

## 講演1:同志社大学

大学院 理工学研究科 教授・博士[工学] 人見 穰 氏

「C-H酸化酵素の働きを理解した触媒設計～今、どこまで設計できるのか～」

同志社大学の人見です。どうぞよろしくお願いいたします。

日本の戦略として、なぜメタンからメタノールにしなければならないのか、またそれがどれほど難しいことなのかを、できるだけ最先端のデータ、世界の研究を紹介しながら、まずお話ししたいと思います。

我々がメタンをメタノールに変換することは難しいのですが、自然界ではそれを容易に行うタンパク質が存在します。その酵素が、どのような戦略でメタンをメタノールに変換しているのかもお話ししたいと思います。

さらに、この Fe(dpaq)錯体は、私が作った錯体なのですが、この錯体は、どのようなことができるのか、どのようにして設計してきたのかを最後にお話ししたいと思います。

まず、メタン戦略という言葉は、「メタン・CO<sub>2</sub>、水素戦略」という本の中にでてきます。ICラボの室井先生がお書きになっておられます。この中にメタンCO<sub>2</sub>、水素戦略という言葉が出てきます。ここからわかるように、「メタン戦略」というのは、CO<sub>2</sub>の削減、水素の生成とも深くかかわっています。

もう一つは、エネルギー資源学会に掲載されている三井化学の藤田特別研究室長らの書かれた「非ナフサ原料から化成品製造技術」というタイトルの論文をご紹介します。

繊維、接着剤、樹脂などの化成品のほとんどが石油由来です。石油からナフサを得、エチレン、プロピレン、ブテン、ブタジエン、BTXなどを作って、化成品の原料としています。BTX は聞き慣れない方もおられると思いますが、ベンゼン、トルエン、キシレン類のことです。

エチレン、プロピレン、ブテン、ブタジエン、BTXを作ることができると、ほとんどすべての化成品を作ることができます。

しかしながら、この石油というのは、不安定、枯渇の問題もあります。供給が安定化していない、更にCO<sub>2</sub>を排出する量も多いので、石炭あるいは天然ガスに転換していくことが考えられています。さらに技術発展により、アメリカやオーストラリアでシェールガスを取ることができるようになり、使える天然ガスの量が増えています。

日本においては、メタンハイドレートからメタンを安定に入手できる可能性もあります。このように石油だけではなく、天然ガスからも化成品を作っていきたいという考えがあります。

天然ガスの成分のほとんどがメタン、エタン、プロパンなのです。エタンやプロパンを重要な中間体であるエチレンやプロピレンに変換する技術は既にあります。しかしながら、メタンは大部分を燃料として燃やされています。また、一部のメタンは水と反応させて合成ガス、シンガスと呼ばれる、COと水素との混合ガスに変換し、それからメタノールを作っています。

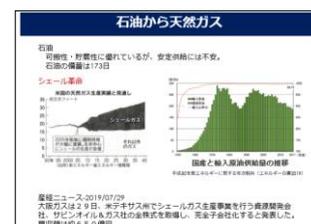
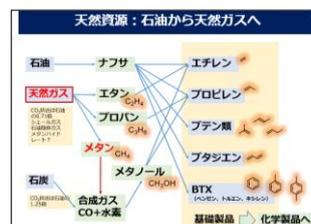
メタノールからエチレンやプロピレンを作ることができるので、ナフサでなく、天然ガスにスイッチすることができますと考えられます。ただ現状として、シンガスの合成プロセスには高いエネルギーが必要とされます。そのため、プロセスをショートカットする戦略が考えられています。

石油は貯蔵性に優れていますが、安定供給に問題があります。さらに、日本の石油備蓄量は200日以下しかありません。これはエネルギー白書からとってきていますが、2017年に向かい、どんどん輸入原油の量が下がってきています。こちらにはアメリカの天然ガス生産実績を年代順に記載してあります。2005年あた



