

令和元年5月8日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04119

研究課題名(和文) 生体関連環状テトラピロール系金属錯体化学の新展開

研究課題名(英文) New Development of Coordination Chemistry in Biorelated Metal Complexes of Cyclic Tetrapyrroles

研究代表者

久枝 良雄 (Hisaeda, Yoshio)

九州大学・工学研究院・教授

研究者番号：70150498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：生体関連金属錯体と光増感剤との組み合わせにより、新規高活性バイオインスパイアード触媒を創製し、その構造と反応特性を明らかにした。ビタミンB12誘導体の新機能開発およびポルフィリン異性体であるポルフィセン錯体の新機能の開拓を実施した。ビタミンB12-酸化チタン系などの光により活性化するバイオインスパイアード触媒を創製し、精密有機合成・環境汚染物質分解・水素発生などに効率的に働く触媒システムを構築した。また、電気化学的手法を用いたトリフルオロメチル化反応を開発した。更に、ポルフィセンの簡便合成法を開拓し、新規テトラピロール系の化学を開拓した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これからの科学技術に期待されるのは環境との調和である。生体系の機能発現を範とし、それに工学的な発想を加味して生体系の機能を凌駕する技術を目指すバイオインスパイアード材料の開発が注目されている。生体系においてヘム、ビタミンB12などの環状テトラピロール系金属錯体は生命の色素と言われ、極めて重要で多彩な機能を発現している。これらを含む金属酵素は、高活性・高選択的であるが、構造安定性に欠け応用範囲が狭いなどの欠点も多い。そこで本研究では、単なる酵素機能のシミュレーションに留まらず、光増感剤と生体関連金属錯体の組み合わせにより革新的機能材料を開発し、生物無機化学の新領域を開拓した。

研究成果の概要(英文)：As part of a study directed toward design of artificial enzymes based upon a hydrophobic vitamin B12, we report preparation of various nanomaterials with the vitamin B12 derivative and photosensitizers. We have been dealing with a hydrophobic vitamin B12, heptamethyl cobyrinate perchlorate, which has ester groups in place of the peripheral amide moieties of the naturally occurring vitamin B12. In order to construct a good catalytic system, we prepared various nanomaterials with vitamin B12 activities. One example is a vitamin B12-titanium dioxide hybrid catalyst. This bioinspired material has potential as catalytic systems for degradation of organic halide pollutants and for molecular transformations via radical intermediates under irradiation with UV or visible light, and offer scope for applications that are of great interest in terms of green chemistry. We also applied electrochemical catalytic system with hydrophobic vitamin B12 for trifluoromethylations and perfluoroalkylations.

研究分野：生物無機化学

キーワード：生体関連金属錯体 光増感剤 ポルフィリン異性体 環状ピロール化合物 ハイブリッド触媒 酸化還元反応 バイオインスパイアード 電解反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 本研究では金属酵素の機能に学び、生体関連環状ピロール系金属錯体とナノ空間材料を組み合わせた新規バイオインスパイアード触媒を開発した。特に、環境に優しい触媒系の開発を目指し、光により活性化し、高い触媒活性を示す触媒系を開発し、生物無機化学に新境地を拓くことを目指した。

(2) 触媒系の設計のコンセプトとして、金属酵素の活性部位の構造から重要な金属錯体部位を取り出し、単純化した金属錯体を分子設計した。このようなアイデアのもと、本研究グループではすでに二分子膜型人工酵素 (*Colloids and Surfaces A*, **169**,143 (2000))、天然タンパク質との組み合わせによる環境適合型の触媒開発 (*Chem. Commun.*, 1806 (2004), *JACS*, 12906 (2007))、光駆動型人工酵素 (*PAC*,1415 (2013)) などに成功していた。世界的には、このような考え方による複合体の創製例はあるが、高次機能を有する触媒反応を実現した例は極めて少なかった。

(3) バイオインスパイアード触媒は天然由来の金属酵素を範としたものであり、環境適合型の触媒と言える。B<sub>12</sub> 酵素に学んだ人工触媒では、環境汚染物質の脱ハロゲン化やヒ素の無毒化に有効であるという基礎的知見を得ていた。

