

有機電解合成のための機能性界面の構築

柏木良友

Construction of Functional Electrode Interface for Electroorganic Synthesis

Yoshitomo KASHIWAGI

School of Pharmaceutical Sciences, Ohu University, 31-1 Misumido, Tomita-machi, Koriyama City, Fukushima 963-8611, Japan

(Received April 2, 2007)

Thin poly (acrylic acid) (PAA)-coated graphite felt (GF) is a promising electrode material for preparative organic electrosynthesis, because the electrode is not only stable and durable but also can be modified with various mediators and enzymes in the PAA layer. The TEMPO-modified GF electrode for electrocatalytic oxidation of several types of organic compounds were successfully constructed. The modified electrode had many advantageous properties compared with direct electrosynthesis or mediatory reaction synthesis which is still common as an electrochemical system. The use of a chiral nitroxyl radical-modified GF electrode afforded enantioselective oxidation of racemic alcohols or amines (remaining optically pure alcohols or amines) and asymmetric lactonization of methyl-substituted diols. A preparative electrocatalytic radical cyclization of bromo alkyl cyclohexenones was successfully achieved on a nickel (II) tetraazamacrocyclic complex-modified GF electrode. The PAA-coated GF electrode modified with viologen and palladium metal microparticles is effective for the electrocatalytic hydrogenation of olefins. An electrode immobilizing all components of mediator, enzyme, and coenzyme for electroenzymatic reactions was also prepared, and several electroenzymatic reactions were smoothly carried out. Substrate immobilization on GF for the solid-phase acetylene coupling reaction was achieved by electrochemical polymerization of the substrate precursor containing a pyrrole side chain, where the amount of substrate on the electrode surface was easily controlled by the number of repeated cyclic voltammetric scanning. Couplings between terminal acetylenes and the iodobenzene-modified GF electrode or aromatic iodides and the terminal acetylene-modified GF electrode in the presence of palladium catalyst proceeded smoothly with satisfactory yields.

Key words—mediator, modified electrode; electrolysis; oxidation; reduction; solid-phase synthesis

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¹⁾して以来、電極界面を原子・分子レベルで組織化した“修飾電極”に関する研究は活発に行われるようになり、今日では電気化学のみならず多くの関連学問・研究分野において新しい先駆的な学問・研究の潮流となってきた。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、電

解重合法、高分子膜被覆法などの高分子層に機能性物質を固定する研究が発展している。有機電解合成は、電極界面で進行するため、特異な界面上での特異な反応が期待され、Millerらの修飾電極もこの目的に沿ったものであったが、有機電解合成の研究の多くは裸の電極で行われているのが現状である。問題点は、修飾電極では高電流が得られ難いこと、安定性、寿命が不十分なことにある。高電流を必要としない用途、例えばセンサー、表示素子、記録素子などの分野では実用段階に入っているものも多い。

筆者らは、1980年代の終わり頃から有機電解合成に利用可能な修飾電極の作製を研究ターゲットとし、特に表面積の大きなグラファイトフェルト(GF, 0.7 m²/g)電極上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展開した。²⁾ Med修飾

奥羽大学薬学部 (〒963-8611 福島県郡山市富田町字三角堂 31 番)

e-mail: y-kashiwagi@pha.ohu-u.ac.jp

本総説は、平成18年度日本薬学会東北支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

密度は、約 $20 \mu\text{mol}/\text{cm}^3$ 、電流は数 A/dm^2 、1 回当たりの基質反応量 $5 \text{ mmol}/\text{電極 cm}^2$ (反応率 100% で電極の再使用可能) であり、このような値は直接的な化学修飾電極では達成できないものであった。

本稿では、この高分子修飾電極を用いた有機電解合成、さらに最近ではこれらの研究発展として、固相合成反応のための基質固定化電極の作製、機能性材料を用いた有機電解合成の開発等に関する筆者らの研究例について述べる。

2. 高分子被覆メディエーター修飾 GF 電極の作製

基板電極として GF を用いて、Med の固定量を大きくするためにポリアクリル酸 (PAA) の薄層被覆を試みた。PAA は、GF に強吸着しかつ触媒の働きをする 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易い性質を有する。0.25% PAA/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。²⁾

この GF に被覆された PAA 層は、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド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)、ピオローゲン (V) 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た。固定量は反応条件で制御が可能であった。

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に α,ω -アルキレンジアミンを用いて架橋化反応を施した。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よかった。³⁾ 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易いドメインを高分子層に形成するものと推定される。

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。³⁾ この処理により遊離のカル

ボキシル基を皆無にでき、ドメインの物理的環境を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できた。

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 GF 電極の作製法を Fig. 1 に示す。

3. 高分子被覆メディエーター修飾 GF 電極による有機物の電解触媒反応

3-1. ニトロキシルラジカル修飾 GF 電極を用いた電解触媒酸化反応

Med である TEMPO は、Fig. 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した。^{4,5)} 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 $0.2 \text{ M (mol}/\text{dm}^3)$ 過塩素酸ナトリウム/アセトニトリル中で $+0.6 \text{ V vs. Ag}/\text{AgCl}$ であるから、 $+0.8$ – $+1.0 \text{ V}$ 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) $2.0 \times 5.0 \times 0.5 \text{ cm}$ 、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 50 mmol 、 0.2 M 過塩素酸ナトリウム/アセトニトリル電解液であり、定電位電解により基質の残存が認めなくなるまで行った。電解終了後、陽極液から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

