

氏 名 (本籍) ^{かしわ} 柏 ^ぎ 木 ^{よし} 良 ^{とも} 友

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 薬 第 3 6 9 号

学位授与年月日 平 成 8 年 3 月 6 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学位論文題目 Electrocatalytic Organic Synthesis on Mediator-Modified Electrodes
(メディエーター修飾電極での電気触媒化学的有機合成)

論文審査委員 (主 査)
教授 長 哲 郎 教授 福 本 圭一郎
教授 後 藤 順 一

論文内容要旨

1. はじめに

1975年 L.L. Miller らが光学活性グラファイト電極を用いた不斉電解還元反応を発表して以来、化学修飾電極の研究は活発に行なわれており、特にわが国での関心は高い。当初は裸の電極の表面に機能性物質（メディエーター，Med）を化学的に結合させる修飾法が用いられたが，Med の修飾方法，修飾量，安定性，寿命などを十分解決することができず，その後電解重合法，高分子膜被覆法などの高分子層に Med を固定する研究が推移している。

提出者らの研究室においても修飾電極の研究が行われてきたが，当初は電流密度の点で満足できるものなかった。そこで大きな面積を持つグラファイトフェルト（National Electric Carbon Corp. 製 WDF，表面積 $0.7\text{ m}^2/\text{g}$ ，GF）の表面に高分子層を被覆し，ついで Med を高分子マトリックス中に化学結合により導入した高分子修飾電極へと発展した。本研究では高密度修飾，高電流密度，高安定性および高選択性のマクロ電解合成用 Med 修飾電極を作製し，これを用いた有機物の電解触媒酸化反応への応用について検討した。

2. Med 固定ポリアクリル酸被覆グラファイト電極の作製

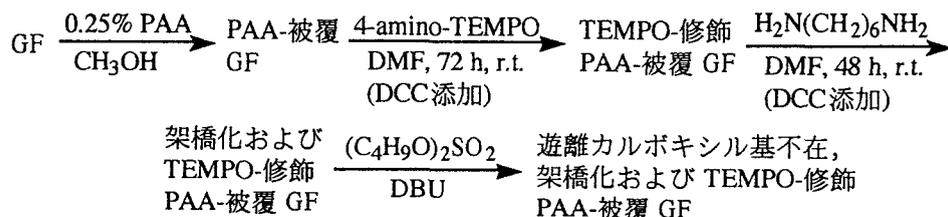
Med の固定量を大きくするためにポリアクリル酸（PAA，平均分子量 1,400,000）の薄層被覆を試みた。PAA は GF に強吸着し，かつ Med-を化学的に固定できるカルボキシル基を有するとともに高分子層の厚さを制御しやすい性質を有する。0.25% PPA-メタノール溶液に GF を浸漬して得た高分子層の厚さは約 40 nm であり電極反応に適した層厚であった。

この被覆 GF の PAA 層はアセトニトリル（ CH_3CN ），N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）などの非プロトン性溶媒には不溶であり，2,2,6,6-テトラメチルピペリジニル-1-オキシル（TEMPO），フェロセン（Fc）などの Med をアミド結合，エステル結合などにより固定できる。Med-の固定量は反応条件で制御できるが，PAA の単位分子量に対して 1.5 当量の Med を室温で 72 時間反応させた場合に最も高い修飾密度（Med-の修飾密度は残余のカルボキシル基を滴定することにより求められる）が得られた。

さらに，この修飾電極の高分子層の溶解性を低下させるため α,ω -アルキレンジアミンを用いて架橋反応を行った。検討したジアミン類のうちではヘキサメチレンジアミンが最も良好であった。架橋反応の別の効果は基質などの物質移動，電極と Med との間の電子移動を行いやすいドメインを高分子層に形成するものと推定された。

最後に，PAA 層の残余のカルボキシル基をアルキルエステル化した。この処理により遊離のカルボキシル基を皆無にでき，ドメインの雰囲気は親水性から疎水性へ変化できる。電解反応によっては親水性雰囲気の方が好ましい場合もあり，そのときにはエステル化の試薬，未反応のカルボキシル基を残すような反応条件の調節によって制御することが可能であった。

