

多価カルボン酸を水素と反応させ多価アルコールへと変換する触媒 ～ミトコンドリア内クレブス回路を逆転!?バイオマス資源の有効利用へ～

名古屋大学物質科学国際研究センター（センター長：山口 茂弘）の斎藤 進（さいとう すずむ）教授らの研究グループは、長寿命なイリジウム（Ir）錯体触媒^{注1)}を開発し、バイオマス資源^{注2)}から得られる様々な多価カルボン酸^{注3)}を水素ガスと反応させることで工業的に有用な多価アルコール^{注4)}へと変換することに成功しました。

石油に重度に依存しない持続可能な社会を目指す上で、カルボン酸などのバイオマス資源を炭素資源として利用する反応の開発は非常に重要です。なかでも水素ガスと反応させる水素化反応は理想的で、水しか排出しないクリーンな条件において、燃料や医薬品および高分子などの重要な原料となるアルコールに変換できます。

本研究では、その高い安定性からこれまで炭素資源として有効利用できなかった多価カルボン酸、特にほとんどの酸素呼吸生物（動物、植物、バクテリアや菌類など）がもつミトコンドリア内代謝経路「クレブス回路^{注5)}」で生じる、入手容易な全てのカルボン酸代謝物^{注6)}と水素ガスとの反応を、単一の触媒を用いて世界で初めて実現し、対応する多価アルコールへと効率的に変換できました。この手法により、バイオマス資源をクリーンな手法を用いて工業的に有用な化合物へと変換できるため、枯渇資源に基づく物質生産体系の一部を刷新できると期待できます。

本研究成果は、2020年10月23日付米国科学誌『Science Advances』オンライン版に掲載されました。

本研究は主に、2015年度から始まった文部科学省新学術領域研究「高難度物質変換反応の開発を指向した精密制御反応場の創出」および2019年度から始まった日本学術振興会「基盤研究(B)」支援のもとで行われたものです。

【ポイント】

- ミトコンドリアなどのバイオマス資源から得られる多価カルボン酸を水素ガスと反応させ、多価アルコールへと効率的に変換することに成功した。
- 得られる多価アルコールはポリウレタンやポリエステルなどといった高分子（ポリマー）の原料になる非常に有用な基幹物質である。
- 本研究の鍵は、水素と選択的に反応する場を提供する PNNP 配位子とイリジウム (Ir) 金属を有した、頑丈で長寿命な錯体触媒の開発である。
- 今後、バイオマス資源から豊富に得られるカルボン酸を原料としたクリーンな物質生産を実現し、SDGs（持続可能な開発目標）^{注7)}が目指す炭素循環型社会の実現に貢献できる。

【研究背景と内容】

バイオマス資源などの天然から容易に入手できる多種多様なカルボン酸類は、持続可能な社会を構築するにあたり、基幹原料としての幅広い用途が見込まれています。実際、米国エネルギー省が掲げる「Top 30 high value added chemicals from biomass（バイオマスから得られる高付加価値物質トップ 30）」の 20 種類以上はカルボン酸が占めています。特に 21 世紀に入り 1,4-ジカルボン酸^{注8)}のひとつであるコハク酸をバイオマス糖質資源から人工生産する発酵技術が複数企業で世界的に発展し、関連する市場は急速に成長しています（年間成長率：数十%）（図 1 上）。

カルボン酸を炭素資源として効率的に利用する最も理想的な方法の 1 つが水素化反応です。水素化は水素ガス（水素分子 H_2 ）の 2 つの水素原子を無駄なく反応物質に結合させます。カルボン酸の水素化は、水のみを廃棄物として排出し、工業的にも有用な基幹物質であるアルコールへと変換できます。特にコハク酸の水素化によって得られる 1,4-ブタンジオールは spandex（スパンデックス）などポリウレタン類の重要なモノマー^{注9)}でもあります。しかしながら 1,4-ジカルボン酸の水素化は、単純なカルボン酸とは異なり複数の合成中間体^{注10)}を経る複雑な多段階過程であるため、目的の 1,4-ブタンジオールのみを綺麗に合成できないという問題点がありました（図 1 下）。

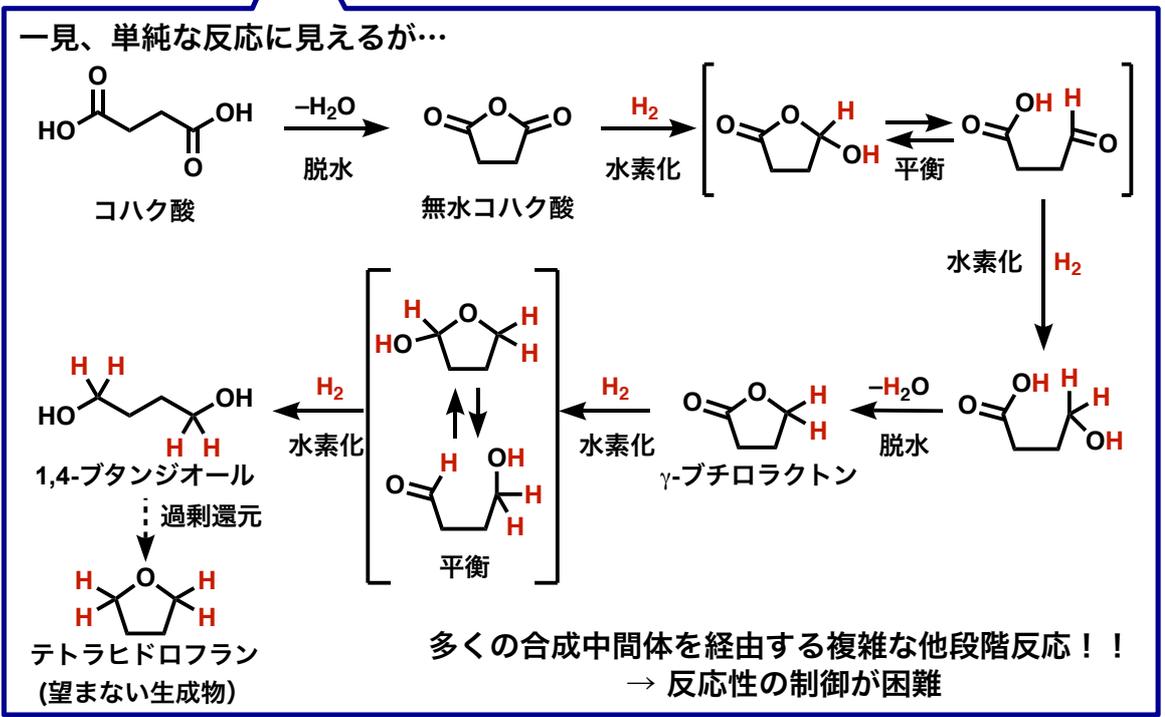
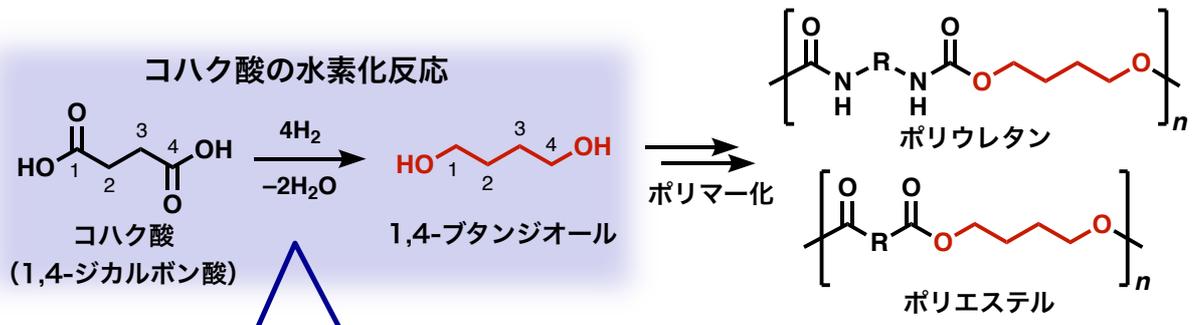


