

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月16日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21550045

研究課題名（和文） 多重配位モード籠形分子の開発とアロステリックな配位挙動の展開

研究課題名（英文） Development of cryptand molecules of multiple ligation with allosteric binding behavior

研究代表者

瀬恒 潤一郎 (SETSUNE JUN-ICHIRO)

神戸大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：10117997

研究成果の概要（和文）：本研究では、クリプタンド（籠型分子）の新しい配位様式を提案し、アロステリック分子システムとして機能する上で要請される分子構造とその動作メカニズムを明らかにする事を目的とした。6個のピロールと3個の芳香環からなる3次元構造を持つクリプタンド型ポルフィリノイドの誘導体を多数合成し、ゲスト分子の多重配位挙動について明らかにした。ピリジン3個および2個を含むクリプタンドは3個および2個のカルボン酸が配位し、ジクロロメタン中での滴定実験により理想的な正のアロステリック効果を観測した。アセトニトリル中ではアロステリック効果は見られず、1個および2個のカルボン酸が配位した中間体に関する知見を得ることができた。ピロールβ位に異なるアルキル置換基を有する3種のクリプタンド分子を用いてアルコールのアロステリックな配位挙動を明らかにした。温度可変NMR実験により、ピリジン側のピロールβ位に嵩高いイソブチルを有するクリプタンドの高いバインディング能が明らかになった。安定性に優れたジシアノ置換クリプタンドの合成にも成功したので、クリプタンド型ポルフィリノイドの機能開発の進展が期待できる。

研究成果の概要（英文）：This work aimed at understanding the mechanistic aspect in the novel binding mode of cryptand-like porphyrinoids and also the structural factors that enables allosteric binding. A number of the cryptand-like porphyrinoids made of six pyrroles and three six-membered (hetero)aromatics were prepared and their multiple binding behavior of guest molecules was investigated. The cryptands containing three and two pyridines bind three and two carboxylic acids, respectively, where ideal positive homotropic allosteric binding behavior was observed through the titration experiments in CH_2Cl_2 . The intermediate complexes of a one-to-one or a one-to-two host-guest ratio were observed in acetonitrile to show that allosteric binding based on multiple hydrogen bondings is unfavorable in polar solvents. Three cryptands containing alkyl substituents of a different steric bulk at the pyrrole β -positions were used to study binding behavior of alcohols. VT-NMR experiments on the dry CDCl_3 solution of a mixture of cryptand and alcohol revealed positive allosteric binding behavior. A bulky *iso*-butyl substituent next to the pyridine increased equilibrium constants. Cryptand with the cyano substituents at the bridgehead greatly improved the stability of the cryptand-like porphyrinoid, which expands the scope of allosteric binding.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：構造有機化学

1. 研究開始当初の背景

ヘモグロビンの酸素吸収などの生体機能に普遍的に見られるアロステリック効果は一次情報に対する非線形応答や選択的応答を可能にする重要な概念を内包している点で幅広い分野から注目されている。生体系では複雑且つ精緻なメカニズムによるアロステリシティーが作用し、生体反応の ON-OFF やフィードバックを可能としているが、人工物質系でこのような協同効果を示す分子システムを構築する事は容易ではない。特に、一種類のリガンドが順次その配位平衡を増大させるホモトロピックな正のアロステリック効果を実現することは難易度が高く、化学に於いて解決すべき大きな目標の一つとなってきた。シンプルな人工分子系でこのようなアロステリシティーを達成できれば非線形応答分子素子として多方面への展開が期待される。本研究では、超分子化学のパイオニアであり、ノーベル賞受賞者である J. M. Lehn によって開発されたクリプタンド(籠型分子)の新しい配位様式を提案し、アロステリック分子システムとして機能する新規な分子構造とその動作メカニズムを明らかにする事を目的とした。

2. 研究の目的

剛直な 2,6-ジピリルピリジンを構成要素とする新規クリプタンドは、アルコールやカルボン酸などのリガンドが3つのクレフトに多重配位し、カルボン酸配位の際に正のアロステリック効果が見られることを報告した (J. Setsune, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2404-2405)。このクリプタンド構造を基にして、種々の誘導体を合成し、そのバインディング能に影響を与える構造因子を明らかにすること、構造と機能の関係を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

