

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月31日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21550104

研究課題名（和文）

フラビン分子周辺への機能性反応場の構築に基づく高機能酸素酸化有機分子触媒の創成

研究課題名（英文）

Development of Highly Efficient Organocatalysts for Aerobic Oxidation Based on the Construction of Functionalized Reaction Site around Flavin Molecules

研究代表者

今田 泰嗣（IMADA YASUSHI）

大阪大学・大学院基礎工学研究科・准教授

研究者番号：60183191

研究成果の概要（和文）：環境に調和した高機能酸素酸化有機分子触媒の創成を目的として、有機分子であるフラビン分子触媒への機能性反応場の導入を検討し、フラビン— dendronized フラビン— 合体触媒、フラビン修飾金ナノ粒子触媒などの超分子フラビン触媒の創成に成功し、フラビン分子周辺に構築された反応場が酸素酸化反応において効果的に機能することを明らかにし、反応場の構築による有機分子触媒の高機能化の可能性を実証した。

研究成果の概要（英文）：Construction of functionalized reaction site around the organocatalysts of flavin molecules is an attractive and convenient method to develop environmentally benign highly efficient organocatalysts for aerobic oxidation. We have developed supramolecular flavin catalysts, which include dendronized flavin catalysts and flavin-functionalized gold nanoparticle catalysts. These flavin catalysts have proven to have high catalytic activity and substrate specificity based on the reaction sites constructed around the flavin molecules.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：触媒設計・反応

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は必要とする有用化合物を効率よく化学合成することを目標に発展を続けており、多くの高活性反応剤や高機能性触媒が開発され、収率や選択性の向上が図られてきた。これに加えて近年では環境調和型プロセスへの転換が強く求められている。このような観点から申請者らは生体内で異物の酸化代謝を司っているフラビン酵素の

機能に注目し、酵素の活性中心をモデル化した単純な有機分子であるフラビン分子を触媒として、アミンやスルフィドの酸素酸化反応、ケトンの Baeyer—Villiger 反応、ヒドラジンを水素源とする酸素酸化条件下でのオレフィンの水素化反応などの酸素酸化反応を開発している。これらの反応は単純な有機分子のみを触媒として理想的な酸化剤である酸素分子を有効に利用することができ、

有害な廃棄物を生成しない、究極の環境調和型酸素酸化反応である。

2. 研究の目的

本研究では申請者が開発した環境調和型の酸素酸化触媒能を有するフラビン触媒分子の更なる高活性化、高機能化を目的としている。

有機分子触媒であるフラビン分子触媒を基盤として更なる高機能触媒へと展開するために、申請者は触媒分子周辺に反応が起こる「場」を構築することが重要であり、さらに反応場を精密にデザインして高度な機能を付与することにより、これを活用した高効率かつ高選択的な環境調和型プロセスの開発が可能となるとの着想に至った。高機能性反応場の構築により、反応基質の局所的濃度上昇による反応の高効率化、活性中間体の安定化/活性化による触媒回転効率の向上/酸素添加能の向上が期待できる。

3. 研究の方法

フラビン分子周辺への反応場の構築のための第1の方法として、機能性 dendroimer 構造のコア部分へのフラビン分子触媒の導入を検討する(図)。これにより、フラビン分子が孤立化し触媒活性種同士の均化失活が抑制されると同時に dendroimer 構造により触媒周辺の基質濃度が局所的に上昇し触媒効率の向上が期待できる。Dendroimer の世代、Dendroimer 骨格の構成単位の電子的・立体的要因、Dendroimer 骨格の特定の部位への官能基の導入、フラビン分子の電子的要因などが触媒活性に与える影響を詳細に検討し、Dendroimer 構造による反応場デザインの指標を確立する。

反応場構築の第2の方法として、フラビン分子と機能性修飾分子による金ナノ粒子表面の修飾を検討する(図)。金ナノ粒子は様々な分野で新規材料として注目を集めているが、金ナノ粒子を触媒担体として利用する場合、安定な Au-S 結合に由来する触媒分子担持の容易さ、触媒分子の表面露出度と触媒担持率の高さ、表面修飾分子による反応場構築の容易さ、溶媒の



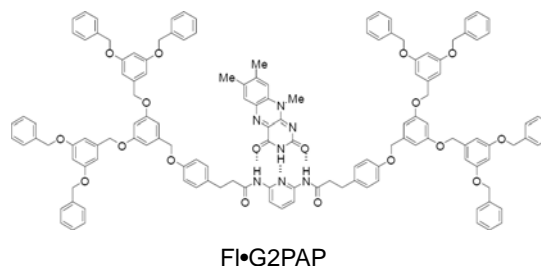
選択による均一系・不均一系のハイブリッド性、金ナノ粒子から担持触媒分子への電子移動制御などの利点が考えられる。高機能性反応場の構築にはナノ粒子のサイズ、リンカーの骨格、表面修飾分子の機能と密度の制御が重要であり、これらの影響を系統的に検討し、表面修飾による反応場デザインの指標を確立する。

上述の手法によりフラビン分子周辺に高機能性反応場を構築し、反応基質の局所的濃度上昇による反応の高効率化、中間体の安定化/活性化による触媒回転効率の向上/酸素添加能の向上を達成する。

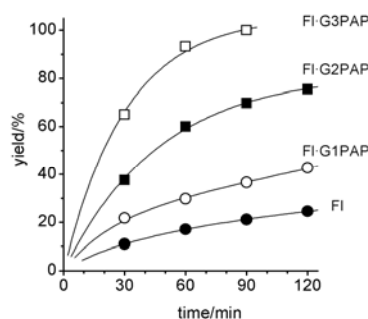
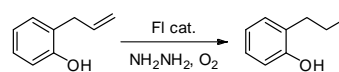
4. 研究成果

(1) Dendroimer-Flavin Hybrid Catalyst

3点水素結合を活用してフラビン分子を dendroimer 構造に導入するために、ジアミノピリジン骨格をコアとするベンジルエーテル型 dendroimer (GnPAP) を設計・合成した。GnPAP (n=0-3) とルミフラビンとの会合を ¹H NMR で検証したところ、Dendroimer の世代には依存せず比較的強い会合能 ($K_a \approx 400$) を示した。

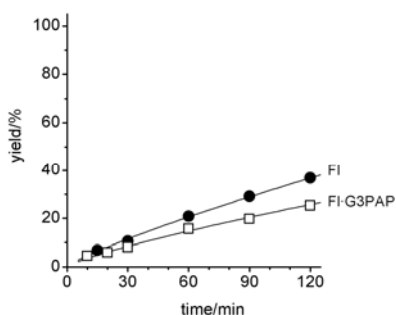
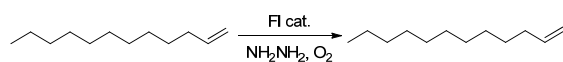


反応系中で調製した dendroimer-Flavin Hybrid Catalyst (FI-GnPAP) を用いてオレフィンの水素化反応を検証したところ、芳香環あるいはヒドロキシル基を有するオレフィンでは FI-GnPAP は dendroimer の世代に依存した高い触媒活性を発揮した。

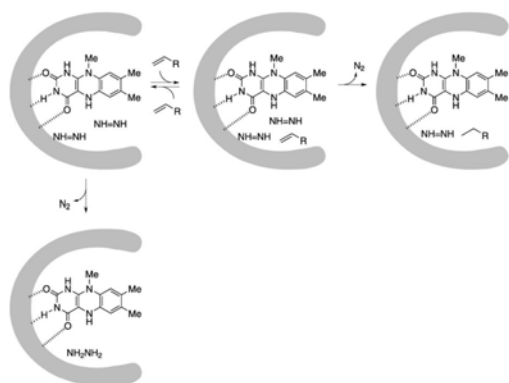


一方で、これらの官能基をもたない脂肪族オレフィンの水素化では、Dendroimer 構造の導入による活性の向上は観測されず、オレ

フィン基質の構造によって dendritic 骨格導入の効果が大きく異なることが明らかとなった。



スチレンの水素化反応を用いて速度論解析を行ったところ、反応の初速度は基質濃度および酸素分圧には依存せず、ヒドラジン濃度のみに依存することが明らかとなった。すなわち本反応の律速段階はヒドラジンの脱水素酸化過程にあり、生成するジイミドがフラビン分子触媒周辺に構築された dendritic 由来の反応場でオレフィン基質と速やかに反応することで、dendritic の世代が高くなるにつれて高い触媒活性を發揮しているものとして理解できる。



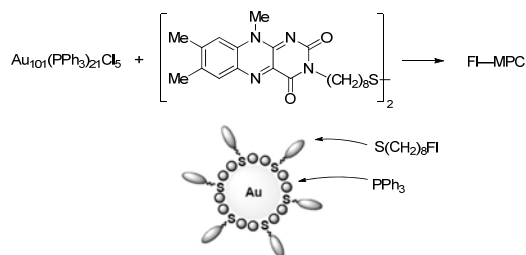
オレフィンの基質特異性はベンジルエーテル型 dendritic と基質の相互作用の強さに依存している。すなわち、ヒドロキシル基あるいは芳香環を有する基質は dendritic 内部に集合しており、触媒上で生成したジイミドと速やかに反応するため、dendritic の世代に応じて触媒活性が向上している。

dendritic 骨格の導入により、フラビン分子周辺に反応場を導入することに成功し、反応基質の局所的濃度上昇による反応の高効率化、触媒活性種の失活の抑が可能であることを示した。

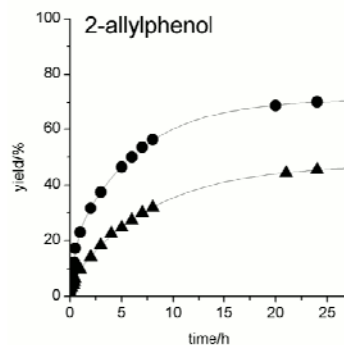
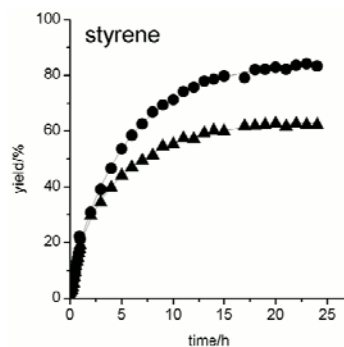
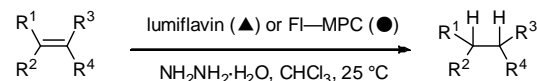
(2) フラビン修飾金ナノ粒子触媒

トリフェニルホスフィンで表面を保護した平均粒径 1.8 nm の単分散金ナノ粒子をフ

ラビンジスルフィドと配位子交換することにより、フラビン修飾トリフェニルホスフィン保護金ナノ粒子 (FI-MPC) を合成した。FI-MPC は NMR、UV、TEM、元素分析により解析し、平均粒径を 1.6 nm、フラビンの含有量を 0.56 mmol/g、組成を $[\text{Au}_{101}(\text{PPh}_3)_{42}\text{Fl}_{22}]$ と決定した。



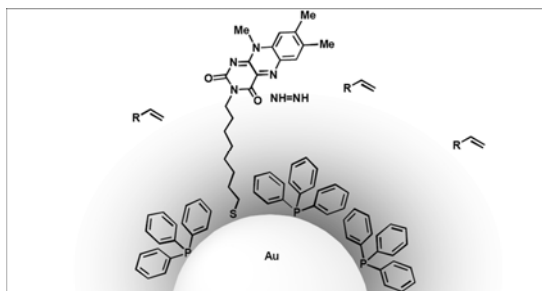
均一系のルミフラビン (FI) および FI-MPC を触媒として種々のオレフィン基質の水素化反応を検討したところ、FI-MPC が高い触媒活性を示すことを明らかにした。



FI-MPC 触媒の高い活性は、金ナノ粒子表面の保護分子であるトリフェニルホスフィンおよびリンカーのアルキル鎖に由来する疎水性反応場で基質分子の濃度が局所的に上昇しており、フラビン分子上で生成したジイミドが失活することなく、効率よくオレフィンの水素化に使われたためであると考えることができる。

FI-MPC は反応溶媒であるクロロホルム中では均一なコロイド溶液となっているが、

反応終了後にヘキサンなどの貧溶媒を加えると凝集して沈殿するため、生成物の分離が容易である。また、回収した触媒は活性を損なうことなく再利用することが可能であり、金ナノ粒子触媒が均一系・不均一系ハイブリッド触媒として機能することを示した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

- ① Yasushi Imada, Hiroki Iida, Takahiro Kitagawa, and Takeshi Naota, Aerobic Reduction of Olefins by In Situ Generation of Diimide with Synthetic Flavin Catalysts, *Chem. Eur. J.*, **17**(21), 5908–5920 (2011). 査読有
- ② Yasushi Imada, Takahiro Kitagawa, Takashi Ohno, Hiroki Iida, and Takeshi Naota, Neutral Flavins: Green and Robust Organocatalysts for Aerobic Hydrogenation of Olefins, *Org. Lett.*, **12**(1), 32–35 (2010). 査読有

〔学会発表〕(計9件)

- ① 南勇一郎, 西岡伸悟, 安藤大地, 今田泰嗣, 直田 健, 含フラビングル触媒を用いるオレフィンのジイミド還元, 日本化学会第92春季年会, 1K5-10, 横浜(慶応義塾大学日吉キャンパス・矢上キャンパス), 2012.3.25–28. (口頭発表)
- ② Yasushi Imada, Synthetic Flavins Molecules as Organocatalysts for Environmentally Benign Molecular Transformations, *International Symposium on Activation of Dioxxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation*, IL13, Bankoku Shinryokan, Okinawa, 2011.7.3–8. (Invited)
- ③ 安藤大地, 今田泰嗣, 直田 健, フラビン骨格を含む1,2-ビス(アルカンアミド)シクロヘキサンによる超分子ゲルの構造と触媒能, 日本化学会第91春季年会, 4C2-16, 横浜(神奈川大学横浜キャンパス), 2011.3.26–29. (口頭発表)
- ④ 西田有里, 今田泰嗣, 直田 健, 中員環ニトロンの環拡大メタセシス反応, 日本化学会第91春季年会, 3C1-35, 横浜(神奈川大学横浜キャンパス), 2011.3.26–29. (口頭発表)
- ⑤ 今田泰嗣, フラビン有機分子触媒による

酸素酸化反応, 第27回有機合成化学セミナー, I-3, 神戸(シーサイドホテル舞子ビラ), 2010.9.2–4. (招待講演)

- ⑥ 今田泰嗣, 北川隆啓, 直田 健, 長鎖アルキル基を有するリボフラビン集合体を触媒とするオレフィンの分子状酸素による水素化反応, 日本化学会第90春季年会, 4C6-35, 東大阪(近畿大学), 2010.3.26–29. (口頭発表)
- ⑦ 今田泰嗣, 西岡伸悟, 直田 健, フラビン骨格を含む超分子ゲルを触媒とするオレフィンの分子状酸素による水素化反応, 日本化学会第90春季年会, 4C636, 東大阪(近畿大学), 2010.3.26–29. (口頭発表)
- ⑧ 今田泰嗣, フラビン分子触媒によるグリーン酸素酸化反応, 平成21年度有機合成化学北陸セミナー, S-3, 富山(富山観光ホテル), 2009.10.9–10. (特別講演)
- ⑨ 今田泰嗣, 西岡伸悟, 直田 健, フラビン骨格を有する1,2-ビス(アルキルアミド)シクロヘキサンの自己組織化, 第20回基礎有機化学討論会, C15, 桐生(群馬大学桐生キャンパス), 2009.9.28–30. (口頭発表)

〔図書〕(計2件)

- ① 今田泰嗣, 直田 健, フラビン有機分子触媒, *触媒*, **52**(7), 503–508 (2010). 査読有
- ② 今田泰嗣, 直田 健, フラビン酸化触媒, 化学フロンティア 21, 進化を続ける有機触媒—有機合成を革新する第三の触媒—, 丸岡啓二編, 化学同人 (2009), pp.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.soc.chem.es.osaka-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今田 泰嗣 (IMADA YASUSHI)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・准教授
研究者番号: 60183191

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし