

平成 27 年 5 月 7 日現在

機関番号：32619

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23685036

研究課題名(和文) 活性点分離の概念を機軸とする酸化炭素-炭素結合形成反応の開発

研究課題名(英文) Development of Oxidative Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Based on the Concept of Site Isolation

研究代表者

田嶋 稔樹 (TAJIMA, TOSHIKI)

芝浦工業大学・工学部・准教授

研究者番号：50361770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 22,100,000円

研究成果の概要(和文)：活性点分離の概念に基づき、ユビキタスな炭素-水素結合を炭素-炭素結合へと直接変換する酸化炭素-炭素結合形成反応の開発に成功した。また、電解ヒドロキシ化をキーステップとすることで、炭素-水素結合を炭素-炭素結合へと間接的に変換する酸化炭素-炭素結合形成反応の開発にも成功した。さらに、電解反応において陽極と陰極が活性点分離されていることに基づき、ベンジルアルコールを出発物質とする α -ニトロアルコールのワンポット電解合成(両極電解合成)に成功した。

研究成果の概要(英文)：We have successfully developed direct oxidative carbon-carbon bond forming reactions based on the concept of site isolation. We have also developed indirect oxidative carbon-carbon bond forming reactions using anodic hydroxylation as a key step. Furthermore, one-pot electro-synthesis (paired electro-synthesis) of α -nitroalcohols using benzylalcohols as a starting material has been achieved based on the site isolation between an anode and a cathode in electrochemical reactions.

研究分野：有機電気化学

キーワード：有機化学 活性点分離 炭素カチオン

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学では近年、グリーンケミストリーを担う新たな有機合成法の開発が最重要課題の1つとなっている。特に、より直接的で無駄の少ない(脱離基を必要としない)ユビキタスな炭素-水素結合の炭素-炭素結合への直接変換法の開発は、最も理想的な炭素骨格構築法(炭素-炭素結合形成反応)として有望であり、大きな注目を集めている。

これに対し、電解酸化法はユビキタスな炭素-水素結合を酸化的に活性化し、対応する炭素カチオンを不可逆的に生成する最も有力な手法の1つである(図1)。しかしながら、有機化合物の電解酸化により生成する炭素カチオンと炭素求核剤を直接反応させ、1段階で炭素-炭素結合形成反応を行うことは一般的に困難である。それは、炭素カチオンが非常に不安定であるために炭素求核剤を反応系中に共存させる必要があるが、炭素求核剤の方が目的とする有機化合物よりも概して酸化を受けやすいためである。この問題に対し、これまでに多くの研究が行われ、様々な解決法が提案されて来た。

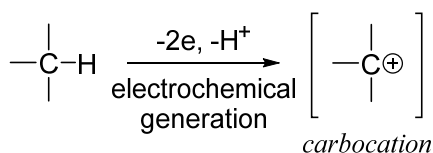


図1. 有機化合物の電解酸化によるカルボカチオンの生成

2. 研究の目的

1. 研究開始当初の背景に対し、本研究では活性点分離の概念を利用することで(3. 研究の方法を参照) ユビキタスな炭素-水素結合を炭素-炭素結合へと直接変換する酸化的炭素-炭素結合形成反応を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

我々はこれまでに有機電解合成における活性点分離の概念を提唱するとともに、固体に固定化された試薬や触媒(厳密には、固体に固定化されたことで電気二重層内に拡散することができない試薬や触媒)は電解反応を受けないと定義した(図2)。すなわち、有機電解合成における活性点分離の概念とは、電極表面に形成される電気二重層と固体に固定化された試薬や触媒の固液不均一界面に形成される反応活性点の空間的分離に基づくものである。本研究の方法論の原理の基盤は有機電解合成における活性点分離の概念にあり、有機電解合成における活性点分離の概念を利用した各研究の詳細を以下に述べる。

