



## 環境調和型物質変換及びエネルギープロセス創出の 新基盤となるナノ構造触媒の開発

引地 史郎\*

内藤 周次\*

吉田 暁弘\*\*

中澤 順\*\*

### Development of Nano-scale Fine Structure Catalysts for Green Chemistry and Novel Energy Processes

Shiro HIKICHI\*

Shuichi NAITO\*

Akihiro YOSHIDA\*\*

Jun NAKAZAWA\*\*

#### 1. 緒言

2011年3月の震災以降、わが国の資源・エネルギー事情とそれを取り巻く諸問題は益々深刻化しており、持続可能な社会を築いていくには、新技術の創出が求められている。化石燃料資源は、既存のシステムにおける主要なエネルギー源であると同時に我々の生活を支える様々な物質の原材料でもある。従って、石油・石炭・天然ガス等の利用効率を向上させ、かつエネルギーの過剰消費や環境負荷物質排出を抑制した環境調和型物質変換プロセスを構築することは喫緊の課題である。また、エネルギー問題の解決には太陽光に代表される再生可能エネルギーや水素・バイオマス等の代替エネルギーを軸とする新たなエネルギー変換システムの開発が急務である。さらにこれらの開発にあたっては、地球環境保全も同時に達成しなければ持続可能な社会は築けない。

化学反応による物質変換(物質生産や環境汚染物質の無害化等)やエネルギー変換の効率向上に資する触媒は、環境調和型物質変換および新エネルギープロセス創出を達成するために欠くべからざるものであり、その高性能化は今なお社会からの要請が多い検討課題である。また触媒にはこれまで貴金属が多用されてきたが、希少な金属資源を用い続けることは次第に困難になりつつあり、いわゆる“元素戦略”の観点からも触媒に画期的な高性能化をもたらす技術革新が求められている。そこで本研

究では、持続可能な社会構築の基盤となる高性能触媒の開発を行なっている。具体的には、金属元素が持つ触媒性能を極限まで引き出すことや、天然の高性能触媒である酵素と同様に、様々な機能を併せ持つ触媒デバイスの構築を目指して、サブナノ～ナノスケールで構造が制御された触媒、すなわち“ナノ構造触媒”の開発を検討している。

現在研究開発中の新規ナノ構造触媒は、高い耐熱性と機械的強度を有し、ナノスケールで構造制御された無機酸化物多孔体を担体とし、これに分子構造や原子配列が制御された触媒活性点を構築したものである。本共同研究では、2つの研究グループが保有する技術的長所の融合により新規ナノ構造触媒の開発を目指している。内藤、吉田の研究グループはエネルギーや環境保全に関わる触媒の開発実績があり、無機酸化物多孔体の構造制御とこれを活用した触媒高性能化に関するノウハウを有している<sup>(1)</sup>。一方引地、中澤の研究グループは、酵素の触媒活性点に倣った金属錯体触媒の開発に携わっており、精密分子設計の手法を駆使した触媒活性点構造の制御についての研究実績を有する<sup>(2)</sup>。これらのバックグラウンドに基づき資源・エネルギー・環境問題の解決に資する新規触媒を開発することが本共同研究の骨子である。

#### 2. 触媒担体としての多孔体シリカゲル

固体触媒は、気相や液相中に存在する反応物に対して、固相に存在する触媒が作用することで化学反応が進行する不均一系反応に供される。すなわち固体触媒において、触媒機能を司る活性点は相界面に位置することから、界

\*教授 物質生命化学科

Professor, Dept. of Material and Life Chemistry

\*\*特別助教 物質生命化学科

Assistant Professor, Dept. of Material and Life Chemistry

面である担体表面の構造は触媒特性の支配因子となる。触媒が反応物と同一相に存在する均一系反応に比べ、不均一反応では触媒と反応物の衝突頻度が低くなってしまう。そのため固体触媒の担体としては単位体積あるいは単位質量あたりの表面積が大きい方が望ましい。ところで担体に微細孔が多く存在する場合、表面積は大きくなるが、分子レベルでみるとその表面構造は粗いものとなっている。このような場合、反応物がアクセスできない微細孔内部に形成された触媒活性点は機能しないため、相対的に有効な触媒活性点が減少してしまう。また担体表面に金属錯体触媒活性点を固定した、いわゆる固定化錯体触媒では、触媒活性点同士の間隔が狭まることで会合状態が生じ、反応性が変化してしまうことも懸念される。さらに有機高分子やミセル膜等の柔軟な構造を持つ担体を用いると、触媒調製や反応時に溶液中に浸すことで膨潤などによって担体自身が流動性を持ち、結果として触媒活性点構造が変化してしまうことが考えられる。従って本研究では剛直な構造を持ち、表面積も大きくかつ化学修飾が容易に行える平滑な表面構造を有する無機酸化物を担体とすることとした。このような特性を備えるものとして、メソ多孔性シリカゲルの一種である SBA-15<sup>(3)</sup>が挙げられる。これはハニカム様の規則的な細孔構造を有し、大表面積(～1000 m<sup>2</sup>/g)および細孔直径(約 5～10 nm)は孔内への比較的容易な物質拡散を保障する。さらに厚い細孔壁(約 5 nm)は十分な機械的および化学的強度を有している。

そこで我々はまずこのメソ多孔性シリカ担体の有用性について検証することとした。特に担体表面の構造(morphology)と触媒特性の相関を明らかにするため、大孔径かつ孔規則性の高い SBA-15 と、様々なサイズの細孔が混在する市販の多孔性アモルファスシリカゲル(SiO<sub>2</sub>)を担体とした鉄錯体触媒を新たに開発し、その構造および触媒活性を比較した<sup>(4)</sup>。図 1 のようにシリカ担

体表面へ連結可能なシラノールエステル部位を有する NNO 型 3 座キレートである β-ケチミナト配位子 **L1** を合成し、表面積がほぼ同程度(600～700 m<sup>2</sup>/g)の二種類のシリカ表面に対して担持密度がほぼ等しくなるよう(0.08～0.09 molecule/nm<sup>2</sup>)に固定した(SBA-**L1**, SiO<sub>2</sub>-**L1**)。なお担体表面に残留する水酸基(シラノール基と称される Si-OH 部位)は、固定した配位子に対する吸着能および金属イオンに対する配位能を有するために、均一な触媒活性点の構築を妨げる要素となりえる。そこで配位子固定後にヘキサメチルジシラザン((Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NH)を作用させることで、水酸基をトリメチルシリル(SiMe<sub>3</sub>)エステルに変換し、吸着・配位能を減失させている。なおこのトリメチルシリル化処理の有無によって、担体表面の有機官能基の配置が変化してしまうことは既に報告されている<sup>(5,6)</sup>。こうして得られた配位子固定化担体に対して塩化鉄(III)を作用させることで固定化錯体触媒 Fe/SBA-**L1** および Fe/SiO<sub>2</sub>-**L1** に誘導し、金属と配位子の比率そして過酸化水素を酸化剤としたシクロヘキセン酸化に対する活性を評価した。

