

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22203

研究課題名(和文)触媒サイクルをトリガーする電位信号による分子情報書き込み

研究課題名(英文)Triggered Catalytic System toward Recording of Electric Signal

研究代表者

久米 晶子(Kume, Shoko)

広島大学・先進理工系科学研究科(理)・准教授

研究者番号：30431894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,500,000円

研究成果の概要(和文)：等価な二つのエチニル基を有するフェナントロリンを代表的なClick反応であるCuAAC反応で片側のエチニル基のみを選択的に反応できることを見出した。この反応は抑制効果と自触媒効果の両方を示す特異な速度依存性を示し、分子内の金属のトラップと、脱離したCu中心が関与する複核過程が関与することが分かった。また、この反応が進行するに伴い溶液の開放電圧は負側にシフトし、電気刺激によってCuAACの進行を片側反応で制御しうるということが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CuAAC反応は2002年の報告以来、大気中室温、水中でも選択的に進行することから極めて急速に応用が進んだ一方、適用範囲が広いことため複数の反応点を制御して進行させることが難しい。本研究では、共有結合で組み立てた立体要因ではなく、配位構造で組み上げた等価なエチニル基の反応が経路選択的に進行し、またその制御要因を明らかにした。また、電気刺激で選択的反応を制御できる根拠を示した。これらは今後実際に選択反応を電気化学的に制御したデータを採取することで触媒反応をワンクリックごとに進行できる初めての実証例とする予定である。

研究成果の概要(英文)：Two equivalent ethynyl moieties substituted on a phenanthroline moiety can be selectively converted into triazole via CuAAC (Copper catalyzed Azide Alkyne Cyclization), which is difficult to control because it readily proceeds under wide variety of conditions. The conversion causes two conflicting effect on first conversion, the intermolecular suppression on the other ethyl moiety while it also promotes second-order reaction stimulated through dissociation of Cu center. We also detected that the open circuit potential showed negative shift along with the Cu(II)/Cu(I) redox potential shift, which suggests electric signal can resume the reaction when one of the ethynyl moiety has converted to triazole.

研究分野：錯体化学、電気化学

キーワード：CuAAC 選択性 自己触媒 電位制御

1. 研究開始当初の背景

Cu-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC)反応は、2002年の最初の報告以降急速に応用展開された代表的なクリック反応である。温和な条件下、アジド基質とアルキン基質を高い収率で選択的にトリアゾール環形成によって連結できる反応は、超分子、ポリマー、生体分子マーカ一等の複雑な分子構造構築の強力なツールとなり、これらの分野の急速な発展を促した。反面、基質と Cu(I)触媒を混合すれば、多少の環境の違いがあってもトリアゾール環化が容易に進行するため、複数のエチニル、アジドの反応点がある場合の選択性や、ポリマー形成における規則的配列を困難にするという面も持っている。

また、CuAAC 反応中の Cu(I)中心の構造はその構造形成能と興味深い関係性を示す。例えば、反応によって形成する 1,2,3-トリアゾールは触媒である Cu(I)に配位して反応を活性化する場合があり、反応の進行が自身の触媒を増幅する自触媒効果が見られる。また特定の配位部位に結合した Cu(I)がその場で基質を連結することでロタキサンなどの幾何学的にユニークな構造を形成できることが良く知られている。

我々はこれまでに、Cu(I)で CuAAC 反応、Cu(II)で Glaser-Hay 反応と、同一基質のアルキンを銅の酸化状態で二通りに反応させられることを見出し、電気信号に応答して、時間・空間的に分子を固定できる反応系の構築に成功している。これらの背景から、従来のように触媒の構造を反応条件を最適化することで触媒反応を高効率化するというだけでなく、Cu 中心の電位応答や配位構造変化に応じた新しい触媒反応の制御方法を開発できると考えた。

2. 研究の目的

CuAAC 反応は Cu(I)の環境によって反応速度にバリエーションが出る一方、反応条件等の適用性かなり広いことが知られている。このことは、CuAAC 反応の反応性が外部条件に応答して容易に ON/OFF できる範疇にあることを示している。そこで、本研究の最終的な目標として、**触媒サイクルの回転を電気信号の入力によって1回ずつ進行させるメカニズムの開発**を提示した。この目標を課題として分割すると、以下の現象を段階的に構築していくことで完成できる。

- 1) CuAAC 反応 1 回が進行に伴う構造変化によっていったん反応を停止する。
- 2) Cu(II)/(I)の価数変化によって 1) の反応停止を引き起こす構造要因をリセットする。
- 3) Cu(II)/(I)の酸化還元反応を電気化学的に駆動することで、CuAAC 反応を電気化学的に 1 段階ずつトリガーする。

3. 研究の方法

まず、CuAAC 反応の進行によって触媒活性を大幅に変化させるには Cu(I)中心に隣接して基質を配置する必要がある。1,10-phenanthroline の配位部位に隣接して CuAAC 反応の基質であるエチニル基を置換した 2,9-diethynyl-1,10-phenanthroline(phen_{E,E})は、CuAAC 反応によって構造を拡張することで、DNA への結合やアクチノイドの捕集への機能化がなされている。しかし、phen 部位に

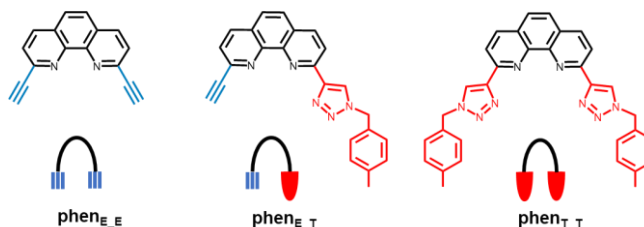


図1 配位子 phen_{E,E} およびその CuAAC 反応生成物

配位した Cu(I)中心は 4 つの配位 N 原子が CuAAC 反応の活性をブロックするために、別に Cu(I)錯体を加えて進行させる必要があるとされている。我々の目的からは、逆にこの構造が分解する過程と CuAAC 反応の進行が連動することが構造による反応制御の鍵となると考えた。

まず配位子 phen_{E,E} およびその Cu(I)錯体[Cu(phen_{E,E})₂]PF₆を合成した(図1)。この錯体につき、4-methylphenylazide を始めとする種々のアジド基質を加え、その CuAAC 反応の進行を ¹H NMR, 紫外可視分光を用いて追跡し、速度論解析によりその反応経路を推定した。また、反応に伴う電気化学測定により、CuAAC 反応に追従する電子移動、また電子移動をトリガーとする CuAAC 反応の活性化について検討した。

4. 研究成果

[Cu(phen_{E,E})₂]PF₆に 4-methylphenylazide を添加後の変化を ¹H NMR で追ったところ、エチニル基のトリアゾールへの変換はトリアゾールに置換するメチレン基のシグナルの発現によって追跡できることが分かった。この領域の時間変化から、5 種の錯体が順次生じていることが分かった。この 5 種の錯体は、構造中のエチニル基が順次トリアゾールに変換した[Cu(phen_{E,E})₂]PF₆ (0、初期状態)、[Cu(phen_{E,E})(phen_{E,T})]PF₆ (1)、[Cu(phen_{E,T})₂]PF₆ (2)または[Cu(phen_{E,E})(phen_{T,T})]PF₆ (2')、[Cu(phen_{E,T})(phen_{T,T})]PF₆ (3)、[Cu(phen_{T,T})₂]PF₆ (4、終状態)と考えられる(図2)。ここで重要なのは、錯体中の二つのエチニル基が反応したとして考えられる 2 または 2'のうち 1 種類のみが

観測されているということである。そこで、芳香族部位のシグナルの時間変化を5種の錯体に帰属して分離を行ったところ、途中段階で2のみが観測されており、2'を経由しないことが分かった(図2)。

また、5種の錯体の割合の時間変化(図3a)は通常の逐次反応とはかけ離れた依存を示している(図3cd)。また、エチニル基のトリアゾールへの変換率を全体として時間に対してプロットすると、反応が進行するにつれて加速する自己触媒作用があることが分かった(図3b)。

上記の反応の選択性(フェナントロリン上の1つのエチニル基が反応するともう片方のエチニル基の反応性を抑制する)と、自己触媒作用(エチニル基の反応が後続のエチニル基の反応を加速する)は一見矛盾する結果のようである。そこで、モデルとして片側のエチニル基の反応はもう片側の反応を抑制するが、一方でCu(I)中心の解離が促進され、全体として2分子反応の寄与が大きくなるというモデル(図4)で解析すると、観測した時間依存性に良い一致を示した(図3e)。CuAAC反応を進行させるためにはまず一つの配位子の解離と、銅中心のエチニル基の配位を要する。錯体構造中にトリアゾール環が形成すると、トリアゾールへの配位が配位子の解離をアシストし、2次反応を促進する一方で、分子内でのエチニル銅の形成は阻害することで解釈できる。

この分子内の反応抑制は、重アセトン中で錯体中に含まれるphen_{E,E}、phen_{E,T}、phen_{T,T}の割合は50%進行した段階で1:8:1と、ランダムに反応した場合の1:2:1から大きく片側のみに反応に偏ることが分かった。

次にCuトラップ剤としてネオオクプロイン(2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline, dmp)の共存下同様のCuAAC反応を進行させた。このとき、重アセトン中では反応は極めて遅く、よりCuの脱離が促進される重DMSO中で片側に変換した配位子がフリーの状態が高い割合で得られることが分かった。

また、本反応の進行に伴うCuの酸化還元挙動をサイクリックボルタンメトリーによって追跡したところ、Cu(II)/(I)はいずれも可逆な酸化還元波として観測されたが、段階的な酸化還元電位の低下が見られた(図5)[Cu(phen_{E,E})₂]PF₆では、開放電圧が0.5Vから0.2Vまで低下した。この結果は、CuAAC反応の進行過程でトリアゾールに変換した錯体のみをCu(II)とし、片側のエチニル基のみ反応させて停止できることの実験的な根拠であり、今後反応溶液全体の電位制御ができる反応系を構築して実証する予定である。

以上、研究期間内の実績として、反応部位が組み合った多点のCuAAC反応は自己触媒効果と反応抑制が同時に起こる特異な機構で進行し、配位挙動を制御することで非対称にCuAACを進行できることを示した。トラップ配位子の検討による完全非対称変換、電気化学系に組み込んだCuAACの完全制御が可能であることまでを示しているが、実際の反応制御によって有用性を示す課題が残っている。

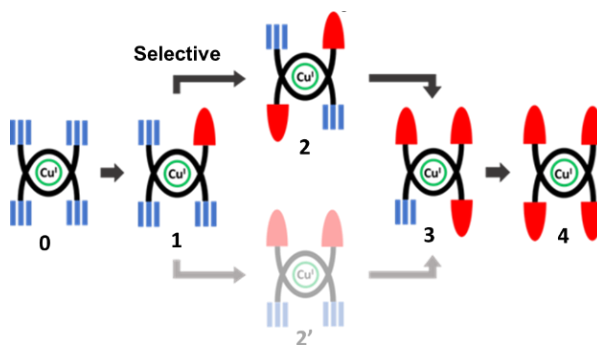


図2 [Cu(phen_{E,E})₂]PF₆の段階的CuAAC反応における選択性

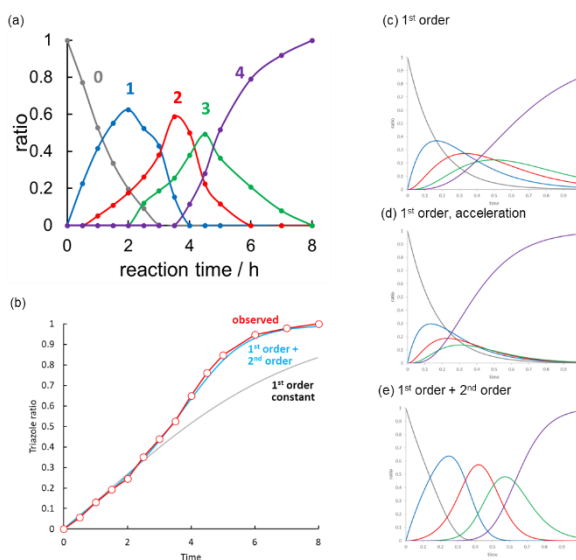


図3 (a) [Cu(phen_{E,E})₂]PF₆錯体の重アセトン中、4-methylphenylazide(2.5 eq for ethynyl moieties)共存下における錯体の時間変化 (b)トリアゾール生成量の時間変化 (c)-(e)時間依存のモデル; (c)1次反応、速度定数一定 (d)1次反応、速度定数増加 (e)1次反応+生成物との2次反応、速度定数減少

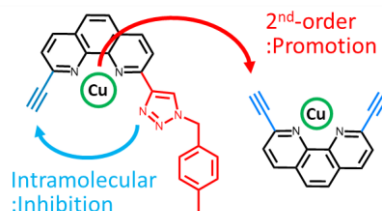


図4 トリアゾール形成に伴う後続CuAACの抑制と加速

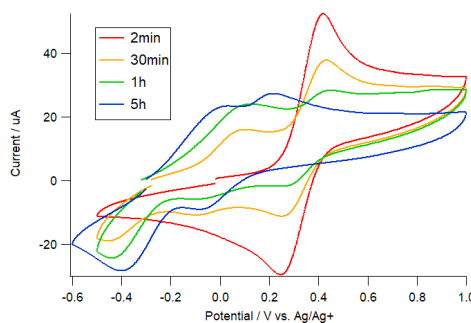


図5 トリアゾール形成に伴うCu(II)/(I)過程のサイクリックボルタモグラム変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 澁江拓哉・久保和幸・久米晶子・水田勉
2. 発表標題 反応点を金属周囲に集積させた銅錯体の活性テンプレート効果
3. 学会等名 錯体化学会 第71回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澁江 拓哉、久保 和幸、久米 晶子、水田 勉
2. 発表標題 基質を触媒中心に集積したCu(I)錯体の選択的CuAAC変換および自己触媒作用
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------