

藤森科学技術振興財団
研究実施概要報告書

(西暦) 2023 年 5 月 24 日

公益財団法人藤森科学技術振興財団
理事長 藤森 明彦 殿

藤森科学技術振興財団の助成金による研究が終了しましたので、下記のとおり報告をいたします。

所属機関 東京大学

職 名 准教授

氏 名 田代 省平



【提出書類】

(1) 研究実施概要報告書 (本紙)

添付書類 (A4 版 3 枚以内) : 研究状況を示す写真等の資料

(2) 収支報告書

添付書類 : 助成金を充当した経費の領収書

領収書を添付しない場合 : 支払一覧表と支払部門担当者確認署名

(1) テーマ

※スペースが足りない場合は、枠を追加いただいて構いません。

超分子結晶触媒によるフラン誘導体の精密分子認識と立体選択的変換反応の開発

(2) 本研究の期間

(西暦) 2022年4月 ～ 2023年3月

(3) 本研究の目的

地球温暖化もしくは化石資源枯渇という人類の持続可能性に関わる喫緊の課題において、化石資源からエネルギーや化学物質を精錬する「オイルリファイナリー」の代替もしくは補助となり得る新しい物質精錬技術の開発が必要不可欠である。その有望な候補の一つとして、バイオマス由来の糖類から容易に変換可能な5-ヒドロキシメチルフルフラール (HMF) やフルフラールなどのフラン誘導体を鍵中間体とした分子変換技術である「バイオリファイナリー」が昨今注目を集めている。先行研究において、様々なフラン誘導体の変換反応が報告されているが、これらは基本的に既存の均一系・不均一系触媒を転用した分子変換反応が専らである。一方で、超分子化学に基づく分子設計を駆使してフラン誘導体を精密に分子認識することにより、酵素を範とするような高立体選択的な触媒的変換反応を設計することは非常に挑戦的な課題である。

先に我々は、らせん環状三核 Pd^{II} 錯体が水素結合で自己集合することにより、1.4 × 1.9 nm² の一次元細孔を有する環状錯体集積型多孔性結晶 Metal-macrocycle framework (MMF) が合成できることを報告した (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2461)。MMF の細孔表面には、らせん環状錯体由来する十種類のキラル認識サイトが鏡像異性体対として備わっており、天然有機化合物のジアステレオ選択的認識や (*Faraday Discuss.* **2021**, *225*, 197; *Small* **2021**, *17*, 2005803)、三種機能性化合物の位置選択的同時配列 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8310) など、既存の多孔性結晶を凌駕する極めて高度な精密分子配列が実現された。また、MMF の細孔表面にはらせん環状錯体由来する PdCl₂ 部位が配列しており、MMF を光活性化することにより塩化物イオンの一部が解離して生成した活性 Pd サイトがオレフィン移動反応などを触媒できるとともに (*J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16610; *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 202)、MMF 細孔内に強酸を担持することにより、細孔内でサイズ特異的および基質特異的な酸触媒反応が実現されている (*Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7657; *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4071)。

本研究では、優れた分子認識能と触媒変換能を兼ね備えた多孔性超分子結晶 Metal-macrocycle framework (MMF) の一次元ナノ細孔内を反応場として、バイオマスから誘導可能なフラン系化合物を立体選択的に分子変換することにより、ファインケミカルや高分子材料、医薬品などの原料となり得る光学活性化合物を高効率かつ高選択的に合成する手法を開発し、超分子化学に基づいたバイオリファイナリー技術の発展に資することを目的とする。本研究の第一目標として、多孔性結晶 MMF の細孔内に様々なフラン誘導体を包接したのちに単結晶 X 線回折測定を行うことにより、細孔内でのフラン誘導体の分子吸着構造を高精度で明らかにする。第二目標として、得られた構造的知見に基づいて MMF 細孔内でのフラン誘導体の立体選択的分子変換反応を設計する。将来的には、フラン誘導体のプロキラル面選択的な吸着構造に基づく立体選択的付加反応の開発や、MMF 細孔壁面に配列した活性パラジウムサイトの協同効果に基づく種々の分子変換反応を開発することも視野に入れて研究を進める。

(4) 本研究の概要

バイオマス由来のグルコースやフルクトースの脱水反応によって得られる 5-ヒドロキシメチルフルフラール (HMF) などのフラン誘導体は、酸化反応や還元反応、酸塩基触媒による縮合反応、Diels-Alder 型付加反応など、多様な変換反応によって高分子材料やファインケミカル、化学燃料などに誘導化できる (The path forward for biofuels and biomaterials, *Science* **2006**, *311*, 484)。古くは均一系触媒や高分子触媒などが用いられていたが、最近ではゼオライトや金属有機構造体 (MOF) などの多孔性結晶材料がフラン誘導体変換反応の新たな触媒として活用され始めている (Metal organic frameworks for biomass conversion, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 3638)。例えば 2021 年には、Bi を含む MOF を触媒として活用することにより、バイオマス由来のジメチルフランとアクリル酸から高効率にパラキシレンを合成する手法が報告されている

(Diels-Alder conversion of acrylic acid and 2,5-dimethylfuran to para-xylene over heterogeneous Bi-BTC metal-organic framework catalysts under mild conditions, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 624)。また、金属酸化物表面を反応場とした HMF の触媒変換反応の開発と制御についても、最近のトピックとして注目を集めている (Selective hydrogenation of 5-(hydroxymethyl)furfural to 5-methylfurfural over single atomic metals anchored on Nb₂O₅, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 584)。これらの先行研究においては、多孔性結晶や金属酸化物はあくまで触媒不均一化のための媒体として用いられることがほとんどであり、多孔性結晶や固体表面へのフラン誘導体の分子吸着構造に基づいて、その変換反応を精緻に制御した例は知る限り報告されていない。特に多孔性結晶が有するナノメートルサイズの細孔は、サイズの・化学環境的に酵素の活性中心と近い要素を備えているが、酵素反応を範とする緻密さに基づいて、フラン誘導体変換反応の選択性を高度に制御できる多孔性結晶触媒の開発は未踏領域である。

本研究では、MMF の細孔が有する優れた分子認識能、触媒変換能を相乗的に活用することにより、フラン誘導体の立体選択的かつ構造特異的な変換反応を開発するという挑戦的な研究課題に取り組んだ。第一に、変換反応設計の指針を得ることを目的として、各種フラン誘導体が MMF 細孔内に効果的に吸着されるか、また細孔内でこれらの位置や配向が制御できるか検討を行った。5-ヒドロキシメチルフルフラール (HMF)、フルフラール、フルフリルアルコール、アセチルフランなどの代表的なフラン誘導体をそれぞれ MMF 細孔内に導入し、単結晶 X 線回折測定によってこれらの吸着構造を評価したところ、次項目に示す詳細の通り、これらのフラン誘導体の位置と配向が制御された状態で MMF 細孔表面の分子認識ポケットに吸着されていることが明らかとなった。また、これらの分子認識時に働くフラン誘導体と MMF 細孔表面間の分子間相互作用を精緻に解析したところ、フラン誘導体が有するホルミル基や水酸基などの極性側鎖のみならず、フラン環自体も複数の相互作用を形成することにより、これらのゲスト分子が多点分子認識されていることが明らかとなった。このような相互作用様式は酵素ポケットにおける基質包接構造を想起させるものであり、既存の多孔性結晶などでは実現することが難しい分子認識構造であると見做せるため、上述した研究概念に沿った選択的・特異的な変換反応の実現が期待される。実際に、これらのフラン誘導体といくつかのジエノフィルとの Diels-Alder 型付加反応について検討を進めたところ、あるフラン誘導体については MMF 共存下において反応速度が有意に減少した一方で、生成物の選択性が向上している実験結果が得られた。再現性や定量性など今後検討すべき課題は多く残されているが、得られた予備的知見は MMF によるフラン誘導体の変換反応制御の可能性を示しており、上述した研究目的の概念実証の一端となることが期待される。今後は、得られた知見の検証を進めるとともに、上述の分子認識構造に関する知見に基づいてさまざまな反応開発を進めることにより、他の触媒では実現することが難しい高選択的・特異的なフラン誘導体の触媒変換反応を実現することを目指す。

(5) 本研究の内容及び成果

バイオリファイナリーにおける鍵中間体となるフラン誘導体の高効率・高選択的触媒変換反応を開発するため、本研究ではまず始めに基質となる種々のフラン誘導体を環状錯体集積型多孔性結晶 **Metal-macrocycle framework (MMF)** の細孔内に導入し、吸着構造を実験的に明らかにすることで、触媒反応設計の指針を得ることを目指した。具体的には、多孔性結晶 **MMF** をフラン誘導体の各種溶液に浸漬することにより、細孔内にフラン誘導体を導入した。細孔内への導入量は、導入後の結晶を **DMSO** などの有機溶媒に溶解させて **NMR** 測定を行うことにより確認した。また、導入されたフラン誘導体の吸着構造については、浸漬後の **MMF** 結晶を **-180** 度で急冷したのち、単結晶 X 線回折測定を行うことにより解析を行なった。例えば代表的なフラン誘導体である **5-ヒドロキシメチルフルフラール (HMF)** の水溶液に **MMF** を浸漬して上記の測定を行ったところ、**HMF** が **MMF** 細孔下隅部にある分子認識ポケット内に位置選択的に吸着されていることが明らかとなった (図 1)。ポケット内において二種類の **HMF** 認識構造がディスオーダーして観測され、その一方については結晶学的占有率が **72%** と十分高く、またこの **HMF** 分子の電子密度マップは明瞭な分子構造を描いたことから、**HMF** は認識ポケット内で明確に分子認識されていることが明らかとなった。この認識構造を精査したところ、**HMF** のホルミル基は **MMF** 細孔表面のアミノ基と水素結合を形成していることが分かり、この水素結合の存在はバルク結晶における赤外吸収スペクトル測定からも示唆された。また、この水素結合以外にもフラン環の水素や酸素、炭素原子が **CH- π** 、**CH-O**、 **π - π** 相互作用などを形成していたことから、極性側鎖の水素結合だけでなく、これらフラン環が形成する弱い相互作用が多点的に働くことにより、明瞭な分子認識が生じていることが示唆された。加えて、**HMF** 以外のフラン誘導体としてフルフラールやフルフリルアルコール、アセチルフランなどのアセトニトリル溶液に **MMF** 結晶を浸漬して同様の実験を行ったところ、各分子構造に応じて異なった吸着構造が観測されたことから、**MMF** 結晶はフラン誘導体吸着のための優れた結晶性ホストとして機能することが明らかとなった。

次に上記の知見をもとに、**MMF** 細孔内でのフラン誘導体の変換反応についての検討を行った。例えばフラン環はさまざまなジエノフィルと **Diels-Alder** 型付加反応を起こすことが知られており、本研究でもこれらの反応性について調査した。**MMF** 結晶存在下および非存在下における反応性の違いについて検討したところ、いくつかのフラン誘導体においてはほとんど差が見られなかったが、あるフラン誘導体においては **MMF** 結晶が存在することにより、反応性に違いが生じた。本結果についてはさまざまな角度から検証を行う必要があるが、**MMF** によって反応速度が低下するとともに生成物選択性が向上した可能性が示されたことから、**MMF** 細孔内における吸着構造に基づいて反応性が制御されたと考えられ、さらなる検討を進める予定である。

