

氏名	岡 真里奈
学位の種類	博士（工学）
学位記番号	自博甲第4号
学位授与年月日	令和6年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項
文部科学省報告番号	甲第812号
専攻名	創成理工学専攻
学位論文題目	Studies on Aerobic Oxidation of Thiols by Riboflavin-Derived Photocatalysts and Chiral Sensing Using Their Supramolecular Gels (リボフラビン由来の光触媒によるチオール酸素酸化反応とその超分子ゲルを用いるキラルセンシングに関する研究)
論文審査委員	主査 島根大学教授 西垣内 寛 島根大学教授 半田 真 島根大学教授 山口 勲 島根大学准教授 飯田 拡基

## 論文内容の要旨

本論文では、リボフラビン誘導体の触媒作用を利用したチオールの酸素酸化反応と、リボフラビン誘導体が形成した超分子ゲルを用いるキラル化合物のセンシングに関する研究について述べる。酸化反応は全化学プロセスの3割を占めると言われる非常に重要な反応の一つであるが、高価な酸化剤を大量に必要とする環境負荷の高い反応としても知られている。近年になり、グリーンケミストリーや持続可能な開発目標（SDGs）の達成のために、空気中に豊富に存在し持続可能な資源である分子状酸素を酸化剤として用いる酸素酸化反応に注目が集まっている。しかし、酸化力の弱い分子状酸素を利用するには、一般的に高圧・高温条件が必要であり、副反応の進行や化学選択性の低下などの問題があった。このことから、温和な条件下で進行するグリーンで効率の良い酸素酸化手法の開発が望まれている。一方、ビタミンB2として知られるリボフラビンおよびその誘導体は、ユニークな酸化還元能や光学特性を示す機能性有機分子であり、分子状酸素を活性化する有機触媒として機能する。また、フラビン化合物は可視光領域に $\pi$ 共役系に由来する吸収を有するため、可視光の照射により励起され、酸化力が大幅に増大して光酸化触媒として働くことも知られている。この光触媒能により、これまでにベンジルアルコールやアミン、トルエンなどの酸素酸化が進行し、アルデヒドやケトン、カルボン酸が得られることが報告されているが、チオールの酸化を進行させた例はなかった。本論文では、これらの背景をもとにフラビン光触媒によりチオールの酸化を行い、その反応を利用した非対称ジスルフィドの合成やS-N結合形成反応への応用について報告する。さらに、この光触媒作用を活用し、フラビン含有超分子をキラルセンシング材料へと応用することで光学活性アルコールのキラリティを識別することにも成功したので、その結果についても詳述する。

2章では、フラビン光触媒を用いたチオールの酸素酸化的ヘテロカップリングによる非対称ジスルフィドの合成について述べる。著者は、植物に含まれる青色光受容体タンパク質であるフォトトロピンの光化学プロセスに着想を得て、単純なフラビン化合物によりフラビン-チオール付加体の形成を触媒的に再現した。形成されたフラビン-チオール付加体は反応の鍵中間体として機能し、2つの異なるチオールから非対称ジスルフィドを効率よく合成できることを明らかとした。本反応は、従来法では困難であった2種類のアルキルチオールのヘテロカップリングも進行し、メタルフリーおよび25 °Cという温和な条件下で進行する初めての例となった。

3章では、フラビンの光触媒機能を用いる、チオールとアミンのカップリング反応について述べる。本手法により、酸素酸化的な多段階のS-S, S-N, S-O結合形成を介して、スルフィンアミドおよびスルホンアミドを合成できることを明らかとした。アミン存在下では、フラビン光触媒によるチオールの酸化が促進され、効率的にジスルフィドに変換された。また、フラビン触媒は可視光照射下で光増感剤として作用し、S-NおよびS-O結合形成を進行させた。本反応は、環境負荷の低い空気を酸化剤として用い、金属を含まない温和な条件下で進行するグリーンな物質変換法である。

4章は、フラビン-ヨウ素触媒系によるチオールのホモカップリングについて述べる。フラビン触媒は、分子状酸素の活性化を通じてI<sup>-</sup>からI<sub>2</sub>への酸化的変換を促進し、チオールをジスルフィドへと簡便かつグリーンに変換できることを見出した。2章で述べたフラビン光触媒によるチオールの酸化反応は塩基性条件下で可視光照射によって進行するのに対し、フラビン-ヨウ素触媒系では、ヨウ素触媒の働きにより光照射が不要となるのみならず反応系の酸性度に影響を受けずに効率よくチオールの酸化が進行する。したがって、塩基性のアミノ基のみならず、酸性のカルボキシ基を有するチオールなども基質として機能した。

5章では、フラビン誘導体とメラミン誘導体の自己集合によって形成される超分子オルガノゲルを用い、ゲルの色変化により光学活性化合物のキラリティを識別する、キラルセンシングについて検討した。リボフラビンのヒドロキシ基をカルバメート基で保護したカルバモイル化リボフラビンと、N,N'-ジオクチルメラミンを2:1のモル比で有機溶媒中で混合して加熱後に静置すると、黄色のオルガノゲルを与えた。このときリボフラビン誘導体とメラミン誘導体は、水素結合により2:1で錯形成し、 $\pi$ - $\pi$ スタッキングにより積層することで一方向巻きに偏ったらせん状のナノファイバーを与え、それらが絡み合うことによりキラルな超分子ゲルを形成している。生成したキラル超分子ゲルに、キラルアルコールの一方のエナンチオマーを添加して可視光を照射すると、一方のエナンチオマーを加えたゲルのみゲルの色が黄色から緑色へと変化した。そのメカニズムを詳細に検討した結果、誘起された超分子キラリティの影響により、フラビンの光触媒酸化が不斉選択的に進行し、一方のエナンチオマー存在下で色が変化したことが明らかとなった。

## 論文審査結果の要旨

本論文は、リボフラビン(ビタミンB2)が生体内で発現する様々な機能に倣うことで、リボフラビン誘導体を有機分子触媒として用いる様々な有機反応や機能性有機材料を開発した成果をまとめたものであり、全5章から構成されている。

第1章は序論であり、当該研究の背景と研究目的について記載されている。特に、本論文研究全体で重要となる酸素酸化反応や光酸化反応、リボフラビンの酸化還元や触媒機能などについて述べられており、第2~5章の概要についても記してある。

第2章は、高等植物の青色光受容体として働くリボフラビンの機能に着目し、光照射後に生じるリボフラビン-チオール付加体を触媒中間体として捉え、有機合成反応に応用した結果についてまとめられている。検討の結果、可視光照射下でリボフラビン誘導体を有機分子触媒として用いると、異種チオールのヘテロカップリング反応が進行し、非対称ジスルフィドが化学選択的に生成することを初めて明らかにした。

第3章では、第2章で見出した触媒反応系にアミンを加えた場合、チオールのカップリング反応を促進することを報告した。生成したジスルフィドはさらにアミンと反応することで硫黄-窒素結合形成反応が進行するとともに、酸素添加反応が同時に起こることで対応するスルフィンアミドやスルホンアミドが生成することを明らかにした。フラビン光触媒による様々な反応例が報告されているが、硫黄-窒素結合形成反応の例は本報告が初めてである。

第4章は、チオールのホモカップリング反応について報告している。第2、3章ではフラビン触媒を用いた光反応について検討したのに対し、本章では光を用いない暗所下での反応について検討を行っている。その結果、フラビン触媒にヨウ素触媒を混ぜた2成分触媒系を用いると、チオールのホモカップリング反応が迅速に進行し、対応するジスルフィドが非常に効率良く得られることを明らかにした。

第5章では、リボフラビンのキラリティに着目し、リボフラビン誘導体を用いたキラル機能性材料の開発について記されている。リボフラビン誘導体とメラミン誘導体を2:1の比率で有機溶媒中で混ぜ合わせると、自己集合によりらせん状の超分子ファイバーを形成し、それらが絡み合うことでオルガノゲルが生成する。生じた超分子らせん構造は、リボフラビンのキラリティを反映して右方向巻きに片寄っていた。その誘起された超分子キラリティと、リボフラビンの光触媒機能を活用した結果、得られたオルガノゲルは有機化合物のキラリティの違いを目で見える色の変化でセンシングできる、不斉識別材料として働くことを明らかとした。本成果は、キラリティを活用したリボフラビン由来超分子ゲルの初めての例であり、今後の様々な応用が期待される。

以上のように本論文は、有機化学、超分子化学、キラル化学を融合させた分野で、新規性の高い研究成果を多数含んでおり、その学術的インパクトは高い水準にあると判断できる。得られた成果の一部は、申請者を筆頭著者とする4編の関連論文として査読付き英字学術誌で発表されており、公聴会における発表と質疑応答でもその内容の新規性と重要性が認められた。以上に鑑みて、申請者の論文は博士の学位授与に値するものと審査委員が全員一致し判定した。