

# メソ位にトリフルオロメチル基を有する高歪みポルフィリンの合成、性質および構造 I

## — メソ-(トリフルオロメチル)オクタエチルポルフィリン —

Synthesis, Characterization, and Structure of High Distorted Porphyrin with Trifluoromethyl Group at the meso-Position I. - meso-(Trifluoromethyl)octaethylporphyrin -

青柳克弘・芳賀俊彦

福島工業高等専門学校物質工学科

Katsuhiro Aoyagi and Takahiko Haga

Fukushima National College of Technology, Department of Chemistry and Biochemistry

(2013年9月9日受理)

meso-(Trifluoromethyl)octaethylporphyrin **1** was readily prepared by photochemical trifluoromethylation of octaethylporphyrin(OEP) with trifluoromethyl iodide in DMF. No pertrifluoromethylation products have been detected in the present reaction. Both electrochemical studies and energy calculations of molecular orbitals indicated that the HOMO and LUMO of **1** were markedly stabilized compared to those of OEP. Moreover, for **1** the stabilization degree is much greater for the LUMO. This indicates that **1** has a high distortion.

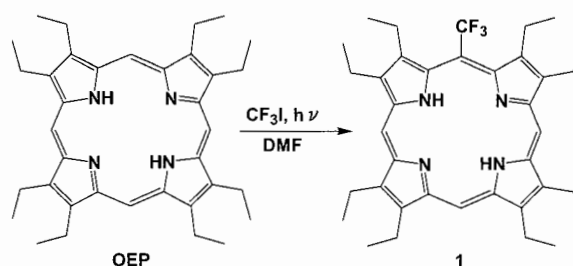
**Key words:** meso-(trifluoromethyl)octaethylporphyrin, photochemical trifluoromethylation, molecular orbitals, high distortion

### 1. 緒言

ヘム蛋白質、ヘム酵素において補欠分子、酵素および有機基質へのフッ素の導入は、以下の3つの点で興味深い。第一に、酵素の構造や反応の研究における<sup>19</sup>F-NMRのための核プローブとしての有用性である。補欠分子や酵素へ導入されたフッ素、ペルフルオロアルキル基の<sup>19</sup>F-NMRは、核プローブ周辺の環境に敏感で、広い磁場領域に現れる<sup>1)</sup>。第二に、周辺に化学的に不活性な置換基を有する電子欠乏ポルフィリンは、バイオミメティック触媒や新しい材料等広い分野での応用の可能性が高いことである。これまでに報告された周辺置換基修飾電子欠乏ポルフィリンのほとんどが、化学的に活性な置換基によって機能化されていた。ペルフルオロアルキル基は、不活性でかつ高い電子求引性を持つ<sup>2)</sup>。最後は、フッ素化複素環化合物の持つ抗腫瘍活性である。以上のような点をふまえ、これまでβ位にペルフルオロアルキル基を有するポルフィリン、ヘムおよび再構成ヘム蛋白質の合成を行ってきた。そして、それらについてはすでに種々報告し<sup>3)</sup>、ペルフルオロアルキル基の持つ強い電子求引性がもたらす特殊な物理化学的性質についても明らかにした<sup>4)</sup>。また、ヘムおよび再構成ミオグロビンのスピン状態を明らかにするためには、常磁性<sup>19</sup>F-NMRが有効であることも報告している<sup>5)</sup>。

ところで、メソ位にペルフルオロアルキル基を有するポルフィリンに関する報告は非常に少ない<sup>5)</sup>。そこで、今回我々はメソ位に目を向け、特に、全β位エチル基置換ポルフィリン(オクタエチルポルフィリンOEP)のメソ位に1つだけトリフルオロメチル基を導入したメソ-(トリフルオロメチル)オクタエチルポルフィリン **1** を合成し(Scheme 1)<sup>6)</sup>、種々の物理化学的性質および分子軌道について調べ、OEPと比較検討した。さらに、トリフルオロメチル基を導入することによって生じる歪みについても検討した。メソ位に非常に強い電子求引性基を有する新規高歪みポルフィリンがどのような立体・電子構造を示すのかを検討することは、これらの分子が保有する特異な生物、物理および化学的特徴を知る上で必要不可欠である。

Scheme 1



## 2. 実験

NMRスペクトルは、VARIAN MERCURY-300 A NMR Spectrometerを用いて測定した。ケミカルシフトは、 $^1\text{H}$ の場合はTMSを内部標準として、 $^{19}\text{F}$ の場合は $\text{CFCl}_3$ を外部標準としてppmで表した。IRスペクトルは、JASCO FT/IR 7300 FT-IR Spectrometerを用いて、KBr錠剤法で測定した。電子スペクトルは、JASCO V-520 UV/VIS Spectrophotometerを用いて測定した。高分解質量スペクトル (HRMS) は、JEOL JMS-SX 102 A Spectrometerを用いて測定した。酸化還元電位は、BAS CV-1B Cyclic Voltammographを用いたサイクリックボルタンメトリーにより決定した。立体構造は、立体電子構造解析システム (MOL-MOLIS:分子力場、分子軌道等の計算を行い、それらの結果を三次元構造に表示するシステム)を用いてシミュレートした。

### 2.1 メソー (トリフルオロメチル) オクタエチルポルフィリン **1** の合成 (方法1)

OEP 100 mg ( $1.87 \times 10^{-4}$  mol) をジメチルホルムアミド (DMF) 150 mLに溶解し、低圧水銀灯と気体導入管を取り付けた光化学反応装置に入れ、室温で攪拌した。

真空ポンプを用いて装置内の空気を吸引除去した後、過剰のトリフルオロヨードメタンを挿入して、2時間光化学反応させた。

溶媒を減圧除去した後、残渣をジクロロメタン 30 mLに溶解し、DDQ 130 mgを加えて30分間、室温で攪拌した。

溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー精製 (溶出剤: ベンゼン/シクロヘキサン = 1/1 (体積比), 充填剤: シリカゲル (Wakogel C-200) 使用) した後、メタノールから再結晶したところ、**1** が収量 32 mg, 収率 28% で得られた。

IR (KBr) 3276 ( $\nu$  (NH)), 1258, 1171, 1108  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  ( $\text{CF}_3$ ));  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.88 and 9.83 (s, 2H and 1H, meso-H), 3.96 (m, 16H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.85, 1.84, 1.75, and 1.64 (t, 6H, 6H, 6H, and 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), -2.08 and -2.41 (s, 1H and 1H, NH);  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -31.2 (s,  $\text{CF}_3$ ); UV-vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda$  max/nm (relative ratios) 404(17.7), 516(1.0), 559(1.61), 588(0.81), 646(1.38). HRMS Found:  $m/z$  602.3617(+3.4ppm). Calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{F}_3$ : M, 602.3597.

### 2.2 メソー (トリフルオロメチル) オクタエチルポルフィリン **1** の合成 (方法2)

すでに報告されている方法により合成したOEP亜鉛錯体 (OEPZn(II)) 100 mg ( $1.67 \times 10^{-4}$  mol) をOEPの代

わりに用いること以外は、DDQ処理するまで2.1と同じ方法で行った。

DDQ 処理後、ジクロロメタンで希釈し、分液ロートに移した。脱亜鉛するために濃塩酸で処理し、中和後、水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー精製 (溶出剤: ベンゼン/シクロヘキサン = 1/1 (体積比), 充填剤: シリカゲル (Wakogel C-200) 使用) した後、メタノールから再結晶したところ、**1** が収量 12 mg, 収率 12% で得られた。

## 3. 結果と考察

### 3.1 **1** の合成

OEPとトリフルオロヨードメタンとの光化学反応によって、メソ位に1つだけトリフルオロメチル基を有する **1** を選択的に合成することができた (収率28%)。反応性を高めた亜鉛錯体を用いた場合も同様で、多置換体は確認できなかった。それは、 $\beta$ 位のエチル基による立体障害と、置換したトリフルオロメチル基の電子的効果によるものと思われる。

