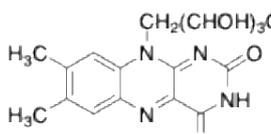
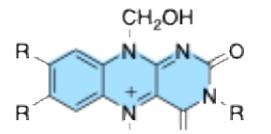
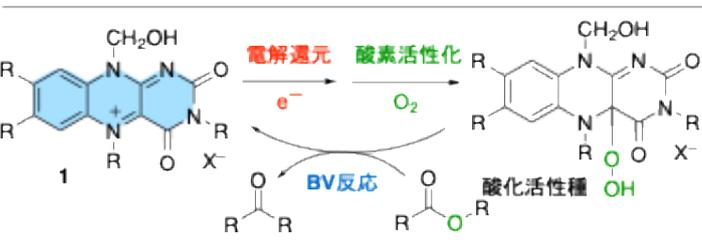


研究成果報告書

研究題目		電力駆動型有機分子触媒を用いるグリーンかつ高選択的なバイヤー・ビリガー酸化の開発	実施年度 2023~2024年度
代表研究者	所属	島根大学 総合理工学部 物質化学科	
	氏名	飯田 拡基	印
<p>1. 研究の目的・背景</p> <p>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。バイヤー・ビリガー(BV)酸化は、高分子原料となるラクトンやエステルを生産できる工業的に重要な酸化反応のひとつである。従来、BV酸化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手法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、グリーンなBV酸化手法が切望されている。</p> <p>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。</p> <p>これらの背景のもと本課題では、<u>電極から有機レドックス触媒への電子供給（還元）により駆動する酸素酸化反応を実現させることで、酵素反応のように穏和な条件で高選択的に進行し、廃棄物が水のみとなる理想的な酸素酸化 BV 反応の開発を目指す</u>。特に、種々のフラビン触媒と電解条件を用いることにより、シクロヘキサノンやシクロブタノンなどの環状ケトンから高分子材料として工業的に重要なラクトンなどを、酸素酸化 BV 反応によって効率良く生成するかどうかについて重点的に検討を行う。</p>			
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>リポフラビン 安価なバイオマス資源 ¥2,500 / kg</p> </div> <div style="font-size: 2em; color: blue;">➔</div> <div style="text-align: center;">  <p>フラビン触媒 酵素を模倣した有機分子触媒 還元により分子状酸素を活性化</p> </div> </div> <div style="margin-top: 20px;">  <p style="text-align: center;">➔ 電解還元との融合による、グリーン酸素酸化BV反応の開発 電力と分子状酸素のみにより駆動：副生成物は水のみ バイオマス由来のメタルフリー触媒系 従来の酸化プロセスを一変させるグリーンテクノロジー</p> </div>			

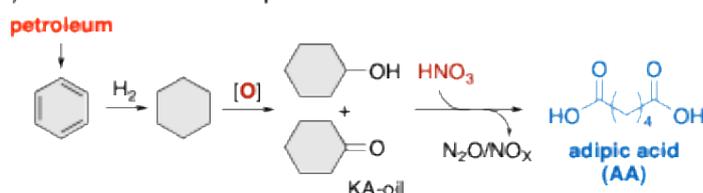
2. 研究成果及び考察（申請時の計画に対する達成度合を織込む）

アジピン酸は、機能性プラスチックであるナイロンの主要原料であり、世界中で年間約 300 万トン が石油を原料に製造されている、極めて重要な汎用化学品である。従来アジピン酸は、石油由来のベンゼンの酸化によって生産されていた（図 A）。一方、木材の主要成分の一つであるリグニンは、持続可能でカーボンニュートラルなバイオマス資源であり、製紙産業の副生成物として年間約 5000 万トンが生産されている。しかし、その 98%は有効利用されることなく、単なる熱源として焼却されていた。リグニンの熱分解の主生成物を還元することで得られるメトキシシクロヘキサノン（MCH）は、持続可能な炭化水素としてその用途の開発が求められていた（図 B）。

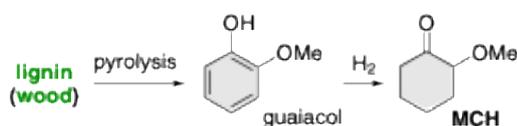
本研究で我々は、電解とフラビン触媒反応を組み合わせた独自の手法により、MCH を出発原料として用い、アジピン酸をグリーンかつ効率よく合成することに成功した（図 C, *Green Chem.* **2025**, DOI: 10.1039/D5GC00026B）。興味深いことに本反応は、陰極でフラビン触媒への電子移動が起こるとともに、

陽極では水の電気分解が進行していることが明らかとなった。その結果、MCH からアジピン酸に至る酸化反応で挿入される酸素原子の半分は空気（1気圧）、もう半分は溶媒として使用される水に由来するものであった。すなわち、電気と空気と水によって、持続可能な MCH からアジピン酸を生成することができた。本研究で開発された手法は、石油に依存しないプラスチックの生産につながる可能性がある。なお、本成果は、6月9日に島根大学よりプレスリリースされ、Yahoo ニュースなどでも配信された。

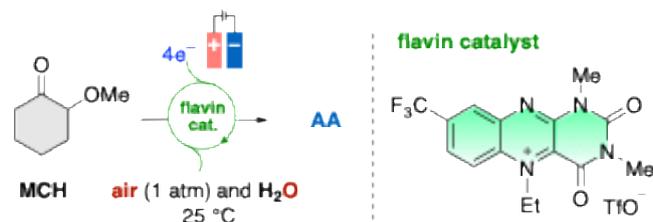
A) Industrial route from petroleum



B) Sustainable synthesis of MCH from lignin

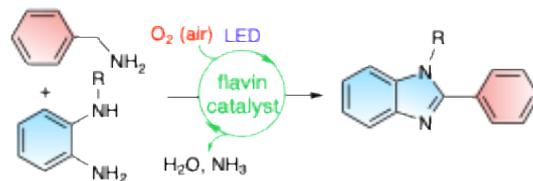


C) This work: flavin-catalyzed electrochemical method



また、上記の研究で解明されたフラビン触媒の酸化還元特性を活用することで、電解を用いない酸素酸化反応の開発も行った。その結果、フラビン触媒によりピリジルメタン類の化学選択的な酸素酸化反応が進行することを見出した (*Org. Lett.* **2025**, 27, 2885; *Adv. Synth. Catal.* **2025**, 367, e202400854)。さらに、酸素酸化により C-H 結合を活性化し、還元的交差カップリング反応によって C-C 結合を形成することも報告した (*Org. Biomol. Chem.* **2024**, 22, 7736; *Adv. Synth. Catal.* **2024**, 366, 402)。

さらに、我々は、LED を用い電気エネルギーから効率よく生み出した可視光を利用することで、フラビン触媒を光触媒として用いる反応の開発もあわせて行った。その結果、アリールアミンの酸素酸化によりワンポットでベンズイミダゾールが合成できることを報告した (*Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 4450)。



3. 経費の使用状況（申請時の計画に対する実績を記述）

申請時に計画した支出計画に従い、おおむね予定通り経費を使用した。研究が予想以上の進展をみせたため、当初予定していた設備備品や旅費の代わりに試薬および理化学器具類を購入し、それらの成果をまとめた英語論文を投稿した。それにともない論文作成にかかる英文校正費を計上した。

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 BV 反応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、本手法は低電圧の印加で進行し副反応が抑制できるため、ケトンやアルデヒドの選択的な酸化が可能になったと考えられる。また、両極電解を巧みに利用することで、いずれも理想的な反応試薬である一気圧の空気と水を酸素源として用いることができた。

電気エネルギーの力によって空気と水から廃棄物を出すことなく酸化反応を進行させる本反応系は、極めてグリーンな手法であり、様々な酸化プロセスに適用可能であると考えられる。種々のヘテロアトムや不飽和炭化水素などの酸素添加反応にも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、本研究では電解を用いない反応の検討も行った。その結果からは、フラビン触媒が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や光酸化反応にも適用できることが示され、その応用範囲は極めて広いと考えられる。

本課題研究は未だ萌芽期にあるが、今後のさらなる応用研究の基盤となる重要な知見が得られた。なかでも、木質リグニン由来の化合物を用いて、持続可能なアジピン酸を合成できたことは、その可能性を大いに示す結果となった。今後は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、電圧の制御により多段階反応をワンポットやフロー反応系で進行させ、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と期待される。

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) Taiga Mizushima, Marina Oka, Yasushi Imada, Hiroki Iida, Chemoselective Electrochemical Aerobic Oxidation with Flavin Catalysis, IUPAC CHAINS 2023, World Forum The Hague, Hague, Netherlands, 2023年8月20日-25日
- 2) 村尾 舞妃・水嶋 大雅・岡 真里奈・飯田 拓基, フラビン触媒を用いた水と分子状酸素を酸素源とする電解酸化反応, 2023年日本化学会中国四国支部大会, 山口大学, 2023年11月11日-12日
- 3) 福田竜己・飯田 拓基, フラビン・ヨウ素複合触媒を用いる酸素酸化的連続反応によるイミダゾ[1,5-a]ピリジンの合成, 2023年日本化学会中国四国支部大会, 山口大学, 2023年11月11日-12日
- 4) Hiroki Iida, Flavin-based organocatalysts and supramolecules for aerobic oxidations and chiral discrimination, 21st International Symposium on Flavins and Flavoproteins, GSU Student Center East, Atlanta, USA, 2024年7月15日-19日
- 5) 村尾 舞妃・水嶋 大雅・飯田 拓基, フラビン触媒を用いたケトンの電解酸化反応によるアジピン酸合成法の開発, 第57回 酸化反応討論会, 鳥取市とりぎん文化会館, 2024年11月16日-17日
- 6) 福田竜己・三宅葉月・飯田 拓基, フラビン触媒を用いたC-H活性化による酸素添加反応およびイミダゾ[1,5-a]ピリジン形成反応の開発, 第57回 酸化反応討論会, 鳥取市とりぎん文化会館, 2024年11月16日-17日
- 7) 飯田 拓基, フラビン触媒のレドックス機能を活用した酸素酸化反応の開発, 電気化学会第92回大会, 東京農工大小金井キャンパス, 2025年3月18-20日

論文発表

- 1) Murao, M.; Mizushima, T.; Miyake, H.; Atarashi, D.; Iida, H., Flavin-Catalyzed Electrochemical Production of Adipic Acid from Lignin-Derived-Methoxycyclohexanone with Air and Water. *Green Chem.* **2025**, DOI: 10.1039/D5GC00026B
- 2) Fukuda, T.; Miyake, H.; Iida, H., Flavin-Catalyzed Chemoselective Aerobic Oxygenation of Heteroarylmethanes to Ketones. *Org. Lett.* **2025**, *27*, 2885-2890.
- 3) Fukuda, T.; Miyake, H.; Abe, S.; Yagishita, F.; Iida, H., Flavin-Iodine-Catalyzed Aerobic Oxidative Tandem C(sp³)-H Imination and Amination: Synthesis of Fluorescent Imidazo[1,5-a]pyridines from Pyridylmethanes and Aminomethanes. *Adv. Synth. Catal.* **2025**, *367*, e202400854.
- 4) Shiogai, Y.; Oka, M.; Miyake, H.; Iida, H., Aerobic Oxidative Synthesis of Benzimidazoles from Arylamines and o-Phenylenediamines via Flavin Photocatalysis. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 4450-4454.
- 5) Miyake, H.; Ishige, N.; Okai, H.; Iida, H., Aerobic oxidative C-C bond formation through C-H bond activation catalysed by flavin and iodine. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 7736-7742.
- 6) Miyake, H.; Iida, H., Flavin-Catalyzed Aerobic Oxidative C-C Bond Formation by Metal/Light-Free Cross-Dehydrogenative Coupling. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366* (3), 402-407.