ところで配位子の運動が制限されない溶液中において、**L1** は鉄イオンに対して 2 分子結合することで熱力学的に最も安定な構造体[Fe(**L1**)<sub>2</sub>] が形成されるが、これは鉄イオン中心に酸化剤を活性化するための結合部位(配位座)を持たないため触媒活性を示さない。一方、調製した固定化錯体触媒における配位子対金属の比率は、Fe/SBA-**L1** では 1:1 であったのに対して、Fe/SiO<sub>2</sub>-**L1** では鉄担持量が減少して約 2:1 となった。そして触媒活性(鉄原子 1 個あたりの触媒回転数)は、Fe/SBA-**L1** の 8.3 に対して Fe/SiO<sub>2</sub>-**L1** は 5.2 であった。これらの結果は次のように解釈できる。粗い表面を有しているために担持した配位子が近接している Fe/SiO<sub>2</sub>-**L1** では、**L1**:Fe=2:1 であることを考え併せると、溶液中と同様に配位飽和で触媒活性を持たない[Fe(**L1**)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>種が形成されるものと考えられる。しかし Fe/SiO<sub>2</sub>-**L1** は Fe/SBA-**L1** の 6 割程度の活性を有していたことより、すべての鉄が[Fe(**L1**)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>の状態で担持されているのではなく、酸化剤結合部位を持つ触媒活性点[Fe(**L1**)]<sup>2+</sup>も形成されており、さらに微細孔内部に位置しているために鉄が配位していない **L1** も存在していることが考えられる。一方担体表面がより平滑な Fe/SBA-**L1** では、固定されている **L1** の分散度が高いために実質的な活性点である[Fe(**L1**)]<sup>2+</sup>錯体が相対的に多く形成され、触媒活性が高かったことが考えられる(図 2)。ところで Fe/SBA-**L1** の触媒活性は、わずかな量(鉄とほぼ等量)の塩基を添加することにより向上するが、その活性は塩基の分子構造に依存していることも明らかに

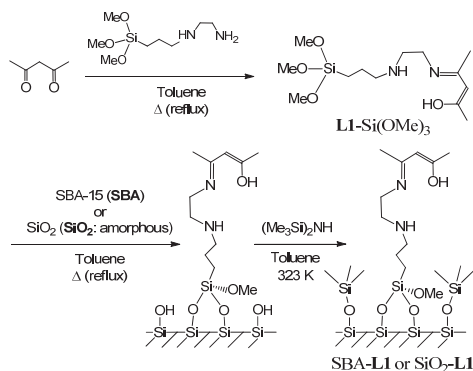


図 1. SBA-**L1** および SiO<sub>2</sub>-**L1** の調製

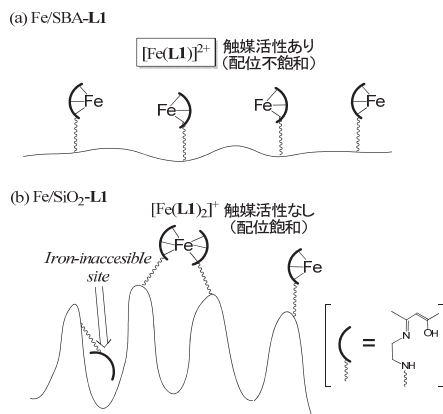
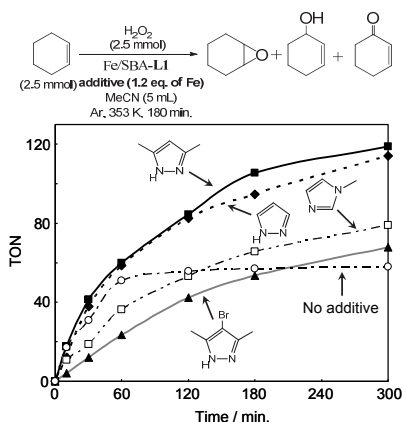
図2. Fe/SBA-L1 および Fe/SiO<sub>2</sub>-L1 の推定構造

図3. 塩基添加時の Fe/SBA-L1 の触媒活性

なった(図3). このことは、触媒活性点は添加した塩基や酸化剤である過酸化水素由来の  $\text{HOO}^-$  を結合する余地を残した構造(このような状態を“配位不飽和種”という)であり、先に示した  $[\text{Fe}(\text{L1})]^{2+}$  が活性点であることを示唆している。

### 3. 担体表面の有機分子による化学修飾

上述のように、数値上は配位子固定密度がほぼ同じであるにもかかわらず、担体表面の構造(平滑さ)が異なることで、配位子同士の間隔が変化してしまうために担体表面に形成される錯体分子の構造が変化してしまうことが明らかになった。そしてこの結果は、平滑な表面構造を持つ SBA-15 を担体とした場合にも、配位子やその他の有機分子を固定する際には、その固定密度および分散状態を制御する必要があることを意味している。

シリカゲルを初めとする無機酸化物の表面に有機化合物を固定するには、無機酸化物担体表面に部分的に存在

する水酸基に酸性物質(X-H)やエステル化合物(X-OR)を作用させることで、水やアルコールの生成を伴って有機官能基 X を担体表面に固定する方法、いわゆる *post synthesis* 法が一般に広く用いられている。前節で述べた固定化錯体触媒もこの方法により調製している。この方法は簡便な操作で担体の化学修飾が可能であるという利点を有するが、担体表面の X の固定密度および分散状態の制御は容易ではない。これは担体表面の水酸基の量や分布はもちろんのこと、固定しようとするエステル化合物(X-OR)同士の縮合もおこりえること、さらには有機官能基 X の性質にも依存するためである。特に X 同士が水素結合等により分子間で相互作用しやすい場合には、高分散状態を維持したままでの固定は困難となる。しかしながら、本研究で導入しようとする官能基 X とは、更なる化学変換により高次機能化が図ることができるもの(配位子との連結が可能な反応性物質)や、そのものが金属支持配位子となるもの、あるいは基質認識能や触媒機能を持つものであり、これらはLewisあるいはBrensted塩基性または酸性を有しているために本質的に分子間での相互作用を起こしやすい。このような X 同士による分子間相互作用を抑制するためには、X に適切な保護基を導入することが有効である。Jones らは SBA-15 にアルキルアミノ基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ )を固定するにあたり、末端アミノ基部位を立体的にかさ高いトリチル基( $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ )で保護した状態で固定し、その後脱保護を行うことにより、有機アミノ基同士が高分散状態で固定されていることを報告している<sup>(6)</sup>。なお導入する保護基がさほど立体的にかさ高くないフェニル基( $-\text{C}_6\text{H}_5$ )の場合には、保護基を導入せずに固定した場合よりアルキルアミノ基の固定量は減少するものの、固定されているアミノ基同士は接近していることも同時に報告されている。すなわち、保護基についても適切な分子設計を行う必要がある。