以上のような設計に基づいた電気化学反応器（エレクトロケミカルリアクター）用の TEMPO 修飾電極



DCC: ジシロキシルカルボジイミド, DBU: 1,8-ジアザビシロ[5.4.0]-7-ウンデセン

図1 マクロ電解合成用 TEMPO 修飾 GF 電極の作製法

表1 TEMPO 修飾 GF 電極の表面組成 (%)

TEMPO	H ₂ N(CH ₂) ₆ NH ₂	n-ブチル基 (エステル)	TEMPO密度	膜厚
64	16	20	24 μmol/cm ³	約40nm

の作製法を図1に、電極の特性を表1に示す。

生物電気化学反応器（バイオエレクトロケミカルリアクター）用修飾電極は上記と同様に、Fcと酸素を修飾することにより作製できた。しかも固定化する酸素は一種のみならず多種でも実現できたが、メディエーションが円滑に進行するような修飾設計が必要である。

3. マクロ電解用 Med 修飾電極による有機物の電気化学的触媒反応

3.1 TEMPO 修飾電極による反応

TEMPOは図2のレドックス反応を行う。ニトロソニウムイオン(4)は強い酸化作用を有し、各種の有機物を酸化する。ニトロキシルラジカル(3)から4への1電子酸化のピーク電位は0.2 M (mol/dm³) 過塩素酸ナトリウム (NaClO₄)/CH₃CN 中で+0.45 V vs. Ag/Ag⁺ であるから、+0.6~+0.9 V で定電位電解を行った。標準的電解条件は、H型セル (Nafion 117の隔膜を使用)、修飾電極(陽極) 5.0×2.0×0.5 cm, 陽極液量 40 ml, 基質 50 mmol, 脱プロトン反応を促進するための有機塩基, 0.2 M NaClO₄)/CH₃CN 電解液であり、定電位電解により基質の残存が認めなくなるまで行う。電解終了後、陽極液から

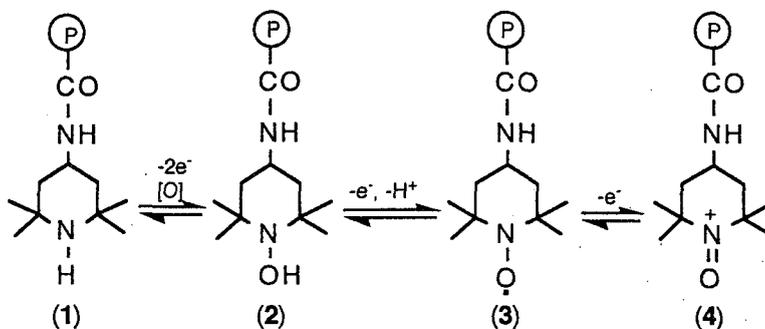


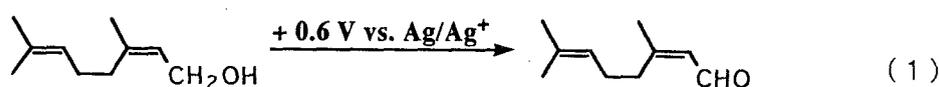
図2 修飾電極上における TEMPO の酸化還元反応

生成物をカラムクロマトグラフィーなどにより分離取得し収量を求めた。生成物の同定は常法に従った。

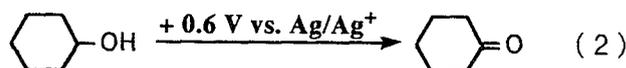
3.1.1 アルコール類の酸化

一級および二級アルコール類は高電流効率、高選択的に対応するアルデヒドおよびケトンへ酸化された(式1,2)。

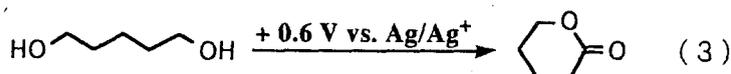
ジオール類からはラク톤を生成した(式3)。この反応は2電子反応で、Medのニトロソニウムイオン(4)はヒドロキシルアミン(2)まで還元されると推定された。電解中電極の酸化活性は徐々に低下するが、反応後の電極を*m*-クロロ過安息香酸(*m*-CPBA)/ジエチルエーテル液で処理することにより活性は復元される再使用が可能であった。



