

らせん分子ナノ集積構造における協同的ホモキラリティー増幅

大阪府立大学大学院工学研究科  
物質系専攻 機能物質科学分野  
八木 繁幸

# 1. 緒言

Pedersen、Cram、Lehn らのノーベル化学賞受賞を期に、ホスト・ゲスト化学に関する研究は急速に発展し、材料開発にもその概念が広く取り入れられてきた。とりわけ、特定の化学物質を高選択的に識別するというホスト・ゲスト化学の根幹をなす概念は分子センサーの開発に大きく寄与し、現在までに生体重要物質をはじめとする多くの分子・イオンに対するセンサーが開発されてきた[1,2]。分子センサーに要求される機能としては、被検知物質に対する高選択性はもとより、媒体に対する適応性、さらには、高感度性などが挙げられる。特に、センサーの高感度化は微量物質のセンシングにおいて重要な問題であるが、1つのセンサー分子に期待できる分光学的および電気化学的なシグナル発信機能には限界がある。

以上のような観点から、高感度分子センサーの開発には、情報の的確な受信機能のみならず、受信したシグナルを増幅して発信する機能を付与した系を構築することが不可欠である。すなわち、シグナル受信ユニット（分子認識部位）の集積系を構築し、それぞれのユニットが協同的に外部情報シグナルを検知することによってシグナル増幅が可能となる。例えば、今外部からのシグナル応答を考えた場合、 $n$ 個のセンシング部位がそれぞれ独立して働くと、1つのシグナルに対して1つのシグナル発信しかできない（図1、A）。しかしながら、 $n$ 個が互いに連動してシグナルを増幅すると、1つの外部刺激に対して最大 $n$ 倍のシグナル情報発信が可能である（図1、B）。

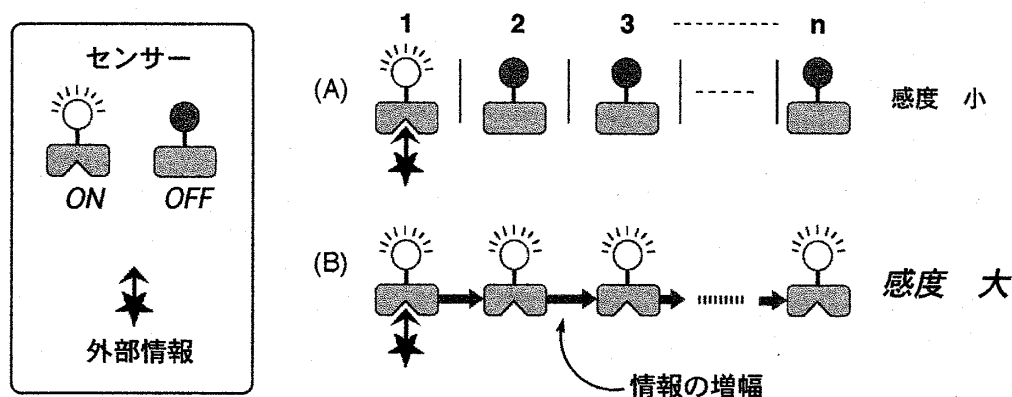


図1. 分子センサーにおける情報発信. シグナル受信部位と発信が独立している場合 (A) と共役している場合 (B).

著者らはこれまでに、 $\pi$ 共役テトラピロール亜鉛錯体である亜鉛ビリノン (ZnBL、図2) のら

せん構造の不斉誘起について研究を行ってきた[3-6]。ZnBLは1位および19位の酸素原子どうしの立体反発によってちょうど1巻きのらせん構造をとるが、らせん反転のエネルギー障壁が低いために右巻き (*P*) と左巻き (*M*) の構造のラセミ体として存在する。しかしながら、光学活性なアミノ酸エステルが中心の亜鉛に配位することによって一方の不斉ならせん構造を選択的に誘起することができる [3, 4]。誘起されるらせん不斉、すなわち、ヘリシティは円偏光二色性 (CD) スペクトルによって読み出すことができ、アミノ酸エステルの不斉とよい対応を示す (*L*-体では左巻き、*D*-体では右巻き)。また、CD 強度はアミノ酸の側鎖の構造を反映しているので、よって、ZnBL 誘導体は、光学活性アミノ酸誘導体に対するセンサーとなり得る。本研究課題では、ZnBL 誘導体を1つの不斉センシングユニットとして用い、その集積構造を構築することによって、シグナル増幅機能の付与を検討した。