そこで近年 *post synthesis* 法に替わるものとして、*one-pot synthesis* 法による化学修飾メソ多孔性シリカの合成が行なわれるようになってきた。これはメソ多孔性シリカゲルが、“孔”の起源である鋳型剤の表面で、“シリカ源”となるテトラエトキシシラン( $\text{Si}(\text{OEt})_4$ )の加水分解・脱水縮合を行うことで二酸化ケイ素( $\text{SiO}_2$ )の“壁”を形成させた後に鋳型を除去するというプロセスにより調製されていることに基づくものである。ここで鋳型剤として用いられるものはポリマーミセルである。そこで、 $\text{Si}(\text{OEt})_4$  に対し適量の有機官能基を含むトリアルコキシシラン( $\text{XSi}(\text{OR})_3$ )を混合したものを“シリカ源”とし、これをポリマーミセルの表面で加水分解・脱水縮合を行

うことで有機官能基 X を含むメソ多孔性シリカゲルが得られる。この one-pot synthesis 法では、X の導入量はシリカ源における  $\text{XSi}(\text{OR})_3$  の仕込み比により制御できると考えられる。また  $\text{Si}(\text{OEt})_4$  と  $\text{XSi}(\text{OR})_3$  が相分離することなく均質に混ざり合った状態でシリカ壁が構成されていく条件では、X の分布はランダムなものとなり、X の導入量が少ない低密度状態では分散度も高くなると考えられる。なお SBA-15 の調製に際して鋳型剤として用いられるポリマーミセルとは、疎水性と親水性部位を併せ持つ高分子(ポリ(エチレンオキシド)とポリ(プロピレンオキシド)のブロック共重合体)が水中で疎水性部位を内側に向けた状態で集合した会合体となっているものである。従ってその表面に  $\text{Si}(\text{OEt})_4$  と  $\text{XSi}(\text{OR})_3$  が集積した際、疎水性である有機官能基 X はポリマーミセルの内部に向かって配向しやすく、これを縮合してから鋳型であるポリマーミセルを除去することで、細孔内壁に X が固定された構造体が得られる。ここに示した one-pot synthesis 法により得られる化学修飾 SBA-15 のうち、アルキルアジド基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ )修飾 SBA の調製法は、本共同研究のメンバーのうちの 1 名(中澤)が確立したものであり、実際にシリカ源における仕込み比に応じた X の導入量の制御が可能であることや、その固定状態においてランダムな配置が達成されていることも明らかにされている<sup>7)</sup>。

以上のような背景を踏まえ、本共同研究では post synthesis 法、one-pot synthesis 法の両手法により官能基導入量を制御した修飾メソ多孔性シリカ担体 SBA-X (X =  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N}_3$ )を調製し、この修飾官能基 X を基点に高次機能化を施すことで、新規触媒を開発した。特に 2012 年度の研究では、生体内機能を模倣した触媒開発に取り組んだ。

### 3. 1. ポリペプチド修飾メソ多孔性シリカによる不斉ナノ空間反応場の構築と触媒特性の解明

$\alpha$ -アミノ酸はタンパク質の基本構成要素であるが、生体構成要素として重要な特性のひとつに対掌性(キラリティー)がある。タンパク質を構成するアミノ酸のうち、対掌性がないグリシンを除く 19 種類の必須アミノ酸では一方の対掌体(L 体)のみがタンパク質の構成要素となりえる。このためタンパク質からなる空間で進行する生体内反応では、多くの場合対掌性の識別が行なわれ、例

えば医薬品の場合では対掌体による生理活性の違いが生じる。従って高付加価値有用化学物質(ファインケミカルズ)の生産現場では、一方の対掌体のみを選択的に作り出す“不斉合成”に適用できる触媒、いわゆる“不斉触媒”による合成プロセスは今なお開発課題となっている。

現在既に実用に供されている不斉触媒は、均一系反応に適用される金属錯体触媒や有機分子触媒であるが、これを固体触媒化することができれば、触媒の回収や再利用性の向上により貴重な不斉源の有効利用につながる。そこで固体担体上への不斉分子触媒の固定化による不均一系不斉触媒の開発が試みられており、その固体担体の中でも特に注目されているのはメソ多孔性シリカである。これは、プロキラルな反応物(その化合物自体はキラリティーを持たないが、しかるべき反応により一段階でキラリティーを持つ化合物に変化する分子)の空間配置を制限することによって生成物の対掌体選択性が向上することが知られており<sup>8)</sup>、メソ多孔性シリカが有するナノスケールの細孔は三次元構造が規定された反応場空間を構築するのに適していると考えられるためである。そこで本研究では SBA-15 のメソ細孔をポリペプチドで修飾することによって三次元不斉反応場の構築を計画した。

#### 3. 1. 1. 種々のポリペプチド修飾 SBA-15 の合成

メソポーラスシリカへのポリペプチドの導入は、細孔内をアミノ基で修飾した SBA-15 と活性化したアミノ酸である NCA を、脱水 THF またはピリジン中でリビング重合させることにより行った(図 4)。Jones らの報告<sup>9)</sup>に倣い、かさ高い保護基を有するアミノ基修飾剤を用いて細孔内のアミノ基固定密度を低下させることで、細孔内での長鎖ポリペプチド生成を期待した。NCA は、各種アミノ酸(フェニルグリシン(Phg)、プロリン(Pro)、アラニン(Ala))とトリホスゲンの反応により合成した。ペプチド修飾後の試料については  $\text{N}_2$  物理吸着測定により表面積、細孔体積、細孔径を、また酸素雰囲気下での TG 測定と CHN 元素分析より細孔内に形成したポリペプチドの数平均重合度を測定した。

各種ポリペプチドで修飾した SBA-15 の  $\text{N}_2$  吸着測定の結果を表 1 に示す。ペプチド導入前に比べて細孔径や細孔体積が減少したことから、SBA-15 の細孔内でポリペ

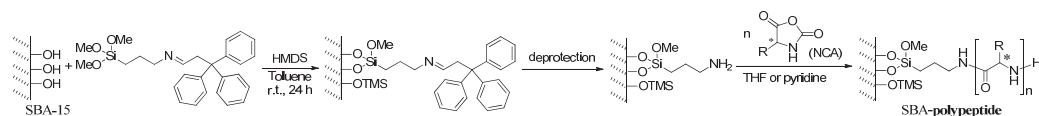


図 4. ポリペプチド修飾 SBA-15 の合成

プチド鎖が伸長したことが明らかとなった。この際、SBA-15 上に存在する重合開始剤のアミノ基量に対しモノマーである NCA の添加量を調節することで細孔径や細孔体積を制御できた。立体的にかさ高いフェニルグリシン由来の NCA では、M/A (NCA のモル数/アミノ基のモル数) = 60 の時の数平均重合度が 18、M/A = 30 の時 4 となり、NCA の反応率が低く、数平均重合度も低かった。一方、分子サイズの小さいアラニン由来の NCA では、M/A = 30 の時のポリペプチド鎖長が 29、M/A = 60 の時 40 となり、高い NCA 反応率とポリペプチド鎖の伸長が観測された。また、分子サイズが両者の中間であるプロリンでは、NCA の反応率及びポリペプチド鎖長は両者の中間の値となった。

表 1. SBA-polypeptide の  $N_2$  物理吸着測定結果

	M/A <sup>a</sup>	表面積 /m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup>	細孔 体積 /cm <sup>3</sup> g <sup>-1</sup>	細孔 径 /nm	DP <sup>b</sup>
SBA	—	713	1.28	7.9	—
SBA-NH <sub>2</sub>	—	566	1.07	7.4	—
SBA-poly(Ala)	30	269	0.59	7.3	29
	60	243	0.46	6.0	40
SBA-poly(Pro)	30	294	0.61	7.5	22
	60	266	0.46	6.7	35
SBA-poly(Phg)	30	412	0.82	7.1	4
	60	303	0.53	6.1	18

<sup>a</sup> M/A = NCA のモル数/アミノ基のモル数

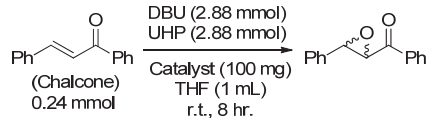
<sup>b</sup> DP = 数平均重合度

### 3. 1. 2. ポリペプチド修飾 SBA-15 を用いた不斉エポキシ化反応

調製したペプチド修飾 SBA-15 を用いた不斉反応の検討を行った。まず、ポリペプチド鎖末端のアミノ基に由来する塩基触媒能を期待して、様々な反応(シアノシリル化やクネーフェナーゲル反応、ニトロアルドール反応)を検討したが、いずれのポリペプチド修飾 SBA-15 もこれらの反応に活性を示さなかった。そこでポリペプチドが不斉誘導剤として機能することが知られている Juliá-Colonna エポキシ化反応に注目した。この反応は、NaOH 水溶液と有機溶媒の二相系で行われ、塩基性条件下で過酸化水素から生成する HOO<sup>-</sup> が電子不足のオレフィンへと求核付加することで進行する<sup>9)</sup>。しかし、ペプチド修飾メソポーラスシリカを二相系の反応に用いたところ、SBA-15 の NaOH 水溶液への溶解が起こり、反応は進行しなかった。そこで非水条件下で反応を行った。THF 溶媒に、基質のカルコン、DBU、尿素-過酸化水素

付加剤(UHP)、数平均重合度が約 30 の各ポリペプチド修飾 SBA-15 を加えて室温にて反応を行ったところ、SBA-15 は溶解せず、いずれのポリペプチド修飾 SBA-15 を用いた時も 90 %以上の収率でエポキシカルコンが得られた。生成物の光学活性体過剰率(ee)を求めたところポリアラニン修飾 SBA-15 にて 82%の ee が観測されたが、その他のポリペプチド修飾 SBA-15 ではラセミ体しか得られなかった(表 2)。本反応ではポリペプチド鎖の  $\alpha$ -ヘリックス構造が多点的な水素結合により基質と HOO<sup>-</sup> を固定し、これが不斉誘導につながるということが明らかとなっている<sup>10)</sup>。今回使用したポリペプチド中ではポリアラニンだけが  $\alpha$ -ヘリックス構造を取りうることから、ポリアラニン修飾 SBA-15 のみが高い ee を示したと考えられる。なおメソポーラスシリカ細孔内へのリビング重合を用いたポリペプチド鎖の導入はすでに報告されているが<sup>11)</sup>、実際にこれを用いた不斉反応を実現した例は本研究が初めてである<sup>12)</sup>。

表 2. SBA-polypeptide を用いた Juliá-Colonna エポキシ化

		
Catalyst	Yield (%)	ee (%)
SBA-poly(Ala) <sub>30</sub>	94	82
SBA-poly(Pro) <sub>30</sub>	98	0
SBA-poly(phg) <sub>30</sub>	92	0
Poly(Ala) <sub>30</sub>	55	89
Without peptide	93	0

次に、ポリアラニン修飾 SBA-15 と固定化していないポリアラニンの触媒特性の比較を様々なペプチド鎖長のもので行った(表 3)。ポリアラニン修飾 SBA-15 では、平均重合度 10 の時に ee が最高値の 91 %を示したのに対し、固定化していないポリアラニン(溶液状態)では、平均重合度 30 の時に ee が最高値を示した。また、平均重合度が 3 の場合、SBA-15 に固定化したものでは 43 %、固定化していないものでは 18 %と SBA-15 への固定化により ee が大幅に向上した。なおアミノ基修飾 SBA-15 にペプチド固相合成法の手法で 3 残基のアラニンを縮合させたものを合成し、同様の条件で反応を行ったところ、ee はわずか 4 %にとどまった。ポリアラニンが安定な  $\alpha$ -ヘリックス構造を形成するためには、10 残基程度のペプチド鎖長が必要<sup>9)</sup>であることが知られており、3 残基では鎖長不足のために  $\alpha$ -ヘリックスが形成できず ee が大幅に低



表3. 各鎖長の修飾および未修飾ポリアラニンの反応

Catalyst	DP <sup>a</sup>	Yield / %	ee / %
SBA-poly(Ala)	3	63	43
	3 <sup>b</sup>	30	4
	10	91	91
	30	70	81
poly(Ala)	3	36	18
	10	30	80
	30	60	92

<sup>a</sup> DP = 数平均重合度, <sup>b</sup> ペプチド固相合成法にて伸長したもの

下したと考えられる。よってポリアラニン修飾 SBA-15 や固定していないポリアラニンにおいて、平均重合度が 3 であってもある程度の ee が発現しているのは、重合法で合成しているために部分的に長鎖ポリペプチドが形成されているためであると推定した。また固定していないポリアラニンに比べてポリアラニン修飾 SBA-15 でより高い ee が観測されたことは、液相均一系での重合反応に比べ、SBA-15 に固定されているアミノ基を開始剤とした場合、細孔の入り口付近などのアクセス性が高いアミノ基上での重合反応が優先的に進行しやすく、結果としてアミノ基と NCA の仕込みモル比が低くても長鎖ポリペプチドの生成量が多いことが原因と考えられる。またポリアラニン修飾 SBA-15 では、鎖長が 10 の時最も高い ee が観測され、鎖長が 30 以上になると ee は低下した。これは、固定していないポリペプチドの場合とは異なる挙動である。本反応はペプチドが存在しない条件下で HOO<sup>-</sup>と基質が反応し、ラセミ体を与える。したがって SBA-15 細孔内で長鎖のポリペプチド鎖が形成されると、HOO<sup>-</sup>や基質のペプチドのアクセス性が低下し、HOO<sup>-</sup>と基質の直接反応によるラセミ体の形成が併発するため、ee が低下したと考えられる。

### 3. 1. 3. ジペプチド修飾 SBA-15 の合成と触媒反応

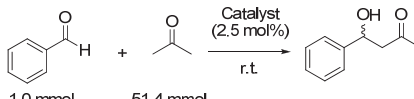
次いで、アミノ酸が本来備える酸-塩基触媒機能を SBA-15 に付与することを目指して、プロリンとアスパ

ラギン酸からなるジペプチド H-Pro-Asp(OH)-OH で修飾した SBA-15 の合成と、その不斉触媒能を検討した。このジペプチドは分子内に 1 つのイミノ基と 2 つのカルボキシ基を有しており、カルボキシ基のうち 1 つを SBA-15 上への修飾に用いても、一対のイミノ基とカルボキシ基が残存する。このようなプロリン由来のイミノ基とカルボキシ基を持つオリゴペプチドは、プロリン同様にアルドール反応等に対する不斉有機分子触媒として機能することが知られている<sup>(13)(14)</sup>。

SBA-Pro-Asp は、ペプチド固相合成法の手法を応用し、アミノ基修飾 SBA-15 のアミノ基に対し、ペプチド縮合剤を用いてアミノ酸を逐次的に縮合させることで合成した(図 5)。得られた SBA-Pro-Asp のペプチド修飾量を CHN 元素分析により算出したところ、0.26 mmol/g であった。

合成した SBA-Pro-Asp を用いてベンズアルデヒドとアセトンのアルドール反応を行った(表 4)。その結果 SBA-Pro-Asp において 72 時間で収率 27% (ee 13%) で生成物が得られ、不斉触媒反応が進行した。固定化の影響を検証するため、アミノメチルポリスチレンレジンにジペプチドを修飾したものの(resin-Pro-Asp)、及び SBA-15 への固定化のためのリンカーを連結しているアスパラギン酸の側鎖のカルボキシ基をベンジルエステルとした H-Pro-Asp(OBn)-OH を用いて反応の比較を行った。resin-Pro-Asp は、SBA-Pro-Asp と同様にアルドールを与えたが、収率はおよそ半分に低下した。これらの固定化

表4. ジペプチド修飾 SBA-15 を触媒としたアルドール反応

				
Catalysts	Time / h	Yield / %	ee / %	
SBA-Pro-Asp	72	27	13	
Resin-Pro-Asp	72	14	15	
H-Pro-Asp(OBn)-OH	72	46	54	

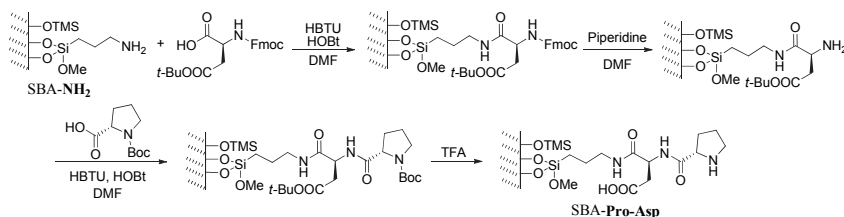


図5. ジペプチド修飾 SBA-15 の合成

担体を比較すると、アミノメチルポリスチレンレジンでは表面積が極めて乏しいのに対し、アミノ基修飾 SBA-15 は  $566 \text{ m}^2/\text{g}$  もの表面積を有することから、SBA-Pro-Aspの方が resin-Pro-Asp に比べ基質のジペプチドの接近が容易であったため高い活性を示したものと推測される。一方で、H-Pro-Asp(OBn)-OH を触媒とした均一系反応は、収率、ee 共に SBA-Pro-Asp の結果を上回っていた。これは SBA-Pro-Asp ではシリカとジペプチドのカルボキシ基との水素結合を介した相互作用や、固体表面に固定化されたことによってジペプチドのコンフォメーションが規制されることで ee の低下を招いたことが考えられる。詳細については現在検討中である。<sup>(15)</sup>

### 3. 2. アジド基修飾メソ多孔性シリカを用いた固定化錯体触媒

生体内における炭化水素への酸素添加反応は、主に鉄・銅などの遷移金属を活性中心とする酸素添加酵素により触媒されている。酵素の特異な反応特性は、アミノ酸やポリフィリンなどの補欠分子族によって精密に立体および電子の特性が制御された金属配位場(金属錯体)<sup>(16)</sup>と、その周囲を取り巻く三次元空間反応場によりもたらされる。三次元空間反応場は、基質認識能や電子伝達・雰囲気(親水性・疎水性)の制御といった反応促進や触媒安定化に関わる重要な因子である。すなわち配位子により形成される配位圏だけでなく、それを取り囲む周辺環境の構造や性質も考慮する必要があるが、これには規則的な三次元構造を有し、かつ化学修飾による親和性の制御や様々な機能の付与が可能な固体表面の活用が有効であると考えられる。また金属錯体触媒は溶液内での化学平衡や錯体分子間での不均化反応により失活してしまう場合があるが、これを防ぐには、固体表面への錯体分子の固定化が有効であると考えられる。特に液相中では不活性な配位飽和種が生成してしま

うような場合でも、配位子を固体表面に適当な間隔を保って固定できれば、活性な配位不飽和錯体が担体表面で形成され、しかもその間隔を制御することで錯体触媒活性点の構造制御(単核金属種と多核金属種の創り分け)も期待できる(図 6)。さらに固体の特性を活かして、同一担体上に機能の異なる金属錯体を固定化した触媒デバイスの構築も可能になると考えられる。以上の発想の下、本研究では錯体分子触媒の固定化錯体触媒への展開を検討した。

