

遷移金属錯体による酸素の活性化とその制御

Activation of Oxygen by Transition-Metal Complexes

荒 木 孝 二*

Koji ARAKI

酸素は生体内でオキシドレダクターゼにより活性化され、好気呼吸やさまざまな生理活性物質の生成、毒物の分解などに利用される。本稿では、酸素添加酵素類の機能を持つ遷移金属錯体を用い、酸素の活性化や可逆的吸脱着を制御することにより、酸素酸化や酸素の選択透過をはじめとする機能性発現を目指した研究について解説する。

1. はじめに

好気性生物とは、酸素分子を電子受容体とする好気呼吸をする生物をさす。ラボアジェは熱量測定により好気呼吸が熱化学的に燃焼（酸化）に等しいことを実証したが、好気呼吸は酸化にともなう大きな反応熱を生み出す。たとえば、メタン (CH_4) 16g を標準状態で燃焼させると 890kJ の熱が得られる。それゆえ、エネルギー源として光合成産物である有機化合物を利用する能力を獲得した好気性生物は、生物進化に有利な位置を占めることが可能になったといえる。

有機化合物の酸素酸化（燃焼）に伴う大きな発熱は、酸化された状態がより安定であることを示している。しかしながら、この反応は室温では容易に進行しない。これは、酸素分子が基底状態で三重項状態をとるため一重項状態の有機化合物に直接結合するのはスピン禁制であること、およびスピン許容である水素引き抜き反応でペルオキシラジカル ($\cdot\text{OOH}$) が生成する過程が大きな吸熱となるためである。

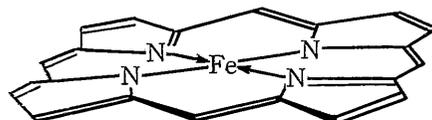
しかし、反応性の低い酸素分子も、酸化電位の低い化合物などからの電子移動により生成する還元種 (O_2^- , H_2O_2 , $\cdot\text{OH}$) や励起分子種（一重項酸素）になると高い反応性を示す。好気性生物は、このような反応性の高い酸素分子種を利用して、穏やかな条件下で好気呼吸、さらには酸素酸化によるさまざまな代謝産物供給や不要物の分解をおこなっている。

生体が酸素分子をたやすく活性化できるのは、酸化還元酵素（オキシドレダクターゼ）と総称される酵素群の働きによる。このなかで、Masonらおよび早石らにより発見された酸素添加酵素（オキシゲナーゼ）と呼ばれる酵素は、酸素分子中の酸素原子を基質である有機化合物

に直接結合させる酸化反応を触媒し、生体内での生成や薬物代謝などに重要な働きをしていることが明らかとなった。たとえば、肝臓での解毒作用を担うシトクロム P-450、ホルモンの生成などで水酸化反応を触媒するヒドロキシゲナーゼなど、いずれも重要な生体反応を触媒する。これらの反応は、生理活性物質をはじめさまざまな物質の合成反応としても重要であり、酸素添加酵素のような高い選択性・効率を発現できる触媒系の開発は、工業的にも重要である。

現在知られている酸素添加酵素の多くは、電子授受の容易な鉄、銅、コバルト、マンガンなどの遷移金属を活性中心に持ち、これらが酸素と直接相互作用する。ではその活性部位はどのような構造を持つのだろうか。たとえば前述のシトクロム P-450 を例にあげると、その活性中心は鉄錯体であるヘムを含むタンパク質である。ヘムタンパク質としては酸素運搬機能を持つヘモグロビンやミオグロビンなどが良く知られているが、酸素添加酵素にも多く見られ、配位子であるポルフィリンという平面構造の大環状化合物の中心に鉄が配置した部分（1）が活性部位であり、平面に垂直な方向から酸素分子が配位して活性化される。

本稿では、金属配位子をさまざまに分子設計し、酸素添加酵素のような酸素活性化能や可逆的吸脱着能を有する高機能遷移金属錯体を開発し、酸素酸化触媒などに役立てることを目的とした研究について、これまでの経緯や現在進行中の研究を解説する。