図1. コハク酸の水素化反応の詳細と生成物 1,4-ブタンジオールの応用例

今回、斎藤 教授らの研究グループは多くの種類の 1,4-ジカルボン酸を水素化して 1,4-ブタンジオールに変換できる触媒の開発に取り組みました。触媒として注目したのは、金属と有機分子からなる配位子による複合体（錯体）です。本研究グループでは長年にわたり、リン (P) 原子 2 つと窒素 (N) 原子 2 つからなる PNNP 配位子を開発し、これらをルテニウムやイリジウムなどの金属と組み合わせたさまざまな触媒を開発してきました。今までに、カルボン酸よりもさらに反応性の低い安定アミドの水素化や、光エネルギーを用いた二酸化炭素の還元などを達成しました。今回の研究では、2 つの P 原子にかさ高いシクロヘキシル (Cy)^{注11)} 基、2 つの N 原子にピピリジン^{注12)} 骨格を導入した PNNP 配位子をイリジウム金属と組み合わせて、触媒になる前の構造である IrPCY2 を開発しました。これを用いてコハク酸をはじめとした様々な 1,4-ジカルボン酸を水素と反応させ 1,4-ブタンジオールを得ることに成功しました (図 2)。

IrPCY2 の最も興味深い点は、1,4-ジカルボン酸の水素化反応の経過に応じてその配位子の構造が変化し、IrPCY2 自身も水素ガスと反応することで真に活性なイリジウム触媒が生じることです。具体的には、まず、配位子のピピリジン骨格に含まれる二重結

合の位置が熱によって変わり（異性化）、不安定化（ピピリジン環が壊れる）します。続いて、IrPCY2の単結晶X線構造解析図（図2右上）にも見られるかさ高いシクロヘキシル基に囲まれたポケットに水素分子が選択的に取り込まれます。この取り込まれた水素と、先ほど不安定化したIrPCY2の全ての二重結合が反応することで単結合へと変化し、真に活性な触媒が生まれます。このイリジウム触媒のうち特にH-N-Ir-H部分（図2青色枠内）からコハク酸に二つの水素原子が渡されます。

さらにコハク酸の水素化の時間経過を詳細に調査したところ、本触媒が様々な1,4-ジカルボン酸をどのように1,4-ブタンジオールへと変換できたのかという理由が明らかになりました。コハク酸（カルボン酸）が少しでも残存していると中間体の γ -ブチロラクトン（エステル）の水素化が開始しません。すなわち、コハク酸 \rightarrow 無水コハク酸 \rightarrow γ -ブチロラクトン \rightarrow 1,4-ブタンジオールの順で多段階の反応が進行することが分かり、IrPCY2から誘導された水素化触媒はカルボン酸そのものではなく、無水コハク酸（酸無水物）と γ -ブチロラクトン（エステル）の水素化に寄与するだけであることが分かりました（図2下）。

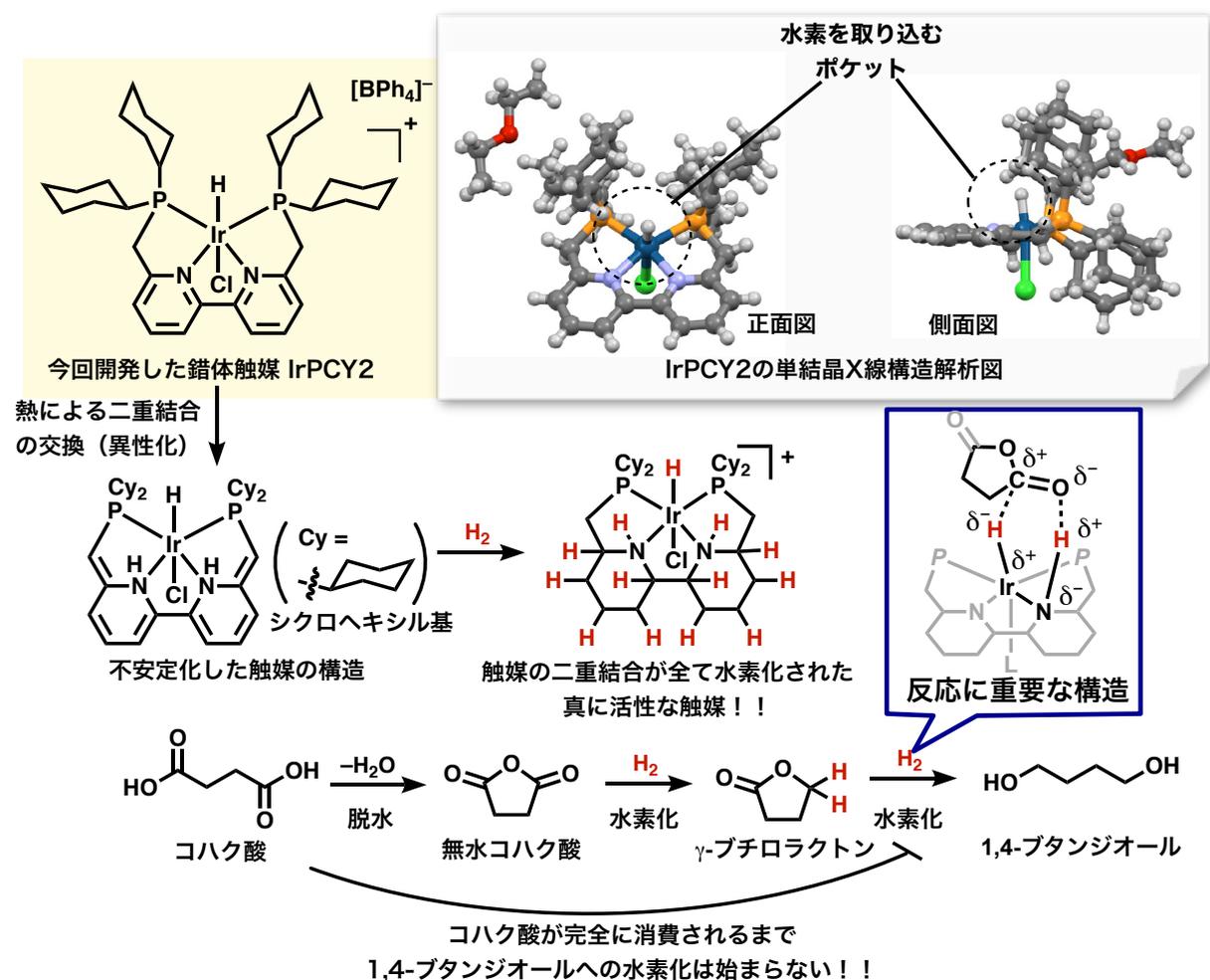


図2. 今回開発した錯体触媒 IrPCY2 の構造とその特徴。

本触媒はバイオ再生可能資源としての利用が期待されるミトコンドリア内のクレブス回路代謝物に関連する多価カルボン酸の変換にも応用できます。クレブス回路では電子（水素原子）が作られエネルギー豊富なNADH、GTPそしてFADH₂^{注13)}と呼ばれる物質を産生し回路外に放出します。この時、コハク酸やオキサロ酢酸などの4炭素ジカルボン酸群や5炭素ジカルボン酸である2-オキソグルタル酸、6炭素トリカルボン酸であるアコニット酸およびクエン酸がエネルギー密度の小さい安定な代謝物として生じます（図3(A) 灰色矢印）。もし、水素や電子をこれら分子群に注入し脱酸素化（脱水）できれば、クレブス回路の進行方向（時計周り）を形式的に逆転させることに相当します。その結果、エネルギー密度が大きい（より質の高い電子をもつ）アルコールなどの還元体へと変換できます（図3(A) 黒色矢印）。例えば前述したコハク酸から1,4-ブタンジオールへの変換は、8つの水素を導入する8電子還元反応とみなせます。

今回私たちは、IrPCY2がクレブス回路やそれに関連する様々なバイオマス資源由来の多価カルボン酸群を満遍なく、水素化脱水・還元し、対応する多価アルコール（1,4-ブタンジオールや1,2-プロパンジオールなど計6種類）へと変換できることを見出しました（図3(A)~(D)）。例えば酒石酸の水素化では実に、4回の脱水過程と6回の水素化過程を経ています。その間に触媒を不活性化することが知られた多種多様な合成中間体を経由するにもかかわらず、IrPCY2はその活性を失わないことが分かりました。

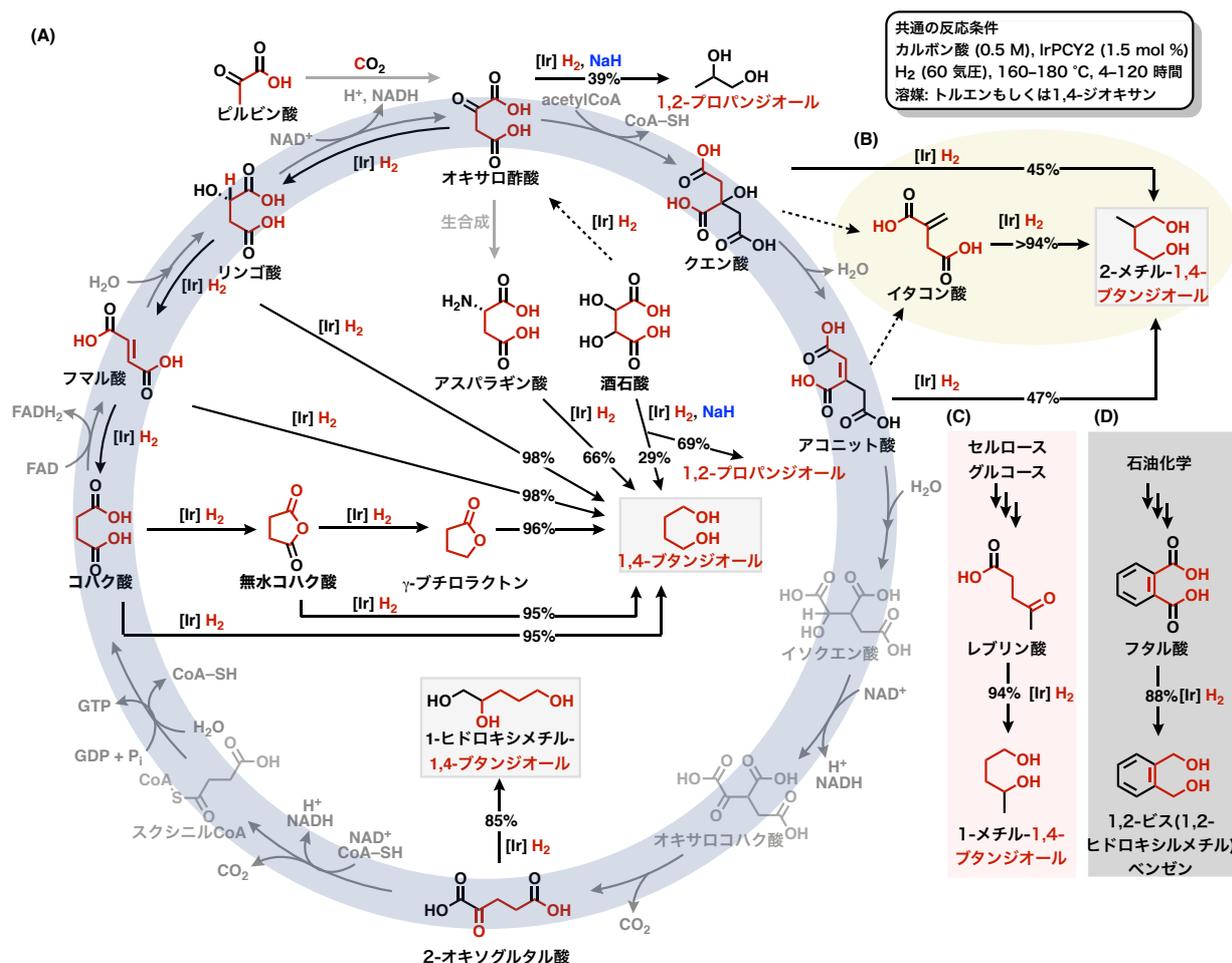


図3. 今回達成した多価カルボン酸から多価アルコールへの変換反応のまとめ。黒色の矢印は今回達成した反応、灰色の矢印は一般的なクレブス回路の反応を表す。矢印内の

数字は生成物の収率を表す。(A) ミトコンドリア内クレブス回路、(B) 細胞質内代謝物であるイタコン酸の変換、(C) グルコースやセルロース^{注14)}から人工的に大量製造できるレブリン酸の変換、(D) 石油化学由来のフタル酸の変換。

【成果の意義】

本研究はミトコンドリアをはじめとしたバイオ再生可能資源から得られるカルボン酸を原料にして、水素化というクリーンな反応で工業的に重要な多価アルコールを合成することに成功しました。そのため、今まで石油などの枯渇資源に依存していた物質生産体系の一部を変え、SDGs が目指す炭素循環型社会の実現に貢献できると期待されます。

【用語説明】

注1) 錯体触媒

有機分子からなる配位子と金属とが結合した化合物を金属錯体と呼ぶ。その中で特に、触媒としての働き、すなわちそれを少量加えることで反応が促進される効果をもつものを錯体触媒と呼ぶ。触媒には溶媒に溶ける均一系触媒と、溶けない不均一系触媒の二種類があるが、錯体触媒は溶ける均一系触媒に分類される。不均一系触媒と違って反応後に触媒を回収再利用することは難しいという実用化には大きな欠点を抱えるが、分子レベルでの精密な触媒構造の設計が可能であり、目的の生成物のみを綺麗に合成することが可能である。