾキノンは高濃度の場合では重合や二量化を起こしてしまう可能性があり、副反応を併発させない程度の濃度設定が求められる。カテコールの濃度を様々変化させたところ、濃度の低い場合には収率が高くなり、高濃度の場合には収率は低くなるという傾向が見られた (Figure 5-10)。

前述した通りに、*o*-ベンゾキノンは不安定であり高濃度の場合には二量化やポリマー化が進行してしまうと述べた。高濃度の基質を酸化することにより、電極近傍の *o*-ベンゾキノンの濃度は高い状態になり、そのため二量化やポリマ

一化が進行してしまったと考えられる。事実、高濃度の基質を用いて電解反応を行った場合には、リアクターの排出部からは黒い沈殿物が流れてくるのを目視で確認することが出来た<sup>10</sup>。

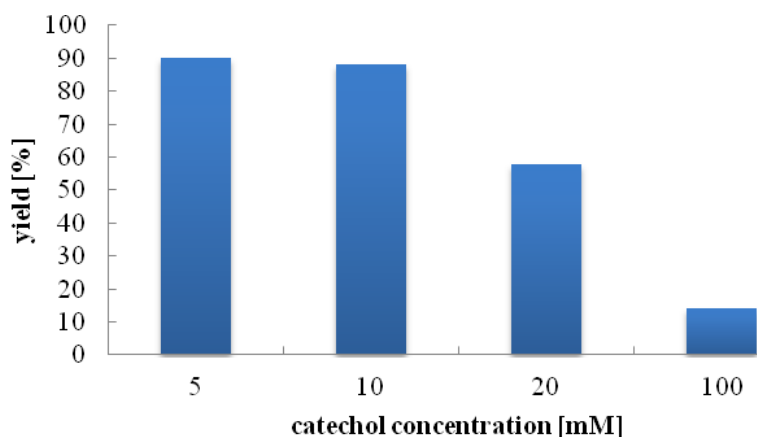


Figure 5-10. The effect of the catechol concentration on the yield. Experimental conditions : Anode, graphite plate; Cathode, Pt plate; Electrode distance, 80 mm; Flow rate, 0.1 mL min<sup>-1</sup>; Current density, 1.5 mA cm<sup>-2</sup>; Solvent, MeCN; Supporting electrolyte, 100 mM NaClO<sub>4</sub>; Nucleophile, one equivalent of 4-isopropylbenzenethiol toward catechol; Base, one equivalent of 2,6-lutidine toward catechol. The yields were determined by HPLC.

カテコール濃度が低い電解液中で測定したサイクリックボルタモグラムからは *o*-ベンゾキノンの再還元に由来する応答が観測でき、それは濃度が低いほどカテコール酸化の応答と同等の面積を有していた (Figure 5-11a-c)。一方で、高いカテコール濃度では *o*-ベンゾキノンの再還元の見られなくなった (Figure 5-11d)。電気化学測定とマイクロ電解の結果を合わせて判断すると、高濃度のカテコールを酸化した場合には、*o*-ベンゾキノンの分解が起こってい

