

博士学位論文審査要旨

2014年 2月 17日

論文題目： テトラアリルポルフィリン共役酸化反応を鍵反応とする
メソ置換新規テトラピロールの合成

学位申請者： 掛谷 和久

審査委員：

主査： 理工学研究科 教授 水谷 義
副査： 理工学研究科 教授 加納 航治
副査： 理工学研究科 教授 小寺 政人

要 旨：

本論文は、生体内で働く機能分子であり、また、有機電子材料などへの応用が期待されるテトラピロール類を、ポルフィリン鉄錯体の酸素酸化反応によって合成する方法について検討し、酸化反応で得られるリニアテトラピロール類のいろいろな反応や蛍光プローブとしての応用をまとめたものである。序論の第一章に続いて、第二章では、テトラアリルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応で得られる2種類のリニアテトラピロールであるピラジエノン、ピリンジオンの構造解析や合成反応条件について詳しく検討し、この手法を用いることでリニアテトラピロールが再現性良く合成され有用な方法であることを示している。第三章では、この共役酸化反応の反応機構について、同位体ラベル実験を行い、酸素がどのようにしてポルフィリン骨格に導入されるのかを明らかにしている。また、酸化反応の速度や選択性に対する置換基効果を系統的に調べることによって、この多段階反応の反応機構や中間体を明らかにし、中間体の共役酸化反応をもちいることでピリンジオンの収率を向上させることを示している。第四章では、第二章で得られたピリンジオンの分子内縮合反応による5-オキサポルフィリンの合成とその構造を明らかにしている。特に、5-オキサポルフィリン亜鉛錯体が蛍光を発する色素であることを見出している。第五章では、5-オキサポルフィリンの高い求電子性に着目し、いろいろな求核反応試薬と反応させることで、リニアテトラピロールの末端にそれぞれ酸素、窒素、硫黄、炭素を結合させた新しいテトラピロールの合成について検討している。第六章では、第五章で合成したリニアテトラピロールが、金属イオンと反応して5-オキサポルフィリンに閉環する反応を見出し、この反応の詳細と、金属イオンの蛍光センシングへの応用について述べている。

以上のように、本研究は、ポルフィリンを出発原料に用いたいろいろなリニアテトラピロール類の合成・反応・分光学的性質を系統的にまとめたものであり、生化学における分析手法や光・電子材料の素材を提供するものである。本論文は、テトラピロールの化学に関する先駆的な研究であり、これらの成果はこの分野の発展に多大なる貢献をなすものである。よって本論文は博士(工学)(同志社大学)の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

総合試験結果の要旨

2014年 2月 17日

論文題目： テトラアリルポルフィリン共役酸化反応を鍵反応とする
メソ置換新規テトラピロールの合成

学位申請者： 掛谷 和久

審査委員：

主査： 理工学研究科 教授 水谷 義
副査： 理工学研究科 教授 加納 航治
副査： 理工学研究科 教授 小寺 政人

要 旨：

本論文提出者は、工学研究科博士課程(後期)に在学中である。本論文の主たる内容は、The Journal of Organic Chemistry (JOC), 2011, Vol. 76, pp. 6108-6115, JOC, 2012, Vol. 77, pp. 6510-6519, JOC, 2014, Vol. 79, Tetrahedron Letters, 2014, Vol. 55に掲載され、十分な評価を受けている。2014年2月1日午後1時30分から約1時間半にわたり学術講演会が開催され、種々の質疑・討論が行われたが、提出者の説明によって十分な理解が得られた。講演会終了後、審査委員により学位論文に関係した諸問題に関して口頭試問を実施した結果、十分な学力が確認できた。提出者は、英語による論文発表や語学試験にも合格しており、十分な語学能力を有すると認められる。よって、総合試験の結果は合格であると認められる。

博士學位論文要旨

論文題目： テトラアリルポルフィリン共役酸化反応を鍵反応とする
メソ置換新規テトラピロールの合成

氏名： 掛谷 和久

要旨：

本研究では、テトラアリルポルフィリン共役酸化反応によるリニアテトラピロールの合成とそのメカニズム、またこの反応によって得られたリニアテトラピロールの物理有機化学的性質と機能性材料への応用を検討した。テトラアリルポルフィリン共役酸化反応はリニアテトラピロールが得られる重要な反応であり、それと同時に反応メカニズムの解明によってリニアテトラピロールの合成のみならず、類似した酵素反応機構などの新たな知見が得られる可能性がある。また得られたリニアテトラピロールの物理有機化学的性質を調査することで、新たな機能性材料への応用展開が期待される。