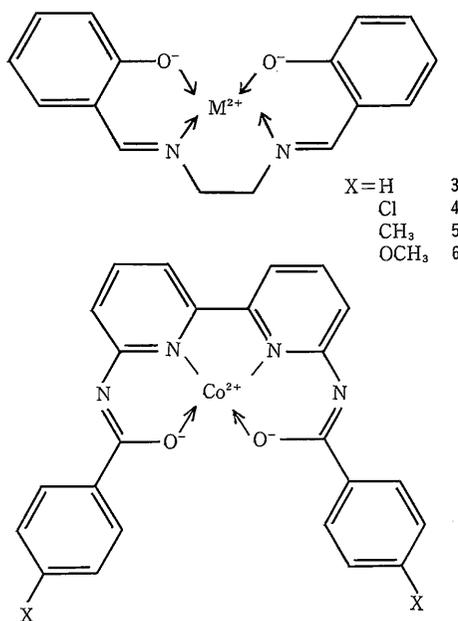


*東京大学生産技術研究所 第4部

2. 酸素活性化の制御—スーパーオキシド型

平面型錯体の垂直方向から酸素分子が配位して活性化されるという例は、合成系の酸化触媒にも数多くあり、大環状化合物のポルフィリン、フタロシアニン、サイクラム、非環状のサレン、アセン、アセチルアセトナートを配位子とする遷移金属錯体などが知られている。¹⁾

このなかで、ジアミンとアルデヒドが縮合したサレン(N,N'-bis(salicyliden)ethylenediamine, salen)と呼ばれるシッフ塩基型配位子は、非環状構造ではあるが強い平面性四座配位として知られ、その金属錯体(2)は合成の容易さ、活性および選択性の高さなどから有用な酸素添加触媒として工業的に利用されている。²⁾しかし、酸化反応条件下での安定性に問題があるため、ジアミン、アルデヒドユニットをさまざまに換えるなどの試みが行われている。³⁾これに対し、我々はサレンのN₂O₂型の配位原子のみを固定して分子構造を安定な形に全面変換するという分子設計をおこない、新しいN₂O₂型配位子(6,6'-bis(benzoylamino-2,2'-bipyridine, babpH₂)のコバルト錯体([Co(babp)], 3)が活性、選択性、持続性、いずれの点でも従来のサレン—コバルト錯体([Co(salen)])をしのぐ優れた酸素酸化触媒となることを見いだしている。⁴⁾二置換フェノールから対応する



キノンへの酸素酸化反応(式1)では、反応生成物選択性は100%であり、触媒は再使用でき、加熱により失活した触媒の再活性化も可能である(表1)。

平面正方形の構造を持つ錯体3では、面内の強い配位

子場におかれたCo(II)(d⁷, 低スピン)の対電子は軸方向から電子供与性の強い塩基が配位すると平面と垂直なd_z軌道に局在化する。このため、塩基と逆方向から酸素分子が結合してd_z軌道にの対電子が酸素の空軌道に移動し、酸素の一電子還元体であるスーパーオキシド(O₂⁻)が生成する(式2)。⁵⁾酸素の配位・脱配位は可逆的に起き、配位活性種が基質と反応して、フェノールからキノンへの選択的酸素酸化が進行する。それゆえ、コバルトから酸素への電子移動の程度が触媒活性や選択性に影響するものと考えられる。

以上のような経緯から、[Co(babp)]の酸素活性化機構や支配的因子を解明し、より高度な酸素添加触媒能を持つ錯体を開発することを目的として、軸性配位子の種類や配位子の分子構造修飾により、中心金属から酸素への電子移動を制御することを試みた。⁶⁾まず、軸性配位子の種類を変えたときの錯体の物性について検討した。窒素雰囲気下で塩基や配位性溶媒を共存させた錯体3([Co(babp)])のサイクリックボルタモグラムから求めたCo(II)/Co(III)の酸化還元電位(E_{1/2})を表2に示す。錯体の還元力を示すE_{1/2}は、溶媒や共存塩基の種類で大きく変化する。一方、塩基共存下で形成された酸素付加

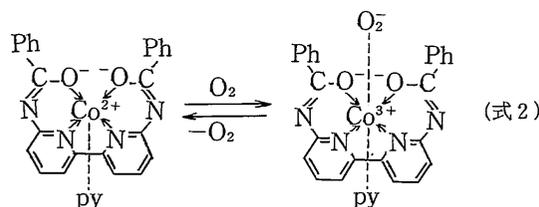
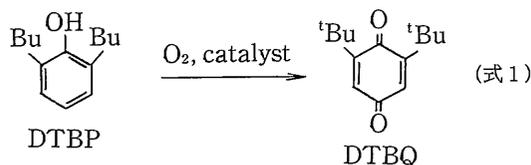


表1 [Co(babp)]による2,6-ジ-*t*-ブチルフェノール(DTBP)から2,6-ジ-*t*-ブチルキノン(DTBQ)への酸素酸化反応(室温, 24時間)^a

トルエン—ピリジン溶媒中のDTBPの%	1回目の反応		2回目の反応	
	生成物中の%	DTBQ ^b	生成物中の%	初速度
0	0 (0)	—	—	—
1	100 (200)	82 (364)	100 (400) ^c	0.24
100	100 (200)	96 (392)	—	0.53
100	100 (200)	100 (400) ^d	—	0.76

a [DTBP]: 5 × 10⁻⁴ mol · dm⁻³; [DTBP]/[Co(babp)]=200

b 括弧内はターンオーバー回数

c 200°C加熱により触媒を再活性化

d 無水硫酸ナトリウム存在下

体の電子スピン共鳴 (ESR) スペクトルは, ^{59}Co 核 ($I = 7/2$) と超微細結合したスーパーオキシド型酸素付加体に特徴的な 8 本の超微細構造を示す。この超微細結合定数が小さいほど, 電子が Co 核から酸素に移動していることを意味する。しかし, 生成した酸素付加体の超微細結合定数は軸性配位子の種類によりわずかに変化するのみで, 酸素付加体での電子移動の程度はそれほど大きな変化がないと結論された。

一方, 配位子のベンゾイル基パラ位に Cl, CH_3 , OCH_3 置換基を持つ錯体 4, 5, および 6 を合成し, その酸化還元電位や ESR での超微細結合定数を求めた (表 3, 4)。この場合は, 酸化還元電位, 超微細結合定数ともに配位子の構造の違いによる影響はあまり受けていない。黒色固体として取り出したそれぞれの酸素付加体のスーパーオキシド型酸素の O-O 伸縮振動数 (1144cm^{-1}) も同じであるが, ただメチル置換基を持つ錯体 5 では, その吸収が他の錯体より強いという結果が得られた。これは, 錯体 5 でスーパーオキシドの生成量が多いことを示して

表 2 窒素雰囲気下での $[\text{Co}(\text{babp})]$ の酸化還元電位 (V vs SCE)

錯 体	溶 媒				
	AN	DMF	DMSO	py	dmap/AN
$[\text{Co}(\text{babp})]$	0.56	0.18	0.12	-0.13	-0.41
$[\text{Co}(\text{salen})]$	0.16	—	-0.09	irr.	irr.

AN=acetonitrile, DMF=N,N-dimethylformamide, DMSO=dimethyl-sulfoxide, py=pyridine, dmap=N,N-dimethyl-4-aminopyridine. irr.=irreversible

表 3 $[\text{Co}(\text{p-X-babp})]$ のピリジン中での酸化還元電位 (V vs SCE)

X	Co(I)/Co(II)	Co(II)/Co(III)
H	-1.26	-0.13
Cl	-1.28	-0.06
CH_3	-1.27	-0.13
OCH_3	-1.24	-0.09

表 4 ^{59}Co 核 ($I = 7/2$) との超微細結合結合定数 (-71°C)

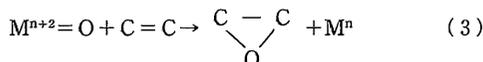
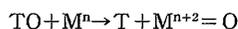
X	軸 性 配 位 子		
	dmap	4-mpy	py
H	10.6	10.9	10.9
Cl	10.7	10.8	11.0
CH_3	10.7	10.9	11.1

dmap=N,N-dimethyl-4-aminopyridine ($\text{pK}_a=9.7$);
4-mpy=4-methylpyridine ($\text{pK}_a=6.0$);
py=pyridine ($\text{pK}_a=5.2$)

おり, ESR のシグナル強度が強いなどという観察と一致した。酸化還元電位や超微細結合にほとんど差がみられず, またメチル基が活性中心とはやや離れた位置に導入されているにもかかわらず, スーパーオキシド型付加体の生成量が多いという事実は, 新しい知見であり, 今後触媒活性との関連について検討を進める予定である。

3. オキシ錯体を経由する酸素移動反応

前章で述べたスーパーオキシド型配位活性種を経由する反応だけでなく, 酸化剤 (酸素供与体, TO) からオキシ金属錯体 ($\text{M}=\text{O}$) を介して酸素受容体への酸素原子移動反応も酸素添加酸素が触媒する重要な生体反応である。⁷⁾なかでもオレフィン類のエポキシ化反応 (式 3)



は工業的にもきわめて重要な反応であり, さまざまな遷移金属触媒を用いた反応が検討されている。オキシ錯体形成は二電子酸化還元過程であることから, Fe(III), Mn(III), Cr(III), Ru(IV) などを中心に検討されている。これに対し d 電子数の多い Ni では, オキシ錯体が生成したとしても不安定であるが, 同時に強い酸化力を示すことが予想される。⁸⁾近年, オキシニッケル錯体を経由すると推定される反応がいくつか報告され始めている。⁹⁾

そこで, $[\text{Ni}(\text{babp})]$ を用いたスチレン, シクロヘキセン, および塩化アリのエポキシ化反応について, Burrows⁹⁾の方法に従い検討した。酸素供与体としては安価な次亜塩素酸ナトリウム水溶液を用い, $[\text{Ni}(\text{babp})]$ および基質を含む有機相 (塩化メチレン) で酸化反応をおこなうという相関移動系での反応をおこなった。その結果, 配位子のベンゾイル基のパラ位に t-ブチル基を導入して油溶性を高めた錯体, $[\text{Ni}(\text{t-Bubabp})]$ を用いると, 比較的短い誘導期に続き, 酸素移動反応が進行することが判明した (表 5)。¹⁰⁾一般にこの種の反応に不活性とされている塩化アリルでも反応が進行し, 工業的に有

表 5 $[\text{Ni}(\text{babp})]$ によるオレフィンのエポキシ化反応

Ni 錯 体	オレフィン	オレフィン 転化率 (%)	エポキシド 収率 (%)
$[\text{Ni}(\text{babp})]$	スチレン	100	20
$[\text{Ni}(\text{t-Bubabp})]$	スチレン	100	28
$[\text{Ni}(\text{t-Bubabp})]$	シクロヘキセン	100	24
$[\text{Ni}(\text{t-Bubabp})]$	塩化アリル	100	30
$[\text{Ni}(\text{salen})]$	塩化アリル	98	19
—	塩化アリル	16	0

反応条件: 有機相 オレフィン 4 mmol, 錯体 0.04 mmol / CH_2Cl_2 10 cm^3
水相 $\text{NaClO}/\text{water}$ 20 cm^3 (pH 12.2)
相関移動触媒 n-Bu₃BzN⁺Cl⁻ 0.15 mmol

用なエピクロロヒドリンが30%という収率で生成した。ただ、生成物の選択性についてはまだ不十分であり、副生成物として塩素付加体などが生成する。今後、酸素供与体の種類を検討するなどにより、より選択性を高め、優れたエポキシ化触媒を開発して行くことを計画している。

4. 可逆的酸素吸脱着能の利用

酸素選択性の高い透過膜は、酸素富化による燃焼効率の向上などさまざまな用途が予想され、膜素材や膜形状をはじめとする検討が活発に進められている。このうち、高い酸素選択性を発現する方法の一つとして注目されているのは、可逆的酸素吸脱着能を持つキャリア分子を用いた促進輸送系を構築する方法である。^{11,12)}そこで、[Co(babp)]が可逆的に酸素付加体を形成することおよび高い安定性を有することに着目し、選択的酸素透過膜開発のための基礎的な知見を得ることを目的として、[Co(babp)]を配位結合で安定性の高い高分子膜中に固定して、その酸素吸脱着能や酸素透過性、安定性などを検討した。¹³⁾

