

学位論文題名

Efficient Synthesis of α , β -Unsaturated Carboxylic Acids and β -Keto Acids by Electrochemical Carboxylation: Application to a Synthesis of Anti-inflammatory Agents

(電解カルボキシル化による α , β -不飽和カルボン酸および β -ケト酸の効率的合成：抗炎症剤合成への応用)

学位論文内容の要旨

二酸化炭素の固定化は、地球温暖化問題と関連して極めて重要な課題である。これまで様々な二酸化炭素の固定化の研究がなされてきたが、その多くは二酸化炭素を直接的に還元して別の物質へ変換することを目的としたものである。一方、二酸化炭素を有機基質へ固定化して付加価値の高い有用な物質へ変換することも重要な研究である。本論文は、後者の固定化研究を目的として、電解還元反応を利用して常圧の二酸化炭素を効率的に固定化し有用な有機カルボン酸を合成することに焦点を絞って研究を行ったものである。

二酸化炭素の存在下有機基質を電解還元し有機カルボン酸を合成する電解カルボキシル化反応は以前から知られていたが、収率、選択性において多くの問題があった。しかし最近になり、陽極にマグネシウムやアルミニウムなどの反応性金属を用いる方法が開発され、二酸化炭素の固定化が高収率、高選択的に進行することが明らかとなった。反応性電極を用いる二酸化炭素の固定化法は、電解装置が極めて簡単でスケールアップが容易であり、常圧の二酸化炭素でも高収率に進行し、またクリーンな電子を試薬として用いているため省エネルギーあるいは環境対策に有効であるなどの特長と有用性を有している。

本論文は、反応性電極を用いる電解カルボキシル化反応を利用し、 α,β -不飽和カルボン酸や β -ケト酸の高効率的合成法の開発、ならびに非ステロイド系抗炎症剤の前駆体の新規で効率的な合成法の開発についての研究成果についてまとめたものであり、5章から構成されている。

第1章は序論であり、本研究の背景および目的について述べた。

第2章では、反応性電極としてマグネシウム金属を陽極に用いたフェニル置換臭化ビニルの電解カルボキシル化によって α,β -不飽和カルボン酸が高収率で合成されたことについて述べた。常圧の二酸化炭素存在下陰極に白金、陽極にマグネシウム、溶媒に DMF、支持塩に Bu_4NBF_4 を用いてさまざまなフェニル置換臭化ビニルを電解還元したところ、二酸化炭素の

固定化が容易に進行し、相当する各種フェニル置換 α,β -不飽和カルボン酸が 63-92%の高収率で得られることを見出した。また、本電解カルボキシル化反応の立体化学について興味ある結果を見出すことができた。すなわち、 β -ブロモスチレンの電解カルボキシル化反応において、*E*-及び*Z*-体のいずれの基質を用いても熱力学的に不安定な*Z*-体のケイ皮酸が選択的に得られることを見出し、反応過程についても考察を行った。

第3章では、ニッケル錯体を触媒とする脂肪族置換臭化ビニルの電解カルボキシル化反応によって α,β -不飽和カルボン酸が効率的に合成されたことについて述べた。ニッケル触媒を添加しない場合には α,β -不飽和カルボン酸の収率は 14-43%と低かったが、20 mol%の $\text{NiBr}_2 \cdot \text{bpy}$ 錯体を添加することによって相当する α,β -不飽和カルボン酸の収率を 58-82%へと飛躍的に向上させることができた。また、ニッケル触媒を添加した β -ブロモスチレンの電解カルボキシル化反応において、*E*-及び*Z*-体の基質からそれぞれ立体化学が保持されたケイ皮酸が選択的に得られることを見出した。反応過程についてサイクリックボルタンメトリー (CV) などを用いて検討を行った結果、Ni(II)の2電子還元で生成するNi(0)が臭化ビニルに酸化付加してビニルニッケル中間体を形成し、その2電子還元で生成するビニルアニオンが二酸化炭素へ付加して進行する反応過程を提唱した。

第4章では、第2章におけるフェニル置換臭化ビニルの電解カルボキシル化反応の合成への応用として、非ステロイド系抗炎症剤前駆体の新規で効率的な合成法の開発に成功した結果について述べた。近年、エナンチオ選択的な抗炎症剤の合成研究が盛んに行われており、最も良好な方法の一つとして α,β -不飽和カルボン酸の Ru/BINAP 触媒による水素化反応を経るルートがあるが、これまで相当する α,β -不飽和カルボン酸の簡便かつ効率的な合成法はほとんど開発されていなかった。しかしながら、本電解カルボキシル化反応を用いることによって Ibuprofen, Naproxen, Cicloprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen 等の抗炎症剤前駆体である α,β -不飽和カルボン酸を簡便かつ効率的に合成することに成功した。一例をあげると、*p*-ブロモスチレンから 81%の収率で得られる 1-bromo-1-(*p*-isobutylphenyl)ethene を出発原料として、常圧の二酸化炭素の存在下電解カルボキシル化を行ったところ、Ibuprofen の前駆体である 2-(*p*-isobutylphenyl)propenoic acid を 93%の高収率で得ることに成功した。

第5章では、ビニルトリフラートの電解カルボキシル化反応による β -ケトカルボン酸の新規合成について述べた。ビニルトリフラートを常圧の二酸化炭素存在下陰極に白金、陽極にマグネシウム、溶媒に DMF、支持塩に Bu_4NBF_4 を用いて電解還元を行ったところ、ビニルトリフラートの酸素-硫黄結合が開裂して β -ケト酸が良好な収率で得られるという、新規な電解カルボキシル化反応を見出した。CVを用いて本電解カルボキシル化について検討を行い、二酸化炭素の電解還元で生成するラジカルアニオンがメディエーターとなって進行する反応過程を提唱した。