るものと見られる。従って、カテコールを電解酸化する場合は、低濃度条件を採用することが望ましいと考えられる。

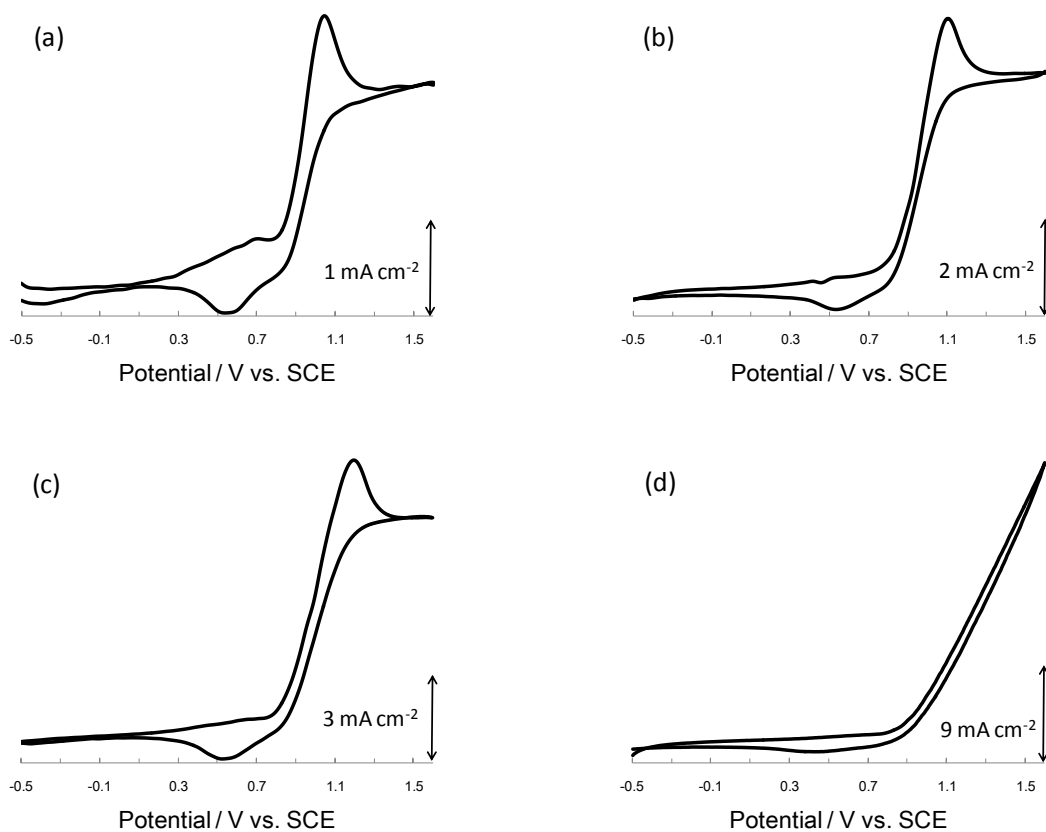


Figure 5-11. Cyclic voltammograms of (a) 5 mM, (b) 10 mM, (c) 20 mM, and (d) 100 mM catechol in MeCN solution containing 100 mM NaClO<sub>4</sub> recorded at graphite disk electrode ( $\phi = 5$  mm). Scan rate is 30 mV s<sup>-1</sup>.

#### 5.3.4. 流速の影響

先の基質濃度が収率に与える影響より、電極近傍での  $\sigma$ -ベンゾキノンの濃度はなるべく低濃度条件が望ましいと考察した。一方、流速を早めることにより、電極近傍で発生した  $\sigma$ -ベンゾキノンを速やかにバルクの電解液へ輸送することも、副反応を抑えることが出来ると考えられる。結果を Figure 5-12 に示す。

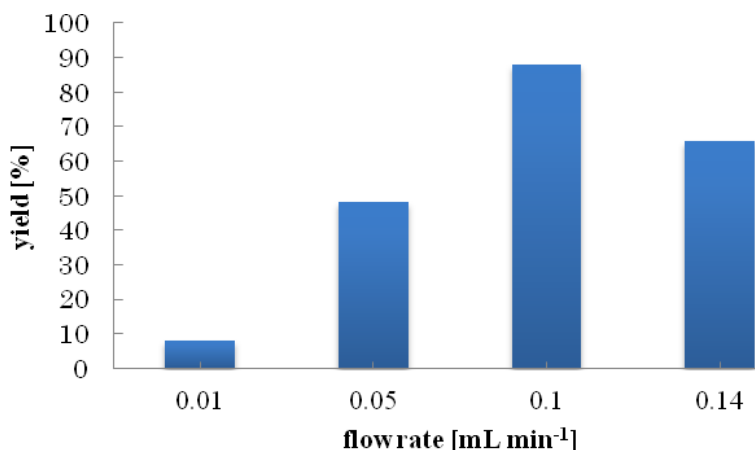


Figure5-12. The effect of the flow rate on the yield. Experimental conditions : Anode, graphite plate; Cathode, Pt plate; Electrode distance, 80 mm; Current density, 1.5 mA cm<sup>-2</sup>; Solvent, MeCN; Substrate, 10 mM catechol; Supporting electrolyte, 100 mM NaClO<sub>4</sub>; Nucleophile, 10 mM 4-isopropylbenzenethiol; Base, 10 mM 2,6-lutidine; The yields were determined by HPLC.

電流密度を固定し、流速が収率に与える影響を調べた結果、予想通り流速が低い条件での収率は総じて低いものとなった。流速が遅い場合には電極表面に $\sigma$ -ベンゾキノンの滞留しやすいため、ポリマー化がおり、収率が低いものとなったことが考えられる。一方、流速を高くすることによって、電極近傍の $\sigma$ -ベンゾキノンはその表面から速やかに流されるために、ポリマー化が抑えられたものと考えられる。

### 5.3.5. 電流密度影響

前述の通り、 $\sigma$ -ベンゾキノンの副反応を抑えるためには、電極表面で急速に $\sigma$ -ベンゾキノンの発生することは望ましくない。そのため、低い電流密度に設定して、緩やかに $\sigma$ -ベンゾキノンを発生させることが収率の向上につながる

考えられる。

電流密度が  $1.1 \text{ mA cm}^{-2}$  の時の収率は 48% であり、 $1.5 \text{ mA cm}^{-2}$  にすると収率が 88% まで上昇した。しかしながら、さらに電流密度を上昇すると、その増加に伴い収率は低下してしまっ (Figure 5-13)。この理由として、電流密度が高い場合には、カテコールが急激に酸化されることで、電極表面の *o*-ベンゾキノンが高濃度になってしまい、ポリマー化が進行してしまっ可能性が考えられる。実際、高い電流密度で電解を行った場合には、リアクターから排出された液には黒い沈殿物が混じっていた。従って、カテコールの電解酸化によって *o*-ベンゾキノンを発生させる場合には、電極表面での急激な *o*-ベンゾキノンの生成を抑制するために、比較的低い電流密度で電解を行うべきであることが示唆されるとともに、精密な条件設定を行わなければ、効率的に *o*-ベンゾキノンを発生させることはできないことが示された。

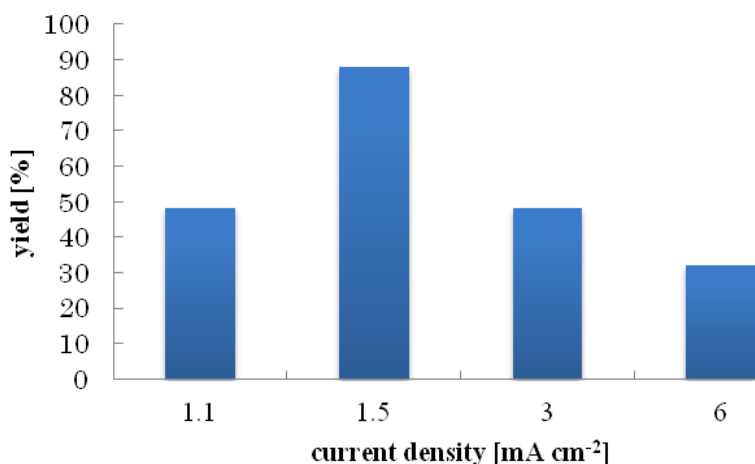
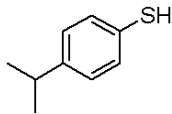
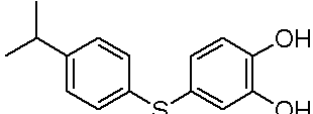
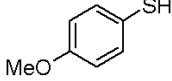
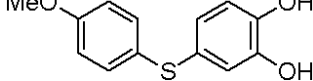
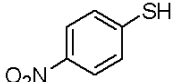
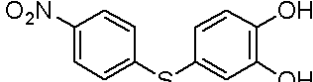


Figure 5-13. The effect of the current density on the yield. Experimental conditions : Anode, graphite plate; Cathode, Pt plate; Electrode distance, 80 mm; Flow rate,  $0.1 \text{ mL min}^{-1}$ ; Solvent, AcCN; Substrate, 10 mM catechol; Supporting electrolyte, 100 mM  $\text{NaClO}_4$ ; Nucleophile, 10 mM 4-isopropylbenzenethiol; Base, 10 mM 2,6-lutidine; The yields were determined by HPLC.

## 5.3.6. 求核剤の影響

最後に種々の置換基を有するベンゼンチオールを反応に用い、本反応システムの汎用性を検証した。同様の反応はバッチ型反応器でも行い、それぞれの結果を比較し議論した。なおバッチ型反応については、Ex-cell 法を用いず、In-cell 法のみを実施した。結果を Table 5-2 に示す。また、カテコールと種々のベンゼンチオールの酸化電位を測定し、In-cell 法を用いた場合の結果についても考察した。

Table 5-2. Effect of nucleophile and reactor type on the yield.

Nucleophile	Product	Reactor type	Yield <sup>b</sup>
		Microreactor <sup>a</sup>	88
		Batch type	13
		Microreactor <sup>a</sup>	79
		Batch type	n.d.
		Microreactor <sup>a</sup>	81
		Batch type	7

<sup>a</sup> Experimental conditions: anode, graphite plate; cathode, Pt plate; electrode distance, 80  $\mu\text{m}$ ; current density, 1.5  $\text{mA cm}^{-2}$ ; flow rate, 0.1  $\text{mL min}^{-1}$ ; charge passed, 2.8F  $\text{mol}^{-1}$ ; solvent, MeCN; substrate, 10 mM catechol; supporting electrolyte, 100 mM  $\text{NaClO}_4$ ; nucleophile, 10 mM 4-isopropylbenzenethiol; base, 10 mM 2,6-lutidine. <sup>b</sup> Determined by HPLC.

