

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月22日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05763

研究課題名(和文) 二酸化炭素を炭素源として用いる電子移動型極性変換によるマンデル酸の環境調和型合成

研究課題名(英文) Environmentally-benign synthesis of mandelic acid by electron-transfer umpoling using carbon dioxide as a carbon source

研究代表者

仙北 久典 (SENBOKU, HISANORI)

北海道大学・工学研究院・准教授

研究者番号：50241360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ベンズアルデヒドから一段階で容易に調製可能なベンザルジアセテートと二酸化炭素を出発物質として電解還元を行うことによりマンデル酸誘導体である2-アセトキシ-2-フェニル酢酸を合成することに成功した。有機電解反応を利用することにより二酸化炭素を炭素源として様々な置換基を有するマンデル酸誘導体を効率的かつ環境に調和した形で合成することができた。毒性を有する試薬を用いない、幅広い基質適応範囲、高い収率、二酸化炭素の炭素源としての有効利用などの利点は、グリーンケミストリーの概念に則したマンデル酸誘導体の新規な環境調和型合成法として有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、毒性を有するシアノ化合物を用いて従来合成されていた有用なマンデル酸類を、市販のベンズアルデヒドより一段階で簡便に得られるベンザルジアセテートと二酸化炭素から電気(電子)を利用して効率的かつ環境に調和した形で合成することに成功した。従来法に比較して、毒性を有する試薬を使用しない、中性・温和な条件下でも反応が効率的に進行するので環境にも優しい、従来法では合成困難なマンデル酸類も合成できた、二酸化炭素の有効利用・資源の再利用などの観点からもグリーンケミストリーに則している、など多くの利点を有しており、学術的のみならず社会的にも有意義な研究である。

研究成果の概要(英文)：Efficient synthesis of mandel acetate, 2-acetoxy-2-phenylacetic acid, from benzaldehyde was successfully performed in two steps using electrochemical carboxylation of benzal diacetate as a key step. When benzal diacetate, readily prepared from benzaldehyde and acetic anhydride in one step, in DMF containing 0.1 M Bu₄NBF₄ was electrolyzed in the presence of carbon dioxide using an undivided cell equipped with a platinum plate cathode and a magnesium rod anode under constant current conditions, reductive cleavage of the C-OAc bond followed by capture of carbon dioxide took place efficiently at the benzylic position to give mandel acetate in good to high yields. Wide scope, high yields and the use of carbon dioxide as a carbon source of the carboxyl group would provide novel environmentally-benign synthesis of mandelic acid derivatives.

研究分野：有機合成化学

キーワード：二酸化炭素の固定化 マンデル酸誘導体 有機電解合成 ベンザルジアセテート 環境調和型合成 フロマイクロリアクター 極性変換 電子移動反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