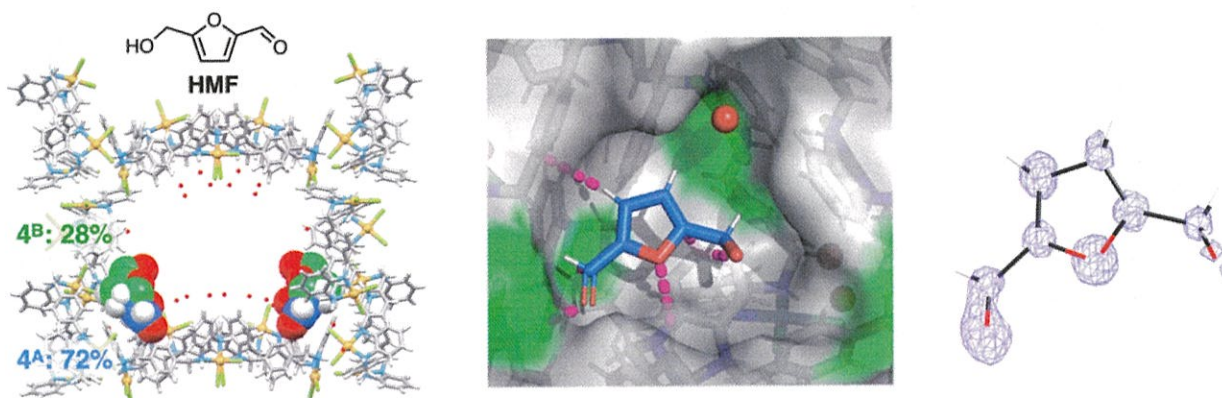


図 1. HMF を吸着した多孔性結晶 **MMF** の結晶構造と、吸着した **HMF** の電子密度マップ

(6) 本研究の考察

前項目で示した研究成果から、環状錯体集積型多孔性結晶 **Metal-macrocycle framework (MMF)** がフラン誘導体の吸着における優れた結晶性ホスト化合物として機能することが明らかとなった。これらの結果は、既存の多孔性結晶であるゼオライトや **MOF** と比べても有意な分子認識が生じていることを示しており、それは **MMF** 細孔表面が有する特異な化学構造に由来すると考えられる。例えば、細孔表面には **MMF** を構成する環状らせん三核パラジウム錯体の塩化物やアミノ基、芳香環などの多様な官能基が存在していることから、さまざまな相互作用に基づいてゲスト分子を認識することができる。また、構成錯体のらせん性や非対称性などに由来して、これらの官能基が単位構造内で低対称かつ不均一に分布していることから、比較的対称性が低い一置換および二置換フラン誘導体と相補的に多点相互作用を形成することが可能であった。これらの構造特性が奏功して、**MMF** 細孔壁面の分子認識ポケットが各種フラン誘導体のための優れた結合サイトとして機能したと考えられる。今回得られた結果は、細孔内における触媒反応の設計のための重要な指針を示しており、例えばフラン誘導体のさまざまな変換反応において、官能基選択性や位置選択性などを吸着構造に基づいて設計できる可能性を示している。さらに、構成錯体である環状らせん三核パラジウム錯体のキラリティーに基づいて、吸着したフラン誘導体の立体選択的変換反応を設計することにも展開できると考えられる。実際に前項目で記述した通り、あるフラン誘導体の **Diels-Alder** 型付加反応において **MMF** が反応速度や選択性に影響を与えている可能性が示されたことから、これらの結果をさらに検討・精査して得られた実験的結論と、単結晶 X 線回折測定から決定したフラン誘導体の吸着構造を照らし合わせて考察することにより、将来的には反応性や選択性を合理的に設計できるようになると考えられる。したがって今回の結果は、今後の反応設計に繋がる重要なマイルストーンとなり得る。

上述の反応設計に加えて、本成果はフラン誘導体が形成する分子間相互作用を網羅的に検出する分析手法としても独創的であると考えている。得られた吸着構造を **Hirshfeld** 表面解析によって検証したところ、さまざまなフラン誘導体が細孔内においてそれぞれ異なる結合様式に基づいて吸着されており、これらの化合物が結晶場で形成する分子間相互作用を単結晶 X 線回折測定から多数検出することができた (図 2)。得られた相互作用を網羅的に解析したところ、これらのフラン誘導体の分子認識においては、水酸基やアセチル基、ホルミル基などの極性側鎖が水素結合するだけでなく、本来はあまり相互作用を形成しそうになかったフラン環自体も多数の分子間相互作用を形成することにより、分子認識が生じていることが示唆された。この結果は、多孔性結晶 **MMF** における反応設計に対しての指針を与えるだけでなく、ゼオライトや他の **MOF** などの多孔質材料におけるフラン誘導体の触媒反応設計や分離手法に開発においても、重要な知見を与えるものであると期待される。

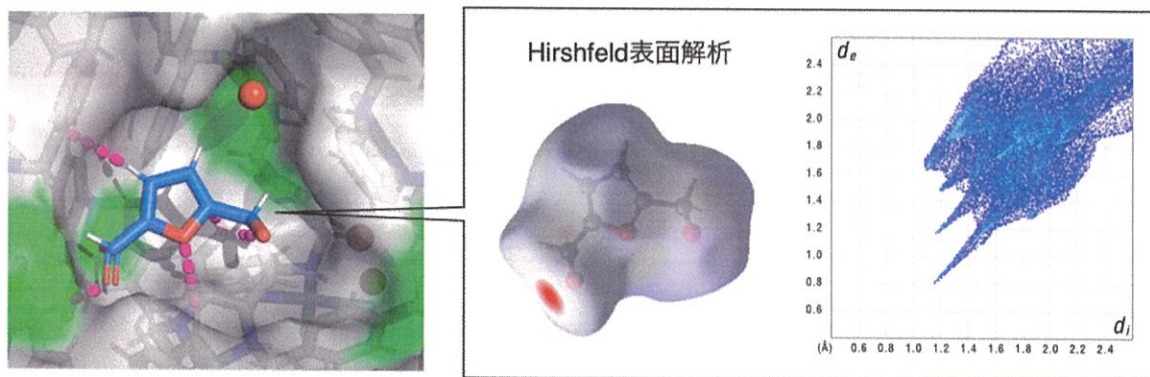


図 2. **MMF** 細孔内における **HMF** 吸着構造の **Hirshfeld** 表面解析による相互作用の検出

(7) 共同研究者（所属機関名、役職、氏名）

東京大学、教授、塩谷光彦
東京大学、大学院生（当時）、桑原恭兵

(8) 本研究の成果の公表先

学術論文
投稿準備中

学会発表
2023.3.22-25 日本化学会第 103 春季年会（東京理科大学 野田キャンパス・千葉県野田市）
環状錯体集積型多孔性結晶におけるフラン誘導体の選択的分子認識
○桑原 恭兵・田代 省平・塩谷 光彦（ポスター）

[注] この報告書を当財団のホームページ等に掲載します。予めご了承ください。