

令和元年6月17日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13959

研究課題名(和文) 不斉超空間の精密設計と機能化：予測可能な分子吸着型不斉反応

研究課題名(英文) Precise Design and Functionalization of Asymmetric Supramolecular Spaces:
Predictable Asymmetric Reactions based on Molecular Adsorption

研究代表者

塩谷 光彦 (Shionoya, Mitsuhiro)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・教授

研究者番号：60187333

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ラセン型環状三核Pd(II)錯体の自己集積化を利用した、多孔性キラル結晶の合成法を確立し、基質の特異性と位置・面選択的分子吸着特性を最大限に生かした不斉反応場を構築することを目的とした。ナノチャンネル型結晶内の鏡像体関係にある基質結合部位へ不斉補助剤の吸着を利用し、プロキラル分子の面選択的吸着に成功した。また、このチャンネル内で光誘起オレフィン移動反応が起こることを見出した。さらに同Pd(II)錯体が、糖類存在下でナノポケット型のホモキラル多孔性結晶を生成することを見出した。この結晶を用いた不斉Diels Alder反応を行い、低光学収率ではあるが不斉誘導が起こることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中空構造を持つ多孔性配位高分子、ゼオライト、分子カプセル、ミセル・ベシクル等は、分子の吸着、変換、輸送の場を提供する優れた物質群である。本研究で開拓された多孔性結晶は、分子認識能を有する大環状金属錯体の自己集積化を利用して簡便に合成が可能であり、分子認識・捕捉能と触媒機能を兼ね備えた不斉反応場の開発に新しい学術的意義を与えるものである。本研究成果は、近接効果と配向効果に基づくエネルギー低減型の高選択的・不斉反応につながるものであり、社会的意義も高い。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to establish synthetic methods of porous chiral crystals by utilizing self-assembly of helical macrocyclic trinuclear Pd(II) complexes, and to develop reaction spaces for asymmetric reactions which possibly allow highly specific adsorption of substrates and site- and face-selective molecular adsorption. Firstly, we have succeeded in face-selective adsorption of prochiral molecules by utilizing the ability of asymmetric reagents to bind selectively to only one site of enantiomerically-paired binding pockets. In this connection, it was also found that photo-induced olefin migration reactions take place in this nano-channel. Moreover, self-assembly of the same Pd(II) complexes was found to produce homochiral porous crystals in the presence of sugar derivatives. Asymmetric Diels Alder reactions took place, though the enantiomeric excess was rather low, in the nano-pocket space in this crystal.

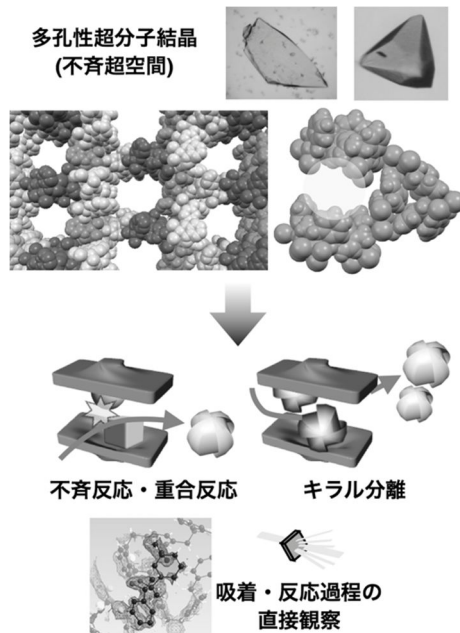
研究分野：超分子化学 生物無機化学

キーワード：不斉超空間 エナンチオ選択的反応 多孔性超分子結晶 不斉分子認識 超分子金属錯体 触媒反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

中空構造を持つ多孔性配位高分子、ゼオライト、分子カプセル、ミセル・ベシクル等は、分子の吸着、変換、輸送の場を提供する優れた物質群である。最近は、不斉反応場の構築を指向した多孔性配位高分子として、キラルな配位子を用いた例 (Kim, *Nature* 2000, Lin, *Nat. Chem.* 2010) や、アキラルな配位子の自己集積過程で不斉誘起させる例 (Morris, *J. Am. Chem. Soc.* 2007) が注目されていた。申請者は先に、大環状金属錯体の4種の構造・立体異性体が自己集積化したナノチャンネル型超分子結晶を報告した (*J. Am. Chem. Soc.* 2012, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014)。チャンネル内には、5種の鏡像体対のゲスト吸着部位や、数種の水素結合部位が精密に配置されている。約130種類のゲスト分子が位置選択的に吸着することを既に見出し、マッピングをほぼ完成しつつあった。また、本研究開始直前に「不斉超空間」内の分子吸着・配列過程を単結晶 X 線回折によりその場観察することに成功した (*Nat. Chem.* 2014)。これらの研究成果を基盤とし、本研究期間内には、分子認識能を持つラセン型超分子金属錯体の自己集積化を利用した多孔性キラル結晶の合成法を確立し、形成した「不斉超空間」の特性を最大限に生かした (1) 近接効果と配向効果に基づくエネルギー低減型の高選択的不斉反応、(2) 結晶の規則構造を利用した(キラル)共重合体と金属クラスターの合成法、(3) 基質特異性と位置選択的吸着に基づく高性能(キラル)分離法を開拓できると考えた。さらに、ゲスト分子の吸着マップと X 線構造解析の組み合わせにより、これらの化学反応の予測分析法を確立できると期待した。



2. 研究の目的

生体内酵素は、常温・常圧で高度な不斉分子認識や不斉触媒反応を実現する「不斉超空間」を有する。内包された「不斉超空間」においては (1) 基質の特異的取込み (分子認識) および (2) 基質と触媒官能基の近接効果と最適配向 (分子配列) により、(3) 反応活性化エネルギーの著しい低下と高効率・高選択的の反応が、温和な条件下で達成される。

本研究では酵素の機能発現原理を範とし、ラセン型超分子金属錯体の自己集積化を利用した多孔性キラル結晶の合成法を確立し、形成した「不斉超空間」がもたらす基質の特異性と位置および面選択的分子吸着特性を最大限に生かした、近接効果と配向効果に基づくエネルギー低減型の高選択的不斉誘導法を開拓することを目的とした。また、X 線その場観察による予測分析法を確立することを目指した。

3. 研究の方法

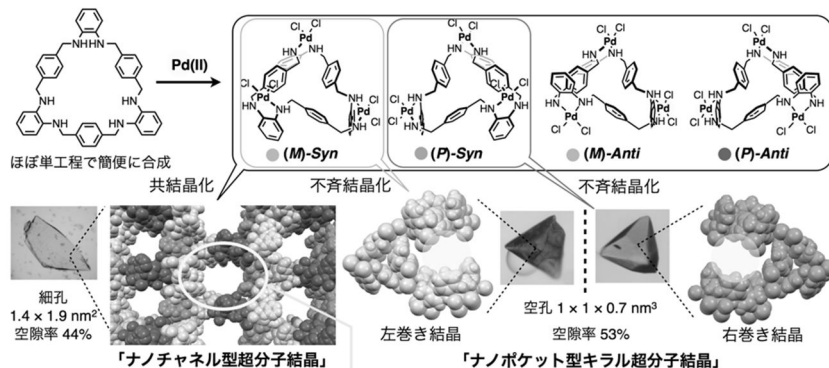
【アキラルな配位子と金属イオンから成るキラル多孔性超分子結晶の設計と合成】

申請者が近年開発した環状三核 Pd(II)錯体は、構造・立体異性に由来する4種の異性体を溶液中で形成し、溶媒の種類を変えるだけで、様々な自己集積型多孔性結晶を生成する。以下に示す、ナノチャンネル型結晶とナノポケット型結晶を合成し、それらのキラル空間および化学反応場の構築を検討した。

[1] ナノチャンネル型結晶の内表面は、種々の芳香環や官能基を認識し、複数の異なるゲストを精密配列できる。ここでは、ゲスト間あるいはゲストと触媒の間の近接・配向効果を期待し、反応の活性化エネルギー低下や反応の選択性向上を検討した。具体的には、不斉補助剤によるキラル空間構築、X 線構造解析による反応基質の選択的吸着、光誘起分子内環化反応などを行った。

[2] 不斉誘導剤 (糖誘導体など) を利用した環状三核 Pd(II)錯体の自己集積化により、ナノポケット型キラル結晶の高選択的不斉合成を検討した。次に、プロキラル分子、生体関連分子、酸・金属触媒などの包接・

吸着実験を行い、内部の両親油性キラル空間を利用した、ゲスト分子の配向制御に基づく不斉反応を設計した。具体的には、酸触媒分子の位置選択的吸着反応や不斉 Diels Alder 反応を検討し、それらの機構を X 線構造解析などにより考察した。

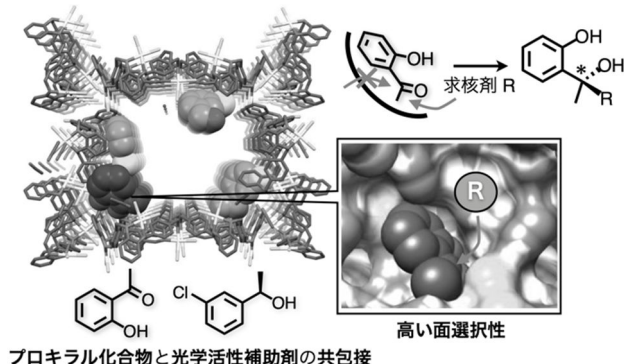


4. 研究成果

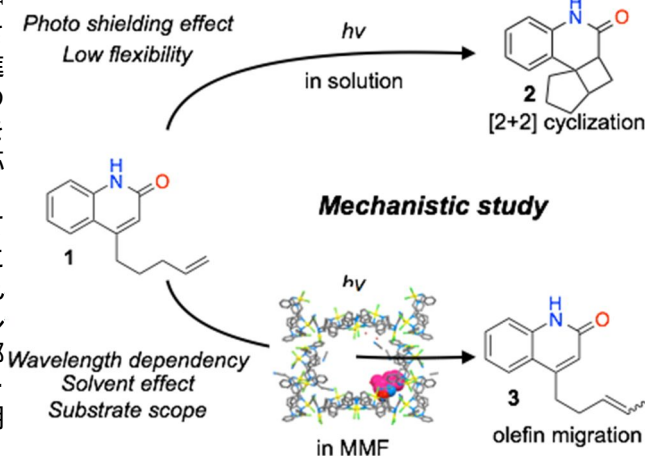
[1] ナノチャンネル型結晶による不斉空間および反応場の構築

申請者は先に、大環状三核 Pd(II)錯体の 4 種類の異性体が自己集積により、ナノチャンネル型多孔性錯体 **1** が生成することを見出した。このナノチャンネル型結晶の内部表面は、種々の置換芳香族化合物やケトンや水酸基などの官能基を認識でき、複数の異なるゲスト分子を結晶の単位ナノ空間に精密配列することができる。この結果を踏まえて、ナノチャンネルの内部表面に捕捉された複数のゲスト分子間あるいはゲスト分子と触媒の間に近接・配向効果や反応性を検討した。

まず、鏡像体対を成す分子吸着部位の片方の鏡像体セットを光学活性補助剤でマスクし、他方の鏡像体セットに吸着したプロキラル分子の面選択的吸着と反応性を検討した。例えば、プロキラル分子である 2-ヒドロキシアセトフェンは、互いに鏡像体である下部の二つの結合ポケットに結合するが、同じ結合ポケットの片方の鏡像体のみには結合する光学活性な 1-(3-クロロフェニル)エタノールを共存させると、2-ヒドロキシアセトフェンはもう一方の結合サイトに面選択的に結合した。キラルな物質表面への面選択的なプロキラル分子吸着は、二分子間の不斉反応に有効であると期待される。