一級及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及びケトンへ酸化された (Schemes 1 and 2)。^{2,3)}

ジオール類からは、ラク톤を生成した (Scheme 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) まで還元されものと推定される。また、電解中電極の酸化



Fig. 1. Preparation Method of TEMPO-modified GF Electrode for Electroorganic Synthesis

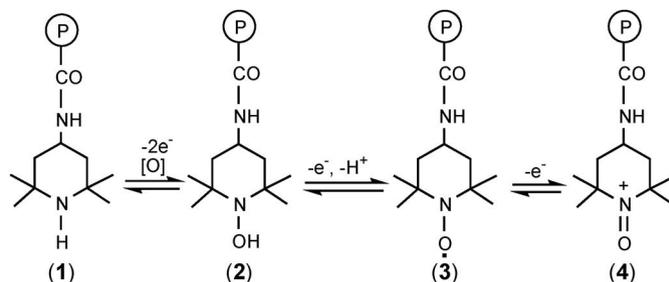
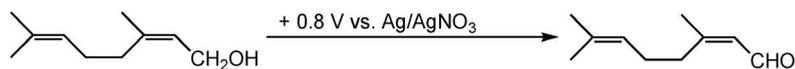
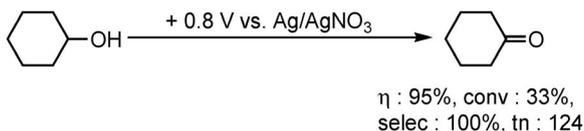


Fig. 2. A Reversible Redox System Based on TEMPO

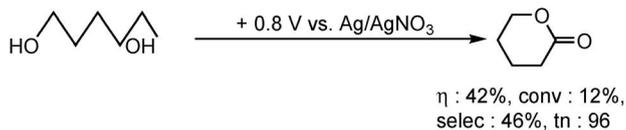


η (電流効率): 94%, conv (変換率): 52%
 selec (選択率): 100%, tn (ターンオーバー数): 196

Scheme 1.



Scheme 2.



Scheme 3.

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/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た。

3-1-2. チオール類の酸化 高電流効率、高選択的に、チオール類はジスルフィドへ酸化された (Scheme 4).⁵⁾ 電解後も電極は不活性化せず、そのまま再使用できた。

ジオールからはジチオランが主生成するが、少量の2量体も副成した (Scheme 5). 電極はアルコール類の場合ほどでないが不活性化した。

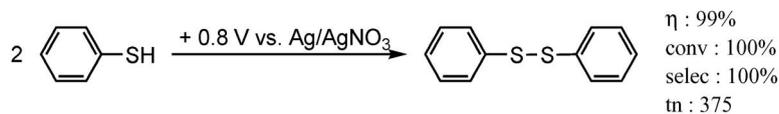
3-1-3. ナフトール類の酸化 2-ナフトール及び2-メトキシナフタレンは1,1'-カップリング化合物へ選択的に酸化された (Scheme 6).⁶⁾ 1-ナフトール及び1-メトキシナフタレンはカップリング位置の異なる3種のカップリング化合物へ酸化される。2-及び4-メチルキノリンはそれぞれ4,4'-及び

2,2'-カップリング化合物へ定量的に酸化された (Scheme 7).⁷⁾

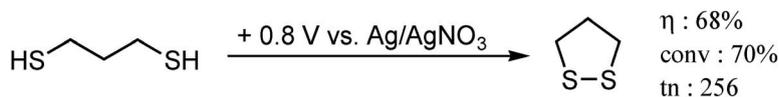
試薬酸化法と比較して、本法はピナフトール類を簡便に、かつ選択的に生成するものであり、広い応用が期待できる。

3-1-4. アミン類の酸化 アミン類は、無水条件下ではニトリル体へ、含水条件下では中間体としてイミン体を経由したのち、加水分解反応によりアルデヒド体へ、いずれも高電流効率、高収率、高選択率で変換できた (Scheme 8).⁸⁾

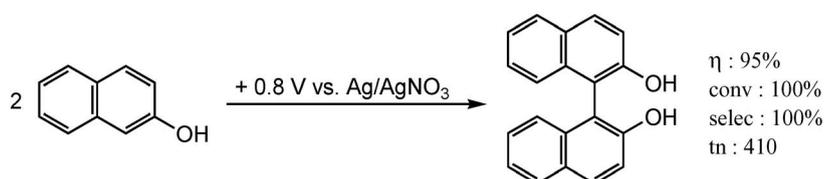
3-2. キラルニトロキシラジカル修飾 GF 電極を用いた立体選択的電解触媒酸化反応 エナンチオ選択的な反応及び不斉合成を行う目的で、分子内に不斉炭素を導入したキラルニトロキシラジカルを合成し、その修飾電極を作製した。2,6-ルチジン存在下、ラセミ体の1-フェニルエタノールの電解触媒酸化反応を行った結果を Table 1 に示す。3-位に不斉炭素を有する2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolimyl-*N*-oxyl (PROXYL) 及び2,2,8a-trimethyldecahydroquinolinyl-*N*-oxyl (QUINOXYL) では、いずれもエナンチオ選択的な酸化反応は進行せず、*R*-体、*S*-体とも効率的にアセトフェノンに変換できる。^{9,10)} 一方、2,2,7-trimethyl-10-isopropyl-1-azaspiro [5.5] undecane-*N*-oxyl (SPIROXYL) を用いた場合には、*S*-体がエナンチオ選択的にアセトフェノンに酸化し、*R*-体は未反応物として回収され、その光学純度は99% *ee* であった。¹¹⁻¹⁴⁾ また、カンファー型キラルニトロキシラジカル (CAMPHOXYL) を用



