

## 論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 杉田 典昭 (Sugita, Noriaki)

ポルフィリン環構造を有する化合物は、様々な機能性タンパク質の活性中心に存在し、物質代謝(チトクローム P450)、酸素運搬・貯蔵(ヘモグロビン、ミオグロビン)、光合成(クロロフィル)など生体内において重要な役割を果たしている。また、これらの生理機能をもつポルフィリン以外にも化学修飾により電子移動や酸化反応触媒など多様な機能を持った合成ポルフィリン類が開発されている。一般に、ポルフィリンに望みの機能を発揮させるためには、その中心金属及びポルフィリン環上の置換基の適切な選択が鍵となる。これらの機能性ポルフィリン化合物の合成法として、従来、ジピロロメタン誘導体とアルデヒドとの縮合反応(マクドナルド法)が最も多く用いられてきた。しかし、この方法には、様々な置換基を持つポルフィリン、特に非対称なポルフィリンを合成する場合、目的のポルフィリン以外にも他のポルフィリン誘導体が副生し、その収率や選択性は大変に低くなるなどの問題点がある。これに対して、申請者は、ハロゲン化ポルフィリンと有機亜鉛反応剤や Grignard 反応剤などの有機金属反応剤との

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、新規なポルフィリン修飾反応の開発を目的に研究を行った。その結果、以下に記す3つの新規なポルフィリン修飾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

Pd触媒存在下、リガンドとして $t\text{-Bu}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ を用い、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が短時間かつ高収率で得られることを明らかにし、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を確立した。

### 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

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 及び $t\text{-BuXPhos}$ から成る触媒系を用いると、ブロモポルフィリンと官能基許容性有機マグネシウム反応剤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が比較的高い収率で得られることを明らかにし、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新規な合成法を確立した。

### 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

Pd触媒存在下、ハロゲン化ポルフィリン **1** と  $\text{R}_3\text{SiCH}(\text{R}^1)\text{MgX}$  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の効率

的な合成法を確立した。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ィリン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。

申請者は本研究によって、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、いずれも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るものであり、本論文において示された研究成果は、博士（薬科学）の学位にふさわしいものと認められる。

平成 28 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

高波 利 克 印

副査 明治薬科大学 教授

齋藤 直 樹 印

副査 明治薬科大学 教授

齋藤 望 印