

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25620086

研究課題名(和文) 高い酸化活性を有する担持型N(5)-無置換中性フラビン分子触媒の開発

研究課題名(英文) Development of N(5)-Unsubstituted Neutral Flavin Catalysts with High Catalytic Activity towards Oxidation Reactions

研究代表者

今田 泰嗣 (Imada, Yasushi)

徳島大学・ソシオテクノサイエンス研究部・教授

研究者番号：60183191

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：さまざまな酸化反応に適用できる実用的な有機分子触媒を開発することを目的として、入手容易なN(5)-無置換中性フラビン触媒への効果的な反応場の導入を検討した。具体的には、(1)フラビン骨格を有する低分子ゲル化剤の自己集合による超分子フラビンゲルの合成、(2)層状粘土鉱物の層間へのフラビンカルボン酸のインターカレーションによるフラビン担持層状粘土鉱物触媒の合成、(3)フラビン骨格を有するモノマーの共重合による含フラビンポリマー触媒の合成を達成した。これらの触媒は、酸素酸化反応に対する活性を発揮することはできなかったが、オレフィンの水素化反応において反応場の特徴を活かした高い活性を示した。

研究成果の概要(英文)：We have prepared novel N(5)-unsubstituted neutral flavin catalysts bearing effective reaction site as highly active and practical organocatalysts. These include (1) supramolecular flavin gel catalysts by self-assembly of flavin-containing low-molecular-weight gelators, (2) layered double hydroxide-supported flavin catalysts by intercalation of hydrotalcite by flavin carboxylic acid derivatives, and (3) polymer-supported flavin catalysts by co-polymerization of flavin-containing monomers such as flavin-containing styrene and flavin-containing methacrylate. These novel catalysts did not catalyze oxygenation of sulfides; however, they exhibit high catalytic activity towards aerobic hydrogenation reactions due to the reaction site introduced around the flavin molecules.

研究分野：有機合成化学

キーワード：フラビン触媒 酸化反応 反応場の構築

1. 研究開始当初の背景

フラビン酵素は哺乳類の肝臓で異物の酸化代謝を司っている金属を含まない酸化酵素である。フラビン酵素の活性部位はフラビン分子 (Fl) であり、その特異な酸化還元特性により補酵素 NADPH を利用して酸素分子を直接活性化してモノオキシゲナーゼ型の有機基質 (Sub) への酸素添加反応を効率よく進行させている (図 1)。

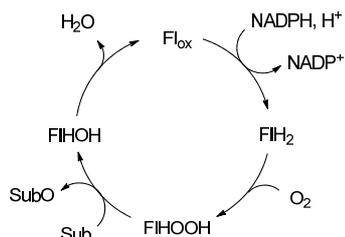


図 1. フラビンモノオキシゲナーゼによる酸素添加反応

酸素添加反応は有機合成化学における重要な分子変換手法であり、単純なフラビン分子によるフラビン酵素機能のシミュレーションは、有機分子触媒による環境調和型の酸化的分子変換手法の開発につながる重要な課題である。フラビン分子を触媒とする酸素添加反応は、村橋らによる過酸化水素を酸化剤とするスルフィドやアミンの酸化反応の発見¹⁾を契機として、研究代表者を含む国内外の研究グループにより、スルフィドやアミンの酸化反応だけでなくケトンの Baeyer-Villiger 酸化反応およびこれらの不斉反応が達成されている²⁾。また、研究代表者らは酸素分子を酸化剤とするフラビン分子触媒によるスルフィドやアミンの酸素酸化反応に世界に先駆けて成功し³⁾、酸素酸化 Baeyer-Villiger 反応へと展開している⁴⁾。しかしながら、これらの酸化反応において触媒として用いることのできるフラビン分子は、N(5)位をエチル化した N(5)-エチルカチオン性フラビン分子 (FlEt⁺ox) に限られているのが現状である。

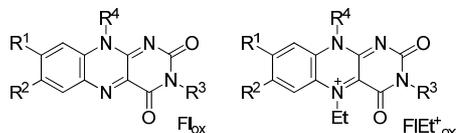


図 2. N(5)-無置換中性フラビン (Fl_{ox}) および N(5)-エチルカチオン性フラビン (FlEt⁺ox)

フラビン酵素の活性中心は N(5)-無置換中性フラビン分子 (Fl_{ox}) であるにもかかわらず、フラビン酵素は効率の良い酸素添加反応を実現しているが、現在までに入手容易な N(5)-無置換中性フラビン分子 (Fl_{ox}) を有機分子触媒として活用して酸素添加反応を達成した例はない (図 2)。

2. 研究の目的

本研究ではスルフィドやアミンの酸素添加反応に活性を有する担持型の高活性 N(5)-無置換中性フラビン分子を開発することを目的としている。その目的のために研究代表者は中性フラビン分子の周辺に水素結合性反応場を導入し、中性フラビン分子から生成する活性中間体である FlHO2H を安定化する方法を提案している。この安定化により過酸化水素の脱離による失活が抑制されて、基質への酸素添加が可能となり、N(5)-無置換中性フラビン分子が酸素添加反応に対する触媒活性を発揮できると考えている。反応場の導入法としては、(1) 含フラビン低分子ゲル化剤の自己集合、(2) 層状粘土鉱物へのフラビン分子のインターカレーション、(3) フラビンモノマーと多官能性モノマーとの共重合などの手法を用い、反応場の構築と中性フラビン分子の固相担体への担持を同時に行い、回収再利用可能な固相担持型の高活性中性フラビン分子触媒を開発する。

3. 研究の方法

本研究では酸素添加反応に活性を有する担持型の高活性 N(5)-無置換中性フラビン分子を開発することを目的としている。中性フラビン分子が触媒活性を発揮しない原因は酸化活性種である FlHO2H が容易に過酸化水素を脱離して酸化活性を失うためであり、カチオン性フラビン分子では N(5)位をエチル化することで FlEtOOH の長寿命化を達成している。研究代表者はフラビン酵素が活性部位周辺のペプチド鎖の水素結合や相互作用を活用して中性フラビンから生成する FlHO2H を安定化して触媒活性を発揮していることに着目し、中性フラビン分子を適切な水素結合部位を有する反応場に組み込むことで酸化活性種を安定化できるとの着想を得た。

具体的には、(1) 含フラビン低分子ゲル化剤の自己集合、(2) 層状粘土鉱物へのフラビン分子のインターカレーション、(3) フラビンモノマーと多官能性モノマーとの共重合などの簡便な手法で反応場を導入することにより、回収再利用可能な固相担持型の高活性中性フラビン分子触媒の創成が可能となると考えている。

カチオン性フラビン分子は高活性ではあるが合成には多段階を要し、また分子自体の変換反応は溶解度や安定性の面から困難で、これまでにカチオン性フラビン分子を固相担持触媒に応用した例はない。一方、中性フラビン分子は合成および分子変換が簡便であることから固相担持触媒への展開が容易に行える。本研究では水素結合性反応場を有する種々の固相担体への担持によって N(5)-無置換中性フラビン分子の高活性化を図るため、回収再利用可能で実用的な固相担持型フラビン触媒の開発が期待できる。

4. 研究成果

(1) 含フラビン低分子ゲル化剤の自己集合

ビス(アルカンアミド)シクロヘキサン骨格を基盤とする低分子ゲル化剤のアルキル鎖末端に中性フラビン骨格を導入した含フラビン低分子ゲル化剤を合成し、これらが自己集合によりフラビン骨格を含む超分子構造を形成することを明らかにした。特に、アルキル鎖末端位にフラビン骨格を有するビス(ヘキサンアミド)シクロヘキサンジアミン **1** とビス(ドデカンアミド)シクロヘキサンジアミンとの混合系ゲルでは、これらのゲル化剤が交互性を持って配列しており、**1** のフラビン骨格周辺にアルキル鎖に由来する反応場が構築されていることが明らかとなった(図3)。

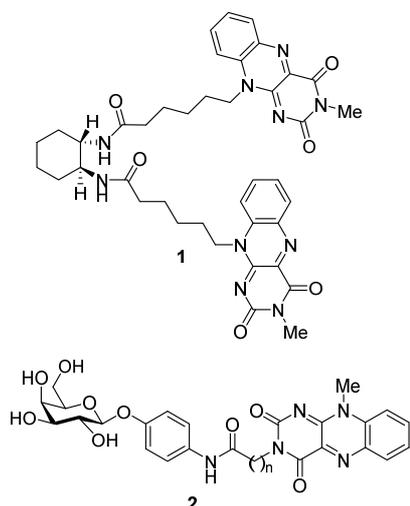


図3. フラビン分子を含む低分子ゲル化剤

これらのフラビンゲル触媒はスルフィドの酸素酸化反応に対する活性を發揮することはできなかったが、オレフィンの水素添加反応においては、反応場に由来する顕著な反応加速効果が観測されることを明らかにした。

また、グルコースを基盤とする低分子ゲル化剤のアルキル鎖末端に中性フラビン骨格を導入した含フラビン低分子ゲル化剤 **2** を合成し、これらが自己集合によりフラビン骨格を含む超分子ゲルを形成することを明らかにした。この超分子ゲル構造においては、中性フラビン骨格の周辺に水素結合性の官能基を含む反応場が構築されており、酸素添加反応への適用が期待される。

(2) 層状粘土鉱物へのフラビン分子のインターカレーション

アロキサジン骨格を有する各種アロキサジンカルボン酸 **3** を合成し、層状粘土鉱物であるハイドロタルサイトとの反応により、層間の炭酸イオンをアロキサジンカルボン酸誘導体 **3** で交換することに成功した。得られた含フラビン層状粘土鉱物は中性アロキサジン分子の周辺に、水酸基、アルミニウム、マグネシウムが配置されており酸素添加反応への活性を發揮することが期待されたが、

スルフィドの酸化反応への活性は確認できなかった。しかしながら、オレフィンの水素添加反応での検討では、含アロキサジン層状粘土鉱物触媒は均一系中性アロキサジン触媒より高い活性を發揮しており、より高い活性が期待されるイソアロキサジン骨格 **4** の導入により目的とする酸素添加活性を有するフラビン触媒の合成が期待される(図4)。

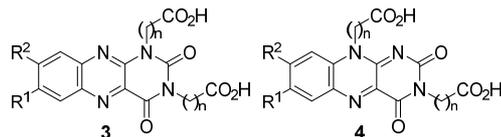


図4. アロキサジンおよびイソアロキサジンカルボン酸誘導体

(3) フラビンモノマーと多官能性モノマーとの共重合

含フラビンポリメタクリル酸エステルの合成

リボフラビンより合成したリボフラビンテトラメタクリレート **5** とエチレングリコールジメタクリレート **6** との共重合により含フラビン多孔性ポリメタクリル酸エステル触媒を合成した。また、グリセロールジメタクリレート **7** との共重合により、高分子鎖に多くのヒドロキシル基を有するポリメタクリル酸エステル触媒を合成した(図5)。

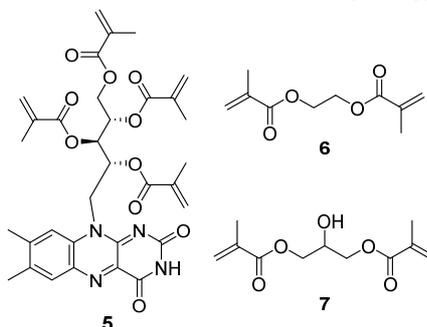


図5. 含フラビンメタクリル酸エステル誘導体

含フラビンポリスチレンの合成

リボフラビンより合成した含フラビンスチレンモノマー **8**、ジビニルベンゼンおよびスチレンの共重合により含フラビン架橋ポリスチレン触媒を合成した。また、ヒドロキシスチレン誘導体との共重合により、反応場にフェノール性官能基を有する含フラビン架橋ポリスチレン触媒を合成した(図6)。

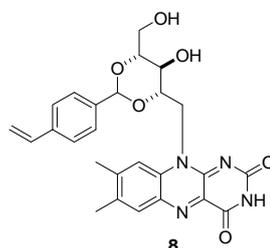


図6. 含フラビンスチレン誘導体

含フラビンポリマーの触媒活性

合成したいずれの含フラビンポリマー触

媒もスルフィドの酸素添加反応に対する活性は発揮しなかったが、オレフィンの水素添加反応においては高い活性と再利用性を確認することができた。特に含フラビンポリスチレン触媒は、13回の再利用においてもその活性を維持しておりきわめて安定性の高い触媒であることを明らかにした。また、高分子鎖中のヒドロキシル基の有無によって異なる基質特異性が観測され、反応場が機能していることが明らかとなった。

(4) まとめ

N(5)-無置換中性フラビンと過酸化水素あるいは酸素との反応で生成するFIHOOHを安定化して、酸素添加反応に利用することを狙い、フラビン骨格の周辺に水素結合性官能基を含む反応場を構築した触媒の合成を行ってきた。

現状では当初目的とした酸素添加反応における触媒活性を発揮するには至っていないが、オレフィンの水素化反応において顕著な加速効果を明らかにするなど、フラビン骨格の周辺への反応場の構築に成功し、また、固相への担持により触媒自体の長寿命化および回収再利用性の向上を達成した。これらの知見は今後のフラビン分子触媒設計の指針となるだけでなく、有機分子触媒の高活性化のための指針となるものである。

<引用文献>

- S.-I. Murahashi, T. Oda, and Y. Masui, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5002–5003 (1989).
S.-I. Murahashi, S. Ono, and Y. Imada, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 2366–2368 (2002).
Y. Imada, H. Iida, S. Ono, and S.-I. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2868–2869 (2003).
Y. Imada, H. Iida, S.-I. Murahashi, and T. Naota, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1704–1706 (2005).

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計10件)

- Haruka Suzuki, Ryo Inoue, Soichiro Kawamorita, Naruyoshi Komiya, Yasushi Imada, Takeshi Naota, Highly Fluorescent Flavins: A Molecular Design Rationale for Quenching Protection Based on Repulsive and Attractive Control of Molecular Alignment, *Chem. Eur. J.* (査読有), **21**(25), 9171–9178 (2015).
DOI: 10.1002/chem.201406346
Keiji Minagawa, Genki Shiizaki, Yukihiro Arakawa, Yasushi Imada, Masami Tanaka, Controlled Physical Gelation of Thermo-responsive Poly(2-propionamidoacrylic acid) Aqueous Solution, *Adv. Mater. Res.* (査読有), **1110**, 96–99 (2015).
Yasushi Imada, Motonari Ohsaki, Mikiko Noguchi, Takatoshi Maeda, Misa Fujiki,

Soichiro Kawamorita, Naruyoshi Komiya, and Takeshi Naota, Flavin-Functionalized Gold Nanoparticles as an Efficient Catalyst for Aerobic Organic Transformations, *ChemCatChem* (査読有), **7**(1), 99–106 (2015).

DOI: 10.1002/cctc.201402619

Yasushi Imada, Chiaki Okita, Hiroki Maeda, Masayuki Kishimoto, Yoshinori Sugano, Hiroyuki Kaneshiro, Yuri Nishida, Soichiro Kawamorita, Naruyoshi Komiya, and Takeshi Naota, Ring-expanding Metathesis Oligomerization of Cyclic Nitrones, *Eur. J. Org. Chem.* (査読有), **2014**(26), 5670–5674 (2014).

DOI: 10.1002/ejoc.201402859

今田泰嗣, フラビン触媒を用いた酸素酸化システムの開発, *化学と工業* (査読有), **67**(6), 480–482 (2014).

Yasushi Imada, Takahiro Kitagawa, Shotaro Iwata, Naruyoshi Komiya, and Takeshi Naota, Oxidation of sulfides with hydrogen peroxide catalyzed by synthetic flavin adducts with dendritic bis(acylamino)pyridines, *Tetrahedron* (査読有), **70**(2), 495–501 (2014).

DOI: 10.1016/j.tet.2013.11.024

Yasushi Imada, Yudai Kugimiya, Shotaro Iwata, Naruyoshi Komiya, and Takeshi Naota, Non-Covalently Dendronized Flavins as Organocatalysts for Aerobic Reduction of Olefins, *Tetrahedron* (査読有), **69**(40), 8572–8578 (2013).

DOI: 10.1016/j.tet.2013.07.082

Yasushi Imada, Itoko Tonomura, Naruyoshi Komiya, and Takeshi Naota, Aerobic Oxidation of Sulfides with Vitamin B2-derived Organocatalyst, *Synlett* (査読有), **24**(13), 1679–1682 (2013).

DOI: 10.1055/s-0033-1339276

Yasushi Imada, Masamitsu Takagishi, Naruyoshi Komiya, and Takeshi Naota, Oxidation of Sulfides with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Vitamin B2 Derivatives, *Synth. Commun.* (査読有), **43**(22), 3064–3071 (2013).

DOI: 10.1080/00397911.2013.767912

Yasushi Imada, Takahiro Kitagawa, Han-Kun Wang, Naruyoshi Komiya, and Takeshi Naota, Flavin-catalyzed aerobic oxidation of sulfides in aqueous media, *Tetrahedron Lett.* (査読有), **54**(7), 621–624 (2013).

DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.11.133

[学会発表](計17件)

河内梨紗, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, 含フラビンポリスチレンの合成と触媒作用, 日本化学会第95春季年会, 3E1-29, 日本大学理工学部船橋キャンパ

ス(千葉県船橋市), 2015.3.26-29.
上田 峻, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, フローマイクロリアクターを用いたニトロンへの求核付加反応, 日本化学会第 95 春季年会, 3D6-20, 日本大学理工学部船橋キャンパス(千葉県船橋市), 2015.3.26-29.
田上拓磨, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, フラビン分子を触媒としたフォトレドックス反応, 日本化学会第 95 春季年会, 3G4-08, 日本大学理工学部船橋キャンパス(千葉県船橋市), 2015.3.26-29.
三原知大, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, フラビン触媒によるアルデヒドの光誘起チオアセタール化反応, 日本化学会第 95 春季年会, 3G4-07, 日本大学理工学部船橋キャンパス(千葉県船橋市), 2015.3.26-29.
幸田貴大, 大西崇裕, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, 陽イオン交換樹脂担持型カチオン性フラビン分子の酸化触媒作用, 日本化学会第 95 春季年会, 2E3-29, 日本大学理工学部船橋キャンパス(千葉県船橋市), 2015.3.26-29.
大西崇裕, 幸田貴大, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, カチオン性フラビン分子調製法の開発, 日本化学会第 95 春季年会, 2E3-28, 日本大学理工学部船橋キャンパス(千葉県船橋市), 2015.3.26-29.
山野本健, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, アミノ基含有樹脂へのフラビン分子触媒の担持, 日本化学会第 95 春季年会, 発表番号 1E3-29, 日本大学理工学部船橋キャンパス(千葉県船橋市), 2015.3.26-29.
三原知大, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, LED 光を用いたフラビン触媒によるアルデヒドのチオアセタール化, LED 総合フォーラム in 徳島 2014-2015, 徳島大学常三島キャンパス(徳島県徳島市), 2015.1.10.
田上拓磨, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, フラビン分子を触媒とした光レドックス反応, LED 総合フォーラム in 徳島 2014-2015, 徳島大学常三島キャンパス(徳島県徳島市), 2015.1.10.
芥川 遼, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, LDH 固定化フラビン触媒の合成とその触媒作用, 日本化学会中国四国支部大会, 1P26, 山口大学吉田キャンパス(山口県山口市), 2014.11.8-9.
山野本健, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, フラビン分子触媒のレジンへの担持と触媒作用, 日本化学会中国四国支部大会, 1P27, 山口大学吉田キャンパス(山口県山口市), 2014.11.8-9.
大西崇裕, 幸田貴大, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, 陽イオン交換樹脂を利用するカチオン性フラビンの調製と触媒反応, 日本化学会中国四国支部大会, 1P28,

山口大学吉田キャンパス(山口県山口市), 2014.11.8-9.

幸田貴大, 大西崇裕, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, 陽イオン交換樹脂を利用するカチオン性フラビンの調製と触媒反応, 第 29 回四国中国地区高分子若手研究会, PA10, サンポートホール高松(香川県高松市), 2014.10.30-31.

河内梨紗, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, 含フラビン架橋ポリスチレンの合成と触媒作用, 第 29 回四国中国地区高分子若手研究会, PC09, サンポートホール高松(香川県高松市), 2014.10.30-31.

荒川幸弘, 大西崇裕, 幸田貴大, 佐藤文彬, 南川慶二, 今田泰嗣, 高分子固定化フラビン触媒の開発, 第 63 回高分子討論会, 1D03, 長崎大学文教キャンパス(長崎県長崎市), 2014.9.24-26.

佐藤文彬, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, 多孔性高分子固定化フラビンの合成とこれを触媒とするオレフィンの水素添加反応, 日本化学会第 94 春季年会, 3B7-57, 名古屋大学東山キャンパス(愛知県名古屋市), 2014.3.27-30.

佐藤文彬, 荒川幸弘, 南川慶二, 今田泰嗣, 多孔性高分子固定化フラビンの合成とその触媒作用, 第 33 回有機合成若手セミナー, P-68, 神戸大学 100 年記念館六甲ホール(兵庫県神戸市), 2013.8.2.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今田 泰嗣 (IMADA, Yasushi)
徳島大学・大学院ソシオテクノサイエンス研究部・教授
研究者番号: 60183191

(2) 研究分担者

南川 慶二 (MINAGAWA, Keiji)
徳島大学・大学院ソシオテクノサイエンス研究部・准教授
研究者番号: 70250959

荒川 幸弘 (ARAKAWA, Yukihiro)
徳島大学・大学院ソシオテクノサイエンス研究部・助教
研究者番号: 70709203