

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：25503

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05530

研究課題名(和文)多核金属酵素モデルの構造-反応性相関の解明と物質エネルギー変換触媒の創製

研究課題名(英文)Elucidation of the structure reactivity correlation of bioinspired multinuclear metal complex and creation of molecular catalyst for energy conversion.

研究代表者

太田 雄大(Ohta, Takehiro)

山陽小野田市立山口東京理科大学・工学部・教授

研究者番号：70509950

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：多核金属を活性中心にもつ酵素は、さまざまな難度の高い物質・エネルギー変換を高効率に行う。その酵素活性中心の化学モデルの合成と分子構造解析を行い、小分子活性化反応の分子触媒としての応用を検討した。ポリピリジン配位子、ポルフィリン二量体、およびヒドロキノンを含む配位子からなる新規な金属錯体の合成と分子構造解析に成功し、性質を調べた。ポリピリジン錯体と金属ポルフィリン二量体の研究では、電気化学的条件下でエネルギー変換に重要な酸素還元反応および二酸化炭素還元反応を触媒することを明らかにした。また、酸化還元活性なヒドロキノンを含む金属錯体の研究では、高い抗酸化活性を示すことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

酸素還元反応は燃料電池空気極や金属空気電池のカソードで起こる化学反応であり、二酸化炭素還元反応は炭素リサイクルのために重要な化学反応である。これらを高選択的かつ高効率で行う触媒を開発するためには、分子機構の理解が必要になる。したがって、分子触媒として機能する金属酵素の化学モデルを開発する試みは、重要な研究課題である。さらに、抗酸化活性をもつ金属錯体の開発は、医化学および材料分野でも求められていることから、本研究成果の他分野への波及効果も期待される。

研究成果の概要(英文)：Metalloenzymes containing multinuclear metal centers efficiently catalyze various difficult chemical transformation for energy conversion. Thus, chemical models for the active centers of metalloenzymes have been developed in order to study the correlation of the structural property and reactivity and to apply those as molecular catalysts for small molecule activation. New metal complexes consisting of a polypyridine ligand, a dimerized porphyrin, and a hydroquinone-containing ligand were successfully synthesized, and the molecular structure and reactivity of those were investigated. Studies of polypyridine complexes and metalloporphyrin dimers reveal that they can catalyze selective oxygen reduction reaction and carbon dioxide reduction reactions under electrochemical conditions. In addition, metal complexes containing redox-active hydroquinone ligand revealed that they have high antioxidant reactivity.

研究分野：化学

キーワード：金属酵素 生体模倣錯体 小分子活性化 酸素還元 二酸化炭素還元 抗酸化活性

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

金属酵素に含まれる多核の活性中心またはポルフィリンなどの酸化還元活性な補因子をもつ錯体は、小分子活性化反応に必要な多電子移動を効率的に行うと考えられている。したがって、高効率な分子触媒の創製のために、さまざまなポリピリジン系を基本構造とする多座配位子やポルフィリンなどの大環状ポリアミンを配位子とする錯体が、バイオインスパイアード錯体として研究されてきた。しかし、これまで報告されたポリピリジン錯体の多くは単核もしくは二核構造で機能する錯体であり、二核以上の多核金属イオンが分子内で協同的に働き小分子を活性化する例は少ない。特に、銅酵素について、これまで数多くのモデル化学研究がなされてきたが、単核もしくは二核銅中心の化学に関するものであり、三核銅中心による反応機構の研究は稀有である。その理由として、多核金属イオンを触媒活性中心に集積する配位子分子の設計が容易ではないことが挙げられる。一方、ポルフィリン錯体では、金属中心に加えてポルフィリン自体が酸化還元活性であることから、二核中心で高活性な触媒となることが期待できる。実際、マンガンや鉄を中心金属にもつポルフィリン二量体は水の酸化および二酸化炭素還元において高い反応性を示すことが報告されている。しかし、金属ポルフィリン二量体の高反応性のメカニズムおよび他の遷移金属をもつポルフィリン錯体の性質はよく研究されていない。これらの背景のもと、合理的に分子設計した各種配位子と金属錯体を合成し、分子構造と反応性について研究を継続する必要がある。