## 2. 研究の目的

(1) 生体関連金属錯体とナノ空間材料の組み合わせにより、多様な触媒の開発が可能である。本研究では、B<sub>12</sub> 酵素やヘムタンパク質の機能に注目し、ビタミン B<sub>12</sub> モデル化合物とポルフィリン異性体のポルフィセン錯体の触媒機能を最大限に引き出すための触媒材料設計を行った。

(2) 新しい方向性として、天然酵素にはない環境浄化、精密有機合成、クリーンエネルギー製造等への利用を念頭におき、革新的な触媒材料の開発を目指した。

(3) 生体関連ピロール系金属錯体の新展開として、具体的には以下の点に焦点を当てて研究を展開した。

- ・可視光や紫外光 (太陽光) で活性化する新規高活性バイオインスパイアード触媒の創製
- ・精密有機合成反応への応用 (環状ケトンの環拡大反応、大環状ラクトンの合成など)
- ・環境浄化触媒としての応用 (有機塩素化合物の分解と有用物質化反応など)
- ・クリーンエネルギーである水素の発生触媒としての利用
- ・ポルフィリン異性体 (ポルフィセン) 錯体の新機能開拓

## 3. 研究の方法

生体関連金属錯体と半導体・無機物質、高分子、光増感剤との組み合わせにより、新規高活性バイオインスパイアード触媒を創製し、その構造と反応特性を明らかにした。初年度はビタミン B<sub>12</sub> 誘導体の新機能開発に精力を注ぎ、2年目からはポルフィリン異性体であるポルフィセン錯体の新機能の開拓を進展させた。ビタミン B<sub>12</sub>-可視光駆動型酸化チタン共有結合系、ビタミン B<sub>12</sub>-光増感剤系などの光により活性化するバイオインスパイアード触媒を創製し、精密有機合成・環境汚染物質分解・水素発生などに効率的に働く触媒システムを構築した。また、ポルフィセンの長波長吸収・高効率一重項酸素発生を利用して、環境適合型酸化反応への応用を展開した。

(1) 二酸化チタン (TiO<sub>2</sub>) に光照射した際に生じる励起電子を還元剤として利用し、B<sub>12</sub>-TiO<sub>2</sub> 触媒を用いて環境汚染物質の分解及び有機合成への応用を展開した。この励起電子は B<sub>12</sub> を Co(I) 種に還元できる還元電位を有しているため、種々の物質変換反応を検討した。反応としては、

- 環境汚染物質である有機ハロゲン化物の脱ハロゲン化反応
- B<sub>12</sub> 錯体の特徴を活かしアシル基の転位反応を応用した環状ラクトンの環拡大反応
- 環境に優しいラジカル生成剤の特徴を利用したクロスカップリング反応
- 極めて温和な条件下でのトリフルオロメチル化反応

(2) 電気化学的に B<sub>12</sub> 錯体を Co(I) 種に還元し、その求核性を利用したトリフルオロメチル化反応およびパーフルオロアルキル化反応に適用した。

(3) 代表的生体関連ピロール系色素としては、ポルフィリンが挙げられる。ポルフィリンの構造異性体であるポルフィセンやヘミポルフィセンの誘導体を合成し、その光物性を明らかにしてきた。特に、ポルフィセン錯体は長波長領域に強い吸収を有する光化学的特性をもち、一重項酸素発生効率が極めて高いとの予備的知見を得ている。また、種々の官能基の導入や金属錯体化により可視光吸収波長や一重項酸素発生の量子収率を制御できる。そこで、一重項酸素発生効率が極めて高いポルフィセン誘導体を見出し、環境適合型酸化反応や光線力学療法への応用を目指した。ポルフィセンおよびその金属錯体の化学に関して、以下の検討を行った。

簡便なポルフィセン合成法の確立

新規ポルフィセン金属錯体の合成と構造解析および機能特性 (光機能・酸化還元触媒)

