

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	木原 和輝
主 論 文 題 名 : ヘテロ芳香環のハイブリッド4量体化を基盤とした新規非平面大環状化合物の創製と機能探索				
(内容の要旨) ポルフィリンは、4分子のピロールユニットが2,4位でメチン炭素で連結された代表的な窒素系大環状化合物である。典型的なジアニオン性4座配位子である本分子は、中心に種々の金属カチオンを捕捉して機能化し、分子状酸素の運搬に関与するヘムや、電子輸送に関与するシトクロムcなど、生命化学反応に欠かせない重要な役割を果たしている。ポルフィリン金属錯体は、その高い安定性と機能の多様性からさまざまな材料展開がなされ、色素、発光材料、触媒など多岐にわたる分野で応用されており、現在においても活発な研究対象となっている。不斉触媒反応やCPL材料への応用を指向し、キラリティーを導入したポルフィリノイド研究は数多く報告されているが、平面ポルフィリン骨格を保持した上で外郭修飾によりキラル化する戦略や軸不斉などによって骨格にキラリティーを導入する戦略が大半である (Figure 1)。このような背景の下、当研究室では、窒素系4座配位子骨格自体にキラリティーを導入する戦略でキラル立体化ポルフィリノイド創出研究を展開している。その中で、キノリンを構成ユニットとした環状4量体 TEtraQuinoline (TEQ) を開発し、立体化した窒素系4座配位子としてその中心空隙に様々な金属カチオンを捕捉することを明らかにした。しかし、TEQ骨格はアキラルな S_4 対称性を有し、キラル化には置換基導入により対称性を低下させる必要がある。また、中性4座配位子として機能する点でポルフィリンと性質を異にしていた。本研究では、TEQと同系の立体化窒素系4座配位子構造を維持しつつ、キラル骨格とジアニオン性4座配位子としての機能を両立する分子の創出を目指し、インドール (In) およびキノリン (Q) を2分子ずつ対角に連結した環状4量体 In2Q2 1, ならびにベンゾイミダゾール (BIm) およびキノリンを連結した環状4量体 BIm2Q2 2 をデザイン・合成した (Figure 1)。本論文では、In2Q2 1 および BIm2Q2 2 の各種誘導体合成、ならびに光学分割による分離と鏡像異性体の安定性について詳述する。また、不斉触媒やCPL材料への応用を指向し、各種誘導体の吸収・蛍光特性なら				

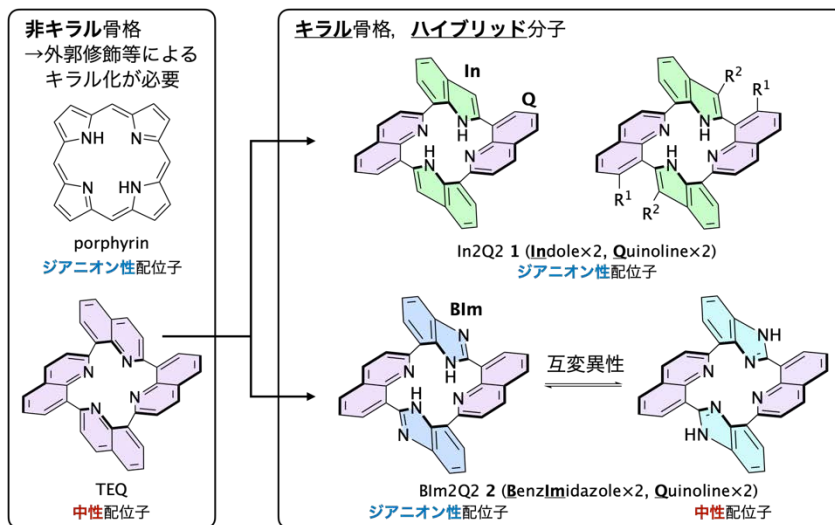
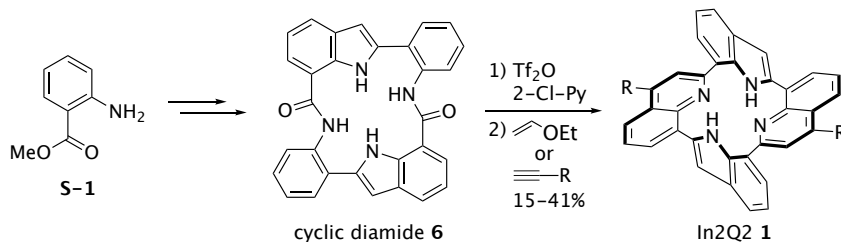


Figure 1. Molecular design in this work.

びに各種金属との錯体形成について精査した。加えて、BIm2Q2 **2** のベンゾイミダゾールユニットは、互変異性により1位および3位窒素原子間でプロトン移動を伴うことで、ベンゾイミダゾール NH の位置を環の内部と外部で反応環境に応答して制御できる可能性がある。そこで、**2** がジアニオン性配位子に加え、NH 部位が環の外部に位置することで中性配位子としての機能も両立するキラル配位子として利用できる可能性を示すため、同一の2価金属カチオンから、中性錯体およびカチオン型錯体の双方の錯体を得る条件の探索も併せて行った。

キノリン4位に任意の置換基を導入した In2Q2 各種誘導体は、アントラニル酸メチル **S-1** を出発原料とする多段階合成により、2分子のインドールと2ヶ所のアミド構造



Scheme 1. Synthesis of In2Q2 derivatives **1**.

を有する環状ジアミド **6** を合成後、2-クロロピリジン (2-Cl-Py) 存在下 TiF_2O を用いてイミノトリフラート中間体を形成した後、各種アルキン・ビニルエーテルとのキノリン環形成により合成した (Scheme 1)。各種誘導体は、置換基に依存した吸収・蛍光特性を示し、亜鉛との中性金属錯体形成により吸収・蛍光極大波長が長波長側にシフトした。しかし TEQ とは対照的に、亜鉛錯体化に伴い蛍光強度は減弱した。また、合成した In2Q2 誘導体について、ダイセル社にキラルカラムスクリーニングを依頼し包括的に分離条件を精査したが、分離可能な条件を見出せなかった。DFT 計算の結果、反転障壁が予想に反して低かった ($\Delta G^\ddagger = 16.6 \text{ kcal/mol}$) ため、反転障壁の向上を目指した誘導化を行った。

インドール・キノリン連結部位近傍への置換基導入が反転障壁の向上に寄与することが示唆されたため、(A) インドール3位およびキノリン3位への置換基導入、ならびに (B) インドール3位およびキノリン7位への置換基導入の

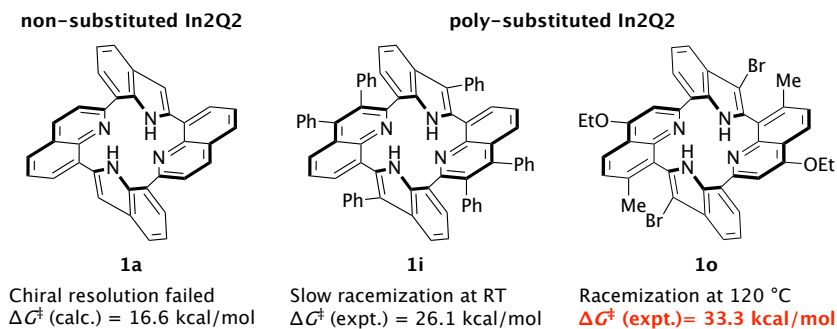


Figure 2. Comparison of non-substituted and poly-substituted In2Q2.

2つの戦略を考案し、対応する多置換型 In2Q2 誘導体を合成した。合成した多置換型 In2Q2 誘導体は、chiral-HPLC により分離可能であった。ラセミ化試験の結果、インドール3位およびキノリン3位に置換基を導入した誘導体 **1i** は、室温にてラセミ化が緩やかに進行した。一方、インドール3位およびキノリン7位に置換基を導入した誘導体 **1o** は、反転障壁が大幅に向上 ($\Delta G^\ddagger = 33.3 \text{ kcal/mol}$) し、80 °C にてラセミ化が全く進行しなかった (Figure 2) ため、後者の戦略に基づいた合成戦略が反転障壁の向上において効果的であると考えた。

BIm2Q2 **2** は、オルト位にエステル基を有する *o*-フェニレンジアミン **15** を出発原料とする多段階合成により、In2Q2 同様2分子のベンゾイミダゾールと2ヶ所のアミド構造を有する環

状ジアミド**19**を合成後、各種アルキンとのキノリン環形成、続くトリフルリ基の脱保護により合成した (Figure 3-i)。合成した誘導体は pH に依存した蛍光発光を示し、強塩基領域 (pH > 12.0) および強酸領域 (pH < 2.0) にて、蛍光極大波長が長波長側にシフトした。強酸・強塩基領域における