### 3.2 **1** のNMRスペクトル

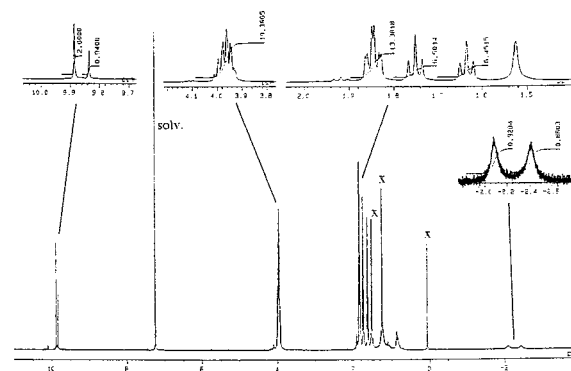


Fig. 1 300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of **1** in  $\text{CDCl}_3$  at 25  $^\circ\text{C}$ .

Fig. 1, Fig. 2 に **1** の $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{19}\text{F-NMR}$ スペクトルを示した。それぞれ、**1** の構造を示唆するものであるが、特に、Fig. 2において、25 $^\circ\text{C}$ ではブロードだったトリフルオロメチル基のフッ素のシグナルが40 $^\circ\text{C}$ では少し鋭くなったことに注目したい。トリフルオロメチル基とエチル基の相互作用が大きい状態から、加熱することによって化学変換 (ポルフィリン環のパッカーリングとそれに伴うトリフルオロメチル基の回転) が起きたためと思われる。

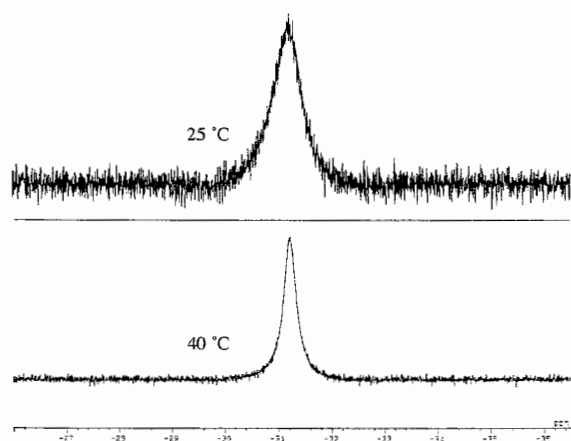


Fig. 2 300 MHz  $^{19}\text{F}$ -NMR spectra of **1** in  $\text{CDCl}_3$  at 25 °C and 40 °C.

### 3.3 **1** の分光学的性質

Table 1に各ポルフィリンの電子スペクトルの吸収極大波長を、Fig. 3に **1** の電子スペクトルを示した。トリフルオロメチル基を有する **1** の吸収極大波長は、それを持たないOEPと比べると、その電子求引性により全体

Table 1 Electronic spectral data for OEP and **1** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Porphyrins	Soret	IV	III	II	I
	$\lambda$ max nm (Ratios)				
OEP	400(11.0)	498(1.0)	532(0.74)	568(0.47)	622(0.40)
<b>1</b>	404(17.7)	516(1.0)	559(1.61)	588(0.81)	646(1.38)

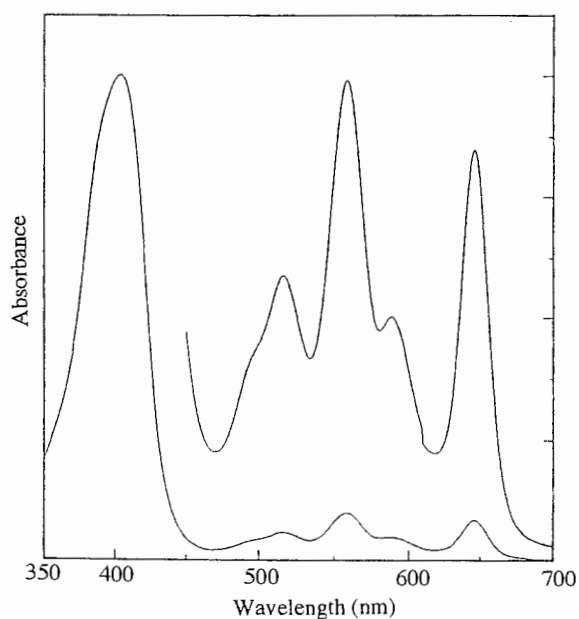


Fig. 3 Electronic spectrum of **1** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

