

有機マグネシウム及び亜鉛反応剤を用いるポルフィリン環への

新規官能基導入法の開発

A Novel Functionalization Reactions of Porphyrins with Organomagnesium  
and Organozinc Reagents

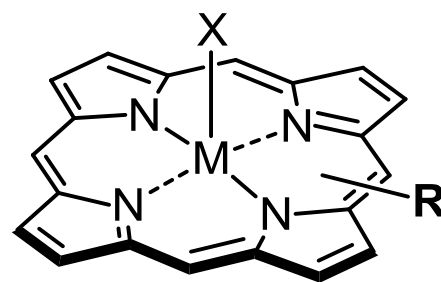
平成 25 年度入学 杉田典昭 (Sugita, Noriaki)

指導教員 高波利克

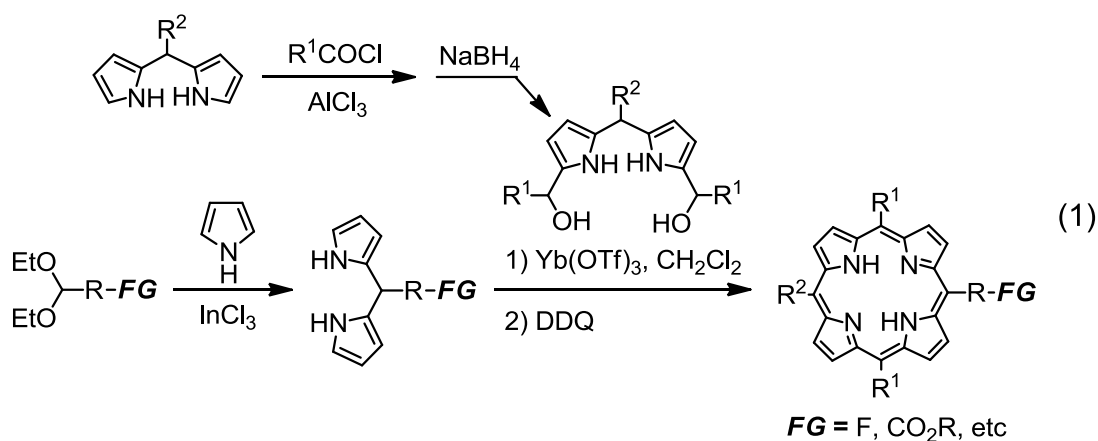
ポルフィリンおよびその類縁体は、生体内の酸素運搬・貯蔵を行うヘム、薬物代謝を行うシトクロム、および光合成に関与するクロロフィルなどの活性中心として存在し、生命維持に必須の機能に深く関わる大環状芳香族化合物である。また、近年、触媒、分子センサー、医薬品、太陽電池用半導体材料などの基盤分子として様々な機能性を持つ人工的なポルフィリン化合物の開発についても数多く報告されている。<sup>1)</sup> 一般に、これらのポルフィリン化合物の機能発現に関わる化学的、物理的、および生物学的性質

は、中心金属の種類やその軸配位子の他、ポルフィリン環周辺の化学的環境、すなわちポルフィリン環上の置換基の電子的寄与および立体的効果に依存することが知られている。そのため、ポルフィリン環への効

率的な置換基導入法や多様性に優れた新規合成中間体の開発が盛んに行われている。中でも、フッ素官能基などの特異な物性を示す官能基を持つポルフィリンの合成法や複雑な構造を持つポルフィリンを構築する上で「手がかり」となる反応性に富む官能基を持つ合成中間体の開発が注目されている。このようなポルフィリン化合物の合成は、従来、ジピロールメタン



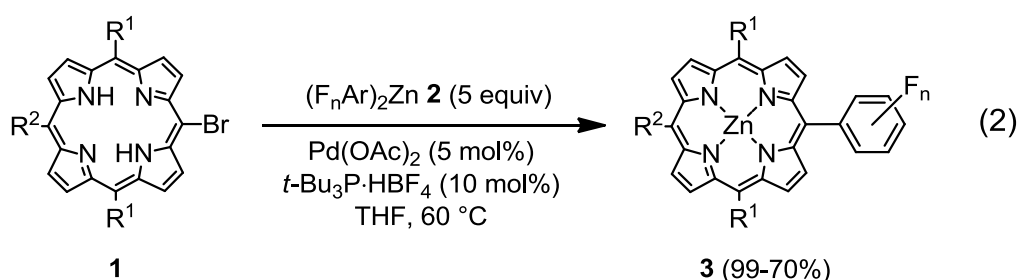
誘導体を用いた縮合反応（マクドナルド法など）によりもっぱら行われてきた（式1）。<sup>2)</sup> しかしながら、これらの方法は多段階を要し、目的とするポルフィリンの収率が10%にも満たない上、副生成物が多く、精製が困難であるなど多くの欠点がある。



これに対して、著者は、ハロゲン化ポルフィリンと有機金属反応剤とのPdなど遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応を行えば、所望の官能基を持つポルフィリンの合成が短工程で可能になるものと考えた。そこで、有機亜鉛反応剤を用いて特異な物性を与えることが期待されるフッ素原子を含む官能基の導入について検討した。また、あらかじめ官能基化されたGrignard反応剤を用いて複雑な構造を持つポルフィリンを構築する上で有用な合成中間体として利用できるエステルなどの官能基を持つポルフィリンの合成について検討した。さらに、様々な官能基に変換できる多用途な官能基としてシリル基に着目し、シリルメチルマグネシウム反応剤を用いたポルフィリン環へのシリルメチル基導入についても検討した。その結果、次に示す3つの新規な反応の開発に成功した。

## 1) ハロゲン化ポルフィリンとビス(ポリフルオロフェニル)亜鉛反応剤とのカップリングによるポリフルオロフェニルポルフィリンの効率的合成

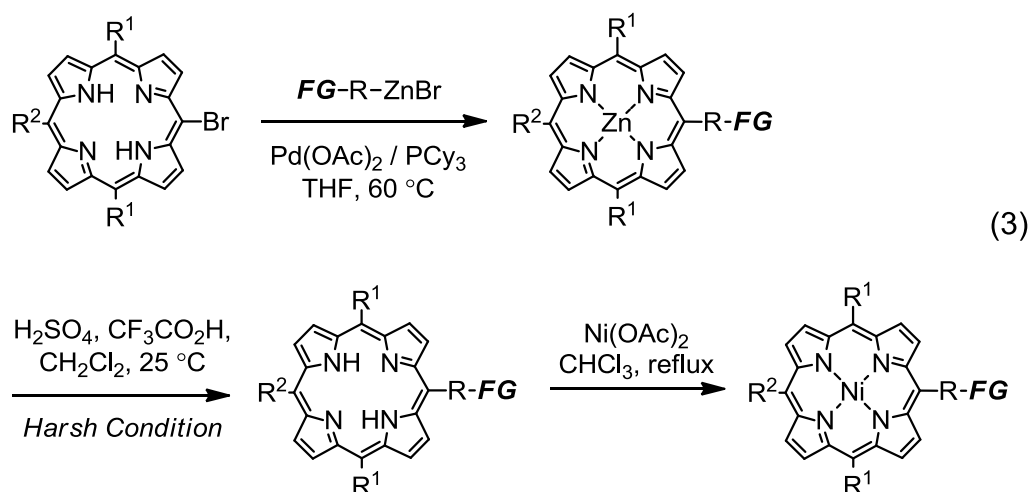
ペンタフルオロフェニル基を持つポルフィリンは、フッ素に起因する特異な物性や反応性を示し、分子認識のホスト分子やルイス酸触媒としての利用が注目されている機能性に富んだ化合物である。しかしながら、ペンタフルオロフェニル基を持つポルフィリンの合成法にはこれまであまり良い方法が知られていなかった。例えば、Therienらは、ハロゲン化ポルフィリンと  $C_6F_5ZnCl$  との Pd 触媒を用いたカップリングによる合成法を報告したが、この方法は中心を亜鉛で保護したブロモポルフィリンを用いる必要があり、しかも二つの反応例しか報告されておらず、その後の展開もなされていない。<sup>3)</sup> これに対し、著者は、無金属ポルフィリンへのペンタフルオロフェニル基導入について検討したところ、Pd 触媒存在下、リガンドとして  $t-Bu_3P \cdot HBF_4$  を使い、ハロゲン化ポルフィリン **1** とビス(ポリフルオロフェニル)亜鉛反応剤 **2** とのカップリング反応を行うことにより、ペンタフルオロフェニル基などのポリフルオロフェニル基が導入されたポルフィリン誘導体 **3** が短時間かつ高収率で得られることを明らかにした (式 2)。<sup>4)</sup>



## 2) 官能基許容性 Grignard 反応剤との Pd 触媒熊田カップリングによるポルフィリンの新規修飾反応

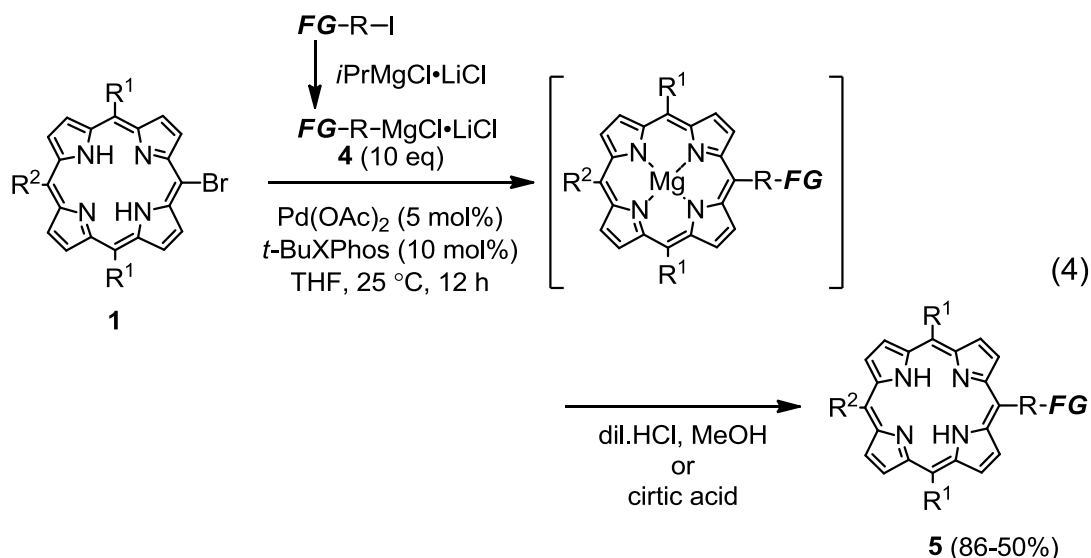
エステルなどの求電子性官能基を持つポルフィリンは、複雑な構造を持つ様々な機能性ポルフィリンの構築に有用である。そのような官能基を持つ

つポルフィリンの合成法として、当研究室ではすでに有機亜鉛反応剤を用いたクロスカップリング反応を報告している。<sup>5)</sup> しかし、この反応では、有機亜鉛反応剤由来の Zn(II)イオンがポルフィリン中心に配位した生成物を与えてしまうため、他の金属を導入する場合には、強酸により一度配位した Zn(II)イオンを除去して無金属体に変換した後、再び別の金属塩と反応させなければならない(式3)。また、このような工程数の増加に加え、脱メタル化には強酸性条件が必要なため、導入された官能基を損なう恐れがある。したがって、エステルなどの反応性に富む官能基をもつ無金属ポルフィリンの合成法の改善が望まれている。



著者は、Mg(II)イオンが Zn(II)イオンよりもはるかに緩和な酸性条件下でポルフィリン中心から脱メタル化できることに注目し、他の置換基への変換が容易な反応性に富む官能基の導入に有機マグネシウム反応剤の利用を考えた。そこで、Knochel らにより開発されたエステルなど求電子性官能基を分子内に許容できる Grignard 反応剤<sup>6)</sup> とハロゲン化ポルフィリンとの熊田クロスカップリングについて検討した。その結果、Pd(OAc)<sub>2</sub> 及び *t*-BuXPhos から成る触媒系を用いると、ブromoポルフィリン **1** と官能基許容性有機マグネシウム反応剤 **4** との熊田クロスカップリングが容易に進行

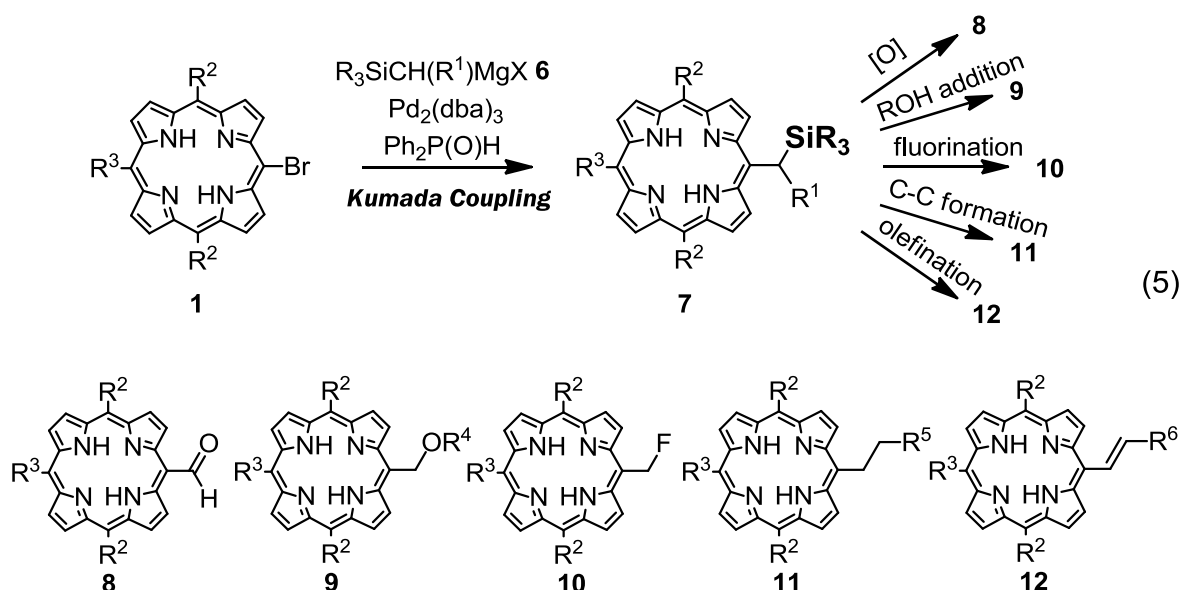
し、生じた Mg 錯体を希塩酸やクエン酸水溶液で脱メタルすることで官能基化された無金属のポルフィリン **5** が比較的高い収率で得られることを明らかにした (式 4)。<sup>7)</sup>



### 3) ハロゲン化ポルフィリンとシリルメチル Grignard 反応剤との Pd 触媒熊田カップリングによるシリルメチルポルフィリンの合成及びその変換反応

シリルメチル基は様々な官能基へ変換できるため、合成化学において汎用される置換基である。したがって、シリルメチル基が導入されたポルフィリンは、複雑な構造を持つ機能性ポルフィリンの構築において有用な合成素子に成り得ると考えられる。しかしながら、これまでポルフィリン環へのシリルメチル基の直接的な導入例はほとんど知られていない。そこで、著者は、シリルメチルマグネシウム反応剤を利用したポルフィリン環へのシリルメチル基導入について検討した。その結果、Pd 触媒存在下、ハロゲン化ポルフィリン **1** と  $R_3SiCH(R^1)MgX$  **6** とのカップリング反応を行うことにより、シリルメチル基を持つポルフィリン **7** の効率的な合成法を確立した (式 5)。<sup>8)</sup> さらに、このシリルメチル基がホルミル基やオレフィンなどの多様な官能基へ容易に変換できることを見出し、シリルメチルポルフ

イリン 7 が機能性ポルフィリンを構築する上で汎用性に優れた合成素子として利用できることを明らかにした。



## 結論

以上、有機亜鉛およびマグネシウム反応剤を用いることで、ポルフィリン環にポリフルオロフェニル基、反応性に富む官能基およびシリルメチル基を導入できる 3 種の新規な反応の開発に成功した。これらの反応は、様々な機能性ポルフィリンの構築において有用なツールとなるものと期待され、実際、当研究室で開発した不斉認識能を持つポルフィリン二量体<sup>1b)</sup>の構築に応用されている。

## References

- 1) (a) *The Porphyrin Handbook*, ed. by Kadish K. M., Smith K. M., Guillard R., Academic Press, San Diego, 1999–2003, Vol. 1–20, (b) Hayashi S., Yotsukura M., Noji M., Takanami T., *Chem. Commun.*, **51**, 11068–11071 (2015).
- 2) Rao P. D., Dhanalekshmi S., Litter B. J., Lindsey J. S., *J. Org. Chem.*, **65**, 7323–7344 (2000).
- 3) DiMugno S. G., Lin V.S.-Y., Therien M. J., *J. Org. Chem.*, **58**, 5983–5993 (1993).
- 4) Sugita N., Hayashi S., Ishii S., Takanami T., *Catalysts*, **3**, 839–852 (2013).
- 5) Takanami T., Yotsukura M., Inoue W., Inoue N., Hino F., Suda K., *Heterocycles*, **76**, 439–453 (2008).
- 6) Manolikakes G., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 205–209 (2009).
- 7) Sugita N., Tsuchiya I., Takanami T., *Heterocycles*, in press.
- 8) Sugita N., Hayashi S., Hino F., Takanami T., *J. Org. Chem.*, **77**, 10488–10497 (2012).