

博士論文

フロー電解反応における反応選択性および
生産速度の向上に関する研究

(Study on improving reaction selectivity and
production rate in flow electrochemical reactions)

横浜国立大学大学院
理工学府

中村 悠人
(Yuto Nakamura)

2024 年 3 月

第1章 序論

- 1.1 有機電解合成の特長とその諸問題
 - 1.1.1 有機電解合成の特長
 - 1.1.2 有機電解合成の諸課題
 - 1.1.2.1 支持電解質の使用量削減
 - 1.1.2.2 両極電解合成(Paired electrolysis)の開発
 - 1.1.2.3 反応の大スケール化および工業化
 - 1.1.2.4 反応選択性の向上(生成物の系外排除)
 - 1.1.2.5 反応条件の最適化手法の確立
- 1.2 フローリアクターを用いる有機電解合成の諸課題の解決
- 1.3 本論文の概要
- 1.4 参考文献

第2章 電解フローマイクロリアクターを用いるオリゴフェニレンの分子量制御型合成

- 2.1 諸言
 - 2.1.1 電解酸化重合における反応選択性
 - 2.1.2 オリゴフェニレンの物性および合成法
 - 2.1.3 フローマイクロリアクターを用いる電解酸化重合
 - 2.1.4 フローマイクロリアクターの特長
- 2.2 実験
 - 2.2.1 DFT計算
 - 2.2.2 電気化学測定
 - 2.2.3 電解合成
 - 2.2.3.1 試薬
 - 2.2.3.2 装置
 - 2.2.3.3 電解リアクターの作製
 - 2.2.3.4 バッチ式リアクターを用いる電解合成
 - 2.2.3.5 フローマイクロリアクターを用いる電解合成
 - 2.2.3.6 生成物の脱シリル化およびFT-IR測定
- 2.3 実験結果および考察
 - 2.3.1 反応試剤の検討
 - 2.3.1.1 DFT計算に基づく基質選定の妥当性の検証
 - 2.3.1.2 溶媒の検討
 - 2.3.2 ポリパラフェニレンの分子量制御に関する検討
 - 2.3.2.1 反応器の検討
 - 2.3.2.2 流速の検討
 - 2.3.2.3 電流密度の検討
 - 2.3.3 ポリパラフェニレンの結合位置制御に関する検討
 - 2.3.3.1 モノマーの検討
 - 2.3.3.2 流速の検討
 - 2.3.3.3 電流密度の検討
- 2.4 結論
- 2.5 参考文献

第3章 電解フローマイクロリアクターを用いる

2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンの合成

3.1 諸言

- 3.1.1 2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンの物性と合成法
- 3.1.2 フローマイクロリアクターを用いるHHTTPの過剰酸化抑制型合成
- 3.1.3 カテコールのプロトン共役電子移動

3.2 実験

- 3.2.1 DFT計算
- 3.2.2 電気化学測定
- 3.2.3 電解合成
 - 3.2.3.1 試薬
 - 3.2.3.2 装置
 - 3.2.3.3 電解リアクターの作製
 - 3.2.3.4 バッチ式リアクターを用いる電解合成
 - 3.2.3.5 フローマイクロリアクターを用いる電解合成
 - 3.2.3.6 生成物のFT-IR測定
 - 3.2.3.7 生成物のESI-MS測定

3.3 実験結果および考察

- 3.3.1 DFT計算に基づく反応機構の推定
- 3.3.2 反応器の検討
- 3.3.3 溶媒の検討
 - 3.3.3.1 HFIP/H₂O混合溶媒系の検討
 - 3.3.3.2 単一溶媒系の検討
- 3.3.4 陽極材料の検討
- 3.3.5 支持電解質の検討

3.4 結論

3.5 参考文献

第4章 レドックスフローセルを用いるカルバメートの電解メトキシ化反応の

生産性向上の検討

4.1 諸言

- 4.1.1 フローリアクターを用いる有機電解合成の反応条件最適化
- 4.1.2 フローリアクターを用いる反応条件スクリーニングの迅速化
- 4.1.3 フローリアクターの使用方法におけるワンパス方式およびサイクル方式
- 4.1.4 ワンパス方式でフローリアクターを使用する場合の収率向上と反応条件

最適化

- 4.1.5 サイクル方式でフローリアクターを使用する場合の収率向上と反応条件
- 4.1.6 条件切り替え型のサイクル式有機電解合成の提案

最適化

4.2 実験

- 4.2.1 フローリアクター
- 4.2.2 試薬

- 4.2.3 装置
- 4.2.4 ワンパス方式でフローリアクターを使用する有機電解合成
 - 4.2.4.1 実施反応
 - 4.2.4.2 実験方法
 - 4.2.4.3 ワンパス方式でフローリアクターを使用する
有機電解反応の実験結果
- 4.2.5 条件切り替え型のサイクル方式でフローリアクターを使用する
有機電解合成
 - 4.2.5.1 実施反応
 - 4.2.5.2 実験方法
 - 4.2.5.3 条件切り替え型のサイクル方式でフローリアクターを使用する
有機電解反応の実験結果
- 4.3 結論
- 4.4 参考文献

第5章 総括

第 1 章 序論

有機電解合成は電気化学的な酸化還元を利用する有機合成であり、有害な酸化還元剤を使用せずに常温常圧で進行するほか、外部電源との接続を切るだけで酸化還元が停止するという特長により、安全で環境に優しい反応プロセスとして昨今多くの注目を集めている。特に、地球温暖化の影響で地球規模の気温上昇が進行し、二酸化炭素排出量削減に向けた産業変革が求められている今日において、太陽光や風力といった再生可能エネルギー由来の電力を利用できる有機電解合成は大きな期待を寄せられている。

有機電解合成は 1848 年の Kolbe 電解反応にその端を発し、1964 年には Monsanto 社によってアクリロニトリルの電解還元二量化反応が工業化されるなど、長い歴史を有している。有機電解反応の利用が持続可能な社会の実現に貢献してゆく上で、反応の適用範囲を今後さらに拡充するには、反応選択性や生産速度の向上を始めとする、幾つかの課題を解決する必要がある。

続く 1.2 節において、筆者は近年発表された主な論文を参照し、有機電解合成において解決を要する 5 個の課題を論じる。

こうした諸課題のうち、反応の大スケール化と反応選択性の向上、そして反応条件最適化手法の確立について、フローリアクターの使用がその解決策になると指摘されている。フローリアクターは反応溶液を内部に流通しながら化学反応を実施する反応器の呼称であり、溶液体積あたりの比表面積が大きいという特長により反応の大スケール化が、生成物の系外排出という特長により反応選択性の向上が、電解液の分取が可能であるという特長により迅速な条件スクリーニングがそれぞれ実現するためである。

以上の背景のもと、本博士論文研究では有機電解合成の諸課題のうち、特に π 共役系オリゴマーの電解合成における反応選択性の向上、および生産速度最大化に向けた反応条件最適化の手法開発に着目し、フローリアクターを使用することでそれらの解決を試みた。

1.1 有機電解合成の特長とその諸問題

1.1.1 有機電解合成の特長

有機電解合成とは、電極/溶液界面で進行する電子移動を利用して酸化/還元を実施する有機合成反応の総称である。1849年にKolbeが報告したカルボン酸の脱炭酸的二量化反応(Kolbe電解反応)に端を発し、1964年にはMonsanto社によりアクリロニトリルの電解還元二量化反応が工業化されるなど、長い歴史を有している¹⁾。

有機電解反応の特長として、有害な酸化剤/還元剤を使用せずに電子移動が進行するほか、多くの反応が常温・常圧で進行する点を挙げることができる。近年では、環境に優しく持続可能な有機反応プロセスの開発が求められていることから、上記の特長を有する有機電解合成は次世代の反応プロセスとして注目され、産学界で精力的に研究が進められている²⁻³⁾。

有機電解反応が常温常圧で進行するのは、電極/溶液界面に生ずる大きな電位勾配が電子移動の駆動力となるためである。電解液中で電極を分極させると、電極表面に局在化した電荷を打ち消すように、電解質のアニオン部が陽極表面の近傍へ、カチオン部が陰極表面の近傍へ配列する。このようにして構築されるアニオン/カチオンの層は電気二重層(Electrochemical Double Layer)と称され、1 nm から 10 nm 程度の厚みを有している。電解液中の電解質濃度が十分に大きい場合、陽陰極間に印加された電位差(電圧)のほぼ全てが電気二重層に充電され、バルク溶液中には電位差がほぼ発生しない。厚み 10 nm の電気二重層に 1 V の電位差が充電されている場合、その電位勾配は 10^6 V cm^{-1} と極めて急峻になり、これが電極/溶液界面における電子移動の駆動力となる(Figure 1-1)⁴⁾。

以上のように、有機電解合成は電極/溶液界面に局所的に発生する大きな電位勾配によって、常温・常圧で電子移動が進行する有機合成であるが、電極/溶液界面を反応場に用いる不均一系反応であることから、基質分子の電極表面への物質移動過程が反応の律速段階となる場合が多い。電極の構造や比表面積といった反応器の構造が反応の結果に大きな影響を及ぼすため、適切な反応器を選択する必要がある(Figure 1-2)⁴⁾。

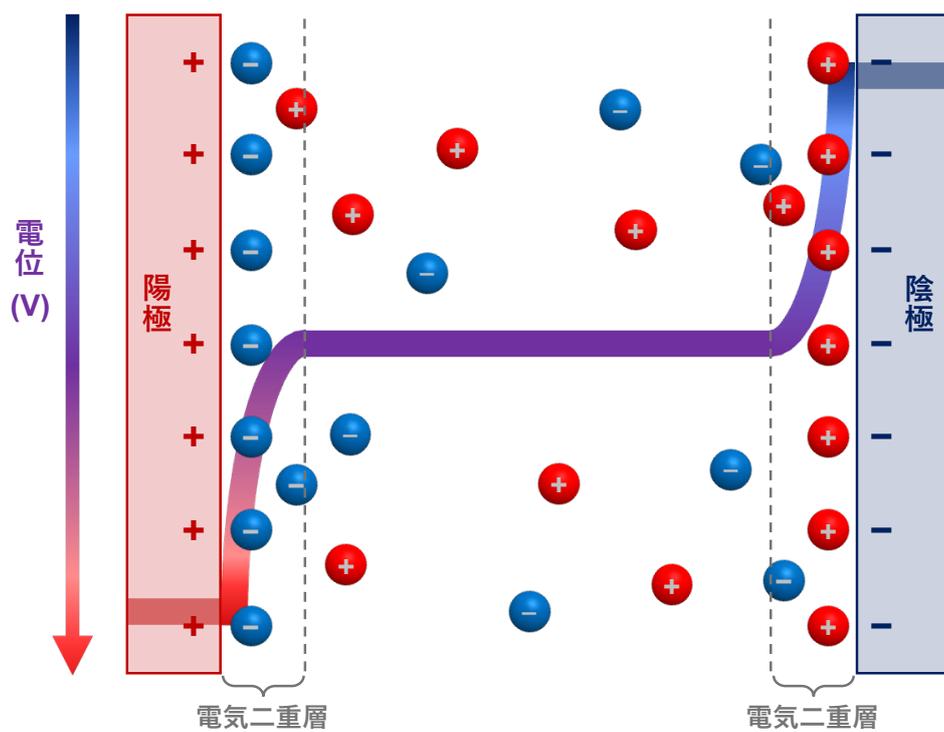


Figure 1-1 電極/溶液界面における電気二重層の形成と陽陰極間の電位分布⁴⁾

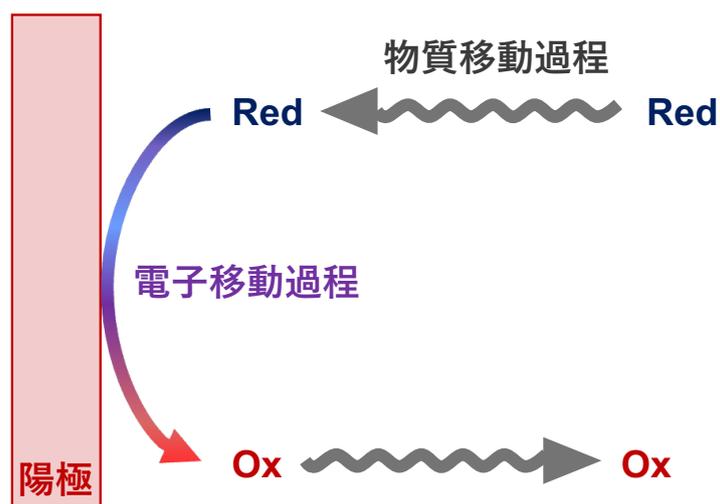


Figure 1-2 電極表面に基質が移動する物質移動過程(Mass transfer process)⁴⁾

1.1.2 有機電解合成の諸課題

1.1.2.1 支持電解質の使用量削減

1.2.1 に述べた通り有機電解合成は、電気二重層内部の急峻な電位勾配により、有害な酸化剤/還元剤を使用することなく、電極/基質間の電子移動を常温常圧で進行する点において、環境にやさしいクリーンな反応プロセスとして注目を集めている。

しかしながら、電極/溶液界面に電気二重層を形成するには、系中にカチオン/ アニオンが多量に共存する必要がある。そのため、通常の有機電解合成では支持電解質と呼ばれる、所望の電子移動反応を阻害しないカチオン/アニオン源が多量に添加されるが、これが廃棄物となる場合はクリーンな反応プロセスであると言い難い。支持電解質は反応終了後に分離・回収できる場合もあるが、非極性溶媒中で頻用されるテトラアルキルアンモニウム塩は高い脂溶性を有するため、カラムクロマトグラフィーによる分離操作を要するなど、分離回収は必ずしも容易ではない⁵⁾。

このような理由から、支持電解質の使用量の削減は有機電解合成における重要な課題である。この課題に対して採用される解決策は3種類に大別できる。

第一の解決策は、電極間距離の狭いマイクロリアクターの使用である。支持電解質の使用量を削減する場合、バルク溶液中に大きな溶液抵抗が発生するが、これは電圧の大幅な上昇を招くため、多量のエネルギー損失に繋がるほか、電解反応の実施そのものを困難にする。電極間距離に反比例して溶液抵抗も減少するが、これを数十 μm まで狭めたマイクロリアクターを使用することで、支持電解質を一切添加することなく電解反応を実施することが可能になる⁶⁻⁸⁾。これは、電子移動の結果発生するプロトンなどのイオン種が、対極までの短い距離を迅速に拡散するためである⁹⁾。

第二の解決策は、支持電解質を微粒子に担持し、これを溶液中で攪拌させた懸濁状態で電解を実施する方法である。微粒子は、限外ろ過による分離回収が可能であり、従来のカラムクロマトグラフィーと比較するとより分離が容易であると言える¹⁰⁻¹¹⁾。

第三の解決策は、高分子固体電解質(Solid Polymer Electrolyte, SPE)の利用である。この手法はSPE電解と呼称される。SPEの膜で陽陰極室を隔て、これを電極と圧着させると、SPEが両電極間のイオン伝導体として機能することから、支持電解質の添加が不要になる。SPEの一種であるNafion[®]は、燃料電池にも使用されているカチオン交換膜であり、物理強度や化学的安定性に優れることから、これをSPE電解に使用する報告例が多数存在する。

以上の三種類の解決策は、近年開発された比較的新しい技術である。今後ともこれらの技術を普及発展させつつ、支持電解質の使用量削減に取り組むことが求められている。

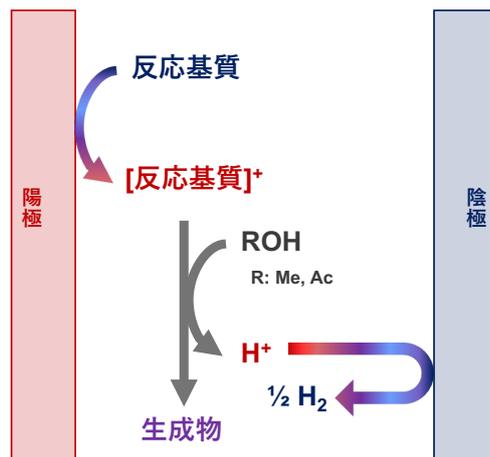


Figure 1-3 支持電解質を添加せずに実施するマイクロリアクター内での有機電解合成⁹⁾
 Reprinted from ref. 9 with permission from John Wiley & Sons

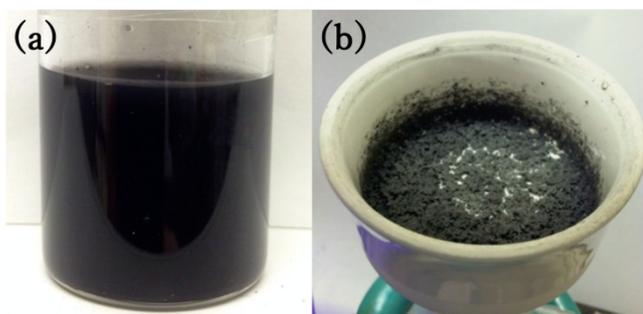


Figure 1-4 (a) 支持電解質の吸着した炭素微粒子を懸濁させた電解液 (b) 反応後の炭素微粒子のろ過回収¹⁰⁾ Reprinted from ref. 10 with permission from Wiley-VCH.

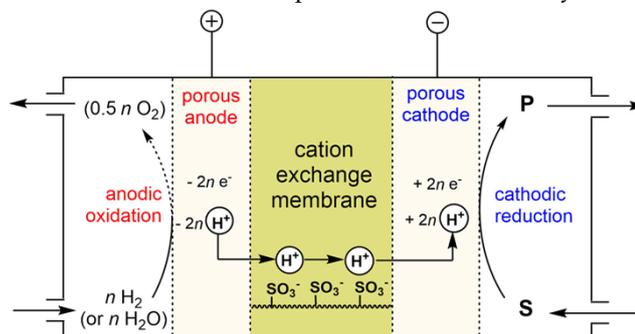


Figure 1-5 カチオン交換膜を使用した SPE 電解の概念図⁵⁾
 Reprinted from ref. 5 with permission from Elsevier BV.

1.1.2.2 両極電解合成(Paired electrolysis)の開発

有機電解合成において、陽極表面で酸化反応が、陰極では還元反応が同時に進行する。これまでに報告されてきた有機電解合成の多くが陽極酸化あるいは陰極還元のうち一方のみを目的反応として使用しており、対極での電子移動は目的反応と無関係な犠牲反応として使用されていた¹²⁾。

目的反応として陽極酸化を利用する場合は、陽極酸化の過程で生ずるプロトン(H⁺)が還元される水素発生反応が犠牲反応になる場合が多い。反対に、目的反応として陰極還元反応を利用する場合は、陽極の金属材料の腐食や溶媒の酸化といった、付加価値の低い犠牲反応が進行する場合が多い¹³⁾。

有機電解反応において陽陰極の電子移動を合目的に利用することができれば、電気エネルギーをより効率的に使用し、かつ犠牲反応に由来する廃棄物の量を削減することができる。このような有機電解合成は両極電解合成(Paired electrolysis)と呼ばれ、環境調和型の反応プロセスが注目を集める近年、研究が活発化している¹²⁾。

両極電解合成には、陽陰極で別々の目的物を合成する方法と、陽陰極で単一の目的物を合成する方法とがある。

陽陰極で別々の目的物を合成する反応例として、BASF 社では陽極反応で 4-ter-ブチルベンズアルデヒドジメチルアセタールを、陰極反応でフタリドを同時に合成する両極電解合成を開発している¹⁴⁻¹⁵⁾。

陽陰極で単一の目的物を合成する反応例として、野中らは Br⁻, I⁻の陽極酸化で発生する Br₂ や I₂ と、H₂O の陰極還元で発生した H₂O₂ の両方を酸化に利用することで、ニトロンやスルホンなどの合成する両極電解合成を開発している¹⁶⁻¹⁷⁾。また近年では、Buckwald、Jensen らが、カルボン酸の陽極酸化で発生するラジカル種と、ジシアノベンゼンの陰極還元で発生するラジカルアニオンとを併用したクロスカップリング反応を報告している¹⁹⁾。

以上のように、両極電解合成によるエネルギー効率に優れた反応プロセスが開発されているが、陽極酸化/陰極還元的一方のみを利用する電解合成に比べるとその報告例は少なく、今後とも両極電解合成の開発と適用範囲の拡充が望まれる¹²⁾。

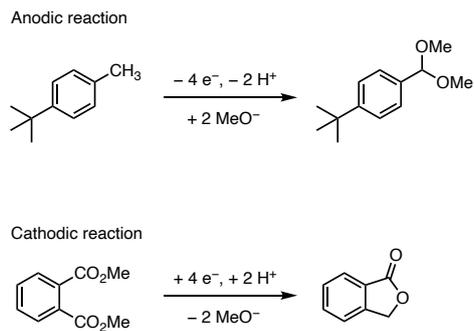


Figure 1-6 BASF 社が開発した両極電解合成¹⁴⁻¹⁵⁾

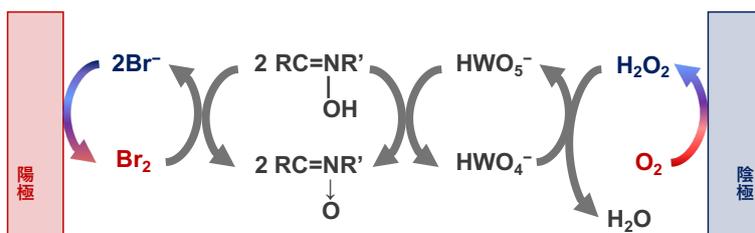


Figure 1-7 野中らが開発した両極電解合成¹⁶⁻¹⁸⁾

Reprinted from ref. 18 with permission from John Wiley & Sons

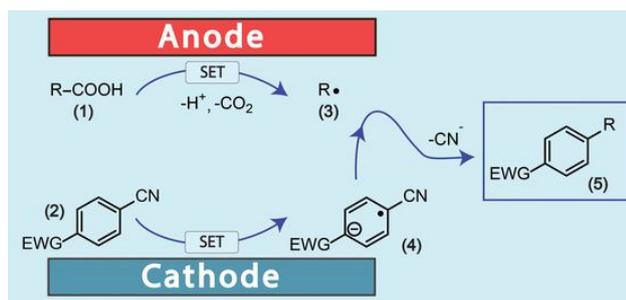


Figure 1-8 Buckwald, Jensen らが開発した両極電解合成¹⁹⁾

Reprinted from ref. 19 with permission from AAAS

1.1.2.3 反応の大スケール化および工業化

有機合成反応を大スケール化する際は一般に、小スケールでの反応と比べ溶液攪拌や排熱の効率が低下する。したがって、単純に反応容積を増大するだけでなく、試薬の混合方法や温度管理、反応器の形状といった種々の反応条件を新たに調整する必要がある。加えて、工業化を実現するには、反応プロセスの採算性や安全管理にも細心の注意を払う必要がある。

有機電解合成もその例に漏れず、大スケール化の際は、電解の手法/反応器の形状/電極材料/エネルギー効率などに注意を払う必要がある。有機電解合成は環境にやさしい次世代の反応プロセスとして、その汎用化が望まれていることから、大スケール化・工業化もまた喫緊の課題であると言える。

すでに工業化されている有機電解合成の事例は Santos²⁰⁾, Lam²¹⁾らによって纏められており、工業化に際して注意すべき点も詳しく論じられているため、ここに各注意点を要約する。

■ 定電流電解の実施²¹⁾

陽極、陰極の他に、それらの電極電位を測定するための参照電極を挿入することで、反応中における電極電位を精密に制御できる。このような電位制御型の電解法は定電位電解と呼ばれている。他方で、参照電極を挿入せず、電流値を制御する電解法は定電流電解と呼ばれている。

特に所望反応と副反応において、反応の進行する電極電位が近い場合などは、所望反応が優先的に進行するような電極電位で定電位電解を実施することで、反応の選択性を向上できる場合がある。

しかしながら、参照電極の導入にはコストがかかり、これは大スケール化/工業化において問題視される。このような事情により、すでに工業化されている有機電解反応の多くは参照電極を挿入しない定電流電解を採用している。

■ 一室型反応器の使用²¹⁾

陽極室と陰極室の間に隔膜を挿入することで、陽陰極反応に別々の電解液を使用することができる。このような二室型の反応器を使用することで、所望反応に対する対極反応の影響を除外できるほか、陽陰極で混合の危険な化学物質(H₂とO₂, H₂とCl₂など)が発生した際にそれらの接触を阻止することもできる。

ただし、二室型反応器に導入される隔膜は反応中に汚染を被るほか、頻用されるアニオン交換膜/カチオン交換膜などは有機分子との接触で分解する場合もあり、そのメンテナンスにコストを要する。加えて、膜の挿入により陽陰極間の電圧が上昇する場合もある。こうしたメンテナンスやエネルギー効率の観点から、すでに工業化されている有機電解合成には隔膜を挿入しない一室型反応器が使用されている場合が多い。

■ フローリアクターの使用²¹⁾

ビーカーやフラスコのような槽状の容器を電解液で満たし、そこに電極を挿入するような反応器はバッチ式リアクターと呼ばれる。他方で、電極の挿入された流路内に電解液を流通するような反応器はフローリアクターと呼ばれる。

フローリアクターはバッチ式と比較して設置面積あたりの反応収量を大きく確保できるほか、溶液体積あたりの電極の比表面積を広く確保できる。このような利点から、特に大スケールの電解反応に対してフローリアクターは頻繁に使用される。

■ 安価な電極材料の使用²¹⁾

反応の大スケール化に伴い、より大きな電極面積が必要になることから、安価な電極材料を使用することが望ましい。研究室規模の小スケール反応に対しては Pt などの貴金属電極も頻用されるのに対し、工業電解ではより安価な電極材料として、陽極にはカーボン、Ni、Ti など、陰極材料にはステンレスや Ni などが多用される。

■ 狭い電極間距離²¹⁾

イオン伝導率の低い電解液(非極性溶媒など)を使用する場合は、電極間距離に比例して大きな溶液抵抗が生じ、電圧の増大や発熱を招く。このような問題は、特に大スケールの電解において反応の実施を困難にするため、電極間距離を狭めて溶液抵抗を低減する必要がある。フローリアクターを使用する場合、電極間距離は 1 mm あるいは数十 μm まで狭める場合がある。クロロアルカリ電解や水電解のような大規模スケールの工業電解では、溶液抵抗を最小化する目的で、電極間にイオン伝導膜を挟んで圧着させた反応器が採用される場合があり、これは“ゼロギャップ”などと呼称される。

■ 電流効率、エネルギー消費量などの目安²²⁾

すでに工業化されている有機電解合成の事例をもとに、工業化を実現する上での電流効率(所望反応に使用された通電量の全体に占める割合)、エネルギー消費量などの目安がまとめられている²¹⁾。

- ・電流効率: >50%
- ・エネルギー消費量: 最終生成物 1 kg あたり >8 kWh
- ・電解液中の最終生成物の濃度: >10%
- ・電極材料の耐久寿命: >1000h
- ・二室型反応器に用いる隔膜の耐久寿命: >2000h
- ・その他、高い反応収率、最終生成物の単離の容易性、電解液の回収再利用など

上記の目安は必ずしも厳密なものではなく、最終生成物の価格や需要に応じて変動するものと考えられる。いずれにせよ、工業化に際しては反応器や反応条件を改良することで、より電流効率が高く、エネルギー消費量の小さな有機電解反応を実現する必要がある。

以上を要するに、有機電解合成を大スケール化/工業化する場合には、電解の手法や反応器の設計、安価な電極材料の使用や電流効率、エネルギー効率といった点に留意する必要があり、これらの課題を達成することは容易ではない。しかしながら、環境にやさしい有機電解合成を汎用化するにあたり、大スケール化/工業化は避けて通れない課題であることから、この分野のさらなる発展が望まれる。

1.1.2.4 反応選択性の向上(生成物の系外排除)

有機電解合成は陽極/陰極表面で酸化/還元反応を進行する反応プロセスであることから、目的生成物が電極反応場に滞留する場合、それが過剰な酸化/還元を被り、分解あるいは副生成物へと変換される恐れがある。従って、特に目的生成物が過剰な酸化還元を被りうる場合、所望の反応選択性を向上させるには、生成物を電極反応場から速やかに排除する手法が必要となる。

目的生成物を系外排除する手法は3通りに大別される。

一つ目の手法は、目的生成物の沈殿除去である。電解液中に溶解しない沈殿物は、反応場に接近することがないため、過剰な酸化/還元を被ることはない。例として、アミノ酸の沈殿除去を紹介する。イミンの陰極還元によって生成するラジカルアニオンは、溶存CO₂による求電子置換反応を被り、カルボン酸を生成する。生成直後のカルボン酸はカルボキシレートアニオンとして存在しており、陽極表面で酸化反応を被る恐れがある。そこで、陽極にはMgやAlといった腐食しやすい金属材料を使用すると、陽極酸化によりMg²⁺やAl³⁺が溶出し、カルボキシレートはこれらの金属イオンと塩を形成することにより不溶化・沈殿する²³⁻²⁵⁾。

二つ目は、目的生成物を支持電解質の含まれない液相へと抽出する手法である。電子移動を駆動する電位勾配は電気二重層内に生じ、電気二重層は支持電解質のカチオン/アニオンによって形成される。そのため、目的生成物が支持電解質を含まない液相に抽出される場合、内部に電気二重層が形成されないことから、過剰な酸化還元を被ることはない。例として、二相エマルジョン電解液を使用したカルバメート類の陽極置換反応を紹介する。カルバメートを陽極酸化して生じるイミニウムカチオンは、アリルシランによる求核置換反応を被り、アリル化体へと変換される。アリル化体はさらなる陽極酸化を被る恐れがあるが、支持電解質を含まない液相へと抽出されることで過剰酸化を抑制することができる²⁶⁻²⁸⁾。

三つ目は、フローリアクターを使用して反応後の電解液を連続的に排出する手法である。フローリアクターの内部に電極が存在する場合、リアクター外へと排出された電解液は電極反応場から除去されるため、過剰な酸化/還元を被らない。例として、フローリアクターを使用したチオフェンの電解重合を紹介する。チオフェンが陽極酸化されて生じるラジカルカチオンは、他のチオフェンとカップリング反応を進行して二量化体を生成する。二量化体はさらなる酸化を被り三量化、四量化し、より分子量が大きく不溶なポリマーへと急速に生長するため、可溶性低分子量のオリゴマーを選択的に得ることは困難である。反応器にフローリアクターを使用することで生長過程のオリゴマーを速やかに系外排除し、それらがポリマーへと生長する前に回収することが可能である²⁹⁾。

以上のように、有機電解合成において反応選択性を向上するには生成物の系外排除が必要な場合があり、電極や溶媒組成、反応器の設計といった工夫が求められる。

1.1.2.5 反応条件の最適化手法の確立

有機合成の反応条件には、溶液組成や温度、反応時間といった多数のパラメータが存在する。有機電解合成においても、上記に加え電極材料や電流、電位、通電量といった多数のパラメータが存在し、それらが反応収率や生産速度に大きな影響を及ぼすことから、反応条件の最適化は極めて重要な課題である。

反応条件の最適化は 2 つの段階に分けることができる。一つは、各パラメータの値を変化させながら実験を実施し、その影響をスクリーニングする段階である。もう一つは、前者のスクリーニング実験の結果を踏襲し、最適な反応条件を特定する段階である。これら双方の段階を高速化することにより、反応条件を効率的に最適化することができる。

前者のスクリーニング実験を高速化するには、多数の実験を短時間で完了する実験システムを構築する必要がある。各実験における反応を小スケール化することで、反応時間を短縮し、それらを迅速に完了することができる。跡部、淵上、Waldvogel らは、両極間の距離を数十 μm に狭め、その間隙に電解液を流通するフローマイクロリアクターを使用することで、反応スケールを極小化し、短時間で効率的な条件スクリーニングを実現している³⁰⁾。また、Lin らは微小な電極を小型の試験管に挿入し、多数の試験管内で同時に有機電解合成を実施するスクリーニング装置を開発している³¹⁾。なお、実験の高速化においては、反応時間だけでなく、実験結果の分析測定に要する時間をも短縮することが重要である。

スクリーニング実験の結果を踏襲し、最適な反応条件を特定する段階においては、より少ない実験結果から最適な反応条件を特定するデータ解析の手法が求められる。近年では実験計画法やベイズ最適化といった解析手法が使用されている。

Waldvogel らは、実験計画法に基づく反応条件最適化を実施しており、中心複合計画 (Central Composite Design, CCD) を使用した応答曲面法 (Response Surface Methodology) により反応条件を最適化している³²⁻³³⁾。また、滝澤らはベイズ最適化に基づき、より少ない実験数で高収率な反応条件を特定している³⁴⁻³⁸⁾。

なお、近年では有機電解合成の反応条件設定の複雑化に伴い、パラメータの設定も多様化している。例えば、Baran らが報告している交流電解反応については、電極の極性を入れ替える周期時間が新たな条件パラメータとして追加される³⁷⁻³⁹⁾。また、既報論文の多くが、収率が最大化する条件を最適条件と定義しているが、収率のほかに電流効率や生産速度も最大化の対象となり得る場合が想定される。このように、スクリーニング実験の内容や最適条件の定義そのものにも変更の余地が残されており、今後は有機電解合成の多様化に伴い最適化手法の開発にも継続的に取り組む必要があると思われる。

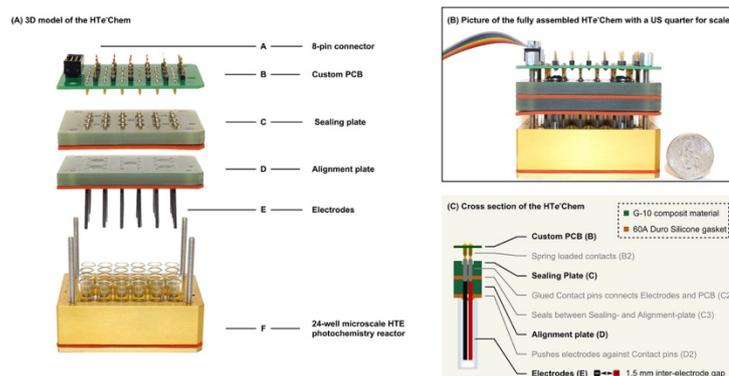


Figure 1-12 Lin らが開発した有機電解反応のスクリーニング装置³¹⁾
 Reprinted from ref. 31 with permission from the American Chemical Society

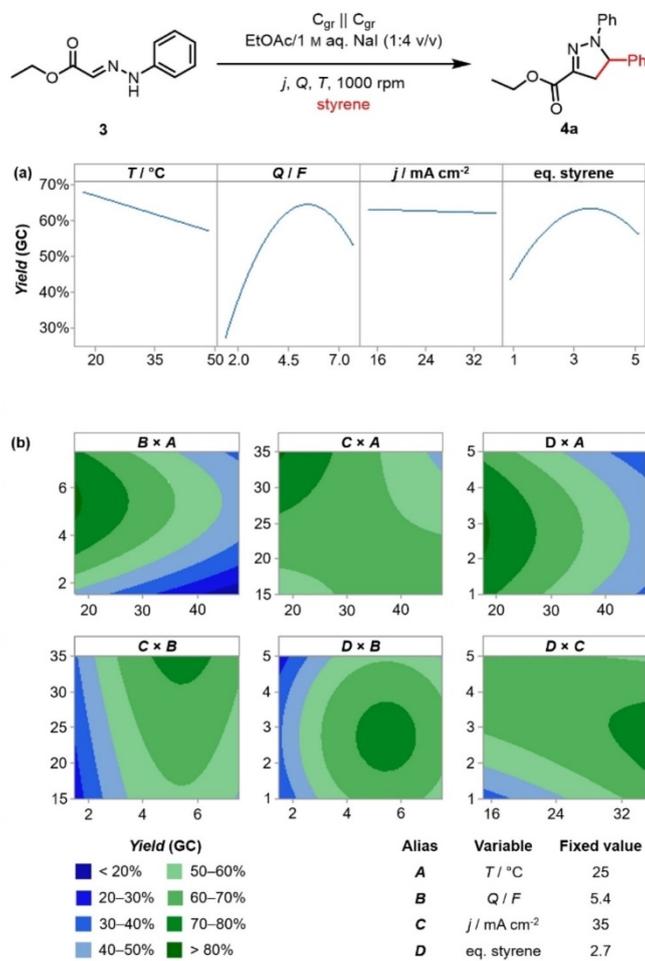


Figure 1-13 Waldvogel らによる実験計画法に基づく条件最適化³³⁾
 Reprinted from ref. 33 with permission from Wiley-VCH

1.2 フローリアクターを用いる有機電解合成の諸課題の解決

1.2では、有機電解合成における5つの課題と、先行研究においてそれらの解決が検討された事例を紹介した。これらの課題のうち、反応の大スケール化と反応選択性の向上、そして反応条件最適化手法の確立について、フローリアクターの使用がその解決策になることが指摘された。これは、先行研究においてフローリアクターの溶液体積あたりの比表面積が大きいという特長により反応の大スケール化が、生成物の系外排出という特長により反応選択性の向上が、電解液の分取が可能であるという特長により迅速な条件スクリーニングが、先行研究でそれぞれ実現しているためである。

このように、フローリアクターは有機電解合成における諸課題の幾つかを解決できる反応器であり、その使用法の高度化や汎用化は、有機電解合成のさらなる普及につながると期待される。

1.3 本論文の概要

以上の背景のもと、本博士論文では有機電解合成の諸課題のうち、特に π 共役系オリゴマーの電解合成における反応選択性の向上、および生産速度最大化に向けた反応条件最適化の手法開発に着目し、フローリアクターを使用することでそれらの解決を試みる。

以下に第2章以降の概要を述べる。

第2章 電解フローマイクロリアクターを用いるオリゴフェニレンの分子量制御型合成

オリゴフェニレンは、ベンゼンが重合したオリゴマーであり、その分子量に応じて異なる光電物性を発現する。したがって、これらを溶媒に不溶なポリマーまで生長させることなく、低い分子量のオリゴマーとして選択的に合成する技術の開発は重要な課題である。

本章では、電解フローマイクロリアクターの使用に基づく滞留時間制御によりオリゴマーの分子量制御を試みる。滞留時間の低下すなわち電極反応時間の増大に伴い、生成するオリゴフェニレンの平均分子量が増大する傾向が認められた。また、電流値の増大によっても同様の分子量増大が認められた。これらの結果は、電極反応時間の増加や、ラジカル中間体の発生量の増加に伴い、重合がより高分子量体へと生長することを示唆している。なお、ビーカー型のバッチ式リアクターを用いた場合は、電解液に不溶な膜状のポリマーが陽極表面に付着し、オリゴマーは全く得られなかった。これにより、オリゴマーの分子量制御においてフローマイクロリアクターの使用が不可欠であることが示された。

電解重合は一般にモノマーのラジカルカチオン同士の結合形成により進行し、その結合

位置は多くの場合、ラジカルカチオン状態におけるスピン密度の局在点と一致する。この知見をもとに、本章ではラジカルカチオン状態において 1,4-位にスピン密度が局在化する 1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンをオリゴフェニレン合成のモノマーとして使用したが、生成物の IR 測定の結果、*p*-位以外の結合位置が多分に含まれることが示された。これは、トリメチルシリル基の立体障害により 1,4-位での結合形成が阻害されたためであると推察された。

以上の通り、フローマイクロリアクターを使用することで、ベンゼン環の *o,m,p*-位で結合したオリゴフェニレンを分子量選択的に合成することに成功した。

第 3 章 電解フローマイクロリアクターを用いる 2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンの合成

第 2 章の結果から、電解フローマイクロリアクターの使用により、低分子量オリゴマーを選択的に合成できることが明らかになった。そこで、本章ではディスコチック液晶分子の合成中間体として産業上の高い需要を持つオリゴマーである、2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンを合成目的物に選定した。ヘキサヒドロキシトリフェニレンは 1,2-ジヒドロキシベンゼン(カテコール)が環化三量化したオリゴマーであるが、ごく一部の例を除いてこれをカテコールの重合により合成する先行研究は存在しない。これは、カテコールが 1 電子酸化されてラジカルカチオン中間体へと変換された後、ヒドロキシ基からプロトンが脱離することによって、酸素上にスピン密度が局在したラジカル中間体へと再度変換され、これが副反応である炭素-酸素結合の形成に使用されることが原因であると推察される。従来の合成法では、カテコールのヒドロキシ基を予めアルコキシ基へと保護する等、ラジカルカチオン中間体からのプロトン脱離を抑制する工夫がなされているのに対し、本研究では電解溶媒にヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)を用いることで、無保護のカテコールをモノマーに用いながらもヘキサヒドロキシトリフェニレンを 20%収率で得ることに成功した。HFIP 以外の溶媒を用いた際には、反応収率は大幅に低下、あるいは 0%となった。HFIP 溶媒中の CV 測定で観測されるカテコールの酸化挙動は 2 つの酸化波ピークを現したのに対し、その他の溶媒中では 1 つの酸化波しか現れないことから、HFIP 溶媒中ではラジカルカチオンからのプロトンの脱離が抑制される可能性が指摘された。

以上の通り、20%という収率ながら、2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンの結合位置・分子量選択的な合成に成功した。

第 4 章 レドックスフローセルを用いるカルバメートの電解メトキシ化反応の生産性向上の検討

メタノール溶媒中でカルバメート類を陽極酸化することで得られる α -メトキシ化体は、

種々の α -置換体の合成中間体として利用できるため、特に医薬品産業において重要な化合物として見なされている。本章では溶液体積あたりの電極比表面積が大きいフローリアクターを用いることで、電極/溶液界面への基質の物質移動過程の効率化を試みている。はじめに、種々の電流/流速条件下において、レドックスフローセルの入口から出口にかけて電解液を流通させ、得られた α -メトキシ化体の収率を定量 NMR 測定によって評価した。これにより、種々の電流/流速下における α -メトキシ化体の生産速度[mmol h⁻¹]を算出・比較し、最適な反応条件をスクリーニングした。

カルバメート基質の濃度に応じて、生産速度の極大化する反応条件は異なる。ここで、セルの出口から排出された電解液を再度繰り返しセルの入り口に導入する、いわゆるサイクル式電解を実施する場合、電解液中の基質濃度は経時的に減少する。そこで、反応の初期(基質濃度 100 mM)・中期(50 mM)・後期(25 mM)の濃度に応じて、前述の手法で最適な反応条件をスクリーニングし、サイクル電解においてそれらの最適条件へと反応条件を段階的に切り替えたところ、反応初期(基質濃度 100 mM)の最適条件を継続的に使用した場合と比較して、反応時間全体における生産性を向上することができた。また、反応条件のスクリーニングに使用した卓上 NMR 装置は、軽溶媒の測定に対応していることから、反応後の電解液を溶媒置換せずに測定することが可能であり、上述の条件スクリーニングも合計 12 時間という短時間で完了した。なお、このような条件切り替え型のサイクル式電解を実施した先行研究はこれまでに存在しない。

以上の通り、フローリアクターを用いた条件切り替え型のサイクル式電解により、カルバメートの電解メトキシ化反応に対して迅速な条件スクリーニングを実施するとともに、生産性の向上を目的とする新たな条件最適化手法を提案・実証した。

第 5 章 総括

2 章、3 章、4 章に示した有機電解反応の選択性および生産性の向上について意義を述べる。併せて、本研究内容の社会的な貢献や事業性に関して考察を行う。

1.4 参考文献

- 1) Fuchigami, T. Introduction. In *Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry*, John Wiley & Sons, 2014: pp xi-xiii.
- 2) Garg, S.; Sohal, H. S.; Malhi, D. S.; Kaur, M.; Singh, K.; Sharma, A.; Mutreja, V.; Thakur, D.; Kaur, L. *Current Organic Chemistry* **2022**, *26*(10), 899-919.
- 3) Biddinger, E. J.; Modestino, M. A. *Electrochem. Soc. Interface* **2020**, *29*, 43-47.
- 4) Atobe, M. Fundamental Principles of Organic Electrochemistry: Fundamental Aspects of Electrochemistry Dealing with Organic Molecules. In *Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry*, John Wiley & Sons, 2014: pp 1-10.
- 5) Francke, R. *Current Opinion in Electrochemistry* **2022**, *36*, 101111.
- 6) Horii, D.; Fuchigami, T.; Atobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*(38), 11692-11693.
- 7) Horii, D.; Atobe, M.; Fuchigami, T.; Marken, F. *Electrochem. Commun.* **2005**, *7*(1), 35-39.
- 8) Horcajada, R.; Okajima, M.; Suga, S.; Yoshida, J. *Chem. Commun.* **2005**, 1303-1305.
- 9) Horii, D.; Atobe, M. *Electrochemistry* **2007**, *72*, 62-66.
- 10) Yoo S. J.; Li, L-J; Zeng, C-C.; Little, R. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (12), 3744-3747.
- 11) Tajima, T.; Fuchigami, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(9), 2848-2849.
- 12) Zhang, W.; Hong, N.; Song, L.; Fu, N. *Chemical Record* **2021**, *21* (9), 2574-2584.
- 13) Huang, B.; Sun, Z.; Sun, G. *eScience* **2022**, *2*, 243-277.
- 14) Pütter, H.; Hannebaum, H. Verfahren zur Herstellung von Phthaliden. Germany 19618854A1, 1997.
- 15) Pütter, H.; Hannebaum, H. Preparation of phthalides. US 6063256A, 2000.
- 16) Li, W.; Nonaka, T. *J. Electrochem. Soc.* **1999**, *146*(2), 592-599.
- 17) Shen, Y.; Atobe, M.; Li, W.; Nonaka, T. *Electrochim. Acta* **2003**, *48*(8), 1041-1046.
- 18) Fuchigami, T.; Inagi, S. Organic Electrosynthesis. In *Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry*, John Wiley & Sons, 2014: pp 83-127.
- 19) Mo, Y.; Lu, Z.; Rughoobur, G.; Patil, P.; Gershenfeld, N.; Akinwande, A. I.; Buckwald, S. L.; Jensen, K. F. *Science* **2020**, *368* (6497), 1352-1357.
- 20) Sequeira, C. A. C.; Santos, D. M. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*(3), 387-406.
- 21) Leech, M. C.; Garcia, A. D.; Petti, A.; Dobbs, A. P.; Lam, K. *React. Chem. Eng.*, **2020**, *5*, 977.
- 22) Degner, D. Organic Electrosynthesis in Industry. In *Electrochemistry III. Topics in Current Chemistry*, Springer, 1988: p82.
- 23) Root, D. K.; Smith, W. H. *J. Electrochem. Soc.* **1982**, *129*, 1231.

- 24) Koshechko, V. G.; Titov, V. E.; Bondarenko, V. N.; Pokhodenko, V. D. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 701-706.
- 25) Li, C.-H.; Song, X.-Z.; Tao, L.-M.; Li, Q.-G.; Xie, J.-Q.; Peng, M.-N.; Pan, L.; Jiang, C.; Peng, Z.-Y.; Xu, M.-F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1855-1860.
- 26) Asami, R., Fuchigami, T.; Atobe, M. *Chem. Commun.* **2008**, 244-246.
- 27) Asami, R., Fuchigami, T.; Atobe, M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1938-1943.
- 28) Mikami, R.; Nakamura, Y.; Shida, N.; Atobe, M. *React. Chem. Eng.* **2021**, *11* (6), 2024-2028.
- 29) Mizuno, M.; Tateno, H.; Matsumura, Y.; Atobe, M. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 642-645.
- 30) Kashiwagi, T.; Bernd, E.; Waldvogel, S. R.; Fuchigami, T.; Atobe, M. *J. Electrochem. Soc.* **2013**, *160*, 3058-3061.
- 31) Rein, J.; Annand, J. R.; Wismer, M. K.; Fu, J.; Siu, J. C.; Klapars, A.; Strotman, N. A.; Kalyani, D.; Lehnher, D.; Lin, S. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 1347–1355
- 32) Hielscher, M. M.; Gleede, B.; Waldvogel, S. R. *Electrochim. Acta* **2021**, *368* (1), 137420.
- 33) Linden, M.; Hofmann, S.; Herman, A.; Ehler, N.; Bär, R. M.; Waldvogel, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214820.
- 34) Kondo, M.; Sugizaki, A.; Khalid, M. I.; Wathsala, H. D. P.; Ishikawa, K.; Hara, S.; Takaai, T.; Washio, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Green Chem.* **2021**, *23*, 5825.
- 35) Naito, Y.; Kondo, M.; Nakamura, Y.; Shida, N.; Ishikawa, K.; Washio, T.; Takizawa, S.; Atobe, M. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 3893.
- 36) M. Kondo, H. D. P. Wathsala, M. S. H. Salem, H. Ishikawa, S. Hara, T. Takaai, T. Washio, H. Sasai, S. Takizawa, *Commun. Chem.* **2022**, *5*, 148.
- 37) M. Kondo, H. D. P. Wathsala, K. Ishikawa, D. Yamashita, T. Miyazaki, Y. Ohno, H. Sasai, T. Washio, S. Takizawa, *Molecules* **2023**, *28*, 5180.
- 38) Kyohei Hayashi, Jeremy Griffin, Kaid C. Harper, Yu Kawamata, Phil S. Baran. *Journal of the American Chemical Society* **2022**, *144* (13), 5762-5768.
- 39) Kawamata, Y.; Hayashi, K.; Carlson, E.; Shaji, S.; Waldmann, D.; Simmons, B. J.; Edwards, J. T.; Zapf, C. W.; Saito, M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (30), 16580-16588.

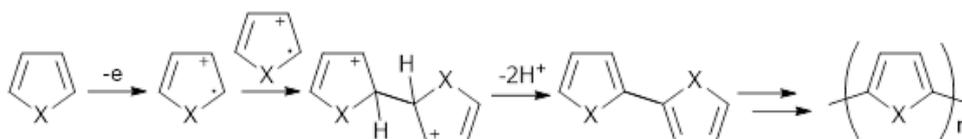
第2章 電解フローマイクロリアクターを用いるオリゴフェニレンの分子量制御型合成

2.1 諸言

2.1.1 電解酸化重合における反応選択性

有機電解反応の一つである電解重合では、モノマーの電極電子移動により生じる活性種が重合することにより生長し、高分子を与える。特に、芳香族化合物から生じるラジカル種のカップリングにより得られる高分子は、共役が主鎖に沿って拡張した導電性高分子となる¹⁾。

電解重合に主に用いられているのは陽極酸化法である。このような電解酸化重合に用いられるモノマーの代表例としては、チオフェンやピロール、アニリンなどの芳香族化合物が挙げられる。ヘテロ芳香環を例として、電解酸化重合の反応機構について Scheme 2-1 に示す。まず、陽極での一電子酸化によりモノマーのラジカルカチオンが生じ、そのラジカルカップリング及び脱プロトン化を経て二量化する。生成した二量化体はモノマーよりも酸化されやすいため、再び酸化されてカップリングが進行する。この繰り返しによりポリマーが生長していく仕組みとなっている。



Scheme 2-1. ヘテロ芳香環の陽極酸化重合機構

一般的な電解酸化重合では、陽極近傍で重合が進行し、電解液に不溶化したポリマーが陽極上に膜状態で析出する。1.2.2.4 で述べた通り、有機電解合成において、生成物の過剰な酸化/還元による反応選択性の低下がしばしば問題となるが、特に電解酸化重合においては陽極表面で急激に重合が進行し析出することから、一般に高分子量のポリマーが生成し、その反面、可溶性の低分子量体(オリゴマー)を選択的に合成することは困難である。それゆえ、電解酸化重合は、有機電解合成の中でも特に反応選択性の向上が望まれる反応であると言える。

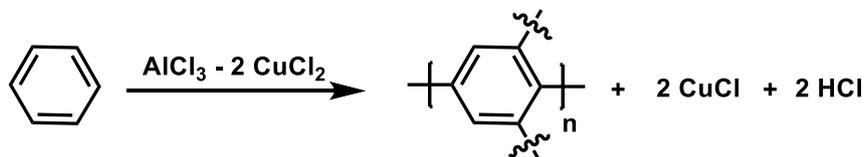
π 共役系のオリゴマーはその光電物性により機能材料としての有用性があるほか、その分子量が光電物性に大きな影響を与えることから、可溶性のオリゴマーを分子量選択的に合成することは非常に重要な課題である。

そこで、反応生成物を迅速に系外排除するフローリアクターを陽極酸化重合の反応器として使用することで、生成物である可溶性オリゴマーがポリマーへと生長する前に速やかに回収する反応システムの構築を着想した。

第2章では、機能性材料として有用な π 共役系オリゴマーの一種であるオリゴフェニレンを合成の対象に選び、ベンゼンの陽極酸化重合による分子量選択的なオリゴフェニレンの合成を試みる。

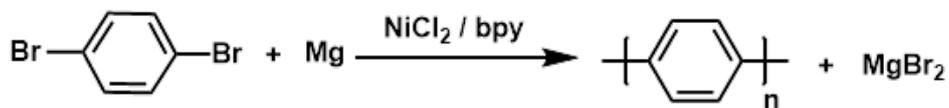
2.1.2 オリゴフェニレンの物性および合成法

ポリパラフェニレンはベンゼンが重合したオリゴマーである。無置換ベンゼンをモノマーに用いるポリフェニレン類の合成法は数多く報告されてきたが²⁾、得られるポリフェニレンの結合位置はオルト、メタ、パラ位が混在するものである。

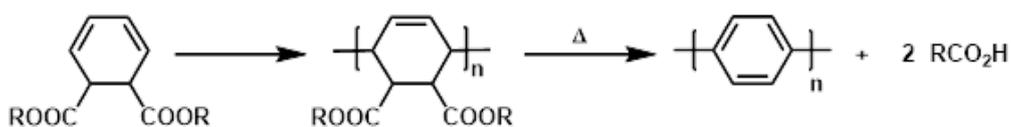


Scheme 1-1. ベンゼンの脱水素重合によるポリフェニレンの合成³⁾

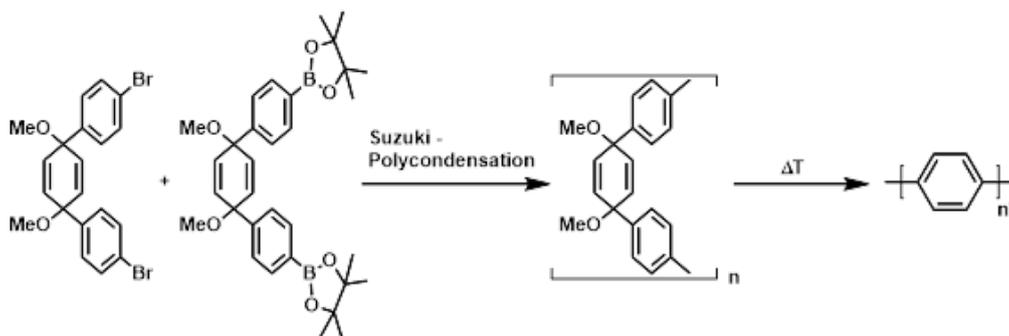
結合位置がパラ位に制御されたポリパラフェニレンを合成するには、モノマーに化学修飾を施す必要があり⁴⁾⁵⁾、近年も新たな合成法が提案され続けている⁶⁾。



Scheme 1-2. ニッケル触媒を用いる *p*-ジブロモベンゼンの脱ハロゲン化重合によるポリパラフェニレンの合成⁴⁾



Scheme 1-3. 可溶性中間体を経るポリフェニレンの合成⁵⁾

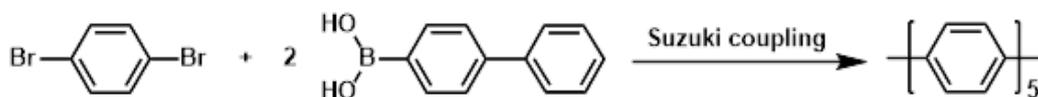


Scheme 1-4. 最も直前に報告されたポリパラフェニレンの合成⁶⁾

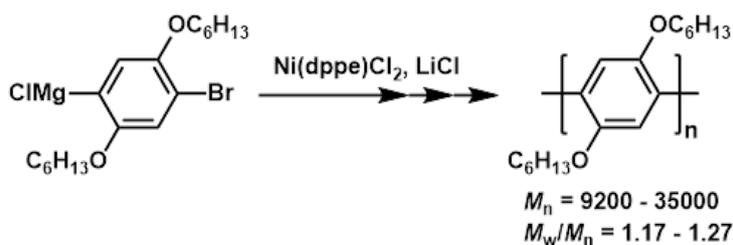
オリゴフェニレンは重合度毎に異なる光電物性を有している。例えばモノマー間の結合位置が *p*-位に制御されたオリゴ(*p*-フェニレン)について、3 量体は紫外線レーザー色素⁷⁾、4 量体と 6 量体は有機 LED⁸⁾⁹⁾として利用できる。このことから、オリゴフェニレンの分子量制御型合成には大きな需要がある。

分子量制御型合成法として、鈴木カップリングを逐次的に繰り返す手法¹⁰⁾や Catalyst Transfer Polycondensation(触媒移動型連鎖縮合重合)を利用する手法¹¹⁾が報告されている。前者については、所望の分子量を得るまでに多段階の反応/精製工程を要するが、後者は一段階の反応で所望の分子量を得ることができる点で優れている。また、近年では分取液体クロマトグラフィーの技術革新により、比較的狭い分子量分布を有する高分子の混合物から所望の分子量体を短時間で分取できるようになっている¹²⁾。

Scheme 1-5. 逐次的な鈴木カップリングによるポリパラフェニレンの分子量制御型合成



10)



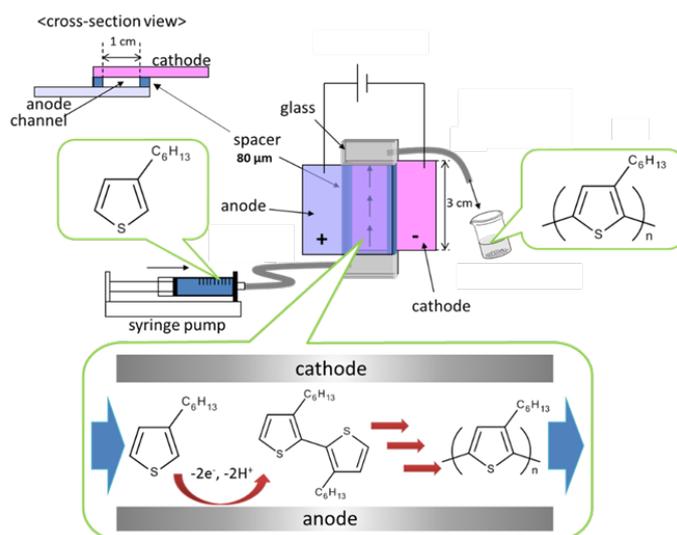
Scheme 1-6. 触媒移動型連鎖縮合重合に基づくポリパラフェニレンの分子量制御型合成

11)

2.1.3 フローマイクロリアクターを用いる電解酸化重合

跡部らは、フローリアクターの一種であるフローマイクロリアクターを用いて 3-ヘキシルチオフェンの電解重合を実施し、分子量が比較的小さく溶媒に可溶なオリゴ(3-ヘキシルチオフェン)を合成している¹⁵⁾。跡部らが作製したフローマイクロリアクターは、電極間に設けられた厚み数十 μm の微細な間隙を流路として用いるものである。生成物であるオリゴマーを迅速に系外排除するだけでなく、狭い流路内において電解液の流れが層流になることに着目し、精密な滞留時間制御に基づくオリゴマーの分子量制御をも達成している。

本論文の第 2 章においても、オリゴフェニレンの分子量制御型合成を達成する目的で、同様のフローマイクロリアクターを使用するため、その特長を以下に詳しく解説する。



Scheme 1-10. フローマイクロリアクターを用いる 3-ヘキシルチオフェンの分子量制御型陽極酸化重合¹⁵⁾

Reprinted from ref.15 with permission from Royal Society of Chemistry

2.1.4 フローマイクロリアクターの特長

化学反応を行うためのマイクロデバイスの総称をマイクロリアクターといい、数十～数百 μm 程度の流路幅となっている。マイクロリアクターは、従来のビーカーやフラスコのようなバッチ式リアクターを用いた化学反応に比べて、マイクロオーダーのレベルで高速かつ均一に混合・反応が起こる。そのため、飛躍的なプロセス革新（収率や品質の向上、連続フロー処理、スピードアップ）と環境負荷低減（廃棄物低減や省エネルギー）を実現することができる。

マイクロリアクターは通常フロー系であり、フローリアクターの一種とみなされる。反応容器内の液は常に流れているため、その小さな体積に比べて生産可能量は極めて大きい。このようなフローマイクロリアクターは以下に示すような特徴を持っており、従来のバッチ

式リアクターでは困難な反応の実現も期待されている¹³⁾。

(a) 極めて大きな比表面積

反応器をマイクロ化することにより、体積あたりの比表面積は非常に大きくなる。これにより、気-液、液-液、固-液のような界面で起こる反応を著しく促進することが期待される。また、流路の壁面からの熱移動が迅速に起こることになるため、精密な温度制御が可能である。

(b) 精密な滞在時間（反応時間）の制御

フローマイクロリアクター内の流れは、流路幅が狭いために乱流状態にはならず、層流状態を維持することができる。そのため、リアクターの流路長や内部流体の流速を決めれば、リアクター内における滞在時間、すなわち反応時間を制御することが可能になる。さらにフロー系であることにより、反応後の生成物は系外へと速やかに排出されるため、生成物の分解や副反応なども抑制することができる。

(c) 高速混合

通常、混合をするためには分子拡散が必要となるが、分子拡散に要する時間は拡散距離の二乗に比例する。そのため、反応容器をマイクロ化して分子の拡散距離を格段に短くすることで、従来の反応器では実現できないような高速混合が可能になる。

(d) 容易なスケールアップ

フローマイクロリアクターを用いてスケールアップする場合、一つのリアクターの反応条件について最適化した後に、フローマイクロリアクターの数を増やすことで生産量を増大させることができる。このように、従来のような化学工学的検討を原則として必要とせずに、容易にスケールアップを行うことが可能である。

近年、有機電解合成の分野においても、フローマイクロリアクターを利用した反応システムの開発が行われている¹⁴⁾。有機電解合成における反応は、固体である電極と液体である電解溶液との界面で起こる典型的な固-液不均一反応である。そのため、反応器のマイクロ化により比表面積が増大することで、大幅な反応効率の向上が期待できる。

2.2 実験

2.2.1 DFT 計算

1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンの幾何学構造は、最も一般的に使われる混成汎関数の一つである B3LYP(Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr)を用いて最適化された⁸⁾⁹⁾。基底関数には 6-31G(d)を用いた¹⁰⁾。不対電子を有するラジカルカチオン構造には、スピン非制限での計算方式を用いた(UB3LYP)。計算は Gaussian 16 Revision A. 03 を用いて行った。

2.2.2 電気化学測定

リニアスイープボルタンメトリーは、作用極として白金ディスク電極(diameter: 3 mm)、対極としてステンレス板あるいは白金メッシュを、参照極として Ag/Ag⁺あるいは疑似参照極として Ag wire を用いて 25 °Cで実施した。

なお、Ag wire を用いて測定した電位はフェロセンの標準酸化還元電位(Fc/Fc⁺)により補正した。測定には bi-potentiostat ALS Model 2323 (BAS) を用いた。

2.2.3 電解合成

2.2.3.1 試薬

すべての試薬は前処理を行うことなく、購入したものをそのまま用いた。

・溶媒

アセトニトリル (MeCN) 脱水 (関東化学)

ジクロロメタン (CH₂Cl₂) 脱水 (関東化学)

N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 脱水 (関東化学)

テトラヒドロフラン (THF) 脱水 (関東化学)

・支持電解質

テトラブチルアンモニウムテトラフルオロボレート (Bu₄NBF₄) (東京化成)

テトラブチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (Bu₄NPF₆) (東京化成)

・反応基質, その他

1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼン (Sigma Aldrich)

フェロセン (Fc) (東京化成)

トリフルオロメタンスルホン酸 (東京化成)

2.2.3.2 装置

・ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC)

カラム: GPC K-802.5 (昭和電工)

検出器: SPD-20A (島津製作所) (検出波長: 450 nm)

送液ポンプ: LC-20AD (島津製作所)

溶離液: クロロホルム

・フーリエ変換赤外分光法 (FT-IR)

IRAffinity-1 (島津製作所)

・電源

POTENTIOSTAT/GALVANOSTAT HABF501A (北斗電工)

2.2.3.3 電解リアクターの作製

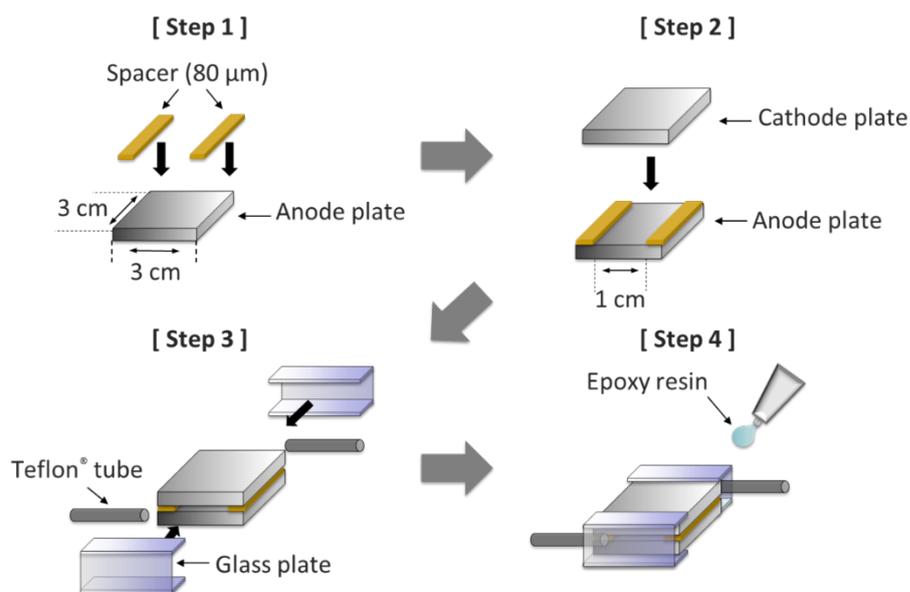
2.2.3.3.1 バッチ式リアクターの作製

50 mL 容積のガラス製ビーカーに、 $2 \times 2 \text{ cm}^2$ の白金板電極を2本挿入し、平面同士が約1 cmの距離を隔てて対峙するよう調節した。ビーカー内には30.0 mLの電解液を導入し、通電時間内は磁気攪拌子により電解液を攪拌した。

2.2.3.3.2 フローマイクロリアクターの作製

本章で用いたフローマイクロリアクターの作製手順を Figure 2-4 に示す。陽極には白金板、陰極にはステンレス板または白金板を用いた。電極板はすべて $3 \times 3 \text{ cm}^2$ のものを使用した。なおステンレス板は、エポキシ系接着剤（アラルダイト AR-R30、ニチバン）を用いてガラス板（Micro Slide Glass S-1226, 松浪硝子工業）を圧着した後、アルミナ粉末で研磨し平滑な電極とした。引き続き、洗浄・脱脂後の二枚の陽・陰極板で、 $80 \mu\text{m}$ の厚みを有するスペーサー（ニトフロンテープ、日東電工）を挟み込むことで流路を作成した。この際、電極作用面積が $1 \times 3 \text{ cm}^2$ になるように調整し、電極間距離が一定である薄層型の流路となるようにした。流路の出入口にはガラス板により作製した液だめを設置し、その片端にテフロンチューブを挿入した後、電解セル全体をエポキシ系接着剤によりシーリングした。接着剤が固化したことを確認した後、メタノール溶液を送液することで接合部分からの液漏れの有無の確認及び流路内の洗浄を行った。

Figure 2-4. Schematic illustration of preparation procedure for the electrochemical flow



microreactor.

2.2.3.4 バッチ式リアクターを用いる電解合成

2.2.3.3.1 で述べた方法で作製したバッチ式リアクターを用いて、定電流電解を実施した。電解液には基質として 1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼン (50 mM)、支持電解質として Bu_4NPF_6 (100 mM) を 30.0 mL のアセトニトリルに溶解させた電解液を用いた。電流密度は 25.0 mA cm^{-2} 、通電量は 2.0 F mol^{-1} とし、室温下で反応を行った。

電解終了後、アセトニトリル溶媒を減圧留去し、中性シリカゲル(関東化学, 63-210 μm) のカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ジクロロメタン)により残渣に含まれる支持電解質を除去した。その後、順相 HPLC によりモノマー転化率を、GPC により平均分子量を測定した。

2.2.3.5 フローマイクロリアクターを用いる電解合成

2.2.3.3.2 で述べた方法で作製したフローマイクロリアクターを用いて、定電流電解を実施した。電解液には基質としてベンゼンないし 1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼン (50 mM)、支持電解質として Bu_4NBF_4 または Bu_4NPF_6 (100 mM) をアセトニトリルまたはジクロロメタンに溶解させた電解液を用いた。室温下、種々の流速、電流密度で反応を行った。

電解終了後、アセトニトリル溶媒を減圧留去し、中性シリカゲル(関東化学, 63-210 μm) のカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ジクロロメタン)により残渣に含まれる支持電解質を除去した。その後、順相 HPLC によりモノマー転化率を、GPC により平均分子量を測定した。

2.2.3.6 生成物の脱シリル化および FT-IR 測定

2.2.3.5 の手順の後、得られたポリマー(25 mg)をトルエンに溶解し、50 mL フラスコに導入した。ここにトリフルオロメタンスルホン酸(0.1 mL)を加え、室温下 2 時間攪拌の後、溶液を 100 mL 分液漏斗に移してイオン交換水(20 mL \times 2)および飽和食塩水(20 mL \times 1)で洗浄した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ、ろ液を除媒することで脱シリル化されたポリフェニレンが得られた。

得られた無置換ポリフェニレンを KBr 錠剤法により成形し、FT-IR 測定により結合位置を評価した。

2.3 実験結果および考察

2.3.1 反応試剤の検討

2.3.1.1 DFT 計算に基づく基質選定の妥当性の検証

本研究では、1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンの電解重合により、結合位置をパラ位に制御するポリパラフェニレン合成を検討する。基質として1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンを選定したのは、トリメチルシリル基のイプソ位にて選択的なカップリングが進行する知見が既に得られていたためである⁴⁾⁻⁷⁾。

しかしながら、先行研究は位置選択的なカップリングが進行する原理について明確な根拠を提示していない。そこで本実験はDFT計算に基づき、トリメチルシリル基の結合位置選択性への寄与を明らかにし、基質選定の妥当性を検証する。

電解酸化重合は陽極酸化されたモノマーのラジカルカチオンがカップリングして進行するが、ラジカルカチオン構造においてラジカル密度の高い位置で優先的にカップリングする傾向が知られている^{5), 6)}。この議論に則れば、1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンを電解酸化重合する際のカップリング位置を推測することができる。

1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンのラジカルカチオン構造におけるラジカル密度をDFT計算により求めた。その結果、1,4-位にてラジカル密度が高いことが分かった(Figure 2-5)。よって、対応するモノマーを電解酸化重合すれば1,4-カップリングが優勢となり、結合位置選択的なポリパラフェニレン合成が可能になると考えられ、本研究における基質選定の妥当性が証明された。この場合、トリメチルシリル基の β 位に相当する2,3,5,6-位に正電荷が偏ることになるが、これはシリル基の β 効果(β 位の正電荷を安定化する効果)¹¹⁾によるものと考えられる。

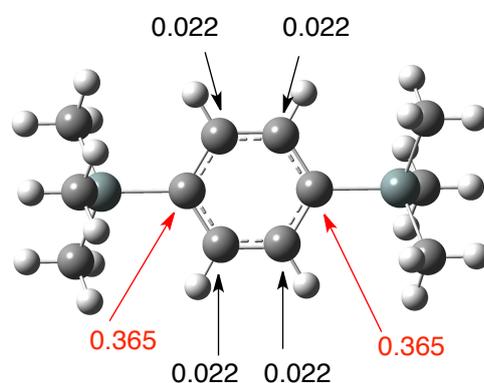


Figure 2-5. B3LYP / 6-31G calculated 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene radical cation electron spin density.

ベンゼンへのトリメチルシリル基導入による HOMO レベルの変化を計算した (Figure 2-6)。計算結果から、TMS 基の導入により HOMO レベルが上昇、即ち酸化されやすくなることが分かった。これは超共役の寄与によるものと考えられる (Figure 2-7)。

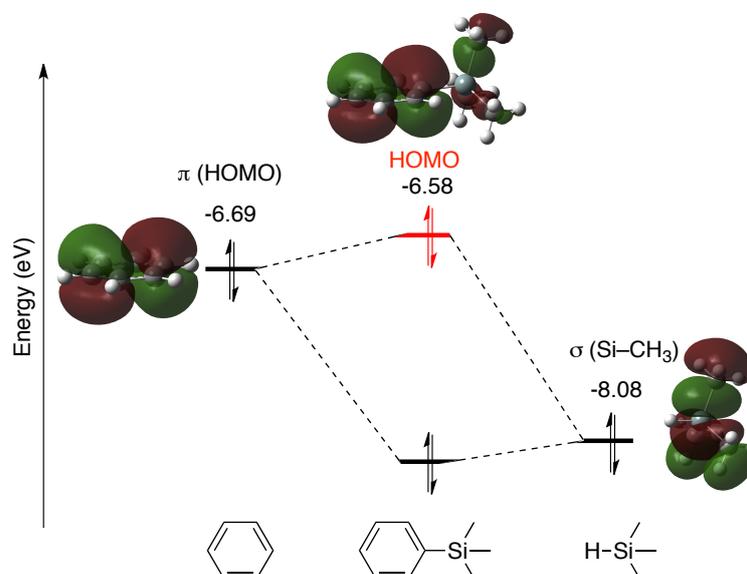


Figure 2-6. B3LYP / 6-31G calculated HOMO-level of benzene and trimethylsilyl benzene.

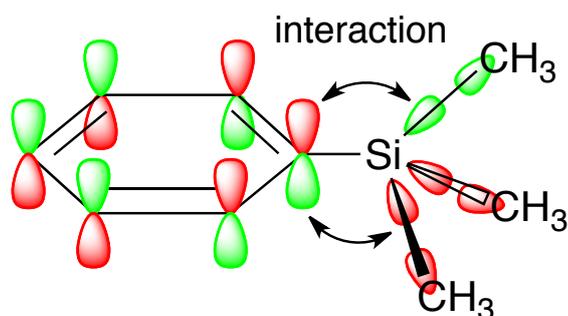


Figure 2-7. Hyperconjugation in trimethylsilylbenzene.

以上の計算結果から、ベンゼンの 1,4-位へのトリメチルシリル基の導入により電解重合における 1,4-位への結合位置選択性が発現し、さらに HOMO レベルの低下によりベンゼンが酸化されやすくなることが分かった。

本反応系におけるトリメチルシリル基のように、電子移動に対して基質を活性化するとともに電子移動で生成する活性種の反応を制御し、望む生成物が選択的に得られるようにするための補助基は電子補助基と呼ばれ¹²⁾、電解合成においてしばしば重要な合成戦略として用いられる。

ベンゼンおよび1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンの酸化挙動をリニアスイープポルタンメトリー測定で観測した(Figure 2-8, Figure 2-9)。

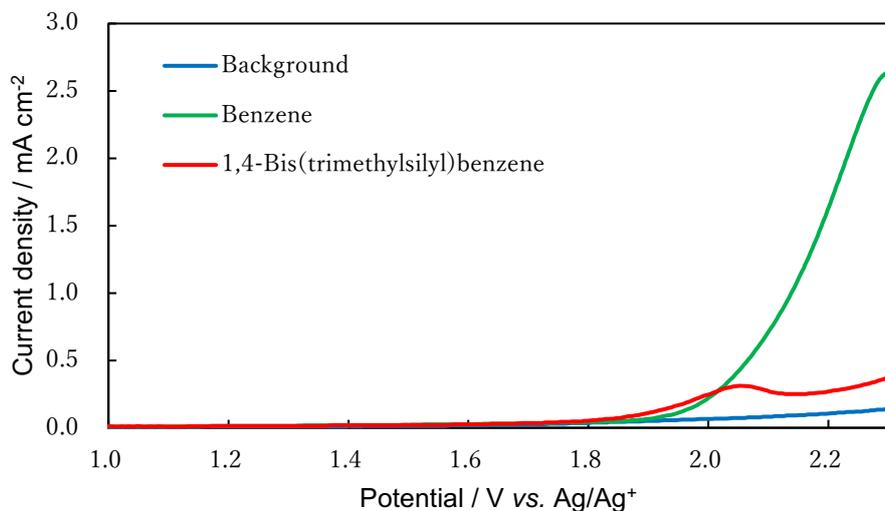


Figure 2-8. Linear sweep voltammogram recorded in the absence (blue line) and presence of monomer (50 mM benzene (green line) and 50 mM 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene (red line)) in 100 mM Bu_4NPF_6 / MeCN at 25 ° C. Scan rate was 10 mV s^{-1} . Working electrode: Pt disk (3 mm diameter), counter electrode: Pt plate ($2 \times 2 \text{ cm}^2$), reference electrode: Ag / Ag^+ .

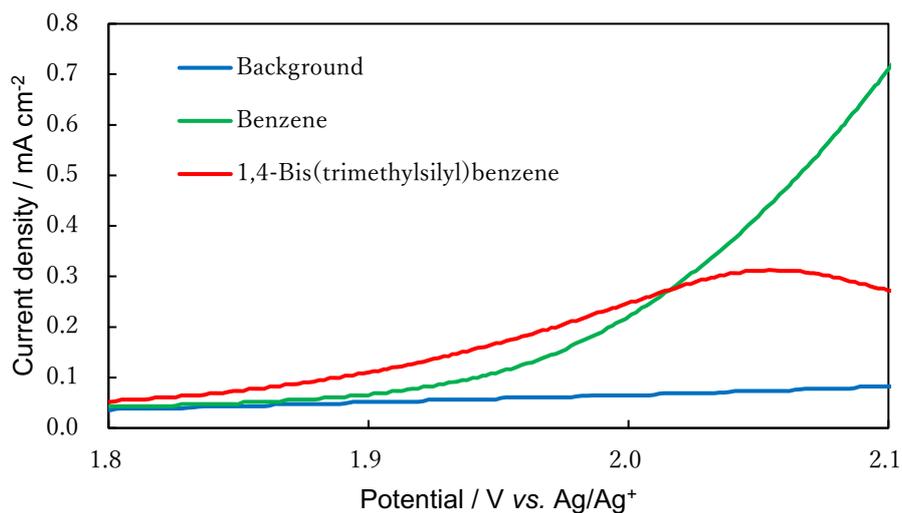


Figure 2-9. Enlarged view of Figure 2-4.

Figure 2-9 から、1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンの酸化電位はベンゼンのそれと比較して 0.1 V 程度低く、これは Figure 2-6 に示した HOMO 準位の低下を反映したものであると考えられる。

2.3.1.2 溶媒の検討

本反応系では、1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンの陽極酸化により電解重合が進行する。従って、所望の反応を選択的に進行するには、基質の陽極酸化が他の系内成分の陽極酸化と競合してはならない。よって、溶媒についても耐酸化性の高い溶媒を用いることが好ましい。本実験では、汎用電解溶媒であるアセトニトリル(MeCN)、ジクロロメタン(CH₂Cl₂)、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)を用いてリニアスイープボルタンメトリー測定を行った。

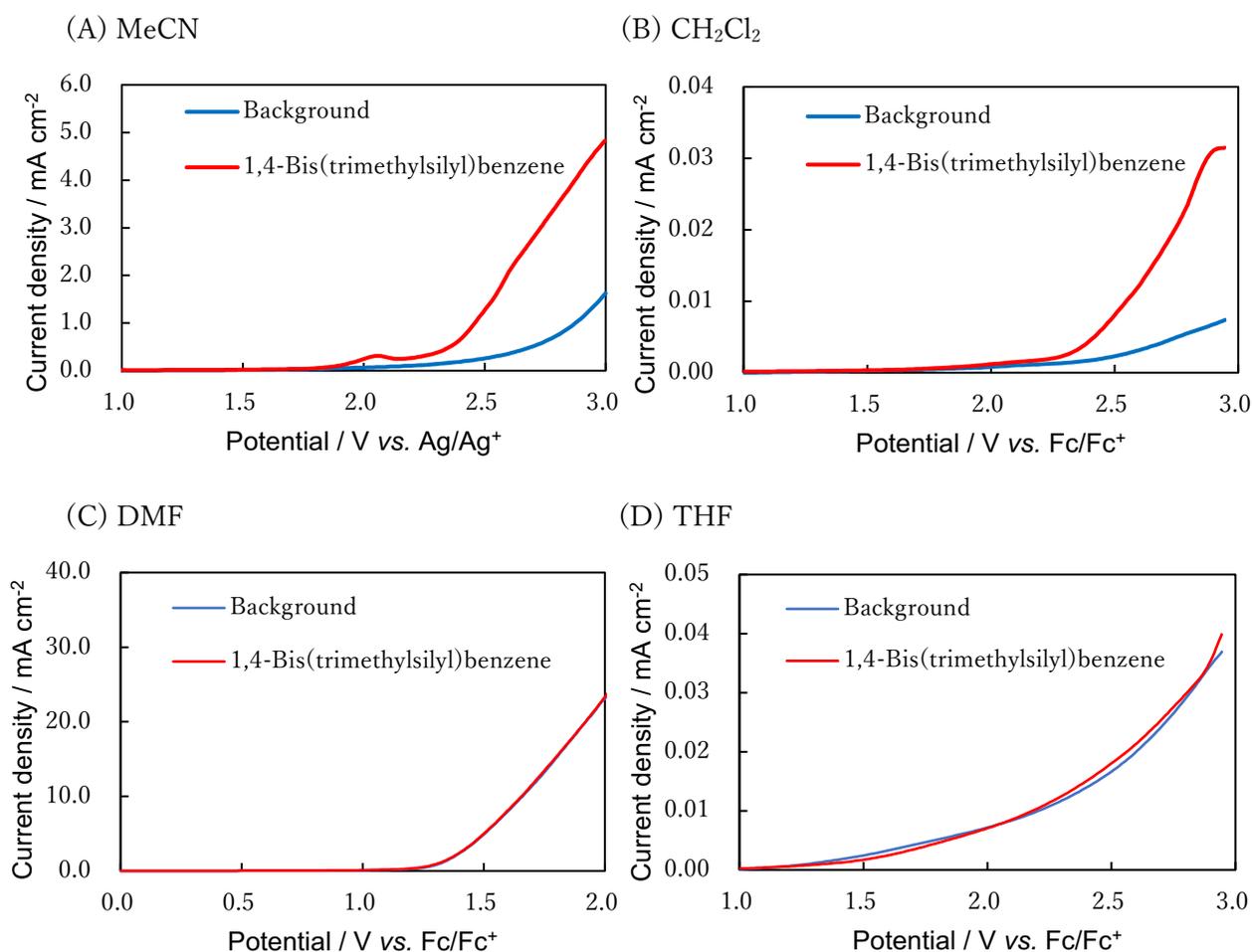


Figure 2-10. Linear sweep voltammograms recorded in the absence (blue line) and the presence (red line) of 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene (50 mM) in (A) MeCN (B) CH₂Cl₂ (C) DMF (D) THF solutions containing 100 mM Bu₄NPF₆ at 25 °C. Scan rate was 10 mV s⁻¹. Working electrode: Pt disk (3 mm diameter), counter electrode: Pt mesh, reference electrode: Ag /Ag⁺ or Ag wire calibrated with Fc/Fc⁺.

Figure 2-10 に示すように、MeCN および CH₂Cl₂ 中ではモノマー酸化に対応する電流が観測されたのに対し、Figure 2-9, 2-10 に示すように DMF と THF を用いた場合はモノマー酸化に対応する電流が観測されなかった。これは、DMF と THF の耐酸化性が低いゆえに、モノマー酸化よりも溶媒の酸化が優先的に進行したものと考えられる。したがって、1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンの電解重合に用いる溶媒としては MeCN および CH₂Cl₂ が適切であり、以降の実験ではこれら二つを電解溶媒に用いることにした。

溶媒として MeCN および CH₂Cl₂ を用いて、フローマイクロリアクター中で 1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンの電解重合を行ったところ、MeCN 溶媒を用いた場合は 100 分間に渡って両極間電位が安定したのに対し、CH₂Cl₂ 溶媒を用いた場合は電解開始 20 分後以降、両極間電位が急速に上昇した(Figure 2-11)。

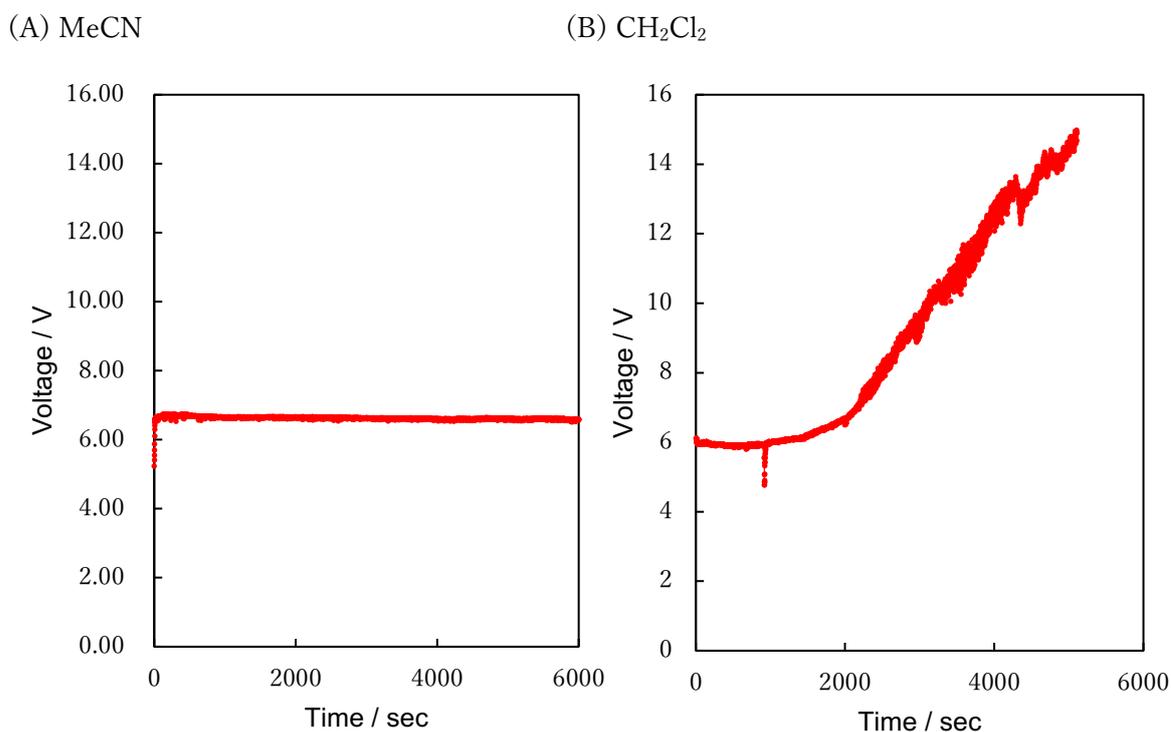


Figure 2-11. Voltage changes in the electro-oxidative oligomerization in a flow microreactor using (A) MeCN and (B) CH₂Cl₂ as solvents.

Experimental condition: monomer, 50 mM 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene; supporting electrolyte, 100 mM Bu₄NBF₄; solvent, acetonitrile; anode, Pt plate; cathode, stainless steel plate; channel, 1 cm × 3 cm × 80 μm; current density, 10.0 mA cm⁻²; flow rate, 11.2 mL h⁻¹.

そこで、電解に用いたリアクターの内部を観察したところ、MeCN の場合は著しい内部析出は確認されなかったのに対し、CH₂Cl₂ の場合は陰極上に多量の黒色析出が確認された Figure 2-12。

(A) MeCN

(B) CH₂Cl₂

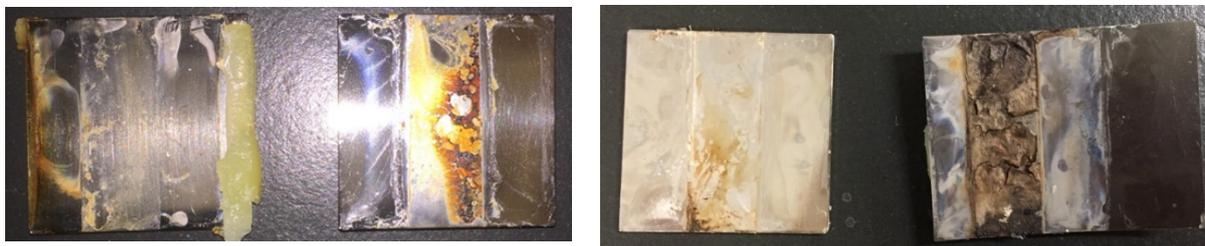


Figure 2-12. Photographic images of anode(left) and cathode(right) surfaces after the electro-oxidative polymerization in a flow microreactor using(A) MeCN and (B) CH₂Cl₂ as solvent.

Experimental condition: monomer, 50 mM 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene; supporting electrolyte, 100 mM Bu₄NBF₄; solvent, acetonitrile; anode, Pt plate; cathode, stainless steel plate; channel, 1 cm×3 cm×80 μm; current density, 10.0 mA cm⁻²; flow rate, 11.2 mL h⁻¹.

なお、1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンを系中に導入しないブランク電解において両溶媒を用いた場合も同様の結果が現れたことから、陰極析出の発生には1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンが関与せず、陰極析出は偏にCH₂Cl₂の陰極反応に起因するものであると考えられる。

特にフローマイクロリアクターを用いて電解合成を行う場合、電極内に多量の析出物が発生すると、流路の厚みが継時的に変化するうえ、両極間電圧が上昇するなど、一定条件下での長時間の電解が不可能となる。従って、本反応条件において、顕著な陰極析出を進行しないMeCNがより適切な溶媒であると考え、以降の全ての実験はこれを電解溶媒に用いて実施した。

2.3.2 ポリパラフェニレンの分子量制御に関する検討

2.3.2.1 反応器の検討

バッチ式リアクターおよびフローマイクロリアクターを用いて 1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンを陽極酸化重合した(Table 2-1)。

フローマイクロリアクターを用いた場合、分子量分布の狭い可溶性ポリパラフェニレンが生成した。これは、比表面積の大きなフローマイクロリアクター内ではホットスポット(局所的に反応が進行する領域)が存在せず、加えてリアクター内の滞留時間の短さゆえに生成ポリマーの過剰な酸化が進行しないといった特長により、均一な条件下でポリマー分子鎖が生長したためであると考えられる。

他方で、バッチ式リアクターを用いた電解では、不溶性フィルム状のポリマーが陽極表面に析出した。したがって、GPC による分子量測定を行うことは出来なかった。

以上の結果より、電解酸化重合へのフローマイクロリアクターの利用により、分子量分布の狭い可溶性ポリパラフェニレンが得られることが明らかとなった。

Table 2-1. The average molecular weight and polydispersity of poly(*p*-phenylene) obtained by electro-oxidative polymerization using a batch-type reactor and a flow microreactor^a

Reactor type	Monomer conversion ^b (%)	Average molecular weight ^c		
		M_n	M_w	M_w/M_n
Batch-type reactor	55	N/A	N/A	N/A
Flow microreactor	54	585	704	1.20

^aExperimental conditions: anode, Pt plate; cathode, Pt plate; current density, 25.0 mA cm⁻²; flow rate, 28.0 mL h⁻¹; electricity, 2.0 F mol⁻¹; solvent, acetonitrile; substrate; 50 mM of 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene, supporting electrolyte, 100 mM of Bu₄NPF₆.