的に長波長シフトしていることがわかる。また、スペクトルの形がOEPのEtio型から大きく変化していることもわかる。

### 3.4 **1** の電気化学的性質と分子軌道のエネルギー計算

Table 2に各ポルフィリンの酸化還元電位を示した。**1** の酸化還元電位をOEPのそれと比較したところ、電子求引性基であるトリフルオロメチル基の影響で還元電位、酸化電位がともにアノディックシフトしている。これにより**1**のHOMOとLUMO双方のエネルギーがOEPよりも小さく安定化しているが、還元電位の差 (280 mV) に対して酸化電位の差 (100 mV) がかなり小さく、LUMOがHOMOに比べてより安定化していることがわかった。このような傾向は、ポルフィリン環が歪んでいる場合に見られ<sup>7)</sup>、メソ位のトリフルオロメチル基と $\beta$ 位のエチル基との相互作用により、環がかなり歪んでいるものと思われる。

Table 2 Half-Wave potentials for OEP and **1** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1mmol/L TBAPF<sub>6</sub>).

Porphyrins	$E_{1/2}$ (mV)	
	P/P <sup>+</sup>	P/P <sup>-</sup>
OEP	840	-1420
<b>1</b>	940	-1140

Table 3とTable 4にエネルギー計算の結果を示したが、これらも酸化還元電位の測定から得られた知見を支持するものであった。

Table 3 Calculated values of energies by use of AM1.

Porphyrins	Enthalpies of formation (kcal/mol)	Differences in energy by trifluoromethylation (E) (kcal/mol)
OEP	135.218	-141.388
<b>1</b>	-6.17	

Table 4 Calculated values of energies of molecular orbitals.

Porphyrins	next HOMO	HOMO	LUMO	next LUMO
OEP	-7.64504	-7.52991	-1.25418	-1.21781
<b>1</b>	-8.19653	-7.79388	-1.59261	-1.33901

### 3.5 **1** の立体構造

Fig. 4およびFig. 5にエネルギー計算によって得たOEPと**1**の分子構造を示した。この分子構造には、今回得

られた電子スペクトル、酸化還元電位、 $^1\text{H-NMR}$ ・ $^{19}\text{F-NMR}$ スペクトル等の結果からも示唆されたトリフルオロメチル基とエチル基の相互作用によるコンホメーション変化が見られる。

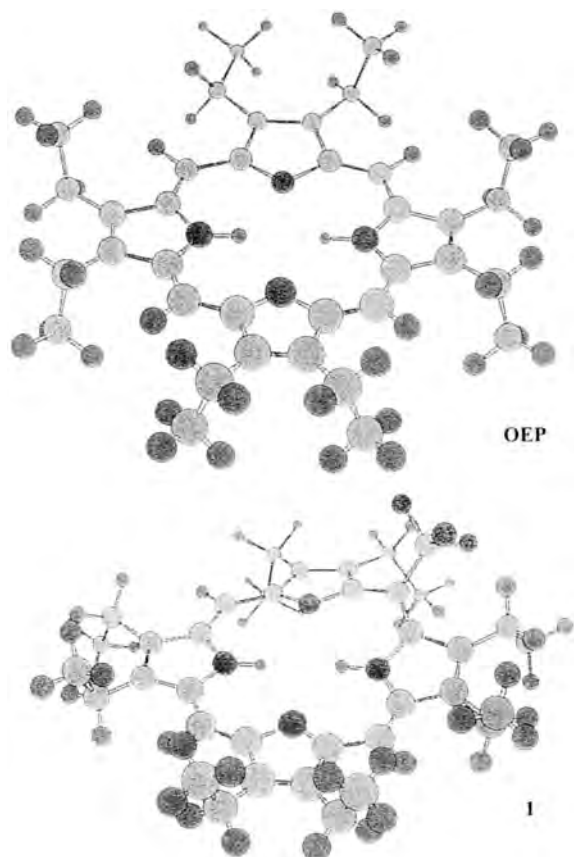


Fig. 4 Energy-optimized structures for OEP and 1.

