

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25年 5月17日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22550063

研究課題名（和文）糖のアノマー異性を用いた金属錯体の普遍的な光学活性制御

研究課題名（英文）Chirality control of metal complexes using anomers of sugar units

研究代表者

西岡 孝訓（NISHIOKA TAKANORI）

大阪市立大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：10275240

研究成果の概要（和文）：金属に強く配位するN-ヘテロ環カルベン配位子をもつ金属錯体に、キラルな糖部位を導入することで、金属まわりの不斉や配位子のねじれによる不斉を制御できることを示した。とくに、八面体型イリジウム錯体にピコリル基をもつ二座NHC配位子にD-グルコピラノシル基を導入した場合には、そのアノマー異性により、速度論的に金属まわりの不斉が逆の錯体を与え、 α -アノマーはねじれふね型をとることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Control of chirality in metal complexes by incorporation of chiral sugar units into N-heterocyclic carbene (NHC) ligands was examined. Syntheses of octahedral Ir and Rh complexes using an NHC ligand incorporated a β -D-glucopyranosyl unit selectively afforded one of the diastereomers occurred by chirality at the metal centers and the sugar unit, while the corresponding α -ligand gave the diastereomer having the other chirality at the metal center. In the α -complex, the α -D-glucopyranosyl unit adopted the skewed-boat structure. We also showed incorporation of sugar units into tridentate NHC ligands resulted in diastereoselective formation of Ni complexes with chiral twist of the ligands.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：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

金属錯体の配位子への不斉の導入においては、多くの場合、用いる光学活性試薬が高価であったり、合成にかなりの労力を要したりする。近年、グラブス触媒に代表される優れた触媒能により注目されているNHC錯体では、NHC配位子のN置換基として

様々な官能基の導入が比較的容易に可能で、これまでにイミダゾリリデンやイミダゾリニリデンのN置換基に不斉を導入したNHC錯体（図1）が合成され、その触媒能が調べられている。しかし、不斉選択性に与える効果は期待されたほど大きくない。これに対して、イミダゾリニリデン環の4,5位に光

学活性置換基を導入すると、N置換基との立体効果により錯体全体に不斉が誘起され、不斉触媒としてより有用であると報告されている。しかし、4, 5位への置換基は、N置換基と比べ、導入に手間を要するため、N置換基による錯体の立体制御の確立は重要な課題であった。

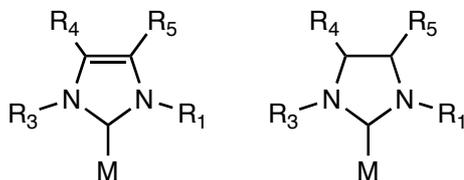


図1 イミダゾリリデン錯体(左)とイミダゾリニリデン錯体(右)

糖は複数の不斉点を持ち、NHC配位子のN置換基として導入できる不斉源として有用である。特に、D-グルコースは、有機物の分解生成物である二酸化炭素から植物によって再生され、ほぼ永続的に利用できる光学純度が100%の物質である。また、糖は生体内で行われている分子認識・細胞認識において重要な役割を担っている。さらに糖には α 、 β -アノマーがあり、これらの異性体の存在も生体中での分子認識・細胞認識において重要なファクターの一つと考えられている。これまでに、糖の持つ性質を錯体に付与する目的で、様々な糖含有錯体が合成されている。錯体に糖を導入することで、その糖部位の立体化学や水酸基による水素結合等によって、錯体自体の構造や、錯体と他の分子との相互作用に大きく寄与することが期待される。これらの糖の性質を錯体に反映させるためには、錯体の配位子と金属原子が容易に解離することがないように十分な配位能を持つ配位子を選択する必要がある。NHC配位子は強い σ ドナー性を持ち、金属原子と強い結合をつくると考えられ、このような目的に最も合致する。このような観点から、我々はこれまでに、アセチル保護したD-グルコピラノシル基を導入したNHC配位子3-メチル-1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシル)イミダゾール-2-イリデン(magi)を持つイリジウム錯体の合成を行い、初めての糖修飾NHC錯体として報告した。