均一系触媒でしか成し得ない反応も多いため、工業化へと応用される場合もある。代表的な例として、2001年にノーベル化学賞を受賞した野依 良治 教授は均一系触媒であるルテニウム錯体触媒を開発し、水素化による「分子の右手型と左手型のつくり分け」に成功し、工業化を実現している。

注2) バイオマス資源

生物や植物由来の資源。廃棄物系バイオマス・未利用バイオマス・資源作物（資源としての利用を目的に栽培される植物）に分類できる。化学原料・工業原料・液体燃料としても利用できるが、植物が再生するため石油などの化石燃料と違い枯渇しない。使用後完全燃焼させても植物が光合成によって消費できる二酸化炭素の限界量を超えないため炭素源の持続可能性を保証できる。

注3) 多価カルボン酸

分子式 $RCOOH$ で表される化合物をカルボン酸と総称し、特に $COOH$ の部分をカルボキシル基と呼ぶ。このカルボキシル基を、1つの分子の中に2つ以上もつものを多価カルボン酸と呼ぶ。

注4) 多価アルコール

分子式 ROH で表される化合物をアルコールと総称し、特に OH の部分をヒドロキシル基と呼ぶ。このヒドロキシル基を、1つの分子の中に2つ以上もつものを多価アルコールと呼ぶ。

注 5) クレブス回路

ドイツの生化学者 Hans Adolf Krebs (1953 年ノーベル生理学・医学賞受賞者) は、細胞の好氣的代謝経路 (酸素を消費して二酸化炭素と水を作る) の解明に向けて、ピルビン酸の酸化過程を研究し、1937 年に Krebs (クレブス) 回路 (もしくはトリカルボン酸回路やクエン酸回路とも呼ばれる) を発見した。クレブス回路はミトコンドリアマトリックスで起こり、様々な酵素や補酵素による水和・酸化過程を経て、解糖系の最終生成物であるアセチル CoA (アセチル補酵素 A) のアセチル基炭素を完全に酸化し二酸化炭素にする。その途中でアセチル基は炭素を 4 つ含んだオキサロ酢酸に転移して、合計で炭素を 6 つもつクエン酸をつくる。これを足掛かりとして回路が開始するため、このような回路の名前となった。

注 6) 代謝物

生体が外界から摂取した無機物や有機物 (例えば食べ物など) を原料として生命活動に必要なエネルギーや物質を生み出す一連の化学反応のことを代謝と呼ぶ。この代謝の過程で生み出される中間体や最終生成物のことを代謝物 (もしくは代謝物質) と呼ぶ。身近な例としてお酒の体内代謝について説明する。お酒 (エタノール) を摂取すると肝臓に含まれるアルコール脱水素酵素により分解され、アセトアルデヒドとなる。続いてアルデヒド脱水素酵素によりさらに分解されて酢酸になる。酢酸は血液によって全身を巡りさらに分解されて最終的には二酸化炭素と水になる。この一連の流れが代謝であり、途中で生産される物質を代謝物と呼ぶ。

注 7) SDGs (持続可能な開発目標)

2015 年 9 月の国連サミットで採択された 2030 年までの国際目標。持続可能で多様性と包摂性のある社会を目指した 17 のゴールから成る。一部の論文誌では投稿する研究が SDGs のどのゴールと関連するかの報告を求めるなど、学术界にも SDGs への貢献が求められている。

注 8) 1, 4-ジカルボン酸

1 番の炭素原子と 4 番の炭素原子に 2 つの COOH 基 (カルボキシル基) をもつ分子のこと。具体的な構造は図 1 のコハク酸を参照。ここで 1 番の炭素原子とは、最も末端に位置する炭素原子を指す。そしてこの 1 番の炭素原子に結合している炭素原子を 2 番、2 番の炭素原子に結合している炭素原子を 3 番…というように、炭素原子に番号を 1 から振ったとき、1 番目と 4 番目の炭素にそれぞれ COOH 基をもつものを 1, 4-ジカルボン酸と呼ぶ。

注 9) モノマー

高分子 (ポリマー) を合成する際に用いる最小の構成単位をもつ化合物のこと。単量体とも呼ばれる。

注 10) 合成中間体

求める化学反応（例えばコハク酸から 1,4-ブタンジオールへの反応、もしくは IrPCY2 から触媒が形成される反応）には通常、異なる連続的な反応素過程（基本的な反応）が含まれる。それら個々の基本的な反応が起こるごとに形成される比較的安定な中間の化合物を合成中間体と呼ぶ。

注 11) シクロヘキシル

分子式 C_6H_{11} で表される炭素の鎖の一種。炭素(C)と水素(H)からなる原子団で、すべての結合が C-C 単結合と C-H 単結合からなる。具体的な構造は図 2 を参照。

注 12) ビピリジン

芳香族化合物であるピリジン(分子式 C_5H_4N) 2 分子が、その窒素原子のすぐ隣の炭素原子同士で互いに結合したもの。分子式 $2, 2' - (C_5H_4N)_2$ で表される。具体的な構造は図 2 を参照。

注 13) NADH、GTP、FADH₂

それぞれ、NADH はニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、GTP はグアノシン 3 リン酸、FADH₂ は還元型フラビンアデニンジヌクレオチドの略称である。これらは電子および水素の運搬体として他の反応系（膜内の電子伝達系）に渡され、消費される。

注 14) グルコース・セルロース

グルコースは分子式 $C_6H_{12}O_6$ で表される単糖であり、一般的にはブドウ糖とも呼ばれる。太陽光・水・二酸化炭素を用いた植物の光合成によって生み出される。一方で、セルロースはグルコースが直鎖状に結合（グリコシド結合）した高分子の多糖類である。植物の細胞壁の主成分であり、繊維や紙の原料として最もよく用いられる。

【論文情報】

雑誌名 : Science Advances

論文タイトル : Reaction of H₂ with mitochondria-relevant metabolites using a multifunctional molecular catalyst

(多機能性分子触媒を用いたミトコンドリア内関連代謝物と水素との反応)

著者 : 吉岡 頌太 (本学院生)、仁村 聡太 (当時 本学院生)、鳴戸 真之 (博士、当時本学院生)、斎藤 進* (*責任著者、本学教授)

DOI : 10.1126/sciadv.abc0274