

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月12日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K05587

研究課題名(和文)キラル増殖型集積化反応を利用した環境応答機能発現メカニズムの解明と応用

研究課題名(英文)Elucidation and application of environmental response function expression mechanism using chiral growth type aggregation reaction

研究代表者

米村 俊昭 (YONEMURA, TOSHIAKI)

高知大学・教育研究部総合科学系複合領域科学部門・教授

研究者番号：90240382

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：この4年間において我々は、用いる配位子の嵩高さや置換基の種類を様々に変えることで、生成するハイブリッド多核錯体の構造を様々に変えられることを見出した。この立体選択的合成により、キラル増殖型集積化反応における付加的な要因に関する有用な知見を得ることができた。本研究内容は交付期間後も引き続き検討し、キラルな環境応答型集積錯体の開発を目指し、このシステムを用いた機能発現を拡大していきたいと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化合物の高効率、高選択的合成反応を見出して活用することは、化学反応の本質を理解するためだけでなく、省資源・省エネルギーの観点から非常に重要であると考えられる。我々の研究では、環境調和型の高選択的反応の開拓に有効なキラルな環境応答性材料の開発を目指している。研究の焦点は、集積化の際におけるキラル増殖反応を、特定の部位に、いかに効率よく誘起するかについて、分子レベルで設計し、合成することに重点をおき、そのシステムを用いた機能発現を目指す。

研究成果の概要(英文)：We found that the structure of the resulting hybrid polynuclear complex can be changed by varying the bulkiness and the substituent of the used ligand. This stereoselective synthesis could provide insights into additional factors in chiral growth-type assembly reactions. The contents of this research will continue to be examined after the grant period, aiming to develop a chiral environment-responsive polynuclear metal complex, and we intend to expand the function expression using this system.

研究分野：化学(グリーン・環境関連化学)

キーワード：キラル化合物 環境応答 複合材料 物性・合成化学 イオン結晶

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

化合物の高効率、高選択的合成反応を見出し、活用することは、化学反応の本質を理解するためだけでなく、省資源・省エネルギー等の観点から非常に重要である。特に今回のテーマでは、環境調和型の高選択的反応の開拓に有効なキラルな環境応答性材料の開発を目指す。キラル増殖反応をもたらす酸化還元能を、特定の部位に、いかに効率よく誘起するかについて、分子レベルで設計し、合成することに重点をおくとともに、そのシステムを用いた機能発現に研究の焦点をあてる。

これまでの多核金属錯体の合成法の多くは、架橋配位子と金属イオンを直接反応させているために、意図しない多種多様な多核構造化合物が形成されてしまう。そこで、本申請研究では、チオラト型単核錯体を硫黄で配位する配位子のように用いた立体選択的集積化を行う。生成物には多様な用途が期待され、その一つとしては、従来にないコンセプトのハイブリッド抗菌剤に注目する。これまでの無機系抗菌剤などには、光や熱に弱く、寿命が短いことおよび実際の抗菌効果や発光効率が充分でないものが多く、現在も改良が加えられている。長寿命の抗菌剤として利用されている酸化チタンも、加工の際に固体状態でしか取り扱いができないなどの欠点を有している。今回提案しているキラル多核化合物を用いることにより、従来の抗菌剤に比べて長寿命化、加工条件の多様性、などに関する改良を加えながら、ヘテロ集積型錯体の多機能性を活かしたキラルハイブリッド材料開発のブレイク・スルーを目指す。

### 2. 研究の目的

我々の研究では、無機イオンおよび有機分子の持つ構造、機能およびその発現機構や様々な反応環境における特性を解析し、無機イオンおよび有機分子を効果的に有用な無機 - 有機ハイブリッド化合物に変換するための手法について検討する。化学変換を制御する原理を追求して新しい変換反応系を構築するとともに、その有効利用法を探索する。なかでも、化学変換において重要な役割を果たしている金属と有機分子の相互作用や反応性に着目して、様々な環境において有機金属化合物や錯体が有する固有の構造と機能およびその発現メカニズムについて化学的基礎を考察することにより、環境応答性を有する無機 - 有機ハイブリッド化合物を開発する。