#### 3. 2. 1. 固定化錯体触媒の設計

錯体触媒を担体に固定することで、その触媒活性や機能が大きく変化してしまうことがある。その要因の一部として金属支持配位子部の構造・性質と、担体への固定状態が挙げられ、その解決には、①配位子と担体が安定な共有結合により連結されることや、②触媒活性点となる金属上の配位不飽和座と担体表面が直接相互作用しないこと、といった条件を満たした上で、③配位子間を適切な間隔を保って固定し、孤立した錯体触媒活性点として機能させる必要があると考えた<sup>(17)</sup>。

そこで本研究では有機アジド基修飾メソ多孔性シリカゲル(SBA- $\text{N}_3$ )<sup>(7)</sup>を担体とすることを計画した。アジド基はアルキン類との Huisgen[3+2]環化付加反応(クリック反応)により 1,2,3-トリアゾールに変換できる。よって金属支持配位子中に末端アルキン部位を導入できれば、SBA- $\text{N}_3$  の有機アジド基とのクリック反応によって担体上への共有結合を介した固定化が達成できる。ここで用いた SBA- $\text{N}_3$  は、テトラエトキシシラン( $\text{Si}(\text{OEt})_4$ )に対して任意の量(ケイ素モル比,  $x\%$ ;  $x=0.5, 1.0, 2.0, 4.0$ )の 3-アジドプロピルトリエトキシシラン( $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{OEt})_3$ )を添加したシラノールエステル混合物を、鋳型となるポリマーミセルの存在下で加水分解・脱水縮合することにより構築した SBA-15 類縁体である。この one-pot synthesis 法により調製した SBA- $\text{N}_3$ - $x$  は、有機アジド基の修飾量が原料シラノールエステルの仕込み比  $x$  により制御できるだけでなく、有機アジド基の分布がランダムであるという特徴を持つ<sup>(7)</sup>。

この SBA- $\text{N}_3$ - $x$  に固定する配位子には、末端アルキン構造への誘導が容易なビス(ピリジルメチル)アミン構造を基本骨格とするものを用いた。これは、アルカン水酸化触媒として機能するニッケル錯体<sup>(18)</sup>の金属支持配位子トリス(ピリジルメチル)アミン(=TPA)のピリジル基の 1 個をプロパルギル基に置換したものである。また担体固定時にクリック反応により生成するトリアゾリル基は、配位子と担体をつなぐリンカーとしての機能を担うだけ

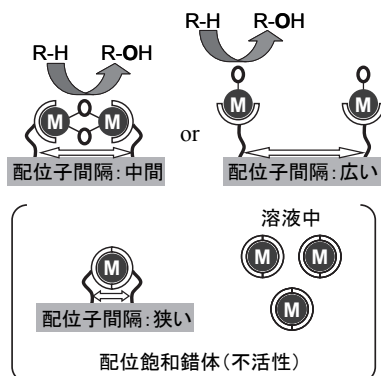


図 6. 配位子固定間隔に応じた錯体構造の制御

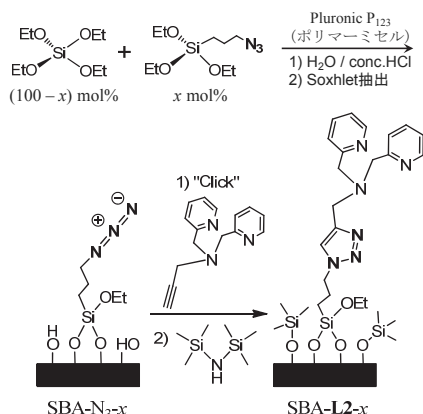


図7. one-pot synthesis 法による SBA-L2-x の調製

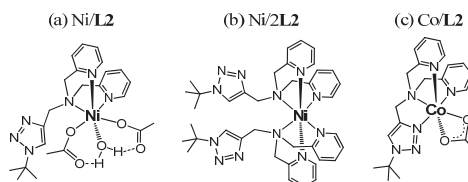
ではなく、状況によっては金属配位基となることも想定している。なお配位子固定後の担体にヘキサメチルジシラザン ( $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ ) を作用させることで、表面に残存している水酸基をトリメチルシリル基で不活性化した SBA-L2-x へと誘導した(図7)。これにニッケル(II)あるいはコバルト(II)酢酸塩を作用させることにより、対応する固定化錯体触媒 M/SBA-L2-x とした<sup>(19)(20)</sup>。

### 3. 2. 2. 担体上の配位子固定密度と触媒特性の相関

調製した M/SBA-L2-x の配位子担持量は、SBA-N<sub>3</sub>-x 調製時のアジド基仕込み比率  $x$  に応じて単調に変化していたが、配位子担持量と金属イオン固定量の比は配位子担持量に応じて異なっていた(表5)。Ni/SBA-L2-x における配位子担持量とニッケルイオン固定量の比は、 $x = 0.5 \sim 2$  ではほぼ  $\text{L2} : \text{Ni} = 1 : 1$  であったのに対して  $x = 4$  のものでは  $\text{L2} : \text{Ni} = 2 : 1$  に近くなった。また Co/SBA-L2-x では  $x = 0.5$  では  $\text{L2} : \text{Co} = 1 : 1$  でニッケルの場合と同様であったが、 $x = 4$  では  $\text{L2} : \text{Co} = 1.4 : 1$  でニッケル触媒と較べて金属の比率が高かった(表5)。ところで SBA-N<sub>3</sub>-x に替えて *tert*-ブチルアジド(*t*BuN<sub>3</sub>)との反応により得た配位子  $\text{L2}^{\text{Bu}}$  を用いて別途金属錯体を合成し、その構造解析を行なうことにより担体上に形成されている錯体種の構造について考察した。ニッケル錯体の場合、条件に応じて  $\text{L2} : \text{Ni} = 1 : 1$  である  $[\text{Ni}(\text{L2}^{\text{Bu}})(\text{OAc})_2(\text{OH}_2)]$  ( $= \text{Ni/L2}^{\text{Bu}}$ ; 図8(a))および  $\text{L2} : \text{Ni} = 2 : 1$  の組成からなる  $[\text{Ni}(\text{L2}^{\text{Bu}})_2](\text{BF}_4)_2$  ( $= \text{Ni/2L2}^{\text{Bu}}$ ; 図8(b))が得られたが、どちらの錯体においてもトリアゾリル基はニッケルに配位していないことが判明した<sup>(19)</sup>。一方コバルト錯体ではトリアゾリル基もコバルトイオンに結合して  $\text{L2}^{\text{Bu}}$  配位子が四座キレートとして機能した  $[\text{Co}(\text{L2}^{\text{Bu}})(\text{OAc})]^+$  ( $= \text{Co/L2}^{\text{Bu}}$ ; 図8(c))が得られた<sup>(20)</sup>。従って金属種により

表5. M/SBA-L2-x における配位子および金属固定量

Catalyst	L2担持量 / $\text{mmol} \cdot \text{g}^{-1}$	M担持量 / $\text{mmol} \cdot \text{g}^{-1}$	L2 : M
Ni/SBA-L2-0.5	0.072	0.08	0.9 : 1
Ni/SBA-L2-1	0.13	0.14	0.9 : 1
Ni/SBA-L2-2	0.25	0.22	1.1 : 1
Ni/SBA-L2-4	0.33	0.19	1.7 : 1
Co/SBA-L2-0.5	0.080	0.080	1.0 : 1
Co/SBA-L2-4	0.32	0.23	1.4 : 1

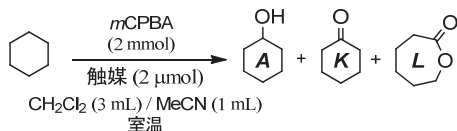
図8.  $\text{L2}^{\text{Bu}}$  を配位子とする錯体の分子構造

$\text{L2}$  の結合様式は異なっており、M/SBA-L2-x においても同様な錯体種が担体表面に形成されているものと推測した。

これらの触媒について、*m*CPBA を酸化剤とするシクロヘキサン酸化活性を比較することで、担体上の配位子固定密度が触媒活性に及ぼす影響を検討したところ、金属種により挙動が異なることが明らかになった(表6)。ニッケルを中心金属とした場合、 $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$  等の単純な金属塩は触媒活性を示さないことが既に報告されており<sup>(21)</sup>、活性の発現には適切な配位子の存在が必須である。本研究で別途合成した錯体  $\text{Ni/L2}^{\text{Bu}}$  を触媒とした液相均一系反応は速やかに進行し、反応開始から1時間後にシクロヘキサノールの生成量が金属あたりの触媒回転数(TON)に換算して約600回に達したところで反応が停止した。これは世界で最初に報告されたアルカン水酸化に活性を示すニッケル錯体触媒(TPA を配位子とするニッケル錯体)<sup>(18)</sup>と同等の反応性である。一方、固定化錯体触媒では反応速度は低下していたが、特筆すべきは配位子担持量に応じて活性が異なっていたことである。Ni/SBA-L2-x の場合、反応生成物におけるアルコール(**A**)とケトン(**K**)およびその酸化体であるラクトン(**L**)の比率は、配位子担持量によらず  $\text{Ni/L2}^{\text{Bu}}$  や TPA 錯体の場合と大きく変化していないことから、反応メカニズムは同一であると考えられる。したがって配位子固定量が少ない場合( $x = 0.5, 1, 2$ )には、 $\text{Ni/L2}^{\text{Bu}}$  と同様な孤立した錯体触媒活性点が構築されているために溶液中と同様な反応性を維持していたものの、配位子固定量が多い



表 6. M/SBA-L2-x の触媒活性



触媒	反応時間 /h	TON		
		A	K	L
none	3	8	5	0
Ni(OAc) <sub>2</sub>	3	18	7	0
Ni/TPA	1	587	69	no data
Ni/L2 <sup>Bu</sup>	1	599	56	25
Ni/2L2 <sup>Bu</sup>	1	647	56	20
Ni/SBA-L2-0.5	3	534	17	34
Ni/SBA-L2-1	3	377	14	22
Ni/SBA-L2-2	3	261	10	11
Ni/SBA-L2-4	3	251	10	10
Co(OAc) <sub>2</sub>	0.5	368	80	7
Co/TPA	3	~600	no data	no data
Co/L2 <sup>Bu</sup>	2	604	98	14
Co/SBA-L2-0.5	3	577	138	6
Co/SBA-L2-4	3	745	80	25

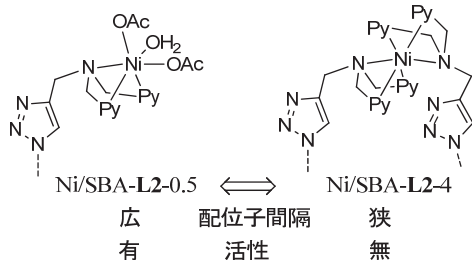


図 9. Ni/SBA-L2-x の推定活性点構造

Ni/SBA-L2-4.0 では、L2 : Ni が 2 : 1 に近いことから、担体表面には不活性な錯体種  $[\text{Ni}(\text{L2})_2]^{2+}$  が多く形成しているものと考えられる (図 9)。ところで L2 : Ni = 2 : 1 である錯体 Ni/2L2<sup>Bu</sup> は液相均一系反応において Ni/L2<sup>Bu</sup> と全く同様な触媒活性を示したことから、溶液中では  $[\text{Ni}(\text{L2}^{\text{Bu}})_2]^{2+}$  における L2<sup>Bu</sup> は置換活性であると考えられる。しかし Ni/SBA-L2-4.0 では L2 が担体に固定されたことで運動性が低下して平衡状態が大きく変化したために、担体表面に形成された  $[\text{Ni}(\text{L2})_2]^{2+}$  は置換不活性であり触媒活性点とはなりえなかったものと推測される<sup>(19)</sup>。

一方、コバルトを中心金属とした場合には、ニッケル触媒とは挙動が異なった。まず大きな違いは単純なコバルト(II)塩が触媒活性を有することである<sup>(21)</sup>。均一系においてはコバルトイオンが配位子 L2<sup>Bu</sup> に保持されることにより、反応速度が顕著に低下するとともにアルコール生成物の選択性が向上した。そして固定化錯体

Co/SBA-L2-x においては、配位子担持量と触媒活性の相関が前述のニッケル触媒のそれとは逆の傾向を示した。興味深いことに、高担持量のもの (x=4) が生成物収量・アルコール選択性ともに Co/L2<sup>Bu</sup> を触媒とする均一系反応よりも高かった。反応途中に触媒をろ過することにより除去した溶液では、溶出したコバルトイオンの作用により触媒反応が進行するものの、生成物に占めるアルコールの割合が減少していたことを考え併せると、担体上に高密度で存在する配位子 L2 がコバルトイオンの流出を抑制し、配位子 L2 に保持された錯体種として長時間活性を維持できた事が活性向上の要因と考えられる<sup>(20)</sup>。

以上に示した担体上の配位子固定密度が触媒活性に及ぼす影響の相違は、一義的には金属種に応じて安定な錯体分子構造および配位平衡が異なるためと解釈できるが、液-固界面 (不均一系) と溶液状態 (均一系) では平衡挙動が異なることも触媒特性の支配因子となっているものと推察される。なお固定化錯体触媒の開発と並行して、ニッケル錯体触媒による有機過酸を酸化剤とする選択的アルカン水酸化反応の機構解明も試みており、ごく最近、触媒反応が錯体反応場において進行していることを示す証拠を得ることや、触媒反応過程で生成する中間体の検出に成功した<sup>(22)(23)</sup>。これらの成果は金属支持配位子の精密分子設計により位置および立体選択的なアルカン水酸化触媒が構築できる可能性を示すものであり、これと本研究の成果と組み合わせることでファインケミカルズの合成プロセスに適用可能な不斉固体酸化触媒の開発が期待できる。

#### 4. 結言

これまでの研究で、メソ多孔性シリカ担体のナノスケール細孔内部の有機官能基による化学修飾法を確立することに成功した。導入する官能基の種類や構造特性に応じて、予め調製した多孔性シリカとかさ高い官能基を有するシランカップリング剤の縮合による post synthesis 法、あるいはシリカ調製時に所望の官能基を有するシランカップリング剤を所定の割合で導入する one-pot synthesis 法により担体への官能基導入密度を制御した。導入した官能基末端を反応開始点とすることで、細孔内壁をポリペプチドで修飾した“不斉ナノ空間”を構築したところ、長鎖ポリペプチドの 3 次元構造に起因する基質認識が発現して、立体選択的な酸化反応が進行することが明らかになったが、担体上でのポリペプチド鎖長の制御法を確立するには至っていない。また不斉触媒として機能するジペプチド修飾シリカの開発に成功したが、均一系有機分子触媒と同等の活性を得るには、多くの検討課題が

存在することも明らかになった。一方固定化錯体触媒については、担体への官能基導入密度に応じて、官能基末端に連結した金属錯体触媒の構造および触媒特性が変化することが明らかになり、適切な設計を行えば溶液中での触媒活性を損なうことなく、固体触媒へと展開することが可能であることが実証できた。これらの知見は様々な有機―無機ハイブリッド材料や種々のボトムアップ型ナノ構造機能材料を設計・構築する上で有益な知見となろう。

今後は本稿で紹介した、精密有機合成の環境調和型プロセスの構築に貢献しえる触媒の更なる高性能化を推し進めるとともに、これまでに得た“ナノ構造触媒”の設計・構築に関わる知見をもとに、エネルギーや環境問題の解決に貢献しえる触媒の開発も行なっていく計画である。

#### 参考文献

- (1) (a) T. Miyao, K. Minoshima, Y. Kurokawa, K. Shinohara, W. Shen, S. Naito, *Catal. Today*, **132**, 132 (2008); (b) W. Shen, K. Komatsubara, T. Hagiwara, A. Yoshida, S. Naito, *Chem. Commun.*, 6490 (2009); (c) W. Shen, K. Komatsubara, T. Saito, A. Yoshida, S. Naito, *Catal. Today*, **171**, 150 (2011); (d) W. Shen, Y. Nitta, A. Yoshida, S. Naito, *J. Catal.*, **280**, 161 (2011).
- (2) (a) S. Hikichi, H. Okuda, Y. Ohzu, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48** (2009) 188; (b) S. Hikichi, C. Kobayashi, M. Yoshizawa, M. Akita, *Chem. Asian J.*, **5** (2010) 2086; (c) J. Nakazawa, H. Ogiwara, Y. Kashiwazaki, A. Ishii, N. Imamura, Y. Samejima, S. Hikichi, *Inorg. Chem.*, **50** (2011) 9933.
- (3) (a) D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G.H. Fredrickson, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, *Science*, **279** (1998) 548; (b) D. Margolese, J.A. Melero, S.C. Christiansen, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, *Chem. Mater.*, **12** (2000) 2448.
- (4) T. Akashi, J. Nakazawa, S. Hikichi, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **371** (2013) 42.
- (5) J. C. Hicks, R. Dabestani, A. C. Buchanan III, C. W. Jones, *Chem. Mater.*, **18** (2006) 5022.
- (6) S. Hikichi, M. Kaneko, Y. Miyoshi, N. Mizuno, K. Fujita, M. Akita, *Top. Catal.*, **52** (2009) 845.
- (7) (a) J. Nakazawa, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.*, **130** (2008) 14360; J. Nakazawa, B. J. Smith, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.*, **134** (2012) 2750.
- (8) J. M. Thomas, R. Raja, *Acc. Chem. Res.*, **41** (2008), 708.
- (9) S. Juliá, J. Guixé, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annunziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1982) 1317.
- (10) D. R. Kelly, E. Caroff, R. W. Flood, W. Heal, S. M. Roberts, *Chem. Comm.*, (2004) 2016.
- (11) J. D. Lunn, D. F. Shantz, *Chem. Mater.*, **21** (2009) 3638.
- (12) 佐藤 隆介, 吉田 曉弘, 内藤 周式, “種々のポリペプチド修飾メソポーラスシリカの合成と不斉触媒反応への応用”, 第 108 触媒討論会, IG22 (2011 年 9 月).
- (13) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122** (2000) 2395.
- (14) P. Krattiger, R. Kovasy, J. D. Revell, S. Ivan, H. Wennemers, *Org. Lett.*, **7** (2005) 1101.
- (15) 佐藤 隆介, 吉田 曉弘, 内藤 周式, “不均一系不斉触媒調製のためのメソポーラスシリカ細孔内へのペプチド導入法の開発”, 第 111 触媒討論会, 2P58 (2013 年 3 月).
- (16) (a) 引地 史郎, *固体物理*, **43** (2008) 733; (b) 引地 史郎, *触媒*, **46** (2004) 262.
- (17) 引地 史郎, 中澤 順, *触媒*, **52** (2010) 243.
- (18) (a) T. Nagataki, Y. Tachi and S. Itoh, *Chem. Commun.*, (2006) 4016; (b) T. Nagataki, K. Ishii, Y. Tachi and S. Itoh, *Dalton Trans.*, (2007) 1120.
- (19) J. Nakazawa, T. Hori, T. D. P. Stack, S. Hikichi, *Chem. Asian J.*, **8** (2013) 1191.
- (20) J. Nakazawa, A. Yata, T. Hori, T. D. P. Stack, Y. Naruta, S. Hikichi, *Chem. Lett.*, **42** (2013) 1197.
- (21) W. Nam, J. Y. Ryu, I. Kim and C. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **43** (2002) 5487.
- (22) S. Hikichi, K. Hanaue, T. Fujimura, H. Okuda, J. Nakazawa, Y. Ohzu, C. Kobayashi, M. Akita, *Dalton Trans.*, **42** (2013) 3346.
- (23) J. Nakazawa, S. Terada, M. Yamada, S. Hikichi, *J. Am. Chem. Soc.*, **135** (2013) 6010.