2. 研究の目的

上記の背景のもと、多核金属中心の構築を可能にするポリピリジン多座配位子、ポルフィリン二量体、および酸化還元活性な有機分子をポリピリジン骨格に導入した新規配位子と各種金属錯体の合成と反応性の検討を行うことを目的とした。具体的に、(1) ポリピリジン系を基本構造とする多座配位子と銅錯体の合成および酸素還元触媒としての応用、(2) 金属ポルフィリン二量体の合成と二酸化炭素還元触媒への応用、(3) ヒドロキノン含有N4型配位子による金属錯体の合成と抗酸化活性の評価を行うことにした。

3. 研究の方法

(1) 二核銅ポリピリジン錯体の合成と酸素還元触媒への応用

ジブプロモターピリジンと BPEA を Buchwald-Hartwig クロスカップリング反応させて Terpy-BPEA₂ 配位子を合成した。このワンポット合成の収率が問題であったため、リン配位子と塩基の条件を検討して改善を図った。3 当量の過塩素酸銅(II) と錯体化して単結晶を作成し、X 線結晶構造解析にて分子構造を決定した。さらに、錯体と導電性炭素およびナフィオンから触媒インクを調製し、回転リングディスク電極に担持して酸素還元反応性について検討した。

(2) 金属ポルフィリン二量体の合成と二酸化炭素還元触媒への応用

ポルフィリン二量体を合成し、各種遷移金属を導入した。金属ポルフィリン二量体を DMF に溶解させて均一系において二酸化炭素の電解反応をサイクリックボルタンメトリーで評価した。さらにバルク電解実験を行い、生成物の定量とクロノアンペロメトリーによりファラデー効率を見積もった。

(3) ヒドロキノン含有 N4 型配位子による金属錯体の合成と抗酸化活性の評価

新規なヒドロキノン導入型ポリピリジン配位子を合成し、各種遷移金属で錯体化し単結晶を作成して分子構造を決定した。錯体の電気化学的性質をサイクリックボルタンメトリーで分析し、抗酸化活性を WST-1 法で評価した。

4. 研究成果

(1) 二核銅ポリピリジン錯体の合成と酸素還元触媒への応用

Buchwald-Hartwig クロスカップリング反応条件を検討することで、二つのカップリング反応の

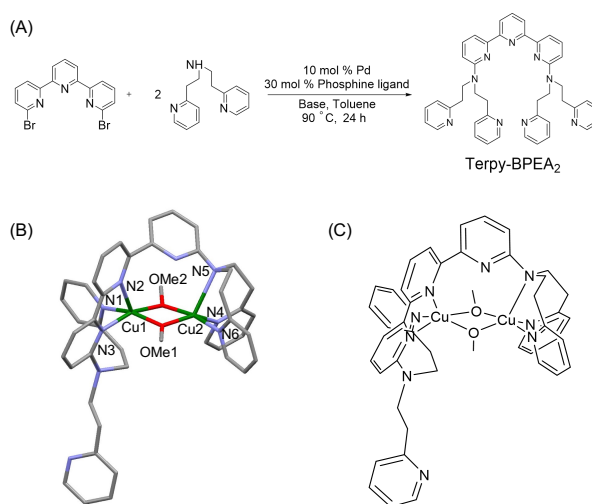


Fig 1. Terpy-BPEA₂ の合成スキーム(A), 2 核銅錯体の結晶構造(B)と模式図(C).

ワンポット合成の収率を70%まで上げることに成功した。リン配位子の選択と過剰量の塩基が収率改善に大きく影響した。得られた配位子に銅塩を3当量添加したにもかかわらず、得られた錯体は2核であることがX線結晶構造解析により明らかになった。銅中心間の距離は3.0 Åであり、サイドオン型で酸素分子を結合するのに適した構造と考えられる。

Fig. 2に酸素還元反応の解析結果を示す。RRDEの回転速度の増大について、ディスクおよびリング電流の増大が見られた。pH 7.4の緩衝溶液中のとき、反応に関わった反応電子数は3.8(掃引電位が-0.7 Vの時)、過酸化水素への変換率は10%と見積もられ、酸素還元反応における四電子還元反応の選択性が見られた。この時の触媒開始電位は-0.18 V(vs. Ag/AgCl)であることから、過電圧は830 mVであると見積もられ、他の酸素還元触媒と比べて大きな値を示した。これは、2核銅を架橋する水酸化物イオン(水溶液中ではメトキシド配位子と置き換わると考えられる)が安定に結合しており脱離に大きな過電圧を要するためと考えられる。一方、pH 10.4の緩衝溶液中では、反応電子数は3.6、過酸化水素への変換率は23%程度であり、過電圧は610 mVと見積もられた。したがって、pHの減少により過電圧は増大するものの、酸素から水への変換のファラデー効率が上がることを明らかにした。Terpy-BPEAは9座配位子であり、原理的には3つの金属イオンの配位が可能であり、今後さらに錯体化条件の検討が必要である。

