

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7日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22550099

研究課題名（和文）メタル化ペプチドによる金属集積制御と多元素協働機能触媒の創出

研究課題名（英文）Catalysis in Metal Array Fabricated by Self-Assembly of Metalated Amino Acids/Peptides

研究代表者

高谷 光（TAKAYA HIKARU）

京都大学・化学研究所・准教授

研究者番号：50304035

研究成果の概要（和文）：側鎖に Pd, Pt, Ru 等の触媒金属錯体の結合した新規なメタル化アミノ酸およびメタル化ペプチドの合成に成功し，これらのメタル化アミノ酸の相互連結あるいは自己組織化による金属集積制御に成功した．また，メタル化アミノ酸の自己組織化によって得られる超分子集合体が水中で作用する不均一系触媒として高い活性を示し，アルキン酸類の環化付加反応やアルコール類の過酸化水素酸化に高い活性を示すことを見出した．

研究成果の概要（英文）：Precisely-controlled metal array fabrication was accomplished through self-assembly of metalated amino acids and related peptides in which functional transition-metal complexes conjugate to the α -side chain of amino acids. The chemically and physically robust Pd- Pt- and Ru-complex-bound amino acids gave nanometer-scale controlled metal array fabricated by ultrasound-induced gelation or micelle formation. Control of metal sequence was accomplished by chronological ordering of the amino acid condensation. Supramolecular-based self-assembly of Pd- and Pt-bound dipeptides also gave nanometer-scale regulated array of Pd- and Pt-complexes. The resulting Pd-, Pt- and Ru-array acts as efficient recyclable supramolecular catalyst in aqueous conditions toward various types of organic reactions such as alkyne transformation, cross-coupling reactions, and oxidations of alcohols.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	4,000,000	1,200,000	5,200,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：メタル化アミノ酸，メタル化ペプチド，ペプチド科学，超分子触媒

1. 研究開始当初の背景

メタル化アミノ酸およびペプチドは金属と生体分子の長所を併せ持つ優れた機能性有機金属材料であり、**Bioorganometallics**として多くの合成例が報告されていた。しかしながら、それらのほとんどはバイオイメージングやバイオプローブを指向して開発されたものであり、金属集積材料としての利用はごく少数に限られていた。また、報告されたメタル化アミノ酸、ペプチドは N-あるいは C-末端に金属が結合したタイプであり、アミノ酸やペプチド本来が機能性サイトとして用いている α 位側鎖を金属結合サイトとして利用したものは少数であり、報告された多くのメタル化アミノ酸が酸性、塩基性あるいは高温条件下で金属が流出してしまう、アミノ酸 α 位の光学純度が担保されていない等、**pure chemistry** の観点からも問題のあるものが多かった。そこで、我々は機能性材料の素子として様々な化学的、物理的に対して安定で、合成過程や材料としての使用環境において金属の流出や光学純度の低下の無い、新しいタイプのメタル化アミノ酸およびペプチドの合成開発に取り組んだ。また、研究開始当初では、メタル化アミノ酸およびペプチドの自己組織化による金属集積制御やそれらの機能材料への応用については全く方向例が無かった。

2. 研究の目的

側鎖に遷移金属錯体触媒が結合したメタル化アミノ酸/ペプチドの相互連結あるいはこれらの自己組織化によって触媒金属を自在に集積化する基礎的手法の開発と、それらの協働効果に基づいた高次機能触媒系の開拓を目的とした研究を行った。金属集積型分子を利用した触媒では多点相互作用や触媒作用の連携から生み出される協働的触媒作用の発現が期待され、反応の加速、基質・立体選択性の向上、不活性基質の活性化、多成分連結反応等の従来型の分子触媒では不可能な高度な分子変換が可能となると考えられる。

3. 研究の方法

我々は上記の目的のために CN-メタラサイクル錯体結合型グルタミン酸 **1** および NCN-誘導体ピンサー錯体結合型ノルバリリン **2** の新しいタイプのメタル化アミノ酸を開発した (図 1)。これらのメタル化アミノ酸は金属錯体の構造や機能あるいはアミノ酸の不斉を損なう事無く N,C-官能基化メタル化アミノ酸やメタル化ペプチドへと変換可能である。そこで、これらの自己組織化による金属集積型超分子の合成と、これらの物性、構造、機能について詳細な研究を行った。

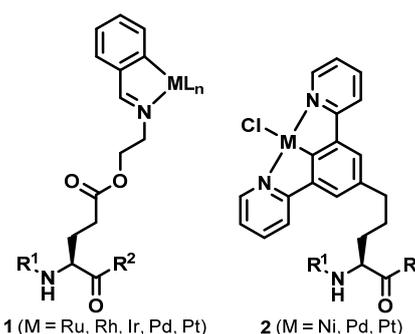
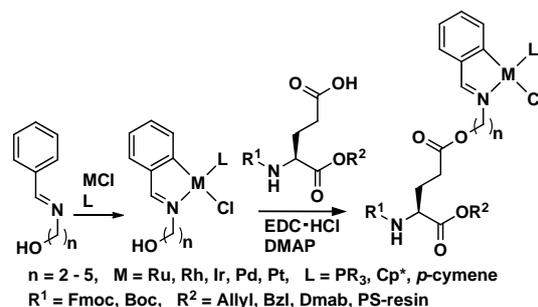


図 1 メタル化グルタミン酸およびノルバリ

4. 研究成果

1) Pd および Pt 結合型グルタミン酸

現在までに報告されているメタル化アミノ酸の多くが、酸、塩基、加熱、光等によって金属が流出するという問題点を抱えている。また、比較的安定性の高いメタロセン結合型アミノ酸は有機溶媒への溶解性に乏しい。これらのデメリットは多数の金属が結合したメタル化ペプチド合成を行う際に必ず解決しなければならない点となる。この様な難点は前記主に 2000 年代に開発されたアミノ酸では解決されているとの報告がある。しかし、報告例を詳しく調べてみると、これらのメタル化アミノ酸もアミノ酸合成に 10 段階以上の工程を要する。我々が考える様な分子材料の研究開発では、物性や機能探索にマルチグラムスケールのまとまった量が必要となることを考えるとできるだけ短い合成経路で大量合成が可能であること、加えて安定性や有機溶媒への溶解性に優れ、かつ多様な金属種の導入が可能な新しいタイプのメタル化アミノ酸を新たに開発する必要があった。そこで、我々はアミノ酸部位として天然由来のグルタミン酸を、錯体部分として安定性、可溶性、金属可換性に優れたベンズアルジミン錯体を結合したメタル化アミノ酸 **1** を考案した。これらの金属結合型グルタミン酸はスキーム 1 に示す様にベンズアルジミン配位子から 2 段階で合成可能であり、3 L ナスプラススケールから合成を出発して、10 g のメタル化アミノ酸が 2 日で得られる生産性の高さを示す。また、これらの金属結合型



スキーム 1 メタル化グルタミン酸の合成

グルタミンは予想通り酸や光，加熱条件に安定であり，ペプチド合成や超分子ゲル化条件で金属が流出しないことが確認された．そこで，我々はこれらのグルタミン由来のメタル化アミノ酸の中から特に安定性に優れた Pt-および Pd 結合型グルタミン酸を用いて自己組織化による金属集積型材料の開発に取り組んだ．

N,C-末端に種々の置換基を有する Pt 結合型グルタミン酸を合成し，その自己組織化能について詳細な検討を行ったところ図 3 に示す長鎖アルキル基を有する Pt 結合型グルタミン酸の有機溶媒溶液が，冷却-加熱操作によって可逆的にゾル-ゲル変換を起こすことを見出した (図 2)^{23b)}．高倍率光学顕微鏡および SEM 観察から生成したゲルはアミノ酸の自己組織化によって生成する超分子ゲルに特有のミクロンサイズの繊維状構造体であることが示された．ゲルの IR スペクトルを

