

2023M-326

2024年5月15日

2023年度 JKA補助事業
重水素化機能材料の創生を志向した電解フローリアクターの開発
補助事業に関する完了報告書

北海道大学大学院理学研究院
芦刈 洋祐

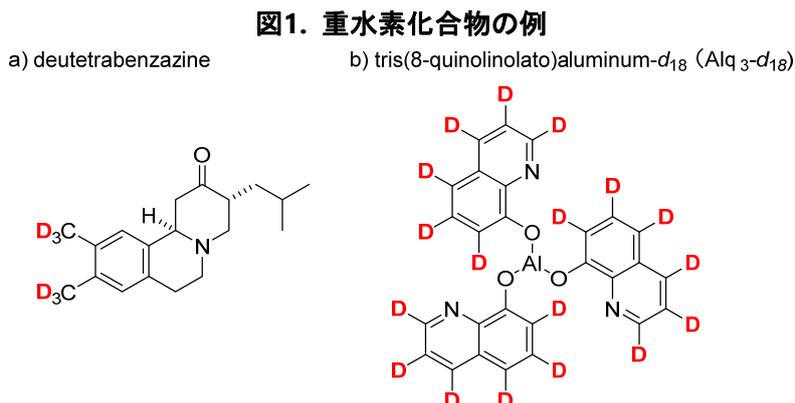


目次

1.	研究背景	2
2.	芳香族ハロゲン化物の電解還元的脱ハロゲン型水素化に関する研究	
2.1	PEM型リアクター装置の設計および組み立て	5
2.2	初期検討	6
2.3	芳香族ハロゲン化物の脱ハロゲン型水素化	7
3.	芳香族ハロゲン化物の電解還元的脱ハロゲン型重水素化に関する研究	
3.1	初期検討	9
3.2	ベイズ最適化による反応条件最適化	9
3.3	芳香族臭素化物の脱ハロゲン型重水素化	12
4.	結論	12

1. 研究背景

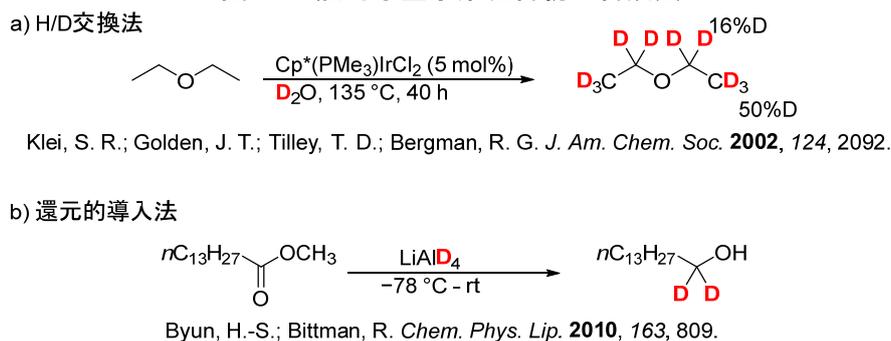
重水素 (D) は水素 (H) の安定同位体であり、地球上に存在する水素のうち0.02%が重水素である。重水素の原子質量は水素の2倍であるため化学結合、特に炭素-重水素結合が炭素-水素結合に比べて強固であるという特徴がある。炭素-水素結合は、ほぼ全ての有機化合物に含まれるため、これの一部あるいは全部を炭素-重水素結合に置き換えた重水素化合物が近年注目を集めている。例えば強固な結合に由来した代謝安定性向上が報告されており、2017年には既存薬のtetrabenazineの水素を重水素に置換することで代謝安定性を改善したdeutetabenazine (医薬品名Austedo) がFDAに新薬認可されている (図1a)。また既存の有機EL材料であるAlq3の炭素-水素結合を炭素-重水素結合に交換したAlq₃-d₁₈は、発光量子収率や蛍光寿命が向上することが報告されている (図1b)。それ以外にも分光分析技術の一つであるNMR (核磁気共鳴) の測定に使用する溶媒や、代謝トレーサーなど多岐にわたって利用されている。



