主　論　文　の　要　約

論文題目　**The Chemistry of Heteroporphyrinium Cations (ヘテロポルフィリニウムカチオンの化学)**

氏　　名　瀧口　あさひ

論　文　内　容　の　要　約

Chapter 1. General Introduction

ポルフィリンは機能性材料として古くから盛んに研究されており、電子物性を制御することで様々な機能を引き出すことができる。ポルフィリンの電子物性を変調する方法の一つに、ポルフィリン骨格への電荷の導入がある。電荷を導入するには様々な方法があるが、その中でもポルフィリンの *meso* 位炭素をヘテロ原子に置き換える方法は、共役系に直接ヘテロ原子を組み込むため、大きな電子的影響が期待できる。しかし、このような電荷を有するヘテロポルフィリンの合成例は極めて限られている。特に、ヘテロ原子が奇数個のものは、電荷をもたない中性分子でさえも、対称性の低さから効率的な合成法が開発されていないのが現状である。

本博士論文では、ポルフィリンの *meso* 位炭素の一つをヘテロ原子に置き換えたカチオン性ポルフィリン類縁体を合成し、その物性調査を行った(Figure 1)。合成戦略として、ヘムの代謝生成物であるビリベルジンと同じ主骨格を有するビリンジオンを経由することにした。第 2 章ではビリンジオンの簡便な合成法の開発と、*meso* 位炭素の一つを酸素に置換したオキサポルフィリニウムカチオンの合成と物性調査を行った。第 3 章と第 4 章では、オキサポルフィリニウムカチオンから、硫黄や窒素を導入したヘテロポルフィリニウムカチオンの合成を行った。第 5 章と第 6 章では、オキサポルフィリニウムカチオンの機能開拓を行い、ポルフィリン骨格に正電荷を導入した効果を明らかにした。

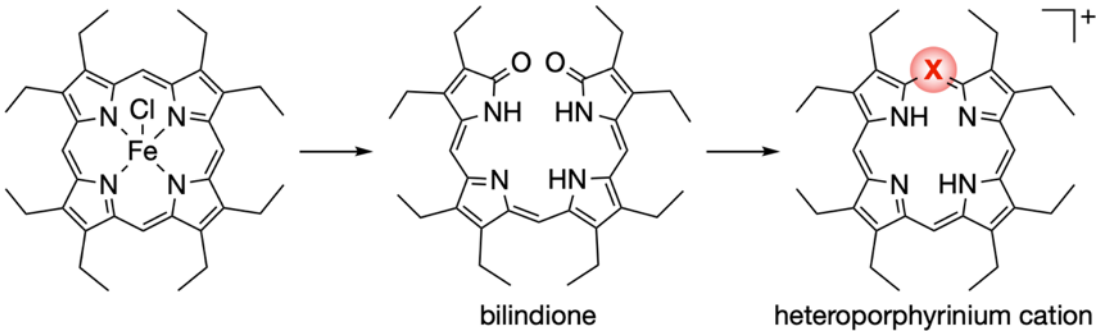

Figure 1. Strategy for the synthesis of heteroporphyrinium cations.

Chapter 2. Dual Emission of a Free-Base 5-Oxaporphyrinium Cation

ヘムは、ヘムオキシゲナーゼによって酸化的に代謝される。この時、中間体としてオキサポルフィリニウムカチオンを経由することが明らかになっている。このヘム代謝を人工的に再現する試みを通して、オキサポルフィリンの研究が進展してきた。しかし、従来のオキサポルフィリンの合成例は金属錯体のみであり、その研究は基礎的な物性調査に留まっていた。

著者は、ビリンジオンの簡便な合成法を開発し、これを用いて中心に金属のないフリーベース 5-オキサポルフィリニウムカチオンを合成した。この化合物では一般的なポルフィリンとは異なり、内部の 2 つの水素が *cis* 位に位置する方が有利であった。これは、*cis* 体においてより正電荷が非局在化するため、安定化したことを明らかにした。さらに、この化合物は特徴的な吸収スペクトルや二重蛍光性を示した。種々の分光学的測定や理論計算により、これらの光学特性が *cis* 体と *trans* 体の 2 つの互変異性体が共存することに由来することを明らかにした(Figure 2)。