二酸化炭素の有効利用法の開発は現在でも重要でチャレンジングな研究テーマの一つである。Kolbe-Schmitt 反応あるいは Grignard 試薬や有機リチウム試薬などとの反応に代表される炭素-炭素結合形成を含む二酸化炭素の固定化反応は、高い反応温度・圧力や強塩基性条件が必要であるなど様々な問題点を有していたが、近年、遷移金属触媒を用いる有機化合物と二酸化炭素との炭素-炭素結合形成を伴う効率的な固定化反応が多数報告されてきている。いずれも二酸化炭素を効率よく有機化合物へと固定化しており非常に有用な反応である。しかしながら、触媒として用いるレアメタル・レアアースは希少資源であり、レアメタル・レアアースの利用拡大によって資源の確保が徐々に困難となることが予想される。遷移金属触媒反応の有用性は多大なるものがあるが、将来的な遷移金属資源の不足・枯渇を考慮すると大部分の分子変換反応を遷移金属触媒反応のみに依存することには大きなリスクが伴う。従って、幅広く多岐にわたる様々な反応を利用して二酸化炭素の資源化・再利用法の開発を含む分子変換反応を検討し、様々な状況に対応できるように相補的な分子変換ならびに二酸化炭素の固定化プロセスを準備しておく必要がある。しかも、それらのプロセスが環境に配慮した低環境負荷型のプロセスで達成できればより理想的である。そのような中、アセトフェノンを電解還元すると相当するケチルラジカル($\cdot\text{C-O}^\ominus$)が発生することが知られており、反応場に二酸化炭素を存在させておくことにより、本来は求電子的なカルボニル炭素に求電子剤である二酸化炭素を固定化することが可能となる。本手法を利用してこれまでにイブプロフェンなどの非ステロイド系抗炎症剤合成の有用な前駆体である 2-ヒドロキシ-2-アリアルプロパン酸の合成が達成されている。一方、ベンズアルデヒドを用いる同様の電解反応では、近年ポリマーの物性・機能が注目を集めているマンデル酸を得ることができる。従来のマンデル酸合成法は、ベンズアルデヒドからシアノヒドリンを経由あるいはハロホルムをカルボキシル基の炭素源とする例が殆どであり、環境調和的な相補的合成法、しかも二酸化炭素を炭素源とすることが可能となれば環境調和ならびに資源の再利用の面からも理想的である。最近、カルボキシル基の炭素源として二酸化炭素を利用したマンデル酸類の合成例が佐藤・美多らによって報告されている。ベンズアルデヒドから γ -シロキシシランを経由しマンデル酸を含む γ -ヒドロキシカルボン酸を合成する有用な反応であるが、 γ -シロキシシランの合成が煩雑である点、の高価な CsF が 3 当量必要な点などを考慮すると、二酸化炭素を炭素源とするマンデル酸類の簡便で環境調和的かつ効率的な相補的合成法が望まれる。一方、前述の電解法にベンズアルデヒドを用いるとマンデル酸を得ることができるが収率・選択性は低く、基質適応範囲等は全く検討されていない。低収率・低選択性の原因として、電解還元により発生したアルデヒドのケチルラジカルの二酸化炭素反応が競争的に進行していることがわかっている。従って、ケチルラジカルを経由せずにベンズアルデヒド等価体となりうるベンジルアニオンを発生できれば、マンデル酸を効率よく合成可能であると考えた。

2. 研究の目的

上記の様な背景を踏まえ、本研究では二酸化炭素の有効利用法開発の一環として、有機電解によって容易に達成可能な極性変換を利用することにより、ベンズアルデヒドから一段階で調製可能なベンザルジアセテートと二酸化炭素を出発物質としてマンデル酸誘導体を効率的に合成することを目的としている。本手法は、シアン化物イオンや一酸化炭素などを利用しないため、マンデル酸類の環境調和的な相補的合成研究として期待できる。具体的には、様々な反応パラメーターを精査して反応条件の最適化を行った後、種々の官能基を有する反応基質から相当する化合物の合成へと本手法を展開することにより反応の一般性・汎用性・有用性を明らかにするとともに、大量合成と更なる環境調和型反応を目指してフローマイクロリアクターによる合成についても検討を行うものである。

3. 研究の方法

初年度となる平成 28 年度には 1) 反応条件の最適化、2) 様々な官能基を有する反応基質の合成とフローマイクロリアクター試作の準備を行う。反応条件の最適化に用いる基質は、塩化鉄を触媒として無置換のベンズアルデヒドと無水酢酸との反応により容易に調製可能なベンザルジアセテートを用いる。二酸化炭素存在下における電解還元反応によってマンデル酸を高収率で与える反応条件の詳細な検討を行う。最終的なフローマイクロリアクターへの応用を考慮し、反応は一室型セルを用いて、制御が容易な定電流電解法で行う。反応に関与するパラメーターのうち反応溶媒(アセトニトリル、DMF、NMP など)、支持電解質(カチオン部: 第四級アンモニウム塩; アニオン部: ClO₄、BF₄、PF₆、OTs、NTf₂、イオン性液体など)、電流密度、反応温度、基質濃度などについてチェックし、それぞれについて詳細に調査する。バッチ型反応器を用いる検討では、陰極にはこれまでの様々な二酸化炭素の電解固定化反応に有効であった白金板を用いることとし、陽極にはマグネシウム、亜鉛、ニッケルなどの反応性金属を用いて陽極材料の検討のみを行う。フローマイクロリアクターを用いる際には、不安定な活性種の滞留時間を短くすることで消耗性の反応性金属の使用を避ける目的で陰・陽極共に白金の使用を計画している。反応条件検討の最終段階では通電量を増加することによって基質の転化率を向上させ、最も収率良くマンデル酸が得られる反応条件を決定する。ほぼ同等の結果が得られた場合には、より経済的、より環境に優しいなどのファクターも考慮して最適化を行う。また、様々