鈴木カップリング等の合成反応を用いて、種々の置換基を有するポルフィリノイド型クリプタンド誘導体を新規に合成し、化合物の同定を行った。それらのバインディング能は UV-vis 滴定実験、VT-NMR 解離平衡測定により明らかにした。

4. 研究成果

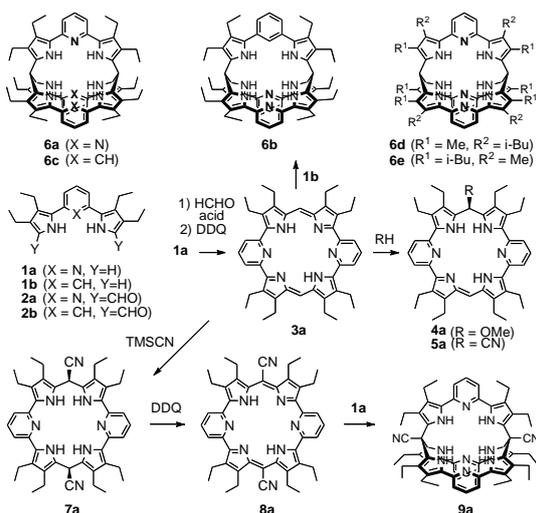
(1) 物質合成

3つのピリジン環を有するクリプタンド **6a** は **1a** と **2a** の酸触媒反応、1つのピリジン環を有するクリプタンド **6b** は **1b** と **2a** の酸触媒反応で収率よく得られるが、2つのピリジン環を有するクリプタンド **6b** は **1a** と **2b** の反応で得ることはできなかった。一方、**1a** とホルムアルデヒドとの反応により合成したジピリ

ヘキサフィリン **3a** のメソ位が極めて高い反応性を示し、アルコール等の付加物 **4a** や **5a** を容易に与えることを見いだした。この結果を基にして、**3a** と **1b** との反応を行い、**6b** を合成することができた。**3a** は TMSCN との反応によりジシアノ付加物 **7a** を与え、その DDQ 酸化により **8a** を得た。**8a** は **1a** との反応により収率よく **9a** を与えた。**6a** はアロステリックバインディングなどの優れた機能を有しているが、クリプタンドの橋頭位が酸化を受けやすいトリアリールメタン構造を有しており、特に酸性条件下では光分解が起こりやすい事が難点であった。**9a** はこの難点を克服したクリプタンドであり、更なる機能開発が期待される。

(2) カルボン酸の配位挙動

6a にはジクロロメタン中では3つのカルボン酸(トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、など)が配位する。この際に、正のアロステリ



ック効果が見られることは CDCl_3 中での NMR 滴定から明らかとなっている。 CH_2Cl_2 中 ($8.9 \times 10^{-6} \text{ M}$) での UV-vis 滴定では等吸収点を示す 1 段階のスペクトル変化が観測され、3 当量の TFA の添加でスペクトル変化が収束した (図 1a)。生成した **6a**·(TFA)₃ は 340 nm と 416 nm に吸収極大を持つ。これに対して、溶媒を MeCN- CH_2Cl_2 9:1 ($8.8 \times 10^{-6} \text{ M}$) に変えると、飽和に達するまでに 30 当量程度の TFA を必要とした (図 1c)。しかも、滴定の初期段階で現れた 460 nm 付近の吸収極大は 440 nm 付近に移動し、滴定の後期では **6a**·(TFA)₃ に帰属される吸収帯が 411 nm に現れた。以上のように、極性の大きな MeCN 中では顕著なアロステリック効果は認められず、**6a**·(TFA) や **6a**·(TFA)₂ が観測されたものと考えられる。**6c** は 1 当量の TFA と結合すると考えられるが、MeCN- CH_2Cl_2 9:1 の混合溶媒中 ($8.6 \times 10^{-6} \text{ M}$) では約 30 当量程度で飽和に達し、456 nm に

極大をもつ幅広い吸収帯は $6c \cdot (\text{TFA})$ に帰属できる (図 1e)。この吸収は同じ溶媒中で $6a$ と TFA の滴定初期段階で現れた 460 nm 付近の吸収と酷似している。従って、この 460 nm 付近の吸収は $6a \cdot (\text{TFA})$ に帰属できる。一方、 $6b$ は 2 当量の TFA と結合すると考えられるが、 $\text{MeCN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 9:1 の混合溶媒中 (0.58×10^{-6} M) では約 30 当量程度で飽和に達し、434 nm の極大吸収帯は $6b \cdot (\text{TFA})_2$ に帰属できる (図 1d)。この吸収は同じ溶媒中で $6a$ と TFA の滴定中期段階で現れた 435 nm 付近の吸収と酷似している。従って、この 435 nm 付近の吸収は $6a \cdot (\text{TFA})_2$ に帰属できる。 $6b$ の CH_2Cl_2 中 (1.91×10^{-5} M) での UV-vis 滴定では等吸収点を示す 1 段階のスペクトル変化が観測され、約 4 当量の TFA の添加でスペクトル変化が収束した (図 1b)。 $6b \cdot (\text{TFA})_2$ は 444 nm に吸収極大を持ち、この滴定実験から得られた Hill 定数は 2.0 と決定できた。

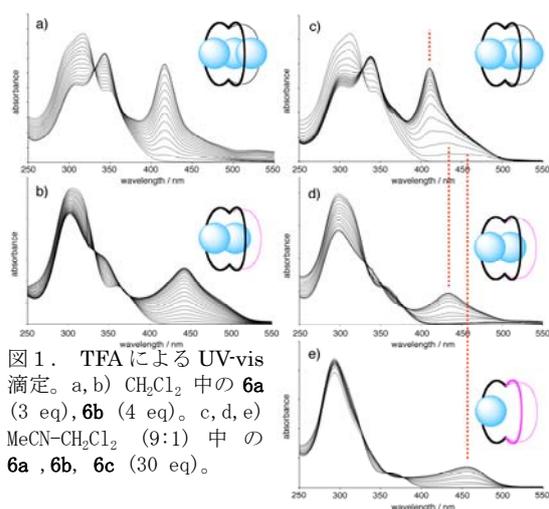


図 1. TFA による UV-vis 滴定。a, b) CH_2Cl_2 中の $6a$ (3 eq), $6b$ (4 eq)。c, d, e) $\text{MeCN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9:1) 中の $6a$, $6b$, $6c$ (30 eq)。

(3) アルコールのアロステリックなバインディング

$6a$ がカルボン酸と同様に 3 個のエタノールを取り込む事は X 線結晶構造解析から明らかになったが、溶液中での滴定実験ではアルコールの配位と競合する水の影響が問題となり、その配位挙動は不明のままであった。そこで、完全ドライ密閉系での温度と配位平衡の関係を VT-NMR により測定し、van't Hoff プロットから配位挙動を検討した。ピロール β 位のアルキル置換基はゲスト配位座に立体化学的な影響を及ぼすことを考慮して、アルキル置換基の異なる 3-メチル-4-イソブチル体 $6d$ 、3-イソブチル-4-メチル体 $6e$ を合成し、エタノール、フェノールに対する配位挙動を検討した。 CDCl_3 中、 50°C で $6d$ と EtOH の等モル混合物のピロール NH プロトンは 8.9 ppm に現れる (図 2)。このケミカルシフトは EtOH が存在しない場合の値とほぼ同じであり、EtOH は完全に解離していると考えられる。こ

のシグナルは温度の低下と共に低磁場シフトし、ブロード化した。更に、 -30°C より低温になると、10.9 ppm と 8.9 ppm の 2 つのシグナルに分裂し、その積分比は 1:2 となった。後者のシグナルは EtOH の配位していない $6d$ のケミカルシフトと一致する。積分比から考えて、前者のシグナルは $6d \cdot (\text{EtOH})_3$ に帰属できる。実際、3 当量以上の EtOH の存在下、 -60°C でのピロール NH プロトンのケミカルシフトは 10.9 ppm であった。更に、5.8 ppm に現れる橋頭位のプロトンも低温では 1:2 の積分比に分裂した。以上の結果から、EtOH の配位はアロステリックであり、室温では $6d \cdot (\text{EtOH})_3$ と $6d$ の速い交換のためにシグナルが平均化されていることが明らかになった。

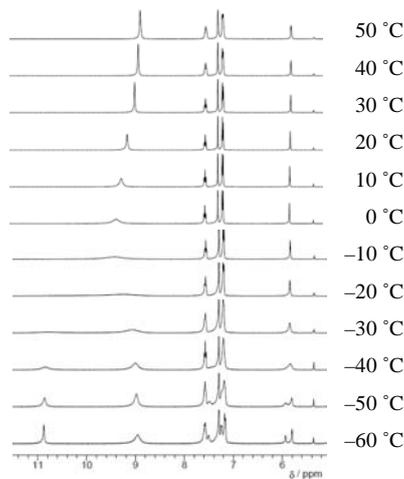


図 2. CDCl_3 中の $6b$ と EtOH (1:1) 混合物の温度可変 NMR (低磁場領域)。

$6d$ (4.7 mM) と EtOH (3.3 eq) の CDCl_3 溶液ではピロール NH プロトンが 8.9 ppm (50°C) から 10.9 ppm (-60°C) にシフトした。この低磁場シフトは EtOH のバインディングによる水素結合形成を示唆している。一方、EtOH の CH_2 プロトンは 3.7 ppm (50°C) から 2.7 ppm (-60°C) へ、EtOH の CH_3 プロトンは 1.2 ppm (50°C) から 0.1 ppm (-60°C) へ高磁場シフトした。エタノールが芳香環に囲まれたクリプタンド内部領域で環電流効果を受けたと考えられる。EtOH の OH プロトンも 7.5 ppm (-60°C) に観測された。これらのケミカルシフト変化は $6a$, $6e$ に関しても殆ど同じであった。 $6d$ (4.5 mM) と PhOH (5.9 eq) の CDCl_3 溶液ではピロール NH プロトンが 8.9 ppm (50°C) から 10.2 ppm (-60°C) にシフトし、PhOH の OH プロトンも 4.8 ppm (50°C) から 11.5 ppm (-60°C) にシフトした。NH プロトンは -10°C から -60°C までケミカルシフトの変化は殆どないが、 -10°C より低温では PhOH のオルトプロトン、ピロール β 位のアルキルプロトンのシグナルがそれぞれ 2 本 (1:1) に分裂した。このことから PhOH の配位により C_{3h} 対称性が失われる事が分かった。ピロール NH プロト

ンのケミカルシフトの温度依存性を基にした van't Hoff プロット (図 3) から熱力学パラメーターを決定した。バインディング能は **6d**、**6a**、**6e** の順となり、3つのエタノール分子を捕捉する平衡定数は 298 K で、それぞれ 7.7×10^5 , 1.8×10^4 , 5.8×10^3 と決定できた。フェノール 3 分子の捕捉も同様の傾向であり (2.0×10^5 , 1.8×10^4 , 1.0×10^4)、ゲスト配位座の近傍、即ち、ピリジン側のピロール β 位に嵩高いイソブチルを有するクリプタン **6d** の高いバインディング能が明らかになった。

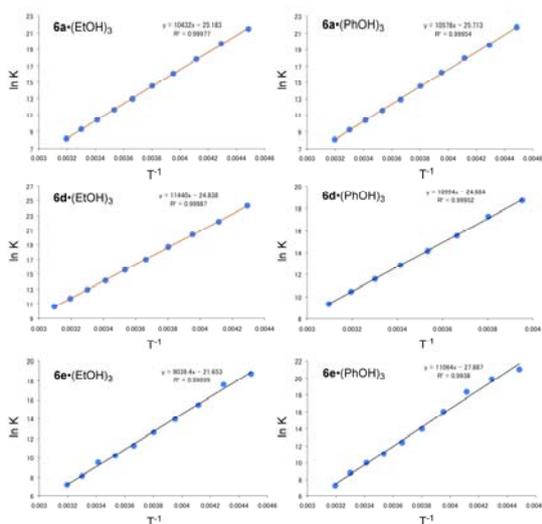


図 3. CDCl_3 中の **6a**, **6d**, **6e** と 3 分子の EtOH (左図), PhOH (右図) のアロステリックな錯体形成平衡に関する van't Hoff プロット。

以上のように、本研究では置換基の異なる新規なクリプタン分子を多数合成することができた。スペーサーの 6 員環部分としてプロトン化可能なピリジンをそれぞれ 3 個、2 個、1 個含む誘導体の配位挙動を明らかにすることにより、カルボン酸がそれぞれ 2 個、1 個配位した中間体に関する知見を得ることができた。アセトニトリルのような極性溶媒中ではカルボン酸のアロステリックな配位は起こらないが、ジクロルメタン中であれば 2 分子のカルボン酸が配位可能なクリプタン **6b** においても理想的なアロステリックなバインディングが起こることを明らかにした。一方、アルコールの配位についてもアロステリックなバインディングが起こることを実験的に証明することができた。その配位能はクリプタン分子のアルキル置換基の嵩高さにより影響を受けることを見いだした。更に、ポルフィリノイド型クリプタンの弱点であった酸化分解に対する耐性を大きく改善できるジシアノ誘導体の開発に成功した。

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 7 件)

- (1) M. Mori, T. Okawa, N. Iizuna, K. Nakayama, J. M. Lintuluoto, J. Setsune, Dynamic Figure Eight Loop Structure of *meso*-Tetraaryl[32]-octaphyrins(1.0.1.0.1.0.1.0), *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3579-3582. <reviewed>
- (2) Y. Takao, T. Ohno, K. Moriwaki, F. Matsumoto, J. Setsune, Photooxidation of Phenol Derivatives Using μ -(Dihydroxo)dipalladium(II) Bisporphyrin Complex, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2010**, *14*, 64-68. <reviewed>
- (3) J. Setsune, M. Kawama, T. Nishinaka, Helical Binuclear Co(II) Complexes of Porphyrin Analogue for Sensing Homochiral Carboxylic Acids, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 1773-1777. <reviewed>
- (4) J. Setsune, S. Omae, Homohelical Porphyrin Analogue Embedded with Binaphthol Units, *Chem. Lett.*, **2012**, *41*, 168-169. <reviewed>
- (5) J. Setsune, K. Watanabe, Synthesis and Structure of Expanded Porphyrins Containing a Dipyrrylpyridine Unit, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2012**, in press. <reviewed>
- (6) J. Setsune, K. Yamato, Highly Reactive *meso*-Like Positions of Dipyrrihexaphyrin. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4447-4449. <reviewed>
- (7) J. Setsune, Helical Chirality Induction of Expanded Porphyrin Analogues, *J. Chem. Sci.*, **2012**, in press. <reviewed>

[学会発表] (計 21 件)

- (1) Jun-ichiro Setsune, Helical Chirality Induction of Expanded Porphyrin Analogues, The 14th International Symposium on Modern Trends of Inorganic Chemistry, 2011/12/10-13, Hyderabad, India.
- (2) 大和恭平、瀬恒潤一郎、橋頭位修飾クリプタンの合成とその性質、第 2 回基礎有機化学討論会 1P117 2011/9/21-23 筑波大学
- (3) 新國淑子、瀬恒潤一郎、環拡大シクロオクタピロールに対するカルボン酸の協同的錯体形成、第 2 回基礎有機化学討論会 2P071 2011/9/21-23 筑波大学
- (4) 額爾敦、瀬恒潤一郎、ビスアザフルベンを用いたオリゴピロールの合成と錯体形成、第 7 回ホスト・ゲスト化学シンポジウム 2011/5/28-29 広島大学

- (5) 新國淑子、瀬恒潤一郎、環拡大シクロオクタピロールによるカルボン酸のアロステリックなバインディング、第7回ホスト・ゲスト化学シンポジウム 2011/5/28-29 広島大学
- (6) 新國淑子、Juha Lintuluoto、瀬恒潤一郎、スペーサーを有するシクロオクタピロールとアルギニン誘導体との錯体形成における正のアロステリック効果、日本化学会第91春季年会 1D8-12 2011/3/26-29 神奈川大学
- (7) Vaidas Savukynas、瀬恒潤一郎、クリプタン型ポルフィリンアナログのアニオンバインディングにおける溶媒効果、日本化学会第91春季年会 2DB-06 2011/3/26-29 神奈川大学
- (8) 大和恭平、瀬恒潤一郎、ジピリルピリジンを含む混合鎖クリプタンの合成とリガンド配位挙動、日本化学会第91春季年会 2DB-05 2011/3/26-29 神奈川大学
- (9) 有賀奨、瀬恒潤一郎、C_{3h} 対称籠型ポルフィリノイドに対するアルコールのアロステリックなバインディング、日本化学会第91春季年会 2DB-04 2011/3/26-29 神奈川大学
- (10) Jun-ichiro Setsune, Helical Chirality Induction of Oligopyrroles, The 6th International Symposium on Integrated Synthesis, 2010/10/23-24, Kobe.
- (11) 大和恭平、瀬恒潤一郎、ピリジン含有環状テトラピロールとそのメソ付加誘導体の合成と性質、第21回基礎有機化学討論会 1P37 2010/9/09-11 名古屋大学
- (12) Jun-ichiro Setsune, Miku Kawama, Takeshi Nishinaka, Chirality Transfer from Amino Acids to the Helicity of Biscobalt(III) Complexes of Pyridine-containing Hybrid Porphyrinoid by Axial Ligand Substitution, The 5th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, 2010/6/6-10, Nara.
- (13) 瀬恒潤一郎、皮間未来、西中健、アミノ酸配位による大環状ポルフィリノイドコバルト複核錯体のヘリシティ制御、日本化学会第90春季年会 2010/3/26-29 近畿大学
- (14) 園田誠、西中健、瀬恒潤一郎、クリプタン型ポルフィリノイドによるハロゲン化イオンのバインディング、日本化学会第90春季年会 2010/3/26-29 近畿大学
- (15) 西中健、瀬恒潤一郎、大環状複核金属錯体によるカルボキシレートアニオンの捕捉、創製分子科学シンポジウム“ピロール系色素化合物の科学” 2009/12/4-5 神戸大学
- (16) 瀬恒潤一郎、大環状ポリピロール誘導体の合成と捻れたπ共役構造の動的挙動、創製

分子科学シンポジウム“ピロール系色素化合物の科学” 2009/12/4-5 神戸大学

(17) 瀬恒潤一郎、大環状ポリピロール誘導体の合成と捻れたπ共役構造に基づく分子機能、有機合成化学協会関西支部賞受賞講演会 2009/11/27 大阪

(18) Jun-ichiro Setsune, Naho Okazaki, Satoshi Hisanaga, Juha M. Lintuluoto, Masami, Lintuluoto, Cyclooctapyrrole Metal Complexes with Helical Chirality, The 11th International Kyoto Conference on Organic Chemistry, 2009/11/9-13 Kyoto.

(19) 西中健、瀬恒潤一郎、籠型ポルフィリノイドの新規なバインディング挙動、第20回基礎有機化学討論会 1P54 2009/9/28-30 群馬大学

(20) 西中健、瀬恒潤一郎、ピリジン環を含む拡張ポルフィリンアナログ金属錯体の構造と性質、第59回錯体化学討論会 1Aa08 2009/9/25-27 長崎大学

(21) Jun-ichiro Setsune, Synthesis of Novel Porphyrin Analogues and Their Functions, The 4th East Asia Symposium on Functional Dyes and Advanced Materials, 2009/6/2-5 Osaka.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀬恒 潤一郎 (SETSUNE JUN-ICHIRO)
神戸大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：10117997

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし