

## “生命の色素”合成に秘められた謎を解明

～鍵となる calix[3]pyrrole をついに捉えた～

### ポイント

- ・ 未踏化合物 calix[3]pyrrole の合成に世界で初めて成功。
- ・ ひずみに誘起されるマクロサイクルの環拡大反応を発見。
- ・ “生命の色素”と呼ばれるポルフィリン環形成に関わる 100 年来の謎を解明。

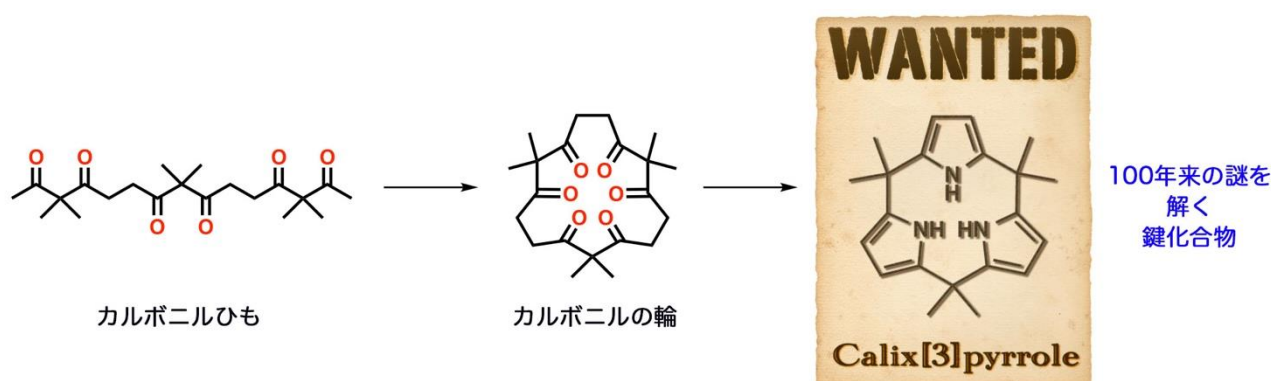
### 概要

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD), 同大学院工学研究院の猪熊泰英准教授らの研究グループは, calix[3]pyrrole と呼ばれる環状化合物の合成に世界で初めて成功し, 世界中で盛んに行われているポルフィリン合成における長年の謎を解明しました。

ヘムやクロロフィルに代表されるポルフィリン化合物は“生命の色素”とも呼ばれ, 呼吸や光合成に欠かすことのできない化合物です。この化合物は発見から 100 年以上にわたって研究されてきましたが, 未だに解明されていない謎がありました。その謎とは, 「ポルフィリンは 4 つのピロール<sup>\*1</sup>から選択的に生成し, ピロールが 3 つのものは全く見つからない」というものです。研究グループは, この謎を解く鍵を握るとされてきた calix[3]pyrrole の合成に挑戦し, 「カルボニルひも<sup>\*2</sup>」と呼ばれる化合物を使って世界で初めて合成を達成しました。

3 つのピロールから形成される calix[3]pyrrole は, 環のサイズが小さいために非常に歪んだ構造をしていました。そのため, ポルフィリン合成に使われる酸性条件下でひずみエネルギーに誘起される特異な環拡大反応を示すことがわかりました。驚くべきことに, 酸性条件においてわずか 10 秒でピロールが 6 つからなる大きな環へと変化し, 最終的には数時間かけてポルフィリンと同じ 4 つのピロールからなる環へと変遷することがわかりました。このひずみ誘起環拡大反応こそが, 3 つのピロールで形成されるポルフィリン類縁体が見つからなかった理由でした。この発見は同時に, アニオン包接などの機能が知られる巨大マクロサイクルを合成するための環拡大反応という新たな手法の発見にもつながりました。

本研究成果は, 2021 年 7 月 28 日 (水) 公開の Journal of the American Chemical Society 誌に掲載されました。



ポルフィリン合成の謎を解明する鍵となった calix[3]pyrrole の合成

## 【背景】

血中の酸素運搬に欠かすことのできないヘムや光合成において光を捕集する役割を担う色素であるクロロフィルには共通した化学構造が含まれています。それは、ピロールと呼ばれるユニット4つが4つの炭素原子で連結された環状構造であり、この構造を持つ化合物は総称してポルフィリンと呼ばれています。“生命の色素”という異名も持つポルフィリンは、動植物の生命現象から太陽電池の素材にまで欠かすことのできない化合物であり、100年以上に渡って研究されてきました。

ポルフィリンの最も簡便な合成法は、ピロールを1つずつ繋いで4つの環を作り上げる方法です。自然界の合成も人工合成も、基本的には同じようにポルフィリン環が形成されています。しかし、このポルフィリン合成過程には大きな謎がありました。ピロールが3つでできた環が全く見当たらないのです(図1)。化学反応の多くは主生成物の他に副生成物を生み出します。ポルフィリン合成においても、主生成物はピロールが4つの環ですが、わずかながらもピロール環が5つ以上で形成される環拡張ポルフィリンが生成することは知られていました。しかし、サイズが小さい(ピロールが3つの)環は、自然界の生合成であっても人工合成であっても、その痕跡すら見つからないのです。

この謎を解く鍵とされていた化合物が、ピロール3つからなる環状化合物 calix[3]pyrrole でした。この化合物は、ポルフィリンが生成する際に環のサイズを決定づける中間体(ポルフィリノーゲン)と同じ繰り返し構造を持つ環状化合物です。ポルフィリン合成の謎は、「なぜ calix[3]pyrrole ができないのか?」という問題に換言することができます。しかし、これまでポルフィリン化学に携わる多くの合成研究者が calix[3]pyrrole の合成に挑みながらも、誰も成功していませんでした。あまりに困難な合成であったため、この化合物が本当に存在できるのかを疑問視する声さえありました。

## 【研究手法】

研究グループは、「カルボニルひも」と呼ばれる化合物を使った独自の calix[3]pyrrole の合成経路を提案し、世界で初めての calix[3]pyrrole 合成を達成しました。さらに、得られた calix[3]pyrrole をポルフィリン合成と同じ条件下に置くことで、その安定性や反応性を明らかにしました。

## 【研究成果】

研究グループは、「カルボニルひも」を環状にした「カルボニルの輪」を作り出し、そこからピロール部位を構築することで calix[3]pyrrole の合成を達成しました(図2)。これまでの合成アプローチでは、ピロールを原料として環を形成する手法が一般的でした。しかし、その反応では酸性条件が必要になります。これは合成を達成して初めてわかったことですが、calix[3]pyrrole は酸性条件下で10秒も存在できません。即座に環拡大反応を引き起こし、環サイズが倍の calix[6]pyrrole へと変わってしまったのです(図3)。ここからさらに数時間かけて calix[6]pyrrole はポルフィリンと同じピロールが4つの環へと変換されていました。「カルボニルの輪」を使ったアプローチではこの酸性条件下の環拡大反応を避けることができたために、calix[3]pyrrole を安定に単離できたと考えられます。

単結晶X線構造解析及び計算化学による考察からは、calix[3]pyrrole が小さな環サイズに由来する大きな歪みエネルギーを蓄えていることがわかりました。このエネルギーが、環拡大反応という予想外の反応の駆動力となっていたと考えられます。一方、calix[3]pyrrole の内部にホウ素原子を導入すると、この環は酸に対して非常に安定な化合物へと変わることがわかりました。この結果は、これまでホウ素を鋳型とする特殊な条件でのみピロールが3つの環が知られていたという事実も説明できました。

今回の研究結果は、ポルフィリン合成における長年の謎に対して明確な解を与えました。ピロール

が3つの環は中性では安定に存在できます。しかし、大きな歪みエネルギーを持つために生成しにくく、仮に生成したとしても酸性条件では即座に環拡大反応を受けてピロールが4つの環に姿を変えてしまいます。これが本研究で得られた重要な結論です。

### 【今後への期待】

本成果はポルフィリン合成における謎を解明しただけではなく、ひずみ誘起による環拡大反応という新しい化学反応を与えてくれました。安定性と反応性は表裏一体の関係にあります。酸性条件での calix[3]pyrrole のように、短寿命の化学種には魅力的な反応性が宿っているかもしれません。また、環拡大反応をどんどん繰り返していけば、未踏の巨大環状化合物の合成も夢ではありません。巨大な環構造を持つポルフィリン類縁体は、複数金属イオンや小分子を取り込むことができるため、新たな機能性分子が多数生み出されると期待されます。

