

平成22年 5月12日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2006～2009

課題番号：18065018

研究課題名（和文）金属酵素を範とした有機・無機ハイブリッド触媒の開発

研究課題名（英文）Organic/Inorganic Hybrid Catalysts with Metalloenzyme Functions

研究代表者

久枝 良雄 (HISAEDA YOSHIO)

九州大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：70150498

研究成果の概要（和文）：金属酵素は天然のナノハイブリッド触媒であり、環境適合型の理想的な触媒系の1つである。本研究では、天然の金属酵素を模範とした有機・無機ハイブリッド触媒の開発を行った。金属酵素は、高活性・高選択的であるが、構造安定性に欠けるといふ欠点を持ち、応用範囲が狭い。そこで、ナノ空間材料と金属錯体等の組み合わせにより、天然酵素を凌駕する機能をもつバイオインスパイアード触媒の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：The metalloenzyme is a nano hybrid catalyst in nature, and one of the ideal catalyst with an environmental-friendly process. In the present study, organic and inorganic hybrid catalysts with metalloenzyme functions were developed by the combination of the metal complexes and the nanomaterials. In order to construct a good catalytic system, we prepared various nanomaterials with vitamin B₁₂ activities. These bioinspired catalysts are very interesting from the viewpoint of green chemistry.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	8,000,000	0	8,000,000
2006年度	8,000,000	0	8,000,000
2007年度	8,000,000	0	8,000,000
2008年度	8,000,000	0	8,000,000
年度			
総計	32,000,000	0	32,000,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・機能物質化学

キーワード：ビタミン B₁₂、コバルト錯体、人工酵素、ハイブリッド触媒、脱ハロゲン化反応、環拡大反応、光増感反応、無毒化

1. 研究開始当初の背景

(1) 金属酵素は常温常圧、水溶媒中で働き、高活性・高選択的で環境適合型の理想的な触媒であるが、構造安定性に欠け、応用範囲が狭いという欠点があった。そこで、生体系での酵素触媒機能を参考に、画期的な触媒が開

発できないか、との社会的要請があった。

(2) バイオミメティック（生体模倣）という研究分野では、生体系を模倣したモデル化合物による分子認識や人工触媒が開発されて注目されていたが、アミノ酸誘導体やタンパ

ク質モデルなど生体構成成分を真似た化合物に限定されていた。

(3) 金属酵素のX線構造解析により、活性部位の詳細な構造が明らかにされてきた。一方、酵素系を模倣した構造モデルは多いが、反応モデル、特に触媒反応まで達成した研究は国際的にも多くはなかった。

2. 研究の目的

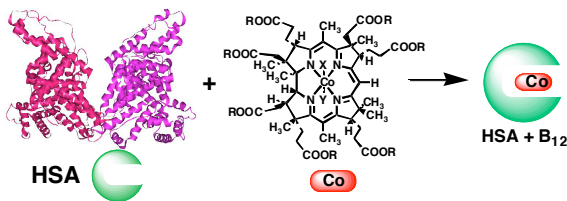
金属酵素は、高活性・高選択的であるが、構造安定性に欠けるという欠点を持ち、応用範囲が狭い。そこで、ナノ空間材料と金属錯体等の組み合わせにより、天然酵素を凌駕する機能をもつ触媒系を開発し、革新的触媒の創製を目指した。特に、ビタミン B₁₂ の多彩な触媒機能に注目し、環境調和型の触媒系の構築を行った。

3. 研究の方法

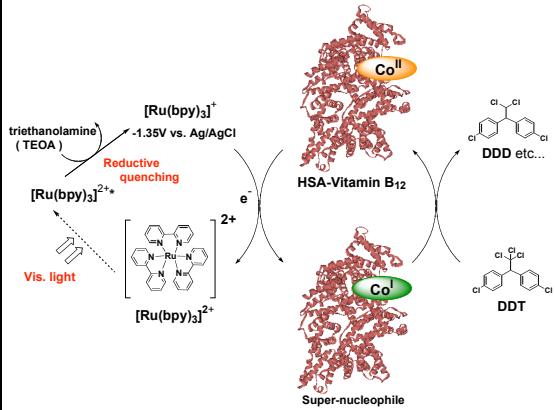
触媒設計のコンセプトとして、金属酵素の活性部位の構造から重要な金属錯体部位を取り出し、単純化した金属錯体を分子設計する。この際、触媒活性錯体を化学修飾したり、より単純な錯体で置き換える。次に、生体触媒の妙は活性部位を取り巻くマイクロ環境にあるので、金属錯体とアポタンパク部位としてのナノ空間材料を組み合わせ、ハイブリッド触媒を構築するという戦略をとる。金属錯体とナノ空間材料の協奏機能により、反応加速・高選択性・特殊反応場効果が期待でき、環境適合型の画期的な触媒系の構築（機能イノベーション）が可能となる。

4. 研究成果

(1) 人血清アルブミン(HSA)とビタミン B₁₂ 誘導体の協奏機能による人工酵素の構築： ヒト血清アルブミン (HSA) とビタミン B₁₂ 誘導体との組み合わせにより新規ビタミン B₁₂ 人工酵素系を構築した。HSA 中に取り込まれたビタミン B₁₂ 誘導体は、バルク水相から隔離され非極性なマイクロ環境に存在しており、分子運動が抑制された特殊環境にあることが明らかになった。本ハイブリッド触媒を用いることにより、ビタミン B₁₂ 酵素に特徴的な官能基の 1,2-転位反応が進行した。また、本人工酵素とルテニウム錯体のような光増感剤と組み合わせることにより、可視光照射により反応が進行する触媒システムを構築出来た。本触媒を用いることにより、水中で環

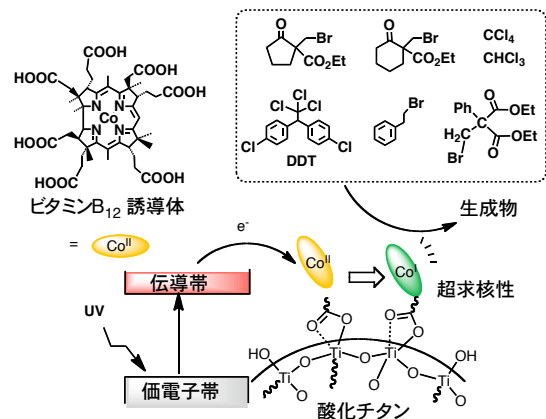


境汚染物質である DDT (有機塩素化合物) が HSA 中に濃縮され、DDT の脱ハロゲン化反応が触媒的に進行した。

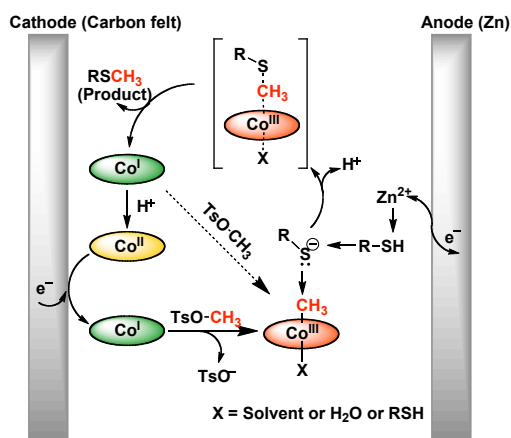
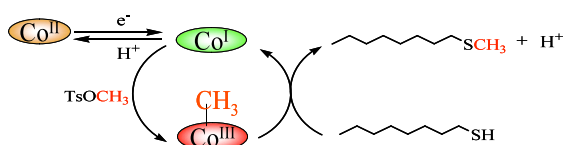


(2) 酸化チタンとビタミン B₁₂ 誘導体の協奏機能によるハイブリッド触媒の構築： 酸化チタンナノ粒子の光照射により生成する伝導帯の励起電子は、ビタミン B₁₂ 錯体を Co(I) 種へと還元することが可能である。酸化チタンは粉末や薄膜として用いられるため、その表面にビタミン B₁₂ モデル錯体を固定化すれば、不均一触媒として利用できる。そこで側鎖にカルボキシル基を有するビタミン B₁₂ 錯体を合成し、酸化チタン表面に固定化したハイブリッドナノ触媒を創製した。

このように調整したビタミン B₁₂ ハイブリッド酸化チタンをエタノールに懸濁し、紫外線照射すると、Co(I) 種の生成を示す暗緑色へと変化した。エタノール溶媒を用いることは本反応の鍵であり、アセトニトリル中では本反応は進行しない。このように酸化チタンの光還元作用により Co(I) 種の生成が可能であるので、基質として DDT (有機塩素化合物) を加え、光照射しながら反応させると、脱塩素化体が生じた。本ハイブリッド触媒は、紫外線照射により DDT が効率良く分解でき、グリーンケミストリーの観点からも興味深い反応システムであると言える。また、本触媒系を用いて環状ケトンの環拡大反応にも成功した。

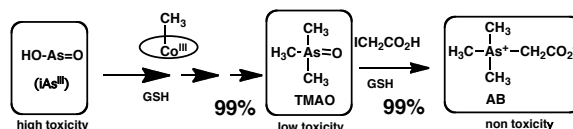
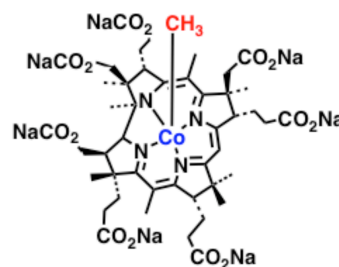


(3) 電気化学的手法を用いたアルキルチオールへの触媒的メチル基転移反応：ビタミン B₁₂ 誘導体の中心金属のコバルトは、一般に Co(I), Co(II), Co(III) の 3 つの酸化状態をとるが、Co(I)種は高い求核性を有しており超求核剤として知られている。そこで、定電位電解により Co(I)種を生成し、メチルトシレートとアルキルチオールの反応によるメチル基転移が効率良く進行する系を構築した。さらに、反応を電子スペクトルおよび MS スペクトルにより追跡し、種々の反応条件下での生成物解析結果をもとに、反応機構を明らかにした。



(4) メチル化 B₁₂ 誘導体を用いたヒ素のメチル化による無毒化：メチル化疎水性 B₁₂ 誘導体を用いて、無機ヒ素のメチル化反応を検討した。本研究は、北里大学および日本板硝子との共同研究により行った。ヒ素化合物の急性毒性値は化学構造および酸化状態に依存する。高酸化状態の 5 価のヒ素は低酸化状態の 3 価のヒ素より低い。また、水銀や鉛のような重金属とは異なり、ヒ素はメチル化されると毒性は著しく低下する。無機ヒ素をトリメチル化し、さらにアルセノベタイン (AB) に変換することにより無毒化できる。そこで、グルタチオン (GSH) の存在下で無機ヒ素とビタミン B₁₂ 誘導体のメチル化錯体を反応させ、ヒ素のメチル化反応を検討した。メチル疎水性 B₁₂ の加水分解物であるメチルアココピリン酸過塩素酸塩をメチル化供与体とした場

合、ヒ素がすべてトリメチル体となることを見出した。本反応はヒ素の無毒化法として極めて興味深い。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 42 件)

- ① Photo-Induced Ring-Expansion Reactions Mediated by B₁₂-TiO₂ Hybrid Catalyst, Izumi, S.; Shimakoshi, H.; Abe, M.; Hisaeda, Y. 査読有, *Dalton Trans.*, **2010**, **39**, No.13, 3302-3307.
- ② Synthesis, Characterization and Catalytic Function of B₁₂-Hyperbranched Polymer, Tahara, K.; Shimakoshi, H.; Tanaka, A.; Hisaeda, Y. 査読有, *Dalton Trans.*, **2010**, **39**, No.12, 3035-3042.
- ③ Preparation and Reactivity of B₁₂-TiO₂ Hybrid Catalyst Immobilized on Glass Plate, Shimakoshi, H.; Abiru, M.; Kuroiwa, K.; Kimizuka, N.; Watanabe, M.; Hisaeda, Y. 査読有, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2010**, **82**, No.2, 170-172.
- ④ Synthesis and Catalysis of B₁₂-core-shell-Hyperbranched Polymer, Shimakoshi, H.; Nishi, M.; Tanaka, A.; Chikama, K.; Hisaeda, Y. 査読有, *Chem. Lett.*, **2010**, **39**, No.1, 22-23.
- ⑤ Vitamin B₁₂ Model Complex Catalyzed Methyl Transfer Reaction to Alkylthiol under Electrochemical Conditions with Sacrificial Electrode, Pan, L.; Shimakoshi, H.; Masuko, T.; Hisaeda, Y. 査読有, *Dalton Trans.*, **2009**, No.44, 9898-9905.
- ⑥ Green molecular transformation by B₁₂-TiO₂ hybrid catalyst as an alternative to tributyltin hydride, Shimakoshi, H.; Abiru, M.; Izumi, S.; Hisaeda, Y. 査読有, *Chem. Commun.*, **2009**, No.42, 6427-6429.
- ⑦ B₁₂-TiO₂ Hybrid Catalyst for Dehalogenation of Organic Halides, Shimakoshi, H.; Sakumori E.; Kaneko, K.; Hisaeda, Y. 査読

- 有, *Chem. Lett.*, **2009**, 38, No.5, 468-469.
- ⑧ Methyl Transfer from a Hydrophobic Vitamin B₁₂ Derivative to Arsenic Trioxide, Nakamura, K.; Hisaeda, Y.; Pan, L.; Yamauchi, H. 査読有, *J. Organometal. Chem.*, **2009**, No.694, 916-921.
- ⑨ Electrochemical Methyl-transfer Reaction to Alkylthiol Catalyzed by Hydrophobic Vitamin B₁₂, Pan, L.; Shimakoshi, H.; Hisaeda, Y. 査読有, *Chem. Lett.*, **2009**, 38, No.1, 26-27.
- ⑩ Detoxification System for Inorganic Arsenic: Transformation of Arsenic Trioxide into Trimethylarsine Oxide (TMAO) by Vitamin B₁₂ Derivatives and Conversion of TMAO into Arsenobetaine, Nakamura, K.; Hisaeda, Y.; Pan, L.; Yamauchi, H. 査読有, *Chem. Commun.*, **2008**, No.41, 5122 - 5124.
- ⑪ Enhanced Reactivity of Hydrophobic Vitamin B₁₂ towards the Dechlorination of DDT in Ionic Liquid, Jabbar, M. A.; Shimakoshi, H.; Hisaeda, Y. 査読有, *Chem. Commun.*, **2007**, 1653-1655.
- ⑫ Organic/Inorganic Hybrid Nanomaterials with Vitamin B₁₂ Functions, Hisaeda, Y.; Masuko, T.; Hanashima, E.; Hayashi T. 査読有, *Sci. Tech. Adv. Mater.*, **2006**, 7, 655-661.

[学会発表] (計 67 件)

- ① Hisaeda, Y., Electrochemical Methy-transfer Reaction Catalyzed by Hydrophobic Vitamin B₁₂ Using Sacrificial Electrode, *216th ECS Meeting*, Vienna, Austria, October, 2009. 招待講演
- ② Hisaeda, Y., Bio-inspired Catalysts with Vitamin B₁₂ Enzyme Functions, *14th International Conference on Biological Inorganic Chemistry (ICBIC 14)*, Nagoya, July, 2009. 招待講演
- ③ Hisaeda, Y., Catalytic Materials with Vitamin B₁₂ Enzyme Functions, *The IUMRS International Conference in Asia 2008*, Nagoya, Japan, December, 2008. 招待講演
- ④ Hisaeda, Y., Molecular Transformations Catalyzed by Vitamin B₁₂-TiO₂ Hybrid Catalyst, *The 9th International Symposium on Organic Reactions*, Chiayi, Taiwan, November, 2008. 招待講演
- ⑤ Hisaeda, Y., Hybrid Nano-catalyst with Vitamin B₁₂ Functions, *The 4th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference*, Jeju, Korea, November, 2008. 招待講演
- ⑥ Hisaeda, Y., Bioinspired Catalysts Learned from Vitamin B₁₂ Enzyme, *1st Kyushu University CNSI/UCLA Joint Symposium*, Los Angeles, USA, January, 2008. 招待講演
- ⑦ Hisaeda, Y., Photochemical Reduction of

Molybdenum Porphycene, *2007 Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience*, Gyeongju, Korea, November, 2007. 招待講演

- ⑧ Hisaeda, Y., Sol-Gel Modified Electrode Trapped with a Cobalamin Derivative, *211th Meeting of The Electrochemical Society*, Chicago, USA, May, 2007. 招待講演
- ⑨ Hisaeda, Y., Organic/Inorganic Hybrid Catalyst Learned from Vitamin B₁₂ Enzyme, *Kyushu University 21COE/POSTECH 1st Joint Symposium on "Molecular Systems and Molecular Informatics"*, Fukuoka, February, 2007. 招待講演

[図書] (計 5 件)

- ① 有機ハロゲン化合物を分解する生体関連触媒の開発, 久枝良雄, 畠越恒, *有機物の分解とそのメカニズム・分析*, 第1章 第14節, 情報機構, 73-86 (2007).
- ② Bioinspired Catalysts with B₁₂ Enzyme Functions, Hisaeda Y., Shimakoshi H., *Handbook of Porphyrin Science.*, **10**, Chapter 48 (2010).

[その他]

(1) ホームページ等
<http://www.cstm.kyushu-u.ac.jp/hisaeda/>

(2) 新聞報道

- ① 久枝良雄, 西日本新聞 朝刊, 2006年4月19日, 「ハイブリッドナノ触媒」研究最前線～さまざまな組み合わせを模索し、革新的触媒の開発へ～
- ② 久枝良雄, 読売新聞 朝刊, 2006年4月25日, 新規触媒の開発 バイオインスパイアード触媒
- ③ 久枝良雄, 日本経済新聞 朝刊, 2007年4月16日, ビタミン B12 光触媒と融合 九大

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
久枝 良雄 (HISAEDA YOSHIO)
 九州大学・大学院工学研究院・教授
 研究者番号: 70150498