

研究成果報告書

研 究 題 目		電力で駆動する有機分子触媒を用いたクリーンな酸素酸化反応の開発	実 施 年 度 2020~2021 年度
代 表 研 究 者	所 属	島根大学・大学院自然科学研究科 環境システム科学専攻	
	氏 名	飯田 拡基	印
1. 研究の目的・背景 本研究では、有機レドックス触媒に電極から電子を供給することにより、廃棄物を生じる化学還元剤を用いることなく分子状酸素を活性化させ、従来にない穏和かつクリーンに進行する酸素酸化プロセスを構築することを目指す。特に本研究では、持続可能なバイオマス資源であるリボフラビン（ビタミン B₂）から合成する「フラビン触媒」を用いることにより、持続可能な社会の実現に寄与できる次世代型の酸化反応の開発に挑む。 酸化反応は化学工業プロセスの 3 割を占める重要な反応であるが、環境負荷の高いプロセスとしても知られている。従来、酸化反応には反応性の高い種々の等量酸化剤が用いられてきたが、これらは爆発性や発火性があり、高価で大量の廃棄物を生じるといったデメリットがあった。一方で、空気中にほぼ無尽蔵に存在する分子状酸素は、環境・経済面で理想的な酸化剤であり、これを触媒的に活性化させて用いる酸素酸化反応の開発は現代化学の大きな課題の一つである。特に、環境負荷が大きく入手に経済的・政治的リスクを伴う金属触媒や、膨大なエネルギーを消費する加熱、廃棄物を生じる添加剤が不要な、グリーン酸化プロセスが切望されている。 生体酵素を模倣して開発されたフラビン触媒は、持続可能な社会の実現を目指すグリーンケミストリーと、希少・有害元素の代替を進める元素戦略の概念に合致した有望な有機分子触媒である。しかしながら、従来のフラビン触媒による酸素酸化反応系は等量還元剤を必要としており、その魅力を大きく損ねていた。本課題で取り組む、電極からフラビン触媒への電子供給（還元）により駆動する酸素酸化反応を実現させることができれば、酵素反応のように穏和な条件で進行し、廃棄物が水のみとなる理想的な酸化プロセスが開発できる。また本手法を展開させれば、従来の工業的酸化手法を一新させうる、環境負荷の極めて低い次世代型の酸化的分子変換プロセスの創製に繋がることも期待できる。			

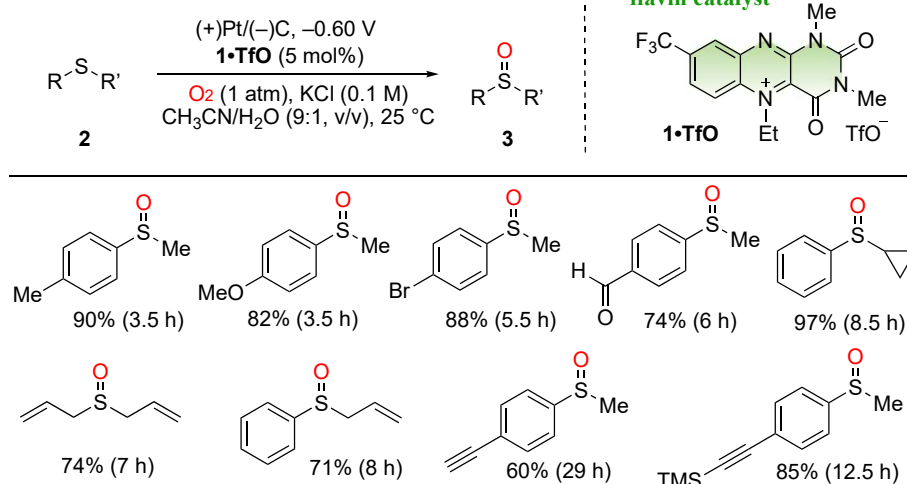
2. 研究成果及び考察（申請時の計画に対する達成度合を織込む）

スルホキシドは、金属触媒の配位子や様々な有用化合物の合成中間体などに利用されており、一般的にスルフィドの酸化によって合成される。最近、電解合成によるスルフィドの酸化反応が開発され、グリーンなスルホキシドの合成手法として応用例が増加しつつある。しかしながら、電解を用いる従来の方法では、酸素源である分子状酸素や水を直接活性化するために3~4 V程度の電圧を印加する必要があった。また、反応性の高いラジカル種を反応系中に生成させることで反応が進行する場合はほとんどであり、不飽和炭化水素などの不安定な化学構造を有する基質を選択的に酸化することは困難な課題であった。そこで我々は本研究で、電極から直接基質へ電子移動を行うのではなく、フラビン触媒へ電子を移動させ、フラビン触媒の分子状酸素活性化・酸素添加触媒能を利用することにより、より選択的なスルフィドの酸素酸化反応が達成出来るのではないかと考え検討を行った。

申請時の計画に従い、様々なフラビン触媒を合成し、それらの酸化還元特性と触媒活性を調べた。その結果、電子欠乏型のフラビン触媒 **1a**・**TfO** を用いると、アセトニトリルと水の混合溶媒中で **KCl** を電解質として用い、1 気圧の分子状酸素雰囲気下 25 °C で定電位電解を行うと、スルフィド(**2**)の酸素添加反応が進行し、対応するスルホキシド(**3**)が良好な収率で生成することを見出した (Scheme 1)。本反応はわずか -0.60 V (vs Ag/Ag⁺) の電圧の印加によって効率良くスルホキシドが得られた。このときの両端間電圧は 1.6 V と従来の電解手法に比べ低電圧で進行

するため、二重結合や三重結合部位を有する基質を用いても、スルフィド部位のみの選択的酸素添加が進行し、対応するスルホキシドが得られた。

本反応は電力の供給によって駆動し、大気中に無尽蔵に存在する分子状



Scheme 1. Flavin-catalyzed electrochemical aerobic oxidation of sulfides.

酸素を酸化剤として進行する極めて環境負荷の低い酸化手法である。得られた成果は、フラビン触媒と電解合成を組み合わせることにより、電力で駆動する高選択的な酸素酸化反応が開発できることを初めて示した結果である。今後、本手法は、様々な基質の酸素添加反応や、種々の酸化的結合形成反応に応用できると考えられる。以上のように、申請時の計画をほぼ達成出来る成果が得られたと考える。

3. 経費の使用状況（申請時の計画に対する実績を記述）

申請時の支出計画

設備備品費	600,000 円
消耗品費	1,160,000 円
旅費	140,000 円
合計	1,900,000 円

使用実績

設備備品費	110,000 円（マグネットスターラー）
消耗品費	1,633,736 円（有機合成用試薬、分析用試薬、電極、合成用ガラス器具）
その他	156,264 円（大学事務経費、英文校正料）
合計	1,900,000 円

申請時に計画した支出計画（190 万円）に従い、概ね予定通り経費を使用した。

4. 将来展望（今後の発展性、実用化の見込み等について記述）

本研究では、有機分子触媒であるフラビン誘導体に電極から電子を供与することで、グリーンな酸素酸化を効率良く進行させることにはじめて成功した。従来の電解酸化法に比べ、印加する電圧が大幅に低下し、副反応を抑制することで高化学選択的な酸化が進行する。開発した手法は様々な酸化反応に適用可能であると考えられ、本課題研究で今後の応用研究の基盤となる重要な知見を得ることができた。開発したフラビン触媒による電解反応系は、種々のヘテロアトムやケトン、不飽和炭化水素などの酸素添加反応に応用できると考えられ、環境負荷が高く選択性の低い従来型の酸化プロセスを、グリーンで高化学選択的な本手法で置き換えられる可能性がある。また、酸化過程を含む様々な反応、例えば脱水素型クロスカップリング反応などにも適用できると考えられ、その応用範囲は極めて広いと考えられる。電圧を自在に調整できる電解反応系の長所を最大限に活用し、電圧の制御によりワンポットで多段階反応を進行させ、医薬やファインケミカル中間体などの高効率合成にも応用できることが期待される。

5. 成果の発表（学会での発表、学術誌への投稿等を記載。予定を含む）

学会発表

- 1) 水嶋 大雅・岡 真里奈・飯田 拡基, フラビン触媒を用いたスルフィドの電気化学的酸素酸化, 2021 年日本化学会中国四国支部大会, 2021 年 11 月 13,14 日
- 2) 水嶋 大雅・岡 真里奈・飯田 拡基, フラビン触媒を用いる化学選択的なスルフィドの電解酸素酸化, 日本化学会 第 102 春季年会 (2022), 2022 年 3 月 23 日-26 日
- 3) 武田 明紀・岡井 駿樹・渡部 恭士・飯田 拡基, フラビン-ヨウ素触媒を用いた酸素酸化的 C-N 結合形成反応の開発, 2021 年日本化学会中国四国支部大会, 2021 年 11 月 13,14 日
- 4) 武田 明紀・岡井 駿樹・渡部 恭士・飯田 拡基, フラビン-ヨウ素触媒を用いたアミジンとカルコンの酸素酸化的カップリングによる四置換イミダゾールの合成, 日本化学会 第 102 春季年会 (2022), 2022 年 3 月 23 日-26 日

論文発表

- 1) Mizushima, T.; Oka, M.; Imada, Y.; Iida, H. “Low-Voltage-Driven Electrochemical Aerobic Oxygenation with Flavin Catalysis: Chemoselective Synthesis of Sulfoxides from Sulfides”, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, in press, DOI: 10.1002/adsc.202200351