

専攻名 物質創成先端科学専攻  
 学籍番号 200930091  
 学生氏名 西連地 志穂  
 学位名 博士(理学)  
 指導教員 鍋島 達弥

博士論文題目 Dynamic Helicity Control of Helical Oligo(N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) Complexes Utilizing Stepwise Regulation  
 (段階的な制御機構を活用したらせん型オリゴ N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 錯体の動的ヘリシティ制御)

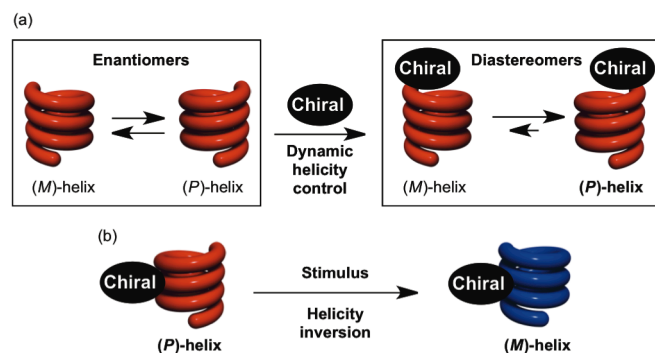
論文目次

- Chapter 1. General Introduction
- Chapter 2. Multi-step Helicity Inversion Utilizing Multi-step Metal Exchange Reaction
- Chapter 3. Two-step Dynamic Control of Helicity and Its Nonlinear Effect
- Chapter 4. Controllable Helicity Inversion by Chemical Reaction
- Chapter 5. Conclusion

第一章 序論

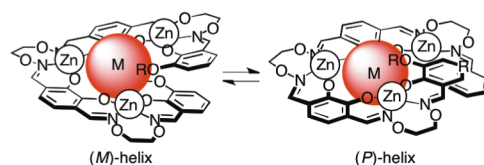
らせんは生体分子にしばしば見られる構造モチーフであり、ヘリシティと呼ばれるキラリティを持つ。ヘリシティは生体分子が示す複雑かつ優れた機能、例えば、分子認識、複製、選択的な触媒活性などにおいて非常に重要な役割を担っている。この事実は化学者たちを魅了し、彼らによって、分子レベルでデザインされた様々ならせんポリマー、らせん集合体、らせんフォルダマー、らせん型錯体が構築されてきた。これらのらせん分子の中で、左右の巻きが動的平衡として存在するものは「動的ならせん分子」と分類され、そのヘリシティ制御は、「動的ヘリシティ制御」として研究されてきた(Scheme 1)。動的ヘリシティ制御は、エナンチオマーの関係にある左右の巻きにキラリな分子を結合させることでジアステレオマーの関係とし、安定性に差を持たせることで行われる(Scheme 1a)。さらに、外部刺激により安定性の逆転が起これば、ヘリシティの反転も行うことができる(Scheme 1b)。「動的ヘリシティ制御」は、部分不斉からヘリシティへの階層的な不斉伝達、及びキラリティのスイッチングといった観点からとりわけ興味を持たれ、動的ヘリシティ制御を活用した機能性分子システムは、非常に活発に研究されてきた。

従来の動的ヘリシティ制御は、いずれも「ヘリシティに偏りを持たせる」もしくは「ヘリシティを反転させる」といった**段階の変換**に主な焦点が置かれてきた(Scheme 1)。もし動的ヘリシティ制御に、**段階的な変換過程**を積極的に組み込むことができれば、複数の不斉機能の制御や機能の微調節が可能な高度な機能性分子システムへの展開が期待できる。しかしながら、段階的な変換過程の導入は困難であり、いまだ達成されていなかった。



**Scheme 1.** (a) Dynamic helicity control and (b) dynamic helicity inversion.

そこで本研究では、当研究室で開発されたらせん型オリゴ  $N_2O_2$  錯体(Scheme 2)を用いて、動的ヘリシティ制御への**段階的な制御機構の導入**を目指すこととした。このらせん型錯体は、置換活性な金属錯体によって構成されており、左右の巻きが動的平衡として存在する。そして、分子レベルでの設計に基づいた動的ヘリシティ制御に有効ならせん骨格であることが明らかとなっている。そこで、段階的な制御機構の戦略的な導入により、らせん型オリゴ  $N_2O_2$  錯体の段階的な動的ヘリシティ制御を目指した。第二章では、らせん型オリゴ  $N_2O_2$  錯体の構成金属を親和性の順に交換できることに着目して、多段階の変換反応を組みこんだヘリシティ制御について検討を行った。そして、多段階金属交換を活用した多段階ヘリシティ反転を初めて見いだすことができた。第三章では、複数のカルボン酸イオンがらせん型オリゴ  $N_2O_2$  錯体の金属コア上に配位できることに着目し、複数のキラルな分子を用いた段階的な動的ヘリシティ制御について詳細に調べた。そして、一分子目と二分子目のヘリシティ制御効果における非線形性について明らかにすることができた。第四章では、不斉部位が外部刺激によって変化する仕掛けを導入し、この変換反応を引き金としてヘリシティが反転するシステムを設計した。その結果、化学変換の反応速度の差を利用したヘリシティ反転速度の調節に成功した。

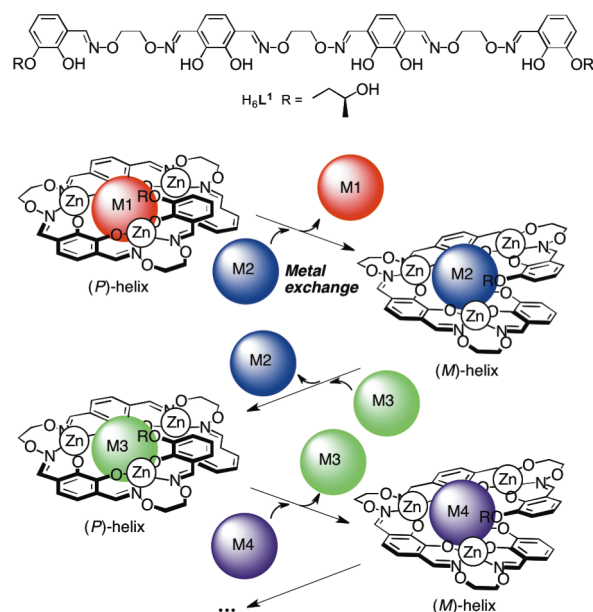


**Scheme 2.** Two interconvertible isomers of helical metal oligo( $N_2O_2$ ) complexes.

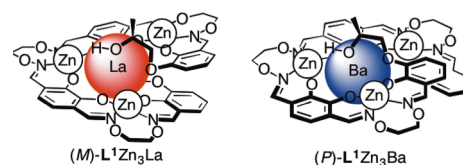
## 第二章 多段階金属交換反応を活用した多段階ヘリシティ反転

これまでの検討から、当研究室で開発したらせん型  $N_2O_2$  錯体の構成金属を、親和性の違いに基づいて入れ替えられることが分かっている。すなわち、親和性の低いものから高いものへ順に添加していけば、異なるらせん型錯体への変換を段階的に行うことができると考えられる。もし金属交換の各段階の反応前後で逆のヘリシティを誘起するらせん型錯体を見出すことができれば、段階的な金属交換を活用した多段階ヘリシティ反転を実現できると考えられる(Scheme 3)。この特性を活用したヘリシティ制御を行うため、(S)-2-ヒドロキシプロピル基を導入した配位子  $H_6L^1$  を用いて検討を行った。

$H_6L^1$  と 3 当量の酢酸亜鉛(II)と 1 当量の酢酸ランタン(III)との反応により得られた  $L^1Zn_3La$  は 350 nm 付近に負の CD シグナルを示し、 $L^1Zn_3La$  は左巻きのらせん構造が安定であることがわかった(Chart 1, Fig. 1a)。一方、同様な方法で合成した  $L^1Zn_3Ba$  は同波長域に正の CD シグナルを示し、右巻きが安定であることがわかった(Chart 1, Fig. 1a)。亜鉛(II)のみの錯体のヘリシティについて調べたところ、3 当量の亜鉛(II)イオン存在下では  $L^1Zn_3$  が形成され同波長域に正のシグナルが、5 当量の亜鉛(II)イオン存在下では  $L^1Zn_5$  が形成され同波長域に負のシグナルが観測された(Fig. 1b, c)。