^bDetermined by HPLC.

^cDetermined by GPC.

2.3.2.2 流速の検討

次に、フローマイクロリアクターを用いて種々流速下でポリパラフェニレンを合成した (Table 2-2)。

フローマイクロリアクターを用いる定電流電解では、流速の増大に伴いリアクター内の滞留時間が減少し、結果として通電量が減少する。

Table 2-2 に示す通り、流速の増大(通電量の減少)に応じて生成ポリマーの分子量は低下した。

以上の結果から、ポリパラフェニレンの分子量が通電量によって調節可能であることが明らかとなった。

Table 2-2. Influence of flow rate and electricity on the average molecular weight and polydispersity of poly(*p*-phenylene) obtained by electro-oxidative polymerization using a flow microreactor^a

Conditions of electrolysis			Average molecular weight ^c		
Flow rate / mL h ⁻¹	Electricity / F mol ⁻¹	Monomer conversion ^b (%)	<i>M</i> _n	<i>M</i> _w	<i>M</i> _w / <i>M</i> _n
5.6	10	72	708	1029	1.45
11.2	5.0	69	680	849	1.24
18.7	3.0	55	659	768	1.16
28.0	2.0	54	585	704	1.20

^aExperimental conditions: anode, Pt plate; cathode, Pt plate; current density, 25.0 mA cm⁻²; solvent, acetonitrile; substrate; 50 mM of 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene, supporting electrolyte, 100 mM of Bu₄NPF₆.

^bDetermined by HPLC.

^cDetermined by GPC.

2.3.2.3 電流密度の検討

最後に、フローマイクロリアクターを用いて種々電流密度下でポリパラフェニレンを合成した(Table 2-3)。

フローマイクロリアクターを用いる本定電流電解では、流速すなわち滞在時間を一定としているため、電流密度の増大に伴い通電量が增大する。

Table 2-2 に示す通り、電流密度の増大(通電量の増大)に応じて生成ポリマーの分子量は増大した。

以上の結果からも、ポリパラフェニレンの分子量が通電量によって調節可能であることが確認された。

Table 2-3. Influence of current density and electricity on the average molecular weight and polydispersity of poly(*p*-phenylene) obtained by electro-oxidative polymerization using a flow microreactor^a

Conditions of electrolysis			Average molecular weight ^c		
Current density / mA cm ⁻²	Electricity / F mol ⁻¹	Monomer conversion ^b (%)	<i>M</i> _n	<i>M</i> _w	<i>M</i> _w / <i>M</i> _n
10.0	2.0	50	613	771	1.26
15.0	3.0	62	665	826	1.24
20.0	5.0	69	680	849	1.24
50.0	10.0	67	681	816	1.20

^aExperimental conditions: anode, Pt plate; cathode, Pt plate; flow rate, 11.2 mL h⁻¹; solvent, acetonitrile; substrate; 50 mM of 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene, supporting electrolyte, 100 mM of Bu₄NPF₆.

^bDetermined by HPLC.

^cDetermined by GPC.

2.3.3. ポリパラフェニレンの結合位置制御に関する検討

2.3.3.1 モノマーの検討

得られたポリパラフェニレンに対し、2.2.3.6 に示した手順により脱シリル化を行った。このようにして得られた無置換ポリパラフェニレンについて FT-IR 測定を行い、結合位置を評価した(Figure 2-13(A))。

比較のため、同様のフローマイクロ合成で無置換ベンゼンを陽極酸化重合して得られた試料について FT-IR 測定を行った(Figure 2-13(B))。

伊夫伎らは様々な分子量、結合位置を有する無置換ポリフェニレンについて IR 測定を行っているが、それによると無置換ポリフェニレンの C-H 面外変形運動は $675\text{-}910\text{ cm}^{-1}$ に現れ、そのうち 800 cm^{-1} 以上のバンドはパラ置換環に、それ以外のバンドは一置換環、オルト置換環、メタ置換環に対応する^{13), 14)}。

Figure 2-13 に示される通り、1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンを重合して得られた無置換ポリパラフェニレン(A)と、無置換ベンゼンを重合した(B)において、FT-IR スペクトル中の上述のバンド強度比は異なった。

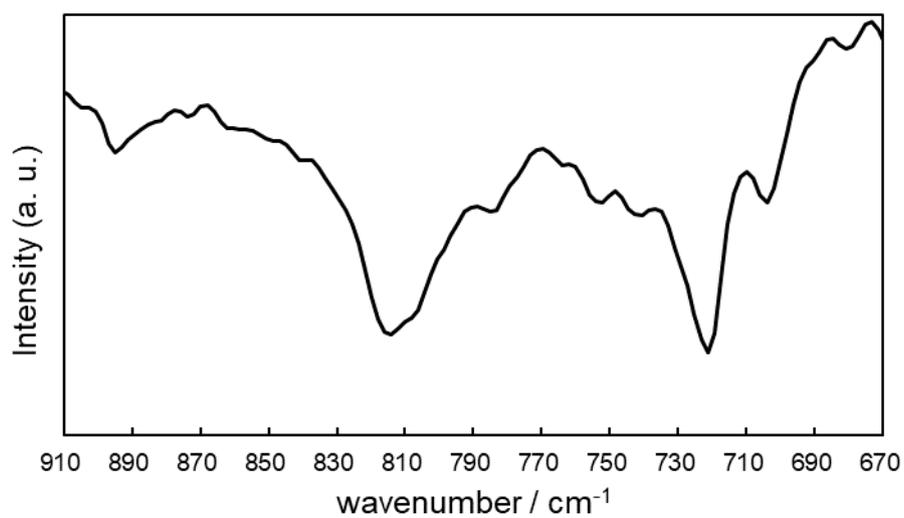
特に、パラ置換環に対応するバンドは、無置換ベンゼン由来の(B)においてより強い相対強度を示した。

以上の結果より、1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンをモノマーに用いることで、パラ位での優先的なカップリングが阻害されること、即ち、トリメチルシリル基が α -カップリングを阻害することが明らかとなった。

2.1.2 で言及した通り、芳香族モノマーへのトリメチルシリル基の導入は、 α -位での結合位置選択的なカップリングを促進するという先行知見が得られており、2.3.1.1 で実施した DFT 計算の結果もこれを支持するものであった。従って、本実験で得られた知見は先行知見と相反するものである。

トリメチルシリル基により α -カップリングが阻害された原因として、その嵩高い立体構造が指摘される。トリメチルシリル基の立体障害による α -位の反応点の遮蔽に関しては、Sampath、Loh らの環化反応に関する報告が類似の知見を提供している¹⁵⁾。

(A)



(B)

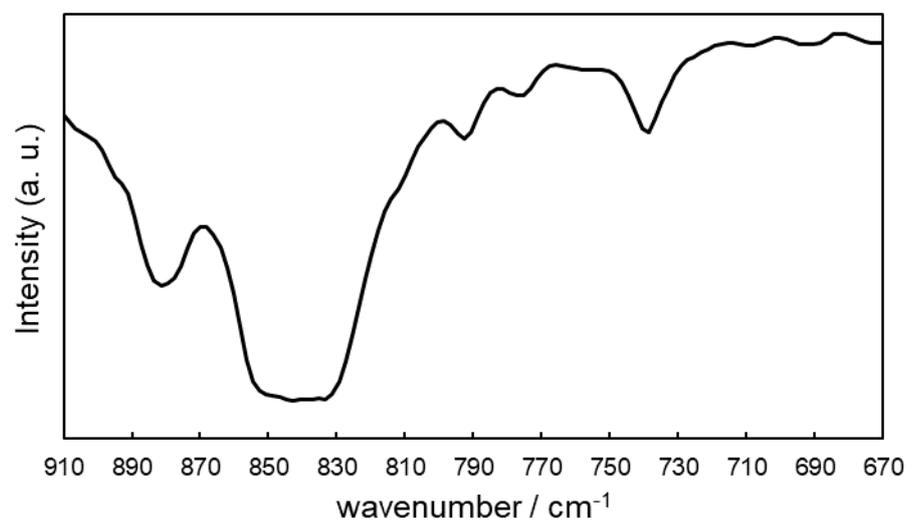


Figure 2-13. IR spectra of the polyphenylene products synthesized by (A) electro-oxidative polymerization of 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene and subsequent desilylation, and (B) electro-oxidative polymerization of unsubstituted benzene.

2.3.3.2 流速の検討

2.3.2.2 において 1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンの陽極酸化重合により合成したポリパラフェニレン(脱シリル化前)について、以下の手順により結合位置の評価を行った。

- ① ポリパラフェニレンの GPC 測定を行い、数平均分子量(M_n)を算出する。
- ② 400 MHz ^1H NMR 測定を行い、Ar-H プロトンとトリメチルシリル(TMS)基由来のプロトンの積分面積比 R を算出する
- ③ 単分散な分子量分布を有するポリパラフェニレンが X 個の TMS 基と Y 個のベンゼン環により構成される場合、式(2.1)(2.2)が成立する。

$$(M_n) = M = 73X + 76Y \quad (2.1)$$

$$R \equiv \frac{\text{TMS protons}}{\text{Ar-H protons}} = \frac{9X}{-X + 4Y + 2} \quad (2.2)$$

(2.1)(2.2)の二元連立方程式を解いて X 、 Y を算出する。

結合形成に占める α -カップリングの割合は式(2.3)で表されるため、 X 、 Y を代入してこれを求める。

$$\alpha\text{-coupling proportion (\%)} = \frac{-X + 2Y}{2Y - 2} \times 100 \quad (2.3)$$

以上①-③の手順で求めた α -カップリングの割合を、Table 2-4 にまとめた。

Table 2-4 の結果は、流速の増大に伴い α -カップリングの割合が増大することを示している。これは、流速増大に伴いポリパラフェニレンの数平均分子量が減少したことで、重合過程においてラジカルカップリングの反応点となり得る Ar-H の割合が相対的に減少したためであると考えられる。

Table 2-4. Influence of flow rate on the number average molecular weight and α -coupling proportion of poly(*p*-phenylene) obtained by electro-oxidative polymerization using a flow microreactor^a

Flow rate	Number average molecular weight ^b	$\frac{\text{TMS protons}^c}{\text{Ar-H protons}}$	α -coupling proportion ^d
/ mL h ⁻¹	/ -	/ -	(%)
5.6	708	3.11	55
11.2	680	3.07	56
18.7	659	2.68	63
28.0	585	2.56	67

^aExperimental conditions: anode, Pt plate; cathode, Pt plate; current density, 25.0 mA cm⁻²; solvent, acetonitrile; substrate; 50 mM of 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene, supporting electrolyte, 100 mM of Bu₄NPF₆.

^bDetermined by GPC.

^cDetermined by 400 MHz ¹H NMR.

^dCalculated by using Eq. (2.1)-(2.3)

Table 2-5. Influence of current density on the number average molecular weight and α -coupling proportion of poly(*p*-phenylene) obtained by electro-oxidative polymerization using a flow microreactor^a

Current density	Number average molecular weight ^b	$\frac{\text{TMS protons}^c}{\text{Ar-H protons}}$	α -coupling proportion ^d
/ mA cm ⁻²	/ -	/ -	(%)
10.0	613	3.32	53
15.0	665	3.03	57
25.0	680	3.07	56
50.0	681	2.54	65

^aExperimental conditions: anode, Pt plate; cathode, Pt plate; flow rate, 11.2 mL h⁻¹; solvent, acetonitrile; substrate; 50 mM of 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene, supporting electrolyte, 100 mM of Bu₄NPF₆.

^bDetermined by GPC.

^cDetermined by 400 MHz ¹H NMR.

^dCalculated by using Eq. (2.1)-(2.3)

2.3.3.3 電流密度の検討

2.3.2.3 で合成したポリパラフェニレン(脱シリル化前)について、2.3.3.2 と同様の手順により結合位置の評価を行い、Table 2-5 にまとめた。

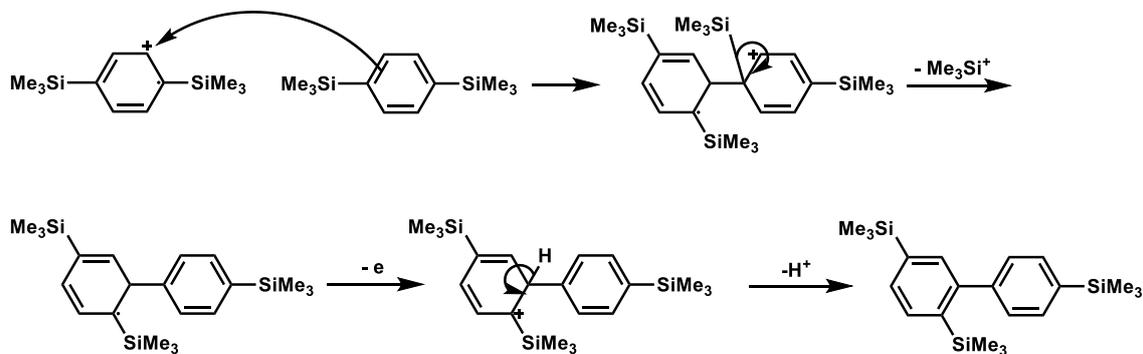
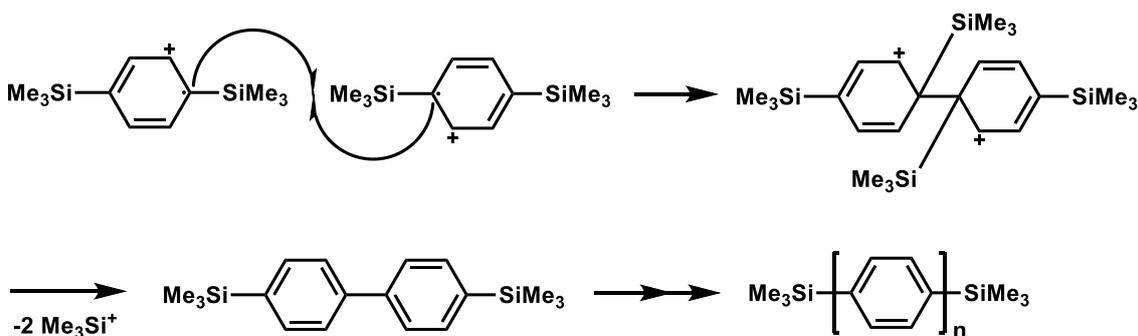
Table 2-5 の結果は、電流密度の増大に伴い α -カップリングの割合が増大することを示している。この場合 2.3.3.2 と相異して、ポリパラフェニレンの数平均分子量の増大とともに α -カップリングの割合が増大しており、その原因について、以下の仮説が提案される。

電流密度の大きな領域では、電極表面における 1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンのラジカルカチオン生成速度が増大し、ラジカルカチオン同士のラジカル-ラジカルカップリングが優先的に進行する(Scheme 2-6)。

他方、電流密度の小さな領域では、電極表面における 1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンのラジカルカチオン生成速度が相対的に減少することから、ラジカルカチオンが未反応のモノマーと反応する親電子置換カップリングが優先的に進行する(Scheme 2-7)。

前者のラジカル-ラジカルカップリングでは、スピン密度の大きな α -位で結合形成が進行するのに対し、後者の親電子置換カップリングでは立体障害の小さな β -位で結合形成が進行する(Scheme 2-8)。

これらの要因により α -カップリングの割合に対する電流密度依存性が観察されたものと考察される。



2.4 結論

第 2 章では、フローマイクロリアクターを用いるポリパラフェニレンの電解合成を目的とし、適切な反応試剤、反応条件の検討を行った。

ポリパラフェニレンを合成するにあたり、分子量制御および結合位置制御の 2 点が課題として挙がる。

前者については、反応器にフローマイクロリアクターを用いることで、反応時間の精密制御が可能となり、分子量分布の狭い可溶性ポリパラフェニレンの合成が達成された。

後者については、モノマーに 1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンを用いることで、パラ位選択的なカップリングの進行を期待したものの、無置換ベンゼンを用いた場合と比して結合位置選択性はむしろ低下した。このことから、結合位置制御を達成するにあたり、モノマーの電子状態のみならず、その立体構造をも考慮する必要があると結論された。加えて、1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンの陽極酸化重合において、結合位置のパラ位選択性と印加電流密度との間に興味深い相関が認められ、この結果に基づく反応機構の考察を行った。

2.5 参考文献

- 1) Waltman, R. J.; Bargon, J. *an. J. Chem.* **1986**, *64*, 76.
- 2) Kovacic, P.; Jones, M. B. *Chem. Rev.* **1987**, *87*(2), 357 and references therein.
- 3) Morreed, J. A. *Macromolecular Synthesis*; Col. 1; John Wiley: Hoboken, 1997; p109.
- 4) Yamamoto, T.; Hayashi, Y.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2091.
- 5) Ballard, D. G. H.; Courtis, A.; Shirley, I. M.; Taylor, S. C. *Macromolecules* **1988**, *21*, 294.
- 6) Abdulkarim, A.; Hinkel, F.; Jansch, D.; Freudenberg, J.; Golling, F. E.; Müllen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16208.
- 7) Furumoto, H. W.; Ceccon, H. L. *IEEE J. Quantum Electron.* **1970**, *6*, 262.
- 8) Hwang, S. -W.; Chen, Y. *Macromolecules* **2001**, *34*, 2981.
- 9) Koch, N.; Pogantsch, A.; List, E. J. W.; Leising, G.; Blyth, R. I. R.; Ramsey, M. G.; Netzer, F. P. *Appl. Phys. Lett.* **1999**, *74*, 2909.
- 10) Park, K.; Lee, T. -W.; Yoon, M. -J.; Choe, J. -I. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, *35*(2), 531.
- 11) Miyakoshi, R.; Shimono, K.; Yokoyama, A.; Yokozawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*(50), 16012.
- 12) Lawrence, J.; Goto, E.; Ren, J. M.; McDearmon, B.; Kim, D. S.; Ochiai, Y.; Clark, P. G. Laitar, D.; Higashihara, T.; Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*(39), 13735-13739.
- 13) Regenbrecht, C.; Waldvogel, S. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1721-1724.
- 14)
- 15) Yoshida, J.; Kataoka, K.; Horcajada, R.; Nagaki, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265; Fuchigami, T.; Inagi, S.; Atobe, M. *Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry*; John Wiley: Hoboken, 2015; p116.
- 16)
- 17) Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300; b) 富樫盛典, 遠藤喜重, 三宅亮 マイクロリアクタによるプロセス革新と環境負荷低減 **2010**, 情報機構; c) 前一廣 等著 マイクロリアクターによる合成技術と工業生産 **2009**, サイエンス&テクノロジー
- 18) Watts, K.; Baker, A.; Wirth, T. *J. Flow Chem.* **2014**, *4*, 2.
- 19) Waltman, R.J.; Bargon, J. *Can. J. Chem.*, **1986**, *64*, 76.
- 20) a) Mayell, J. S.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*(4), 421; b) Dubois, J. E.; Monvernay, A.; Lacaze, P. C. *Electrochimica Acta* **1970**, *15*, 315.
- 21) a) Colvin, E. W. In *Silicon in Organic Synthesis*; Butterworth Guildford: London; 1981; b) Weber, W. P., In *Silicon Reagents for Organic Synthesis*; Springer: Berlin; 1983 and references therein.
- 22) Lemaire, M.; Büchner, W.; Garreau, R.; Hoa, H. A.; Guy, A.; Roncali, J. *J. Electroanal. Chem.* **1990**, *281*, 293.
- 23) a) Waltman, R.; Bargon, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3969; b) Roncali, J.; Lemaire, M.;

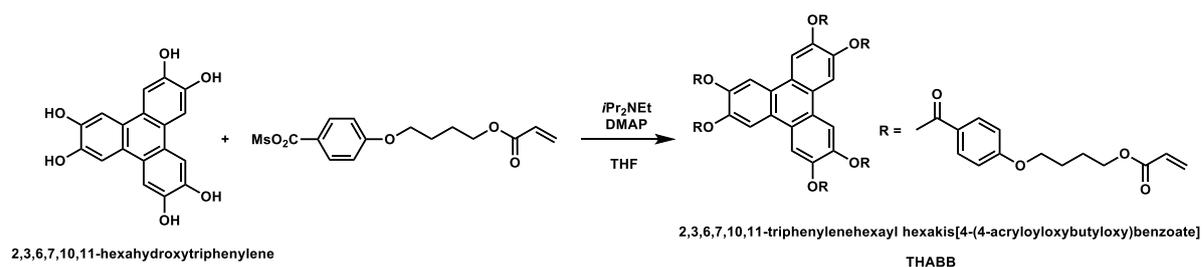
- Garreau, R.; Garnier, F. *Synth. Met.* **1987**, *18*, 139.
- 24) a) Sauvajol, J. L.; Chorro, C.; Lère-Porte, J. P.; Corriu, R. J. P.; Moreau, J. J. E.; Thépot, P.; Man, M. W. C. *Synth. Met.* **1994**, *62*, 233; b) Lère-Porte, J. P.; Moreau, J. J. E.; Sauvajol, J. L. *Journal of Organometallic Chemistry* **1996**, *521*, 11.
- 25) Bouachrine, M.; Lère-Porte, J. -P.; Moreau, J. E. *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1999**, *152*, 265-278.
- 26) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- 27) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- 28) Yurtsever, E. *Synth, Met.* **2003**, *135*, 427.
- 29) Lambert, J. B.; Wang, G. -T.; Finzel, R. B.; Teramura, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7838.
- 30) Yoshida, J. *Yuukigouseikagakukyoukaishi* **1995**, *53* (1), 53.
- 31) Ibuki, E.; Ozasa, S.; Murai, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 1868.
- 32) Ozasa, S.; Hatada, N.; Fujioka, Y.; Ibuki, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2610.
- 33) Sampath, M.; Loh, T. -P. *Chem. Commun.* **2009**, *12*, 1568.

第3章 電解フローマイクロリアクターを用いる 2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンの合成

3.1. 諸言

3.1.1 2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレン(HHTP)の物性と合成法

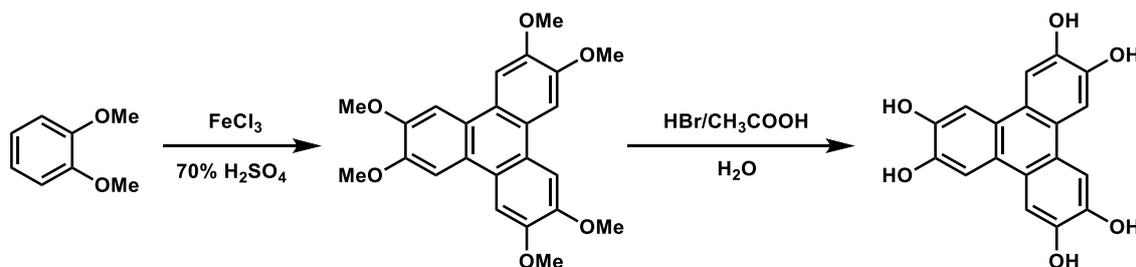
2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレン(HHTP)はトリフェニレンコアに6つのヒドロキシ基が導入された分子である。HHTP にアルキル基ないしアシル基を導入することで、種々のディスコチック液晶化合物が合成され、それらは有機半導体や光学材料として利用されている¹⁾。一例として、富士フィルム社製液晶ディスプレイ用視野角拡大フィルム「WV フィルム®」の基盤材料である THABB の合成を示す²⁾。



Scheme 3-1. 富士フィルム社製液晶ディスプレイ用視野角拡大フィルム「WV フィルム®」の基盤材料 THABB の合成法²⁾

HHTP はその他、超分子化合物のビルディングブロックとしても用いられており³⁾⁴⁾、その応用範囲は拡大し続けている。

HHTP 合成の最も古くかつ代表的な方法として、原料に 1,2-ジアルコキシベンゼンを用いて化学的に安定な 2,3,6,7,10,11-ヘキサアルコキシトリフェニレンを合成し、⁵⁾ これを脱アルキル化して HHTP を得る二段階法がある⁶⁾。



Scheme 3-2. 1,2-ジアルコキシベンゼンを出発物質に用いる二段階の HHTP 合成法⁵⁾⁶⁾

上記の二段階法は煩雑な操作を要するだけでなく、脱アルキル化工程で用いるハロゲン化水素酸はその腐食性・不安定性から工業規模での利用は好ましくない⁷⁾。

このような背景の下、ハロゲン化水素酸の使用を回避し、かつ煩雑な二段階法を簡略化するために、catechol を出発原料に用いる一段階の HHTP 合成法が数多く開発されてきた⁸⁾⁻¹⁴⁾(Table 1)。

Table 3-1. カテコールを出発原料に用いる HHTP の製法特許⁸⁾⁻¹⁴⁾

Publication number	Applicant	Acid	Solvent	Catalyst	Oxidant	Yield(%)
JP, 09-301906, A(1997)	Nippon Oil Co., Ltd.	-	H ₂ O	-	FeCl ₃	70
JP, 09-118642, A(1997)	Nippon Oil Co., Ltd.	-	H ₂ O	-	FeCl ₃	76
JP, 2005-104870, A	Fuji Photo Film Co., Ltd.	H ₂ SO ₄	60wt% H ₂ SO ₄ aq. soln.	Fe ₂ SO ₄	H ₂ O ₂	25
JP, 2005-225812, A	Fuji Photo Film Co., Ltd.	CH ₃ SO ₃ H	toluene	-	<i>p</i> -chloranil	32.5
WO2005/037754	Otsuka Chemical Co., Ltd	H ₂ SO ₄	70wt% H ₂ SO ₄ aq. soln.	-	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	83.1
JP, 2008-115117, A	Sumitomo Chemical Co., Ltd.	H ₂ SO ₄	75wt% H ₂ SO ₄ aq. soln.	Na ₂ MoO ₄	H ₂ O ₂	58
WO2009/020166	Wako Pure Chem Ind., Ltd.	H ₂ SO ₄	80wt% H ₂ SO ₄ aq. soln.	-	Fe ₂ O ₃	45.5

日本石油（現 ENEOS）は酸化剤に FeCl₃ を用いて、catechol から一段階で HHTP を合成した。ただし、生成物には過剰酸化を被ったキノン類や鉄錯体が混入しており、これらに還元処理を施すことで HHTP の収率を向上させている(70%程度)。HHTP の全回収量のうち、4 割から 6 割程度がキノン類や鉄錯体の還元により得られたものである^{8),9)}。

日本石油の手法は catechol を原料に用いる点で HHTP の一段階合成法であると言えるが、還元後処理を加味すれば実質的に二段階法であるため、その操作は依然として煩雑である。加えて、HHTP が多用される液晶分野や半導体分野では、金属の混入が不純物量でも問題となるため、鉄錯体を副生する本手法の改善が求められた。

富士写真フィルムは、H₂O₂ や benzoquinone 類の有機酸化剤を用いることで、金属錯体を副生しない手法を開発した^{10),11)}。しかし、その HHTP 収率は 30%程度と低く、収率の更なる向上が求められた。

大塚化学は酸化剤に(NH₄)₂S₂O₈を、溶媒に 70%H₂SO₄水溶液を用いることで、83.1%という高収率で HHTP を得る手法を開発した¹²⁾。本手法は還元処理を必要とせず、かつ金属錯体の混入を伴わない点で優れた手法であるが、多量の廃酸を生じる点、および固液分離操作に長時間を要するなど、環境負荷の大きな手法であると言える¹⁹⁾。

3.1.2. フローマイクロリアクターを用いるヘキサヒドロキシトリフェニレン(HHTP)の過剰酸化抑制型合成システム

第2章において、フローマイクロリアクターの利用により分子量選択的な陽極酸化重合が可能になることを明らかにした。第3章では、2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレン(HHTP)の合成にフローマイクロリアクターを利用し、その選択的な合成を試みる。

HHTPは1,2-ジヒドロキシベンゼン(カテコール)の酸化重合により合成できる。カテコールの酸化重合に基づくHHTP合成の既報論文は、いずれも量論量の酸化剤を用いる手法を採用しており¹⁾⁻⁸⁾、陽極酸化重合に基づくHHTP合成の先行研究は現在のところ報告されていない。しかしながら、1.2で言及した通り、陽極酸化重合には酸化剤由来の廃棄物を生じることなく、常温常圧下で反応を進行するといった特長があり、HHTPのような産業的に大きな需要を有する化合物(1.1.3参照)の合成に対し陽極酸化重合を採用する取り組みは非常に重要である。

以上の背景の下、本章ではカテコールの陽極酸化重合に基づくHHTPの合成システムの開発を試みる。

第2章では1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンをモノマーに用いるポリパラフェニレン合成を検討したが、カテコールの陽極酸化重合においても同様に、生成物の高分子量化ないし過剰酸化反応といった問題点が指摘される(2.1.1)。

特にHHTPを合成する場合、生成物が過剰酸化を被りやすく、キノン類へと変換されてしまう問題が指摘される(Figure 3-1)。

そこで、第2章と同様のフローマイクロリアクターを反応器に用いることで、生成物の迅速な系外排除に基づくHHTPの過剰酸化抑制型合成システムの開発を着想し、これを検討した。

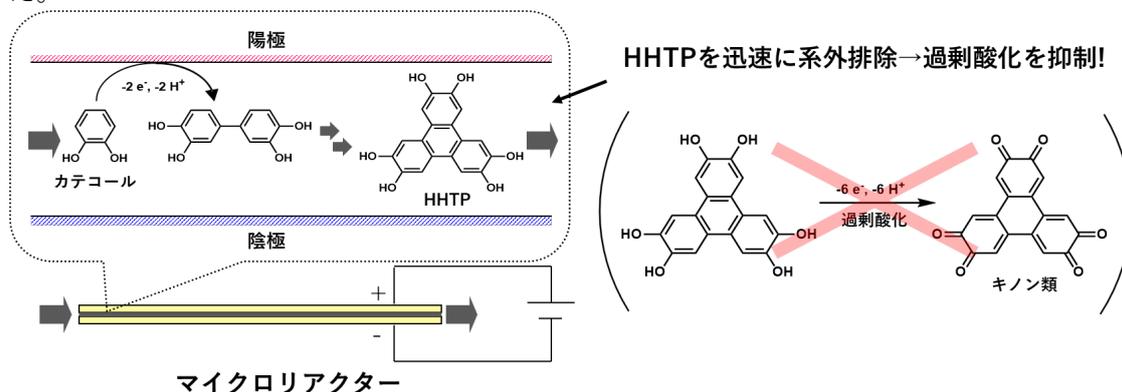
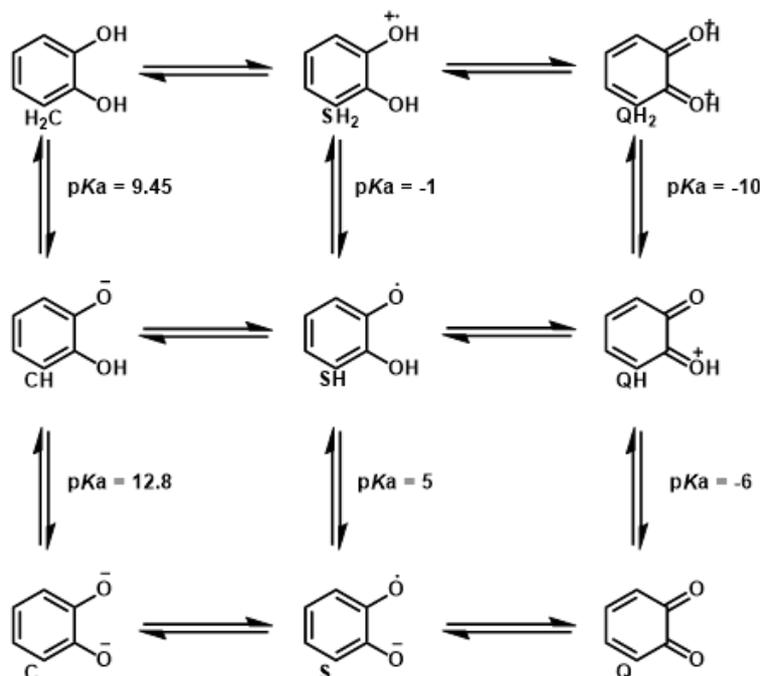


Figure 3-1. Electro-oxidative trimerization of catechol to HHTP using a flow microreactor.