以上のように著者は、反応性電極を用いる電解カルボキシル化反応を利用することによって α,β -不飽和カルボン酸や β -ケト酸の高効率的な合成法を確立し、さらにそれらを利用した非ステロイド系抗炎症剤の前駆体の新規でかつ効率的な合成法を開発した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 徳 田 昌 生
副 査 教 授 宮 浦 憲 夫
副 査 教 授 米 田 徳 彦
副 査 助 教 授 折 登 一 彦

学 位 論 文 題 名

Efficient Synthesis of α , β -Unsaturated Carboxylic Acids and β -Keto Acids by Electrochemical Carboxylation: Application to a Synthesis of Anti-inflammatory Agents

(電解カルボキシル化による α , β -不飽和カルボン酸および β -ケト酸の効率的合成：抗炎症剤合成への応用)

二酸化炭素の固定化は、地球温暖化の問題と関連して今日の極めて重要な課題のひとつとなっている。これまで様々な二酸化炭素の固定化の研究がなされてきたが、その多くは二酸化炭素を直接還元して別の物質へ変換することを目的としたものである。本論文は、常圧の二酸化炭素を有機基質へ効率的に固定化して付加価値の高い有用な物質へ変換することを目的として行われたものである。すなわち、反応性電極を用いる電解カルボキシル化反応を利用し α , β -不飽和カルボン酸や β -ケト酸の高効率的な合成法を開発し、さらに非ステロイド系抗炎症剤の前駆体の新規で効率的な合成法の開発に成功した成果についてまとめたものである。

第1章は序論であり、本研究の背景および目的について述べている。

第2章では、反応性電極としてマグネシウム金属を陽極に用いて常圧の二酸化炭素の存在下でフェニル置換臭化ビニルを電解還元することによって、相当する α , β -不飽和カルボン酸が高収率で合成されることについて述べている。すなわち、常圧の二酸化炭素の存在下陰極に白金、陽極にマグネシウム、溶媒に DMF、支持塩に Bu_4NBF_4 を用いてさまざまなフェニル置換臭化ビニルを電解還元したところ、二酸化炭素の固定化が容易に進行して、相当する各種フェニル置換 α , β -不飽和カルボン酸が 63-92% の高収率で得られることを見出している。また、本電解カルボキシル化反応において熱力学的に不安定な *Z*-体の α , β -不飽和カルボン酸が優先的に得られるという興

味ある立体化学を見出している。反応過程についても考察を行っている。

第3章では、ニッケル錯体を触媒とする脂肪族置換臭化ビニルの電解カルボキシル化反応によって相当する α,β -不飽和カルボン酸が効率的に合成されることについて述べている。ニッケル触媒を添加しない場合には生成物の α,β -不飽和カルボン酸の収率は 14-43%と低いものであったが、20 mol%の $\text{NiBr}_2 \cdot \text{bpy}$ 錯体を添加することによって収率を 58-82%へと飛躍的に向上させ得ることを見出している。また、ニッケル触媒を添加することによって、立体選択的な電解カルボキシル化反応が可能であることを見出している。サイクリックボルタンメトリー (CV) などを用いて反応過程について検討を行い、Ni(II)の2電子還元で生成する Ni(0)の臭化ビニルへの酸化的付加を經由してカルボキシル化が進行する反応過程を明らかにしている。

第4章では、第2章におけるフェニル置換臭化ビニルの電解カルボキシル化反応の応用として、非ステロイド系抗炎症剤前駆体の新規で効率的な合成法の開発に成功した結果について述べている。近年、エナンチオ選択的な抗炎症剤の合成研究が盛んに行われており最も良好な方法の一つとして、相当する α,β -不飽和カルボン酸を Ru/BINAP 触媒を用いて水素化する合成方法が知られている。著者は、本電解カルボキシル化反応を用いることによって Ibuprofen, Naproxen, Cicloprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen 等の抗炎症剤の前駆体である α,β -不飽和カルボン酸を簡便かつ高収率で合成することに成功している。一例をあげると、1-bromo-1-(*p*-isobutylphenyl) ethene を出発原料として常圧の二酸化炭素の存在下電解カルボキシル化を行うことによって、Ibuprofen の前駆体である 2-(*p*-isobutylphenyl) propenoic acid を 93%の高収率で得ることに成功した。これらの成果は工業的に価値があり、有機工業化学の進展に寄与するところが大きい。

第5章では、ビニルトリフラートの電解カルボキシル化反応による β -ケトカルボン酸の新規合成について述べている。ビニルトリフラートを常圧の二酸化炭素存在下陰極に白金、陽極にマグネシウム、溶媒に DMF、支持塩に Bu_4NBF_4 を用いて電解還元を行ったところ、ビニルトリフラートの酸素-硫黄結合が開裂して β -ケト酸が良好な収率で得られるという、新規な電解カルボキシル化反応を見出している。CV を用いて本電解カルボキシル化について検討を行い、二酸化炭素の電解還元で生成するラジカルアニオンがメディエーターとなって進行する新規で興味ある反応過程を提唱している。

これを要するに、著者は、反応性電極を用いる新しい電解手法によって常圧の二酸化炭素をハロゲン化ビニルへ効率的に固定化し、 α,β -不飽和カルボン酸や β -ケト酸を高収率で合成する新規手法を開発し、さらにその応用として非ステロイド系抗炎症剤の前駆体を高収率で合成することについて成功したものであり、有機合成化学ならびに有機工業化学に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士 (工学) の学位を授与される資格あるものと認める。