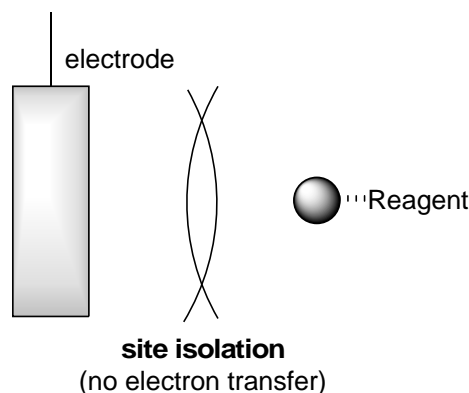


図2. 有機電解合成における活性点分離の概念

3-1. 活性点分離に基づく酸化的炭素-炭素結合形成反応の開発

電解酸化法はユビキタスな炭素-水素結合を酸化的に活性化し、対応する炭素カチオンを不可逆的に生成する最も有力な手法の1つである。しかしながら、有機化合物の電解酸化により生成する炭素カチオンと炭素求核剤を直接反応させ、1段階で炭素-炭素結合形成反応を行うことは一般的に困難である(図3, path A)。それは、反応系中に共存する炭素求核剤の方が目的とする有機化合物よりも概して酸化を受けやすいためである。これに対し、“有機電解合成における活性点分離の概念”を炭素求核剤に適応し、電解酸化を受けない炭素求核剤を創製することでこの問題を克服すべく検討を行った。すなわち、有機化合物の電解酸化により生成する炭素カチオンと電解酸化を受けない炭素求核剤を直接反応させ、従来法では困難であった1段階での酸化的炭素-炭素結合形成反応の開発を行った(図3, path B)。

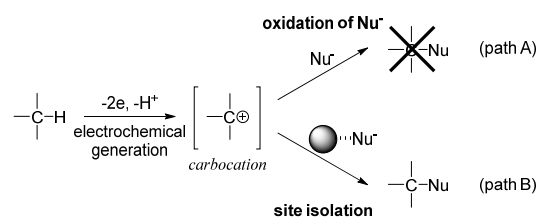


図3. 活性点分離に基づく酸化的炭素-炭素結合形成反応

3-2. 電解ヒドロキシ化をキーステップとする酸化的炭素-炭素結合形成反応の開発

有機化合物の電解酸化により生成する炭素カチオンは非常に不安定であるため、それを発生・蓄積した後に後続化学反応(炭素-炭素結合形成反応)に利用することはカチオンプール法に代表されるような極低温でない限り困難である。これに対し、有機化合物の電解酸化により生成する炭素カチオンを水によって一旦捕捉することで対応するヒドロキシ化体として蓄積した。さらに、電解

終了後にヒドロキシ化体に対して酸（ルイス酸またはブレンステッド酸）を作用させることで炭素カチオンを再生し、炭素求核剤と反応させることで新たな炭素-炭素結合を形成する酸化的炭素-炭素結合形成反応の開発を行った（図4）。

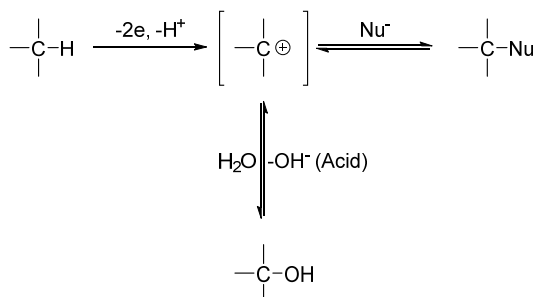


図4. 電解ヒドロキシ化をキーステップとする酸化的炭素-炭素結合形成反応

3-3. 活性点分離に基づくワンポット電解合成法（両極電解合成法）の開発

1つの反応容器内で酸化反応と還元反応を同時に行うことは原理的に困難である。これに対し、電解反応では陽極と陰極が空間的に分離されているため、陽極での酸化反応と陰極での還元反応を1つの反応容器内で行うことが可能である。そこで、陽極でのベンジルアルコールの電解酸化によるベンズアルデヒドの生成と、陰極でのニトロメタンの電解還元による電解発生塩基（EGB）の発生とそれに伴うニトロメチルアニオンの生成を組み合わせることで、合成中間体として非常に有用なβ-ニトロアルコールをワンポットで合成すべく、活性点分離に基づくワンポット電解合成反応（両極電解合成法）の開発を行った（図5）。

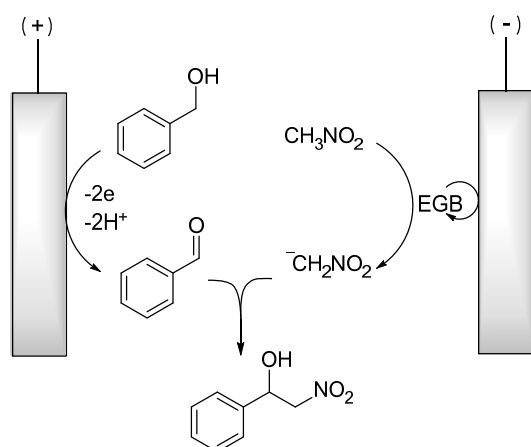


図5. 活性点分離に基づくβ-ニトロアルコールの両極電解合成

4. 研究成果

4-1. 活性点分離に基づく酸化的炭素-炭素結合形成反応の開発

活性点分離の概念に基づき、固体に固定化

したシアノ化剤を用いることでカルバメート1の電解シアノ化を行ったところ、対応するシアノ化体2を高収率で得ることに成功した（図6）。一方、Bu₄N⁺CN⁻をシアノ化剤として用いた場合には、2は低収率でしか得られず、1の多くが回収された。これらの結果より、活性点分離に基づく酸化的炭素-炭素結合形成反応の方法論的原理の妥当性が証明された。

