

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24655045

研究課題名(和文)官能基化されたかご型キラル超分子錯体による精密分子認識・反応場の開発

研究課題名(英文)Development of precise recognition and reaction spaces based on a cage-shaped chiral supramolecular complex bearing functional groups

研究代表者

平岡 秀一 (Hiraoka, Shuichi)

東京大学・総合文化研究科・教授

研究者番号：10322538

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：2種類の化学的な非等価な窒素官能基を持つディスク状6座配位子とPd(II)2核ピンサー型錯体から内部空間が官能基化されたかご型超分子錯体の形成を達成した。この錯体には三次元的な窒素ドナーが配置され、ジカルボン酸類が選択的に結合することが明らかとなった。さらに、配位子へ不斉点を導入することにより、キラル内部空間を構築することで、光学活性な酒石酸に対する高い認識能を示すことも明らかとなった。また、X線構造解析およびCD測定から酒石酸を認識することで、かご型錯体のらせん性が変化することを見いだした。

研究成果の概要(英文)：A cage-shaped supramolecular complex, which has a functionalized inner space, was constructed from disk-shaped hexa-monodentate ligands possessing chemically inequivalent two kinds of nitrogen donors and binuclear Pt(II) pincer complexes. In this complex, six nitrogen donor atoms are three-dimensionally arranged and thus dicarboxylic acid derivatives with appropriate molecular size are favorably bound in the helical complex. In addition, a chiral inner space was constructed by introducing asymmetric groups in the ligand molecules and optically active tartaric acid was highly selectively recognized in the chiral cage complex. A single crystal X-ray analysis and circular dichroism spectroscopy revealed that the helicity of the chiral cage complex changed upon binding chiral guest molecules.

研究分野：超分子化学

科研費の分科・細目：基礎化学・無機化学

キーワード：超分子錯体 分子認識 不斉認識 らせん性

1. 研究開始当初の背景

(1) 生体系に見られる分子認識部位は、標的とする分子全体を取り囲むことのできるキャビティーを有する。これらの分子認識空間を人工的に構築することがこれまでに多く行われてきたが、その中で、構成分子が集合化し、三次元構造体を形成する「自己組織化」はこれらの構造体の構築における最も有用な戦略であると認識されている。

(2) 可逆的な分子間相互作用もしくは結合を利用することで、熱力学的に安定な種として自己組織化体を効率的に与えることができるが、有用な化学結合として、方向性の明確で、結合力も比較的強い水素結合や配位結合が用いられる。さらに、配位結合性の自己集合体では、ドナー性の窒素原子と遷移金属錯体を組み合わせることで、多様な配位構造とその結合の強さを調整することができるため、極めて有用な戦略となる。中でも、窒素原子と Pd(II)との自己集合系は、最も多く研究例が多く、様々な自己集合体の報告が行われている。

(3) Pd(II)イオンと同族の Pt(II)イオンは Pd(II)イオンに比べ金属-窒素原子間の結合が強く、Pd(II)イオン系に比べ、より広い pH 幅や温度範囲で自己集合体の利用が可能である。

(4) また、配位結合性の自己集合体の形成では、1つの金属イオンばかりでなく、これが、連結した多核錯体を金属イオン側の構造モチーフとして利用することも行われているが、1つの金属イオンを利用した配位性自己集合体に比べ圧倒的にその例は少ない。また、これらの多核ユニットを利用することで、このユニット自体に金属イオン単体では持ち得ない方向性や大きさ(長さや太さ)を付与することが可能であり、後で述べる金属配位子の分子構造を組み合わせることで、さらにデザイン性を向上させることが可能となる。

(4) 配位構造体の形成においては、金属イオンのみならず、有機多座配位子の分子デザインも構造体の三次元構造を決める大きな要因となりうる。これまで、複数の配位部位を導入した多座配位子が多数デザインされてきたが、これらの殆どは化学的に等価な配位部位を多数導入したタイプであり、金属イオンは全ての配位部位と結合することになる。一方、化学的非等価な結合部位を導入すると、配位部位と金属イオンとの親和性の違いから、複数種の金属イオンを選択的に結合させることが可能となり、異種多核金属錯体の選択的な合成が達成されるが、このような実施例は少ない上に、通常は、金属イオンと配位部位の親和性を明確にするために、配位部位は異なる配位元素を導入する例しかなかった。しかし、金属イオンとの錯体形成により構造構築に加え、生体分子系に見られるような、分子認識部位を構造体に導入しようとすると、官能基の導入は必須事項である。しかし、生命系に見られる分子認識の活性部位には窒素系のアミノ酸残基が導入されている

ことからわかるように、人工系の自己集合体についても、窒素系の官能基を導入することで、生命系に見られるような高度な認識部位を構築できるが、上記の配位部位との区別の問題で、これまで、窒素系官能基で修飾された金属錯体型自己集合体の構築例は殆ど存在しなかった。

(5) 生体系に見られる分子認識は結合分子の形に合致した空間をもともと保持しているというよりは、認識の際に認識分子の形状に合わせてその形を変化させる induced-fit 型のもので殆どである。これは、分子認識の情報を、三次元構造変換という形で増幅するものと理解することができ、人工ホスト系においても、このようなホスト分子に情報増幅系を導入することで生命系に近い機能発現が期待される。これまでに、多くの金属錯体型自己集合体は、その構造が剛直であることから、認識に伴って三次元構造を大きく変化させるものは少なかった。

(6) 生命系の分子認識に見られる特徴は光学活性体に対する高い認識能である。これは、認識分子の殆どが光学活性なアミノ酸から構成されており、その意味で生命系の分子認識分子は生まれながらにして光学活性であり、その認識能の大小の差はあるとしても、光学活性なゲスト分子に対する認識能力をもつ。一方、人工的な自己集合体の殆どはアキラルな構成要素から構築されていることから、その認識空間もアキラルであり、光学活性体を認識することは本質的に不可能である。また、認識空間に高いキラリ認識能を付与するためには、三次元的な不斉な空間を効率的に構築することが必要不可欠であり、その意味において、らせん性は三次元的に広がる不斉空間を提供するものであり、高分子系、オリゴマー系において、らせん性に不斉空間とそのキラリ認識における利用例が幾つか報告されている。

2. 研究の目的

1. で述べた背景に基づき、以下のような新規自己集合性ホスト分子の開発が求められていた。

(1) 多様な環境で利用可能な、比較的安定性の高い三次元ホスト分子の構築。すなわち少なくともゲスト分子の持つ官能基により、ホスト分子の骨格が破壊されるようなことが無い程度の安定性が求められる。

(2) ゲスト分子として、水酸基やカルボキシル基などの酸性官能基を複数有するものを念頭に、これをホスト分子の内部空間に三次元的に配列化された官能基で多点認識することにより、高い分子形状認識能をもつ人工分子ホストをデザインする。

(3) さらに、分子形状認識に加え、ゲスト分子の不斉に対しても高い認識能を付与するために、人工分子ホストにはらせん性を持たせ、三次元不斉空間を効率的に構築する。

(4) これら(1)から(3)を達成するために、以下

のような分子デザインを実施した。

一義的な構造構築が可能となるように、有機多座配位子にはある程度の剛直性を持たせるため、ベンゼン環に芳香環を導入した、六置換ベンゼン骨格を基本とした。

ゲスト分子の酸性官能基を認識部位と構造構築に必要な金属イオンとの結合部位の2種類をとともに窒素官能基とした。しかしながら、通常同じ窒素原子では、上記のような役割分担を明確にすることは不可能である。そこで本研究では、六置換ベンゼン骨格の中心ベンゼンから2つの半径の異なる同心円状にそれぞれ3つずつ窒素官能基を導入し、これにより、内側と外側の窒素官能基をそれぞれ、分子認識の活性サイトおよび三次元ホストを構築するための金属イオンに対する結合サイトとして分割することを目指した。ベンゼン環周囲に導入された3つの窒素官能基は比較的近接しており、これらの間における立体的もしくは静電的な反発を利用することで外側の官能基への配位に比べ熱力学的に不安定化を図ることが可能になる。実際、本研究では、後者の立体的な制約を分子に与え、種類の官能基に異なる役割を割り当てることを計画した。

さらに今回は、光学活性なゲスト分子に対する不斉認識能を持たせる必要があるため、配位子もしくは後で述べる金属イオン(もしくは金属錯体)に不斉を導入する必要がある。本研究では、よりデザイン性の高い、有機多座配位子に不斉を導入することとした。さらに、形成される三次元自己集合体全体に大きな分子性の不斉(特に今回はらせん性を導入することを考えている)を導入することから、金属イオンに対する配位部位付近に不斉源を導入することで、効率的に不斉点を三次元空間の不斉に変換することを計画した。そこで、本研究では、天然のアミノ酸から導入が可能な光学活性な配位環として光学活性なオキサゾリン環に着目し、これを窒素ドナーの1つとして導入することとした。

上記の多座配位子に対して、金属イオン部位はPt(II)二核のピンサー型錯体を利用することとした。ピンサー型錯体は、芳香環上の炭素に金属イオンが結合し、さらに、そのオルト位から伸びた2つの配位部位からの配位を受けて、金属イオンの3つの配座が閉められたキレート型の錯体である。従って、Pt(II)イオンのような d^8 金属錯体では4つの配位座のうち3つが閉められているため、自己集合性の錯体の構築のためには2つ以上の金属イオンを導入した多核ピンサー錯体が必要である。今回は有機多座配位子のもつ配位部位の配位方向と合致するように、ベンゼン環の1, 4位にPt(II)イオンを導入した二核ピンサー錯体を利用することとした。

上記の有機多座配位子(L)と二核Pt(II)ピンサー錯体(Pt)との錯体形成により、 Pt_2L_3 型かご型らせん錯体をデザインした。分子モデリングによると、この錯体はねじれに伴うら

せん性もち、その内部には1 nm程の内部空間が存在し、上下から合計6つの窒素官能基が内部空間へ向くように配置されており、酸性官能基を多数もつゲスト分子を多点で認識できると期待できる。

ゲスト分子としては、天然に存在するジカルボン酸を標的とし、その不斉認識を目指した。具多的には酒石酸、リンゴ酸など1つおしくは2つの不斉点を持つものを選択した。これまで、これらジカルボン酸に対する人工レセプターが多数報告されているものの、満足いく程の不斉認識能をもつ人工レセプターは開発されていなかった。

3. 研究の方法

(1) 目的に見合う2種類の官能基を導入したディスク状六座配位子をデザインした。デザインにおいては分子モデリングにより、目的とするジカルボン酸系のゲスト分子との構造的合成も確認した。

(2) 合成された、新規多座配位子と金属錯体から超分子ホストの調整を進め、NMR、質量分析、単結晶X線構造解析など多角的に構造同定を実施した。

(3) ホスト分子に対するゲスト分子の認識能を $^1\text{H NMR}$ 測定により調べた。また、認識が確認された種については、質量分析および単結晶X線構造解析により、さらなる同定を試みた。

(4) さらに、ゲスト分子の包接によりホスト骨格のらせん性が如何に変化するかを調べるために、円二色性スペクトルにより追跡実験を実施した。

4. 研究成果

(1) 超分子ホストの有機多座配位子の合成を行った。 C_3 対称性を有する6置換ベンゼン類(特にヘキサフェニルベンゼン誘導体)の合成は、これまで2つの異なる官能基を有するアルキンの三量化が用いられてきたが、この合成手法では、本質的に置換パターンの異なる種が生成し、これを分離することが困難であった。そこで、本研究ではこの問題を解決するために、 C_6 対称のヘキサプロモ化されたヘキサフェニルベンゼンを出発物質とし、これに対して選択的な交互置換リチオ化法を開発し、これをさらに多様な誘導体合成へ適用可能となるように改変を行った。その結果、熱力学的に不安定なアリアルリチウム種を利用することで、多様な官能基を有するポリプロモ化ヘキサフェニルベンゼン誘導体に対して選択的交互リチオ化が実行できることを見いだした。

(2) 上記の手順で合成した6つの窒素官能基を導入したアキラルなディスク状六座配位子(L^3)とPt(II)二核ピンサー錯体(Pt^{2+})をDMSO- d_6 中で加熱することで、 Pt_2L_3 型かご型錯体を定量的に形成できることを確認した。かご型錯体の同定は $^1\text{H NMR}$ 測定に加え、ESI-TOF Mass測定および単結晶X線構造解

析からも確認された。なお、X線構造解析の結果、かご型錯体はらせん性を有しており、不斉空間を提供できることが示された。

(3) 続いて、光学活性なアミノアルコールから出発し、光学活性なディスク状六座配位子(L⁶)の合成を行った。

(4) Lc と Pt²⁺との錯体形成さらにも同様に、Pt₃L₂^c型かご型錯体が定量的に形成することを確認し、さらに、単結晶X線構造解析により、本かご型錯体のらせん性を同定することにも成功した。

(5) 光学活性な Pt₃L₂^c型錯体について温度可変 NMR 測定を行った結果、この錯体の室温におけるらせん変換は¹H NMRの時間スケールに比べ十分速く、温度を低下させることで、右巻きと左巻きのジアステレオマーをそれぞれ観測することができ、不斉の導入により、らせん性が偏りことが明らかとなった。

(6) 上記のアキラルおよび光学活性なかご型錯体に Pt₃L₂ に対して、様々なジカルボン酸とのホスト-ゲスト複合化を試みた。その結果、2炭素で連結された C4 のジカルボン酸が高い結合力を示すことが明らかとなった。特に、酒石酸やリンゴ酸については、その結合が強かった。また、1分子のホストに対して、3分子のゲストが結合することが明らかとなり、これは、かご型錯体内に配置された上下の2つの窒素官能基とジカルボン酸との間に水素結合を形成しているものと考えられる。このホスト-ゲスト比については、ESI-TOF Mass 測定からも確認された。

(6) ホスト-ゲスト複合体の構造については、アキラルな Pt₃L₂^a錯体と酒石酸との複合体の単結晶を得ることに成功し、これより、詳細な構造が明らかとなった。3分子の酒石酸は上下の窒素ドナーには挟まれて結合していた。また、かご型構造を形成する外側のらせん性は酒石酸の包接によって変化することは無かった。

(7) 光学活性な Pt₃L₂^c錯体に対する不斉認識能を調べた結果、L-酒石酸はD-酒石酸に対して包接力は弱く、高い不斉認識能を有することが明らかとなった。この高い認識能はかご型錯体の内部空間に形成される三次元的な不斉空間に由来するものであり、ディスク状六座配位に導入された不斉情報が自己集合により効率的に増幅されたことを示す結果である。

(8) ゲスト分子の包接に伴う、らせん性の変換を溶液中で詳細に調べるために、円二色性スペクトルにより追跡を行った。その結果、外側のらせん性には大きな変化は見られなかったが、内側のらせん性はゲスト包接により変化することが明らかとなり、X線構造解析から示された結果と良い一致を示した。

(9) 本研究で示されたような、高い不斉認識能を示す官能基化された自己集合体の形成はこれまでに無く、今後自己集合性ホストの分子デザインとして重要な概念となると期待される。特に、複数種の窒素官能基にそれ

ぞれ異なる役割を持たせるように、自己集合体の構成要素をデザインすることが生命系に近い高い機能性を持つ物質開発に欠かせず、今回示された立体的な要因を構造情報として埋め込んだ手法は広く利用が可能である。

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1件)

T. Kojima, S. Hiraoka, Selective Alternate Derivatization of the Hexaphenylbenzene Framework through a Thermodynamically Controlled Halogen Dance, *Org. Lett.* **16**, 1024 – 1027 (2014). (査読有り)

[学会発表](計8件)

辻本裕也、小島達央、平岡秀一「自己集合性カプセル錯体の形成機構の解明の実験的アプローチ(1):自己組織化の律速段階」日本化学会第94春季年会、平成26年3月24日、名古屋大学(愛知県 千種区)

辻本裕也、平岡秀一「自己集合性カプセル錯体の形成機構の解明の実験的アプローチ(1):形成メカニズム」、日本化学会第94春季年会、平成26年3月24日、名古屋大学(愛知県 千種区)

尾形和帆、平岡秀一、小島達央「C_{2v}対称性を有する歯車状両親媒性分子の高効率合成と水溶性ナノキューブへの自己組織化」、日本化学会第94春季年会、平成26年3月23日、名古屋大学(愛知県 千種区)

小島達央、平岡秀一、「不安定アリールリチウムをリチオ化剤とする、ヘキサフェニルベンゼン骨格の選択的交互型トリリチオ化」、日本化学会第94春季年会、平成26年3月23日、名古屋大学(愛知県 千種区)

平岡秀一「金属錯体型自己組織化体の形成過程を実験的に追跡する」(招待講演)光とナノサイエンス特別講義 兼 第35回生物物理学セミナー、平成25年12月5日、奈良先端科学技術大学院大学(奈良県 生駒市)

小島達央、平岡秀一「ヘキサフェニルベンゼン誘導体の位置選択的交互型トリリチオ化の反応機構研究」第24回基礎有機化学討論会、平成25年9月7日、学習院大学(東京都 豊島区)

辻本裕也、小島達央、平岡秀一、「八面体型Pd(II)カプセルの自己組織化メカニズム

の研究」第24回基礎有機化学討論会、平成
25年9月5日、学習院大学 (東京都 豊島区)

辻本裕也、小島達央、平岡秀一、「Pd(II)
超分子カプセルの自己集合ダイナミクスの
研究」、第10回ホスト・ゲスト化学シンポ
ジウム、平成25年5月26日、和歌山大学 (和
歌山県 和歌山市)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：ヘキサフェニルベンゼン骨格の位置選
択的交互修飾方法

発明者：平岡秀一、小島達央

権利者：同上

種類：特許

番号：特許願 2014-45233

出願年月日：平成 25 年 3 月 7 日

国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://hiraoka.c.u-tokyo.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平岡秀一 (HIRAOKA, Shuichi)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号：10322538