

# 研究報告書

## 「マルチスケール・モデリングによる金属酵素型多孔性配位高分子の 原理解明とデザイン」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成26年10月～平成30年3月

研究者: 平尾 一

### 1. 研究のねらい

金属有機構造体 (Metal-Organic Framework, MOF) または多孔性配位高分子 (Porous Coordination Polymer, PCP) と呼ばれる多孔性材料は、金属酵素同様金属イオンと有機物から構築されており、原子配置の可制御性などの様々な特長を有することから、不均一触媒としての多大な可能性を秘めた物質群として近年大きな注目を集めている。高い触媒能を持つ MOF を得るには、例えば金属イオンを適切に配置すること、触媒サイクルの中で短寿命活性種を効率的に生じさせること、意味のある形で反応環境を制御して反応の選択性を向上させること—これらは全て自然界の金属酵素が行っていることであるが—などが求められよう。そのためには、触媒活性を定める因子を原子・電子のレベルで詳細に理解するとともに、空間空隙を最大限に活用するにはどうすればよいのかを知り、触媒開発を合理化していかなければならない。また、物質の有効利用という観点からも、触媒設計の合理化は重要な課題となる。本研究は、「計算科学」の手法が MOF 触媒の原理解明や合理化に関するこれらの目標を達成する上で有効な研究手段になりうる、という仮説に立脚している。実際計算科学は、短寿命反応活性種の正体、複数のスピン状態が関与する複雑な反応機構、タンパク環境の役割、などを明らかにし、金属酵素の複雑な反応の理解を強力に後押ししてきた。私自身、そのような研究に携わってきた。金属酵素の分野で裏打ちされた計算科学の有用性は、MOF 触媒に対象を移してもそのまま成立するに違いない。特に、近年発展の著しい QM/MM と呼ばれるマルチスケール・モデルの手法で、MOF の触媒活性サイトと空間空隙の両方を記述できる。しかしながら、このような線に沿った計算科学研究は、今日、ほぼ未開拓の状況にあると言っても過言ではない。本研究では、計算科学の応用と技術開発を通じて MOF の化学反応に関する QM/MM 研究を実施し、機会があれば MOF 以外の他の多孔性材料についても実験家と共同で調査し、計算科学の現段階での能力と将来的な展望を探る。そのような研究を通じて、計算科学に先導された多孔性触媒の開発への足がかりを得る。

### 2. 研究成果

#### (1) 概要

本研究では、これまでほとんど行われることのなかった QM/MM 応用計算での MOF 触媒反応の機構解明を積極的に推し進めるとともに、応用計算の中で直面する技術的な課題を克服することを試みた。さらに、さがけ領域内外で積極的に共同研究を行い、計算科学の立場から超空間材料の理解・設計に寄与することにも注力した。応用計算では、金属酵素 P450 と同様のオキシ鉄(IV)タイプの活性種が引き起こすと推定される、Fe-MOF-74 と呼ばれ

る MOF 内での C-H 結合の活性化反応を調べたほか、Co-/Mg-MOF-74 が触媒する CO<sub>2</sub> 固定化反応の調査、キラルなリンカーを持つ銅含有 MOF が触媒する反応に見られるエナンチオ選択性の起源を突き止めるための研究などを実施した。このような研究を通じて、計算科学の有効性を示すことができた。一方、MOF 系の力場的記述においては、タンパクや酵素のような生体系の場合とは違い、必要なパラメータが存在しないという実用上の問題が頻発する。生体分子の骨格をなす有機分子の強固な共有結合に比して MOF 構造の中核をなす配位結合は多様な強度を持つ傾向にある、ということを鑑みると、MOF 系を記述する際には、生体系のシミュレーションで行われるようにユニバーサルなパラメータを用意してそれを多くの異なる系に適用するよりも、個別にパラメータを調製するのが得策であるように思われた。しかしながら従来では、作業に時間がかかりすぎるという効率面での問題があった。そこで、独自の高速パラメータ決定法を新しい発想に基づいていくつか開発した。これらの応用開発研究に加えて、実験家との多孔性材料に関する共同研究も積極的に行った。共同研究では、MOF 系にとどまらず多種多様な超空間材料に目を向け、合理的材料設計を通じて地球規模のエネルギー問題の解決に貢献することを究極の目標として、計算科学の立場から大きく貢献した。

## (2) 詳細

### 研究テーマ A: QM/MM 計算科学による MOF 触媒の化学反応の原理解明

QM/MM 計算科学の手法は酵素反応の標準的な理論解析手法となりつつあるが、MOF 触媒反応系に対する応用例は極めて少ない (*Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2309 に現状をまとめた)。このような状況下、本研究では、MOF 内で進行する化学反応の QM/MM 応用計算による機構解明を試みた。まず P450 酵素同様、高原子価オキソ鉄(IV)が活性種となってエタンを水酸化することが実験的に示唆されていた Fe-MOF-74 の系に着目した。この系を QM/MM で扱うためのモデルを構築し、反応経路を調べたところ、高スピンでのリバウンド機構を示唆する結果が得られた (*ACS Catal.* **2015**, 5, 3287)。この傾向は、P450 Cpd I 中間体や他の合成オキソ鉄(IV)錯体で低スピンが安定になる傾向とは大きく異なっている。私は 10 年以上前に、オキソ鉄(IV)の反応障壁が高スピンで低くなる傾向があることを理論的に予測したが、この MOF の化学反応はそこで予測された有利な高スピン反応性を、反応全体を通じて使う特殊な系であることがわかった。

MOF-74 系の研究をさらに進め、Co-MOF-74 と Mg-MOF-74 が触媒する二酸化炭素とスチレンオキシドの環化付加反応を調べた。CO<sub>2</sub> の再利用は環境問題やエネ

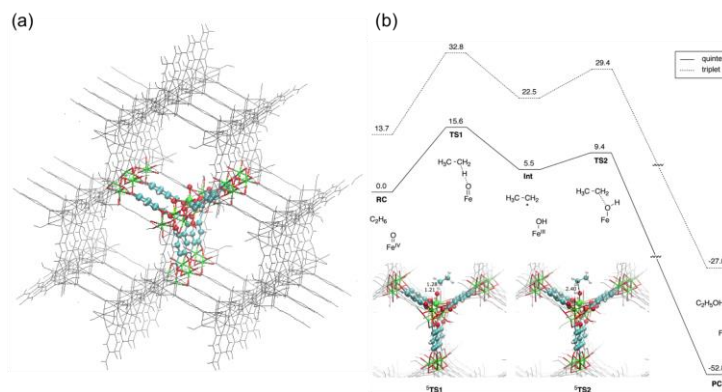


図1. (a) Fe-MOF-74 の計算モデル. (b) 得られた反応経路.

ルギー問題の解決につながる触媒化学の主要な目標の一つであり、本環化付加反応は最も大きな注目を集めている反応の一つである。この反応を効率化するために、均一系・不均一系の双方で様々な触媒が開発されてきた。MOF もこの反応の良い不均一触媒として働くことが示されてきており、例えば Co-MOF-74 と Mg-MOF-74 は助触媒無しで CO<sub>2</sub> とスチレンオキシドの環化付加を触媒することが近年示された。我々はこれらの MOF 触媒反応に関して QM/MM 法に基づく大規模計算を実行し、その結果、過去に提案されていたものとは大きく異なる反応機構を得ることに成功した(*J. Phys. Chem. C* 2018, 122, 503)。

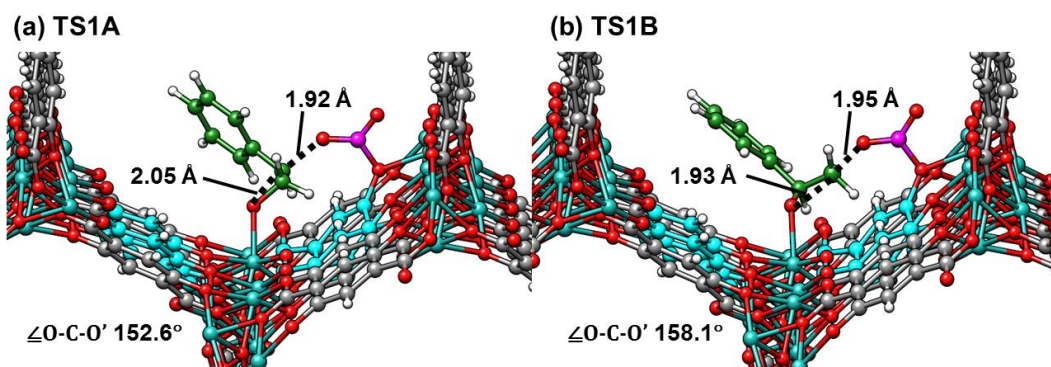


図 2. Co-MOF-74 内で起こる CO<sub>2</sub> とスチレンオキシドの反応.

さらに copper-paddlewheel (Cu-PDW) ユニットと BINOL リンカーからなる MOF が触媒する、シクロヘキセンオキシドとアニリンの不斉開環反応の機構を調べた。QM/MM 計算の結果、BINOL の水酸基ではなく Cu-PDW 中の銅イオンがルイス酸中心として働く点、反応が二つの主要ステップからなる点、第一ステップの開環過程が律速である点、二種類の生成物に至る経路のうち、一方のみでアニリンとリンカーの間に CH- $\pi$  相互作用を形成でき、これがエナンチオ選択性の起源となる点、などを明らかにした(*Dalton Trans.* 2017, 46, 3470)。さらに計算の結果、比較的強固な構造を持つに違いない、と当初は考えていた Cu-PDW ユニットが、実はエポキシドの開環の過程でリガンドの一つを外して構造を大きく歪めることもわかった。本研究では詳細な理論解析を通じて、なぜ構造変化が起きるのかを明らかにするとともに、この構造変化が MOF の触媒作用にとって重要な意味を持つことを示した。

このように、いくつかの具体的な系に関して理論解析を実施し、計算科学が MOF 触媒反応の実験では捉えにくい側面にスポットライトを当てる能力を持つことを示すことができた。

#### 研究テーマ B: QM/MM 計算に必要な力場パラメータの調製

分子系の理論的記述のために、これまでに多数の MM 力場パラメータが開発されてきた。しかしその多くは基本的に有機分子または生体分子を記述する目的で調製されてきたという経緯があり、MOF を記述するという目的にはそぐわないことが多い。しかも、MOF 構造で中心的役割を担う配位結合は、有機分子や生体分子が有する共有結合よりも多様性に富んでおり、汎用性の高いパラメータを MOF に対して用意することは困難である。そのため、特定の MOF に適したパラメータを新たに調製しなければならない、という局面が頻繁に発生する。例えば本研究プロジェクトでは、複雑な構造を持つ Fe-MOF-74 の力場パラメータを遺伝的アルゴリズムによって新たに決定した。得られた MM パラメータを使って周期境界条件下での



Fe-MOF-74 構造最適化を試みたところ、得られた構造は結晶構造と極めて良く一致した。そこでこの MM パラメータを MM 部分に使った周期的 QM/MM 計算を企画し、ソフトウェアの整備等の技術的困難を克服しながら Fe(II)中心に酸素が結合してスーパーオキシ鉄(III)種が生成する過程を調べたところ、side-on 構造の方が end-on 構造よりも安定であるという予測を行うことができた。また、酸素の結合エネルギーの算出にも成功し、理論値は実験値と極めて良く一致した(*Can. J. Chem.* **2016**, 94, 1144)。

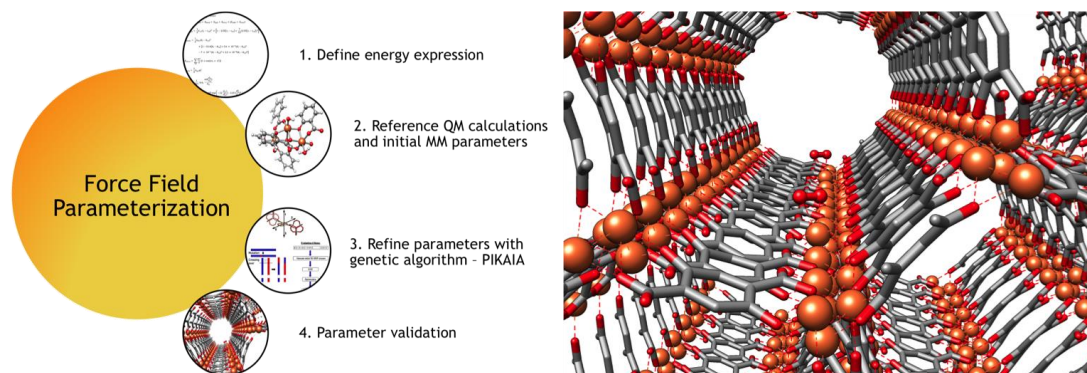


図 3. 遺伝的アルゴリズムによる MM パラメータの決定と周期的 QM/MM 計算への応用。

広いパラメータ空間を探索して最適なパラメータセットを決定する方法は、遺伝的アルゴリズムだけではなく他にもいくつか存在する。このような方法は、良好な精度を保証する一方で、計算コストが高すぎるという実用上の欠点を持つ。MOF 系では個別の系に対するパラメータ決定の必要性が生体系の場合よりも高いと考えられるが、個別の MOF 系に対して毎回何日もかけてパラメータを決定することは現実的ではない。そこで独自の高速法として Partial Hessian Fitting (PHF)法を新たに開発した(*J. Comput. Chem.* **2016**, 37, 2349)。この方法は、ヘシアン行列の部分行列が QM と MM でなるべく近くなるようにすれば良好なパラメータが決定できるはずである、という仮定に基づいており、数学的な定式化と、Python 言語に基づくコード作成を通じて方法論の開発・整備を行った。PHF 法を適用することで、MOF 部分構造のパラメータが効率的に決定できることを示すことができた。さらに進んで、同様の仮定に基づいた Full Hessian Fitting (FHF)法と Internal Hessian Fitting (IHF)法という独創的な方法の開発にも成功しており、特に IHF がパラメータ決定において非常に良好な性能を示すことがわかった(*J. Comput. Chem.* **2018**, 39, 307)。これらの方法は、将来の大規模 MOF 計算における強力な技術基盤となりうるものである。

#### 研究テーマ C: 実験科学者との共同研究

「超空間材料」をキーワードとしてさきがけ領域内外で共同研究が大きく広がった。さきがけ領域内では、例えば、金沢大生越教授が開発された Pillar[n]arene (PA)は多様な性質を示す新しいタイプの超空間材料であるが、計算科学的な観点からは、未開拓の問題の宝庫でもある。すでに PA のある構造的特徴に関して基礎的な知見を得ることに成功し(*Chem. Commun.* **2017**, 53, 8577)、研究はますます発展しつつある(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 1592)。京大のシバニヤ教授とは MOF と polymer の mixed matrix membranes (MMMs)による CO<sub>2</sub> 分離技術に関して共同研究を行い、計算科学研究によって分子間相互作用に関する微視的情報

を得た(*Nat. Energy* 2017, 2, 17086)。その他、新しい発想に基づく数多くの共同研究が現在進行中である。

さきがけ領域外においては、例えば Ru ナノ粒子を内部に分布させた porous organic polymer (POP)を使ってニトロアレーンの水素化反応を行う、という問題に関して共同研究を行い、どの反応経路で反応が進行するのかを解明した(*Chem. Eur. J.* 2015, 21, 19016)他、POP 内の Pd ナノ粒子が触媒するアルケンの水素化反応の機構を明らかにした(*ACS Appl. Mater. Interfaces* 2016, 8, 15307)。ゲスト分子

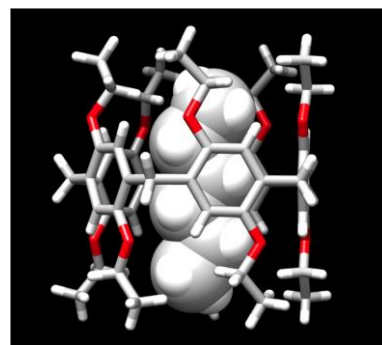


図 4. アルカンを取り込んだ PA.

を取り込んで興味深い蛍光特性を示す Porous organic frameworks (POFs)の構造モデルの作成も試みた(*Chem. Mater.* 2016, 28, 7889)。また CuO 材料において、その形状がもたらす「空間」が、ベンジルアミンのカップリング反応での触媒能に大きく影響することがわかり、この問題に関しても実験・計算の両面から深い理解に至ることができた(*ACS Omega* 2016, 1, 1121)。

### 3. 今後の展開

上述のように私は本さきがけプロジェクトにおいて、MOF の触媒機構の解明に向けた QM/MM 計算科学研究を展開しただけではなく、広い意味での多孔性材料の機能創出に向けた共同研究にも積極的に取り組んだ。そのような新しいタイプの計算科学研究を通じて、将来間違いなく重要性が増す計算科学先導型の合理的触媒設計・材料設計に向けた第一歩を踏み出した。反応中心の特性と環境効果が大きな役割を担うと思われるいくつかの系に対して QM/MM 計算を適用したところ、得られた反応機構がこれまでの推定機構とは大きく異なっている、というケースが度々見られた。このような計算結果は、MOF 不均一系触媒反応の理解する上で、均一系触媒反応で蓄積された知識に基づいて類推する、という戦略が必ずしもうまくいかないこと、そして計算科学で実際に解析してみることがいかに重要であるかを教えてくれる。一方で、計算科学的な MOF マテリアルデザインの力量を将来にわたって飛躍的に高めていくためには、解決しなければならない技術的な問題が数多く残されており、特に本研究では、MM 力場の決定という問題に関していくつかの新しい展開を遂げた。開発した方法を積極的に活用し、パラメータを決定しながら、将来、MOF 反応系の応用研究を今後さらに推し進めていきたいと考えている。また、さきがけ領域内外での研究者との議論を通じて、従来の枠組みにとられないユニークな共同研究を多数開始することができた。今後、この貴重な萌芽を計算科学の観点から実験家とともに培っていくことで、触媒開発の計算科学的先導を究極の形とする新しい研究分野の開拓を進めていきたいと考えている。

#### 4. 評価

##### (1) 自己評価

(研究者)

「触媒」は MOF 材料の最も重要な応用の一つである。しかしながら複雑分子系である MOF の反応機構を解明することは一般に極めて困難である。通常、このことが問題視されることはあまり無いが、将来の「合理的触媒設計」を考えたとき、やはりこれは重大視すべき問題、かつ克服されるべき問題であると考えられる。計算科学は過去数十年にわたって、均一触媒系や酵素反応系の様々な触媒系の機構解明において重要な役割を果たしてきた。それとは対照的に MOF 系の化学反応の計算科学研究はほとんど無かった。このような状況の中、本研究では計算科学的な多孔性材料の原理解明とデザインに向けての道を拓くことを意図した研究を企画し、実施した。具体的には QM/MM 法と呼ばれる計算科学手法を主に使い、MM 計算や周期的 DFT 計算も必要に応じて利用した。「計算科学」という広い枠組みで言えば、私はさきがけ研究の開始以前に既に長年の経験があったが、本さきがけ研究では、それまでに研究したことのない材料系の研究に挑戦すること、そして初めての計算科学的試みに挑戦すること、に重点を置いた。さきがけ領域内外の研究者と数多くの共同研究を開始できたことも幸いして、本研究の当初の目的は、より彩り豊かな形で達成できたと考えている。世界的な資源制約の問題がより一層深刻になる将来、材料開発においては用いる元素の選択にも細心の注意が求められることになるが、その中で計算科学技術を基盤とする合理的な物質設計・材料設計はますます重要な地位を占めるようになる。私自身もさきがけ研究を通じて得た経験を活かして研究を発展させ、元素だけではなく「空間」をも効率的に使うための指導原理を、これまで以上に明確な形で導いていきたいと考えている。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

QM/MM法を用いて複雑なMOF空間内での触媒反応機構の解明に取り組み、合理性のある反応機構解明に成功しました。またMOFを適切に記述する上での必要な力場パラメータを設定し、実験結果との高い整合性を有する結果を得ています。領域内外のさきがけ研究者と積極的に連携し、得られた研究成果について多数の論文を発表したことは評価に値します。

本研究課題にとって、共同研究は研究戦略の一部を構成しています。海外に拠点を置いているにもかかわらず、さきがけの実験研究者等との共同研究を精力的に展開し、多くの成果に結びつけていることは素晴らしいと思います。

計算科学の発展は今後の材料開発に必須であり、触媒開発をはじめ実験家を先導する成果が生まれることが期待されます。反応機構の説明・理解から、機能予測、モノづくりに繋がる方法論が開発できれば、学術的・社会的波及効果は大きいと期待されます。

今回、酵素反応からMOFへと対象を大きく広げ、これまで取り扱ってこなかった分野へ挑戦することによって研究の幅と視野が広がり、大きく飛躍しました。今後、研究者自身にしかできない研究分野、手法の開拓を期待しています。

#### 5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. Hajime Hirao, Wilson Kwok Hung Ng, Adhitya Mangala Putra Moeljadi, and Sareeya Bureekaew, "Multiscale Model for a Metal–Organic Framework: High–Spin Rebound Mechanism in the Reaction of the Oxoiron(IV) Species of Fe–MOF–74", *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3287–3291.
2. John Mondal, Quang Thang Trinh, Avijit Jana, Wilson Kwok Hung Ng, Parijat Borah, Hajime Hirao, and Yanli Zhao, "Size–Dependent Catalytic Activity of Palladium Nanoparticles Encapsulated in Porous Organic Polymers for Alkene Hydrogenation at Room Temperature", *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 15307–15319.
3. Ruixing Wang, Mikhail Ozhgibesov, and Hajime Hirao, "Partial Hessian Fitting for Determining Force Constant Parameters in Molecular Mechanics", *J. Comput. Chem.* **2016**, *37*, 2349–2359.
4. Kazuki Doitomi, Kai Xu, and Hajime Hirao, "The Mechanism of an Asymmetric Ring–Opening Reaction of Epoxide with Amine Catalyzed by a Metal–Organic Framework: Insights from Combined Quantum Mechanics and Molecular Mechanics Calculations", *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 3470–3481.
5. Kai Xu, Adhitya Mangala Putra Moeljadi, Binh Khanh Mai, and Hajime Hirao, "How Does CO<sub>2</sub> React with Styrene Oxide in Co–MOF–74 and Mg–MOF–74? Catalytic Mechanisms Proposed by QM/MM Calculations", *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122*, 503–514.

など、17 報、雑誌のカバーイメージ 4 件。

(2)特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

【学会発表】

- 1) Hajime Hirao, "Computational Studies of Catalytic Reactions of Organic Molecules, Enzymes, and Metal–Organic Frameworks", The Golden Jubilee Chemistry Conference 2015, NUSS Kent Ridge Guild House (Singapore), Aug 8, 2015 (Commemorative Talk).
- 2) Hajime Hirao, "Computational Studies of Catalytic Reactions of Organic Molecules, Enzymes, and Metal–Organic Frameworks", The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem2015), Hawaii Convention Center (Honolulu, USA), Dec 18, 2015.
- 3) Hajime Hirao, "Studies of Chemical Reactions of Organic Molecules, Enzymes, and Metal–Organic Frameworks by Means of QM/MM and QM/QM Computational Approaches", The American Chemical Society (ACS) National Meeting (fall 2016), Sonesta Philadelphia Downtown (Philadelphia, USA), Aug 22, 2016.
- 4) Hajime Hirao, "Computational Exploration of Chemistry: From Organic Molecules to Metal–Organic Frameworks", The 14th International Symposium for Chinese Organic

Chemists (ISCOC) and the 11th International Symposium for Chinese Inorganic Chemists (ISCIC) 2016, National University of Singapore (Singapore), Dec 10, 2016.

- 5) Hajime Hirao, "Computationally Looking into Complex Molecular Systems: Homogeneous Catalysts, Enzymes, and Metal–Organic Frameworks", The 8th Asia–Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry (APCTCC8), IIT–Bombay (Mumbai, India), Dec 16, 2017.

など、国際招待講演 56 件, その他の学会発表 5 件, セミナー発表 29 件。