

Title	ポルフィリン2.0 : warped-porphyrinの化学
Sub Title	Porphyrin 2.0 : chemistry of warped-porphyrin
Author	熊谷, 直哉(Kumagai, Naoya)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	TEtrqQuinoline (TEQ) の再現性の高い安定供給が可能となる合成法を確立し, 各種遷移金属と立体型錯体を形成し, Zn(II)選択的に大幅な蛍光強度増強が起こることを見出した。Fe(II)錯体は各種酸化反応を促進することを突き止め, 不斉触媒化の糸口を得た。キノリンの連結様式をhead-to-tail型からhead-to-head型にした亜種の合成にも成功し, X線結晶構造解析から4つの窒素は異なる相対位置を呈することを明らかにした。キノリン2ユニットをインドールとしたI2Q2の合成法も確立し, 2価の金属と中性金属錯体を与えることを確認した。 We have established a reliable and reproducible synthetic route for TEQ. TEQ formed a series of metal complexes; Zn(II) complex acquired strongly emissive property and Fe(II) complex served as a highly efficient oxidation catalyst, which can be prospected to a new class of catalyst architecture for asymmetric oxidation reactions. The isomeric form of TEQ which features distinct quinoline connectivity was also synthesized. The research culminated in the development of a new three-dimensional L2X2 type ligand, I2Q2, composed of two each of indole and quinoline units.
Notes	研究種目 : 挑戦的研究 (萌芽) 研究期間 : 2022 ~ 2023 課題番号 : 22K19037 研究分野 : 構造有機化学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22K19037seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19037

研究課題名（和文）ポルフィリン2.0: warped-porphyrinの化学

研究課題名（英文）Porphyrin 2.0: Chemistry of Warped-Porphyrin

研究代表者

熊谷 直哉（Kumagai, Naoya）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・教授

研究者番号：40431887

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000 円

研究成果の概要（和文）：TEtrqQuinoline (TEQ) の再現性の高い安定供給が可能となる合成法を確立し、各種遷移金属と立体型錯体を形成し、Zn(II)選択的に大幅な蛍光強度増強が起こることを見出した。Fe(II)錯体は各種酸化反応を促進することを突き止め、不斉触媒化の糸口を得た。キノリンの連結様式をhead-to-tail型からhead-to-head型にした亜種の合成にも成功し、X線結晶構造解析から4つの窒素は異なる相対位置を呈することを明らかにした。キノリン2ユニットをインドールとした12Q2の合成法も確立し、2価の金属と中性金属錯体を与えることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代の豊かな社会が、人類の生み出した多くの化学物質により成り立っていることは言うまでもない。これは、先人達の新規化合物への飽くなき探求の賜であり、原子の配列再構成による新たな分子の創成とその機能探索は、いつの時代もその時々の問題を解決する直接的な手段を提供するものである。本研究により得られた新しい有機分子も、その一翼を担うべく、さらなる分子機能探索につながる重要な成果であり、世界の多くの化学者への波及効果と共に分子化学の発展に繋がるものである。

研究成果の概要（英文）：We have established a reliable and reproducible synthetic route for TEQ. TEQ formed a series of metal complexes; Zn(II) complex acquired strongly emissive property and Fe(II) complex served as a highly efficient oxidation catalyst, which can be prospected to a new class of catalyst architecture for asymmetric oxidation reactions. The isomeric form of TEQ which features distinct quinoline connectivity was also synthesized. The research culminated in the development of a new three-dimensional L2X2 type ligand, 12Q2, composed of two each of indole and quinoline units.

