

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 1 日現在

機関番号：12701

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20350046

研究課題名（和文） 微小空間を活用する有機電解プロセスのブレイクスルー

研究課題名（英文） Breakthrough for Organic Electrochemistry Using a Narrow Reaction Field

## 研究代表者

跡部 真人 (ATOBE MAHITO)

横浜国立大学・環境情報研究院・教授

研究者番号：90291351

研究成果の概要（和文）：微少な流路内で化学反応を行うマイクロリアクターは、様々な分野で応用が期待されている反応デバイスであり、その特徴は大きな比表面積、迅速な混合といったように典型的な固-液不均一系反応である有機電解プロセスにおいても大変魅力的なものである。しかも、電極間距離がマイクロオーダーであるといった特徴を最大限に活用すれば、従来のバッチ型の電解セルでは決して実現できない全く新しい電解合成反応や電解システムが構築できることも予想される。このような観点に立脚し、本研究ではマイクロリアクターの特徴を活用した有機電解合成反応や電解システムを開発した。

研究成果の概要（英文）：Microreactor is usually defined as a miniaturized chemical reaction device composed of specially fabricated channel(s). One of the most typical characteristic feature of microreactor is extremely large surface-to-volume ratio compared to a classical batch type reactor. Hence, microreactor provides ideal circumstances for heterogeneous reactions such as organic electrochemical reaction. With these backgrounds in mind, this work focuses on practical applications of an electrochemical microreactor to electroorganic synthesis. In addition, this work aims to propose novel systems which are realized only by using the electrochemical microreactor.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	10,100,000	3,030,000	13,130,000
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
総計	15,500,000	4,650,000	20,150,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機電解合成、マイクロリアクター

## 1. 研究開始当初の背景

微少な流路内で化学反応を行うマイクロリアクターは、様々な分野で応用が期待され

ている反応デバイスであり、その特徴は大きな比表面積、迅速な混合といったように典型的な固-液不均一系反応である電気化学反応

においては大変魅力的なものと言える。このため、マイクロリアクターの電気化学的利用が測定・分析の領域において急速に伸びてきている。しかし、マイクロリアクターは必ずしも少量の物質変換に限られるものではない。マイクロリアクターは通常フロー型であり、リアクター内の電解液は常に流れているので、その小さな内容積から想像されるより変換量はかなり多く（年間数トンオーダーの生産も可能）、電解合成・製造への応用展開も十分に考えられる。しかも、電極間距離がマイクロオーダーであるといった特徴を最大限に活用すれば、従来のバッチ型の電解セルでは決して実現できない全く新しい電解合成反応や電解システムが構築できることも予想される。

## 2. 研究の目的

本研究ではマイクロリアクターの特徴を活用した以下のような有機電解合成反応や電解システムの開発を試みる。

- (1) 支持電解質を必要としない環境調和型電解合成システム
- (2) 液-液平行流を活用した求核剤の電位に影響されない陽極置換反応システム
- (3) 微小空間を活用した基質選択的な電解反応システム

## 3. 研究の方法

本研究は反応場が微小空間であるマイクロリアクターの特徴を活用した全く新しい電解合成反応や電解システムの構築を目指すものであり、具体的に以下のテーマを実施した。

(1) 支持電解質を必要としない環境調和型電解合成システムの開発

- ① フランのメトキシ化反応における電流効率の改善を指向し、電流密度、流速、基質濃度の最適化、また必要であればセルの改良（セル長、両極間の距離の最適化）を施す。
- ② 溶媒に酢酸を用いたアセトキシ化に展開した。

(2) 液-液平行流を活用した求核剤の電位に影響されない陽極置換反応システムの開発

- アリルトリメチルシランを求核剤に用いる N-カルボメトキシピロリジンの陽極置換反応における更なる収率の改善を指向し、電流密度、流速、基質濃度、電解溶媒の最適化、また必要であればセルの改良（セル長、両極間の距離の最適化）を施した。
- ② N-カルボメトキシピロリジン以外の基質（ラクタム類、ピペリジン類、ヘキサメチルイミン類など）やアリルトリメチルシ

ラン以外の求核剤（シリルエノールエーテル類、アルキルスズ類など）についても当該システムを適用し、その汎用性を確認した。

(3) 微小空間を活用した基質選択的な電解反応システム

- ① 2つの基質（アリルハライドとカルボニル化合物）による陰極クロスカップリング反応における電流効率の改善を指向し、電流密度、流速、基質濃度の最適化、また必要であればセルの改良（セル長、両極間の距離の最適化）を施した。
- ② 種々のカルボニル化合物についても当該システムを適用し、その汎用性を確認した。

## 4. 研究成果

(1) 支持電解質を必要としない環境調和型電解合成システムの開発

有機電解反応は重金属や有害試薬を使わないことから環境調和型合成プロセスとして評価されてきた。しかしながら、有機電解反応では、通常、大量の支持電解質を系中に加えるため、さらにクリーンなプロセスとして発展させるには電解質の低減あるいは全く使用しないことが望まれる。

これに対し、本研究では Fig. 1 に示すようなマイクロリアクター型の電解システムを構築することで支持電解質を全く用いない効率的な有機電解プロセスが実現されるものと考えた。すなわち、陽・陰極の距離をお互いの拡散層が重なる程度、すくなくとも  $100\ \mu\text{m}$  以下にまで縮小することでイオン種の移動を泳動のみならず拡散によっても行い、電気二重層の円滑な形成ならびにセル抵抗の大幅な低減を実現しようとした。また、電解液を流通させ、反応を連続的に行えるようにすることで、量的な欠点を補うようにした。つまり、本システムはマイクロ空間といった特殊反応場の特徴を利用とするものである。

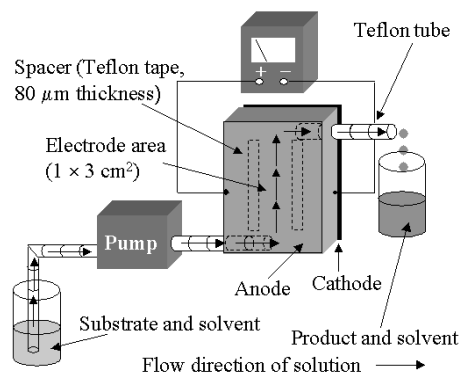
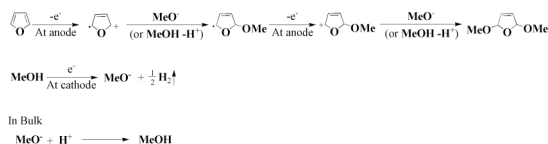


Fig. 1 Schematic representation of the thin layer flow cell system.

実際、この電解システムを用いて、メタノールを溶媒としたフラン類の電解メトキシ化反応 (Scheme 1) を実施したところ、支持電解質を加えなくてもスムーズに所望の電解が行え (電流密度が  $3 \text{ mA cm}^{-2}$  の場合においてセル電圧は  $18 \text{ V}$  以下)、その上、基質のみを含んだメタノール溶液をたった 1 度だけセル内に流通するだけで  $98\%$  もの高収率で目的のメトキシ化体が得られた。

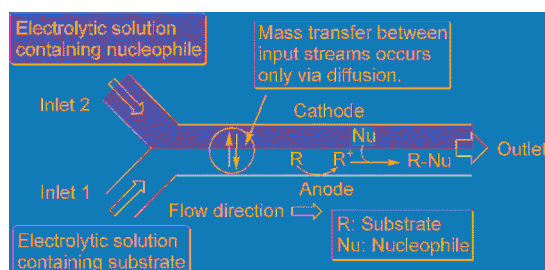


**Scheme 1** Paired electrosynthesis of 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran.

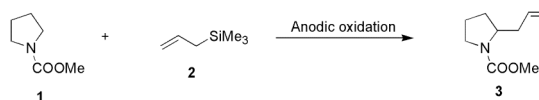
また、メタノールの代わりに酢酸を用い、基質にフランおよび 2,4,6-トリ tert-ブチルフェノールを用い電解アセトキシ化を行った場合にも所望のアセトキシ化体が良好な収率で得られた。

(2) 液-液平行流を活用した求核剤の電位に影響されない陽極置換反応システム

陽極置換反応は基質を酸化してカチオン種を発生させた後、共存する求核剤の求核攻撃によって目的物を得る手法であるが、そもそも強い求核剤は電子リッチな化合物であるため酸化され易い。したがって基質の酸化電位よりも求核剤の酸化電位のほうが低くなることも多く、そのような場合、求核剤が先に電極で酸化されてしまうため、目的の求核置換反応を達成することは困難となる。そこで Fig. 2 のリアクター図に示すように、リアクター内へ 2 方向から溶液を導入して液-液平行流を形成させ、基質のみを含む電解液の層流を陽極側に、求核剤のみを含む電解液の層流を陰極側に設定したところ、Scheme 2 に示すような求核剤の方が酸化され易いモデル反応においても基質のみを優先的に酸化させることに成功した。



**Fig. 2** Schematic representation of parallel laminar flow in the micro-flow reactor. The illustrated model reaction is anodic substitution reaction in this reactor.



**Scheme 2** Anodic substitution reaction of **1** with **2**.

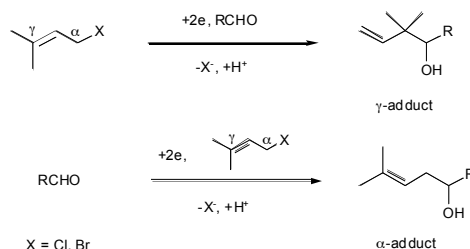
しかも、リアクター内の流路は非常に微小であることから、生じた高活性なカチオン中間体は分解することなく求核剤にまで到達することができ、結果として目的の陽極置換体が高収率で得られたものと考えられる。

さらに N-カルボメトキシピロリジン以外の基質にも適用したところ、いずれにおいても高収率で求核置換体得られ、当該システムの汎用性も確認された。

(3) 微小空間を活用した基質選択的な電解反応システム

有機合成において基質選択性の問題は最も重要な課題の一つである。基質選択性を任意に発現させるには、酵素や有機金属触媒を利用することが一般的である。逆にそのような添加物を反応系中に一切加えずに、バッチ式リアクター中で任意の基質選択性を発現させることは難しい。この事実を踏まえて本研究は反応場が微小空間であるマイクロリアクターの特徴、とりわけリアクター内に形成される液-液平行流を利用し、電気化学的に発生させた高活性中間体を時間的・空間的に制御することで、従来のバッチ型の電解セルでは決して実現できない全く新しい基質選択的な電解反応システムを開発した。

モデル反応として採用したのは、Scheme 3 に示すような陰極クロスカップリング反応である。この反応では、アリル基の付加した位置により  $\gamma$  体と  $\alpha$  体の 2 種類の生成物が得られる。 $\gamma$  体はアリルクロライド (**1a**) の陰極還元で生成したアニオン中間体がベンズアルデヒド (**2a**) に対して求核攻撃して生成したものであり、 $\alpha$  体は逆に **2a** の陰極還元で生成したアニオン中間体が **1a** に対して求核攻撃して生成したものである。



**Scheme 3** The reaction pathway of cathodic carbonyl allylation between allylic halide and aldehyde.

本研究ではまずマイクロフローリアクターを利用してどちらかの基質を選択的に電解還元することにより、生成する  $\gamma$  体および

$\alpha$  体の生成比制御を試みた。

マイクロフローリアクターの流路は非常に狭いため、流路内を流れる流体の流れは層流となる。したがって基質溶液を2方向からリアクター内に導入すると、Table 1内の flow mode 図のように液-液平行流が形成される。これを利用し、それぞれの基質溶液の導入口を入れ替えることにより、任意の基質を優先的に電解還元することが可能になると考えられる。実験では flow mode (a), (b)それぞれの場合で生成する  $\gamma$  体と  $\alpha$  体の生成比を比較した (Table 1)。

**Table 1.** Cathodic cross-coupling reaction using a microreactor <sup>a</sup>

entry	cathode material, flow mode	total yield, % <sup>b</sup>	selectivity <sup>b</sup> $\gamma$ - : $\alpha$ -
1 <sup>c</sup>	Pt, Batch Type Reactor	69	29 : 71
2	Pt, flow mode (a)	44	9 : 91
3 <sup>d</sup>	Pt, flow mode (a)	55	8 : 92
4	Pt, flow mode (b)	58	41 : 59
5	Ag, flow mode (b)	75	87 : 13

<sup>a</sup> Experimental conditions: total flow rate 0.02 mL min<sup>-1</sup>, current density 10 mA cm<sup>-2</sup>, electricity 3.73 F mol<sup>-1</sup>.

<sup>b</sup> Determined by GC. <sup>c</sup> *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5608. <sup>d</sup> The concentration of benzaldehyde was 1 M.

まず entry 1 に示すようにバッチ式リアクターでは、ベンズアルデヒド (**2a**) のほうがアリルクロライド (**1a**) より還元されやすいため  $\alpha$  体が主生成物となった。entry 2, 3 ではマイクロリアクターを用いて、**2a** を優先的に還元する flow mode (a)を採用したところ、 $\alpha$  体の選択性をバッチ式リアクターよりさらに向上させることが出来た。逆に entry 4 で、**1a** を優先的に還元させる flow mode (b)を採用したところ、この場合には  $\gamma$  体の生成比を大幅に向上させることが出来た。さらにここで、有機ハロゲン化物の還元の特異的な触媒能を有する銀陰極を利用し、電解したところ、 $\gamma$  体を優先的に生成させることに成功した (entry 5)。これらの結果から、適切な flow mode と陰極材料を組み合わせることで、当初の着想通り液-液平行流によって生成物の選択性を制御することが可能であると確認された。

さらにベンズアルデヒド以外の基質にも適用したところ、いずれにおいても高収率で基質選択的なカップリング反応が進行し、当該システムの汎用性も確認された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Tsuneo KASHIWAGI, Fumihito AMEMIYA, Toshio FUCHIGAMI, Mahito ATOBE, *In Situ* Electrogenation of

*o*-Benzoquinone and High Yield Reaction with Benzenethiols in a Microflow System, *Chem. Commun.*, 査読有, **48**, 2806-2808 (2012), DOI: 10.1039/c2cc17979b.

- ② Fumihito AMEMIYA, Tsuneo KASHIWAGI, Toshio FUCHIGAMI, Mahito ATOBE, Electrochemical Conversion of Benzylamine to Dibenzylamine Using a Microreactor: Analogous System of Photocatalytic Redox Combined Synthesis, *Chem. Lett.*, 査読有, **40**, 606-608 (2011), DOI: 10.1246/cl.2011.606.

- ③ Fumihito 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, *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, **9**, 4256-4265 (2011), DOI: 10.1039/C1OB05174A.

- ④ Fumihito AMEMIYA, Keishi FUSE, Toshio FUCHIGAMI, Mahito ATOBE, Chemoselective Reaction System Using a Two Inlet Micro-flow Reactor: Application to Carbonyl Allylation, *Chem. Commun.*, 査読有, **46**, 2730-2732 (2010), DOI: 10.1039/b926943f.

- ⑤ J.D. WATKINS, Fumihito AMEMIYA, Mahito ATOBE, P.C. BULMAN-PAGE and F. MARKEN, Liquid | Liquid Biphasic Electrochemistry in Ultra-turrax Dispersed Acetonitrile | Aqueous Electrolyte Systems, *Electrochim. Acta*, 査読有, **55**, 8808 (2010), DOI: 10.1016/j.electacta.2010.07.104.

- ⑥ Fumihito AMEMIYA, Daisuke HORII, Toshio FUCHIGAMI, Mahito ATOBE, Self-supported Paired Electrosynthesis Using a Micro-flow Reactor without Intentionally Added Electrolyte, *J. Electrochem. Soc.*, 査読有, **155**, E162-E165 (2008), DOI: 10.1149/1.2975823.

- ⑦ Daisuke HORII, Fumihito AMEMIYA, Toshio FUCHIGAMI, Mahito ATOBE, A Novel Electrosynthetic System for Anodic Substitution Reactions Using Parallel Laminar Flow in a Micro-Flow Reactor, *Chem. Eur. J.*, 査読有, **14**, 10382-10387 (2008), DOI: 10.1002/chem.200801511.

[学会発表] (計 10 件)

- ① Tsuneo KASHIWAGI, Fumihito AMEMIYA, Toshio FUCHIGAMI, Mahito ATOBE, Development of Redox Combined

Reaction System Using Electrochemical Microreactor, The Seventh International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-7), Kobe, Japan, 2011.10.9-10.

- ② Tsuneo KASHIWAGI, Fumihiko AMEMIYA, Toshio FUCHIGAMI, Shigeru NISHIYAMA, Mahito ATOBE, Development of Analogous System of Photocatalytic Redox Combined Reaction Using Electrochemical Microreactor, 2nd Japanese-German Organic Electrochemistry Symposium, Niigata, Japan, 2011.9.10-11.
- ③ Tsuneo KASHIWAGI, Fumihiko AMEMIYA, Toshio FUCHIGAMI, Mahito ATOBE, Multi-step Reactions of Quinones Using Electrochemical Microreactor, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), Honolulu, Hawaii, USA, 2010.12.15-20.
- ④ 跡部真人, 超音波場、遠心場、超臨界流体ならびにイオン液体を反応場とする導電性高分子材料の電解合成, サイエンス&テクノロジーセミナー, 東京, 2010.12.9 (招待講演) .
- ⑤ Mahito ATOBE, Electrosynthetic Processes Using Unique Fields and Methods, The 1st German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, Bonn, Germany, 2010.10.2 (招待講演) .
- ⑥ Mahito ATOBE, Fumihiko AMEMIYA, Daisuke HORII, Toshio FUCHIGAMI, A Novel Electrosynthetic System Using Parallel Laminar Flow in a Micro-Flow Reactor, The 61st Annual Meeting of International Society of Electrochemistry, Nice, France, 2010.9.30 (招待講演) .
- ⑦ 跡部真人, ユニークな化学反応場を活用する電解合成プロセスおよび材料合成プロセス, 化学技術戦略推進機構講演会, 東京, 2009.6.1.
- ⑧ 跡部真人, マイクロリアクターを活用する電解合成反応のブレークスルー, 4 大学ナノ・マイクロファブ리케이션コンソーシアム 拠点形成シンポジウム, 川崎, 2009.3.6 (招待講演) .
- ⑨ 跡部真人, マイクロリアクターを活用する電解合成プロセスのブレークスルー, 近畿化学協会合成部会フロー・マイクロ合成研究会 第 20 回公開講演会-東京講演会. 東京, 2009.1.16 (招待講演) .
- ⑩ Mahito ATOBE, Development of an Electrosynthetic System for Anodic Substitution Reactions Using Parallel Laminar Flow in a Micro-Flow Reactor, 2008 International Symposium on Organic Reactions, Chiai, 2008.11.20-23.

[その他]

ホームページ等

<http://www.atobe-lab.ynu.ac.jp>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

跡部 真人 (ATOBE MAHITO)

横浜国立大学・環境情報研究院・教授

研究者番号：90291351