### 本日の内容

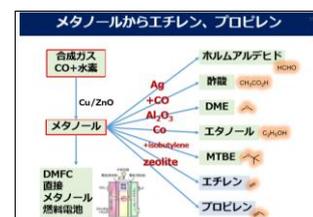
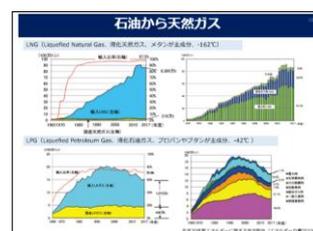
- 1.メタン戦略
- 2.メタンからメタノール
- 3.酵素の戦略
4. Fe(dpaq)錯体



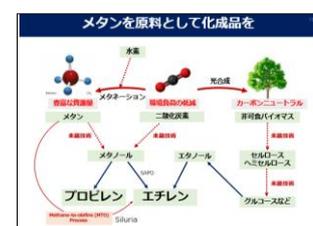
りからシェールガスが取れるようになってきたので、量が増えてきています。これと呼応するように、石油の依存率は低下しています。

この図もエネルギー白書からですが、LNG(液化天然ガス)はメタンが主成分です。LPG(液化石油ガス)は、プロパン、ブタンが主成分です。輸入量は増えていますが、その内訳を見ると電力用とか都市ガス用で、ほとんど、これを石油のように炭素源として使うことがされていません。

メタノールから様々なものを作ることができます。例えば、ホルムアルデヒド、酢酸、DME(ジメチルエーテル)、エタノール、MTBE、エチレン、プロピレンが合成できます。更には直接、燃料電池に使用することもできます。このように、メタノールは重要であることがわかります。メタノールから合成される化合物の中でも、エチレン、プロピレンは特別な化合物です。エチレンとプロピレンからは、エポキシ樹脂、ビニルポリマーが合成できます。ベンゼンを合成すれば、さらにPETなども作ることができます。



これがまとめた図です。メタンをメタノールに変換する。メタノールからプロピレンやエチレンというルートは確立されています。二酸化炭素を還元してメタノールにするのも、すごく重要な技術です。もう一つの方法としては、メタンから直接エチレンを作る方法も考えられます。これは既にアメリカの会社がパイロットプラントを建てて、動かしています。メタンを酸化的にカップリングしてエタンを作る、エタンから水素を抜いて、エチレンを作るというプロセスです。



メタンはシェールガスのおかげで豊富と考えられるのですが、やがてなくなります。そうするとメタンの次に代わるものは、CO2となります。

CO2をメタネーションという技術でメタンにすることができれば、シェールガス、石油や石炭に頼らない循環社会がやってくると考えられます。そのため、盛んに研究されています。メタネーションのためには、水素が必要になります。今は水素をメタンから作っています。メタネーションのためには、新たな水素源が必要になります。水から光を使って水素を作る技術が、盛んに研究されています。これも、日本の大きなプロジェクトです。

もうひとつ、バイオ分野の研究者によって、木材からエタノール、更にエチレンに変換する技術を精力的に研究されています。(スライド13)

文科省が戦略目標として「多様な天然炭素資源を活用する革新的触媒の創製」というのが謳われています。その一番目に、メタンを化成品原料やエネルギーに変換するC1化学を実現する触媒の創製というのがあります。

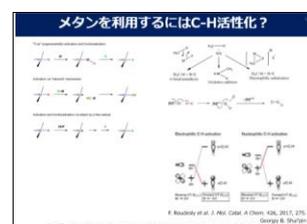
研究者たちを募って2つのプロジェクト「CREST」と「さきがけ」が走っています。「CREST」の方では、神奈川大学の上田教授がリーダーとなっております。「さきがけ」の方では京都大学の北川宏教授が領域長として、様々な分野、錯体化学や触媒化学、計算科学、バイオ関連の人たち、いろんな領域の人たちをバーチャルなラボメンバーとして、触媒の創製に取り組んでいます。その中の一人が私です。(スライド14)



どのようにしてC-Hを酸化するのか。細かく書くといくつもありません。

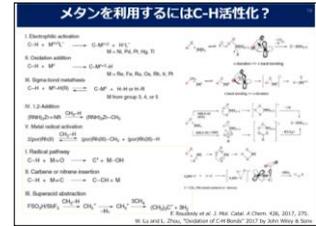
金属を使うと、CとHを切ることができます。これは日本のお家芸の有機金属化学ですが、日本ではあまりこの方法は研究されていません。

酸素とM(=金属)、金属オキソ種を使って、C-Hから、Hだけを取ってこることもできます。アルカンからHを取ると、炭素ラジカルが生じるのですが、この炭素ラジカルにOHがくっつくと、アルコールになります。これは、天然酵素が行う反応であり、多くの研究者がこのアプローチでメタンを酸化しようとしています。(スライド15)



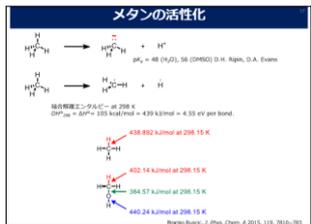
今回のお話は、金属オキソ種を使ってC-Hを活性化することに集中します。うまくいくと、メタンからメタノールができるはずですが、かなり難しいです。

なぜ難しいのかということなのですが、メタンは、対称的な、すごくきれいな形をしています。こうした綺麗な分子は、それだけ安定で、活性化させることが難しくなります。まず、メタンからプロトンを取ろうとしますと、ものすごく塩基性にしなければなりません。普通はプロトンが取れるということはありません。このアプローチは、かなり難しいです。



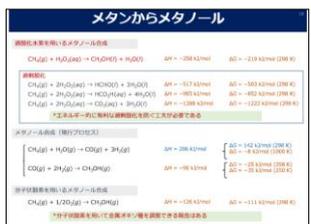
そのために、天然酵素は、メタンから水素原子を引き抜くということをしています。CとHのうち、H原子を引き抜く反応をする。しかしながら、この C-H 結合はものすごく強い、専門的には結合解離エネルギーといいますが、105 kcal/mol、439kJ/mol にもなります。

メタンからメタノールを作りたいのですが、メタノールのC-Hの結合解離エネルギーは402kJ/mol なので、メタンの439kJ/mol よりも酸化されやすいのです。



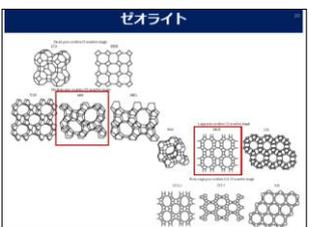
メタンを酸化しようとする、生成したメタノールが更に酸化されてしまうというジレンマに陥ります。これが、2番目のハードルです。(スライド17)

このように、メタンからメタノールを作るのが難しいので、現行プロセスとしては二段階の方法でメタノールを作っています。メタンを、水と反応させる。そうするとCOと水素を作ることができます。これはアップヒルでエネルギーを加える必要があります。多大なエネルギーをかけて、一酸化炭素と水素を作ってから、メタノールに変換しています。メタンから直接メタノールにすることができれば、投入するエネルギーが無くて済みます。



多くの場合、工業触媒ですので、ゼオライトというものが使われます。(スライド20)

ゼオライトは、規則的に穴が開いた無機材料で、人工的に作ることができます。大きさや形状によって様々なタイプがあることが知られています。メタンをメタノールに変換する触媒には、“MFI”と“MOR”が良く使われています。線で描いていますが、(交点部分に)ケイ素や酸素などの原子があります。金属イオンを1個、2個、3個入れたりできます。



3つの反応システムがあります。(スライド21)

酸素を使い、メタンからメタノールを作ることもできています。また、メタンにN2Oを反応させメタノールを生成させることもできます。最後のアプローチは、過酸化水素を使うものです。過酸化水素は漂白剤や消毒薬のオキシドールに使われています。過酸化水素を使い、メタノールと水を作ることもできます。



1990年代に、達成されているのですが、そこからあまり進んでいません。ZSM-5 というゼオライトに銅イオンを入れると、酸素とメタンからメタノールが生成することが報告されています。

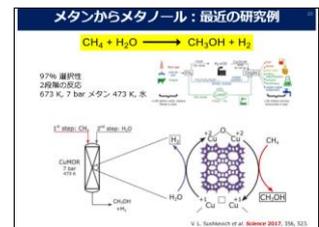
N2Oの場合は、メタノールと窒素ができます。銅を少し入れた鉄を含むZSM-5は、過酸化水素を酸化剤としてメタンをメタノールに変換できます。メタン酸化のメカニズムは酵素が行うものと同じです。

しかし、工業化には至っていません。(スライド22)

Catalyst	CH <sub>4</sub> Conv. %	CH <sub>3</sub> OH Selectivity %	CO	CO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	Relative Per Firm CH <sub>3</sub> OH Yield
Quartz Chaps	0.1	100	-	-	-	-
Cu <sub>2</sub> O	1.5	3	27	68	2	5
Meth	0.3	13	69	18	-	4
Cu <sub>2</sub> O-Meth	3.0	22	59	27	1	66

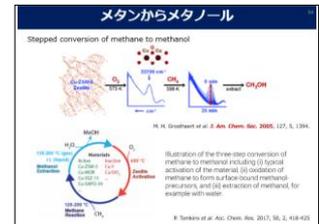
CH<sub>4</sub>/O<sub>2</sub> = 2/3/5, 15 bar, GHSV = 5000 h<sup>-1</sup>, temperature 413 °C

しかしいくつかの進歩はあります。これは2007年のサイエンスに掲載された論文です。ゼオライトのこの位置に、銅イオンが2つあります。この触媒にメタンを入れるとメタノールが出てきます。すべての銅が、銅一価になってしまう段階で反応が止まってしまう。触媒的にメタノールを生成するためには、銅一価を銅二価に戻さないといけません。この論文では、水を酸化剤として使い、銅2価に戻すことができます。ここにも書いてある通り、First step、Second step というように、メタンを入れ、次に水を入れとスイッチしないといけなくて、メタノールを生成するスピードが遅くなります。



これも同じです。(スライド24)

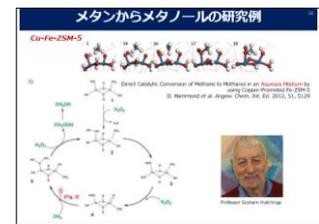
Cu-ZSMに酸素を入れると、先ほど書いたものと同じ、銅一酸素一銅という構造ができます。これにメタンを398ケルビンで入れてやると、この活性種がゆっくりと消え、同時にメタノールが生成します。



この反応は遅いのですが、更に、これをまた元に戻してやる必要があるのです。ここに書いてある通り、酸素を入れて活性種を作って、メタンを入れて、メタノールにして、メタノールを水で追い出す必要があります。

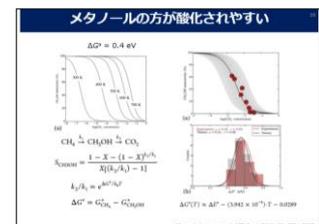
二つのステップが必要ない系も報告されています。(スライド27-28)

水中にメタンを溶かして、過酸化水素を入れてやると、そのままメタノールが出てきます。この場合は50°Cという、割と低い温度で、30気圧のメタンが必要になります。



様々な触媒を使ってメタンがメタノールになるスピード、二酸化炭素になるスピード計算してやると、このラインになります。(スライド35)

これは、コンバージョンです。どれだけメタンが酸化されるのかを表したものです。右側へ行けば行くほど、完全になくなるというものです。メタンがなくなると、メタノールへの選択性が低下します。

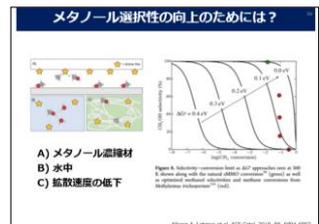


これをどのようにして制御するのが、この論文の中で提案されています。

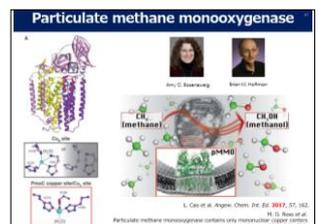
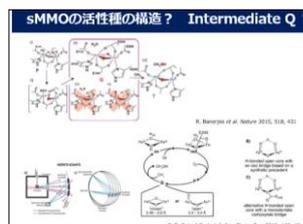
メタノールを吸着するような素材を使って活性点からメタノールをはがしてやるというのが一つです。

もう一つは、水中でメタノールを酸化させる。そうすると、メタノールが水素結合などで、安定化され、酸化されにくくなります。

もう一つは、メタノールの拡散スピードを遅くする方法です。これは酵素の戦略と一致します。(スライド36)

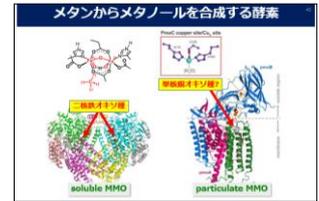


酵素はどのようなことを行っているかを説明したいと思います。sMMOはタンパク質の中に2つの鉄を持っています。これが酸素を活性化し、Qと呼ばれる化学種を作ります。これがメタンと反応すると考えられています。ここで、メタンをトラップして反応させると考えられています。(スライド40)



最近まで、このQという化学種は、2018年の研究によって、実はこの部分が開いてることがわかりました。(スライド41)

近年、銅イオンを有する pMMO の結晶構造が明らかになりました。最初は、二核の銅が酸化サイトであることが得られてきたのですが、2017年に訂正論文が出て、単核だったことがわかりました。さらに、2019年には、最初に酸化サイトと考えられてきたのと違う位置の銅が酸化を担っていることが報告されました。



pMMOは、恐らく単核の銅オキシ種を使っていると考えられます。(スライド42)

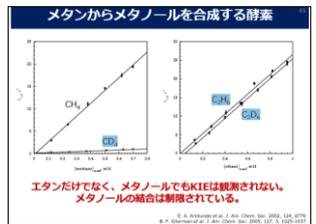
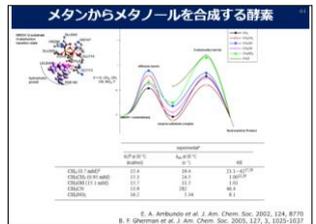
では、メタンの酵素というのは、メタンだけを特異的に酸化するのかというと、そうではありません。いろんな基質、メタン、エタン、プロパン、ずっと大きなアルカンも酸化します。さらに、メタノールを全く酸化しないのかというと、実はメタノールも酸化してしまいます。(スライド43)

では、なぜメタンだけを酸化してメタノールを酸化しないのかというと、この反応機構で説明がされています。これは理論計算と速度論解析をもとに提案されたものです。(スライド44)

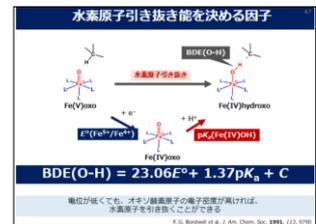
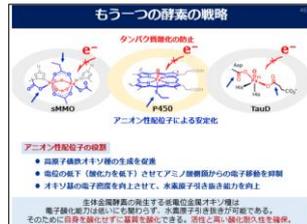
黒い線がメタンです。メタンはタンパク質の中に入りやすくて、酸化されやすい。メタノールは、タンパク質の中に入りにくく、やや酸化されやすい。メタノールが酸化されないのは、入りにくさだけで決まっているということになります。

同位体効果を調べるともっとわかってきます。例えば、重水素化メタンCD<sub>4</sub>はメタンよりも酸化されにくいですが、エタンやメタノールをD化しても、その酸化されやすさは変わりません。酵素の基質ポケットへの入りやすさだけで反応速度が決まっていることが分かります。これがメタンのメタノールへの選択的酸化に対する酵素の戦略です。

Substrate	Products	Specific activity (nmol/min/mg protein)	Reference	Specific activity (nmol/min/mg protein)
Acetone	Chloroethane (1)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (2)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (3)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (4)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (5)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (6)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (7)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (8)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (9)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (10)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (11)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (12)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (13)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (14)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (15)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (16)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (17)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (18)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (19)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (20)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (21)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (22)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (23)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (24)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (25)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (26)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (27)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (28)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (29)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (30)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (31)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (32)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (33)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (34)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (35)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (36)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (37)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (38)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (39)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (40)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (41)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (42)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (43)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (44)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (45)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (46)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (47)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (48)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (49)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)
Acetone	Chloroethane (50)	100	1	88 (0.5, 0.5, 0.5)

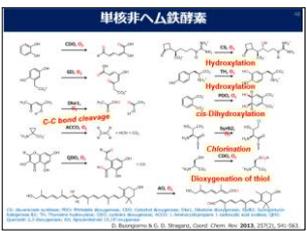


もう一つの酵素の戦略があります。金属オキシ種は酸化剤ですが、なぜ、タンパク質が酸化されないのかが疑問になると思います。酸化反応を行うのに、タンパク質は酸化されない、これはなぜか。実は同じ酸化反応でも蛋白質の電子酸化と基質の水酸化ではメカニズムが異なります。電子を奪う酸化と水素原子を引きぬく酸化になります。水素原子を引き抜く酸化では、電子とプロトン(陽子)を同時に奪います。酵素は電子を奪う能力はあまり高くせず、プロトン(陽子)を取る能力を高くすることによって、蛋白質を酸化せずに水素原子を基質から巧みに引き抜くことを達成しています。これをもし再現することができたら、素晴らしい触媒ができることとなります。(スライド47)

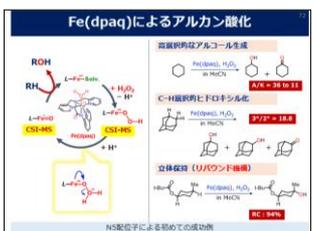


私の研究グループは鉄を含有している酵素に着目しました。(スライド48)

我々は、P450 タンパク質の中にあるアニオン性配位子の働きを真似る錯体を開発しました。この錯体です。これを使いますと、様々な基質を、過酸化水素を使って簡単に選択的に酸化することができます。



メカニズムを調べてみますと酵素と同じようにC-Hを引き抜いて、ラジカルを作り、アルコールを作ってくることがわかります。反応機構も酵素と全く同じです。



例えばアダマンタンを酸化していくと、どんどん水酸基を入れていくことができます。

Substrate	Yield (%)	Time (h)	Temperature (°C)	Yield (%)
CH <sub>4</sub>	2	3	14	17
C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	2	3	14	10
C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	2	3	12	10
C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	3	3	14	27
Fe(PDP)	10	10	35	15
Fe(PDP)	15	6	29	12

3つまで入れることができると、1, 3, 5アダマンタントリオールができるのですが、このアダマンタントリオールは、フォトレジスト材の中間体として重要な化合物になっています。

1、3、5アダマンタントリオールをメインのプロダクトとして与えるのは我々の系だけです。  
なぜなら、我々の錯体は優れた水素原子引き抜き能を持ちながら、タンパク質のように自分は酸化されないトリックを持っているからです。

今回はこういう機会をいただきありがとうございます。メタン酸化に限らず、どのような酸化反応であっても、共同研究のご相談がある場合は、こちらまでご連絡ください。(スライド92)

お問い合わせ先	
共同研究・ご相談の窓口等々	
人見 穂 (ひとみ ゆたか)	
同志社大学 理工学部 機能分子・生命化学科 教授	
JSTさきがけ「革新的触媒の科学と創製」領域 (兼任)	
〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷1-3	
FAX: 0774-65-6801	
E-mail: yhitomi@mail.doshisha.ac.jp	

以上