

機関番号：14602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20550065

研究課題名(和文) 金属配位によって創出される「不斉酸素原子」のキラリティーコントロール

研究課題名(英文) Chirality Control of “Asymmetric Oxygen Atom” generated by Metal Ion Coordination

研究代表者 三方 裕司 (MIKATA YUJI)

奈良女子大学・共生科学研究センター・准教授

研究者番号：10252826

研究成果の概要(和文)：本研究計画では、配位子の精密設計と適切な金属イオンの選択を通して、金属配位酸素原子上に発現するキラリティーおよび金属周辺における不斉環境の精密制御の可能性とその限界を明確にし、「不斉酸素原子」というこれまでにない新しい概念を提唱する。配位子の合目的設計により、「不斉酸素原子」のみに由来する鏡像異性体の単離・構造決定を目指すとともに、その物性を詳細に解析することにより、「不斉酸素原子」の応用面での利用を目指す。

まず、不斉要素を全く持たないアキラルな配位子を用いて酸素原子を金属中心に配位させるために必要な要因について検討した。その知見を元に、配位子が金属に配位することにより不斉酸素原子と不斉窒素原子を同時に発現する系を構築し、不斉窒素原子の立体配置により、不斉酸素原子の立体配置が高い選択性で制御されることを見いだした。さらに、様々な位置に不斉炭素を有する配位子を用いて不斉酸素原子を発現させることに成功した。銅錯体の結晶構造解析から、酸素原子からの位置に応じて、不斉炭素原子の立体配置により、不斉酸素原子の立体配置が高い選択性で制御されることを見いだした。得られたキラル錯体は銅の d-d 遷移領域において特徴的なコットン効果を示した。これは、溶液中において不斉酸素原子の立体配置が保持されていることに由来していると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this project, by careful design of the ligand and the selection of metal ion, we are going to clarify the possibility of the chirality generated on the metal-coordinated oxygen atom and its limitation, proposing the brand-new concept of “Asymmetric Oxygen”. By appropriate design of the ligand, we are going to isolate and characterize the enantiomer based on exclusively “Asymmetric Oxygen”. At the same time, we are going to analyze the physical properties of the compound in order to find possible application of “Asymmetric Oxygen”.

At first, we examined the possible factors that are necessary to coordinate the achiral oxygen atom to the metal center. On the basis of this study, we constructed the system in which asymmetric oxygen and asymmetric nitrogen are generated simultaneously in the complex, and found that the configuration of the asymmetric nitrogen controls the configuration of the asymmetric oxygen. Furthermore, we succeeded in generating asymmetric oxygen atom using a ligand with an asymmetric carbon atom in various positions. X-ray crystallography of copper complexes revealed that the configuration of asymmetric oxygen controls the configuration of asymmetric oxygen atom. The chiral complexes exhibited characteristic Cotton effect in the d-d transition region of copper atom. This indicates that the configuration of asymmetric oxygen is preserved in solution state.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：生物無機化学
 科研費の分科・細目：基礎化学・無機化学
 キーワード：金属錯体化学

1. 研究開始当初の背景

化合物中に存在する原子の中で、不斉中心となり得る原子には昔から炭素、硫黄（スルホキシド）などがよく知られており、さらに光学活性な窒素、リンおよびその他の後周期元素も多数報告されている。そのうち窒素原子は、室温ではその非共有電子対の速い反転のため、キラリティーを安定に保つことができないが、非共有電子対を金属に配位させることによって室温でも安定にキラリティーを保持できることが近年わかってきた。一方、非共有電子対を2つ有する酸素原子の場合、酸素原子上にキラリティーを発生させるためには、酸素原子の非共有電子対の片方に金属を配位させると同時に、残る非共有電子対の反転を抑制する必要がある。申請者は、糖連結配位子を用いて研究を開始し、その銅錯体において不斉酸素原子が室温・溶液中でも存在し得ることを世界に先駆けて報告している(*Inorg. Chem.* 2004, 2006年)。この錯体では、糖のアセチル基の有無により、銅に配位したアノマー酸素原子の非共有電子対の向きが逆転しており、この酸素原子の立体配置がエナンチオマー配置になっていることがわかった。さらにこれらの錯体のメタノール溶液中でのCDスペクトルを測定したところ、銅のd-d遷移に由来する吸収帯(500-750 nm)でのCotton効果が全く逆であることがわかった。このことは、結晶中で見られた金属配位酸素原子上に発生したエナンチオメリックな環境が溶液中でも保持されていることを示している。本研究ではこの発見を足がかりに、より精密に分子設計された配位子を用い、適切な金属イオンの選択を通じて不斉酸素原子という概念を一般化することを目的とする。

金属配位可能な原子を糖分子の側鎖に導入した例としては、Sachinvalaら (*J. Med. Chem.* 1993年)の他に、RajanBabuら (*J. Org. Chem.* 1997年)、Zhouら (*J. Organomet. Chem.*

1994年)、Pillら (*Chem. Ber.* 1991年)の研究例が挙げられる。またSteinbornらは、側鎖ドナー原子を持たない白金(IV)錯体の研究を精力的に行っている(*J. Am. Chem. Soc.* 1999年)。一方、エーテル酸素原子が金属に配位している例が最近Steelら (*Inorg. Chim. Acta*, 2003年)、Reedijkら (*Inorg. Chim. Acta*, 2004年)、Metzler-Norteら (*Dalton Trans.* 2004年)によって報告され始めているが、金属配位酸素原子のキラリティーに着目した例は皆無である。すなわち、申請者の知る限り「不斉酸素原子」という概念およびその立体配置制御に関する報告例は全くない

2. 研究の目的

本研究では、不斉酸素原子を安定に保持する化合物を合成してその不斉環境を精密に制御し、さらにそれらの物性・反応性を調べることにより、これまでの既成概念を越えた新しい物質創製のための基盤的な知識を提供することを目的とする。配位子の精密設計と適切な金属イオンの選択を通して、「不斉酸素原子」のみに由来する鏡像異性体の単離・構造決定を目指すと同時に、「不斉酸素原子」の応用面での利用を目指す。

3. 研究の方法

本研究計画に示した配位子を用いた金属錯体は、多くの場合においてX線結晶構造解析に適した結晶を与え、本研究計画を遂行する上で非常に好都合である。良好な単結晶が得られない場合には、溶液内での配位構造を、NMR、UV-Vis・蛍光・CD・IR各分光分析、ESI-MS、およびEXAFSを用いて解析する。特にCDスペクトルは有効で、金属のd-d遷移領域のCotton効果を調べることにより、金属中心の不斉環境すなわち酸素原子の不斉配位を直接モニターすることができる。配位子と金属イオンの錯形成に対する動力学、および錯体

溶液における温度・イオン強度・pH変化によるスペクトル変化をストップフロー等を用いて解析し、糖連結配位子を用いた「不斉酸素原子」の物性に関する総合的な考察を行う。

4. 研究成果

(1) 不斉源を持たない配位子を用いた金属錯体の合成と構造

非対称エーテルの酸素原子に金属が配位すると、酸素原子は不斉酸素原子となる。そこで本研究では、不斉酸素中心に基づく光学異性体の単離と構造決定を目標に設定し、非対称エーテルを含んだ必要最小限の基本骨格を有する配位子を合成し、不斉をもたないアキラルな化合物からエーテル酸素が金属に配位することで不斉が生じる錯体の合成を試みた。まず配位子として図1に示すL, L', L^{Py}を用いて亜鉛錯体の合成を行い、エーテル酸素が金属中心に配位するための条件検討を行った。

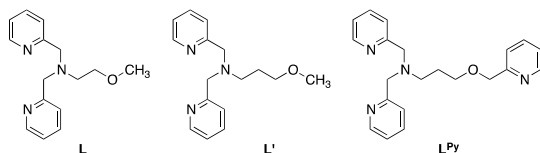


図1 配位子の構造式

得られた亜鉛錯体の構造解析の結果から、安定性の高い五員環キレート構造を形成しうる骨格を持つ配位子(L, 図2左上)の方が、六員環キレートを形成する配位子(L', 図2右上)よりもエーテル酸素が金属中心に配位しやすいことがわかった。さらに六員環キレートを形成する配位子においても、L^{Py}のようにエーテル酸素原子に対してDPA部位と反対側にアンカー部位として配位力のあるピリジンを導入することにより、エーテル酸素原子を金属中心に配位させることが可能となることがわかった(図2下)。

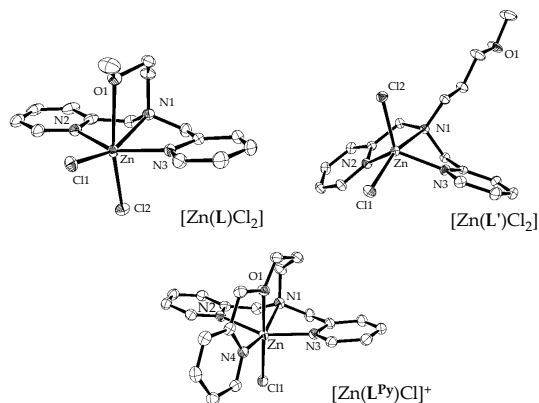
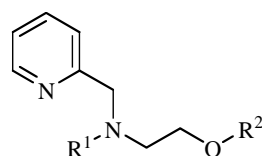


図2 L, L', L^{Py}の亜鉛錯体の構造

(2) 不斉窒素原子と不斉酸素原子を含む配位子を用いた金属錯体の合成と構造

配位子として図3に示すL^{MePy}, L^{MeQ}, L^{QPy}, L^{QQ}を合成し、カウンターアニオンの異なる銅(II)および亜鉛(II)塩を用いて錯体合成を行った。得られた錯体について結晶構造解析を行った。一例を図4に示す。錯体の構造はいずれも窒素原子、エーテル酸素原子が金属中心に配位し不斉中心をもっていたが、ラセミ晶であった。



L^{MePy}: R¹=Me, R²=2-pyridylmethyl

L^{MeQ}: R¹=Me, R²=2-quinolylmethyl

L^{QPy}: R¹=2-quinolylmethyl, R²=2-pyridylmethyl

L^{QQ}: R¹=2-quinolylmethyl, R²=2-quinolylmethyl

図3 配位子の構造式

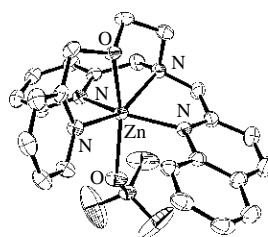


図4 L^{QPy}の亜鉛錯体の構造

また、亜鉛錯体の¹H NMRスペクトル測定により、エーテル酸素原子の隣のメチレン基のピークが2つに分裂し、2つの水素原子が非等価になっていることがわかった。これは、溶液中において不斉酸素原子の立体配置が保持されていることに由来していると考えられる。

(3) 不斉炭素原子と不斉酸素原子を含む配位子を用いた金属錯体の合成と構造

配位子としてL^{Py*}, L^{Py*1}, L^{Py*2}(図5)を合成し、それらの光学分割を行った。続いてこれらの配位子と過塩素酸銅(II)を用いて錯体合成を行い、得られた銅錯体について結晶構造解析を行った。一例を図6に示す。銅中心には配位子の4つの窒素原子とエーテル

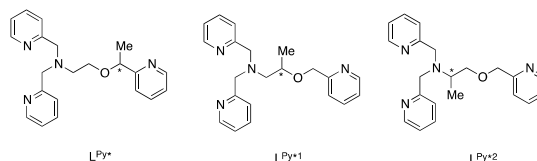


図5 配位子の構造式

酸素原子，さらに過塩素酸イオンの酸素原子が配位していた。

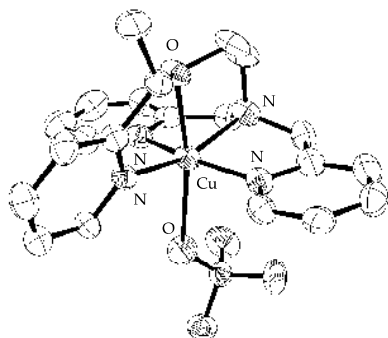


図6 L^{Py*}の銅錯体の構造

また，メタノール中での銅錯体の CD スペクトル測定および亜鉛錯体の ¹H NMR スペクトル測定により，溶液中においても不斉酸素原子の立体配置が保持されていることがわかった。以上のように，酸素原子近傍の不斉炭素原子に結合したメチル基は不斉酸素原子の立体配置を効果的に規制することが示された。

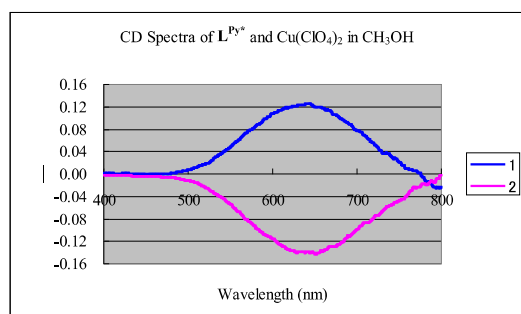


図7 L^{Py*}の銅錯体のメタノール中でのCDスペクトル

以上のように，本研究では，配位子の精密設計と適切な金属イオンの選択を通して，「不斉酸素原子」のみに由来する鏡像異性体の単離・構造決定を目指した。不斉酸素原子のみに由来する2つのエナンチオマーの単離には到達することができなかったが，不斉酸素原子に加えて不斉炭素原子あるいは不斉窒素原子を導入することにより，不斉酸素原子の不斉環境を精密に制御することができた。以上の研究成果は，これまでの既成概念を越えた新しい物質創製のための基盤的な知識を提供することにつながると期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

1. A. Ichikawa, H. Ono, T. Echigo and Y. Mikata, Crystal structures and chiral recognition of the diastereomeric salts prepared from 2-methoxy-2-(1-naphthyl)propanoic acid, *CrystEngComm*, in press (2011). 査読有
2. Y. Mikata, A. Yamashita, K. Kawata, H. Konno, S. Itami, K. Yasuda and S. Tamotsu, Methoxyquinoline-diethylenetriamine conjugate as a fluorescent zinc sensor, *Dalton Transactions*, in press (2011). 査読有
3. Y. Mikata, T. Fujimoto, T. Fujiwara, and S. Kondo, Intramolecular Ether Oxygen Coordination in the Zinc Complexes with Dipicolylamine (DPA)-Derived Ligands, *Inorg. Chim. Acta*, in press (2011). 査読有
4. Y. Mikata, A. Yamashita, K. Kawata, H. Konno, S. Itami, K. Yasuda and S. Tamotsu, Methoxy-substituted isoTQEN family for enhanced fluorescence response toward zinc ion, *Dalton Transactions*, **40**(16), 4055-4066 (2011). 査読有
5. T. Murafuji, Y. Fujiwara, D. Yoshimatsu, I. Miyakawa, K. Migita, and Y. Mikata, Bismuth heterocycles based on a diphenyl sulfone scaffold: Synthesis and substituent effect on the antifungal activity against *Saccharomyces cerevisiae*, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 519-525 (2011). 査読有
6. S. Yamazaki, Y. Yamamoto, Y. Fukushima, M. Takebayashi, T. Ukai, and Y. Mikata, Lewis Acid Promoted Reactions of Ethenetricarboxylates with Allenes: Synthesis of Indenes and γ -Lactones via Conjugate Addition/Cyclization Reaction, *J. Org. Chem.*, **75**(15), 5216-5222 (2010). 査読有
7. C. L. Ferreira, F. L. N. Marques, M. R. Y. Okamoto, A. H. Otake, Y. Sugai, Y. Mikata, T. Storr, M. Bowen, S. Yano, M. J. Adam, R. Chammas, C. Orvig, Cationic technetium and rhenium complexes with pendant carbohydrates, *Appl. Radiat. Isotopes*, **68**(6), 1087-1093 (2010). 査読有
8. A. Ichikawa, H. Ono, M. Takenaka, and Y. Mikata, Crystal conformations and molecular packing of (S)-2-methoxy-2-(9-phenanthryl)propanoic acid and a diastereomeric amide prepared from

- (R)-2-methoxy-2-(1-naphthyl)propanoic acid, *CrystEngComm*, **12**(7), 2261-2268 (2010). 査読有
9. Y. Mikata, T. Sawaguchi, T. Kakuchi, M. Gottschaldt, U. S. Schubert, H. Ohi, and S. Yano, Control of aggregation property of tris(maltohexaose)-linked porphyrins with an alkyl chain, *Eur. J. Org. Chem.*, 663-671 (2010). 査読有
 10. M. Horie, A. Fukuhara, Y. Saito, Y. Yoshida, H. Sato, H. Ohi, M. Obata, Y. Mikata, S. Yano, E. Niki, Antioxidant action of sugar-pendant C60 fullerenes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**(20), 5902-5904 (2009). 査読有
 11. Y. Mikata, S. Fujii, M. Naemura, K. Takahashi and Y. Noguchi, Copper(II) and zinc(II) complexes with C-glycoside-pendant dipicolylamine (DPA)-amino acid conjugates, *Dalton Trans.*, (46), 10305-10310 (2009). 査読有
 12. S. Yamazaki, S. Morikawa, K. Miyazaki, M. Takebayashi, Y. Yamamoto, T. Morimoto, K. Kakiuchi, and Y. Mikata, Zinc-Catalyzed Reactions of Ethenetricarboxylates with 2-(Trimethylsilylethynyl)anilines Leading to Bridged Quinoline Derivatives, *Org. Lett.*, **11**(13), 2796-2799 (2009). 査読有
 13. Y. Mikata, A. Yamashita, A. Kawamura, H. Konno, Y. Miyamoto and S. Tamotsu, Bisquinoline-based fluorescent zinc sensors, *Dalton Trans.*, (19), 3800-3806 (2009). 査読有
 14. S. Yamazaki, Y. Yamamoto, Y. Mikata, Lewis acid-promoted reactions of ethenetricarboxylates with γ -CF₃-substituted propargyl alcohols, *Tetrahedron*, **65**(10), 1988-1994 (2009). 査読有
 15. Y. Inaba, T. Kawakami, S. Aimoto, T. Ikegami, T. Takeuchi, T. Nakazawa, S. Yano, and Y. Mikata, Preparation and conformational analysis of C-glycosyl β^{\square} - and $\beta^{\beta^{\square}}$ -peptides, *Carbohydr. Res.* **344**(5), 613-626 (2009). 査読有
 16. A. Ichikawa, H. Ono, and Y. Mikata, Characteristic conformations and molecular packings in crystal structures of diastereomeric esters prepared from (S)-2-methoxy-2-(1-naphthyl)propanoic acid, *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**(23), 2693-2698 (2008). 査読有
 17. H. Takagi, Y. Mikata, A. Ichimura, T. Yano, I. Kinoshita, M. Hori, T. J. Collins, M. Gottschaldt and S. Yano, Feasible attachment of dinuclear ruthenium complex to gold electrode surface via new ligand substitution reaction, *Electrochimica Acta*, **54**(4), 1286-1291 (2009). 査読有
 18. Y. Mikata, A. Yamanaka, A. Yamashita, and S. Yano, The Isoquinoline-Based TQEN Family as TPEN-Derived Fluorescent Zinc Sensors, *Inorg. Chem.*, **47**(16), 7295-7301 (2008). 査読有
 19. M. Obata, A. Kitamura, A. Mori, C. Kameyama, J. Czaplowska, R. Tanaka, I. Kinoshita, T. Kusumoto, H. Hashimoto, M. Harada, Y. Mikata, T. Funabiki, and S. Yano, Syntheses, structural characterization and photophysical properties of 4-(2-pyridyl)-1,2,3-triazole rhenium(I) complexes, *Dalton Trans.*, (25), 3292-3300 (2008). 査読有
 20. Y. Inaba, T. Fujimoto, H. Ono, M. Obata, S. Yano, and Y. Mikata, A general route to pendant C-glycosyl 1,2- and 1,3-diamines, *Carbohydr. Res.*, **343**(5), 941-950 (2008). 査読有
 21. Y. Inaba, S. Yano, and Y. Mikata, Preparation of C-glycoside pendant β^2 - and $\beta^{2,2}$ -amino acids, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **81**(5), 606-616 (2008). 査読有
- [学会発表] (計 22 件)
1. 鵜飼杏奈・三方裕司：キノリン部位を有する糖含有エチレンジアミン誘導体の亜鉛イオン選択的蛍光応答 日本化学会第 91 春季年会 (東京) 2011 年 3 月 28 日
 2. 河田景子・三方裕司：複素環芳香族置換グリシン誘導体を配位子とする金属錯体の合成と構造 日本化学会第 91 春季年会 (東京) 2011 年 3 月 26 日
 3. Y. Mikata and F. Nakagaki: Mercury(II)-selective fluorescent response of bisquinoline derivatives with thioether linkage. Pacificchem 2010 Congress (Waikiki, USA December 19, 2010).
 4. K. Kawata and Y. Mikata: Fluorescent response of isoquinoline-based amine derivatives toward zinc ion. Pacificchem 2010 Congress (Waikiki, USA December 19, 2010).
 5. Y. Mikata, Y. Noguchi, and K. Takahashi: Carbohydrate-appended

- metal complexes for enhanced cellular uptake of metal ion. Pacificchem 2010 Congress (Waikiki, USA December 16, 2010).
6. Y. Mikata: Quinoline- and isoquinoline-based molecular design for functional metal complexes. 17th International SPACC-CSJ Symposium (Kagoshima, October 15, 2010) INVITED LECTURE
 7. 河田景子・三方裕司: 亜鉛イオン特異的蛍光応答を示すトリス(1-イソキノリルメチル)アミン誘導体の開発 第60回錯体化学討論会(大阪)2010年9月29日
 8. 高橋京子・三方裕司: 金属の細胞内導入を目指した糖含有配位子の開発 第60回錯体化学討論会(大阪)2010年9月28日
 9. 高橋京子・三方裕司: 糖含有配位子を用いた細胞への金属イオン導入 第4回バイオ合同シンポジウム(大阪)2010年9月25日
 10. 藤原知美・三方裕司: エーテル酸素原子が金属中心に配位した亜鉛錯体の合成と構造 日本化学会第90春季年会(大阪)2010年3月28日
 11. 河田景子・三方裕司: イソキノリン部位を有するアミン誘導体の亜鉛イオン選択的蛍光応答 日本化学会第90春季年会(大阪)2010年3月27日
 12. 中垣芙美恵・三方裕司: キノリン骨格を有するアルカンチオエーテル配位子の水銀(II)イオン選択的蛍光応答 日本化学会第90春季年会(大阪)2010年3月27日
 13. 野口友華・三方裕司: 生物学的応用を目的とした糖含有配位子の開発 日本化学会第90春季年会(大阪)2010年3月26日
 14. 中垣芙美恵・三方裕司: キノリン骨格を有するチオエーテル配位子の水銀イオンに対する蛍光応答 第59回錯体化学討論会(長崎)2009年9月26日
 15. 野口友華・三方裕司: 新規糖含有アニオン性配位子を用いた金属錯体の開発 第59回錯体化学討論会(長崎)2009年9月25日
 16. Y. Mikata: The Isoquinoline-Based TQEN Family as TPEN-Derived Fluorescent Zinc Sensors. ICBIC (Nagoya, July 27, 2009)
 17. Y. Mikata: The TQEN (Tetrakis(2-quinolylmethylethylenediamine)) Family as Fluorescent Zinc Sensors. PPC 2009 (Shiga, July 10, 2009) INVITED LECTURE
 18. A. Yamashita and Y. Mikata: Development of Isoquinoline-Based Fluorescent Zinc Sensor with High Affinity. 14th International SPACC-CSJ Symposium (Osaka, November 20, 2008).
 19. Y. Noguchi and Y. Mikata: Development of Carbohydrate-Based Ligand Bearing N-(2-Pyridylmethyl)glycine Frame. 14th International SPACC-CSJ Symposium (Osaka, November 20, 2008).
 20. F. Nakagaki and Y. Mikata: Design for Hg-selective fluorescent probes with alkanedithiol scaffold. 14th International SPACC-CSJ Symposium (Osaka, November 20, 2008).
 21. 山下梓・三方裕司: メトキシイソキノリン部位を有するエチレンジアミン誘導体の亜鉛イオンに対する蛍光応答 第58回錯体化学討論会(金沢)2008年9月20日
 22. 三方裕司・山中あずさ・山下梓: 高い親和性を有する蛍光性亜鉛イオンキレーターの開発 第3回バイオ関連化学合同シンポジウム(横浜)2008年9月19日
- [図書] (計0件)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)
- [その他]
- ホームページ等
該当無し
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
三方 裕司 (MIKATA YUJI)
奈良女子大学・共生科学研究センター・准教授
研究者番号: 10252826
 - (2) 研究分担者
該当無し
 - (3) 連携研究者
該当無し