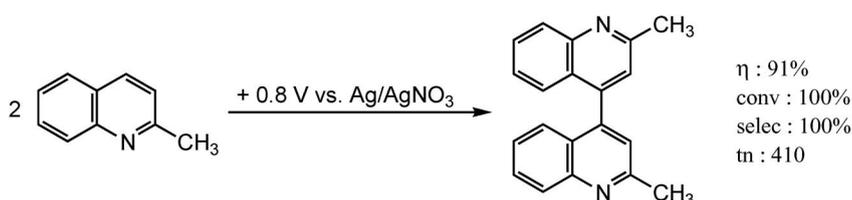
Scheme 4.



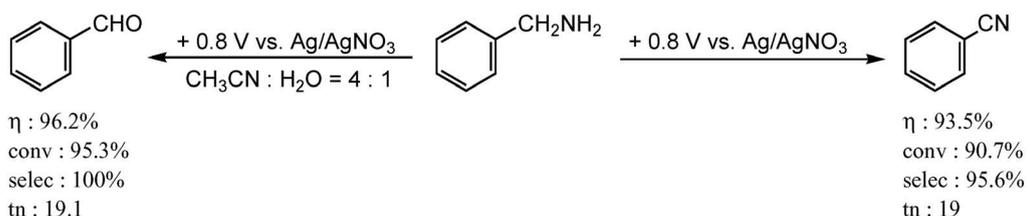
Scheme 5.



Scheme 6.



Scheme 7.



Scheme 8.

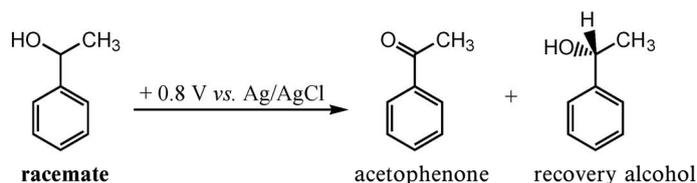
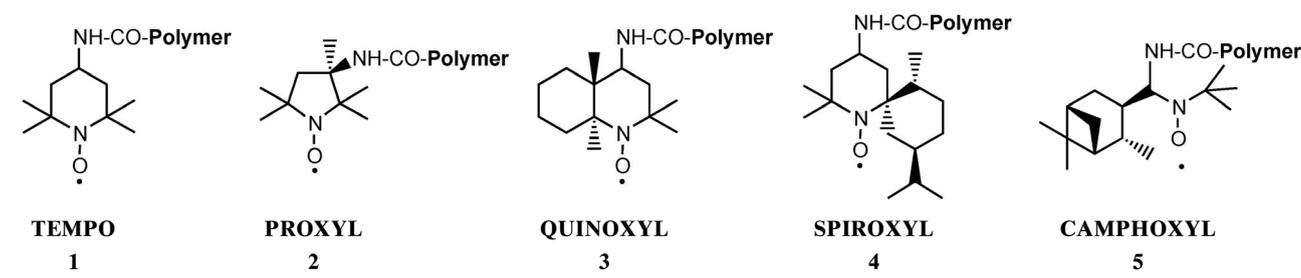
いた場合にも、同様なエナンチオ選択性を示し、未反応物の光学純度は 64% *ee* であった。

ここで、非常に高いエナンチオ選択能を示した SPIROXYL は分子内の 6, 7, 10- 位に 3 つの不斉炭素が存在することから、このキラルニトロキシラジカルのほかの異性体のエナンチオ選択能について検討した。

SPIROXYL は、アセトニンとジヒドロカルボンを出発原料に合成されたが、出発原料の関係上 4 種類の絶対配置を有するキラルニトロキシラジカルが生成した。その修飾電極を作製し、2,6-ルチジン

存在下ラセミ体の 1-フェニルエタノールの電解触媒酸化反応を行った結果、6*R*, 7*R*, 10*R* の絶対配置を有する SPIROXYL 修飾 GF 電極は、上記で示した 6*S*, 7*R*, 10*R* の絶対配置を有する SPIROXYL 修飾 GF 電極とは異なり、*R*-体がエナンチオ選択的にアセトフェノンに酸化し、*S*-体は未反応物として回収され、その光学純度は 99% *ee* であった。6*R*, 7*S*, 10*R* の絶対配置を有する SPIROXYL 修飾 GF 電極は、未反応物として回収される *S*-体の光学純度は低下するものの 6*R*, 7*R*, 10*R* の絶対配置を有する SPIROXYL 修飾 GF 電極と同様のエナンチオ選

Table 1. Enantioselective Electrocatalytic Oxidation of 1-Phenylethanol on Nitroxyl Radical Compound Modified GF Electrodes