第1章では本研究の背景、目的および概要について述べた。

第2章ではテトラアリルポルフィリン共役酸化反応によるトリアリルピリンジオンの合成について述べている。メソ位のフェニル基のパラ位に置換基を有するテトラアリルポルフィリン鉄錯体をクロロホルム中で、酸素、ピリジン、アスコルビン酸と反応させ、酸処理することで、トリアリルピリンジオンが収率 2-7% で再現性良く得られることが分かった。フェニル基に導入する置換基の効果により、メトキシカルボニル基やシアノ基を導入するとトリアリルピリンジオンの収率が向上し、メトキシ基を導入するとトリアリルピリンジオンの収率が減少する傾向が見られた。導入する置換基はピリンジオン骨格の π 電子フロンティア分子軌道に影響を与え、メトキシ基を導入したピリンジオンの高エネルギー吸収帯はフェニル基のピリンジオンと比較して 399 nm から 420 nm へ 21 nm レッドシフトすることが明らかとなった。

第3章ではテトラアリルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応メカニズムについて述べている。特に置換基効果からの遷移状態の電荷の考察、 $^{18}\text{O}_2$ による同位体ラベル化実験、中間体の推定とその中間体の別途合成による反応性の検討を行った。メソ位のフェニル基に様々な置換基を導入し、共役酸化反応を行ったところ、電子供与基を導入すると、ピラジエン-*ab*-1-オンの収率が向上し、ピリンジオンの収率が減少する傾向がみられ、電子求引基を導入するとピラジエン-*ab*-1-オンの収率が減少し、ピリンジオンの収率が向上することがわかった。ピラジエン-*ab*-1-オンとピリンジオンの収率の比をハメットの置換基定数に対してプロットしたところ、直線関係が得られた。ハメットの反応定数からピラジエン-*ab*-1-オン生成に関して反応の遷移状態においてベンジルカチオンが発生するメカニズムが示唆され、ピリンジオンの生成に関して、ハメットの反応定数から、求核的な反応が含まれることが示唆された。 $^{18}\text{O}_2$ を用いた同位体ラベル化実験から、ピラジエン-*ab*-1-オンのラクタムとカルボニル基は同一酸素分子に由来することがわかり、そのメカニズムはクリーギー転位やジオキセタンの機構が示唆された。またピリンジオンの二つのラクタムはラベル化実験から別の酸素分子に由来することがわかった。続いてメトキシ置換テトラアリルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応生成物を酸処理せずにアルミナカラムクロマトグラフィーにより単離したところ、その構造は(4Z,14Z)-1,10,21,24-tetrahydro-19-(4-methoxybenzoyl)-10-hydroxy-5,10,15-tris(4-methoxyphenyl)-bilin-1-one (ピラジエン-*ac*-1-オン)であった。 $^{18}\text{O}_2$ を用いた同位体ラベル化実験により、10位のヒドロキシ基は酸素分子由来であることがわかり、酸処理することで、ピラジエン-*ab*-1-オンに誘導されることがわかった。さらに19-ベンゾイルビリノン鉄錯体を合成し、共役酸化反応を行ったところ、ピラジエン-*ab*-1-オンやその他の色素と共に、ビリ

ンジオンが生成することが明らかとなり、反応系中において 19-ベンゾイルピリノン鉄錯体の生成が示唆された。活性種と予想される FeOOがベンゾイルのカルボニル基を求核攻撃しバイヤーピリガー転位を伴って 19-ベンゾイルオキシピリノンが生成し、酸処理によって最終的にピリンジオンに誘導される反応メカニズムがハメットの反応定数から示唆された。

第 4 章では、トリアリルピリンジオンの閉環反応による、トリアリル-5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の合成、結晶構造と分光学的性質について述べている。メソ置換ピリンジオンを無水酢酸、酢酸亜鉛と反応させることで [*meso*-Triaryl-21,23-didehydro-23*H*-5-oxaporphyrinato]zinc(II) を合成し、TFA 塩として単離することができた。X 線結晶構造解析より対アニオンである CF₃COO は 5-オキサポルフィリン骨格の亜鉛に配位する構造であることが明らかとなり、骨格の酸素原子はフランの酸素に類似した電子構造を持つことがわかった。5-オキサポルフィリンはテトラフェニルポルフィリンやオクタエチルポルフィリンよりもトルエンに対して高い溶解性を示した。メソ置換 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は蛍光を発することがわかり、非極性溶媒中において、発光極大 657 nm、極性溶媒中において発光極大 653 nm を示した。その蛍光量子収率はフェニル置換体で 0.071 となり、テトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体と比較しておよそ 2 倍高いことがわかった。

第 5 章では 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の開環反応を鍵とする 19-置換ピリノンの合成と 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の反応性の速度論的検討について述べている。5-オキサポルフィリンを酸素、窒素、硫黄、炭素求核剤と反応させることで開環させ、19 位に置換基を有するピリノンの合成とその構造について検討している。特に、19 位に導入する置換基が RNH-, RO-, RS- の時はピリノンの内部の 4 つの N のうち 2 つにプロトンが付加した互変異性体であるのに対し、HS-, (RCO)₂CH- の時は 4 つの内部の 4 つの N のうち 3 つにプロトンが付加した互変異性体であることがわかった。メソ置換 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体はアルコキシドやアミン、チオレートなどと反応し 21*H*,23*H* 互変異性体の 19-置換ピリノンが収率 40~85% で合成出来ることがわかった。19 位にメトキシ基を導入した 19-メトキシピリノンは NOESY および X 線結晶構造解析から構造が (4*Z*,9*Z*,15*Z*)-*syn,syn,syn* ケトメトキシ異性体であることがわかった。加えて 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体はアセト酢酸エチルエノラートなどの炭素求核剤とも反応しピリノンが得られた。アセト酢酸エチルエノラートが付加したピリノンの構造は、(4*Z*,9*Z*,15*Z*,19*E*)-21*H*,22*H*,24*H*-β-ジケト型互変異性体であることがわかった。メソ置換 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は弱い求核剤であるメタノールや 2-プロパノールなどと反応し開環することでピリノン亜鉛錯体となることがわかった。その反応性は第一級、第二級、第三級の順に低くなり、また第二級/第三級の反応速度比は 2700 で、高い第二級/第三級選択性を有していることがわかった。またトルエン中での反応において、5-オキサポルフィリンのベンジルアミンに対する反応性はベンジルアルコールやベンジルメルカプタンより 1000 倍高く、ヨウ化メチルと比べ、アルコールやアミンに対して高い反応性を示したことから、5-オキサポルフィリンはハードな求電子剤であることが示唆された。様々な置換基を有するピリノンの吸収スペクトルを測定したところ、21*H*,23*H* 互変異性体ピリノンの短波長側の吸収帯は 19-メトキシピリノン(324 nm, 404 nm)、19-ブチルアミノピリノン(336 nm, 420 nm)、19-ブチルスルファニルピリノン(346 nm, 427 nm) の順で長波長シフトし、長波長側の吸収帯は 19-メトキシピリノン(645 nm)、19-ブチルスルファニルピリノン(668 nm)、19-ブチルアミノピリノン(699 nm) の順で長波長シフトした。アセト酢酸エチル付加ピリノンはピリンジオンの吸収と比較すると、短波長側の吸収帯は 399 nm から 463 nm に 64 nm 長波長シフトし、長波長側の吸収帯は 626 nm から 706 nm に 80 nm 長波長シフトした。またアセト酢酸エチル付加ピリノンよりさらに共役系が拡張したエノラート付加ピリノンは、長波長側の吸収帯がさらに 17 nm 長波長シフトしたことから、ピリノンの共役系を拡張することが出来ることが明らかとなった。

第 6 章では金属イオンによって誘起される 19-ピリノンから 5-オキサポルフィリン金属錯体への閉環反応について述べている。19-ピリノンから 5-オキサポルフィリン金属錯体の閉環反応を誘

導する金属イオンのスクリーニング、置換基効果、蛍光体生成による亜鉛の検出について検討した。19位にフェノキシ基を有するピリノン¹は亜鉛、銅、コバルトと反応すると閉環反応が進行し5-オキサポルフィリン金属錯体を与えることがわかった。導入する置換基の効果として、19位のフェノキシ基を導入した置換基効果は有機溶媒中の方が水を含む溶媒系より顕著に見られた。このメソ置換19-フェノキシピリノンは亜鉛と反応した場合のみ、651 nmの蛍光が100倍増大し、亜鉛イオンを蛍光で検出することができた。

第7章では総括として本研究で得られた知見ならびに改善点について述べ結論とした。