な官能基を有する反応基質の合成とフローマイクロリアクター試作の準備として、次年度以降必要となる様々な官能基を有する反応基質の合成について、適切な試薬・反応条件等に関する予備的な調査・検討を行っておく。また、次年度以降に計画しているフローマイクロリアクター試作の準備として、様々なパラメーターを考慮しての設計やフロー系の確認を行うなどフローマイクロリアクター試作についての予備的な検証を行っておく。

次年度以降は、3)様々な官能基を有する基質を用いての一般性・汎用性の検討として、最適化された反応条件下において様々な官能基を有するベンズアルデヒドから調製したベンザルジアセテートを基質として用いて本反応を検討する。具体的には、芳香環上にアルキル基やアルコキシ基、エステル、ハロゲンやホウ素原子などの官能基を有するベンズアルデヒドや複素環芳香族アルデヒドから誘導されるベンザルジアセテートを基質に用いて本反応を検討するとともに、トリメチルシリル基やシアノ基を有する基質から得られるマンデル酸は従来法では合成が困難であるので、そのような基質について積極的に検討を行いたい。また、3,5-ジフルオロマンデル酸は -セクレターゼ阻害活性を示す化合物の部分構造を成しており、相当するベンズアルデヒドからシアノヒドリンを調製し、厳しい条件下における加水分解 (6N HCl、110) を含む 2 段階で 65%の収率で合成されている。本手法を用いてより穏やかな条件下に高効率での合成を検討し、その汎用性を明らかとする計画である。また、4)フローマイクロリアクターの試作とフローマイクロリアクターによるマンデル酸の環境調和型合成の検討として、従来のバッチ式リアクターでは、中間体として生成するカルボキシラートイオンが反応系内では不安定であるため、マグネシウムなどの消耗性の反応性金属を陽極に用いる必要があり、大量合成への問題点の 1 つとなっていた。フローマイクロリアクターを用いると、不安定な中間体の反応系内での滞留時間を制御することが可能となり、消耗性の陽極を使用することなく高効率に反応を達成できるとともに、大量合成を視野に入れたスケールアップが容易となる。申請者はこれまでに、横浜国立大学の跡部真人教授との共同研究によりフローマイクロリアクターを用いた塩化ベンジルへの効率的な二酸化炭素の電解固定化反応に成功している。横浜国立大学の跡部真人教授にご監修いただいてフローマイクロリアクターを試作し、マンデル酸合成への応用を検討する。具体的には、陰・陽極に白金板を用いて電極間距離を調整しながら反応液の滞留時間を制御し、バッチ型の反応容器で最適化した反応条件を基にマンデル酸の合成を行う。最終的には、大量合成への応用も可能な環境調和型合成の達成を目指す。

4. 研究成果

(1)初年度：塩化鉄存在下に無置換のベンズアルデヒドと無水酢酸との反応により、反応条件の最適化に用いる無置換のベンザルジアセテートを簡便かつ高収率で調製した。電解反応は、従来の知見をもとに白金陰極ならびにマグネシウム陽極を備えた一室型セルを用い、反応の制御が容易な定電流電解法で行った。種々の反応パラメーターのうち反応溶媒と支持電解質はこれまでの反応で有効であった DMF および Bu₄NBF₄ を使用した。反応温度を 0 、基質濃度を 0.1 M として DMF 中、二酸化炭素をバブリングしながら 15 mA/cm² の電流密度で 3 F/mol の通電を行ったところ、期待したマンデル酸誘導体が 37%の単離収率で生成していることが確認でき、原料のベンザルジアセテートが 60%回収された。反応したベンザルジアセテートをもとにした収率は 93%と高収率であった。電流密度の効果を検討したところ、25 mA/cm² としたときに転化率が 52%、収率が 47%と良好な結果が得られたので最適な電流密度と判断し、通電量を増加させた。通電量の増加とともに転化率ならびに収率は向上し、10 F/mol の通電量で転化率 94%、単離収率 85%でマンデル酸誘導体を得ることに成功した。これらの結果から、反応溶媒に DMF、支持電解質に Bu₄NBF₄、反応温度 0 、電流密度 25 mA/cm²、を最適反応条件とし、通電量は基質に依存するものとして、基質の適応範囲について検討を行った。パラ位にフッ素原子を有するベンザルジアセテートを基質とした場合でも最適反応条件下で 6 F/mol の通電を行うと相当するマンデル酸誘導体を 72%の収率で得ることができた。本結果は、電解法を用いて置換マンデル酸誘導体の合成に成功した初めての例である。