[Co(babp)]は、ピリジン誘導体が軸性配位子として存在すると溶液中で可逆的な酸素吸脱着能を示す。そのため、側鎖にピリジンユニットを持つ4-ビニルピリジンとメタクリル酸n-ブチルもしくはスチレンとの共重合体を膜素材とし、共重合体組成と[Co(babp)]との相互作用や製膜条件などを種々検討した。その結果、所定量の[Co(babp)]および可塑材としてフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DOP)を含むメタクリル酸n-ブチル共重合体のアセトン溶液(約50wt%)を、大気中でガラス板上にキャスト、12時間アセトンの飽和蒸気下で放置、一昼夜減圧乾燥、水中でガラス板よりはく離という一連の操作により、側鎖ピリジンに配位した[Co(babp)]を含む安定な膜が得られた(表6)。¹⁴⁾[Co(babp)]を含む膜2, 4, 5は、いずれも均質な黒色の膜で、空気中および水中で十分な強度および安定性を持つ。

高分子膜中の[Co(babp)]の酸素吸脱着能について、ESRにより検討した。大気中室温という条件では、4-ビ

ニルピリジン含量の高い膜2では十分な量の酸素付加体形成が認められなかったが、膜4, 5ではスーパーオキシド(O₂⁻)型酸素付加体に特徴的なESR吸収が観測された(図1)。また、膜試料片4, 5は、脱気下ではまったくESR吸収を示さず、ふたたび解放系にすると吸収強度が増大してもとにもどることから(図1)、高分子膜中に固定された[Co(babp)]も、溶液中と同様に可逆的に酸素を吸脱着することが確認された。

次に酸素吸脱着能を示した膜4, 5および[Co(babp)]を含まない膜3の酸素および窒素の気体透過係数について、供給側の圧力や温度を変えて検討した。[Co(babp)]に吸着されない窒素は、どの温度でも供給圧によらず一定の透過係数を示す。しかし膜4, 5の酸素透過係数は供給圧が低い領域で増大するという結果となり(膜4についてのみ図2に示す)、低圧側ほど窒素に対する酸素の選択透過性が向上した。膜4, 5の酸素供給圧依存性は、温度が高くなるほど顕著に認められたが、[Co(babp)]を含まない膜3は窒素、酸素ともに供給圧依存性を示さない。

一方、膜中の酸素、窒素のみかけの拡散係数Dは、錯体を高分子膜に担持するといずれも減少する(膜4について図3に示す)。とくに温度が高く供給圧が低いときに、膜4, 5の酸素拡散係数Dが減少している。均質膜中の気体透過は、一般に溶解-拡散型の透過とみなすことができ、その透過係数Pは、気体の膜中の拡散係数D

表6 [Co(babp)]を含有する(4-ビニルピリジン-メタクリル酸n-ブチル)共重合体膜の組成

膜	4-ビニルピリジン含量(mol%)	DOP含量(wt%)	[Co(babp)]含量(wt%)	[Co(babp)]-ピリジンmol比	膜厚/mm
1	14.9	2	0	0	0.27
2	14.9	2	3.92	0.19	0.27
3	9.0	4	0	0	0.25
4	9.0	4	4.22	0.33	0.21
5	9.0	6	9.77	0.77	0.14

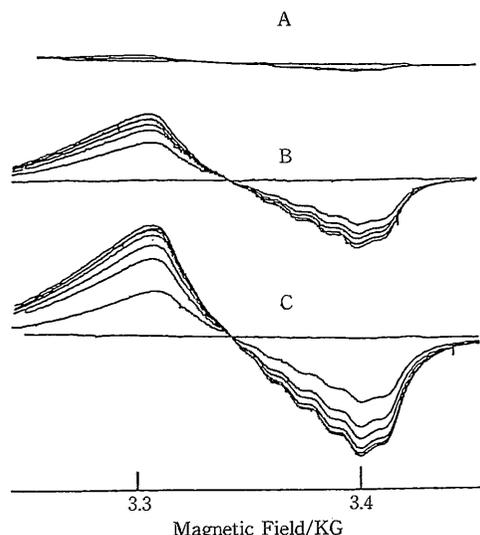


図1 [Co(babp)]を含む膜2(A, 7.2mg), 4(B, 7.0mg), および5(C, 7.3mg)の室温でのESRスペクトル
大気中での測定ではシグナルが観測され、脱気により消失したシグナルは空気下で再び元のシグナルに戻る。

と膜中への溶解度 S の積で表わされる。それゆえ、図 2 および 3 の結果は、酸素透過係数が増加する酸素供給圧の低い条件下で、みかけの拡散係数の減少をうまわる溶解度の増加が起きる結果、酸素透過係数が増加していることを示している。

これらの結果は、以下の二元輸送モデルから説明できる。¹⁴酸素と選択的に結合する [Co(babp)] を含む膜の場合、その酸素透過は、特異的相互作用しない高分子マトリックス中の溶解-拡散型透過と [Co(babp)] への吸脱着による選択透過の二つの透過様式の和と見なすことができる。このうち、後者の選択透過は、ラングミュア型の透過とよばれ、錯体への吸脱着を伴うことから膜中の拡散係数は特異的相互作用のない場合とくらべて小さい。また酸素供給圧が高くなると、錯体への吸着飽和のため透過流束が飽和現象を示す。これに対し、溶解拡散型の透過流束は、物理的溶解がヘンリーの法則に従うことから、酸素供給圧に直線的に比例して増大する。このため、後者の寄与は酸素供給圧の低いところでのみ観測される

ことになり、その結果酸素透過係数が低圧側で増大したものと説明できる。

また温度が高くなると、物理溶解度の減少などにより溶解拡散型の透過の寄与がラングミュア型の透過と比較してより小さくなったため、低供給圧側での酸素透過係数の増大が顕著になったものと理解される (表 7)。

以上の結果、[Co(babp)] を配位結合により担持した安定な高分子膜が作成できること、高分子膜に担持された [Co(babp)] は可逆的にスーパーオキシド型の酸素付加体を形成すること、および酸素供給圧が低い領域で酸素選択性の向上が認められ、この酸素選択性は温度が高いほうが顕著に認められることなどが明らかとなった。従来用いられてきた salen などの錯体は、その安定性を考慮して一般に常温もしくはそれ以下での温度で操作されている。これに対し、[Co(babp)] 含有膜が 65°C でも酸素選択性を示したことは、[Co(babp)] の高い熱安定性を反映したものであり、溶解拡散型透過の寄与が少ない高温での操作が可能という利点を持つ。

5. お わ り に

好気性生物にとって酸素は必須であり、酸素の活性化により、有機化合物をエネルギー源として利用するだけでなく、さまざまな生理活性物質の合成に利用している。実際、“窒息”、“息切れ”などの言葉はいずれも酸素欠乏状態をさす言葉であり、酸素の重要性を示すものにほかならない。しかし、生体が有機化合物で形成されている以上、活性化された酸素は常に生体にとって有害である。換言すれば、好気性生物は常に酸素のストレスにさらされており、さまざまな酸素障害を不可避免的に受けることになる。老化やガンの発現が酸素障害と密接に関連していることが近年明らかにされているが、酸素利用能力を獲得した好気性生物が背負わざるを得ない宿命といえよう。

酸素を活性化して酸素酸化反応を触媒する遷移金属錯体の場合も、中心金属の機能を制御する配位子は有機化合物であり、常に酸化的雰囲気下にさらされている。2章で解説した酸素酸化触媒 [Co(babp)] の配位子は、酸化に強い構造に変換したために優れた持続性を発揮することが可能となっている。もちろん、生物の場合は、このような受動的な形ではなく、さまざまな機構で酸素障

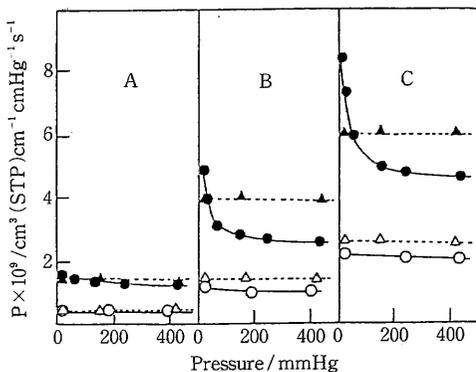


図 2 膜 3 (△, ▲) および 4 (○, ●) の酸素透過係数 P_{O_2} (▲, ●), 窒素透過係数 P_{N_2} (△, ○); (A) 25°C, (B) 45°C, (C) 65°C.