Nitroxyl radical	Catalyst/ μmol	Recovery alcohol	Charge/C	Current efficiency/%	Conv./%	Ee/%	Turnover number
1	12.2	-----	228.3	98.2	96.8	0	79.3
2	13.8	-----	235.6	92.1	93.7	0	67.9
3	9.4	-----	233.0	94.8	95.4	0	101.5
4	7.1	<i>R</i> -isomer	117.8	99.1	50.4	99	74.1
5	8.9	<i>R</i> -isomer	215.6	95.6	88.6	20	99.6

択性を示した。6*S*, 7*S*, 10*R* の絶対配置を有する SPIROXYL 修飾 GF 電極は、ラジカルとオキソアンモニウムイオン間の可逆的な電子移動が行われなかったため、このような電解触媒酸化反応は進行しなかった。

種々のラセミアルコール類について、6*S*, 7*R*, 10*R* の絶対配置を有する SPIROXYL 修飾 GF 電極を用いた電解触媒酸化反応を行った結果を Table 2 に示す。 α -位に不斉炭素を有するいずれの二級ラセミアルコールに対して、*S*-体がエナンチオ選択的に相当するケトン体に酸化され、*R*-体は未反応物として高い光学純度で回収された。また、この反応を 6*R*, 7*R*, 10*R* の絶対配置を有する SPIROXYL 修飾 GF 電極を用いることにより、*R*-体がエナンチオ選択的に相当するケトン体に酸化し、*S*-体を未反応物として高い光学純度で回収された。一方、 β -位に不斉炭素を有する一級ラセミアルコールである、2-フェニル-1-プロパノールにおいては、エナンチオ選択的な反応は進行せず、*R*-体、*S*-体いずれも効率的に相当するアルデヒド体に変換され、その生成物のラセミ体として与えられた。

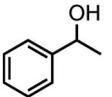
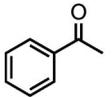
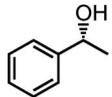
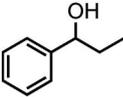
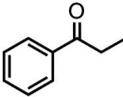
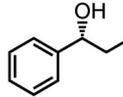
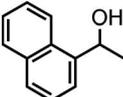
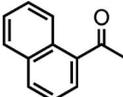
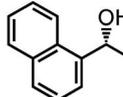
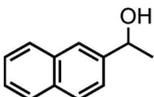
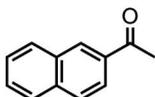
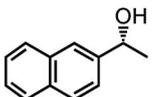
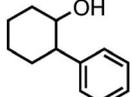
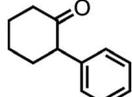
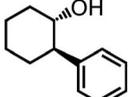
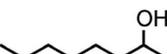
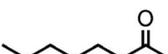
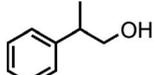
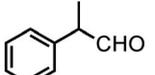
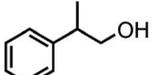
この SPIROXYL 修飾 GF 電極を用いたエナンチオ選択的な酸化反応は、ラセミアミン類においても

同様なエナンチオ選択性を示し、 α -位に不斉炭素を有するいずれの一級ラセミアミンに対して、一方の異性体をイミン体を経て加水分解により相当するケトン体に変換し、他方の異性体は未反応物として高い光学純度で回収された (Table 3).^{15,16)} また、ラセミアルコールの時と同様、 β -位に不斉炭素を有する一級ラセミアミンでは、エナンチオ選択的な反応は進行せず、*R*-体、*S*-体いずれも効率的に相当するアルデヒド体に変換され、その生成物のラセミ体として与えられた。

これらの結果から、スピロ型キラルニトロキシルラジカル修飾 GF 電極を用いることにより、 α -位に不斉炭素を有する二級ラセミアルコール及び一級ラセミアミンの電気化学的な光学分割が行えることが示唆された。

また、6*R*, 7*R*, 10*R* の絶対配置を有する SPIROXYL 修飾 GF 電極を用いた分岐アルカンジオール類に電解触媒酸化反応においては、*R*-1,4-ペンタンジオールは立体が保持された *R*-体の光学活性なラクトン体へ高電流効率、高収率、高選択率で変換できた。さらに、プロキラルなジオールである、3-メチル-1,5-ペンタンジオール及び *cis*-1,2-シクロヘキサジメタノールにおいては、それぞれ相当する

Table 2. Enantioselective Electrocatalytic Oxidation of Racemic Alcohols Using (6*S*, 7*R*, 10*R*)-SPIROXYL Modified GF Electrode

Substrate	Product	Recovered alcohol	Config.	Charge passed	Current efficiency	Conversion	%ee	Turnover number
				C	%	%		
			R	117.8	99.1	50.4	99	74.1
			R	125.7	97.3	52.8	98	77.6
			R	121.6	97.9	51.4	95	75.6
			R	121.2	96.1	50.3	98	74.0
			R	131.2	92.8	52.6	93	77.3
			R	132.0	96.3	53.4	96	78.4
			R	112.4	96.5	51.9	98	76.3
			Racemate	233.7	95.8	96.7	0	141.9

R-体及び 1*S*, 6*R*-体の光学活性なラクトン体へと高電流効率, 高収率, 高選択率で変換できた (Table 4).¹⁷⁾ この反応は 6*S*, 7*R*, 10*R* の絶対配置を有する SPIROXYL 修飾 GF 電極を用いた場合には, *S*-体の光学活性なラクトン体へと変換することが可能であった.

