



2023年2月2日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

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—

慶應義塾大学薬学部の熊谷直哉教授らの研究グループは、天然に広く存在する平面性含窒素大環状分子であるポルフィリンの非平面類縁体 TEtraQuinoline (TEQ) を新たにデザインし、その化学合成法を確立しました。

ポルフィリンは4つの窒素原子を環状構造の内側に揃えており、さまざまな金属イオンを内包することで、典型元素のみでは達成不可能な多彩な化学現象を担う機能性分子としてあらゆる生命体に普遍的に利用されています。その広範な触媒機能、分子運搬能、分子認識能から、ポルフィリン金属錯体は天然由来の超機能性分子ユニットとして注目され、多種多様な人工分子材料に多角的に組み込まれています。有機合成化学を駆逐することで、ポルフィリンの骨格構造そのものを改変する機能拡張も縦横に展開されている中、平面性を崩した分子デザインはなされてきませんでした。

このような背景の中、本研究ではポルフィリン様の骨格の戦略的な非平面化と金属イオンの内包性能を両立する新規分子TEQの開発に至りました。TEQは剛直な立体型 C_2 対称分子であり、ポルフィリン金属錯体の化学に立体因子・キラリティーの概念を賦与することで、より多次元化した機能性分子創出のための重要な第一歩と将来展望を提示しました。

本研究成果は、2023年1月23日（米国東部時間）に国際学術誌『Journal of the American Chemical Society』オンライン版に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ・平面型であるポルフィリン型窒素系芳香族配位子群において、立体化型分子 TEQ を開発。
- ・開発した TEQ は剛直な C_2 対称キラル分子であり、高温でもラセミ化しない安定化合物として利用可能。
- ・プロトン・亜鉛イオンに応答した強蛍光・CPL 発光を示す。
- ・各種遷移金属イオンを内包して金属錯体化し、立体型ポルフィリン錯体としての応用が期待される。

2. 研究の背景

ポルフィリンは4つの窒素原子を環状構造の内側に揃えており、さまざまな金属イオンを内包することで、典型元素のみでは達成不可能な多彩な化学現象を担う機能性分子としてあらゆる生命体に普遍的に利用されています。その広範な触媒機能、分子運搬能、分子認識能から、ポルフィリン金属錯体（注1）は天然由来の超機能性分子ユニットとして注目され、多種多様な人工分子材料に多角的に組み込まれています。有機合成化学は炭素を中心とする典型元素を組み合わせで望みの分子構築を可能にする科学であり、その技術によりポルフィリンの骨格構造そのものの

改変を基盤にするポルフィリンの機能拡張研究が長年に展開されてきましたが、窒素系複素芳香環（注2）の単位ユニットを組み合わせて環状構造を形成するため、平面性を崩した分子デザインはなされてきませんでした。

本研究グループは、アゾール系単位ユニットとしてキノリン（注3）に注目し、キノリン4分子を逐次連結した環状分子TEtraQuinoline（TEQ）（注4）をデザイン・合成しました（図1）。キノリンは炭素9原子・窒素1原子を環構成原子とする2環性の平面分子であり、その平面ユニットを環状連結することで全体はサドル（鞍）型形状となり立体化します。TEQの全体骨格は立体化していますが、金属イオンへの配位を担う4つの窒素原子はポルフィリンと同様に中心間隙に内向すると同時に同一平面上に位置しており、金属錯体化による分子機能の拡張が期待されます。膨大な知見があり広範な応用がこれまでなされてきたポルフィリンの化学に、立体型分子ならではの機能的付加価値を新たに賦与することが可能となり、一段上の機能性材料展開が期待されます。