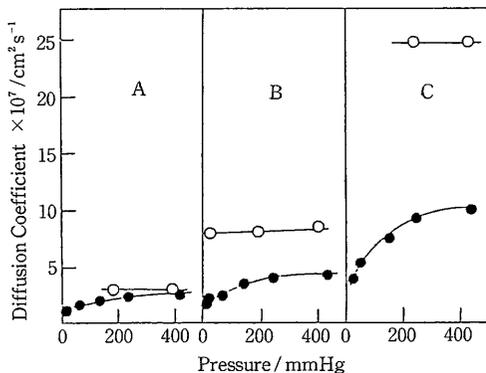


図 3 膜 4 における酸素 (●) および窒素 (○) の拡散係数 D ; (A) 25°C, (B) 45°C, (C) 65°C.

表 7 窒素に対する酸素の相対透過係数 (P_{O_2}/P_{N_2})

膜 [Co(babp)]/pyridine mol比	25°C	45°C	65°C	
3	0	3.6	2.6	2.3
4	0.33	3.9	4.6	4.3
5	0.77	—	5.8	5.3

a) 高圧側の圧力: 10mmHg

害を防御する機能を持つ。ビタミン類などの低分子化合物やスーパーオキシドジスムターゼと呼ばれる酵素などはその代表で、活性酸素種を消去する機能を持つ。生体の持つシステムがいかに精緻なものであるかを改めて感じさせられる。機能性分子や材料を考える上で、単一機能だけでなく、システムとしての機能設計を目指すための参考としたい。
(1991年5月31日受理)

参 考 文 献

- 1) R.D. Jones, D.A. Summerville, F. Basolo, *Chem. Rev.*, **79**, 139 (1979).
- 2) A. Nishinaga, in "Fundamental Research in Homogeneous Catalysis (Y. Ishi, M. Tsusui, eds.)", Plenum, New York, 1978.
- 3) A. Zombeck, R.S. Drago, B.B. Corden, J.H. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7580 (1981); B.B. Corden, R. S. Drago, R.P. Perito, *ibid.*, **107**, 2903 (1985).
- 4) M. Yamada, K. Araki, S. Shiraishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 530; *ibid.*, *Perkin Trans. 1*, **1990**, 2687.
- 5) M. Yamada, K. Araki, S. Shiraishi, *J. Coord. Chem.*, **18**, 173 (1988).
- 6) K. Araki, M. Yamada, S. Shiraishi, XXVII International Conference on Coordination Chemistry, Gold Coast, Abstracts T54 (1989).
- 7) R.H. Holm, *Chem. Rev.*, **87**, 1401 (1987).
- 8) 荒木孝二, *化学と工業*, **42**, 1592 (1989).
- 9) J.D. Koola, J.K. Kochi, *Inorg. Chem.*, **26**, 908 (1987); J.F. Kinneary, T.R. Wagler, C.J. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6124 (1988).
- 10) 山田, 鈴木, 黒田, 嶋尾, 荒木, 日本化学会第61春季大会, 講演予稿集 I, 933 (1991).
- 11) B.M. Johnson, R.W. Baker, S.L. Matson, K.L. Smith, I.C. Roman, M.E. Tuttle, H.K. Lonsdale, *J. Membrane Sci.*, **31**, 31 (1987); S.L. Matson, H.K. Lonsdale, *ibid.*, **31**, 69 (1987).
- 12) H. Nishide, M. Ohyanagi, O. Okada, E. Tsuchida, *Macromolecules*, **20**, 417 (1987); E. Tsuchida, H. Nishide, M. Ohyanagi, H. Kawakami, *ibid.*, **20**, 1907 (1987); M.J. Barnes, R.S. Drago, K.J. Balkus, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6780 (1988);
- 13) 荒木孝二, 化学素材開発振興財団研究報告, **5**, 105 (1990).
- 14) W.R. Vieth, J.M. Howell, J.H. Hsieh, *J. Membrane Sci.*, **1**, 177 (1976).