

研究成果報告書

所属機関	職名	氏名
高知工業高等専門学校	准教授	藤田 陽師

研究テーマ

ファインバブルで得られる気-液巨大界面を反応場とした炭素-炭素結合形成反応の加速化

研究報告

1. 研究の背景と目的

気-液有機反応は反応物が気体であり、一般的に環境に調和できる非常にクリーンな反応である。また反応気体は反応後に容器中に気体物質が残存せず、一部の精製プロセスを省くこともできる省エネルギー型の反応といえる。この反応形態は単位体積が大きい気体反応物をいかに効率的に液体反応物、あるいは溶液中に溶存した反応物と接触させるかが重要であり、産業上の利用においては気体体積の大きさから一般的には大掛かりな反応器となりがちで、また高温、高圧を要する場合が多く、上記のようなグリーンケミストリーの観点からは有望なもの、安全性の観点からは困難が多く、敬遠される場合もある。これらの解決手段として、我々はファインバブルに着目した。ファインバブルは $100\ \mu\text{m}$ 未満の微小気泡の総称であり、水中において気泡の体積あたりの表面積が大きい、滞留時間が長い等、通常の気泡に比べて特異的な性質を持っている。これらの性質を利用して現在農業、水産業、洗浄分野等において産業利用が進められている。一方で、化学工業分野のような「ものづくり」の分野に関してはファインバブルの事例は少ない。気-液有機合成反応にファインバブルを反応気体として導入できれば、得られる巨大界面と遅い上昇速度のため、気-液接触の機会を高めることができ、さらに溶媒の過飽和効果による反応性分子同士の衝突頻度の向上が期待できる。これは反応速度向上に大きく寄与し、高圧化による反応速度向上手法の代替手段となる可能性があることを示している。我々はこの「ファインバブルを特に気-液有機合成反応に利用する」という試みに対し産業利用への大きな可能性を確信し、そして独自にファインバブル反応装置試作機を開発した(H. Fujita, et. al., *J. Japan Pet. Inst.*, **64** (2021), 10-16)。本研究の目的はファインバブルを用いた反応促進の研究として、炭素-炭素結合形成反応へのファインバブル適用の可能性を実証することである。有機合成反応においては様々な種類の反応が扱われるがその中でも炭素-炭素結合形成反応は、有機化合物を“組み立てる”ために最も重要な反応であり、古くから膨大な研究がなされている。そのような中、近年では分子状酸素を用いた炭素-炭素結合形成反応が多く報告され始めた。主に C-H 活性化による反応なのでハロゲン化物もしくは有機金属化合物が不要となることに加え、反応工程数の低減にもつながるため、低環境負荷型の反応として注目されている。この炭素-炭素結合形成反応に対してファインバブルを利用し、顕著な反応促進の効果が得られれば、その工業的利用価値は非常に高いものとなる。なお、炭素-炭素結合形成でファインバブルを利用して反応が促進された例は全く存在しない。特に本研究期間ではそのモデル反応として図1のフェノール類の酸化的カップリング反応(Q.

Jiang, et. al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 1861)を取り上げ、この研究を通してファインバブルの有機反応、特に炭素-炭素結合形成反応への適用可能性を検討することを目的とする。得られるビアリールは機能材料、医薬品や金属触媒の配位子の基本骨格などとして重要な化合物であることから、多方面

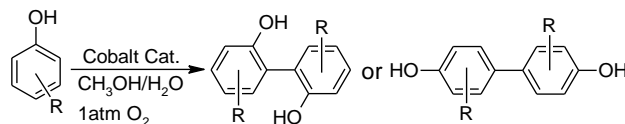


図1 フェノール類の酸化的カップリング反応

での応用が期待できる。一方でこの反応の場合には、気-液有機反応であるため、反応分子の衝突頻度が制限され、現状では結果的に15時間以上を要する長時間の反応となっている。実際の具体的なスケジュールは[1]反応試験準備、[2]ファインバブルを用いたビアリール骨格合成検討、[3]他の反応基質への展開の3段階にて検討を進める。[1]ではファインバブルにて反応を進める前の既報のトレース実験と準備実験である。[2]では実際にファインバブルを用いたビアリール骨格合成検討を進める。必要に応じて装置の改良も進めていく。[3]では反応基質によるファインバブル導入の効果の差異の検討を進める。