また、本反応においては固体に固定化したシアノ化剤と支持塩であるBu₄N⁺BF₄⁻のアニオン交換反応（式1）によって系中で生成するBu₄N⁺CN⁻がシアノ化剤として作用しており、その濃度が重要であることが明らかになった（図7）。

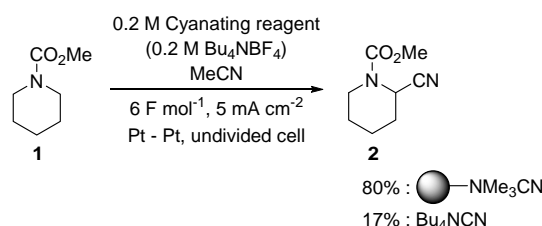


図6. 活性点分離に基づく電解シアノ化

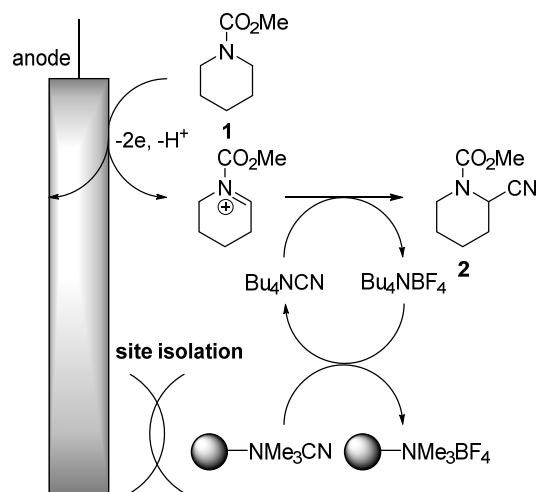
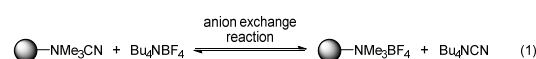


図7. 活性点分離に基づく電解シアノ化におけるシアノ化剤の作用機構

また、活性点分離に基づく電解シアノ化と同様に、活性点分離に基づく活性オレフィン3の電解還元水素化における脱プロトン化過程の促進機構を明らかにした（図8）。

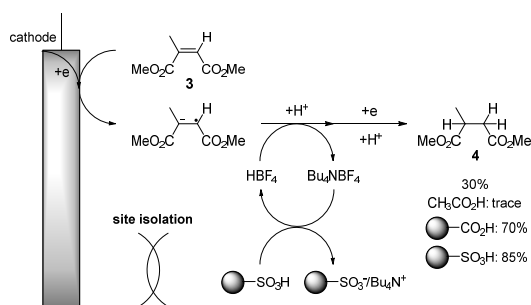


図 8. 活性点分離に基づく活性オレフィン **3** の電解還元水素化における脱プロトン化過程の促進機構

4-2. 電解ヒドロキシ化をキーステップとする酸化炭素-炭素結合形成反応の開発

水存在下においてカルバメート **5** の電解酸化を行い、電解終了後に $\text{HBF}_4\text{-Et}_2\text{O}$ 錯体とアリルトリメチルシランを加えたところ、対応するアリル化体 **6** を良好な収率で得ることに成功した(図 9)。また、本反応の反応中間体は対応するヒドロキシ化体であり、種々の炭素求核剤に適用可能であることを明らかにした。

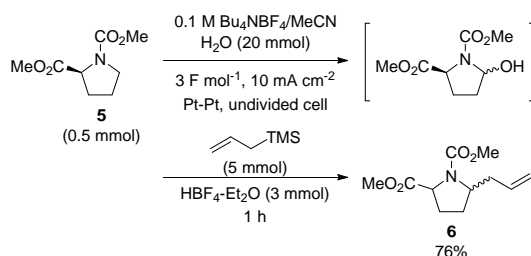


図 9. 電解ヒドロキシ化をキーステップとする酸化炭素-炭素結合形成反応

4-3. 活性点分離に基づくワンポット電解合成法(両極電解合成法)の開発

陽極でのベンジルアルコール(**7**)の電解酸化によるベンズアルデヒドの生成と、陰極でのニトロメタンの電解還元による EGB の発生とそれに伴うニトロメチルアニオンの生成を組み合わせることで、対応するβ-ニトロアルコール **8** を良好な収率で得ることに成功した(図 10)。また、本反応において、陰極で生成したニトロメチルアニオンの安定性や反応性に支持塩のカチオン部の種類や濃度が非常に大きな影響を与えていることを明らかにした。