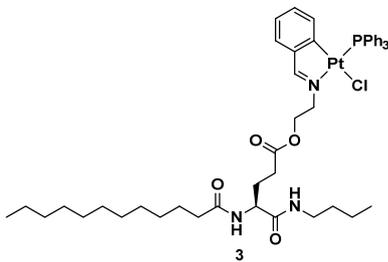


図 2 長鎖アルキル基を有する Pt 結合型グルタミン酸

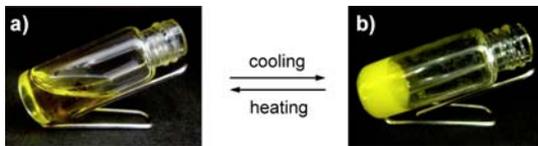


図 4 Pt 結合型グルタミン酸 3 のトルエン溶液のゲル化

測定したところ，1627.8 および 3295.5 cm^{-1} にそれぞれ溶液状態と比べて低波数シフトした C=O (amide I バンド) および N-H 伸縮振

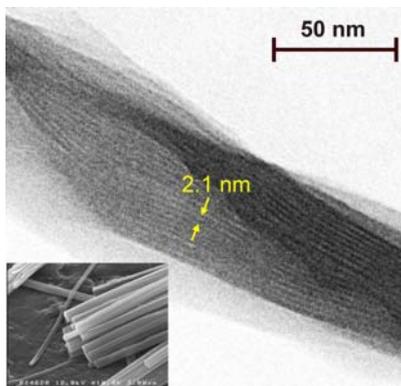


図 3 Pt 結合型グルタミン酸ゲル繊維の cryo-TEM 像

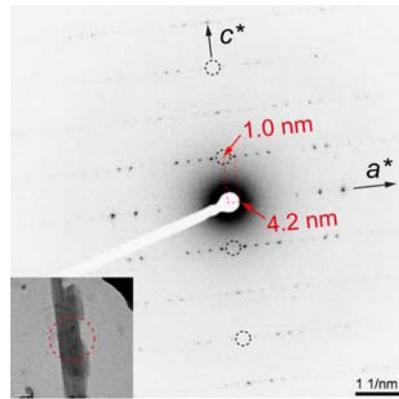


図 4 Pt 結合型グルタミン酸ゲル繊維の制限視野回折像

動が観察されたことから，ゲル繊維中における水素結合の形成が示唆された．これは特徴的な 1678.0 および 1527.5 cm^{-1} (amide II バンド) から 3 が分子間水素結合によって自己組織化した結果，アンチパラレル β -シート型の超分子構造体を形成していることを示す結果である．我々は精密な構造情報を得る目的で，cryo-TEM を用いて超分子ゲル繊維の構造解析に取り組んだ (図 3)．その結果，2.1 nm 間隔の縞状構造を示す TEM 像を得た．この TEM 像は試料面より下方に焦点を合わせた画像であるため濃いラインは重元素である Pt を含有する領域と考えられる．さらにゲル繊維の制限視野での回折像測定を行ったところ，図 4 に示す様な綺麗な回折像を得る事

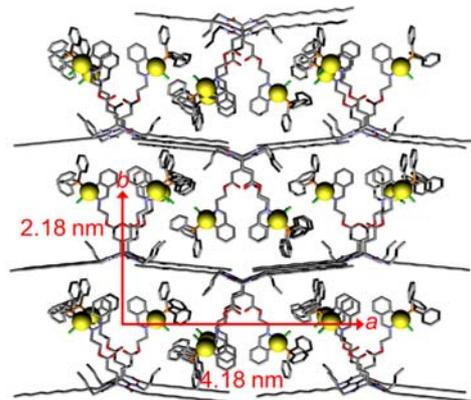


図 5 Pt 結合型グルタミン酸超分子の TEM 解析構造

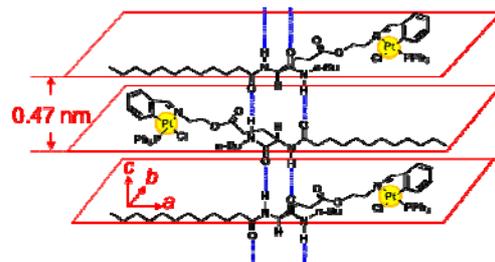


図 6 超分子中ゲル中における 3 の会合様式

に成功した. この回折像から集合様式の対称性, 単位格子サイズ等の結晶学的パラメータを算出することによって, 超分子ゲル繊維中における **3** の正確な自己組織化様式を決定する事ができた (図 5). 図中の黄球は **3** に結合した Pt 核を表すが, これがアルキル鎖で区切られるようにして交互に列をなして整列し, 多層構造を形成している様子がよく分かる. この時, Pt 核を含む層間の距離 2.18 nm は図 3 中の濃い縞模様の間隔 2.1 nm と良い一致を示している. 図 6 に超分子構造体中における Pt グルタミン酸の自己組織化様式を模式的に示した. この図から, Pt グルタミン酸が分子間水素結合 (0.47 nm) を介してアンチパラレル型の β -シート集合体を形成していることが分かるが, この構造は IR や広角 X 線 (WAX) および小角 X 線 (SAX) スペクトルから得られた構造情報と非常に良い一致を示す. 以上の結果より, ベンズアルジミン配位子を有する Pt 錯体を結合したグルタミン酸が有機溶媒中で自己組織化能を示し, 超分子ゲルを与えるゲル化剤として作用する事. さらに, メタル化アミノ酸の超分子ゲル化を利用することによって, 自己組織化構造をテンプレートとした金属の集積様式制御が可能であり, ナノサイズオーダーで構造の制御された Pt 集積型分子材料の創出が可能である事が明らかとなった. また, 本研究はメタル化アミノ酸を用いた機能性材料の開

発では, 種々の化学変換や熱 (超音波) 等の物理刺激に対して安定なメタル化アミノ酸の開発が鍵となる事が示された.

続いて, 我々はベンズアルジミン錯体結合型グルタミン酸を連結する事によって, メタル化ペプチドを合成し, それらの自己組織化によってさらに高度な金属集積制御が行えると考え, まず, 金属結合型グルタミン酸ペプチドの合成に取り組んだ. 反応条件等の合成方法の詳細は省くが, 保護基や縮合剤を工夫した結果, 液相法を用いて良好な収率で Pd-および Pt 結合型グルタミン酸ペプチド **4-11** を合成する事に成功した (図 7). 得られたペプチド **4-7** の自己組織化による金属集積制御を試みた. その結果, 溶液状態のこれらのペプチドに超音波を照射すると, 超音波によって発生するマイクロキャビテーションによって前述の分子内水素結合に由来する self-lock 型構造が破壊され, 分子間水素結合の形成を駆動力とする自己組織化が進行し超分子ゲルが得られることを見出した. これら **4-7** から得られる Pd,Pt-ジペプチドゲル中におけるジペプチドの自己組織化様式と金属の集積様式を明らかにするために, 詳細な分析を行った. まず, Pd ジペプチド **8** から得られた超分子ゲル繊維の SEM 観察を行ったところ, 超分子ゲルに特有のナノサイズ (~200 nm) のベルト状の繊維の絡まり合った様子が観察された. また, ゲル繊維の表面には分子の長軸方向のサイズ (3.3 nm) と良い一致を示す細い筋状の模様が見られた. さらに, SPring-8 において放射光を用いた WAX および SAX 解析を行ったところ, 超分子ゲル繊維中において Pd ジペプチド **85** が分子間水素結合を介したパラレル配向の β -シート会合体を形成していること, さらに, これらが階層的に集積化して β -シート多層積層体を形成していることが明らかとなった.

2) Pd および Pt 結合型ノルバリン

我々はピンサー型錯体が「挟み」と例えられる 3 座配位によって高い安定性を達成しながら, 他方で配位子の解離・結合が可能な反応性の高い配位座を有するという点に着目して, NCN-ピンサー錯体が結合したメタル化アミノ酸の合成に着手した. 我々は Taylor と von Koten らの手法を参考にして, Br 化された dpb 配位子 (X = Br) とパラジウム塩化物から合成した NCN-ピンサー Pd 錯体 PdCl(dpb-Br) と, アリルグリシンから系中で調製したホウ素化ノルバリンを Pd 触媒存在化下で反応させた. その結果, 鈴木-宮浦カップリングが進行して NCN-ピンサー Pd 錯体結合型ノルバリン **12** を 72% 収率で得ることに成功した. NMR および LC-MS を用いた検証から, カップリング反応途中における Pd の脱離副生物は一切観察されなかった. また, D 体およびラセミ体の **12** を用いてキラル

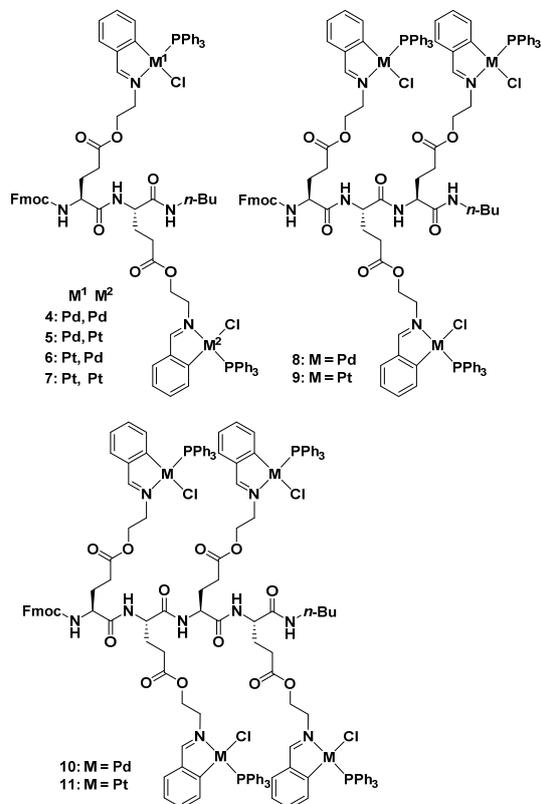


図 7 Pd-, Pt-結合型グルタミンペプチド

HPLC 分析を行い、金属導入前後においてアミノ酸部位の光学純度に変化が無いことを確認した。加えて、SPring-8 (BL38B1, BL40XU) で単結晶 X 線構造解析を行うことで絶対配置の決定を行い(図 8), キラル HPLC 分析の結果に間違いがないことを確認した。現在までに報告されているメタル化アミノ酸についてキラル HPLC により光学純度の確認が行われているものはわずかに 2 例であり、さらに X 線構造解析によって絶対配置を含む分子構造が確認されているものは 4 例に過ぎないが、これらは全てメタロセン、アレーン錯体結合型のアミノ酸にで得られた結果である。一般にメタル化アミノ酸は結晶性が悪く、単結晶 X 線構造に必要な大きさの結晶を得ることが困難である。これは超分子ゲル中でも観察されたアミド水素による分子間水素結合によって、異方性の高い準安定な分子集合体の生成が速度論的に有利であるためと考えられる。実際に、我々はいくつかのメタル化アミノ酸について水素結合を

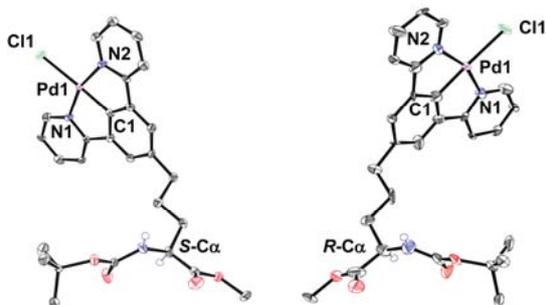


図 8 D-/L-NCN-ピンサーPd 結合型ノルバリンの分子構造

阻害するような溶媒条件においてのみ、小さいながらも良好な単結晶が得られることを明らかにしている。

アルキル鎖を有する Pd 結合型ノルバリン **24-26** の自己組織化能について検討を行ったところ、いずれも芳香族性有機溶媒に対してゲル化能を示し、溶液を加熱冷却することによって超分子ゲルを与えることを見出した。例えば、C-末端に長鎖アルキル基を有する **24** は図 10 に示す様な黄色不透明のゲルを与える。生成する繊維状の集合体を cryo-TEM で観察したところ、前項で紹介した Pt 結合型グルタミン **14** と同様の縞状構造が見られ、自己組織化による Pd 錯体の集積制御が達成されていることが示唆された。cryo-TEM の制限視野回折像と SPring-8 (BL19B2, BL40B2) における放射光 WAX および SAX 測定等の各種スペクトルの分析から、ゲル中における **14** の超分子構造は図 11 の様であると考えている。この構造からは PdCl(dpb)錯体ユニットがアルキル鎖の集積した領域に挟まれるように交互に集積化している様子がよく分かる。

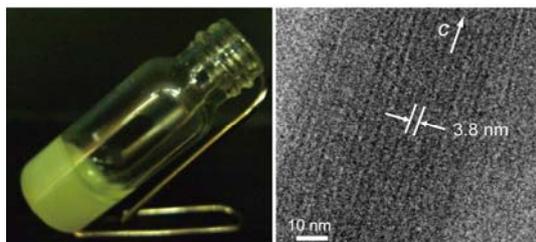


図 10 Pd-ノルバリン **14** トルエンゲルおよび cryo-TEM 像

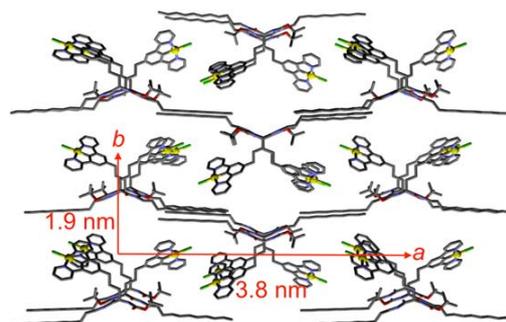
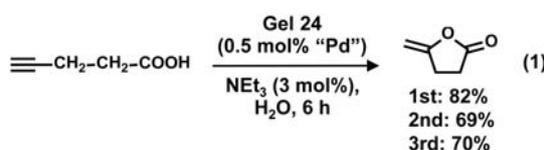


図 11 Pd 結合型ノルバリン **14** 超分子の TEM 解析構

図 11 は **14** の超分子構造を C 軸方向から見たものであるが、分子間水素結合を介してアンチパラレル配向の会合様式となっており、このことによって PdCl(dpb) 錯体部位が一つ飛びに π -スタッキングしながら c 軸方向にカラムを作るようにして集積化していることが明らかとなった。このようなスタッキングの存在は UV スペクトル中における芳香族領域の顕著な淡色効果をよく説明している。

我々は、さらに一歩進んで集積制御された金属錯体の機能探索を行った。メタル化アミノ酸超分子ゲルは金属が高密度に接近して集積化された表面を持ち、また微細な繊維状の超分子集合体が網目状に絡まりあった構造は、無数の細孔を有する表面積の大きな構造体となっている。このような構造はメソポーラスシリカに代表されるような不均一系固体触媒と共通点が多い。我々は超分子ゲルが水に対して不溶であることに着目し、メタル化アミノ酸超分子ゲルを触媒とする水系での反応について検討を行った。その結果、式 1 に示す様に **14** から調製したトルエンゲルが水中で不均一系触媒として作用し、アルキン酸類の環化反応が効率良く進行して、対応するラクトンが得られることを見出した。用いたゲル触媒は反応後にろ過回収することで



再利用が可能であり、収率の大幅な低価無しに3回程度の利用が可能である。本反応はアミノ酸部位を持たないPdCl(dpb)錯体を触媒として用いた時と比べて2-5倍程度の速度向上が見られたが、これは有機基質の水中からゲル中への取込みによる濃縮効果によるものと考えている。実際に水溶媒中のゲルに基質を加えると、速やかに基質を吸収してゲルが膨潤することが観察された。

以上のように我々は化学的、物理的な安定性と高い触媒活性を併せ持つジピリジルベンゼン錯体をアミノ酸に結合することによって、高機能な超分子触媒の開発に成功した。アミノ酸の特質たる自己組織化と機能性有機金属分子の結合によって、両者の特性をうまく利用した超分子機能性材料の創出が可能となる。我々は上記の触媒機能以外にも優れた光・電子機能を有するPtCl(dpb)結合型のノルバリン超分子が96%という高い量子収量で5 μ sを超える発光機能を示すことや、ポリアセチレンに迫る高い電気伝導度を示すことも見出している。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

- (1) 【査読有】“Pd-Complex-Bound Amino Acid-Based Supramolecular Gel Catalyst for Intramolecular Addition Cyclization of Alkynoic Acids in Water”, K. Ogata, D. Sasano, T. Yokoi, K. Isozaki, H. Seike, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Lett.*, **41**, 498-500 (2012), DOI: 10.1246/cl.2012.498.
- (2) 【査読有】“Metal Array Fabrication through Self-Assembly of Pt-Complex-Bound Amino Acids”, Isozaki, K.; Ogata, K.; Haga, Y.; Sasano, D.; Ogawa, T.; Kurata, H.; Nakamura, M.; Naota, T.; Takaya, H. *Chem. Commun.*, **48**, 3936-3938 (2012), DOI: 10.1039/C2CC17530D.
- (3) 【査読有】“Synthesis and Supramolecular Association of NCN-Pincer Pd-Complex-Bound Norvaline Derivatives toward Fabrication of Controlled Metal Array”, K. Ogata, D. Sasano, T. Yokoi, K. Isozaki, H. Seike, N. Yasuda, T. Ogawa, H. Kurata, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Lett.*, **41**, 194-196 (2012), DOI: 10.1246/cl.2012.194
- (4) 【査読有】“Dynamic Vapochromic Behaviors of Organic Crystals Based on the Open-Close Motions of S-Shaped Donor-Acceptor Folding Units”, E. Takahashi, H. Takaya,* T. Naota,* *Chem. Eur. J.*, **16**, 4793-4802 (2010), DOI: 10.1002/chem.200903403.

[学会発表] (計 45 件)

- (1) “Transition-metal-complex-bound Amino Acids-/Peptides-based Supramolecular Gel Catalysts”, The 1st International Conference on Emerging Advanced Nanomaterials (ICEAN), Brisbane Australia, October 24, 2012.

- (2) “Taransition-Metal-Bound Peptide: Synthesis, Structure, and Functions”, Canada-Japan Symposium for Supramolecular Nanomaterials Chemistry, Whistler, British Columbia, Canada, May 13, 2012.
- (3) “Taransition-Metal-Bound Peptide: Synthesis, Structure, and Functions”, The 1st China-Japan Joint Inorganic Chemistry Symposium for Young Scientists: Supramolecular Science and Nanomaterials, Nanjin University, Nanjin China, June 18, 2011.
- (4) “Taransition-Metal-Bound Amino Acids and Peptides: Synthesis, Structure, and Functions”, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Self-Assembly and Coordination Chemistry, Honolulu, Hawaii, USA, Dec 17, 2010.

[図書] (計 3 件)

- (1) “メタル化アミノ酸の最近の進歩と展開”, 高谷 光, 磯崎勝弘, 中村正治, *Peptide Newsletter Japan*, **86**, 6-16 (2012).
- (2) “メタル化ペプチドを用いる金属の精密集積制御—組成・配列・空間配置と機能開拓”, 高谷 光, “金属と分子集合—最新技術と応用—”, 松尾 豊 監修, シーエムシー出版, 第 2 章, 25-41 (2010).

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

- 1) http://es.kuicr.kyoto-u.ac.jp/pro_takaya.html
- 2) <http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/complete/build-up/part/seika/2nd/07.html>

6. 研究組織

- (1)研究代表者
高谷 光 (TAKAYA HIKARU)
京都大学・化学研究所・准教授
研究者番号：50304035
- (2)研究分担者
磯崎 勝弘 (ISOZAKI KATSUHIRO)
京都大学・化学研究所・助教
研究者番号：30455274
- (2)研究分担者
清家 博史 (SEIKE HIROFUMI)
京都大学・化学研究所・特任研究員
研究者番号：20523161