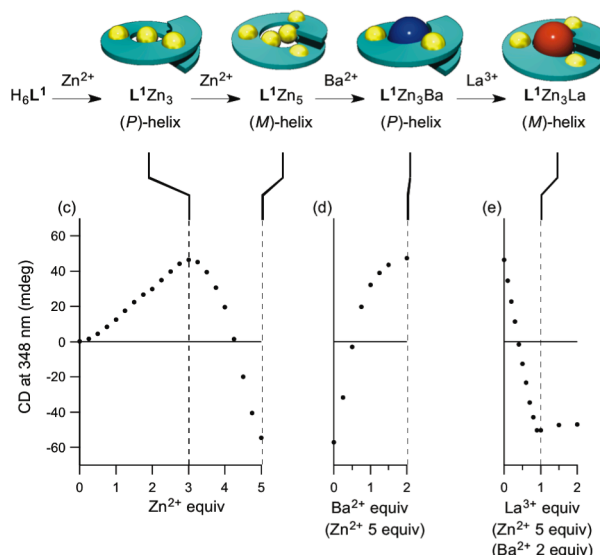


**Scheme 3.** Design of oligo( $N_2O_2$ ) ligand  $H_6L^1$  for stepwise helicity inversion utilizing multi-step metal exchange.



**Chart 1.**  $L^1Zn_3Ba$  and  $L^1Zn_3La$ .

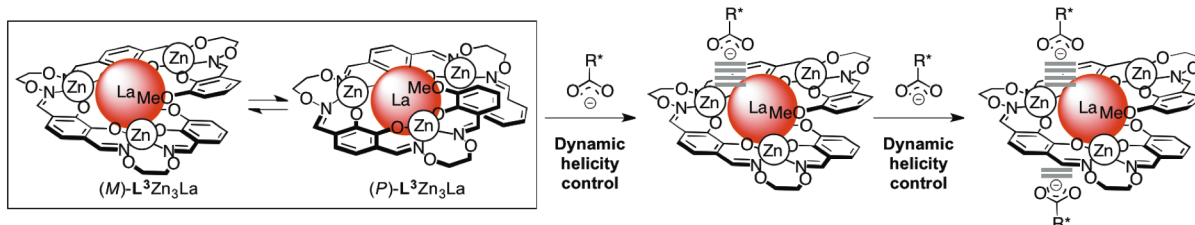
salen 型の  $N_2O_2$  部位は亜鉛親和的であるのに対し、中央の  $O_n$  部位はアルカリ土類金属や希土類元素に親和的であり、その親和性は、 $Zn^{2+} < Ba^{2+} < La^{3+}$  の順であることがわかっている。そこで、 $L^1Zn_3$  に  $Ba^{2+}$ ,  $La^{3+}$  を順次加えたところ、 $L^1Zn_3Ba$  を経て  $L^1Zn_3La$  に至る二段階の変換が起こることが明らかとなった (Fig. 1d, e)。すなわち  $H_6L^1$  から  $L^1Zn_3La$  まで四段階の変換が可能であり、このうち  $L^1Zn_3$  から  $L^1Zn_3La$  に至る三段階の過程で CD シグナルは、正、負、正、負の順で変化した。これは、この三段階の過程でヘリシティーは右、左、右、左と三回反転することを意味している。ヘリシティーの反転を伴う多状態間の変換はこれまでになく、新規なヘリシティー反転システムを確立することができた。



**Figure 1.** CD spectra of (a)  $L^1Zn_3Ba$ ,  $L^1Zn_3La$ , (b)  $L^1Zn_3$  and  $L^1Zn_5$ . (c) CD intensity changes at 348 nm by the sequential addition of (c)  $Zn^{2+}$ , (d)  $Ba^{2+}$  and (e)  $La^{3+}$  in  $CHCl_3/CH_3OH$  (1:1) ( $[H_6L^1] = 0.20$  mM).

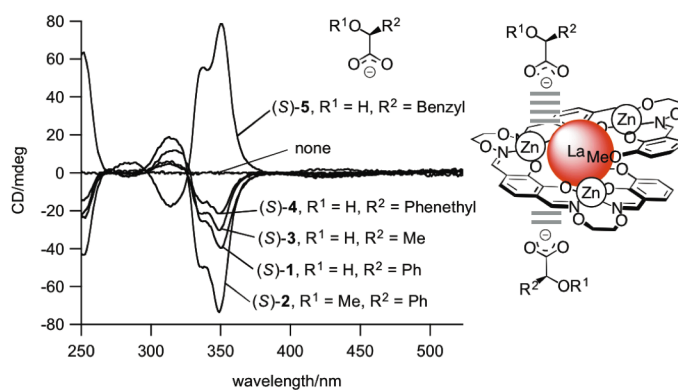
### 第三章 キラルな分子による二段階の動的ヘリシティー制御と非線形効果

らせん型オリゴオキシム錯体  $L^3Zn_3La$  には、カウンターイオンとして用いた酢酸イオンが複数配位することが明らかとなっている。酢酸イオンの代わりに不斉なカルボキシラートを配位させることができれば、複数の不斉なイオンによる多重の動的ヘリシティー制御が可能となると考えられる (Scheme 4)。そこで、不斉なカルボン酸イオンを用いた動的ヘリシティー制御についての検討を行い、各段階のヘリシティー制御効果とその非線形性について調べることにした。



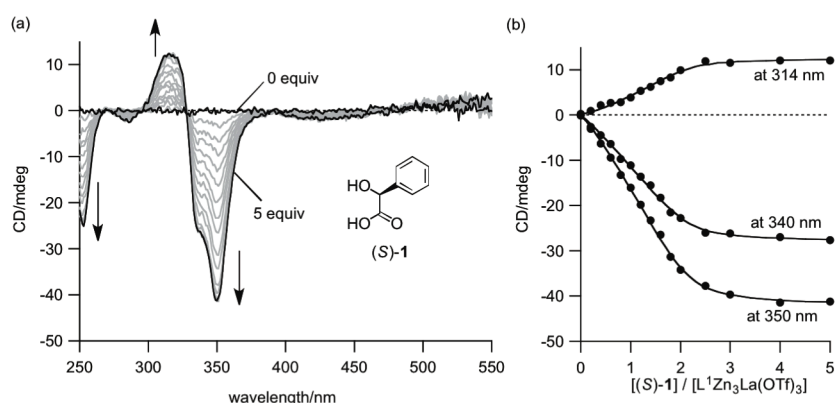
**Scheme 4.** Dynamic helicity control of  $L^3Zn_3La$  by coordination of two chiral carboxylate ions.

まず、キラルな分子の配位による動的ヘリシティー制御についての検討を行った。配位力の弱いトリフラートをカウンターイオンにもつらせん型錯体  $L^3Zn_3La(TfO)_3$  を合成し、これに種々の  $\alpha$ -ヒドロキシ酸ならびにその誘導体を配位させて検討を行った。DABCO 存在下、 $L^3Zn_3La$  に (S)-1, 2, 3, 4, 5 を加えたところ、いずれのキラルなカルボン酸存在下においても、350 nm 付近に負または正の CD シグナルが観測され、ヘリシティーに偏りが生じることがわかった (Fig. 2)。Job plot を行ったところ、ヘリシティーの制御に 2 分子のキラルな分子が寄与していることが分かった。



**Figure 2.** CD spectra of  $L^3Zn_3La$  in the presence of 3 equiv of chiral carboxylic acids and DABCO in  $CHCl_3/CH_3OH$  (1:1) ( $[H_6L^3] = 0.20$  mM).

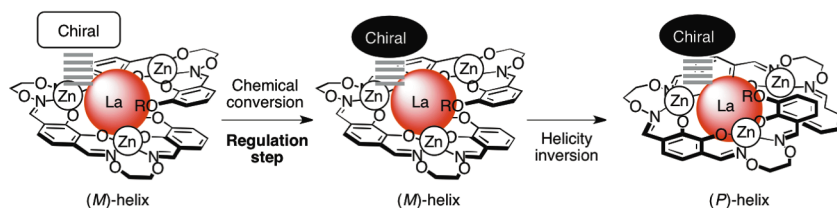
次に、各段階のヘリシティー制御効果について調べるため、CD 滴定を行った。DABCO 存在下、キラルなカルボン酸イオンの濃度を上げていくと CD 強度の増加が観測された。このときの CD 強度変化をプロットし、非線形最小二乗法により解析を行った。この系の誘起 CD 強度( $\theta$ )は、 $L^3Zn_3La$  のジアステレオ過剰率( $de$ )と比例関係にある。そこで、一分子目と二分子目のヘリシティー制御効果を  $de_1$ ,  $de_2$  と定義し、算出された誘起 CD 強度( $\theta_1$ ,  $\theta_2$ )から  $de_2/de_1$  を求め、この値からヘリシティー制御における非線形性を考察した。(S)-1 の場合には(Fig. 3)、シグモイド型の CD 強度変化が観測された(Fig. 3b)。一分子目と二分子目の会合定数( $K_1$ ,  $K_2$ )は同程度( $K_1 \sim K_2 \sim 6 \times 10^4 M^{-1}$ )であったが、ヘリシティー制御効果には、非線形性が見られ( $de_2/de_1 = 3.7 (>2)$ )、二分子目ではヘリシティー制御効果が増幅することがわかった。一方、(S)-2 の場合には、 $de_2/de_1 = 1.8 (\approx 2)$  となり、非線形効果はほとんどみられなかった。(S)-5 の場合には、 $de_2/de_1 = 1.1 (<2)$  となる非線形性が見られ、1 分子目のヘリシティー制御効果が支配的であることがわかった。すなわち、二分子のキラル分子が配位可能な動的ヘリシティー変換系を構築することで、一分子目と二分子目のヘリシティー制御効果における非線形性を明らかにすることができた。



**Figure 3.** CD spectral changes of  $L^3Zn_3La$  upon the addition of (S)-1 in the presence of DABCO in  $CHCl_3/CH_3OH$  (1:1) ( $[H_6L^3] = 0.20$  mM). (b) Plots of the CD intensity against equivalent of (S)-1.

#### 第四章 化学変換によって制御可能なヘリシティー反転

化学変換によってヘリシティー反転を制御できるシステムの構築を目指して、不斉部位の化学変換を引き金としたヘリシティー反転を設計した (Scheme 5)。このシステムを確立するため、二、三章のヘリシ



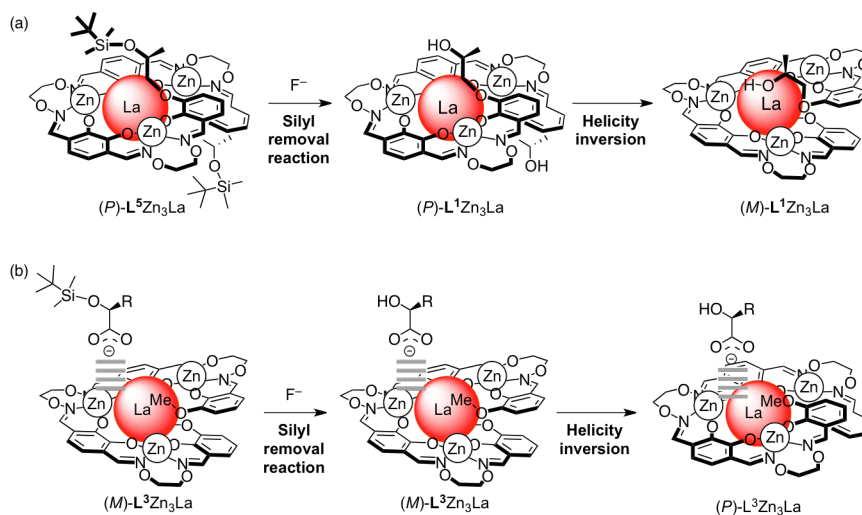
**Scheme 5.** Controllable helicity inversion by chemical conversion.

ティー制御システムに用いたヒドロキシ基を含む不斉部位に着目した。このヒドロキシ基に置換基を導入すると、不斉部位のかさ高さの変化や、ヒドロキシ基由来の相互作用の阻害等が起こると予想される。もし、これらの変化に基づいて、置換基の導入前後で逆のヘリシティーを誘起することができれば、置換基を除去する反応と連動させてヘリシティーを反転できると考えられる。そこで、容易に除去できる置換基としてシリル基を導入し、このシリル基の除去に伴うヘリシティー反転の検討を行うこととした (Scheme 6)。シリル基は、フッ化物イオンとの親和性が高く、フッ化物イオンとの反応により除去が可能である。そして、非常にかさ高く、置換基の有無を反映したスイッチングに有効であると考えた。

TBDMS 基を導入したらせん型錯体  $L^5Zn_3La$  を合成し、そのヘリシティーについて調べたところ、350 nm 付近に  $L^3Zn_3La$  とは逆の正の CD シグナルが観測された。従って、この TBDMS 基を除去することでヘリシティーを反転させることができると予想された。実際に、この  $L^5Zn_3La$  にフッ化物イオンを添加し、そのときのヘリシティー変化を追跡したところ、CD シグナルはゆっくりと変化

し、72 時間後には逆の符号となった。よって、TBDMS 基の取り外しとヘリシティー反転が連動することがわかった(Scheme 6a)。また、このときの応答速度は  $L^1Zn_3La$  のらせん反転速度( $t_{1/2} \approx 7 \text{ min}$ )と比べて非常に遅いため、TBDMS 基の除去反応がヘリシティー反転の律速段階となっていると考えられる。

ヒドロキシ酸のヒドロキシ基にシリル基を導入した場合でも、シリル基の有無を反映して逆のヘリシティーが誘起されることがわかった。シロキシカルボン酸が配位した錯体にフッ化物イオンを添加したところ、いずれのシロキシカルボン酸( $R = \text{Me}, \text{Ph}$ )存在下においても、シリル基の除去とヘリシティーの反転が連動することがわかった(Scheme 6b)。さらに、側鎖がメチル基のときには、シリル基の除去が速やかに起こり( $< 3 \text{ min}$ )、 $L^3Zn_3La$  のらせん反転( $t_{1/2} \approx 20 \text{ min}$ )が律速段階となるのに対し、側鎖がフェニル基のときには、シリル基の除去反応が律速段階となることがわかった。すなわち、化学変換の反応速度の違いを活用してヘリシティー反転速度を制御することに初めて成功した。



**Scheme 6.** Helicity inversion system based on silyl removal reaction. (a)  $L^5Zn_3La$  having covalently introduced chiral groups. (b)  $L^3Zn_3La$  having chiral carboxylate ions ( $R = \text{Me}, \text{Ph}$ ).

## 第五章 まとめ

本研究では、らせん型オリゴキシム錯体を用いた戦略的な動的ヘリシティー制御を行うことで、段階的な制御機構を活用した新規な動的ヘリシティー制御システムを開発することができた。今回確立された動的ヘリシティー制御システムは、複数の不斉機能の制御や機能の微調節が可能な高度な機能性分子システムへの展開などが期待できる。

## 参考文献リスト

1. “Synthesis of Acyclic Tetrakis- and Pentakis( $N_2O_2$ ) Ligands for Single-helical Heterometallic Complexes with a Greater Number of Winding Turns”  
Akine, S.; Matsumoto, T.; Sairenji, S.; Nabeshima, T. *Supramolecular Chemistry* **2011**, *23*, 106-112.

## 発表論文リスト

1. “Stepwise Helicity Inversions by Multisequential Metal Exchange”  
Akine, S.; Sairenji, S.; Taniguchi, T.; Nabeshima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12948-12951.
2. “Dynamic Helicity Control of Single-helical Oligooxime Metal Complexes by Coordination of Chiral Carboxylate Ions”  
Sairenji, S.; Akine, S.; Nabeshima, T. *Tetrahedron Lett.* in press.
3. “Dynamic Helicity Control of Single-helical Oligooxime Metal Complexes by Silyl Removal Reaction”  
Sairenji, S.; Akine, S.; Nabeshima, T. in preparation.