2. 研究成果および考察

[1]反応試験準備

目的化合物は市販されていないため基質(2-Methoxy-4-methylphenol)1 から合成した(図2)。ナスプラス

コに基質(1mmol), 水(10mL), メタノール(40mL), 炭酸ナトリウム(1.5g), 触媒であるメソ-テトラ(4-メキシフェニル)ポルフィリナトコバルト (T(P-OMe)PPCo) 0.1mol%を入れ酸素雰囲気下, 60°Cで15時間反応させた。混合物を室温で冷却し, 1mol/L 希塩酸で中和した。酢酸エチルで生成物を溶解し, シリカゲルにより不溶物を濾去した。濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 減圧濃縮した。得られた溶液をカラムクロマトグラフィーにより精製し, 真空乾燥して最終生成物を得た。H¹-NMR により目的化合物であることを確認した。加えて, 同反応にて, ナフタレンを内部標準物質として高速液体クロマトグラフィー (HPLC)により, 定量できることを確認したので, ファインバブルの効果を見積もる際には HPLC を利用することとした。

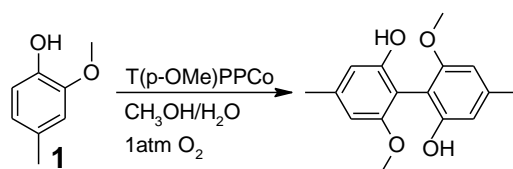


図2 定量試験用生成物の合成

[2]ファインバブルを用いたビアリアル骨格合成検討

まずは, 図3に示すファインバブル反応装置により検討を進めた。基質 **1** を 1mmol, メタノール 40mL, イオン交換水 10mL, 炭酸ナトリウム 1.5g, 所定量の T(P-OMe)PPCo 触媒をファインバブル反応装置に入れ, 5mL/min の酸素をファインバブルとして導入し, 反応を進行させた。比較対象として, 同量の反応系に同流量の酸素をバブリングにて導入するエアレーション手法による反応試験も実施した。

様々検討を進めたところ, まずは, 既存の装置そのものでは, 反応が進行しないことがまず判明した。これは反応溶液に不溶の触媒が反応容器 (図3の(5))およびポンプの中に滞留し, 基質との接触確率が落ちていることが原因であることが判明した。これを踏まえて図4のように流路を改良したうえで, ポンプ内にも不溶物が滞留しないような構造の見直しをした。その結果,

触媒量が比較的少ない場合にはファインバブルの効果が得られないものの, 触媒量を増大させることでファインバブルの効果が顕著に表れることがわかった。図5は触媒量が基質に対し, 0.4mol%の条件での反応時

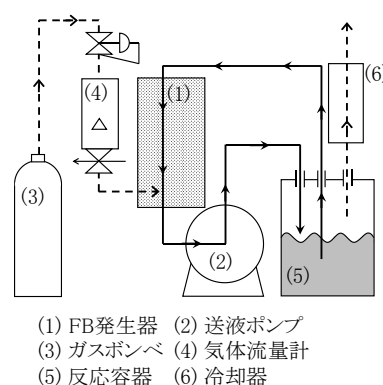


図3 反応容器利用型ファインバブル反応装置

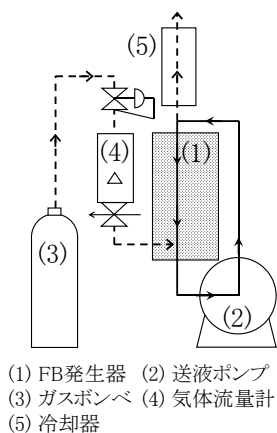


図4 流路のみのファインバブル反応装置(ポンプ改良)

