

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410104

研究課題名(和文)電子移動還元反応を利用する二酸化炭素とアルコールからの増炭カルボン酸の一段階合成

研究課題名(英文)One-step Formation of Phenylacetic Acids from Benzyl Alcohols and Carbon Dioxide with One-carbon Elongation by Electrochemical Reduction

研究代表者

仙北 久典 (SENBOKU, HISANORI)

北海道大学・工学(系)研究科(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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：電極からの電子移動還元反応を利用することにより、芳香環上にエステルやシアノ基などの電子求引性置換基を有するベンジルアルコールと二酸化炭素から、炭素数が一つ増加したカルボン酸を直接合成することに成功した。また、電子求引性基の位置はオルト位もしくはパラ位が必須であること、当該反応は第3級ベンジルアルコールでは収率が低下するが、第1級ならびに第2級のベンジルアルコールへの適応が可能であることを明らかとした。さらに、当該新規知見を既存の結果との一段階連続反応に応用することにより、炭酸ジベンジルの2つのベンジル基にそれぞれ二酸化炭素を固定化し、一段階で二分子の増炭カルボン酸を得ることに成功した。

研究成果の概要(英文)：Electrochemical direct carboxylation of benzyl alcohols having an electron-withdrawing group on the phenyl ring at the ortho or para position was achieved by constant current electrolysis using an undivided cell equipped with a platinum plate cathode and a magnesium rod anode in DMF in the presence of carbon dioxide. Reductive cleavage of the C-F bond followed by fixation of carbon dioxide efficiently took place at the benzylic position without any additive in primary and secondary benzyl alcohols to give the corresponding phenylacetic acids and 2-phenylpropanoic acids in good yields in one step. Moreover, electroreductive fixation of two molecules of carbon dioxide in each benzylic moiety of dibenzyl carbonates having an electron-withdrawing group at the para position on the phenyl ring was also accomplished by combination of the present new findings with the previous results of electrochemical carboxylation of benzyl carbonates to give twofold phenylacetic acids in high yields.

研究分野：有機合成化学

キーワード：二酸化炭素の固定化 有機電解合成 カルボン酸 ベンジルアルコール フェニル酢酸 炭素炭素結合形成 マグネシウム陽極 一段階合成

1. 研究開始当初の背景

(1) 二酸化炭素の有効利用法の開発は現在も重要でチャレンジングな研究テーマの一つである。多数の二酸化炭素固定化反応の研究報告がなされているが、その大部分は炭素-炭素結合に比較して形成しやすい炭素-酸素および炭素-窒素結合の形成による有機化合物への固定化であり、カーボナートやカーバマートの合成がその代表例であるが、有機合成上有用な炭素-炭素結合形成は含まれていない。二酸化炭素を炭素資源として再利用することを考慮すると、炭素-炭素結合形成を伴うより効率的かつ選択的で汎用性の高い有機化合物への固定化反応の開発研究は必要不可欠である。一方、以前より良く知られている 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、使用可能な官能基が制限されるなどの問題点を有していた。近年になり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-炭素結合形成を含む固定化反応が多数報告されてきている。いずれの反応も効率よく二酸化炭素を固定化しており非常に有用な反応である。その一方では、触媒として用いているレアメタル・レアアースは希少資源であり、今後これらレアメタル・レアアースの利用が拡大され続けると資源の確保は徐々に困難となることが予想される。将来的な遷移金属資源の不足・枯渇を考慮すると、二酸化炭素の固定化反応を含む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あり、幅広く様々な反応を利用して二酸化炭素の資源化・再利用を検討し、様々な状況に対応できるように相補的な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、環境に配慮した低環境負荷型のプロセスを用いて二酸化炭素の資源化・再利用を達成できればより理想的である。

(2) 炭酸エステル類は最終生成物としてあるいは有機合成における中間体として非常に重要な化合物群である。例えば、代表的な炭酸エステルであるエチレンカーボネートは高極性であることからリチウムイオン二次電池向け電解液の溶媒として、高分子に対する溶解性が高いことから剥離剤、洗浄剤としても使用されている。また、炭酸アリル類は相当するアリルアルコールから容易に合成されることやその高い反応性から辻-Trost 反応における α -アリル錯体の有用な前駆体として不斉合成などにも幅広く利用されている。一方では、炭酸ベンジル類の有機合成反応への利用は遷移金属触媒によるカップリング反応およびそれらの関連反応などに限定されていた。2010年に申請者は、二酸化炭素存在下に炭酸ベンジル類を電解還元すると、ベンジル位の炭素-酸素結合の

還元的開裂反応によって相当するベンジルアニオン等価体が発生し、続く二酸化炭素との反応によってフェニル酢酸ならびに 2-フェニルプロパン酸を合成できることを見出し報告した。本法は、従来のハロゲン化ベンジルを用いる合成反応に比較して、穏和かつ中性条件下に常圧の二酸化炭素を用いてもフェニル酢酸ならびに 2-フェニルプロパン酸が高収率で合成可能であること、ハロゲン元素を用いないので環境に調和した合成法であること、NaCN や KCN など毒性のあるシアン化物イオンを用いないこと、相当する Grignard 試薬を調製して二酸化炭素と反応させる手法に比較して官能基許容性が非常に高いこと、生理活性を期待できる 2-アリールプロパン酸の合成にも有効であること、などの利点を有している。特筆すべきは、炭酸ベンジルの 2 つあるうちの他方のエステル基はカルボン酸の収率にほとんど影響を及ぼさなかった点である。以上のことから、本反応の反応基質として炭酸エステルではなく炭酸イオン (ROCO_2^-) を適用できる可能性がある。また炭酸イオンは、相当するアルコールと二酸化炭素から電解反応により系内での発生が可能であることから、一段階でアルコールに二酸化炭素を固定化し一炭素分を増炭したカルボン酸を直接合成することが可能となる。従来法では、HBr や HI などの強酸存在下反応系内でアルコールを一度臭化物もしくはヨウ化物へと変換した後に Pd 触媒を用いた一酸化炭素との反応による方法などがあるが、アルコールからハロゲン化合物への変換反応が必須であり、反応条件や汎用性、収率等に改善の余地も残されていた。

2. 研究の目的

上記の背景をふまえて本研究では、二酸化炭素の有効利用法の開発の一環として、電子を試薬とする有機電解の手法を用いて二酸化炭素とアルコールから炭素数が一つ増加したカルボン酸の効率的な一段階合成を目的としている。研究期間内には以下の諸点を順次詳細に検討し、それぞれを明らかにしていく計画をたてた。

(1) モデル基質の選定：本反応によってカルボン酸が得られる反応基質を探索すべくベンジルアルコール類を中心に反応条件の詳細な検討を行うモデル基質を選定する。

(2) 反応条件の最適化：前項で選定したモデル基質を用いて反応条件の詳細な検討を行う。電極材料、電流密度、通電量、反応溶媒、反応温度、支持電解質等について詳細に調査する。

(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：最適化された反応条件を用いて様々な官能基を有するアルコー

ルや第一級、第二級、第三級アルコールなど様々な基質の本反応への適応を試みるとともに、各基質における反応条件の微調整についても合わせて検討する。

(4) 類似構造を有する基質への展開：アリルアルコールやシンナミルアルコールなどベンジルアルコールと類似の構造を有すると考えられるアルコールへの本手法の応用を検討する。これらのアルコールを用いる場合、二酸化炭素の固定化は 1 位もしくは 2 位で進行するのでその位置選択性についても調査し、従来の知見と比較検討する。

3. 研究の方法

(1) 本反応の検討に用いるモデル基質の選定：はじめに、申請者らの以前の炭酸ベンジルエステルへの二酸化炭素の固定化反応において良好な結果が得られている無置換のベンジルアルコールを用いて、アルコールからカルボン酸の直接合成反応の進行の可否を検討する。無置換のベンジルアルコールで反応が進行しない場合は、芳香環上にエステル置換基やシアノ基などの電子求引性基を有し比較的還元反応が進行しやすいと考えられる基質を用いて反応進行の可否を確認する。

(2) 反応条件の最適化：前項で選定したモデル基質を用いて、反応を高効率且つ高選択的に進行させる反応条件の詳細な検討を行う。反応に關与するパラメーターのうち反応溶媒、陽・陰極の電極材料、支持電解質、電流密度、反応温度、添加剤の有無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。最終的に通電量を増加することにより最も収率良く生成物が得られる反応条件を探索する。ほぼ同等の結果が得られた場合には、より経済的、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。

(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：最適化された反応条件を用いて様々な官能基を有するアルコールを用いて本反応を検討する。前年度のモデル基質の選定の際に反応の進行が困難であった基質などについても、最適化した反応条件をベースとしてこれまでに得られた知見をもとに再検討を行い、適応範囲の拡大を検討する。芳香環上に様々な置換基・官能基を有する基質について検討を行った後、ベンジル位にメチル基を導入した第二級アルコールについて、相当する第一級アルコールの結果をもとに同様の研究計画により本反応の適応を検討する。反応条件の最適化、様々な基質への適応による汎用性の展開と適応範囲の検証を行う。同様に、第三級アルコールへの応用についても検討する。

(4) 類似構造を有する基質への展開：アリル

アルコールやシンナミルアルコールなどは、これまでに検討を行ってきた基質であるベンジルアルコールと類似の構造や反応性を示すと考えられる。そこで、本手法をアリルアルコールおよびシンナミルアルコールへ応用することを検討する。

(5) 従来の反応との連続化 - ドミノ型反応への展開：本研究の成果により、電子求引性基を芳香環上に有する炭酸ジベンジルを合成し本研究の反応を行うと、従来の反応と本研究の反応がドミノ的に進行し 1 分子の炭酸ジベンジルエステルから 2 分子のフェニル酢酸をワンポットで合成することが可能となる。従来法と本反応の連続化について詳細に検討を行い、ドミノ型反応と収率 200% の達成を目指す。

4. 研究成果

(1) 無置換のベンジルアルコールを基質としてアルコールからカルボン酸の一段階合成について、以前の炭酸ベンジルエステルの反応条件（引用文献参照）をもとに検討を行った。しかしながら、無置換のベンジルアルコールでは反応が進行せず、相当するフェニル酢酸はほとんど得られないことが明らかとなった。そこで、芳香環上のパラ位に電子求引性基であるエステル基（ $-CO_2Me$ ）を有するベンジルアルコールを基質として同様の反応が進行するか否かを確認したところ、予想通りの反応が進行し相当するフェニル酢酸が生成することを確認することができた。次に、エステル置換基を有するベンジルアルコールをモデル基質として、溶媒、電流密度、通電量等の反応条件の最適化を行った。結果として、支持電解質として 0.1 M の Bu_4NBF_4 を含む DMF を溶媒とし、陰極に白金板、陽極にマグネシウム棒を備えた一室型セル中、二酸化炭素をバブリングしながら反応温度 0 °C において電流密度 20 mA/cm² とした定電流電解法が最も良い結果を与えることが明らかとなった。債主的には、前述の反応条件下、6 F/mol の電氣量を通電したところ、出発物質の転化率が 83% となり、73% の単離収率で相当するフェニル酢酸を得ることに成功した。またこの際、ベンジル位の水酸基が還元されて水素原子に置換されたパラメチル安息香酸メチルが副生成物として 3% 生成していることも ¹H NMR によって確認することができた。

(2) 上記結果を踏まえ、種々の置換ベンジルアルコールを用いて汎用性・適応範囲についての検討を次に行った。その結果、先に最適化した反応条件下、パラ位にシアノ基（ $-CN$ ）を有するベンジルアルコールでも反応は進行し、78% の単離収率で目的の増炭カルボン酸を得ることに成功した。また、先のパラ位にエステルやシアノ基を有するベンジルアルコールのベンジル位にメチル基を有する

第2級のベンジルアルコールを用いて同様の反応を検討したところ、転化率はやや低下するものの相当する増炭カルボン酸であるフェニルプロパン酸をそれぞれ60%、59%の単離収率で合成することに成功した。芳香環上のオルト位にエステル基を有する基質を用いても55%の単離収率で相当する増炭カルボン酸を得ることに成功したが、メタ位にエステル置換基を有するベンジルアルコールでは反応は殆ど進行せず、77%の原料が回収された。また、パラ位の置換基でも、トリフルオロメチル基を有するベンジルアルコールを基質として用いた場合には、既に知られているベンジル位の脱フッ素化を伴うモノカルボキシル化反応が優先的に進行し、目的の反応は進行しないことを明らかとした。