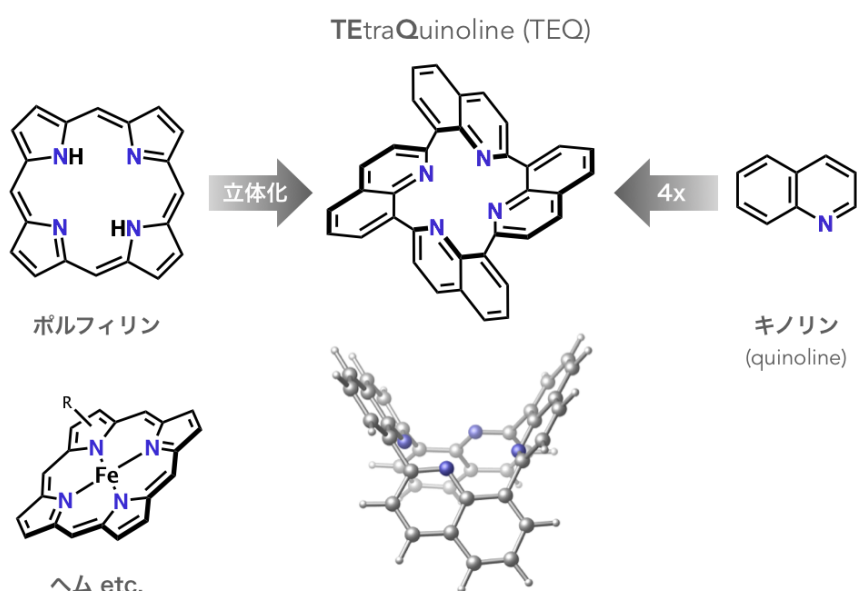


図 1. TEtraQuinoline (TEQ) と平面型ポルフィリン、単位ユニットであるキノリンとの関連図

3. 研究の内容・成果

新規分子骨格であるため、再現性が高くスケラブルな TEQ 合成法を探索から開始しました。キノリンユニットを単純に連結していく方法では最終段階である環化がうまく進行しないため、まずは合成しやすいアミド結合を構築して環構造をつくり、その後以外壁を補強するようにキノリンユニットを最後に形成する外郭補強型戦略を採ることで、TEQ の合成に成功しました（図 2a）。純粋にキノリン 4 分子からなる図 1 の TEQ は S_4 対称性の分子ですが、外郭補強時の分子原料由来の部分構造が残る TEQ は C_2 対称性（注 5）をもつキラル分子（注 6）になります。TEQ の構造は十分に剛直であるため、高速液体クロマトグラフィーにより光学分割した TEQ は高温（240℃、20 時間）においてもラセミ化しないことが確認され、ポルフィリン様構造を持ちながら光学活性分子として振る舞うことがわかりました。TEQ は無蛍光分子ですが、酸の濃度に呼応した蛍光発光を示します（蛍光極大波長 461 nm、量子収率 0.63）。中心間隙への金属イオン取り込み能を精査したところ、Fe(II)、Co(II)、Ni(II)、Cu(II)、Zn(II)、Pd(II)イオンとの金属錯体形成が

確認されました。Zn(II) イオンとの金属錯体のみ強い蛍光性を示し（蛍光極大波長 474 nm、量子収率 0.43）、Na(I)、K(I)、Mg(II)、Ca(II) 等の生体組織に多く見られる金属イオンや、Zn(II)と化学的特性に近い Cd(II)と比べても有意に高い蛍光増強が見られることから、生体内の亜鉛濃度を可視化する蛍光プローブとしての利用も期待されます（図 2b、c、d）。また、弱いながらも CPL（circularly polarized luminescence）特性（注 7）も示すことから、環外郭の修飾により熱安定性の高い CPL 材料への展開も期待されます。さらに、Fe(II)との金属錯体は 0.1 mol%ほどの量を触媒として利用することでジヒドロキノリン類の酸化反応を促進することが可能で、ポルフィリン錯体を上回る触媒効率を示しました。

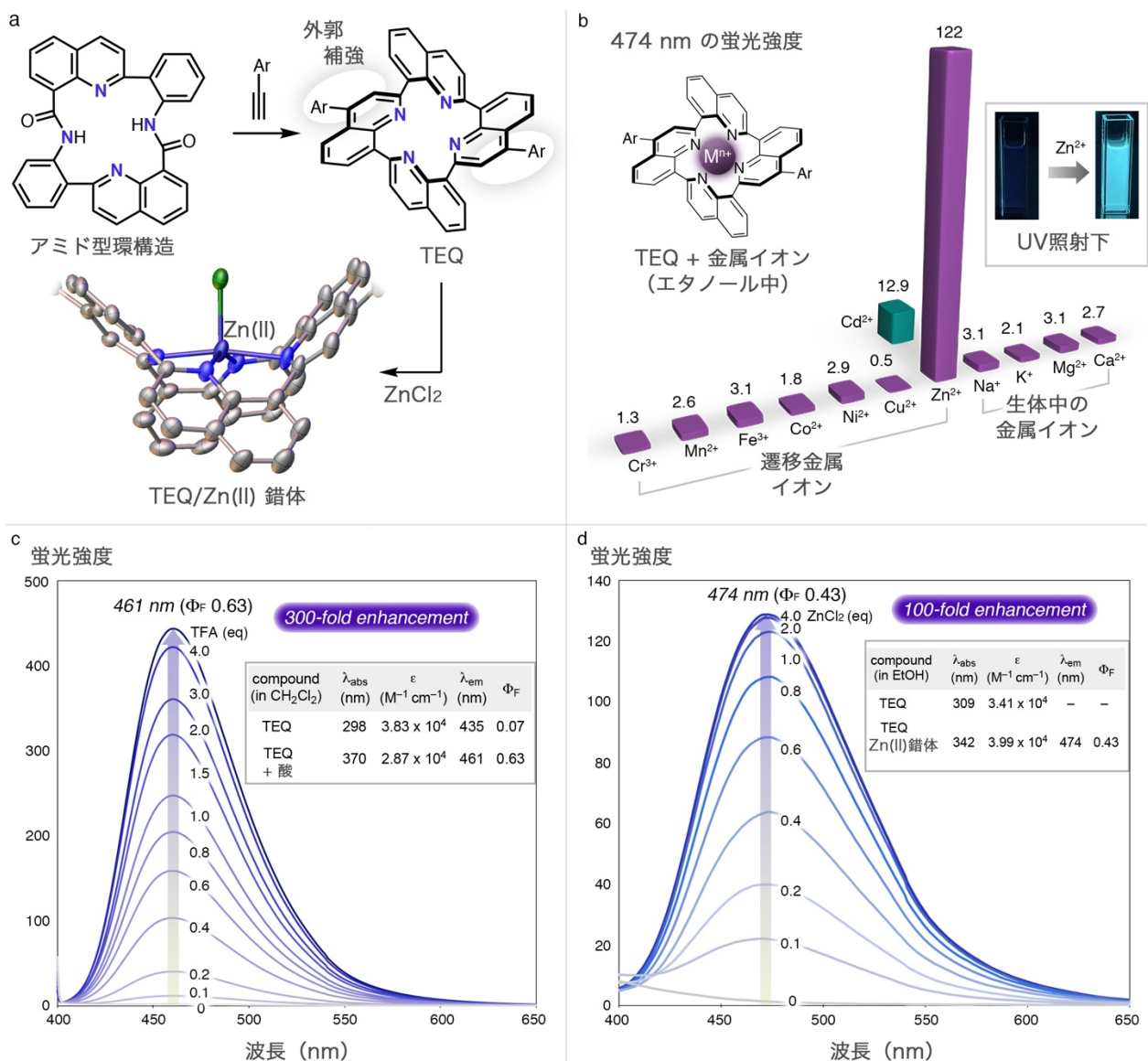


図 2. TEQ の a. 合成と Zn(II)錯体の形成、結晶構造; b. 各種金属イオン存在下の蛍光強度; c. 酸濃度依存的蛍光増強; d. Zn(II)イオン依存的蛍光増強

4. 今後の展開

ポルフィリンの金属錯体は、人工触媒から機能性分子まで多岐に亘る応用展開がなされており、機能性材料化学において基幹となる基本分子として広く認知されています。今回TEQを新規に開発したことで、この基盤的分子骨格に立体因子・キラリティーの概念を導入することは意義深く、既に膨大な知見・応用範囲がこれまで報告されてきたポルフィリンの化学を、平面性化合物では到達できない領域に飛躍させうる可能性を秘めています。

5. 論文情報

(タイトル) TEtraQuinolines: A Missing Link in the Family of Porphyrinoid Macrocycles

(著者名) Wei Xu, Yuuya Nagata, Naoya Kumagai

(雑誌) Journal of the American Chemical Society

(DOI) <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.2c12582>

本研究は、下記の支援を受けて行われました。

- ・ 科学研究費補助金基盤研究 (B) JP20H02746、JP21H01924
- ・ 科学研究費補助金挑戦的研究 (萌芽) JP19K22192、JP22K19037
- ・ 科学研究費補助金若手研究 JP22K14670
- ・ 泉科学技術振興財団、東洋合成記念財団、住友財団

本研究の CPL 測定は北海道大学化学反応創成研究拠点 (ICReDD) で行われました。

<用語説明>

- (注 1) 金属錯体：非金属元素から構成される分子 (配位子) と金属イオンが配位結合・共有結合を介して会合し、非金属元素と金属元素から構成される 1 つの分子としてみなされるもの。
- (注 2) 複素芳香環：狭義には $4n+2$ 個の π 電子を有し共鳴安定化 (芳香化) している環状化合物のうち、環形成原子として炭素以外の原子を含んでいるもの。通常は平面性分子である。
- (注 3) キノリン：10 個の環形成原子 (炭素 9 原子・窒素 1 原子) からなる 2 環性の複素芳香環。キノリン中の窒素原子は金属イオンへの配位能を有する。
- (注 4) TEtraQuinoline (TEQ)：キノリン (quinoline) ユニットが 4 つ (tetra) 連なる構造を有する構造を示すための造語。3 つのキノリンユニットからなる TriQuinoline (TQ) と区別するために「E」も略称に含まれている。
- (注 5) C_2 対称性：2 回回転軸を有し、軸まわりに 180° 回転させることで同形となる構造を表す。
- (注 6) キラル分子：右手・左手のように、鏡に映した分子 (鏡像体) が実際の分子と重なり合わない分子。生体分子も多くはキラル分子である。
- (注 7) CPL：円偏光発光とも呼ばれ、光学活性な蛍光物質が放出するらせん状に進む発光。高強度の発光体は次世代の 3 次元ディスプレイやセキュリティペイントなどの多様な材料応用が期待される。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。
※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

<研究内容についてのお問い合わせ先>

慶應義塾大学薬学部 分子創成化学講座

教授 熊谷 直哉 (くまがい なおや)

TEL : 03-5400-2694

E-mail : kumagai-ny@pha.keio.ac.jp

本発表資料のお問い合わせ先

慶應義塾広報室 (澤野)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>