

## 分子不斉ポルフィリン錯体を用いた新規機能性材料の設計

### Design of Novel Functional Devices using Chiral Porphyrins with Molecular Asymmetry

代表研究者 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻助手 小西克明

Research Associate, Department of Chemistry and Biotechnology, The University of Tokyo.

Katsuaki KONISHI

Chiral porphyrins and metalloporphyrins have attracted increasing attentions in recent years not only from a biological viewpoint but also as new chiral auxiliaries and receptors for asymmetric reactions and recognitions. In the present research, the author designed a chiral strapped strapped *N*-methylporphyrin (**1**), which is devoid of any asymmetric carbon atom but has asymmetric nitrogen atom at the methylated nitrogen atom. By using the zinc complex of **1** as a chiral receptor, the author demonstrates 1) highly enantioselective recognition of *N*-protected amino acid anions and 2) the first example of recognition of the helical sense of poly(glutamic acid) (PGA) in solution by using the zinc complex of **1**. The author also found that the free base (**1**) effectively catalyses the asymmetric Michael addition of arylthiols to cycloalkenone.

#### 研究目的

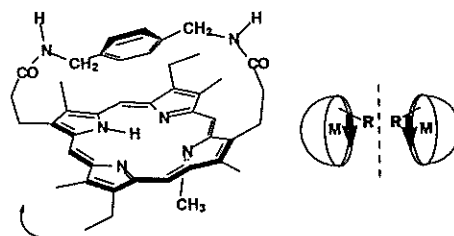
新しい医薬品や液晶などの機能性材料の開発における光学活性化合物の重要性は近年急速に増大しており、望みの絶対配置を有するキラル分子を選択的に与える触媒プロセス、あるいはキラル分子の左右を完全に識別・分離する機能材料（ホスト）の開発は、極めて重要な課題である。このためには、基質分子の官能基を厳密に認識するユニットが三次元的に精密に配置された触媒、ホストを分子設計する必要性があり、そのための新しい方法論の開拓が強く望まれている。

本研究では、『ポルフィリン』をベースにその骨格そのものが不斉となった分子不斉ポルフィリン類のデザインを行った。ポルフィリン類は、生体内ではヘムタンパクの活性部位などとして存在し、〈1〉広い共役系に由来する特異な電子状態をとりうる〈2〉可視光を吸収して励起され、コンホメーション変化を含めた様々な反応を起こしうる〈3〉剛直な基本骨格を有し、そこに種々の置換基を合目的的に導入することが可能である、など類まれな特徴をを有する。本研究においては、これまで生体機能という枠の中でとらえられ

てきた『ポルフィリン』を機能性分子素子としてより柔軟な視点からとらえ、上の3点に集約される特徴に『キラリティー』を加味した新規な機能性材料を開発することを目的とした。

#### 研究経過

本研究においては、骨格上の置換基の配列のためにエナンチオトピックとなったポルフィリンの片面に「ひも（ストラップ）」を、反対側の面に「*N*-置換基」を導入した*N*-置換ストラップポルフィリン (**2**) 及びその金属錯体 (**3**) の分子設計を行った。このポルフィリンは不斉炭素は持たないが、前駆体の



- 1 R = M = H
- 2 R = Me, M = H
- 3a R = Me, M = ZnOAc
- 3b R = Me, M = ZnX

エナンチオ面の表・裏が、ストラップあるいはN-置換基により区別されるため、分子不斉となる。また、N-置換基の存在のために、ストラップ側の面への他分子のアクセスは物理的にブロックされており、2のストラップとポルフィリン骨格の間に形成された三次元不斉空間内で、高度に規制された触媒・認識プロセスが進行すると期待される。

