

研究終了報告書

「 π 空間を有する金属オキシ種によるメタン酸化」

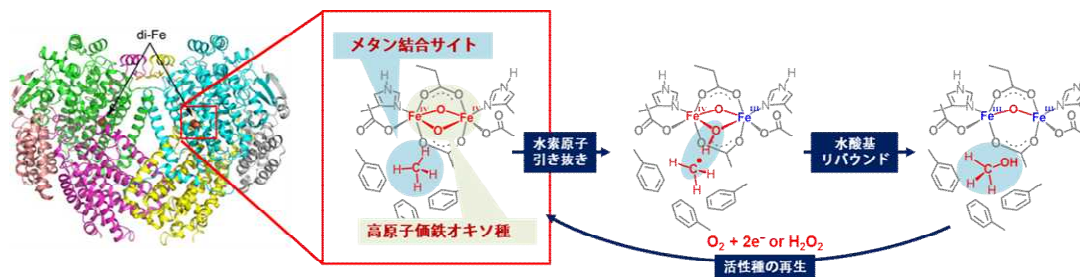
研究期間：2017年10月～2021年3月

(新型コロナウイルス感染症の影響を受け2021年9月まで延長)

研究者：人見 穰

1. 研究のねらい

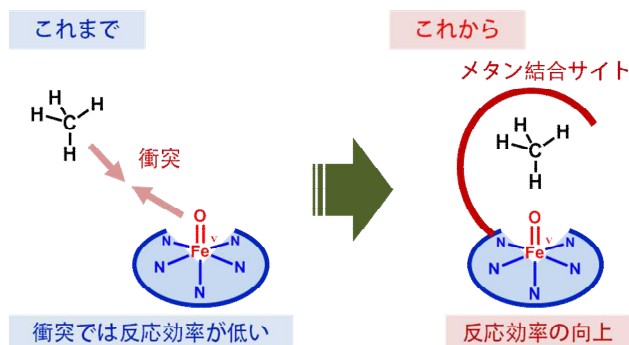
可溶性メタンモノオキシゲナーゼ(sMMO)は、高原子価鉄オキシ種を用いて、水中、常温常圧で高効率にメタンをメタノールに変換する。このように、メタンから低エネルギーの行程でメタノールを合成できるため sMMO は魅力的な触媒である。しかし、メタンからのメタノール生産に sMMO を触媒として利用することは実現していない。sMMO の反応サイクルは下図のように描くことができる(R. Banerjee *et al. Nature*, 2015, 518, 431.)。しかし、なぜ sMMO が高効率にメタンをメタノールに変換できるのか、反応を人工的に再現できるレベルでは理解できていない。この sMMO の機能の人工再現を目指した。



酸化されにくいメタンが酸化されるのにも関わらず、sMMO 自身が酸化されない。これは、蛋白質が酸化されない「電位的にマイルドな酸化活性種(低電位金属オキシ種)」を発生しており、電位的にマイルドであるために、sMMO 自身が酸化されないためである。一方、メタンの C-H 結合から水素原子を引き抜くために、sMMO はアニオン性の金属配位によりオキシ基の電子密度を向上させ、水素原子引き抜き能力を向上させてメタン酸化を達成している。

既に、酸化酵素に共通の酸化活性種と考えられる低電位鉄オキシ種を発生する錯体触媒を開発しており、過酸化水素を酸化剤とする選択的アルカンのヒドロキシル化に関する知見を蓄えていた。しかし、これまでに行ってきたような単純な触媒反応条件(衝突に頼る2分子反応系)においては、

たとえ、鉄オキシ種の電子状態を制御したとしても効率の良いメタンの酸化は望めないと考えた。sMMO に存在するメタン結合サイトには、ベンゼン環が少なくとも3つ存在している(S. J. Lee *et al. Nature*, 2013, 494, 380)。また、この sMMO のメタン結合サイトの働きに着目し、 π 空間によってメタンを鉄オキシ種の近傍に配置することができれば、衝突に頼る2分子反応系よ



りも反応加速が期待できる。そのため、オリジナルの鉄錯体触媒を基本骨格として、メタン結合サイトを有する鉄錯体を開発することとした。また、酸化されにくいメタンを酸化するために、金属、配位子の両面から反応活性の制御を行い、同時に、過酸化水素による酸化活性種の発生のみならず、酸素の還元的活性化、配位水の酸化による酸化活性種の発生の検討を行うこととした。

2. 研究成果

(1) 概要

銅触媒を利用する[3+2]環化付加反応を利用し、3つのベンゼン環からなるトリプチセン構造を有する新規窒素5座配位鉄(III)錯体を合成し、そのアルカン酸化触媒としての機能を評価した。比較的大きな基質であるアダマンタンも酸化するほどに、構築した π 空間は柔軟であり、メタンに対しては特筆すべき酸化活性の向上を示さなかった。

酸化活性種の反応性を向上させることを目的として、配位子構造の改変、および、金属置換の効果の評価した。その結果、極めて高い選択性をもつ鉄錯体触媒を見出すことができた。また、ニッケル錯体が鉄錯体に比べ高い活性を示すことを見出した。また、10気圧メタン加圧下において、水中でメタンを酸化できることを見出した。

酸化活性種の発生のために、過酸化水素などの酸化剤を外部から投入しない方法を検討した。その結果、酸性水溶液中、電気化学酸化によって、鉄4価オキソ種、鉄5価オキソ種を発生でき、これらを用いて外部基質が酸化できることを見出した。新型コロナウイルス感染症の影響を受け6ヶ月間研究期間を延長し、生成した鉄4価種の反応性を綿密に評価した。その結果、鉄4価オキソ種ではなく、極めて稀な鉄4価ヒドロキソ種であることを見出した。さらに、BDEの異なる基質との反応速度を決定し、既に報告している鉄4価とは異なる反応性を有することを見出した。

(2) 詳細

研究テーマA「 π 反応空間を有する新規金属錯体の合成」

銅触媒を利用する[3+2]環化付加反応により、2,2'-ジピコリルアミン骨格に3つのベンゼン環からなるトリプチセンを導入することに成功した。合成した2,2'-ジピコリルアミンを出発原料として用いて、窒素5座配位鉄(III)錯体を合成した。結晶構造を解析することはできていないが、分子モデリングにより、活性部位となる鉄近傍にベンゼン環が配置できることを確認している(図1)。この新規錯体を用いて、アダマンタン、エチルベンゼン誘導体の酸化反応を検討した。その結果、新規錯体は、鉄活性部位近傍にベンゼン環を有するにも関わらず、アダマンタンおよびエチルベンゼン誘導体等の比較的大きな基質を酸化することが判明した。また、い

図1 想定される鉄5価オキソ種

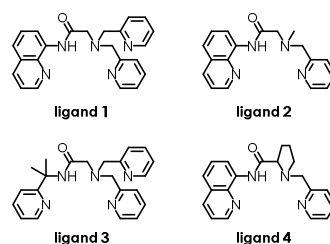


図2 本研究で評価した配位子

ずれの錯体もメタンを基質とした場合には、触媒として高い活性を確認するには至っていない。

研究テーマ B「配位子構造の改変と金属イオンの選択による反応活性の向上」

プロトタイプとなる鉄錯体触媒では、結合解離エネルギーが 100 kcal/mol 以下の C-H 結合を有するアルカンの酸化には有効である。しかし、メタンのように C-H 結合解離エネルギーが 100 kcal/mol をこえる基質を酸化するためには、錯体触媒の改変が必要であると考え、構造の異なる配位子を合成した(図2)。その結果、ligand 4 を用いて調製した鉄錯体触媒は、酢酸存在下、錯体触媒として世界最高の選択性を示すことを見出した。さらに、その選択性は添加するカルボン酸の量、酸解離定数に依存することを見出した。また、ligand 1 を用いて、鉄錯体以外に、マンガン錯体、コバルト錯体、ニッケル錯体を調製し、アルカン酸化活性を評価した結果、アダマンタンの酸化における位置選択性はマンガン、鉄、コバルト、ニッケルの順で低下するが、シクロヘキサンの酸化に対してはニッケル錯体触媒が最も高い触媒回転頻度と触媒回転数を示すことを見出した。しかし、メタンを基質とした場合には、ニッケル錯体触媒を用いても有効な活性を確認するには至っていない。一方、10気圧のメタン加圧下において、メタン酸化を評価した場合、鉄錯体触媒がもっとも活性が高いことが判明した。しかし、既報の鉄フタロシアニン錯体触媒と比べてその活性は低かった。

研究テーマ C「金属オキシ種の発生方法の検討と基質酸化への応用」

これまで過酸化水素を用いて酸化反応を行ってきたが、過酸化水素自体も基質となり酸化されるために、以下の4つの金属オキシ種の発生方法を検討した。

- 1) 電解による酸化剤の発生とその利用
- 2) 光触媒による過酸の発生とその利用
- 3) 酸素の還元的活性化とその利用
- 4) 水分子が配位した錯体の電解酸化による金属オキシ種の発生

ホウ素ドーパダイヤモンド電極を陽極として利用することで水中で過酸を調製できるが、他の活性酸素種の発生によって、錯体触媒の分解も進行するために、アルカン酸化が低収率となることが判明した。そのため、過酸の発生と基質反応の反応場を分離する必要があると考えられた。検討の結果、光触媒を用いて水中で過酸を発生させ、有機溶媒中で錯体を触媒とする酸化反応を進行できることを見出した。また、ジチオトレイトールやアスコルビン酸等の還元剤を用

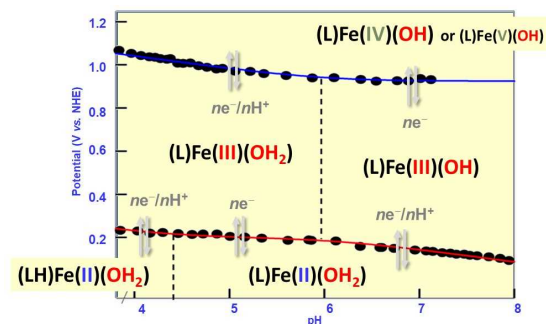


図3 プロトタイプ鉄錯体のプルベ図。

いることによって、酸素の還元的活性化を行いアルカンの酸化反応を検討した結果、特殊な基質、例えば、DNA に対する切断活性を示すが、アルカンの酸化活性を確認することはできなかった。以上、1~3の手法では、メタン酸化も困難であった。一方、鉄錯体の水溶液を用いて、種々の pH において酸化還元電位を測定し、プルベ図を作成することで、水中において電気化学酸化により鉄4価オキシ種、鉄5価オキシ種を発生可能であることを確認した(図3)。特に、鉄4価オキシ種は室温においても、安定に発生可能であり、鉄4価オキシ種が発生可能な電位において、外部基質としてベンジルアルコール、1-フェニルエタノールなどの比較的酸化

しやすい基質を電解酸化できることを見出した。また、鉄5価オキソ種を発生できる電位では、水の酸化に伴う触媒電流が観測された。新型コロナウイルス感染症の影響を受け6ヶ月間研究期間を延長し、生成した鉄4価種の反応性を綿密に評価した。その結果、鉄4価オキソ種ではなく、極めて稀な鉄4価ヒドロキソ種であることを見出した。さらに、BDEの異なる基質との反応速度を決定し、既に報告している鉄4価とは異なる反応性を有することを見出した。

3. 今後の展開

電気化学的に鉄5価オキソ種が発生可能であり、水の酸化活性を有することを見出した。これまで、Fe(dpaq)による特殊な環境でのみ、水の酸化が進行し、その活性は低いと報告されていた(T.J. Meyer *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 5531.)。しかし、これを覆す結果となる。電解酸化により発生した鉄5価オキソ種によってアルカンの酸化が可能か検討しており、アルカンの酸化が達成できれば、加圧条件下、メタンの酸化を試みる。

陽極による酸化反応による有用化合物の合成のみならず、陰極での還元反応によっても有用化合物を合成するシステム構築を目指す。また、電解フロー合成による連続合成を可能とするため、触媒活性を究極にまで向上させる。また、光によって駆動する小さな電極反応とも言える光半導体触媒との共役も目指す計画である。これらによって、電気、光によって生産をコントロールするコンパクトな物質生産を達成する。

4. 自己評価

生体内金属酵素が蛋白質内部で発生する特殊な金属オキソ種を、実験室で金属錯体の電解酸化により発生させ、安定に外部基質を酸化できることを示すことができた。本成果は、金属酵素の設計原理を取り入れた金属錯体を基にした実用触媒の開発を加速するものと期待される。しかしながら、研究期間内に目指した π 空間によるメタン捕捉と選択酸化を達成することができなかった。今後、錯体触媒の分子配向を制御した電極への固定などを検討することで、本研究で開発したシステムの効率向上、さらには、天然ガスの工業利用に繋がると期待される。メタンに限らず、不活性アルカンを有用化合物に温和な条件で変換する科学技術は、持続可能社会の構築のために必要であり、本研究で取り組んだ電解アルカン酸化はそのための技術シーズとなる。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数:3件

1. S. Okunaka, H. Tokudome, Y. Hitomi

“Selective oxidation of toluene to benzaldehyde over Pd/BiVO₄ particles under blue to green light irradiation”, *Journal of Catalysis*, 391, 480–484 (2020).
[被引用数 0 調査日 2020/10/17]

パラジウム担持ビスマスバナジウム酸粒子への可視光照射によってトルエンのベンズアルデヒドへの選択酸化が進行することを見出した。

2. Nomura, M. Kodera, and Y. Hitomi

“Enhanced Oxidative DNA Cleavage Activity of Iron Complex of Pentadentate Mono-carboxamide Ligand Having Spermine as DNA Binding Domain”, Chemistry Letters, in press, doi: 10.1246/cl.200493 [被引用数 0 調査日 2020/10/17]

スpermin部位を有するカルボキサミド鉄錯体が水中で酸素を還元的に活性化し、高効率に2重鎖DNAを酸化的に切断することを見出した。

3. A. Nomura, Y. Iwamoto, K. Arakawa, A. Kashida, M. Koderu, Y. Hitomi
“DNA Cleavage through Reductive Dioxxygen Activation by Iron-Bleomycin Mimics with Carboxamido Ligation: Correlation between DNA Cleavage Efficacy and Redox Potential”, Chemistry Letters, 46(8), 1109-1111 (2017). [被引用数 1 調査日 2020/10/17]

カルボキサミド鉄錯体が水中で酸素を還元的に活性化するに際し、配位子への電子求引基の導入によって、活性が向上することを見出した。

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 1件(特許公開前のものも含む)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. けいはんな学研都市先端シーズフォーラム『C-H 酸化酵素の働きを理解した触媒設計』(依頼講演 2019/8/22、グランフロント大阪)
2. 触媒学会第 47 回オルガノメタリックセミナー『金属オキソ種を活性種とする選択酸化触媒の作り方』(依頼講演 2019/10/1、名古屋大学)
3. 15th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry
Selective Oxidation Catalyzed by Bioinspired Metal Complex(招待講演 2019/6/2、奈良)