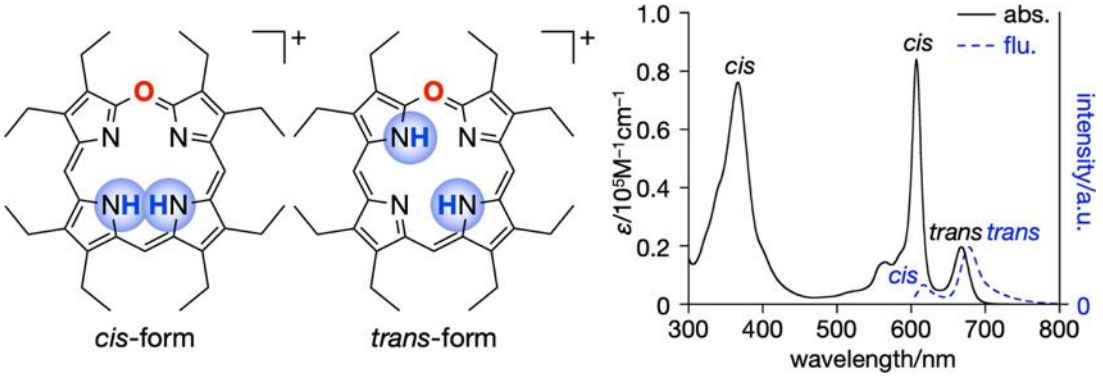

Figure 2. Tautomerism and optical spectra of free-base 5-oxaporphyrinium cation.

Chapter 3. 5-Thiaporphyrinium Cation: Effect of Sulfur Incorporation into Porphyrin Skeleton

五員環であるチオフェンが縮環した多環芳香族炭化水素は数多く報告されているが、六員環にチオニウムイオンを導入した荷電種であるチオピリリウムカチオンを縮環させたものは、正電荷に由来する高い反応性から合成例が限られている。

本章ではチオニウムイオンをポルフィリンに挿入したチアポルフィリニウムカチオンを合成した。この化合物を求核性の低いアニオンを用いて安定に単離し、その光学特性の詳細を調べた。チアポルフィリニウムカチオンでは、一重項励起状態から内部転換で失活することが、分光学的測定と理論計算から明らかになった。これは、オキサポルフィリニウムカチオンでは、一重項励起状態から三重項励起状態への項間交差と輻射失活の寄与が大きいことと対照的である。この内部転換は、硫黄原子がポルフィリン平面の外に動く振動モードに起因することを明らかにした(Figure 3)。

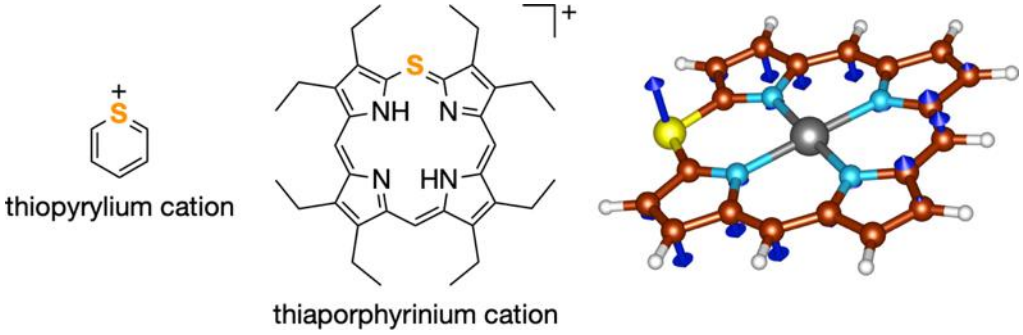

Figure 3. Thionium ion embedded compounds and the lowest-lying vibration mode of thiaporphyrinium cation.

Chapter 4. Synthesis and Tautomerization of 5-Azaporphyrinium Cations

meso 位炭素を窒素に置き換えたポルフィリンで電荷を有するものの合成例は限られている。本章では *meso* 位窒素上に置換基を導入することで、正電荷を有するアザポルフィリンを合成し、その物性を調べた。

オキサポルフィリニウムカチオンにアニリンを作用させ、フェニルアミノ基を有するビリンジオン誘導体を合成した。これに亜鉛をテンプレートとした環化反応を行うことで目的とする *meso* 位窒素上にフェニル基を有するアザポルフィリニウムカチオンを合成した(Figure 4)。単結晶 X 線構造解析から、窒素上のフェニル基と β 位のエチル基の立体反発により、内部窒素の空孔が長方形に歪んでいることを見いだした。さらに、温度可変 ^{1}H NMR スペクトルにより、2 つの内部水素の異性化挙動を観測した。水素移動の活性化エネルギーは 14.6 kcal mol^{-1} であり、オキサポルフィリニウムカチオンや一般的なポルフィリンよりも大きいことが判明した。これは、内部空孔が長方形への変形に由来するものと考えられる。

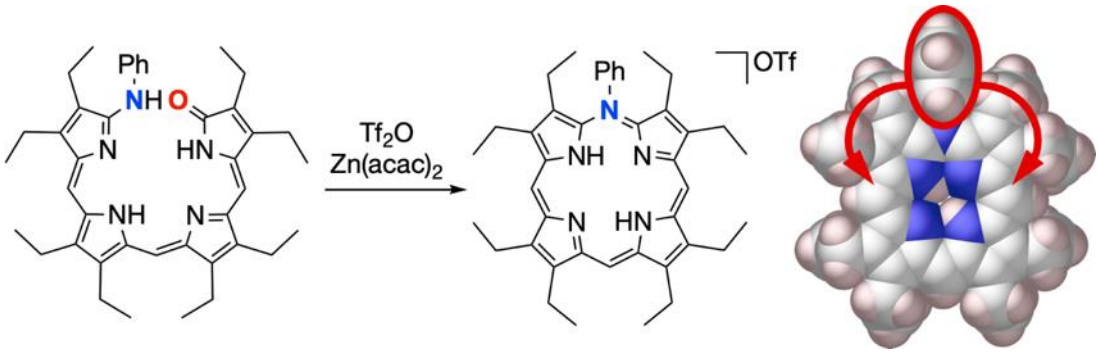

Figure 4. Synthesis of azaporphyrinium cation and its crystal structure.

Chapter 5. Ion-Pairing Assembly of 5-Oxaporphyrinium Cation and Pentacyanocyclopentadienide

結晶構造と物性の相関を調べる結晶工学は、分子間相互作用の由来を解析し、有用な物性を引き出すことを目指すものである。結晶工学の対象として、π 電子系カチオンと π 電子系アニオンのイオンペアが注目されている。荷電種の構造を変えることで数多くの組み合わせを作ることができるためである。

本章では、種々の金属オキサポルフィリニウムカチオンと平面 π アニオンであるペンタシアノシクロペンタジエニド(PCCp$^-$)のイオンペアを作成した(Figure 5)。オキサポルフィリニウムカチオンの中心金属によって様々な結晶構造をとり、その違いをエネルギー分割法や静電ポテンシャルの違いから解析した。その結果、イオンペアの分子間相互作用には、静電相互作用だけでなく分散力が重要であることを明らかにした。

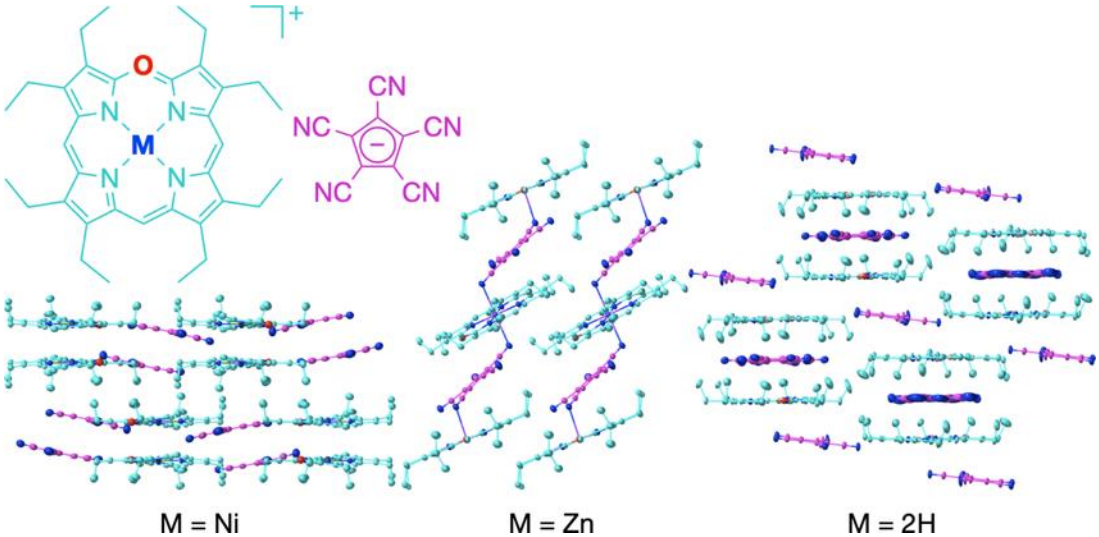

Figure 5. Crystal structures of ion pairs of various metal oxaporphyrinium cations and pentacyanocyclopentadienide.

Chapter 6. A Heme-Acquisition Protein Reconstructed with a Cobalt 5-Oxaporphyrinium Cation

ヘムタンパク質のヘムを人工ヘムに置き換えることで、ヘムタンパク質の活性を向上させる研究が注目されている。人工ヘムとして、ヘテロポルフィリンなどの構造改変したポルフィリンを用いると、大きな電子的影響によりヘムタンパク質の機能に大きな変調をもたらすことが期待できる。しかし、人工ヘムは天然ヘムと同じ周辺置換基を持たないとタンパク質に再構成できないため、その合成の難しさから人工ヘムをヘムタンパク質に再構成した例は限られている。そこで、緑膿菌に存在するヘム獲得タンパク質 HasA に着目した。HasA は人工ヘムの置換基がヘムと大きく異なるポルフィリン類縁体でも再構成が可能で、再構成 HasA は、緑膿菌の増殖を抑える効果があることが明らかになっている。本章ではカチオン性オキサポルフィリンを HasA に再構成させ、緑膿菌の増殖阻害効果を調べた。

オキサポルフィリニウムカチオンに種々の金属塩を作用させることで、対応する金属錯体を良好な収率で得ることができた。その中からコバルト(II)錯体を HasA に取り込ませることに成功した(Figure 6)。再構成の過程で、コバルト中心は 3 価へと酸化されていた。この再構成 HasA は、緑膿菌の増殖阻害効果を示した。コバルトオキサポルフィリニウムカチオンによる阻害活性は、通常の中性コバルトポルフィリンを HasA に再構成させたものよりも高く、その理由がポルフィリン骨格に導入した正電荷による電子不足性の向上に起因すると推定された。さらにこの増殖阻害法は、多剤耐性緑膿菌に対しても有効であった。

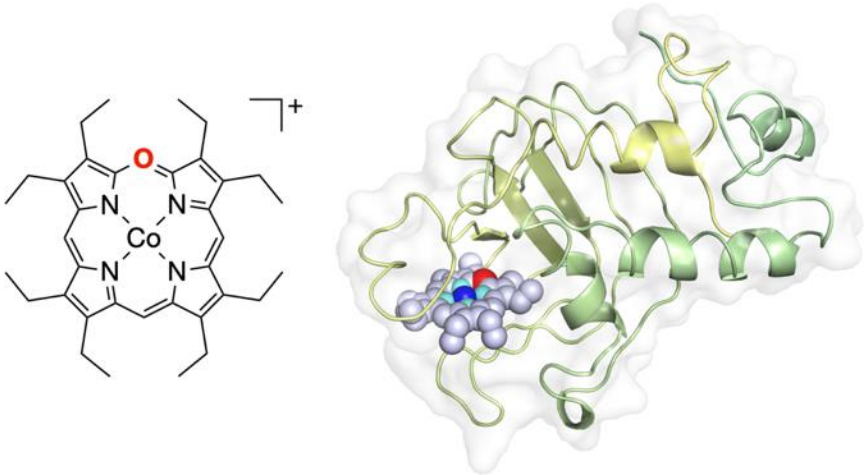

Figure 6. Crystal structure of HasA reconstructed with cobalt 5-oxaporphyrinium cation.

Chapter 7. Summary of This Thesis

以上本博士論文では、*meso* 位に種々のヘテロ原子を有するカチオン性ポルフィリンを合成し、それぞれのヘテロ原子に特徴的な性質を明らかにした。さらにポルフィリン骨格に正電荷を導入した効果を活かした機能開発を行った。これらの成果は、ヘテロ原子による電子的変調を与えた機能性材料の開発や生体活性分子の設計指針となることが期待される。

Appendix 1. Synthesis of Dihydropyrazine-Fused Porphyrin Dimers

本章ではジヒドロピラジン縮環ポルフィリンを合成した。単結晶 X 線構造解析により、アミン型窒素を中心に折れ曲がった構造をとることを明らかにした(Figure 7)。さらに電気化学測定から、酸化還元に応じて配座が変化することが示唆された。

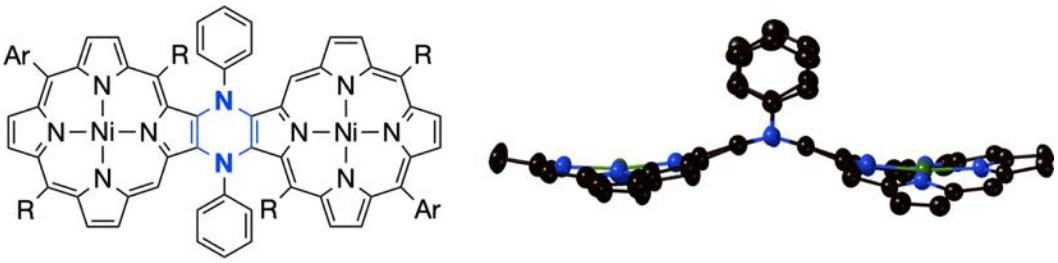

Figure 7. Bent conformation of dihydropyrazine-fused porphyrin dimers.

Appendix 2. Synthesis of Hydroxyisooxophlorins by Oxidative Degradation of *meso*-Hydroxyporphyrins

ヒドロキシポルフィリンを高原子価ヨウ素反応剤である PIFA で酸化すると、ヒドロキシ基がカルボニル基へと酸化され、さらに別の *meso* 位にヒドロキシ基が付加したヒドロキシイソオキソフロリンが得られた。この際、ヒドロキシ基の付加する位置が異なる 2 種類の異性体が得られた(Figure 8)。この化合物は、カルボニル基の炭素とヒドロキシ基が付加した四級炭素により、ポルフィリンの環状共役が切断されていることが種々の測定から明らかになった。また、位置選択性や反応機構について実験と理論計算から考察した。

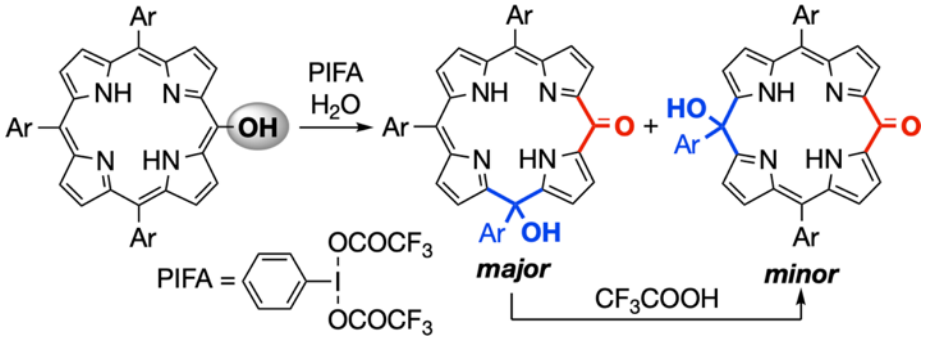

Figure 8. Oxidation of *meso*-hydroxyporphyrins with PIFA

List of Publications

1. Synthesis of Dihydropyrazine-fused Porphyrin Dimers
   Takiguchi, A.; Wakita, M.; Hiroto, S.; Shinokubo, H.
   Chem. Lett. **2019**, *48*, 371–373.
2. Synthesis of Hydroxyisooxophlorins by Oxidative Degradation of *meso*-Hydroxyporphyrins
   Takiguchi, A.; Fukui, N.; Shinokubo, H.
   Org. Lett. **2019**, *21*, 3950–3953.
3. Dual Emission of a Free-Base 5-Oxaporphyrinium Cation from its *cis*- and *trans*-NH Tautomers
   Takiguchi, A.; Kang, S.; Fukui, N.; Kim, D.; Shinokubo, H.
   Angew. Chem. Int. Ed. **2021**, *60*, 2915–2919.
4. A Heme-Acquisition Protein Reconstructed with a Cobalt 5-Oxaporphyrinium Cation and Its Growth-Inhibition Activity Toward Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*
   Takiguchi, A.; Sakakibara, E.; Sugimoto, H.; Shoji, O.; Shinokubo, H.
   Angew. Chem. Int. Ed. in press (DOI: 10.1002/anie.202112456).