研究分野：構造有機化学

キーワード：ポルフィリン キノリン 触媒 配位子 金属錯体 蛍光

1. 研究開始当初の背景

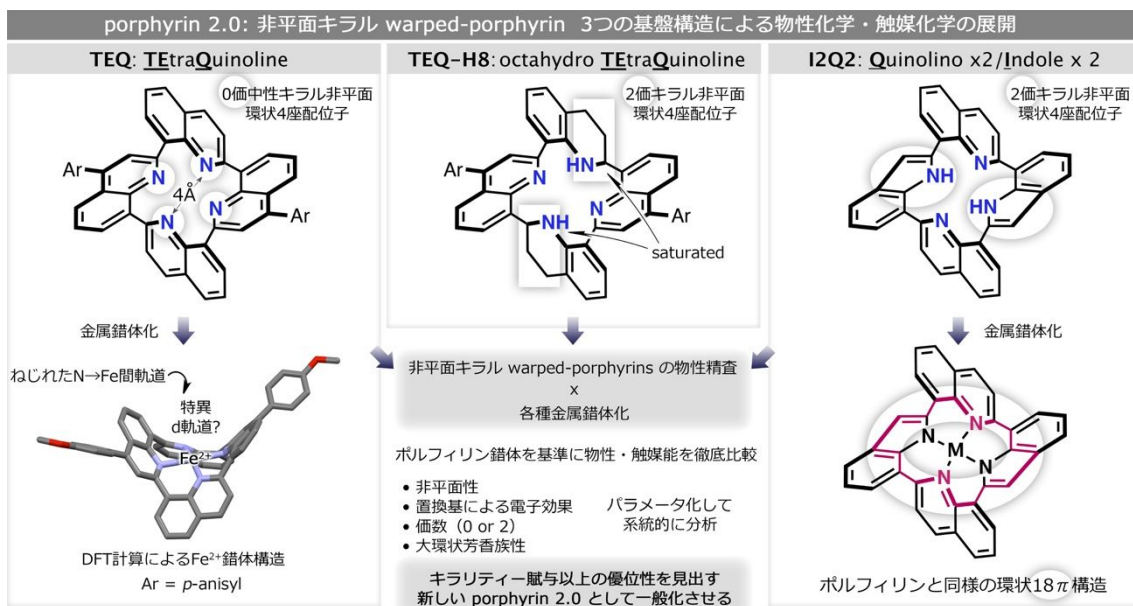
申請者は新規不斉触媒反応開発の基礎研究から、その開発した独自触媒を活用する医薬品の効率的な不斉合成研究を 20 年にわたり精力的に進めてきた。最近 5 年ほどは、触媒機能を有する分子創成に固執せず、培ってきた合成化学経験を活用して、新しいデザインを施した類例のない分子構造創出に傾倒してきた。これら新分子は様々な機能性材料として機能し、光照射による分子集合体や光応答性フォルダマーのダイナミックな構造操作、新奇蛍光団の発見、特殊ヘテロ環化合物の創成など、新奇構造特性と機能を有機的にリンクさせることを特に意識して研究を進めてきた。2018 年には、剛直平面分子に 1 原子サイズの欠損空間を構築するアイデアで、当時構造ユニットとしてはあまり注目されていなかったキノリンユニットに着目し、**TriQuinoline (TQ)** をデザイン・合成した。単純な構造からの予測に反して合成は困難を極めたが、得られた **TQ** は詳細な物性精査により特異な化学的挙動を次々に示現し、特異構造分子が化学常識に反する挙動を示すことを改めて裏付ける結果となった。キノリンは π 型相互作用を起こすのに十分なサイズとピリジル窒素による金属錯体形成、さらにその非対称性から環状オリゴマーとして非平面化させるとキラリティーを生じるなど、より深遠な分子空間化学が展開できると着想し、**TetraQuinoline (TEQ)** 類をここに新たにデザインしポルフィリンを凌駕する分子機能を引き出すべく本研究課題を提案している。

2. 研究の目的

ゼロから 1 を創出できる比類なき可能性は化学研究の真骨頂であり、他の自然科学とは一線を画するユニークな特徴である。本研究では、炭素を中心とする典型元素を主要素として機能発現を直接的に記述する有機化学の学問特性を生かし、新分子の *de novo* デザイン・構築を基盤とする未知の分子機能開拓を進める。稀少元素資源に乏しい我が国において、入手容易なバルクケミカルから高い自由度で新機能開拓を勝負でき、国際戦略的にも重要な研究対象であると言える。既存の機能性分子からの誘導体化は簡便である一方、game-changing な新機能・段違いの高機能の発現の期待度は乏しくなるのは周知の事実である。そこで本研究では、既存骨格から脱却した独自デザイン分子の創出・合成に特化し、既存分子では到達不可能な化学現象を追求する。ポルフィリン・フタロシアニンは、その剛直環状骨格内部に 4 座型窒素配位空間を有し、様々な金属カチオンに対して強固な金属錯体形成が可能であることから、広範な生命化学反応の触媒活性部位として利用されているに留まらず、人工の色素材料・発光材料・触媒反応、さらには超分子形成のユニットとしても利用される一大分子群を形づくる基礎となっている。しかしながら、この剛直平面を特徴とする超多機能分子の骨格自体へのキラリティー導入の例は無く、非平面化による金属中心の特性変化に関する知見も乏しい。申請者は、 π 平面としての特性とピリジル窒素による金属との錯体形成能を有するキノリン分子を鍵分子ユニットとして据える研究を近年展開している。この知見をもとに本研究では、キノリンによる非平面キラル warped-porphyrin の化学を推進し、第 3 のポルフィリンと称されるまで特性・機能確立を進めていく。

3. 研究の方法

ポルフィリンの構造特性である、剛直環状構造・4 つの内向性 sp^2 窒素を踏襲する非平面 warped-porphyrin として、キノリンオリゴマーである **TetraQuinoline (TEQ)**、その 8 水素還元体 **TEQ-H8**、ならびにインドールも利用した **Indole Quinolino ハイブリッド (I2Q2)** をデザインした。**TEQ** は中性型の剛直内向性窒素配位子として作用することが期待され、後者 **TEQ-H8** と **I2Q2** はポルフィリンと同様の 2 価の窒素型配位子として作用する。これらは申請者のキノリン高次構造体研究を基盤にデザインされており、的確な構造・機能予測と合成戦略に基づいている。基本的に 4 つのユニットで環状構造が形成されているこれら分子群は全て saddle 型に非平面化し



ており,TEQは置換基導入により S_4 から C_2 へと対称性が変化してキラリティーを獲得し,TEQ-H8とI2Q2は元来キラル分子である。予備的検討により,TEQは低収率ながら合成可能であることが判明している(Ar = *p*-anisyl)。合成法を刷新して高収率でTEQ,並びにその側鎖の誘導体化を行い,まずは本分子のアイデンティティーを完全に明らかにする。続いて各種金属錯体化を施し,同金属のポルフィリン錯体との相違を網羅的かつ徹底的に精査していく。予備的検討からFe²⁺との錯形成が質量分析から明らかになっており,様々な金属種との錯体の合成・単離・機能解析を進める。同時に,TEQの部分還元によるTEQ-H8ならびにI2Q2の合成を進める。TEQを C_2 対称化させる置換基の存在により対角キノリンユニット1対の部分還元による合成は原理的に可能である。ポルフィリンと同様の2価の配位子として作用し,TEQと同様のwarp型構造を有するTEQ-H8の金属錯体構造をTEQのものと同様に系統的に比較し,ねじれた窒素配位を有するこれら金属錯体群とポルフィリン金属錯体間の化学的挙動の違いを精査することで,剛直多座配位金属錯体における新たな学理を見出す。続いて,キノリン・インドールハイブリッド型分子であるI2Q2の合成検討を開始する。I2Q2はそのインドールの5員環部分構造により,ポルフィリンと同様の18π型大環状芳香属性を醸成することから特にポルフィリンとの類似性が高い。TEQ・TEQ-H8錯体との比較により,剛直環状4座配位形式・0価or2価の形式・大環状芳香族性の3つのパラメータを分離して評価するキーとなる分子でもある。これら非平面キラルポルフィリンならびにその金属錯体群の物性・安定性・酸化還元特性を各種スペクトル測定により精査し,ポルフィリン系錯体の触媒反応を用いるベンチマークテストにより性能比較を行う。

4. 研究成果

TEQの再現性の高い高収率合成法を確立した。各種物性の探索を進めることが可能となり,無蛍光ながらプロトン応答性強蛍光,240℃でもラセミ化しない剛直saddle形状などが明らかとなった。ねじれ方向を向く4つのピリジル窒素は正方形配位型を指向する各種金属イオンとの錯形成に関与し,Zn²⁺錯体のみ強蛍光を示すことからZn²⁺プローブとしての利用が見込まれ,Fe²⁺錯体はわずか0.01 mol%でも機能する堅牢な酸化触媒となることを見出した。還元体TEQ-H8は合成可能であったが,金属錯体化により速やかにβ-脱離が進行してTEQに酸化されることがわかった。そのため同トポロジーの2価配位子としてI2Q2の開発に注力し,環状ジアミドを経由する合成法を確立した。金属錯体化も可能で蛍光性も見られるが,TEQと異なりsaddle構造のフリップが容易で,室温でもラセミ化する点が問題として残されている。今後,外郭への置換基導入によりフリップ障壁を高くすることで,キラル環状2価配位子として確立させる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Karimata Taiga, Adachi Shinya, Shibasaki Masakatsu, Kumagai Naoya	4. 巻 70
2. 論文標題 Oxygen-Fueled Iterative Hydride Transfer Driven by a Rigid Planar Architecture	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 595 ~ 598
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c22-00215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Xu Wei, Nagata Yuuya, Kumagai Naoya	4. 巻 145
2. 論文標題 TEtraQuinolines: A Missing Link in the Family of Porphyrinoid Macrocycles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 2609 ~ 2618
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.2c12582	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 6件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 熊谷直哉
2. 発表標題 特殊ヘテロ環の化学
3. 学会等名 大阪大学産業技術研究所 講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 熊谷直哉
2. 発表標題 特殊ヘテロ環の化学
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1．発表者名 熊谷直哉
2．発表標題 特殊ヘテロ環の化学
3．学会等名 京都工芸繊維大学 講演会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 熊谷直哉
2．発表標題 特殊ヘテロ環の化学
3．学会等名 第45回フッ素化学討論会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 熊谷直哉
2．発表標題 特殊ヘテロ環の化学
3．学会等名 京都大学大学院工学研究科 講演会（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 Naoya Kumagai
2．発表標題 Chemistry Driven by Quinoline Oligomers
3．学会等名 SICC-11（招待講演）（国際学会）
4．発表年 2022年

1. 発表者名 Wei Xu, Naoya Kumagai
2. 発表標題 Design, Synthesis, Properties of TEtraQuinoline (TEQ) and Its Application as Zinc Cation Fluorescent Probe
3. 学会等名 25th IUPAC International Conference on Physical Organic Chemistry (ICPOC 25) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toi Kobayashi, Naoya Kumagai
2. 発表標題 Design, Synthesis, and Physicochemical Properties of Oxygen-Embedded TriQuinoline
3. 学会等名 25th IUPAC International Conference on Physical Organic Chemistry (ICPOC 25) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林透威、熊谷直哉
2. 発表標題 新規ピアノスツール型三座配位子; oxa-TriQuinoline (o-TQ)
3. 学会等名 第32回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林透威、熊谷直哉
2. 発表標題 酸素原子架橋型TEtraQuinoline (o-TEQ) の合成とその物理化学的特性
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1．発表者名 Wei Xu, Haru Nonaka, Ryota Yagami, Mizuki Nishiwaki, Ayami Takeda, Naoya Kumagai
2．発表標題 TEtraQuinoline (TEQ) and Other Cyclic Quinoline Oligomers, a New Family of Macrocycles
3．学会等名 日本化学会 第103春季年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 小林透威、熊谷直哉
2．発表標題 酸素原子架橋型TEtraQuinoline (o-TEQ) の合成とその物理化学的特性
3．学会等名 日本化学会 第103春季年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 野仲はる、Wei Xu、熊谷直哉
2．発表標題 キノリン及びナフタレンを構成単位とする環状4量体の合成と物性
3．学会等名 日本化学会 第103春季年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 木原和輝、木村美玲、Wei Xu、熊谷直哉
2．発表標題 キノリン/インドール環状4量体 (Q2In2) のデザイン・合成および物性評価
3．学会等名 日本化学会 第103春季年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 小林透威、根本春美、熊谷直哉
2．発表標題 酸素原子架橋による立体型TriQuinolineの合成とその物理化学的特性
3．学会等名 日本薬学会第143年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 狩俣太雅、Wei Xu、山崎洋子、熊谷直哉
2．発表標題 一原子欠損 π 平面環状分子トリキノリン誘導体DQMQzの新規合成法とその機能展開
3．学会等名 日本薬学会第143年会
4．発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

平べったくない「ポルフィリン2.0」の創製 - 平面化合物では到達不可能な超機能性分子への展開に期待 -
<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2023/2/2/28-135221/>

6．研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------