

論文内容の要旨

論文題目： β -ペプチドを鋳型として用いた金属イオンの配列制御 (Well-defined Metal Array Templated by β -Peptides)

氏名 三宅亮介

[序]

高度な機能をデザインして集積型金属錯体を構築していくには、多様な機能性部位を数や配列を制御して合成可能な金属配位子モチーフの開発が必要不可欠である。ペプチドは、アミノ酸側鎖由来の種々の官能基が導入可能であり、かつ、数や配列を制御した合成法が確立しているため、金属配位部位をもつペプチドは、この目的にあった金属配位子となる。

そこで、本研究では、金属配位子を側鎖に持つ人工のペプチド配位子を開発し、これを用いて、デザイン性の高い機能性集積型金属錯体の新たな合成アプローチを確立することを目的とした。本論文では、側鎖に金属配位部位をもつ新規ペプチド型配位子の設計・合成と、これらのペプチド型配位子のディスクリートな環状および鎖状錯体の合成とその性質について述べる。

[β -ペプチド型配位子の設計と合成]

ペプチド型配位子に求められることは、金属錯体を合成した際に一義的な構造を取ることである。 α -ペプチドに比べ炭素骨格が一分子分長い β -ペプチドは、一般的に比較的短いオリゴマーでも安定な二次構造を構築することが知られている。そこで、本研究ではペプチド骨格に β -ペプチドを用いることとした。金属配位子としてプロパンジアミンユニットを側鎖にもつ人工 β -アミノ酸をビルディングブロックとして設計し、様々な長さで縮合した β -ペプチド型配位子 **1-3** を合成することとした (Chart 1)。アミノ基に選択的に保護基を導入した 2,2-bis(*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)-3-phthalimidopropanoic acid を出発原料とし、モノペプチド **2**、ジペプチド **1** は液相法で、オクタペプチド **3** は固相法を用いて、いずれもマイクロ波照射条件下で縮合することにより合成した (Scheme 1)。

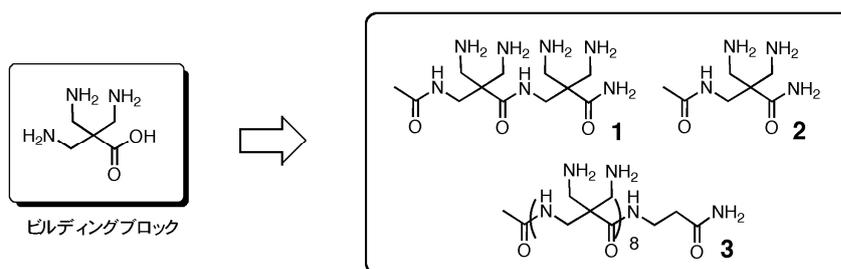
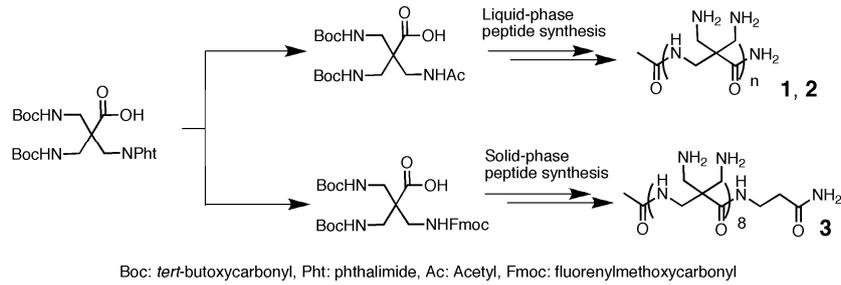


Chart 1 本研究で設計した β -ペプチド型配位子 **1-3** とそのビルディングブロック

Scheme 1 β -ペプチド型配位子 **1-3** の合成スキーム



[β -ペプチド型配位子の自己集積型環状錯体の合成と構造]

β -ジペプチド **1** は $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ と 1:1 の比で混合し、 50°C で 3 時間攪拌することで、四核環状 Ni(II) 錯体を構築することが明らかとなった。X 線単結晶構造解析の結果、この Ni(II) 錯体は、四つの Ni(II) イオンと四つの人工 β -ジペプチド **1** からなる環状錯体であり、**1** の C 末端側の C-(β -N) 部位 (C(8)-N(4), C(20)-N(11)) で大きく折れ曲がり平行四辺形状になっていた。さらに、平行四辺形の辺の中央に位置する Ni(II) イオン配位部位が、この平面から上下に張り出したねじれボート構造を取っていた (Figure 1a-c)。また、錯体の上下に互いに直行する二つの溝 (Figure 1c グレーの溝) と、中心に直径約 2 \AA のホール (Figure 1c 赤の円) を持ち、小分子の一次元集積場として機能することが明らかとなった。これらの空間には、ペプチド由来の水素結合ドナー分子が集まり、水素結合のアクセプターとなる ClO_4^- アニオンや H_2O が集積化していた。上下の溝には、 ClO_4^- アニオンと H_2O が交互に整列しており、環状構造の中心にあるホールには、 ClO_4^- アニオンと H_2O が $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}-\text{ClO}_4^-$ の順で配列化していた (Figure 1d, e)。興味深いことに、ホールに位置する二つの H_2O は、O-O 距離が 2.58 \AA と非常に近接し、四核環状 Ni(II) 錯体の作る特異な空間により束縛を受けて存在していることが明らかとなった。

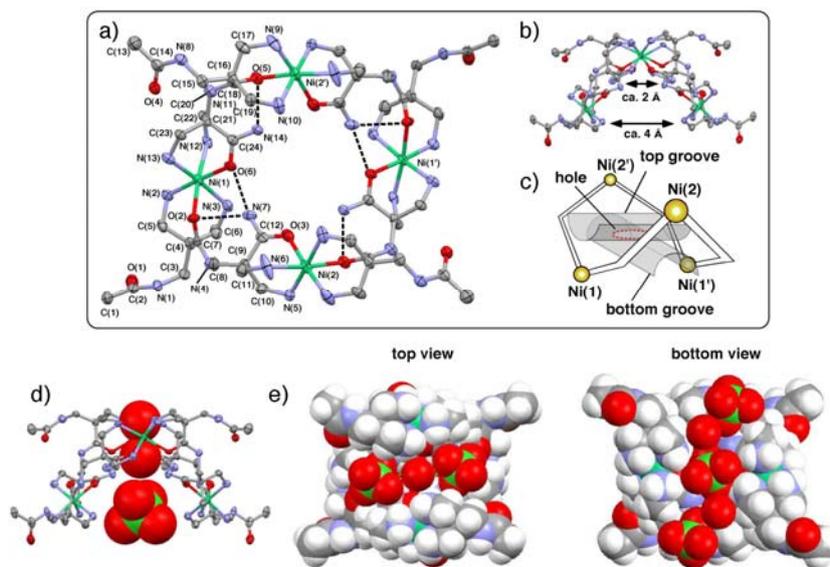


Figure 1 $\text{Ni}_4\text{L}_4(\text{ClO}_4)_8(\text{H}_2\text{O})_{10}$ 環状錯体の結晶構造 (ORTEP 図: 存在確率 50%) : top view (a), side view (b) とねじれボート構造の模式図 (c: 2つの溝は灰色で、中央にあるホールは赤で示す) と Ni(II) 錯体上に存在する H_2O , ClO_4^- イオン: 中央のホール中 (d) と上下の溝にはまりこむ H_2O , ClO_4^- イオン (e)

結晶パッキング構造に目を移すと、四核環状 Ni(II)錯体は、方向をそろえて c 軸方向にスタックしており、中央のホールがチャンネルを構築していた。さらに、ホール中にある H₂O-H₂O-ClO₄がこの繰り返し配列で連なった一次元鎖が貫通していた。

これらの H₂O、ClO₄アニオンの配列は、カウンターアニオンによって制御可能であった。Ni(ClO₄)₂·6H₂O に代わりに、Ni(BF₄)₂·6H₂O を用いた場合には、Ni₄1₄(BF₄)₈(H₂O)₁₂ の組成を持ち、ねじれボート型の四核環状錯体を構築していたが、Figure 2 に示すようにホール中での配列が異なっており、H₂O-H₂O-H₂O という対称な配列となっていた。また、結晶中のパッキング構造を比較するとチャンネルを形成しておらず、ホール中の水分子の配列が、それぞれ独立に存在しており、カウンターアニオンにより大きく変化した。また、カウンターアニオンを一部分 BF₄ に置き換えた場合は、ホール中の配列は H₂O-H₂O-H₂O であったが、結晶パッキング構造中ではチャンネルを構築しており、四核環状錯体周りの水—アニオン集積場は、カウンターアニオンにより、精緻に制御可能であることが分かった。

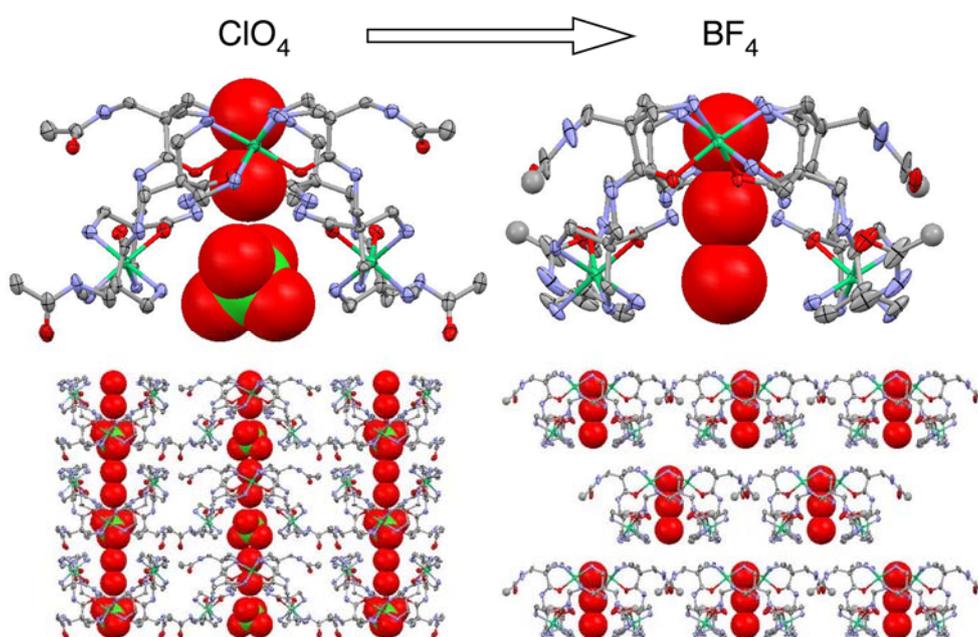


Figure 2 カウンターアニオンを交換した場合 ((左)ClO₄塩、(右)BF₄塩) のホール中の水、アニオンの配列：環状錯体単体での比較 (上段)、結晶パッキング構造全体での比較 (下段)

[β-ペプチド型配位子の自己集積型鎖状錯体の合成とその性質]

β-ペプチド型配位子は、金属錯体の集積のための鋳型として用いることも可能である。そこで、β-ペプチド型配位子を用いて、ディスクリートの鎖状錯体の合成を目指した。¹H NMR スペクトル測定および ESI-TOF mass スペクトル測定より、β-ペプチド型配位子 **1-3** は、[BipyM(NO₃)₂](M = Pd²⁺, Pt²⁺)とプロパンジアミン部位が 1:1 の比で錯体形成し、数を制御して BipyM²⁺を定量的に集積できることが分かった (Figure 3)。ペプチドはヘリックス構造などの多様な構造モチーフを持っているので、これらのβ-ペプチド型配位子は、ペプチドの高次構造を鋳型とした金属錯体の三次元配列を制御した集積の鋳型としての展開が期待される。

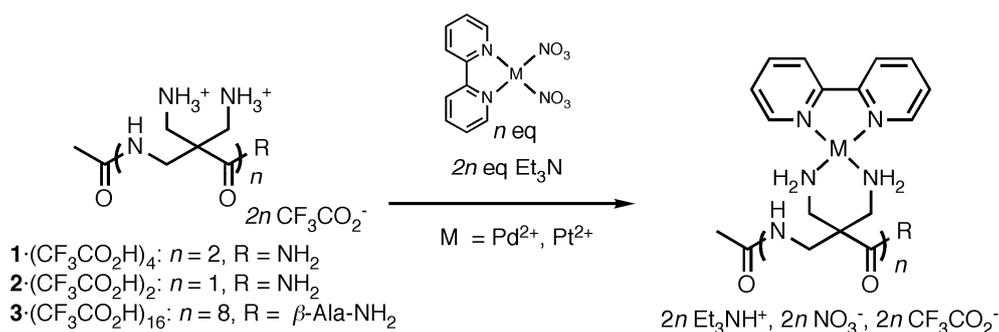


Figure 3 ペプチド型配位子を鋳型に用いた[BipyM]²⁺の数を制御した集積のスキーム

[結論]

本研究では、側鎖にプロパンジアミンユニットを金属配位部位として、それぞれ 1, 2, 8 個持つβ-ペプチド型配位子 **1-3** を設計・合成した。これらのβ-ペプチド型配位子から、ディスクリートな四核環状 Ni(II)錯体および鎖状 Pd(II), Pt(II)錯体を合成した。環状の Ni(II)錯体では、ペプチド由来のアミノ基やアミド基を集積することにより、内部に水—アニオンの一次元集積場が構築できた。また、これらの集積場は、カウンターアニオンにより制御可能であり、これらに加えて、β-ペプチド型配位子のアミノ酸配列や金属イオンの種類により、非常にデザイン性の高い機能空間が構築出来る可能性が示された。一方、鎖状錯体では、β-ペプチド型配位子は鋳型として働き、数をコントロールした金属錯体の集積が可能であることが明らかとなった。本方法論は Pd(II) および Pt(II)錯体に対して有効であり、一般性の高い配列を制御した金属錯体の集積法となりうる。以上より、β-ペプチド型配位子を用いた金属錯体はデザイン性が高いことが示された。β-ペプチド型配位子のアミノ酸配列中に、種々のアミノ酸が導入可能であるので、今後、本研究で開発したβ-ペプチド型配位子を用いた金属錯体合成法は、デザイン性の高い機能性金属錯体の合成アプローチとして発展していくことが期待できる。