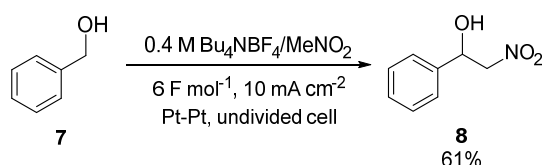


図 10. β-ニトロアルコール **8** の両極電解合成

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Yumiko Miura, Hiroyuki Tateno, Toshiki Tajima, An Electrolytic System Based on the Acid-Base Reaction between Solid-Supported Acids and Water, *Electrochemistry*, 査読有, 81 巻, 2013, 371-373

DOI:10.5796/electrochemistry.81.371

Toshiki Tajima, Hitoshi Kurihara, Shoichi Shimizu, Hiroyuki Tateno, Anodic Alkoxylation of Lactams Followed by Reactions with Carbon Nucleophiles in a One-Pot Manner Using HFIP as a Solvent, *Electrochemistry*, 査読有, 81 巻, 2013, 353-355

DOI:10.5796/electrochemistry.81.353

〔学会発表〕(計 15 件)

宮崎伸雄, 山田将大, 田嶋稔樹, ベンジルアルコールを出発物質とするβ-ニトロアルコールの両極電解合成, 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 26 日, 日本大学

宮崎伸雄, 山田将大, 田嶋稔樹, ベンジルアルコールを出発物質とするβ-ニトロアルコールのワンポット電解合成, 電気化学会第 82 回大会, 2015 年 3 月 15 日, 横浜国立大学

Kohei Funatsu, Kento Suzuki, Toshiki Tajima, Anodic Hydroxylation of Carbamates Followed by Reactions with Carbon Nucleophiles under Bronsted Acid Conditions in a One-Pot Manner, The 4th German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, 2013 年 12 月 3 日, 京都大学

Shinsuke Tomida, Shiho Furukawa, Ryohei Tsuda, Toshiki Tajima, Electroreductive Hydrogenation of Organic Compounds Using the Concept of Site Isolation, The 4th German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, 2013 年 12 月 3 日, 京都大学

富田慎介, 古川志保, 津田峻平, 田嶋稔樹, 活性点分離を利用した有機化合物の電解還元水素化, 2013 年電気化学秋季大会, 2013 年 9 月 27 日, 東京工業大学

富田慎介, 古川志保, 津田峻平, 田嶋稔樹, 活性点分離を利用する活性オレフィン類の電解還元水素化, 第 37 回有機電子

移動化学討論会, 2013年6月20日, 岡山大学

鈴木賢人, 船津航平, 高林明洋, 田嶋稔樹, 強酸を用いるカルバメート類の酸化的炭素-炭素結合形成反応の開発, 第37回有機電子移動化学討論会, 2013年6月20日, 岡山大学

船津航平, 高林明洋, 山崎功貴, 田嶋稔樹, 強酸存在下におけるカルバメート類の酸化的炭素-炭素結合形成反応の開発, 電気化学会第80回大会, 2013年3月29日, 東北大学

船津航平, 高林明洋, 山崎功貴, 田嶋稔樹, 強酸存在下におけるカルバメート類の電解酸化と炭素-炭素結合形成反応への応用, 日本化学会第93春季年会, 2013年3月22日, 立命館大学

Toshiki Tajima, Akihiro Takabayashi, Koki Yamazaki, Anodic Oxidation of Carbamates in the Presence of Solid-Supported Acids and Its Application to Carbon-Carbon Bond Forming Reactions, PRiME 2012, 2012年10月9日, ハワイコンベンションセンター

田嶋稔樹, 高林明洋, 山崎功貴, 固体酸存在下における電解発生カチオン種の安定性, 第37回有機電子移動化学討論会, 2012年6月21日, ルミエール府中

三浦裕実子, 田嶋稔樹, 固体酸と水の酸塩基反応に基づく電解反応系の開発, 第37回有機電子移動化学討論会, 2012年6月21日, ルミエール府中

高林明洋, 田嶋稔樹, 固体酸を利用するカルバメート類の酸化的炭素-炭素結合形成反応の開発, 電気化学会第79回大会, 2012年3月29日, アクトシティ浜松

舘野拓之, 斎藤真里恵, 清水翔一, 田嶋稔樹, 活性点分離を利用する有機電解合成法の開発, 電気化学会第79回大会, 2012年3月29日, アクトシティ浜松

高林明洋, 田嶋稔樹, 固体酸存在下におけるカルバメート類の電解酸化反応とその合成的応用, 2011年電気化学秋季大会, 2011年9月9日, 朱鷺メッセ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田嶋 稔樹 (TAJIMA, Toshiki)
芝浦工業大学・工学部・准教授
研究者番号: 50361770

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし