

# 配位認識空間をもつインプリント触媒の開発

筑波大学 数理物質系 化学域

中村 貴志

## 1. はじめに

ある特定の分子を見分けて選択的に結合する分子認識は、分離材料、分子センサー、触媒に至るまで、幅広い分野で中心的な役割を果たしている。分子レベルでの高い選択性を実現するためには、可逆な結合や分子間相互作用を精密に制御して発揮させる認識空間を設計することが重要である。そのような分子間相互作用として、一般的には、水素結合、疎水効果、静電相互作用などがよく用いられている。

これらの可逆結合や相互作用と比較して、有機配位子と金属イオンの間に形成される配位結合は、結合の強さ・方向性・可逆性を兼ね備えていることから、既存の系にはない精密な分子認識制御を可能にする手段として注目される。また、金属錯体はそのルイス酸性や酸化還元特性に由来する触媒機能をもつ。すなわち、金属を精密に配置した空間は、配位結合による分子認識と金属中心による触媒活性を同時に発揮する選択的反応場として働くと考えられる。

一方、特定の分子に適合した立体構造を人工的に構築する手法として、分子インプリント法がある。これは、テンプレート分子を鋳型として用い、その分子に適合する空間や認識部位をもつ空間を形成することで、目的の分子に対する高い選択性を実現する技術である。こうした空間の外部骨格には、テンプレート分子の情報を固定化できる剛直な構造が求められる。

当研究グループでは、剛直な骨格をもつ大環状分子の合成とその機能開拓を行ってきた。<sup>[参考文献 1,2]</sup> 特に、アミンとアルデヒドのイミン縮合反応を基盤とした多量体合成に注力してきた。<sup>[参考文献 3-6]</sup> イミン結合は動的共有結合としての性質をもつことから、構成成分同士の連結/解離を繰り返すことで、熱力学的に安定な生成物として巨大な構造を形成することができる。また、イミンの窒素原子は金属イオンに対する配位能をもつことから、適切な配位ユニットを多量化した設計をすることにより、壁面に金属を精密に配置した空間を造り出す土台となる骨格を構築することができる。

本研究では、配位結合に基づく認識部位をもつ空間を、イミン結合に基づく自己組織化により構築する過程で、テンプレートとなるような配位性分子を存在させることにより、インプリント効果を通じて構造形成を制御し、新たな配位認識空間を創出することを目指した検討を行った。また同時に、配位認識空間を触媒として用いるための新たな錯体の合成と反応検討を行った。

## 2. 多価カルボン酸をテンプレートとして用いた配位認識空間構築の検討

当研究グループでは以前に、*o*-アミノフェノール部位と 2-ホルミルピリジン部位を同一分子内にもつ両官能性単量体の多量化反応により形成される、ピリジリデンアミノフェノール (pap) の環状 6 量体 hexapap の合成を報告している。<sup>[参考文献 7]</sup> その亜鉛 6 核錯体は、内孔に配置された亜鉛との配位結合によって、メチレン基の数が 4 もしくは 5 の長さの  $\alpha, \omega$ -アルキルジカルボン酸を結合し、波状に積層した特徴的な構造をもつホスト-ゲスト錯体を形成する。

亜鉛の pap 錯体には、亜鉛中心のルイス酸性に基づく触媒活性が期待される。また、イミン結合の可逆性を利用し、配位性テンプレートによって pap 多量体錯体の形成過程をコントロールできれば、テンプレートの官能基配置に応じた金属配置をもつ配位認識空間の構築が可能となる。以上のコンセプトに基づき、テンプレートとなる剛直な多価カルボン酸として、当研究グループがその X 線結晶構造を報告した環状分子である *per(5-Carboxy-5-dehydroxymethyl)-2,3-dimethyl-β-cyclodextrin* を用いた。<sup>[参考文献 8]</sup> この分子は、合計で 7 つのカルボキシ基がそれぞれのグルコース単位の 5 位に直接導入された剛直な構造をもつことから、配位性テンプレートとして機能することが期待された。

上記の hexapap の亜鉛 6 核錯体と *per(5-Carboxy-5-dehydroxymethyl)-2,3-dimethyl-β-cyclodextrin* を溶媒中で混合・加熱した後、<sup>1</sup>H NMR 測定と ESI-MS 測定を行って生成物を分析した。その結果、ESI-MS 測定において、シクロデキストリン誘導体 2 分子と亜鉛 pap の多量体錯体 2 分子からなる分子量と近い成分に対応する一連のシグナルが観測された。また、<sup>1</sup>H NMR 測定においても、原料の消失と反応の進行に伴う新たなシグナルの出現が観測された。しかし、どちらの測定においてもシグナルが極めて複雑であり、目的とした環状 6 量体から環状 7 量体などへの変換が起こっている確かな証拠は得られていない。今後、反応条件のさらなる検討と生成物の解析を行い、配位性テンプレートを用いたインプリント法による配位認識空間の形成に向けた検討を進める。

### 3. 配位認識空間をもつケージ構造の構築検討

上述の大環状配位子 hexapap の例にも当てはまるが、これまで当研究グループが開発してきた大環状分子は、アミノ基とホルミル基を 1 つずつ分子内にもつ両官能性単量体から合成した環状多量体がほとんどであった。金属を配置するための骨格を 2 次元の環状構造から 3 次元のケージ構造へと拡張することで、金属からの多点配位結合を対象分子に対して取り囲むように及ぼすことができるようになり、配位認識能力が向上すると期待される。この戦略に基づき、3 座の *NNO* 型キレート配位ユニットである pap を 3 次元的に連結し、金属中心とその配位サイトが内部空間を向くような設計の新たなケージ型分子の合成に着手した。

具体的には、新たに本研究において設計した、ベンゼン環の 1,3,5 位にそれぞれ 5-*tert* オクチル-3-アミノ-2-ヒドロキシフェニル基を導入したトリアミンと、3,3'-ビピリジル-6,6'-ジカルバルデヒドとを、それぞれ市販品から数段階の工程を経て合成した。次に、これらのビルディングブロックをトリアミン：ジアルデヒド = 2:3 のモル比で混合することにより、6 つの pap が内向きに集積された骨格をもつ [2+3] 型のケージ分子の合成を目指した。反応条件を種々検討して生成物を <sup>1</sup>H NMR および MALDI-MS 測定によって分析した。しかし、これまでの条件検討の結果では、目的のケージ構造の生成は確認できていない。今後、pap を形成するための *o*-アミノフェノール部位や 2-ホルミルピリジン部位の角度がさらに規定されるよう調整したビルディングブロックの設計・合成と、配位性テンプレートを用いたインプリント反応の検討を進めていく。

### 4. 多点結合による配位認識能をもつ大環状分子の合成と触媒反応検討

次に、分子認識能力とテンプレート効果の増強をねらい、金属中心およびその配位サイトの間の距離をより近接した様式で配置した配位認識場をもつ多核錯体を設計した。具体的には、*NNO* 型三座キレート配位部位である *pap* の環状三量体 *trispap* を設計し、続く錯形成反応によりその亜鉛 3 核錯体を合成して、自己組織化挙動と配位認識能を検討した。[発表論文 1]

まず、アミノ基とホルミル基の角度が  $60^\circ$  となるように設計した新たな両官能性単量体を市販品から 8 段階で合成し、その多量化反応により *trispap* 配位子を得た。この配位子は各種 NMR 測定・MALDI-MS 測定・元素分析測定などによりキャラクタリゼーションされた。そして、単結晶 X 線構造解析から、設計通りに 3 つの *pap* 部位が内孔に近接して配置された剛直な平面構造を有していることが明らかにされた。

次に、酢酸亜鉛との錯形成反応により、亜鉛 3 核錯体の酢酸塩を高収率で得ることができた。単結晶 X 線構造解析により、キレート配位部位で塞がれていない亜鉛の配位サイトはいずれも大環状分子の平面に対して垂直方向に整列しており、合計で 3 つの酢酸イオンが環状分子の上下からキャッピング配位子として結合した構造をとることが明らかとなった。

注目すべき配位認識現象として、この亜鉛 3 核錯体を無機リン酸と反応させることにより、配位架橋型の環状分子の二量体形成が引き起こされることが明らかとなった。各種 NMR 測定、ESI-MS 測定、および単結晶 X 線構造解析により、生成物の構造と反応機構が解明された。すなわち、リン酸イオンが三脚型の配位によって 3 つの Zn 中心に結合する形で環状分子の一つの側から捕捉され、反対側の空いた配位サイトに別の環状錯体のフェノキシ酸素が配位することで、2 分子の 3 核錯体が相補的に連結されるメカニズムが明らかとなった。これは、外部からの配位性分子の結合に応答して集積状態が切り替わる、配位認識によるユニークな自己組織化構造制御といえる。

つづいて、複数の亜鉛中心のルイス酸性を利用した触媒としての利用検討を行った。具体的には、モノリン酸エステルの反応を検討した。しかし、加水分解反応の副生成物として生じる無機リン酸イオンをトラップした錯体が生成してしまうことが判明した。触媒反応の実現には至っていないものの、亜鉛多核錯体による配位認識が反応に関与する系が見出されたという点では興味深い。今後も引き続き、配位サイトの精密配置を活かした機能探索を行っていく。

## 5. 触媒反応を指向した配位認識空間をもつ異種金属多核錯体の合成

配位認識空間をもつ触媒の開発に向けたさらなる検討として、本研究では新たに *ONO* 型三座キレート配位部位であるサリチリデンアミノフェノール (*sap*) の環状多量体と、その異種多核錯体の合成に取り組んだ。[発表論文 2] HSAB 則に基づくと、*ONO* 型キレート配位子である *sap* は *NNO* 型キレート配位子である *pap* と比べてよりハードな配位子として振る舞い、高酸化オキシ種を活性種とする錯体触媒の配位子として有望である。

まず、2,2'-ビフェノール型のビスサリチルアルデヒドと 2,2'-ビスアミノフェノール-ヘキサフルオロプロパンとの [2+2] 環化反応により、*sap* のホモ環状 4 量体を高収率で合成することに成功した。予備的な単結晶 X 線解析の結果をもとにした DFT 計算による構造検討により、この環状 4 量体における各 *sap* ユニットは、合成的には等価であるにも関わらず、2 種類の配座を同一分子内でとりうるということがわかった。すなわち、対角位置にある 2 つの *sap* ユニットは、両方のヒドロキシ基が内側を向いて金属に三座の *ONO* 型キレートとして配位する配座に

類似した構造をとっている一方で、残りの2つの sap ユニットの sap ユニットのヒドロキシ基が外向きになるような配座をとることが明らかとなった。

次に、モリブデンジアセチルアセトナートジオキシドを用いた反応により、4つの sap 部位すべてにモリブデンを導入したホモ4核錯体を得た。また、同様に酢酸パラジウムを用いることで、対応するホモ4核パラジウム錯体も合成された。両者とも結晶構造解析によりその配位様式と三次元構造が明らかにされた。

次に、選択的な金属導入による異種核錯体の構築に挑戦した。Sap 環状4量体に対して2モル当量のモリブデン塩を反応させることで、対角の2つの sap ユニットのみに選択的にモリブデンを導入した2核 Mo 錯体を合成・単離することに成功した。通常、ホモ環状多量体に対する選択的な錯形成は困難であるが、今回の成功には、先に説明した環状多量体における sap ユニットの異なる配座が要因として働いていると考えられる。

そして、残る2つの金属が配位していない sap 部位にパラジウムを導入することで、Mo<sub>2</sub>Pd<sub>2</sub> 異種4核錯体を合成することに成功した。この錯体は、<sup>1</sup>H NMR においても明確に2種類の sap ユニットの信号を示し、またX線構造解析により、Mo と Pd のそれぞれの金属が対角に配置された構造を取っていることが確かめられた。本成果は、配位認識空間をもつ機能性錯体の新たな設計指針を提供するものである。

## 6. まとめ

本研究では、テンプレート分子の形状と官能基配置に適合する配位認識空間をもつインプリント触媒の開発を目指した検討を行った。その過程で、配位サイトの精密配置に基づくリン酸認識と自己集積構造の制御や、ホモ環状多量体配位子に対する異種金属の選択的導入に基づく新しい配位認識空間の創出を達成することができた。将来的には、この精密な配位制御を活かして、金属の種類や配置に応じた触媒反応制御への展開が期待される。

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、公益財団法人天野工業技術研究所から多大なご支援を頂きました。ここに記して心からの謝意を示します。また、本研究は筑波大学 数理物質系 化学域 超分子化学グループにおいて実施されました。共同研究者の皆様、在学生・卒業生各位に感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) Takashi Nakamura. "Development of Artificial Receptors Based on Assembly of Metal Complex Units and Desymmetrization of Molecular Components" *Chem. Lett.* **2021**, 50, 1822–1830.
- 2) Takashi Nakamura, Sota Yonemura, Shinya Akatsuka, Tatsuya Nabeshima. "Synthesis of Single Isomeric Complexes with Dissymmetric Structures Using Macrocyclic Homooligomers" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 3080–3086.

- 3) Takashi Nakamura, Shinnosuke Tsukuda, Tatsuya Nabeshima. "Double-Circularly Connected Saloph-Belt Macrocycles Generated from a Bis-Armed Bifunctional Monomer" *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6462–6467.
- 4) Takashi Nakamura, Yuto Kawashima, Eiji Nishibori, Takashi Nabeshima. "Bpytrisalen/Bpytrisaloph: A Triangular Platform That Spatially Arranges Different Multiple Labile Coordination Sites" *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 7863–7872.
- 5) Takashi Nakamura, Satoru Watanabe. "Site-Selective Ligand Bridging among Multiple Internal Coordination Sites of a Metallomacrocyclic and Its Conformational Regulation" *Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 12886–12894.
- 6) Yuya Hokimoto, Takashi Nakamura. "Synthesis of a Macrocyclic Oligomer of Pyridylbenzoxazole Utilizing Dynamic Covalent Bonds and Its Unsymmetric Conversion" *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 1281–1284.
- 7) Takashi Nakamura, Yuya Kaneko, Eiji Nishibori, Tatsuya Nabeshima. "Molecular Recognition by Multiple Metal Coordination Inside Wavy-Stacked Macrocycles" *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 129.
- 8) Takashi Nakamura, Sota Yonemura, Tatsuya Nabeshima. "Synthesis of per(5-*N*-Carboxamide-5-dehydroxymethyl)- $\beta$ -cyclodextrins and Their Selective Recognition Ability Utilizing Multiple Hydrogen Bonds" *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3872–3874.

#### 発表論文

- 1) Jiachen Zhao, Nadiia Varzhel, Yuya Hokimoto, Takashi Nakamura. "External Phosphate Binding Triggered Formation of Coordination Bridged Dimer of Macrocyclic Trinuclear Complex" *Chem. Eur. J.* **2025**, *31*, e202500424.
- 2) Kota Seki, Takashi Nakamura. "External Phosphate Binding Triggered Formation of Coordination Bridged Dimer of Macrocyclic Trinuclear Complex" *Dalton Trans.* **2025**, *54*, 6034–6037.