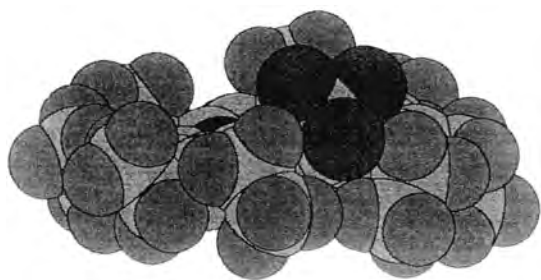


Fig. 5 Energy-optimized structure (space filling model) for 1.

#### 4. 結論

(1) OEPとトリフルオロヨードメタンとの光化学反応によって、メソ位に1つだけトリフルオロメチル基を有する 1 を選択的に合成することができた。

(2) 1 の酸化還元電位をOEPのそれと比較したところ、電子求引性基であるトリフルオロメチル基の影響で 1 のHOMOとLUMO双方のエネルギーがOEPの場合よりも小さくなっており、両軌道ともに安定化していることがわかった。

(3) 1 は、LUMOがHOMOに比べてより安定化しており、メソ位のトリフルオロメチル基とβ位のエチル基との相互作用により、ポルフィリン環がかなり歪んでいることがわかった。

#### 参考文献

- 1) a) H. Toi, M. Homma, A. Suzuki, and H. Ogoshi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1791; b) A. Suzuki, H. Toi, Y. Aoyama, and H. Ogoshi, *Heterocycles*, 33, 87 (1992); c) A. Suzuki, T. Tomizawa, T. Hayashi, T. Mizutani, and H. Ogoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 69, 2923 (1996).
- 2) a) H. Ogoshi, Y. Suzuki, and Y. Kuroda, *Chem. Lett.*, 1991, 1574; b) Y. Kuroda, Y. Suzuki, and H. Ogoshi, *Tetrahedron Lett.*, 35, 749 (1994).
- 3) a) M. Homma, K. Aoyagi, Y. Aoyama, and H. Ogoshi, *Tetrahedron Lett.*, 24, 4343 (1983); b) K. Aoyagi, H. Toi, Y. Aoyama, and H. Ogoshi, *Chem. Lett.*, 1988, 1981; c) K. Aoyagi, T. Haga, H. Toi, Y. Aoyama, T. Mizutani, and H. Ogoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 70, 937 (1997); d) J. Crusats, A. Suzuki, T. Mizutani, and H. Ogoshi, *J. Org. Chem.*, 63, 602 (1998).
- 4) a) T. Yoshimura, H. Toi, S. Inaba, and H. Ogoshi, *Inorg. Chem.*, 30, 4315 (1991); b) T. Yoshimura, H. Toi, S. Inaba, and H. Ogoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 65, 1915 (1992); c) T. Yoshimura, H. Kamada, H. Toi, S. Inaba, and H. Ogoshi, *Inorg. Chim. Acta*, 208, 9 (1993).
- 5) a) S. G. DiMugno, R. A. Williams, and M. J. Therien, *J. Org. Chem.*, 59, 6943 (1994); b) 青柳克弘, 芳賀俊彦: 福島工業高等専門学校研究紀要, 40, 55 (2001).
- 6) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa, S. Murakami, and T. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 1247 (1978).
- 7) a) K. M. Barkigia, M. D. Berber, J. Fajer, C. J. Medforth, M. W. Renner, and K. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 8851 (1990); b) P. Ochsenbein, K. Ayougou, D. Mandon, J. Fischer, R. Weiss, R. N. Austin, K. Jayaraj, A. Gold, J. Turner, and J. Fajer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 33, 348 (1994).