3-3. ニッケルサイクロム修飾 GF 電極を用いた電解触媒還元反応 ラジカル環化反応は, 立体, 位置あるいは化学選択的に環構築を行う炭素-炭素結合反応として天然物合成に幅広く利用されている. しかしながら, 一般的には有機スズ等を用いるため試薬の毒性が強くまた高価であること, 試薬由来の副生成物と目的生成物との分離, 精製が困難である等の問題がある. そこで, 本反応を Med としてニッケルサイクロム誘導体を PAA 被覆 GF 電極

に固定した修飾電極を用いた電解触媒還元反応により検討した. その結果, NH₄Br 存在下 -1.5 V で定電位電解還元を行うと, ブロモアルキルシクロヘキセノン類は脱ハロゲン化によるラジカル環化反応により, 目的とする双環化合物を効果的に得ることができた (Table 5).¹⁸⁾

このニッケルサイクロム修飾 GF 電極は, ハロゲン化合物と活性オレフィンとのラジカル付加反応をも高電流効率, 高収率, 高選択性で達成できた. また, カルボニル化合物の還元反応を行ったところ, いずれの基質に対してもモノヒドリックアルコール類とピナコール類の混合物を与えた.¹⁹⁾ さらに, ハロゲン化合物の脱ハロゲン化も効率的に進行したことから,²⁰⁾ 今日問題となっているダイオキシンやトリハロメタン等の有機ハロゲン類の分解反応に応

Table 3. Enantioselective Electrocatalytic Oxidation of Racemic Amines Using (6*S*, 7*R*, 10*R*)-SPIROXYL Modified GF Electrode

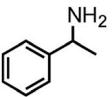
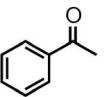
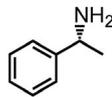
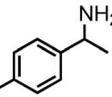
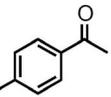
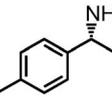
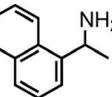
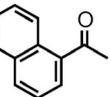
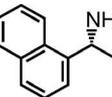
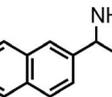
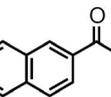
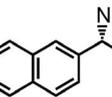
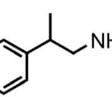
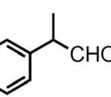
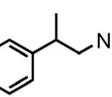
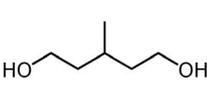
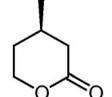
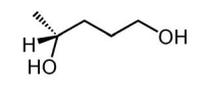
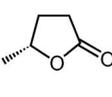
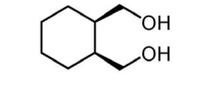
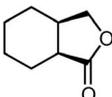
Substrate	Product	Recovered alcohol	Config.	Charge passed	Current efficiency	Conversion	% <i>ee</i>	Turnover number
				C	%	%		
			<i>R</i>	241.6	98.5	51.4	98	173.7
			<i>R</i>	268.4	96.8	56.1	95	189.6
			<i>R</i>	262.8	95.7	54.3	92	183.5
			<i>R</i>	250.8	97.3	52.7	96	178.1
			Racemate	461.6	96.1	95.8	0	281.7

Table 4. Asymmetric and Stereoselective Lactonization of Diols Using (6*R*, 7*R*, 10*R*)-SPIROXYL Modified GF Electrode

Substrate	Product	Charge passed	Current efficiency	Isolated yield	<i>R</i> : <i>S</i>	% <i>ee</i>	Turnover number
		C	%	%			
		117.3	92.6	93.8	99.0 : 1.0	98	68.6
		121.5	84.5	88.7	99.5 : 0.5	99	64.9
		112.5	93.3	92.4	90.5 : 9.5 (1 <i>S</i> , 6 <i>R</i>) : (1 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)	81	67.6

用でき、環境化学分野への貢献も期待できる。

3-4. 金属微粒子担持ピオローゲン修飾 GF 電極を用いた電解触媒水素化反応 遷移金属を用いたオレフィン類の接触水素化反応は、有機合成において非常に重要な反応であるが、一般的には水素ガスを用いて高温加圧下で反応が行われる。そこで本反応を電解液中にプロトン源を共存させることにより水素ガスを用いずに常温常圧で行うために、遷移

金属微粒子（白金、パラジウム、ロジウム）を担持したピオローゲン修飾 GF 電極を作製し検討した。²¹⁾

同一分子内にカルボニルとオレフィンが共存する基質は、パラジウムを担持した修飾電極を用いるとオレフィン部分のみを高電流効率、高収率、高選択的に水素化した。ただ嵩高い isophorone は水素化が低電流効率、低収率であったために、パラジウム

Table 5. Electrocatalytic Cyclization of Ni-cyclam Derivative Modified GF Electrode

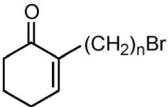
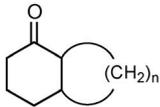
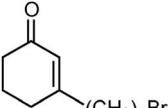
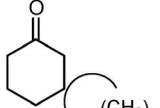
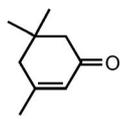
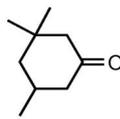
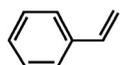
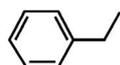
Substrate	Product		Charge passed/C	Current efficiency/%	Yield/%	Conv./%	Turnover number
		n=4	189.4	87.6	86	92	1433
		n=5	168.6	61.8	54	65	900
		n=4	95.4	84.9	42	88	700
		n=5	202.6	71.4	75	75	1250

Table 6. Electrochemical Hydrogenation on Graphite Felt/(Poly (acrylic acid)-Viologen)-Metal Microparticles Electrode

Substrate	Metal cat.	Consumed current (electron molecule ⁻¹)	Product	Current efficiency (%)	Yield (%)
	Pd (2×10^{-3} eq.)	2		10	15
	Rh (6×10^{-4} eq.)	2		35	42
	Rh (2×10^{-3} eq.)	2		62	68
	Rh (2×10^{-3} eq.)	4		47	94
	Pd (5×10^{-3} eq.)	2		72	76
	Pt (5×10^{-3} eq.)	2		63	67
	Rh (5×10^{-3} eq.)	2		62	65

原子よりも直径の大きいロジウムを担持させ接触表面積を大きくすることにより電流効率並びに収率を改善することができた (Table 6)。

一方、末端オレフィンをも有する styrene においてもパラジウムを担持した修飾電極を用いることにより効率的にオレフィンを水素化することができた。また、この遷移金属微粒子を担持したピオローゲン修飾電極は、オレフィンの水素化反応以外に、アセチレン類の水素化、ニトリル及びニトロ基のアミノ基への還元、さらにはアルデヒド類のアルコール類への変換をも高電流効率、高収率、高選択性で達成できた。

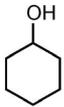
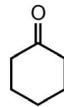
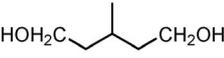
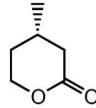
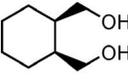
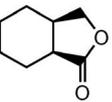
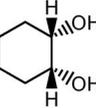
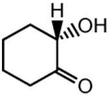
4. メディエーター-酵素共修飾 GF 電極の作製

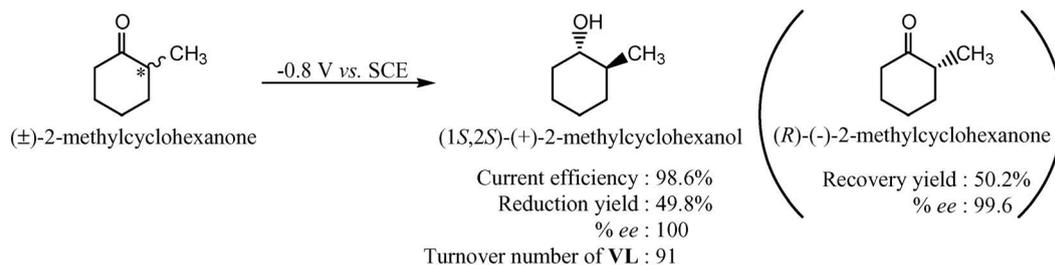
酵素は電子移動を行う活性中心 (FADH 等) が絶縁性の蛋白質で覆われているため、電極と直接電子移動が困難である。そこで、酵素の活性中心と電極間の電子移動を可能にする Med を媒介させることにより、Med-酵素修飾 GF 電極を用いたバイオエレクトロケミカルリアクターを構築した。Med-酵素反応系は、これまでに Rh (bpy)-HLADH,²²⁾

Fc-p-クレゾールメチルヒドロキシラーゼ²³⁾の系が Steckhan らにより報告されている。しかし、これらは Med のみが固定化されているもの、²²⁾あるいは双方とも溶液中に存在するものであった。²³⁾

4-1. フェロセン-酵素共修飾 GF 電極を用いた電解触媒酸化反応 固定した Fc のメディエーション反応は、アミノフェロセンよりアミノエチルフェロセンを用いる方が効果的であった。²⁴⁾ この修飾電極にさらに酸化還元酵素のジアホラーゼ (EC 1.8.1.4, Dp) 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。²⁵⁾ この Fc-Dp 共修飾 GF 電極はアルコール類の酸化反応に活性を示さなかったため、さらに NADH とアルコールデヒドロゲナーゼ (EC 1.1.1.1, ADH) を固定した多元酵素固定電極を作製し、アルコール類の選択的酸化反応を実現できた。²⁶⁾ 水溶液には pH 7.2 のリン酸緩衝液を用い、基質濃度 50 mmol/l を加えた。基質は残存しなかったため、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系を与えた。この Fc-NADH-Dp

Table 7. Electroenzymatic Oxidation of Alcohols on Fc-, Dp-NADH and ADH-Multimodified GF Electrode

Substrate	Product	Charge passed/C	Current efficiency/%	Isolated yield/%	%ee	Turnover number of Fc
		988	96.1	98.4	0	171
		974	89.4	90.2	98	157
		1005	90.8	94.5	99	164
		1018	91.8	96.8	96	168



Scheme 9.

-ADH 複合修飾 GF 電極は、アルコール類を相当するカルボニル化合物に酸化するとともに、ジオール類においては対応する光学活性なラクトン類を高電流効率、高収率、高選択性で導いた (Table 7)。

4-2. ビオローゲン-酵素共修飾 GF 電極を用いた電解触媒還元反応 Med としてビオローゲン誘導体を用いたビオローゲン-NAD⁺-Dp-ADH 複合修飾 GF 電極は、カルボニル化合物類を相当するアルコール類へ還元するとともに、ラセミケトン類の一方の異性体を光学活性なアルコールへ高電流効率、高収率、高選択性で不斉還元すると同時に、他方の異性体も未反応物として高い光学純度で回収した (Scheme 9, 10).²⁷⁻³⁰⁾

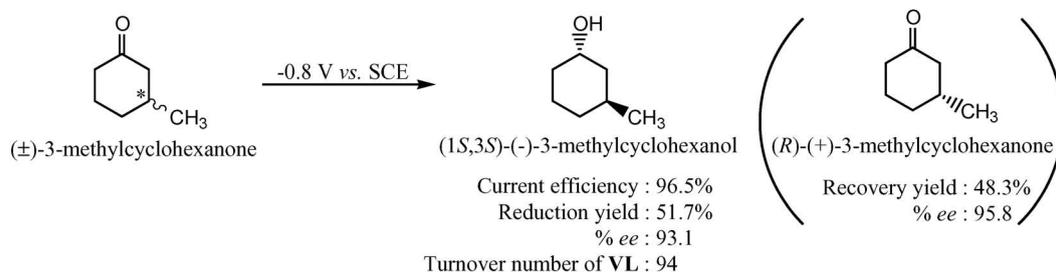
5. 基質固定化電極の作製と固相合成反応への応用

固相反応は溶液中と比べて選択性や精製の容易さに優れていることから、近年急速に発展している。

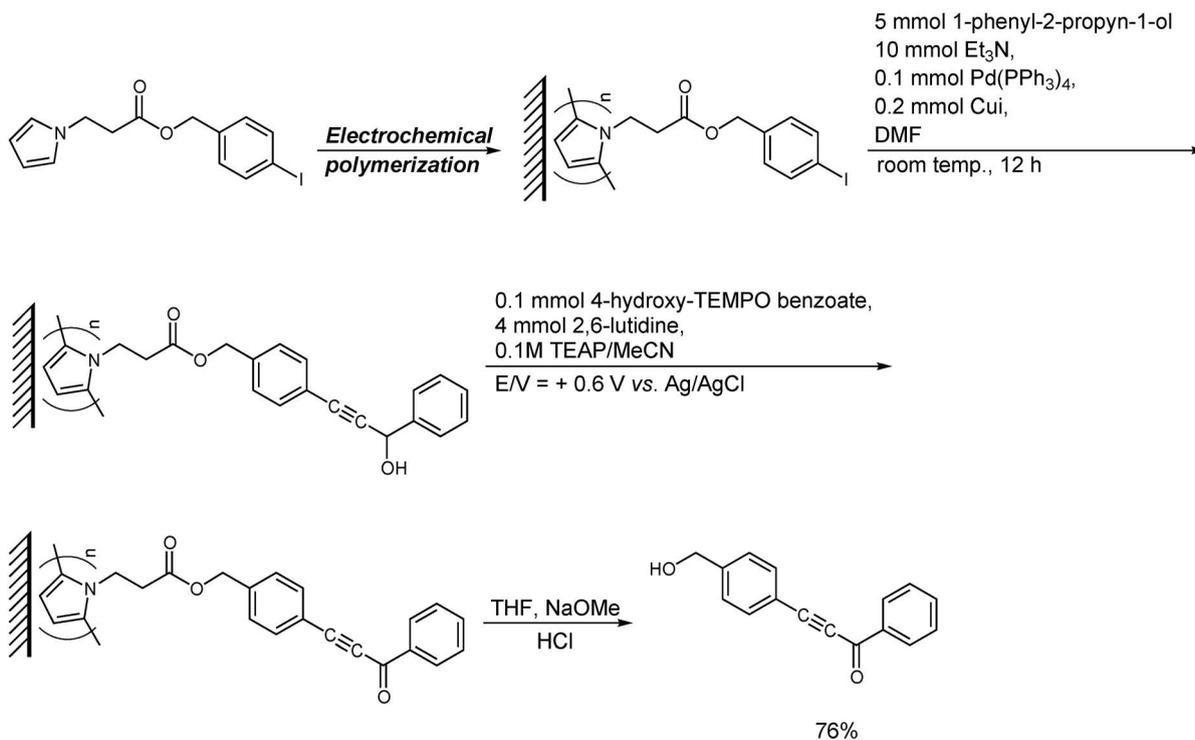
そこで、電極を担体として基質を固定化した修飾電極の固相合成への利用について検討した。³¹⁾ ヨードベンゼンをペンダントに持つピロール誘導体は、電解重合時間を制御することによりその固定化量も制御でき、さらにこの基質固定化 GF 電極を用いてアセチレンカップリング反応を試みたところ、ほぼ定量的にカップリング反応が進行した (Scheme 11)。また、水酸基を有するアセチレン類については、カップリング反応終了後、ニトロキシラジカルによる水酸基部位の電解酸化反応を行えることも明らかとなった。

6. おわりに

高分子被覆 GF に Med, 又はさらに酵素を固定した電極は安定、高電流密度、高電流効率、高選択的に有機物を酸化できることを紹介した。この系は多くの有機電解反応に適用できるばかりでなく、修飾電極に特徴的な新しい反応の発見への可能性も十



Scheme 10.



