固体酸・固体塩基を用いる 環境調和型有機電解合成

田嶋 稔樹
淵上 寿雄*

*Environmentally Friendly Electroorganic Synthesis Using Solid-Supported
Acids and Bases*

Toshiki Tajima and Toshio Fuchigami*

We have successfully developed novel electrolytic systems using solid-supported acids and bases. Anodic fluorination of various compounds using KF as a fluorine source and solid-supported acids as a supporting electrolyte was successfully carried out to provide the corresponding fluorinated products in good to excellent yields. On the other hand, anodic methoxylation, anodic acetoxylation, Kolbe electrolysis, and non-Kolbe electrolysis of various compounds using solid-supported bases as a precursor of supporting electrolytes were also conducted to afford the corresponding methoxylated, acetoxylated, Kolbe, and non-Kolbe products in moderate to excellent yields, respectively.

Key words: green sustainable chemistry, solid-supported acid, solid-supported base, anodic fluorination, potassium fluoride, anodic methoxylation, anodic acetoxylation, Kolbe electrolysis, non-Kolbe electrolysis, supporting electrolyte

はじめに

近年、グリーンケミストリーの観点から、環境調和を指向した有機合成プロセスの開発が強く望まれている。これに応えるべく、水、イオン液体、超臨界流体、さらには無溶媒系での有機合成をはじめとして、触媒や固体担持試薬を用いる有機合成など、環境調和型有機合成を指向した研究が盛んに行われている。

一方、有機電解合成は酸化剤や還元剤を必要とせず、電極と基質との間で直接電子授受を行う酸化還元プロセスであるため、最も環境調和型な有機合成プロセスの1つであると言える¹⁾。しかしながら、有機電解合成では有機溶媒に電気を流すために支持塩を必要とする。そのため、反応終了後にはその支持塩を煩雑な操作により生成物から分離する必要がある、さらに分離された支持塩は多くの場合において産業廃棄物となるといった問題を有している。また、有機電解合成で用いられる支持塩は、有機溶媒への溶解度を向上させるために多くの場合、四級アンモニウムカチオンおよび対アニオンで構成される。これらの支持塩が反応終了後に産業廃棄物となることは、グリーンケミストリーの観点から決して望ま

しいとは言えない。

これに対して我々は最近、固体酸や固体塩基を支持塩または支持塩前駆体として用いる新たな電解反応システムの開発に成功した。本稿では、これらの新規電解反応システムの詳細および反応例について述べる。

1. 固体酸を用いる電解フッ素化

有機化合物にフッ素原子を導入することで、その物理的、化学的、さらには生物化学的性質が大きく変化することが広く知られている²⁾。特に、含フッ素複素環化合物には医薬品として有用であるものが多数知られている³⁾。しかしながら、含フッ素有機化合物は天然にはほとんど存在しないため、有機化合物にフッ素原子を導入することは非常に重要な研究課題である。

これに対し、我々はこれまで有機化合物の特定部位に、電気化学的手法により1段階でフッ素原子を導入する電解フッ素化について研究を行ってきた⁴⁾。本電解フッ素化は、安全かつ取り扱いの容易なフッ化物塩(Et₃N-nHF, Et₄NF-mHF)を支持塩兼フッ素源として用い、無隔膜セルというシンプルな装置で反応が行えるという利点を有している。

一方、フッ化カリウムは最も安全かつ安価なフッ素化剤の1つである。しかしながら、フッ化カリウムは有機溶媒に対する溶解度が低く、その有機溶媒中での使用にはクラウンエーテルや相間移動触媒などを必要とするこ

* 東京工業大学大学院総合理工学研究科物質電子化学専攻
()

* Department of Electronic Chemistry, Tokyo Institute of
Technology ()

とから電解フッ素化に利用されることはなかった。これに対して我々は、フッ化カリウムと固体酸とのカチオン交換反応を利用した新規電解フッ素化反応システムの開発を行った(式1)。

この電解フッ素化反応システムは、フッ化カリウム由来のフッ化物イオンをフッ素源とするとともに、固体酸由来のプロトンを電荷のキャリアーとすることで、電解フッ素化を達成するものである。以下、詳細について述べる。

まず初めに、フッ化カリウムのみ、あるいはスルホン酸末端を有する固体酸[Amberlyst 15 dry(-SO₃H)]のみを含むアセトニトリル溶液のサイクリックボルタンメトリーを行った。その結果、図1に示すように、-1~3 Vの電位掃引範囲において電流はほとんど観察されなかった。これに対し、フッ化カリウムおよび固体酸の両者を含むアセトニトリル溶液のサイクリックボルタンメトリーを行ったところ、アセトニトリルの酸化に対応する酸化電流および、プロトンの還元に対応する還元電流が大きく観察された。このことから、フッ化カリウムと固体酸とのカチオン交換反応が進行していることが明らかとなった。

Fig. 1 Cyclic voltammograms of (a) 0.8 M KF/MeCN, (b) 0.6 M Amberlyst 15 dry (-SO₃H)/MeCN, and (c) 0.8 M KF / 0.6 M Amberlyst 15 dry (-SO₃H)/MeCN, recorded at a Pt disk electrode ($\phi=0.8$ mm). The scan rate was 100 mV s⁻¹.

次に、フッ化カリウムおよび固体酸を用いて、電子求引基を有するスルフィド1の電解フッ素化について検討を行った。主な実験操作は図2に示すとおりである。まず、フッ化カリウムおよび固体酸として Amberlyst 15 dry(-SO₃H)を用いてスルフィド1の電解フッ素化を行ったところ、表1に示すようにフッ素化はほとんど進行せず、硫黄原子の α 位がヒドロキシル化された化合物やジフェニルジスルフィドが多量に得られた。また、固体酸として Nafion NR-50(-SO₃H)を用いた場合も同

様にフッ素化はほとんど進行しなかった。この原因は、フッ化物イオンの低い求核性によるものと考えられた。そこで、次にフッ化物イオンの求核性を向上させるために、系中にアミン類を加えてスルフィド1の電解フッ素化を行った。その結果、トリエチルアミンを用いた場合にはフッ素化は全く進行せず、原料がほとんど回収された。これは、トリエチルアミンの低い酸化電位によるものと考えられた。そこで、耐酸化性のアミンである2,6-ルチジンを用いてスルフィド1の電解フッ素化を行ったところ、27%という低収率ながらフッ素化が進行した。このことから、系中で2,6-lutidine-nHF 錯体が形成したものと考えられる。実際、本系の¹⁹F NMRのケミカルシフト(-70.3 ppm)はフッ化カリウム(-104.6 ppm)に比べて大きく低磁場シフトしているだけでなく、別途合成した2,6-lutidine-HF(1:1)錯体(-71.9 ppm)と類似した値を示した。つまり、本系では2,6-lutidine-HFが生成しているものと考えられる。次に、さらにフッ化物イオンの求核性を向上させるために加熱還流下においてスルフィド1の電解フッ素化を行ったところ、対応するフッ素化体2が72%という良好な収率で得られた。このことは、加熱することでフッ化カリウムおよび固体酸のアセトニトリルに対する溶解度が増大し、その結果、式1の平衡が右に大きく傾きフッ化物イ

Fig. 2 Experimental procedure for anodic fluorination using potassium fluoride and solid-supported acids.

Table 1 Anodic fluorination of 1 using potassium fluoride and Amberlyst 15 dry (-SO₃H).

$\text{PhS}-\text{CH}_2-\text{COOEt} \xrightarrow[\text{0.4 M base/MeCN}]{\text{0.8 M KF, -2e, -H}^+, \text{F}^-} \text{PhS}-\text{CH}(\text{F})-\text{COOEt}$ <p style="text-align: center;">1 2</p> <p style="text-align: center;">/ 0.6 M Amberlyst 15Dry (-SO₃H) 3 F/mol, 10 mA/cm²</p>			
entry	base (0.4 M)	temperature	yield ^a (%)
1	-	rt	trace
2	Et ₃ N	rt	trace
3	2,6-lutidine	rt	27
4	2,6-lutidine	reflux	72 (60) ^b

a) ¹⁹F NMR yield based on the fluorine atom using monofluorobenzene as an internal standard. b) Isolated yield.

オンの求核性が向上したものと考えられる。

次に、この電解フッ素化反応システムを利用して、種々の化合物の電解フッ素化について検討を行った。その結果、表2に示すように、電子求引基として、シアノ基を有するスルフィド3や複素環化合物5の電解フッ素化においても、良好な収率で対応するフッ素化体4および6が得られた。さらに、7のベンジル位の電解フッ素化においては、93%という非常に良好な収率で対応するフッ素化体8が得られた。

Table 2 Anodic fluorination of various compounds using potassium fluoride and Amberlyst 15 dry ($-\text{SO}_3\text{H}$).

$\text{substrate} \xrightarrow[\substack{0.8 \text{ M KF} \\ /0.6 \text{ M Amberlyst 15Dry } (-\text{SO}_3\text{H}) \\ /0.4 \text{ M 2,6-lutidine/MeCN} \\ 10 \text{ mA/cm}^2, \text{ reflux}}]{-2e, -\text{H}^+, \text{F}^-} \text{product}$				
entry	substrate	electricity (F/mol)	product	yield ^a (%)
1		4		71 (60) ^b
2		2		68 ^c (55)
3		4.5		93

a) ^{19}F NMR yield based on the fluorine atom using monofluorobenzene as an internal standard. b) Isolated yield. c) A small amount of the difluorinated product was also obtained.

2. 固体塩基を用いる電解メトキシ化

2.1 種々の電解反応システム

はじめにも述べたように、有機電解合成における反応終了後の支持塩の分離および産業廃棄物の問題は、非常に重要な研究課題である。これを解決すべく、これまでに種々の電解反応システムが開発されている。例えば、電極間距離を非常に小さくすることで支持塩の低濃度化を実現したキャピラリーギャップセル⁵⁾や、固体電解質を用いることで支持塩の分離を容易にした SPE 電解⁶⁾などはその代表例である。他にも、支持塩の分離を容易にすることを目的とした高分子型支持塩システム⁷⁾、シリカゲル分散水系反応システム⁸⁾、相溶性2層有機溶媒反応システム⁹⁾などもこれまでに開発されている。さらにごく最近では、電極間をそれぞれの拡散層が重なり合うほどにまで近づけることで、支持塩を必要としない薄層電解システム¹⁰⁾やマイクロフローセル¹¹⁾などが開発された。これらの電解反応システムは、有機電解合成における支持塩の問題を解決するものではあるが、特殊な装置が必要であるなどの問題も有している。これに対して我々は最近、固体塩基を支持塩前駆体として用いる、見

かけ上支持塩を必要としない新規電解メトキシ化反応システムの開発に成功した¹²⁾。以下に、詳細を述べる。

2.2 固体塩基の電気化学的性質

初めに、固体塩基の電気化学的性質について検討を行った。まず、比較のためにアセトニトリル中で *N*-メチルピペリジンのサイクリックボルタンメトリーを行ったところ、図3に示すように1.4 V 付近に対応する酸化ピークが観察された。これに対し、ポリスチレンに担持されたピペリジンのサイクリックボルタンメトリーを行ったところ、対応する酸化電流は全く観察されなかった。このことから、固体塩基は陽極において酸化されず、電気化学的に安定であることが明らかとなった。

Fig. 3 Cyclic voltammograms of (a) *N*-methylpiperidine (100 mM) and (b) polystyrene-supported piperidine (100 mM) in 0.1 M *n*-Bu₄NBF₄/MeCN, recorded at a Pt disk electrode ($\phi=0.8$ mm). The scan rate was 100 mV s⁻¹.

次に、ポリスチレンに担持されたピペリジンをメタノールに加え同様にサイクリックボルタンメトリーを行ったところ、図4に示すように、1.0 V 付近にメトキシドイオンの酸化に対応する酸化波および、プロトンの

Fig. 4 Cyclic voltammogram of methanol in the presence of polystyrene-supported piperidine (0.1 M), recorded at a Pt disk electrode ($\phi=0.8$ mm). The scan rate was 100 mV s⁻¹.

還元に対応する還元電流が観察された。このことから、固体塩基によりメタノールが解離するとともに(式2)、それにより生じたプロトンが電荷のキャリアーとなることが明らかとなった(式3)。そこで次に、本系を用いて電解メトキシ化の検討を行った。

2.3 固体塩基を用いる電解メトキシ化

固体塩基を用いる電解メトキシ化の反応手順について図5に示す。まず、固体塩基をメタノール溶液に加えた後、メタノールを解離させるために1時間攪拌し、ついで定電流電解を行った。電解終了後、生成物と固体塩基はろ過により容易に分離され、固体塩基は再利用した。また、反応が高収率で進行した場合には、ろ液を濃縮するだけで目的とする生成物が純品として得られた。

Fig. 5 Experimental procedure for anodic methoxylation using solid-supported bases.

まず初めに、トリフルオロメチル基を有するスルフィド9の電解メトキシ化¹³⁾をモデル反応とし、用いる固体塩基の種類について検討を行った。表3に示すように、ポリスチレン、多孔質なポリスチレン、シリカゲルに担持されたピペリジンを用いて反応を行ったところ、多孔質なポリスチレンおよびシリカゲルを用いた場合に良好な結果を与えた。このことから、固体の溶媒に対する親和性が重要であることが明らかになった。また、シリカゲルに担持された種々の塩基を用いて反応を行ったところ、ピリジンやイミダゾールなどの比較的弱い塩基を用いた場合には生成物10の収率が中程度であったのに対し、ピペラジンやピペリジンなどの比較的強い塩基を用いた場合には高収率であった。このことから、塩基としてはメタノールを十分に解離するだけの塩基性度が必要であることが明らかとなった。また、シリカゲルに担持されたピペリジンを用いた場合、支持塩(Et₄NOTs)を用いた場合¹³⁾に比べて電流効率が約3倍に向上した。

次に、シリカゲルに担持されたピペリジンの再利用について検討を行った。先ほどと同様、トリフルオロメチ

Table 3 Anodic methoxylation of 9 using various solid-supported bases.

$\text{PhS-CH}_2\text{-CF}_3 \xrightarrow[\text{Pt-Pt}]{\text{0.1 M Base, 3 F/mol, 10 mA/cm}^2} \text{PhS-CH(OMe)-CF}_3$			
entry	solid	base	yield ^a (%)
1	PS ^b	piperidine pK _a =11.1 ^c	39
2	PS ^d	piperidine	92 (87) ^e
3	SiO ₂ ^f	piperidine	76 (73)
4	SiO ₂	pyridine pK _a =5.2	52
5	SiO ₂	imidazole pK _a =7.0	51
6	SiO ₂	4-morpholine pK _a =8.3	65
7	SiO ₂	piperazine pK _{a2} =9.8	89 (84)
8	SiO ₂	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane pK _a =26.2 ^g	70

a) ¹⁹F NMR yield based on the CF₃ group using monofluorobenzene as an internal standard. b) Polystyrene. c) Acidity of the conjugate acid devoid of the solid. d) Porous polystyrene. e) Isolated yield. f) Silica gel. g) pK_a in MeCN.

Fig. 6 Yield of 10 in the reuse of silica gel-supported piperidine.

ル基を有するスルフィド9の電解メトキシ化を、シリカゲルに担持されたピペリジンを再利用することで繰り返し10回行ったところ、図6に示すように対応するメトキシ化体10の収率は常に70%以上であり、収率が低下

Table 4 Anodic methoxylation of various compounds using silica gel-supported piperidine.

$\text{substrate} \xrightarrow[\text{Pt-Pt}]{0.1 \text{ M } \text{[silica gel-supported piperidine] / MeOH}} \text{product}$					
entry	substrate	current density (mA/cm ²)	electricity (F/mol)	product	yield ^a (%)
1		5	5		94
2		10	5		98
3		10	7		78 ^b (cis/trans=1/1)
4		10	7		96 ^b
5		10	7		94 ^b
6		10	3		94
7		5	4		88
8		5	6		58 ^c
				31 ^c
9		10	10		18 ^e

a) Isolated yield. b) Stereoisomeric mixture. c) ¹H NMR yield based on the benzylic proton using toluene as an internal standard. d) Oxidation peak potential (E_p^{ox})=2.14 V vs SCE. e) 74% of 27 was recovered.

Fig. 7 Cyclic voltammogram of AcOH/MeCN (50/50 v/v%) in the presence of polystyrene-supported morpholine (0.1 M), recorded at a Pt disk electrode (ϕ =0.8 mm). The scan rate was 100 mV s⁻¹.

することは全くなかった。このことから、固体塩基は再利用が可能であることが明らかとなった。

続いて、固体塩基を用いる電解メトキシ化の一般性について検討を行った。表4に示すように、まずカルバメート類の電解メトキシ化を行ったところ、非常に良好な収率で対応するメトキシ化体が得られた。また、フラン類の電解メトキシ化においても同様であった。続いて、フェノール類や置換ベンゼン類の電解メトキシ化を行ったところ、比較的酸化電位の高い27を除き、いずれも良好な収率で対応するメトキシ化体が得られた。これらより、固体塩基を用いる本電解メトキシ化は種々の化合物に適応可能であることが明らかとなった。

3. 固体塩基を用いる電解アセトキシ化

次に、固体塩基を用いる電解アセトキシ化¹⁴⁾について検討を行った。固体塩基を用いる電解メトキシ化と同様に、まずポリスチレンに担持されたモルホリンを酢酸およびアセトニトリルの共溶媒に加え、サイクリックボルタンメトリーを行った。その結果、アセタートイオンの酸化に対応する酸化波、およびプロトンの還元に対応する還元電流が観察された(図7)。このことから、メタノールの場合と同様に、固体塩基により酢酸が解離するとともに(式4)、それにより生じたプロトンが電荷のキャリアとなることが明らかとなった(式3)。

次に、トリフルオロメチル基を有するスルフィド9の電解アセトキシ化¹³⁾をモデル反応とし、用いる固体塩基の種類について検討を行った(表5)。シリカゲルに担持された種々の塩基を用いて反応を行ったところ、イミダゾールやモルホリンなどの弱塩基を用いた場合には良好な収率で対応するアセトキシ化体29が得られたのに対し、ピペリジンや1,3,5-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD)などの比較的強い塩基を用いた場合には低収率であった。このことは以下のように説明できる。酢酸の pK_a は4.8とメタノール(pK_a =15.5)よりも非常に小さいため、イミダゾールやモルホリンなどの弱塩基により酢酸は十分に解離する。反対に、TBDのような非常に強い塩基を用いた場合には、酢酸は十分

Table 5 Anodic acetoxylation of **9** using various silica gel-supported bases.

$\text{PhS-CH}_2\text{-CF}_3 \xrightarrow[\text{3 F/mol, 5 mA/cm}^2, \text{Pt-Pt}]{0.1 \text{ M } \text{Si-Base} / \text{AcOH/MeCN}} \text{PhS-CH(OAc)-CF}_3$		
entry	base	yield ^a (%)
1	$\text{p}K_a=7.0^c$	56 (54) ^b
2	$\text{p}K_a=8.3$	72 (68)
3	$\text{p}K_a=11.1$	29
4	$\text{p}K_a=26.2^d$	25

a) ^{19}F NMR yield based on the CF_3 group using monofluorobenzene as an internal standard. b) Isolated yield. c) Acidity of the conjugate acid devoid of the solid. d) $\text{p}K_a$ in MeCN.

に解離するものの、酢酸の解離によって生じたプロトンが塩基によって強く捕捉されるためにプロトンの自由度が低下する¹⁵⁾(式3において平衡が左に傾く)。その結果、プロトンが電荷のキャリアーとして十分に働かないため、セル電圧の上昇と同時に反応もスムーズに進行しなかったものと考えられる。

次に、固体塩基を用いる電解アセトキシ化の一般性について検討を行った。表6に示すように種々の化合物の

Table 6 Anodic acetoxylation of various compounds using silica gel-supported morpholine.

$\text{substrate} \xrightarrow[\text{10 mA/cm}^2, \text{Pt-Pt}]{0.1 \text{ M } \text{Si-Morpholine} / \text{AcOH/MeCN}} \text{product}$				
entry	substrate	electricity (F/mol)	product	yield ^a (%)
1		6		91
2		6		72 ^b
3		5		95
4 ^c		4		62

a) Isolated yield. b) Benzylic diacetoxylation product was also formed. c) Current density was 5 mA cm^{-2} .

電解アセトキシ化を行ったところ、いずれの場合においても良好な収率で対応するアセトキシ化体が得られた。

4. 固体塩基を用いる Kolbe 反応

先に述べた固体塩基を用いる電解メトキシ化では、メタノールの酸性度 ($\text{p}K_a=15.5$) が比較的低いために系中に供給されるプロトン濃度が低く、それによりセル電圧が高くなった。これに対し、より酸性度の高いカルボン酸を基質として用いることで、この問題の解決を試みた(式5)。

まず、シリカゲルに担持されたピペリジンを含むメタノール溶液中、4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメトキシブチル酸 **38** 非存在下および存在下においてサイクリックボルタンメトリーを行った(図8)。その結果、カルボン酸 **38** 非存在下では、メタノールの酸化に対応する酸化電流およびプロトンの還元に対応する還元電流が観察された。これに対し、カルボン酸 **38** 存在下では、カルボン酸 **38** 由来のカルボキシラートイオンが陽極表面に吸着するためメタノールの酸化が抑制された¹⁶⁾。一方、プロトンの還元に対応する還元電流は著しく大きくなった。従って、固体塩基はメタノールよりも酸性度の比較的高いカルボン酸 **38** を、より優先的に解離するとともに(式5)、それにより生じたプロトンが主な電荷のキャリアーとして働くことが明らかとなった(式3)。

Fig. 8 Cyclic voltammograms of (a) 0.1 M silica gel-supported piperidine/MeOH and (b) 0.1 M 4,4,4-trifluoro-3,3-dimethoxybutyric acid **38** in 0.1 M silica gel-supported piperidine/MeOH, recorded at a Pt disk electrode ($\phi=0.8 \text{ mm}$). The scan rate was 100 mV s^{-1} .

次に、カルボン酸 **38** の Kolbe 反応¹⁷⁾について検討を行った。シリカゲルに担持された種々の塩基を用いてカルボン酸 **38** の Kolbe 反応を行ったところ、表7に示すように、塩基としてピペリジンを用いた場合に対応するカップリング生成物 **39** が中程度の収率で得られた。こ

Table 7 Kolbe electrolysis of **38** using various silica gel-supported bases.

entry	MeOH/MeCN (v/v%)	base	yield ^a (%)
1	100/0	pK _a =11.1 ^c	47 [24] ^b
2	50/50		85 [43]
3	50/50	pK _a =5.2	-
4	50/50	pK _a =7.0	96
5	50/50	pK _a =26.2 ^d	44
6 ^e	50/50		quant. (90) ^f

a) ¹⁹F NMR yield based on the CF₃ group using monofluorobenzene as an internal standard. b) Current efficiency. c) Acidity of the conjugate acid devoid of the solid. d) pK_a in MeCN. e) 6 F mol⁻¹ was passed. f) Isolated yield.

の時、基質である **38** を溶液に加えると、シリカゲルに担持されたピペリジンの場合に比べ、セル電圧の大幅な減少が見られた。次に、シリカゲルに担持されたピペリジンをを用い、メタノールの酸化を抑制するために、共溶媒としてアセトニトリルを用いてカルボン酸 **38** の Kolbe 反応を行ったところ、電流効率は約 2 倍に向上した。弱塩基であるピペリジンをを用いた場合には、セル電圧が非常に高く定電流電解を行うことはできなかった。一方、イミダゾールを用いた場合に、良好な収率で対応するカップリング生成物 **39** を得た。しかしながら、イミダゾールを用いた場合には、原料が消費するに伴い顕著なセル電圧の上昇が確認された。また、強塩基である TBD を用いた場合には、収率は中程度ながら反応は進行した。さらに、シリカゲルに担持されたピペリジンをを用い、カルボン酸 **38** が完全に消費するまで電解を行ったところ、ほぼ定量的な収率で対応するカップリング生成物 **39** を得た。

次に、シリカゲルに担持されたピペ

Fig. 9 Yield of **39** in the reuse of silica gel-supported piperidine.

リジンの再利用について検討を行った。カルボン酸 **38** の Kolbe 反応を、シリカゲルに担持されたピペリジンを再利用することで繰り返し 10 回行ったところ、図 9 に示すように収率は常に 90% 以上であり、収率が低下することは全くなかった。このことから、固体塩基は、Kolbe 反応のような高電流密度下においても再利用が可能であることが明らかとなった。

続いて、シリカゲルに担持されたピペリジンをを用いて種々の化合物の Kolbe 反応を行った。表 8 に示すように、鎖状のカルボン酸 **40** および **42** の Kolbe 反応を行ったところ、いずれの場合にも良好な収率で対応するカップリング生成物が得られた。また、ペンタフルオロフェニル酢酸 **44** の Kolbe 反応も同様に進行し、対応するカップリング生成物 **45** が中程度の収率で得られるとともに、ベンジル位がメトキシ化された non-Kolbe 生

Table 8 Kolbe electrolysis of various compounds using silica gel-supported piperidine.

entry	substrate	electricity (F/mol)	product	yield ^a (%)
1	40	4.5	41	88
2	42	2.5	43	91
3	44	2	45	52 ^b

a) Isolated yield. b) A small amount of the benzylic methoxylated product was also obtained.

成物が副生成物として少量得られた。

5. 固体塩基を用いる non-Kolbe 反応

次に、シリカゲルに担持されたピペリジンを用い、DL-pyrroglutamic acid **46a** の non-Kolbe 反応¹⁸⁾について検討を行った。また、比較として 2-pyrrolidinone **46b** の電解メトキシ化¹⁸⁾についても検討を行った。表 9 に示すように、**46a** の non-Kolbe 反応がスムーズに進行したのに対し、**46b** の電解メトキシ化は **46b** の高い酸化電位 (2.5 V vs SCE) により、ほとんど進行しなかった。また、**46a** の non-Kolbe 反応においては、固体塩基により

メタノールよりも酸性度の高い **46a** が優先的に解離するために、セル電圧が 9 V (entry 1) であったのに対し、**46b** の電解メトキシ化では固体塩基によりメタノールが解離するために、セル電圧も 23 V (entry 2) と高かった。また、**46a** の non-Kolbe 反応は電流密度の影響をほとんど受けなかった。

続いて、シリカゲルに担持されたピペリジンを用いて種々の化合物の non-Kolbe 反応について検討を行った。その結果、表 10 に示すように、電子求引基を有するプロリン誘導体や DL-アラニン誘導体いずれにおいても、対応するメトキシ化体が良好な収率で得られた。

おわりに

以上のように、固体酸や固体塩基を支持塩または支持塩前駆体として用いる新たな有機電解合成システムの開発に成功した。固体酸を用いる電解フッ素化では、フッ化カリウムと固体酸とのカチオン交換反応を利用することで、両者のアセトニトリル中での解離を促進した。その結果、安全かつ安価なフッ化カリウムをフッ素源とするとともに、固体酸を支持塩とする新たな電解フッ素化反応システムの開発に成功した。一方、固体塩基を用いる有機電解合成システムでは、固体塩基を作用させることで、プロトン性溶媒やカルボン酸の解離が促進されることを見出した。その結果、生じたプロトンを主な電荷のキャリアーとすることで、見かけ上支持塩を必要としない新たな電解反応システムの開発に成功した。また、その電解反応システムを用いることで、種々の化合物の電解メトキシ化、電解アセトキシ化、Kolbe および non-Kolbe 反応を行うことに成功した。本研究がグリーンケミストリーに大きく寄与するとともに、有機電解合成の新たな一歩となることを期待する。

謝 辞 本研究は、文部科学省科研費、日産自動車、みずほ学術振興財団、服部報公会、および東京工業大学ベンチャービジネスラボラトリーの支援を受けて行われたものであり、ここに深く御礼申し上げます。

(2005 年 11 月 28 日受理)

文 献

- 1) H. Lund, O. Hammerich eds., "Organic Electrochemistry", 4th ed., Marcel Dekker, New York, 2001
- 2) T. Hiyama ed., "Organofluorine Compounds", Springer-Verlag, Berlin, 2000
- 3) (a) R. Filler, Y. Kobayashi eds., "Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry", Kodansha & Elsevier Biomedical, Tokyo, 1982; (b) J. T. Welch, S. Eswarakrishnan eds., "Fluorine in Bioorganic Chemistry", Wiley, New York, 1991
- 4) (a) 淵上寿雄, 昆野昭則, 有化, 55, 301 (1997); (b) 淵上寿雄, ファルマシア, 34, 1118 (1998); (c) T. Fuchigami, "Organic Electrochemistry", 4th ed., eds. by H. Lund, O. Hammerich, Marcel Dekker, New York, 2001, Chapter 25; (d) T. Fuchigami, T. Tajima, "Fluorine-Containing Synthons, ACS Sym-

Table 9 Electrolysis of **46a** and **46b** using silica gel-supported piperidine.

entry	substrate	R	current density (mA/cm ²)	electricity (F/mol)	yield ^a (%)
1	46a	CO ₂ H	10	7	quant.
2	46b	H	10	7	19 ^b
3	46a	CO ₂ H	50	4.5	95
4	46a	CO ₂ H	75	4.5	quant.
5	46a	CO ₂ H	100	4.5	quant.

a) Isolated yield. b) ¹H NMR yield based on the NH group using nitromethane as an internal standard.

Table 10 Non-Kolbe electrolysis of various compounds using silica gel-supported piperidine.

entry	substrate	electricity (F/mol)	product	yield ^a (%)
1		4		92
2		4		98
3		8		94
4		5		quant.

a) Isolated yield.