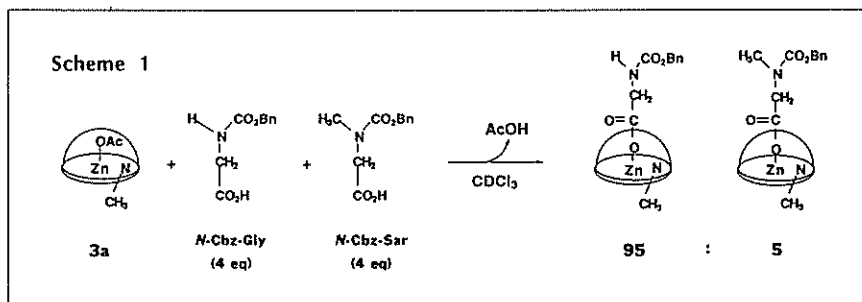
ストラップポルフィリン (1) はポルフィリンジカルボン酸を *p*-キシリレンジアミンと混合酸無水物法によって縮合させることによって得た。さらに、1を酢酸存在下、ヨウ化メチルと反応させることにより、N-メチル体 2 へと誘導した。1は化学的に非等価なコアの窒素原子を2種類持つが、N-メチル基は、ストラップに連結するピロール窒素原子に、ストラップのない側から選択的に導入された。2の亜鉛アセテート錯体 3a の二つのエナンチオマーは光学異性体分離用HPLCにより光学分割可能であり、3a のソーレ吸収に相当する422 nmにおいて、(R)-3aは正の、(S)-3aは負の円偏光二色性を示す。本研究では、これらの光学異性体と (1) アミノ酸誘導体 (2) ラセン構造を取るポリアミノ酸との相互作用を調べた。さらに (3) フリーベース (2) の塩基性を利用し、エノンへのチオールの不斉マイケル付加反応を検討した。

## 研究成果

### 1. アミノ酸誘導体の基質選択的認識<sup>[1]</sup>

3は中心金属に結合した軸配位子としてストラップ内に様々なアニオンを捕捉することができ、さらにそれを別のアニオンに交換す

ることもできる。すでに筆者らは、3がN-保護アミノ酸アニオンのDLの認識において卓越した選択性を示すことを見いだしているが、ここで、3を用いて2種のアミノ酸誘導体の競争的捕捉を試みたところ、基質官能基の種類・側鎖サイズが高度に識別されることがわかった。例えば、無水CDCl<sub>3</sub>中25℃で、ラセミ体の3aをN-Cbz-Gly / N-Cbz-Sar (各々4当量) と混合し、アキシャル位のアミノ酸アニオンの比率を<sup>1</sup>H NMRで調べたところ、捕捉されたN-Cbz-GlyとN-Cbz-Sarの比は95:5で、NHCO部位を持つ基質 (N-Cbz-Gly) が優先的にレセプター上に取り込まれたことがわかった (Scheme 1)。これから、3との結合におけるN-Cbz-GlyとN-Cbz-Sarとの平衡定数比 (見かけの平衡定数: *K*<sub>rel</sub>) は24.6 ( $\Delta G = -1.9$  Kcal/mol) と算出される。さらに、同様の手法で、3とN-Cbz-GlyとN-Cbz-アミノ酸類 (Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp) との競争的捕捉反応を検討したところ、いずれの場合にも、側鎖サイズの小さいN-Cbz-Glyが選択的に捕捉された (*K*<sub>rel</sub> = 11.5 - 34.0)。これとは対照的に、CD<sub>3</sub>ODなどのproticな溶媒中、あるいはCDCl<sub>3</sub>中においてもストラップ (水素結合性部位) を持たないN-メチルポルフィリン亜鉛錯体をレセプターとした場合には、基質選択性がほとんど観察されなかった。以上の事実から、3のN-Cbz-Glyへの高い親和性は、ストラップの提供する立体的に規制された空間内に、基質分子が水素結合相互作用を通じて取り込まれることによって発現するものと考えられる。



## 2. ポリアミノ酸の高次構造の認識<sup>[2]</sup>

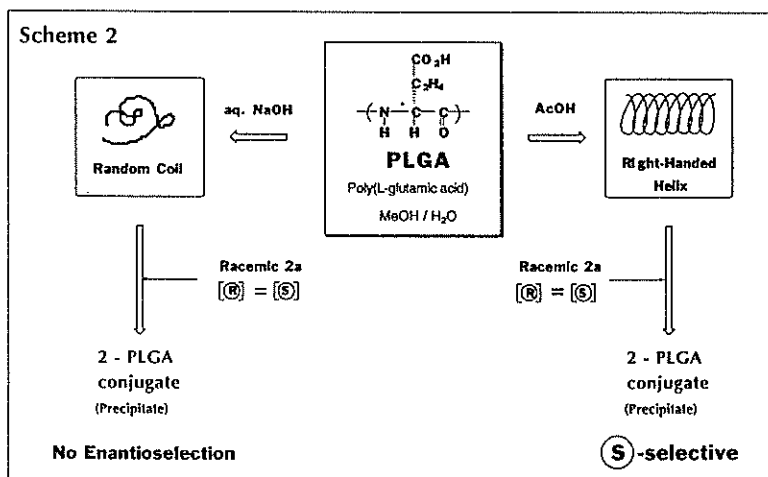
上述のように、**3**はモノメリックなアミノ酸誘導体を不斉選択的・基質選択的に認識する。これを踏まえ、より高次の不斉要素、つまり分子の高次構造（ヘリシティ）の認識への展開を試みた。**3**は含水メタノールなどの溶媒中で、ポリグルタミン酸（PGA）により捕捉され、超分子複合体を形成して沈澱を与える。そこで、酸性条件下で右巻き $\alpha$ -ヘリックス構造を取るPLGAとラセミ体の**3a**との相互作用を検討したところ、*S*体の錯体が最高70%のeeで優先的に複合体中に捕捉され、ヘリックスの向きによる不斉認識が起こったことが明らかとなった（Scheme 2）。不斉選択性はポリペプチドの重合度により大きな影響を受け、重合度が大きくヘリックス鎖が長いほど、高い不斉識別能が発現した。溶媒の組成も不斉選択性に影響を与え、溶媒の疎水性が高いほど不斉選択性は増大した。また、ラセンの向きが逆のPDGAを用いると、予想通り、ほぼ同じ重合度のPLGAを用いた場合と同程度の不斉選択性をもって、*R*体の**3**が優先的に捕捉された。

これらの酸性条件下における結果とは対照的に、ポリペプチド鎖がランダムコイル状態にあるアルカリ性条件下では、溶媒の種類や組成に関係なく不斉選択性はほとんど見られず、ペプチドを構成する個々のアミノ酸の

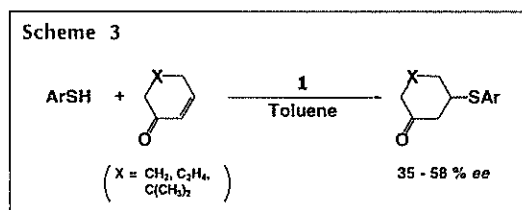
不斉炭素ではなく、ペプチド鎖のとりラセン構造の向きによって**3**のキラリティーが選択されていることが明らかとなった。ちなみに、ストラップを持たない単純な不斉*N*-メチルポルフィリン亜鉛アセテート錯体を用いて同様の検討を行ったが、不斉選択性は**3**に比べてかなり低いものであり、**3**のポルフィリン骨格上に構築された三次元不斉空間の重要性が示唆された。

## 3. 不斉マイケル付加反応<sup>[3]</sup>

*N*-メチルポルフィリンのフリーベースは一般に高い塩基性を有することが知られている。この点に着目し、フリーベース（**2**）を用いて、環状エノンへのチオールのマイケル付加反応（Scheme 3）を試みた。その結果、1 mol%の触媒（**2**）の存在下、トルエン中-40℃でほぼ定量的に反応が進行し、35-58%の不斉収率で相当するマイケル付加物が得られることがわかった。例えば、(9-**2**)を触媒とする、シクロヘキセノンへの4-*t*-ブチルチオフェノールのマイケル付加では、51%のeeで(*R*)体の付加物が優先的に得られた（run 1, Table）。他の置換チオフェノール類を用いた場合にも、不斉選択的に反応は進行したが、なかでも嵩高い2,6-ジメチルチオフェノールを用いた場合に最も高い不斉選択



性が得られた。これらとは対照的に、**2**の二つのアミドNHをメチル化した**3**は同条件下



**Table.** Asymmetric Michael Addition by Chiral *N*-Substituted Porphyrins with Asymmetric Nitrogen Atoms.\*

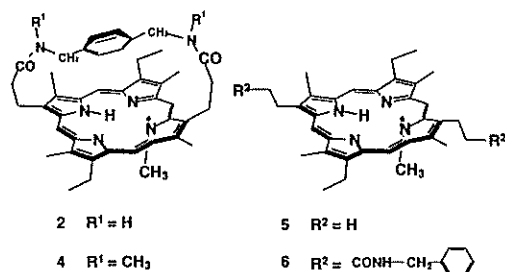
run	Catalyst	Temp °C	Time days	Conv. %	[R] : [S]
1	( <i>S</i> )- <b>1</b>	-40	8	97	75.5 : 24.5
2	( <i>R</i> )- <b>3</b>	-10	29	36	-
3	( <i>S</i> )- <b>4</b>	-10	30	89	42.0 : 58.0
4	( <i>S</i> )- <b>5</b>	-40	3	92	50 : 50

\* [4-*tert*-butylthiophenol]<sub>0</sub> / [2-cyclohexenone]<sub>0</sub> / [catalyst]<sub>0</sub> = 1100 μmol / 370 μmol / 3.7 μmol in toluene (2.5 mL).

でほとんど触媒活性を示さなかった (run 2) )。また、**2**と類似のNHCO部位を有する非ストラップ型の触媒 (**5**) を用いると、**2**と同程度の触媒活性が得られたが、不斉選択性は全く発現しなかった (run 4) 。一方、NHCO部位を持たない非ストラップ型の触媒 (**4**) は、**2**に比べて極めて低い触媒活性、不斉選択性を示した (run 3) 。以上の事実から、ストラップの導入により不斉窒素原子のまわりに構築された三次元不斉空間のNHCO部位が触媒活性、不斉選択性の発現に重要であることがわかった。

#### 今後の課題と発展

以上本研究においては、*N*-置換ストラップポルフィリンを用い (1) アミノ酸誘導体の基質選択的認識 (2) ポリアミノ酸の高次構造の認識 (3) 不斉合成触媒への応用、の3点を達成した。いずれの場合にも、ストラップ構造が選択性発現において極めて重要な役割を果たしており、その紐部分の構造、連結ユニットなどのバラエティをこらすことによって、より高い選択性の発現が期待できる。また、将来的にはアガロースゲル、シリカゲル、ポリスチレンなどに担持することにより、タ



ンパク質なども含めたアミノ酸誘導体を立体・基質特異的に分離できる機能材料へと応用することも可能であると考えられる。また、(2) は溶液中におけるラセン高分子のヘリシティ認識の初めての例であり、天然タンパクへ位置・立体特異的に結合して、その機能を調節できる人工レセプターへの展開なども期待できる。

#### 発表論文リスト

- [1] J. Zheng, K. Konishi, T. Aida, *Inorg. Chem.* submitted.
- [2] K. Konishi, S. Kimata, K. Yoshida, M. Tanaka, and T. Aida, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* in press.
- [3] A. Ito, K. Konishi, and T. Aida, *Tetrahedron Lett.* **37**, 2585-88, (1996).