重水素化合物の合成法は一般にH/D交換法と還元的導入法に大別される (図2)。H/D交換法は遷移金属触媒等を用い、有機化合物の水素を重水素に置換する反応である。既存の化合物に対して適用可能であるため性能向上が期待できる有用な手法であるが、有機化合物に豊富に存在する炭素-水素結合の内のいずれかを狙って選択的に変換することは難しく、また化合物によっては導入率が低いなど有機合成的観点からは課題も多い。図2aに示すH/D交換法はジエチルエーテルの比較的不活性な水素を重水素に置換する優れた分子変換であるが、その導入率は低くまた位置により導入率にばらつきがある。これに対し、有機合成的観点から重水素を導入する方法が後者の還元的導入法である。ヒドリドなどの化学種による水素導入法は古くから研究されており、合成化学的手法による選択的な還元による水素導入が可能である。この知見を活用し、重水素化された還元剤を活用して重水素を導

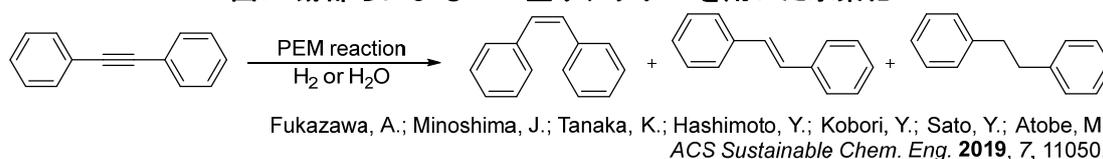
入する方法である。図2bではヒドリド型還元剤としてよく知られる水素化アルミニウムリチウム (LiAlH₄) の水素を重水素に置き換えた還元剤を使用し、エステルの還元を行うことで重水素を導入している。この手法では位置選択的かつ高効率的に重水素の導入が可能であるが、用いる重水素化試薬が高価であるため、工業的に課題がある。

図2. 一般的な重水素化合物の合成法



安価かつ環境調和型な還元反応として近年、電解合成が注目を浴びている。特に横浜国立大学の跡部らにより有機合成利用が進められているプロトン交換膜 (PEM) 型リアクターでは、不飽和結合種の還元を、水の電気分解により生じた水素種によって行うものであり、従来化学反応で使用される還元剤を用いないクリーンな化学合成が可能である (図3)。本助成研究において筆者は、電解還元法による重水素導入の確立による重水素化合物の合成を可能とするPEM型リアクターの開発を着想した。すなわち最も安価な重水素化試薬の一つである重水を用いた還元的導入法を可能とする反応器の開発である。

図3. 跡部らによるPEM型リアクターを用いた水素化

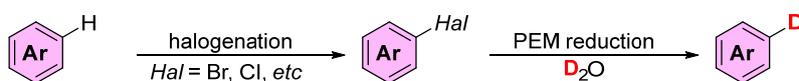


対象の反応として芳香族ハロゲン化物の還元を選定した。芳香族ハロゲン化物はクロスカップリング反応など種々の化学反応に用いられる化合物群であり、その合成法も広く研究されている。特に、位置選択的なハロゲノ基の導入が可能であることから、ハロゲノ基を位置選択的に導入し、そのハロゲノ基を重水素化することで形式上は位置選択的な重水素化が期待される (図4a)。また芳香族ハロゲン化物は海洋中での代表的な汚染物質であり、本分子変換 (必ずしも重水素化である必要はなく、水素化を含む) によりこれの無害化が

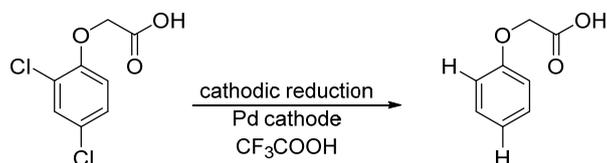
可能である。電解還元による芳香族ハロゲン化物の脱ハロゲン化は過去にいくつか例があるが（図4b）、いずれもバッチ式であり処理量に限界がある。すなわちフロー化することにより連続運転による処理量の向上が期待できる、また水素化においては水のみを使用するクリーンな反応が可能であることから、まずは水素化を対象として研究を進めることとした。

図4. 芳香族ハロゲン化物の電解還元的重水素化および水素化

a) 本研究における位置選択的な重水素化の概要



b) バッチ式電解法による芳香族ハロゲン化物の水素化

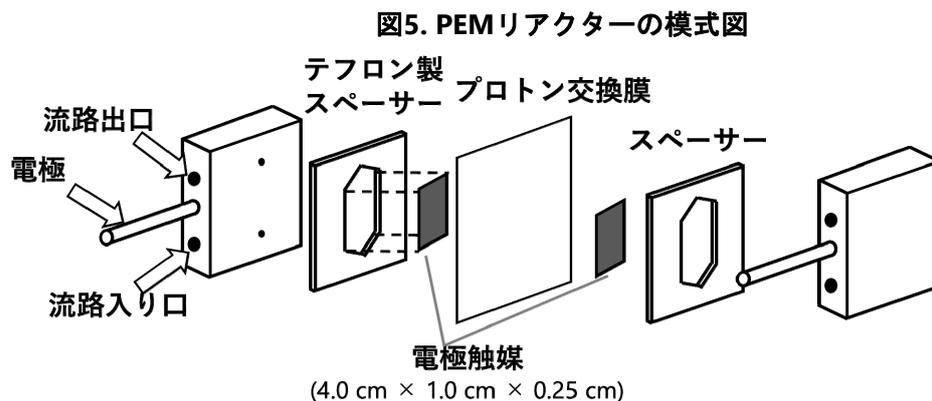


Tsyganok, A. I.; Yamanaka, I.; Otsuka, K. *J. Electrochem. Soc.* **1998**, *145*, 3844.

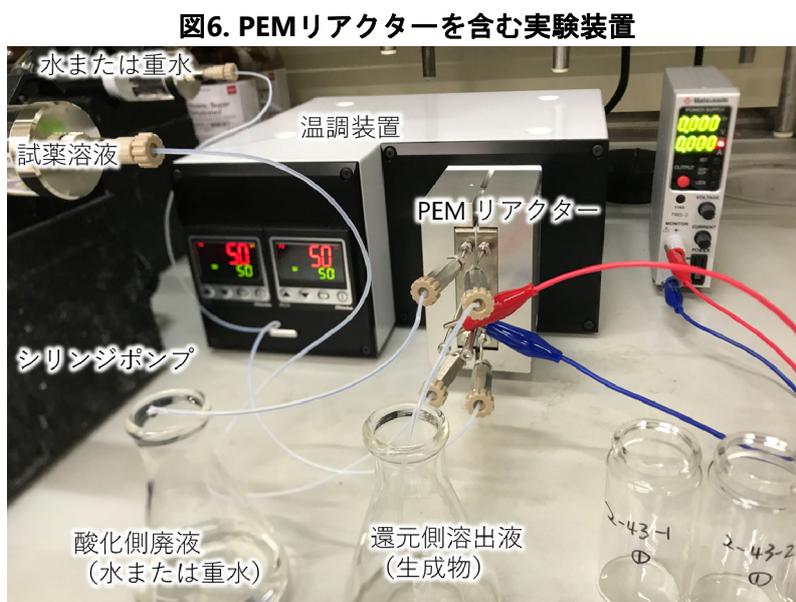
2. 芳香族ハロゲン化物の電解還元的脱ハロゲン型水素化に関する研究

2.1 PEM型リアクター装置の設計および組み立て

本研究で用いるPEM型リアクターの模式図を図5に示す。ステンレス製の電極の間にスペーサーとプロトン交換膜を挟み込み、スペーサー内部に同体積の電極触媒を設置している。これを組み立て、両側の電極の下側の流路からそれぞれ溶液を流入し、スペーサー内を通過させ、上部の出口より排出させて使用する。



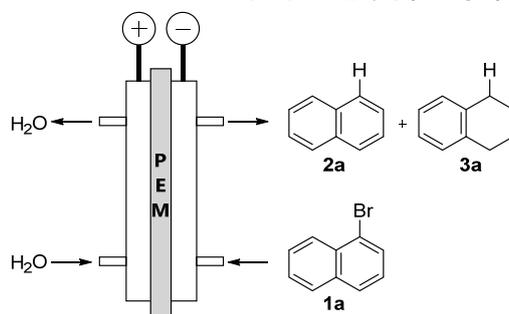
組み上げたPEMリアクターを含む実験用装置の写真を図6に示す。PEMリアクターを、専用に作成したヒーターに設置し、電極を直流電源に接続した。図中のPEMリアクターの左側が陽極であり、水または重水をシリンジポンプにより下側から流入し上側の流路より流出させ図中左の三角フラスコに回収した。図中のPEMリアクターの右側が陰極であり、原料の溶液を下側から流入し上側の流路より流出させ、図中右の三角フラスコに回収した。