- posium Series #911", ed. by V. A. Soloshonok, Oxford University Press/American Chemical Society, Washington DC, 2005, Chapter 15
- 5) (a) F. Beck, H. Guthke, *Chem. Ing. Technol.*, **41**, 943 (1969); (b) L. Eberson, K. Nyberg, H. Sternerup, *Chem. Scrip.*, **3**, 12 (1973)
 - 6) (a) Z. Ogumi, T. Mizoe, C. Zhen, Z. Takehara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 3365 (1990); (b) D. Hoormann, C. Kubon, J. Jörissen, L. Kröner, H. Pütter, *J. Electroanal. Chem.*, **507**, 215 (2001)
 - 7) (a) J. Yoshida, R. Nakai, N. Kawabata, *J. Org. Chem.*, **45**, 5269 (1980); (b) J. Yoshida, J. Hashimoto, N. Kawabata, *ibid.*, **47**, 3575 (1982); (c) J. Yoshida, H. Sofuku, N. Kawabata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 1243 (1983); (d) J. Yoshida, K. Ogura, N. Kawabata, *J. Org. Chem.*, **49**, 3419 (1984)
 - 8) (a) H. Tanaka, Y. Kawakami, K. Goto, M. Kuroboshi, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 445 (2001); (b) H. Tanaka, J. Kubota, S. Ito-gawa, T. Ido, M. Kuroboshi, K. Shimamura, T. Uchida, *Synlett*, **7**, 951 (2003)
 - 9) K. Chiba, Y. Kono, S. Kim, Y. Kitano, M. Tada, *Proc. Electrochem. Soc.*, 2002-10, 9 (2002)
 - 10) (a) C. A. Paddon, G. J. Pritchard, T. Thiemann, F. Marken, *Electrochem. Commun.*, **4**, 825 (2002); (b) D. Horii, M. Atobe, T. Fuchigami, F. Marken, *ibid.*, **7**, 35 (2005)
 - 11) R. Horcajada, M. Okajima, S. Suga, J. Yoshida, *Chem. Commun.*, 2005, 1303
 - 12) (a) T. Tajima, T. Fuchigami, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2848 (2005); (b) *idem*, *Chem. Eur. J.*, **11**, 6192 (2005)
 - 13) (a) T. Fuchigami, Y. Nakagawa, T. Nonaka, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3869 (1986); (b) T. Fuchigami, K. Yamamoto, Y. Nakagawa, *J. Org. Chem.*, **56**, 137 (1991)
 - 14) T. Tajima, T. Fuchigami, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 4760 (2005)

- 15) E. Grunwald, E. Price, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2970 (1964)
- 16) (a) Y. B. Vassiliev, V. A. Grinberg, *J. Electroanal. Chem.*, **283**, 359 (1990); (b) *idem*, *ibid.*, **336**, 281 (1992)
- 17) T. Kubota, T. Ishii, H. Minamikawa, S. Yamaguchi, T. Tanaka, *Chem. Lett.*, 1988, 1987
- 18) T. Nishitani, H. Torikawa, T. Iwasaki, K. Matsumoto, I. Inoue, M. Miyoshi, *J. Org. Chem.*, **47**, 1706 (1982)

PROFILE

淵上寿雄 東京工業大学大学院総合理工学研究科・教授

〔経歴〕 1974 年東京工業大学大学院理工学研究科化学工学専攻博士課程修了, 同年東京工業大学工学部助手, 1980-81 年米国ヒューストン大学博士研究員, 1986 年東京工業大学大学院総合理工学研究科助教授, 1998 年より現職。〔専門〕 有機電気化学。〔連絡先〕 e-mail: [redacted]

田嶋稔樹 東京工業大学大学院総合理工学研究科・助手 博士(工学)

〔経歴〕 2000 年東京都立大学工学部工業化学科卒業, 2002 年東京工業大学大学院総合理工学研究科物質電子化学専攻修士課程修了, 2003 年東京工業大学大学院総合理工学研究科物質電子化学専攻博士課程中退, 2003 年より現職。〔専門〕 有機電気化学。〔連絡先〕 e-mail: [redacted]

会費ご送金のお願い

本年度も会務が円滑に行えますように会費を早期にご納入下さいますようお願い申し上げます。会則で「会員は会費を前納していただく」ことになっております。

2006 年度 (1 月~12 月) 会費

普通会員(個人)	11,000 円/年
学 生 会 員	5,000 円/年

◎ご送金は●現金書留

- 郵便振替 (00100-1-157690, 用紙は郵便局の窓口でご請求下さい)
 - 銀行振込 (みずほ銀行神田支店普通預金・社団法人有機合成化学協会・No. 1620638)
- 銀行振込みをご利用の方は事前に会員番号, 氏名, 所属等をお知らせ下さい。