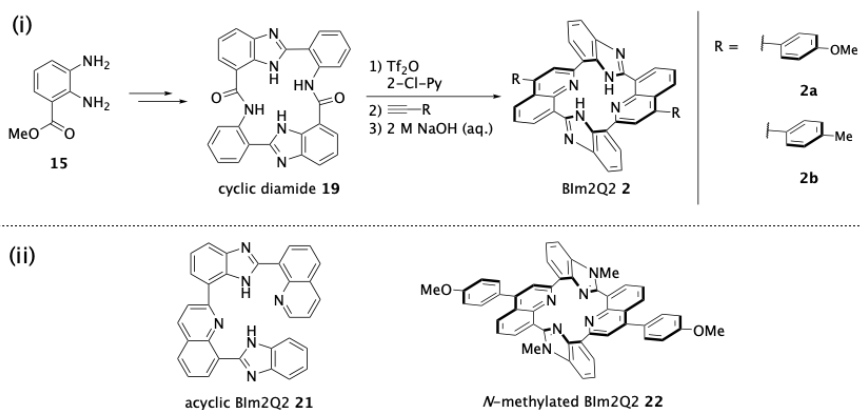


Figure 3. (i) Synthesis of Blm2Q2 derivatives **2**. (ii) Structures of acyclic Blm2Q2 **21** and N-methylated Blm2Q2 **22**.

pH センシングとして利用できると考えられ、今後置換基修飾等のさらなる誘導化により、酸性から塩基性まで包括的にモニタリング可能な蛍光プローブとして利用できる可能性がある。非環状型 Blm2Q2 **21** ならびに N-メチル化型 Blm2Q2 **22** (Figure 3-ii) について、酸性・中性・塩基性下それぞれの蛍光スペクトルを測定し **2a** と比較した。その結果、1. 環状構造が酸性・中性下の蛍光特性に寄与していること、2. 酸性下の蛍光特性は、ベンゾイミダゾールあるいはキノリン窒素のプロトン化に応答した発光であること、3. 強塩基領域の蛍光特性は、ベンゾイミダゾール NH の脱プロトン化に起因していることが示唆された。また、ジアニオン性配位子と中性配位子の双方の機能を両立するキラル配位子としての可能性を示すため、亜鉛錯体の合成条件を精査した結果、塩基の有無により錯体形成を制御できる可能性が示唆された。

本研究では、キノリン 4 量体 TEQ と同系の立体化窒素系 4 座配位子 (サドル型) 構造を維持しつつ、骨格自体がキラリティーを有する新規 4 座配位子の創製を目指し、ヘテロ芳香環をハイブリッドに連結した環状 4 量体 In2Q2 **1** ならびに Blm2Q2 **2** を合成した。In2Q2 誘導体は、2 分子のインドールと 2 ヶ所のアミド構造を有する環状ジアミドからキノリン環形成により合成し、置換基に依存した吸収・蛍光特性、ならびに亜鉛との中性錯体形成能を示した。しかし予想に反して反転障壁が低く、光学分割による分離が不可能であったため、反転障壁の向上を目指した誘導化として、インドール・キノリン連結部位近傍に複数の置換基を導入した多置換型 In2Q2 誘導体を合成した。特に、インドール 3 位およびキノリン 7 位に置換基を導入した In2Q2 誘導体 **1o** は、一連の In2Q2 誘導体の中で最も反転障壁が大きく、今後 **1o** を基盤とした誘導化ならびに金属錯体化により不斉触媒反応等への応用が期待される。一方、Blm2Q2 **2** は 2 分子のベンゾイミダゾールと 2 ヶ所のアミド構造を有する環状ジアミドから In2Q2 と同様の方法にて合成し、強酸・強塩基領域において蛍光変化を確認した。また、ジアニオン性配位子と中性配位子の双方の機能を両立するキラル配位子としての可能性を示すため、亜鉛錯体の合成条件を精査した結果、塩基の有無により錯体形成を制御できる可能性が示唆された。**2** はキラル分子であることから、今後光学分割による分離、金属錯体化ならびに蛍光量子収率の向上を指向した誘導化により、不斉触媒反応や pH 依存性 CPL 材料などに応用できる可能性がある。