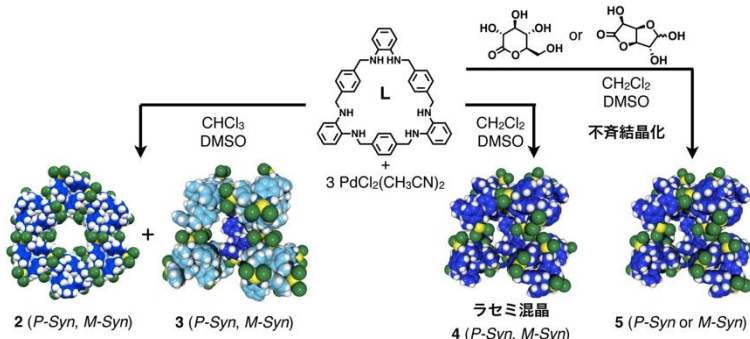


次に、ナノチャンネル内部において、空間特性に基づく新たな反応制御法の確立を目指した。光反応の制御について検討したところ、溶液中では分子内 [2+2] 光環化によりキラルな生成物を与える基質 **1** が、ナノチャンネル中では環化反応が全く起こらず、オレフィンが移動した生成物を与えることを見出した。この原因について、[2+2] 環化反応の阻害、オレフィン移動反応の促進の二つの観点から検討した。光反応性の基質やメソポーラスシリカなどを用いた対照実験や DSC 測定などの結果から、MMF 結晶の光吸収特性に基づく光遮蔽効果と細孔内部の溶媒の流動性の低さが [2+2] 環化反応の阻害原因であることが示された。一方、光反応の波長依存性や溶媒効果、基質の一般性を検討した結果から、MMF 骨格中の Pd(II) が光照射により活性化されることでオレフィン移動反応が促進されることが示唆された。他の数々のオレフィン化合物についても同反応を検討したが、同様にオレフィン移動反応が起こり、一般性が高いことを示した。反応機構については、理論計算によっても強く支持された。孤立したナノ空間においては、空間特異的な反応が報告されているが、本研究で用いたナノチャンネル型結晶について、分子認識部位と触媒部位が共存する特徴が生かされたユニークな反応がさらに見出されることが期待される。



[2] ナノポケット型キラル結晶の構築

上記の大環状三核 Pd(II)錯体の 4 種類の異性体は、結晶化条件を調整することにより、ナノチャンネル型錯体 **1** とは細孔のサイズや形状、および分子認識部位の種類や配列が異なる 4 種の高孔性結晶 **2-5** を得ることに成功した (下図)。DMSO-CHCl₃ 混合溶媒において大環状配位子 **L** と PdCl₂(CH₃CN)₂ の錯体形成を行うことで、二つの異なる結晶 **2, 3** が同時に形成した。また DMSO-CH₂Cl₂ 混合溶媒においては、*P-Syn* 体および *M-Syn* 体を等量含むラセミ混晶 **4** が得られた (Flack parameter: 0.48(5))。これら三つの高孔性結晶は 2 種類の鏡像異性体 (*P-Syn*、*M-Syn* 体) から構築されており、特に高孔性結晶 **3** に関しては、壁面上に 4 種類の分子認識サイトが存在する (*(P/M)-Syn-head* および *-tail* ポケット)。さらに、光学活性な糖誘導体である D-Glucono-1,5-lactone および D-Glucurono-6,3-lactone の共存下、DMSO-CH₂Cl₂ 混合溶媒中において結晶化を行ったところ、それぞれ *P-Syn* 体、*M-Syn* 体が主成分であるホモキラルな結晶 **5** が得られ、不斉結晶化が進行したことが単結晶 X 線構造解



析より明らかとなった(それぞれ Flack parameter: 0.04(6)、0.10(8))。以上のように、本研究で提案した手法により分子認識サイトの種類や配列だけでなく、結晶のキラリティーをも制御することができた。また、三核 Pd^{II} 錯体のキラリティー (P, M 体) が結晶中にて反転することを発見した。すなわち、MMF 単結晶のキラリティーを動的変換することに成功した。さらに、このキラリ結晶を用いて、シクロペンタジエンの不斉二量化反応を行い、数%ではあるが不斉誘起に成功した。この結果は、分子認識能を有する大環状金属錯体の自己集積体が形成するナノ空間が、不斉反応に有効であることを示した。

本研究で見出した光学活性分子による不斉結晶化法および動的キラリティー変換法は、結晶のキラリティーを自在制御するための有力な手法および知見となりうる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Hiroataka Yonezawa, Shohei Tashiro, Takafumi Shiraogawa, Masahiro Ehara, Rintaro Shimada, Takeaki Ozawa, Mitsuhiko Shionoya, “Preferential Photoreaction in a Porous Crystal, Metal-Macrocyclic Framework: Pd^{II}-Mediated Olefin Migration over [2+2] Cycloaddition”, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 16610–16614. DOI: 10.1021/jacs.8b08534 (査読あり)

Shohei Tashiro, Hiroataka Yonezawa, Ryou Kuboya, Tsutomu Umeki, Mitsuhiko Shionoya, “Non-Covalent Immobilisation of p-Toluenesulfonic Acid in a Porous Crystal Crustal for Size-Specific Acid-Catalysed Reactions”, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 7657–7660. DOI: 10.1039/C6CC02621D (査読あり)

Ryou Kuboya, Shohei Tashiro, Mitsuhiko Shionoya, “Chiral Metal-Macrocyclic Frameworks: Supramolecular Chirality Induction and Helicity Inversion of the Helical Metal-Macrocyclic Structures”, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 2217–2221. DOI: 10.1039/C5SC04570C (査読あり)

〔学会発表〕(計 10 件)

林 龍之介・林 穎捷・田代 省平・塩谷 光彦、”多孔性環状錯体結晶 MMF のナノチャンネルにおける天然テルペノイドの環化反応”、日本化学会第 99 春季年会、2019 年

Takafumi Shiraogawa, Hiroataka Yonezawa, Shohei Tashiro, Masahiro Ehara, Mitsuhiko Shionoya, “Mechanistic study of olefin migration reaction catalyzed by photo-activated Metal-Macrocyclic Framework (MMF)”, Pre-conference of TOCAT8 and the 5th International Symposium of Institute for Catalysis, 2018

Shohei Tashiro, Hiroataka Yonezawa, Mitsuhiko Shionoya, “Metal-Macrocyclic Framework (MMF): A Porous Crystal with Multiple Binding Pockets and Active Palladium Sites”, ICC2018, 2018 年

Shuhei Nakajima, Shohei Tashiro, Mitsuhiko Shionoya, “Development of cycloaddition reactions in chiral porous crystals composed of helical trinuclear Pd(II)-macrocyclic complexes”, 日本化学会第 98 春季年会、2018 年

Shohei Tashiro, Kousuke Nakata, Mitsuhiko Shionoya, “Site-selective recognition of peptides within a metallomacrocyclic-assembled porous crystal”, 第 67 錯体化学討論会、2017 年

中田 光祐・田代 省平・塩谷 光彦、”チャンネル型分子結晶内におけるアミノ酸の精密配列に基づく機能性ナノ空間の構築”、日本化学会第 97 春季年会、2017 年

米澤 拓孝・田代 省平・塩谷 光彦、”Pd 錯体集積型多孔性結晶 MMF の内部空間における光反応様式の転換現象とその機構解析”、第 6 化学フェスタ 2016、2016 年

Hiroataka Yonezawa, Shohei Tashiro, Ryou Kubota, Tsutomu Umeki, Mitsuhiko Shionoya, “Non-covalent immobilization of acid catalysts in Metal-Macrocyclic Framework (MMF) for size-specific reactions”, 2nd International Symposium on Center of Excellence for Innovative Material Science Based on Supramolecules 2016, 2016 年

田代 省平・米澤 拓孝・中田 光祐・塩谷 光彦、”環状らせん錯体集積型ポラス結晶による精密反応場の構築”、第 65 回高分子討論会、2016 年

米澤 拓孝・田代 省平・塩谷 光彦、”多孔性結晶 Metal-Macrocyclic Framework(MMF)の内部空間における光誘起オレフィン移動反応の反応機構解析”、第 27 回基礎有機化学討論会、2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/~bioinorg/>

6 . 研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2) 研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。