### 3. 研究の方法

本研究では、組織化反応を行う上で有用となる 16 族元素として硫黄および酸素原子を含む多座配位が可能な配位子を用い、 $[M(\text{bidentate-}N, S \text{ or } -O, S)_n(\text{bidentate-}N, M)_{3-n}]$  を出発単位として同種あるいは異種の金属 ( $M' = \text{Co}, \text{Ag}$ , 等) あるいは金属錯体との間で形成される多核錯体の立体選択的集積化を試みた。様々な脂肪族および芳香族チオール配位子を用いて、単核錯体形成時の配位子の立体的特徴や同種配位子での置換基の影響について詳細に検討した。また、キラル錯体の組織化の過程で、 $[M(\text{bidentate-}N, S \text{ or } -O, S)_n(\text{bidentate-}N, M)_{3-n}]$  部分の立体配置を決定する要因に注目した研究を行った。さらに、キラル配位子を含まない錯体における立体制御反応と比較することで、16 族元素を用いたヘテロ金属集積化反応の汎用性についても検討した。

配位子としては、光学活性な錯体を合成できること及び溶液中で分子内あるいは分子間の水素結合が形成可能な含硫アミノ酸である L - システイン類似の化合物を用いた。一方、複素環上の置換基をメチル、アミノ、ヒドロキシ基など様々に変化させることができ、それらにより水素結合の形成能も変えることができるピリミジンチオレート誘導体を配位子に用いることで、立体選択性に及ぼすチオラト配位子の影響について比較、検討した。単離した化合物は、X 線結晶構造解析、NMR・赤外吸収スペクトル等に基づいて構造決定を行い、可視 - 紫外吸収・CD スペクトルやマススペクトル等の測定を踏まえて、立体化学的、分光化学的性質について検討した。

多核錯体形成時における配位子の高さや置換基と立体制御との関連を明らかにすることを目的として、種々の反応場における立体特異的な集積化を検討した。この際、反応場が立体選択性に及ぼす影響に注目しながら、反応結果を考察した。チオラト配位子を用いて一分子中に銀およびコバルトイオンなどの複数の金属中心を有する多核金属化合物の抗菌・防かび性などについて、立体構造や電子状態などに注目して系統的に検討した。(この部分の詳細については、特許出願に関連するため省略する。)

### 4. 研究成果

(1) これまでに、メルカプト酢酸( $\text{H}_2\text{ma}$ )、メルカプトプロピオン酸( $\text{H}_2\text{mp}$ )を用いた錯体を合成、光学分割することにより、光学活性な単核錯体を得るとともに、立体特異的な集積型多核錯体の合成法に関する各種スペクトルによる解析を行っている。今回はまず、 $[\text{Co}(\text{mp})(\text{en})_2]^+$  について、単結晶 X 線構造解析を行ったところ、(+)-MP1 は  $\Lambda_R\text{-}[\text{Co}(\text{mp})(\text{en})_2]^+$  であることがわ

かり、この結果に CD スペクトルに現れる隣接効果を考慮して、それぞれの絶対配置を  $\Delta_S((-)-MP1)$ ,  $\Delta_R((+)-MP1)$ ,  $\Delta_R((-)-MP2)$ ,  $\Delta_S((+)-MP2)$  と帰属した。次に、2 つに分離し  $[Co(ma)(en)_2]^+$  の  $\Delta$  体  $((-)-MA)$  と  $\Lambda$  体  $((+)-MA)$  の多核化について検討した。  $(+)-MA$  と硝酸銀を 1:1 の比で反応することにより得た生成物は、単結晶 X 線構造解析から硫黄架橋一次元鎖ポリマー錯体  $\Lambda-[Ag\{Co(ma)(en)_2\}]_n^{2n+}$  であることがわかった (図 1 左)。一方、  $(+)-MP1$  または  $(+)-MA$  と硝酸銀の 2:1 反応生成物  $((+)-TMP1$  および  $(+)-TMA)$  の UV-Vis 吸収スペクトルは、  $d-d$  遷移および硫黄からコバルトへの電荷遷移吸収帯が単核錯体に比べて長波長シフトし、  $d-d$  遷移吸収帯はシャープになった。  $(+)-MP1$  のエナンチオマーである  $(-)-MP1$  と銀イオンとの反応により得た  $(-)-TMP1$  の単結晶 X 線構造解析から、単核錯体の絶対配置を保持した硫黄架橋三核錯体  $\Delta_S\Delta_S-[Ag\{Co(mp)(en)_2\}]_2^{3+}$  の生成が確認でき (図 1 右)、それをもとに  $(+)-TMP1$  は  $\Lambda_R\Lambda_R-[Ag\{Co(mp)(en)_2\}]_2^{3+}$ 、  $(+)-TMA$  は  $\Lambda\Lambda-[Ag\{Co(ma)(en)_2\}]_2^{3+}$  と帰属した。  $(+)-TMP1$  と  $(+)-TMA$  の CD スペクトルは、単核錯体と同様のスペクトルパターンを示したが、両者には  $25 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$  付近の吸収強度に差が見られ、CD スペクトルへの置換基の影響と考えられた。さらに、  $(-)-MP1$  と硝酸銀を 1:1 で反応することで得た生成物の第二沈殿から、三核錯体  $(-)-TMP$  が析出した。このことから、  $rac-TMP$  に等量の銀イオンを加えることでポリマー錯体  $rac-PMP$  を得ることができるのではないかと考え反応を行ったところ、  $rac-PMP$  の生成を確認することができた。また、  $rac-PMP$  に半等量の NaCl を加えることで  $rac-TMP$  が生成したことから、三核錯体、ポリマー錯体の間で相互変換が可能であることが確認できた (図 1 中)。

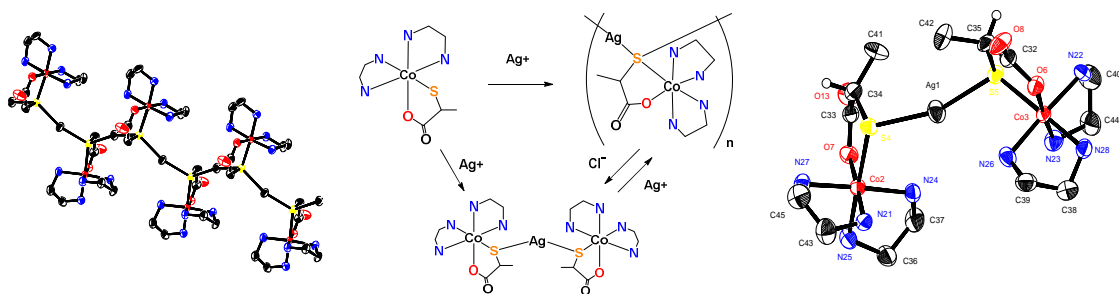


図 1. 硫黄架橋生成および開裂反応の反応メカニズム

(2) 次に、システイン、グルタチオン類似の脂肪族チオール配位子として光学活性な  $N$ -アセチル- $L$ -システイン ( $L\text{-H}_2\text{accys}$ ) を用いた。共存配位子として、キレートコンフォメーションの影響が小さなエチレンジアミン ( $en$ ) と大きなトリス (2-アミノエチル) アミン ( $tren$ ) を用いて、  $[Co(L\text{-accys})(en)_2]^+$  および  $[Co(L\text{-accys})(tren)]^+$  を合成した。イオン交換カラムでの分離により、いずれも 1 つの異性体のみが選択的に生成することがわかった。  $L\text{-accys}$  配位子の配位様式により、  $N-O$ ,  $N-S$ ,  $O-S$  配位の 3 種の異性体の形成が考えられるが、UV-Vis・IR 吸収、NMR スペクトルデータに基づき、図 2, 3 に示すような  $O-S$  配位した異性体のいずれかであることがわかった。次に、  $[Co(L\text{-accys})(en)_2]^+$  には 2 つの鏡像異性体 ( $\Delta_L$ ,  $\Delta_R$ ) が考えられることから、CD スペクトルを測定し、強度の違いはあるが、  $\Delta_S-[Co(2\text{-mp})(en)_2]^+$  のスペクトルパターンと対応していることから、  $\Delta_L-[Co(L\text{-accys})(en)_2]^+$  であると帰属した (図 4)。合成の際に得られた  $[Co(L\text{-accys})(en)_2]^+$  を含むバンドを  $K_2Sb_2(d\text{-tart})_2$  水溶液を用いて  $5.0 \times 80 \text{ cm}$  カラムで 5 日間循環したがバンドは分離することなく、前端と後端の CD スペクトルに違いは見られなかった。 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルにおいても、  $L\text{-accys}$  と 2 つの  $en$  配位子の 1 セットのシグナルピークしか観測されなかったことから、  $L\text{-accys}$  配位子の嵩高いアセチル基の存在および  $NH \cdots O$  相互作用により、  $\Delta_L$  体が選択的に生成したと考えた。一方、  $[Co(L\text{-accys})(tren)]^+$  には、図 3 にあるように、チオレート配位子の硫黄原子が  $tren$  配位子の三級窒素のトランス位にある  $t$  体、一級窒素のトランス位にある  $p$  体が存在する。既報の  $t\text{-}[Co(ma)(tren)]^+$  の NMR スペクトルとの比較から、  $t$  体であることが示唆された。また興味深いことに、得られた  $t\text{-}[Co(L\text{-accys})(tren)]^+$  の CD スペクトルを測定したところ、  $d-d$  遷移吸収帯領域に強度の強いピークが観測された (図 5)。配位子のキラリティにより、錯体に準エナンチオマー効果 (quasi-enantiomeric effect) が観測されたと考えられた。銀イオンとの反応により得られた  $[Ag\{Co(L\text{-accys})(tren)\}]_2^{3+}$  にも同程度の強度で CD が観測されたことから、多核錯体において準エナンチオマー効果が保持されていることも確認できた。

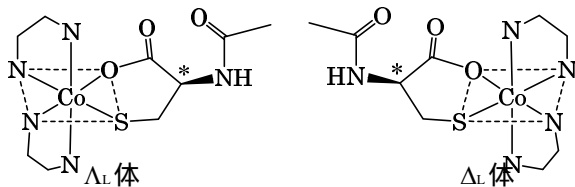


図 2 . [Co(L-accys)(en)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> の立体構造

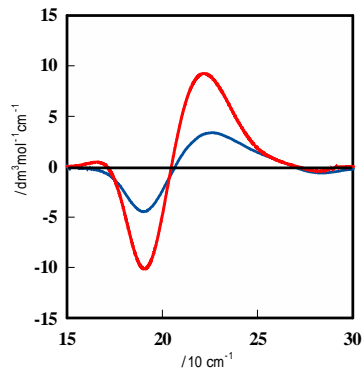


図 4 . Δ<sub>L</sub>-[Co(L-accys)(en)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (—) と Δ<sub>S</sub>-[Co(2-mp)(en)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (—) の CD スペクトル

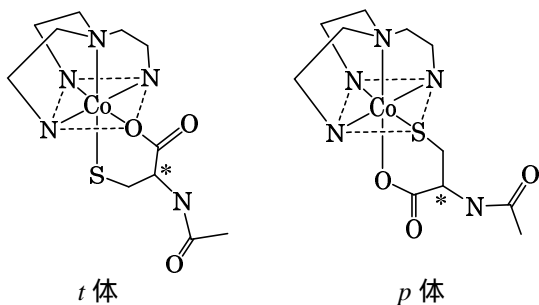


図 3 . [Co(L-accys)(tren)]<sup>+</sup> の立体構造

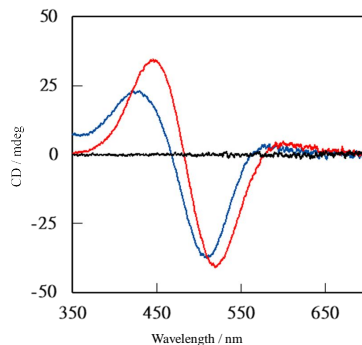


図 5 . *t*-[Co(L-accys)(tren)]<sup>+</sup> (—) と [Ag{Co(L-accys)(tren)}<sub>2</sub>]<sup>3+</sup> (—) の CD スペクトル

(3) さらに、4-ヒドロキシ-6-メチル-2-メルカプトピリミジン (H<sub>2</sub>hmpymt) を用いて [Co(hmpymt)(en)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>) と [Co(Hhmpymt)(en)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> を合成し、[Co(hapymt)(en)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)、[Co(Hhapymt)(en)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (hapymt: 4-amino-6-hydroxy-2-pyrimidinethiolato) と比較するとともに、銀イオンとの反応により、コバルト-銀多核錯体を合成した。まず、これらの錯体が hapymt 錯体と同様に pH 3~7 の水溶液中で容易に相互変換 (異性化) することを確認した (図 6, Scheme 1)。

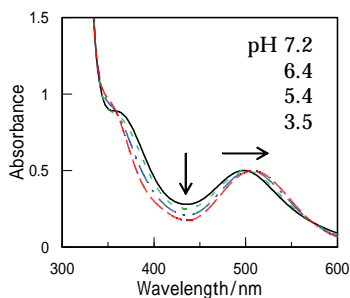
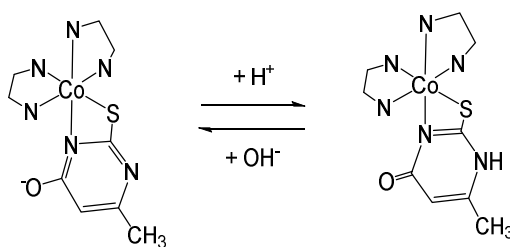


図 6 . [Co(hmpymt)(en)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> の UV-Vis 吸収スペクトルの pH 変化



Scheme 1

[Co(hmpymt)(en)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>) と [Co(Hhmpymt)(en)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> には、コバルト(III)イオンに配位するピリミジン窒素の違いにより、アミノ基とヒドロキシ基の空間的な配置の異なる 2 つの結合異性体が考えられ、今回の合成で選択的に生成した化合物の構造を単結晶 X 線構造解析により明らかにした (図 7)。この構造では、カルボニル酸素原子 (O5) とエチレンジアミンのアミノプロトン (N18H) の間に水素結合が形成されることで、より安定になることが考えられた。さらに、この構造解析から、[Co(hmpymt)(en)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>) の水溶液を pH 3 に調整することにより得た [Co(Hhmpymt)(en)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> では、配位し

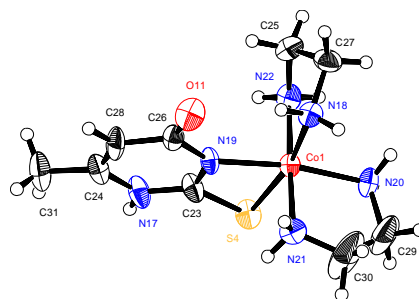


図 7 . [Co(Hhmpymt)(tren)]<sup>2+</sup> の構造

ていないピリミジン窒素(N17)にプロトンが付加していることも明らかにできた。両者の UV - Vis 吸収スペクトルでは、*d-d* 遷移吸収帯が 498 (hmpymt), 508 nm (Hhmpymt), 硫黄からコバルトへの電荷移動 (SMCT) 吸収帯がそれぞれ 284 (hmpymt), 293 nm (Hhmpymt) にピークとして観測された。全領域にわたって両者のスペクトルパターンは良く対応していたが、Hhmpymt 錯体では 10 nm ほど長波長シフトした。<sup>13</sup>C NMR スペクトルでは、hmpymt に由来するピークが、179.1, 177.0, 165.8, 106.6, 22.8 (hmpymt), 177.7, 173.6, 154.7, 106.7, 18.6 ppm (Hhmpymt) に観測され IR 吸収スペクトルでは、C=C, C=N 環伸縮振動のピークが 1594, 1527, 1458 (hmpymt), 1592, 1529, 1471 cm<sup>-1</sup> (Hhmpymt) に観測された。これらの違いは、ピリミジン窒素のプロトンの脱着やカルボニル酸素原子とアミノプロトンの間の水素結合の有無に起因するものと考えられ、これらの傾向は、[Co(hapymt)(en)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>), [Co(Hhapymt)(en)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> と良く対応していた。

得られた単核錯体を使って、銀イオンとの多核化反応を行った。[Co(hmpymt)(en)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>と硝酸銀の 1 : 1 反応では、赤色沈殿が得られ、pymt - en 錯体の時と同様な四核錯体 [Ag<sub>2</sub>{Co(hmpymt)(en)<sub>2</sub>}<sub>2</sub>]<sup>4+</sup> が生成した。一方、[Co(Hhmpymt)(en)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>と硝酸銀の 1 : 1 反応では、生成物に銀イオンが含まれておらず、銀架橋反応は進行しなかった。そこで、3 倍量の硝酸銀を加えて反応すると、単核コバルト錯体の配位硫黄原子に銀イオンが橋掛け配位した二核錯体 [Ag(NO<sub>3</sub>){Co(Hhmpymt)(en)<sub>2</sub>}]<sup>2+</sup> が生成した (図 8)。これまでに報告してきたピリミジンチオレート誘導体を配位子にもつコバルト - 銀多核錯体は、三核、四核錯体を形成しており、今回、銀イオンを過剰に添加しても二核錯体が生成したことは、Hhmpymt 錯体ではピリミジン窒素の脱プロトンが起こりにくいことに起因していると考えられた。このことから、1 つの置換基を換えるだけで、多核化反応に大きな違いが生じることが明らかとなった。また、拡散反射スペクトルでは、単核錯体との顕著な差が認められたが、水溶液の UV - Vis 吸収、<sup>13</sup>C NMR スペクトルには単核錯体からの変化がほとんど見られなかったことから、水溶液中においては S - Ag - N 結合の一部が開裂していることが考えられた。

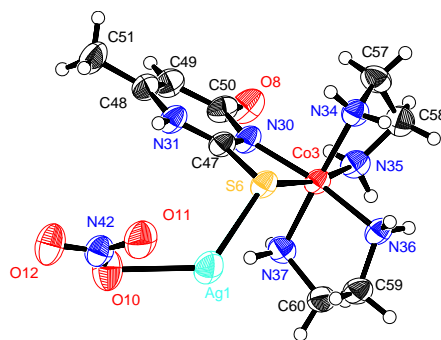


図 8 . [Ag(NO<sub>3</sub>){Co(Hhmpymt)(en)<sub>2</sub>}]<sup>2+</sup>の構造

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 6 件)

Crystal structure of Co(III) Complex with 2-Aminoethanethiol and triethylenetetramine, C. Kurogi, T. Yonemura, Anal. Sci.: X-ray Struct. Anal. On-Line, 【査読有】 in press (2019).