η (電流効率): 94%, conv (変換率): 52%,
selec (選択率): 100%, tn (ターンオーバー数): 214



η : 95%, conv: 33%,
selec: 100%, tn: 136

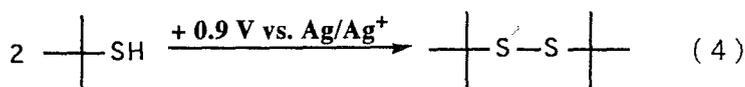


η : 42%, conv: 12%,
selec: 46%, tn: 97

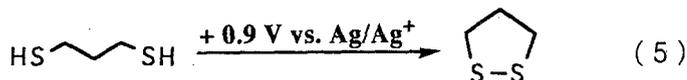
3.1.2 チオール類の酸化

高電流効率、高選択的に、容易にジスルフィドへ酸化された(式4)。電解後も電極は不活性化せず、そのまま再使用できる。

ジオールからはジチオランが主成した(式5)が、少量の二量体も副成するものと推定された。電極はアルコール類の場合ほどではないが不活性化した。



η : 99%, conv: 100%,
selec: 100%, tn: 410

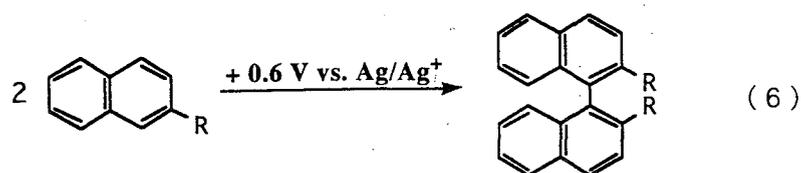


η : 68%, conv: 70%, tn: 290

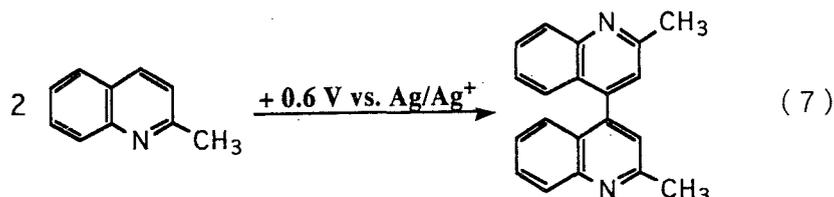
3.1.3 ナフトール類のカップリング反応

2-ナフトールおよび2-メトキシナフタレンは1,1'-カップリング化合物へ定量的に酸化された(式6)。1-ナフトールおよび1-メトキシナフタレンはカップリング位置の異なる3種のカップリング化合物へ酸

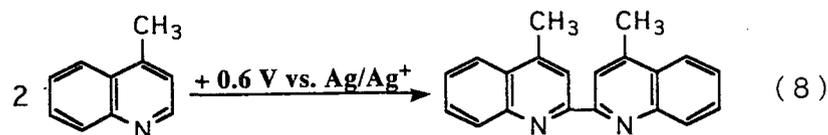
化された。2-および4-メチルキノリンはそれぞれ4,4'-および2,2'-カップリング化合物へ定量的に酸化された(式7,8)。



R	η (%)	conv(%)	selec(%)	tn
-OH	95	100	100	410
-OCH ₃	93	100	100	410



η : 91%, conv: 94%,
selec: 100%, tn: 410



η : 92%, conv: 95%,
selec: 100%, tn: 410

3.2 フェロセン-酸素修飾電極による反応

Med-酸素反応系はこれまで数多く報告されているが、これらはMedまたは酵素のみが固定化されているもの、あるいは双方とも溶液中に存在するものであった。提出者はMed-酵素共修飾電極を作製し、これを用いた高選択的電解反応を検討した。

3.2.1 NADHの酸化反応

フェロセン(Fc)残基の導入に際し、1-アミノエチルFcとアミノFc-の両誘導体を検討したが、前者のCVのピーク電流値は後者の約2.5倍であり、マクロ電解に十分使用できるものであった。この修飾電極にさらに酸化還元酵素のジアホラーゼ(Dp, EC1.8.1.4)を固定すると、電極はNADHを高電流密度、高収率で、定量的にNAD⁺へ酸化した(図3)。

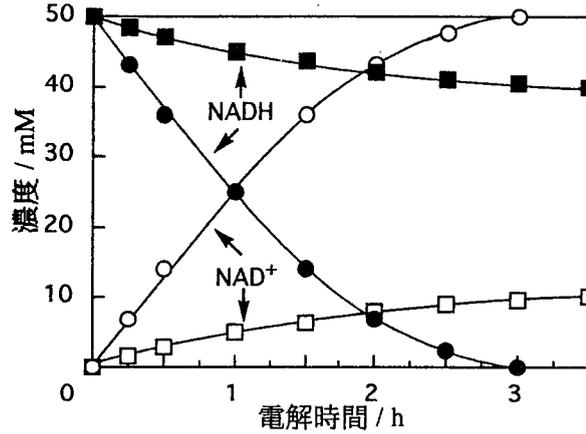


図3 NADHの電解触媒酸化反応の経時変化
○: Fc-Dp 二元修飾 GF 電極を使用, □: Fc-修飾 GF 電極を使用 (Dp は電解液中に存在)

3.2.2 アルコール類の酸化反応

上記の Fc-Dp 共修飾電極はアルコール類の酸化反応に活性を示さないため、さらにアルコールデヒドロゲナーゼ (ADH, EC1.1.1.1) を固定した三元酵素修飾電極を作製した (図4, 表2)。マクロ電解反応は基質濃度 50mM, NAHD 1mM を加えたリン酸緩衝溶液 (pH7.2) 50 ml (2.5mmol) を用い +0.30 vs. SCE で定電位電解した。表3に示すように4種の基質は高選択的にそれぞれの生成物へ高収率, 高電流効率で変換された。また基質は残存しなかったので, 反応液からの生成物の回収, 精製は容易であり, クリーンな生物電気化学反応器を与えた。反応機構を図5に示す。

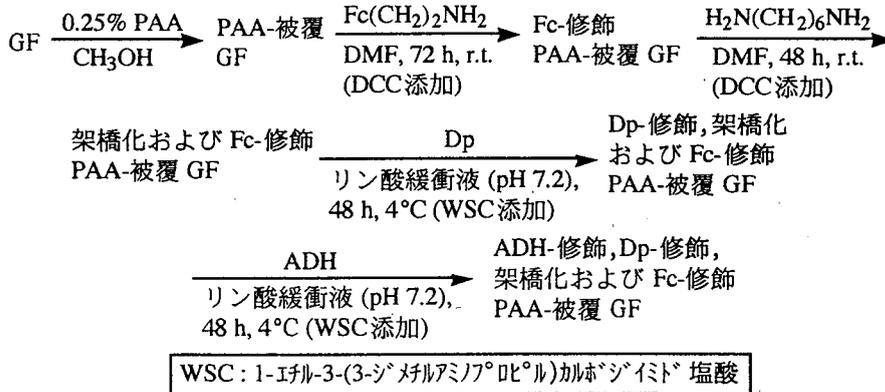
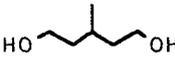
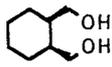


図4 Fc-,Dp-,ADH-共修飾 GF 電極の作製法

表2 Fc-,Dp-,ADH-共修飾 GF 電極の表面組成 (%)

Fc	Dp	ADH	H ₂ N(CH ₂) ₆ NH ₂	遊離COOH	Fc密度	膜厚
46	8	6	33	7	11.5 μmol/cm ³	約40 nm

表3 NADH存在下におけるFc-,Dp-,ADH-共修飾GF電極を用いたアルコール類の酵素電気化学的酸化反応

基質	生成物	通電量 (C)	電流効率 (%)	単離収率 (%)	選択率 (%)	$[\alpha]_D^{20}$	立体選択率 (%)	ターンオーバー数
		988	96.1	98.4	100	0	0	171
		974	89.4	90.2	96	-27.8°	95	157
		1005	90.8	94.5	100	+48°	100	164
		1018	91.8	96.8	100	-12.2°	92	168