2.2 初期検討

1-ブロモナフタレン (**1a**) を原料とした、PEM型リアクターを用いた脱ハロゲン型反応の条件検討結果を表1に示す。まずアルキンの還元の際に使用していた反応条件（反応溶媒：メチルシクロヘキサン）を採用して検討を行ったところ、良好な電流効率で目的の脱臭素化体 (**2a**、ナフタレン) が得られた。しかし過剰還元体である**3a** (テトラリン) が副生した。反応温度や電流密度を種々検討したが、**3a**の発生を防ぐことはできなかった。電極触媒を白金に変更したところ、電流効率は大きく低下した。

表1. 1-ブロモナフタレン (**1a**) の脱臭素的水素化検討^a



電極触媒	反応溶媒	温度 (°C)	電流密度 (mA/cm ²)	電流効率 (%)	
				2a	3a
Pd	メチルシクロヘキサン	20	10.0	73	13
Pd	メチルシクロヘキサン	20	9.0	79	12
Pd	メチルシクロヘキサン	20	8.5	90	10
Pd	メチルシクロヘキサン	20	7.5	92	8
Pd	メチルシクロヘキサン	20	5.0	89	6
Pt	メチルシクロヘキサン	20	7.5	16	trace
Pd	メチルシクロヘキサン	50	7.5	96	2
Pd	1,4-ジオキサン	20	7.5	57	2
Pd	1,4-ジオキサン	50	7.5	76	0
Pd	1,4-ジオキサン	50	7.5	83 ^b	0 ^b

^aReaction condition: concentration of **1a**: 0.5 M, flow rate of the solution of **1a** and water: 1.0 mL/min, residence time in the PEM reactor: 6 seconds. Yields were determined by GC using *n*-tridecane as an internal standard. ^bResidence time: 3 seconds (flow rate: 2.0 mL/min).

そこで極性溶媒である1,4-ジオキサンを反応溶媒として検討した。その結果、電流効率はやや低いものの、**3a**の発生を防ぐことができた。反応温度や流速の検討により、良好な電流効率で目的物**2a**のみを選択的に得ることができた。

2.3 芳香族ハロゲン化物の脱ハロゲン型水素化

初期検討により得られた最適条件を使い、種々の芳香族ハロゲン化物の還元を検討した。芳香族臭素化物**1b–1h**からは高い電流効率で目的の水素化体が得られた。複素環系の臭素化物**1i–1m**においても同様に、対応するヘテロアリアル類を高い電流効率で得ることができた。ブロモ基に加えてクロロ基を有する基質**1n**および**1o**では反応はブロモ基選択的に進行し、**1n**からは高い電流効率で目的物 (**2n**) が得られた一方で、**1o**からは一部、ブロモ基とクロロ基の両方が還元された生成物 (ベンゼン) が得られた。この結果より、クロロ基の還元が可能と考え、種々の芳香族クロロ化物**4b–4p**を同様の条件で反応させたところ、クロロ基が還元された生成物がそれぞれ高い電流効率で得られた。

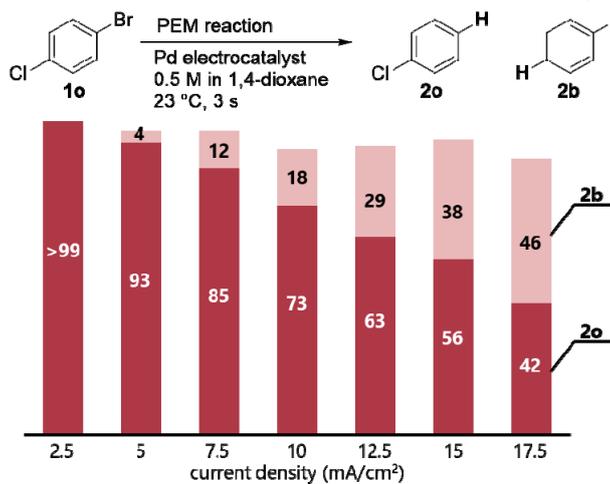
表2. 種々の芳香族ハロゲン化物の脱ハロゲン型水素化検討^a

原料	生成物	電流効率	原料	生成物	電流効率
		>99%			89% ^b
		>99%			78%
		90%			77%
		92%			99%
		85%			85% ^c
		76%			90% (94%) ^d
		>99%			>99%
		>99%			82%
		78%			89%

