

論文内容要旨

報告番号	甲 先 第 341 号	氏 名	山野本 健
学位論文題目	酸化能を有するN5-無置換フラビン分子触媒の開発		
<p>活性中心にフラビン環 (Fl) と呼ばれる複素環骨格を有するフラビン酵素による酸素添加反応の活性種はFl由来の4a-ヒドロペルオキシフラビン (Fl_{OOH}) であることが知られている。非酵素下、即ちアポ酵素非存在下では不安定なFl_{OOH}は過酸化水素の脱離を伴って速やかに失活するため、Fl_{OOH}を利用した触媒反応は達成例が存在しなかった。</p> <p>私は水素結合によるFl_{OOH}の安定化を狙い、ペプチド鎖を有するFl (Fl-Pep) を構想した。一般的な新規触媒の設計は目的の触媒機能に対して網羅的に触媒の合成とその機能評価が行われるが、私は計算化学的手法を用いて効率的に触媒の設計を行った。異なる配列のペプチドを有するFl_{OOH}に対して、DFT計算により最安定配座を求めるとPro-Tyr-Gluの配列から成るFl-PepのみがOOH部位とペプチド側鎖間の水素結合形成及び、それを補助する様にγターンやTyr由来の水素結合の形成が見られた。</p> <p>計算結果をもとに固相合成法によりポリスチレン樹脂担持型Fl-Pro-Tyr-Glu-Ado-NHPS (Fl-Pep 1) を合成した。この触媒はヒドラジンを還元剤とするスルフィドの酸素酸化反応に対して優れた触媒能を発揮し、計算化学を用いた触媒設計の有用性が示された。僅かに構造を変えたFl-Pro-Tyr-Asp-Ado-NHPS (Fl-Pep 2) を用いると更に効率的に酸化反応が進行し、種々の対照実験よりFl-Pep 2のフラビン、ペプチド配列、スペーサー、ポリスチレン樹脂全ての要素が高活性な触媒には必要であることが明らかとなった。速度論的実験の結果は本反応の活性種は酵素と同様のFl_{OOH}であることを示すものであり、FMO類似の酸化能を有する分子の設計に初めて成功した。</p> <p>基質適応範囲の拡大を狙って、Fl-Pep 2、亜鉛、酸素を用いてケトンの求核酸化反応であるBaeyer-Villiger反応 (BV) を行ったところ、効率的にエステルが得られた。化学選択的な酸化反応は困難であるが、Fl-Pep 2は求電子酸化を受けるスルフィドやオレフィン存在下でも高い選択性でBV反応のみを促進させることができる優れた触媒であった。またFl-Pep 2は過酸化水素を用いたスルフィド、第二級アミン、ケトンの酸化反応においても高い触媒活性を有し、これらの活性種も過酸化水素のFl-Pepへの付加から生じるFl_{OOH}だと考えられる。本研究で私はDFT計算を用いることで効率的にFMO類似の酸化能を有するFlの設計に初めて成功し、これが酸素もしくは過酸化水素を末端酸化剤とする種々の酸化反応の優れた触媒として機能することを明らかにした。</p>			