### 【謝辞】

本研究は文部科学省科学研究費補助金「挑戦的研究(萌芽)」(20K21214)、「若手研究(A)」(17H04872)、旭硝子財団「若手継続グラント」,「若手研究」(21K14597)、「新学術領域研究(ソフトクリスタル)」,文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)の支援のもとで行われたものです。

### 論文情報

論文名 Calix[3]pyrrole: A missing link in porphyrin-related chemistry (カリックス[3]ピロール: ポルフィリン類縁体の化学で未踏の環)  
著者名 稲葉佑哉<sup>1</sup>, 野又 優<sup>1</sup>, 井手雄紀<sup>2</sup>, Jenny Pirillo<sup>2</sup>, 土方 優<sup>2</sup>, 米田友貴<sup>1</sup>, 大須賀篤弘<sup>3</sup>, Jonathan L. Sessler<sup>4</sup>, 猪熊泰英<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>北海道大学大学院工学研究院, <sup>2</sup>北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD), <sup>3</sup>京都大学大学院理学研究科, <sup>4</sup>テキサス大学オースチン校)  
雑誌名 Journal of the American Chemical Society (アメリカ化学会誌)  
DOI 10.1021/jacs.1c06331  
公表日 2021年7月28日(水)(オンライン公開)

### お問い合わせ先

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD)・同大学院工学研究院  
准教授 猪熊泰英(いのくまやすひで)

T E L 011-706-6556 F A X 011-706-6557 メール inokuma@eng.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.eng.hokudai.ac.jp/labo/lor/HP/index.html>

### 配信元

北海道大学総務企画部広報課(〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

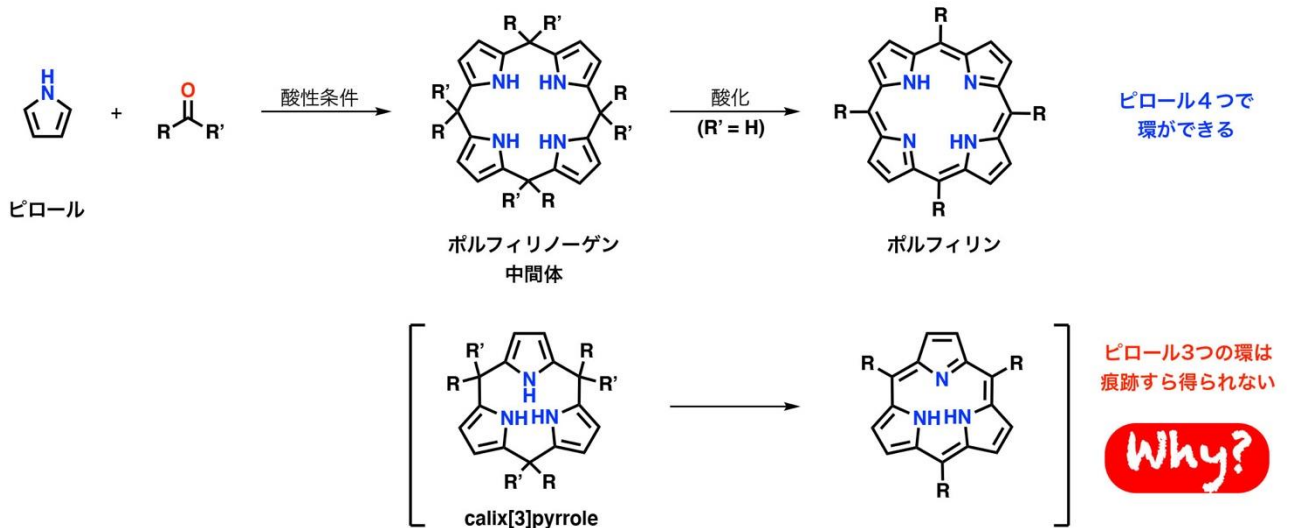


図 1. ピロールを使ったポルフィリン合成。長らく謎とされてきた現象は、ピロール4つで一つの環が形成される一方で3つの環は全く見つからないこと。

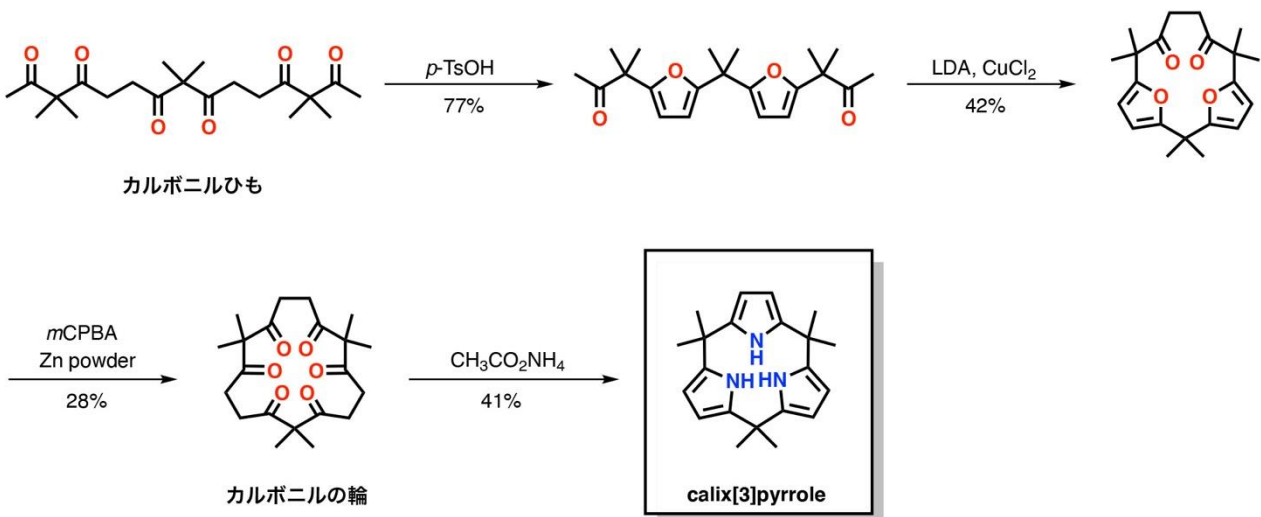


図 2. 「カルボニルひも」を出発原料とする calix[3]pyrrole の世界初合成。

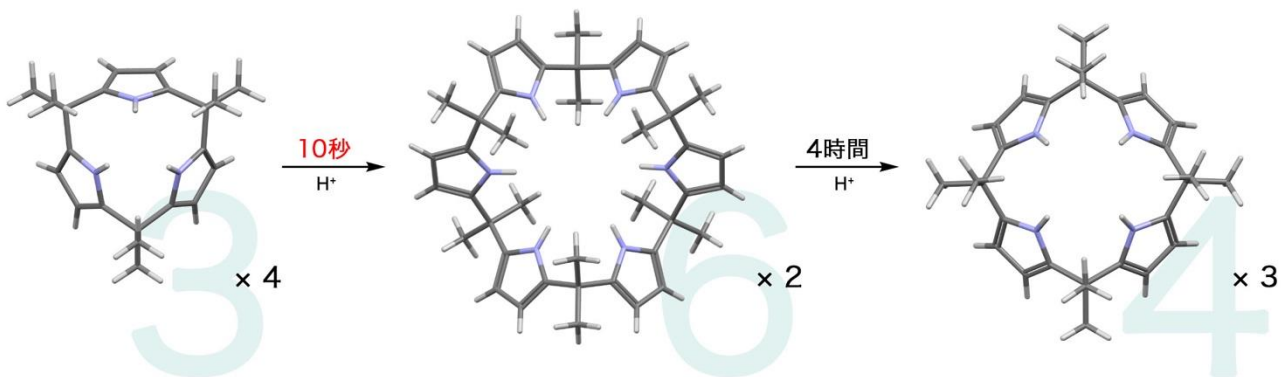


図 3. 謎の解を与えた環拡大反応。

### 【用語解説】

- \*1 ピロール … 一つの窒素原子と4つの炭素原子を持つ5角形の芳香族有機化合物。
- \*2 カルボニルひも … 柔軟な炭化水素鎖に多数のカルボニル基が結合した有機化合物。様々な分子の形を作ることができる「魔法のひも分子」として猪熊准教授らが2018年に開発した。

### 【WPI-ICReDD について】

ICReDD(Institute for Chemical Reaction Design and Discovery, アイクレッド)は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)」に採択され、2018年10月に本学に設置されました。WPIの目的は、高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり、ICReDDは国内にある13の研究拠点の一つです。

ICReDDでは、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の三つの学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。