(3) 従来法である炭酸ベンジル類のカルボキシル化反応(引用文献参照)と当該研究による新規知見の連続化によるワンポットダブルカルボキシル化反応について検討を行った。すなわち、芳香環上に電子求引性置換基を有する炭酸ジベンジルを合成し、従来型である炭酸ベンジル類の二酸化炭素固定化反応に応用すると、炭酸ジベンジルの二酸化炭素電解固定化が進行するとともに、電解還元によって脱離基として働いた炭酸ベンジリオンによる本研究の反応が連続的に進行することが期待できる。その結果、一分子の炭酸ジベンジルの2つのベンジル基に二分子の二酸化炭素をワンポットで固定化することが可能となり、二分子のフェニル酢酸誘導体を一段階で合成することが可能となる。反応条件等を種々検討した結果、基質濃度、反応溶媒と反応温度が重要な因子となることを見出した。最終的に、芳香環上にエステル基を有する炭酸ジベンジルを基質として用いた場合、反応溶媒にDMSO、基質濃度0.1 M、反応温度は室温のまま制御しない(ambient)とした場合、10 mA/cm²の電流密度において12 F/mol(3当量)の電気を定電流法により通電したところ、177%の収率で相当するフェニル酢酸を得ることに成功した。芳香環上の置換基をシアノ基にした場合、またベンジル位にメチル基を有する第二級のベンジルアルコール由来の炭酸ジベンジルを基質として用いた場合にも168%から180%の収率で、相当する一炭素増炭カルボン酸を得ることに成功した。全体を通して、3年間の研究期間におおよそ計画通りの成果を得ることができた。

<引用文献>

Masashi Ohkoshi, Jun-ya Michinishi, Shoji Hara, Hisanori Senboku, *Tetrahedron*, 66: 7732-7737 (2010).

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

H. Senboku, K. Nagakura, T. Fukuhara, S. Hara, "Three-component coupling reaction of benzylic halides, carbon dioxide, and N,N-dimethylformamide by using paired electrolysis: sacrificial anode-free efficient electrochemical carboxylation of benzylic halides", *Tetrahedron*, 71: 3850-3856 (2015). (査読有) DOI:10.1016/j.tet.2015.04.020.

H. Senboku, K. Yoneda, S. Hara, "Electrochemical direct carboxylation of benzyl alcohols having an electron-withdrawing group on the phenyl ring: one-step formation of phenylacetic acids from benzyl alcohols under mild conditions", *Tetrahedron Lett.*, 56: 6772-6776 (2015). (査読有) DOI:10.1016/j.tetlet.2015.10.068.

H. Tateno, K. Nakabayashi, T. Kashiwagi, H. Senboku, M. Atobe, "Electrochemical fixation of CO₂ to organohalides in room-temperature ionic liquids under supercritical CO₂", *Electrochim. Acta*, 161: 212-218 (2015). (査読有) DOI:10.1016/j.electacta.2015.01.072.

H. Tateno, Y. Matsumura, K. Nakabayashi, H. Senboku, M. Atobe, "Development of a novel electrochemical carboxylation system using a microreactor", *RSC Adv.*, 5: 98721-98723 (2015). (査読有) DOI: 10.1039/C5RA19289G.

[学会発表](計32件)

Hisanori Senboku, "Electrochemical Fixation of Carbon Dioxide through Radical Reactions", 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12), 22-23, Apr, 2016, 京都テルサ(京都府・京都市).

仙北久典・鈴木裕登・片山朝陽・原正治, 「電解還元による -アセトキシスルホン類のオレフィン化反応」, 電気化学会第83回大会, 2016年3月29-31日, 大阪大学吹田キャンパス(大阪府・吹田市).

押切恭平・片山朝陽・仙北久典・原正治, 「電解発生アリアルラジカルの水素引き抜き反応を利用した二酸化炭素固定化反応」, 日本化学会第96春季年会, 2016年3月24-27日, 同志社大学京田辺キャン

パス(京都府・京田辺市)。

Yuto Suzuki, Asahi Katayama, Hisanori Senboku, Shoji Hara, "Hg-free Olefination of β -Acetoxy Sulfones by Electrochemical Reduction", The 4th Frontier Chemistry Center International Symposium, 23-24, Feb, 2016, 北海道大学工学研究院フロンティア応用科学研究棟(北海道・札幌市)。

Hisanori Senboku, Tomohisa Akaishi, Kenji Yoneda, Kanae Sakai, Yusuke Yamauchi, Tsuyoshi Fukuhara, Shoji Hara, "Selective Synthesis of Fluorinated Carboxylic Acids by Electrochemical Fixation of Carbon Dioxide", 10th International Conferences on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 3-5, Nov, 2015, 85 Sky Tower, Kaohsiung (Taiwan)。