3.1.3 カテコールのプロトン共役電子移動

カテコールの陽極酸化重合において、カテコールの陽極酸化体が反応中間体となる。カテコールは酸性のフェノール水素を保有するため、酸化還元過程においてプロトン解離過程が共役する(プロトン共役電子移動)ため、陽極酸化体の構造は多岐に渡る(Scheme 3-1)⁹⁾。陽極酸化重合において一般に、中間体のラジカル電子が結合反応の起点となることから、HHTP を選択的に合成するには、適切な電子状態を有する中間体が選択的に陽極発生するよう、反応系を合目的的に設計する必要があると考えられる。



Scheme 3-1. “Scheme of Squares” for proton-coupled redox process of catechol⁹⁾.

カテコールを出発物質に用いる HHTP の既報文献において、その多くが 60-80 重量%の硫酸水溶液を溶媒に用いている。^{3),5),6),7)}。いずれの文献においても、強酸性水溶液が用いた理由は明言されてこなかったが、これらの事実から、既報文献の多くがプロトン未解離のラジカルカチオン(Scheme 3-1, SH₂⁺)を中間体利用していることは容易に想定される。他方、中性水溶液中で HHTP を合成した既報文献も少数確認されるが、^{1),2)}これらの文献で用いられた FeCl₃ 酸化剤は、カテコールと錯体を形成することが知られており、^{10),11),12)}強酸性水溶液とは異なる原理で HHTP 合成が達成されたものと考えられる。

以上の背景を踏まえ、本章ではカテコールの陽極酸化体について DFT 計算を行い、その電子構造をもとに合目的な反応中間体の選定を行う。

3.2 実験

3.2.1 DFT 計算

カテコールの幾何学構造は、最も一般的に使われる混成汎関数の一つである B3LYP(Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr)を用いて最適化された⁸⁾⁹⁾。基底関数には 6-31G(d)を用いた¹⁰⁾。不対電子を有するラジカルカチオン構造には、スピン非制限での計算方式を用いた(UB3LYP)。計算は Gaussian 16 Revision A. 03 を用いて行った。

3.2.2 電気化学測定

リニアスイープボルタンメトリーは、作用極として白金ディスク電極(diameter: 3 mm)、対極としてステンレス板あるいは白金メッシュを、参照極として Ag/Ag⁺を用いて 25 °Cで実施した。

測定には bi-potentiostat ALS Model 2323 (BAS) を用いた。

3.2.3 電解合成

3.2.3.1 試薬

すべての試薬は前処理を行うことなく、購入したものをそのまま用いた。

・溶媒

1,1,1,3,3,3,-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP) (東京化成)

アセトン 脱水 (関東化学)

テトラヒドロフラン (THF) 脱水 (関東化学)

・支持電解質

過塩素酸(80%) (HClO₄) (関東化学)

トリフルオロメタンスルホン酸(TfOH)

テトラブチルアンモニウムトリフルオロメタンスルホナート (Bu₄NOTf) (東京化成)

テトラブチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (Bu₄NPF₆) (東京化成)

・反応基質, その他

カテコール (関東化学)

3.2.3.2 装置

・高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

カラム: Mightsil Si60 150-4.6 (5 μm) (関東化学)

検出器: SPD-20A (島津製作所) (検出波長: 254 nm)

送液ポンプ: LC-20AD (島津製作所)

溶離液: THF/ヘキサン/トリフルオロ酢酸 = 50/50/0.4

・フーリエ変換赤外分光法(FT-IR)

IRAffinity-1 (島津製作所)

・ESI-LIT/TOF 型質量分析装置フーリエ変換赤外分光法(FT-IR)

[LC]LaChromUltra/[MS] NanoFrontierLD (日立ハイテクノロジーズ)

・電源

POTENTIOSTAT/GALVANOSTAT HABF501A (北斗電工)

3.2.3.3 電解リアクターの作製

3.2.3.3.1 バッチ式リアクターの作製

本章で用いたバッチ式リアクターは、第2章と同様の手順により作製した(2.2.3.3.1)。陽極には、グラファイト板電極(2×2 cm²)、陰極には白金板電極(2×2 cm²)を用いた。

3.2.3.3.2 フローマイクロリアクターの作製

本章で用いたフローマイクロリアクターは、第2章と同様の手順により作製した(2.2.3.3.2、Figure 2-4)。陽極には白金板またはグラファイト板を、陰極には白金板を用いた。

3.2.3.4 バッチ式リアクターを用いる電解合成

3.2.3.3.1 で述べた方法で作製したバッチ式リアクターを用いて、定電流電解を実施した。電解液には基質としてカテコール(50 mM)、支持電解質として Bu₄NPF₆ (100 mM) を 30.0 mL の HFIP に溶解させた電解液を用いた。電流密度は 10.0 mA cm⁻²、通電量は 2.0 F mol⁻¹ とし、室温下で反応を行った。

電解終了後、HFIP 溶媒を減圧留去し、中性シリカゲル(関東化学, 63-210 μm)のカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:THF)により残渣に含まれる支持電解質を除去した。その後、順相 HPLC により収率を測定した。

3.2.3.5 フローマイクロリアクターを用いる電解合成

3.2.3.3.2 で述べた方法で作製したフローマイクロリアクターを用いて、定電流電解を実施した。電解液には基質としてカテコール (50 mM) を用いた。

3.2.3.5.1 支持電解質として TfOH、Bu₄NOTf または Bu₄NPF₆ を用いる場合

支持電解質濃度は 50mM または 1M とし、アセトン、THF または HFIP を溶媒に用いた。室温下、種々の流速、電流密度で反応を行った。

電解終了後、リアクター流路を 20 mL の THF で洗浄し、この洗浄液も併せて回収した。回収溶液中の溶媒を減圧留去し、残渣を水で洗浄した。中性シリカゲル(関東化学, 63-210 μm)のカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:THF)により、残渣に含まれる支持電解質を除去した。その後、順相 HPLC により収率を測定した。

3.2.3.5.2 支持電解質として HClO₄ を用いる場合

市販の 80% HClO₄ をそのまま支持電解質および溶媒として用いた。室温下、種々の流速、電流密度で反応を行った。

電解終了後、大過剰のイオン交換水に電解液を少量ずつ滴下し、再沈殿した生成物を濾別、イオン交換水で洗浄後、減圧乾燥させた。

3.2.3.6 生成物の FT-IR 測定

3.2.3.5 の後、得られた生成物を KBr 錠剤法により成形し、FT-IR 測定により結合位置を評価した。

3.2.3.7 生成物の ESI-MS 測定

3.2.3.5 の後、得られた生成物をアセトニトリルまたは THF に溶解し、ESI-MS 測定により分子量を測定した(負イオンモード)。

質量較正物質 YOKUDELNA(日本電子)を用いて分子量を較正した。

3.3 実験結果および考察

3.3.1 DFT 計算に基づく反応機構の推定

pH<9.45 の溶液中でカテコール(H₂C)を一電子酸化すると、ラジカルカチオン SH₂ が生じる。SH₂ の pK_a 値はおおよそ-1 であるため、-1<pH<9.45 の酸性条件では迅速なプロトン脱離が進行し、セミキノン体 SH が生じる(Scheme 3-1)。

芳香環の酸化重合は一般にラジカル-ラジカルカップリングで進行するものと説明されるため、酸性条件下におけるカテコールの酸化重合では、SH₂ ないし SH 分子内のラジカルスピンの密度の大きな原子がカップリングの起点になると考えられる¹³⁾。

SH₂ および SH について、DFT 計算により各原子上のラジカルスピン密度を計算したところ、SH₂ においてはヒドロキシのイプソ位およびその対角線上の炭素原子上に大きなスピン密度が確認された(Figure 1)。前者はヒドロキシ基の脱離を伴わないことから、カップリングの起点にはなり得ないため¹³⁾、後者を起点として Scheme 3-2 のような三段階の C-C カップリングが進行し、HHTP が生成するものと考えられる。他方、SH においてはプロトンの脱離した酸素原子に大きなスピン密度が確認されるため、ここを起点に C-O カップリングが進行するものと考えられる。

以上の考察により、カテコールが所望の C-C カップリングを支配的に進行し、HHTP を選択的に得るには、電解液の pH を十分に小さくすることで、SH₂→SH + H⁺におけるプロトン脱離を伴うことなく、SH₂ を主要な反応中間体に用いる必要があることが示された。

同時に、従来の HHTP 合成法^{3),5),6),7)}において強酸性水溶液を溶媒に用いた場合、HHTP が高収率に得られる根拠もここに示された。

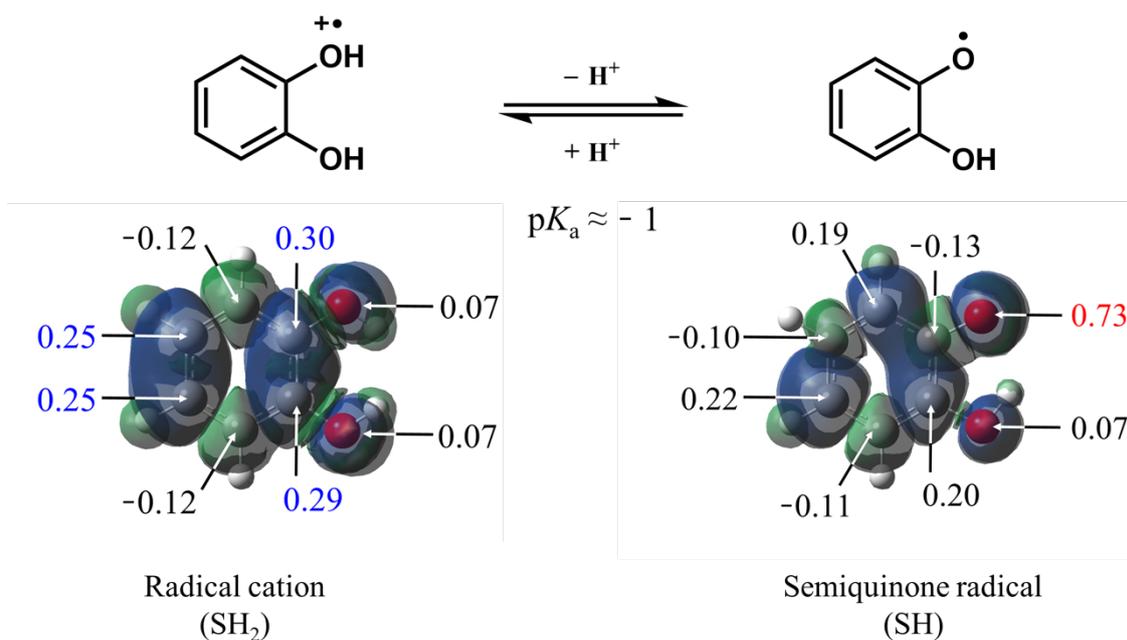
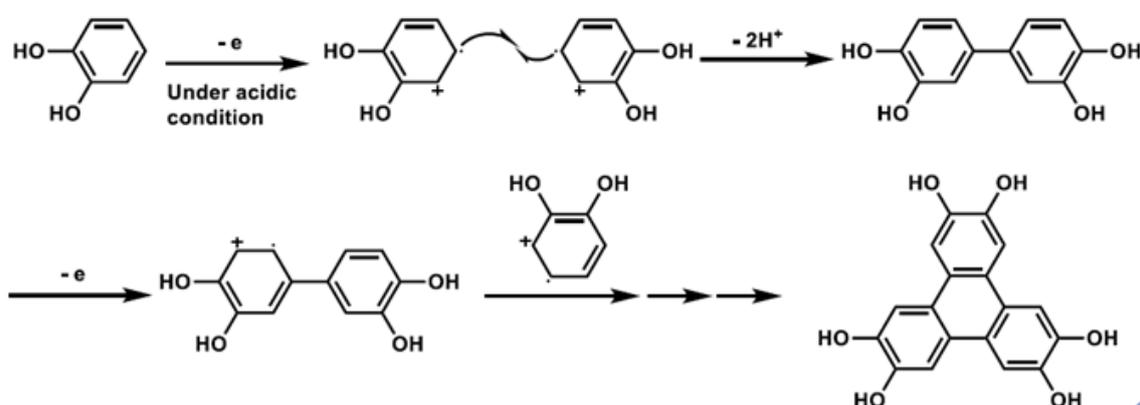


Figure 3-2. B3LYP / 6-31G calculated electron spin density of SH₂ and SH.



Scheme 3-2. Proposed mechanism of catechol trimerization to HHTP via radical-radical coupling of SH₂ under acidic condition.

3.3.2 反応器の検討

3.3.1 で考察したとおり、カテコールの陽極酸化重合において、位置選択的な C-C カップリングにより HHTP を合成するには、強酸性(pH < -1)雰囲気において SH₂ を主要な反応中間体に用いる必要があることが判明した。

そこで、80 重量%過塩素酸水溶液(pH ≒ -1.3)を用いて、フローマイクロリアクター中でカテコールを陽極酸化重合したところ、水に不溶な HHTP 生成物がリアクター内に析出し、回収困難となった(Figure 3-3 (A))。

次に、支持電解質として 0.1 M の TfOH を溶解した HFIP/H₂O = 30/70 vol./vol.電解液を用いて同様の反応を実施したところ、フローマイクロリアクター内の析出は軽減された(Figure 3-3 (B))。

さらに、この HFIP/H₂O 電解液を用いてバッチ式リアクター中で同様の反応を実施した。

得られた生成物を水で洗浄することで未反応のカテコールを除去し、残渣をメタノールに溶解して可溶成分と不溶成分を分離・定量したところ、フローマイクロリアクターを用いた電解において、より多くの可溶成分が回収された(Table 3-1)。

HHTP はメタノールに可溶であり、過剰酸化体や高分子量体はメタノール溶解性に劣ることを考慮すれば、フローマイクロリアクターの利用により HHTP の過剰酸化が抑制され、HHTP 収率が向上したものと考察される。

以上の結果から、特に HFIP/H₂O から成る電解液を用いてフローマイクロリアクター中で電解することで、HHTP の過剰酸化抑制型電解合成が可能になることが分かった。以降の検討は全てフローマイクロリアクターを用いて電解を実施した。

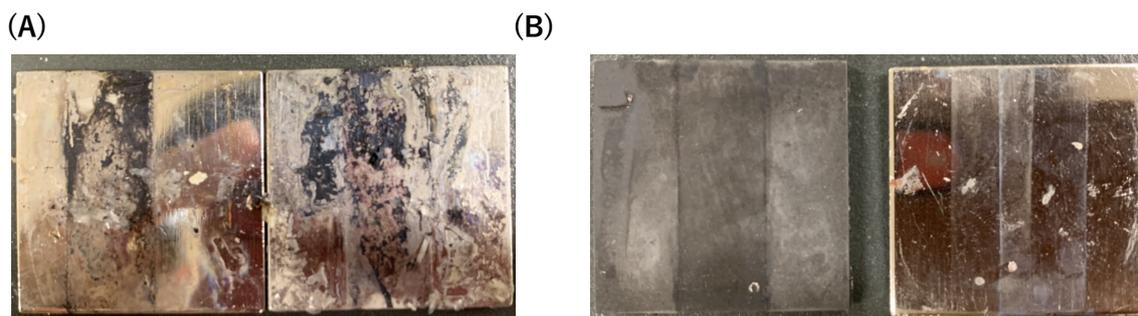


Figure 3-3. Photographic images of electrode surfaces after the electrolyses.

Catechol concentration, 50 mM; flow rate, 11.2 mL h⁻¹, current density, 10 mA cm⁻².

(A) 80 wt.% HClO₄ aq. soln.; Pt anode (left) and Pt cathode (right).

(B) 0.1 M TfOH-containing HFIP/H₂O = 30/70 vol./vol. soln.; Graphite anode (left) and Pt cathode (right).

Table 3-1. Yield of methanol-soluble and methanol-insoluble products obtained by electro-oxidative catechol polymerization using a batch-type reactor and a flow microreactor^a

Reactor	Yield of products ^b	
	Methanol-soluble	Methanol-insoluble
	(%)	(%)
Batch-type reactor	13	1
Flow microreactor	47	1

^aExperimental conditions: anode, graphite plate; cathode, Pt plate; current density, 10.0 mA cm⁻²; flow rate, 11.2 mL h⁻¹; solvent, HFIP/H₂O = 30/70 vol./vol.; substrate; 50 mM of catechol, supporting electrolyte, 100 mM of TfOH.

^bDetermined by HPLC.

3.3.3 溶媒の検討

3.3.3.1 HFIP/H₂O 混合溶媒系の検討

3.3.1 に示した通り、カテコールの陽極酸化重合により HHTP を選択的に得るには、pH < -1 相当の強酸性電解液を用いる必要がある。そこで、支持電解質として系中に $pK_a < -1$ の強酸を添加し、強酸性電解液の調製を試みた。

3.3.2 に言及した通り、HHTP 生成物は水に不溶であるため、特に生成物を可溶成分として系外排除するフローマイクロリアクターの利用において、強酸水溶液の利用は適当でない。

そこで、カテコール酸化反応への利用に適当な耐酸化性を有する共溶媒として 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(HFIP)を用い、HFIP/H₂O 混合溶媒系での電解を試みた。

なお、3.3.2 で用いた過塩素酸(HClO₄)は、高濃度水溶液と有機溶媒の接触に際して爆発性を帯びる場合が多々あることから、より安全な取り扱いが可能なトリフルオロメタンスルホン酸(TfOH, $pK_a \approx -14$)を支持電解質に用いた。

Table 3-2. Electro-oxidative trimerization of catechol to HHTP in HFIP/H₂O mixed solvents using a flow microreactor^a

Entry	Solvent		Supporting electrolyte	HHTP yield ^b (%)
	HFIP (vol. %)	H ₂ O (vol. %)		
1	10	90	1 M CF ₃ SO ₃ H	>0.9
2	30	70	1 M CF ₃ SO ₃ H	>1.3
3	50	50	1 M CF ₃ SO ₃ H	>1.8
4	100	0	1 M CF ₃ SO ₃ H / 0.1 M CF ₃ SO ₃ NBu ₄	4.9

^aExperimental conditions: anode, Graphite plate; cathode, Pt plate; current density, 10.0 mA cm⁻²; flow rate, 11.2 mL h⁻¹; electricity, 2.0 F mol⁻¹; substrate; 50 mM of catechol.

^bDetermined by HPLC.

Table 3-2 に、種々の HFIP/H₂O 混合溶媒を用いた電解の結果を示す。

Entry1-3 では支持電解質に 1 M TfOH を用いたが、Entry4 において同一条件の電解を行う場合、誘電率の小さな HFIP 溶媒中で TfOH が十分に解離しないためか、浴電圧が著しく増大した。そこで、Entry4 において別途 TfOH のテトラブチルアンモニウム塩(TfONBu₄) を添加することにより、浴電圧を低減した。

Entry 1-4 について、HFIP/H₂O 混合溶媒における HFIP の割合が増大するにつれ、HHTTP の収率が増大した。これは陽極発生したカテコールのラジカルカチオン(SH₂)が、誘電率の小さな HFIP 溶媒中でプロトン解離しないことから、SH₂ 同士の C-C カップリングが優先的に進行し、所望の反応経路で HHTTP が生成したためだと考えられる。

そこで、Entry 1-3 の生成物について FT-IR 測定を行い、結合形成における C-C, C-O カップリングの割合を比較したところ、1540-1660 cm⁻¹ の波数領域において、HFIP 割合増加に伴うピーク分裂の低減が認められた(Figure 3-4 (B))。

3.3.1 の議論に基づけば、SH₂ を中間体とするカップリングは C-C 結合を、SH を中間体とするカップリングは C-O 結合を形成すると考えられる。これらの結合を含む HHTTP および C-O 結合体の振動数計算を行い、IR スペクトルを予測したところ、HHTTP の該当波数領域では 1 本のピークが観測されるのに対し、C-O 結合体ではピークが分裂することが分かった(Figure 3-4 (A))。

以上の結果により、Table 3-2 および Figure 3-3(B)は、溶媒中 HFIP 割合の増加に伴い、SH₂ のカップリングに基づく C-C 結合形成が優先的に進行したことを示唆するものであると言える。

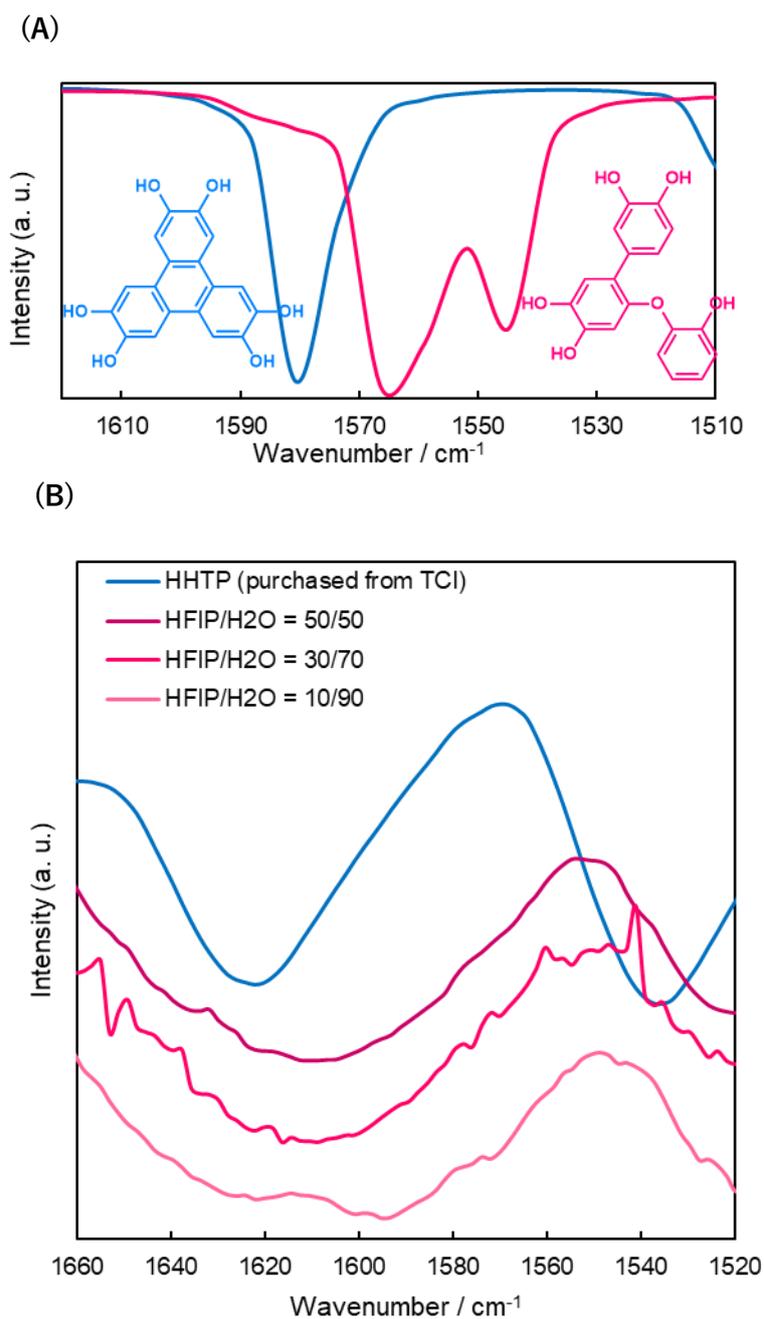


Figure 3-4. (A) B3LYP/6-31(G) calculated FT-IR spectra of catechol-trimerized isomers. (B) FT-IR spectra of catechol-polymerized products synthesized under various solvent compositions.

この仮説をさらに検証するために、種々の HFIP/H₂O 混合比における溶媒誘電率を計算し、1M TfOH 溶液の pH、および溶液内の SH₂ の pK_a を算出した (Figure 3-5、計算過程は図下に詳述) (pH とは、本来は酸性水溶液において定義される値であるが、この議論においては溶液組成に関係なく解離プロトン濃度の指標として取り扱う)。この計算によれば、HFIP/H₂O 混合溶媒における HFIP の体積混合比が 10% を超過する場合、SH₂ の pK_a は電解液の pH を下回り、この傾向は HFIP の割合増加に伴い顕著になる。したがって、Table 3-2 Entry 1-3 における HHTP 収率の増大は、先述の仮説に支持されることが分かった。

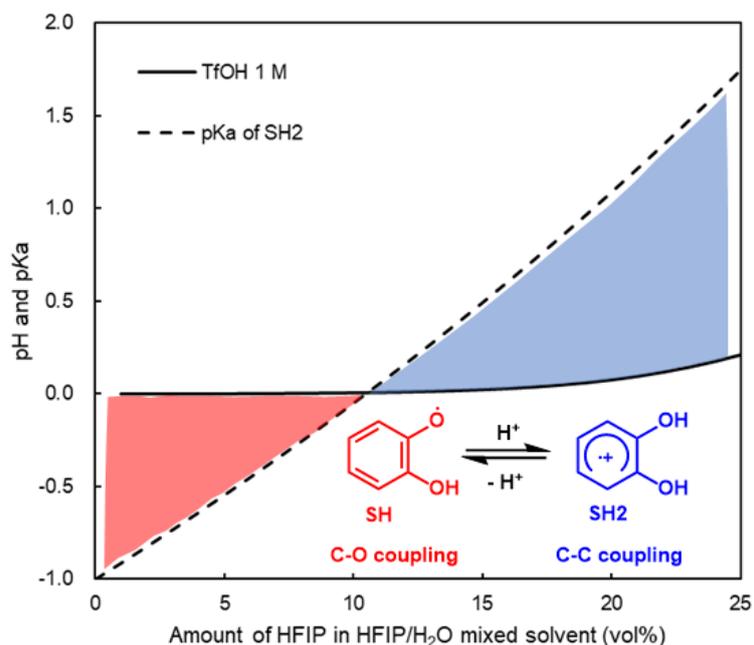


Figure 3-5. Changes in acid dissociation equilibrium of catechol radical intermediate (SH₂) in various HFIP/H₂O solvents (calculated as described below).

Figure 3-5 の作成にあたり実施した計算を以下に詳述する。

$$\text{HFIP}/\text{H}_2\text{O} = x/100 - x \text{ vol/vol}$$

の組成比を有する HFIP/H₂O 混合溶媒中の酸解離を議論する。

いま、混合溶媒の比誘電率が、純溶媒誘電率の単純加重平均に一致するものと仮定すれば、

$$\epsilon_r(\text{HFIP}/\text{H}_2\text{O}) \approx \frac{\epsilon_r(\text{H}_2\text{O}) \times \frac{100-x}{d(\text{H}_2\text{O})} + \epsilon_r(\text{HFIP}) \times \frac{x}{d(\text{HFIP})}}{\frac{100-x}{d(\text{H}_2\text{O})} + \frac{x}{d(\text{HFIP})}} = \frac{78.5 \times \frac{100-x}{0.998} + 16.7 \times \frac{x}{1.52}}{\frac{100-x}{0.998} + 16.7 \times \frac{x}{1.52}}$$

が求まる。

なお、このような加重平均に基づく近似は、溶媒組成と比誘電率が一次の比例関係を有する場合に成立するが、例えば Figure 3-6 に示すジオキサン/H₂O 系には十分な精度をもって適用できると考えられる。

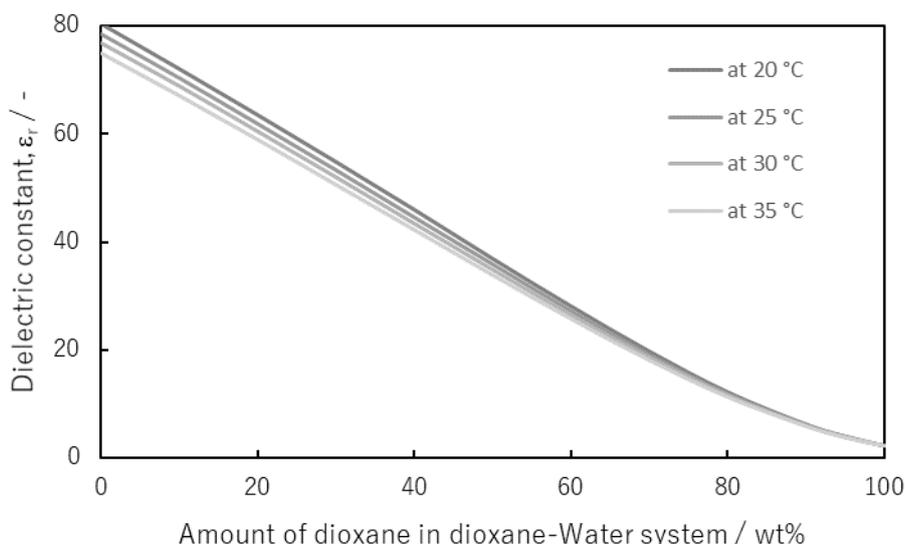


Figure 3-5. Dielectric constant for the dioxane-water system¹⁴⁾

次に、比誘電率(ϵ_r)と酸解離定数($\text{p}K_a$)の関係を述べる。

$\text{p}K_a$ は「 $\text{HA} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{A}^-$ 」の酸解離平衡を反映する数値である。酸解離のギブズエネルギー変化が ΔG ならば、平衡はボルツマン分布に則り、

$$\text{p}K_a = -\log \text{H}^+ = -\log \left(e^{-\Delta G/kT} \right) = \frac{-\Delta G/kT}{2.30} = \frac{-\Delta G / (1.38 \times 10^{-23} \times 298)}{2.30} = \frac{-\Delta G}{9.46 \times 10^{-21}}$$

となる。

文献には数多くの酸に対して、 $\text{p}K_a$ の測定値ないし予測値が記載されているが、これらは特に明記されない場合、水中の酸解離平衡に基づく値である。そして、酸の $\text{p}K_a$ は溶媒に応じて変動する値である。これは酸解離平衡に伴うギブズエネルギー変化 ΔG が、以下のパラメータにより変動するためである。

- (a) 溶媒分子のプロトン受容能
- (b) 溶媒の比誘電率

(a)について、酸の解離現象とは酸分子のみを切り取って扱う平衡「 $\text{HA} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{A}^-$ 」として扱われるべきものではなく、プロトンが溶媒分子に受容される平衡「 $\text{HA} + \text{S} \rightleftharpoons \text{SH}^+ + \text{A}^-$ 」とみなすべきである。プロトン受容能の大きな、即ちアクセプター数の大きな溶媒を用いる場合、酸の解離が促進されることが知られている¹⁵⁾。

(b)について、比誘電率の大きな溶媒は、酸などのイオン性分子を溶解したときに大きな分極を生じてこれを安定化し、またイオン間の相互作用を弱めて電離を促進する。

ここでは HFIP/H₂O 混合比を変化させて酸解離を議論するため、溶媒固有のパラメータであるアクセプター数(a)よりも寧ろ、混合比との対応関係が明確な比誘電率(b)に注目する。

溶媒比誘電率の変化に応じて、 ΔG は以下のように変化する¹⁶⁾。

$$\begin{aligned} \Delta(\Delta G) &= \frac{e^2}{r} \frac{1}{\epsilon_0} \left\{ \frac{1}{\epsilon_r(\text{HFIP}/\text{H}_2\text{O})} - \frac{1}{\epsilon_r(\text{H}_2\text{O})} \right\} \\ &\approx \frac{(1.60 \times 10^{-19})^2}{2 \times 10^{-10}} \times \frac{1}{8.85 \times 10^{-12}} \\ &\quad \times \left\{ \left(\frac{78.5 \times \frac{100-x}{0.998} + 16.7 \times \frac{x}{1.52}}{\frac{100-x}{0.998} + 16.7 \times \frac{x}{1.52}} \right)^{-1} - \frac{1}{78.5} \right\} \\ &= 1.45 \times 10^{-17} \times \left(\frac{\frac{100-x}{0.998} + 16.7 \times \frac{x}{1.52}}{78.5 \times \frac{100-x}{0.998} + 16.7 \times \frac{x}{1.52}} - \frac{1}{78.5} \right) \end{aligned}$$

よって、これに伴う $\text{p}K_a$ の変化は

$$\begin{aligned} \text{p}K_a(\text{in HFIP}/\text{H}_2\text{O}) - \text{p}K_a(\text{in H}_2\text{O}) &= \frac{-\Delta(\Delta G)}{9.46 \times 10^{-21}} \\ &= 1.22 \times 10^3 \times \left(\frac{\frac{100-x}{0.998} + 16.7 \times \frac{x}{1.52}}{78.5 \times \frac{100-x}{0.998} + 16.7 \times \frac{x}{1.52}} - \frac{1}{78.5} \right) \end{aligned}$$

以上の計算により、各溶媒組成における酸の $\text{p}K_a$ が導出される。これを用いて溶液中の pH を算出したものが Figure 3-5 である。

3.3.3.2 単一溶媒系の検討

3.3.3.1において、HFIP/H₂O 混合溶媒中の HFIP の割合が増大するにつれ、HHTP 収率が増大することが明らかになった。次に、HFIP 単一溶媒系における電解を検討し、その他の単一溶媒として、HHTP の良溶媒である THF、アセトンも併せて検討した(Table 3-3)。興味深いことに、THF、アセトンを用いた場合は HHTP が全く得られなかった。原因は明らかでないが、酸素原子上に非共有電子対を有する THF、アセトンが強酸性の SH₂ ラジカルカチオンに対してブレンステッド塩基として作用し、SH₂ からのプロトン解離が促進された結果、副反応である SH ラジカルの C-O カップリングが支配的に進行した可能性が指摘される。Table 3-2, 3-3 の結果に基づき、以降の検討では HFIP 単一溶媒系を採用した。

Table 3-3. Electro-oxidative trimerization of catechol to HHTP using various solvents using a flow microreactor^a

Entry	Solvent	HHTP yield ^b
		(%)
1	HFIP	5.5
2	THF	N.R.
3	Acetone	N.R.

^aExperimental conditions: anode, Graphite plate; cathode, Pt plate; current density, 10.0 mA cm⁻²; flow rate, 11.2 mL h⁻¹; electricity, 2.0 F mol⁻¹; substrate; 50 mM of catechol; supporting electrolyte, 100 mM of CF₃SO₃NBu₄.

^bDetermined by HPLC.

3.3.4 陽極材料の検討

次に、陽極材料を検討した(Table 3-4)。Pt 陽極よりもグラファイト陽極を用いる場合において、より大きな HHTP 収率が得られた。

Table 3-4. Electro-oxidative trimerization of catechol to HHTP using various anode materials using a flow microreactor^a

Entry	Anode material	HHTP yield ^b
		(%)
1	Graphite	4.9
2	Pt	0.2

^aExperimental conditions: Cathode, Pt plate; current density, 10.0 mA cm⁻²; flow rate, 11.2 mL h⁻¹; electricity, 2.0 F mol⁻¹; substrate; 50 mM of catechol; supporting electrolyte, 100 mM of CF₃SO₃NBu₄; solvent, HFIP.

^bDetermined by HPLC.

3.3.5 支持電解質の検討

最後に、支持電解質を検討した (Table 3-5)。PF₆NBu₄ を用いた場合に収率が增大したが、これはルイス塩基性の小さな PF₆⁻ アニオンを採用することで、SH₂ ラジカルカチオンが相対的に不安定化され、C-C 結合形成が円滑化したためであると考察される。

Table 3-5. Electro-oxidative trimerization of catechol to HHTP using various supporting electrolytes using a flow microreactor^a

Entry	Supporting electrolyte	HHTP yield ^b
		(%)
1	0.1 M CF ₃ SO ₃ NBu ₄	5.5
2	0.1 M PF ₆ NBu ₄	18.6

^aExperimental conditions: Anode, Graphite plate; cathode, Pt plate; current density, 10.0 mA cm⁻²; flow rate, 11.2 mL h⁻¹; electricity, 2.0 F mol⁻¹; substrate; 50 mM of catechol; solvent, HFIP.

^bDetermined by HPLC.

3.4 結論

第3章では、フローマイクロリアクターを用いる HHTP の電解合成を目的とし、適切な反応試剤、反応条件の検討を行った。

HHTP を合成するにあたり、過剰酸化の抑制および結合位置制御の2点が課題として挙がる。

前者については、反応器にフローマイクロリアクターを用いることで、生成物が迅速に系外排除され、メタノールに可溶性低分子量生成物をより多く回収することに成功した。

後者については、HFIP 溶媒を用いることで、支配的な C-C カップリングの進行に基づく HHTP の効率的合成を期待して種々検討を行ったところ、最大収率 18.6%を達成した。収率に改善の余地はあるものの、HHTP 合成における HFIP の特性、ならびに溶媒誘電率と反応機構の関連に関する理論的考察など、数多くの興味深い結果が得られた。

3.5 参考文献

- 1) Nishikawa, H. Negoro, M.; Kawata, K.; Okazaki, M. *有機合成化学協会誌* **2002**, *60*(12), 46-56.
- 2) Schopohl, M. C.; Siering, C.; Kataeva, O.; Waldvogel, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2620-2623.
- 3) Waldvogel, S. R.; Fröhlich, R.; Schalley, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2472-2475.
- 4) Naarmann, H.; Hanack, M.; Mattmer, R. *Synthesis* **1994**, *5*, 477-478.
- 5) Zelcer, A.; Donnio, B.; Bourgogne, C.; Cukiernik, F. D. *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 1992-2006.
- 6) JP, 2014-31352, A
- 7) JP, 09-301906, A(1997)
- 8) JP, 09-118642, A(1997)
- 9) JP, 2005-104870, A
- 10) JP, 2005-225812, A
- 11) WO2005/037754
- 12) JP, 2008-115117, A
- 13) WO2009/020166
- 14) Morimoto, K.; Dohi, T.; Kita, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1659-1662.
- 15) Lin, Q.; Li, Q.; Batchelor-McAuley, C.; Compton, R. G. *J Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 1489-1495.
- 16) Holten-Andersen, N.; Harrington, M. J.; Birkedal, H.; Lee, B. P.; Messersmith, P. B.; Lee, K. Y. C.; Waite, J. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. S.* **2011**, *108*, 2651.
- 17) Wilker, J. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 276.
- 18) Barrett, D. G.; Fullenkamp, D. E.; He, L. H.; Holten-Andersen, N.; Lee, K. Y. C.; Messersmith, P. B. *Adv. Funct. Mater.* **2013**, *23*, 1111.
- 19) Heinze, J. *Electrochemistry of Conducting Polymers*. In *Organic Electrochemistry*, 4th Edit; Lund, H.; Hammerich, O., Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, 2001; pp1311-1318 and references therein.
- 20) Critchfield, F. E.; Gibson, Jr, J. A.; Hall, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1991-1992.
- 21) 横山晴彦 平成 20 年度 教育研究費 研究成果報告書
- 22) 藤代亮一, 和田悟朗, 玉虫怜太 「溶液の性質 II」 東京化学同人, p.146 (1968)

第4章 レドックスフローセルを用いる カルバメートの電解メトキシ化反応の生産性向上の検討

4.1 諸言

4.1.1 フローリアクターを用いる有機電解合成の反応条件最適化

1.2.2.5 に述べた通り、有機合成反応の反応条件には溶液組成や温度、反応時間といった複数の条件パラメータが存在し、それらが反応収率や生産速度に大きく影響する。

特に有機電解合成においては、上記に加え電極材料や電流、電位、通電量といった固有のパラメータが存在する。有機電解合成の反応収率や生産速度を向上するためには、実験によりそれらの条件パラメータをスクリーニングしつつ、得られた実験結果に基づき反応条件を最適化する必要がある。

ここで、内容積の小さなフローリアクターを反応器に使用し、小スケール・短時間の有機電解合成を実施することで、スクリーニング実験を迅速化することができる¹⁾。

加えて、1.2.2 に述べた通り、フローリアクターは設置面積あたりの反応収量を大きく確保できるほか、溶液体積あたりの電極の比表面積を広く確保できる特長により、大スケールや工業スケールの有機電解合成において頻繁に使用されている²⁻³⁾。また、工業スケールの電解においては特に高い反応収率が要求されるため⁴⁾、フローリアクターで高い反応収率を達成することは重要な課題であると言える。

以上を要するに、フローリアクターを有機電解合成の条件最適化に使用する場合は、スクリーニング実験に要する時間を短縮するとともに、最適な反応条件において高い反応収率を達成できることが望ましい。

4.1 では、フローリアクターを用いる反応条件スクリーニングの迅速化、および反応の高収率化について述べるほか、本章で筆者が新たに提案する反応条件最適化の手法について、過去の先行研究との相違点を議論する。

4.1.2 フローリアクターを用いる反応条件スクリーニングの迅速化

1.2.2.5 および 4.1.1.では、フローリアクターを用いる反応条件スクリーニングについて概略的に説明した。ここでは先行研究を引用しつつさらに詳しく説明する。

フローリアクターの内部に流通される電解液の流速や組成が一定であり、かつ反応中に電流や電位などのパラメータを変化させない場合、リアクター内部は理想的に定常状態とみなすことができる。定常状態において、反応は常に一定の速度で進行することから、全反応時間においてリアクターから排出される電解液の組成は変化しない。反応後の電解液を少量採取することで、採取時間内における所望反応の収率を評価することができるが、上記の原理により、それは全反応時間における収率と一致する。すなわち、電解液の全量ではなく、その少量のみを電解反応に供することにより、より短時間で反応収率を評価することが可能となる。

このような原理のもと、フローリアクターを使用して短時間の電解反応を実施し、反応条件を迅速にスクリーニングした先行研究を2件紹介する。

跡部、淵上、Waldvogel らは、平板状の陽極/陰極を並行に対峙させ、電極間に設けた幅 20 μm の極めて狭い間隙に電解液を流通させるフローリアクター(フローマイクロリアクター)を作製した。この時、電極反応場となる流路の内部溶液は 7 μL と極めて小さいため、少量の電解液をガスクロマトグラフィー測定することで、反応収率を迅速に評価することが可能となった¹⁾。

Jensen らは、類似の構造を有するフローマイクロリアクターを用いて有機電解合成を実施するとともに、リアクターの出口を LC/MS 装置に接続することで、反応生成物の収率および分子量を迅速に評価した⁵⁾。

以上のように、フローリアクターを用いることで、有機電解合成の反応条件スクリーニングを迅速化することが可能になる。

なお、上述の先行研究では、反応後の電解液をそのまま連続的に回収している。このようなフローリアクターの使用方法を、本論文ではワンパス方式と呼称する。ワンパス方式については、続く 4.1.3 および 4.1.4 で詳しく解説する。

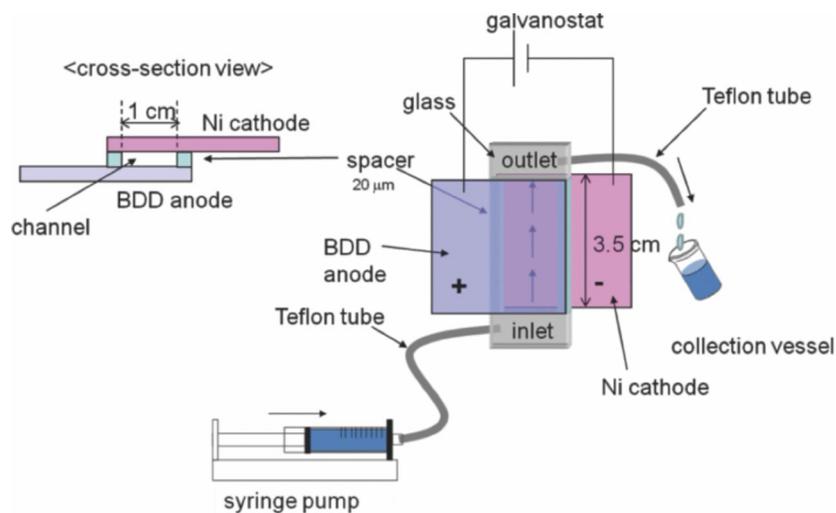


Figure 4-1. 跡部、淵上、Waldvogelらによるフローマイクロリアクターを用いた有機電解合成の反応条件スクリーニング¹⁾

Reprinted from ref. 1 with permission from the Electrochemical Society.

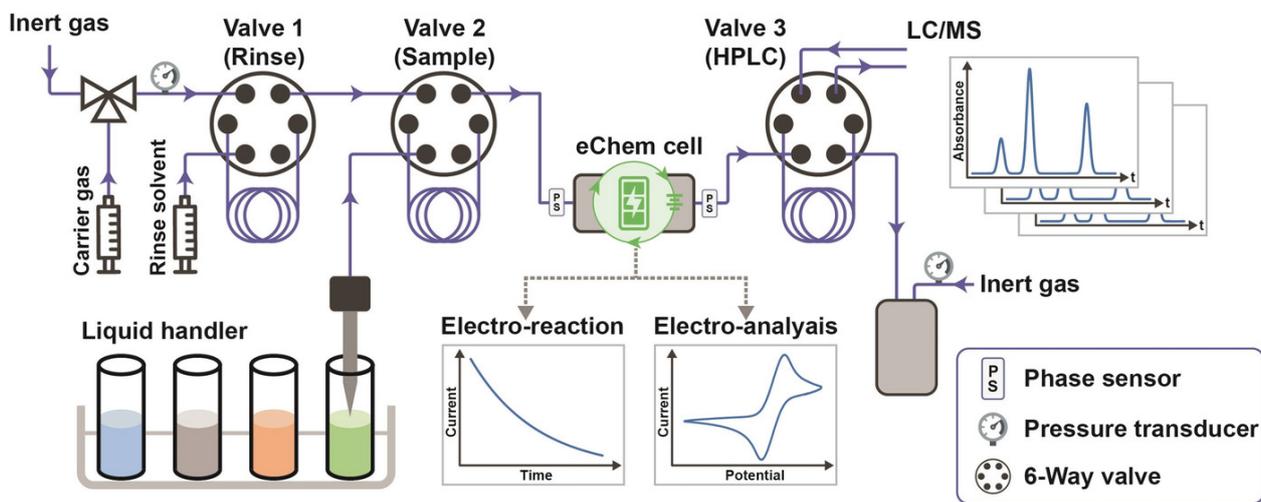


Figure 4-2. Jensenらによるフローマイクロリアクターを用いた有機電解合成の反応条件スクリーニング⁵⁾

Reprinted from ref. 5 with permission from Wiley-VCH.

4.1.3 フローリアクターの使用法におけるワンパス方式およびサイクル方式

有機電解合成におけるフローリアクターの使用法は、電解液の流通方式に応じて 2 通りに分類される。

一つ目の使用法は、リアクターから排出された反応後の電解液をそのまま連続的に回収する方法であり、本論文ではこれを「ワンパス方式」と呼称する。

もう一つの使用法は、排出された電解液を繰り返しリアクター内に導入する方法であり、これを「サイクル方式」と呼称する。

前者のワンパス方式は、リアクター内で発生した目的生成物を連続的に系外排除できることから、1.2.2.4 で述べた過剰な酸化/還元を抑制に有用である。本論文の第 2 章および第 3 章では、このような特長に着目し、ワンパス方式のフローマイクロリアクターを用いて π 共役型オリゴマーの有機電解合成を実施した。

後者のサイクル方式は、電解液を繰り返しリアクター内に導入する使用方法である。ワンパス方式において、基質の大半が所望の酸化/還元を被らないまま排出されてしまう場合に、これを繰り返しリアクター内に導入することで反応収率を段階的に向上することが可能になる。

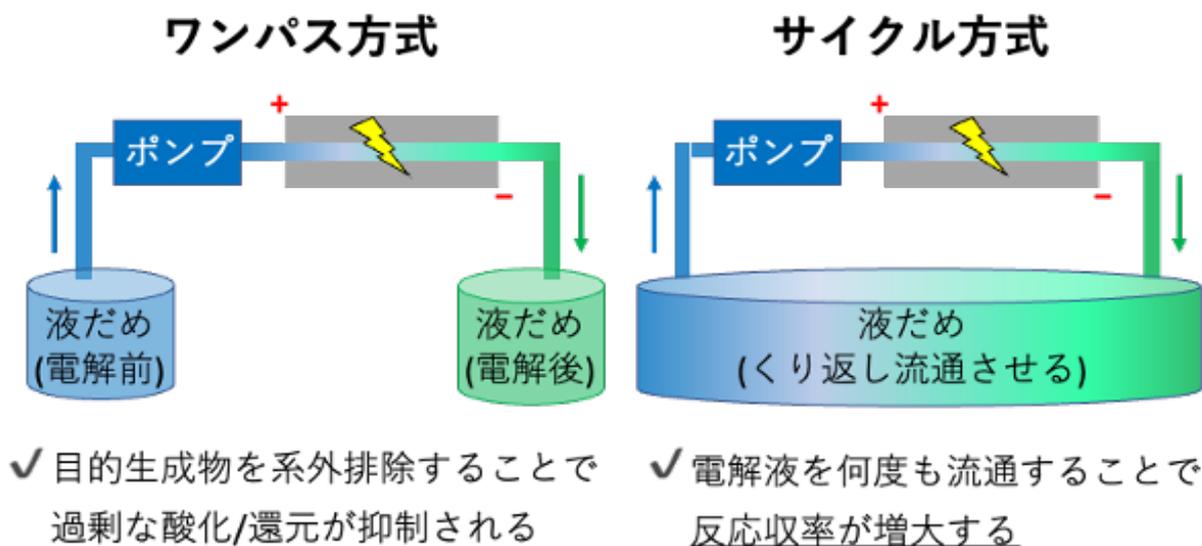


Figure 4-3. フローリアクターの使用法におけるワンパス方式およびサイクル方式

4.1.4 ワンパス方式でフローリアクターを使用する場合の収率向上と反応条件最適化

有機電解合成は電極/溶液界面で進行する電子移動により駆動することから、反応は原則としてフローリアクターの内部でのみ進行する。ワンパス方式でフローリアクターを使用する場合は、リアクター内部における電解液の滞留時間内に所望反応を完了する必要があ

る。それゆえ、電極/溶液界面への物質移動を促進し、電解液内に溶存する基質分子のほぼ全量が所望の電子移動反応を被るよう工夫を施す必要がある。

第一の工夫は、反応流路の延長である。反応流路を延長することで電解液の滞留時間が増大し、電極/溶液界面への物質移動が促進される。先行研究の例として、Brownらはリアクター内に渦巻き状の流路を設けることで、リアクターの設置面積に対する流路の長さを最大化し、ワンパス方式で高い反応収率を達成している⁶⁻¹²⁾。

第二の工夫は、反応流路の微細化である。反応流路を微細化することで、バルク溶液から電極/溶液界面へ至る距離が短縮され、物質移動が促進される。先行研究の例として、永木らはフェルト状のカーボン電極を充填したフローリアクターを使用し、電解液をフェルトの微細構造に浸透させることで、高い反応収率を達成している¹³⁾。

以上のように、ワンパス方式でフローリアクターを使用する場合には、電極/溶液界面への物質移動が促進されるようリアクターを設計することで、電解液の滞留時間あたりの収率を向上することが可能である。

リアクターの構造に加え、反応条件パラメータの最適化も重要である。フローリアクターを使用する有機電解合成において、パラメータの種類は多岐にわたる。しかしながら、特に支持電解質や電極材料といった反応試剤に関するパラメータは、ボルタンメトリー測定やバッチ式リアクターを用いた電解実験によって事前にスクリーニングされる場合が多い。よって、ここではフローリアクターの使用によりスクリーニングされる代表的なパラメータとして、反応基質の濃度 c [mmol L⁻¹]、流速 V_f [mL h⁻¹]、電流 i [mA] のみについて扱う (Figure 4-6)。

通電量が 2 F mol⁻¹ (電極表面で反応基質の 2 等量の電子が移動する) の定電流電解を実施する場合において、電流 i は以下のように計算される。

$$i \text{ [mA]} = 2 \times c \text{ [mmol L}^{-1}\text{]} \times V_f \text{ [mL h}^{-1}\text{]} \times 10^{-3} \text{ [L mL}^{-1}\text{]} \times \frac{1}{3600} \text{ [h s}^{-1}\text{]} \times 96485 \text{ [C mol}^{-1}\text{]} \\ = 0.053603 \times c \times V_f$$

また、ワンパス方式において反応基質の濃度 c を定数とみなすことができるため、 i は V_f によって一義的に決定される。すなわち、ワンパス方式におけるパラメータを c 、 V_f 、 i の 3 つに限定して単純化する場合、ワンパス方式の反応条件最適化とは、反応収率が最大化される V_f を探索するプロセスとして定義される (Figure 4-6)。

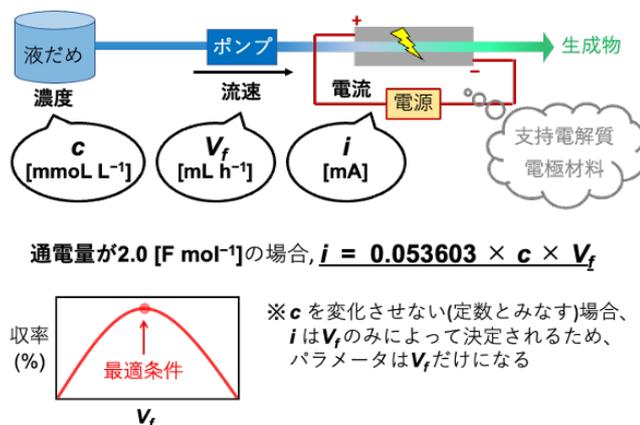


Figure 4-6. ワンパス方式でフローリアクターを使用する場合の反応条件パラメータおよび反応条件最適化

4.1.5 サイクル方式でフローリアクターを使用する場合の収率向上と反応条件最適化

サイクル方式は、排出された電解液を繰り返しリアクター内に流通する手法である。特に、先述のワンパス方式において、所望の酸化/還元を被らない未反応の基質がリアクターから排出される場合、これらを繰り返しリアクター内にサイクルさせることで、段階的な反応収率の向上が期待される。

サイクル方式を適用する場合においても、4.1.3 に紹介したような、長く微細な反応流路を有するフローリアクターは頻用されている。ただし、サイクル方式では必ずしも 1 サイクル(ワンパス)ごとに高い反応収率を達成する必要がないことから、より簡便な設計のフローリアクターも使用される。

例えば、Baran らは平板電極を 2 mm 間隔で対峙させ、その間隙に電解液を流通する設計のフローリアクターを使用している¹⁴⁾。その他の先行研究についても、平板電極を対峙させた同様のリアクター設計が多数確認される¹⁵⁻²⁰⁾。

1 サイクル(ワンパス)あたりの通電量が 2 F mol^{-1} (電極表面で反応基質の 2 等量の電子が移動する)の定電流電解を実施する場合、電流 i は 4.1.3 と同様の式で決定される。

$$i [\text{mA}] = 2 \times c [\text{mmol L}^{-1}] \times V_f [\text{mL h}^{-1}] \times 10^{-3} [\text{L mL}^{-1}] \times \frac{1}{3600} [\text{h s}^{-1}] \times 96485 [\text{C mol}^{-1}] \\ = 0.053603 \times c \times V_f$$

ワンパス方式では反応基質の濃度 c を定数とみなせるのに対し、サイクル方式では濃度 c が反応の進行とともに減少することから、これを定数とみなすことができない。したがって、流速 V_f の最適値も c の時間変化に応じて変化する。

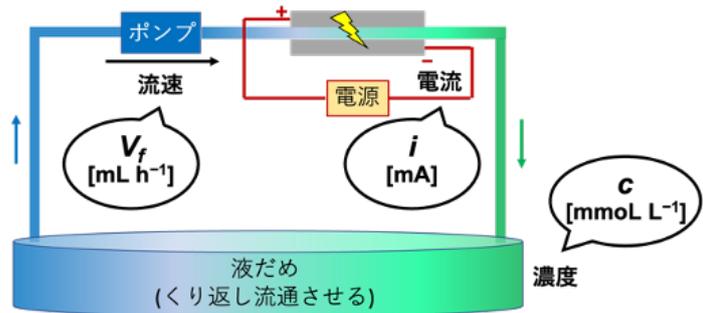
また、先述の通り、サイクル方式では電解液を繰り返しリアクター内に流通することで段階的な反応収率の向上が期待される。したがって、反応条件の最適化において、必ずしも 1 サイクル(ワンパス)あたりの反応収率を最大化する必要はなく、むしろ目的生成物の生産速度 p [mmol h^{-1}] を最大化することで、反応の所要時間を短縮することが望まれる。

生産速度 p は以下の式で計算される。

$$p [\text{mmol h}^{-1}] = 1 \text{ サイクルあたりの収率}(\%) \times \frac{1}{100} \times c [\text{mmol L}^{-1}] \times 10^{-3} [\text{L mL}^{-1}] \\ \times V_f [\text{mL h}^{-1}]$$

上記の式に基づいて計算すると、例えば 1 サイクルあたりの収率が 60%、 c が 100 mmol L^{-1} 、流速が 10 mL h^{-1} の時、生産速度 p は $0.60 [\text{mmol h}^{-1}]$ である。同様に c が 100 mmol L^{-1} の条件において、1 サイクルあたりの収率が 20% と低く、流速が 100 mL h^{-1} と速い場合には、生産速度 p は $2.00 [\text{mmol h}^{-1}]$ である。このように、サイクル方式でフローリアクターを使用する場合、生産速度 p の大小関係は、1 サイクルあたりの収率の大小関係と必ずしも一致しない。これらの実験条件における反応収率の時間変化を概算すると、生産速度 p の大きな後者の条件において、短時間により大きな反応収率が得られる。

以上の考察により、サイクル方式でフローリアクターを使用する場合、反応条件の最適化において、必ずしも 1 サイクル(ワンパス)あたりの反応収率を最大化する必要はなく、むしろ目的生成物の生産速度 p [mmol h^{-1}] を最大化することで、反応の所要時間を短縮する必要があることが明らかとなった。すなわち、サイクル方式におけるパラメータを c 、 V_f 、 i の 3 つに限定して単純化する場合、サイクル方式の反応条件最適化とは、目的生成物の生産速度 p が最大化される V_f を探索するプロセスとして定義され、濃度 c の経時的な減少に伴い V_f の最適値も変化する (Figure 4-9)。



サイクル1回の通電量が2.0 [F mol⁻¹]の場合, $i = 0.05360 \times c \times V_f$

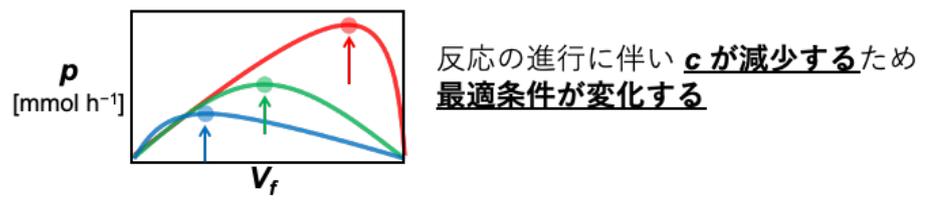


Figure 4-8. サイクル方式でフローリアクターを使用する場合の反応条件パラメータおよび反応条件最適化

生産速度 p [mmol h⁻¹] = サイクル1回の収率 $\times c \times V_f$

例:
 $p = 60\% \times 0.10 \text{ M} \times 10 \text{ mL h}^{-1} = 0.60$
 $p = 20\% \times 0.10 \text{ M} \times 100 \text{ mL h}^{-1} = 2.00$

生産速度 p が大きな条件では
短時間でより大きな収率に到達する

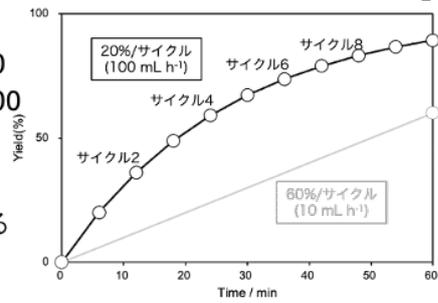


Figure 4-9. 生産速度 p の定義および反応所要時間との関係

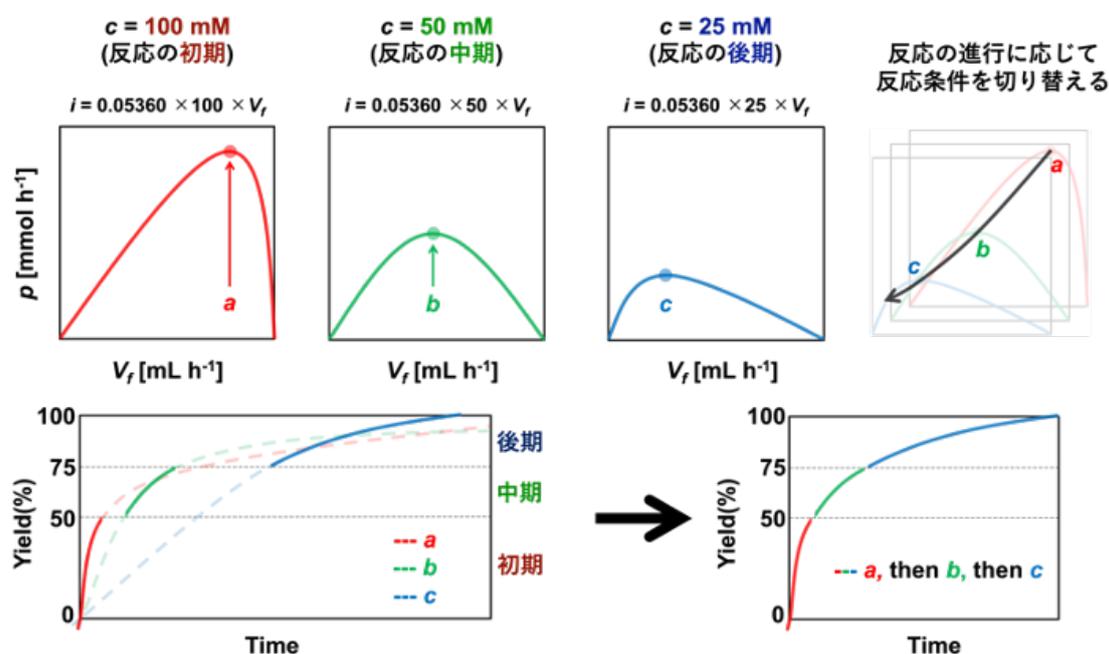
4.1.6 条件切り替え型のサイクル式有機電解合成の提案

4.1.4 に述べた通り、サイクル方式の反応条件最適化とは、目的生成物の生産速度 p が最大化される V_f を探索するプロセスとして定義され、濃度 c の経時的な減少に伴い V_f の最適値も変化する。したがって、反応中の濃度 c をモニタリングし、 V_f の値をその濃度における最適値へと適宜切り替えてゆくことで、全反応時間にわたり生産速度 p を最大化し、より短い反応時間で大きな反応収率を達成することが期待される。

しかしながら、このような条件切り替えを取り入れたサイクル式有機電解合成に関する先行研究は存在せず、従来の研究では全反応時間を通じて一定の反応条件が適用されていた。

このような背景を踏まえ、第 4 章では、上述の条件切り替えを伴うサイクル式有機電解合成の提案と実証を行う。また、フローリアクターが有する反応条件の迅速なスクリーニング能力を活かし、条件最適化に必要な実験時間の短縮をも試みる。

4.1.1 で指摘した通り、フローリアクターは有機電解合成の大スケール化や工業化に適した反応器である。条件切り替えという新たな手法に基づき最適な反応条件を迅速に特定することで、様々な大スケール反応に適用可能な条件最適化の手法を提案し、その有効性を検証する。



反応の初期・中期・後期に応じた V_f と i の最適条件を特定し
それらを反映した条件切り替え型のサイクル式電解を実施する

Figure 4-10. 条件切り替え型のサイクル方式に基づく生産速度最大化の概念図

4.2 実験

4.2.1 フローリアクター

ワンパス方式およびサイクル方式の有機電解合成を実施する際は、EC フロンティア社のレドックスフローセルを使用した。レドックスフローセルの陽極室と陰極室を隔てる隔膜は、Celgard 社のリチウムイオン電池用セパレーター Celgard® と Millipore 社の OMNIPORE™ メンブレンフィルター(孔径 1.0 μm)を組み合わせて使用した。Celgard®の両面を1枚ずつのメンブレンフィルターで挟み込み、これをカーボンフェルト製の陽極と陰極の間に挿入した。カーボンフェルト電極は、陽陰極ともにレドックスフローセルの付属品(縦 5 cm × 横 1 cm × 厚み 3 mm)を使用した。

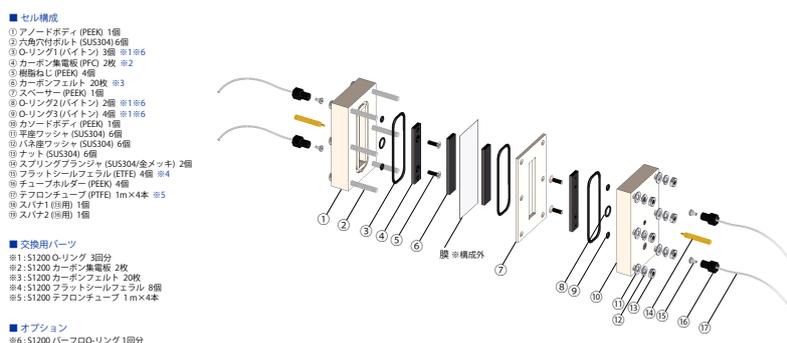


Figure 4-11. EC Frontier 社製のレドックスフローセル²¹⁾

Reprinted from ref. 21 with permission from EC Frontier Co., LTD.

電解液は陽極室下部に設けられた入口から導入し、隔膜を透過して陰極室上部の出口から排出させた (Figure 4-12²²⁾。

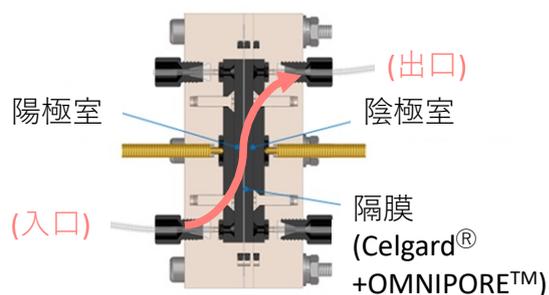


Figure 4-12. レドックスフローセル内の電解液の流れ²²⁾

Adopted from ref. 22 with permission from EC Frontier Co., LTD.

4.2.2 試薬

全ての試薬は前処理を行うことなく、購入したものをそのまま用いた。

・溶媒

メタノール 脱水 (関東化学)

アセトニトリル (関東化学)

・支持電解質

テトラブチルアンモニウムテトラフルオロボレート(東京化成)

・反応基質

N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*L*-プロリンメチルエステル (東京化成)

・内部標準物質

1,1,2,2,-テトラクロロエタン (関東化学)

4.2.3 装置

・精密微量送液ポンプ スムーズフローポンプ Q: QI-100-VF-P-S (タクミナ)

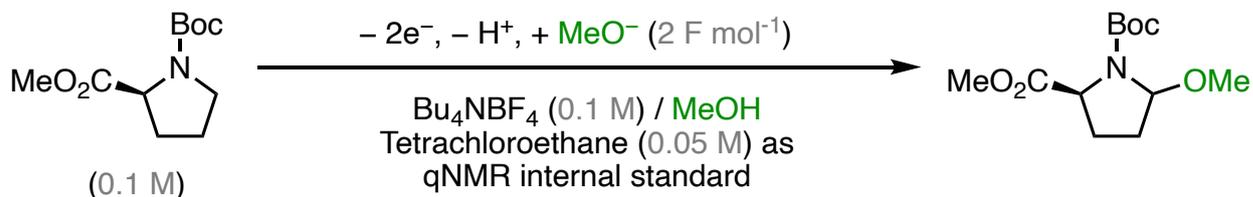
・シリンジポンプ マイクロシリンジポンプ KDS-100 (KDScientific)

・電源 マルチポテンショガルバナスタット VSP-3e (Biologic)

・60 MHz 卓上 NMR 装置 Spinsolve 60 (Magritek)

4.2.4 ワンパス方式でフローリアクターを使用する有機電解合成

4.2.4.1 実施反応



Scheme 4-1. *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*L*-プロリンメチルエステルの陽極メトキシ化反応 (実施反応)

4.2.4.2 実験方法

100 mM のテトラブチルアンモニウムテトラフルオロボレートが溶解した脱水メタノール溶液に、基質濃度 $c = 100$ mM、50 mM、25 mM で *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*L*-プロリンメチルエステルを、その 0.5 等量の濃度で内部標準物質 1,1,2,2-テトラクロロエタンを加えた電解液を調製した。 $c = 100$ mM、50 mM、25 mM の各電解液を、シリンジポンプを用いてレドックスフローセルの陽極室側の入口へ送液し、 2 F mol^{-1} の定電流電解を実施した。この時、電流値 i の値は基質濃度 c 、流速 V_f の値に応じて以下の式により決定した。

$$i [\text{mA}] = 2 \times c [\text{mmol L}^{-1}] \times V_f [\text{mL h}^{-1}] \times 10^{-3} [\text{L mL}^{-1}] \times \frac{1}{3600} [\text{h s}^{-1}] \times 96485 [\text{C mol}^{-1}] \\ = 0.053603 \times c \times V_f$$

陰極室側の出口から排出される電解液のうち、最初に排出される 4 mL を廃棄し、その後排出される 1 mL を採取した。採取された反応後の電解液を、アセトニトリル溶媒で 1/5 に希釈し、その一部を NMR サンプルチューブに入れて 60 MHz の卓上 NMR で ^1H NMR 測定を行った。 ^1H NMR 測定では、全ての測定の前に毎回約 5 分のシム調整を実施し、その後 10 分間の ^1H NMR 測定を行った。得られたスペクトルのうち、6.3 ppm 付近の singlet ピークと 5.00-5.25 ppm 付近のブロードなピークの面積比を比較し、前者を 1,1,2,2-テトラクロロエタンのプロトンに、後者を目的生成物のメトキシ基のイプソ位のプロトンに帰属することで、反応の収率を定量した。

4.2.4.3 ワンパス方式でフローリアクターを使用する有機電解反応の実験結果

卓上 ^1H NMR 測定により目的生成物の収率を定量し、以下の式に基づいて各反応条件における生産速度 p [mmol h^{-1}] を算出した。結果を Figure 4-13 に示す。

$$p [\text{mmol h}^{-1}] = \text{収率}(\%) \times \frac{1}{100} \times c [\text{mmol L}^{-1}] \times 10^{-3} [\text{L mL}^{-1}] \times V_f [\text{mL h}^{-1}]$$

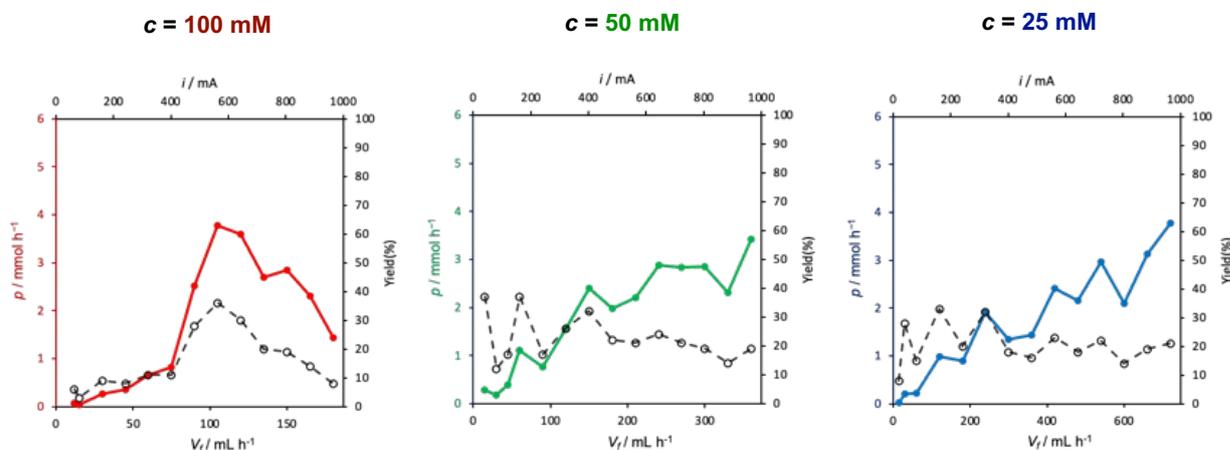


Figure 4-13. ワンパス方式の有機電解合成における反応収率および生産速度 p

$c = 100 \text{ mM}$ の条件において、生産速度 p は $V_f = 105 \text{ mL h}^{-1}$, $i = 562.83 \text{ mA}$ の時に明確な極大値を現した。他方、 $c = 50 \text{ mM}$ 、 25 mM の条件では明確な極大値が現れず、 V_f および i の値が大きいほど p が増大する傾向が現れた。しかしながら、定電流電解に使用した電源の出力上限が 1000 mA であり、これ以上 i の値を増大することができなかった。

Figure 4-13 でスクリーニングした実験条件のうち、 $c = 50 \text{ mM}$ で p の最大値が現れた条件は、 $V_f = 360 \text{ mL h}^{-1}$, $i = 964.85 \text{ mA}$ であった。 $c = 50 \text{ mM}$ で p の最大値が現れた条件は、 $V_f = 720 \text{ mL h}^{-1}$, $i = 964.85 \text{ mA}$ であった。

Figure 4-13 に示した全てのスクリーニング実験、および卓上 NMR 装置による反応収率の測定は 12 時間で完了した。これは、4.1.2 で説明した、フローリアクターを用いる迅速な反応条件スクリーニングを実現した結果であると言える。

反応収率の定量に使用した、 60 MHz 卓上 NMR 装置による ^1H NMR 測定の結果を Figure 4-14 に示す。また、Figure 4-15 において、 60 MHz の卓上 NMR 装置により測定された反応収率は、高分解能の 500 MHz NMR 装置により測定された反応収率と全く同じ値を示したことから、Figure 4-13 に示された反応収率および生産速度 p の値の正確性が保証された。

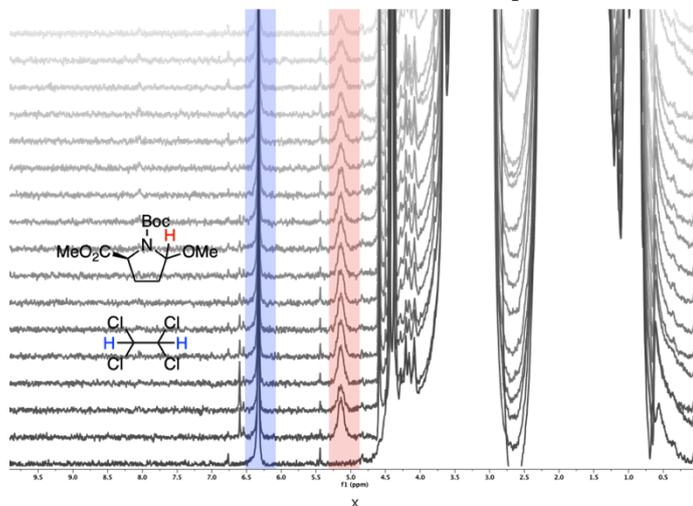


Figure 4-14. 60 MHz 卓上 NMR 装置による ^1H NMR 測定の結果

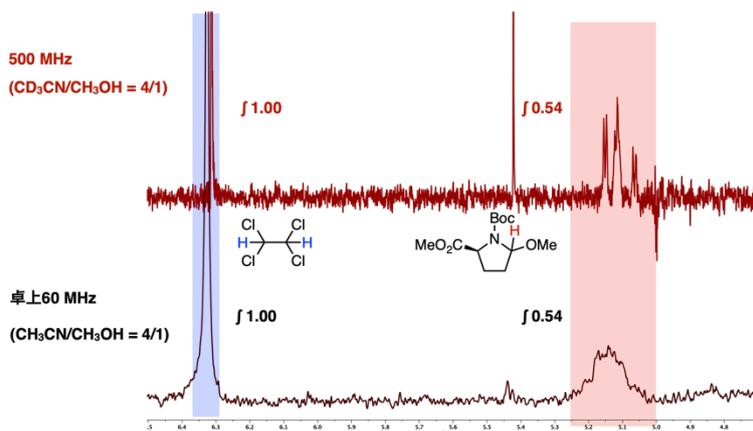


Figure 4-15. 60 MHz 卓上 NMR 装置および 500 MHz 高分解能 NMR 装置を用いた ^1H NMR スペクトルの比較

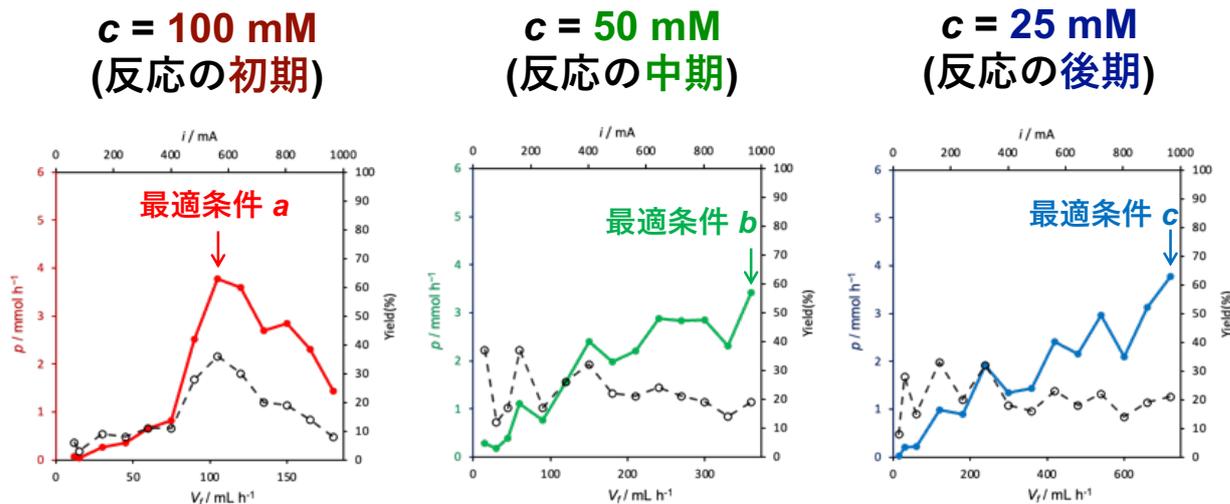


Figure 4-17. ワンパス方式の迅速な反応スクリーニングにより決定された、反応の初期、中期、後期で最大の生産速度を与える最適条件 a、b、c

100 mM のテトラブチルアンモニウムテトラフルオロボレートが溶解した脱水メタノール溶液に、100 mM の *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*L*-プロリンメチルエステルと、50 mM の 1,1,2,2-テトラクロロエタンを加えた電解液を 10 mL 調製した。電解液を精密微量送液ポンプでレドックスフローセルの陽極室側の入口へ送液し、Figure 4-17 における最適条件 a で定電流電解を実施した。レドックスフローセルの陰極室側の出口から排出された電解液は、液だめに回収されたのち、繰り返しレドックスフローセルに送液された。液だめ内の電解液に対し、4.2.4 と同様の卓上 ¹H NMR 測定を随時実施し、反応収率が 50%、75% に達した時点で反応条件を b、c へと切り替えた。

4.2.5.3 条件切り替え型のサイクル方式でフローリアクターを使用する有機電解反応の

実験結果

反応条件を a、b、c へと切り替えた場合、32 分間のサイクル電解によって反応収率は 80% に達した。他方で、全反応時間において条件 a を適用し続けた場合、および反応後期に条件 c への切り替えを行わなかった場合を比較すると、前者では 28 分間のサイクル電解で収率が 62%、後者では 32 分間の電解で収率が 74% に留まった。

以上の結果から、反応の初期・中期・後期それぞれにおいて、生産速度が最大化される最適条件へと反応条件を切り替えることで、全反応時間における生産速度が最大化されることが実証された。

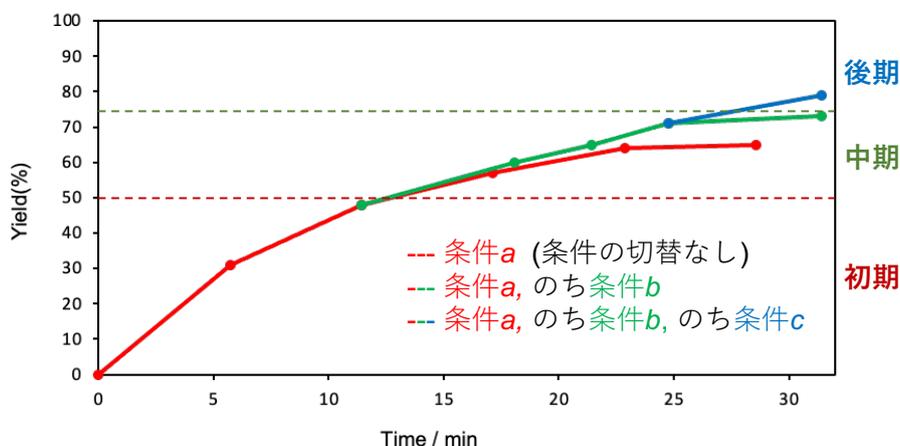


Figure 4-18. 条件切り替え型のサイクル方式でフローリアクターを使用する有機電解反応の実験結果

4.3 結論

本章では、はじめに有機電解合成におけるフローリアクターの使用法としてワンパス方式とサイクル方式を紹介し、前者は迅速な反応条件のスクリーニングに、後者は段階的な反応収率の向上に有用であることを述べた。続いて、サイクル方式の有機電解において目的物の生産速度の最大化が重要であることを論じ、それを達成するための条件切り替え型のサイクル方式を提案した。反応中の濃度 c をモニタリングし、流速 V_f の値をその濃度における最適値へと適宜切り替えてゆくことで、全反応時間にわたり生産速度 p を最大化し、より短い反応時間で大きな反応収率を達成することを期待した。

しかしながら、このような条件切り替えを取り入れたサイクル式有機電解合成に関する先行研究は存在しないことから、条件切り替え型のサイクル方式による有機電解合成を初めて提案し実証することを目的に種々の検討を行った。

ワンパス方式の有機電解合成では、反応の初期、中期、後期において生産速度が最大化される反応条件を、合計 12 時間という極めて短い実験時間で決定することに成功した。これらの反応条件を随時切り替えながらサイクル方式の有機電解合成を実施したところ、条件の切り替えを行わない場合に比べ、より短い時間で大きな反応収率を得ることに成功し、条件切り替え型のサイクル方式が生産速度を向上することが実証された。

フローリアクターは有機電解反応の大スケール化・工業化に適した反応器であることから、本手法が多様な大スケール反応の反応条件最適化に適用され、環境にやさしい有機合成の普及発展に寄与することを期待する。

4.4 参考文献

- 1) Kashiwagi, T.; Bernd, E.; Waldvogel, S. R.; Fuchigami, T.; Atobe, M. *J. Electrochem. Soc.* **2013**, *160*, 3058-3061.
- 2) Sequeira, C. A. C.; Santos, D. M. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20* (3), 387-406.
- 3) Leech, M. C.; Garcia, A. D.; Petti, A.; Dobbs, A. P.; Lam, K. *React. Chem. Eng.*, **2020**, *5*, 977.
- 4) Degner, D. Organic Electrosynthesis in Industry. In *Electrochemistry III. Topics in Current Chemistry*, Springer, 1988: p82.
- 5) Mo, Y.; Rughoobur, G.; Nambiar, A. M. K.; Zhang, K.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (47), 20890-20894.
- 6) Brown, R. C. D. *Chemical Record* **2021**, *21* (9), 2472-2487.
- 7) Green, R. A.; Brown, R. C. D.; Pletcher, D. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1424–1427.
- 8) R. A. Green, R. C. D. Brown, D. Pletcher, B. Harji, *Electrochem. Commun.* **2016**, *73*, 63–66
- 9) J. Kuleshova, J. T. Hill-Cousins, P. R. Birkin, R. C. D. Brown, D. Pletcher, T. J. Underwood, *Electrochim. Acta* **2012**, *69*, 197–202.
- 10) A. A. Folguez-Amador, K. E. Jolley, P. R. Birkin, R. C. D. Brown, D. Pletcher, S. Pickering, M. Sharabi, O. de Frutos, C. Mateos, J. A. Rincon, *Electrochem. Commun.* **2019**, *100*, 6–10.
- 11) R. A. Green, K. E. Jolley, A. A. M. Al-Hadedi, D. Pletcher, D. C. Harrowven, O. De Frutos, C. Mateos, D. J. Klauber, J. A. Rincon, R. C. D. Brown, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2050–2053.
- 12) Folguez-Amador, A. A.; Teuten, A. E.; Salam-Perez, M.; Pearce, J. E.; Denuault, G.; Pletcher, D.; Parsons, P. J.; Harrowven, D. C.; Brown, R. C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *134* (35), e202203694.
- 13) Gütz, C.; Bänziger, M.; Bucher, C.; Galvão, T. R.; Waldvogel, S. R. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1428–1433
- 14) Kawamata, Y.; Vantourout, J. C.; Hickey, D. P.; Bai, P.; Chen, L.; Hou, Q.; Qiao, W.; Barman, K.; Edwards, M. A.; Garrido-Castro, A. F.; deGruyter, J. N.; Nakamura, H.; Knouse, K.; Qin, C.; Clay, K. J.; Bao, D.; Li, C.; Starr, J. T.; Garcia-Irizarry, C.; Sach, N.; White, H. S.; Neurock, M.; Minter, S. D.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6392–6402
- 15) Gnam, S.; Takahira, Y.; Wilke, H. R.; Yao, Z.; Li, J.; Delbrayelle, D.; Echeverria, P.-G.; Vantourout, J. C.; Baran, P. S. *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 367–372.

- 16) Peters, B. K.; Rodriguez, K. X.; Reisberg, S. H.; Beil, S. B.; Hickey, D. P.; Kawamata, Y.; Collins, M.; Starr, J.; Chen, L.; Udyavara, S.; Klunder, K.; Gorey, T. J.; Anderson, S. L.; Neurock, M.; Minter, S. D.; Baran, P. S. *Science* **2019**, *363*, 838– 845.
- 17) Zhong, X.; Hoque, M. A.; Graaf, M. D.; Harper, K. C.; Wang, F.; Genders, J. D.; Stahl, S. S. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 2601– 2607.
- 18) Zhang, H.-J.; Chen, L.; Oderinde, M. S.; Edwards, J. T.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 20700– 20705
- 19) Egbert, J. D.; Thomsen, E. C.; O’Neill-Slawecki, S. A.; Mans, D. M.; Leitch, D. C.; Edwards, L. J.; Wade, C. E.; Weber, R. S. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 1803– 1812.
- 20) Bottecchia, C.; Lehnerr, D.; Lévesque, F.; Reibarkh, M.; Ji, Y.; Rodrigues, V. L.; Wang, H.; Lam, Y.-H.; Vickery, T. P.; Armstrong, B. M.; Mattern, K. A.; Stone, K.; Wismer, M. K.; Singh, A. N.; Regalado, E. L.; Maloney, K. M.; Strotman, N. A. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 2423– 2437.
- 21) EC Frontier Co., LTD., レドックスフローセル SB1200 部品構成図 2023 年 12 月 15 日アクセス
https://ec-frontier.co.jp/pdf/product/cell/SB1200_p.pdf
- 22) EC Frontier Co., LTD., レドックスフローセル SB1200 セル構造 2023 年 12 月 15 日アクセス
<https://ec-frontier.co.jp/product/cell/SB1200.php>
- 23) Aubry, C.; Oulyadi, H.; Dutheil, G.; Leprince, J.; Vaudry, H.; Pannecoucke, X.; Quirion, J. -C. *J. Peptide Sci.* **2006**, *12* (2), 154-160

第5章 総括

有機電解合成は電気化学的な酸化還元を利用する有機合成であり、有害な酸化還元剤を使用せずに常温常圧で進行するほか、外部電源との接続を切るだけで酸化還元が停止するといった特長により、安全で環境に優しい反応プロセスとして昨今多くの注目を集めている。特に、地球温暖化の影響で地球規模の気温上昇が進行し、二酸化炭素排出量削減に向けた産業変革が求められている今日において、太陽光や風力といった再生可能エネルギー由来の電力を利用できる有機電解合成は大きな期待を寄せられている。

有機電解合成がその適用範囲を拡大し、広く社会実装される上で、解決を要する課題は大きく5つに大別される。それらは、支持電解質の使用量削減、両極電解合成の開発、反応の大スケール化、反応選択性の向上、および反応条件の最適化手法の確立である。

これら5つの課題のうち、特に反応の大スケール化、反応選択性の向上、および反応条件の最適化手法の確立については、フローリアクターの使用がその解決に寄与できる部分が多い。ビーカーやフラスコ、タンクといった槽状の反応器がバッチ式リアクターと称されるのに対し、フローリアクターは内部に溶液を流通しながら反応を実施する反応器である。フローリアクターは種々の特長を有しており、設置面積あたりの反応収量を大きく確保できる点は反応の大スケール化に、目的生成物を迅速に系外排除して過剰反応を防止できる点は反応選択性の向上に、小スケール・短時間の反応により条件スクリーニングの所要時間を短縮できる点は反応条件の最適化に、それぞれ解決策を提示する。

このように、フローリアクターと有機電解合成の技術的な融合は、有機電解合成のさらなる発展・普及に寄与する可能性を孕んでおり、近年活発に研究されている分野でもある。

本論文では、有機電解合成の諸課題のうち、特に反応選択性の向上と反応条件最適化手法の確立を志向し、フローリアクターの利用によりそれらを検討した。

反応選択性の向上については、特に陽極酸化重合に基づく π 共役オリゴマーの合成について、その分子量選択的な合成に取り組んだ。第2章では、分子量ごとに異なる光電物性を発現するオリゴフェニレンを、1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼンの陽極酸化重合を用いて分子量選択的に合成した。陽極酸化重合は、陽極表面で酸化されたモノマーのラジカルカチオンが急速に高分子量のポリマーへと生長する反応であり、分子量の比較的小さなオリゴマーを選択的に合成することは通常困難であるが、本研究ではフローリアクターを使用することでオリゴマーを迅速に系外排除することに成功したほか、流速や電流密度の調節によるオリゴマーの分子量制御をも達成した。

第3章では、第二章で確立したオリゴマー合成の手法を、より付加価値の高いオリゴマーである2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンの合成に適用した。本反応では、第2章と同様の原理に基づき低分子量のオリゴマーを選択的に合成するのみならず、適切な電解溶媒の選定によってモノマー間の結合位置をも制御した。従来は金属試薬や保護基の導入によってのみ達成された2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンを、金属試薬フリー、保護基フリーで一段階合成することに成功した。

第 4 章では、サイクル方式の有機電解において目的物の生産速度の最大化が重要であることを論じ、それを達成するための条件切り替え型のサイクル方式を提案した。反応の初期、中期、後期において生産速度が最大化される反応条件を、合計 12 時間という極めて短い実験時間で決定し、これらの反応条件を随時切り替えながらサイクル方式の有機電解合成を実施したところ、条件の切り替えを行わない場合に比べ、より短い時間で大きな反応収率を得ることに成功し、条件切り替え型のサイクル方式が生産速度を向上することが実証された。以上の結果により、新しい反応条件最適化の方法が提案・実証された。

本論文が、有機電解合成のさらなる高度化、発展、普及に貢献することを願う。

社会貢献性・事業性

本論文で検討した有機電解合成の反応選択性および生産速度の向上について、それらの社会貢献性および事業性を述べる。

本研究の社会貢献性

第1章で述べた通り、有機電解合成は有害な酸化・還元剤を使用することなく、常温常圧で酸化/還元反応を進行する点において、環境に優しい反応プロセスとして注目を集めている。特に、地球温暖化の影響で地球規模の気温上昇が進行し、二酸化炭素排出量削減に向けた産業変革が求められている今日において、太陽光や風力といった再生可能エネルギー由来の電力を利用できる有機電解合成は大きな期待を寄せられている。したがって、有機電解合成の反応選択性や生産速度の向上に取り組む本研究は、有機電解合成の汎用化に向けた社会貢献に直結するものである。

本研究の事業性

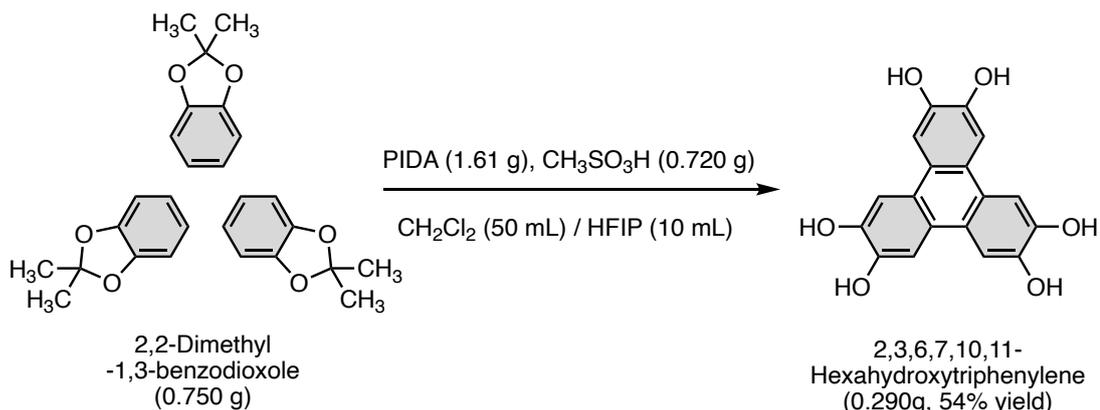
酸化・還元剤を使用する従来の有機合成との比較

事業の創造において、競争の激しい既存市場(レッド・オーシャン)に参入するのではなく、競争の少ない新規市場(ブルー・オーシャン)を開拓すべきである、という経営戦略理論が存在する。このような戦略理論はブルー・オーシャン戦略と呼ばれ、欧州経営大学院の Kim および Mauborgne によって 2005 年に提唱された¹⁾。

本研究で実施している有機電解合成は現状で工業化に至った事例が少ないため²⁾、競争の少ないブルー・オーシャンの一種と見なすことができる。それに対し、酸化・還元剤を使用する従来の有機合成はすでに多くの化学企業により工業化されていることから、レッド・オーシャンの一種と見なすことができる。

有機電解合成をブルー・オーシャンとして市場開拓するには、既存の有機合成の機能のうち何かを取り除く(Eliminate)あるいは減らす(Reduce)ことで低コスト化を実現し、同時に何かを増やす(Raise)あるいは付け加える(Create)ことで顧客にとっての高付加価値化をも実現することが必要となる。そこで、本論文の第3章で実施した 2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレン(HHTTP)の合成について、酸化・還元剤を使用する従来の合成と比較した Eliminate-Reduce-Raise-Create グリッドを作成することで、第3章の有機電解合成がブルー・オーシャンとなり得るか否かを分析する。

酸化剤(PIDA)を使用する従来の有機合成



第3章で実施した有機電解合成

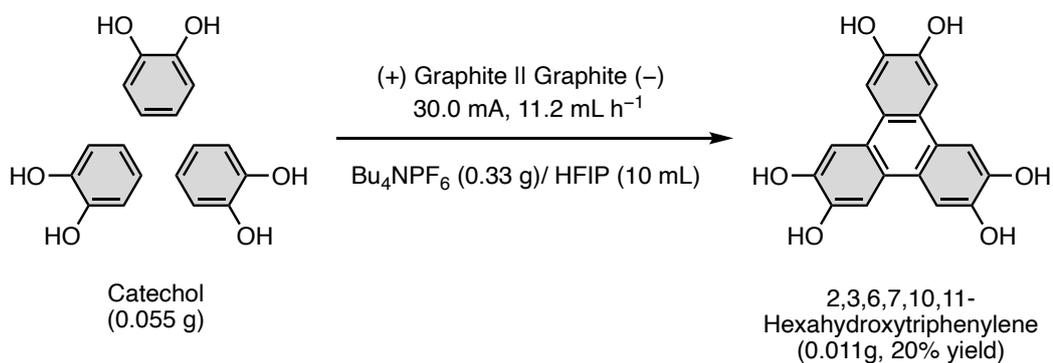


Figure 7-1. 酸化剤を使用する従来の有機合成³⁾と第3章で実施した有機電解合成の比較

Table 7-1. 酸化剤を使用する従来の有機合成³⁾と第3章で実施した有機電解合成を比較した Eliminate-Reduce-Raise-Create グリッド

Eliminate	Raise
<ul style="list-style-type: none"> ・酸化剤(PIDA)を使用しない ・酸(CH₃SO₃H)を使用しない 	<ul style="list-style-type: none"> ・生成物の純度の向上(酸化剤や酸に由来する不純物が存在しない) ・安全性の向上(PIDAの爆発性)
Reduce	Create
<ul style="list-style-type: none"> ・試薬代の減少(反応に使用する電気料金は酸化剤の価格よりも安価) ・反応工程の減少(出発物質に保護基を導入しない) 	<ul style="list-style-type: none"> ・フローリアクターの使用(連続的に生成物を回収できる)

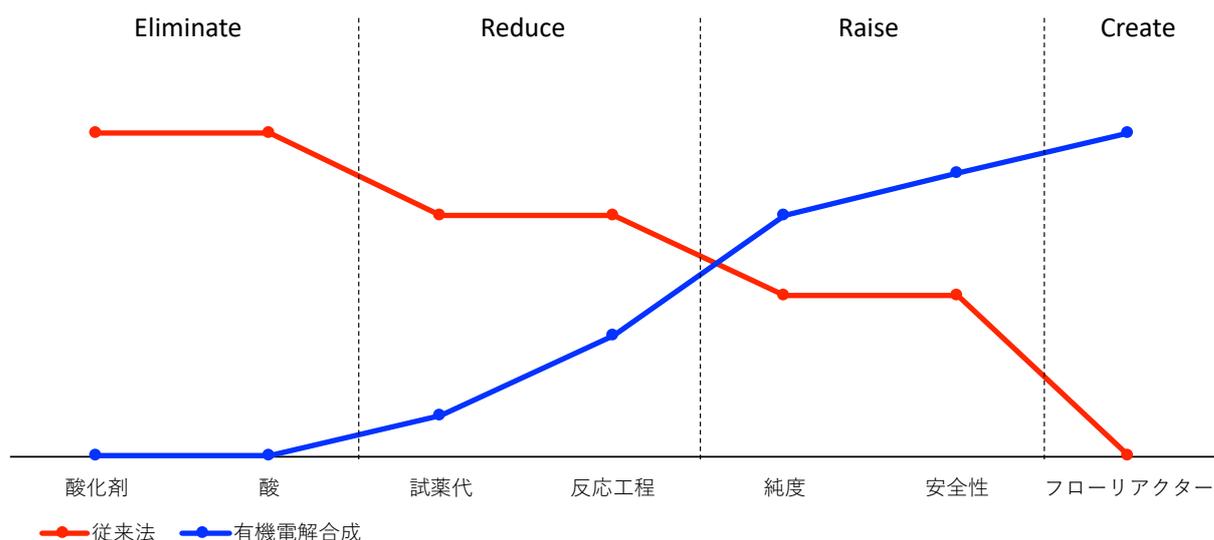


Figure 7-2. Eliminate-Reduce-Raise-Create グリッドに基づく戦略キャンバス

Table 7-1 および Figure 7-2 に示す通り、第 3 章に示した有機電解合成は、従来の有機合成と比較して、酸化剤・酸の不使用、試薬代の節約と反応工程の短縮によるコストダウンを実現できる。加えて、不純物の減少、安全性の増大、フローリアクターの利用といった付加価値を有している。

以上の考察から、有機電解合成の市場はブルーオーシャンとして開拓できる可能性が示唆された。ただし、事業化に際しては、製品の需要を把握するとともに、競合企業の追従などにも配慮する必要がある。

研究の実現目標(数値目標)に対する実績

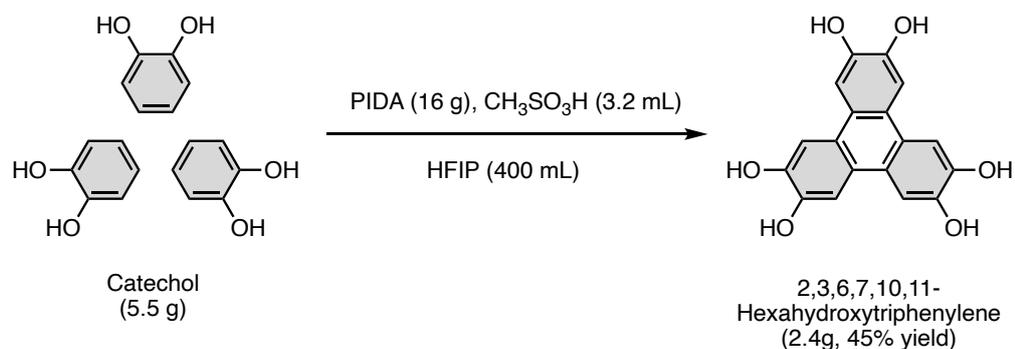
有機電解合成を事業化するには反応の大スケール化を実現する必要があるが、本論文内で実施している有機電解合成の反応スケールは、1 g 未満のごく小さなスケールに留まる。ただし、本論文で検討した反応選択性および生産速度の向上は、主に反応器の改良(フローリアクターの使用による生成物の系外排除)や方法論の提示(時間ごとの反応条件の切り替え)により実現されるものであり、これらは反応スケールの大小に関わらず有機電解合成に広く適用できることが期待される。したがって、本論文の実現目標には、反応スケールの増大を含めず、以下の 2 点を目標に据えた。

- ・ 環境負荷の小さな有機電解合成において、反応選択性と生産速度の向上を実現する。
- ・ 酸化・還元剤を使用する従来の有機合成と比較し、反応試薬のコストダウンを実現する。(数値目標)

前者については明らかに達成されている。また、後者については数値目標の設定が可能である。そこで、市場に広く流通しており、市場価格や流通量の把握が容易な第3章のヘキサヒドロキシトリフェニレンの合成を対象に、反応のコストや採算性に関する評価を実施する。

なお、酸化剤を使用した従来の有機合成の事例として、北らの報文を引用する⁴⁾。当該論文はカテコールおよびHFIP溶媒を使用している点で、第3章の反応条件に類似しており、比較対象として好適である。

酸化剤(PIDA)を使用する従来の有機合成



第3章で実施した有機電解合成

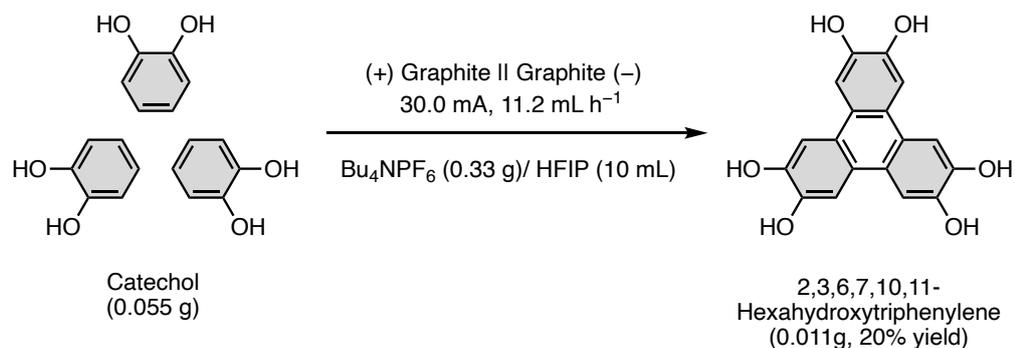


Figure 7-3. 北らによる酸化剤を使用する有機合成⁴⁾と第3章で実施した有機電解合成の比較

Table 7-2. 酸化剤を用いる有機合成と第3章の有機電解合成の比較⁵⁾

	酸化剤を用いる有機合成		第3章の有機電解合成	
	試薬	生成物 1 g あたりの価格	試薬	生成物 1 g あたりの価格
出発原料	Catechol	\$0.48	Catechol	\$0.48
酸化剤	PIDA	\$1.4	Electricity(7.31Wh)*	\$0.0014
酸	CH ₃ SO ₃ H	\$0.19	なし	\$0
支持電解質	なし	\$0	Bu ₄ NPF ₆	\$39
反応試薬 溶媒	HFIP	\$37	HFIP	\$200
	全試薬	\$39	全試薬	\$239
合計	溶媒と 支持電解質 を除く	\$2	溶媒と 支持電解質 を除く	\$0.48
生成物	HHTP	\$83	HHTP	\$83
生成物の販売価格と 反応試薬の購入価格の 差額	全試薬	\$44 (利益率 113%)	全試薬	-\$156 (利益率 -65%, 赤字)
	溶媒と 支持電解質 を除く	\$81 (利益率 4010%)	溶媒と 支持電解質 を除く	\$83 (利益率 17300%)

* 1 kWh の電気料金を 27 円(全国家庭電気製品公正取引協議会で定めている価格)と設定

Table 7-2 に、酸化剤を用いる有機合成⁴⁾と第3章の有機電解合成における、反応試薬の購入価格と生成物の販売価格を示した。酸化剤を用いる有機合成では、生成物 1 g あたりの反応試薬の購入価格が 39 ドルとなった。生成物の HHTP は 1 g あたり 83 ドルで市販されるため、1 g あたり 44 ドルの販売利益が見込まれる。

しかしながら、第3章の有機電解合成では、反応試薬の購入価格が生成物の販売価格を大幅に上回り、生成物 1 g あたり 156 ドルの損失が見込まれる。ただし、有機電解合成において支持電解質と溶媒は反応中に消費されることがないため、リサイクルが可能であると考えられる。そこで、支持電解質と溶媒を購入価格に含めずに計算すると、有機電解合成における販売利益(\$83/1g)は、酸化剤を用いる有機合成(\$81/1g)を上回る。これらの価格差は、酸化剤の購入費(\$1.4)と比較して、有機電解合成で酸化剤の代替として使用される電力の利用料金(\$0.0014)が 1000 分の 1 に抑えられることに起因する。

以上を要するに、第3章で実施した有機電解合成は、酸化剤を使用する従来の有機合成と比較して、反応試薬の購入に要するコストが増大する。しかしながら、溶媒と支持電解質をリサイクルすることにより、従来の有機合成と比較したコストダウンを実現することが可能であり、これは酸化剤と比較して電力の使用料金が極めて安価であることに由来する。したがって、第3章の有機電解合成を事業化するには、溶媒および支持電解質のリサイクルが必須であり、これを前提とすれば研究の実施目標(数値目標)は達成されたものと考えられる。

社会的ニーズへの貢献度や波及効果、事業化への意義など

第3章の有機電解合成により合成される2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンは、ヒドロキシ基部分を柔軟な側鎖へと置換することで、ディスコチック液晶化合物へと変換することができる。このディスコチック液晶化合物は液晶ディスプレイの視野角拡大フィルム(WVフィルム)の材料として、富士フイルム株式会社により商用化されている。

WVフィルムは富士フイルム株式会社がシェア100%であり⁶⁾、富士フイルム株式会社によるWVフィルムの年間生産量(1億1500万m²/年)⁷⁾と、フィルム内に含まれるディスコチック液晶化合物の重量(約130g/m²)⁸⁾から試算すると、2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンの社会的ニーズは2645トン/年である。

第3章で実施した有機電解合成における2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンの生産速度は0.0098g h⁻¹であり、年間生産量に換算すると86g/年に留まることから、社会的ニーズに貢献しうる生産速度は到底有していないものと言える。

なお、有機電解合成における生産速度は、電極面積に大きく依存する。例えば、Merck社がパイロットスケールの有機電解合成に使用しているフローリアクターの電極面積は29.4cm²であり⁹⁾、第3章で使用したフローマイクロリアクターの電極面積(3cm²)と比較して9.8倍大きい。加えて、第4章では、条件切り替え型の有機電解合成により、反応時間あたりの生産速度が65%から79%へと増大した。

これらリアクターの大型化、および反応条件の切り替えを使用すれば、電極面積が29.4cm²のフローリアクターを100台稼働させることで、2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンの生産量をおよそ1.2kg/年まで向上できることが示唆されるが、いずれにせよ社会的ニーズ(2645トン/年)に貢献しうる生産速度は有していない。

したがって、第3章で実施した有機電解合成をそのまま事業化することは、社会的ニーズへの貢献には直結しないものと考えられる。

しかしながら、先述の通り、本論文で検討した反応選択性および生産速度の向上は、主に反応器の改良(フローリアクターの使用による生成物の系外排除)や方法論の提示(時間ごとの反応条件の切り替え)により実現されるものであり、これらは有機電解合成に広く適用できることが期待される。したがって、本論文の結果をより大きな生産速度を有する有機電解合成に適用して事業化することで、社会的ニーズへの貢献が期待され、ここに事業化への意義が存在するものと考えられる。

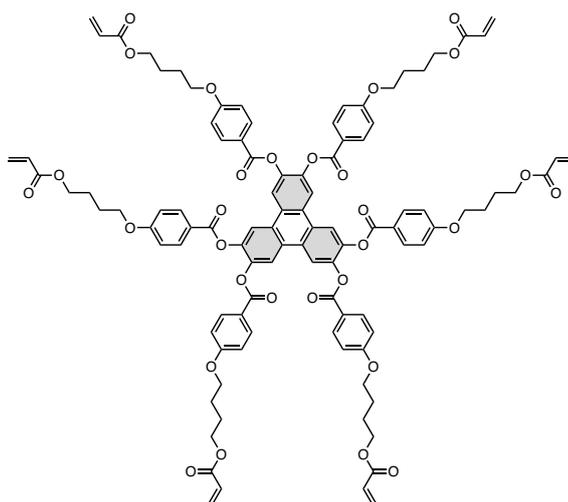


Figure 7-4. 富士フィルム株式会社の視野角拡大フィルムに使用されている、2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレンから製造される液晶化合物⁸⁾

参考文献

- 1) Kim, W. C.; Mauborgne, R. *Blue Ocean Strategy - How to Create Uncontested Market Space and Make the Competition Irrelevant*; Harvard Business School Press, 2005.
- 2) Leech, M. C.; Garcia, A. D.; Petti, A.; Dobbs, A. P.; Lam, K. *React. Chem. Eng.* **2020**, *5*, 977.
- 3) 公開特許公報 JP, 2014-031352, A.
- 4) Morimoto, K.; Dohi, T.; Kita, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1659-1662.
- 5) <https://us.vwr.com/store> (2023年12月22日閲覧, 当サイトで販売社ごとの購入価格を比較できるが、その中で最も安い価格を計算に用いた)
- 6) <https://diamond.jp/articles/-/8679> (2023年12月22日閲覧)
- 7) <https://japan.cnet.com/article/20394962/> (2023年12月22日閲覧)
- 8) 公開特許公報 JP, 2007-25203, A
- 9) Strohmam N. A. *et al.*, *Org. Process. Res. Dev.* **2022**, *26*, 2423-2437

報文

(1) 本論文を構成する原著投稿論文

1. **Yuto Nakamura**, Kenta Tanaka, Yoshimasa Matsumura, Mahito Atobe, “Flow Electrosynthesis and Molecular Weight Control of Polyphenylene Deriving from 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzene: Effect of a Silyl Substituent on the Coupling Position”, *Electrochemistry* **2020**, *88*, 336-339.
2. **Yuto Nakamura**, Yasushi Sato, Naoki Shida, Mahito Atobe, “Electrochemical Trimerization of Catechol to 2,3,6,7,10,11-Hexahydroxytriphenylene Using a Flow Microreactor”, *Electrochemistry* **2021**, *89*, 395-399.
3. **Yuto Nakamura**, Kazuhiro Okamoto, Naoki Shida, Mahito Atobe, “Investigation of Maximizing Production Rate by Screening Reaction Conditions Using Electrolytic Flow Microreactor” *in preparation*.

(2) その他の参考論文

1. Naoki Shida, **Yuto Nakamura**, Mahito Atobe, “Electrosynthesis in Laminar Flow Using a Flow Microreactor”, *Chemical Record* **2021**, *21*, 1-15.
2. Yuki Naito, **Yuto Nakamura**, Naoki Shida, Hisanori Senboku, Kenta Tanaka, Mahito Atobe, “Integrated Flow Synthesis of α -Amino Acids by in situ Generation of Aldimines and Subsequent Electrochemical Carboxylation”, *Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86*, 15953-15960.
3. Rio Mikami, **Yuto Nakamura**, Naoki Shida, Mahito Atobe, “Anodic Substitution Reaction of Carbamates in a Flow Microreactor Using a Stable Emulsion Solution”, *Reaction Chemistry & Engineering* **2021**, *6*, 2024-2028.
4. Yuki Naito, Masaru Kondo, **Yuto Nakamura**, Naoki Shida, Kazunori Ishikawa, Takashi Washio, Shinobu Takizawa, Mahito Atobe, “Bayesian Optimization with Constraint on Passed Charge for Multiparameter Screening of Electrochemical Reductive Carboxylation in a Flow Microreactor”, *Chemical Communications* **2022**, *58*, 3893-3896.
5. Ayano Yata, **Yuto Nakamura**, Kazuhiro Okamoto, Naoki Shida, Mahito Atobe, “Designing Modular Assembly of Electrochemical Flow Microreactor as an Enabling Technology of Electrosynthesis in a Laminar Flow”, *European Journal of Organic Chemistry* **2022**, *45*, e202200980.

学会発表

発表形式	発表者	発表題目	学会名	開催地	日付
口頭	中村悠人 田中健太 跡部真人	フローマイクロリアクター中での 電解酸化重合を用いる ポリ(p-フェニレン)の合成および分子量制御	日本化学会第99春季年会	甲南大学 岡本キャンパス	2019年3月16日
ポスター	中村悠人 田中健太 跡部真人	フローマイクロリアクター中での 電解酸化重合を用いる ポリ(p-フェニレン)の合成および分子量制御	日本化学会第99春季年会	甲南大学 岡本キャンパス	2019年3月18日
ポスター	中村悠人 田中健太 跡部真人	フローマイクロリアクターを用いる オリゴ(1,4-フェニレン)の 分子量制御型電解合成	第8回JACI/GSCシンポジウム	東京国際フォーラム	2019年6月25日
ポスター	中村悠人 田中健太 跡部真人	分子量制御と結合位置制御を指向した オリゴフェニレンの電解フロー合成	第43回有機電子移動化学討論会	横浜国立大学	2019年6月27日
ポスター	Yuto Nakamura Kenta Tanaka Mahito Atobe	Synthesis and Molecular Weight Control of Poly(1,4-phenylene) using Electrochemical Polymerization in a Flow Microreactor	12th International Summer School on Advanced Studies of Polymer Electrolyte Fuel Cells	横浜国立大学	2019年8月29日
ポスター	中村悠人 田中健太 跡部真人	2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシ トリフェニレンの電解フロー合成	日本化学会第100春季年会	東京理科大学 野田キャンパス (オンライン)	2020年3月23日
ポスター	Yuto Nakamura Kenta Tanaka Mahito Atobe	Synthesis and Molecular Weight Control of Well-defined Polyphenylene using Electrochemical Polymerization in a Flow Microreactor	the 44th Symposium on Organic Electron Transfer Chemistry (EOC)	TKP Garden city Yokohama (オンライン)	2020年4月25日
ポスター	中村悠人 田中健太 跡部真人	フローマイクロリアクター中の 陽極酸化重合に基づく 構造規制されたポリフェニレンの 分子量制御型電解合成	第9回JACI/GSCシンポジウム	ANAクラウンプラザ ホテル神戸 (オンライン)	2020年6月10日 -11日
口頭	Yuto Nakamura Kenta Tanaka Mahito Atobe	Anodic Trimerization of Catechol to Hexahydroxytriphenylene Using a Flow Microreactor	Pacific Rim Meeting (PRiME) on Electrochemical and Solid State Science	Hawaii Convention Center & Hilton Hawaiian	2020年8月4日 -9日
ポスター	中村悠人 田中健太 跡部真人	カテコールの陽極酸化カップリングに 基づくヘキサヒドロキシトリフェニレンの 1段階フロー合成	第8回CSJ化学フェスタ	タワーホール船堀 (オンライン)	2020年10月20日
口頭	中村悠人 田中健太 跡部真人	フローマイクロリアクターを用いる p共役系化合物の電解合成	YNU理工系合同研究シンポジウム	横浜国立大学 (オンライン)	2021年10月1日 -30日
口頭	中村悠人 佐藤康司 信田尚毅 跡部真人	カテコールの陽極酸化重合に基づく ヘキサヒドロキシトリフェニレンの 電解フロー合成	電気化学会第89回大会	大阪府立大学 (オンライン)	2022年3月15日
ポスター	Yuto Nakamura Yuki Naito Kazuhiro Okamoto Naoki Shida	Bayesian Optimization for Multiparameter Screening of Electrosynthetic Processes in a Flow Microreactor	9th German-Japanese Symposium on Electrosynthesis	Johannes Gutenberg University Mainz	2022年10月1日
口頭	中村悠人 岡本一央 信田尚毅 跡部真人	電解フローマイクロリアクターを用いる 反応条件スクリーニングによる 生産速度最大化の検討	電気化学会第90回大会	東北工業大学 八木山キャンパス	2023年3月28日
ポスター	Yuto Nakamura Naoki Shida Mahito Atobe	Investigation of maximizing production rate by screening reaction conditions using electrolytic flow microreactor	International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry	Awaji Yumebutai International Conference Center	2023年12月6日

謝辞

本研究の遂行及び本論文の執筆、ならびに学生生活全般に渡り懇切丁寧な御指導、御鞭撻を賜りました、横浜国立大学大学院理工学府の跡部真人 教授、および信田 尚毅 准教授に心より感謝致します。

続いて、研究テーマの立ち上げから、日々の研究の遂行、学会発表に至るまで相談に乗って頂き、指導してくださいました、跡部研究室 OB の松村吉将 先生、田中健太 先生、および博士課程3年の深澤篤 氏に厚く御礼申し上げます。

また、第3章のヘキサヒドロキシトリフェニレン合成につきまして、多くの有益なアドバイスを下さいました ENEOS 株式会社の佐藤康司先生に厚く御礼申し上げます。

また、有意義かつ充実した研究生生活を送る上で、跡部研究室の皆様には大変お世話になりました。特に、同期として共に切磋琢磨し合った、伊土悠人 氏、須賀達哉 氏に心より感謝致します。跡部研究室の全ての先輩・後輩方との関わりが、私を研究者としても、人間としても成長させてくれました。

また、私の研究活動をご支援くださいました、早稲田大学卓越大学院パワープロフェッショナル育成プログラム、笹川科学研究助成、および日本学術振興会特別研究員制度に心より感謝申し上げます。

最後に、本学での学生生活を送る上で、あらゆる面で私を支えてくださり、応援して下さった家族に心より感謝致します。

2024年3月8日