^aReaction condition: electrocatalyst: Pd, concentration: 0.5 M, solvent: 1,4-dioxane, current density: 7.5 mA/cm², temperature: 50 °C, residence time: 3 seconds (flow rate: 2.0 mL/min, single flow). Yields were determined by GC analyses with an internal standard. ^bConcentration: 0.25 M. ^c12% of benzene was obtained. ^dTemperature: 70 °C.

またハロゲン基の選択性向上を目指し、電流密度を変化させて**1o**の反応を行った。その結果を図7に示す。電流密度と過剰還元率の間には顕著な正の相関があり、電流密度が大きいほどベンゼン (**2o**) の生成量が増加することがわかった。これは電極表面への拡散速度に対して過剰な通電を行うことにより過剰還元が進行することを示唆している。最終的に、電流密度を2.5 mA/cm²に制御することにより、高い選択性で目的物を得た。

図7. 4-chlorobromobenzene (**1o**) の脱ハロゲン型水素化検討^a



^aCurrent efficiency was determined by GC.

3. 芳香族ハロゲン化物の電解還元的脱ハロゲン型重水素化に関する研究

3.1 初期検討

PEM型リアクターを用いた還元的脱ハロゲン型水素化を達成したことから、溶媒に重水を用いた重水素化の検討を開始した。初期検討の結果を表3に示す。図7と同様の条件を用いて反応を行ったところ、4-クロロブロモベンゼン (**1o**) および3,5-ジクロロブロモベンゼン (**1n**) のブロモ基選択的な重水素化を高い電流効率で達成した。一方、電子材料などへの利用が期待できるジベンゾチオフェン**1k**の還元においては、重水素化率は良好だったものの電流効率が低かった。すなわち位置選択的な重水素化は達成したが、電流効率が不十分であったことから、より高い電流効率を得るために、反応条件の最適化が必要であることが示唆された。

表3. 芳香族臭素化物の脱ハロゲン型重水素化反応における初期検討^a

原料	生成物	電流効率	D化率
		>99%	95%
		>99%	94%
		61%	92%

^aCurrent efficiency and D ratio were determined by GC-MS.

3.2 ベイズ最適化による反応条件最適化

反応条件の最適化にあたっては機械学習を採用した。本反応系は、通常の化学反応における反応条件（温度や濃度）に加え、フロー合成であることからこれに特有の条件（流速、滞留時間など）および電解反応特有の条件（電流値など）が複合した複雑反応であり、これらのパラメータの最適化が容易でないと予測される。そこで多変数の同時最適化が可能なベイズ最適化と、多変数系における実験の効率的な実施を可能とする実験最適化法を活用した、高速な反応最適化を採用した。

まず水素化の検討結果から、表4に示す4パラメータを選定した。これらの組み合わせは

150通りである。そこから5つの反応条件を、データの重複がないよう、D最適化基準により選択した。選択した条件を表5に示す。

表4. ベイズ最適化で検討するパラメータとその内容

パラメータ	数値	単位	数
濃度	0.10, 0.25, 0.30, 0.40, 0.50	mol/L	5通り
温度	23, 50	°C	2通り
電流密度	2.5, 5.0, 7.5	mA/cm ²	3通り
流速	0.25, 0.50, 1.0, 2.0, 2.5	mL/min	5通り

表5. ベイズ最適化で検討する初期条件

濃度 (mol/L)	温度 (°C)	電流密度 (mA/cm ²)	流速 (mL/min)
0.4	50	5.0	0.5
0.1	50	7.5	2.0
0.1	50	5.0	1.0
0.25	23	2.5	2.0
0.25	23	7.5	0.5

表5に示した条件で反応を行い、これに表3の結果を加えた6反応の条件と結果をもとに、ベイズ最適化を検討した。ここでは目的変数にD化率と電流効率の積を選択し、この数値が最大になる条件の探索を行った。実際のpythonスクリプトを図2に示す。すなわち図8のプログラムを実行し、選択された条件における反応を行い、その結果を追加して再度図8のプログラムを実行するというサイクルを、電流密度およびD化率のいずれもが90%以上となるまで繰り返した。