(2) 金属ポルフィリン二量体の合成と二酸化炭素還元触媒への応用

亜鉛ポルフィリン二量体を合成し、分子構造を決定した(Fig. 3C)。2つの亜鉛中心は5.8 Å離れており、ポルフィリン間にCO₂が結合するのに適した空間を持つことがわかった。また、各亜鉛中心には水分子が結合しており、ポルフィリン側鎖のフッ素原子を含んだ水素結合ネットワークを形成することを見出した。炭酸脱水酵素の活性中心も亜鉛(II)に水が配位した構造をとっており活性中心がCO₂に対して高い親和性をもつことが期待される。

亜鉛ポルフィリン二量体のDMF溶液についてCV測定を行うと、ポルフィリンの酸化還元反応に由来する可逆的な酸化還元波を $E_{1/2} = -1.09$ V, -1.21 V, -1.59 V (vs. NHE)に観測した(Fig. 4A)。次にCO₂雰囲気下、2M H₂Oを含むDMF溶液中にてCV測定すると、CO₂還元反応を示す触媒電流を観測した。反応の過電圧は760 mVと見積もられた。亜鉛ポルフィリン単量体との反応性を比較したところ(Fig. 4B)、触媒電流値は単量体と比べて過電圧は70 mV程度抑制されることがわかった。一方、フリーベースポルフィリン二量体の触媒開始電位は-1.6 Vであり、亜鉛ポルフィリン二量体とくらべて大きく負にシフトした。したがって、亜鉛中心がCO₂と相互作用して、内圏型の電子移動が効率的に起こることが示唆された。亜鉛ポルフィリン二量体のバルク電解実験をCO₂が飽和したDMF/10% H₂O溶液中-1.86 V(vs. NHE)の電圧を印加して行なったところ、反応開始から30分間は約90%のファラデー効率でCOが生成した。それ以降ファラデー効率は低下したものの、電極表面を洗浄することにより再び高いファラデー効率を再現した。したがって、電解反応

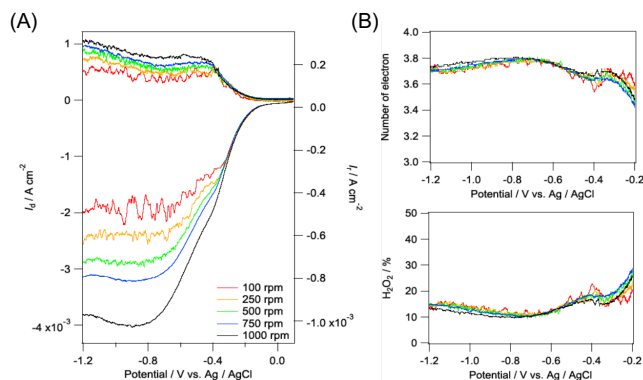


Fig. 2. 対流ボルタンメトリー法による酸素還元反応の解析 (pH 7)。各種回転速度によるディスクおよびリング電流 (A) と、反応電子数 (B 上) と過酸化水素への変換率 (B 下)。

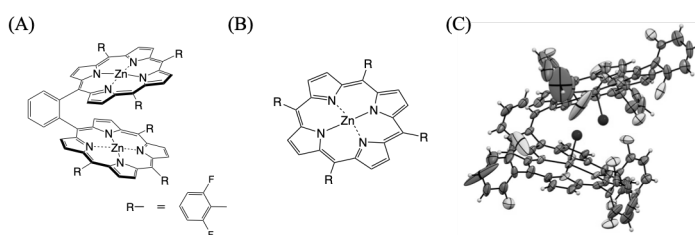


Fig. 3. 新規亜鉛ポルフィリン二量体 (A)、亜鉛ポルフィリン単量体 (B)、および亜鉛ポルフィリン二量体のORTEP図 (C)。

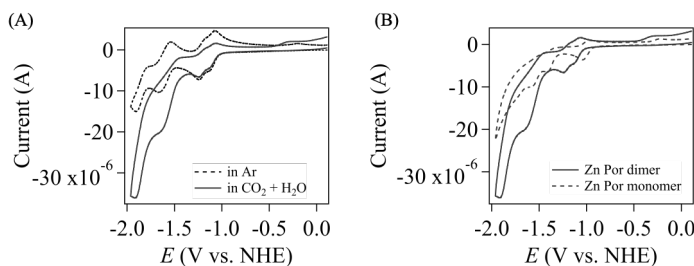


Fig. 4. 亜鉛ポルフィリン二量体(1) (0.5 mM DMF 溶液) によるCO₂還元 CV 解析 (A)とポルフィリン単量体 (1 mM DMF 溶液) との比較 (B)。

で生じた分解物が電極に付着するために反応選択性が下がる問題があるものの、**1** が高効率に CO を生成する CO₂ 還元触媒になることが示された。

(3) ヒドロキノン含有 N4 型配位子による金属錯体の合成と抗酸化活性の評価

新規ヒドロキノン含有 N4 型配位子 (Hq-MeBPEA) の合成に成功した。Hq-MeBPEA を過塩素酸銅 (II) で錯体化 (錯体 (1))、青色結晶を得た。錯体 (1) の結晶構造を Fig. 5a に示す。ヒドロキノンがアキシャル位に配位した歪んだ四角錐型構造をとり、過塩素酸イオンが第 6 位に弱く配位している。したがって、第 6 位の過塩素酸イオンが脱離して基質結合サイトをつくると考えられる。一方 Hq-MeBPEA を塩化亜鉛 (II) と反応させて得た無色の錯体 (2) は、結晶中においてはヒドロキノンが金属中心から脱離した構造をとることがわかった (Fig. 5b)。

pCre-MeBPEA を過塩素酸銅 (II) と反応させて得た青色錯体 (3) は、錯体 (1) と比べて、ヒドロキノンに p-クレゾールに置換した点を除いて分子構造に顕著な違いは見られなかった。Fig. 6 に各錯体の CV を示す。錯体 (1) と (2) ではヒドロキシンの可逆な酸化還元波が $E_{1/2} = 0.3$ V (vs. SHE) 付近に観測された。一方、錯体 (3) の p-クレゾールは不可逆な酸化波を 0.9 V 付近に示した。SOD 酵素は 0.3 V 付近の酸化還元電位を持つことが知られている。また、過去の研究より 0.3 V 付近に酸化還元電位をもつモデル錯体は高いスーパーオキシドの分解能をもつことが知られていることから、錯体 (1) と (2) が高い SOD 活性をもつと期待できる。

Fig. 7 に各錯体の抗酸化能を表すプロットとシグモイド曲線を示す。ヒルの式で解析して得た錯体 (1) と錯体 (2) の IC₅₀ はそれぞれ 0.87 と 1.86 μM であり、高い SOD 活性をもつことを明らかにした。一方、錯体 (3) の IC₅₀ は 0.13 mM であり低活性であった。したがって、錯体 (1) と (2) のヒドロキシンの可逆な酸化還元反応が、スーパーオキシドの分解に重要な役割を果たすことが示唆された。

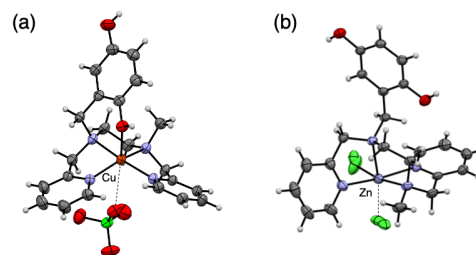


Fig. 5. 銅錯体(1)の[Cu(Hq-MeBPEA)(ClO₄)]⁺ (a) 亜鉛錯体(2) [Zn(Hq-MeBPEA)Cl₂] の ORTEP (b)

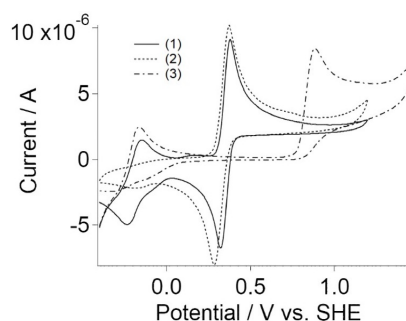


Fig. 6. 各錯体の CV (pH 7.1, Scan rate 10 mV/s)

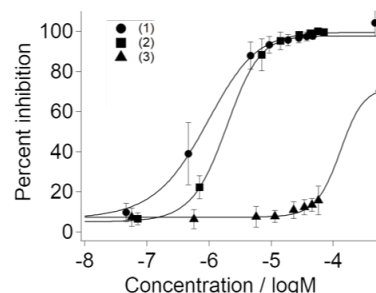


Fig. 7. 各錯体の SOD 活性

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kyungmin Kim, Dasol Cho, Hyeonju Noh, Takehiro Ohta, Mu-Hyun Baik, and Jaeheung Cho	4. 巻 143
2. 論文標題 Controlled Regulation of the Nitrile Activation of a Peroxocobalt(III) Complex with Redox-Inactive Lewis Acidic Metals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 11382-11392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c01674	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yasuhiko Yamamoto, Kazuyasu Hasegawa, Tomokazu Shibata, Atsuya Momotake, Takashi Ogura, Sachiko Yanagisawa, Saburo Neya, Akihiro Suzuki, Yasuhiro Kobayashi, Makina Saito, Makoto Seto, Takehiro Ohta	4. 巻 60
2. 論文標題 Effect of the Electron Density of the Heme Fe Atom on the Nature of Fe-O ₂ Bonding in Oxy Myoglobin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1021 ~ 1027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.inorgchem.0c03123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Bohee Kim, Seonghan Kim, Takehiro Ohta, Jaeheung Cho	4. 巻 59
2. 論文標題 Redox-Inactive Metal Ions That Enhance the Nucleophilic Reactivity of an Alkylperoxocopper(II) Complex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 9938 ~ 9943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.inorgchem.0c01109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Rahul Dev Jana, Biswarup Chakraborty, Sayantan Paria, Takehiro Ohta, Reena Singh, Sourav Mandal, Satadal Paul, Shinobu Itoh, and Tapan Kanti Paine	4. 巻 61
2. 論文標題 Dioxygen Activation and Mandelate Decarboxylation by Iron(II) Complexes of N ₄ Ligands: Evidence for Dioxygen-Derived Intermediates from Cobalt Analogues	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 10461-10476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.inorgchem.2c01308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Toshiki Nishiura, Takehiro Ohta, Takashi Ogura, Jun Nakazawa, Masaya Okamura and Shiro Hikichi	4. 巻 27
2. 論文標題 The Conversion of Superoxide to Hydroperoxide on Cobalt(III) Depends on the Structural and Electronic Properties of Azole-Based Chelating Ligands	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27196416	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 島野礼央, 脇岡正幸, 大木靖弘, Roger E. Cramer, 太田雄大
2. 発表標題 新規2核銅(II)ポリピリジン錯体の合成と酸素還元反応
3. 学会等名 日本化学会中国四国支部大会 高知大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野田健太, 脇岡正幸, 大木靖弘, Roger E. Cramer, 太田雄大
2. 発表標題 新規ヒドロキノン-N4型配位子による銅()および亜鉛()錯体の合成とSOD活性
3. 学会等名 日本化学会中国四国支部大会 高知大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 見鳥茉実, 脇岡正幸, 大木靖弘, Roger E. Cramer, 太田雄大
2. 発表標題 亜鉛ポルフィリン二量体による低過電圧での二酸化炭素還元反応
3. 学会等名 日本化学会中国四国大会広島大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 好川大智, 脇岡正幸, 檜垣達也, 大木靖弘, 太田雄大
2. 発表標題 ヒドロキノン-N4型配位子を含む鉄錯体の合成と反応性
3. 学会等名 日本化学会中国四国大会広島大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 M. Mitori, M. Wakioka, Y. Ohki, R. E. Cramer, and T. Ohta
2. 発表標題 Electrocatalytic CO ₂ Reduction with a Cofacial Zinc Porphyrin Dimer
3. 学会等名 10th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Yoshikawa, M. Wakioka, T. Higaki, Y. Ohki, R. E. Cramer, and T. Ohta
2. 発表標題 Synthesis, Structure, and Reactivity of Iron(III) Complexes with Hydroquinone-N4 Ligands
3. 学会等名 10th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takashi Yumura, Takehiro Ohta, Kazunari Yoshizawa	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 29
3. 書名 Direct Hydroxylation of Methane (Chapter: Enzymatic Methane Hydroxylation: sMMO and pMMO)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------