

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26288036

研究課題名(和文)メタル化アミノ酸・ペプチドを基盤とする機能性超分子空間の創出

研究課題名(英文)Development of Functional Supramolecular Materials based on Metalated Amino Acids and Peptides

研究代表者

高谷 光 (Takaya, Hikaru)

京都大学・化学研究所・准教授

研究者番号：50304035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では金属錯体を結合したアミノ酸・ペプチドの合理設計に基づく自己組織化によって、単一の錯体では実現不可能な触媒機能、分子認識能、光・電子・磁気物性を有する超分子集合体の創出を目的として、1)金属の1次元配列が制御されたポリメタル化ペプチド合成法の開発、2)環状、ヘリックスあるいはN,C-末端配位性ポリメタル化ペプチドの自己組織化による細孔性超分子の合成と金属の3次元配置制御、3)メタル化ペプチド超分子中に集積された、複数金属間の機能や物性の相互作用に基づく新物性・新機能の創出研究を行った。

研究成果の概要(英文)：Precisely-controlled metal array fabrication can be achieved through the self-assembly of metalated amino acids and related peptides, where the functional transition-metal complexes conjugate to the α -side chains of the amino acids. The chemically and physically robust transition-metal complex-bound amino acids allowed for controlled metal array fabrication on a nanometer-scale. Control of the metal sequence was accomplished by the condensation of through the chronological ordering of the amino acid condensation processes. The supramolecular-based self-assembly metalated peptides also gave rise to nanometer-scale regulated arrays. The resulting metalated amino acids and peptides were recently found to show excellent catalytic activity for various oxidation reactions under aqueous conditions using H₂O₂ as an oxidant.

研究分野：有機化学，有機金属化学，ペプチド科学，超分子化学

キーワード：メタル化アミノ酸 メタル化ペプチド 自己組織化 超分子 金属配列制御 酸化反応 Ru

1. 研究開始当初の背景

複数の金属錯体が3次元配置制御された超分子空間内では、金属間の協働的、協奏的作用によって単一金属では実現し得ない優れた機能や物性の発現が期待される。申請者らはアミノ酸・ペプチドの自己組織化能を利用して、「組成・配列・空間配置」を制御して機能性金属錯体を集積化できる基礎的手法の開発に取り組んできた (*Dalton Trans.* **2013** Hot article, *Chem. Commun.* **2012** Back cover, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007** 等)。申請者らの手法によればメタル化アミノ酸を起点とする集積制御によって金属の1次元集積様式(組成・配列)のみならず高次構造誘起や自己組織化によって2次元・3次元集積制御が可能となる。

本研究において、我々は光・触媒機能に優れたメタル化アミノ酸を用いて、高度に秩序化された超分子集積体を合成し、超分子中に集積された金属の協働効果や超分子空間を反応場とする、新しいタイプの機能性超分子の創出が可能であると考え研究を行った。

2. 研究の目的

金属錯体を結合したアミノ酸・ペプチドの合理設計に基づく自己組織化によって、単一の錯体では実現不可能な触媒機能、分子認識能、光・電子・磁気物性を有する超分子集合体の創出を目的として、下記の研究を行った。

1) 機能性金属錯体の結合したメタル化アミノ酸を創製し、これらを用いて、金属の1次元配列が制御されたポリメタル化ペプチド合成法の開発する。また、2) ヘリックスあるいは環状ポリメタル化ペプチドの合成およびこれらの自己組織化による細孔性超分子の合成と金属の3次元配置制御、さらに3) メタル化アミノ酸およびペプチド超分子中に集積された、複数金属間の機能や物性の相互作用に基づく新物性・新機能の創出。

3. 研究の方法

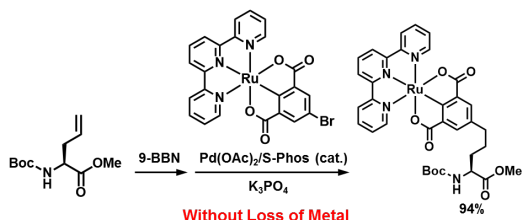
本研究ではまず最初に優れた光・触媒能を有する Ru 結合型アミノ酸を開発し、これらの自己組織可能、各種物性および触媒活性について詳細な研究を行った。また、合成した Ru-結合型アミノ酸からポリメタル化ペプチド合成を合成する手法について基礎的な検討を行った。ここでは、得られたポリメタル化ペプチドについて溶液 NMR の各種分光法を用いた精密な構造解析を行った。

4. 研究成果

本研究では、機能性超分子材料の構築を念頭に、熱や光あるいは酸塩基等の条件に対して安定で、グラムスケール合成が可能な Ru 結合型アミノ酸を設計し、合成と基礎物性について詳細な研究を行った。我々は錯体として、生体類似の優れた酸化活性を示し、尚且つ上述の化学的、物理的耐久性を満たす錯体として図1に示すような ONO-ピンサー-Ru 錯

体を選び、これを安定な炭素-炭素結合でアミノ酸と接合するためにノルバリンとクロスカップリング反応で結合した。本法によれば Ru 錯体からの Ru の脱離なしに高収率で目的とする Ru 結合型ノルバリンを高収率にグラムスケールで合成することが可能となる (文献1等)。

Conjugation of OCO-Ru Complex with Allylglycine: Suzuki-Miyaura Coupling



cf. Ru(pydic)(terpy)

Synthesis and Epoxidation:

Nishiyama, H, Motoyama, Y. et al. *Chem. Commun.* 1863 (1997)

Alcohol Oxidation:

Beller M. et al. *Chem. J. Asian. C.* 411 (2007)

図 1. ONO-ピンサー-Ru 錯体結合ノルバリンの合成

さらに、SPring-8 (BL38B1, BL40XU) における微小結晶 X 線構造解析によって、これらの分子構造およびアミノ酸 α 位の絶対配置を明らかにすることに成功し、塩基性条件下のカップリング反応においてアミノ酸 α 位の不斉が失われること無く原料アリルグリシン由来の光学純度が保持されていることを明らかとした(図2)。メタル化アミノ酸は、1958年に Schlogl らによってフェロセニルアラニンが初めて合成されて以来 60 年以上に渡って生化学、機能性材料分野において様々に利用されてきたが、アミノ酸 α 位の光学純度が確認されたものはわずか 4 例であり、L-/D-体双方のメタル化アミノ酸を合成し、キラル HPLC 分析と X 線構造解析を用いて絶対配置が正確に決定されたのは上記 Ru-結合型ノルバリンが初めての例である。

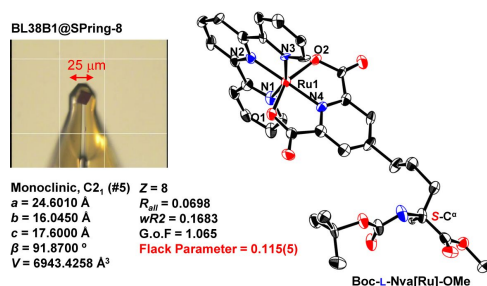


図 2. ONO-ピンサー-Ru 錯体結合ノルバリンの単結晶 X 線構造解析

前述の様に ONO-ピンサー-Ru 錯体は各種の有機分子の酸化反応に対して優れた活性を示すことが報告されている。そこで、我々は過酸化水素を酸化剤として Ru-結合型ノルバリン触媒による各種アルコール類の酸化反応を試みたところ、母体となる Ru 錯体の 10 倍近い触媒活性を示す事を見出した(図3)。触媒溶液の小角 X 線散乱測定 (SPring-8,

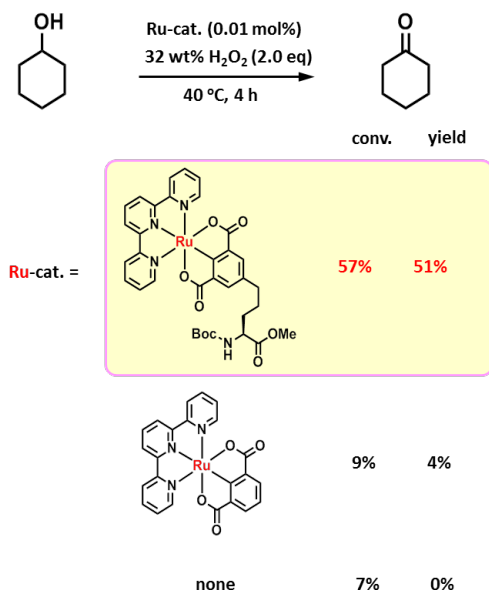


図3 .Ru-結合型ノルバリン触媒によるアルコール類の過酸化水素酸化

BL40B2)を行ったところ、ミセル状の微小集合体の形成を示す結果が得られ、これが水層-有機層での物質輸送の促進や基質の濃縮効果を担う「超分子反応場」を提供すると共に、Ru 錯体の酸化分解を防ぐ保護膜の役割を果たしていると考えている。

ONO-ピンサー-Ru 錯体触媒による過酸化水素酸化の基質適応範囲についてさらに詳細な検討を行った結果、図4に示す様に0.01 mol%というごく少量のRu ノルバリンの存在下に直接酸化が効率良く進行し、対応するキノン類が得られることを見出した(文献2等)。同反応は同種のRu 錯体やヘム酵素のモデルとなる各種ポルフィリン錯体でも報告例があるが、Ru ノルバリンを用いたケースではこれらと比べて触媒活性が $\sim 10^3$ 程度であるだけでなく、選択性もはるかに高いものである。

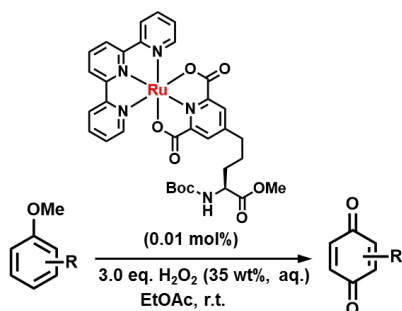


図4 .Ru-結合型ノルバリン触媒によるアルコール類の過酸化水素酸化

本反応は、基質・官能基特異性が高く、メトキシ基が2つ以上のメトキシベンゼンにおいて特に良好な反応性を示すこと、分子内に反応性アルコール部位が存在する場合でもメトキシベンゼン部位の酸化が優先すること等の同基質に対する従来の触媒反応とは異なる傾向を示す。

反応機構について検討を行う目的で、 ^{18}O 同位体標識実験を含む様々な検討を行ったところ、本反応では電子リッチな芳香環からRu=O への一電子移動(酸化)が鍵段階となっており、一電子酸化ののち系中に存在する水との反応によって生成するフェノール中間体の生成と、この中間体の酸化反応という2段階の反応によってベンゾキノンを与えることが明らかとなった。

ONO-ピンサー-Ru ノルバリンの基礎的反応性が明らかとなったので、さらに研究をメタル化ペプチドフェーズへと進め、これらのRu-結合型アミノ酸の生理活性ペプチドや蛋白質への導入、あるいはRu ノルバリンの相互連結によるポリメタル化ペプチド合成を検討する目的で、N/C-末端の化学変換による各種官能基変換とペプチド化に関する基礎的検討を行った。その結果、N/C-末端に長鎖アルキル、エチレングリコール、芳香族基、ウレア構造を導入することによって、両親媒性あるいは親水性、疎水性のRu ノルバリン合成が可能となる事を明らかにし、両末端の化学変換・修飾に基づくメタル化アミノ酸の機能化や、自己組織化物性の発現等、物性のチューニングが可能であることを見出した(文献1および2)。

さらに、液相法によるポリペプチド化について詳細な検討を行った結果、ほぼ等量のN-末端フリーおよびC-末端フリーのRu ノルバリン誘導体の縮合反応によるRu ヘキサノルバリン(図5)の合成に成功し、従来型の固相合成法では不可能なマルチグラムスケールでの実用的なメタル化ペプチド合成手法の開発に先鞭をつけた(文献3および4)。また十分な物質量のRu ノルバリンペプチドが得られたことによって、NMRをはじめ各種分光法による精密構造分析が可能となり、4残基以上になるとRu ノルバリンペプチドが安定なヘリックス構造を形成し、Ru 錯体のMLCRに由来する吸収領域においてCD末ペクトルに顕著なCotton効果が現れることが明らかとなるなど、今まで報告例の殆どないポリメタル化ペプチドの詳細な基礎物性を明らかにすることに成功した。

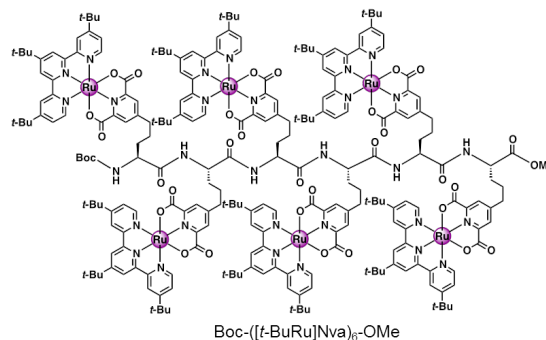


図5. ONO-ピンサー-Ru 錯体結合ヘキサノルバリンペプチド

本触媒で高い酸化活性が見いだされたメトキシベンゼンおよびベンジルアルコールは木質バイオマスとして注目を集めているリグニンの主要な部分骨格である。そこで、リグニン部分の骨格となるβ-O-4リグニンモデルであるGOSEtやその他のモデル化合物の酸化反応について詳しい検討を行ったところ、高い活性を示し、選択的に対応するフェノール誘導体を与える事を見出した。興味深いことに、本反応ではアミノ酸部位を持たないRu錯体が全く酸化活性を示さないにもかかわらず、Ruノルバリリンでは転化率がほぼ100%の高い酸化活性を示し、GOSEtの芳香族部位に由来する様々な芳香族性分子が得られる。そこで、現在は様々な官能基を有するRu-結合型ノルバリリンおよびペプチドを触媒として用い、リグニンモデル化合物の酸化分解に関する詳細な検討を進めている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

1. H. Takaya,* T. Yokoi, R. Yoshida, K. Isozaki, T. Kawakami, T. Takenaka, M. Nakamura* "Synthesis and Structural Analysis of Ruthenium-Bound Norvaline Peptides", *Chem. Lett.*, **46**, 665–668 (2017) (DOI: 10.1246/cl.1700012)
2. K. Isozaki, T. Yokoi, R. Yoshida, K. Ogata, D. Hashizume, N. Yasuda, K. Sadakane, H. Takaya, M. Nakamura, "Synthesis and Functions of ONO-Pincer Ruthenium-Complex-Bound Norvalines" *Chemistry an Asian Journal*, **11**, 1076–1091, 2016 (DOI:10.1002/asia.201600045) □Back cover に採用
3. R. Yoshida, K. Isozaki, T. Yokoi, N. Yasuda, K. Sadakane, T. Iwamoto, H. Takaya, M. Nakamura. "ONO-pincer ruthenium complex-bound norvaline for efficient catalytic oxidation of methoxybenzenes with hydrogen peroxide" *M. Org. Biomol. Chem.* **14**, 7468-7479, 2016 (DOI:10.1039/C6OB00969G) □Front cover に採用
4. H. Takaya, K. Isozaki, Y. Haga, K. Ogata, T. Naota, "Synthesis and Self-Assemble Properties of Pt-Complex Bound Oligoglutamic Acids", *Chem. Lett.*, **43**, 1167–169, 2014 (DOI:10.1246/cl.140259)
5. 高谷 光, 磯崎勝弘, 中村正治, 「アミノ酸およびペプチドで操る金属集積」, 高分子, Vol.63, pp.231-232 (2014).
2. H. Takaya, "Supramolecular Catalysts based on Metalated-Amino Acids and Peptides Self-Assembly", Institute for Chemical Research International Symposium 2016 (ICRIS'16), Uji Kyoto, Mar 8, 2016.
3. H. Takaya, "Supramolecular catalysts based on metalated-amino acids and peptides self-assembly, China-Japan Joint Symposium on Functional Supramolecular Architectures, China (Tianjin University), Dec 12, 2014.
4. 「有機金属化学における放射光単結晶 X 線構造解析のメリット」, SPring-8 単結晶・粉末構造解析 BL 研修会, SPring-8 (兵庫佐用町), 2015年10月2日
5. 「メタル化アミノ酸・ペプチドで操る金属集積」, 東京理科大学応用化学系セミナー, 東京理科大学(東京), 2015年4月3日
6. 「メタル化アミノ酸/ペプチドを用いる金属集積制御と機能開拓」, 分子研研究会:金属イオンを用いた超構造体の構築と機能 - 錯体化学における境界領域研究の現状と展望 -, 自然科学研究機構(岡崎), 2015年3月15日
7. 「メタル化アミノ酸・ペプチドの触媒作用」, 第63回高分子討論会, 長崎大, 2014年9月23日
8. 吉田 亮太・磯崎 勝弘・横井 友哉・渡邊 隆司・西村 裕志・片平 正人・高谷 光・中村 正治, 「ルテニウム錯体結合型ノルバリリンを触媒とするメトキシベンゼン類の酸化反応機構」, 第96日本化学会春季年会, 同志社大学田辺キャンパス, 2016年3月24日
9. 吉田 亮太・磯崎 勝弘・横井 友哉・高谷 光・中村 正治, 「ルテニウム錯体結合型ノルバリリンを触媒とするメトキシベンゼン類の酸化反応機構」, 第96日本化学会春季年会, 同志社大学田辺キャンパス, 2016年3月24日
10. 吉田 亮太, 横井 友哉, 伊藤 蘭, 岩本 貴寛, 磯崎 勝弘, 高谷 光, 中村 正治, 「ルテニウム錯体結合ノルバリリン触媒を用いるメトキシアレーン類の過酸化水素酸化」, 第116回触媒討論会, 三重大学(津), 2015年9月17日
11. 高谷 光, 吉田 亮太, 伊藤 蘭, 横井 友哉, 岩本 貴寛, 磯崎 勝弘, 安田 伸広, 中村 正治, 「メタル化アミノ酸・ペプチドの合成と機能開拓」, 第64回高分子討論会, 東北大, 2015年9月16日
12. 伊藤 蘭, 吉田 亮太, 横井 友哉, 岩本 貴寛, 磯崎 勝弘, 高谷 光, 中村 正治, 「ピンサー型ルテニウム錯体結合型ノルバリリンペプチドの合成」, 第95日本化学会春季年会, 日大船橋, 3月25日
13. 吉田 亮太, 横井 友哉, 伊藤 蘭, 岩本 貴寛, 磯崎 勝弘, 高谷 光, 中村 正治, 「ルテニウム錯体結合型ノルバリリンを触媒とする電子豊富な芳香族化合物の酸化反応」, 第95日本化学会春季年会, 日大船橋, 3月25日

13. 高谷 光、吉田亮太、磯崎勝弘、横井友哉、竹中健朗、伊藤 蘭、安田伸宏、吉岡康一、渡辺隆司、中村正治、「メタル化アミノ酸・ペプチドの触媒作用」、第 63 回高分子討論会、長崎大、2014 年 9 月 23 日
14. 吉田亮太、磯崎勝弘、横井友哉、竹中健朗、高谷光、中村正治、1B3-16「ルテニウム錯体結合型ノルバリン触媒を用いる電子豊富な芳香族化合物の酸化反応」、第 94 回日本化学会春季年会、名古屋大、2014 年 3 月 27 日
15. 高谷 光、竹中健朗、横井友哉、磯崎勝弘、吉田亮太、西郡達志、石橋幸典、安田伸宏、吉岡康一、渡辺隆司、中村正治、1Fc-16「Ru 結合型アミノ酸/ペプチドの合成と触媒作用」、第 63 回錯体化学討論会、琉球大、2013 年 11 月 2 日
16. 高谷 光、竹中健朗、横井友哉、磯崎勝弘、吉田亮太、西郡達志、石橋幸典、安田伸宏、吉岡康一、渡辺隆司、中村正治、「ピンサールテニウム錯体結合型ノルバリンペプチドの合成と構造決定」、第 4 回統合物質シンポジウム、北大、2013 年 10 月 31 日

〔その他〕

ホームページ等

http://es.kuicr.kyoto-u.ac.jp/pro_takaya.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高谷 光 (TAKAYA, Hikaru)

京都大学・化学研究所・准教授

研究者番号：50304035