

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 II – メソ-テトラキス(トリフルオロメチル)オクタ エチルポルフィリン銅(II)錯体 –

Synthesis, Characterization, and Structure of High Distorted Porphyrin with Trifluoromethyl Group at the meso-Position II. - meso-Tetrakis(trifluoromethyl)octaethylporphyrin Cu(II) complex -

青柳 克弘・大平 雅人*・玉川 竜太郎**

福島工業高等専門学校化学・バイオ工学科

*旭化成株式会社愛宕事業場

**NOK株式会社材料技術部

AOYAGI Katsuhiko, OHIRA Masato*, TAMAGAWA Ryutaro**

National Institute of Technology, Fukushima College, Department of Applied Chemistry and Biochemistry

*ASAHI KASEI Corporation, Atago Plant

**NOK Corporation, Material Engineering Department

(2021年9月6日受理)

meso-Tetrakis(trifluoromethyl)octaethylporphyrin Cu(II) complex **1** was synthesized by combining the Dimagno's method and the copper template method in the cyclization of pyrrole **5**. Absorption maxima in electronic spectrum of **1** and meso-(trifluoromethyl)octaethylporphyrin Cu(II) complex **2** show red shift compared with those of octaethylporphyrin Cu(II) complex OEPCu(II) by electron-accepting influence of trifluoromethyl groups and the tendency is stronger in **1**. Electrochemical studies indicated that HOMO and LUMO of **1** and **2** were markedly stabilized than those of OEPCu(II), respectively. In comparison of **1** and **2**, these orbitals of **1** were found to have even higher stability. Moreover, for **1** and **2** stabilization degrees are much greater in LUMO than HOMO and the tendency is stronger in **1**. This indicates that **1** and **2** have high distortions and the tendency is stronger in **1**.

Key words: meso-tetrakis(trifluoromethyl)octaethylporphyrin Cu(II) complex, copper template method, molecular orbitals, high distortion

1. 緒言

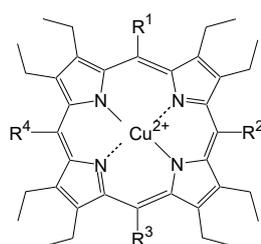
ヘム蛋白質、ヘム酵素において補欠分子、酵素および有機基質へのフッ素の導入は、以下の3つの点で興味深い。第一に、酵素の構造や反応の研究における¹⁹F-NMRのための核プローブとしての有用性である。補欠分子や酵素へ導入されたフッ素やペルフルオロアルキル基の¹⁹F-NMRは、核プローブ周辺の環境に敏感で、広い磁場領域に現れる¹⁾。第二に、周辺に化学的に不活性な置換基を有する電子欠乏ポルフィリンは、バイオミメティック触媒や新しい材料等広い分野での応用の可能性が高いことである。これまでに報告された周辺置換基修飾電子欠乏ポルフィリンのほとんどが、化学的に活性な置換基によって機能化されていた。ペルフルオロアルキル基

は、不活性でかつ高い電子求引性を持つ²⁾。最後は、フッ素化複素環化合物の持つ抗腫瘍活性である³⁾。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⁴⁾、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⁵⁾。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¹⁹F-NMRが有効であることも報告している²⁾。

しかし、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⁶⁾。そこで、我々はメソ位に目を向けて研究を進めており、すでに、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)のメソ位にトリフルオロメチル基を1つ有する部分的に歪んだポルフィリン、メソ-(トリフルオロメチル)オクタエチルポルフィリンの合成と性質、メソ位にトリフルオロメチル基を有する新規ポルフィリン、ヘムおよび再構成ミオグロビンの合成と構造については報告している⁷⁾。

今回我々は、すべてのメソ位にトリフルオロメチル基を有するポルフィリン、メソ-テトラキス(トリフルオロメチル)オクタエチルポルフィリン銅(II)錯体 **1** の合成に成功し(Fig. 1)、種々の物理化学的性質および構造について調べ、OEP銅(II)錯体(OEPCu(II))、メソ-(トリフルオロメチル)オクタエチルポルフィリン銅(II)錯体 **2** のそれらと比較検討した。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。



OEPCu(II): $R^1R^2R^3R^4 = H$
1: $R^1R^2R^3R^4 = CF_3$
2: $R^1 = CF_3, R^2R^3R^4 = H$

Fig. 1 OEPCu(II), meso-tetrakis(trifluoromethyl)octaethylporphyrin Cu(II) complex **1**, and meso-(trifluoromethyl)octaethylporphyrin Cu(II) complex **2**

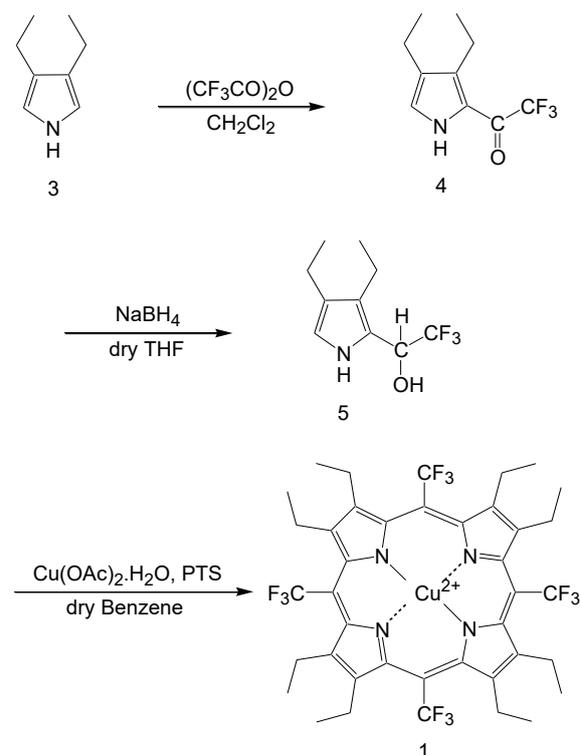
2. 実験

NMRスペクトルは、JEOL RESONANCE JNM-ECX500II FT-NMR Spectrometerを用いて測定した。ケミカルシフトは、TMSを内部標準としてppmで表した。IRスペクトルは、JASCO FT/IR 4600 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(ESI-HRMS)は、Waters Xevo G2-S QToF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。

2.1 3,4-ジエチル-2-トリフルオロアセチルピロール **4**

の合成

Scheme 1



滴下ロートを取り付けたナスフラスコに、3,4-ジエチルピロール **3** 3.29 g (2.67×10^{-2} mol) を入れ、さらに塩化メチレン 33 mLを加えて氷浴で冷却し、マグネチックスターラーで攪拌しながら無水トリフルオロ酢酸 5.90 g (2.81×10^{-2} mol) を滴下した。

滴下終了後さらに1時間攪拌し、水 30 mLを加えた。生成物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

塩化メチレンによる再結晶により、**4** が収量 2.11 g、収率 36 %で得られた。

IR(KBr) 3217 (ν (NH)), 1679 (ν (C=O)), 1259, 1149, 1125 cm^{-1} (ν (CF_3)); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta = 9.10$ (bs, 1H, NH), 6.92 (m, 1H, 5-H), 2.81 (q, 2H, CH_2CH_3), 2.48 (q, 2H, CH_2CH_3), 1.20 (t, 3H, CH_2CH_3), 1.15 (t, 3H, CH_2CH_3).

2.2 3,4-ジエチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロール **5** の合成

窒素導入管と冷却管を取り付けた 300 mLの三口フラスコに、窒素雰囲気下 **4** 2.11 g (9.63×10^{-3} mol) を入れ、さらに乾燥THF 180 mLを加えて、室温で、マグネチックスターラーを用いて攪拌した。

水素化ホウ素ナトリウム 1.36 g (3.60×10^{-2} mol) を

加え、一晚攪拌後、不溶物をろ過した。

溶媒をエバポレートしたところ、**5** が収量 2.13 g で定量的に得られた。

IR(KBr) 3400(ν (OH)), 3357(ν (NH)), 1266, 1173, 1130 cm^{-1} (ν (CF₃)); ¹H-NMR(CDCl₃) δ = 8.12 (bs, 1H, NH), 6.60 (m, 1H, 5-H), 5.11 (q, 1H, CH(OH)CF₃), 2.46 (q, 2H, CH₂CH₃), 2.45 (q, 2H, CH₂CH₃), 1.20 (t, 3H, CH₂CH₃), 1.11 (t, 3H, CH₂CH₃).

2.3 メソ-テトラキス(トリフルオロメチル)オクタエチルポルフィリン銅(II)錯体**1**の合成

合成はDimagnoらの方法を参考に行った^{6a)}。

窒素導入管と冷却管およびDean-Starkトラップを取り付けた 2 Lの三口フラスコに、乾燥ベンゼン 1.2 Lを入れ、さらに*p*-トルエンスルホン酸一水和物 370 mg (1.95 × 10⁻³ mol) および酢酸銅(II)一水和物 300 mg (1.50 × 10⁻³ mol) を加え、マグネチックスターラーを用いて攪拌しながら還流した。水を十分に除去後、乾燥ベンゼン 20 mLに溶解した 5.730 mg (3.30 × 10⁻³ mol) を加え 35 分間還流した。DDQ 2.1 g (9.25 × 10⁻³ mol) を加え30分間還流した後、ピリジン 16 mLを加えさらに1時間還流した。室温に冷却後、溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(溶出剤:ヘキサン 50 % - 塩化メチレン 50 %, 充填剤:シリカゲル(wakogel C-200)使用)で分離精製したところ、**1** が収量 61 mg、収率 8.5 % で得られた。

IR(KBr) 1250, 1172, 1119 cm^{-1} (ν (CF₃)); UV-vis (CH₂Cl₂) λ max/nm (relative ratios) 459(16.8), 631(1.0), 693(2.79). MS(ESI+) *m/z* calc. for C₄₀H₄₁N₄F₁₂Cu [M+H]⁺ 868.2436(+1.7ppm), found 868.2451.

2.4 比較化合物の合成

比較化合物であるOEPcCu(II)、**2** については、すでに報告されている方法により合成した^{7a,8)}。

3. 結果と考察

3.1 **1**の合成

すでに合成済みの 3,4-ジエチルピロール **3**⁸⁾ から出発してピロール **4** (収率 36%) と **5** (定量的) を合成することができた。2-アシルピロールの直接環化によるポルフィリン合成が可能な場合もあるが、今回の **5** からポルフィリンを得ることはできなかった。アシル基を還元してヒドロキシアルキル基にして環化したほうがポルフィリンの収率は格段によくすることはすでに報告しており、今回はその方法を用いた^{4b,4c,6b)}。**4** を水素化ホウ素ナトリウムで還元

したところ、定量的に **5** が得られた。

β 位が無置換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の合成法であるDimagnoらの方法により **5** を環化してポルフィリンの合成を試みたが、メソ位のトリフルオロメチル基と β 位のエチル基との立体障害により得ることはできなかった。そこで、Dimagnoらの方法に銅テンプレート法を組み合わせることにより、低収率ながらメソ-テトラキス(トリフルオロメチル)オクタエチルポルフィリン銅(II)錯体**1**の合成に成功した。

3.2 **1**の分光学的性質

Table 1 に各ポルフィリン銅(II)錯体の電子スペクトルの吸収極大波長を、Fig. 2 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1つ有する**2**はそれを持たないOEPcCu(II)に比べてその電子求引性により全体的に長波長シフトしていることがわかる。トリフ

Table 1 Electronic spectral data for OEPcCu(II), **1**, and **2** in CH₂Cl₂.

Porphyrin Cu(II) complexes	Soret	β	α
	λ max nm (Ratios)		
OEPcCu(II)	399(23.5)	522(1.0)	560(1.88)
1	459(16.8)	631(1.0)	693(2.79)
2	408(16.8)	562(1.0)	606(1.83)

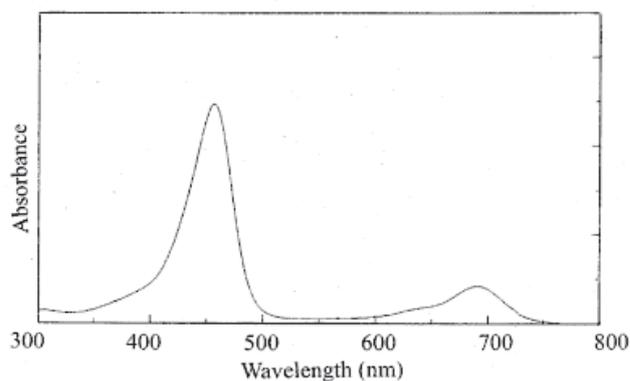


Fig. 2 Electronic spectrum of **1** in CH₂Cl₂.

ルオロメチル基を4つ有する**1**はOEPcCu(II)に比べ60~133 nm長波長シフトしており、さらにその傾向が顕著である。また、スペクトルが大きくブロードニングしているが、これは、メソ位の4つのトリフルオロメチル基と β 位の8つのエチル基との間の立体的な相互作用により、ポルフィリン環に大きな歪みが生じたためと考え

られる⁹⁾。

3.3 1 の電気化学的性質

Table 2 に各ポルフィリン銅 (II) 錯体の酸化還元電位を、Fig. 3 に **1** と OEPCu(II) のサイクリックボルタモグラムを示した。**1** は OEPCu(II) と比べて還元電位が 780 mV、酸化電位が 260 mV アノディックシフトしている。**2** は OEPCu(II) と比べて還元電位が 250 mV、酸化電位が 90 mV アノディックシフトしている。これらの結果より、**2** の HOMO と LUMO 双方のエネルギーが OEPCu(II) のそれよりも小さく、**1** においてはさらに顕著になっており、両軌道ともに安定化していることがわかった。また、**1** と **2** ともに還元電位の差に対して酸化電位の差がかなり小さく LUMO が HOMO に比べて安定化しており、その傾向は **1** がより大きいこともわかった。ポルフィリン環がバルキーな電子求引性基の存在により歪んでいる場合には、LUMO が HOMO に比べてより安定化する傾向にある¹⁰⁾。したがって、メソ位のトリフルオロメチル基と β 位のエチル基との間の立

Table 2 Half-Wave potentials for OEPCu(II), **1**, and **2** in CH₂Cl₂ (0.1 mmol/L TBAPF₆).

Porphyrin Cu(II) complexes	E _{1/2} (mV)	
	P/P ⁺	P/P ⁻
OEPCu(II)	760	-1580
1	1020	-800
2	850	-1330

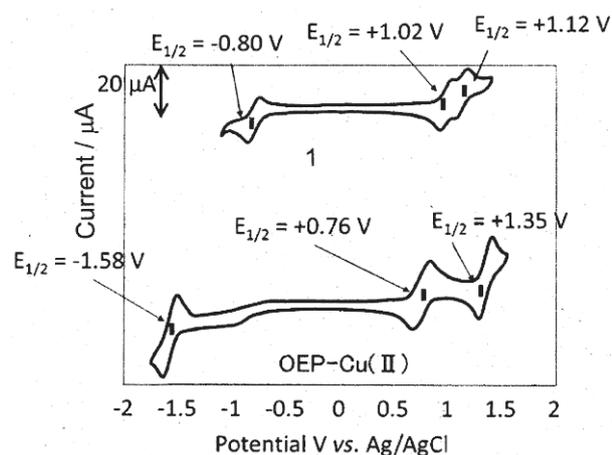


Fig. 3 Cyclic voltammogram of OEPCu(II) and **1** in CH₂Cl₂.

体的な相互作用により、**2** は OEPCu(II) よりも、**1** は **2** よりもさらにポルフィリン環が歪んでいるものと思

われる。

4. 結論

- (1) 3,4-ジエチルピロール **3** から出発し、Dimagnoらの方法に **5** の環化の際には銅テンプレート法を組み合わせることにより、3段階でメソ位に4つのトリフルオロメチル基を有するポルフィリン銅(II)錯体 **1** を合成することができた。
- (2) **1** と **2** の酸化還元電位をOEPCu(II)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 **2** のHOMOとLUMO双方のエネルギーがOEPCu(II)のそれよりも小さく、**1** においてはさらに顕著になっており、両軌道ともに安定化していることがわかった。
- (3) **1** と **2** ともに LUMO が HOMO に比べて安定化しており、その傾向は **1** がより大きいことから、メソ位のトリフルオロメチル基と β 位のエチル基との間の立体的な相互作用により、**2** は OEPCu(II) よりも、**1** は **2** よりもさらにポルフィリン環が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) 日本学術振興会フッ素化学第155委員会, “フッ素化学入門”, 三共出版, 395 (2004).
- 4) 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).
- 5) 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).

- 6) 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).
- 7) a) 青柳克弘, 芳賀俊彦: 福島工業高等専門学校研究紀要, 54, 79 (2013); b) 青柳克弘, 松井田香, 大林洵, 須田達仁, 大平雅人: 福島工業高等専門学校研究紀要, 56, 31 (2015); c) 青柳克弘, 松井田香, 大林洵, 須田達仁, 大平雅人: 福島工業高等専門学校研究紀要, 59, 23 (2018).
- 8) a) H. Fischer and H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig Vol. III (1937); b) H. Eisner, A. Lichtarowicz, and R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.*, 1957, 733; c) H. H. Inhoffen, J. –H. Fuhrhop, H. Voigt, and H. Brockmann jr., *Ann. Chem.*, 695, 133 (1966).
- 9) a) Y. Furusho, T. Aida, S. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 653 (1994). b) T. Takata, J. Shoji, Y. Furusho, *Chem. Lett.*, 881 (1997).
- 10) 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. Ternner, and J. Fajer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 33, 348 (1994).