(2)次年度：3-メトキシ-、4-メトキシ-ならびに 2-アセトキシベンザルジアセテートに関しても最適条件下においてそれぞれ 83%、61%ならびに 68%の収率で相当するマンデル酸誘導体を得ることに成功した。また、ベンゼン環の代わりにチオフェン環を有するベンザルジアセテートをチオフェン-2-カルバルデヒドより合成し、本反応を行ったところ相当するカルボン酸を 83%の収率で得ることができた。一方、芳香環上の 4 位に電子求引性基であるシアノ基を有するベンザルジアセテートは最適条件下では相当するマンデル誘導体とともにアセトキシ基が過剰還元反応により還元されて生成したと考えられるフェニル酢酸を与え、基質による反応条件の微調整が必要となった。さらに、脂肪族アルデヒド由来のジアセテートとベンズアルデヒドジエチルアセタールをそれぞれ合成し、最適条件下において反応を行ったが収率はともに 10%程度であった。これらの結果より、本反応ではベンジル位のアセトキシ基が有効であり脂肪族のアセトキシ基やベンジル位のアルコキシ基では反応が殆ど進行しないことを明らかとした。最終年度に行う予定のフローマイクロリアクターを、横浜国立大学跡部真人教授にご指導いただき 3 台試作した。

(3)最終年度：芳香環上の 4 位に電子求引性基であるシアノ基を有するベンザルジアセテート

を基質として反応条件を精査したところ、低い電流密度 (7.5 mA/cm^2) においてマグネシウムの代わりに陽極に亜鉛を用いることで過剰還元を抑制でき、シアノ基を有するマンデル酸誘導体を単一生成物として得ることに成功した。陽極に亜鉛版を用いて 7.5 mA/cm^2 の定電流密度で電解反応を行うと 4-シアノ-, 3-シアノ-, 2-メトキシカルボニル-, 4-メトキシカルボニル-および 4-フェニルベンザルジアセテートから相当するマンデル酸誘導体をそれぞれ 72%、68%、81%、73% および 75% の収率で得ることに成功した。シアノ基を有するマンデル酸は、シアノヒドリンを経由する従来の合成法では合成が困難である。シアノマンデル酸誘導体の合成を達成できたことは、本研究課題の特筆すべき研究成果の一つである。一方、芳香環上に塩素もしくは臭素原子を有するベンザルジアセテートならびにトリフルオロメチル基を有するベンザルジアセテートを基質として用いた場合にマンデル酸誘導体を単一のカルボン酸として得るためには、溶媒としてアセトニトリルが有効であった。2-クロロ-ならびに 3-クロロベンザルジアセテートは定電流密度 (5 mA/cm^2) でマグネシウムを陽極としても相当するマンデル酸誘導体を約 90% の高収率で与えたが、4-クロロ-, 2-ブromo-ならびに 3-ブromo-ベンザルジアセテートはその反応性の高さ故、亜鉛を陽極としても 30% 程度の収率で相当するマンデル酸を与えるのみであった。一方、2-, 3- および 4-トリフルオロメチルベンザルジアセテートはそれぞれ 81%、62% および 47% の収率で相当するマンデル酸誘導体を与えた。最後に、 β -セクレターゼ阻害活性を示す化合物の部分構造を成す 3,5-ジフルオロマンデル酸の高効率合成を試みた。3,5-ジフルオロベンズアルデヒドから相当するベンザルジアセテートを 93% の収率で合成し、 7.5 mA/cm^2 の電流密度で 10 F/mol の通電を行うと 97%、温和な条件下の反応 2 段階で 90% の高収率で相当するマンデル酸誘導体を合成することに成功した。従来法は相当するアルデヒドよりシアノヒドリンを合成したのち過酷な条件下での加水分解を経て 2 段階で収率 65% の合成であり、本手法の有用性が強く示唆される結果となった。