配位子還元活性化を利用した新規触媒反応

ポルフィセン金属錯体では配位子の LUMO が安定化しており配位子還元が起こりやすい。そこで、配位子のレドックスを利用した新規触媒反応を開拓した。

## 4. 研究成果

(1) B<sub>12</sub>-TiO<sub>2</sub> ハイブリッド触媒による還元・酸化のデュエット反応

TiO<sub>2</sub> に紫外線照射するとホールと励起電子が生じるが、ホールが犠牲還元剤によりクエンチされると、励起電子がビタミン B<sub>12</sub> を還元活性化し、超求核性の Co(I)種が生じる。この Co(I)種を触媒として用い、ハロゲン化物との反応により Co-C 結合を持つアルキル錯体が生じ、脱ハロゲン化反応が進行する(図1)。ハロゲンはハロゲンイオンとして脱離するため、有機ハロゲン化物の安全な分解法と言える。また、Co-C 結合を持つアルキル錯体は光によりホモリシス開裂し有機ラジカルを生じ、種々の有機合成反応に利用できる。

更に、酸化チタンにビタミン B<sub>12</sub> 誘導体を共有結合で連結し、光により活性化するハイブリッド触媒系を構築した。この触媒を用い、有機ハロゲン化物を脱ハロゲン化(還元)し、生成する有機ラジカル種と空中酸素の反応(酸化)により酸クロリドが生成し、アルコールと反応するとエステル体が、アミンと反応するとアミド体が生成する触媒系の構築に成功した(図2)。本触媒系を用いることにより、トリクロロメチル基からエステル類やアミド類への一段階変換が可能となった。

### Vitamin B<sub>12</sub>-TiO<sub>2</sub> Hybrid Catalyst

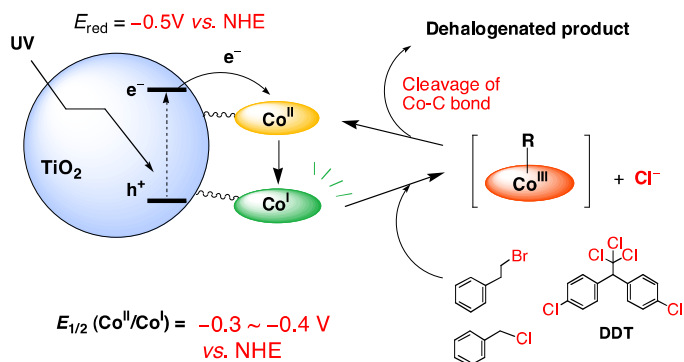


図1. B<sub>12</sub>-TiO<sub>2</sub> ハイブリッド触媒による脱ハロゲン化反応

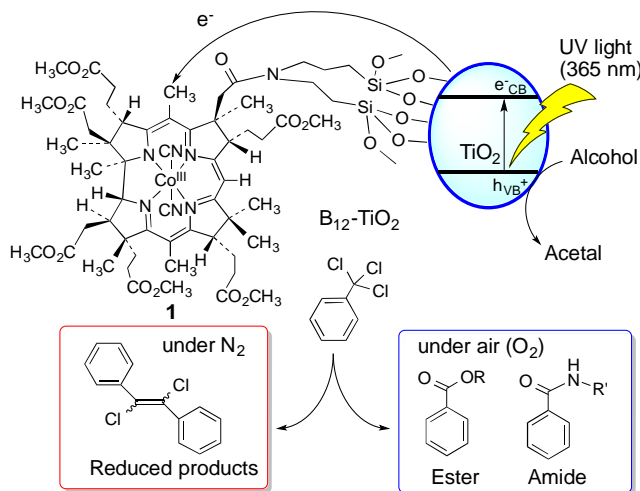


図2. B<sub>12</sub>-TiO<sub>2</sub> ハイブリッド触媒による脱ハロゲン化・酸化のデュエット反応

### (2) 電気化学的トリフルオロメチル化反応およびパーフルオロアルキル化反応

ビタミン B<sub>12</sub> は生体内の様々な酵素反応に関与し、特にラジカル反応に対し高い耐性を持つ天然の有機金属錯体である。天然ビタミン B<sub>12</sub> に化学修飾を施すことで、水系以外の溶媒での反応に利用できる。このビタミン B<sub>12</sub> 誘導体は、中心金属のコバルトと軸配位子のアルキル基との結合の開裂によってアルキルラジカルを生成する。本研究ではこの反応特性を、医薬・農薬における重要な官能基であるトリフルオロメチル(CF<sub>3</sub>)基およびパーフルオロアルキル(R<sub>f</sub>)基に適用し、図3に示すようなラジカル種を中間体とした新規触媒反応の開発に成功した。

まず、ビタミン B<sub>12</sub> 誘導体の活性種である Co(I)種と CF<sub>3</sub>I の反応により Co-CF<sub>3</sub> 結合を有する錯体を合成した。得られた CF<sub>3</sub> 錯体は可視光照射下でホモリシス開裂し、CF<sub>3</sub> ラジカルを生成することを見出した。そこで天然由来のビタミン B<sub>12</sub> 誘導体を用いて、オレフィン等の有機化合物の CF<sub>3</sub> 化反応を行った。本反応は、トリフルオロメチル化反応のみならず、パーフルオロアルキル化反応にも有効であることを見出した。

1 mol%のビタミン B<sub>12</sub> 誘導体を触媒として用い、メタノールを媒体とし、種々のアレーン類のトリフルオロメチル化反応およびパーフルオロアルキル化反応を行った。電解セルとしては1液型のものを使用し、動作極に白金網、対極に亜鉛を用い -0.80 V vs. Ag/AgCl の条件で定電位電解反応を行った。基質には種々のアレーン類を添加し、ヨウ化トリフルオロメチルまたはヨウ化パーフルオロアルキルをシリンジポンプで注入して触媒反応を行った。生成物はNMR

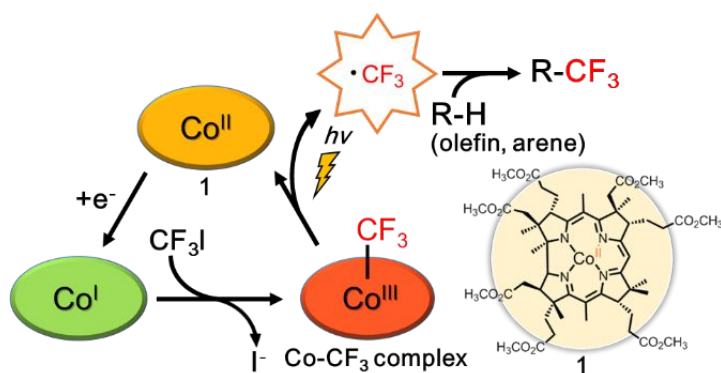


図3. B<sub>12</sub> 誘導体を触媒とした電気化学的トリフルオロメチル化反応

および単結晶X線構造解析により同定し、GC-MSにより収率を算出した。その結果を図4に示す。電子豊富なアレーン類のトリフルオロメチル化およびパーフルオロアルキル化反応が効率良く進行した。また、選択的に1カ所のみでのトリフルオロメチル化およびパーフルオロアルキル化が進行した。ビタミンB<sub>12</sub>誘導体を触媒とした電気化学的トリフルオロメチル化およびパーフルオロアルキル化反応は新しいタイプの触媒系であり、種々の応用が期待できる。

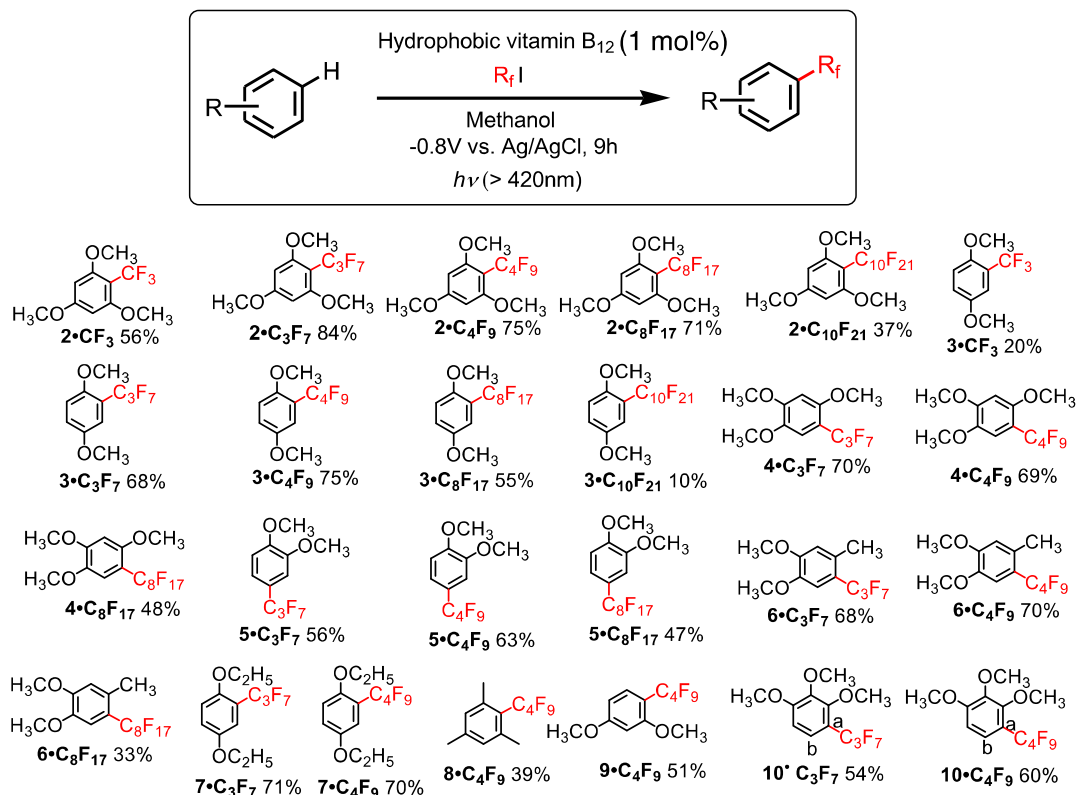


図4. B<sub>12</sub>誘導体を触媒としたパーフルオロアルキル化反応の結果

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 31 件)

- 1) Yoshitsugu Morita, Koji Oohora, Akiyoshi Sawada, Kazuki Doitomi, Jun Ohbayashi, Takashi Kamachi, Kazunari Yoshizawa, Yoshio Hisaeda, Takashi Hayashi  
Dalton Trans., **45**, No.8, 3277-3284 (2016). (*Front Cover*)  
DOI: 10.1039/c5dt04109k
- 2) M. Giedyk, H. Shimakoshi, K. Goliszewska, D. Gryko, Y. Hisaeda  
Dalton Trans., **45**, No.20, 8340-8346 (2016). (*Inside Front Cover*)  
DOI: 10.1039/c6dt00355a
- 3) H. Shimakoshi, Z. Luo, T. Inaba, Y. Hisaeda  
Dalton Trans., **45**, No.25, 10173-10180 (2016). (*Back Cover*)  
DOI: 10.1039/c6dt00556j
- 4) Hui Mao, Jiachen Liang, Chunguang Ji, Haifeng Zhang, Qi Pei, Yuyang Zhang, Yu Zhang, Yoshio Hisaeda, Xi-Ming Song  
Materials Science and Engineering C, **65**, 143 -150 (2016).  
DOI: 10.1016/j.msec.2016.04.023
- 5) S. Hatanaka, T. Ono, Y. Hisaeda  
Chem. Eur. J., **22**, No.30, 10346 -10350 (2016).  
DOI: 10.1002/chem.201601812
- 6) Shuyao Wu, Jiali Chen, Daliang Liu, Qian Zhuang, Qi Pei, Lixin Xia, Qian Zhang, Jun-ichi Kikuchi, Yoshio Hisaeda, Xi-Ming Song  
RSC Advances, **6**, No.75, 70781-70790 (2016).  
DOI: 10.1039/c6ra06368c
- 7) Soichiro Yoshimoto, Teppei Kawamoto, Toru Okawara, Yoshio Hisaeda, Masaaki Abe  
Langmuir, **32**, No.51, 13635-13639 (2016).  
DOI: 10.1021/acs.langmuir.6b03782
- 8) H. Shimakoshi, Y. Hisaeda  
ChemPlusChem, **82**, No.1, 18-29 (2017). (*Back Cover*)

- DOI: 10.1002/cplu.201600303
- 9) T. Ono, D. Koga, Y. Hisaeda  
Chem. Lett., **46**, No.2, 260-262 (2017).  
DOI: 10.1246/cl.161019
- 10) H. Shimakoshi, Z. Luo, K. Tomita, Y. Hisaeda  
J. Organometal. Chem., **839**, 71-77 (2017).  
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.02.002>
- 11) Ying Sun, Wei Zhang, Jian Tong, Yu Zhang, Shuyao Wu, Daliang Liu, Hisashi Shimakoshi, Yoshio Hisaeda, Xi-Ming Song  
RSC Advances, **7**, 19197-19204 (2017).  
DOI: 10.1039/c7ra02062g
- 12) T. Ono, Y. Tsukiyama, A. Taema, Y. Hisaeda  
Chem. Lett., **46**, No.6, 801-804 (2017).  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1246/cl.170122>
- 13) H. Tian, H. Shimakoshi, K. Imamura, Y. Shiota, K. Yoshizawa, Y. Hisaeda  
Chem. Commun., **53**, No.68, 9478-9481 (2017).  
DOI: 10.1039/C7CC04377E
- 14) K. Tahara, L. Pan, R. Yamaguchi, H. Shimakoshi, M. Abe, Y. Hisaeda  
J. Inorg. Biochem., **175**, 239-243 (2017).  
DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.07.021
- 15) M. J. Hossain, T. Ono, K. Wakiya, Y. Hisaeda  
Chem. Commun., **53**, No.79, 10878-10881 (2017). (*Back Cover*)  
DOI: 10.1039/C7CC06221D
- 16) J. Ohshita, Y. Matsumura, T. Nakayama, H. Yoshida, A. Kunai, Y. Hisaeda, T. Hayashi  
Chem. Lett., **46**, No.46, 1807-1809 (2017).  
DOI: <https://doi.org/10.1246/cl.170857>
- 17) T. Ono, D. Koga, K. Yoza, Y. Hisaeda  
Chem. Commun., **53**, No.91, 12258-12261 (2017). (*Front Cover*)  
DOI: 10.1039/c7cc07170a
- 18) H. Tian, H. Shimakoshi, S. Kim, G. Park, Y. You, Y. Hisaeda  
Dalton Trans., **47**, No.3, 675 - 683 (2018). (*Front Cover*)  
DOI: 10.1039/c7dt03742b  
(Cover) DOI: 10.1039/C8DT90007H
- 19) H. Shimakoshi, Y. Hisaeda  
Current Opinion in Electrochemistry, **8**, 24 - 30 (2018).  
DOI: [org/10.1016/j.coelec.2017.12.001](https://doi.org/10.1016/j.coelec.2017.12.001)
- 20) M. Abe, H. Mukotaka, T. Fujioka, T. Okawara, K. Umegaki, T. Ono, Y. Hisaeda  
Dalton Trans., **47**, No.8, 2487 - 2491 (2018). (*Front Cover*)  
DOI: [org/10.1039/C7DT04471B](https://doi.org/10.1039/C7DT04471B)
- 21) T. Ono, Y. Tsukiyama, A. Taema, H. Sato, H. Kiyooka, Y. Yamaguchi, A. Nagahashi, M. Nishiyama, Y. Akahama, Y. Ozawa, M. Abe, Y. Hisaeda  
ChemPhotoChem, **2**, No.5, 416 - 420 (2018). (*Front Cover*)  
DOI: 10.1002/cptc.201700227
- 22) T. Ono, K. Wakiya, M. J. Hossain, H. Shimakoshi, Y. Hisaeda  
Chem. Lett., **47**, No.8, 979 - 981 (2018).  
DOI: <https://doi.org/10.1246/cl.180355>
- 23) T. Koide, I. Aritome, T. Saeki, Y. Morita, Y. Shiota, K. Yoshizawa, H. Shimakoshi, Y. Hisaeda  
ACS Omega, **3**, 4027 - 4034 (2018).  
DOI: 10.1021/acsomega.8b00239
- 24) K. Tahara, L. Pan, T. Ono, Y. Hisaeda  
Beilstein J. Org. Chem., **14**, 2553 - 2567 (2018).  
DOI: 10.3762/bjoc.14.232
- 25) H. Tian, H. Shimakoshi, T. Ono, Y. Hisaeda  
ChemPlusChem, **84**, 237 - 240 (2019). (*Front Cover*)  
DOI: 10.1002/cplu.201800522
- 26) K. Hashimoto, T. Koide, T. Okawara, H. Shimakoshi, Y. Hori, Y. Shiota, K. Yoshizawa, Y. Hisaeda  
Dalton Trans., **48**, 872 - 881 (2019). (*Inside Front Cover*)  
DOI: 10.1039/C8DT03743D
- 27) T. Ono, A. Taema, A. Goto, Y. Hisaeda  
Chem. Eur. J., **24**, 17487 - 17496 (2018). (*Front Cover*)  
DOI: 10.1002/chem.201805575