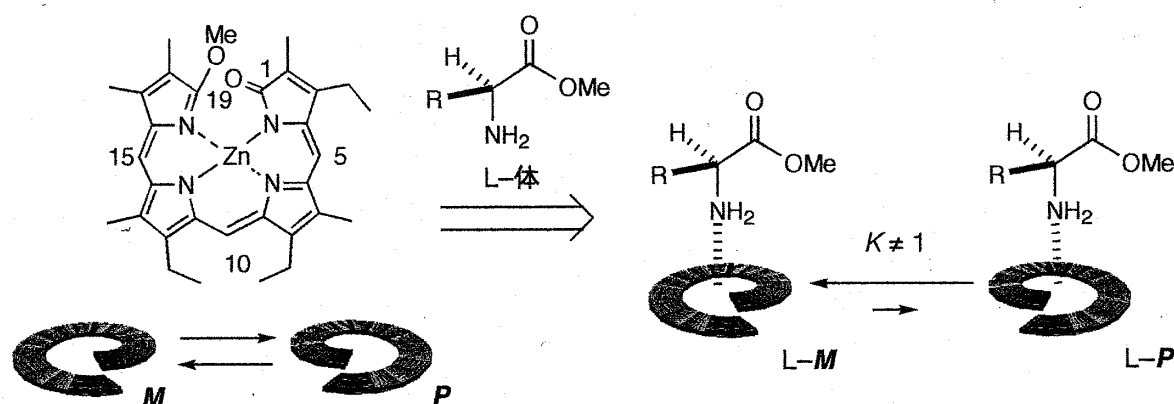


図2. 亜鉛ビリノンの構造と、アミノ酸エステルとの錯形成によるヘリシティ誘起。

## 2. 結果と考察

### 2-1. 分子設計と合成

ZnBL 多量体において不斉シグナルの増幅がおこるためには、1つの ZnBL ユニットの不斉が構造変化を介して他の ZnBL ユニットの不斉へと伝播され、結果として同種のヘリシティが誘起されることが必須である。そこで著者は、ZnBL 3量体 1 および 2 量体 2 を候補分子に設定した (図3) ZnBL センサーの感度をらせんユニットのヘリシティ過剰率 (h.e.) で表現すると、1 の h.e. は (1) 式で表される。

$$\text{h.e.} = \frac{\{3([MMM] - [PPP]) + ([MMP] - [PPM])\}}{3([MMM] + [PPP] + [MMP] + [PPM])} \times 100 (\%) \quad (1)$$

この式から見てわかるように、4つのコンフォマーの平衡がホモヘリシティ体 (*PPP* および *MMM*) に移動し、かつ、それらのうちの一方が選択的に形成されれば、不斉シグナル増幅、すなわち、ヘリシティ増幅が実現される。

1 のホモヘリシティ体 (*PPP*) の分子モデリングから推定されるように (図2)、3つの ZnBL ユニットがお互いに近接して配置されているため、1つの ZnBL ユニットにおけるヘリシティ誘起は他のユニットのヘリシティ誘起に影響を及ぼすと考えられる。

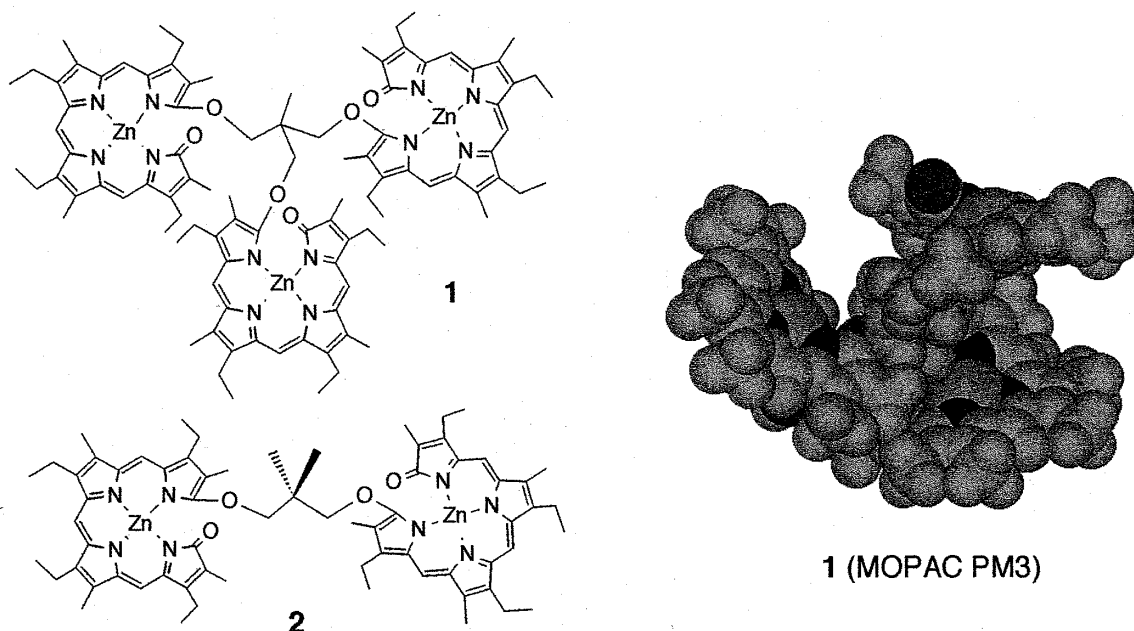
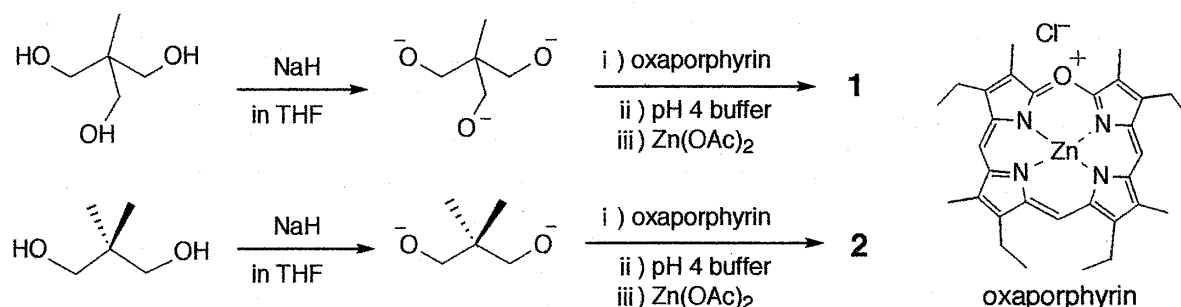


図3. 亜鉛ビリノン3量体1および2量体2の構造と1の分子モデリング構造.

1および2は対応するスペーサーのトリオールおよびジオールから発生したトリおよびジオキシアニオンによるオキサポルフィリンの開環反応によって、それぞれ収率26および23%で合成した (Scheme 1)。生成はゲルパーミエーションクロマトグラフィーにて行い、構造は  $^1\text{H}$  NMR、UV-vis、FAB-MASS スペクトルによって同定した。



スキーム 1.

## 2-2. アキラルなアミンとの錯形成による ZnBL 2 量体および 3 量体のホモヘリカル構造の構築

まず、アミン類の中心亜鉛への配位が1および2の配座平衡に及ぼす影響を、ベンジルアミンを基質に用いて  $^1\text{H}$  NMR スペクトルにより評価を行った。図4に重クロロホルム中 223 K 下における1の5、10、15位のプロトン領域のNMRスペクトルを示すが、それぞれのシグナルは複雑に分裂し、複数のコンフォマーの混合物であることが示唆された。配座平衡を考慮すると、ホモヘリカル構造 (PPPおよびMMM) とヘテロヘリカル構造 (PPMおよびMMP) が混在するものと考えられる。ここに過剰量のベンジルアミンを添加すると、それぞれのプロトンのシグナルは化学シフト変化を示しながら、最終的には1種類のコンフォマーが選択的に形成された。3つのZnBLユニットが磁氣的に等価であることを考慮すると、ホモヘリカル構造が選択的に形成されたと考えら

れる。ホモヘリカル構造とヘテロヘリカル構造の積分比を比較することによって、ホモヘリカル構造の含率は全体の 80%と見積もることができた。各 ZnBL ユニットが互いに独立して振舞うと仮定した場合、理論的なホモヘリシティー体の含率は 25%であることを考慮すると、スパーサーを介して ZnBL を多量化することにより、基質分子との錯形成によるホモヘリカル構造の選択的な構築が達成されたと考えられる。

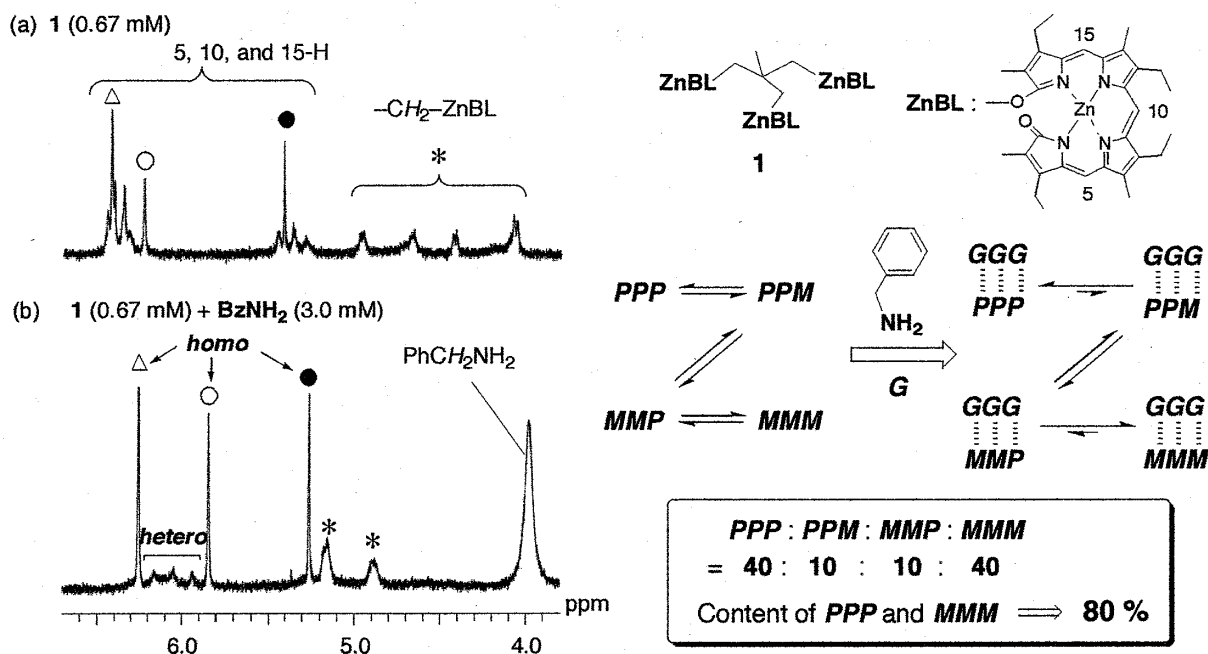


図4. ベンジルアミンとの錯形成による1の<sup>1</sup>H NMR スペクトル変化(CDCl<sub>3</sub>中、223 K)。

2量体2の場合、リガンドフリーの状態において、ホモヘリカル構造の含率は65%であり (PP:PM:MM=33:35:33)、統計的理論値 (50%) よりも若干大きな値を示したことから、2量化によってホモヘリシティー体の熱力学的安定性が達成されていることが<sup>1</sup>H NMR スペクトルによる考察から示唆された。ベンジルアミンが2つの ZnBL ユニットの中心の亜鉛にそれぞれ配位することによってホモヘリシティー体はさらに安定化し、ホモヘリカル構造の含率は 78% (CDCl<sub>3</sub>中、223 K) まで向上した。

以上の結果から、ZnBL 3量体1および2量体2では、アミン類が中心の亜鉛に配位することによってホモヘリカル構造が安定化されることが定量的に示され、ヘリシティー増幅系の構築の可能性が示唆された。

### 2-3. 光学活性アミンおよびアミノ酸エステルとの錯形成による1および2のホモヘリシティー誘起とCDスペクトル検出におけるセンシングの増幅

次に、光学活性なアミンおよびアミノ酸エステルをゲスト分子に用いて、1および2のホモヘリシティー誘起について検討した。光学活性なゲストが ZnBL に配位すると右巻きおよび左巻き構造は互いにジアステレオマーとなる。このため、1の場合、合計8種類の異性体が理論上発生し、<sup>1</sup>H NMR スペクトルは複雑化する。このような難点から、ホモヘリシティー誘起に関する評価は CD

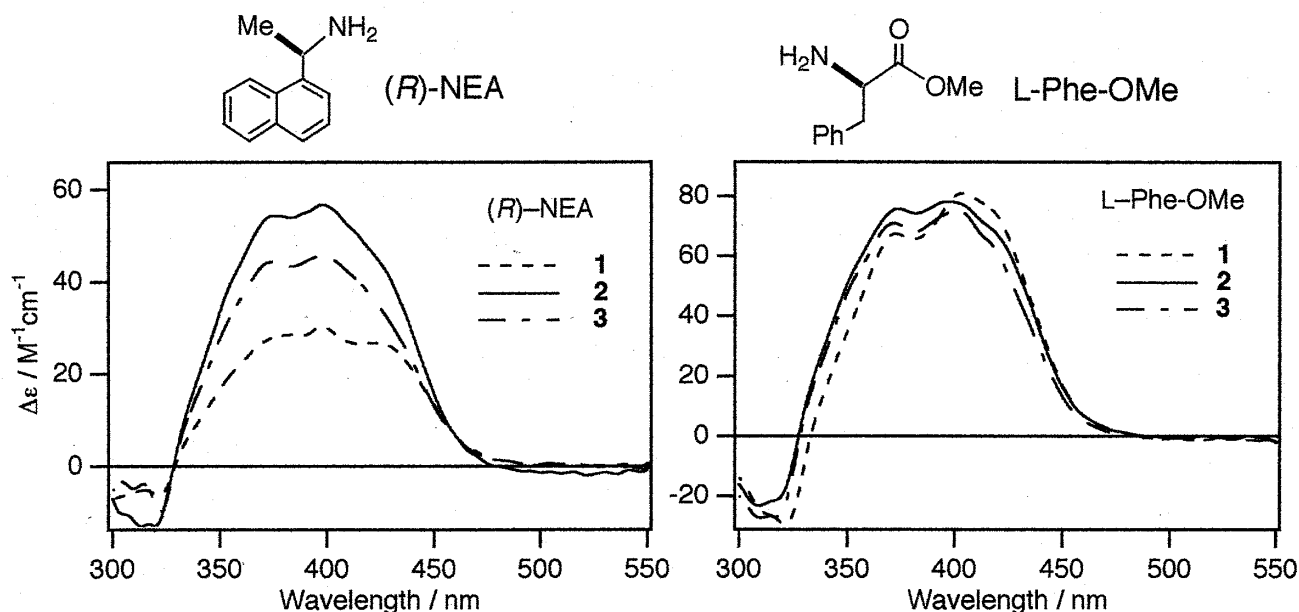


図5. (*R*)-NEAおよびL-Phe-OMe存在下の1,2およびモノマー3のCDスペクトル(CHCl<sub>3</sub>中223 K).

スペクトルを用いて行った。以前の研究から、ZnBLのh.e.は高エネルギー領域(ca. 400 nm)のCDスペクトル強度と正比例の関係にあることがわかっているため[3-5]、ZnBLユニットで規格化したCD強度を参照モノマーのそれと比較することによって、1および2のホモヘリシティー誘起を評価することが可能である。図5にCHCl<sub>3</sub>中223 K下における(*R*)-NEAおよびL-Phe-OMe存在下の1,2およびモノマー3(図2に示したZnBL)のCDスペクトルを示す。(*R*)-NEAをゲストに用いた場合、1,2および3ともに左巻きのらせん構造が過剰に存在し、特に、2量体2のCD強度はモノマーのそれよりも大きな値がえられた。2量体のh.e.は式(2)で表され、PMおよび

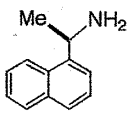
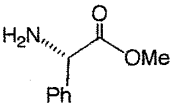
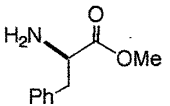
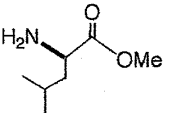
$$\text{h.e.} = \frac{\{2([MM] - [PP]) + ([MP] - [PM])\}}{2([MM] + [PP] + [MP] + [PM])} \times 100 (\%) \quad (2)$$

MP体(同一化学種)では分子内でZnBLユニットのヘリシティーが互いに打ち消しあうことから、協同的なホモヘリシティー構造の構築が示唆された。この結果は、<sup>1</sup>H NMRスペクトルによる解析ともよい一致を示した(*PP*:*PM*:*MM*=66:18:16, h.e.=50%)。それに対して、3量体では逆に、モノマーに比べて小さなCD強度が観測され、ホモヘリシティー誘起において負の協同性が認められた。一方、L-Phe-OMeをゲストに用いた場合、1,2および3ともに左巻きのらせん構造が選択的に誘起されたが、CD強度にほとんど差異は認められず、ホモヘリシティー誘起における協同性、すなわち、シグナル増幅は認められなかった。

表1に一連のCDスペクトル測定結果を示すが、D-PhGly-OMeの場合、(*R*)-NEAと同様の傾向が認められ、2においてCDシグナルの増幅が観測された。また、L-Leu-OMeでは、L-Phe-OMeと同様、1,2および3の間にCD強度の差異は認められなかった。(*R*)-NEAとD-PhGly-OMeの構造上の共通点として、光学活性炭素に直接芳香環が結合していることが挙げられる。このようなゲスト分子の場合、ZnBLユニットのヘリシティーを誘起するとともに、不斉ならせんユニット間

の分子内での自己・非自己認識の引き金として働き、結果として、2量体2では正の、3量体1では負のCDシグナルの増幅をもたらすと推測される。

表1. 種々のゲストを用いた場合の1,2および3のCDスペクトルデータ (CHCl<sub>3</sub> 中 223 K).

| ZnBL host | CD intensity ( $\Delta\epsilon$ / M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )<br>(helicity, wavelength / nm)   |                                                                                                  |                                                                                                 |                                                                                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <br>( <i>R</i> )-NEA | <br>D-PhGly-OMe | <br>L-Phe-OMe | <br>L-Leu-OMe |
| trimer 1  | 30<br>( <i>M</i> , 397nm)                                                                             | -46<br>( <i>P</i> , 420nm)                                                                       | 73<br>( <i>M</i> , 405nm)                                                                       | 58<br>( <i>M</i> , 404nm)                                                                        |
| dimer 2   | 57<br>( <i>M</i> , 398nm)                                                                             | -72<br>( <i>P</i> , 401nm)                                                                       | 78<br>( <i>M</i> , 397nm)                                                                       | 64<br>( <i>M</i> , 398nm)                                                                        |
| monomer 3 | 46<br>( <i>M</i> , 397nm)                                                                             | -68<br>( <i>P</i> , 403nm)                                                                       | 75<br>( <i>M</i> , 400nm)                                                                       | 56<br>( <i>M</i> , 401nm)                                                                        |

### 3. まとめと今後の課題

今回、ZnBL 多量体を用いて、CD スペクトルを用いた光学活性アミンおよびアミノ酸エステルのセンシングにおけるシグナル増幅系の構築を試みた。2量体2においては、(*R*)-NEA や D-PhGly-OMe などの光学活性炭素に直接芳香環が結合しているゲストに対して、CD シグナル増幅が認められたが、より高いシグナル増幅能を期待した3量体1においては、シグナルの減少が観測された。今後の課題として、ZnBL ユニット間を連結するスペーサーの検索を含め、ZnBL 多量体の分子設計の最適化を図るとともに、ホモヘリシティー誘起における協同性の機構を詳細に検討することが挙げられる。

### 謝辞

本研究は、財団法人 新世代研究所の助成の支援をうけて行ったものであり、そのご援助に対して深く感謝の意を表します。

### 参考文献

- [1] A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, and T. E. Rice, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1515.
- [2] T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, and S. Shinkai, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 1910.
- [3] T. Mizutani, S. Yagi, A. Honmaru, and H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 5318.
- [4] T. Mizutani, S. Yagi, A. Honmaru, S. Murakami, M. Furusyo, T. Takagishi, and H. Ogoshi, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 8769.

- [5] T. Mizutani, S. Yagi, T. Morinaga, T. Nomura, T. Takagishi, S. Kitagawa, and H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 754.
- [6] S. Yagi, N. Sakai, R. Yamada, T. Mizutani, T. Takagishi, S. Kitagawa, and H. Ogoshi, *Chem. Commun.*, 1999, 911.

#### 研究発表

1. Homohelicity Amplification in Zinc Bilinone Oligomers Triggered by External Chiral Stimuli  
S. Yagi, K. Hamakubo, Y. Kashiwagi, T. Takagishi, T. Mizutani, S. Kitagawa, and H. Ogoshi 投稿予定
2. Homohelical Chiral Structure in Zinc Bilinone Dimer Induced by External Chiral Stimuli  
S. Yagi, Y. Kashiwagi, T. Takagishi, T. Mizutani, S. Kitagawa, and H. Ogoshi  
The 11<sup>th</sup> International Symposium on Supramolecular Chemistry (ISSC XI), PB-41, 2000 (Fukuoka, Japan).
3. アミン類との錯形成による亜鉛ビリノン3量体のホモヘリカル構造形成  
八木繁幸, 浜窪勝史, 柏木行康, 高岸徹, 水谷義, 北川進, 生越久靖  
日本化学会第79春季年会 2F131 (神戸, 2000).