

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：12701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K03165

研究課題名（和文）身の回りの多彩な機能をもつ化合物を利用した化学教材から次世代物質変換反応への展開

研究課題名（英文）Development from the Chemical Teaching Materials to Next-Generation Material Conversion Reactions Using Various Functional Compounds in Daily Life

研究代表者

鈴木 俊彰 (SUZUKI, Toshiaki)

横浜国立大学・教育学部・教授

研究者番号：20332257

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：メチレンブルーやビタミンB2は、 α -ヒドロキシケトンに対し、空気酸化触媒として働き、高い触媒活性を有することが分かった。このように、身の回りには、これまで触媒として着目されてこなかった化合物にも、空気酸化触媒となり得るような多彩な機能をもつ化合物が存在し、金属や過酸化物質などの有害物質や危険物を使わない次世代物質変換反応を開発できることを明らかにした。また、従来の有機触媒に比べ、身の回りに存在する共役系複素環化合物を用いており安全性が高いこと、安定な化合物であること、安価で市販されており触媒を合成する必要がないこと、酸化剤は空気中の分子状酸素であり添加物が不要なことなど、優位性が高い。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまで触媒として用いるという概念のなかった魚病薬のメチレンブルーや着色料のインジゴカルミンなどの有機色素をはじめとする、低毒性かつ汎用性のある身の回りの共役系複素芳香族化合物を触媒として用いることにより、酸化剤として過酸化物質を用いずに空気中の酸素を用いる空気酸化反応を開発した。本研究で用いた触媒は特殊な化合物ではなく、日常生活の中で用いる物質であるため、本研究の成果は、既存の化合物を見直し、その潜在的触媒機能に対して多くの科学者に目を向けさせることにもつながり、社会に与えるインパクトも非常に大きく、これまでの学術の体系や方向を大きく変革、転換させる潜在性も有すると考える。

研究成果の概要（英文）：Methylene blue and vitamin B2 catalyzed the oxidation reaction using oxygen in air for α -hydroxy ketones with high catalytic activity. In this way, in daily life, there are various functional compounds which worked as air oxidation catalysts, however, they have not been paid the attention as catalysts, and next-generation material conversion reactions without harmful and dangerous materials such as metal or the peroxide could be developed. In addition, the catalysts are safe, stable, and commercially available conjugated heterocyclic compounds with low cost in daily life, and not necessary to be synthesized.

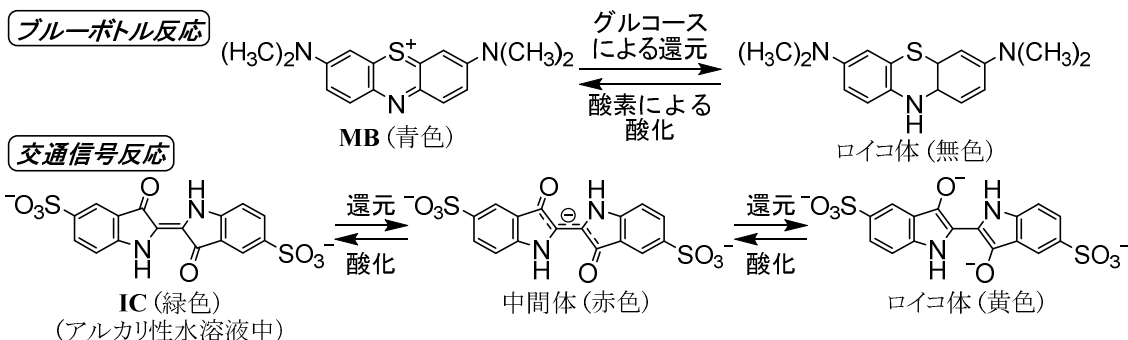
研究分野：有機化学 科学教育

キーワード：空気酸化 酸化触媒 インジゴカルミン メチレンブルー リボフラビン ベンゾイン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

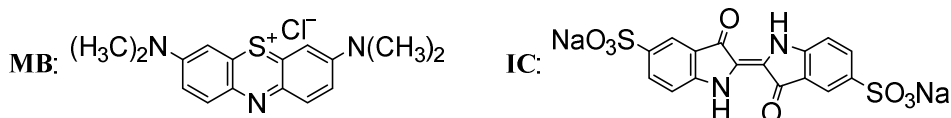
メチレンブルー(MB)やインジゴカルミン(IC)は、いずれも青色の色素であり、酸化還元指示薬として用いられている。また、酸化還元状態によって色が変化するので、「ブルーボトル反応」や「交通信号反応」として、小学校などで演示実験にも用いられている。これらの反応では、MBやICは、グルコースの空気酸化触媒として働いている¹。しかし、子どもたちの興味を惹き付ける「化学教材」として使われているにすぎず、高等学校の「化学」で学ぶこともなく、大学の一般的な「有機化学」の授業においても取り上げられることもない。



一方、近年は、環境問題や金属資源の枯渇、金属毒性などの観点から、環境調和型の反応の開発が求められている。酸化剤としては、過酸化水素などの危険物や有害物ではなく空気中の分子状酸素 O_2 を用いることが理想的であり、空気酸化触媒が開発されているが、その多くは金属を含む触媒である²。そのため、最近では、金属を用いない有機分子触媒³が注目を集めているが、有機ニトロキシラジカル触媒⁴を用いた反応では酸化剤として次亜塩素酸ナトリウム $NaOCl$ やジアセトキシベンゼン $C_6H_5I(O_2CCH_3)_2$ を必要としたり、空気中の酸素を酸化剤とする反応であっても銅(I)化合物 $CuBr$ や $Cu(O_3SCF_3)$ 、亜硝酸ナトリウム $NaNO_2$ などを必要としたりする。またフラビン触媒⁵を用いた反応では、分子状酸素による酸化反応ではあるものの、添加物として亜鉛 Zn やヒドラジン NH_2NH_2 などの還元剤を必要とする。したがって、有害性が低く、かつ、安定な有機分子を触媒とし、空気中の分子状酸素 O_2 を酸化剤とする酸化反応を開発することは、最先端の次世代的研究であり、非常に重要である。さらに、MBはメトヘモグロビン血症の治療薬や観賞魚用魚病薬、ICは腎機能検査用薬や着色料(青色2号)に用いられるなど多彩な機能を持ち、かつ、有害性の低い化合物であるが、それ以外にも、未知の潜在機能を有することが大きく期待され、ごく最近では、MBが人の記憶力を高めるという報告もある⁶。しかし、MB^{1a}やICが有機合成反応の触媒として用いられたことはほとんどない。したがって、MBやICを触媒として有効に活用できれば、低毒性かつ汎用性のある“環境調和型次世代物質変換反応”を開発することが可能となる。

2. 研究の目的

本研究では、これまで触媒として用いるという概念のなかったメチレンブルー(MB)やインジゴカルミン(IC)などの有機色素をはじめとする、低毒性かつ汎用性のある身の回りの共役系複素芳香族化合物に潜在する“未知の触媒機能”を引き出し、活用する。また、金属を含まない有機触媒や酸化剤として空気中の分子状酸素 O_2 を用いるなどのグリーンケミストリーに基づいた“環境調和型次世代物質変換反応”を開発することを目的とする。さらに、酸化・還元の状態により色が変わる色素などを触媒として用いるため、反応性の有無や反応の速さなどを“視覚でとらえる”ことも可能なため、予備的な実験やスクリーニング段階では、分析機器を用いずとも探索研究を進める上での重要な知見が得られるため、迅速に研究を進められることも、本研究の大きな特徴である。



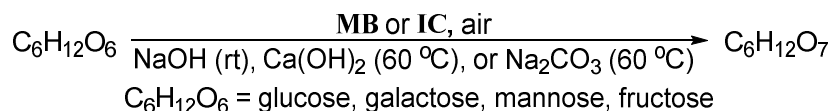
3. 研究の方法

メチレンブルー(MB)やインジゴカルミン(IC)は、前述のように水酸化ナトリウム $NaOH$ の強アルカリ性水溶液中でグルコースの空気酸化反応に活性を示す。また、MBは酸化状態では青色、還元状態では無色を呈し、ICは還元されると緑色から赤色を経て黄色に変色するため、予備的な実験やスクリーニング段階では、反応性の有無や反応の速さなどを溶液の色で確認することが可能である。本研究では、(a) 水酸化ナトリウム水溶液の代わりに低 pH の炭酸ナトリウム水溶液や石灰水を用いた空気酸化反応、(b) MB、IC 以外の共役系複素芳香族化合物を触媒とする空気酸化反応、(c) 糖類以外の種々の有機化合物の空気酸化反応について検討した。

4. 研究成果

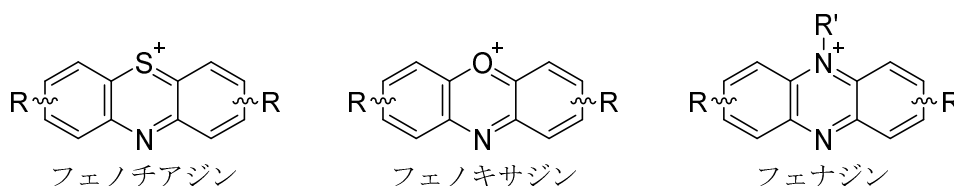
(1) グルコースの空気酸化における炭酸ナトリウム水溶液や石灰水の利用

MB を用いる糖類の空気酸化については、従来から用いられてきた水酸化ナトリウムの強アルカリ性溶液だけでなく、低 pH の炭酸ナトリウム Na_2CO_3 水溶液中や石灰水 (飽和水酸化カルシウム $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 水溶液) 中でも反応が進行することを見出した。いずれも 60°C に加熱することにより、水酸化ナトリウム NaOH 水溶液と同等の活性がみられることが分かった。

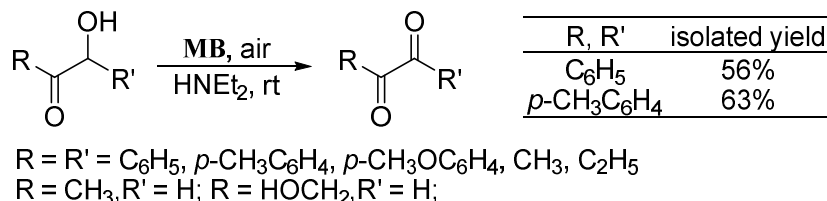


(2) ベンゾインの空気酸化

MB を用いて芳香族 α -ヒドロキシケトン (ベンゾイン) $\text{ArCOCH}(\text{OH})\text{Ar}$ ($\text{Ar} = \text{aromatic group}$) の空気酸化反応について検討し、ジエチルアミンを溶媒として用いて反応を行ったところ、ベンジル ArCOCOAr が単離収率 56–63% で得られた。また、他の 共役系複素環式化合物として、メチレンブルーと同じくフェノチアジン構造をもつ Basic Blue 17 と Basic Green 5、フェノキサジン構造をもつ Basic Blue 3 と Basic Blue 12、フェナジン構造をもつ Basic Red 2 (サフラニン O) についても検討し、同様にベンゾインの空気酸化反応に触媒活性を有することが分かった。



ベンゾインの空気酸化反応においては、触媒として 0.03 mol % の **MB** を用いており、TON (turnover number) は $1.9 \times 10^3 \sim 2.1 \times 10^3$ であった。他の有機触媒による空気酸化反応において 2–10 mol % の触媒を用いていること (TON は 10–50 程度) と比較すると、TON が極めて高く、触媒活性が高いと言える。



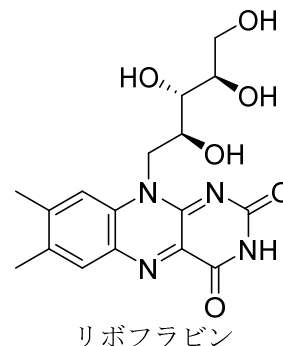
アセトインやプロピオンをはじめとする脂肪族 α -ヒドロキシケトン $\text{RCOCH}(\text{OH})\text{R}'$ ($\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5; \text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{H}; \text{R} = \text{HOCH}_2, \text{R}' = \text{H}$) についても、空気酸化反応が極めて速く進行することが分かった。しかし、生成物の沸点が低いため、単離や同定には至らなかった。

一方、**IC** を用いた場合には、ベンゾイン以外にも、 α -ヒドロキシカルボン酸 $\text{RCH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ ($\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$) の空気酸化に触媒活性を示したが、生成物の単離には至らず、同定には至っていない。一方、**MB** 等のフェノチアジンやフェノキサジン、フェナジン構造をもつ 共役系複素環式化合物は α -ヒドロキシカルボン酸の空気酸化に触媒活性を示さなかった。また、**MB** は α -ヒドロキシエステル $\text{RCH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ($\text{R} = \text{H}, \text{methyl}, \text{C}_6\text{H}_5$)、パントラクトンやグルコン酸無水物のような α -ヒドロキシ環状エステルについても検討したが、反応は進行しなかった。

IC は、**MB** 等の 共役系複素環式化合物と比較して、触媒的な空気酸化能が高く、適用範囲も広いと推測される。また、反応にジエチルアミン等の有機溶媒を用いる場合には、イオン性の **IC** よりもインジゴの方が適している可能性もあることから、空気酸化反応におけるインジゴの利用が今後の課題である。

(3) リボフラビン

リボフラビン (ビタミン B_2) を用いてベンゾインの空気酸化反応を行ったところ、ベンジルが単離収率 54% (TON = 1.8×10^3) で得られ、リボフラビンも空気酸化触媒能を有することが分かった。さらに、ビタミン B_2 も「身の回りの多彩な機能をもつ化合物」のひとつである。



(4) まとめ

身の回りには、**MB** や **IC**、ビタミン B_2 のように、これまで触媒として着目されてこなかった化合物にも空気酸化触媒となり得るような多彩な機能をもつ化合物が存在し、金属や過酸化物などの有害物や危険物を使わない次世代物質変換反応を開発できることを明らかにした。また、

有機ニトロシリラジカル触媒やフラビン触媒に比べ、身の回りに存在する 共役系複素環化合物を用いており安全性が高いこと、安定な化合物であること、安価で市販されており触媒を合成する必要がないこと、酸化剤は空気中の分子状酸素 O₂ であり添加物が不要でないことなど、優位性が高い。

< 引用文献 >

- 1 (a) 長友未希, 鈴木俊彰 横浜国立大学教育人間科学部紀要 IV, 自然科学 2017, 19, 18. (b) 木村朋恵, 鈴木俊彰 横浜国立大学教育学部紀要 IV, 自然科学 2018, 1, 1.
- 2 a) 総説 : Cornell, C. N.; Sigman, M. S. in *Activation of Small Molecules: Organometallic and Bioinorganic Perspectives*, ed. by W. B. Tolman, Wiley-VCH, Weinheim, 2006, pp.159–186. b) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* 2005, 105, 2329. c) Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. in *Modern Oxidation Methods*, ed. by J.-E. Bäckwall, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp.83-118.
- 3 (a) 柴崎正勝 監修「有機分子触媒の新展開」シーエムシー出版 (2006). (b) 日本化学会 編「有機分子触媒の化学」化学同人(2016).
- 4 例えば (a) Sasano, Y.; Yamaichi, A.; Sasaki, R.; Nagasawa, S.; Iwabuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 2021, 69, 488–497. (b) Nakai, S.; Yatabe, T.; Suzuki, K.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y.; Hasegawa, J.; Mizuno, N.; Yamaguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 16651–16559. (c) Sasano, Y.; Kogure, N.; Nagasawa, S.; Kasabata, K.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* 2018, 20, 6104–6107.
- 5 例えば (a) Imada, Y.; Iida, H.; Kitagawa, T.; Naota, T. *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 5908–5920. (b) Imada, Y.; Iida, H.; Naota, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14544–14545. (c) Imada, Y.; Iida, H.; Murahashi, S.-I.; Naota, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1704–1706.
- 6 Rodriguez, P.; Zhou, W.; Barrett, D. W.; Altmeyer, W.; Gutierrez, J. E.; Li, J.; Lancaster, J. L.; Gonzalez-Lima, F.; Duong, T. Q. *Radiology* 2016, 281, 516–526.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究内容の詳細は、今後、論文等において公表する。

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------