仙北久典・赤石知久・米田賢司・酒井香奈枝・山内雄介・福原彊・原正治、「有機フッ素化合物への二酸化炭素の電解固定化反応」第38回フッ素化学討論会、2015年9月17日-18日、中央区日本橋公会堂(東京都)。

仙北久典、「反応性電極を陽極に用いた電解還元反応による二酸化炭素の固定化反応」2015年電気化学会秋季大会、2015年9月11-12日埼玉工業大学(埼玉県・深谷市)。

赤石知久・米田賢司・仙北久典・原正治、「ポリフルオロアレン類の位置選択的電解カルボキシル化反応による含フッ素安息香酸類の合成」第27回万有札幌シンポジウム、2015年7月4日、北海道大学工学部オープンホール(北海道・札幌市)。

仙北久典・峯村嘉一・鈴木裕登・原正治、「スルホン類の電解カルボキシル化反応：アミノ酸合成への応用と還元的結合開裂における位置選択性」第39回有機電子移動化学討論会、2015年6月25-26日、長崎大学文教スカイホール(長崎県・長崎市)。

片山朝陽・仙北久典・原正治、「臭化ビニルの電解還元による環化 - カルボキシル化と続くハロラクトン化によるピシクロラクトン合成」電気化学会第82回大会、2015年3月15-17日、横浜国立大学(神奈川県・横浜市)。

鈴木裕登・峯村嘉一・片山朝陽・仙北久典・原正治、「アルキルアリアルスルホン類の電解還元におけるC-S結合開裂の位置選択性」日本化学会第95春季年会、2015年3月26-29日、日本大学船橋キャンパス(千葉県・船橋市)。

Hisanori Senboku, "Regioselective Synthesis of Polyfluorobenzoic Acids by Electrochemical Fixation of Carbon Dioxide in Polyfluoroarenes", 18th Malaysian International Chemical Congress (18MICC), 3-5, Nov, 2014, Putra World Trade Center, Kuala Lumpur, Malaysia.

片山朝陽・仙北久典・原正治、「臭化ビニルの電解還元における置換基効果」2014年電気化学会秋季大会、2014年9月27-28日、北海道大学(北海道・札幌市)。

Hisanori Senboku, Kenji Yoneda, Shoji Hara, "Synthesis of Polyfluorobenzoic Acids by Regioselective Electrochemical Carboxylation of Polyfluoroarenes", 225th The Electrochemical Society Meeting, 11-15, May, 2014, Hilton Orland Bonnet Creek, Orland, FL, USA.

仙北久典、「二酸化炭素の電解固定化反応 - 20年経ちました - 」第10回有機電子移動化学若手の会、2014年6月27-28日、かんぼの宿岐阜鳥羽(岐阜県・鳥羽市)。

仙北久典・片山朝陽・原正治、「電解還元条件下における2-アリルオキシプロモベンゼン類の環化反応」電気化学会第81回大会、2014年3月29-31日、関西大学千里山キャンパス(大阪府・吹田市)。

片山朝陽・仙北久典・原正治、「臭化ビニルの電解還元によるラジカル環化 - カルボキシル化反応における置換基の影響」第38回有機電子移動化学討論会、2014年6月26-27日、長良川国際会議場(岐阜県・岐阜市)。

Hisanori Senboku, Kenji Yoneda, Shoji Hara, "Selective Electrochemical Carboxylation of Polyfluoroarenes", International Symposium on Organic Reactions (2013 ISOR-11 Taipei), 19-22, Nov, 2013, Howard International House, Taipei, Taiwan.

Hisanori Senboku, Jun-ya Michinishi,

Asahi Katayama, Shoji Hara,
“ Electrochemical generation of aryl
and vinyl radicals and their radical
cyclization followed by fixation of
carbon dioxide ”, 223rd The
Electrochemical Society Meeting,
12-16, May, 2013, Sheraton Centre
Toronto Hotel, Toronto, Canada.

片山朝陽・仙北久典・原正治、「アルキン
およびアレンをアクセプターに用いた電
解発生アリールラジカルの環化 - カルボ
キシル化反応」、第 37 回有機電子移動化
学討論会、2013 年 6 月 20-21 日、岡山大
学創立 50 周年記念館(岡山県・岡山市) .

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

仙北 久典 (SENBOKU Hisanori)

北海道大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号 : 5 0 2 4 1 3 6 0