一方、試作したフローマイクロリアクターを用いたマンデル酸誘導体の合成にも着手した。いくつかの検討結果より陽極・陰極ともに白金板を利用して作成したフローマイクロリアクターを用いた反応においてもマンデル酸誘導体を得られることを確認することはできたが、バッチ式での反応において予想を上回る基質について反応が展開できたため、フローマイクロリアクターでの検討期間が短くなり、十分な検討を行うことができなかった。

研究期間に得られたこれらの成果は、学術雑誌に投稿し既に web 上にて掲載されている (ChemElectroChem: doi.org/10.1002/celec.201900200)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

Hisanori Senboku, Kanae Sakai, Akihiro Fukui, Yusuke Sato, Yusuke Yamauchi, Efficient Synthesis of Mandel Acetates by Electrochemical Carboxylation of Benzal Diacetates, ChemElectroChem in press. (査読有)

DOI: 10.1002/celec.201900200.

Yuki Saito, Masayuki Higuchi, Shota Yoshioka, Hisanori Senboku, Yasuhide Inokuma, Bioinspired synthesis of pentalene-based chromophores from an oligoketone chain, Chemical Communications 2018, 54, 6788-6791. (査読有) DOI: 10.1039/C8CC02379D.

Asahi Katayama, Hisanori Senboku, Sequential Vinyl Radical Cyclization/Fixation of Carbon Dioxide through Electrochemical Reduction of Vinyl Bromides in the Presence of an Electron-transfer Mediator, ChemElectroChem 2016, 3, 2052-2057. (査読有) DOI: 10.1002/celec.201600508.

[学会発表] (計 10 件)

仙北久典、道西准也、片山朝陽、高桑 菜由、原正治、電解還元による有機ラジカルの発生とラジカル環化 - 二酸化炭素固定化連続反応、電気化学会第 86 回大会、2019 年。

高桑 菜由、仙北久典、電解発生ケチルラジカルのラジカル環化反応を伴う電解カルボキシル化反応、日本化学会第 99 春季年会、2019 年

Hisanori Senboku, Kanae Sakai, Akihiro Fukui, Yusuke Sato, Yusuke Yamauchi, Mayu Takakuwa, Shoji Hara, Synthesis of Mandelic Acid Derivatives by Electrochemical Carboxylation of Benzal Diacetates, 13th International Symposium on Organic Reactions - ISOR-13 Hsinchu, 2018 年 (招待講演)

仙北久典、酒井 香奈枝、福井 章洋、佐藤 悠介、峯村 嘉一、山内 雄介、高桑 菜由、原正治、二酸化炭素の電解固定化による 位に官能基を有するカルボン酸の合成、2018 年電気化学会秋季大会、2018 年。

仙北久典、赤石知久、トリフルオロアレーン類の電解カルボキシル化反応、電気化学会第

85 回大会、2018 年

仙北久典、押切恭平、片山朝陽、原正治、電解還元を用いるラジカル/アニオン連続反応を伴う二酸化炭素の固定化反応、2017 年電気化学秋季大会、2017 年

宮内祥瑚、仙北久典、ハロアセトフェノン類の化学選択的電解カルボキシル化反応、日本化学会第 97 春季年会、2017 年

押切恭平、劉煥然、片山朝陽、仙北久典、電解発生炭素ラジカルのラジカル環化反応を経由した二酸化炭素固定化反応、第 28 回万有札幌シンポジウム、2016 年

押切恭平、劉煥然、片山朝陽、仙北久典、電解発生アリールラジカルのラジカル反応を基軸とした電解カルボキシル化反応、第 39 回有機電子移動化学討論会、2016 年

Hisanori Senboku, Electrochemical Fixation of Carbon Dioxide through Radical Reactions, 12th International Symposium on Organic Reactions, 2016 年 (招待講演)

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。