Scheme 11.

分ある。今後、多くの研究者の参画による展開を期待している。

本研究は、東北大学大学院薬学研究科及び奥羽大学薬学部において行った研究であり、ご指導いただきました長哲郎東北大学名誉教授並びに文献記載の共同研究者の方々に厚く御礼申し上げます。また、本研究は文部科学省、日本学術振興会の科学研究費によって遂行されたものであり、ここに感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Watkins B. F., Dehling J. B., Kariv E., Miller L. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3549 (1975).
- 2) Osa T., Akiba U., Segawa I., Bobbitt J. M.,

Chem. Lett., **1988**, 1423.

- 3) Osa T., Kashiwagi Y., Mukai K., Osawa A., Bobbitt J. M., *Chem. Lett.*, **1990**, 75.
- 4) Kaifer A. E., Bard A. J., *J. Phys. Chem.*, **90**, 868 (1986).
- 5) Park S. G., Aoki K., Tokuda K., Matsuda H., *J. Electroanal. Chem.*, **195**, 157 (1985).
- 6) Kashiwagi Y., Osawa A., Osa T., Ma Z., Bobbitt J. M., *Chem. Lett.*, **1991**, 581.
- 7) Kashiwagi Y., Ono H., Osa T., *Chem. Lett.*, **1993**, 81.
- 8) Kashiwagi Y., Ono H., Osa T., *Chem. Lett.*, **1993**, 257.
- 9) Kashiwagi Y., Kurashima F., Kikuchi C., Anzai J., Osa T., Bobbitt J. M., *J. Chin. Chem.*

- Soc.*, **45**, 135 (1998).
- 10) Kurashima F., Kashiwagi Y., Kikuchi C., Anzai J., Osa T., *Heterocycles*, **50**, 79 (1999).
 - 11) Kashiwagi Y., Kurashima F., Anzai J., Osa T., *Heterocycles*, **51**, 1945 (1999).
 - 12) Kashiwagi Y., Uchiyama K., Kurashima F., Kikuchi C., Anzai J., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1051 (1999).
 - 13) Kashiwagi Y., Kurashima F., Kikuchi C., Anzai J., Osa T., Bobbitt J. M., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 6469 (1999).
 - 14) Kashiwagi Y., Uchiyama K., Kurashima F., Anzai J., Osa T., *Electrochemistry*, **67**, 900 (1999).
 - 15) Kashiwagi Y., Chiba S., Anzai J., *J. Electroanal. Chem.*, **566**, 257 (2004).
 - 16) Kashiwagi Y., Kurashima F., Kikuchi C., Anzai J., Osa T., *Chem. Commun.*, **1999**, 1983.
 - 17) Kashiwagi Y., Uchiyama K., Kurashima F., Anzai J., Osa T., *Anal. Sci.*, **15**, 907 (1999).
 - 18) Kashiwagi Y., Kurashima F., Chiba S., Anzai J., Osa T., Bobbitt J. M., *Chem. Commun.*, **2003**, 114.
 - 19) Kashiwagi Y., Kikuchi C., Kurashima F., Ono T., *Electrochim. Acta*, **52**, 2045 (2007).
 - 20) Kashiwagi Y., Kikuchi C., Kurashima F., Anzai J., *J. Organomet. Chem.*, **662**, 9 (2002).
 - 21) Kashiwagi Y., Kikuchi C., Anzai J., *J. Electroanal. Chem.*, **518**, 51 (2002).
 - 22) Kashiwagi Y., Shibayama N., Anzai J., Osa T., *Electrochemistry*, **68**, 42 (2000).
 - 23) Steckhan E., Herrman S., Ruppert R., Dietz E., Frede M., Spika E., *Organometallics*, **10**, 1568 (1991).
 - 24) Frede M., Steckhan E., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5063 (1991).
 - 25) Kashiwagi Y., Pan Q.-H., Yanagisawa Y., Shibayama N., Osa T., *Denki Kagaku*, **62**, 1240 (1994).
 - 26) Kashiwagi Y., Osa T., *Chem. Lett.*, **1993**, 677.
 - 27) Osa T., Kashiwagi Y., Yanagisawa Y., *Chem. Lett.*, **1994**, 367.
 - 28) Kashiwagi Y., Yanagisawa Y., Shibayama N., Nakahara K., Kurashima F., Anzai J., Osa T., *Chem. Lett.*, **1996**, 1093.
 - 29) Kashiwagi Y., Yanagisawa Y., Shibayama N., Nakahara K., Kurashima F., Anzai J., Osa T., *Electrochim. Acta*, **42**, 2267 (1997).
 - 30) Kashiwagi Y., Pan Q.-H., Kurashima F., Kikuchi C., Anzai J., Osa T., *Chem. Lett.*, **1998**, 143.
 - 31) Kashiwagi Y., Chiba S., Ikezoe H., Anzai J., *Synlett*, **14**, 2513 (2004).