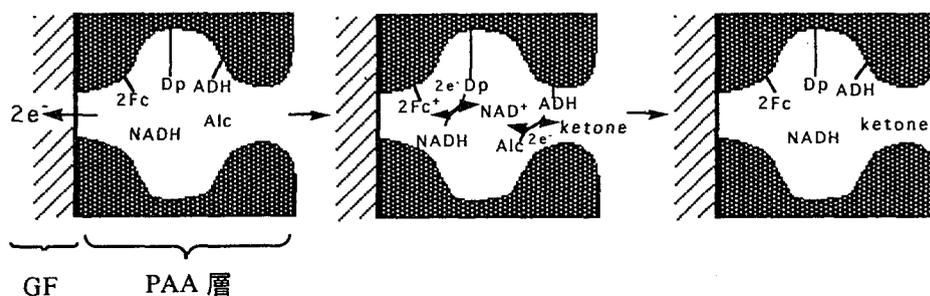


図5 Fc-,Dp-,ADH-三元修飾GF電極によるアルコール類の電解酸化反応機構

4. 結論

本研究では、高分子被覆GFにMed, または酵素を化学的に固定した修飾電極を作製し、その物性、電気触媒化学的性質を高度に制御できることを明らかにした。しかもこの電極は安定でありかつ、高電流密度、高電流効率、高選択的に有機物を酸化でき、クリーンな反応系を構築するができた。

審査結果の要旨

化学修飾電極の研究はこの20年来、電極反応挙動や物性に関し活発に行われているが、電流密度大、安定性を特に要する有機物のマクロ電解に用いる化学修飾電極の利用に関する研究はほとんど成功していない。本論文提出者はマクロ電解用修飾電極を分子設計に基づき作製しその電極反応挙動が電気触媒化学的に進行する条件を明らかにするとともに、多くの有機化合物に対し適用した。

本論文は第1章序論、第2章修飾電極の作製、第3章電気触媒化学的有機酸化、第4章電気化学的酵素酸化、第5章将来展望、第6章結語から構成されている。

基板電極は表面積大、安定性大の観点からグラファイトフェルト (GF) が選ばれた。修飾電極の特徴はメディエーター (Med) 反応にあるため、酸化型 Med として2,2,6,6-テトラメチルピペリジニル-N-オキシ (TEMPO, 1) を取り上げ、その高密度固定のためにポリアクリル酸 (PAA) を浸漬法で約40 nm厚で被覆し、PAA層のカルボキシル基と4-アミノ TEMPO, ヘキサメチレンジアミン (HMD), 硫酸ブチルを反応させた。HMDとの反応によりPAA層の安定性が增大すると同時にMedの電荷移動に適したドメインが生成した。ブチルエステル化により未反応のカルボキシル基はなくなり、疎水性反応系を構築できた。アルコール類は過塩素酸ナトリウムを含むアセトニトリル中で高電流効率で酸化されたが、1の酸化体であるニトロソニウム2は一部アミン体3まで還元され不活性化した。3は過酸処理で活性な1または2に戻った。チオール類からジスルフィド類、ナフトール類からビナフチル類の酸化はMedが3まで還元されず電極活性は持続した。

電気化学的酵素酸化用修飾電極はPAA被覆GFのPAA層にフェロセニルアルキルアミンのMed, HMDによる架橋反応、ジアホラーゼ (Dp) およびアルコールデヒドロゲナーゼ (ADH) の酵素を同様に固定して作製した。補酵素 NADH は pH 7.0 のリン酸緩衝液中、Fc-, Dp-共修飾 PAA-GF 電極により選択的に NAD⁺ に酸化された。さらに Fc-, Dp-, ADH-三元修飾電極により NADH のリン酸緩衝液存在下、ジオール類が立体配置を保持するか、あるいはエナンチオ選択的に高収率、高選択率、高電流効率でラクトン類などに酸化された。

以上のように、メディエーター反応の特徴を生かした有機物のマクロ電解用化学修飾電極の作製にはじめて成功し、Fc, 酵素の多元修飾電極においてもメディエーション反応が円滑に進行し、クリーンな電気化学的バイオ反応器が構築された。将来展望には修飾電極を用いた電気化学的光学分割法も予想されており、有機合成化学と電解合成化学の学際領域への展望が述べられている。

よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として合格と認める。