

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 9 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23655085

研究課題名（和文）

有機電子移動反応を用いたトリフルオロメチルカチオン反応剤の創製

研究課題名（英文）

Electrochemically generated trifluoromethyl cation equivalent

研究代表者

菅 誠治 (SUGA SEIJI)

岡山大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：50291430

研究成果の概要（和文）：トリフルオロ酢酸あるいはその塩を電気化学的に酸化することによりトリフルオロメチルカチオン等価体の創製を試みた。現在までに、残念ながらその創製には至っていないが、クラウンエーテル等のエーテル系の添加剤を加えることによる酸化電位の低下する現象を見出し、また、フロー型のマイクロ電解装置を用いた支持電解質無しの条件下でトリフルオロ酢酸の酸化によるトリフルオロ化反応を行うことに成功した。このフロー型のマイクロ電解系が本課題を解決する上で一助となりうるのではないかと考えている。

研究成果の概要（英文）：Generation of trifluoromethyl cation equivalents via electrochemical oxidation of trifluoroacetic acid was examined. Although we have not get trifluoromethyl cation equivalents in hand, some important information concerning oxidation of trifluoroacetic acid was obtained. Oxidation potential of trifluoroacetic acid was decreased by ether additives. Electrochemical microflow reactors are potential tools to effectively oxidize trifluoroacetic acid for the trifluoromethylation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

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：トリフルオロメチル基、トリフルオロ酢酸、電気化学、電解酸化、マイクロリアクター、酸化電位

## 1. 研究開始当初の背景

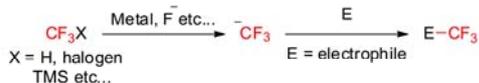
(1) 有機フッ素化合物は特異的性質を示し、中でもトリフルオロメチル基（CF<sub>3</sub>基）を有する化合物はしばしば高い生理活性を有することが知られている。そのため、様々な医薬品に導入されている部分構造である。

(2) トリフルオロメチル基を含む化合物を合成するために、これまでに様々なトリフルオ

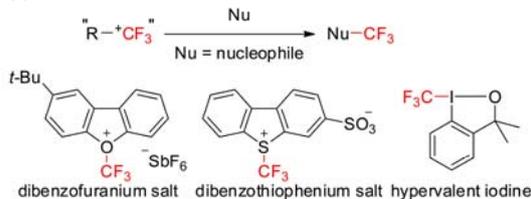
ロメチル化反応が開発されてきた。これまでに報告されたトリフルオロメチル化反応は主に三つに分類される。すなわち①トリフルオロメチルアニオンを経由する方法、②トリフルオロメチルカチオンを経由する方法、③トリフルオロメチルラジカルを経由する方法である。これらの方法はいずれも高い汎用性を持ち、有用な反応として広く用いられている。

しかしトリフルオロメチル化剤として高価な試薬を用いている点や、トリフルオロメチル化剤の合成が煩雑であるなどの問題を抱えている。

(1) トリフルオロメチルアニオンを経由する方法



(2) トリフルオロメチルカチオン等価体を経由する方法



(3) トリフルオロメチルラジカルを経由する方法



## 2. 研究の目的

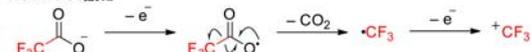
(1) このような背景のもと、本研究では安価なトリフルオロメチル化剤を原料とした新規なトリフルオロメチル化反応の開発をめざして、本研究を推進することとした。

(2) 安価なトリフルオロメチル化剤として、トリフルオロ酢酸やトリフルオロ酢酸塩に注目した。これらの化合物から、電気化学的手法であるKolbe酸化を用いることで、トリフルオロメチルラジカルと二酸化炭素が発生することは知られているが、これまでに合成反応として報告されているものは一般に収率が低く、現時点では有用な反応とはいえない。また、Kolbe酸化によって発生したラジカル活性種をさらに電気化学的に酸化することにより、カチオン種を発生させる手法がNon-Kolbe酸化として知られている。トリフルオロ酢酸塩からトリフルオロメチルカチオンを生成させる反応はこれまでに全く知られていないが、これが達成できればトリフルオロメチル化の方法としては非常に有望なものとなる。

### Kolbe酸化



### Non-Kolbe酸化



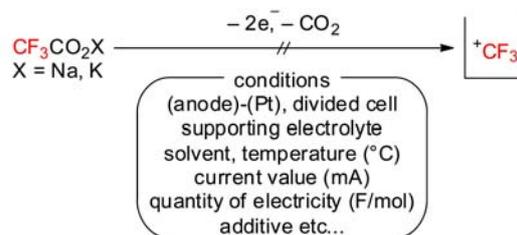
## 3. 研究の方法

我々は低温下での電解酸化により、高活性な有機カチオンを生成・蓄積し、これを反応剤として様々な分子変換が行えることを見出

してきた。これをカチオンプール法とよんでいる。本研究では、トリフルオロ酢酸やトリフルオロ酢酸塩のKolbe およびNon-Kolbe酸化を精査するとともに、このNon-Kolbe酸化反応のプロセスを用いて、トリフルオロメチルカチオンのプールを創製することを最終的な目標として検討を行った。

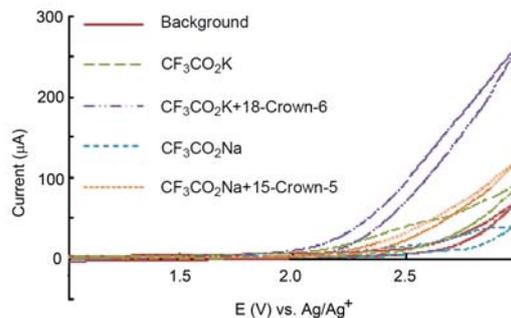
## 4. 研究成果

(1) トリフルオロ酢酸塩のNon-Kolbe酸化を基軸としたトリフルオロメチルカチオンの発生を目標に、分離型電解槽を用いて様々な条件検討を行った。



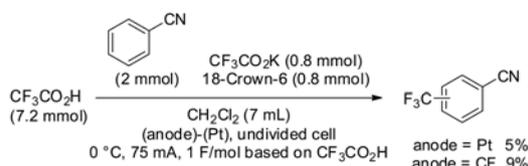
反応条件は主としてこれまでのカチオンプール法の条件を参考にし、溶媒としては生成するであろうカチオンと反応しないと考えられる塩化メチレンを用いて検討を行った。しかし、電極、支持電解質、温度、電流値、電気量、ラジカルやカチオンの一時的な捕捉剤の添加など、様々な条件検討を行い、これにアリルシラン、フェノールなどの求核剤を加え生成物を分析したが、残念ながらトリフルオロメチルカチオンの発生を確認することはできなかった。

(2) この原因は、①トリフルオロ酢酸塩が極めて高い酸化電位を持つために、選択的にこれを電解酸化することが非常に難しい、②Non-Kolbe酸化まで酸化状態を高めるまでに、トリフルオロメチルラジカルが二量化してしまうことにあると考えられる。これらの塩の塩化メチレン溶媒でのサイクリックボルタメトリー (CV) 測定の結果を下図に示す。

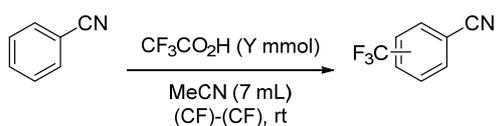


溶媒: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 測定温度: rt 掃引速度: 0.1 V/s  
支持電解質濃度: 0.05 M (Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) 基質濃度: 0.05 M  
作用電極: GC 補助電極: Pt 参照電極: Ag/Ag<sup>+</sup>

測定結果から、トリフルオロ酢酸塩はおよそ 2.0 V で酸化されることが分かる。この値は溶媒の酸化が始まる電圧とほぼ同等であり、トリフルオロ酢酸塩が酸化されにくいことが伺える。トリフルオロ酢酸塩の溶解性を上げ、対応するアニオン部のアニオン性を増強することを目的に、クラウンエーテルを添加してみた。その結果、酸化波が変化し、大きく卑に電位がシフトする様子が見られた。(3) そこで、このクラウンエーテルの効果を用いて、効率よく Kolbe 酸化によりトリフルオロメチルラジカルを発生させることを目標に、既知の反応であるベンズニトリルのトリフルオロメチル化反応を試みた。様々な検討の結果、陽極を白金から表面積の大きい CF (カーボンフェルト) に変更した際、僅かではあるが収率の向上が見られた。収率が低い原因としては、トリフルオロメチルラジカルがやはり即座に二量化してしまうことが考えられる。



(4) CF 電極は非常に表面積の大きい電極であり、これが収率の向上につながったと考えられる。そこで、相対的に電極表面積が大きくなるようなマイクロ空間で電解反応を行うことで、さらに収率を向上させることが出来るのではないかと考え、マイクロフローリアクターを設計し電解反応を試みた。反応系は以下に示すように、ベンズニトリルとトリフルオロ酢酸だけの溶液を直接電解条件にさらす方法を用いた。

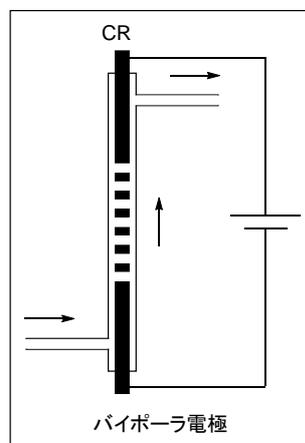


検討の当初は、以下の写真のようなリアクターを用いて反応を行ったが、電流効率は向上しなかった。

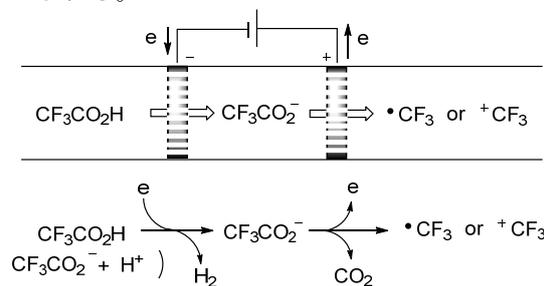


(4) そこで、つぎにバイポーラ電極を装置内に構築し電解を行なった。バイポーラ電極と

は電源と非接触の電極を反応装置内に構築することにより、電極の面積を向上させることを目的とした電極である。その結果、電解電流効率は 10-50 倍程度向上することがわかった。



通常、電解反応においては電荷の移動を担うため支持電解質の存在が必要であるが、今回のマイクロフローリアクターを用いた条件検討では支持電解質無しの条件下でも電解反応を行うことに成功した。マイクロフローリアクターを用いた反応形では陰極側から陽極側に送液を行なっているため、電解によって発生したアセテートイオンが電荷の移動を担い、電解反応が進行しているものと考えられる。



(6) 安価なトリフルオロメチル化反応の構築を目標に、トリフルオロ酢酸塩の電解酸化を基軸とする、様々なトリフルオロメチル化反応の条件検討を行なった。しかし、トリフルオロ酢酸塩が非常に高い酸化電位をもつために酸化されにくい、発生したトリフルオロメチルラジカルの二量化が優先してしまい、Non-Kolbe 酸化がおこらない、などの原因により、現在まで有効な反応条件は見出せていない。今後は、①クラウンエーテルなどの添加によるトリフルオロ酢酸塩の酸化電位コントロール法のさらなる追求、②マイクロフロー電解リアクターなど、電解装置の工夫により低電流密度での電解反応を試みる、などの方法により、トリフルオロ酢酸塩の酸化、とくに Non-Kolbe 酸化が可能な条件を模索する必要があると考えている。

## 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14件)

- ① Mitsudo, K.; Nakagawa, Y.; Mizukawa, J.; Tanaka, H.; Akaba, R.; Okada, T.; Suga, S. *Electrochim. Acta.* 2012, 82, 444-449. 査読有 DOI: 10.1016/j.electacta.2012.03.130
- ② Mitsudo, K.; Kamimoto, N.; Murakami, H.; Mandai, H.; Wakamiya, A.; Murata, Y.; Suga, S., *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10, 9562-9569. 査読有 DOI: 10.1039/c2ob26567b
- ③ Matsumoto, K.; Sanada, T.; Shimazaki, H.; Shimada, K.; Hagiwara, S.; Fujie, S.; Ashikari, Y.; Suga, S.; Kashimura, S.; Yoshida, J., *Asian J. Org. Chem.* 2013, 2, 325-329. 査読有 DOI: 10.1002/ajoc.201300017
- ④ Mitsudo, K.; Harada, J.; Tanaka, Y.; Mandai, H.; Nishioka, Tanaka, H.; Wakamiya, A.; Murata, Y.; Suga, S., *J. Org. Chem.* 2013, 78, 2763-2768. 査読有 DOI: 10.1021/jo302652r

[学会発表] (計 33 件)

- ① 菅 誠治 (岡山大院自然), ” わずかの電氣量を通電するだけの有機電解反応”, 第 4 7 回有機反応若手の会 (岡山), 2012 年 8 月 2 日
- ② Seiji Suga ( Okayama Univ ), ” Reactions Using Electrochemically Generated Organo-dications ”, German-Japanese Meeting on Electrosynthesis, 2012 年 8 月 18 日
- ③ 田中 陽, 原田淳司, 光藤耕一, 菅 誠治 (岡山大院自然), ” ヘキサ-2-チエニルベンゼン誘導体の合成及びその電気化学的特性”, 日本化学会第 93 春季年会 (立命館大学), 2013 年 3 月 22-25 日
- ④ 神本奈津代, 光藤耕一, 菅 誠治 (岡山大院自然), ” 電気化学的な反応点制御に基づくビス(ジアリール)ブタジインの合成と材料化学への応用”, 日本化学会第 93 春季年会 (立命館大学), 2013 年 3 月 22-25 日
- ⑤ 大西由起, 高須賀悠貴, 岡村勇哉, 藤原郁美, 光藤耕一, 菅 誠治 (岡山大院自然), ” 電解法によって発生させた有機ジカチオン種を触媒とした反応開発”, 日本化学会第 93 春季年会 (立命館大学), 2013 年 3 月 22-25 日
- ⑥ 光藤耕一, 溝口 淳, 菅 誠治 (岡山大院自然), ” 窒素原子で架橋したジチエノ

ピロール及びジベンゾチエノピロール誘導体の合成と物性評価”, 電気化学会創立 80 周年記念大会 (東北大学), 2013 年 3 月 30 日

[図書] (計 0 件)

なし

[産業財産権]

なし

[その他]

RSK山陽放送 技術の森 ラジオ出演  
2013年2月6日

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅 誠治 (SEIJI SUGA)

岡山大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号: 50291430