Crystal structures, spectroscopic studies, and photodenitrosylation reactions of stereoselectively formed dinitrosyl-molybdenum [Mo(bidentate-N,S)<sub>2</sub>(NO)<sub>2</sub>] complexes with 2-pyrimidinethiolate derivatives, K. Ono, K. Kitaoka, S. Ikeno, T. Yonemura, Polyhedron, 【査読有】 165, 116-124 (2019).

DOI: 10.1016/j.poly.2019.02.057

Stereoselective formation and spectroscopic studies of [Cr(edda or eddp)(N-N)]-type complexes (edda = ethylenediamine-*N,N'*-diacetate; eddp = ethylenediamine-*N,N'*-dipropionate), Y. Yano, R. Nakayama, T. Yonemura, Polyhedron, 【査読有】 161, 111-119 (2019).

DOI: 10.1016/j.poly.2018.12.040

Co(III) Complexes with N<sub>2</sub>S<sub>3</sub>-Type Ligands as Structural/Functional Models for the Isocyanide Hydrolysis Reaction Catalyzed by Nitrile Hydratase”, T. Yano, Y. Wasada-Tsutsui, T. Ikeda, T. Shibayama, Y. Kajita, T. Inomata, Y. Funahashi, T. Ozawa, H. Masuda, Inorg. Chem., 【査読有】 57, 4277-4290 (2018).

DOI: 10.1021/acs.inorgchem.6b02324

### 〔学会発表〕(計 1 1 件)

R. Inoue, T. Ozawa, T. Yonemura, Influence of aromatic thiolato Ligand in the formation of silver and cobalt mixed complex (8), 日本化学会第 99 春季年会, 神戸 (2019/3/16).

露口優希, 小澤智宏, 米村俊昭, 銀 - コバルト混合錯体の形成に及ぼす芳香族チオラト配位子の影響 (7), 日本化学会中四国支部大会, 松山 (2018/11/18).

M. Matsubara, Y. Yano, M. Nakashima, T. Ozawa, T. Yonemura, Syntheses and Characterization of Optically Active Thiocarboxylato Cobalt(III) Complexes, The 43rd International Conference on Coordination Chemistry, Sendai (2018/7/31).

M. Nakashima, M. Matsubara, T. Ozawa, T. Yonemura, Syntheses and Polymerization Reactions of Optically Active Cobalt(III) Complexes, 日本化学会第 97 春季年会, 横浜 (2017/3/17).

松原萌, 米村俊昭, 光学活性なチオプロニコバルト(III)錯体の合成と銀イオンとの多核化反応, 日本化学会中四国支部大会, 鳥取 (2017/11/11).

米村俊昭, 伊藤勇輝, 小澤智宏, 銀 - コバルト混合錯体の形成に及ぼす芳香族チオラト配位子の影響 (6), 第 66 回錯体化学会討論会, 福岡 (2016/9/11).

M. Nakashima, T. Ozawa, T. Yonemura, Syntheses and polymerization reactions of optically active cobalt(III) complexes with thiocarboxylic acid, The 15th International Conference on Chiroptical Spectroscopy, Sapporo, Japan (2015/8/31).

〔図書〕(計 1 件)

米村俊昭 他, 未来の資源に向かって, 中島出版, pp.136-143 (2017).

〔その他〕

ホームページ: <http://www.sc.kochi-u.ac.jp/~yonemura/>

米村俊昭, ひらめき ときめきサイエンス ~ ようこそ大学の研究室へ ~ K A K E N H I ~ ようこそ大学の研究室へ ~ K A K E N H I, 日本学術振興会 (2015 - 2018).

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 小澤 智宏

ローマ字氏名: OZAWA, TOMOHIRO

所属研究機関名: 名古屋工業大学

部局名: 工学研究科

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 7 0 2 7 0 9 9 9

研究分担者氏名: 上田 忠治

ローマ字氏名: UEDA, TADAHARU

所属研究機関名: 高知大学

部局名: 教育研究部総合科学系

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 5 0 2 9 4 8 2 2

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。