7回目の検討（合計13回の実験）で示唆された条件（温度50 °C、流速0.25 mL/min、電流密度 2.5 mA/cm²、濃度0.30 mol/L）を用いて検討したところ、電流効率>99%、D化率91%であったため、この条件を最適化とした。得られた生成物を¹H NMRで分析したところ、プロモ基の置換していた位置が選択的に重水素化されていることが示唆されたことから、ハロゲノ基部分を選択的に還元し重水素化できたことが分かった。

図8. ベイズ最適化の検討結果

```

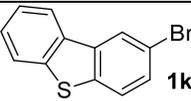
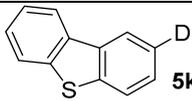
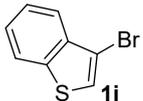
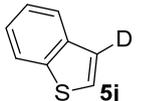
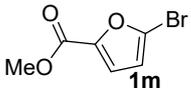
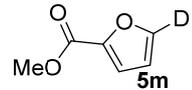
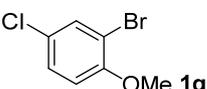
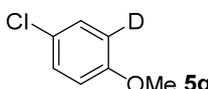
1 import pandas as pd
2 import numpy as np
3 from scipy.stats import norm
4 from sklearn.model_selection import KFold, cross_val_predict
5 from sklearn.gaussian_process import GaussianProcessRegressor
6 from sklearn.gaussian_process.kernels import WhiteKernel, RBF, ConstantKernel, Matern, DotProduct
7 from sklearn.metrics import r2_score
8
9 fold_number = 10
10 relaxation = 0.01
11
12 x_prediction=pd.read_csv("remaining_exp.csv", header=0, index_col=0)
13 dataset = pd.read_csv('results.csv', header=0, index_col=0)
14 if len(dataset) < fold_number:
15     fold_number=len(dataset)
16 dataset["yield_D"]=dataset["yield"]*dataset["D"]/100
17 y = dataset.iloc[:, -1]
18 x = dataset.iloc[:, 2:-1]
19
20 deleting_variables = x.columns[x.std() == 0]
21 x = x.drop(deleting_variables, axis=1)
22 x_prediction = x_prediction.drop(deleting_variables, axis=1)
23
24 kernels = [ConstantKernel() * DotProduct() + WhiteKernel(),
25            ConstantKernel() * RBF() + WhiteKernel(),
26            ConstantKernel() * RBF() + WhiteKernel() + ConstantKernel() * DotProduct(),
27            ConstantKernel() * RBF(np.ones(x.shape[1])) + WhiteKernel(),
28            ConstantKernel() * RBF(np.ones(x.shape[1])) + WhiteKernel() + ConstantKernel() * DotProduct(),
29            ConstantKernel() * Matern(nu=1.5) + WhiteKernel(),
30            ConstantKernel() * Matern(nu=1.5) + WhiteKernel() + ConstantKernel() * DotProduct(),
31            ConstantKernel() * Matern(nu=0.5) + WhiteKernel(),
32            ConstantKernel() * Matern(nu=0.5) + WhiteKernel() + ConstantKernel() * DotProduct(),
33            ConstantKernel() * Matern(nu=2.5) + WhiteKernel(),
34            ConstantKernel() * Matern(nu=2.5) + WhiteKernel() + ConstantKernel() * DotProduct()]
35
36 autoscaled_y = (y - y.mean()) / y.std()
37 autoscaled_x = (x - x.mean()) / x.std()
38 autoscaled_x_prediction = (x_prediction - x.mean()) / x.std()
39
40 cross_validation = KFold(n_splits=fold_number, random_state=19, shuffle=True)
41 r2cv = []
42 for index, kernel in enumerate(kernels):
43     model = GaussianProcessRegressor(alpha=0, kernel=kernel)
44     estimated_y_in_cv = np.ndarray.flatten(cross_val_predict(model, autoscaled_x, autoscaled_y, cv=cross_validation))
45     estimated_y_in_cv = estimated_y_in_cv * y.std(ddof=1) + y.mean()
46     r2cv.append(r2_score(y, estimated_y_in_cv))
47 optimal_kernel_number = np.where(r2cv == np.max(r2cv))[0][0]
48 optimal_kernel = kernels[optimal_kernel_number]
49
50 model = GaussianProcessRegressor(alpha=0, kernel=optimal_kernel)
51 model.fit(autoscaled_x, autoscaled_y)
52
53 autoscaled_estimated_y, autoscaled_estimated_y_std = model.predict(autoscaled_x, return_std=True)
54 estimated_y = autoscaled_estimated_y * y.std() + y.mean()
55 estimated_y_std = autoscaled_estimated_y_std * y.std()
56 y_for_save = pd.DataFrame(y)
57
58 cross_validation = KFold(n_splits=fold_number, random_state=10, shuffle=True)
59 autoscaled_estimated_y_in_cv = cross_val_predict(model, autoscaled_x, autoscaled_y, cv=cross_validation)
60 estimated_y_in_cv = autoscaled_estimated_y_in_cv * y.std() + y.mean()
61 estimated_y_in_cv = pd.DataFrame(estimated_y_in_cv, index=x.index, columns=['estimated_y'])
62
63 y_error_in_cv = y_for_save.iloc[:, 0] - estimated_y_in_cv.iloc[:, 0]
64 y_error_in_cv = pd.DataFrame(y_error_in_cv)
65 results_in_cv = pd.concat([y_for_save, estimated_y_in_cv, y_error_in_cv], axis=1)
66
67 estimated_y_prediction, estimated_y_prediction_std = model.predict(autoscaled_x_prediction, return_std=True)
68 estimated_y_prediction = estimated_y_prediction * y.std() + y.mean()
69 estimated_y_prediction_std = estimated_y_prediction_std * y.std()
70
71 acquisition_function_prediction = (estimated_y_prediction - max(y) - relaxation * y.std()) * \
72     norm.cdf((estimated_y_prediction - max(y) - relaxation * y.std()) /
73             estimated_y_prediction_std) + \
74     estimated_y_prediction_std * \
75     norm.pdf((estimated_y_prediction - max(y) - relaxation * y.std()) /
76             estimated_y_prediction_std)
77 acquisition_function_prediction[estimated_y_prediction_std <= 0] = 0
78
79 estimated_y_prediction = pd.DataFrame(estimated_y_prediction, x_prediction.index, columns=['estimated_y'])
80 estimated_y_prediction_std = pd.DataFrame(estimated_y_prediction_std, x_prediction.index, columns=['std_of_estimated_y'])
81 acquisition_function_prediction = pd.DataFrame(acquisition_function_prediction,
82                                               index=x_prediction.index, columns=['acquisition_function'])
83 next_sample = x_prediction.loc[acquisition_function_prediction.idxmax(), :]
84 next_results=pd.concat([dataset.drop(columns="yield_D"),next_sample])
85 next_results.to_csv("results.csv")
86 new_remaining=x_prediction.drop(next_sample.index[0])
87 new_remaining.to_csv('remaining_exp.csv')
88