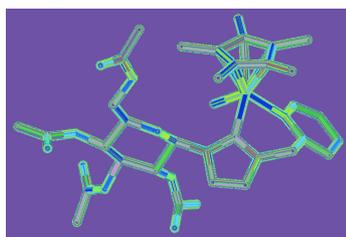


図2 Ir- β -pagi 錯体

magi 配位子の系を發展させ、ピコリル基を持つ 3-(2-ピコリル)-1-(2,3,4,6-テトラ-O-ア

セチル-D-グルコピラノシル)イミダゾール-2-イリデン配位子(pagi)について、D-グルコピラノシル基がイミダゾリリデン環に α 、 β で連結されたものをそれぞれ合成しこれらを用いてイリジウム錯体を合成し、 β 体についてはX線結晶構造解析に成功した(図2)。さらに、これらのイリジウム pagi 錯体では、NHC配位子のD-グルコピラノシル基の α 、 β の違いによって、そのCDスペクトルが反転することを発見した(図3)。 ^1H NMRスペクトルでは、どちらの異性体についても一種類の配位子のシグナルを与え、溶液中でジアステレオマーが存在していないことを示している。また、 β 体のX線結晶構造解析では、金属中心周りの不斉がSのもののみが観測された。これらの結果から、CDスペクトルの反転は、金属中心周りの不斉の反転が原因であると考えられた。これは、NHC配位子に導入したD-グルコピラノシル基の α 、 β -アノマーの違いによって錯体の光学活性制御ができる可能性を示していた。

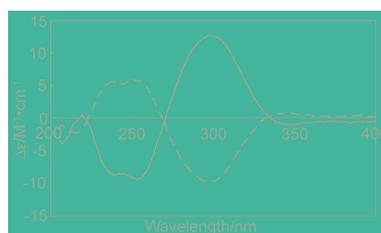


図3 α - (破線)、 β - (実線) pagi-Ir 錯体のCDスペクトル

2. 研究の目的

本研究では、植物によってほぼ無限に再生され、永続的に利用可能な唯一の物質であるD-グルコースを配位子に導入し、その α 、 β アノマーによって、錯体の光学活性の制御を行うことを目的とする。金属錯体を利用した高立体選択性の触媒、分子センサー、抗ガン剤や抗菌剤などの医薬品においては、錯体の分子認識能が重要な鍵となる。効果的な分子認識には、用いる錯体の金属中心周りやその周辺の光学活性と立体構造の制御が要求される。糖は、生体内の細胞認識、分子認識に密接に関わっている。このような糖の性質を有効に生かした金属錯体の開発のため、申請者はこれまでに、置換基の導入が比較的容易で、金属原子と強い結合をつくることが知られているN-ヘテロ環カルベン(NHC)配位子に、D-グルコピラノシル基を導入し、その錯体を用いた研究を行ってきた。そしてその過程で、 α 体と β 体の違いによってイリジウム錯体のCDスペクトルが反転することを発見した。これは、導入するD-グルコースの α 、 β の違いによって錯体の金属中心周りの光学活性を制御できることを示唆している。そこで、本研究では、NHC錯体に

導入したD-グルコースの α 、 β -アノマーの違いがどのように、錯体の金属中心の光学活性制御に関わっているかを解明し、D-グルコースの導入によって普遍的に錯体の光学活性を制御する方法論を確立する。

本研究におけるD-グルコース導入による光学活性制御は、不斉触媒や医薬品の開発に大きく貢献できるものと考えられる。また、近年、白金、ロジウム、パラジウム、ルテニウムなどの高価な金属を用いた触媒を、より安価で存在量の多い第一周期遷移金属に置き換える研究が盛んであるが、今のところ第一周期遷移金属触媒では触媒活性の低いものが多く、5~10 mol%の触媒量を必要とする。安価で自然界に大量に存在するD-グルコースを配位子の光学活性源として用いることができれば、配位子の大量供給が可能となり、触媒活性が低くても実用化の可能性が大きくなることが期待される。さらに、クリックケミストリーによってより効率的なD-グルコピラノシル基のNHC配位子への導入を可能にすることでさらに効果的となる。

3. 研究の方法

(1) 二座型配位子のD-グルコピラノシル基の α 、 β 異性による金属中心周りの不斉反転の理由として、保護基の立体的な効果が考えられる。保護基の立体効果について検討するため、保護基の種類や、D-グルコピラノシル基の配置に影響すると考えられる架橋メチレン鎖数の異なる配位子を合成し、その錯体の構造や溶液内の挙動を明らかにする。すでに合成しているアセチル保護のイリジウム錯体に加えて、ベンジル保護や脱保護した α 、 β のD-グルコピラノシル基をもつイリジウムNHC錯体をそれぞれ新たに合成する。銀(I)錯体を經由するカルベントランスファー法では、 α 、 β -アノマー間の異性化が起こらないことを確認しているため、この方法によりイリジウム錯体を合成する。得られた錯体についてNMRおよびCDスペクトルの測定を行うとともに、 ^1H NMRスペクトルについては温度可変測定を行い、溶液中での挙動の詳細を調べる。また、NOESY測定により溶液中での立体構造を明らかにする。さらにX線結晶構造解析により、構造の詳細を明らかにし、得られた構造パラメーターをもとに、これらの錯体と、その金属中心の不斉が反転したジアステレオマーの仮想錯体について分子軌道計算を行い、熱力学的安定性やジアステレオマー間のエネルギー障壁について検討する。また、それぞれの錯体について生成反応や異性化反応を検討し、それぞれの錯体の速度論的安定性と熱力学的安定性を明らかにすることで、生成機構と異性化機構においてD-グルコピラノシル基のアノマー異性がどのように関わって

いるかを解明する。

(2) NHC配位子に、より簡便にD-グルコピラノシル基を導入するためクリックケミストリーを導入し、N置換基に三重結合を持つイミダゾール誘導体とアジ化グルコースの1,3-双極子付加反応(フイスゲン反応)による、1-D-グルコピラノシル-1,2,3-トリアゾールをN置換基として持つイミダゾール誘導体の合成法を確立する。3-ブロモ-1-プロピンや4-ブロモ-1-ブチンとイミダゾールの反応により、2-プロピニル基や3-ブチニル基をN置換基として導入することで、1-D-グルコピラノシル-1,2,3-トリアゾールとの架橋メチレン鎖が、1つあるいは2つのNHC配位子前駆体を容易に合成できる。また、1,2,3-トリアゾールの3位のアルキル化により、1,2,3-トリアゾリリデン配位子前駆体となることが知られている。N配位とカルベン配位では、D-グルコピラノシル置換基の位置が異なるため、両方のタイプの錯体についての光学活性制御を検討する。さらに、両方のN置換基に三重結合をもつイミダゾリウムを出発物質として用いることで、ピンサー型配位子へと展開する。

(3) ピンサー型錯体は有用な触媒として知られている。ピリジン環の2,6位にメチレン鎖で連結されたNHC配位子を側鎖として持つピンサー型配位子は、ピコリル基を持つ二座型配位子 *pagi* の拡張型と考えることができる。このようなピンサー型配位子は、錯形成時にねじれの不斉が生じる。側鎖のN置換基にD-グルコピラノシル基を導入することによって、2つの異性体はジアステレオマーとなり一方がより安定となる。導入するD-グルコピラノシル基の α 、 β 異性や保護基が、これらのジアステレオマーの安定性にどのように影響するかを明らかにし、ピンサー型錯体の光学活性制御についての検討を行う。

4. 研究成果

(1) 側鎖にピコリル基とグルコピラノシル基を有するキレート型糖修飾 N-ヘテロ環カルベン(NHC)配位子前駆体、塩化-3-ピコリル-1-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシル)イミダゾリウム、の2つのアノマー異性体 [α -*pagi*H]Cl および [β -*pagi*H]Cl を合成し、これを用いて金属中心周りに不斉を持つハーフサンドイッチ型錯体[MCP*Cl(L)]X (M = Rh, Ir, L = α -*pagi*, β -*pagi*, X = Cl, PF₆)の生成反応を行い、側鎖のグルコピラノシル基のアノマー異性が錯体の立体配置にどのような影響を及ぼすかを検討した。X線結晶構造解析により、 β -*pagi*配位子を持つロジウムおよびイリジウム錯体の主生成物が、金属中心まわりがRの不斉を持つ構造をとっていることを明らかにした。 α -*pagi*配位子を持つ錯体では、

結晶が得られなかったため構造解析はできなかったが、円偏光二色性スペクトルにおいて、 β -pagi 配位子を持つ錯体と正反対のコットン効果を示すことから、金属中心まわりがSの不斉を持つことがわかった。また、反応生成物の核磁気共鳴スペクトル測定により、 α -pagi 配位子を持つ錯体ではS体が、 β -pagi 配位子を持つ錯体ではR体が、主生成物として、それぞれ9:1程度の比でジアステレオ選択的に生成し、さらに、 α -pagi 配位子を持つ錯体では、グルコピラノシル骨格がスキュー型の構造をとっていることが明らかとなった(図4)。また、 β -pagi 配位子を持つR体は、S体へと異性化する。以上の結果から、NHC 配位子に導入したグルコピラノシル基の立体障害により、速度論的にR体が選択的に生成すると考えられる。また、それぞれのジアステレオマーについて分子軌道計算により、S体が熱力学的な安定種であることを示した。

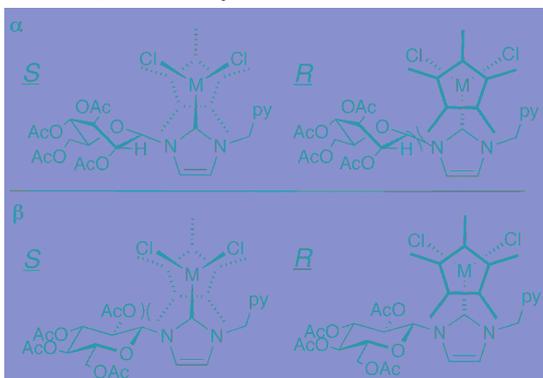


図4 α -および β -pagi 錯体の異性体

(2)アセチル保護したD- β -グルコピラノシル基で修飾したN-ヘテロ環カルベン(NHC)配位子を、ピリジン環の2,6位にメチレン基を介して導入した配位子(bagip)を用いて、ニッケル錯体を合成した。このような錯体ではNHC 部位の傾きとメチレン架橋部位の配置により、配位子のねじれによる光学活性を持つが、今回合成した錯体では、光学活性なD-グルコピラノシル基を導入しているため、ジアステレオマーとなる。しかし、NMR 分光、

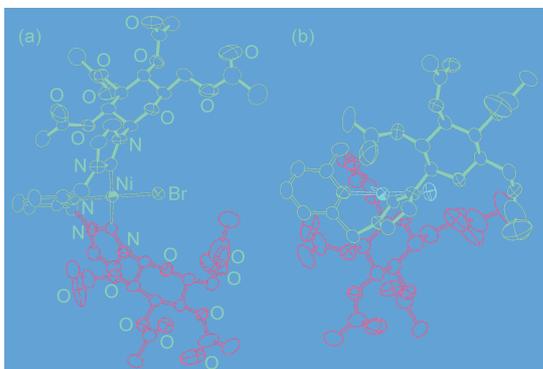


図5 ニッケル bagip 錯体の構造

円偏光二色性、X線構造解析等の測定により、溶液中及び固体中で一方のジアステレオマーのみしか存在していないことが明らかとなり、D- β -グルコピラノシル基の導入の効果により、ニッケル錯体がジアステレオ選択的に生成していることがわかった(図5)。

また、配位子に簡便に様々な糖を導入するため、クリックケミストリーを導入した。1-(2-プロピニル)イミダゾールや1-エチニルベンズイミダゾールにアセチル保護したD- β -グルコピラノシルアジド、D- α -マンノピラノシルアジド、D- β -ガラクトピラノシルアジドを銅触媒存在下で反応させ、糖修飾トリアゾール環をもつイミダゾールおよび、ベンズイミダゾールを得た。これらにヨウ化メチルを反応させ、NHC 配位子前駆体とした。このように様々な糖をNHC 配位子に導入する手法を確立できたことは、糖を導入した新しい金属錯体触媒や医薬品の開発への応用につながるかと考えている。さらにD- β -グルコピラノシル基で修飾したトリアゾール基を持つNHC 配位子を用いて、イリジウム錯体の合成を行い、イリジウムまわりの光学活性の制御を試みたが、ジアステレオ選択性はよくないことが判明した。これは、錯形成時に、配位子の糖部位が金属中心から離れてしまうことが原因と考えられる。

(3)キレート型二座N-ヘテロ環カルベン(NHC)配位子の2つのN置換基の一方に β -D-グルコピラノシルユニット、もう一方に他の置換基を組み込んだ非対称型配位子をもつ錯体の立体制御について検討した。キレート型二座NHC 配位子では、2つのNHC ユニットの架橋するアルキル鎖の配置によりキレート配位面の上下が非対称となり、NHC 配位子の動的過程による異性化平衡の可能性を考慮する必要がある。そこで、まず糖を持たない対称型キレート二座NHC 白金ユニットをもつ三核錯体を用い、温度可変NMR 分光測定によるNHC 配位子の動的挙動の検討を行ったところ、N置換基の種類に関係なく、メチレン架橋とプロピレン架橋の配位子では動的挙動が観測され、エチレン架橋の配位子では観測されなかった。

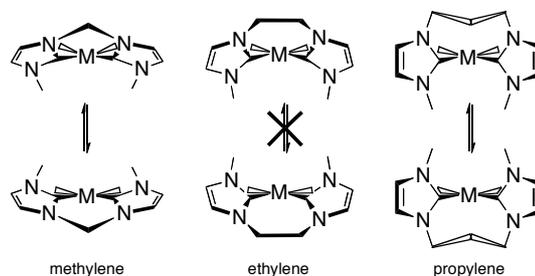


図6 二座キレート配位子の動的挙動

以上の結果に基づき、アセチル保護および脱保護 β -D-グルコピラノシル基を導入したエチレン架橋の非対称キレートNHC

配位子を用いて、パラジウム錯体の立体制御の検討を行った。NHC配位子以外の単座配位子として、水硫化物配位子を導入し、そのSHプロトンのシグナルの積分比により、ジアステレオマー比を調べたところ、もう一方のN置換基として長鎖アルキルを導入したNHC錯体では、アセチル保護配位子では5:4、脱保護配位子では2:1であった。また、アントラセンメチル基をもつアセチル保護配位子では10:9で、平面錯体では、これまでに用いてきた八面体錯体のような優れたジアステレオ選択性が得られないことが明らかになった。

本研究で確立したクリックケミストリーを用いる方法で合成したピンサー型配位子を用いた場合にも、ジアステレオ比は4:3と良くなかったが、この錯体(図7)が水中での鈴木-宮浦カップリングにおいて、TONが70万を超える高触媒能を示すことがわかった。

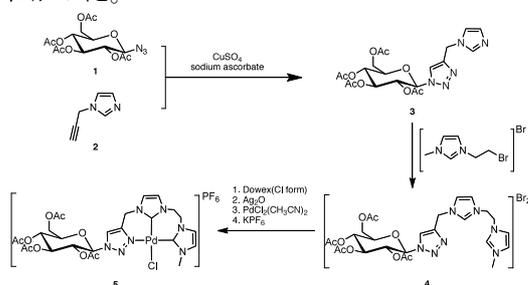


図7 クリックケミストリーで糖を導入したCCNピンサーパラジウム錯体の合成

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6件)

- ① Synthesis and Reactivity of a Platinum(II) Complex with Hydrosulfido Ligands Induced by a Chelated N-Heterocyclic Carbene Ligand. Maeda, Y.; Hashimoto, H.; Nishioka, T.* Chem. Lett., 2012, 41, 145-147.
- ② Sulfur containing platinum(II) complexes with N-heterocyclic carbene ligands obtained by reactions of a hydrosulfido complex, Maeda, Y.; Hashimoto, H.; Nishioka, T.* Dalton Trans., 2012, 41, 12038-12047.
- ③ Syntheses, characterization, and anti-tumor activity of Pt(II) and Pd(II) complexes with sugar conjugated triazole ligands. Yano, S.;* Ohi, H., Ashizaki, M; Obata, M.; Mikata, Y.; Tanaka, R.; Nishioka, T.; Kinoshita,

I.; Sugai, Y.; Okura, I.; Ogura, S.; Czaplewska, J. A.; Gottschaldt, M.; Schubert, U. S.; Funabiki, T.; Morimoto, K.; Nakai, M. Chem. Biodiv., 2012, 9, 1903-1915.

- ④ Unprecedented Diastereoselective Generation of Chiral-at-Metal, Half Sandwich Ir(III) and Rh(III) Complexes via Anomeric Isomerism on "Sugar-Coated" N-Heterocyclic Carbene Ligands. Shibata, T.; Hashimoto, H.; Kinoshita, I.; Yano, S.; Nishioka, T.* Dalton Trans., 2011, 40, 4826-4829.
- ⑤ Preparation and Structural Features of Cu(I)Cu(II) Coordination Polymers Obtained by using Tripodal Complexes as Bridging Ligands. Yoshida, Y.; Miyamoto, R.; Nakato, A.; Santo, R.; Kuwamura, N.; Gobo, K.; Nishioka, T.*; Hirotsu, M.; Ichimura, A.; Hashimoto, H.; Kinoshita, I.* Bull. Chem. Soc. Jpn., 2011, 84, 600-611.
- ⑥ Dynamic Behaviour Attributed to Chiral Carbohydrate Substituents of N-Heterocyclic Carbene Ligands in Square Planar Nickel Complexes. Shibata, S.; Ito, S.; Doe, M.; Tanaka, R.; Hashimoto, H.; Kinoshita, I.; Yano, S.; Nishioka, T.* Dalton Trans., 2011, 40, 6778-6784.

[学会発表] (計15件)

- ① 前田友梨、キレート型 N-ヘテロ環カルベン白金錯体ユニットを含む硫化物三重架橋三核錯体の溶液内挙動、日本化学会第93春季年会、2013年3月25-28日、立命館大学
- ② 前田友梨、架橋キレート型 N-ヘテロ環カルベン白金錯体ユニットを導入した三重架橋硫黄配位子をもつ新規多核錯体の合成と電気化学的性質、錯体化学会第62回討論会、2012年9月21-23日、富山大学
- ③ 吉野誠人、光感応基をもつ糖修飾 N-ヘテロ環カルベン金属錯体の合成と性質、錯体化学会第62回討論会、2012年9月21-23日、富山大学
- ④ 今仲庸介、クリックケミストリーで糖ユニットを導入した新規 N-ヘテロ環カルベンピンサー錯体の合成と触媒活性、錯体化学会第62回討論会、2012年9月21-23日、富山大学

- ⑤ 前田友梨、キレート型 N-ヘテロ環カルベン白金錯体ユニットをもつ新規混合金属硫化物三重架橋三核錯体の合成と構造、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 25 日-28 日、慶應義塾大学
- ⑥ 西岡孝訓、側鎖の糖が配位したピンサー型糖修飾 N-ヘテロ環カルベンニッケル錯体、第 61 回錯体化学討論会 2011 年 9 月 17-19 日、岡山理科大学
- ⑦ 前田友梨、硫黄配位子をもつキレート型 N-ヘテロ環カルベン白金錯体の合成と反応、第 61 回錯体化学討論会 2011 年 9 月 17-19 日、岡山理科大学
- ⑧ 西岡孝訓、両親媒性糖修飾 N-ヘテロ環カルベン錯体の合成、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 26-29 日、神奈川大学
- ⑨ Takanori Nishioka, Utilization of organometallic units for investigation of redox reactions of sulfur and control of structures of complexes, 19th International SPACC Symposium, August 3-4 (2012), Hokkaido University, Sapporo (Japan)
- ⑩ Yuri Maeda, Synthesis and electrochemical property of heterometallic multinuclear complexes containing N-heterocyclic carbene platinum moiety, 19th International SPACC Symposium, August 3-4 (2012), Hokkaido University, Sapporo (Japan)
- ⑪ Takanori Nishioka, Theoretical study of heterometallic multinuclear complexes containing N-heterocyclic carbene platinum moiety, 19th International SPACC Symposium, August 3-4 (2012), Hokkaido University, Sapporo (Japan)
- ⑫ Takanori Nishioka, Synthesis and Properties of Sugar Incorporated CNC Pincer Type N-Heterocyclic Carbene Nickel Complexes, 15th International Conference on Biological Inorganic Chemistry, August 7-12 (2011), University of British Columbia, Vancouver (Canada)
- ⑬ Yuri Maeda, Syntheses of Amphiphilic Metal Complexes with Monodentate and Bidentate N-Heterocyclic Carbene Ligands Containing Sugar and Long Alkyl Chain Units, 15th International Conference on Biological Inorganic Chemistry, August 7-12 (2011), University of British Columbia, Vancouver (Canada)
- ⑭ Takanori Nishioka, Dynamic Behavior of Sugar Coated Pincer Type Nickel Complex Attributed to Coordination of Sugar Group, 18th International SPACC Symposium, August 3-6 (2011), Whistler (Canada)
- ⑮ Yuri Maeda, Synthesis of Novel Sulfur Containing Platinum Complexes with Bidentate N-Heterocyclic Carbene Ligand, 18th International SPACC Symposium, August 3-6 (2011), Whistler (Canada)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西岡 孝訓 (NISHIOKA TAKANORI)
 大阪市立大学・大学院理学研究科・准教授
 研究者番号：10275240

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

田中 里佳 (TANAKA RIKI)
 大阪市立大学・研究支援課・技術職員
 研究者番号：80433316

(4) 研究協力者

柴田 鉄平 (SHIBATA TEPPEI)
 大阪市立大学・大学院理学研究科
 前田 友梨 (MAEDA YURI)
 大阪市立大学・大学院理学研究科
 今仲 庸介 (IMANAKA YOUSUKE)
 大阪市立大学・大学院理学研究科
 吉野 誠人 (YOSHINO MAKOTO)
 大阪市立大学・大学院理学研究科
 杉村 欣則 (SUGIMURA YOSHINORI)
 大阪市立大学・大学院理学研究科
 加藤 学 (KATO MANABU)
 大阪市立大学・大学院理学研究科
 小田 祥也 (ODA AKIYA)
 大阪市立大学・理学部
 中尾 圭太 (NAKAO KEITA)
 大阪市立大学・理学部