- 28) T. Ono, X. Ning, D. Koga, Y. Hisaeda  
RSC Advances, **8**, 39269-39273 (2018).  
DOI: 10.1039/c8ra09040h
- 29) T. Ono, Y. Hisaeda  
Journal of Materials Chemistry C, **7**, 2829 - 2842 (2019). (*Front Cover, HOT Papers*)  
DOI: org/10.1039/C8TC06165C
- 30) H. Shimakoshi, N. Houfuku, L. Chen, Y. Hisaeda  
Green Energy & Environment, **印刷中**(2019). (*Front Cover*)  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gee.2019.03.001>
- 31) Md. J. Hossain, T. Ono, Y. Yano, Y. Hisaeda  
ChemElectroChem, **印刷中** (2019). (*Front Cover*)  
DOI: 10.1002/celec.201900164

〔学会発表〕(計 13 件)

- 1) Bioinspired Catalyst with Vitamin B<sub>12</sub> Functions Activated by Photochemical or Electrochemical Methods, Yoshio Hisaeda, 6th International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry, June 4-9, 2017; Smolenice Castle, Slovakia
- 2) Bioinspired Catalytic Reactions Using Vitamin B<sub>12</sub> Derivative, Yoshio Hisaeda, 6<sup>th</sup> Asian Conference on Coordination Chemistry(ACCC6) July 23-28, 2017; Melbourne, Australia
- 3) Conference on New Advances in the Chemistry of Porphyrinoids, June 29, 2018, Warsaw, Poland, **Bioinspired Catalytic System with Vitamin B<sub>12</sub> Function**, Yoshio Hisaeda
- 4) 10th International Conference on Porphyrins & Phthalocyanines (ICPP-10), July 1-7, 2018; Munich, Germany, Facile Synthesis of Porphycene Derivatives and Reactivity of Cobalt Porphycene, Yoshio Hisaeda
- 5) 13th International Symposium on Organic Reaction (ISOR-13)  
November 21-24 (2018), Hsinchu, Taiwan, (National Chiao Tung University)  
Electrochemical Perfluoroalkylations of Arenes and Heteroarenes by Bioinspired Catalytic System, Yoshio Hisaeda

〔図書〕(計 3 件)

- 1) Bioorganometallic B<sub>12</sub> as Versatile Catalyst for Green Organic Synthesis  
H. Shimakoshi, Y. Hisaeda  
Advances in Bioorganometallic Chemistry, Chapter 19 (2019).  
DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814197-7.00019-4>

〔その他〕

ホームページ等：<http://www.chem.kyushu-u.ac.jp/~yhisaeda/>

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名： 巖越 恒

ローマ字氏名： Shimakoshi Hisashi

研究協力者氏名： 小野 利和

ローマ字氏名： Ono Toshikazu

研究協力者氏名： 小出 太郎

ローマ字氏名： Koide Taro

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。