先のマイクロ電解反応基を使用した *o*-ベンゾキノンと 4-イソプロピルベンゼンチオールを使用した実験から予想されたように、求核剤を変化させた場合で

も、その収率はバッチ型セルを用いて電解反応を行った場合と比較して総じて高い結果となった。また、電解で発生する *o*-ベンゾキノンの収率は同じと考えられるので、二段階反応のトータル収率は *o*-ベンゾキノンのベンゼンチオールとのマイケル付加反応の結果を反映すると考えられる。しかしながら、マイクロリアクターを用いた場合のマクロ電解の結果からは大きな収率の差は見られなかった。これは *o*-ベンゾキノンの非常に優れたマイケル受容体であるのでトータル収率が *o*-ベンゾキノンの収率に依存しており求核能力にはほぼ依存しなかったか、または使用したベンゼンチオールの求核性に大差がなかった為だと考えられる。一方で、バッチ型セルを使用した際の付加体の収率はいずれのベンゼンチオールを用いた場合でも、マイクロリアクターを援用した場合の結果に及ばなかった。*I-E* 曲線上カテコールと種々のベンゼンチオールの酸化電流の立ち上がりを比べた場合、種々のベンゼンチオールはカテコールよりも明らかに酸化されやすいと考えられる (Figure 5-14)。しかしながら、4-メトキシベンゼンチオールの酸化電流の増加率がカテコールのそれよりも大きく、高電位では、カテコールの酸化電流値を上回った。この為、カテコールの酸化が抑制され、所望の付加体が得られなかった。一方、4-ニトロベンゼンチオールと 4-イソプロピルベンゼンチオールの酸化電流値の増加率はカテコールよりも高い。従って、効率は低くともカテコールの酸化が辛うじて達成され、低収率ながら所望の付加体が得られたのであろう。この様に、本反応系では *o*-ベンゾキノンの分解やカテコールと求核剤の酸化反応が競合するなど様々な困難が伴い、バッチ型セルを用いた場合では高い収率を得ることが困難であった。しかしながら、マイクロリアクターを用いて連続多段階反応を行うことによって副反応を極力抑え、高い収率で目定の付加体を得ることが可能になった。

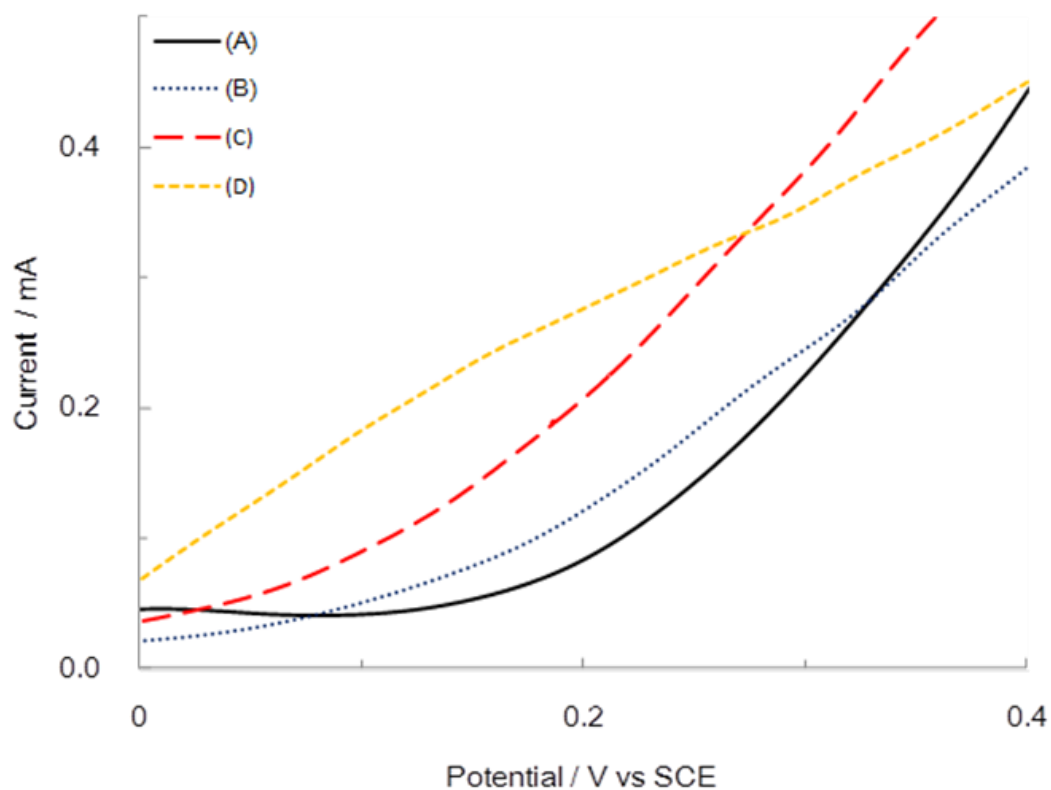


Figure 5-14.  $I$ - $E$  curves of (A) 10 mM catechol, (B) 10 mM 4-isopropylbenzenethiol, (C) 10 mM 4-methoxybenzenethiol, and (D) 10 mM 4-nitrobenzenethiol at a graphite disk anode (4 mm  $\phi$ ) in 100 mM  $\text{NaClO}_4$  and 10 mM 2,6-lutidine acetonitrile solution.

#### 5.4. 結言

マイクロリアクターを用いた多段階連続反応に電解反応を組み込むことに成功し、その新たな可能性を見出すことに成功した。カテコールの電解酸化反応による *o*-ベンゾキノンの発生と、後続するベンゼンチオールとの反応からなる二段階の連続反応をモデルとし、電解部分と求核剤との反応部分が分離された構造のマイクロリアクター試作し実際にマクロ電解を行った。当初の狙い通り電解反応で発生した *o*-ベンゾキノンが分解する前にベンゼンチオールと円滑に反応させることが可能となり、高い収率で目的とする付加体を得ることに成功した。さらに、反応条件の検討から、*o*-ベンゾキノンの様な反応性に富んだ化学種を扱う場合には、その分解反応を抑制するために流速、電流密度、電極材料、基質濃度といったパラメーターの精密な設定が重要であるという知見を得た。特に電極材料と基質濃度の効果が大きく、これらは電気化学測定によっても裏付けられた。また電子吸引、供与基を有するベンゼンチオールを求核剤として用い、マイクロリアクターを使用した連続多段階反応の考察をバッチ型セルでの反応と比較しつつ行った。その結果、予想通り、電気化学マイクロリアクターを用いることで、求核剤の酸化還元電位に依存しない、連続的な多段階反応を行うことが出来た。求核剤の違いによる収率の差が見られなかった理由として、*o*-ベンゾキノン是非常に優れたマイケルアクセプターである為に、求核剤の求核能には依存しなかったものと考えられる。

一方、バッチ型セルを用いた反応では低い収率でしか目的とする付加体を得ることが出来なかった。その一つの理由として求核剤と基質の酸化が競合してしまうことが、サイクリックボルタンメトリー測定より示唆された。

参考文献

- 1 D. Enders, M. R. M. Huttl, C. Grondia, G. Raabe, *Nature*, **2006**, *441*, 861.
- 2 M.R. Runge, M.T. Mwangi, A. L. Miller II, M. Perring, N. B. Bowden, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 935
- 3 A. R. Bogdan, S. L. Poe, D. C. Kubis, S. J. Broadwater, D. T. McQuade, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8547
- 4 R. A. Sheldon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **1997**, *68*, 381.
- 5 H. Usutani, T. Tomida, A. Nagaki, H. Okamoto, T. Nokami, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3046
- 6 H. D. Durst, M. P. Mack, F. Wudl, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 268
- 7 a) H. W. Wanzlick, *Angew. Chem. Int. Edit.*, **1964**, *3*, 401; b) M. E. Jung, F. Perez, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2165; c) A. R. Fakhari, D. Nematollahi, M. Shamsipur, S. Makarem, S. S. H. Davarani, A. Alizadeh, H. Khavasi, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3894; d) D. Nematollahi, D. Habibi, M. Rahmati, M. Rafiee, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2637; f) D. Nematollahi, E. Tammari, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7769; g) C.-C. Zeng, F.-J. Liu, D.-W. Ping, Y.-L. Cai, R.-. Zhong, J. Y. Becker, *J. Electroanal. Chem.*, **2009**, *625*, 131; h) S.M. Golabi, D. Nematollahi, *J. Electroanal. Chem.*, **1997**, *420*, 127
- 8 a) G. Liu, J. T. Link, Z. Pei, E. B. Reilly, S. Leitza, B. Nguyen, K. C. Marsh, G. F. Okasinski, T. W. von Geldern, M. Ormes, K. Fowler, M. Gallatin, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 4025; b) Y. Wang, S. Chackalamannil, W. Chang, W. Greenlee, V. Ruperto, R. A. Duffy, R. McQuade, J. E. Lachowicz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 891; c) B. Bonnet, D. Soullez, S. Girault, L. Maes, V. Landry, E. Davioud-Charvet, C. Sergheraert, *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 95; d) J. S. Sawyer, E. A. Schmittling,

- 
- J. A. Palkowitz, W. J. Smith., III, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6338; e) C. P. Baird, C. M. Rayner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1973; f) D. J. Procter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 335; g) P. S. Herradura, K. A. Pendola, R. K. Guy, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2019; h) M.-L. Alcaraz, S. Atkinson, P. Cornwall, A. C. Foster, D. M. Gill, L. A. Humphries, P. S. Keegan, R. Kemp, E. Merifield, R. A. Nixon, A. J. Noble, D. O'Beirne, P Z. M. atel, J. Perkins, P. Rowan, P. Sadler, J. T. Singleton, J. Tornos, A. J. Watts, I. A. Woodland, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 555.
- 9 a) M. A. Fernández-Rodríguez, Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 2180; b) Y.-C. Wong, T. T. Jayanth, C.-H. Cheng, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5613; c) N. Taniguchi, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6904-6906.
- 10 a) D. Nematollahi, M. Rafiee, A. Samadi-Maybodi, *Electrochim. Acta.*, **2004**, *49*, 2495; b) M. F. Ansell, A. F. Gosden, *Chem. Commun.*, **1965**, *21*, 520.; c) E. Voisin, V. E. William, *Macromolecules*, **2008**, *41*, 2994; d) M. D. Ryan, A. Yueh, W.-Y. Chen, *J. Electrochem. Soc.*, **1980**, *127*, 1489.

## 第 6 章

### 総括

現代の発達した有機合成化学の技術は、時間とコストと環境負荷を度外視すれば、望む殆ど全ての有機化合物の合成すら可能にする。その一方で、今日の有機合成化学に対する要求は厳しさを増しているのも事実である。即ち、より簡便、迅速かつ環境に負荷を与えずに望みの化合物を得る方法論の開発が求められている。このような状況に対応すべく理想的な有機合成反応を達成できる可能性を持った方法論が提案されているが、とりわけ「有機電解合成」と「マイクロ反応器」の有機合成反応における潜在的な有用性の高さは注目に値する。

電解反応は電極を介して基質との電子の授受を行うことから、酸化還元剤を用いる必要がなく原理的にクリーンな反応であると言える。有機電解反応においては、基質を単純に酸化還元するのみならず、発生した活性種を用いて、求核反応、求電子反応、ラジカル反応等の多彩な反応を行うことができる。しかしながら、この技術が既存の有機合成に比肩する合成手法に達するには、新しい概念や方法論を導入する必要がある。このような背景を踏まえると、マイクロ反応器の有する種々の特徴は有機電解合成にも魅力的であり、これら二つの技術を相乗的に利用することで、有機合成化学における新たな反応プロセスを提供出来ると考えられる。

本研究では有機電解合成とマイクロ反応器を相乗的に利用し、これまで報告されていなかった反応プロセスの開発を行った。本研究より得られた結果および結論を各章ごとに要約する。

第2章「BDD 陽極上におけるフェノールとアレーンの C,C クロスカップリング反応」ではマイクロ電解反応器を用いてヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP) 中、ホウ素ドーパダイヤモンド電極 (BDD) 電極上でのフェノールとアレーンの陽極 C,C クロスカップリング反応を行った。実験の結果、実施した反応の収率は既報のものと同様であった。一方でマイクロ電解反応器を用いることで、一つの反応条件の検証にかかる時間を短縮するができた。すなわちマ

クロ電解反応器は電解反応の迅速な反応条件の検討に非常に有望であることを実証した。

第3章「酸性溶媒中でのフェノールとアレーンのC,Cクロスカップリング反応」では第2章の知見を元に、高価で環境負荷が高いHFIPの代替となる溶媒の探索を行った。その結果、酸性メタノール溶媒中、またはメタノールを含むギ酸や酢酸中で所望の反応が進行することを見出した。また、反応に及ぼすメタノールの効果を電気化学測定により明らかにした。

第4章「連続的レドックス反応によるジアリールエーテル誘導体の合成」では、マイクロ電解反応器の有する極めて狭い電極間距離を利用することで、基質であるジクロロフェノール誘導体の酸化のカップリングとそれに続く還元反応を一挙に行い、所望のジアリールエーテル誘導体が合成できることを示した。一方でバッチ式反応器を用いた場合ではジアリールエーテルの生成が起こらず、ジェノン-アリールエーテルのみが得られた。

第5章「*o*-ベンゾキノンの発生を経由する多段階反応システム」ではマイクロ電解反応器を用いることによって、これまで有機合成反応に用いることが難しかった短寿命な分子として知られる *o*-ベンゾキノンを容易に取り扱えることを示した。実験には、電解反応部分でカテコールの電解酸化を行い、その下流にベンゼンチオールを導入できるようなマイクロ電解反応器を設計し援用した。実験の結果、*o*-ベンゾキノンの分解を回避して所望の反応が高い収率で進行することを見出した。一方、バッチ式反応器を用いてこの反応を行った場合、その収率は低いものとなった。マイクロ電解反応器内で起こっている反応挙動は電気化学測定を交えて考察した。

以上、本研究では有機電解合成にマイクロ反応器を援用し、これまで報告されていなかった、あるいは不可能であった反応システムを開発することに成功した。

これまでも述べてきたように、電解反応は試薬を用いることなく分子変換が行える合成手法である。これは環境・コストの両面から見ても注目されるべき技術であり、既存の化学物質の生産プロセスを塗り替えるだけの力を秘めている。欧州では工業用電力は日本に比べて安価であり、可能であれば合成プロセスを有機電解合成に置き換えたいとも聞く。このような要望に応えるためには有機電解反応はより使いやすく、より多くの反応に適用出来るように「進化」しなければならないだろう。本研究を通じて得られた結果が有機電解合成の潜在能力を最大限に発揮させ、また産業的な電解合成の検討を容易にする知見となれば幸いである。

# 発表論文

## 【原著論文】

- [1] **Tsuneo Kashiwagi**, Fumihiro Amemiya, Toshio Fuchigami, Mahito Atobe, In Situ Electrogeneration of o-Benzoquinone and High Yield Reaction with Benzenethiols in a Microflow System, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 2806.
- [2] **Tsuneo Kashiwagi**, Fumihiro Amemiya, Toshio Fuchigami, Mahito Atobe, In Situ Electrogeneration of o-Benzoquinone and High Yield Reaction with Benzenethiols in a Microflow System, *J. Flow. Chem.*, **2013**, 3, 17.
- [3] **Tsuneo Kashiwagi**, Bernd Elsler, Siegfried R. Waldvogel, Toshio Fuchigami, Mahito Atobe, Reaction Condition Screening by Using Electrochemical Microreactor: Application to Anodic Phenol-arene C,C Cross-Coupling Reaction in High Acceptor Number Media, *J. Electrochem. Soc.*, **2013**, 160, G3058.
- [4] **Tsuneo Kashiwagi**, Fumihiro Amemiya, Toshio Fuchigami, Shigeru Nishiyama, Mahito Atobe, Redox-combined synthesis of diaryl ether using electrochemical microreactor, *in preparation* .

## 【関連論文】

- [5] Fumihiro Amemiya, Hideyuki Matsumoto, Keishi Fuse, **Tsuneo Kashiwagi**, Chiaki Kuroda, Toshio Fuchigami, Mahito Atobe, Product Selectivity Control Induced by Using Liquid-Liquid Parallel Laminar Flow in a Microreactor, Royal Society of Chemistry, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 4256.
- [6] Fumihiro Amemiya, **Tsuneo Kashiwagi**, Toshio Fuchigami, Mahito Atobe, Electrochemical Conversion of Benzylamine to Dibenzylamine Using a Microreactor: Analogous System of Photocatalytic Redox Combined Synthesis, Chemical Society of Japan *Chem. Lett.*, **2011**, 40, 606.

# 学会発表

## 【国内発表】

- [1] **柏木恒雄**、雨宮史尋、淵上寿雄、跡部真人、電気化学マイクロフローリアクターを利用した多段階反応システム - *p*-ベンゾキノンの陽極生成と Grignard 試薬との反応 -、電気化学第 77 回大会、富山大学、平成 22 年 3 月 30 日.
- [2] **柏木恒雄**、雨宮史尋、淵上寿雄、跡部真人、電気化学マイクロフローリアクターを利用した連続二段階反応、2010 電気化学秋季大会、神奈川工科大学、平成 22 年 9 月 2 日.
- [3] **柏木恒雄**、雨宮史尋、淵上寿雄、跡部真人、電気化学マイクロフローリアクターを利用した連続反応システムの開発、第 34 回 電解技術討論会 - ソーダ工業技術討論会 -、横浜国立大学、平成 22 年 11 月 19 日.
- [4] **柏木恒雄**、雨宮史尋、淵上寿雄、跡部真人、電気化学マイクロリアクターを利用する連続二段階反応 -*o*-キノンの電解合成と連続するその求核反応-、日本化学会第 91 春季年会、神奈川大学、平成 23 年 3 月 28 日.
- [5] **柏木恒雄**、雨宮史尋、淵上寿雄、西山繁、跡部真人、電気化学マイクロリアクターを利用した連続的レドックス反応、電気化学第 78 回大会、横浜国立大学、平成 23 年 3 月 31 日.
- [6] **柏木恒雄**、雨宮史尋、柿崎慶喜、淵上寿雄、西山繁、跡部真人、マイクロリアクターを利用する有機電解合成、第 35 回有機電子移動化学討論会、九州大学病院キャンパス、平成 23 年 6 月 23 日.
- [7] **柏木恒雄**、雨宮史尋、淵上寿雄、西山繁、跡部真人、電気マイクロリアクターを用いる光触媒反応に類似した連続的レドックス反応システムの開発、2011 電気化学秋季大会、朱鷺メッセ、平成 23 年 9 月 9 日.
- [8] **柏木恒雄**、跡部真人、電気化学マイクロリアクターを用いる有機電解反応の時間的・空間的集積化、第一回 新学術領域研究「反応集積化の合成化学」若手シンポジウム (関東地区)、早稲田大学、平成 23 年 12 月 3 日

【国際発表】

- [1] **Tsuneo Kashiwagi**, Fumihiro Amemiya, Toshio Fuchigami, Mahito Atobe, Multi-step reaction of quinones using electrochemical microreactor, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, USA, December, 15-20, 2010.
- [2] **Tsuneo Kashiwagi**, Mahito Atobe, An analogous system of photocatalytic redox combined reaction using electrochemical microreactor, 2nd Winterschool Spin centers by Electrochemistry, Kleinwalsertal, Austria, 22, February, 2012.
- [3] **Tsuneo Kashiwagi**, Siegfried R. Waldvogel, Mahito Atobe, Anodic phenol-arene C,C cross-coupling reaction in high acceptor number media, 3rd German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Germany, 17th August, 2012.
- [4] **Tsuneo Kashiwagi**, Siegfried R. Waldvogel, Mahito Atobe, Anodic phenol coupling reaction using electrochemical microreactor, 63rd Annual Meeting on the International Society of Electrochemistry, Prague, Czech Republic, 24th, August. 2012.
- [5] **Tsuneo Kashiwagi**, Siegfried R. Waldvogel, Mahito Atobe, Controlling and improvement of electrosynthetic reaction by using microreactor: Application to intermolecular coupling reaction of phenol derivatives, PRiME 2012, Honolulu, Hawaii, USA, 8th, October, 2012.

# 謝辞

博士課程を修了するに当たり、多くの方のご支援と心遣いをいただきました。ここに心より感謝の意を表します。

本研究の遂行ならびに本論文の執筆を指導して下さった、跡部真人教授に感謝いたします。先生の指導の下でなんとか成長することができました。

また、研究生活を行うに当たり有益な助言とご指導を頂き、また学会でもお世話になりました淵上寿雄特命教授に感謝いたします。

稲木信介講師には修士、及び博士課程を過ごすに当たり、様々な相談にのっていただきました。厚く御礼申し上げます。

実験テーマの立ち上げから、細やかな実験操作に至るまで相談にのっていただき指導してくださいました、先輩である雨宮史尋博士に感謝いたします。氏から受けた指導が私の研究者としての原点です。

留学先のドイツでは Johannes Gutenberg-University Mainz の Siegfried R. Waldvogel 教授並びに Waldvogel 研究室の皆さんに公私ともにお世話になりました。心より御礼申し上げます。特に Mr. Bernd Elsler, Mr. Sebastian Resch, Mr. Simon Trosien, Dr. Robert Francke の諸氏には実験でも大変お世話になりました。

慶応義塾大学理工学部の西山繁教授と斉藤毅博士にはジアリアルエーテル合成に関する研究でお世話になりました。

沢村享広博士、石黒豊博士には試料測定でお世話になりました。

この博士課程での生活は研究室内外の先輩や友人、後輩の支え無しには過ごせないものでした。ここで改めて感謝の意を表したいと思います。特に同期であり、大学院生活を共に最後まで過ごした中林康治君に感謝いたします。彼と

は私事のみならず、研究や勉強の事、他にもあらゆる事を気軽に話し、議論しました。

そして最後に、私の学生生活を見守り、叱咤激励して下さい、あらゆる面で私を支えて下さった両親に改めて深く感謝いたします。

平成 25 年 8 月