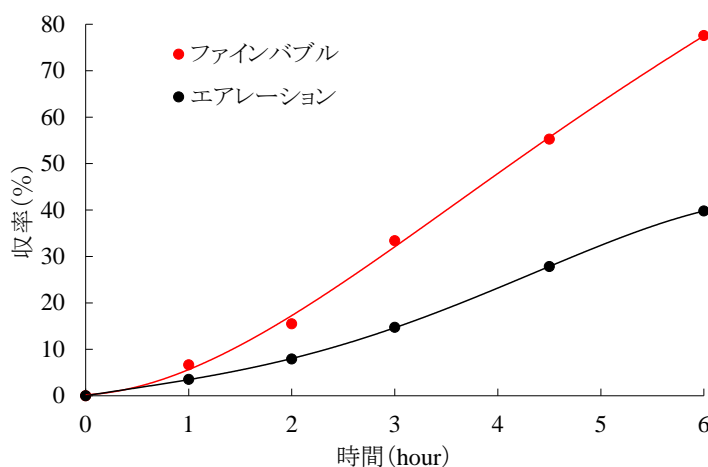


図5 反応時間と収率の関係

間と生成物の収率の関係である。各反応時間において, 約 2 倍の収率向上が見られる。またファインバブル手法とエアレーション手法を比較して同じ収率をファインバブル手法では約 1/2 の時間短縮効果があることも見て取れる。比較として, 触媒量が少なく, 0.2mol%の際には反応開始 8 時間後にファインバブル手法で 37.7%, エアレーション手法で 39.8%とほとんど差異が見られなかった。

図6はモデル反応の推定触媒サイクルである。触媒量が多い場合には図6の化学種 **C** の生成量が多いことが示唆される。これは次に酸素と衝突する触媒サイクル内の化学種がより多いことを意味している。一方でファインバブルによる酸素供給においては, エアレーションによる酸素供給よりも溶存

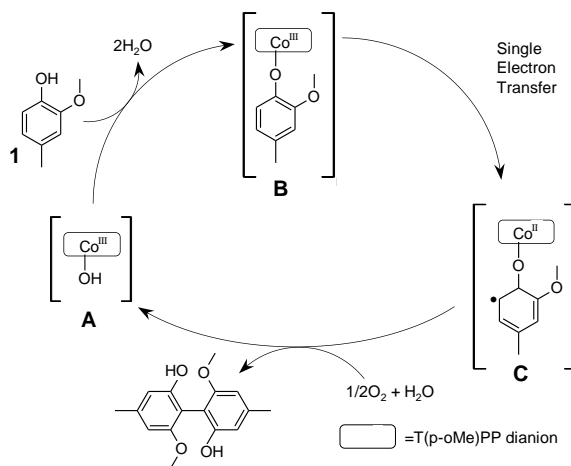


図6 モデル反応の触媒サイクル

酸素量が多い。これは触媒サイクル内の化学種 **C** が増大しても、十分に反応しうる酸素量がファインバブルの場合には保証されているということが示唆される。このことから、0.2mol%の触媒量(=参考文献での標準触媒濃度)ではファインバブルの効果が大きく現れなかった一方で、触媒量を増大させることでファインバブルの効果が顕著に表れた原因であると考えている。

[3]他の反応基質への展開

上記で検討した基質も含め下記の基質をさらに検討した。生成物は全て基質より合成し、¹H-NMRにより目的の生成物であることを確認した。そのうえで、HPLC法により基質 **1**と同様に定量できることを確認した。反応8時間後の生成物の収率を実験項目ごとに表1にまとめる。基質 **2**であるが、これはヒドロキシル基のオルト位に立体障害の大きい *t*-ブチル基がある基質である。

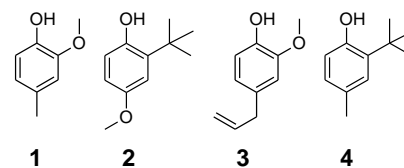


図7 検討した基質

表1 各基質の反応8時間後の収率

基質	反応温度	酸素流量 (mL/min)	触媒量 (mol%)	手法	収率(%)
1	室温	5.0	0.2	AR	39.8
				FB	37.7
1	室温	5	0.4	AR	39.7
				FB	77.5
2	室温	5	0.4	AR	20.5
				FB	22.6
2	室温	5	1.0	AR	25.2
				FB	38.3
2	室温	25	0.4	AR	28.7
				FB	31.4
3	室温	5	0.4	AR	10.1
				FB	21.5
4	室温	5	0.4	FB	0
4	60°C	5	0.4	AR	62.4
				FB	71.6

AR:エアレーション FB:ファインバブル

基質 **2**の場合には基質 **1**でファインバブルの効果が表れた条件ではその効果が現れなかった。その後、酸素流量を増大させた系、および触媒量をさらに増大させて1.0mol%とした系を検討した。その結果、触媒量が多い場合にファインバブルの効果が発現することが分かった。触媒量さらに多い場合にファインバブルの効果が発現するということは、同じ触媒量でも基質 **2**の場合には基質 **1**に比べて触媒サイクル内の化学種 **C**の濃度が低いことが考えられる。これは、基質 **2**の立体障害のためにコバルトへの基質の配位が難しくなり、触媒サイクル内の化学種 **B**の濃度が低くなっているためであると考えられる。この観点で見た場合、そもそもの基質の反応性もあるが、ヒドロキシル基のオルト位に立体障害がある基質はコバルト触媒量を増大させないとファインバブルの効果が得られないことがわかる。基質 **4**については、室温ではファインバブルを用いても反応が進行しなかった一方で、加熱により反応が進行した。分子状酸素が消費される素反応以外で活性化エネルギーが高い部分が存在することが考えられる。基質 **2**と比較し、基質 **4**はヒドロキシル基のパラ位の置換基の活性が弱いため、図6の化学種 **C**が不安定である。したがって、すなわち、化学種 **B**から化学種 **C**への電子移動がより起こりにくい基質であるといえ、この素反応の活性化エネルギーが比較的高いことが予想される。このように、気体反応種が関与しない素反応の活性化エネルギーが高い場合にはファインバブルとしても反応が進行せず、加熱等によるエネルギー供給が必要であると考えられる。

3. 将来展望

本研究では炭素-炭素結合形成反応に対してファインバブルの利用し、顕著な反応促進の効果が得られることを期待し、モデル反応としてフェノール類の酸化的カップリング反応を取り上げ、検討を進めた。結果として、このモデル反応においては反応条件によって、顕著なファインバブルの効果が得られることがわかった。特に系内の触媒濃度が顕著に影響していることが分かった。また、フェノール性ヒドロキシル基のオルト位に立体障害がある場合にはファインバブルの効果が得られにくいことが判明した。なお、ファインバブルを適用することで炭素-炭素結合形成反応を促進した学術的な研究例は本研究が初めてである。反応気体をファインバブルとして導入することは、その気-液反応を促進するねらいにおいても有用な反応であるが、加えて、その反応の反応機構に関する知見を得るうえでも非常に有用なツールとなり得ることを本研究の結果が示している。

本研究で得られた成果はまずは速報的に学会発表により発表したが、今後論文投稿も予定している。今後は本研究成果を足掛かりに、ヘテロカップリングを含む他の炭素-炭素カップリングへのファインバブルの適用を進め、ファインバブルの反応促進効果の有無そして、その反応形態との相関性について研究を進めていく予定である。

4. 研究発表

[1]坂本将也, 秦隆志, 藤田陽師, 高知化学シンポジウム(オンライン) 2021年10月

「ファインバブルを用いた炭素-炭素骨格の形成反応の促進検討」

[2]Tetrahedron Letters への投稿準備中