

氏名・(本籍)	サダ タケ 澤田 拓也 (兵庫県)
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	甲第理112号
学位授与の日付	平成30年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(課程博士)
学位論文題目	光機能性フッ素化クロリン誘導体を配位子とする 軽金属錯体と酸素分子の活性化
論文審査委員	主査 教授 赤司 治夫 副査 教授 満身 稔 教授 折田 明浩 教授 山田 真路 教授 鈴木 孝義 (岡山大学大学院 自然科学研究所)

# 論文内容の要旨

申請者氏名 澤田 拓也

## 論文題目

### 光機能性フッ素化クロリン誘導体を配位子とする軽金属錯体と酸素分子の活性化

本論文は、フッ素化クロリン誘導体を配位子とする軽金属錯体を合成し、その錯体を用いた酸素分子の活性化に関してまとめたものである。本研究は、酸素分子を活性化するための金属錯体を触媒に用いた酸化反応の開発を目標としている。

第1章 『フッ素化クロリン誘導体を配位子とする軽金属錯体の合成と性質』では、 $\text{H}_2\text{TFPC}$  (= 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)-2,3-(methano(*N*-methyl)iminomethano)chlorin) を配位子とする軽金属 (Mg, Al, Ti) 錯体を新規に合成した (Figure 1)。 $\text{H}_2\text{TFPC}$  は、光照射によって励起して一重項酸素を発生する光増感剤である。<sup>1)</sup> 一重項酸素は酸化力が高いため、光線力学療法への応用<sup>2)</sup> や酸化反応への応用<sup>3)</sup> が研究されている。我々はこれまで、 $\text{H}_2\text{TFPC}$  を配位子とする金属錯体を合成し、その性質について報告してきた。<sup>4)</sup> 例えば  $\text{H}_2\text{TFPC}$  を配位子とする Pd, Pt, Zn 錯体、 $[\text{Pd}(\text{TFPC})]$  (=  $\text{Pd}(\text{TFPC})$ )<sup>5)</sup>、 $[\text{Pt}(\text{TFPC})]$  (=  $\text{Pt}(\text{TFPC})$ )<sup>5)</sup>、 $[\text{Zn}(\text{TFPC})]$  (=  $\text{Zn}(\text{TFPC})$ )<sup>4)</sup> が、 $\text{H}_2\text{TFPC}$  よりも高い一重項酸素発生能をもつことを報告している。また、 $\text{Zn}(\text{TFPC})$  を触媒に用いたアミンの光酸化反応についても報告している。<sup>6)</sup> 本研究で、私は新しく  $\text{H}_2\text{TFPC}$  を配位子とする Mg, Al, Ti 錯体に注目した。Mg, Al, Ti などの金属は、地球上に豊富に存在する金属であり、いずれもクラーク数の 10 番以内に入っている。また、一般的に軽金属は重金属ほど毒性が高くないため、食品添加物や医薬品に用いられている。また軽金属は、軽くて強度が高いため金属材料に利用されている。また、錯体化学的な立場から Mg, Al, Ti を見ると、クロロフィル (Mg 錯体) やキノリン錯体 (Al 錯体)、光触媒 (Ti 酸化物) などの重要な光機能性化合物の中心に存在する金属でもある。しかし、Mg, Al, Ti を積極的に錯体へ導入する研究はクロロフィル、キノリン錯体、光触媒に関する分野に偏っている。そうした背景から本章では  $\text{H}_2\text{TFPC}$  を配位子とする Mg, Al, Ti 錯体、 $[\text{Mg}(\text{TFPC})]$  (=  $\text{Mg}(\text{TFPC})$ )、 $[\text{AlOAc}(\text{TFPC})]$  (=  $\text{AlOAc}(\text{TFPC})$ )、 $[\text{TiO}(\text{TFPC})]$  (=  $\text{TiO}(\text{TFPC})$ ) を合成した。そして、これらの錯体の一重項酸素発生能の評価を行った。その結果を、これまでに報告している  $\text{Pd}(\text{TFPC})$ 、 $\text{Pt}(\text{TFPC})$ 、 $\text{Zn}(\text{TFPC})$  の一重項酸素発生能と比較した。その結果、 $\text{Mg}(\text{TFPC})$ 、 $\text{AlOAc}(\text{TFPC})$ 、 $\text{TiO}(\text{TFPC})$  は  $\text{Pd}(\text{TFPC})$ 、 $\text{Pt}(\text{TFPC})$ 、 $\text{Zn}(\text{TFPC})$  と同等の高い一重項酸素発生能をもつこ

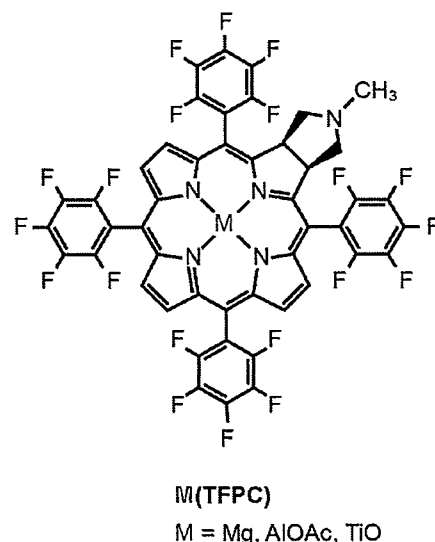
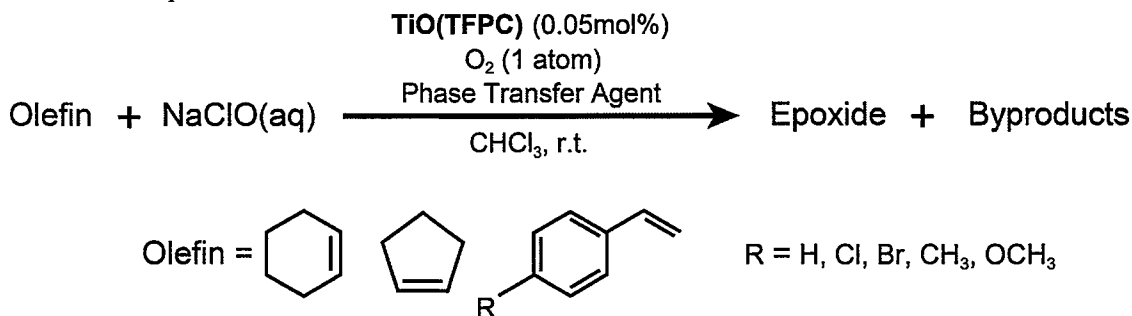


Figure 1.  $\text{M}(\text{TFPC})$ , M = Mg, AlOAc, TiO.

とが明らかになった。**TiO(TFPC)**を触媒として用いたオレフィンのエポキシ化を行った結果、**TiO(TFPC)**が次亜塩素酸イオン共存下でオレフィンに対応するエポキシドへと高収率で変換する触媒として機能することを明らかにした(Scheme 1)。

Scheme 1. Epoxidation of olefin derivatives.



第2章 『糖連結フッ素化クロリン誘導体を配位子とする軽金属錯体の合成と性質』では、**Mg(TFPC)**、**AlOAc(TFPC)**、**TiO(TFPC)**に糖を連結した、**[M(TFPC-Sugar)]** (= **M(TFPC)-Sugar**, M = Mg, AlOH, TiO, Sugar = SGlc, SMan, SMal)を合成した(Figure 2)。**H<sub>2</sub>TFPC**のペンタフルオロフェニル基のパラ位のフッ素原子は置換活性であり、他の置換基を導入することが可能である。我々は、ペンタフルオロフェニル基のパラ位に糖を連結

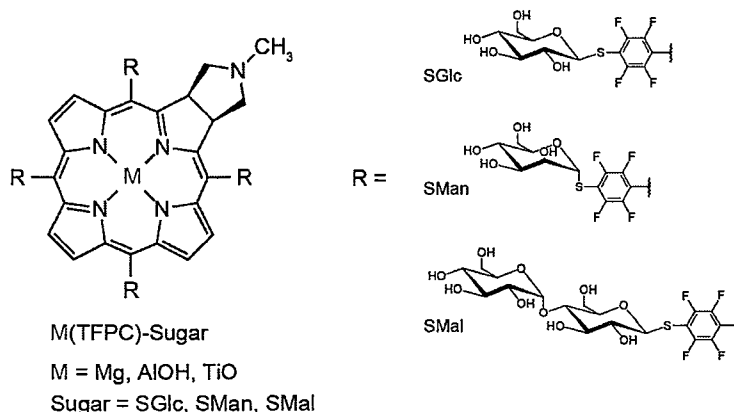


Figure 2. **M(TFPC)-Sugar** M = Mg, AlOH, TiO, Sugar = SGlc, SMan, SMal.

した化合物、**H<sub>2</sub>TFPC-SGlc**、**H<sub>2</sub>TFPC-SMan**を合成した。これらの化合物が、高い一重項酸素発生能を有していることに加えて水溶性を示すことを報告している。**H<sub>2</sub>TFPC-SGlc**、**H<sub>2</sub>TFPC-SMan**は最先端の癌治療法として注目されている光線力学療法に用いる光増感剤として有用であることも報告した。<sup>7)</sup>本章では、水溶性軽金属錯体、**M(TFPC)-Sugar**を合成し、合成した錯体のうち、**Mg(TFPC)-SGlc**、**Mg(TFPC)-SMal**、**AlOH(TFPC)-SGlc**、**AlOH(TFPC)-SMal**、**TiO(TFPC)-SGlc**、**TiO(TFPC)-SMal**は特に高い水溶性を示したため、これらの錯体を触媒に使い、水中で発生した一重項酸素を利用した反応について検討を行った。まず、色素(Reactive Red 23, Figure 3)を一重項酸素によって分解する反応を検討した。水中において一重項酸素の寿命は極めて短く、発生してもすぐに水と反応し、最終的に過酸化水素が生成する。Reactive Red 23は、過酸化水素では分解しない。実験の結果、Reactive Red 23の水溶液に、**M(TFPC)-Sugar**の存在下で光照射を行うと、発生した一重項酸素によってReactive Red 23を分解することを明らかにした。水溶液中でも一重項酸素によってReactive Red 23を分解できたという結果から、一重項酸素が水中で反応に利用できることが明らか

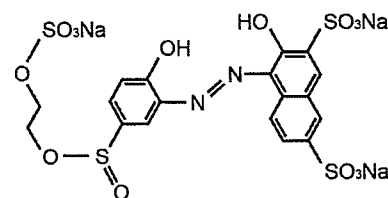
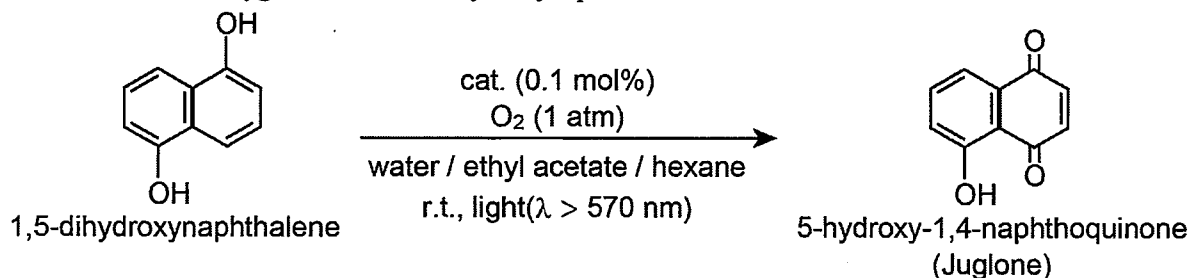


Figure 3. Reactive Red 23.

になったので、有機化合物の酸化反応に一重項酸素を利用することを検討した。検討した反応は 1,5-ナフタレンジオールの光酸素化である。反応は、**M(TFPC)-Sugar** を水層に、1,5-ナフタレンジオールを有機層に溶解して行った。実験の結果、光照射下で、1,5-ナフタレンジオールが酸化され、ジュグロンが生成した(Scheme 2)。水層に溶解している **M(TFPC)-Sugar** を回収して、再度反応に用いたところ、**M(TFPC)-Sugar** の再利用が可能であることが明らかになった。本章では、**M(TFPC)-Sugar** が、酸素分子を反応活性な一重項酸素へと変換することを利用して、水中で有機化合物を酸化する反応を報告した。

Scheme 2. Photooxygenation of 1,5-dihydroxynaphthalene



第3章 『フッ素化クロリン誘導体を配位子とする鉄錯体の合成と性質』では、新たに  $H_2TFPC$  の骨格に Fe を挿入した錯体[FeCl(TFPC)] (= **FeCl(TFPC)**)を合成した(Figure 4)。Fe は軽金属ではないが、一般的に広く利用されていることや、生体内にも多く存在して酸素を活性化する働きを担っていること、毒性が低いことなどから、重金属の中では軽金属に近い位置づけであり、酸素分子の活性化を行う金属であることから、本研究の対象に加えた。**FeCl(TFPC)**は一重項酸素発生能をもっていない。しかし、我々は、[Co(TFPC)] (= **Co(TFPC)**)も一重項酸素発生能をもっていないけれども、トリエチルシラン共存下で酸素分子を活性化してスチレンを酸化する触媒として機能することを報告している。<sup>4)</sup> この結果から、本章では、**FeCl(TFPC)**を触媒に用いたスチレンの

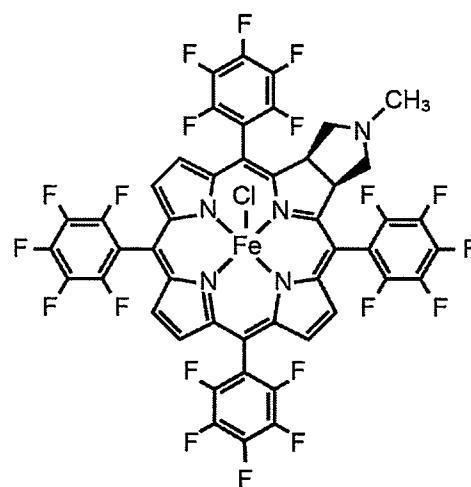
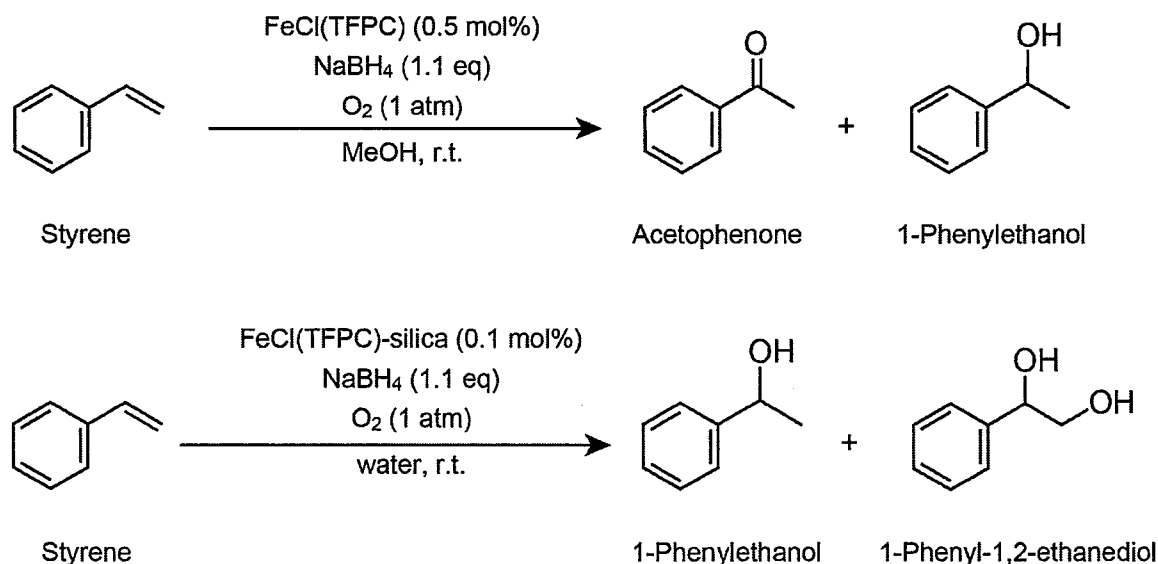


Figure 4. **FeCl(TFPC)**.

酸化反応を検討した。その結果、**FeCl(TFPC)**は MeOH 中、水素化ホウ素ナトリウム存在下で酸素分子を活性化して、スチレンをアセトフェノンと 1-フェニルエタノールに変換する触媒として機能することが明らかになった(Scheme 3)。しかし、この条件では反応の進行にともなって触媒が分解する。これは、触媒の自己酸化反応が原因であると考えられる。そこで、**FeCl(TFPC)**をシリカゲル上に担持して触媒反応を行うことを検討した(Scheme 4)。触媒をシリカゲル上に担持することで、触媒同士の接触が起りにくくなり、自己酸化反応を抑えることができるためである。また、この方法であれば、水に溶けない錯体でも水中で触媒として利用できる。シリカゲル担持 **FeCl(TFPC)**を用いて水中でスチレンの酸化を行った結果、水素化ホウ素ナトリウム存在下で、スチレンを酸化し、1-フェニルエタノールと 1-フェニル-1,2-エタンジオールを生成した。MeOH 中で行った反応と比較すると、シリカゲル担持 **FeCl(TFPC)**を用いて水系で反応を行ったほうが、5 分の 1 の触媒量ですべてのスチレンを酸化した。本章では、一重項酸素発生能をもたない **FeCl(TFPC)**を用いて、水中で酸素分子を活性化し、スチレン

を酸化する反応を報告した。この際、**FeCl(TFPC)**をシリカゲル上に担持すると、反応中に起こる錯体の分解を抑えることができることも明らかになった。

Scheme 3. Oxidation of Styrene



参考文献： 1) A. M. G. Silva, A. C. Tome, M G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva and J. A. S. Cavaleiro, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2306 – 2314. 2) J. Angeles, J. Pedro, S. R. Francisco, C. Jesus and G. Salvador, *Clin. Transl. Oncol.*, **2008**, 10, 148 – 154. 3) M. Oelgemoller, C. Jung, J. Ortner, J. Mattay and E. Zimmermann, *Green. Chem.*, **2005**, 7, 35 -38. 4) 森脇和弘, *岡山理科大学学位論文*, **2014**. 5) M. Obata, S. Hirohara, R. Tanaka, I. Kinoshita, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, M. Tanihara and S. Yano, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 2747-2753. 6) K. Marui, K. Moriwaki, H. Akashi, A. Nomoto, M. Ueshima, S. Yano and A. Ogawa, *Synthesis* **2016**, 48(1), 31-42. 7) K. Moriwaki, T. Sawada, M. Akiyama, A. Ikeda, J. Kikuchi, T. Matsumura, S. Yano, H. Kataoka, M. Inoue and H. Akashi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **2018**, in press.

発表論文：学術論文 (査読あり)

- ① T. Sawada and H. Akashi, “Synthesis and crystal structure of bis-tetrahydrofuranate-{(5,10,15,20-(tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrinato)magnesium(II))}”, *X-ray Structure Analysis Online*, **2018**, 掲載確定。(
- ② K. Moriwaki, T. Sawada, M. Akiyama, A. Ikeda, J. Kikuchi, T. Matsumura, S. Yano, H. Kataoka, M. Inoue and H. Akashi. “Synthesis and photophysical properties of *S*-mannosylated chlorins and its effect on photocytotoxicity in HeLa cells”, *The Bulletin of the Chemical Society of Japan*. **2018**, 掲載確定。

国際学会発表 ポスター(英語) 2件

国内学会発表 口頭(日本語) 2件, ポスター(日本語) 2件

受賞歴 2017年 11月24日 ポスター賞(英語) *The 24<sup>th</sup> International SPACC Symposium*, Auckland (New Zealand), P-31.

学術論文 (博士論文に関連するもの)

① T. Sawada and H. Akashi, "Synthesis and crystal structure of bis-tetrahydrofuranate-{(5,10,15,20-(tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrinato)magnesium(II))}", *X-ray Structure Analysis Online*, **2018**, 掲載確定. (査読あり)

② K. Moriwaki, T. Sawada, M. Akiyama, A. Ikeda, J. Kikuchi, T. Matsumura, S. Yano, H. Kataoka, M. Inoue and H. Akashi. "Synthesis and photophysical properties of S-mannosylated chlorins and its effect on photocytotoxicity in HeLa cells", *The Bulletin of the Chemical Society of Japan*. **2018**, 91(2), 230-236. (査読あり)

学会発表 口頭(共同研究者による発表は含まない)

① 口頭発表(日本語) 澤田拓也・森脇和弘・矢野重信・赤司治夫, "フッ素化クロリン誘導体を配位子とする鉄(III)錯体の合成と性質", *錯体化学会第65回討論会*, 奈良女子大学 (奈良), 1Ab-06, 2015年9月21 – 23日.

② 口頭発表(日本語) 澤田拓也・森脇和弘・矢野重信・赤司治夫, "フッ素クロリン誘導体を配位子とするマグネシウム錯体の合成と性質", *錯体化学会第64回討論会*, 中央大学 (東京), 2Ab-02, 2014年9月18 – 20日.

学会発表 ポスター(共同研究者による発表は含まない)

① ポスター発表(ポスター賞受賞, 英語) T. Sawada, A. Ogawa, T. Matsumura, S. Yano and H. Akashi, "Photooxygenation with magnesium complexes of sugar-conjugated fluorochlorin derivatives", *The 24<sup>th</sup> International SPACC Symposium*, Auckland (New Zealand), P-31, November 22– 25, **2017**.

② ポスター発表(日本語) 澤田拓也・村田昌弥・矢野重信・赤司治夫, "糖鎖連結フッ素化クロリン誘導体を配位子とするマグネシウム錯体を用いた光酸素化", *錯体化学会第67回討論会*, 北海道大学 (北海道), 1PA-013, 2017年9月16 – 18日.

③ ポスター発表(日本語) 澤田拓也・矢野重信・赤司治夫, “フッ素化クロリン誘導体を配位子とするチタン(IV)錯体の合成と性質”, 錯体化学会第 66 回討論会, 福岡大学 (福岡), 2PA-100, 2016 年 9 月 10 – 12 日.

④ ポスター発表(英語) T. Sawada, K. Moriwaki, S. Yano and H. Akashi, “Synthesis and photophysical properties of magnesium complexes with sugar-conjugated fluorochlorin derivatives”, *XIX<sup>th</sup> International Winter School on Coordination Chemistry*, Karpacz (Poland), P15, December 1 – 5<sup>th</sup>, 2014.

## 審査結果の要旨

本論文は3章から構成されている。第1章『フッ素化クロリン誘導体を配位子とする軽金属錯体の合成と性質』では  $H_2TFPC$  (= 5, 10, 15, 20-tetrakis(pentafluorophenyl)-2,3-(methano(*N*-methyl)iminomethano)chlorin) を配位子とする Mg, Al, Ti 錯体、 $Mg(TFPC)$ 、 $AlOAc(TFPC)$ 、 $TiO(TFPC)$  を合成し、高い一重項酸素発生能をもつことを明らかにした。 $H_2TFPC$  は一般的なクロリンと比べて合成が容易であること、骨格内にピロリジン環を導入したことによってクロリン骨格がポルフィリン骨格へと戻る反応を防いでいること、ペンタフルオロフェニル基のパラ位のフッ素が置換活性であるため、配位子の修飾が容易であることなどの特徴に着目して配位子を選択し、錯体の安定した合成を可能にした。合成した錯体の中で、 $TiO(TFPC)$  が次亜塩素酸イオン共存下でオレフィンを対応するエポキシドへと高収率で変換する触媒として機能することを明らかにするとともに、触媒反応の過程についても解明し、基質によって異なるプロセスで反応が進行することも明らかにした。

第2章『糖連結フッ素化クロリン誘導体を配位子とする軽金属錯体の合成と性質』では、 $Mg(TFPC)$ 、 $AlOAc(TFPC)$ 、 $TiO(TFPC)$  に糖を連結した、 $M(TFPC-Sugar)$  を合成した。これらの錯体の水中での光機能性を評価し、水中で活性化した酸素分子を利用して酸化反応を行なうという、前例の少ない特徴的な反応系を構築することに成功している。具体的には、水中で色素分子を一重項酸素により分解する反応や、1,5-ナフタレンジオールの光酸化反応によるジグロン合成を行なった。ジグロンは抗菌活性を有した物質で、抗真菌剤や抗がん剤への応用が期待されている物質である。

第3章『フッ素化クロリン誘導体を配位子とする鉄錯体の合成と性質』では、新たに  $H_2TFPC$  の骨格に Fe を挿入した錯体、 $FeCl(TFPC)$  を合成し、 $FeCl(TFPC)$  を触媒に用いたスチレンの酸化反応を行なった。特に、シリカゲル担持  $FeCl(TFPC)$  を触媒として用いる工夫により、触媒そのものの分解反応を抑えるとともに、有機物質を水中で疎水部に自己集合させて、基質の局所的濃度を上げることにより、反応活性を上げる効果を利用して、不均一触媒のデメリットである反応活性の低下という問題を回避している点にも本研究の独自性がある。

本研究の成果は、「新しい酸化触媒の開発」という社会的要請の高い課題に対して意欲的に挑戦したものであって、酸化反応における問題解決に資する優れた研究成果と有益な情報を多く含んでいる。先行研究の情報を十分に収集・分析して、自身の研究成果と比較し、その有意性に対して考察していることも評価した。すでに研究成果の一部は学術雑誌へ公表されていることを含め、論文内容を総合的に審査した結果、本論文は学位論文として合格であると認めた。