```

3.3 芳香族臭素化物の脱ハロゲン型重水素化

最適条件を決定したため、改めて本条件を用いた重水素化を検討した（表6）。ベンズチオフェン（**1j**）に加え、エステル部位や電子供与性基を有する芳香族ハロゲン化物およびヘテロ芳香族ハロゲン化物（**1m**、**1q**）に対し、高い電流効率で対応する重水素化体を合成することができた。

表6. 芳香族臭素化物の脱ハロゲン型重水素化反応における初期検討^a

原料	生成物	電流効率	D化率
		>99%	91%
		>99%	94%
		>99%	94%
		88%	96%

^aCurrent efficiency and D ratio were determined by GC-MS.

4. 結論

還元的脱ハロゲン型水素化および重水素化を実施可能なPEM型リアクターを開発し、これを用いた分子変換を達成した。本手法の活用により、電気力によって重水素を位置選択的に導入可能である。さらに本反応の条件最適化において、ベイズ最適化と実験計画法を活用することにより、複数のパラメータを同時に最適化可能であることを実証した。安価な重水を重水素源として用い、化学試薬を用いない本反応系は、持続可能な社会発展に不可欠な技術となると期待される。今後はこれを活用し、有用化合物合成の実証や連続運転による大スケール合成へと展開していきたい。