

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

水中で疎水性芳香族有機基質を効率よく酸化する手法を開発

中心金属近傍に疎水性環境を有する鉄錯体を触媒に用い、水中で温和な条件下において、疎水性芳香族有機基質を選択的かつ効率的に酸化することに成功しました。この手法は、さまざまな芳香族化合物を有用で無害な物質に変換する方法として、応用が可能と期待されます。

疎水性化合物への酸化的な官能基導入は、天然資源の有効利用や有害物質の処理及び再利用の観点から、重要な研究課題です。しかし、このような反応を容易に行う手法は、まだ十分に確立されていません。本研究チームは、中心金属近傍に疎水性環境を有する鉄錯体触媒により、メタンを酸化してメタノールを得る手法として、「キャッチアンドリリース」機構を開発しています。今回、この触媒を用いて、温和な条件下で、疎水性芳香族有機基質を選択的かつ効率的に酸化することに成功しました。

この反応では、水中で疎水性芳香族有機基質を選択的に認識して疎水性環境の中に捕捉し、酸化した後生成する親水性生成物が水中に排出されます。このメカニズムに基づいて、疎水性環境を有する鉄錯体を触媒として、水溶液と有機基質の二相系において、50℃という温和な条件下で、疎水性芳香族化合物の選択的な酸化に成功しました。中でも、ベンゼンの酸化反応では、触媒回転数は3時間で3万回を超え、100%のフェノール選択性を実現しました。さらに、これまで困難とされてきた、アントラセンの選択的二電子酸化や、脂肪族化合物と芳香族化合物の混合物から芳香族化合物のみの選択的二電子酸化も実現しました。この「レコグニション（認識）アンドリリース」機構は、以前報告した「キャッチアンドリリース」機構をさらに進めたものであり、水中における高効率かつ高選択的な疎水性芳香族有機基質の化学変換を可能とする重要な指針になる期待されます。

研究代表者

筑波大学数理物質系

小島 隆彦 教授

研究の背景

有機基質の C-H 酸化反応は、生体内において有毒な化合物を無毒な化合物へと変換する代謝過程や、生理活性物質を合成する際に不可欠な反応です。これらの酸化反応を担う酵素の例として、樟脳を酸化するシトクロム P450 や、メタンを酸化する可溶性メタンモノオキシゲナーゼ sMMO が挙げられます。こういった酸化反応が高効率・高選択的に進行するのは、酵素の活性種近傍に存在する疎水場^{注1)}の働きによるものです。この疎水場は疎水性アミノ酸残基により構成されており、活性中心へ基質を誘導する働きがあります。これらのことから、活性中心近傍に疎水場を配置することが、疎水性基質の選択的な酸化に重要であると考えられます。

このような天然の酵素の活性点近傍の疎水場を模倣したモデル錯体はいくつか報告されており、選択的な酸化反応には基質を特定の形態で捕捉することが重要であることが示唆されています。特に、錯体触媒の第 2 配位圏^{注2)}に形成された疎水性環境で基質を捕捉し、特定の会合体構造を形成することで、基質の選択的な酸化反応が促進されると考えられます。

本研究チームでは最近、鉄錯体触媒を用いてメタンをメタノールに酸化する手法として「キャッチアンドリリース」機構を開発しており (Fujisaki et.al., *Nature*, 2023)、今回、これを応用して、水溶液中における有機基質の触媒的酸化反応^{注3)}において、高い選択性、触媒回転数および反応効率を達成しました。

研究内容と成果

まず、酸化活性種（触媒）となる鉄四価オキソ錯体（参考図 a）の活性を向上させるために、オキソ配位子のトランス位に、トランス影響^{注4)}の強い配位子として知られる *N*-ヘテロ環状カルベン（NHC）配位子^{注5)}を導入し、同時に、その第 2 配位圏に芳香族性のアントラセニル基に基づく疎水場を構築しました。この前駆体に、水-アセトニトリル（体積比 95:5）混合溶媒中（体積比 95:5）、50°C の温和な条件下で、疎水性芳香族基質であるベンゼンを加え、さらに過硫酸ナトリウム（ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ）を電子移動酸化剤^{注6)}として加えて鉄四価オキソ錯体を生成させて、ベンゼンの触媒的酸化反応を行ったところ、二電子酸化生成物^{注7)}であるフェノールを、反応時間 3 時間で触媒回転数 3 万回、選択性 100% で得ることができました（参考図 b）。また、疎水場を持たない触媒とその活性を比較すると、触媒回転数は約 100 倍に向上しました。この触媒活性は、これまで報告されている分子触媒の中で最高値であり、水溶液中で活性点近傍に疎水場を配置する戦略の有効性が示されました。また、他の芳香族基質に対しても活性を示し、トルエン、エチルベンゼン、クメンなどに関しても同様に、二電子酸化生成物を選択的に与えました。興味深いことに、ナフタレンやアントラセンの触媒的酸化反応においても、それぞれの二電子酸化生成物である 1-ナフトール、9-アントラセノールが選択的に得られました。通常、これらの物質は過剰酸化を受けやすいため、二電子酸化生成物のみを選択的に得ることは困難でしたが、本系ではこれを高選択的に与えることに成功しました。

この触媒的酸化反応では、水溶液中において、金属錯体の配位子に導入された疎水場が、疎水性の芳香族化合物を π - π 相互作用^{注8)}によって認識および捕捉し、電子移動酸化剤によって生成する鉄四価オキソ錯体が、捕捉された基質を酸化して水酸基を導入します。酸化によって得られた親水性酸化生成物は水中に放出され、鉄中心近傍の疎水場には戻らないため、二電子酸化反応（水酸化反応）の高い選択性が確保されます。疎水性芳香族有機基質の認識を調べるため、水-アセトニトリル（体積比 1:1）の水溶液中において、芳香族であるベンゼンもしくは環状アルカンであるシクロヘキサンを溶解させた水溶液に対して、鉄錯体を添加し、それぞれの ¹H NMR スペクトル測定^{注9)}を行い、シグナルのシフトを観測しました。鉄錯体をホスト、ベンゼンまたはシクロヘキサンをゲストとした場合の捕捉されやすさを比較すると、ベンゼンの方がシクロヘキサンよりも 10 倍以上捕捉されやすいことが分かりました。従って、疎水場は芳

芳香族基質を選択的に認識して強く捕捉することで、高効率な酸化を可能にしていることが示唆されました。また、同じ結合解離エネルギー^{注10)}を持つ C-H 結合を有する2つの化合物として、芳香族部位を持つプロピオフェノンと、芳香族部位を持たない3-ペンタノンを、それぞれ基質として触媒的酸化反応を行うと、プロピオフェノンの方が3-ペンタノンよりも効率的に酸化されました。また、プロピオフェノンと3-ペンタノンを混合させたものを基質として用いた際には、プロピオフェノンの方が14倍も速く酸化されていました(参考図c)。このことから、鉄錯体触媒の疎水場が芳香族基質を π - π 相互作用によって認識、捕捉することで、高効率かつ高選択的な酸化反応を可能としていると考えられます(「レコグニション(認識)アンドリリース」機構)。

また、紫外可視吸収スペクトル測定^{注11)}を行った結果、触媒反応中に生成する活性種と基質が直接反応している様子が観測され、鉄四価オキソ錯体が活性種として働いていることが確認されました。

今後の展開

本研究は、以前に開発した「キャッチアンドリリース」機構を発展させたものです。今後は、この「レコグニションアンドリリース」の戦略に基づいて、さまざまな疎水性第2配位圏を有する錯体分子触媒の開発を進め、水溶液中において種々の芳香族化合物を有用かつ無害な化学物質に変換する手法を確立します。それらの研究を通じて、石油などの天然炭素資源の有効利用だけでなく、水圏環境の浄化を含めた環境問題の解決に向けた、有効な方法論を構築していきます。

参考図

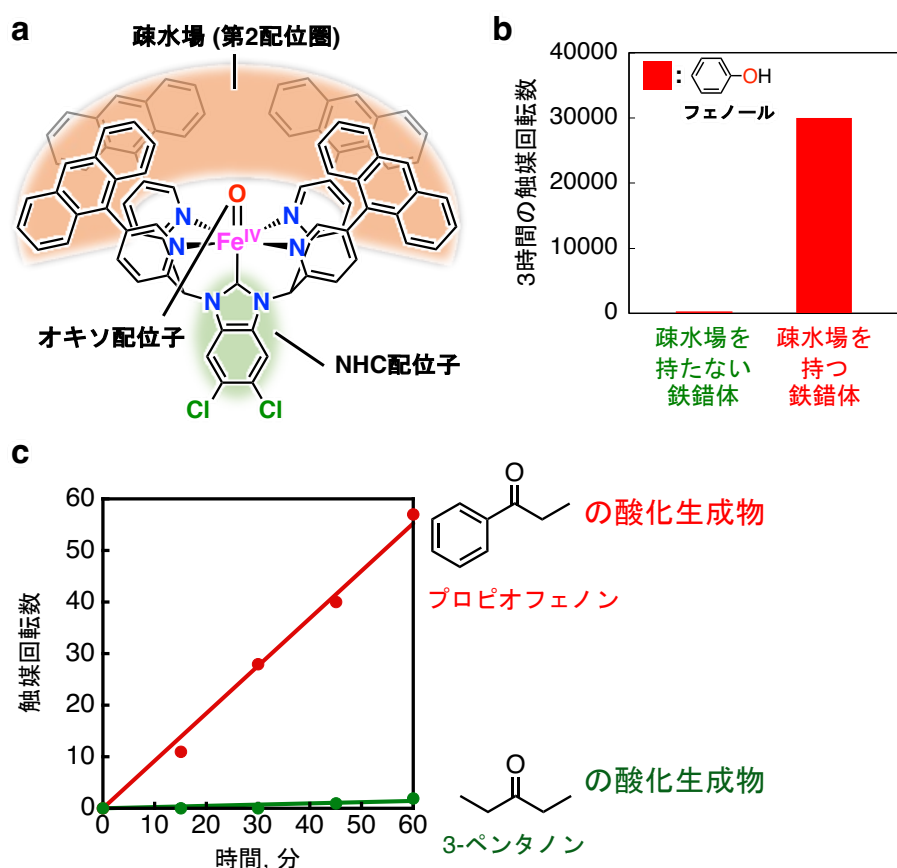


図 (a) 本研究に用いた鉄錯体(鉄四価オキソ錯体)の構造と、(b) これを触媒に用いた場合のベンゼン→フェノールへの酸化反応の結果、および、(c) プロピオフェノンと3-ペンタノンの混合基質を用いた場合の触媒的酸化反応の経時変化

鉄錯体濃度 10 μM 、過硫酸ナトリウム濃度 1.0 M を含む水溶液 1 mL 中、50 $^{\circ}\text{C}$ 、基質 500 μL の二相系において触媒的酸化反応を 3 時間行ったところ、触媒回転数約 3 万回、生成物のフェノール選択性 100%を達成した。また、プロピオフェノンと 3-ペンタノンの混合基質を用いた場合の触媒的酸化反応では、芳香族性プロピオフェノンの酸化が効率的に進行した。

用語解説

注1) 疎水場

水との親和性が低い空間のこと。水との親和性の低い化合物、すなわち疎水性化合物を取り込むことが可能であり、特に、生体内における酸化酵素は、アミノ酸残基で形成された疎水場において、水中での高効率、高選択的な酸化的変換反応を行っている。

注2) 第2配位圏

金属イオンと配位子が結合した錯体中における、金属イオンに直接結合した原子の範囲である第1配位圏より外側の領域のこと。

注3) 触媒的酸化反応

それ自身は見かけ上変化せず、化学反応の速度を速める物質を触媒と呼ぶ。その触媒を用いて、他の化学物質を酸化する反応のこと。

注4) トランス影響

金属錯体において、配位子 A が、そのトランス位（反対側）に存在する配位子 B と金属中心との結合を弱める度合いのこと。通常、配位子 A から金属イオンへの σ 供与性が強いほど、配位子 B と金属中心との距離は長くなる。

注5) *N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子

炭素は通常、価電子を 8 個持つが、これが 6 個しかない不安定な化学種をカルベンといい、高い反応性を持つ。環状カルベンの隣接原子として窒素原子が存在する場合、カルベンは安定化され、窒素原子上に置換基を導入することで、さらに取り扱いが容易になる。NHC 配位子は、金属中心を電子豊富にするだけでなく、トランス位に位置する配位子を非常に置換活性にする。

注6) 電子移動酸化剤

ある物質から電子を奪うことを酸化といい、その電子を奪い取る物質を酸化剤という。特に、電子移動反応により酸化反応を行う物質を電子移動酸化剤と呼ぶ。

注7) 二電子酸化生成物

ある化合物から二電子が失われて（酸化されて）できる生成物。本研究では、アルカンの二電子酸化生成物はアルコール、ベンゼンの二電子酸化生成物はフェノールである。

注8) π - π 相互作用

π 電子系により非局在化した電子が存在する芳香族化合物の間に働く、引力的な相互作用のこと。

注9) ^1H NMR スペクトル測定

核磁気共鳴分光法の一つで、分子中のプロトンの核スピンの磁場中で起こす共鳴現象の緩和過程を観測することによって、各プロトンの存在する環境を把握し、その分子の構造を決定する手法。

注10) 結合解離エネルギー

1つの化学結合を均一に開裂させ、構成する2つの原子を無限遠に引き離すために必要なエネルギー。

注11) 紫外可視吸収スペクトル測定

波長ごとに分けた紫外および可視領域の光を試料に照射し、試料を透過した光の強度を測定することで光の吸収特性を評価し、その電子構造を明らかにする分析手法。

研究資金

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業（CREST）、科研費（グリーン触媒科学など）、その他の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Selective Oxidation of Hydrocarbons by Molecular Iron Catalysts Based on Molecular Recognition through π - π Interaction in Aqueous Medium

（水溶液中での π - π 相互作用による分子認識に基づく分子状鉄触媒による炭化水素の選択的酸化反応）

【著者名】 Hiroto Fujisaki, Tomoya Ishizuka, Hiroaki Kotani, Takahiko Kojima

【掲載誌】 ACS Catalysis

【掲載日】 2024 年 2 月 5 日

【DOI】 10.1021/acscatal.3c05118

問合わせ先

【研究に関すること】

小島 隆彦（こじま たかひこ）

筑波大学数理物質系化学域 教授

URL: <http://www.chem.tsukuba.ac.jp/kojima/Site/Site/Home.html>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp