

テトラアリルポルフィリン共役酸化反応を鍵反応とする  
メソ置換新規テトラピロールの合成  
(博士論文)

2014 年

同志社大学大学院工学研究科工業化学専攻

博士課程(後期)

2011 年度 1503 番

掛谷 和久



## 目次

<b>第1章 序論</b>	1
1. リニアテトラピロール	1
2. ヘムの代謝過程	1
3. クロロフィルの代謝過程	2
4. 機能性色素としてのリニアテトラピロール	3
5. リニアテトラピロールの合成について	4
6. ビリンジオンを用いた 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の合成と ビリノンへの反応	5
7. $\beta$ 置換からメソ置換へ	5
8. メソ位に置換基を有するリニアテトラピロールの合成	6
9. 本研究の意義と要旨	6
10. 参考資料	10
11. 参考文献	11
<b>第2章 テトラアリアルポルフィリン共役酸化反応による     トリアリアルビリンジオンの合成</b>	13
1. 緒言	13
2. 実験	14
2.1. 溶媒ならびに試薬	14
2.2. 合成	14
2.3. 測定	16
2.4. 分子軌道計算	16
3. 結果および考察	17
3.1. テトラアリアルポルフィリン鉄錯体の共役酸化による トリアリアルビリンジオンの合成	17
3.2. 反応溶液の酸処理に関する検討	20
3.3. 分子軌道計算によるビリンジオンのエネルギーレベルと 紫外可視吸収スペクトル	20
4. 結言	23
5. 参考文献	25
<b>第3章 テトラアリアルポルフィリンの共役酸化反応のメカニズムに関する研究</b>	27
1. 緒言	27

2. 実験	28
2.1. 溶媒ならびに試薬	28
2.2. 合成	29
3. 結果および考察	35
3.1. テトラアシルポルフィリン共役酸化反応における置換基効果	35
3.2. テトラアシルポルフィリン共役酸化反応における酸素同位体ラベル化実験	37
3.3. テトラアシルポルフィリン共役酸化反応中間体の単離と構造決定	40
3.4. テトラアシルポルフィリン共役酸化反応中間体の反応と 酸素同位体ラベル化実験	44
3.5. ビラジエン- <i>ab</i> -1-オンの生成メカニズム	46
3.6. 19-ベンゾイルビリノン鉄錯体の共役酸化反応	48
3.7. ビリンジオンの生成メカニズム	49
4. 結言	50
5. 参考文献	52
<b>第4章 トリアシルビリンジオンを用いたメソ置換 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の     合成とキャラクターゼーション</b>	<b>54</b>
1. 緒言	54
2. 実験	55
2.1. 溶媒ならびに試薬	55
2.2. 合成	55
2.3. 測定	57
2.4. 分子軌道計算	57
3. 結果および考察	57
3.1. 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の合成	57
3.2. 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の X 線結晶構造解析	61
3.3. 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の吸収スペクトルおよび蛍光スペクトル	65
4. 結言	68
5. 参考文献	70
<b>第5章 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の開環反応を鍵とする 19-置換ビリノンの     合成と 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の反応性の速度論的検討</b>	<b>72</b>
1. 緒言	72
2. 実験	73
2.1. 溶媒ならびに試薬	73
2.2. 合成	73

2.3. 測定	82
2.4. 分子軌道計算	82
3. 結果および考察	83
3.1. 19 置換ビリノンの合成	83
3.2. 19-メトキシビリノンの X 線結晶構造解析	86
3.3. 5-オキサポルフィリンと炭素求核剤との反応	90
3.4. 5-オキサポルフィリンの加アルコール分解とその選択性	93
3.5. 5-オキサポルフィリンの開環反応メカニズム	95
3.6. 5-オキサポルフィリンの反応性に対する置換基効果	97
3.7. 5-オキサポルフィリンの様々な求核剤に対する反応性	99
3.8. 19 置換ビリノンの紫外可視吸収スペクトル	102
4. 結言	103
5. 参考文献	104
<b>第 6 章 金属イオンによって誘起される 19-ビリノンから 5-オキサポルフィリン 金属錯体への閉環反応</b>	108
1. 緒言	108
2. 実験	109
2.1. 溶媒ならびに試薬	109
2.2. 合成	109
2.3. 測定	113
3. 結果及び考察	114
3.1. 様々な脱離基を有するビリノンの閉環反応	114
3.2. 19 置換ビリノンから 5-オキサポルフィリン金属錯体への 閉環反応メカニズム	117
3.3. 亜鉛イオン検出のための turn-ON 型近赤外蛍光プローブへの応用	121
4. 結言	124
5. 参考文献	126
<b>第 7 章 結論</b>	129

原著論文リスト

謝辞



## 第1章 序論

### 1. リニアテトラピロール

リニアテトラピロール<sup>1</sup>とはピロール環が4個連結した構造で、かつポルフィリンなどと異なり、大員環ではなく、鎖状の構造を持つ化合物である。天然にはこの構造を持つものが多く存在する。たとえば、天然に存在するプロトポルフィリン鉄錯体であるヘムの分解生成物であるビリベルディンやその還元体であるビリルビンは、ヘムを異化する過程で生成する非常に重要な化合物である。ビリベルディンはビリリン骨格の1位と19位が酸素化された構造を持つ。また、クロリン環を有するクロロフィルが分解すると、赤色クロロフィルカタボライト(NCC)や非蛍光性クロロフィルカタボライト(NCC)などのリニアテトラピロールが生成される<sup>2</sup>。

### 2. ヘムの代謝過程

天然に存在するプロトポルフィリン鉄錯体であるヘムを異化する反応は生物にとって非常に重要である。生体内のヘムは Figure 1-1 に示す酵素ヘムオキシゲナーゼ<sup>3</sup>によって酸化される。

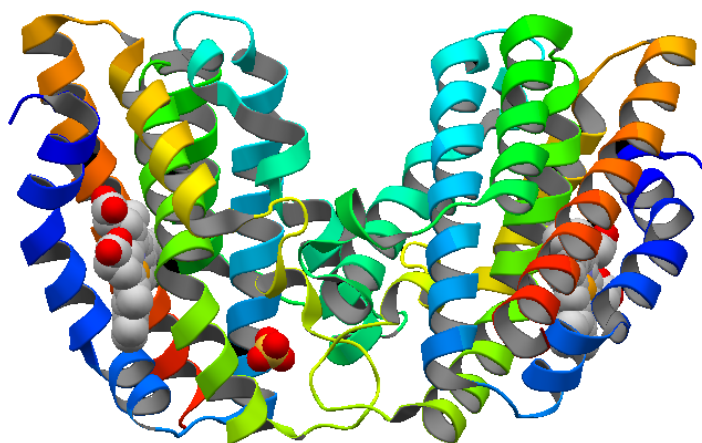
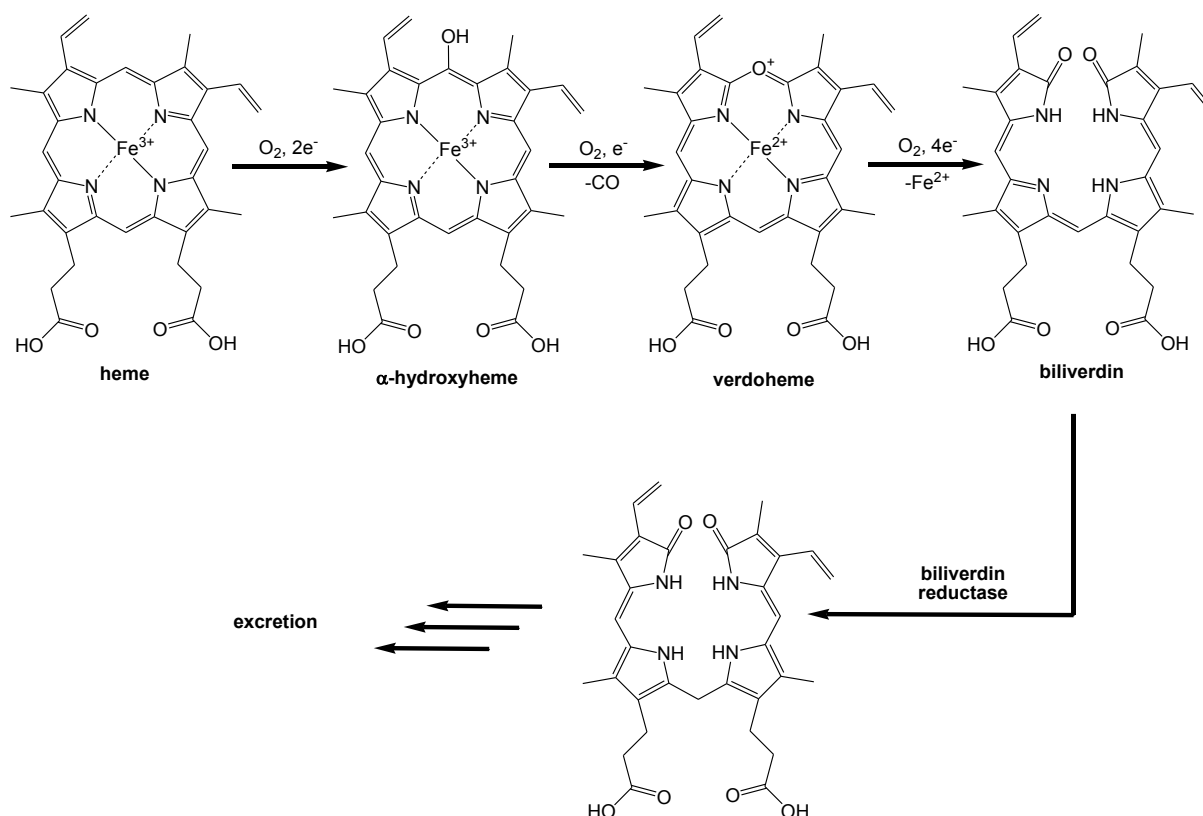


Figure 1-1. X-ray structure of human heme oxygenase-1.

ヘムオキシゲナーゼはヘムを酸素一分子と二電子を用いて、ヘムの5位を位置選択的に水酸化し、 $\alpha$ -ヒドロキシヘムとよばれるポルフィリン鉄錯体へと誘導する。この $\alpha$ -ヒドロキシヘムは酸素一分子と一電子によってメソ位の炭素が一酸化炭素として脱離し5-オキサポルフィリン鉄錯体であるベルドヘムへと自動酸化される。このベルドヘムは再びヘムオキシゲナーゼによって酸素と四電子により、最終的にリニアテトラピロールであるビリベルディンへと変換される。この二つのヘムオキシゲナーゼによって触媒される酸化反応の活性種は $\text{FeOOH}$ であると考えられており、この活性種が自らを攻撃するユニークな反応である。この生成したビリベルディンはビリベルディン還元酵素により還元されビリルビンとなり、さらにプロピオン酸残基に糖が結合することで水溶性を向上させ、体外へと排出される。



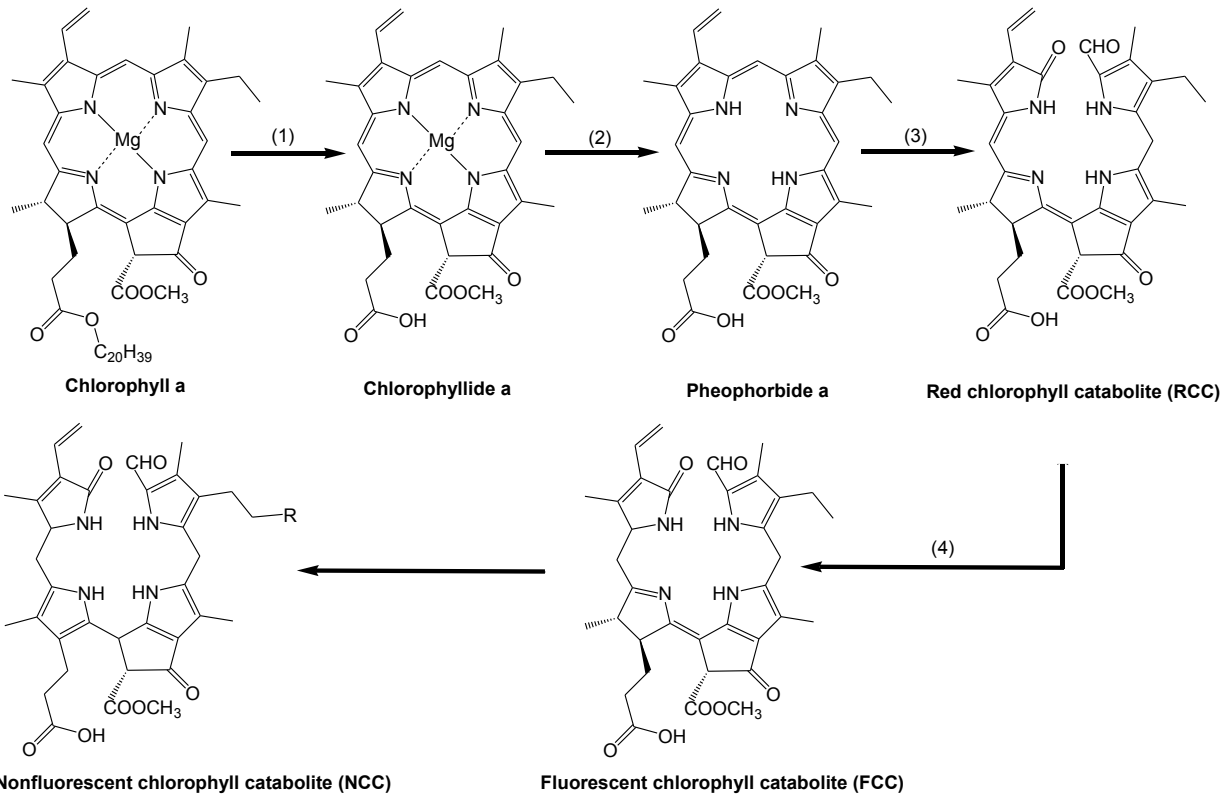
**Scheme 1-1.** Heme catabolism by heme oxygenase and biliverdin reductase.

このヘムオキシゲナーゼの反応は様々な研究グループによって反応メカニズムが検討されてきた<sup>3</sup>。またヘムオキシゲナーゼはヘムを分解する役割以外の生理活性も報告されており、哺乳類の場合、鉄の恒常性や抗酸化作用、細胞のシグナル伝達に関与しているとされ、植物の場合は集光性色素を合成するためのビリベルディン獲得などの生理活性が報告されている。これらの観点からもヘムオキシゲナーゼの酸化反応に注目が集まっている。

### 3. クロロフィル代謝過程

クロロフィルは様々な酵素によって代謝される<sup>2</sup>。クロロフィルの代謝過程を Scheme 1-2 に示す。クロロフィル *a* はクロロフィラーゼにより、フィトール鎖が加水分解されクロロフィリド *a* となり、さらにマグネシウムデキラターゼによりクロリン環内部のマグネシウムが外れ、フェオホルビド *a* となる。このフェオホルビド *a* はフェオホルビド *a* オキシゲナーゼにより、クロリン環が開裂しメソ位炭素がホルミル化した赤色クロロフィルカタボライトに酸化される。赤色クロロフィルカタボライトは赤色クロロフィルカタボライト還元酵素により蛍光性クロロフィルカタボライト(FCC)に還元され、最終的に非蛍光性クロロフィルカタボライトまで代謝される。クロロフィルは細胞毒性を有していることが知られている。Kräutlerらによって、この分解プロセスがクロロフィルを植物組織から取り除く役割を果たす可能性があることが報告されている<sup>4</sup>。この性質もふくめ、クロロフィルを代謝してリニアテトラピロールを生成する反応についても注目が集まっている。

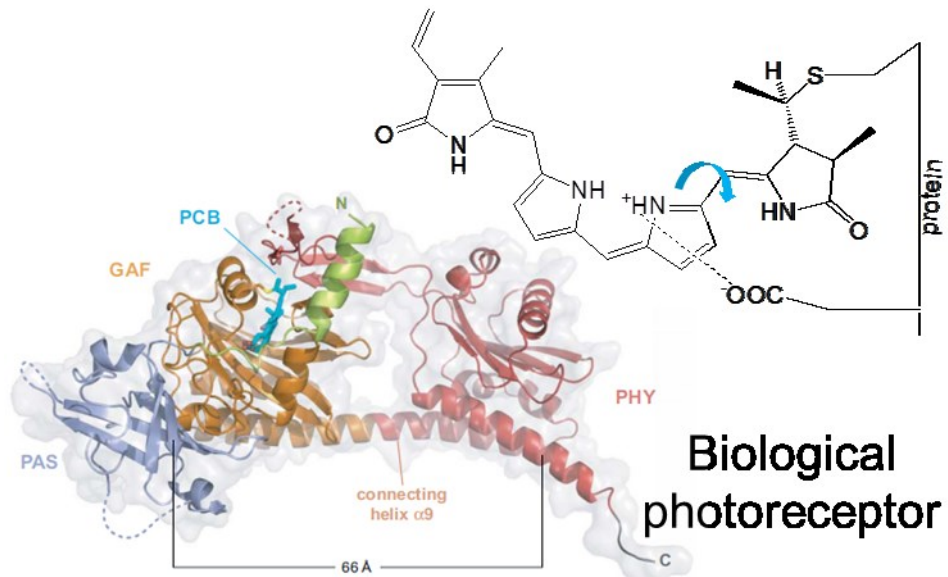




**Scheme 1-2.** Chlorophyll catabolism by (1) chlorophyllase, (2) Mg dechelataase, (3) pheophorbide *a* oxygenase, (4) red chlorophyll catabolite reductase.

#### 4. 機能性色素としてのリニアテトラピロール

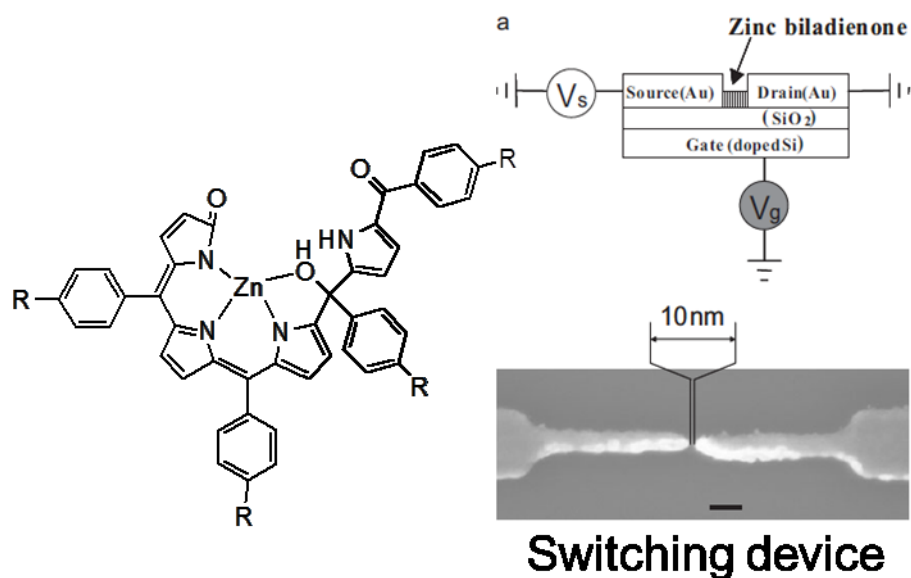
リニアテトラピロールは様々な機能を有していることが報告されている。植物の光レセプタータンパク質フィトクロムの補欠分子族であるフィトクロモビリンの光化学的な *Z-E* 異性化反応は光を感知する上で鍵となる反応である<sup>5,6</sup>。Figure 1-2 にフィトクロモビリンの構造と補欠分子族であるフィトクロモビリンの構造を示す。



**Figure 1-2.** Structure of the Cph1 phytochrome and phytochromobilin.

Z-E 異性化が起こると、フィトクロモビリンの内部窒素上のプロトンと光センサータンパク質との水素結合構造が変化し、それが光センサータンパク質全体に伝達される<sup>7</sup>。

加えて、リニアテトラピロールは $\pi$ 共役と柔軟な骨格構造を持つ。これまで超分子構造の足場<sup>8</sup>や電子材料<sup>9</sup>への応用などの報告がなされており、Figure 1-3 に示すビラジエン-*ab*-1-オン<sup>10</sup>の亜鉛錯体はスイッチングデバイスとして機能することが知られている<sup>9e</sup>。



**Figure 1-3.** A schematic diagram of the FES device with an SEM image of the electrodes with a 10 nm gap (gate voltage ( $V_g$ ), source voltage ( $V_s$ ), scale bar: 100 nm)

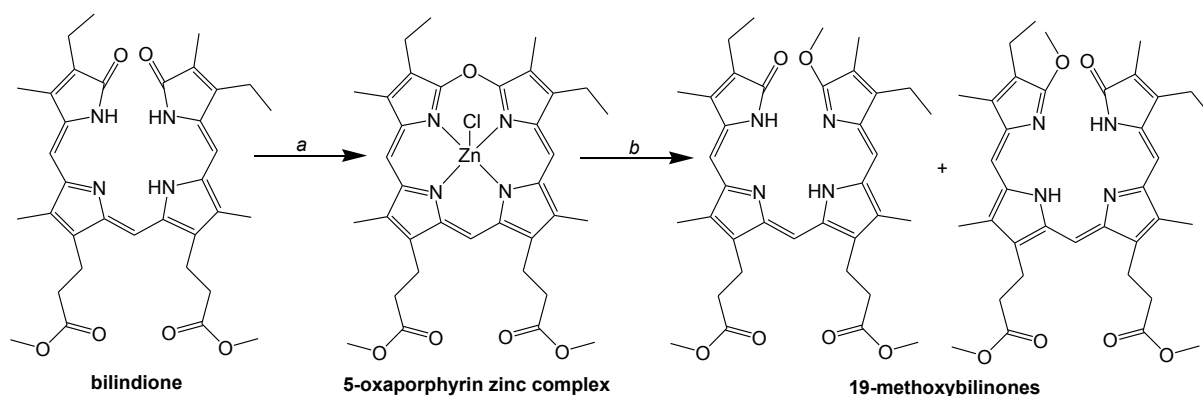
ビリンジオンはビリベルディンと同一の骨格構造を持つもので、その骨格に螺旋不斉を有している。そのためエナンチオマー間において動的に異性化する性質もあることが報告されている<sup>8a,8b,11</sup>。これを生かし、ビリンジオンはそのキラル骨格を用いたキラルリレー系の構築<sup>8d,8e,12</sup>や液晶のキラルドーパントにも使用できる<sup>8f</sup>。またヘム代謝生成物であるビリベルディンは抗ウイルス作用<sup>13</sup>や抗酸化作用<sup>14</sup>などの機能を示すことも報告されている。以上のことからリニアテトラピロールを利用した機能性材料への応用にも興味を持たれる。

## 5. リニアテトラピロールの合成について

リニアテトラピロールを合成する方法はいくつかある。まず先ほど述べたヘムオキシゲナーゼやフェオホルビド *a* オキシゲナーゼの酸化反応によるリニアテトラピロール生成反応を利用するものである。しかし、これらの反応は酵素反応であり、基質が限られるので、様々な誘導体へ応用することが難しい。そこで、ヘムオキシゲナーゼに類似した反応として、共役酸化反応と呼ばれる、 $\beta$ 位に置換基を有するポルフィリン鉄錯体を酸化してビリンジオンに誘導する反応が Lemberg らによって報告された<sup>15</sup>。この反応は対称性の良いリニアテトラピロールを合成するのに非常に有用であるが、非対称なリニアテトラピロールの合成には不向きである。非対称なビリンジオンはピロールユニットを一つずつ構築していく方法があるが、多段階の反応ステップとなる<sup>16</sup>。

## 6. ビリンジオンを用いた 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の合成とビリノンへの反応

ヘム代謝の中間体にベルドヘムと呼ばれる 5-オキサポルフィリン鉄錯体がある。ベルドヘムと同様の骨格構造を持つ 5-オキサポルフィリンはビリンジオンから誘導することができる。Scheme 1-3 に示すように Fuhrhop らによって、オクタエチルビリンジオンを酢酸亜鉛、無水酢酸と反応させることでβ-オクタエチル 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体が合成できることが報告されている<sup>17</sup>。Saito らによってオクタエチルビリンジオンを硫酸鉄、無水酢酸、ピリジンと反応させることでβ-オクタエチル 5-オキサポルフィリンが合成できることが報告されている<sup>18</sup>。5-オキサポルフィリンの特徴として、求核剤に対して高い反応性を示すことがあげられる。例えば、Scheme-1-3 に示すように、5-オキサポルフィリン亜鉛錯体はアルコキシドと反応し開環することで 19-置換ビリノン<sup>19</sup>に誘導することができる。19-置換ビリノンはビリンジオンの 19 位のカルボニル基が求核剤で置換したリニアテトラピロールである。この 5-オキサポルフィリンの開環反応は、ベルドヘムがヘムオキシゲナーゼによって開環するモデル反応であることから様々な検討がなされてきた<sup>20</sup>。また容易に骨格に置換基を導入したりニアテトラピロールを合成できる反応でもある。以上のことから 5-オキサポルフィリンや 19-置換ビリノンの性質にも興味を持たれる。



**Scheme 1-3.** Synthesis of β-substituted 5-oxaporphyrin zinc complex and 19-methoxybilinones.

Reagents: *a* Ac<sub>2</sub>O, Zn(OAc)<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, reflux. *b* CH<sub>3</sub>OH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

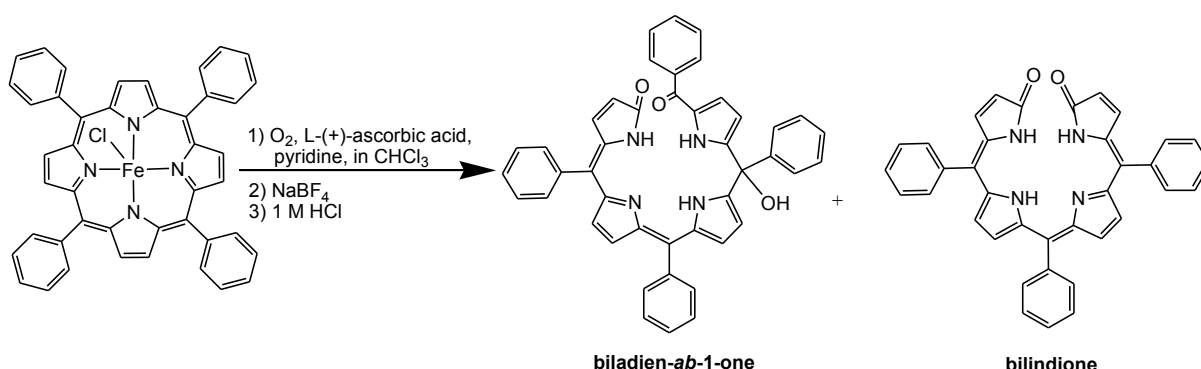
## 7. β置換からメソ置換へ

天然のポルフィリンはすべてピロールのβ位に置換基を有しており、メソ位にはなにも置換基はない。一方で、その合成の容易さからメソ位にフェニル基などを持つテトラアシルポルフィリンが数多く合成されてきた。この2種類のポルフィリンは異なる反応性を示し<sup>21</sup>、置換しているアルキル基とフェニル基の影響によりポルフィリン骨格の電子状態などが大きく異なっている。β-オクタアルキルポルフィリンと比べ、テトラアシルポルフィリンは合成も容易であり、さらにフェニル基に様々な置換基も導入しやすく、骨格の電子状態を制御しやすい利点を持つ。またテトラアシルポルフィリンはβ-オクタアルキルポルフィリンよりジクロロメタンやトルエンなどの非極性溶媒に対する溶解度も良い<sup>22</sup>。また水溶性置換基としてスルホン酸やピリジニウム、PEGなどの導入も容易である。これらの観点からポルフィリンと同

様にメソ置換を有するリニアテトラピロールの合成は新たな機能性材料への応用につながると考えられる。

#### 8. メソ位に置換基を有するリニアテトラピロールの合成

これまでメソ位に置換基を有するリニアテトラピロールの合成が報告されている。Smithらや Cavaleiro らや、Latos-Grazynski らの研究グループがそれぞれ独立にテトラフェニルポルフィリンマグネシウム、カドミウム、タリウム錯体およびテトラフェニルポルフィリンもしくは *N* 混乱テトラフェニルポルフィリンジアニオンの光化学的な酸化による 19-ベンゾイル-15-アルコキシビルン-1-オン(ビラジエン-*ab*-1-オン)の合成を報告している<sup>10,23,24</sup>。さらに Scheme 1-4 に示すβ位に置換基を有するポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応をメソ位に拡張したテトラアリルポルフィリン共役酸化反応が報告されている<sup>25</sup>。



**Scheme 1-4.** Coupled oxidation of tetraphenylporphyrin.

このテトラアリルポルフィリン共役酸化反応ではビラジエン-*ab*-1-オンと共にビルンジオンが生成する。メソ位に置換基を有するビルンジオンはこの方法以外で合成する報告例はなく、メソ置換ビルンジオンの利用を考える上で、この共役酸化反応は非常に重要な反応である。

#### 9. 本研究の意義と要旨

本研究では、テトラアリルポルフィリン共役酸化反応によるリニアテトラピロールの合成とそのメカニズム、またこの反応によって得られたリニアテトラピロールの物理有機化学的性質と機能性材料への応用を検討した。テトラアリルポルフィリン共役酸化反応はリニアテトラピロールが得られる重要な反応であり、それと同時に反応メカニズムの解明はリニアテトラピロールの合成のみならず、類似した酵素反応などに新たな知見が得られる可能性がある。また得られたリニアテトラピロールの物理有機化学的性質を調査することで、新たな機能性材料への応用展開が期待される。

第1章では本研究の背景、目的および概要について述べた。

第2章ではテトラアリルポルフィリン共役酸化反応によるトリアリルビルンジオンの合成について述べている。メソ位のフェニル基のパラ位にメトキシカルボニル基やメトキシ基、シアノ基を有するテトラアリルポルフィリン鉄錯体をクロロホルム中で、酸素、ピリジン、アスコルビン酸と反応させ、酸処理することで、主生成物であるビラジエン-*ab*-1-オンと共に

トリアリルビリンジオンが収率 2-7%で再現性良く得られることが分かった。トリアリルビリンジオンの構造は NMR や MS スペクトルを用いて決定し、トリフェニルビリンジオンと同様に(4Z,9Z,15Z)のコンフォメーションをとることが明らかとなった。またフェニル基を導入する置換基の効果により、電子求引基であるメトキシカルボニル基やシアノ基を導入するとトリアリルビリンジオンの収率が向上し、電子供与基であるメトキシ基を導入するとトリアリルビリンジオンの収率が減少する傾向が見られた。さらに導入する置換基はビリンジオン骨格の $\pi$ 電子フロンティア分子軌道に影響を与え、メトキシ基を導入したビリンジオンの高エネルギー吸収帯はフェニル基のビリンジオンと比較して 399 nm から 420 nm へ 21 nm レッドシフトすることが明らかとなった。

第 3 章ではテトラアリルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応メカニズムについて述べている。特に置換基効果からの遷移状態の電荷の考察、 $^{18}\text{O}_2$ による同位体ラベル化実験、中間体の推定とその中間体の別途合成による反応性の検討を行った。メソ位のフェニル基に様々な置換基を導入し、共役酸化反応を行ったところ、電子供与基を導入すると、ビラジエン-*ab*-1-オンの収率が向上し、ビリンジオンの収率が減少する傾向がみられ、また電子求引基を導入するとビラジエン-*ab*-1-オンの収率が減少し、ビリンジオンの収率が向上することがわかった。さらにビラジエン-*ab*-1-オンとビリンジオンの収率の比をハメットの置換基定数に対してプロットしたところ、直線関係が得られた。さらにハメットの反応定数からビラジエン-*ab*-1-オン生成に関して反応の遷移状態においてベンジルカチオンが発生するようなメカニズムが示唆され、ビリンジオンの生成に関して、ハメットの反応定数から、求核的な反応が含まれることが示唆された。 $^{18}\text{O}_2$ を用いた酸素ラベル化実験から、ビラジエン-*ab*-1-オンのラクタムとカルボニル基の酸素は同一酸素分子に由来することがわかり、ビリンジオンの二つのラクタムはそれぞれ別の酸素分子に由来することがわかった。続いてメトキシ置換体のテトラアリルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応生成物を酸処理せずにアルミナカラムクロマトグラフィーにより単離し、一次元 NMR や二次元 NMR、MS や IR を用いて構造を検討した結果、その構造は(4Z,14Z)-1,10,21,24-tetrahydro-19-(4-methoxybenzoyl)-10-hydroxy-5,10,15-tris(4-methoxyphenyl)-bilin-1-one (ビラジエン-*ac*-1-オン)であることがわかった。 $^{18}\text{O}_2$ を用いた共役酸化反応により、10 位のヒドロキシ基は酸素分子由来であることが分かり、さらに酸処理することで、ビラジエン-*ab*-1-オンに誘導されることがわかった。このことから、ビラジエン-*ac*-1-オンは共役酸化反応の中間体であることが示唆された。ビラジエン-*ac*-1-オンの前駆体としてメソ位がヒドロキシ化されたポルフィリン誘導体の生成が FAB MS より示唆された。ヒドロキシ化されたポルフィリン誘導体のメソ位の反対側がさらに別の酸素により酸化され、クリーギー転位もしくはジオキセタン型の開裂メカニズムによりビラジエン-*ac*-1-オンに誘導されると考えられる。さらに 19-ベンゾイルビリノン鉄錯体をビラジエン-*ab*-1-オンから合成し、共役酸化反応を行ったところ、ビラジエン-*ab*-1-オンやその他の色素と共に、ビリンジオンが生成することが明らかとなり、反応系中において 19-ベンゾイルビリノン鉄錯体の生成が示唆された。活性種と予想される  $\text{FeOO}^\bullet$  がベンゾイルのカルボニル基を求核攻撃しバイヤービリガー型の転位反応を伴って 19-ベンゾイルオキシビリノンが生成した後、酸処理によって最終的にビリンジオンに誘導されるこの反応メカニズムが考えられる。このメカニズムはハメットの

置換基効果からも支持された。

第4章では、テトラアリルポルフィリン共役酸化反応によって得られたトリアリルビリンジオンの閉環反応による、トリアリル-5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の合成、結晶構造と分光学的性質について述べている。メソ置換ビリンジオンを無水酢酸、酢酸亜鉛と共にクロロホルム中で加熱還流することで[*meso*-triaryl-21,23-didehydro-23*H*-5-oxaporphyrinato]zinc(II)を合成し、TFA塩として単離することができた。その構造はNMRやMS、X線結晶構造解析より決定した。対アニオンであるCF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>は5-オキサポルフィリン骨格の亜鉛上に配位し、中心の亜鉛は5-オキサポルフィリン骨格から少し浮き出た位置にあった。さらにピロール同士を架橋している酸素原子はフランの酸素に類似した電子構造をとっていることがわかった。5-オキサポルフィリンは様々な有機溶媒にも溶解し、さらに非極性溶媒であるトルエン中においては、テトラフェニルポルフィリンやオクタエチルポルフィリンよりも高い溶解性を示すことが明らかとなった。メソ置換5-オキサポルフィリンの吸収スペクトルはこれまで報告されているβ置換5-オキサポルフィリンと類似したスペクトルが得られ、5-オキサポルフィリンのQバンドのモル吸光係数はテトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体と比較しておよそ2倍大きい結果となった。メソ置換5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は蛍光を発することがわかり、トルエンなどの非極性溶媒中において、発光極大657 nm、アセトニトリルなどの極性溶媒中において発光極大653 nmを示した。その蛍光量子収率はメチルエステル体および無置換体で0.071、メトキシ置換体で0.050となり、この値はテトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体の蛍光量子収率と比較しておよそ2倍高いことがわかった。

第5章では5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の開環反応を鍵とする19-置換ビリノンの合成と5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の反応性の速度論的検討について述べている。5-オキサポルフィリンを酸素、窒素、硫黄、炭素求核剤と反応させることで開環させ、19位に置換基を有するビリノンの合成とその構造について検討している。特に、19位に導入する置換基がRNH<sup>-</sup>、RO<sup>-</sup>、RS<sup>-</sup>の時はビリノンの互変異性体が内部の4つのNのうち2つにプロトンが付加した構造であるのに対し、HS<sup>-</sup>、(RCO)<sub>2</sub>CH<sup>-</sup>の時は4つの内部の4つのNのうち3つにプロトンが付加した構造であることがわかった。メソ置換5-オキサポルフィリン亜鉛錯体はアルコキシドやアミン、チオレートなどの求核剤と反応し開環することで21*H*,23*H*互変異性体の19-置換ビリノンが収率40~85%で合成出来ることがわかった。その構造はNMRやMS、X線結晶構造解析より決定した。19位にメトキシ基を導入した19-メトキシビリノンはNOESYおよびX線結晶構造解析から構造が(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-*syn,syn,syn* ケトメトキシ異性体であり、19位のメトキシ基のメチル部分はA環の下に位置し、さらにビリノン骨格の中心側を向いていることが明らかとなった。単位格子中にはP体とM体の19-メトキシビリノンが混在しており、同じキラリティーを持つビリノン同士がスタックし、傾いたカラム構造をとることがわかった。また5-オキサポルフィリン亜鉛錯体はアンモニアや硫化水素ナトリウムとも反応し開環することでビリノンが得られた。19-アミノビリノンの構造はNMRやIRの結果から、(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-21*H*,23*H* エナミン型互変異性体であることがわかり、19-チオキシビリノンの構造は(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-チオアミド型で21*H*,22*H*,24*H*および21*H*,23*H*,24*H*の互変異性体が混在していることがわかった。加えて5-オキサポルフィリン亜鉛錯体はアセト酢酸エチルエノレートやアセ

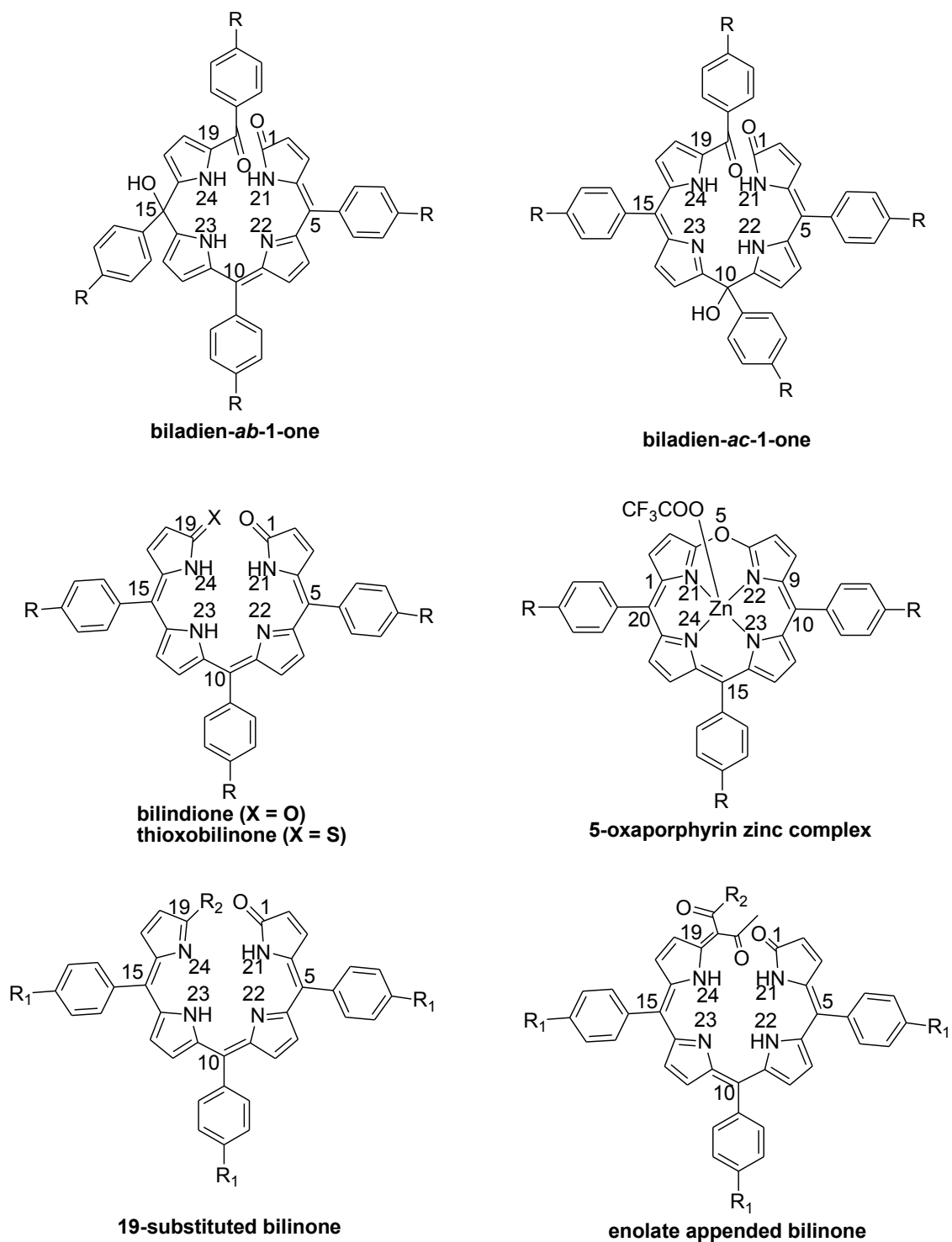
チルアセトンエノラートなどの炭素求核剤とも反応し開環してビリノンが得られた。アセト酢酸エチルエノラートが付加したビリノンの構造は一次元 NMR や二次元 NMR、分子軌道計算の結果から、(4Z,9Z,15Z,19E)-21H,22H,24H- $\beta$ -ジケト型互変異性体であることがわかった。メソ置換 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は弱い求核剤であるメタノールやエタノール、2-プロパノールなどと反応し開環することでビリノン亜鉛錯体となることがわかった。その反応性は第一級、第二級、第三級の順に低くなり第二級/第三級の反応速度比は 2700 で、高い第二級/第三級選択性を有していることがわかった。またトルエン中での反応において、5-オキサポルフィリンのベンジルアルコールやベンジルメルカプタンに対する反応性は類似した結果となったが、ベンジルアミンはこれらより 1000 倍高い反応性を示した。ヨウ化メチルと比べ、アルコールやアミンに対して高い反応性を示したことから、5-オキサポルフィリンはハードな求電子剤であることが示唆された。19 位に導入する置換基によるフロンティア分子軌道に与える効果について検討するため様々な置換基を有するビリノンの紫外可視吸収スペクトルをクロロホルム 25 °C で測定したところ、21H,23H 互変異性体ビリノンの短波長側の吸収帯は 19-メトキシビリノン(324 nm、404 nm)、19-ブチルアミノビリノン(336 nm、420 nm)、19-ブチルスルファニルビリノン(346 nm、427 nm)の順で長波長シフトし、長波長側の吸収帯は 19-メトキシビリノン(645 nm)、19-ブチルスルファニルビリノン(668 nm)、19-ブチルアミノビリノン(699 nm)の順で長波長シフトした。アセト酢酸エチル付加ビリノンはビリンジオンの吸収と比較すると、短波長側の吸収帯は 399 nm から 463 nm に 64 nm 長波長シフトし、長波長側の吸収帯は 626 nm から 706 nm に 80 nm 長波長シフトした。またアセト酢酸エチル付加ビリノンよりさらに共役系が拡張したエノラート付加ビリノンは、長波長側の吸収帯がさらに 17 nm 長波長シフトしたことから、ビリノンの共役系を拡張することが出来ることが明らかとなった。

第 6 章では 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体開環反応の逆反応である、金属イオンによって誘起される 19-ビリノンから 5-オキサポルフィリン金属錯体への閉環反応、および 19-置換ビリノンや 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の新しい利用法について述べている。19-ビリノンから 5-オキサポルフィリン金属錯体の閉環反応を誘導する金属イオンのスクリーニング、置換基効果、蛍光体生成による亜鉛の検出について検討した。19 位にフェノキシ基を有するビリノンは亜鉛、銅、コバルトと反応すると閉環反応が進行し 5-オキサポルフィリン金属錯体を与えることがわかった。19-フェノキシビリノン以外にも *N* 置換ビリノンや *S* 置換ビリノンは閉環反応が進行した。水/アセトニトリル 1:1 の系において、閉環反応が進行した系の反応速度を比較すると、亜鉛との反応の場合、19-フェノキシビリノンは  $1.3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  であり、*N* 置換ビリノンや *S* 置換ビリノンより閉環反応速度が 330 倍から 3700 倍速かった。導入する置換基の効果として、19 位のフェノキシ基に導入した置換基効果は有機溶媒中の方が水を含む溶媒系より顕著に見られた。さらに骨格に導入した置換基の効果として、 $\beta$ 置換 19-フェノキシビリノンはメソ置換 19-フェノキシビリノンと比べ 5 倍から 10 倍反応が遅くなることが明らかとなった。このメソ置換 19-フェノキシビリノンは亜鉛と反応した場合のみ、651 nm の蛍光が 100 倍増大し、また蛍光スペクトロメーターを用いた場合、1  $\mu\text{M}$  のメソ置換 19-フェノキシフェノキシビリノンは 10 nM の亜鉛を検出することが出来ることが明らかとなった。

第7章では総括として本研究で得られた知見ならびに改善点について述べ結論とした。

## 10. 参考資料

Scheme 1-5 に本論文で合成したリニアテトラピロールや5-オキサポルフィリンについて、IUPAC 命名法に基づくナンバリングスキームを示す。



**Scheme 1-5.** Numbering scheme of biladien-ab-1-one, biadien-ac-1-one, bilindione, thioxobilinone, 5-oxaporphyrin zinc complex, 19-substituted bilinone and enolate appended bilinone.



## 11. 参考文献

- 1 Falk, H. *The Chemistry of Linear Oligopyrroles and Bile Pigments*; Springer-Verlag: Vienna, NY, 1989.
- 2 (a) Rüdiger, W. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1151-1167. (b) Tanaka, A. Tanaka, R. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2006**, *9*, 248-255. (c) Hörtensteiner, S. Kräutler, B. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* **2011**, *1807*, 977-988.
- 3 (a) Ortiz de Montellano, P. R., *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 543-549. (b) Ortiz de Montellano, P. R., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 221-227. (c) Yoshida, T.; Migita, C. T., *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *82*, 33-41. (d) Matsui, T.; Unno, M.; Ikeda-Saito, M., *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 240-247.
- 4 Moser, S.; Hörtensteiner, T.; Ebert, M.-O.; Jockusch, S.; Turro, N. J.; Kräutler, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8954-8957.
- 5 (a) van der Horst, M. A.; Hellingwerf, K. J., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 13-20. (b) Mroginski, M. A.; Murgida, D. H.; Hildebrandt, P., *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 258-266.
- 6 Kufer, W.; Cmiel, E.; Thuemmler, F.; Ruediger, W.; Schneider, S.; Scheer, H. *Photochem. Photobiol.* **1982**, *36*, 603-607.
- 7 Essen, L. O.; Mailliet, J.; Hughes, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2008**, *105*, 14709-14714.
- 8 (a) Mizutani, T.; Yagi, S.; Honmaru, A.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5318-5319. (b) Mizutani, T.; Yagi, S.; Honmaru, A.; Murakami, S.; Furusyo, M.; Takagishi, T.; Ogoshi, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8769-8784. (c) Mizutani, T.; Yagi, S.; Honmaru, A.; Goldacker, T.; Kitagawa, S.; Furusyo, M.; Takagishi, T.; Ogoshi, H. *Supramol. Chem.* **1999**, *10*, 297-308. (d) Mizutani, T.; Sakai, N.; Yagi, S.; Takagishi, T.; Kitagawa, S.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 748-749. (e) Mizutani, T.; Yagi, S. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2004**, *8*, 226-237. (f) Hamakubo, K.; Yagi, S.; Hama, S.; Nakazumi, H.; Mizutani, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1454-1455.
- 9 (a) Lindsey, J. S.; Bocian, D. F. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 638-650. (b) Hains, A. W.; Liang, Z.; Woodhouse, M. A.; Gregg, B. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6689-6735. (c) Drain, C. M.; Varotto, A.; Radivojevic, I. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1630-1658. (d) Imahori, H. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 31-41. (e) Matsui, E.; Matsuzawa, N. N.; Harnack, O.; Yamauchi, T.; Hatazawa, T.; Yasuda, A.; Mizutani, T. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 2523-2528.
- 10 Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. S.; Hewlins, M. J. E.; Jackson, A. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1937-1943.
- 11 Goncharova, I.; Urbanova, M. *Anal. Biochem.* **2009**, *392*, 28-36.
- 12 Yagi, S.; Hamakubo, K.; Ikawa, S.; Nakazumi, H.; Mizutani, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10598-10604.
- 13 (a) Mori, H.; Otake, T.; Morimoto, M.; Ueda, N.; Kunita, N.; Nakagami, T.; Yamasaki, N.; Taji, S. *Jpn. J. Cancer Res.* **1991**, *82*, 755-757. (b) Mcphee, F.; Caldera, P. S.; Bemis, G. W.; Mcdonagh, A. F.; Kuntz, I. D.; Craik, C. S. *Biochem. J.* **1996**, *320*, 681-686. (c) Zhu, Z.; Wilson, A. T.; Luxon, B. A.; Brown, K. E. Mathahs, M. M.; Bandyopadhyay, S.; McCaffrey A. P.; Schmidt, W. N. *Hepatology* **2010**, *52*, 1897-1905.

- 14 (a) Stocker, R.; Yamamoto, Y.; McDonagh, A. F. Glazer, A. N., Ames, B. N. *Science*, **1987**, *235*, 1043-1046. (b) Baranano, D. E.; Rao, M.; Ferris, C. D.; Snyder, S. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 16093-16098.
- 15 (a) Lemberg, R., *Biochem. J.* **1935**, *29*, 1322-1336. (b) Lemberg, R.; Cortis-Jones, B.; Norrie, M., *Biochem. J.* **1938**, *32*, 149-170. (c) Bonnett, R.; Dimsdale, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 731-733. (d) Bonnett, R.; Dimsdale, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2540-2548. (e) Bonnett, R.; McDonagh, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 881-888. (f) Balch, A. L.; Latos-Grazynski, L.; Noll, B. C.; Olmstead, M. M.; Safari, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9056-9061. (g) Koerner, R.; Olmstead, M. M.; Ozarowski, A.; Balch, A. L., *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3262-3263. (h) Bonnett, R.; Martinez, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9513-9547.
- 16 (a) Shrout, D. P.; Puzicha, G.; Lightner, D. A. *Synthesis* **1992**, 328-332. (b) Jacobi, P. A.; Adel Odeh, I. M.; Buddhu, S. C.; Cai, G.; Rajeswari, S.; Fry, D.; Zheng, W.; DeSimone, R. W.; Guo, J.; Coutts, L. D.; Hauck, S. I.; Leung, S. H.; Ghosh, I.; Pippin, D. *Synlett* **2005**, 2861-2885. (c) Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 25-59.
- 17 Fuhrhop, J. H.; Salek, A.; Subramanian, J.; Mengersen, C.; Besecke, S., *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1131-1147.
- 18 Saito, S.; Itano, H. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1-7.
- 19 (a) Fuhrhop, J. H.; Krueger, P.; Sheldrick, W. S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 339-359. (b) Fuhrhop, J. H.; Krueger, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 360-370. (c) Balch, A. L.; Olmstead, M. M.; Safari, N. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 291-296. (d) Johnson, J. A.; Olmstead, M. M.; Stolzenberg, A. M.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5585-5395. (e) Bahrami, H.; Zahedi, M.; Safari, N. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1449-1461.
- 20 (a) Jackson, A. H.; Kenner, G. W.; Smith, K. M. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 302-310. (b) Fuhrhop, J. H.; Besecke, S.; Subramanian, J.; Mengersen, C.; Riesner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7141-7152. (c) Johnson, J. A.; Olmstead, M. M.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 5379-5383.
- 21 (a) Phillippi, M. A.; Goff, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6026-6034. (b) Kadish, K. M.; Cornillon, J. L.; Cocolios, P.; Tabard, A.; Guilard, R. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3645-3649. (c) Vitols, S. E.; Kumble, R.; Blackwood, M. E., Jr.; Roman, J. S.; Spiro, T. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 4180-4187. (d) Watanabe, J.; Setsune, J. *Organometallics* **1997**, *16*, 3679-3683. (e) Satoh, M.; Ohba, Y.; Yamauchi, S.; Iwaizumi, M. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 298-303.
- 22 Dechaine, G. P.; Maham, Y.; Tan, X.; Gray, M. R. *Energy Fuels* **2011**, *25*, 737-746.
- 23 (a) Smith, K. M.; Mrown, S. B.; Troxler, R. F.; Lai, J. J. *Photochem. Photobiol.* **1982**, *36*, 147-152. (b) Cavaleiro, J. A. S.; Hewlins, M. J. E.; Jackson, A. H.; Neves, G. P. M. S. *Chem. Commun.* **1986**, 142-144.
- 24 Wojaczyński, J.; Popiel, M.; Szterenber, L. Latos-Grazynski, L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9956-9961.
- 25 Yamauchi, T.; Mizutani, T.; Wada, K.; Horii, S.; Furukawa, H.; Masaoka, S.; Chang, H.-C.; Kitagawa, S. *Chem. Commun.* **2005**, 1309-1311.

## 第2章 テトラアシルポルフィリン共役酸化反応によるトリアシルビリンジオンの合成

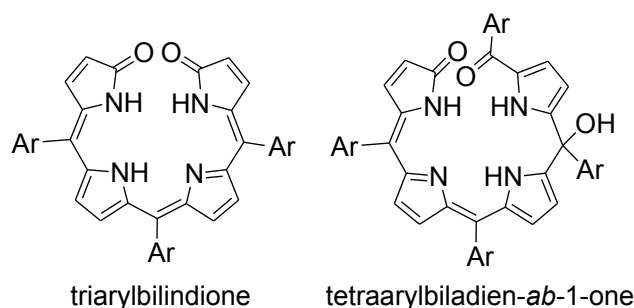
### 1. 緒言

ビリンジオン<sup>1</sup>はヘム代謝反応<sup>2</sup>の中間体であり、また光センサータンパク質の補欠分子族<sup>3</sup>として重要な化合物である。天然に存在するビリンジオンはすべてピロールのβ位に置換基を有している。このビリンジオンはプロトポルフィリン鉄錯体であるヘムがヘムオキシゲナーゼにより触媒されることで合成される<sup>2</sup>。これに類似した反応として、共役酸化反応と呼ばれる、β位に置換基を有するポルフィリン鉄錯体を酸化してビリンジオンに誘導する反応が Lemberg らによって報告された<sup>4</sup>。この反応は対称性の良いビリンジオンを合成するには有用であるが、非対称のビリンジオンを合成するには立体を制御した多段階の合成が必要となってくる<sup>5</sup>。ところで、ピロール環同士を架橋しているメチン炭素(meso 位)に置換基を有するポルフィリンやビリンジオンは天然には存在しない。しかしその合成の容易さから数々のメソ位に置換基を有するポルフィリン誘導體について報告がなされてきた。このメソ置換ポルフィリンの酸化反応についてはタリウムもしくはセリウム塩<sup>6</sup>、N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>7</sup>、NaNO<sub>2</sub>-TFA-air<sup>8</sup>、I<sub>2</sub>/AgClO<sub>4</sub><sup>9</sup>、*m*-CPBA<sup>10</sup>、光化学的に発生させた一重項酸素による酸化<sup>11</sup>など様々な酸化剤を用いて行われてきた。これらの酸化反応ではビラジエン-*ab*-1-オンもしくは置換環状ピロールの生成が報告されているが、ビリンジオンが生成されたとの報告はない。

フィトクロムの補欠分子族であるビリンジオン誘導體の光化学的な *Z-E* 異性化反応は鍵となる反応である<sup>2b,12</sup>。さらにビリンジオンはその骨格に螺旋不斉を有する化合物であり、この性質を利用してキラルリレーシステムの構築<sup>13</sup>、液晶のキラルドーパント<sup>14</sup>として利用できる。また錯体化学的に配位子としても興味もたれている<sup>15</sup>。メソ位に置換基を導入することは材料化学的にも興味を持たれる。これは、メソ置換ビリンジオンは様々な置換基を導入することが容易に可能で分子軌道のエネルギーや結晶中でのパッキングなどを変化させることができる。

これまでの先行研究としてテトラアシルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応として、ビラジエノン<sup>16</sup>やビリンジオン<sup>17</sup>の合成について報告されてきた。ビラジエノン-*ab*-1-オンとビリンジオンの構造を Scheme 2-1 に示す。酸素存在下でのテトラアシルポルフィリン鉄錯体の分解反応について報告例もあるが、生成物の構造に関する詳細については報告されていない<sup>18</sup>。

そこで第2章ではメソ位のフェニル基のパラ位に様々な置換基を有するテトラアシルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応によるトリアシルビリンジオンの合成と置換基がビリンジオンに及ぼす効果について検討を行った。



**Scheme 2-1.** Structures of triarylbilindione and tetraarylbiladien-*ab*-1-one.

## 2. 実験

### 2.1. 溶媒ならびに試薬

合成に際し、脱水溶媒が必要である反応では常法に従って脱水し、蒸留したものを用いた。合成および精製に用いた試薬は、和光純薬工業製、Sigma Aldrich 製および、東京化成製のもをそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーは、関東化学製のフラッシュクロマトグラフィー用中性球状シリカゲル(60N)を担体を用いた。NMR 測定において用いた重溶媒は、Cambridge Isotope Laboratories, Inc. 製のものを使用した。FAB Mass スペクトル測定のマトリックスとして和光純薬株式会社製の *m*-ニトロベンジルアルコール(*m*-NBA)を、また MALDI TOF Mass スペクトル測定のマトリックスとして Sigma Aldrich 製のジスラノールもしくは和光純薬工業社製の $\alpha$ -シアノ-4-ヒドロキシけい皮酸を用いた。また、紫外可視吸収スペクトル測定において用いた溶媒は、和光純薬工業株式会社製分光分析用試薬をそのまま使用した。

原料である各種ポルフィリンはアドラー法を用いて、それぞれの置換基に対応するベンズアルデヒドとピロールをプロピオン酸中で加熱還流して合成した。鉄ポルフィリンはポルフィリンと塩化鉄(II)を DMF 中で 6 時間加熱還流して合成した。

### 2.2. 合成

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-5,10,15-Tris(4-methoxycarbonylphenyl)-(21*H*,23*H*,24*H*)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione **2a**.

1000 mL の三口反応容器に 200 mL のクロロホルムを入れ、10 分間酸素バブリングをした。これにピリジン 66.0 mL (825 mmol)、[5,10,15,20-Tetrakis(4-methoxycarbonylphenyl)porphyrinato]iron(III) chloride 1500 mg (1.59 mmol)、L-(+)-アスコルビン酸 5.70 g (32.1 mmol)を入れ、酸素をバブリングしながら室温で 1 時間攪拌した。その後 2 M HCl を 500 mL 加えてさらに 60 分攪拌した。反応終了後有機相を水で 2 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去すると紫色固体が残った。この生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム：アセトン=95：5)で精製を行い、第一留分として紫色のフラクションと第二留分として青色のフラクションに分けた。青色の第二留分を再び順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はジクロロメタン：アセトン=85：15)で精製を行った。さらにシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム)で精製すると青色固体が 68.5 mg (5.85%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ /ppm = 3.85 (s, 6H; CH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 6.26 (d, *J* = 5.80 Hz, 2H; pyrrole H-2), 6.47 (d, *J* = 4.55 Hz, 2H; pyrrole H-7), 6.69 (d, *J* = 4.55 Hz, 2H; pyrrole H-8), 6.94 (d, *J* = 5.80 Hz, 2H; pyrrole H-3), 7.45 (d, *J* = 8.45 Hz, 4H; 5,15-phenylene H-2'), 7.60 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H; 10-phenylene H-2'), 8.04 (d, *J* = 8.45 Hz, 4H; 5,15-phenylene H-3'), 8.17 (d, *J* = 8.45 Hz, 2H; 10-phenylene H-3').  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ /ppm = 52.5 (OCH<sub>3</sub>), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 117.7, 122.0 (pyrrole C-7), 125.0 (pyrrole C-2), 129.5, 130.3, 130.4 (pyrrole C-8), 131.4, 131.6, 131.8, 137.7, 138.4 (pyrrole C-3), 139.2 (pyrrole C-4), 140.7, 141.3, 143.3 (pyrrole C-9), 153.4 (pyrrole C-6), 166.69 (C=O), 166.73 (C=O), 171.6 (pyrrole C-1). MS (MALDI-TOF): *m/z* = 732 [M]<sup>+</sup>; HRMS

(FAB): calcd for  $C_{43}H_{33}O_8N_4$   $m/z$  732.2220, found 732.2198. UV-vis spectrum ( $CHCl_3$ , 25 °C):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon_{max}$ ) 328 ( $2.56 \times 10^4$ ), 399 ( $3.86 \times 10^4$ ), 626 nm ( $2.08 \times 10^4 M^{-1}cm^{-1}$ ).

(4Z,9Z,15Z)-5,10,15-Tris(4-methoxyphenyl)-(21H,23H,24H)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione **2b**.

1000 mL の三口反応容器に 250 mL のクロロホルムを入れ、10 分間酸素バブリングをした。これにピリジン 35.0 mL (438 mmol)、[5,10,15,20-Tetrakis(4-methoxyphenyl)porphyrinato]iron(III) chloride 494.4 mg (0.600 mmol)、L-(+)-アスコルビン酸 5.49 g (30.9 mmol)を入れ、酸素をバブリングしながら室温で 1 時間攪拌した。その後 2 M HCl 400 mL 加えてさらに 60 分攪拌した。反応終了後有機相を水で 2 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去すると紫色固体が残った。この生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィーで (展開溶媒はクロロホルム : アセトン = 95 : 5) 精製を行い、第一留分として紫色のフラクションと第二留分として青色のフラクションに分けた。青緑色の第二留分を再び順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はジクロロメタン : アセトン = 85 : 15) で精製を行った。さらに順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム) で精製すると青緑色固体が 7.7 mg (1.9%) 得られた。

$^1H$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/ppm$  = 3.78 (s, 6H;  $CH_3$ ), 3.91 (s, 3H;  $CH_3$ ), 6.21 (d,  $J$  = 5.75 Hz, 2H; pyrrole H-2), 6.51 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 2H; pyrrole H-7), 6.78 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 2H; pyrrole H-8), 6.88 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 4H; 5,15-phenylene H-3'), 7.00 (overlapped two doublets, 4H; pyrrole H-3 and 5-phenylene H-3'), 7.30 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 4H; 5,15-phenylene H-2'), 7.48 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 10-phenylene H-2').  $^{13}C$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/ppm$  = 55.3 ( $OCH_3$ ), 55.0 ( $OCH_3$ ), 113.6, 118.8, 121.3 (pyrrole C-7), 123.6 (pyrrole C-2), 128.2, 129.2 (pyrrole C-8), 130.0, 132.8, 133.2, 137.8, 138.1 (pyrrole C-3), 139.8 (pyrrole C-4), 143.2 (pyrrole C-9), 153.2 (pyrrole C-6), 159.9, 161.1, 171.5 (pyrrole C-1). MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 649  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB): calcd for  $C_{40}H_{32}O_5N_4$   $m/z$  648.2373, found 648.2373. UV-visible spectrum ( $CHCl_3$ , 25 °C):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon_{max}$ ) 419 ( $2.35 \times 10^4$ ), 632 nm ( $1.08 \times 10^4 M^{-1}cm^{-1}$ ).

(4Z,9Z,15Z)-5,10,15-Tris(4-cyanophenyl)-(21H,23H,24H)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione **2c**.

2000 mL の三口反応容器に 600 mL のクロロホルムを入れ、10 分間酸素バブリングをした。これにピリジン 35.0 mL (438 mmol)、[5,10,15,20-tetrakis(4-cyanophenyl)porphyrinato]iron(III) chloride 455 mg (0.567 mmol)、L-(+)-アスコルビン酸 6.25 g (35.2 mmol)を入れ、酸素をバブリングしながら室温で 2 時間攪拌した。その後 2 M HCl 600 mL 加えてさらに 120 分攪拌した。反応終了後有機相を水で 2 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去すると紫色固体が残った。この生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィーで (展開溶媒はクロロホルム : アセトン = 95 : 5) 精製を行い、第一留分として紫色のフラクションと第二留分として青色のフラクションに分けた。青色の第二留分を再び順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム : アセトン = 10 : 1) で精製すると青色固体が 24.1 mg (6.7%) 得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm}$  = 6.33 (d,  $J$  = 5.80 Hz, 2H; pyrrole H-2), 6.50 (d,  $J$  = 4.35 Hz, 2H; pyrrole H-7), 6.70 (d,  $J$  = 4.35 Hz, 2H; pyrrole H-8), 7.01 (d,  $J$  = 5.80 Hz, 2H; pyrrole H-3), 7.51 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 4H; 5,15-phenylene), 7.64 (d,  $J$  = 7.95 Hz, 2H; 10-phenylene), 7.70 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 4H; 5,15-phenylene), 7.82 (d,  $J$  = 7.95 Hz; 10-phenylene).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*)  $\delta/\text{ppm}$  = 171.0, 153.2, 143.1, 140.5, 137.6, 132.3, 125.2, 122.3. MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 634 [M+H] $^+$ ; HRMS (FAB) Calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_7$   $m/z$  633.1913; found 633.1901. UV-vis spectrum:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 400 ( $2.59 \times 10^4$ ), 631 nm ( $1.26 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-5,10,15-Triphenyl-(21*H*,23*H*,24*H*)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione **2d**.

1000 mL の三口反応容器に 250 mL のクロロホルムを入れ、30 分間酸素バブリングをした。これにピリジン 30.0 mL (375 mmol)、[5,10,15,20-Tetraphenylporphyrinato]iron(III) chloride 494.4 mg (0.713 mmol)、L-(+)-アスコルビン酸 5.49 g (14.2 mmol)を入れ、酸素をバブリングしながら 1 時間 30 分 80 °C で加熱還流した。その後室温まで冷却し 2 M HCl 400 mL 加えてさらに 60 分攪拌した。反応終了後有機相を水で 2 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去すると紫色固体が残った。この生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム : アセトン=95 : 5)で精製を行い、第一留分として紫色のフラクションと第二留分として青色のフラクションに分けた。青色の第二留分を再び順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はジクロロメタン : アセトン=85 : 15)で精製を行った。さらに順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム)で精製すると青緑色固体が 16.5 mg (4.12%)得られた。生成物はこれまでに報告された  $^1\text{H}$  NMR および MS と同じスペクトルを示し、構造を確認した<sup>17</sup>。

### 2.3. 測定

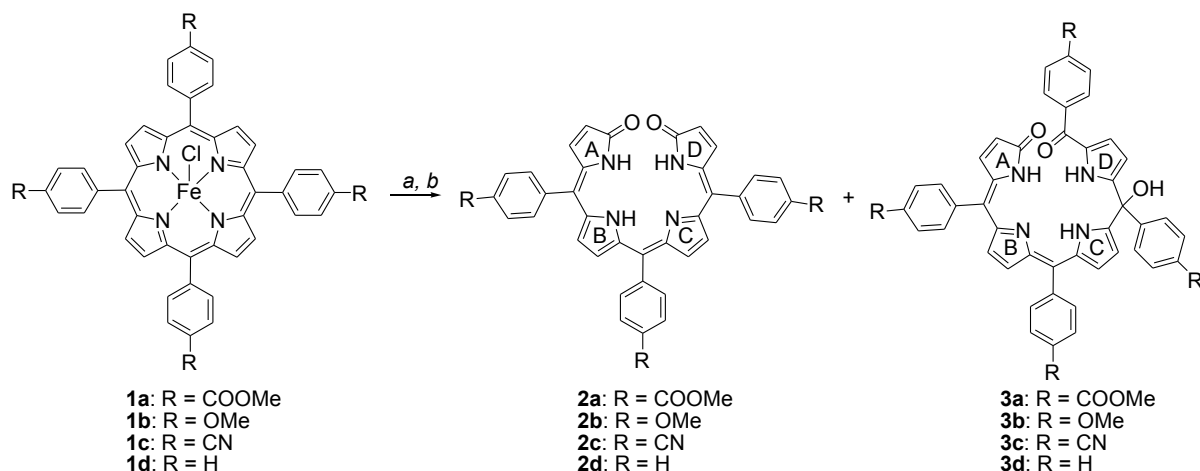
$^1\text{H}$  NMR と  $^{13}\text{C}$  NMR の内部標準はテトラメチルシランを用い、帰属に関しては  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY、NOESY、一次元 NOE 差スペクトル、HMBC、HSQC スペクトルを使用して決定した。

### 2.4. 分子軌道計算

分子軌道計算は MOPAC 3.0 Pro (Fujitsu Ltd.)および Gaussian 09 (Gaussian Inc.)<sup>19</sup>を用いて行った。

### 3. 結果および考察

#### 3.1. テトラアリルポルフィリン鉄錯体の共役酸化によるトリアリルビリンジオンの合成



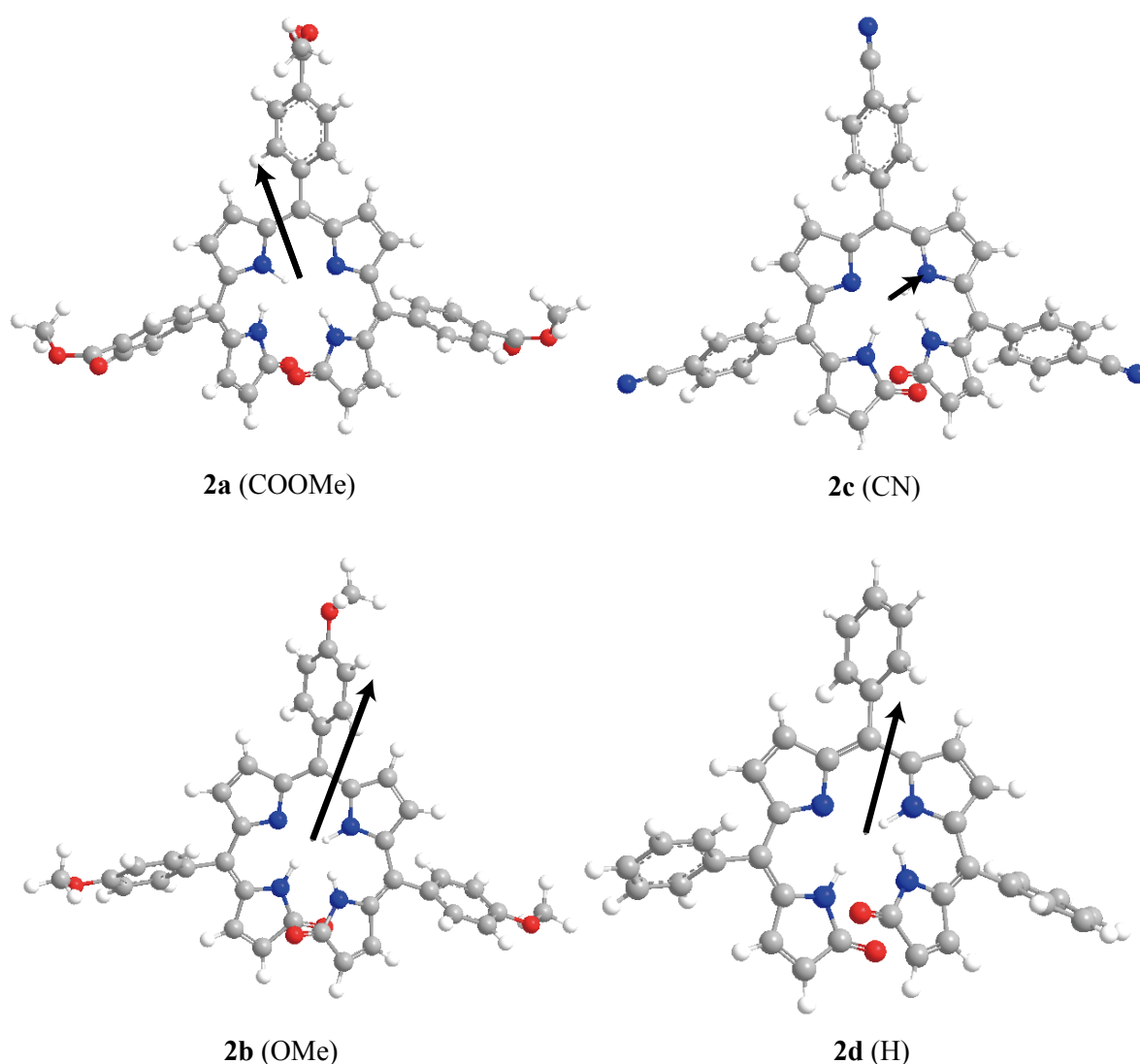
**Scheme 2-2.** Coupled oxidation of [tetraarylporphyrinato]iron(III) chloride. Conditions: *a*, ascorbic acid, O<sub>2</sub>, pyridine, rt, 1 h, *b*, 2 M HCl.

Scheme 2-2 に示すように鉄ポルフィリン、ピリジン、アスコルビン酸をクロロホルムに溶解させ、酸素バブリングしながら 1 時間室温で反応させた。そして 1 時間後、反応溶液に塩酸を加え攪拌するとビラジエン-*ab*-1-オンとともにビリンジオンが生成した。鉄ポルフィリンは [Tetrakis(4-methoxycarbonylphenyl)porphyrinato]iron(III) chloride **1a**、[Tetrakis(4-methoxyphenyl)porphyrinato]iron(III) chloride **1b**、[Tetrakis(4-cyanophenyl)porphyrinato]iron(III) chloride **1c**、[Tetraphenylporphyrinato]iron(III) chloride **1d** を用いて行った。これらの共役酸化反応によって得られるリニアテトラピロールはそれぞれ異なる極性や疎水性を有しているため合成条件や後処理の方法、カラムクロマトグラフィーによる精製条件は化合物ごとに最適化した。以前の研究でビリンジオンの合成に関して、共役酸化反応を加熱還流条件で行うと *Z,Z,Z* 体と *Z,Z,E* 体のビリンジオンが 1:1 で生成されることが報告されている<sup>17</sup>。ビリンジオン **2d** の構造に関しては、<sup>1</sup>H NMR や MS、X 線結晶構造解析によって決定されている。

今回、フェニル基に置換基を有するビリンジオンの合成に関して、加熱還流条件だけでなく、室温においてもビリンジオンが生成されることがわかった。また加熱還流の条件ではビリンジオンの構造異性体がしばしば生成してくることも分かった。これらのテトラアリルポルフィリン鉄錯体 **1a-1d** について共役酸化反応を行うと、室温において再現性良くビリンジオン **2a-2d** が生成された。しかし、この共役酸化反応によるリニアテトラピロールの合成に関して難しい点は、生成物間で酸化のレベルが異なることや酸化反応中に *Z-E* 異性体が生成してくるところにある。さらなる発展のためには、他の酸化反応生成物の単離と構造決定は必要であると考えられる。ビラジエン-*ab*-1-オンはもっとも非極性な生成物であるので、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離により第一留分として 15% から 85% の収率で得られた。ビリンジオンはビラジエン-*ab*-1-オンと比較して極性が高く、またその極性はいくつ

かの副生成物の極性と類似していたため、数回シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を必要とした。

またピリンジオンの双極子モーメントについて、分子軌道計算(B3LYP/6-311+G(d,p))を行ったところピリンジオン **2a** は 6.6 D、ピリンジオン **2b** は 5.7 D、ピリンジオン **2c** は 1.1 D、ピリンジオン **2d** は 4.1 D となった。この結果を Figure 2-1 に示す。ピリンジオン **2a**、**2b**、**2d** はピリンジオン平面上に双極子モーメントがあるのに対し、**2c** はピリンジオン平面の外にあった。また置換基に電子求引基のシアノ基を有するピリンジオンは、もともとピリンジオンが有している双極子モーメントを打ち消す方に働くことがわかった。



**Figure 2-1.** Dipole moments determined with ab initio molecular orbital calculations at B3LYP/6-311+G(d,p).

続いてピリンジオン **2a-2d** およびピラジエン-*ab*-1-オン **3a-3d** の単離収率を Table 2-1 に示す。共役酸化反応におけるピラジエン-*ab*-1-オンとピリンジオンの収率に関して、電子供与基であるメトキシ基を導入すると、ピラジエン-*ab*-1-オンの収率が向上し、ピリンジオンの収率が低下した。一方メトキシカルボニル基やシアノ基など電子求引基を導入するとピラジエン-*ab*-1-



オンの収率が低下し、ビリンジオンの収率が向上する傾向が見られた。この置換基の効果についての詳細は第3章で述べる。

**Table 2-1.** Isolated yields of bilindiones and biladien-*ab*-1-ones carrying substituents in the *para* positions of the 5,10,15-aryl groups (**2a-d**, **3a-d**).<sup>a</sup>

Substituents in the aryl groups	Yield of bilindiones <b>2</b> (%)	Yield of biladien- <i>ab</i> -1-ones <b>3</b> (%)
OMe ( <b>b</b> )	2	85
H <sup>a</sup> ( <b>d</b> )	4	59
COOMe ( <b>a</b> )	6	44
CN ( <b>c</b> )	7	28

<sup>a</sup> Reaction with O<sub>2</sub> was carried out under reflux conditions for bilindione synthesis. The yield of the *Z,Z,Z*-isomer is shown although considerable amounts of *Z,Z,E*-isomer also formed. For *para* substituted bilindiones, only *Z,Z,Z*-isomers were isolated at room temperature.

ビリンジオンの構造決定は<sup>1</sup>H NMR、一次元 NOE 差スペクトル、二次元 NMR (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY および HMBC)、<sup>13</sup>C NMR、マススペクトルを用いて行った。ビリンジオン **2a** のピロールのβプロトンはδ = 6.26、6.47、6.69、6.94 ppm に観測された。すでにビリンジオン **2d** について<sup>1</sup>H NMR の帰属が決定しており<sup>17</sup>、それを参考に帰属すると 6.26 ppm は H-2、6.47 ppm は H-7、6.69 ppm は H-8、6.94 ppm は H-3 であると判断した。この帰属は<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY の相関ピークからも支持した。続いてフェニル基のプロトンは 7.45、7.60、8.04、8.17 ppm に観測された。これを帰属するために、一次元 NOE 差スペクトルを用いた。結果を Figure 2-2 に示す。6.26 ppm にパルス照射した時には NOE は観測されなかった。6.47、6.94 ppm にパルス照射した時、7.45 ppm に正の NOE を観測した。さらに 6.69 ppm にパルス照射した時、7.60 ppm に正の NOE が観測された。このことから 4 本のフェニル基のうち、より高磁場側の 7.45、7.60 ppm がビリンジオン骨格に近い phenylene H-2' のピーク、より低磁場側の 8.04、8.17 ppm がメトキシカルボニル基に近い phenylene H-3' のピークであると判断した。続いてビリンジオン **2b** の帰属を行った。ビリンジオン **2a** とは違い、置換基が電子供与基であるメトキシ基である。このため<sup>1</sup>H NMR のフェニル基とピロールのβプロトンが重なってしまっているが、6.21、6.51、6.78、7.00 ppm がピロールのβプロトンで 6.88、7.00、7.30、7.48 ppm がフェニル基のプロトンと考えられる。ビリンジオン **2a** と同様にピロールのβプロトンを帰属すると、6.21 ppm は H-2、6.51 ppm は H-7、6.78 ppm は H-8、7.00 ppm は H-3 であると判断した。またフェニル基の方はより高磁場にシフトした 6.88、7.00 ppm がメトキシ基に近い phenylene H-3'、ビリンジオン **2a** とさほど化学シフト値が変わらない低磁場側の 7.30、7.48 ppm がビリンジオン骨格に近い phenylene H-2' だと判断した。

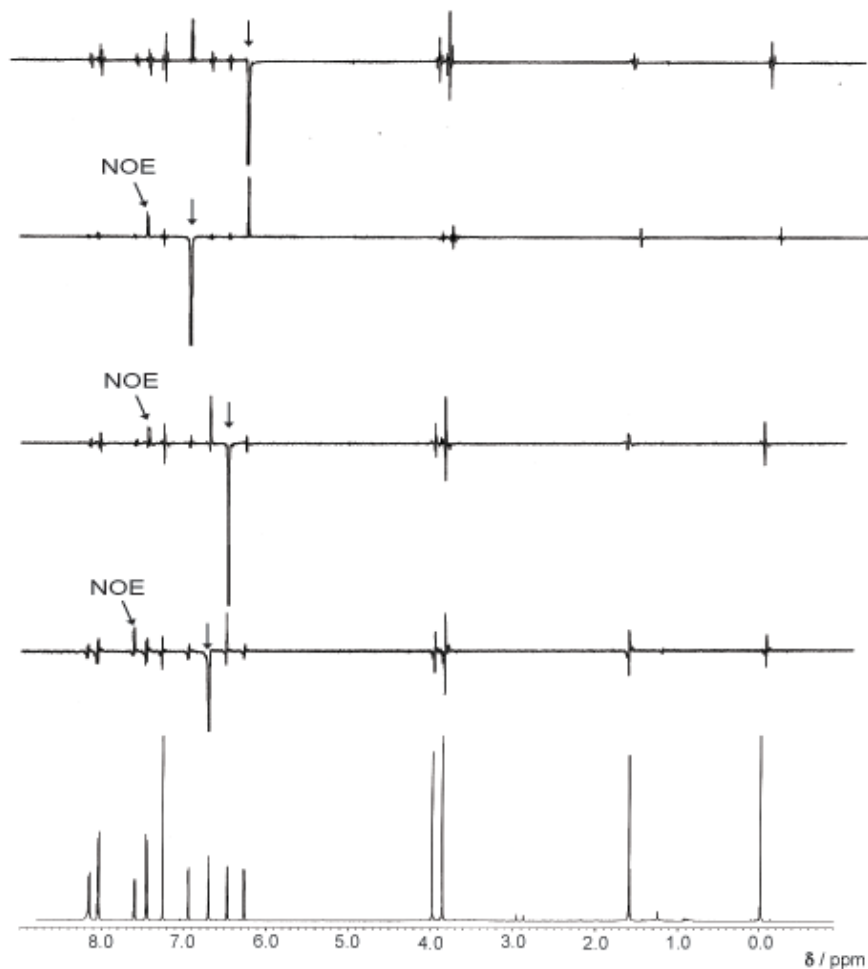


Figure 2-2. 1D-difference NOE spectra of bilindione 2a.

### 3.2. 反応溶液の酸処理に関する検討

クロロホルム中において、酸素、ピリジン、アスコルビン酸と反応させた反応溶液は茶褐色になる。この溶液に酸を加えると、脱メタル化及びプロトン化が起こり、リニアテトラピロールが生成することで、徐々に暗青色に変化した。この酸処理について、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸およびこれらの組み合わせを検討した結果、クロロホルム溶液を塩酸、もしくは硫酸の二相系で緩やかに行うことが適切であることがわかった。

### 3.3. 分子軌道計算によるビリンジオンのエネルギーレベルと紫外可視吸収スペクトル

ビリンジオンを電子材料や光学材料へ応用する上で、フロンティア分子軌道のエネルギーレベルを置換基によって制御することは重要であると考えられる。フェニル基に導入される置換基によるビリンジオン骨格に対する電子的な効果について検討を行うために、分子軌道計算を用いて検討をおこなった。分子軌道のエネルギーレベルを PM3<sup>20</sup>および HF/6-31(D)<sup>19</sup>によって計算したものを Table 2-2 に示す。

**Table 2-2.** Energy levels (eV) of frontier molecular orbitals calculated by PM3 and HF/6-31G(D).

	PM3				HF/6-31G(D)			
	<b>2d</b>	<b>2b</b>	<b>2a</b>	<b>2c</b>	<b>2d</b>	<b>2b</b>	<b>2a</b>	<b>2c</b>
	(H)	(OMe)	(COOMe)	(CN)	(H)	(OMe)	(COOMe)	(CN)
HOMO-1	-8.823	-8.735	-9.206	-9.404	-8.152	-7.850	-8.415	-8.855
HOMO	-8.023	-8.020	-8.370	-8.720	-6.819	-6.724	-6.819	-7.467
LUMO	-3.271	-3.270	-3.659	-2.155	0.643	0.719	0.643	-0.050
LUMO+1	-2.640	-2.623	-3.044	-1.359	1.983	2.041	1.983	1.328

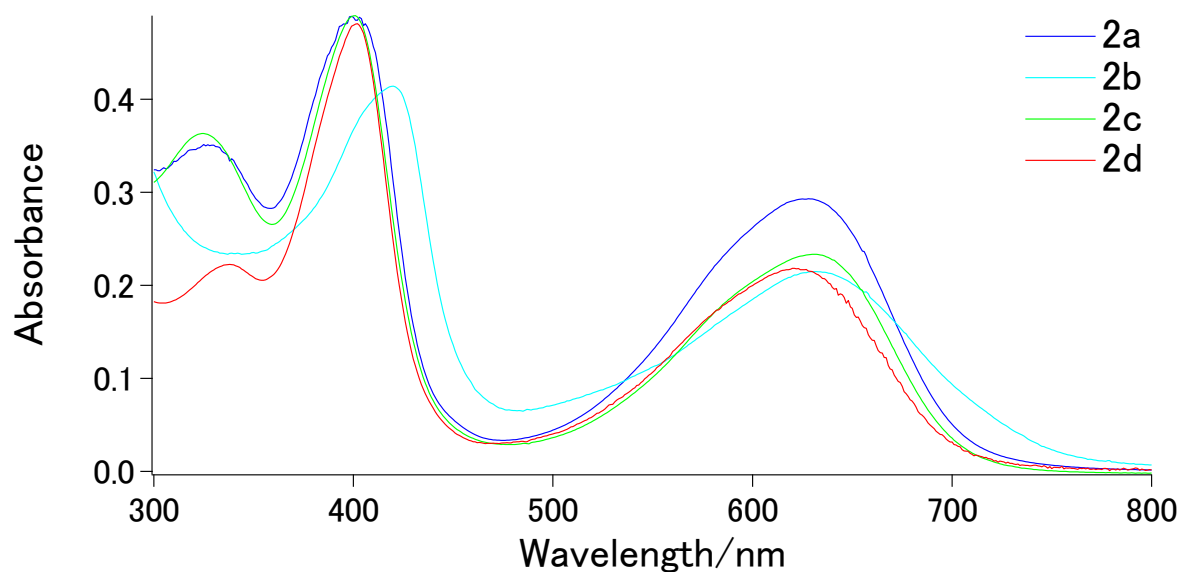
**Table 2-3.** Absorption maxima and oscillator strength of bilindiones obtained by molecular orbital calculations.

	$\lambda_{\max}/\text{nm}$ (Oscillator strength)	Coefficients of CI (%)	$\lambda_{\max}/\text{nm}$ (Oscillator strength)	Coefficients of CI (%)
<b>2d</b>	379 (1.250)	HOMO-1 to LUMO (64%)	570 (0.257)	HOMO-LUMO (94%)
(H)		HOMO to LUMO+1 (26%)		
<b>2b</b>	385 (1.368)	HOMO-1 to LUMO (52%)	568 (0.262)	HOMO-LUMO (94%)
(OMe)		HOMO to LUMO+1 (38%)		
<b>2a</b>	380 (1.218)	HOMO-1 to LUMO (65%)	572 (0.267)	HOMO-LUMO (94%)
(COOMe)		HOMO to LUMO+1 (22%)		
<b>2c</b>	332 (0.468)	HOMO to LUMO+1 (83%)	438 (0.657)	HOMO-LUMO (96%)
(CN)				

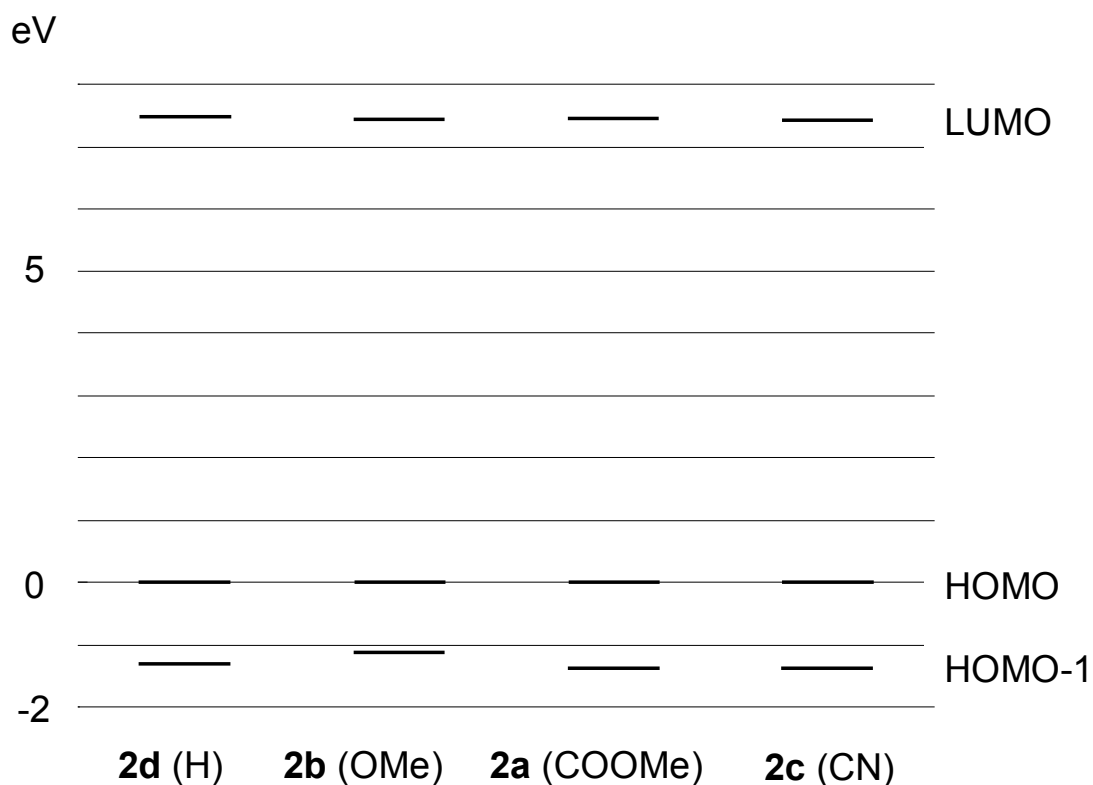
Calculated by MOS-F program, CNDO/S3 CI(20,20).

ビリンジオン **2a** とビリンジオン **2d** の HOMO-1、HOMO、LUMO、LUMO+1 エネルギー準位を比較したとき、メトキシカルボニル基を導入するとすべてのエネルギー準位が安定化していることがわかる。このため、ビリンジオン **2a** の励起エネルギーはビリンジオン **2d** と類似していることが予想される。一方、メトキシ基を導入すると、HOMO-1 のエネルギー準位が不安定化するが、そのほかのエネルギー準位には影響を及ぼしていない。このため、メトキ

シ基の影響で吸収スペクトルがピリンジオン **2d** に比べレッドシフトすることが予想される。  
Figure 2-3 にクロロホルム中におけるピリンジオンの紫外可視吸収スペクトルの結果を示す。



**Figure 2-3.** UV-visible spectra of bilindiones **2a**, **2b**, **2c** and **2d** in  $\text{CHCl}_3$ . The absorption maxima were 399 and 626 nm (**2a**), 419 and 632 nm (**2b**), 400 and 631 nm (**2c**) and 400 and 616 nm (**2d**).



**Figure 2-4.** Relative energies of LUMO and HOMO-1 for four bilindiones **2a**, **2b**, **2c** and **2d** calculated at HF/6-31G(D). In order to compare the excitation energy, the energy levels referenced to the HOMO level are shown.

溶液はビリンジオン **2b** を除くビリンジオンで青色、ビリンジオン **2b** のみ青緑色を示した。ビリンジオン **2b** の高エネルギー吸収帯は 399 nm から 420 nm へ 21 nm レッドシフトした。MOS-F を用いたビリンジオンの分子軌道計算による極大吸収波長はビリンジオン **2d** で 379 nm で、ビリンジオン **2b** で 385 nm となった(Table 2-3)。配置間相互作用計算(CI)によると、400 nm 周辺の高エネルギー吸収帯は HOMO-1 から LUMO および HOMO から LUMO+1 の遷移が寄与し、600 nm 周辺の低エネルギー吸収帯は主に HOMO から LUMO に由来する遷移であることがわかった。また Figure 2-4 に示すようにビリンジオン **2b** の HOMO-1 のエネルギー準位は他のビリンジオンと比較して不安定化しているため、吸収スペクトルがレッドシフトしたものと考えられる。

#### 4. 結言

第2章では、テトラアリルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応によるトリアリルビリンジオンの合成について述べた。

フェニル基のパラ位にメトキシカルボニル基やメトキシ基、シアノ基を有するテトラアリルポルフィリン鉄錯体をクロロホルム中で酸素、ピリジン、アスコルビン酸と反応させることにより共役酸化し、酸処理すると、主生成物であるビラジエン-*ab*-1 オンと共にビリンジオンを再現性良く 2-7%で合成できることがわかった。NMR より今回合成したビリンジオンの構造は、以前に報告されたトリフェニルビリンジオンと同様に 4*Z*,9*Z*,15*Z* のコンフォメーションであることがわかった。

また導入する置換基の効果として、分子軌道計算(B3LYP/6-311+G(d,p))により双極子モーメントを算出したところ、メトキシカルボニル基やメトキシ基を導入したビリンジオンはビリンジオン平面上に双極子モーメントがあるのに対し、シアノ基はビリンジオン平面の外に双極子モーメントがあることがわかり、また置換基に電子求引基のシアノ基を有するビリンジオンは、もともとビリンジオンが有している双極子モーメントを打ち消す方に働くことがわかった。電子供与基であるメトキシ基を導入するとビリンジオンの収率が減少し、電子求引基であるメトキシカルボニル基やシアノを導入するとビリンジオンの収率が向上する傾向が見られた。さらにビリンジオン骨格の $\pi$ -電子のフロンティア分子軌道に置換基は影響を与え、これについて分子軌道計算や紫外可視吸収スペクトルによって確認した。メトキシカルボニル基を導入したビリンジオンとフェニル基のビリンジオンの HOMO-1、HOMO、LUMO、LUMO+1 エネルギー準位を比較したところ、メトキシカルボニル基を導入するとすべてのエネルギー準位が安定化していることがわかり、その一方でメトキシ基を導入すると、HOMO-1 のエネルギー準位が不安定化するが、そのほかのエネルギー準位には影響を及ぼしていないことがわかった。メトキシ基を導入したビリンジオンの高エネルギー吸収帯はフェニル基のビリンジオンと比較して 399 nm から 420 nm へ 21 nm レッドシフトした。配置間相互作用計算(CI)の結果から、400 nm 周辺の高エネルギー吸収帯は HOMO-1 から LUMO および HOMO から LUMO+1 の遷移が寄与し、600 nm 周辺の低エネルギー吸収帯は主に HOMO から LUMO に由来する遷移であることがわかった。メトキシ基を導入したビリンジオンの

HOMO-1 のエネルギー準位は他のピリジンと比較して不安定化しているため、吸収スペクトルがレッドシフトしたものと考えられる。

このテトラアシルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応は対称性の良いピリジンと合成するのに非常に有用である。また導入する置換基によって、ピリジン骨格の電子状態も制御できるため、今後の新規機能性材料への応用も期待できる。

## 5. 参考文献

- 1 Falk, H., *The Chemistry of Linear Oligopyrroles and Bile Pigments*. ed.; Springer-Verlag: Vienna, New York, 1989.
- 2 (a) Ortiz de Montellano, P. R., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 221-227. (b) Yoshida, T.; Migita, C. T., *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *82*, 33-41. (c) Matsui, T.; Unno, M.; Ikeda-Saito, M., *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 240-247.
- 3 (a) van der Horst, M. A.; Hellingwerf, K. J., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 13-20. (b) Mroginski, M. A.; Murgida, D. H.; Hildebrandt, P., *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 258-266.
- 4 (a) Lemberg, R., *Biochem. J.* **1935**, *29*, 1322-1336. (b) Lemberg, R.; Cortis-Jones, B.; Norrie, M., *Biochem. J.* **1938**, *32*, 149-170. (c) Bonnett, R.; Dimsdale, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 731-733. (d) Bonnett, R.; Dimsdale, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2540-2548. (e) Bonnett, R.; McDonagh, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 881-888. (f) Balch, A. L.; Latos-Grazynski, L.; Noll, B. C.; Olmstead, M. M.; Safari, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9056-9061. (g) Koerner, R.; Olmstead, M. M.; Ozarowski, A.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3262-3263. (h) Bonnett, R.; Martinez, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9513-9547.
- 5 (a) Shrouf, D. P.; Puzicha, G.; Lightner, D. A. *Synthesis* **1992**, 328-332. (b) Jacobi, P. A.; Adel Odeh, I. M.; Buddhu, S. C.; Cai, G.; Rajeswari, S.; Fry, D.; Zheng, W.; DeSimone, R. W.; Guo, J.; Coutts, L. D.; Hauck, S. I.; Leung, S. H.; Ghosh, I.; Pippin, D. *Synlett* **2005**, 2861-2885. (c) Inomata, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 25-59.
- 6 Evans, B.; Smith, K. M.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1978**, 768-773.
- 7 Catalano, M. M.; Crossley, M. J.; Harding, M. M.; King, L. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1535-1536.
- 8 Ongayi, O.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G. H. *Chem. Commun.* **2003**, 2298-2299.
- 9 Shine, H. J.; Padilla, A. G.; Wu, S.-M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4069-4075.
- 10 Ongayi, O.; Vicente, M. G. H.; Ou, Z.; Kadish, K. M.; Kumar, M. R.; Fronczek, F. R.; Smith, K. M. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1463-1470.
- 11 (a) Smith, K. M.; Brown, S. B.; Troxler, R. F.; Lai, J.-J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2763-2766. (b) Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. S.; Hewlins, M. J. E.; Jackson, A. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1937-1943. (c) Cavaleiro, J. A. S.; Hewlins, M. J. E.; Jackson, A. H.; Neves, M. G. P. M. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6871-6874. (d) Jeandon, C.; Krattinger, B.; Ruppert, R.; Callot, H. J. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3149-3153.
- 12 Kufer, W.; Cmiel, E.; Thuemmler, F.; Ruediger, W.; Schneider, S.; Scheer, H. *Photochem. Photobiol.* **1982**, *36*, 603-607.

- 13 (a) Mizutani, T.; Sakai, N.; Yagi, S.; Takagishi, T.; Kitagawa, S.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 748-749. (b) Yagi, S.; Hamakubo, K.; Ikawa, S.; Nakazumi, H.; Mizutani, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10598-10604. (c) Mizutani, T.; Yagi, S. *J. Porphyrins and Phthalocyanines* **2004**, *8*, 226-237.
- 14 Hamakubo, K.; Yagi, S.; Hama, S.; Nakazumi, H.; Mizutani, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1454-1455.
- 15 (a) Fuhrhop, J. H.; Wasser, P. K. W.; Subramanian, J.; Schrader, U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1450-1466. (b) Jauma, A.; Escuer, A.; Farrera, J. A.; Ribo, J. M. *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 1051-1062.
- 16 (a) Kita, K.; Tokuoka, T.; Monno, E.; Yagi, S.; Nakazumi, H.; Mizutani, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1533-1536. (b) Akasaka, H.; Yukutake, H.; Nagata, Y.; Funabiki, T.; Mizutani, T.; Takagi, H.; Fukushima, Y.; Juneja, L. R.; Kitahata, K. *Microporous Mesoporous Mater.* **2009**, *120*, 331-338. (c) Matsui, E.; Matsuzawa, N. N.; Harnack, O.; Yamauchi, T.; Hatazawa, T.; Yasuda, A.; Mizutani, T. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 2523-2528. (d) Shimizu, T.; Asano, N.; Mizutani, T.; Chang, H.-C.; Kitagawa, S. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 536-539. (e) Asano, N.; Uemura, S.; Kinugawa, T.; Akasaka, H.; Mizutani, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5320-5326.
- 17 Yamauchi, T.; Mizutani, T.; Wada, K.; Horii, S.; Furukawa, H.; Masaoka, S.; Chang, H.-C.; Kitagawa, S. *Chem. Commun.* **2005**, 1309-1311.
- 18 (a) Moore, K. T.; Horvath, I. T.; Therien, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1791-1792. (b) Moore, K. T.; Horvath, I. T.; Therien, M. J. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 3125-3139.
- 19 Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; J. A. Montgomery, J.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT: 2009.
- 20 Stewart, J. J. P., *QCPE Bull.* **1989**, *9*, 10.





また光集光性色素であるクロロフィルは多段階の反応によって代謝される<sup>3</sup>。Scheme 3-2 に示すクロロフィル *a* から誘導されるフェオホルビド *a* はフェオホルビド *a* オキシゲナーゼによって触媒され、クロリン環が開裂した赤色クロロフィルカタボライト(RCC)に誘導される。この反応では酸素を還元して生成した水がクロリン環を攻撃し、さらに系中の水が反応することで開環するメカニズムが提案されており、その際酸素の同位体ラベル化実験から酸素分子由来の酸素がアルデヒド側、系中の水由来の酸素がラクタム側に導入されることが報告されている<sup>4</sup>。

これまでヘムオキシゲナーゼに類似した反応として、共役酸化反応と呼ばれる、 $\beta$ 位に置換基を有するポルフィリン鉄錯体を酸化してビリンジオンに誘導する反応が Lemberg らによって報告された<sup>5</sup>。Itano らはヘムやオクタエチルポルフィリン鉄錯体は酸素とアスコルビン酸やヒドラジンなどの還元剤と反応させることで、5-オキサポルフィリン鉄錯体やこの 5-オキサポルフィリン鉄錯体が非加水分解的に開裂したりニアテトラピロールが合成されることを報告している<sup>6,7</sup>。天然に存在するポルフィリンは全て $\beta$ 置換体であり、メソ位に置換基が導入されたものは見つからない。ヘムオキシゲナーゼによって触媒されるのはヘムをはじめとする $\beta$ 置換体のみであるが、例外的にメソ位の一カ所にホルミル基やメチル基が置換したモノ置換ポルフィリンはヘムオキシゲナーゼによって触媒されることが報告されている<sup>8,9</sup>。

第2章でも述べた通り、この共役酸化反応をメソ置換テトラアシルポルフィリンに拡張し、テトラアシルポルフィリン鉄錯体をクロロホルム中において、酸素、ピリジン、アスコルビン酸と反応させ、酸処理すると、ビラジエン-*ab*-1-オン<sup>10</sup>やビリンジオンと呼ばれるリニアテトラピロールが得られる<sup>11</sup>。ビラジエン-*ab*-1-オンは赤色クロロフィルカタボライトと同様にメソ位の炭素がカルボニルとして残り、共役系が切れた構造で、酸化反応の主生成物として得られる。一方のビリンジオンは、ビリベルディンと同一の骨格を有しているが $\beta$ 置換ポルフィリンの共役酸化反応と異なり副生成物となる。この共役酸化反応のメカニズムは詳しくわかっておらず、メカニズムの解明は新たな機能性色素の合成や、他の酸化反応について新たな知見が得られる可能性がある。

そこで第3章では、メソ位のフェニル基に様々な置換基を導入することによる共役酸化反応への置換基効果や、<sup>18</sup>O<sub>2</sub> や H<sub>2</sub><sup>18</sup>O を用いた酸素同位体ラベル化実験、共役酸化反応中間体の構造決定などからテトラアシルポルフィリン共役酸化反応メカニズムについて検討した。

## 2. 実験

### 2.1. 溶媒ならびに試薬

合成に際し、脱水溶媒が必要である反応では常法に従って脱水し、蒸留したものを用いた。合成および精製に用いた試薬は、和光純薬工業製、Sigma Aldrich 製および、東京化成製のものをそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーは、関東化学製のフラッシュクロマトグラフィー用中性球状シリカゲル(60N)を担体に用いた。NMR 測定において用いた重溶媒は、Cambridge Isotope Laboratories, Inc. 製のものを使用した。FAB Mass スペクトル測定のマトリックスとして和光純薬株式会社製の *m*-ニトロベンジルアルコール(*m*-NBA)を、また MALDI TOF

Mass スペクトル測定のマトリックスとして Sigma Aldrich 製のジスラノールもしくは和光純薬工業社製の $\alpha$ -シアノ-4-ヒドロキシけい皮酸を用いた。また、紫外可視吸収スペクトル測定において用いた溶媒は、和光純薬工業株式会社製分光分析用試薬をそのまま使用した。

酸素同位体ラベル化実験に用いた  $^{18}\text{O}_2$  は大陽日酸社製の純度 99.1% のものを使用し、 $\text{H}_2^{18}\text{O}$  も同じく大陽日酸社製の純度 98% のものを使用した。

原料である各種ポルフィリンはアドラー法を用いて、それぞれの置換基に対応するベンズアルデヒドとピロールをプロピオン酸中で加熱還流して合成した。鉄ポルフィリンはポルフィリンと塩化鉄(II)を DMF 中で 6 時間加熱還流して合成した。ビラジエン-*ab*-1-オン **2a**、**2c**、**2f**、**2h** およびビリンジオン **3a**、**3c**、**3f**、**3h** は第 2 章で述べた方法に従って合成した。

## 2.2. 合成

(4*Z*,9*Z*)-1,15,21,24-Tetrahydro-19-(4-methylbenzoyl)-15-hydroxy-5,10,15-tris(4-methylphenyl)-23*H*-bilin-1-one **2b** and

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-5,10,15-Tris(4-methylphenyl)-(21*H*,23*H*,24*H*)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione **3b**.

500 mL の三口反応容器に 100 mL のクロロホルムを入れ、10 分間酸素バブリングをした。これにピリジン 28.0 mL (340 mmol)、[5,10,15,20-Tetrakis(4-methylphenyl)porphyrinato]iron(III) chloride 500 mg (0.657 mmol) **1b**、L-(+)-アスコルビン酸 2.30 g (13.0 mmol) を入れ、酸素をバブリングしながら室温で 1 時間攪拌した。その後 2 M HCl を 270 mL 加えてさらに 60 分攪拌した。反応終了後有機相を水で 2 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去すると紫色固体が残った。この生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィーで(展開溶媒はクロロホルム：アセトン=9：1)精製を行い、第一留分として紫色のフラクションと第二留分として青色のフラクションに分けた。紫色固体として biladien-*ab*-one **2b** は 178 mg (37.4%) で得られた。青色の第二留分を再び順相シリカゲルクロマトグラフィーで(展開溶媒はクロロホルム：アセトン=9：1)精製すると青色固体として bilindione **3b** が 6.8 mg (1.5%) 得られた。

**2b**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*) :  $\delta/\text{ppm}$  = 2.32 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 2.38 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 2.41 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 6.13 (d,  $J$  = 5.75 Hz, 1H; pyrrole), 6.15-6.18 (m, 2H; pyrrole), 6.33 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H; pyrrole), 6.37 (s, 1H; OH), 6.48 (d,  $J$  = 4.00 Hz, 1H; pyrrole), 6.78-6.80 (m, 2H; pyrrole), 6.87 (d,  $J$  = 5.20 Hz, 1H; pyrrole), 7.15 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H; phenylene), 7.20-7.24 (m, 8H; phenylene), 7.37 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H; phenylene), 7.40 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H; phenylene), 7.77 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H; phenylene), 10.16 (bs, 1H; NH), 10.87 (bs, 1H; NH), 12.43 (bs, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*)  $\delta/\text{ppm}$  = 21.2, 21.3, 21.5, 21.6, 74.9, 109.8, 111.8, 119.5, 121.5, 124.2, 125.4, 125.9, 127.0, 128.6, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3, 130.5, 131.0, 131.7, 133.4, 134.4, 134.5, 135.8, 137.8, 138.2, 138.5, 139.2, 139.9, 140.8, 142.2, 142.6, 143.1, 149.6, 150.2, 164.5, 173.3, 184.4 ppm. HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}_4$   $m/z$  720.3100, found 720.3083. UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 321 ( $3.03 \times 10^4$ ), 360 ( $3.26 \times 10^4$ ), 568 nm ( $2.08 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ).

**3b**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*) :  $\delta/\text{ppm}$  = 2.32 (s, 6H;  $\text{CH}_3$ ), 2.45 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 6.22 (d,  $J$  = 5.70 Hz, 2H; pyrrole H-2), 6.48 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 2H; pyrrole H-7), 6.74 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 2H; pyrrole

H-8), 7.00 (d,  $J = 5.70$  Hz, 2H; pyrrole H-3), 7.16 (d,  $J = 8.00$  Hz, 4H; 5,15-phenylene H-3), 7.25 (overlapped  $\text{CHCl}_3$ , 4H; 5,15-phenylene H-2'), 7.29 (d,  $J = 7.40$  Hz, 2H; 10-phenylene H-3'), 7.41 (d,  $J = 8.00$  Hz, 2H; 10-phenylene H-2'), 8.23 (bs, 2H; NH), 12.05 (bs, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform- $d$ )  $\delta/\text{ppm} = 21.3, 21.4, 119.1, 121.3, 123.8, 128.7, 129.0, 130.0, 131.5, 132.9, 133.9, 137.8, 138.1, 138.4, 139.9, 143.2, 153.4, 171.6$  ppm. MS (MALDI TOF):  $m/z = 601[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_4$   $m/z$  600.2525, found 600.2532. UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon_{\text{max}})$  351 ( $1.9 \times 10^4$ ), 408 ( $3.7 \times 10^4$ ), 623 nm ( $1.6 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ).

(4Z,9Z)-1,15,21,24-Tetrahydro-19-(4-fluorobenzoyl)-15-hydroxy-5,10,15-tris(4-fluorophenyl)-23H-bilin-1-one **2d** and

(4Z,9Z,15Z)-5,10,15-Tris(4-fluorophenyl)-(21H,23H,24H)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione **3d**.

500 mL の三口反応容器に 100 mL のクロロホルムを入れ、10 分間酸素バブリングをした。これにピリジン 28.0 mL (340 mmol)、[5,10,15,20-Tetrakis(4-fluorophenyl)porphyrinato]iron(III) chloride 500 mg (0.631 mmol) **1d**、L-(+)-アスコルビン酸 2.30 g (13.0 mmol) を入れ、酸素をバブリングしながら室温で 1 時間攪拌した。その後 2 M HCl を 270 mL 加えてさらに 60 分攪拌した。反応終了後有機相を水で 2 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去すると紫色固体が残った。この生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム : アセトン=19 : 1)で精製を行い、第一留分として紫色のフラクションと第二留分として青色のフラクションに分けた。第一留分の biladien-*ab*-one **2d** は紫色固体として 346 mg (71.9%) で得られた。青色の第二留分を再び順相シリカゲルクロマトグラフィーで(展開溶媒はクロロホルム : 酢酸エチル=1 : 1)精製すると bilindione **3d** が青色固体として 14 mg (3.5%) 得られた。

**2d**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/\text{ppm} = 6.15\text{-}6.17$  (m, 2H; pyrrole), 6.21 (d,  $J = 5.70$  Hz, 1H; pyrrole), 6.31 (d,  $J = 4.60$  Hz, 1H; pyrrole), 6.39 (s, 1H; OH), 6.47 (d,  $J = 4.00$  Hz, 1H; pyrrole), 6.78 (d,  $J = 4.60$  Hz, 1H; pyrrole), 6.81 (d,  $J = 4.00$  Hz, 2.3 Hz, 1H; pyrrole), 6.87 (d,  $J = 5.70$  Hz, 1H; pyrrole), 7.06 (t,  $J = 8.60$  Hz, 2H; phenylene), 7.13-7.18 (m, 6H; phenylene), 7.34 (dd,  $J = 8.60$  Hz, 5.15 Hz, 2H; phenylene), 7.47 (dd,  $J = 9.20$  Hz, 5.15 Hz, 2H; phenylene), 7.51 (dd,  $J = 8.60$  Hz, 5.15 Hz, 2H; phenylene), 7.91 (dd,  $J = 8.60$  Hz, 5.15 Hz, 2H; phenylene), 9.98 (bs, 1H; NH), 10.88 (bs, 1H; NH), 12.38 (bs, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform- $d$ )  $\delta/\text{ppm} = 74.5, 110.3, 111.95, 115.0, 115.2, 115.4, 119.6, 120.0, 124.7, 125.0, 126.1, 129.0, 129.1, 130.7, 131.47, 131.54, 132.0, 132.3, 137.7, 132.8, 133.2, 133.26, 133.32, 134.5, 134.7, 139.5, 139.7, 141.6, 142.8, 149.8, 149.9, 161.7, 161.8, 162.7, 163.6, 163.7, 164.0, 164.7, 164.9, 166.0, 173.2, 183.1$ . HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_4\text{F}_4$   $m/z$  736.2098, found 736.2093. UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon_{\text{max}})$  350 ( $3.23 \times 10^4$ ), 566 nm ( $2.08 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ).

**3d**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/\text{ppm} = 6.26$  (d,  $J = 5.75$  Hz, 2H; pyrrole H-2), 6.49 (d,  $J = 4.60$  Hz, 2H; pyrrole H-7), 6.73 (d,  $J = 4.60$  Hz, 2H; pyrrole H-8), 6.99 (d,  $J = 5.75$  Hz, 2H; pyrrole H-3), 7.08 (t,  $J = 8.60$  Hz, 4H; 5,15-phenylene H-2'), 7.20 (t,  $J = 8.60$  Hz, 2H; 10-phenylene H-2'), 7.36 (dd,  $J = 5.75$  Hz, 2.85 Hz, 4H; 5,15-phenylene H-3'), 7.51 (dd,  $J = 5.75$  Hz, 2.85 Hz, 2H;

10-phenylene H-3'), 8.19 (bs, 2H; NH), 12.02 (bs, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*)  $\delta/\text{ppm}$  = 115.23, 115.35, 115.40, 115.53, 117.6, 121.7, 124.3, 130.1, 131.8, 132.6, 133.18, 133.24, 133.31, 137.7, 138.3, 138.7, 139.6, 143.3, 153.4, 162.0, 162.7, 163.9, 164.7, 171.4 ppm. MS (MALDI TOF):  $m/z$  = 613[M+H] $^{+}$ ; HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_4\text{F}_3$   $m/z$  613.1851, found 613.1832. UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 338 ( $1.26 \times 10^4$ ), 402 ( $2.52 \times 10^4$ ), 623 nm ( $1.12 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ).

(4Z,9Z)-1,15,21,24-Tetrahydro-19-(4-chlorobenzoyl)-15-hydroxy-5,10,15-tris(4-chlorophenyl)-23H-bilin-1-one **2e** and

(4Z,9Z,15Z)-5,10,15-Tris(4-chlorophenyl)-(21H,23H,24H)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione **3e**.

500 mL の三口反応容器に 100 mL のクロロホルムを入れ、10 分間酸素バブリングをした。これにピリジン 25.0 mL (0.33 mmol)、[5,10,15,20-Tetrakis(4-chlorophenyl)porphyrinato]iron(III) chloride 500 mg (0.549 mmol) **1e**、L-(+)-アスコルビン酸 2.10 g (12.0 mmol) を入れ、酸素をバブリングしながら室温で 1 時間攪拌した。その後 2 M HCl を 270 mL 加えてさらに 60 分攪拌した。反応終了後有機相を水で 2 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去すると紫色固体が残った。この生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム : アセトン=19 : 1)で精製を行い、第一留分として紫色のフラクションと第二留分として青色のフラクションに分けた。第一留分の biladien-*ab*-one **2e** は紫色固体として 165 mg (34.9%) で得られた。青色の第二留分を再び順相シリカゲルクロマトグラフィーで(展開溶媒はクロロホルム : 酢酸エチル=1 : 1)精製すると bilindione **3e** が青色固体として 11 mg (2.8%) 得られた。

**2e**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm}$  = 6.06 (dd,  $J$  = 4.00 Hz, 2.50 Hz, 1H; pyrrole), 6.10 (d,  $J$  = 5.75 Hz, 1H; pyrrole), 6.13 (d,  $J$  = 4.00 Hz, 1H; pyrrole), 6.27 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H; pyrrole), 6.41 (d,  $J$  = 4.00 Hz, 1H; pyrrole), 6.43 (s, 1H; OH), 6.70 (dd,  $J$  = 4.00 Hz, 2.50 Hz, 1H; pyrrole), 6.74 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H; pyrrole), 6.78 (d,  $J$  = 5.75 Hz, 1H; pyrrole), 7.23 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; phenylene), 7.27 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; phenylene), 7.37-7.45 (m, 10H; phenylene), 7.72 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; phenylene), 10.65 (bs, 1H; NH), 10.73 (bs, 1H; NH), 12.40 (bs, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*)  $\delta/\text{ppm}$  = 74.4, 110.4, 112.0, 119.65, 119.81, 124.85, 124.99, 126.3, 128.28, 128.56, 128.63, 130.5, 130.7, 131.8, 132.4, 132.7, 134.51, 134.59, 134.72, 134.76, 135.6, 136.0, 136.6, 137.2, 138.1, 139.7, 141.3, 142.1, 142.7, 149.5, 149.8, 164.9, 173.1, 183.3 ppm. HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_4^{35}\text{Cl}_4$   $m/z$  800.0916, found 800.0889. UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 350 ( $3.55 \times 10^4$ ), 567 nm ( $2.20 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ).

**3e**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm}$  = 6.27 (d,  $J$  = 5.75 Hz, 2H; pyrrole H-2), 6.50 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 2H; pyrrole H-7), 6.73 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 2H; pyrrole H-8), 7.00 (d,  $J$  = 5.75 Hz, 2H; pyrrole H-3), 7.35 (d,  $J$  = 8.30 Hz, 4H; 5,15-phenylene), 7.48 (d,  $J$  = 8.30 Hz, 4H; 5,15-phenylene), 7.48 (m, 4H; 10-phenylene), 8.28 (bs, 2H; NH), 12.05 (bs, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*)  $\delta/\text{ppm}$  = 117.4, 121.7, 124.6, 128.6, 128.8, 130.2, 132.7, 132.9, 134.3, 135.0, 137.8, 138.8, 143.2, 153.2, 171.5 ppm. MS (MALDI TOF):  $m/z$  = 661[M+H] $^{+}$ . HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_4^{35}\text{Cl}_3$   $m/z$  660.0887, found 660.0863. UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 344 ( $2.05 \times 10^4$ ), 404 ( $4.17 \times 10^4$ ), 627

nm ( $1.87 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ).

(4Z,9Z)-1,15,21,24-Tetrahydro-19-(4-trifluoromethylbenzoyl)-15-hydroxy-5,10,15-tris

(4-trifluoromethylphenyl)-23*H*-bilin-1-one **2g** and

(4Z,9Z,15Z)-5,10,15-Tris(4-trifluoromethylphenyl)-(21*H*,23*H*,24*H*)-1,19,21,24-tetrahydro-

1,19-bilindione **3g**.

500 mL の三口反応容器に 100 mL のクロロホルムを入れ、10 分間酸素バブリングをした。これにピリジン 21.0 mL (0.27 mmol)、[5,10,15,20-Tetrakis(4-trifluoromethylphenyl)porphyrinato] iron(III) chloride 500 mg (0.512 mmol) **1g**、L-(+)-アスコルビン酸 2.10 g (12.0 mmol) を入れ、酸素をバブリングしながら室温で 1 時間攪拌した。その後 2 M HCl を 270 mL 加えてさらに 60 分攪拌した。反応終了後有機相を水で 2 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去すると紫色固体が残った。この生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム : アセトン = 19 : 1) で精製を行い、第一留分として紫色のフラクションと第二留分として青色のフラクションに分けた。第一留分の biladien-*ab*-one **2g** は紫色固体として 153 mg (32.0%) で得られた。青色の第二留分を再び順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 1) 精製すると bilindione **3g** が青色固体として 16 mg (4.1%) 得られた。

**2g**:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm} = 6.08$  (dd,  $J = 4.00$  Hz, 2.85 Hz, 1H; pyrrole), 6.13 (d,  $J = 5.75$  Hz, 1H; pyrrole), 6.15 (d,  $J = 4.00$  Hz, 1H; pyrrole), 6.25 (d,  $J = 4.60$  Hz, 1H; pyrrole), 6.40 (d,  $J = 4.00$  Hz, 1H; pyrrole), 6.54 (s, 1H; OH), 6.71 (dd,  $J = 4.00$  Hz, 2.85 Hz, 1H; pyrrole), 6.73 (d,  $J = 4.60$  Hz, 1H; pyrrole), 6.78 (d,  $J = 5.75$  Hz, 1H; pyrrole), 7.45 (d,  $J = 8.00$  Hz, 2H; phenylene), 7.62 (d,  $J = 8.60$  Hz, 4H; phenylene), 7.67-7.75 (m, 8H; phenylene), 7.85 (d,  $J = 8.00$  Hz, 2H; phenylene), 10.71 (bs, 1H; NH), 10.77 (bs, 1H; NH), 12.53 (bs, 1H; NH).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, chloroform-*d*)  $\delta/\text{ppm} = 74.6, 110.9, 112.1, 119.7, 122.9, 124.96, 125.03, 125.33, 125.40, 126.0, 126.7, 127.5, 129.4, 130.6, 130.9, 131.0, 130.9, 131.0, 131.52, 131.60, 131.8, 135.1, 137.4, 140.0, 140.3, 140.6, 140.8, 141.3, 142.7, 147.2, 148.9, 150.1, 165.3, 173.2, 183.5$  ppm. HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_4\text{F}_{12}$   $m/z$  936.1970, found 936.1963. UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 344 ( $3.94 \times 10^4$ ), 565 nm ( $2.36 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ).

**3g**:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm} = 6.22$  (d,  $J = 5.70$  Hz, 2H; pyrrole H-2), 6.50 (d,  $J = 4.60$  Hz, 2H; pyrrole H-7), 6.71 (d,  $J = 4.60$  Hz, 2H; pyrrole H-8), 6.96 (d,  $J = 5.75$  Hz, 2H; pyrrole H-3), 7.51 (d,  $J = 8.00$  Hz, 4H; 5,15-phenylene H-2'), 7.65 (d,  $J = 8.00$  Hz, 6H, 5,10,15-phenylene H-3'), 7.77 (d,  $J = 8.00$  Hz, 2H; 10-phenylene H-2'), 8.47 (bs, 2H; NH), 11.94 (bs, 1H; NH).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, chloroform-*d*)  $\delta/\text{ppm} = 117.0, 121.9, 122.8, 124.8, 124.9, 125.1, 125.3, 130.1, 130.6, 130.8, 131.6, 131.9, 137.6, 139.1, 139.3, 140.1, 143.1, 153.3, 171.5$  ppm. MS (MALDI TOF):  $m/z = 763[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_4\text{F}_9$   $m/z$  763.1755, found 763.1764. UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  397 ( $3.36 \times 10^4$ ), 626 nm ( $1.53 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ).

(4Z,14Z)-1,10,21,24-Tetrahydro-19-(4-methoxybenzoyl)-10-hydroxy-5,10,15-tris(4-methoxyphenyl)-bilin-1-one **4a**.

1000 mL の三口反応容器に 250 mL のクロロホルムを入れ、10 分間酸素バブリングをした。これにピリジン 35.0 mL (438 mmol)、[5,10,15,20-Tetrakis(4-methoxyphenyl)porphyrinato]iron(III) chloride 508 mg (0.616 mmol)、L-(+)-アスコルビン酸 5.49 g (30.9 mmol)を入れ、酸素をバブリングしながら室温で 1 時間攪拌した。反応終了後有機相を水で 2 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去すると褐色固体が残った。この生成物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム、活性度(II))で精製すると茶色固体が 189 mg (39%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ /ppm = 3.72 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 5.89 (m, 1H; pyrrole), 6.02 (m, 1H; pyrrole), 6.23 (m, 1H; pyrrole), 6.38 (m, 1H; pyrrole), 6.51 (s, 1H; OH), 6.75-6.79 (m, 3H), 6.83 (d,  $J$  = 8.95 Hz, 2H; phenylene), 6.87-6.91 (m, 3H), 7.08 (m, 4H), 7.15 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 7.41-7.44 (m, 4H; phenylene), 7.95 (d,  $J$  = 8.95 Hz, 2H; phenylene), 9.62 (bs, 1H; NH), 10.16 (bs, 1H; NH), 12.70 (bs, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ /ppm = 55.0, 55.1, 55.3, 55.5, 74.7, 110.1, 113.2, 113.4, 113.6, 113.8, 114.0, 118.5, 119.4, 121.5, 125.3, 127.7, 128.0, 129.3, 129.5, 129.9, 131.3, 132.2, 132.4, 134.7, 136.0, 137.1, 137.5, 137.9, 138.9, 139.4, 148.9, 158.4, 159.3, 160.3, 162.8, 171.9, 176.1, 182.8 ppm. HRMS (FAB): calcd for C<sub>48</sub>H<sub>41</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>  $m/z$  785.2975, found 785.2988. IR (KBr): 3234, 2835, 1649, 1602, 1508, 1303, 1251, 1174, 1032, 806 cm<sup>-1</sup>.

(4Z,14Z)-1,10,21,24-Tetrahydro-19-(4-methoxybenzoyl)-10-hydroxy-5,10,15-tris(4-methoxyphenyl)-bilin-1-one **4a** の酸処理

100 mL のナスフラスコに(4Z,14Z)-1,10,21,24-Tetrahydro-19-(4-methoxybenzoyl)-10-hydroxy-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-bilin-1-one **4a** 189 mg (0.241 mmol)を入れ、20 mL のクロロホルムを加えた。さらに 2 M HCl を 30 mL 加え 1 時間室温で攪拌した。反応終了後有機相を水で 2 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去すると紫色固体が残った。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム)で精製すると紫色固体として biladien-*ab*-1-one **2a** が 180 mg (95%)得られた。

(4Z,9Z,15Z)-1,21-Dihydro-19-(4-methoxycarbonylbenzoyl)-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-bilin-1-one 鉄錯体 **6f** の合成と共役酸化反応

500 mL の三口反応容器に(4Z,9Z)-1,15,21,24-Tetrahydro-19-(4-methoxycarbonylbenzoyl)-15-hydroxy-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-bilin-1-one **2f** を 500 mg (0.557 mmol)と乾燥 HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub><sup>12</sup> を 100 mg 入れ、そこにベンゼン 350 mL を加えて脱水しながら 1 時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>をろ過で取り除き、溶媒を減圧留去した。そこに窒素で飽和した 23 mM 酢酸鉄(II)ピリジン溶液を 50 mL 加え、アルゴン雰囲気下、室温で 30 分攪拌した。反応終了後、ピリジンを減圧留去すると黒色固体として(4Z,9Z,15Z)-1,21-Dihydro-19-(4-methoxycarbonylbenzoyl)-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-

23*H*-bilin-1-one **6f** 鉄錯体が得られた。これ以上特に精製することなく、共役酸化反応に使用した。300 mL の三口反応容器に (4*Z*,9*Z*,15*Z*)-1,21-Dihydro-19-(4-methoxycarbonylbenzoyl)-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23*H*-bilin-1-one **6f** 鉄錯体を入れ、そこに酸素で飽和したクロロホルム 60 mL とピリジン 18.5 mL (0.226 mol) と L-(+)-アスコルビン酸 1.62 g (9.2 mmol) 加え、室温で酸素バブリングした。1 時間後、2 M HCl を 150 mL 入れ、さらに 1 時間室温で攪拌した。反応終了後有機相を水で 2 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去すると暗紫色固体が残った。この生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム : アセトン = 95 : 5) 精製を行い、第一留分として紫色のフラクションと第二留分として青色のフラクションに分けた。紫色の第一留分を再び順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム : アセトン = 25 : 1) で精製すると biladien-*ab*-one **2f** が紫色固体として 80.8 mg (15.9%) 得られた。青色の第二留分を再び順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はジクロロメタン : アセトン = 85 : 15) で精製を行った。さらに順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム) で精製すると bilindione **3f** が青色固体として 21.6 mg (5.2%) 得られた。

**6f**- Fe<sup>2+</sup>: MALDI-TOF:  $m/z = 769$  [M-Bz]<sup>+</sup>; FAB-MS: calcd for C<sub>52</sub>H<sub>37</sub>FeN<sub>4</sub>O<sub>10</sub>  $m/z = 933.1859$ , found 933.1829, [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>18</sup>O<sub>2</sub>による共役酸化反応

10 mL のナスフラスコに L-(+)-アスコルビン酸 25 mg (0.14 mmol)、ピリジン 1.1 mL (13.6 mmol)、水 (0.05 mL)、クロロホルム 2.5 mL と回転子を入れ、液体窒素を用いて 3-5 回 freeze-pump-thaw により脱酸素を行った。別の 10 mL のナスフラスコに鉄ポルフィリン 0.03 mmol を入れクロロホルム 2.5 mL に溶解させ上記の方法で脱酸素を行った。アスコルビン酸溶液を凍らせた状態でポルフィリン溶液をアルゴン雰囲気下に加え、ナスフラスコを真空にし、その後アルゴン雰囲気にする操作を数回行った。ナスフラスコを室温に戻し、そこに <sup>18</sup>O<sub>2</sub> を 5 mL シリンジを用いてバブリングした。その後、20 時間暗所で攪拌した。その後、3 M HCl を 5 mL 加え 1 時間攪拌した。反応終了後、有機相を水で 2 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧除去すると紫色固体が残った。生成物をプレパラティブ TLC (展開溶媒はクロロホルム : アセトン = 9 : 1) で精製し、このプレパラティブ TLC を 90° 回転させ、さらに展開溶媒にクロロホルムを用いてさらに精製した。

**2f**: (MALDI TOF):  $m/z = 883$  [M-OH]<sup>+</sup> (lactam and benzoyl-<sup>18</sup>O<sub>2</sub>).

HRMS (FAB): calcd for C<sub>52</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>[<sup>18</sup>O]<sub>2</sub>  $m/z$  900.2778, found 900.2753.

**3f**: (MALDI TOF):  $m/z = 737$  [M+H]<sup>+</sup> (1,19-<sup>18</sup>O<sub>2</sub>).

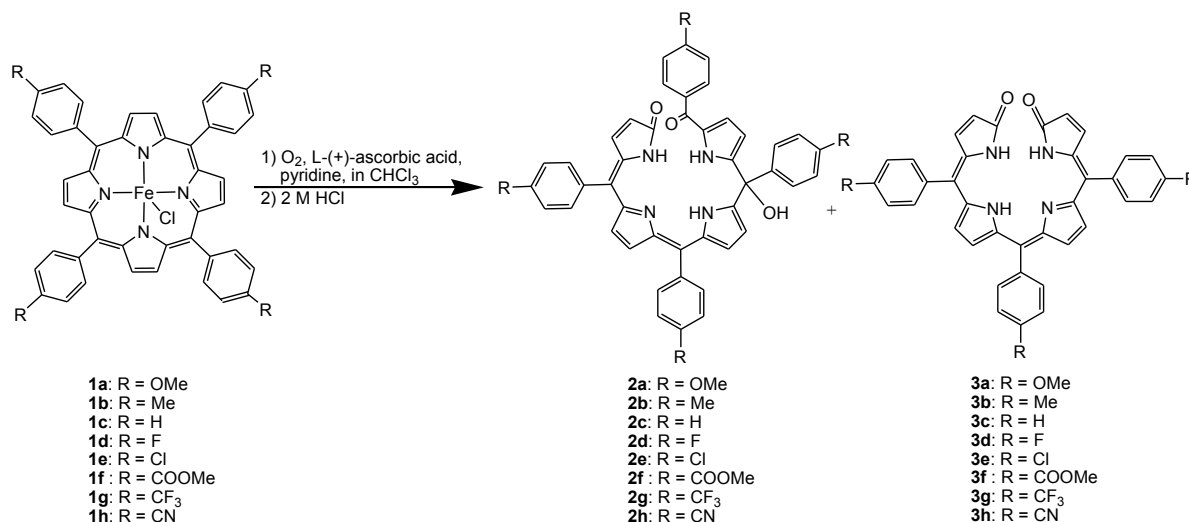
HRMS (FAB): calcd for C<sub>43</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>[<sup>18</sup>O]<sub>2</sub>  $m/z$  736.2305, found 736.2302.



### 3. 結果および考察

#### 3.1. テトラアリルポルフィリン共役酸化反応における置換基効果

Scheme 3-3 にフェニル基のパラ位に様々な置換基を導入したテトラアリルポルフィリン鉄錯体 **1** の構造と、共役酸化反応生成物であるビラジエン-*ab*-1-オン **2** とビリンジオン **3** の構造を示す。また Table 3-1 にビラジエン-*ab*-1-オン **2** とビリンジオン **3** の単離収率をまとめたものを示す。ビラジエン-*ab*-1-オン **2a**、**2c**、**2f**、**2h** およびビリンジオン **3a**、**3c**、**3f**、**3h** の収率は第 2 章のデータを使用した。



**Scheme 3-3.** Coupled oxidation of tetraarylporphyrins.

**Table 3-1.** Isolated yields of biladien-*ab*-1-ones and bilindiones.

Substituent in the aryl groups	Isolated yield of biladien- <i>ab</i> -1-one <b>2</b>	Isolated yield of bilindione <b>3</b>
OMe ( <b>a</b> )	85	1.9
Me ( <b>b</b> )	37	1.7
H ( <b>c</b> )	59	4.1
F ( <b>d</b> )	72	3.5
Cl ( <b>e</b> )	35	2.8
COOMe ( <b>f</b> )	44	5.9
CF <sub>3</sub> ( <b>g</b> )	32	4.1
CN ( <b>h</b> )	28	6.7

この結果、ビラジエン-*ab*-1-オンに関して電子供与基を導入すると収率が向上し、電子求引基を導入すると収率が減少する傾向が見られた。一方、ビリンジオンの場合、電子求引基を導入すると収率が向上し、電子供与基を導入すると収率が減少する傾向が見られた。ここで、以下のような仮定をおく。ビリンジオンはビラジエン-*ab*-1-オンから誘導されるものではなく、鉄ポルフィリンから別々のルートで生成されるものとする。ここで、鉄ポルフィリンからビ

ラジエン-*ab*-1-オンへの反応速度を  $k_1$ 、鉄ポルフィリンからビリンジオンへの反応速度を  $k_2$ 、鉄ポルフィリンからその他の色素への反応速度を鉄ポルフィリン  $k_3$  とすると以下の式が成立する。

$$[\text{Biladien-}ab\text{-1-one}] = \frac{k_1}{k_1+k_2+k_3} (1 - [\text{iron porphyrin}]_0 e^{-(k_1+k_2+k_3)t}) \rightarrow \frac{k_1}{k_1+k_2+k_3} \quad (t \rightarrow \infty)$$

$$[\text{Bilindione}] = \frac{k_2}{k_1+k_2+k_3} (1 - [\text{iron porphyrin}]_0 e^{-(k_1+k_2+k_3)t}) \rightarrow \frac{k_2}{k_1+k_2+k_3} \quad (t \rightarrow \infty)$$

さらに収率の比は反応速度の比になる。この収率の比をハメットの置換基底数に対してプロットすると、以下の式が成立する。

$$Y_r = \frac{\text{yield of bilindione}}{\text{yield of biladien-}ab\text{-1-one}} = \frac{k_2}{k_1}$$

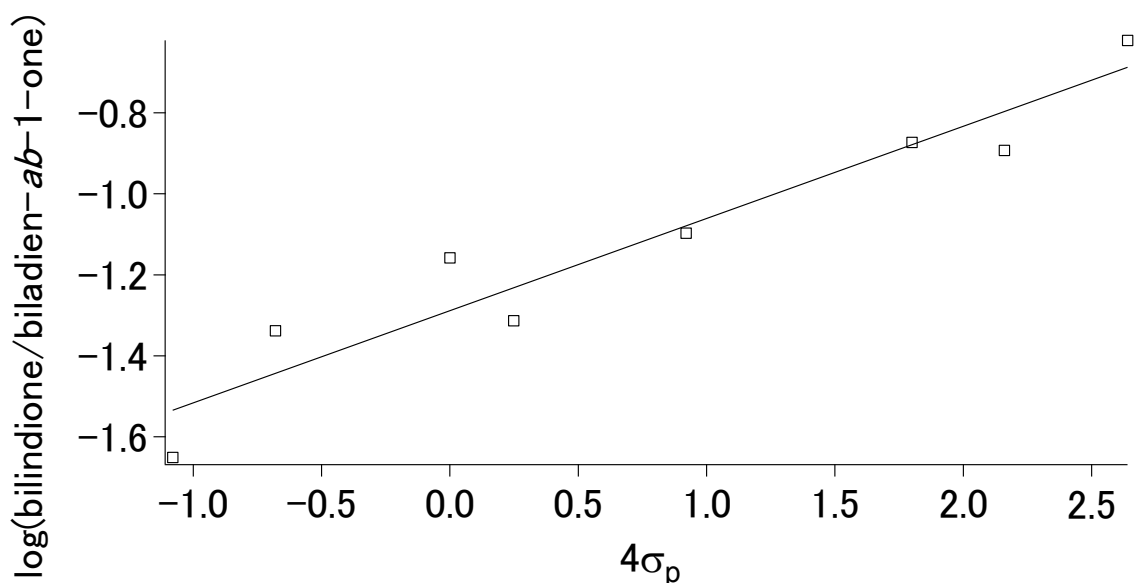
$$\log Y_r = \log k_2 - \log k_1 = \Delta\rho\sigma_p$$

$$\log k_1 = \rho_1\sigma_p$$

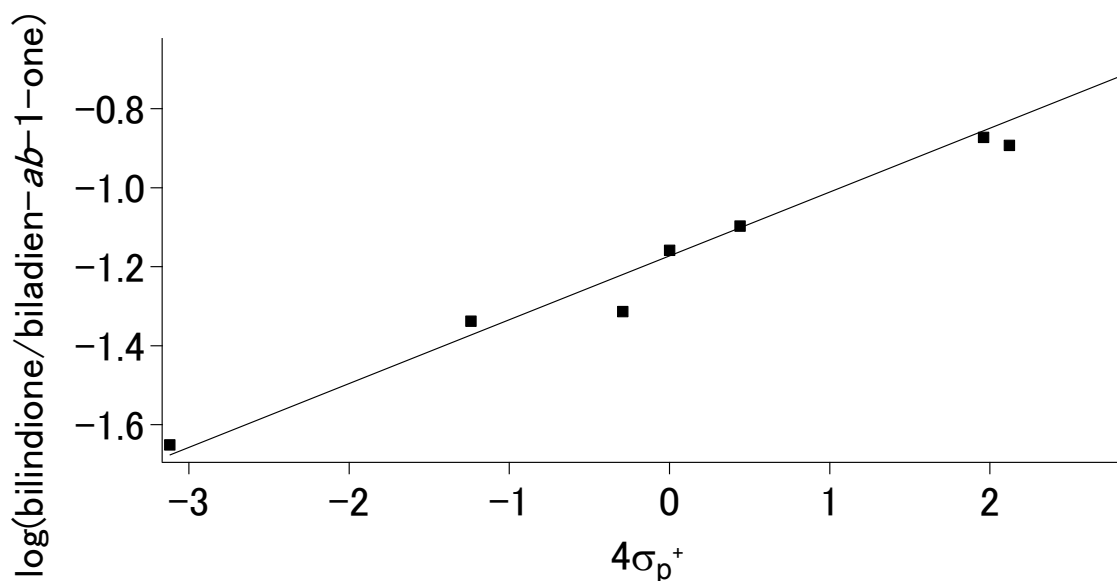
$$\log k_2 = \rho_2\sigma_p$$

$$\Delta\rho = \rho_2 - \rho_1$$

Figure 3-1 および Figure 3-2 に収率の比をハメットの置換基底数  $\sigma_p$  および  $\sigma_p^+$  に対してプロットしたものを示す。



**Figure 3-1.** Hammett plot of the ratios of isolated yields of bilindiones/biladien-*ab*-1-ones by coupled oxidation of tetraarylporphyrins against Hammett substituent constants  $4\sigma_p$ . The reaction constants  $\rho = 0.22 \pm 0.02$ .  $\sigma_p$  (CN) = 0.66,  $\sigma_p$  (CF<sub>3</sub>) = 0.54,  $\sigma_p$  (COOMe) = 0.45,  $\sigma_p$  (Cl) = 0.23,  $\sigma_p$  (F) = 0.062,  $\sigma_p$  (H) = 0,  $\sigma_p$  (Me) = -0.17,  $\sigma_p$  (OMe) = -0.27.



**Figure 3-2.** Hammett plot of the ratios of isolated yields of bilindiones/biladien-*ab*-1-ones by coupled oxidation of tetraarylporphyrins against Hammett substituent constants  $4\sigma_p^+$ . The reaction constants  $\rho = 0.16 \pm 0.01$ .  $\sigma_p^+$  (CN) = 0.71,  $\sigma_p^+$  (CF<sub>3</sub>) = 0.53,  $\sigma_p^+$  (COOMe) = 0.49,  $\sigma_p^+$  (Cl) = 0.11,  $\sigma_p^+$  (H) = 0,  $\sigma_p^+$  (F) = -0.073,  $\sigma_p^+$  (Me) = -0.31,  $\sigma_p^+$  (OMe) = -0.78.

ハメットの置換基定数 $\sigma_p$ および $\sigma_p^+$ はこれまでに報告されている文献値を用い、メトキシカルボニル基に関してはエトキシカルボニル基の値を代用した<sup>13,14</sup>。またテトラアシルポルフィリン鉄錯体は四か所フェニル基が置換しているので、置換基定数の和 $4\sigma_p$ および $4\sigma_p^+$ に対してプロットした。反応定数 $\Delta\rho$ は $4\sigma_p$ でプロットした場合 0.22 となり、 $4\sigma_p^+$ でプロットした場合は 0.16 となった。またこれまでテトラアシルポルフィリン鉄錯体共役酸化反応の反応速度に対する置換基効果について検討がなされている<sup>15</sup>。反応速度は電子求引基を導入すると加速されることがわかっている。この酸化反応の反応速度は全ての反応の和であり、またその他の色素になる反応を無視すると以下の式が成立する。

$$\log k_{\text{ox}} = \log k_3 + \log k_2 + \log k_1 \cong (\rho_2 + \rho_1)\sigma_p$$

反応速度に対するハメットの反応定数 $\rho_{\text{ox}} = 0.07$ であることから、これら二つの結果から、 $\rho_1 = -0.08$  および  $\rho_2 = 0.15$  であると見積もれる。さらに Figure 3-1 と Figure 3-2 の相関係数を比較すると、 $\sigma_p$ でプロットしたものは相関係数 0.91 で、 $\sigma_p^+$ でプロットしたものは相関係数 0.97 であったので、 $\sigma_p^+$ でプロットした方がよりよい直線関係が得られた。よって $\rho_1 < 0$  および  $\sigma_p^+$ でよりよい直線関係が得られたことから、ビラジエン-*ab*-1-オンの生成には、反応の遷移状態においてベンジルカチオンが発生するようなメカニズムが示唆される。また $\rho_2 > 0$ から、ビリンジオンの生成には求核的な反応が含まれることが示唆された。

### 3.2. テトラアシルポルフィリン共役酸化反応における酸素同位体ラベル化実験

テトラアシルポルフィリン共役酸化反応生成物であるビラジエン-*ab*-1-オンはラクタムとカルボニル、ヒドロキシ基として 3 原子の酸素が導入された構造を持つ。またビリンジオン

も二つのラクタムとして 2 原子の酸素が導入された構造を持つ。これらの酸素が共役酸化反応中においてどのように導入されたかを調査することは、反応メカニズムの解明に有用であるので、 $^{18}\text{O}_2$  や  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  を用いた酸素同位体ラベル化実験を行った。なお、反応はメトキシ置換体 **1a** およびメトキシカルボニル置換体 **1f** を用いて行った。反応生成物を MALDI TOF MS により測定を行い、非ラベル、モノラベル、ジラベル化体が検出された。メチルエステル置換体 **1f** の共役酸化反応生成物のピラジエン-*ab*-1-オン **2f** およびピリンジオン **3f** の結果についてまとめたものを Table 3-2 に示す。

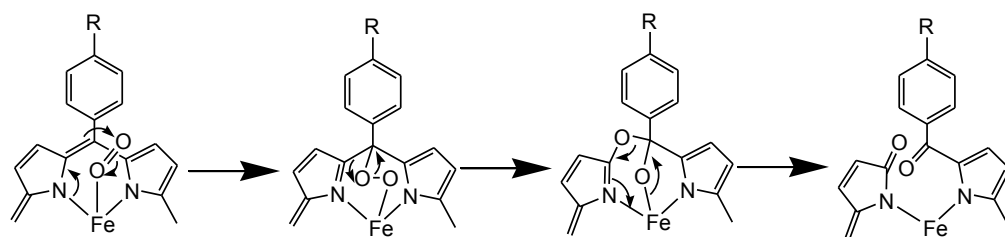
**Table 3-2.** Results from labelling coupled oxidations, expressed in units of relative intensity of the three mass spectrum peaks corresponding with products carrying no, one or two oxygen-18 labels. Bars represent relative intensity.

experiment	biladien- <i>ab</i> -one <b>2f</b>		bilindione <b>3f</b>		biladien- <i>ab</i> -one <b>2f</b>		bilindione <b>3f</b>	
	$m/z$ [M-OH] <sup>+</sup>	rel. Int. (%)	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>	rel. Int. (%)				
oxygen-16	879	100	733	100				
	881	18	735	14				
	883	0.1	737	1				
oxygen-18	879	0.6	733	0.1				
	881	3.9	735	11				
	883	100	737	100				
1:1 mixture	879	100	733	62				
	881	52	735	100				
	883	95	737	46				
oxygen-16 <sup>a</sup> $\text{H}_2^{18}\text{O}$	879	100	733	100				
	881	14	735	8.6				
	883	0.3	737	0.03				

[a]: Reaction was carried out in  $^{16}\text{O}_2$  atmosphere with 0.05 mL  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  added to the reaction mixture.

ピラジエン-*ab*-1-オン **2f** を MALDI TOF MS で測定すると、15 位のヒドロキシ基が脱離したフラグメントのみが検出されるので、ここでは、ラクタムとカルボニルの酸素について議論する。共役酸化反応を  $^{18}\text{O}_2$  を用いて行くと、ピラジエン-*ab*-1-オン **2f** のラクタムとカルボニル酸素の両方がラベル化された。またピリンジオン **3f** も同じく、ラクタムのカルボニル酸素の両方がラベル化された。これらの結果より、ピラジエン-*ab*-1-オン **2f** およびピリンジオン **3f**

に導入される酸素は酸素分子由来であることがわかった。続いて、共役酸化反応を  $^{16}\text{O}_2$  と  $^{18}\text{O}_2$  の 1:1 混合物を用いて行い、非ラベル化体、モノラベル化体、ジラベル化体の強度比を検討した。ビラジエン-*ab*-1-オン **2f** の場合、非ラベル化体、モノラベル化体、ジラベル化体の強度比は 2:1:2 となった。ビラジエン-*ab*-1-オン **2f** のラクタムとカルボニル酸素が同一の酸素分子に由来すると、その予想される強度比は 1:0:1 となり、別の酸素分子に由来すると、その予想される強度比は 1:2:1 となる。 $^{16}\text{O}_2$  と  $^{18}\text{O}_2$  の 1:1 混合物による共役酸化反応の結果は、モノラベル化体に対して非ラベル化体とジラベル化体の強度比の方が大きいので、このビラジエン-*ab*-1-オン **2f** のラクタムとカルボニル酸素は同一酸素分子に由来する一分子メカニズムであることがわかった。しかし、プラス 2 のピークもある程度存在することから、分子間反応などの副反応が示唆される。またピリンジオン **3f** の二つのラクタムの酸素について、同一の酸素分子に由来すると、その予想される強度比は 1:0:1 となり、別の酸素分子に由来すると、その予想される強度比は 1:2:1 となる。 $^{16}\text{O}_2$  と  $^{18}\text{O}_2$  の 1:1 混合物による共役酸化反応の結果は、おおよそ 1:2:1 の強度比を示したことから、ピリンジオン **3f** のラクタムの酸素は、別の酸素分子に由来する二分子メカニズムであることがわかった。また  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  と  $^{16}\text{O}_2$  を用いた共役酸化反応と  $\text{H}_2^{16}\text{O}$  と  $^{16}\text{O}_2$  を用いた共役酸化反応の結果を比較するとビラジエン-*ab*-1-オン **2f** およびピリンジオン **3f** の強度比に変化はなかった。なお、メトキシ置換体 **1a** の酸化反応生成物であるビラジエン-*ab*-1-オン **2a** およびピリンジオン **3a** についても同様の強度比が得られた。 $\beta$ -置換ポルフィリンの共役酸化反応において、ピリンジオンの中間体は 5-オキサポルフィリン鉄錯体(ベルドヘム)である。メソ置換ポルフィリンの共役酸化反応中においても、ピリンジオンの中間体として、5-オキサポルフィリン鉄錯体が生成し、5-オキサポルフィリン鉄錯体の加水分解を伴った開環反応によるピリンジオン生成メカニズムも考えられる。しかし水分子が関与しないことから、5-オキサポルフィリン鉄錯体の加水分解メカニズムによるピリンジオンの生成はないと考えられる。またヘムオキシゲナーゼの場合、反応の活性種はポルフィリン  $\text{FeOOH}$  であると考えられ、これがホモリスに開裂してヒドロキシラジカルの形成をともなって、ポルフィリン自身を攻撃するメカニズムも提案されている<sup>1d</sup>。ヒドロキシラジカルを活性種とした場合、ヒドロキシラジカルは系中の水と交換反応が起こる。しかし、 $\text{H}_2^{18}\text{O}$  と  $^{16}\text{O}_2$  を用いた共役酸化反応では、ビラジエン-*ab*-1-オン **2f** とピリンジオン **3f** のモノラベル化体やジラベル化体の強度の増強は確認されなかった。このことから、ビラジエン-*ab*-1-オンのラクタムとカルボニル酸素およびピリンジオンのラクタムの酸素は、酸素-酸素結合の開裂を伴わない反応メカニズムであることが示唆された。ビラジエン-*ab*-1-オン **2f** のポルフィリン環が開裂する部位への酸素導入は一分子メカニズムかつ、酸素-酸素結合の開裂を伴わないことから、その導入メカニズムはジオキセタン型、もしくは Scheme 3-4 に示すクリーギー転位を伴うメカニズムが考えられる。なお、このメカニズムはヘムジオキセナーゼに分類されるトリプトファン 2,3-ジオキセナーゼによるトリプトファンへの酸素添加でも議論がなされている<sup>16</sup>。



**Scheme 3-4.** Proposed Criegee reaction mechanism for coupled oxidation.

### 3.3. テトラアリルポルフィリン共役酸化反応中間体の単離と構造決定

テトラアリルポルフィリン共役酸化反応は二段階の反応を伴っている。一段階目として、クロロホルム中において、テトラアリルポルフィリン鉄錯体を酸素、ピリジン、アスコルビン酸と反応させる反応、二段階目として、酸化反応生成物を酸処理する反応である。この二段階目の酸処理では、酸化反応生成物の脱メタル化やプロトン化などが進行していると考えられる。そこで、二段階目の酸処理を行わずに、酸化反応生成物の単離および構造決定ができれば、メカニズム解明につながると考えられる。そこで、メトキシ置換体 **1a** の共役酸化反応生成物を酸処理せずに単離することを試みた。一段階目の反応終了後、クロロホルム相を水で洗浄し、溶媒を減圧留去した。酸化反応生成物はシリカゲル上で様々なフラクションを与えたことから、シリカゲル上でさらなる反応が進行したことが示唆された。そこで、アルミナによる分離を試みたところ、第一溶離分として、深緑色の生成物と第二溶離分として黄土色の生成物を与えた。第二溶離分の黄土色化合物を中間体 X とし、その構造決定を行った。まず中間体 X の IR スペクトルを測定したところ、 $1649\text{ cm}^{-1}$  と  $1602\text{ cm}^{-1}$  に強い吸収帯がみられた。このことから、この中間体 X はカルボニル基やラクタムの構造を有することが示唆された。次に、中間体 X の  $^1\text{H NMR}$  を測定したところ、通常の反磁性物質の  $^1\text{H NMR}$  領域である  $3.72\text{ (s, 3H)}$ 、 $3.73\text{ (s, 3H)}$ 、 $3.84\text{ (s, 3H)}$ 、 $3.85\text{ (s, 3H)}$ 、 $5.89\text{ (m, 1H)}$ 、 $6.02\text{ (m, 1H)}$ 、 $6.23\text{ (m, 1H)}$ 、 $6.38\text{ (m, 1H)}$ 、 $6.51\text{ (s, 1H)}$ 、 $6.75\text{-}6.79\text{ (m, 3H)}$ 、 $6.83\text{ (d, } J=8.95\text{ Hz, 2H)}$ 、 $6.87\text{-}6.91\text{ (m, 3H)}$ 、 $7.08\text{ (m, 4H)}$ 、 $7.15\text{ (d, } J=8.25\text{ Hz, 2H)}$ 、 $7.41\text{-}7.44\text{ (m, 4H)}$ 、 $7.95\text{ (d, } J=8.95\text{ Hz, 2H)}$ 、 $9.62\text{ (bs, 1H; NH)}$ 、 $10.16\text{ (bs, 1H; NH)}$ 、 $12.70\text{ (bs, 1H; NH)}$  ppm に観測された。また  $9.62$ 、 $10.16$ 、 $12.70$  ppm にピロールの NH と思われるピークが 3 本観測されたことから、中間体 X は鉄がはずれたフリーベース体であることがわかった。 $3.72$ 、 $3.73$ 、 $3.84$ 、 $3.85$  ppm はメトキシ基に由来するピークであると考えられるので、中間体 X はフェニル基を 4 個持つことがわかった。また中間体 X の  $^{13}\text{C NMR}$  を測定したところ、 $55.0$ 、 $55.1$ 、 $55.3$ 、 $55.5$ 、 $74.7$ 、 $110.1$ 、 $113.2$ 、 $113.4$ 、 $113.6$ 、 $113.8$ 、 $114.0$ 、 $118.5$ 、 $119.4$ 、 $121.5$ 、 $125.3$ 、 $127.7$ 、 $128.0$ 、 $129.3$ 、 $129.5$ 、 $129.9$ 、 $131.3$ 、 $132.2$ 、 $132.4$ 、 $134.7$ 、 $136.0$ 、 $137.1$ 、 $137.5$ 、 $137.9$ 、 $138.9$ 、 $139.4$ 、 $148.9$ 、 $158.4$ 、 $159.3$ 、 $160.3$ 、 $162.8$ 、 $171.9$ 、 $176.1$ 、 $182.8$  ppm に観測された。特徴的なピークとして  $74.7$  ppm に観測されたことから、中間体 X はメトキシ基以外の  $\text{sp}^3$  の炭素を持つことがわかった。また  $171.9$  ppm や  $182.8$  ppm のピークはラクタムやカルボニル炭素であることが示唆され、IR の結果を支持するものとなった。また低磁場側の  $176.1$  ppm のピークは、中間体 X がポルフィリンから誘導されることを考慮すると、特別な C=N-を有していることが予想される。また FAB MS を測定したところ、 $m/z = 767$ 、 $785$  が観測された。ビラジエン-*ab*-1-オン **2a** も  $m/z = 767$ 、 $785$  にスペクトルが

観測される。また質量電荷比が 17 小さいフラグメントピークも観測されたことから、中間体 X にはヒドロキシ基が存在することが示唆された。以上のことから、中間体 X はすでにポルフィリン環が開裂し、かつピラジエン-*ab*-1-オン **2a** の異性体の構造を有していることが示唆された。<sup>1</sup>H NMR を見ると、6.51 ppm にシングレットのピークが観測されている。ピラジエン-*ab*-1-オン **2a** のヒドロキシ基は 6.36 ppm と一般的なヒドロキシ基に比べて低磁場に観測される<sup>15</sup>。よって 6.51 ppm に観測されたピークはヒドロキシ基のプロトンであると考えられる。Figure 3-3 に中間体 X の COSY 相関を示す。5.89 ppm と 6.23 ppm、6.02 ppm と 6.75-6.79 ppm、6.38 ppm と 6.87-6.91 ppm、6.75-6.79 ppm 同士、6.83 ppm と 7.15 ppm、6.87-6.91 ppm と 7.41-7.44 ppm、7.08 ppm と 7.41-7.44 ppm、7.08 ppm と 7.95 ppm にそれぞれ相関がみられ、さらに 9.62 ppm に 6.02 ppm と 6.75-6.79 ppm からのロングレンジ相関、10.16 ppm に 5.89 ppm と 6.23 ppm からのロングレンジ相関、12.70 ppm に 6.38 ppm と 6.87-6.91 ppm からのロングレンジ相関がそれぞれみられた。このことから、これら NH と相関するプロトンがピロールのβ位のプロトンであると考えられる。Figure 3-4 に中間体 X の HMBC 相関を示す。74.7 ppm と 176.1 ppm のカーボンは 6.51 ppm のプロトンと相関している。このことから、ヒドロキシ基が置換している位置は sp<sup>3</sup> 炭素、もしくは C=N 炭素であることがわかる。また 74.9 ppm のカーボンはフェニル基のプロトンと思われる 7.41-7.44 ppm と相関している。フェニル基のオルト位のプロトンから数えるとメソ位の炭素は結合を 3 つ隔て、その隣のピロールのα位は結合を 4 つ隔てている。このことから、sp<sup>3</sup> 炭素はメソ位の炭素であり、かつこのメソ位にヒドロキシ基が結合していることがわかった。加えて、176.1 ppm のカーボンとヒドロキシ基のプロトンとの間に HMBC 相関がみられたことから、176.1 ppm のカーボンはピロールのα炭素であることが示唆された。さらに HMBC よりケトンのカルボニル基と思われる 182.8 ppm のカーボンはフェニル基と思われる 7.95 ppm のプロトンと相関がみられた。このことから、フェニル基に直接カルボニル基が結合していることがわかった。加えて、HMBC よりラクタムのカルボニル基と思われる 171.9 ppm のカーボンからの相関が 6.02 ppm と 6.75-6.79 ppm に観測された。よって 6.02 ppm と 6.75-6.79 ppm のいずれかが、ラクタムを形成するβ位のプロトン H-2 および H-3 であることが示唆された。ここで Figure 3-5 に中間体 X の ROESY 相関を示す。NOE は、6.23 ppm と 6.75-6.79 ppm は 7.15 ppm、5.89 ppm と 6.38 ppm と 6.51 ppm と 6.75-6.79 ppm は 7.41-7.44 ppm、6.87-6.91 ppm は 7.95 ppm にそれぞれ NOE が観測された。6.02 ppm と 6.75-6.79 ppm は H-2 および H-3 であり、かつ 6.02 ppm は NOE が観測されず、6.75-6.79 ppm には NOE が観測されたことから、6.02 ppm はラクタムの H-2、6.75-6.79 ppm が H-3、さらにこれと相関がみられた 7.15 ppm が 5 位のフェニル基のオルト位プロトンであると考えられる。5 位のフェニル基のオルト位プロトンは H-3 以外には 6.23 ppm と NOE 相関がみられるので、6.23 ppm がラクタム環の隣のピロールのプロトン H-7 と考えられる。H-7 は COSY 相関から 5.89 ppm と相関しているので、このプロトンが H-8 となる。H-8 は 7.41-7.44 ppm のプロトンと NOE 相関がみられたので 7.41-7.44 ppm は 10 位のフェニル基のオルト位のプロトンであると考えられる。10 位のフェニル基のオルト位のプロトンは H-8 以外に 6.38 ppm、6.51 ppm、6.75-6.79 ppm との NOE 相関がみられた。6.38 ppm と 6.75-6.79 ppm のいずれかが H-12 であるが、10 位のフェニル基のオルト位のプロトンは別のフェニル基のオルト位のプロトンとも重なっている

ので、現時点では判断がつかない。もし、6.38 ppm を H-12 とすると、COSY 相関から 6.87-6.91 ppm が H-13 ということになる。6.87-6.91 ppm は 7.95 ppm と NOE 相関がみられるので、7.95 ppm が 15 位のフェニル基のオルト位のプロトンとなり 6.75-6.79 ppm が H-17、H-18 ということになる。しかし 7.95 ppm は 6.75-6.79 ppm と NOE 相関を見られないので、この仮定は否定される。6.75-6.79 ppm を H-12 とすると COSY 相関から 6.75-6.79 ppm が H-13 ということになる。6.75-6.79 ppm は 7.41-7.44 ppm と NOE 相関がみられるので、7.41-7.44 ppm は 10 位と 15 位のフェニル基のオルト位のプロトンがかさなっていることになる。15 位のフェニル基のオルト位のプロトンはさらに 6.38 ppm に NOE 相関が観測されたので、6.38 ppm が H-17 ということになる。H-17 は COSY 相関から 6.87-6.91 ppm が H-18 となる。さらに H-18 は 7.95 ppm と NOE 相関しているので、H-18 に近い方のピロールの  $\alpha$  位にベンゾイル基が置換していることが示唆された。以上の結果からピロールの  $\beta$  位のプロトンは 5.89 (H-8)、6.02 (H-2)、6.23 (H-7)、6.38 (H-17)、6.75-6.79 (H-3, H-12 and H-13)、6.87-6.91 (H-18 and phenyl) ppm となる。またヒドロキシ基は 5 位と 10 位のメソ位に置換している可能性があるが、NH からのロングレンジカップリングを考慮した互変異性体の構造から 10 位に置換していることが示唆された。このことから、中間体 X を Figure 3-6 に示す(4Z,14Z)-1,10,21,24-tetrahydro-19-(4-methoxybenzoyl)-10-hydroxy-5,10,15-tris(4-methoxyphenyl)-bilin-1-one **4a** (ビラジエン-*ac*-1-オン)であると決定した。なお、メチルエステル置換体 **1f** についても同様にビラジエン-*ac*-1-オンが単離できたが、化合物が不安定で  $^1\text{H}$  NMR などによる構造決定ができなかった。

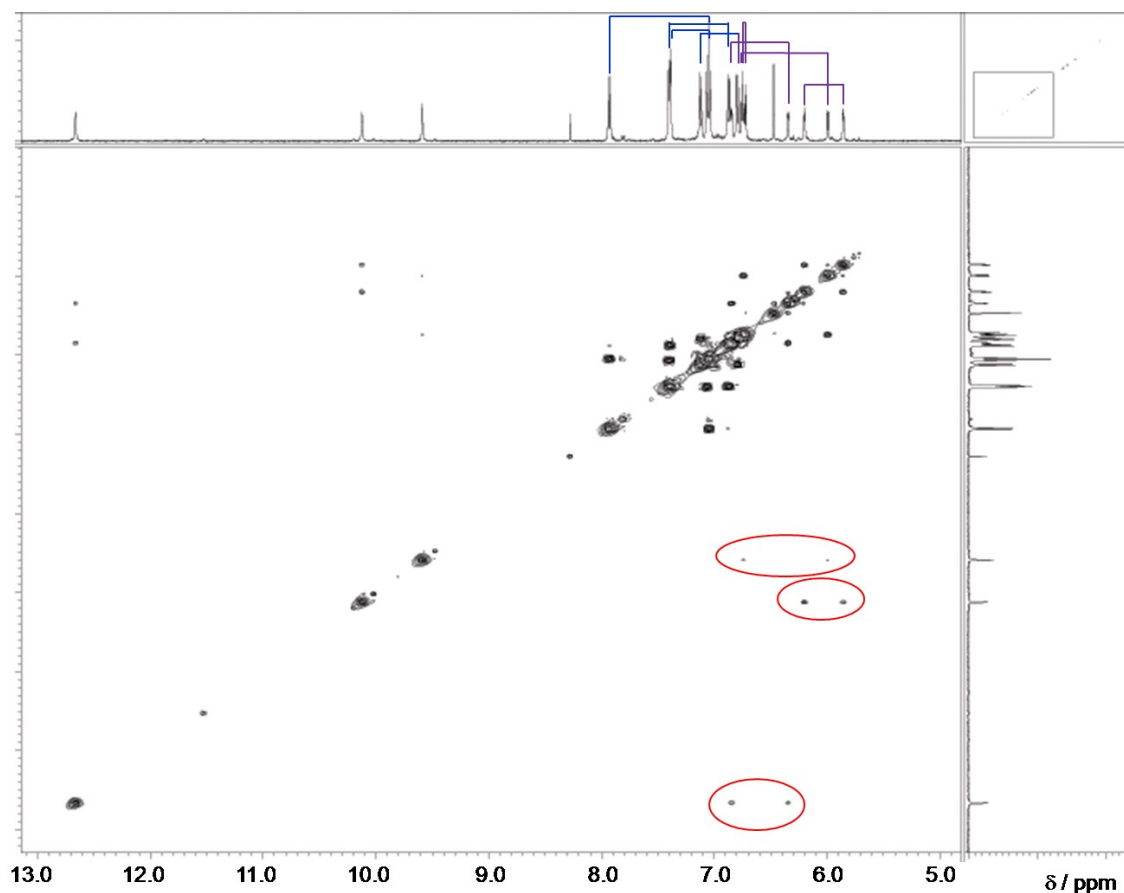


Figure 3-3. COSY correlation of intermediate X.



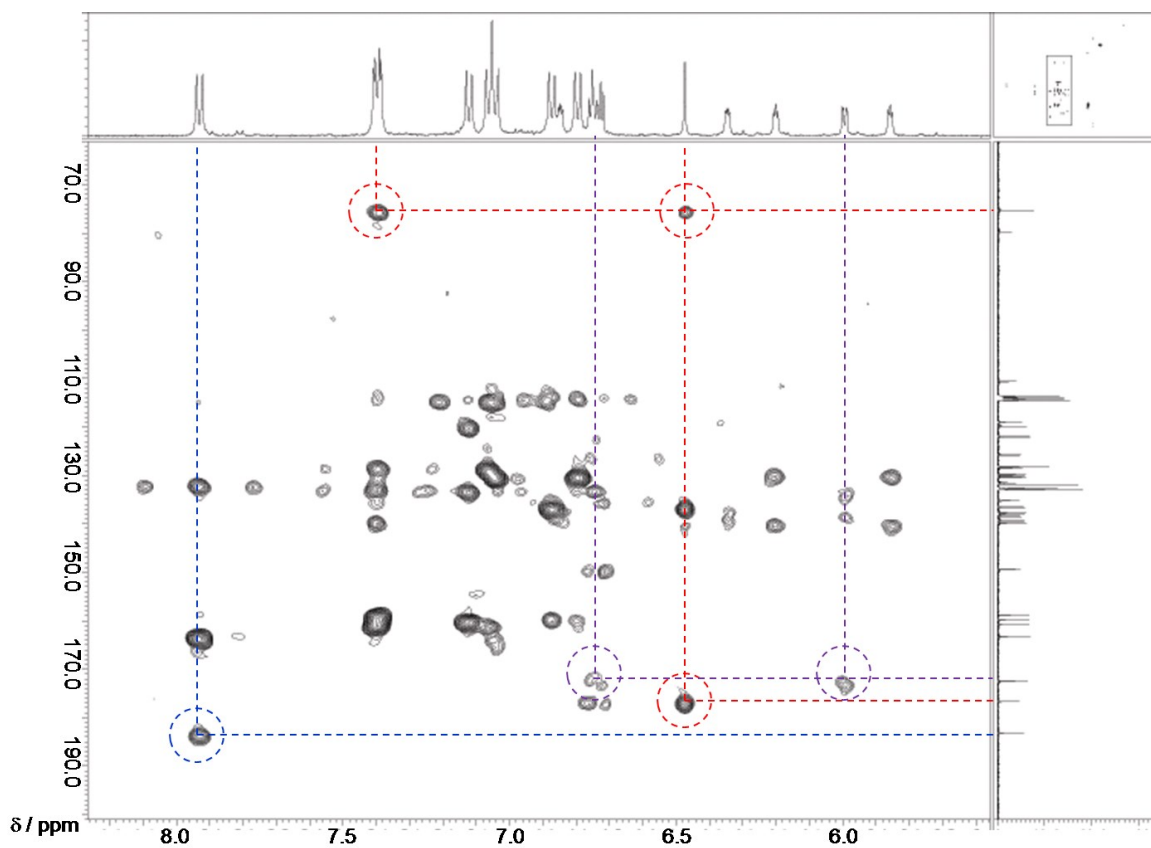


Figure 3-4. HMBC correlation of intermediate X.

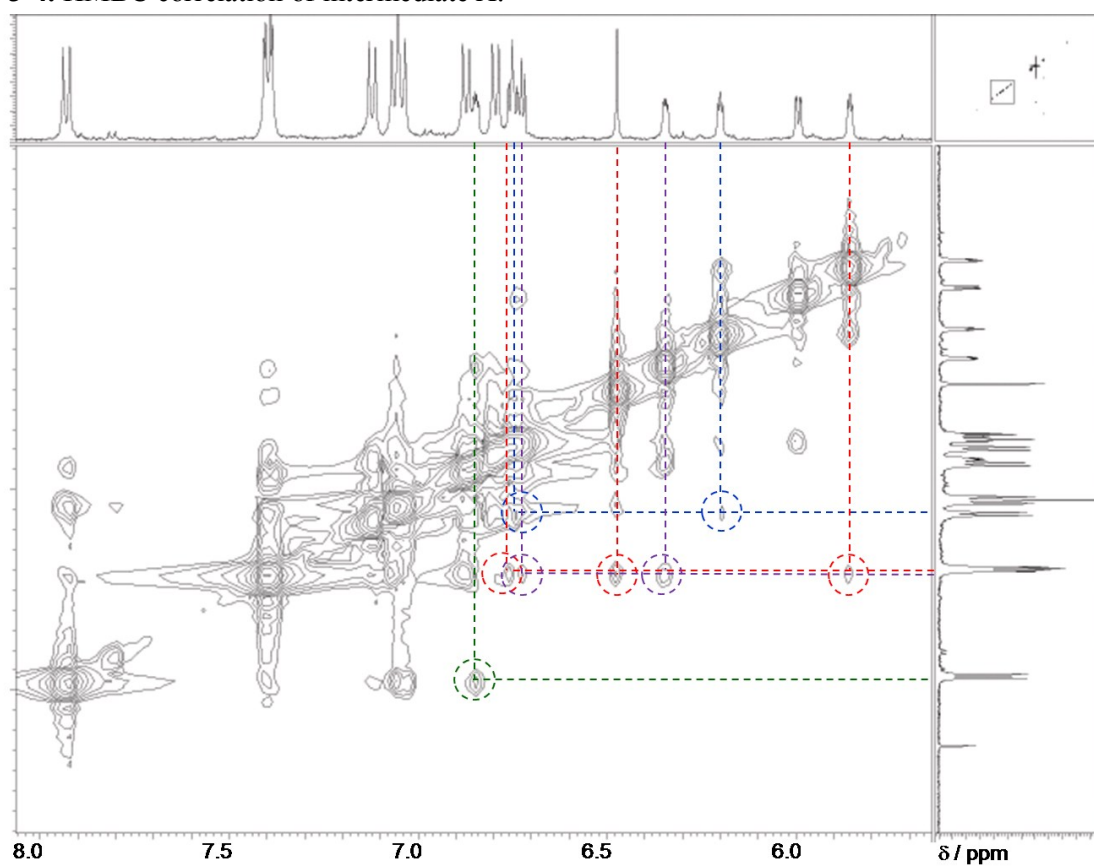


Figure 3-5. ROESY correlation of intermediate X.

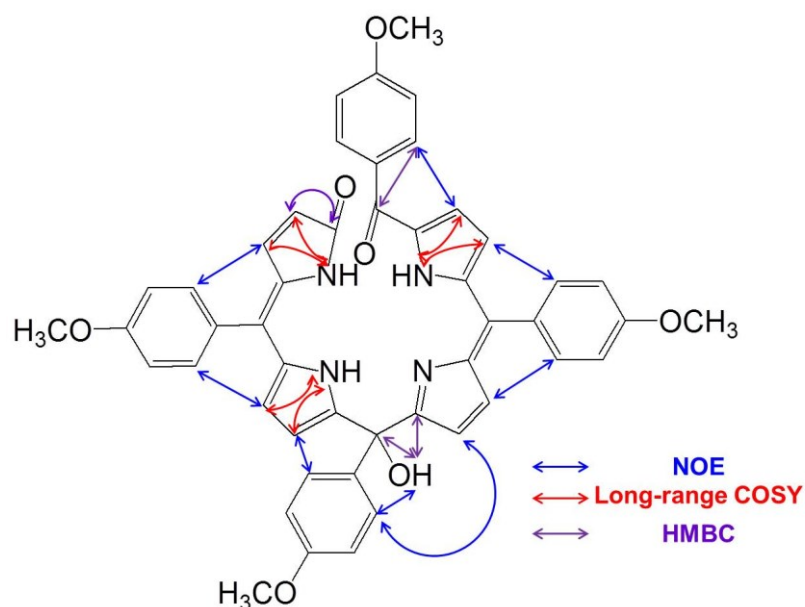
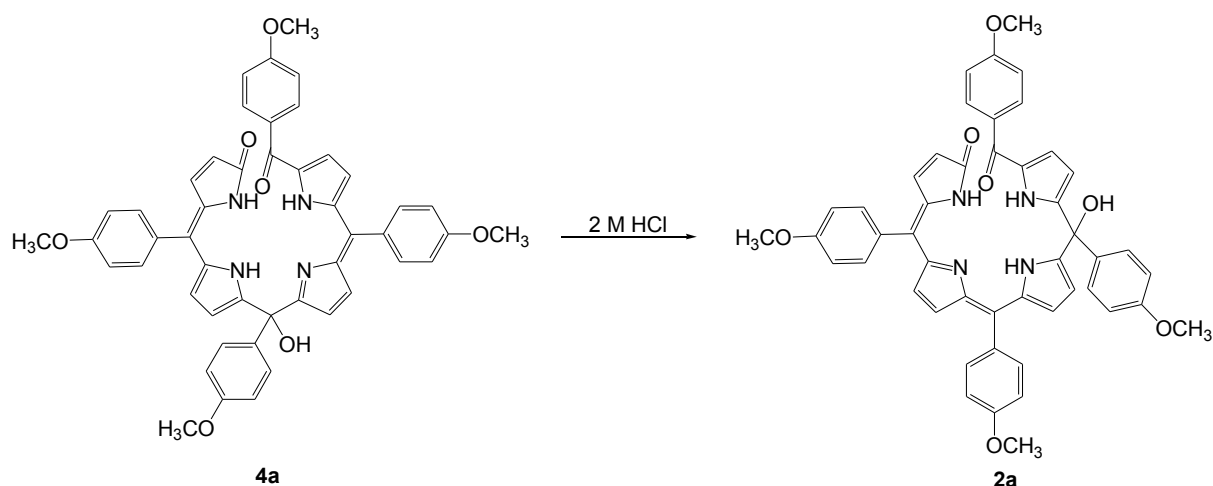


Figure 3-6. COSY and NOE correlations of biladien-*ac*-1-one.

### 3.4. テトラアリルポルフィリン共役酸化反応中間体の反応と酸素同位体ラベル化実験

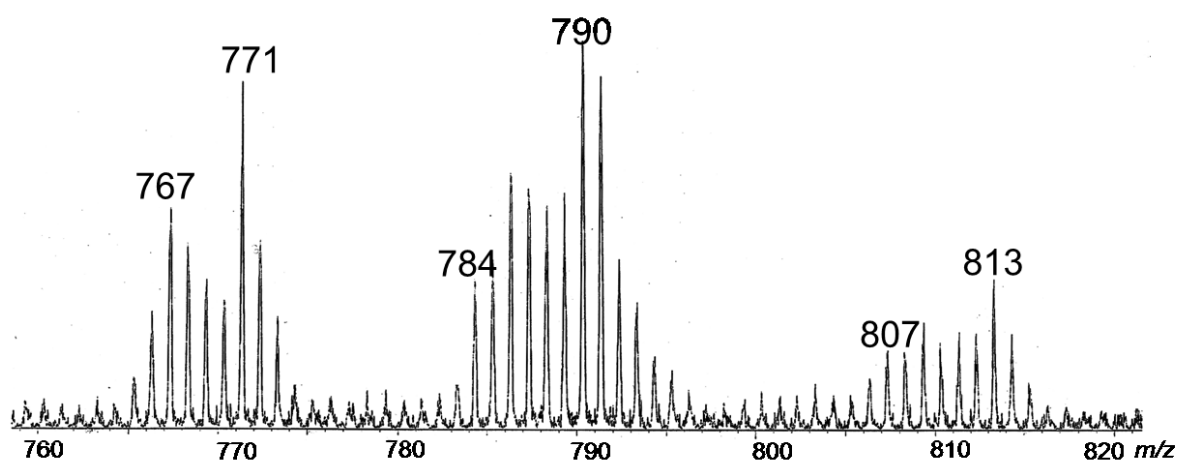
Scheme 3-5 に示すようにテトラアリルポルフィリン共役酸化反応中間体であるビラジエン-*ac*-1-オン **4a** をクロロホルム中に溶解させ、酸処理を行うとビラジエン-*ab*-1-オン **2a** が生成した。



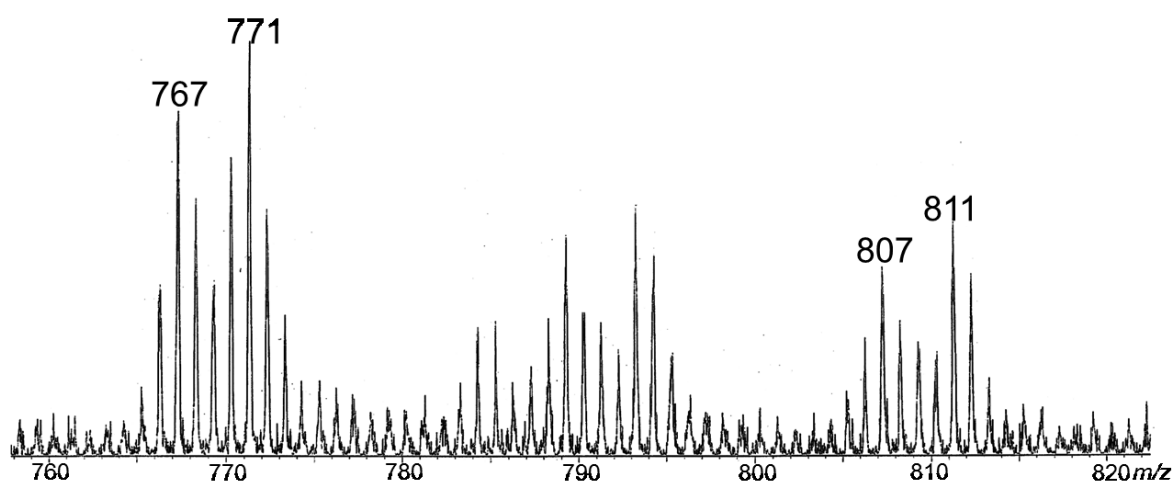
Scheme 3-5. Reaction of biladien-*ac*-1-one **4a** with 2 M HCl

このことから、主生成物のビラジエン-*ab*-1-オン **2a** はビラジエン-*ac*-1-オン **4a** が生成した後、酸処理中に生成することが示唆された。また  $^{18}\text{O}_2$  と  $^{16}\text{O}_2$  の混合物中で共役酸化反応を行い、ビラジエン-*ac*-1-オンを単離し、FAB MS を測定した。結果を Figure 3-7 に示す。非ラベル化体は質量電荷比 767 に OH が抜けたフラグメントピーク ( $[\text{M}-\text{OH}]^+$ )、784 に分子イオンピーク ( $[\text{M}]^+$ )、807 にナトリウム付加体のピーク ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) がそれぞれ観測された。これらに対して、4 マス大きい 771、6 マス大きい 790、6 マス大きい 813 がそれぞれ観測された。この結果が

ら、ヒドロキシ基を含むすべての酸素は酸素分子由来であることがわかった。さらに 3.2 でも述べたようにビラジエン-*ab*-1-オンのラクタムとカルボニル基は 1 分子メカニズムにより導入される。FAB MS の結果からもビラジエン-*ac*-1-オン **4a** が 1 分子メカニズムで開環していることがわかった。さらにこの  $^{18}\text{O}_2$  と  $^{16}\text{O}_2$  でラベル化したビラジエン-*ac*-1-オン **4a** を酸処理し、再び FAB MS を測定した。結果を Figure 3-8 に示す。ビラジエン-*ac*-1-オンと同様に、非ラベル化体は質量電荷比 767 に OH が抜けたフラグメントピーク ( $[\text{M}-\text{OH}]^+$ )、807 にナトリウム付加体のピーク ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) がそれぞれ観測された。質量電荷比 780-800 は分子イオンとプロトン付加体の混合となる複雑なスペクトルを与えた。これらに対して、4 マス大きい 771、4 マス大きい 811 がそれぞれ観測された。この結果、ビラジエン-*ab*-1-オンのヒドロキシ基は、 $^{16}\text{OH}$  であることがわかり、酸処理中に系中の水から誘導されることが示唆された。



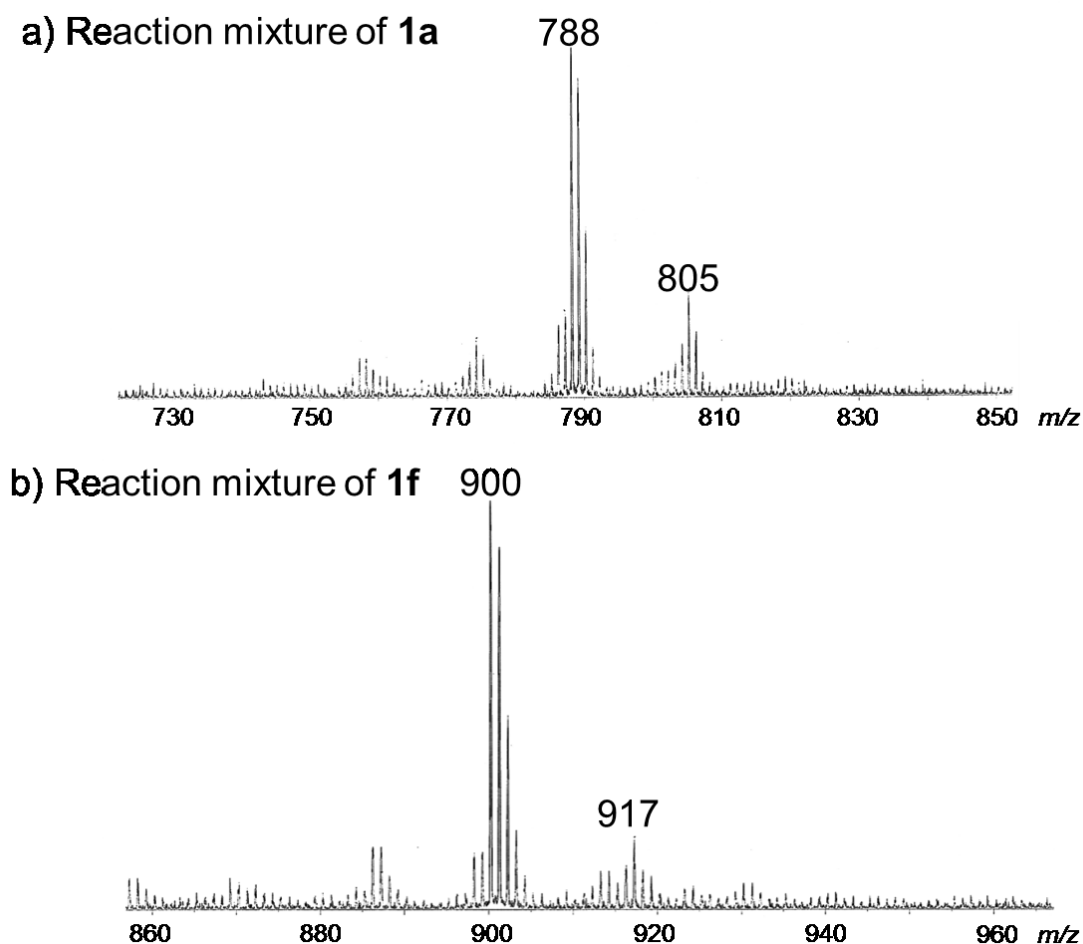
**Figure 3-7.** FAB MS spectrum of labeled biladien-*ac*-1-one **4a**. Coupled oxidation of **1a** was carried out in a  $^{16}\text{O}_2$  and  $^{18}\text{O}_2$  mixture.



**Figure 3-8.** FAB MS spectrum of labeled biladien-*ab*-1-one **2a**. Coupled oxidation of **1a** was carried out in a  $^{16}\text{O}_2$  and  $^{18}\text{O}_2$  mixture and obtained labeled biladien-*ab*-1-one **4a** was treated with 2 M HCl.

### 3.5. ビラジエン-*ab*-1-オンの生成メカニズム

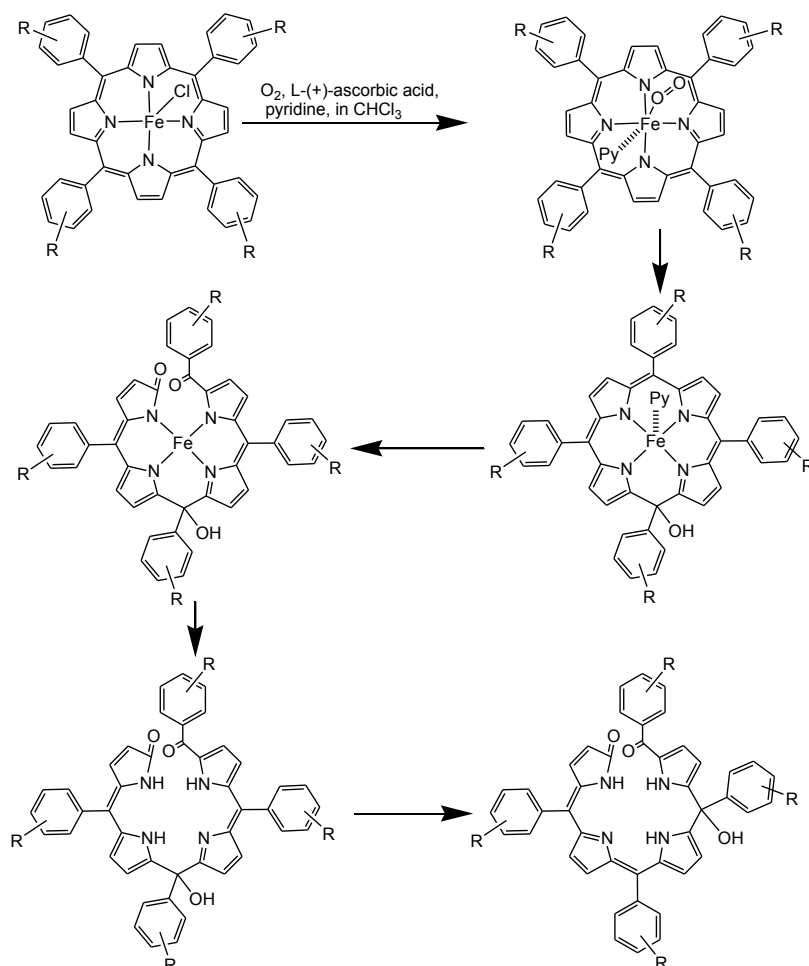
3.4 からビラジエン-*ab*-1-オン **2a** はビラジエン-*ac*-1-オン **4a** の生成後、酸処理することで生成した。ビラジエン-*ac*-1-オン **4a** に導入される酸素はすべて酸素分子由来であることがわかり、またラクタムとカルボニル基は同一酸素、ヒドロキシ基は別の酸素由来であることが示唆された。鉄ポルフィリンからビラジエン-*ac*-1-オンが生成する際、どちらの部位に先に酸素が導入されるかについて検討を行うために、鉄ポルフィリン **1a** および **1f** に対して当量の酸素分子と反応させた。酸素分子のクロロホルムに対する飽和溶解度は文献値を用い<sup>17</sup>、窒素飽和したクロロホルムで濃度調整した。反応終了後、そのまま FAB MS を測定した。結果を Figure 3-9 に示す。



**Figure 3-9.** FAB MS spectra of reaction mixture of coupled oxidation. Coupled oxidation was carried out in 1 eq dioxygen atmosphere.

質量電荷比 788 および 900 は鉄ポルフィリン **1a** および **1f** の対アニオンである塩素が抜けたフラグメントピーク  $[M-Cl]^+$  である。一方、質量電荷比 805 および 917 は鉄ポルフィリンのメソ位がヒドロキシ基で置換された化合物(メトキシ体:  $M = C_{48}H_{37}N_4O_5Fe$  calc. 805、メチルエステル体:  $M = C_{52}H_{37}N_4O_9Fe$  calc. 917) と同一の質量電荷比であった。鉄ポルフィリンの塩素がヒドロキシ基に置換された鉄ポルフィリンもメソヒドロキシ体と同一の質量電荷比になる(メ

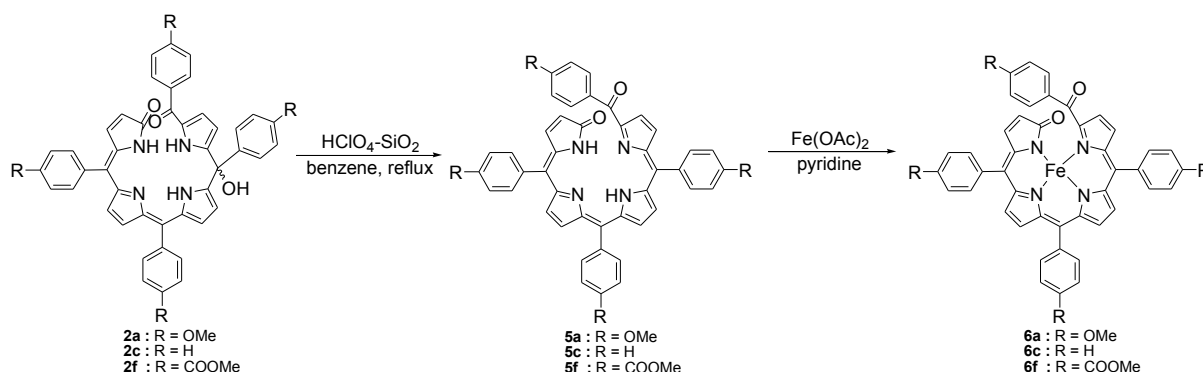
トキシ体:  $M = C_{48}H_{37}N_4O_5Fe$  calc. 805、メチルエステル体:  $M = C_{52}H_{37}N_4O_9Fe$  calc. 917)。しかし、鉄ポルフィリンは骨格として1価のカチオンであるので、ヒドロキシ基が鉄に配位したままイオン化しにくいと考えられる。現に、対アニオンが塩素の場合は塩素が抜けたフラグメントピークとしてイオン化する。さらに、これまでテトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体の thallium(III) trifluoroacetate や thallium(III) nitrate による酸化反応において、メソ位にタリウムの対アニオンが一つ付加した亜鉛ポルフィリン誘導体が生成されることが報告されている<sup>18</sup>。以上のことから、鉄ポルフィリンのメソ位がヒドロキシ化した誘導体がまず生成すると考えられる。Scheme 3-6 に鉄ポルフィリンからビラジエン-*ab*-1-オン生成の想定されるメカニズムを示す。鉄ポルフィリンが酸素、ピリジン、アスコルビン酸と反応し、なんらかの活性種を形成した後、メソ位がヒドロキシ化した化合物に誘導される。その後、ヒドロキシ化されたメソ位の反対側のメソ位が酸素により、開裂し、ビラジエン-*ac*-1-オンを与えられと考えられる。この際のメカニズムはクリーギー転位やジオキセタンなどのメカニズムなどが考えられる。ビラジエン-*ac*-1-オンは酸処理によって最終的にビラジエン-*ab*-1-オンに誘導されと考えられる。



**Scheme 3-6.** Proposed reaction mechanism of biladien-*ab*-1-one formation from iron porphyrin.

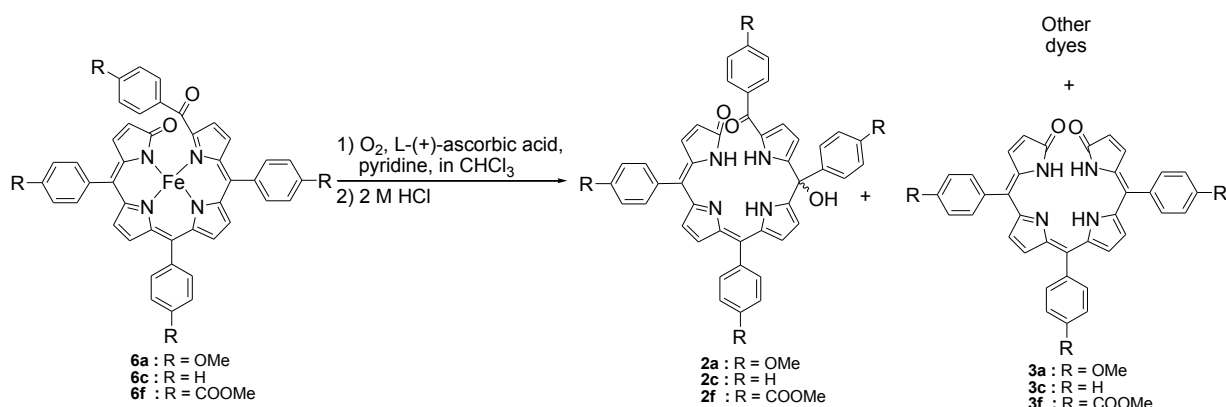
### 3.6. 19-ベンゾイルビリノン鉄錯体の共役酸化反応

3.2 よりビリンジオンの二つのラクタム酸素は別の酸素分子に由来することがわかっている。鉄ポルフィリンからビリンジオンが生成することを考えると、一度酸素によって開裂した部位が再び酸化されれば、ビリンジオンが生成すると考えられ、その鍵中間体を 19-ベンゾイルビリノン鉄錯体と仮定した。そこで鍵中間体 19-ベンゾイルビリノン鉄錯体を Scheme 3-7 に示す合成ルートで合成した。



**Scheme 3-7.** Synthesis of 19-benzoylbiliron complexes.

ビラジエン-*ab*-1-オンはこれまで酸触媒存在下で加熱すると脱水し、19-ベンゾイルビリノンが生成することが報告されている<sup>15</sup>。この反応を修正し、ベンゼン中で  $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$  と共に加熱し脱水することで合成した。得られた 19-ベンゾイルビリノンをピリジン中で酢酸鉄(II)と反応させることで 19-ベンゾイルビリノン鉄錯体を定量的に合成することができた。Scheme 3-8 に 19-ベンゾイルビリノン鉄錯体の共役酸化反応を示す。



**Scheme 3-8.** Coupled oxidation of 19-benzoylbiliron complexes.

19-ベンゾイルビリノン鉄錯体を鉄ポルフィリンと同様の条件で共役酸化反応を行うと、ビラジエン-*ab*-1-オン、ビリンジオンおよびその他の色素が生成された。Table 3-3 に 19-ベンゾイルビリノン鉄錯体共役酸化反応によって得られたビラジエン-*ab*-1-オン、ビリンジオンの単離収率を示す。

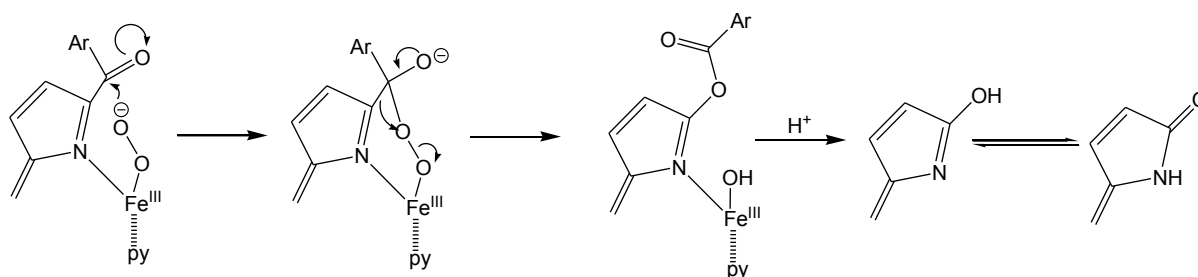
**Table 3-3.** Isolated yield of biladien-*ab*-1-one **2** and bilindione **3** from 19-benzoylbilinone iron complexes **6**.

substituents in the aryl groups	isolated yield (%)	
	biladien- <i>ab</i> -1-one <b>2</b>	bilindione <b>3</b>
OMe ( <b>a</b> )	≈0	0.68
H ( <b>c</b> )	11.9	2.8
COOMe ( <b>f</b> )	15.9	5.2

ビリンジオンの生成に関して、メソ位のフェニル基に電子供与基を導入すると、収率が減少し、電子供与基を導入すると収率が向上するというテトラアリルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応と同様の傾向が見られた。このことから、19-ベンゾイルビリノン鉄錯体は共役酸化反応において、ビリンジオンの中間体となりえると考えられる。一方、ビラジエン-*ab*-1-オンの場合、電子供与基を導入すると収率が減少し、電子供与基を導入すると収率が向上するというテトラアリルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応と逆の傾向が見られた。3.4でも述べたように、ビラジエン-*ab*-1-オンはビラジエン-*ac*-1-オンから誘導されると考えられる。先に開環が起こり、その後反対側がヒドロキシ化するルートには反応の選択性がみられないため、ビラジエン-*ab*-1-オンの収率が減少し、様々な色素が生成してしまうと考えられる。

### 3.7. ビリンジオンの生成メカニズム

3.5でも述べたようにビリンジオンの前駆体は19-ベンゾイルビリノン鉄錯体の可能性がある。19-ベンゾイルビリノン鉄錯体**6f**に関して、 $^{18}\text{O}_2$ による酸素ラベル化実験を行ったところ、ビリンジオンの非ラベル化体とモノラベル化体とジラベル化体の比は45:100:16となった。このことからラクタムには別々の酸素分子から導入されることが示された。Scheme 3-9に19-ベンゾイルビリノン鉄錯体からビリンジオンの生成に関して、想定されるメカニズムを示す。



**Scheme 3-9.** Proposed reaction mechanism of coupled oxidation of 19-benzoylbilinone iron complex. Only D-ring is shown.

反応の活性種は $\text{FeOO}^\bullet$ であると予想され、 $\text{FeOO}^\bullet$ がベンゾイルのカルボニル基を求核攻撃し、バイヤービリガー型に転位することで、19-ベンゾイルオキシビリノンが生成した後、加水分解を伴いビリンジオンが生成すると予想される。芳香族に対するバイヤービリガー転位は、置換基に電子供与基がある方に酸素が転移しやすい傾向がみられる<sup>19</sup>。ビリンジオンは電子供与基を導入すると収率が減少する。これは19-ベンゾイルビリノン鉄錯体が酸化される際、フ

ェニル基側に酸素が転位しやすくなり、19-ベンゾイルオキシビリノンの生成が少なくなるためと考えられる。さらに3.1で述べたハメットの置換基効果から、ビリンジオンの生成には求核的な反応が含まれることが示唆されており、その反応は $\text{FeOO}^\bullet$ がベンゾイルのカルボニル基を求核攻撃するものであると考えられる。ビリンジオンの収率の低さは19-ベンゾイルビリノン鉄錯体の生成が少なく、さらに置換基によって収率が変化するのはバイヤービリガー転位の容易さに依存するものと予想される。

#### 4. 結言

第3章ではテトラアリルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応メカニズムについて述べた。

メソ位のフェニル基に様々な置換基を導入し、共役酸化反応を行ったところ、電子供与基を導入すると、ビラジエン-*ab*-1-オンの収率が向上し、ビリンジオンの収率が減少する傾向がみられ、また電子求引基を導入するとビラジエン-*ab*-1-オンの収率が減少し、ビリンジオンの収率が向上する結果となった。さらにビラジエン-*ab*-1-オンとビリンジオンの収率の比をハメットの置換基定数に対してプロットしたところ、直線関係が得られた。さらにビラジエン-*ab*-1-オン生成に関して、ハメットの反応定数は負の値となり、さらにハメットの置換基定数 $\sigma_p^+$ でプロットしたほうが、より良い直線関係が得られたことから、反応の遷移状態においてベンジルカチオンが発生するようなメカニズムが示唆された。ビリンジオンの生成に関して、ハメットの反応定数は正の値となり、求核的な反応が含まれることが示唆された。

$^{18}\text{O}_2$ を用いた共役酸化反応から、ビラジエン-*ab*-1-オンのラクタムとカルボニル基の酸素は同一酸素分子に由来することがわかり、ビリンジオンの二つのラクタムの酸素はそれぞれ別の酸素分子に由来することがわかった。

また、メトキシ置換体のテトラアリルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応生成物を酸処理せずにアルミナカラムクロマトグラフィーにより単離し、一次元 NMR や二次元 NMR、MS や IR を用いて構造を検討した結果、その構造は (4Z,14Z)-1,10,21,24-Tetrahydro-19-(4-methoxybenzoyl)-10-hydroxy-5,10,15-tris(4-methoxycarbonyl phenyl)-bilin-1-one (ビラジエン-*ac*-1-オン)であることがわかった。 $^{18}\text{O}_2$ を用いた共役酸化反応により、10位のヒドロキシ基は酸素由来であることがわかり、さらに酸処理することで、ビラジエン-*ab*-1-オンに誘導された。このことから、ビラジエン-*ac*-1-オンは共役酸化反応の中間体であることが示唆された。さらに鉄ポルフィリンに対して1当量の酸素を用いた共役酸化反応において、メソ位がヒドロキシ化されたポルフィリン誘導体の生成が FAB MS より示唆された。ヒドロキシ化されたメソ位の反対側がさらに別の酸素により酸化され、クリーギー転位もしくはジオキセタン型の開裂メカニズムによりビラジエン-*ac*-1-オンに誘導されると考えられる。

さらに19-ベンゾイルビリノン鉄錯体をビラジエン-*ab*-1-オンから合成し、共役酸化反応を行ったところ、ビラジエン-*ab*-1-オンやその他の色素と共に、ビリンジオンが生成した。このことから19-ベンゾイルビリノン鉄錯体が共役酸化反応においてビリンジオンの前駆体であることが示唆された。活性種は $\text{FeOO}^\bullet$ あると考えられ、 $\text{O}^\bullet$ がベンゾイルのカルボニル基を求核攻撃しバイヤービリガー型の転位反応を伴って19-ベンゾイルオキシビリノンが生成した



後、酸処理によって最終的にビリンジオンに誘導される反応メカニズムであることが考えられる。ハメットの置換基効果からビリンジオンの生成に求核的な反応が含まれることから、この反応メカニズムが支持された。

このテトラアシルポルフィリン共役酸化反応は、モノオキシゲナーゼやジオキシゲナーゼが行う酸化反応が同時に起こる珍しい反応であった。さらに他の酸化反応では見られないビリンジオンも同時に生成された。しかしピラジエン-*ab*-1-オンやビリンジオン以外の色素に関する検討は行っていない。その他の色素の構造解析が進めば、テトラアシルポルフィリン共役酸化反応のメカニズムに関して、さらなる知見が得られると考えられ、さらに類似する酸化反応の解明や新たなテトラピロール合成にも有益な情報が得られることが期待できる。

## 5. 参考文献

- 1 (a) Ortiz de Montellano, P. R., *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 543-549. (b) Ortiz de Montellano, P. R., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 221-227. (c) Yoshida, T.; Migita, C. T., *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *82*, 33-41. (d) Matsui, T.; Unno, M.; Ikeda-Saito, M., *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 240-247.
- 2 Unno, M.; Matsui, T.; Ikeda-Saito, M. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *113*, 102-109.
- 3 (a) Rüdiger, W. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1151-1167. (b) Tanaka, A. Tanaka, R. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2006**, *9*, 248-255. (c) Hörtensteiner, S. Kräutler, B. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* **2011**, *1807*, 977-988.
- 4 (a) Rodoni, S.; Muhlecker, W.; Anderl, M.; Krautler, B.; Moser, D.; Thomas, H.; Matile, P.; Hortensteiner, S. *Plant Physiol.* **1997**, *115*, 669-676. (b) Hörtensteiner, S.; Wüthrich, K. L.; Matile, P.; Ongania, K.; Kräutler, B. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 15335-15339.
- 5 (a) Lemberg, R., *Biochem. J.* **1935**, *29*, 1322-1336. (b) Lemberg, R.; Cortis-Jones, B.; Norrie, M., *Biochem. J.* **1938**, *32*, 149-170. (c) Bonnett, R.; Dimsdale, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 731-733. (d) Bonnett, R.; Dimsdale, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2540-2548. (e) Bonnett, R.; McDonagh, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 881-888. (f) Balch, A. L.; Latos-Grazynski, L.; Noll, B. C.; Olmstead, M. M.; Safari, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9056-9061. (g) Koerner, R.; Olmstead, M. M.; Ozarowski, A.; Balch, A. L., *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3262-3263. (h) Bonnett, R.; Martinez, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9513-9547.
- 6 Hirota, T.; Itano, H. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 995-998.
- 7 Itano, H. A.; Hirota, T. *Biochem. J.* **1985**, *226*, 767-771.
- 8 Ortiz de Montellano, P. R. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 26067-26073.
- 9 Torpey, J. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 22008-22014.
- 10 Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. S.; Hewlins, M. J. E.; Jackson, A. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1937-1943.
- 11 Yamauchi, T.; Mizutani, T.; Wada, K.; Horii, S.; Furukawa, H.; Masaoka, S.; Chang, H.-C.; Kitagawa, S., *Chem. Commun.* **2005**, 1309-1311.
- 12 Chakraborti, A. K.; Gulhane, R. *Chem. Commun.* **2003**, 1896-1897.
- 13 McDaniel, D. H.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 420-427.
- 14 Brown, H. C.; Okamoto, Y. Brown, H. C.; Okamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 4972-4976.
- 15 Asano, N.; Uemura, S.; Kinugawa, T.; Akasaka, H.; Mizutani, T., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5320-5326.
- 16 (a) Efimov, I.; Basran, J.; Thackray, S. J.; Handa, S.; Mowat, C. G.; Raven, E. L. *Biochemistry* **2011**, *50*, 2717-2724. (b) Lewis-Ballester, A.; Batabyal, D.; Egawa, T.; Lu, C.; Lin, Y.; Marti, M. A.; Capece, L.; Estrin, D. A.; Yeh, S. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2009**, *106*, 17371-17376.
- 17 Shirono, K.; Morimatsu, T.; Takemura, F. *J. Chem. Eng. Data* **2008**, *53*, 1867-1871.

18 Evans, B.; Smith, K. M.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1978**, 768-773.

19 Doering, W. von E.; Speers, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 5515-5518.

## 第4章 トリアリルビリンジオンを用いたメソ置換5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の合成とキャラクターゼーション

### 1. 緒言

鉄ポルフィリンを酸素によって酸化することはヘム代謝において重要な反応である<sup>1</sup>。この反応経路において5-ヒドロキシポルフィリン(オキソフロリン)や5-オキサポルフィリン鉄錯体(ベルドヘム)が生成されることが知られている。これまで5-オキサポルフィリンの反応性や分光学的性質に興味を持たれ、様々な研究グループにより5-オキサポルフィリンの合成が報告されてきた。Jacksonらによってオキソフロリンの鉄錯体をピリジン中で酸素により酸化することで5-オキサポルフィリン鉄錯体の合成が報告されている<sup>2</sup>。Fuhrhopらによって、オクタエチルビリンジオンを酢酸亜鉛、無水酢酸と反応させるもしくは、オクタエチルオキソフロリンの光酸化による $\beta$ -オクタエチル5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の合成が報告されている<sup>3</sup>。Saitoらによってオクタエチルビリンジオンを硫酸鉄、無水酢酸、ピリジンと反応させることで $\beta$ -オクタエチル5-オキサポルフィリンの合成が報告されている<sup>4</sup>。また鉄ポルフィリンと酸素をアスコルビン酸もしくはヒドラジン存在下で共役酸化することで5-オキサポルフィリン鉄錯体が合成されることも報告されている<sup>5</sup>。さらにポルフィリンの酸化による5-オキサポルフィリンコバルト錯体<sup>6</sup>および銅錯体<sup>7</sup>の合成も報告されている。

5-オキサポルフィリンは求核剤に対して高い反応性を有している。例えば、5-オキサポルフィリン亜鉛錯体はアルコキシドや硫化ナトリウム、アンモニアなどと反応することで19-置換ビリノンや5-チアポルフィリン、5-アザポルフィリンに誘導することが出来る<sup>8,9,10</sup>。5-オキサポルフィリンにジオールやトリオールを反応させるとビリノンダイマーやビリノントリマーを合成することも出来る<sup>11,12</sup>。また5-オキサポルフィリン鉄錯体やコバルト錯体や銅錯体の求核剤による開環反応はベルドヘムからビリベルディン生成におけるモデル反応としても研究されている<sup>13</sup>。

第2章や第3章でも述べたとおり、メソ位に置換基を有する鉄ポルフィリンを共役酸化することでビラジエン-*ab*-1-オン<sup>14</sup>やビリンジオン<sup>15</sup>の合成を報告した。ポルフィリンを置換基の導入位置で分類すると大きく2種類に分かれ、一つはプロトポルフィリンなどピロールの $\beta$ 位に置換基を有する $\beta$ -オクタアルキルポルフィリンとテトラフェニルポルフィリンなど骨格のメソ位に置換基を有するテトラアリルポルフィリンである。この2種類のポルフィリンは異なる反応性を示し<sup>16</sup>、置換しているアルキル基とフェニル基の影響によりポルフィリン骨格の電子状態などが大きく異なっている。 $\beta$ -オクタアルキルポルフィリンと比べ、テトラアリルポルフィリンは合成も容易であり、さらにフェニル基に様々な置換基も導入しやすく、骨格の電子状態を制御しやすい利点を持つ。またテトラアリルポルフィリンは $\beta$ -オクタアルキルポルフィリンよりジクロロメタンやトルエンなどの非極性溶媒に対する溶解度も良い<sup>17</sup>。テトラピロール系色素は電子材料<sup>18</sup>や光機能性材料<sup>19</sup>、超分子構造の足場<sup>20</sup>など様々な機能を有することが報告されている。これまで報告されてきたビリンジオンや5-オキサポルフィリンはすべて $\beta$ 位に置換基を有しており、メソ置換体の合成はテトラピロール化学の拡張やさらなる機能を持った色素の合成に繋がると考えられる。

そこで第4章ではメソ位に置換基を有するビリンジオンからメソ置換 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体を合成し、その構造や分光学的性質について検討した。

## 2. 実験

### 2.1. 溶媒ならびに試薬

合成に際し、脱水溶媒が必要である反応では常法に従って脱水し、蒸留したものを用いた。合成および精製に用いた試薬は、和光純薬工業製、Sigma Aldrich 製および、東京化成製のもをそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーは、関東化学製のフラッシュクロマトグラフィー用中性球状シリカゲル(60N)を担体を用いた。NMR 測定において用いた重溶媒は、Cambridge Isotope Laboratories, Inc. 製のものを使用した。FAB Mass スペクトル測定のマトリックスとして和光純薬株式会社製の *m*-ニトロベンジルアルコール(*m*-NBA)を、また MALDI TOF Mass スペクトル測定のマトリックスとして Sigma Aldrich 製のジスラノールもしくは和光純薬工業社製の $\alpha$ -シアノ-4-ヒドロキシけい皮酸を用いた。また、紫外可視吸収スペクトル測定において用いた溶媒は、和光純薬工業株式会社製分光分析用試薬をそのまま使用した。

トリアリルビリンジオンは第2章の合成方法に従って合成したものを使用した。

### 2.2. 合成

[21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23*H*-5-oxoniaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **3a**.

500 mL の三口反応容器に(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-5,10,15-Tris(4-methoxycarbonylphenyl)-(21*H*,23*H*,24*H*)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione **2a** 23.2 mg (0.0313 mmol)、酢酸亜鉛 11.0 mg (0.0546 mmol) を加え、そこにアミレン添加クロロホルム(脱エタノール溶媒) 100 mL、無水酢酸 0.6 mL (6.35 mmol)を入れ 80 °C で加熱還流した。1 時間反応させた後、室温で冷却し、水で 2 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残った。順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒はジクロロメタン : アセトン : TFA=20:1:0.1)で精製を行った。緑色のフラクションを水で 1 回洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が 26.5 mg (99.8%)得られた。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ /ppm = 4.04 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 6H; CH<sub>3</sub>), 7.76 (d, *J* = 4.45 Hz, 2H; pyrrole H-12), 7.92 (d, *J* = 4.45 Hz, 2H; pyrrole H-13), 7.94-8.06 (m, 6H; 10,15,20-phenylene H-2'), 8.09 (d, *J* = 4.75 Hz, 2H; pyrrole H-3), 8.22 (d, *J* = 4.75 Hz, 2H; pyrrole H-2), 8.31 (d, *J* = 8.45 Hz, 2H; 15-phenylene H-3'), 8.34 (d, *J* = 8.45 Hz, 4H; 10,20-phenylene H-3'). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$  /ppm = 52.50 (CH<sub>3</sub>), 52.53 (CH<sub>3</sub>), 120.0 (pyrrole C-3), 128.2 (phenylene C-3'), 128.5 (phenylene C-3'), 130.6 (meso), 130.8 (pyrrole C-12), 132.4-133.8 (phenylene C-2'), 134.5 (pyrrole C-13), 135.9 (meso), 138.6 (pyrrole C-2), 140.7, 143.0, 143.8 (pyrrole C-1), 144.3, 150.0 (pyrrole C-14), 154.6 (pyrrole C-11), 165.4 (pyrrole C-4), 166.76 (C=O), 166.81 (C=O). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ /ppm = -75.4 (CF<sub>3</sub>COO). MS (MALDI-TOF): *m/z* = 777 [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>; HRMS

(FAB): calcd for  $C_{43}H_{29}O_7N_4^{64}Zn$   $m/z$  777.1328, found 777.1344. UV-vis ( $CH_2Cl_2$ , 25 °C):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon_{max}$ ) 323 ( $2.13 \times 10^4$ ), 391 ( $3.89 \times 10^4$ ), 601 ( $1.05 \times 10^4$ ), 644 nm ( $4.57 \times 10^4 M^{-1}cm^{-1}$ ).

[21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxyphenyl)-23*H*-5-oxoniaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **3b**.

200 mL の三口反応容器に(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-5,10,15-Tris(4-methoxyphenyl)-(21*H*,23*H*,24*H*)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione **2b** 4.5 mg (0.0072 mmol)、酢酸亜鉛 2.6 mg (0.014 mmol)を加え、そこにアミン添加クロロホルム(脱エタノール溶媒) 25 mL、無水酢酸 0.14 mL(1.5 mmol)を入れ 80 °C で加熱還流した。1 時間反応させた後、室温で冷却し、水で 2 回分液した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残った。順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒はジクロロメタン:アセトン:TFA=20:1:0.1)で精製を行った。緑色のフラクションを水で 1 回洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると緑色固体 4.2 mg (72%)が得られた。

$^1H$  NMR (500 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta/ppm = 4.04$  (s, 3H;  $CH_3$ ), 4.05 (s, 6H;  $CH_3$ ), 7.29-7.33 (m,  $J = 8.60$  Hz, 6H; phenyl), 7.83 (d,  $J = 4.60$  Hz, 2H; pyrrole), 7.84-7.92 (d,  $J = 4.75$  Hz, 6H; phenyl), 8.00 (d,  $J = 4.60$  Hz, 2H; pyrrole), 8.16 (d,  $J = 4.60$  Hz, 2H; pyrrole), 8.31 (d,  $J = 4.60$  Hz, 2H; pyrrole).  $^{13}C$  NMR (125 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/ppm = 55.5$  ( $CH_3$ ), 112.0, 118.8, 130.7, 131.0, 132.5, 134.5, 134.9, 137.4, 138.8, 142.3, 143.8, 150.6, 155.1, 160.2, 160.3, 164.9, 166.76, 166.81 ppm.  $^{19}F$  NMR (471 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/ppm = -75.5$  ( $CF_3COO$ ). MS (MALDI-TOF):  $m/z = 693$  [ $M-CF_3COO$ ] $^+$ ; HRMS (FAB): calcd for  $C_{40}H_{29}O_4N_4^{64}Zn$   $m/z$  693.1480, found 693.1454. UV-vis ( $CH_2Cl_2$ , 25 °C):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon_{max}$ ) 437 ( $6.08 \times 10^4$ ), 587 ( $1.22 \times 10^4$ ), 643 nm ( $6.42 \times 10^4 M^{-1}cm^{-1}$ ).

[21,23-Didehydro-10,15,20-triphenyl-23*H*-5-oxoniaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **3c**.

200 mL の三口反応容器に(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-5,10,15-Triphenyl-(21*H*,23*H*,24*H*)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione **2c** 16.5 mg (0.0296 mmol)、酢酸亜鉛 11.0 mg (0.0601 mmol)を加え、そこにアミン添加クロロホルム(脱エタノール溶媒) 100 mL、無水酢酸 0.6 mL (6.35 mmol)を入れ 80 °C で加熱還流した。1 時間反応させた後、室温で冷却し、水で 2 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残った。順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒はジクロロメタン:アセトン:TFA=20:1:0.1)で精製を行った。緑色のフラクションを水で 1 回洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が 14.1 mg (66.5%)得られた。

$^1H$  NMR (500 MHz, dichloromethane- $d_2$ ):  $\delta/ppm = 7.63$ -7.74 (m, 9H; phenyl), 7.82 (d,  $J = 4.60$  Hz, 2H; pyrrole), 7.84-7.95 (m, 6H; phenyl), 7.98 (d,  $J = 4.60$  Hz, 2H; pyrrole), 8.05 (d,  $J = 4.50$  Hz, 2H; pyrrole), 8.25 (d,  $J = 4.50$  Hz, 2H; pyrrole).  $^{13}C$  NMR (125 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/ppm = 112.8$ , 126.8-127.4, 128.7, 128.8, 130.7, 132.5-133.4, 134.5, 137.2, 138.6, 138.8, 140.0, 142.0, 143.8, 150.4, 155.0, 165.1.  $^{19}F$  NMR (471 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/ppm = -75.4$  ( $CF_3COO$ ). MS (MALDI-TOF):  $m/z = 603$  [ $M-CF_3COO$ ] $^+$ ; HRMS (FAB): calcd for  $C_{37}H_{23}ON_4^{64}Zn$   $m/z$  603.1163, found 603.1142. UV-vis ( $CH_2Cl_2$ , 25 °C):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon_{max}$ ) 388 ( $4.80 \times 10^4$ ), 415 ( $5.52 \times 10^4$ ), 587 ( $1.03 \times 10^4$ ), 641 nm ( $5.44 \times 10^4$

M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).

### 2.3. 測定

1D NMR および 2D NMR の測定は JEOL ECA500 spectrometer を用いて行った。紫外可視吸収スペクトルの測定は SHIMADZU MultiSpec-1500 spectrophotometer および Agilent 8453 UV-visible spectrophotometer を用いて行った。蛍光スペクトルの測定は SHIMADZU RF-5300PC spectrophotometer を用いて行った。MALDI TOF MS スペクトルは Bruker Daltonics Autoflex Speed spectrometer を用いて行った。FAB MS スペクトルは JEOL JMS-700 spectrometer を用いて行った。

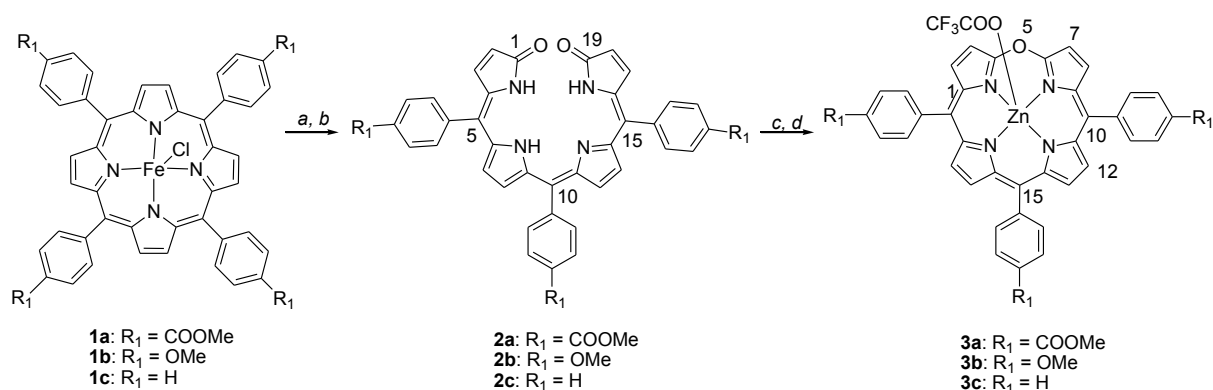
<sup>1</sup>H NMR と <sup>13</sup>C NMR の内部標準はテトラメチルシランを用い、<sup>19</sup>F NMR の内部標準はトリフルオロメチルベンゼン(-63.7 ppm)を用いた。帰属に関しては <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY、ROESY、HMBC、HMQC スペクトルを使用して決定した。

### 2.4. 分子軌道計算

分子軌道計算は MOPAC 3.0 Pro (Fujitsu Ltd.) および Gaussian 09 (Gaussian Inc.)<sup>21</sup> を用いて行った。

## 3. 結果および考察

### 3.1. 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の合成



**Scheme 4-1.** Synthetic route to [21,23-didehydro-23H-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **3a-c**. Reagents: *a* O<sub>2</sub>, ascorbic acid, pyridine in CHCl<sub>3</sub> at rt. *b* 2 M HCl *c* Ac<sub>2</sub>O, Zn(OAc)<sub>2</sub>, ethanol-free CHCl<sub>3</sub>, reflux. *d* 0.1%TFA

メソ置換トリアリルピリンジオンは第 2 章で述べた合成方法に従って合成した。5-オキサポルフィリンの合成法は Fuhrhop らによって報告された方法<sup>17b</sup>を参考に、トリアリルピリンジオンを酢酸亜鉛と無水酢酸と共にクロロホルム(脱エタノール)中で 1 時間加熱還流を行うことで定量的に合成することが出来た(Scheme 4-1)。今回は 3 種類の 4-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシフェニル基、フェニル基を有する [21,23-didehydro-23H-5-oxaporphyrinato]zinc(II) **3a-c** について検討を行った。シリカゲルカラムクロマトグラフ

イーの展開溶媒をジクロロメタン:アセトン:TFA = 20:1:0.1 を用いることで緑色固体の 5-オキサポルフィリンを TFA 塩として単離した。Table 4-1 に 5-オキサポルフィリン **3a** の定性的な溶解性と安定性を示す。

**Table 4-1.** Solubility and stability of 5-oxaporphyrin **3a** in various solvents and in air.

	solubility	stability		solubility	stability
Hexane	△	○	acetonitrile	○	○
Toluene	○	○	DMF	○	×
Diethyl ether	○	○	DMSO	○	○
Chloroform	○	○	2-Propanol	○	×
Ethyl acetate	○	○	Ethanol	○	×
Dichloromethane	○	○	Methanol	○	×
THF	○	○	Water	△	×
acetone	○	○	air	—	○

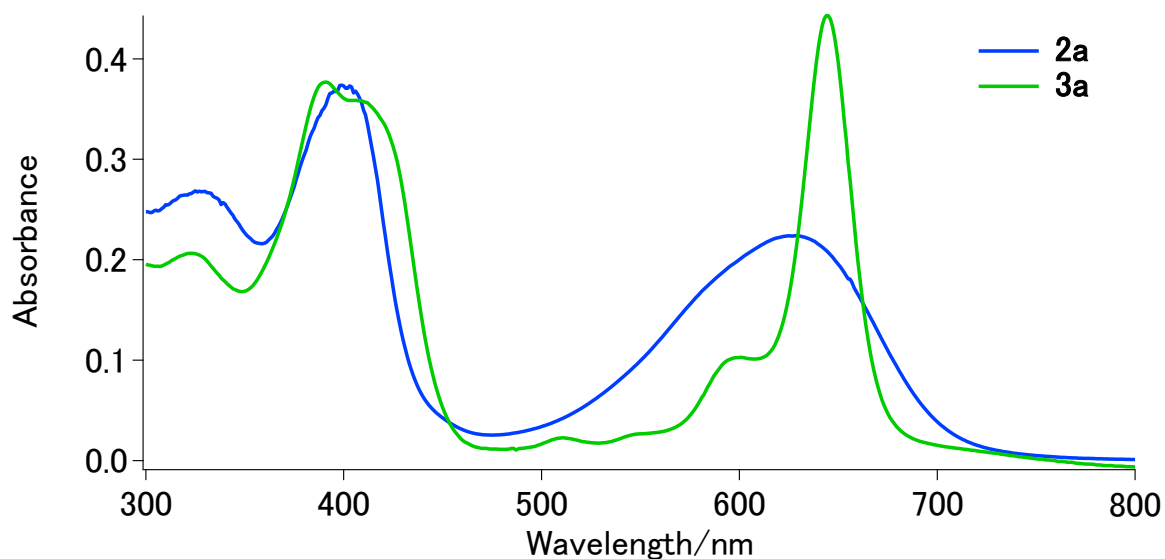
○: soluble △: poorly soluble ○: stable ×: reacted

この 5-オキサポルフィリン **3a** はトルエン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、THF、アセトン、アセトニトリル、DMF、DMSO、メタノール、エタノール、2-プロパノールに溶解したが、アルコール中や DMF 中では不安定でありそれぞれ対応するリニアテトラピロールが生成してしまった。また水とヘキサンにはほとんど溶解しなかった。5-オキサポルフィリン **3a** のトルエンに対する溶解度は室温において  $4.2 \pm 0.1 \text{ g dm}^{-3}$  であった。近年、Dechaine らによってβ-オクタアルキルポルフィリンと *meso*-テトラフェニルポルフィリンの溶解度について報告がなされ<sup>22</sup>、トルエン中においてその溶解度はそれぞれ  $0.202 \text{ g dm}^{-3}$  と  $2.68 \text{ g dm}^{-3}$  である。よって 5-オキサポルフィリン **3a** はβ-オクタアルキルポルフィリンと *meso*-テトラフェニルポルフィリンよりも高い溶解性を示すことが分かった。

続いて Figure 4-1 にピリンジオン **2a** と 5-オキサポルフィリン **3a** の紫外可視吸収スペクトルを示す。5-オキサポルフィリン **3a** は 391 nm (B band) と 649 nm (Q band) に特徴的な吸収を示した。このスペクトルは Fuhrhop らによって報告された[β-octaethyl-5-oxaporphyrinato]zinc(II) のスペクトルと類似した結果となった<sup>17b</sup>。5-オキサポルフィリン **3a** の Q バンドのモル吸光係数はテトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体の Q<sub>0-1</sub> バンド<sup>22</sup>と比較するとおよそ 2 倍大きい値を示した。この Q バンドが増大する理由として二つのメカニズムが考えられる。一つはメソ位の炭素が酸素に置換されることによりポルフィリンの HOMO/LUMO の縮退が解消することで Q バンドが禁制遷移でなくなるメカニズムと<sup>23</sup>、もう一つは O5-C-15 に由来する遷移電気双極子モーメントがメソ位の酸素の影響で分極することで増大するメカニズムである。ここで 5-オキサポルフィリン **3a-c** の紫外可視吸収スペクトルに関する分子軌道計算を行い、Table 4-2、4-3、4-4 に遷移エネルギー、振動子の強さ、遷移電気双極子モーメントを示す。Q バンドの遷移電気双極子モーメントの方向を見ると、C-10-C20 軸方向に分極しているので Q



バンドの増大は HOMO/LUMO の縮退が移動するメカニズムであると考えられる。またもう一つの特徴的な吸収である B バンドには分裂が見られる。この分裂の原因は垂直に分極した二つの遷移 O5-C-15、C10-C20 が異なるエネルギーを持つことに由来すると考えられる。



**Figure 4-1.** UV-visible spectra of bilindione **2a** and 5-oxaporphyrin **3a** ( $1 \times 10^{-5}$  M) in chloroform at 298 K.

**Table 4-2.** Time-dependent RHF/6-31G(d,p)//RHF/6-31G(d,p) calculation of excited states of 5-oxaporphyrin **3a**.

Excited states	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$	Oscillator strength $f$	Main Configurations	Direction of the transition electric dipole moment
1	607.13	0.2906	HOMO–LUMO (66%) HOMO-1–LUMO+1 (22%)	C10–C20
2	352.86	0.1553	HOMO–LUMO+1 (64%) HOMO-1–LUMO (23%)	O5–C15
3	324.48	1.3001	HOMO-1–LUMO (60%) HOMO–LUMO+1 (23%)	O5–C15
4	292.22	0.5693	HOMO-8–LUMO (44%) HOMO–LUMO+1 (32%)	C10–C20
5	274.73	0.9502	HOMO-8–LUMO (40%) HOMO–LUMO+1 (34%)	C10–C20

**Table 4-3.** Time-dependent RHF/6-31G(d,p)//RHF/6-31G(d,p) calculation of excited states of 5-oxaporphyrin **3b**.

Excited states	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$	Oscillator strength $f$	Main Configurations	Direction of the transition electric dipole moment
1	585.47	0.2548	HOMO–LUMO (65%) HOMO-1–LUMO+1 (20%)	C10–C20
2	349.99	0.6161	HOMO-1–LUMO (62%) HOMO-2–LUMO (14%)	O5–C15
3	338.73	0.7744	HOMO–LUMO+1 (66%) HOMO-2–LUMO (11%)	O5–C15
4	312.1	1.0283	HOMO-1–LUMO+1 (37%) HOMO-3–LUMO (30%)	C10–C20

**Table 4-4.** Time-dependent RHF/6-31G(d,p)//RHF/6-31G(d,p) calculation of excited states of 5-oxaporphyrin **3c**.

Excited states	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$	Oscillator strength $f$	Main Configurations	Direction of the transition electric dipole moment
1	600.59	0.2685	HOMO–LUMO (66%) HOMO-1–LUMO+1 (22%)	C10–C20
2	348.71	0.1239	HOMO–LUMO+1 (63%) HOMO-1–LUMO (26%)	O5–C15
3	326.98	1.2235	HOMO–LUMO+1 (60%) HOMO-1–LUMO (25%)	O5–C15
4	292.72	0.5554	HOMO-8–LUMO (41%) HOMO–LUMO+1 (34%)	C10–C20
5	275.87	0.5814	HOMO-8–LUMO (44%) HOMO-1–LUMO+1 (28%)	C10–C20

5-オキサポルフィリン **3a** を MALDI TOF MS により測定したところ、 $m/z = 777$  ( $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$ ) ( $\text{M} = \text{C}_{45}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9\text{Zn}$ )が観測された。5-オキサポルフィリン **3a** の  $^1\text{H}$  NMR を測定すると、ピロールの $\beta$ 位のプロトンは 7.76、7.92、8.09、8.22 ppm に観測された。ピリンジオン **2a** はピロールの $\beta$ 位のプロトンが 6.26、6.47、6.69、6.94 ppm に観測されることから、5-オキサポルフィリン **3a** はおよそ 1.4 ppm 低磁場シフトしていることがわかる。これは5-オキサポルフィリン **3a** に芳香族性が有ることを示し環電流効果により環周囲のプロトンが低磁場シフトしたと考えられる。しかし [5,10,15,20-tetrakis(4-methoxycarbonylphenyl)-porphyrinato]zinc の $\beta$ 位のプロトンは 8.8 ppm に観測されることから芳香族性の度合いはテトラアシルポルフィリン亜鉛錯体より小さかった。また COSY の相関から 7.76 ppm と 7.92 ppm のプロトン、8.09 ppm と 8.22 ppm のプロトンは同一ピロール上にあることがわかった。また

5-オキサポルフィリン **3a** の  $^{13}\text{C}$  NMR は 120.0、130.6、130.8、134.5、135.9、140.7、143.0、150.0、154.6、165.4、166.76、166.81 ppm に観測された。HMBC によると 166.76、166.81 ppm のピークはメチルエステルのメトキシ基 4.06 ppm と 4.06 ppm と相関していることから、この二つのピークはメチルエステルのカルボニル基に帰属される。さらに HMBC から 165.4 ppm のピークはピロールの 8.09 ppm と 8.22 ppm に相関が見られた。しかし、これ以上の帰属に関しては一次元 NMR や二次元 NMR だけでは決定できなかったため、分子軌道計算(HF/6-311+G(2d,p))を用いて検討を行った。これにより 8.09、8.22 および 165.4 ppm をそれぞれ H-3、H-2、C-4 と帰属した。

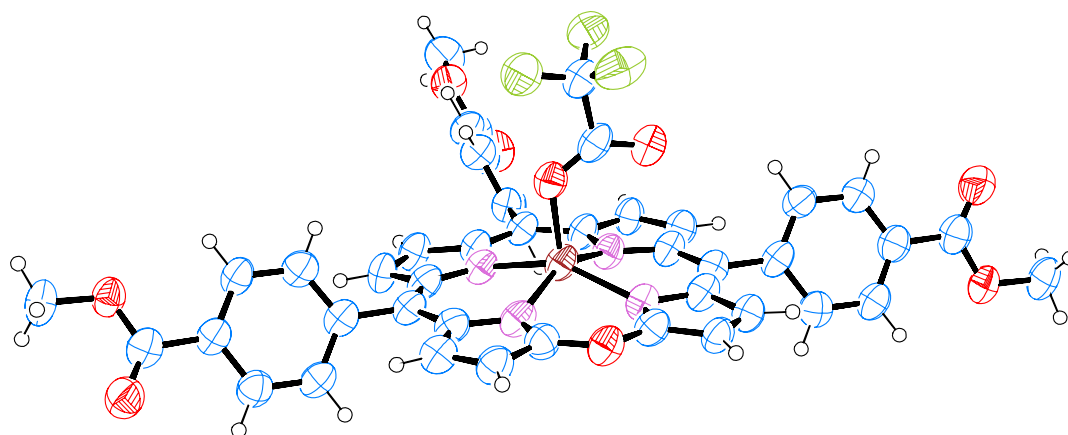
### 3.2. 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の X 線結晶構造解析

5-オキサポルフィリン **3a** の単結晶は **3a** のトルエン溶液にシクロヘキサンを拡散させて作成した。Table 4-5 に 5-オキサポルフィリン **3a** の結晶に関するデータを示す。また Figure 4-2 に 5-オキサポルフィリン **3a** の ORTEP 図を示す。X 線結晶構造解析の結果、対アニオンの  $\text{CF}_3\text{COO}$  基は中心の亜鉛に配位した構造でその結合距離 Zn-O は 2.010(4) Å であった。

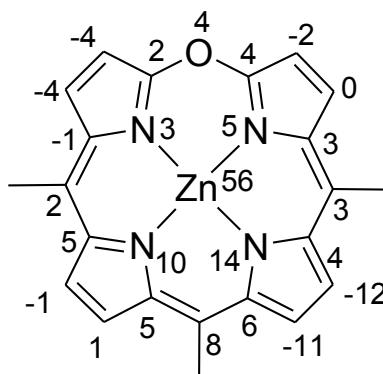
**Table 4-5.** Crystallographic data for 5-oxaporphyrin **3a**.

Formula	$\text{C}_{50}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9\text{Zn}$	$V, \text{Å}^3$	4446.99(16)
formula wt.	952.14	$Z$	4
color and habit	green plate	$T, \text{K}$	113(2)
crystal system	monoclinic	$d_{\text{calcd}}, \text{mg cm}^{-3}$	1.422
space group	$P2_1/n$	radiation, ( $\lambda \text{Å}$ )	Cu $K_{\alpha}$ (1.54187)
$a, \text{Å}$	21.2044(4)	$\mu, \text{mm}^{-1}$	1.415
$b, \text{Å}$	10.4376(2)	range of transmission factors	0.6683 to 0.7448
$c, \text{Å}$	21.7778(5)	$R_1^a$	0.0852
$\alpha$ deg	90	$wR_2^b$	0.2359
$\beta$ , deg	112.6870(10)	GOF	0.986
$\gamma$ , deg	90		

$$a R_1 = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|}, b wR_2 = \left[ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)]} \right]^{1/2}$$



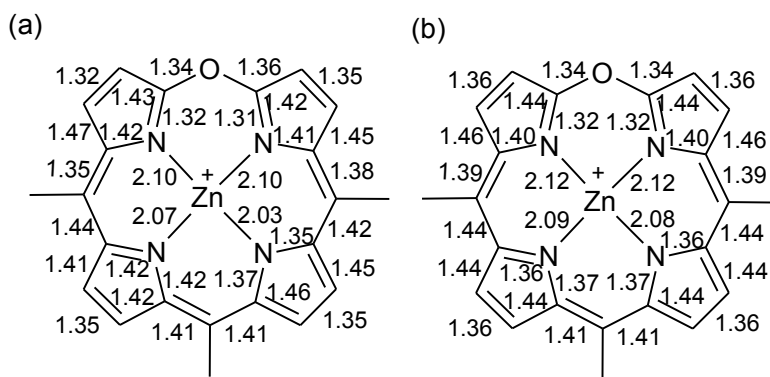
**Figure 4-2.** ORTEP view of 5-oxaporphyrin **3a**.



**Figure 4-3.** Perpendicular displacements of each atom of 5-oxaporphyrin **3a** out of the mean oxaporphyrin core plane in units of pm.

Figure 4-3 にオキサポルフィリン平面からのズレを示す。5-オキサポルフィリン骨格はほぼ平面で、中心の亜鉛は骨格から 0.56 Å 突き出ており、ドーム状の構造をとることが分かった。メソ位に置換したフェニル基はオキサポルフィリン平面に対してねじれた構造をとり、その二面角 C(pyrrole  $\alpha$ )-C(meso)-C(phenyl ipso)-C(phenyl ortho) は 60–66°であった。この構造は対アニオンの CF<sub>3</sub>COO 基のフッ素と溶媒分子にディスオーダーを含む構造となった。Figure 4-4 と Table 6 に 5-オキサポルフィリン **3a** の結合距離を示す。5位の酸素とピロールの炭素との結合距離は 1.335(7) Å と 1.364(7) Å であった。一般的なカルボニル基の結合距離は 1.23 Å であることから、これらの結合はカルボニル基より少し長い結果となった。更なる考察を行うために、分子軌道計算による電子構造の検討を行った。5-オキサポルフィリン **3a** の結合次数を非経験的分子軌道計算(B3LYP/6-31G(d)// B3LYP/6-31G(d))により求め結果を Figure 4-5 に示す。5位の酸素とピロールの炭素との結合次数は 1.02 であった。これまでフランの酸素–炭素間の結合次数について、AM1 半経験法<sup>24</sup>や MP2 法<sup>25</sup>を用いて検討がなされており、その結合次数はそれぞれ 1.10 と 0.98 である。加えて、フランの結合距離についてマイクロ波<sup>26</sup>や電子回折<sup>27</sup>により検討がなされている。マイクロ波を用いた検討によると、酸素–炭素間の結合距離は 1.36 Å である。5-オキサポルフィリンの結合次数と結合距離はフランに似た値を示したことから 5-オキサポルフィリン **3a** の5位の酸素–炭素結合はフランの酸素–炭素結合に類似していることがわかった。

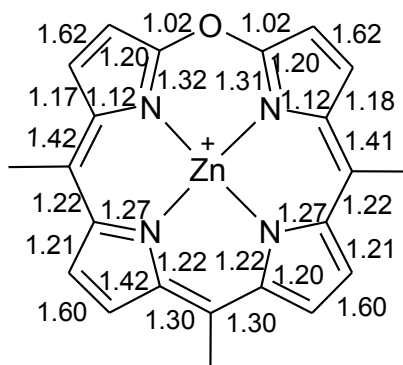
メソ位の炭素とピロール炭素との結合について、C-9–C-10 の結合距離は 1.379(7) Å、C-10–C-11 の結合距離は 1.422(7) Å であった。このため、C-9–C-10 の結合次数の方が C-10–C-11 の結合次数より大きくなったと考えられる。非経験的分子軌道計算(B3LYP/6-31G(d))により計算した結合距離を Figure 4-4b に示す。また Figure 4-6 に 5-オキサポルフィリンの共鳴構造を示す。X 線結晶構造解析や分子軌道計算による結合距離や結合次数の結果より、もっとも寄与が大きいと考えられるのは共鳴構造 I であるといえる。さらに Figure 4-7 に 5-オキサポルフィリン **3a** の NBO チャージを示す。C-4 と C-6 は比較的カチオン性で 5-オキサポルフィリン骨格の中で一番カチオン性が高いのは中心の亜鉛であった。



**Figure 4-4.** Bond distances (Å) of 5-oxaporphyrin **3a**. (a) X-ray data, and (b) ab initio calculations at B3LYP/6-31G(d).

**Table 4-6.** Selected bond distances (Å) of 5-oxaporphyrin **3a**.

Zn(1)-O(8)	2.010(4)	C(8)-C(9)	1.452(7)
Zn(1)-N(2)	2.064(5)	C(9)-C(10)	1.379(7)
Zn(1)-N(3)	2.040(4)	C(10)-C(11)	1.422(7)
Zn(1)-N(4)	2.103(4)	C(11)-C(12)	1.445(7)
Zn(1)-N(1)	2.084(5)	C(12)-C(13)	1.351(7)
N(1)-C(1)	1.419(7)	C(13)-C(14)	1.445(8)
N(1)-C(4)	1.317(7)	C(14)-C(15)	1.413(7)
N(2)-C(6)	1.311(7)	C(15)-C(16)	1.408(8)
N(2)-C(9)	1.411(7)	C(16)-C(17)	1.422(7)
N(3)-C(14)	1.370(6)	C(17)-C(18)	1.346(8)
N(3)-C(11)	1.349(7)	C(18)-C(19)	1.410(7)
N(4)-C(19)	1.415(7)	C(19)-C(20)	1.438(7)
N(4)-C(16)	1.419(8)	C(20)-C(1)	1.353(7)
O(1)-C(6)	1.364(7)	C(1)-C(2)	1.465(7)
O(1)-C(4)	1.335(7)	C(2)-C(3)	1.320(7)
C(6)-C(7)	1.459(8)	C(3)-C(4)	1.426(8)
C(7)-C(8)	1.345(8)		



**Figure 4-5.** The bond order of 5-oxaporphyrin **3a**.

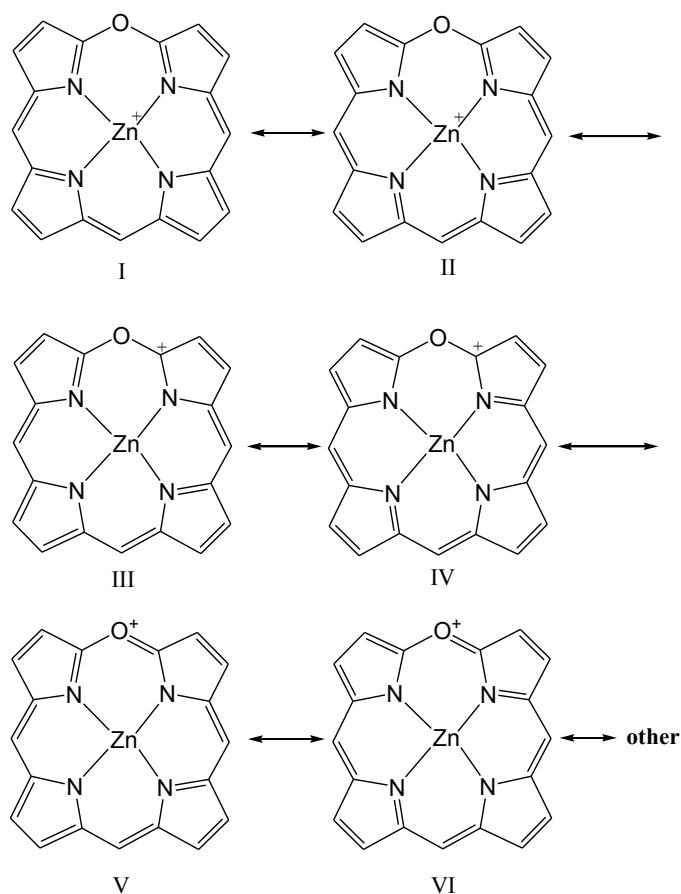


Figure 4-6. Resonance structures of 5-oxaporphyrin.

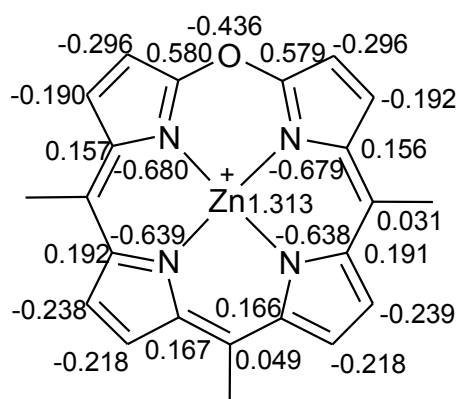


Figure 4-7. The NBO charges of 5-oxaporphyrin **3a**.

これまでβ位に置換基を有する 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の X 線結晶構造解析が報告されている<sup>5c,19</sup>。しかし報告された 5-オキサポルフィリンの 5 位の酸素付近にディスオーダーがあり、厳密に比較するのは難しい。一方、β位に置換基を有する 5-オキサポルフィリンコバルト錯体の X 線結晶構造解析についてディスオーダーがない状態で報告されており、5 位の酸素とピロールの炭素間の結合距離は 1.340 Å と 1.348 Å で C4-O5-C6 の結合角は 124.8° であった<sup>28</sup>。Table 4-7 に 5-オキサポルフィリン **3a** の結合角を示す。この結果から、5-オキサポ

ルフィリン **3a** はβ置換 5-オキサポルフィリンコバルト錯体と類似した骨格構造であることがわかった。

**Table 4-7.** Selected bond angles of 5-oxaporphyrin **3a**.

O(8)-Zn(1)-N(2)	110.47(18)	C(4)-N(4)-Zn(1)	128.1(4)	C(14)-C(15)-C(16)	126.3(5)
O(8)-Zn(1)-N(3)	100.47(17)	C(1)-N(4)-Zn(1)	124.6(4)	N(3)-C(16)-C(15)	123.5(5)
N(2)-Zn(1)-N(3)	90.43(18)	C(6)-O(1)-C(4)	124.9(5)	N(3)-C(16)-C(17)	108.6(5)
O(8)-Zn(1)-N(4)	97.40(17)	N(1)-C(6)-O(1)	126.2(5)	C(15)-C(16)-C(17)	127.9(5)
N(2)-Zn(1)-N(4)	152.02(19)	N(1)-C(6)-C(7)	115.0(5)	C(18)-C(17)-C(16)	107.3(5)
N(3)-Zn(1)-N(4)	86.75(18)	O(1)-C(6)-C(7)	118.9(5)	C(17)-C(18)-C(19)	108.4(5)
O(8)-Zn(1)-N(1)	105.72(17)	C(8)-C(7)-C(6)	103.5(5)	N(3)-C(19)-C(18)	110.0(5)
N(2)-Zn(1)-N(1)	87.53(18)	C(7)-C(8)-C(9)	108.6(5)	N(3)-C(19)-C(20)	123.5(5)
N(3)-Zn(1)-N(1)	152.72(19)	C(10)-C(9)-N(1)	124.3(5)	C(18)-C(19)-C(20)	126.4(5)
N(4)-Zn(1)-N(1)	82.50(18)	C(10)-C(9)-C(8)	126.9(5)	C(1)-C(20)-C(19)	127.0(5)
C(6)-N(1)-C(9)	104.2(5)	N(1)-C(9)-C(8)	108.8(5)	C(20)-C(1)-C(2)	128.9(6)
C(6)-N(1)-Zn(1)	127.3(4)	C(9)-C(10)-C(11)	125.2(5)	C(20)-C(1)-N(4)	124.6(5)
C(9)-N(1)-Zn(1)	126.0(4)	N(2)-C(11)-C(10)	125.4(5)	C(2)-C(1)-N(4)	106.5(5)
C(11)-N(2)-C(14)	107.5(4)	N(2)-C(11)-C(12)	109.8(5)	C(3)-C(2)-C(1)	109.2(5)
C(11)-N(2)-Zn(1)	127.9(4)	C(10)-C(11)-C(12)	124.8(5)	C(2)-C(3)-C(4)	105.1(5)
C(14)-N(2)-Zn(1)	124.1(4)	C(13)-C(12)-C(11)	106.7(5)	N(4)-C(4)-O(1)	125.0(5)
C(19)-N(3)-C(16)	105.6(5)	C(12)-C(13)-C(14)	107.1(5)	N(4)-C(4)-C(3)	114.2(5)
C(19)-N(3)-Zn(1)	127.8(4)	C(15)-C(14)-C(13)	124.7(5)	O(1)-C(4)-C(13)	120.8(5)
C(16)-N(3)-Zn(1)	125.2(4)	C(15)-C(14)-N(2)	126.4(5)		
C(4)-N(4)-C(1)	105.0(5)	C(13)-C(14)-N(2)	108.9(5)		

### 3.3. 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の吸収スペクトルおよび蛍光スペクトル

Figure 4-8 に 5-オキサポルフィリン **3a-c** の紫外可視吸収スペクトルを示す。メトキシカルボニルフェニル基が置換した 5-オキサポルフィリン **3a** はフェニル基の 5-オキサポルフィリン **3c** と類似したスペクトルが観測されたが、メトキシフェニル基が置換した 5-オキサポルフィリン **3b** は B バンドのレッドシフトが観測された。電子状態について更なる検討を行うために、アキシシャルの配位子を除いた 5-オキサポルフィリン **3a-c** について、time-dependent HF による計算を行った。なお、ジオメトリーは HF/6-31(d,p) レベルで最適化した。極大吸収波長、振動子の強さ、遷移電気双極子モーメントなどのデータは Table 4-2、4-3、4-4 に示してある。また Figure 4-9 に分子軌道計算によりシミュレートした 5-オキサポルフィリン **3a** の紫外可視吸収スペクトルを示す。この結果電子供与基であるメトキシ基は 5-オキサポルフィリン骨格に重大な寄与を与えていることがわかった。さらに Table 4-8 に 5-オキサポルフィリン **3a-c** の分子軌道のエネルギーを示す。HOMO-1 のエネルギーレベルがメトキシ置換の 5-オキサポルフィリン **3b** のみ不安定化していることがわかる。これにより B バンドの遷移は HOMO-1 から

LUMO+1 の寄与が大きく、5-オキサポルフィリン **3b** のみこのエネルギー差が小さいので B バンドがレッドシフトしたと考えられる。

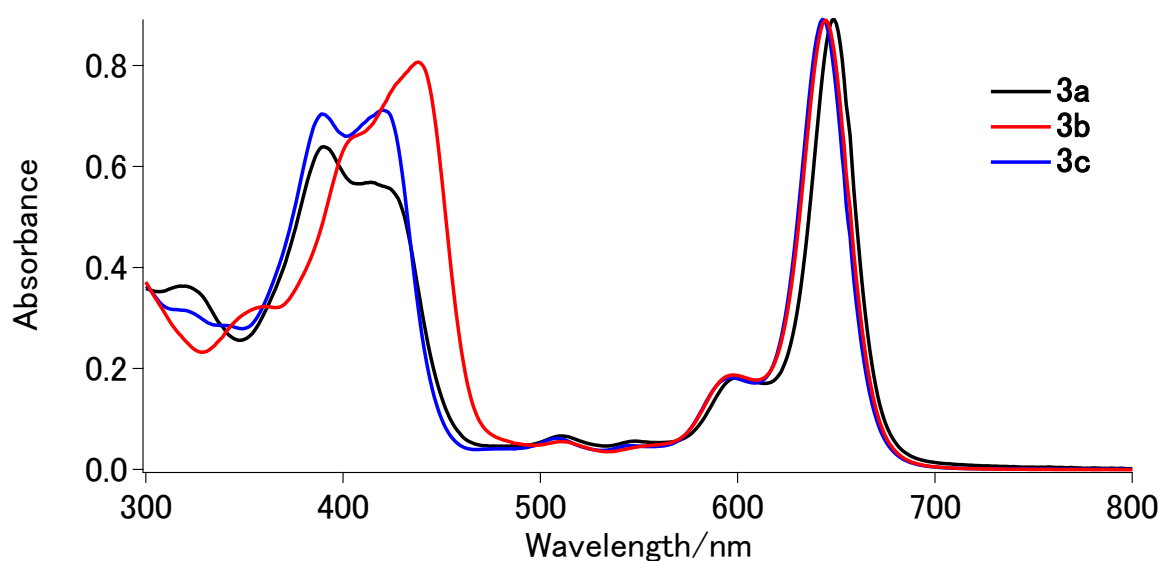


Figure 4-8. UV-visible spectra of 5-oxaporphyrins **3a-c** in chloroform.

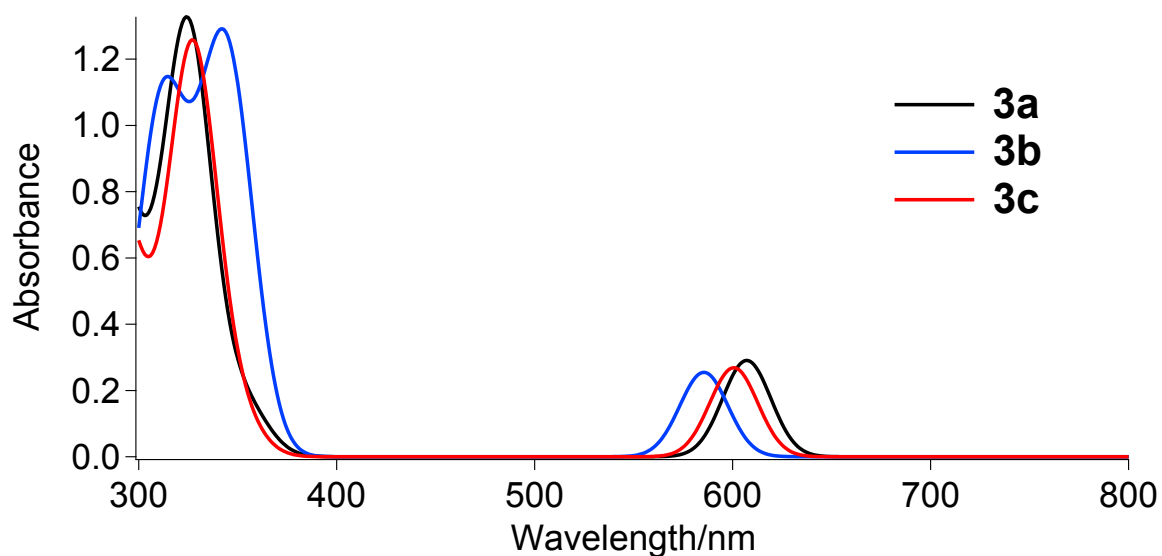


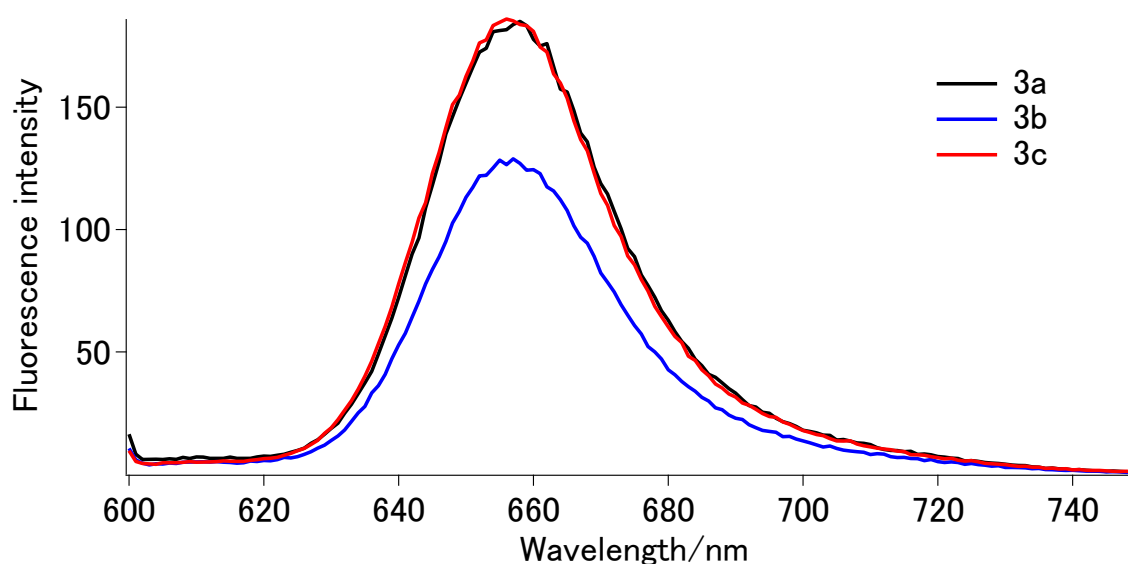
Figure 4-9. Simulated UV-visible spectra of 5-oxaporphyrins **3a-c**. Absorption maxima ( $\lambda_{\max}$ ) and oscillator strengths ( $f$ ) were calculated by time-dependent RHF/6-31G(d,p), and each peak was assumed to be Gaussian function of the form  $A = f \exp(-(\lambda - \lambda_{\max})^2/295)$ .



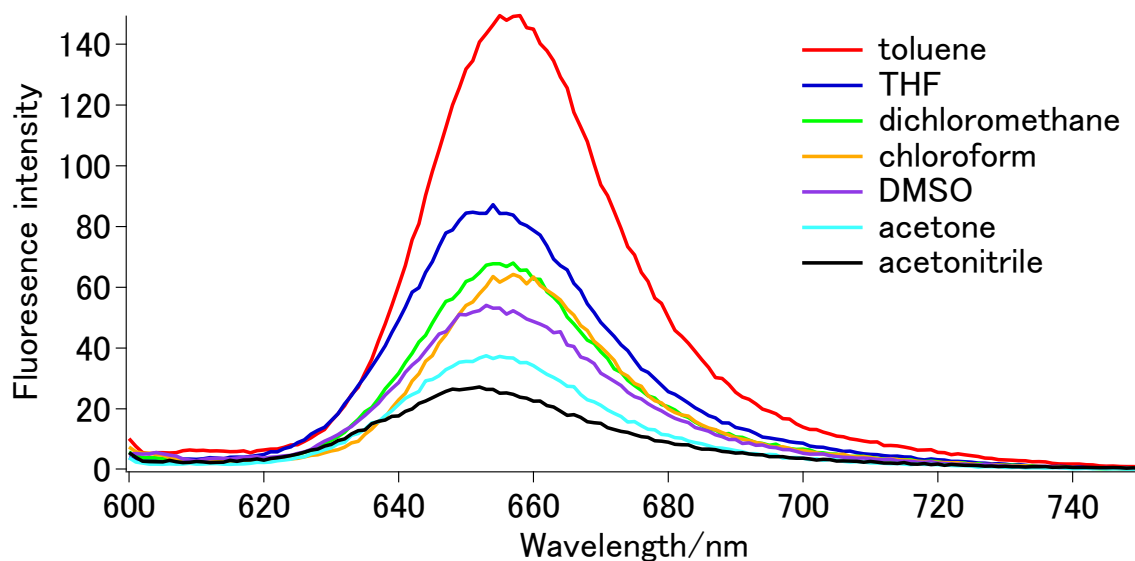
**Table 4-8.** Selected MO energies (eV) of 5-oxaporphyrins **3a-c** calculated at the B3LYP/6-31G(d) level.

	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3c</b>
LUMO+1	-5.58	-5.09	-5.37
LUMO	-6.26	-5.76	-6.05
HOMO	-8.67	-8.06	-8.51
HOMO-1	-9.01	-8.17	-8.83

続いて、5-オキサポルフィリン **3a-c** の蛍光スペクトルを Figure 4-10 および 4-11 に示し、蛍光に関するデータを Table 4-9 および 4-10 に示す。5-オキサポルフィリン **3a** の蛍光量子収率を基準物質としてテトラフェニルポルフィリン( $\phi = 0.13$ )<sup>29</sup>を用いて測定したところ、0.071 となった。また 5-オキサポルフィリン **3b**、**3c** の蛍光量子収率は 0.050 および 0.071 であった。テトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体の蛍光量子収率は 0.033 であり<sup>29</sup>、これと比較すると 5-オキサポルフィリンの方が 2 倍程度高いことがわかった。メトキシ置換 5-オキサポルフィリン **3b** は他の 5-オキサポルフィリンと比較して低い蛍光量子収率を示した。また Table 4-10 より 5-オキサポルフィリン **3a** はトルエンなどの非極性溶媒中において、発光極大 657 nm、アセトニトリルなどの極性溶媒中において発光極大 653 nm を示した。その蛍光強度は非極性溶媒中で高く、極性溶媒になると低くなることが分かった。5-オキサポルフィリン **3a** のストークスシフトは 8 nm から 15 nm となり、テトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体のストークスシフトに比べて小さい結果となった。5-オキサポルフィリン **3a** の B バンドの 391 nm を励起した場合、Q バンドを励起した時と同じく 657 nm に蛍光が観測されるが、蛍光の量子収率は著しく低くなる結果となった。



**Figure 4-10.** Fluorescence spectra of 0.15  $\mu\text{M}$  of 5-oxaporphyrin **3a**, **3b** and **3c** at 298 K in toluene where the samples were excited at 590 nm.



**Figure 4-11.** Fluorescence spectra of 5-oxaporphyrin **3a** in various solvents at 298 K. The excitation wavelength was 590 nm.

**Table 4-9.** Fluorescence data of 5-oxaporphyrin **3a**, **3b** and **3c** in toluene.

	$\lambda_{em}$ (nm)	$\lambda_{abs}$ (nm)	Stokes shift (nm)	Fluorescence quantum yield
<b>3a</b> (COOMe)	657	646	11	0.071
<b>3b</b> (OMe)	657	646	11	0.050
<b>3c</b> (H)	657	645	12	0.071

**Table 4-10.** Fluorescence data of 5-oxaporphyrin **3a** in various solvents.

Solvent	$\lambda_{em}$ (nm)	$\lambda_{abs}$ (nm)	Stokes shift (nm)	Relative fluorescence intensity
toluene	657	646	11	4.84
THF	653	642	11	2.92
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	657	645	12	2.18
CHCl <sub>3</sub>	657	649	8	2.00
DMSO	653	642	11	1.85
acetone	653	641	12	1.26
CH <sub>3</sub> CN	653	638	15	1.00

#### 4. 結言

第4章ではメソ置換ビリンジオンから5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の合成とその構造や分光学的性質について述べた。メソ置換ビリンジオンを無水酢酸、酢酸亜鉛と共にクロロホルム中で加熱還流することで[*meso*-triaryl-21,23-didehydro-23*H*-5-oxaporphyrinato]zinc(II)を合成し、TFA塩として単離することができた。X線結晶構造解析の結果から、対アニオンであるCF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>は5-オキサポルフィリン骨格の亜鉛上に配位していることがわかった。中心の亜鉛

鉛は 5-オキサポルフィリン骨格から少し浮き出た位置にあり、そのため骨格としてはドーム状の構造であった。さらにピロール同士を架橋している酸素原子はフランの酸素に類似した電子構造をとっていることがわかった。また 5-オキサポルフィリンはイオニックな構造にも関わらず、5-オキサポルフィリンは様々な有機溶媒にも溶解し、さらに非極性溶媒であるトルエン中においては、テトラフェニルポルフィリンやオクタエチルポルフィリンよりも高い溶解性を示すことが明らかとなった。メソ置換 5-オキサポルフィリンの吸収スペクトルはこれまで報告されている $\beta$ -置換 5-オキサポルフィリンと類似したスペクトルが得られた。また 5-オキサポルフィリンの Q バンドのモル吸光係数はテトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体と比較しておよそ 2 倍大きい結果となった。分子軌道計算などを行った結果、メソ位に酸素原子が導入されることによって HOMO/LUMO の縮退が解消されることにより、Q バンドが禁制遷移でなくなり、テトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体の Q バンドと比較して 2 倍大きい吸光係数を示したと考えられる。メソ位のフェニル基に置換している置換基の効果を比較すると、メトキシカルボニル置換体と無置換体では B バンドの吸収に変化はみられなかったが、メトキシ置換体においてこれら二つと比較して長波長シフトした。こちらも分子軌道計算を行い検討したところ、メトキシ体のみ HOMO-1 のエネルギーレベルが不安定化していることがわかった。B バンドの遷移は HOMO-1 から LUMO+1 の寄与が大きく、またエネルギー差はメトキシ体のみ小さな値を示したので、長波長シフトしたと考えられる。メソ置換 5-オキサポルフィリンの蛍光量子収率はメトキシカルボニルフェニル基およびフェニル基を有するもので 0.071、メトキシフェニル基を有するもので 0.050 となった。この値はテトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体の蛍光量子収率と比較しておよそ 2 倍高かった。メトキシカルボニル基を有する 5-オキサポルフィリンはトルエンなどの非極性溶媒中において、発光極大 657 nm、アセトニトリルなどの極性溶媒中において発光極大 653 nm を示した。その蛍光強度は非極性溶媒中で高く、極性溶媒になると低くなることが分かった。またストークスシフトは 8 nm から 15 nm となり、テトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体のストークスシフトに比べて小さい結果となった。5-オキサポルフィリンの B バンドの 391 nm を励起した場合、Q バンドを励起した時と同じく 657 nm に蛍光が観測されるが、蛍光の量子収率は著しく低くなる結果となった。

メソ置換 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体はメソ置換ピリンジオンから容易に合成することが可能で、その骨格の電子状態などもメソ位のフェニル基に置換基を導入することにより、制御することができる。また、5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は今回初めて蛍光を発することが分かった。5-オキサポルフィリンの骨格はカチオン性であることから、カチオン性ポルフィリンと相互作用する DNA などの生体分子との相互作用などにも興味を持たれる。さらなる 5-オキサポルフィリンの性質や利用法については第 5 章、第 6 章でも述べる。

## 5. 参考文献

- 1 (a) Ortiz de Montellano, P. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 221-227. (b) Yoshida, T.; Migita, C. T. *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *82*, 33-41. (c) Zhu, Y.; Silverman, R. B. *Biochemistry* **2008**, *47*, 2231-2243. (d) Matsui, T.; Unno, M.; Ikeda-Saito, M. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 240-247.
- 2 Jackson, A. H.; Kenner, G. W.; Smith, K. M. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 302-310.
- 3 (a) Fuhrhop, J. H.; Besecke, S.; Subramanian, J.; Mengersen, C.; Riesner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7141-7152. (b) Fuhrhop, J. H.; Salek, A.; Subramanian, J.; Mengersen, C.; Besecke, S., *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1131-1147.
- 4 Saito, S.; Itano, H. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1986**, 1-7.
- 5 (a) Lagarias, J. C., *Biochim. Biophys. Acta* **1982**, *717*, 12-19. (b) Saito, S.; Itano, H. A. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1982**, *79*, 1393-1397. (c) Balch, A. L.; Latos-Grazynski, L.; Noll, B. C.; Olmstead, M. M.; Sztterenber, L.; Safari, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1422-1429. (d) Balch, A. L.; Latos-Grazynski, L.; Noll, B. C.; Olmstead, M. M.; Safari, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9056-9061. (e) Balch, A. L.; Koerner, R.; Latos-Grazynski, L.; Lewis, J. E.; St. Claire, T. N.; Zovinka, E. P. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 3892-3897. (f) Claire, T. N. S.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 684-691.
- 6 (a) Balch, A. L.; Mazzanti, M.; Olmstead, M. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 269-270. (b) Chang, C. K.; Aviles, G.; Bag, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12127-12128.
- 7 Ali, H.; van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8173-8176.
- 8 (a) Fuhrhop, J. H.; Krueger, P.; Sheldrick, W. S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 339-359. (b) Fuhrhop, J. H.; Krueger, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 360-370. (c) Balch, A. L.; Olmstead, M. M.; Safari, N. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 291-296.
- 9 Hempenius, M. A.; Koek, J. H.; Lugtenburg, J.; Fokkens, R. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, *106*, 105-112.
- 10 Latos-Grazynski, L.; Wojaczynski, J.; Koerner, R.; Johnson, J. J.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4971-4977.
- 11 Mizutani, T.; Sakai, N.; Yagi, S.; Takagishi, T.; Kitagawa, S.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 748-749.
- 12 Hamakubo, K.; Yagi, S.; Nakazumi, H.; Mizutani, T.; Kitagawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7151-7154.
- 13 (a) Koerner, R.; Latos-Grazynski, L.; Balch, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9246-9255. (b) Latos-Grazynski, L.; Johnson, J.; Attar, S.; Olmstead, M. M.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4493-4499.
- 14 Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. S.; Hewlins, M. J. E.; Jackson, A. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1937-1943.
- 15 Yamauchi, T.; Mizutani, T.; Wada, K.; Horii, S.; Furukawa, H.; Masaoka, S.; Chang, H.-C.; Kitagawa, S., *Chem. Commun.* **2005**, 1309-1311.

- 16 (a) Phillippi, M. A.; Goff, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6026-6034. (b) Kadish, K. M.; Cornillon, J. L.; Cocolios, P.; Tabard, A.; Guillard, R. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3645-3649. (c) Vitols, S. E.; Kumble, R.; Blackwood, M. E., Jr.; Roman, J. S.; Spiro, T. G., *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 4180-4187. (d) Watanabe, J.; Setsune, J., *Organometallics* **1997**, *16*, 3679-3683. (e) Satoh, M.; Ohba, Y.; Yamauchi, S.; Iwaizumi, M. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 298-303.
- 17 Dechaine, G. P.; Maham, Y.; Tan, X.; Gray, M. R. *Energy Fuels* **2011**, *25*, 737-746.
- 18 (a) Lindsey, J. S.; Bocian, D. F. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 638-650. (b) Hains, A. W.; Liang, Z.; Woodhouse, M. A.; Gregg, B. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6689-6735. (c) Drain, C. M.; Varotto, A.; Radivojevic, I. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1630-1658. (d) Imahori, H. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 31-41. (e) Matsui, E.; Matsuzawa, N. N.; Harnack, O.; Yamauchi, T.; Hatazawa, T.; Yasuda, A.; Mizutani, T. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 2523-2528.
- 19 (a) Ruediger, W.; Thuemmler, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1216-1228. (b) Mroginski, M. A.; Murgida, D. H.; Hildebrandt, P. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 258-266. (c) Inomata, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 25-59. (d) Bongards, C.; Gaertner, W. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 485-495.
- 20 Mizutani, T.; Yagi, S. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2004**, *8*, 226-237.
- 21 Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; J. A. Montgomery, J.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT: 2009.
- 22 (a) Gouterman, M. Spectra of Porphyrin. *J. Mol. Spectrosc.* **1961**, *6*, 138-163. (b) Dorough, G. D.; Miller, J. R.; Huennekens, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4315-4320.
- 23 (a) Toyota, K.; Hasegawa, J.; Nakatsuji, H. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *250*, 437-442. (b) Petit, L.; Quartarolo, A.; Adamo, C.; Russo, N. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 2398-2404.
- 24 Jursic, B. S. *THEOCHEM* **1998**, *454*, 105-116.
- 25 Doerksen, R. J.; Thakkar, A. J. *Int. J. Quantum Chem.* **2002**, *90*, 534-540.
- 26 Bak, B.; Christensen, D.; Dixon, W. B.; Hansen-Nygaard, L.; Andersen, J. R.; Schottländer, M. *J. Mol. Spectrosc.* **1962**, *9*, 124-129.
- 27 Schomaker, V.; Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1769-1770.
- 28 Balch, A. L.; Mazzanti, M.; Claire, T. N. S.; Olmstead, M. M. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2194-2220.
- 29 Quimby, D. J.; Longo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 5111-5117.

## 第5章 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の開環反応を鍵とする 19-置換ビリノンの合成と 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の反応性の速度論的検討

### 1. 緒言

リニアテトラピロール<sup>1</sup>とはピロールが鎖状に4つ繋がった化合物であり、自然界では様々なところに見られ、光レセプタータンパク質の補欠分子族<sup>2</sup>、光合成のアンテナ色素<sup>3</sup>、ヘム<sup>4</sup>やクロフィル<sup>5</sup>の代謝産物などがある。このリニアテトラピロールは $\pi$ 共役を有しており、さらに *Z-E* 異性化を分子間もしくは分子内の水素結合によって制御している。フィトクロムの補欠分子族であるフィトクロモビリンの光化学的な *Z-E* 異性化反応は光を感知する上で鍵となる反応である<sup>2,6</sup>。*Z-E* 異性化が起こると、フィトクロモビリンの内部窒素上のプロトンと光センサータンパク質との水素結合構造が変化し、それが光センサータンパク質全体に伝達される<sup>7</sup>。加えて、リニアテトラピロールは $\pi$ 共役と柔軟な骨格構造を持つので機能性材料としても興味を持たれ、これまで超分子構造の足場<sup>8</sup>や電子材料<sup>9</sup>への応用などの報告がなされてきた。ビリンジオンはその骨格に螺旋不斉を有しており、エナンチオマー間において動的に異性化する性質もある<sup>8a,8b,10</sup>。これを生かし、ビリンジオンのキラル骨格を用いたキラルリレー系の構築<sup>8d,8e,11</sup>や液晶のキラルドーパントにも使用できる<sup>8f</sup>。またトリアリルビリンジオンが非プロトン性のアミンやアミドと水素結合を介してソルバトクロミズムを示すことも報告されている<sup>12</sup>。ビリンジオンの金属錯体についてもいくつか報告がなされている。Ribo らや Balch らはビリンジオンの銅錯体<sup>13</sup>、コバルト錯体<sup>14</sup>、鉄錯体<sup>15</sup>の合成とキャラクタリゼーションについて報告しているが、いくつかのビリンジオン金属錯体については空气中で不安定であることもわかっている。ヘム代謝生成物であるビリベルディンは抗ウイルス作用<sup>16</sup>や抗酸化作用<sup>17</sup>などの機能を示すこともわかっており、ビリベルディンはヘム代謝産物という意味合いだけでなく、バイオ材料や光材料、電子材料などにも応用できる色素であるといえる。

リニアテトラピロールを合成するにあたり、二つのアプローチが考えられる。一つは共役酸化反応などにより、鉄ポルフィリン<sup>18,19</sup>やコバルトポルフィリン<sup>20</sup>を酸化する方法である。もう一つは天然のビリベルディンなど非対称なリニアテトラピロールを合成するためにピロールユニットを一つずつ構築していく方法である<sup>21</sup>。

またビリンジオンの 19 位に置換基を有するビリノンと呼ばれるリニアテトラピロールも注目されている。Kräutler らや Tanaka らによって、19-ホルミルビリノンがクロフィル代謝産物であることが明らかにされた<sup>22</sup>。19 位に置換基を有するビリノンはアミンやアルコキシドなどの求核剤による 5-オキサポルフィリン金属錯体の開環反応によって合成される<sup>23</sup>。たとえば、5-オキサポルフィリンはアルコキシドやアミンやチオレートと反応することで 19 置換ビリノンが合成される<sup>24,25,26,27</sup>。またビリノンはポルフィリンの酸化的開環反応によっても合成することができる<sup>28</sup>。Fuhrhop らは $\beta$ 置換オクタエチルポルフィリンマグネシウム錯体の光酸化により 19-ホルミルビリノンマグネシウム錯体が合成できることを報告している<sup>28</sup>。Smith らや Cavaleiro らや、Latos-Grazynski らの研究グループがそれぞれ独立にテトラフェニルポルフィリンマグネシウム、カドミウム、タリウム錯体およびテトラフェニルポルフィリンもしくは *N* 混乱テトラフェニルポルフィリンジアニオンの光化学的な酸化による 19-ベンゾイ

ル-15-アルコキシビリル-1-オンの合成を報告している<sup>29,30,31</sup>。また第3章でも述べたテトラア  
リルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応により、1,15,21,24-テトラヒドロ-19-ベンゾイル-15-  
ヒドロキシビリノン(ビラジエン-*ab*-1-オン)を合成することができる。1,15,21,24-テトラヒド  
ロ-19-ベンゾイル-15-ヒドロキシビリノンは酢酸中もしくはメソポーラスシリカを用いて脱  
水することで1,21-デヒドロ-19-ベンゾイルビリノンに誘導することもできる<sup>32</sup>。Balch らによ  
ってビリノン亜鉛錯体、コバルト錯体、鉄錯体の合成が報告されており、ビリノンの金属錯  
体はビリンジオンの金属錯体に比べ、極性溶媒中でも比較的安定である<sup>8,26,27</sup>。しかしこれま  
で報告されてきたビリノンは $\beta$ 置換体が大半でメソ置換体も $\pi$ 共役が完全に繋がったものの報  
告例は1例のみであり、メソ置換ビリノンの合成はテトラピロール化学の拡張やさらなる機  
能を持った色素の合成に繋がると考えられる。

第5章ではメソ置換5-オキサポルフィリン亜鉛錯体を鍵中間体として、その求核剤によっ  
て誘導されるメソ置換ビリノンの合成とその構造解析や分光学的性質の検討、および5-オキ  
サポルフィリン亜鉛錯体の反応性の速度論的検討について述べる。

## 2. 実験

### 2.1. 溶媒ならびに試薬

合成に際し、脱水溶媒が必要である反応では常法に従って脱水し、蒸留したものを用いた。  
合成および精製に用いた試薬は、和光純薬工業製、Sigma Aldrich 製および、東京化成製のも  
のをそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーは、関東化学製のフラッシュクロマトグ  
ラフィー用中性球状シリカゲル(60N)を担体に用いた。NMR 測定において用いた重溶媒は、  
Cambridge Isotope Laboratories, Inc. 製のものを使用した。FAB Mass スペクトル測定のマトリッ  
クスとして和光純薬株式会社製の *m*-ニトロベンジルアルコール(*m*-NBA)を、また MALDI TOF  
Mass スペクトル測定のマトリックスとして Sigma Aldrich 製のジスラノールもしくは和光純  
薬工業社製の $\alpha$ -シアノ-4-ヒドロキシけい皮酸を用いた。また、紫外可視吸収スペクトル測定  
において用いた溶媒は、和光純薬工業株式会社製分光分析用試薬をそのまま使用した。

トリアリルビリンジオンとトリアリル5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は第4章の合成方法  
に従って合成したものを使用した。

### 2.2. 合成

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-1,21-Dihydro-19-methoxy-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23*H*-bilin-1-one **3a**.

100 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-  
23*H*-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **2a** を 11.5 mg (0.0129 mmol) を入れ、そこにメタ  
ノール(脱水) 30 mL に溶かしたナトリウムメトキシドを 3.0 mg (0.0555 mmol) 加え、30 分攪拌  
した。その後、10%塩化アンモニウム水溶液を 20 mL 加え、5 分攪拌した。その後クロロホル  
ムを 50 mL 加え、10%塩化アンモニウム水溶液で1回、1 M の HCl で1回、飽和食塩水で  
1回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、青色固体  
が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム)で精製すると青色固

体が 5.3 mg (55%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 3.73 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 3.96 (m, 9H; COOCH<sub>3</sub>), 6.24 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H; pyrrole H-18), 6.28 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H; pyrrole H-2), 6.39 (d,  $J$  = 4.15 Hz, 1H; pyrrole H-13), 6.54 (d,  $J$  = 4.15 Hz, 1H; pyrrole H-7), 6.59 (s, 1H; pyrrole H-12), 6.81 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H; pyrrole H-17), 6.95 (d,  $J$  = 4.15 Hz, 1H; pyrrole H-8), 7.15 (d,  $J$  = 5.50 Hz, 1H; pyrrole H-3), 7.62 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; 5-phenylene H-2'), 7.71 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; 15-phenylene H-2'), 7.75 (d,  $J$  = 7.55 Hz, 2H; 10-phenylene H-2'), 8.13-8.34 (m, 6H; 5,10,15-phenylene H-3'), 10.27 (s, 1H; NH), 13.06 (s, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 52.30 (COOCH<sub>3</sub>), 52.36 (COOCH<sub>3</sub>), 52.41 (COOCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 117.3, 119.7 (pyrrole C-13), 120.2 (pyrrole C-18), 123.8, 125.6 (pyrrole C-2), 127.8 (pyrrole C-7), 129.09, 129.14, 129.3, 129.6, 130.0, 130.2, 131.0, 131.1, 131.2, 132.1, 134.9 (pyrrole C-8), 136.58, 136.64 (pyrrole C-3), 138.3, 138.8 (pyrrole C-17), 141.1, 141.2, 141.4, 141.8, 142.3 (pyrrole C-4), 149.1 (pyrrole C-16), 151.9 (pyrrole C-9), 166.58 (COOCH<sub>3</sub>), 166.66 (COOCH<sub>3</sub>), 166.74 (COOCH<sub>3</sub>), 166.79 (pyrrole C-6), 170.2 (pyrrole C-1), 177.1 (pyrrole C-19). MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 746 [M]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>44</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub>  $m/z$  746.2377, found 746.2356. UV-vis (CHCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 324 (3.69 × 10<sup>4</sup>), 404 (4.36 × 10<sup>4</sup>), 645 nm (1.90 × 10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).

(4Z,9Z,15Z)-19-Ethoxy-1,21-dihydro-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-bilin-1-one **4a**.

500 mL の三口反応容器に(4Z,9Z,15Z)-5,10,15-Tris(4-methoxycarbonylphenyl)-(21H,23H,24H)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione **1** 23.2 mg (0.0313 mmol)、酢酸亜鉛 11.0 mg (0.0546 mmol)を加え、そこにクロロホルム(1%エタノール含有) 100 mL、無水酢酸 0.6 mL (6.35 mmol)を入れ加熱還流した。1 時間反応させた後、室温で冷却し、水で 2 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残った。順相シリカゲルカラムクロマトグラフィ(展開溶媒はクロロホルム)で精製し、溶媒を留去すると、青色固体が 14.6 mg (61.1%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 1.11 (t,  $J$  = 6.90 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>), 3.97 (m, 9H; COOCH<sub>3</sub>), 4.07 (bs, 2H; OCH<sub>2</sub>), 6.18 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H), 6.26 (d,  $J$  = 5.75 Hz, 1H), 6.34 (bs, 1H), 6.47 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H), 6.54 (bs, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 5.15 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 5.15 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 5.75 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H), 7.63 (m, 4H), 8.12-8.15 (m, 6H), 10.27 (s, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 14.7, 52.3, 52.4, 64.7, 117.4, 119.6, 120.6, 123.9, 125.8, 127.7, 128.9, 129.1, 129.6, 130.0, 130.2, 131.1, 131.4, 132.1, 134.9, 136.5, 135.6, 138.0, 138.9, 141.1, 141.4, 141.6, 141.8, 142.4, 149.4, 151.9, 166.6, 166.7, 166.8, 170.3, 176.7 ppm. MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 760 [M]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>45</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub>  $m/z$  760.2533, found 760.2551. UV-vis (CHCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 326 (3.90 × 10<sup>4</sup>), 401 (4.82 × 10<sup>4</sup>), 650 nm (1.99 × 10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).

(4Z,9Z,15Z)-1,21-Dihydro-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-19-(1-methylethoxy)-23H-bilin-1-one **5a**.

100 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **2a** を 20 mg (0.0223 mmol)を入れ、そこに 2-プロ



パノール(脱水) 50 mL に溶かしたナトリウム 2-プロポキシドを 3.7 mg (0.045 mmol)加え、10 分攪拌した。その後、10 %塩化アンモニウム水溶液を 20 mL 加え、5 分攪拌した。その後クロロホルムを 200 mL 加え、1 M の HCl で 1 回、飽和食塩水で 1 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、青色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム)で精製すると青色固体が 8.9 mg (40%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 1.13 (d,  $J$  = 5.75 Hz 6H;  $\text{CH}_3$ ), 3.95 (m, 9H;  $\text{COOCH}_3$ ), 4.88 (m, 1H; CH), 6.19 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H), 6.28 (dd,  $J$  = 5.75 Hz, 1.70 Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J$  = 4.60 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H), 6.59 (bs, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J$  = 5.75 Hz, 1.70 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H), 8.15-8.19 (m, 6H), 10.57 (s, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 22.0, 52.4, 72.4, 117.4, 121.1, 123.9, 125.7, 127.6, 129.1, 129.5, 130.1, 131.1, 131.3, 131.4, 132.2, 134.7, 136.4, 136.6, 137.8, 139.0, 141.0, 141.1, 141.4, 141.8, 149.6, 152.0, 166.6, 166.7, 166.8, 170.6, 176.0. MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 774  $[\text{M}]^+$ , 731  $[\text{M}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]^+$ ; HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{N}_4$   $m/z$  774.2690, found 774.2692. UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 324 ( $3.68 \times 10^4$ ), 401 ( $4.29 \times 10^4$ ), 648 nm ( $2.28 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).

(4Z,9Z,15Z)-1,21-Dihydro-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-19-phenoxy-23H-bilin-1-one **6**.

100 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **2a** を 122 mg (0.137 mmol) を入れそこに THF(脱水)を 50 mL 加えた。またフェノール 129 mg (1.37 mmol)と水素化ナトリウム(60% oil dispersion) 60 mg (1.50 mmol)を THF(脱水)10 mL に加えた。このフェノキシド溶液 2 mL を 5-オキサポルフィリン溶液に滴下し室温で 5 分間攪拌した。反応終了後クロロホルムを 50 mL 加え、1 M の HCl で 1 回、水で 2 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、青色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はジクロロメタン: アセトン= 10:1)で精製した後、さらに順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム)で精製すると青色固体が 89.7 mg (81.1%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 3.95 (s, 3H;  $\text{COOCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H;  $\text{COOCH}_3$ ), 3.97 (s, 3H;  $\text{COOCH}_3$ ), 6.17 (overlapped two doublets, 2H; pyrrole H-2 and H-18), 6.32 (m, 1H; pyrrole H-12 or H-13), 6.38 (m, 1H; pyrrole H-12 or H-13), 6.41 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H; pyrrole H-7), 6.83 (overlapped three doublets, 3H; pyrrole H-3 or H-8 or H-17), 7.05 (m, 1H; phenol), 7.15 (m, 4H; phenol), 7.34 (d,  $J$  = 8.45Hz, 2H; 5-phenylene H-2'), 7.60 (d,  $J$  = 8.45 Hz, 2H; 10 or 15-phenylene H-2'), 7.66 (d,  $J$  = 8.40 Hz, 2H; 10 or 15-phenylene H-2'), 8.09 (d,  $J$  = 8.45 Hz, 2H; 5-phenylene H-3'), 8.15 (m, 4H; 10 or 15-phenylene H-3'), 10.5 (s, 1H; NH), 13.1 (s, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 52.3 ( $\text{COOCH}_3$ ), 52.4 ( $\text{COOCH}_3$ ), 117.7, 118.5 (pyrrole C-2 or C-8), 120.0 (phenoxy), 120.3 (pyrrole C-12 or C-13), 123.0 (pyrrole C-12 or C-13), 125.0 (phenoxy), 125.4 (pyrrole C-2 or C-18), 128.3 (pyrrole C-7), 129.06, 129.11, 129.3 (phenoxy), 129.7, 130.4, 131.0, 131.3, 131.4, 132.1, 132.2, 135.0 (pyrrole C-3 or C-8 or C-17), 136.8 (pyrrole C-3 or C-8 or C-17), 137.5 (pyrrole C-11 or C-14), 137.9 (pyrrole C-3 or C-8 or C-17), 138.3, 140.6 (pyrrole C-11 or C-14),

141.1, 141.2, 142.0, 142.3 (pyrrole C-4 or C-16), 148.3 (pyrrole C-4 or C-16), 152.6 (phenoxy), 154.1 (pyrrole C-9), 166.6 (COOCH<sub>3</sub>), 166.8 (COOCH<sub>3</sub>), 167.9 (pyrrole C-6), 170.9 (pyrrole C-1), 174.6 (pyrrole C-19). MS (MALDI-TOF):  $m/z = 809 [M+H]^+$ ; HRMS (FAB): calcd for C<sub>49</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub>  $m/z$  808.2533, found 808.2551. UV-vis (CHCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\lambda_{\max} (\epsilon_{\max})$  328 (3.84 × 10<sup>4</sup>), 409 (5.05 × 10<sup>4</sup>), 651 nm (1.52 × 10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).

(4Z,9Z,15Z)-19-Amino-1,21-dihydro-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-bilin-1-one **7**.

200 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **2a** を 25.0 mg (0.0280 mmol) を入れそこにアセトン(脱水)を 60 mL 加えた。この溶液にアンモニアガスを 5 分間、室温で吹き込んだ。アンモニアガスは 28%アンモニア水を加熱して発生させた。反応終了後クロロホルムを 50 mL 加え、水で 2 回、1 M の HCl で 1 回、飽和炭酸水素ナトリウムで 1 回、飽和食塩水で 1 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム)で精製すると緑色固体が 16.0 mg (78.0%)得られた。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ /ppm = 3.96-3.98 (m, 9H; COOCH<sub>3</sub>), 4.57 (s, 2H; NH<sub>2</sub>), 6.09 (d,  $J = 5.75$  Hz, 1H; pyrrole H-2), 6.27 (d,  $J = 4.60$  Hz, 1H; pyrrole H-18), 6.40 (d,  $J = 4.00$  Hz, 1H; pyrrole H-13), 6.45 (d,  $J = 4.00$  Hz, 1H; pyrrole H-7), 6.57 (s, 1H; pyrrole H-12), 6.85-6.87 (overlapped two doublets, 2H; pyrrole H-8 and H-17), 7.05 (d,  $J = 5.75$  Hz, 1H; pyrrole H-3), 7.52 (d,  $J = 8.05$  Hz, 2H; 5-phenylene H-2'), 7.63-7.65 (overlapped two doublets, 2H; 10,15-phenylene H-2'), 8.10-8.16 (overlapped three doublets, 6H; 5,10,15-phenylene H-3'), 9.89 (s, 1H; NH), 13.16 (s, 1H; NH). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ /ppm = 52.1 (COOCH<sub>3</sub>), 52.2 (COOCH<sub>3</sub>), 118.1, 118.8 (pyrrole C-13), 121.2 (pyrrole C-18), 124.4 (pyrrole C-12), 124.7 (pyrrole C-2), 127.0 (pyrrole C-7), 128.8, 128.9, 129.4, 129.7, 129.8, 130.7, 131.4, 132.0, 134.4 (pyrrole C-8), 135.7, 136.1 (pyrrole C-3), 138.5, 138.7 (pyrrole C-17), 139.7 (pyrrole C-4), 141.4, 141.7, 142.4, 143.2, 151.0 (pyrrole C-9), 153.3 (pyrrole C-16), 165.2 (pyrrole C-6), 166.6 (COOCH<sub>3</sub>), 166.8 (COOCH<sub>3</sub>), 167.6 (pyrrole C-19), 170.6 (pyrrole C-1). MS (MALDI-TOF):  $m/z = 731 [M]^+$ ; HRMS (FAB): calcd for C<sub>43</sub>H<sub>33</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>  $m/z$  731.2380, found 731.2398. UV-vis (CHCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\lambda_{\max} (\epsilon_{\max})$  331 (3.57 × 10<sup>4</sup>), 408 (4.51 × 10<sup>4</sup>), 673 nm (1.59 × 10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>). IR (KBr): 3323, 2950, 2883, 1716, 1697, 1635, 1427, 1278, 1114, 962 cm<sup>-1</sup>.

(4Z,9Z,15Z)-19-*N*-Butylamino-1,21-dihydro-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-bilin-1-one **8**.

200 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **2a** を 26.2 mg (0.0293 mmol) を入れそこにジクロロメタン(脱水)を 100 mL 加えた。この溶液に *n*-ブチルアミン 1 mL 加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、1 M の HCl で 1 回、飽和食塩水で 1 回、有機相を洗浄した。有機相を炭酸カリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム)で精製すると緑色固体が 20.1 mg (86.9%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 0.71 (t,  $J$  = 6.85 Hz, 3H), 1.12 (q,  $J$  = 6.85 Hz, 2H), 1.40 (m, 2H), 3.23 (bm, 1H), 3.94-3.95 (m, 9H), 6.13 (d,  $J$  = 5.70 Hz, 1H), 6.31 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.54 (d,  $J$  = 4.00 Hz, 1H), 6.61 (bs, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 4.55 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H), 6.98 (bs, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 5.70 Hz, 1H), 7.57-7.75 (m, 6H), 8.11-8.18 (m, 6H), 10.38 (s, 1H; NH), 13.62 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 13.9, 20.7, 32.3, 43.0, 52.49, 52.56, 52.64, 117.4, 118.1, 121.1, 124.2, 125.3, 125.8, 127.5, 129.7, 129.9, 130.2, 130.5, 130.6, 131.9, 132.5, 133.3, 134.5, 135.8, 137.6, 138.1, 139.2, 142.4, 142.6, 143.6, 143.7, 145.1, 151.9, 156.0, 166.0, 166.97, 167.03, 167.1, 169.9, 170.7. MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 788  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{47}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{N}_5$   $m/z$  788.3054, found 788.3084. UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 336 nm ( $3.72 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ), 420 nm ( $4.21 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ), 699 nm ( $1.67 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).

(4Z,9Z,15Z)-1,21-Dihydro-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-19-*N*-phenylamino-23*H*-bilin-1-one **9**.

200 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23*H*-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **2a** を 27.0 mg (0.0303 mmol) を入れそこにジクロロメタン (脱水) を 100 mL 加えた。この溶液に蒸留したアニリン 9.15 mL (0.100 mol) を加え、10 時間加熱還流した。反応終了後、室温まで戻し、1 M の HCl で 2 回、飽和食塩水で 2 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム : アセトン = 17:3) で精製した後、さらに順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム) で精製すると緑色固体が 20.8 mg (84.9%) 得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 3.97 (m, 9H;  $\text{COOCH}_3$ ), 6.07 (d,  $J$  = 5.70 Hz, 1H), 6.42 (overlapped three doublets, 2H), 6.50 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 4.00 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 5.70 Hz, 1H), 6.91 (overlapped three doublets, 3H), 7.05 (m, 2H), 7.12 (m, 4H), 7.68 (m, 4H), 8.01 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H), 8.14 (m, 4H), 9.89 (s, 1H; NH), 13.0 (s, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 52.26, 52.30, 52.4, 117.9, 119.2, 119.4, 123.4, 124.3, 124.6, 126.0, 127.7, 128.8, 129.0, 129.12, 129.16, 129.6, 129.9, 131, 131.5, 131.6, 132.4, 134.2, 136.4, 136.6, 137.8, 138.1, 139.1, 140.5, 141.3, 142.0, 142.5, 142.8, 151.5, 164.4, 165.7, 166.68, 166.77, 166.90, 170.2. MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 808.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{49}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{N}_5$   $m/z$  808.2766, found 808.2766. UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 366 ( $4.09 \times 10^4$ ), 433 ( $4.46 \times 10^4$ ), 706 nm ( $1.23 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).

(4Z,9Z,15Z)-5,10,15-Tris(4-methoxycarbonylphenyl)-(21*H*,23*H*,24*H*)-19-thioxo-1,19,21,24-tetrahydro bilin-1-one **10**.

200 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23*H*-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **2a** を 20.8 mg (0.0280 mmol) を入れそこにアセトンを 100 mL 加えた。この溶液に 2.6 M の硫化水素ナトリウム水溶液を 200  $\mu\text{L}$  を加え室温で 30 秒攪拌した。反応終了後、クロロホルムを 50 mL 加え、1 M の HCl で 1 回、飽和食塩水で 1 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体

が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム)で精製した後、さらに順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はジクロロメタン：メタノール= 30:1)で精製した。最後にプレパラティブ TLC(展開溶媒はジクロロメタン：酢酸エチル= 20:1)で精製すると緑色固体が 11.3 mg (53.9%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm}$  = 3.92 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 6.08 (d,  $J$  = 5.20 Hz, 1H; pyrrole H-2), 6.66 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H; pyrrole H-7), 6.72 (d,  $J$  = 5.15 Hz, 1H; pyrrole H-18), 6.82 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H; pyrrole H-12), 7.04-7.06 (overlapped two doublets, 2H; pyrrole H-8 and H-13), 7.16 (d,  $J$  = 5.20 Hz, 1H; pyrrole H-3), 7.26 (overlapped CHCl<sub>3</sub> peak, 1H; pyrrole H-17), 7.51 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H; 5-phenylene H-2'), 7.64 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H; 10-phenylene H-2'), 7.74 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 15-phenylene H-2'), 8.10 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H; 5-phenylene H-3'), 8.14 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 2H; 10-phenylene H-3'), 8.23 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 15-phenylene H-3'), 11.05 (s, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm}$  = 52.3 (COOCH<sub>3</sub>), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 117.3, 118.2 (pyrrole C-13), 123.25 (pyrrole C-2 or C-17), 123.31 (pyrrole C-2 or C-17), 124.6 (pyrrole C-12), 126.7, 129.4, 129.5, 129.6, 130.2, 130.4, 130.5, 130.6, 131.2, 131.8, 132.1 (pyrrole C-8), 134.4 (pyrrole C-17), 136.2, 138.1 (pyrrole C-3 or C-4), 138.2 (pyrrole C-3 or C-4), 140.6, 141.1, 142.9 (pyrrole C-9), 144.1 (pyrrole C-16), 145.1 (pyrrole C-11 or C-14), 152.0 (pyrrole C-6), 152.9 (pyrrole C-14), 166.5 (COOCH<sub>3</sub>), 166.6 (COOCH<sub>3</sub>), 170.6 (pyrrole C-1), 188.6 (pyrrole C-19). MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 749 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>43</sub>H<sub>33</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>S  $m/z$  749.2070, found 749.2059. UV-vis (CHCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) = 332 (2.78 × 10<sup>4</sup>), 360 (3.34 × 10<sup>4</sup>), 444 (4.75 × 10<sup>4</sup>), 676 nm (1.62 × 10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>). IR (KBr): 3124, 2954, 2881, 1722, 1608, 1540, 1508, 1435, 1278, 1191, 1145, 1113, 966 cm<sup>-1</sup>.

#### (4Z,9Z,15Z)-19-Butylsulfanyl-1,21-dihydro-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-bilin-1-one 11.

100 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **2a** を 25.2 mg (0.0283 mmol) を入れそこにジクロロメタン (脱水) を 20 mL 加えた。また *n*-ブタンチオール 30  $\mu\text{L}$  (0.274 mmol) と水素化ナトリウム (60% oil dispersion) 40 mg (1.00 mmol) を THF (脱水) 10 mL に加えた。このチオラート溶液 2 mL を 5-オキサポルフィリン溶液に滴下し室温で 1 分間攪拌した。反応終了後、水で 1 回、1 M の HCl で 1 回、水で 2 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム)で精製すると緑色固体が 14.3 mg (62.9%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm}$  = 0.62 (t,  $J$  = 7.60 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>), 0.99 (septet,  $J$  = 7.60 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>), 1.37 (sextet,  $J$  = 7.60 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.57 (bs, 2H; SCH<sub>2</sub>), 3.98-3.99 (m, 9H; COOCH<sub>3</sub>), 6.09 (d,  $J$  = 5.50 Hz, 1H; pyrrole H-2), 6.52 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H; pyrrole H-18), 6.53 (m, 1H; pyrrole H-13), 6.59 (m, 1H; pyrrole H-12), 6.65 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H; pyrrole H-7), 6.95 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H; pyrrole H-17), 6.98 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H; pyrrole H-8), 7.04 (d,  $J$  = 5.50 Hz, 1H; pyrrole H-3), 7.53 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; 5-phenylene H-2'), 7.68 (d,  $J$  = 8.95 Hz, 2H; 10-phenylene H-2'), 7.72 (d,  $J$  = 8.25

Hz, 2H; 15-phenylene H-2'), 8.15-8.18 (m, 6H; 5,10,15-phenylene H-3'), 9.63 (s, 1H; NH), 12.51 (s, 1H; NH). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, chloroform-*d*): δ/ppm = 13.3 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>) 31.2 (SCH<sub>2</sub>), 52.31 (COOCH<sub>3</sub>), 52.37 (COOCH<sub>3</sub>), 52.42 (COOCH<sub>3</sub>), 116.8, 120.6 (pyrrole C-13), 123.7 (pyrrole C-12), 124.9 (pyrrole C-2), 126.9 (pyrrole C-18), 128.3 (pyrrole C-7), 129.09, 129.12, 129.5, 129.9, 130.3, 131.1, 131.6, 132.5, 135.0 (pyrrole C-8), 136.4 (pyrrole C-17), 136.8 (pyrrole C-3), 137.4, 137.5 (pyrrole C-11 or C-14), 141.1, 141.3, 141.6 (pyrrole C-11 or C-14), 142.3 (pyrrole C-4), 152.2 (pyrrole C-9), 152.9 (pyrrole C-16), 166.6 (COOCH<sub>3</sub>), 166.7 (COOCH<sub>3</sub>), 166.8 (COOCH<sub>3</sub>), 167.0 (pyrrole C-6), 170.1 (pyrrole C-1), 172.7 (pyrrole C-19). MS (MALDI-TOF): *m/z* = 805 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>47</sub>H<sub>41</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>S *m/z* 805.2696, found 805.2721. UV-vis (CHCl<sub>3</sub>, 25 °C): λ<sub>max</sub> (ε<sub>max</sub>) 346 (3.45 × 10<sup>4</sup>), 427 (4.17 × 10<sup>4</sup>), 668 nm (1.07 × 10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).

## (4Z,9Z,15Z)-1,21-Dihydro-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-19-phenylsulfanyl-23*H*-bilin-1-one 12.

100 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23*H*-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **2a** を 25.2 mg (0.0283 mmol) を入れそこにジクロロメタン (脱水) を 20 mL 加えた。またチオフェノール 28.8 μL (0.281 mmol) と水素化ナトリウム (60% oil dispersion) 40 mg (1.00 mmol) を THF (脱水) 10 mL に加えた。このチオラート溶液 8 mL を 5-オキサポルフィリン溶液に滴下し室温で 5 分間攪拌した。反応終了後、水で 1 回、1 M の HCl で 1 回、水で 1 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を除去すると、緑色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒はクロロホルム) で精製し、さらにプレパラティブ TLC (展開溶媒はジクロロメタン : 酢酸エチル = 40:1) で精製すると緑色固体が 12.5 mg (52.5%) 得られた。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*): δ/ppm = 3.96-3.98 (m, 9H; COOCH<sub>3</sub>), 6.11-6.13 (overlapped two doublets, 2H; pyrrole H-2 and H-18), 6.52-6.54 (overlapped two doublets, 2H; pyrrole H-7 and H-13), 6.57 (d, *J* = 3.45 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.15 Hz, 1H; pyrrole H-17), 6.94 (d, *J* = 4.15 Hz; pyrrole H-8), 7.09 (d, *J* = 6.20 Hz, 1H; pyrrole H-3), 7.38-7.47 (m, 3H; phenyl), 7.43 (d, *J* = 7.60 Hz, 2H; phenyl), 7.54 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H; 15-phenylene H-2'), 7.67 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H; 10-phenylene H-2'), 7.69 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H; 5-phenylene H-2'), 8.12-8.16 (m, 6H; 5,10,15-phenylene H-3'), 9.79 (s, 1H; NH), 12.76 (s, 1H; NH). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, chloroform-*d*): δ/ppm = 52.3 (COOCH<sub>3</sub>), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 117.8, 121.4 (pyrrole C-7 or C-13), 123.1 (pyrrole C-12), 124.8 (pyrrole C-18), 125.2 (pyrrole C-2), 128.8 (pyrrole C-7 or C-13), 129.07, 129.10, 129.2, 129.5, 129.8, 130.3, 130.4, 131.0, 131.4, 131.5, 131.7, 132.3, 134.4, 135.2 (pyrrole C-8), 135.8 (pyrrole C-17), 137.2 (pyrrole C-3), 138.2 (pyrrole C-11 or C-14), 140.5 (pyrrole C-11 or C-14), 141.3, 141.6, 142.3 (pyrrole C-4), 152.8 (pyrrole C-16), 152.9 (pyrrole C-9), 166.7 (COOCH<sub>3</sub>), 166.8 (COOCH<sub>3</sub>), 168.0 (pyrrole C-6), 170.8 (pyrrole C-1), 173.5 (pyrrole C-19). MS (MALDI-TOF): *m/z* = 825 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>49</sub>H<sub>37</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>S *m/z* 825.2377, found 825.2389. UV-vis (CHCl<sub>3</sub>, 25 °C): λ<sub>max</sub> (ε<sub>max</sub>) 342 (3.74 × 10<sup>4</sup>), 430 (5.47 × 10<sup>4</sup>), 667 nm (1.23 × 10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).

(4Z,9Z,15Z,19E)-19-(1-Ethoxycarbonyl-2-oxopropylidene)-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-(21H,22H,24H)-1,19,21,24-tetrahydrobilin-1-one **13**.

100 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **2a** を 30.4 mg (0.0283 mmol) を入れそこに THF(脱水)を 20 mL 加えた。またアセト酢酸エチル 100  $\mu$ L (0.785 mmol)と水素化ナトリウム (60% oil dispersion) 33.3 mg (0.833 mmol)を THF(脱水)1 mL に加えた。このエノラート溶液を 5-オキサポルフィリン溶液が緑色から黄色になるまで滴下し、その後 10 分間室温で攪拌した。反応終了後、クロロホルムを 50 mL 加え、1 M の HCl で 1 回、水で 1 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム)で精製すると緑色固体が 18.7 mg (65.8%)得られた。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 1.24 (t,  $J$  = 6.90Hz, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H; COCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 4.19 (q,  $J$  = 6.90Hz, 3H; COOCH<sub>2</sub>), 6.18 (d,  $J$  = 5.40 Hz, 1H; pyrrole H-2), 6.65 (d,  $J$  = 4.30 Hz, 1H; pyrrole H-12), 6.69-6.71 (m, 1H; pyrrole H-7), 6.85-6.89 (overlapped two doublets, 2H; pyrrole H-8 and H-17), 6.97 (d,  $J$  = 4.350Hz, 1H; pyrrole H-13), 7.07 (d,  $J$  = 5.40 Hz, 1H; pyrrole H-3), 7.48 (d,  $J$  = 5.75 Hz, 1H; pyrrole H-18), 7.54 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 5-phenylene H-2'), 7.60 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 10-phenylene H-2'), 7.77 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 15-phenylene H-2'), 8.03 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 5-phenylene H-3'), 8.12 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 10-phenylene H-3'), 8.19 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 15-phenylene H-3'), 8.28 (s, 1H; NH), 11.61 (s, 1H; NH), 11.89 (s, 1H; NH).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 14.6 (CH<sub>3</sub>), 31.0 (COCH<sub>3</sub>), 52.5 (COOCH<sub>3</sub>), 52.6 (COOCH<sub>3</sub>), 60.8 (COOCH<sub>2</sub>), 103.9 (methylene), 116.6, 120.7 (pyrrole C-7), 122.5, 124.2 (pyrrole C-2), 127.2 (pyrrole C-8 and C12), 129.8, 129.9, 130.0, 130.9 (pyrrole C-18), 131.0, 131.8, 132.6 (pyrrole C-17), 132.8, 133.3, 134.2 (pyrrole C-13), 137.9, 138.2 (pyrrole C-3), 138.8 (pyrrole C-6 or C-9), 139.7 (pyrrole C-4), 142.5, 142.6, 143.0 (pyrrole C-16), 146.4 (pyrrole C-6 or C-9), 150.4 (pyrrole C-11), 157.8 (pyrrole C-19), 161.2 (pyrrole C-14), 166.9 (COOCH<sub>3</sub>), 167.9 (COOCH<sub>2</sub>), 171.1 (pyrrole C-1), 195.5 (COCH<sub>3</sub>). MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 845 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>49</sub>H<sub>41</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub>  $m/z$  845.2823, found 845.2824. UV-vis (CHCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) = 371 (4.19  $\times$  10<sup>4</sup>), 463 (4.82  $\times$  10<sup>4</sup>), 706 nm (1.75  $\times$  10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).

(4Z,9Z,15Z)-19-(2,4-Dioxo-3-pentylidene)-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-(21H,22H,24H)-1,19,21,24-tetrahydrobilin-1-one **14**.

100 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **2a** を 20.7 mg (0.0232 mmol) を入れそこに THF(脱水)を 20 mL 加えた。またアセチルアセトン 100  $\mu$ L (0.984 mmol)と水素化ナトリウム (60% oil dispersion) 40 mg (1.00 mmol)を THF(脱水)1 mL に加えた。このエノラート溶液を 5-オキサポルフィリン溶液が緑色から黄色になるまで滴下し、その後 10 分間室温で攪拌した。反応終了後、クロロホルムを 50 mL 加え、1 M の HCl で 1 回、水で 1 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残った。順相シリカゲル

クロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム)で精製すると緑色固体が 12.3 mg (65.0%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$ /ppm = 1.99 (s, 3H; COCH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H; COCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 6.19 (d,  $J$  = 5.70 Hz, 1H; pyrrole H-2), 6.61 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H; pyrrole H-12), 6.68-6.71 (m, 1H; pyrrole H-7), 6.84-6.89 (overlapped two doublets, 2H; pyrrole H-8 and H-17), 6.94 (d,  $J$  = 4.60 Hz, 1H; pyrrole H-13), 7.11 (d,  $J$  = 5.75 Hz, 1H; pyrrole H-3), 7.19 (d,  $J$  = 5.70 Hz, 1H; pyrrole H-18), 7.55 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 5-phenylene H-2'), 7.60 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 10-phenylene H-2'), 7.77 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 15-phenylene H-2'), 8.04 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 5-phenylene H-3'), 8.12 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 10-phenylene H-3'), 8.19 (d,  $J$  = 8.60 Hz, 2H; 15-phenylene H-3'), 8.47 (s, 1H; NH), 11.63 (s, 1H; NH), 12.17 (s, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$ /ppm = 31.3 (COCH<sub>3</sub>), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 52.5 (COOCH<sub>3</sub>), 115.2 (methylene), 116.7, 120.4 (pyrrole C-12), 121.9, 124.4, 126.8 (pyrrole C-8), 127.2 (pyrrole C-12), 128.9 (pyrrole C-18), 129.9, 130.0, 130.9, 131.8, 132.6, 132.7, 132.9 (pyrrole C-17), 133.2, 134.3 (pyrrole C-13), 137.8, 138.2 (pyrrole C-3), 138.7 (pyrrole C-6 or C-9), 139.5, 139.6 (pyrrole C-4), 142.5, 143.0, 144.1 (pyrrole C-16), 146.2 (pyrrole C-6 or C-9), 150.6 (pyrrole C-11), 155.8 (pyrrole C-19), 161.9 (pyrrole C-14), 166.9 (COOCH<sub>3</sub>), 171.3 (pyrrole C-1), 194.7 (COCH<sub>3</sub>), 199.6 (COCH<sub>3</sub>). MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 814 [M]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>48</sub>H<sub>38</sub>O<sub>19</sub>N<sub>4</sub>  $m/z$  814.2639, found 814.2657. UV-vis (CHCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) = 331 ( $2.94 \times 10^4$ ), 371 ( $3.55 \times 10^4$ ), 459 ( $4.09 \times 10^4$ ), 706 nm ( $1.49 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).

(4Z,9Z,15Z,19E)-19-((E)-1-Acetyl-2-oxo-4-phenyl-3-butenylidene)-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-(21H,22H,24H)-1,19,21,24-tetrahydrobilin-1-one **15**.

100 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II) **2a** を 25.2 mg (0.0283 mmol) を入れそこに THF(脱水)を 15 mL 加えた。また(E)-6-phenyl-5-hexene-2,4-dione 56 mg (0.298 mmol)と水素化ナトリウム(60% oil dispersion) 40 mg (1.00 mmol)を THF(脱水)5 mL に加えた。(E)-6-phenyl-5-hexene-2,4-dione はこれまで報告にある合成方法に従って合成した<sup>33</sup>。このエノラート溶液を 5-オキサポルフィリン溶液が緑色から黄色になるまで滴下し、その後 5 分間室温で攪拌した。反応終了後、クロロホルムを 50 mL 加え、1 M の HCl で 1 回、水で 1 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はクロロホルム : アセトン = 20:1)で精製し、さらにプレパラティブ TLC(展開溶媒はジクロロメタン : アセトン = 20:1)すると緑色固体が 18.3 mg (71.7%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform- $d$ ):  $\delta$ /ppm = 2.07 (s, 3H; COCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 6.17 (dd,  $J$  = 5.50, 1.35 Hz, 1H; pyrrole H-2), 6.55 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H; pyrrole H-7), 6.76 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H; pyrrole H-12), 6.79 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H; C=CH), 6.87-6.88 (overlapped two doublets, 2H; pyrrole H-8 and H-17), 6.95 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H; pyrrole H-13), 7.06 (d,  $J$  = 5.50 Hz, 1H; pyrrole H-3), 7.13 (d,  $J$  = 5.75 Hz, 1H; pyrrole H-18), 7.35-7.41 (m, 5H; phenyl), 7.52 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H; C=CH), 7.54 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; 5-phenylene H-2'), 7.59 (d,  $J$

= 8.25 Hz, 2H; 10-phenylene H-2'), 7.73 (d,  $J = 8.25$  Hz, 2H; 15-phenylene H-2'), 8.01 (d,  $J = 8.25$  Hz, 2H; 5-phenylene H-3'), 8.13 (d,  $J = 8.25$  Hz, 2H; 10-phenylene H-3'), 8.21 (d,  $J = 8.25$  Hz, 2H; 15-phenylene H-3'), 11.36 (s, 1H; NH), 11.95 (s, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm} = 29.9$  (COCH<sub>3</sub>), 52.28 (COOCH<sub>3</sub>), 52.34 (COOCH<sub>3</sub>), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 113.0, 117.4, 121.3, 122.7 (pyrrole C-7), 123.7 (pyrrole C-2), 124.5 (pyrrole C-12), 127.5 (pyrrole C18), 128.1, 128.3, 128.5, 128.9, 129.0, 129.2 (pyrrole C-8 or C-17), 129.4, 130.21, 130.24, 130.6, 130.6, 131.0 (pyrrole C-13), 131.2, 131.7, 131.8, 132.0, 132.1, 132.4, 134.5 (pyrrole C-8 or C-17), 136.8, 137.1 (pyrrole C-3), 137.4 (pyrrole C-4), 141.1, 141.4, 141.7, 142.7 (pyrrole C-9), 143.1 (PhCH=), 145.8, (pyrrole C-10 or C-14), 151.5 (pyrrole C-6), 155.6 (pyrrole C-10 or C-14), 156.6 (pyrrole C-19), 166.53 (COOCH<sub>3</sub>), 166.56 (COOCH<sub>3</sub>), 155.60 (COOCH<sub>3</sub>), 170.0 (pyrrole C-1), 191.7 (COCH=), 194.9 (COCH<sub>3</sub>). MS (MALDI-TOF):  $m/z = 903$  [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>55</sub>H<sub>43</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub>  $m/z$  903.3030, found 903.3039. UV-vis (CHCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) = 372 ( $4.54 \times 10^4$ ), 480 ( $5.18 \times 10^4$ ), 723 nm ( $2.12 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).

### 2.3. 測定

1D NMR および 2D NMR の測定は JEOL ECA500 spectrometer を用いて行った。紫外可視吸収スペクトルの測定は SHIMADZU MultiSpec-1500 spectrophotometer および Agilent 8453 UV-visible spectrophotometer を用いて行った。MALDI TOF MS スペクトルは Bruker Daltonics Autoflex Speed spectrometer を用いて行った。FAB MS スペクトルは JEOL JMS-700 spectrometer を用いて行った。

$^1\text{H}$  NMR と  $^{13}\text{C}$  NMR の内部標準はテトラメチルシランを用いた。帰属に関しては  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY、NOESY、ROESY、HMBC、HMQC スペクトルを使用して決定した。

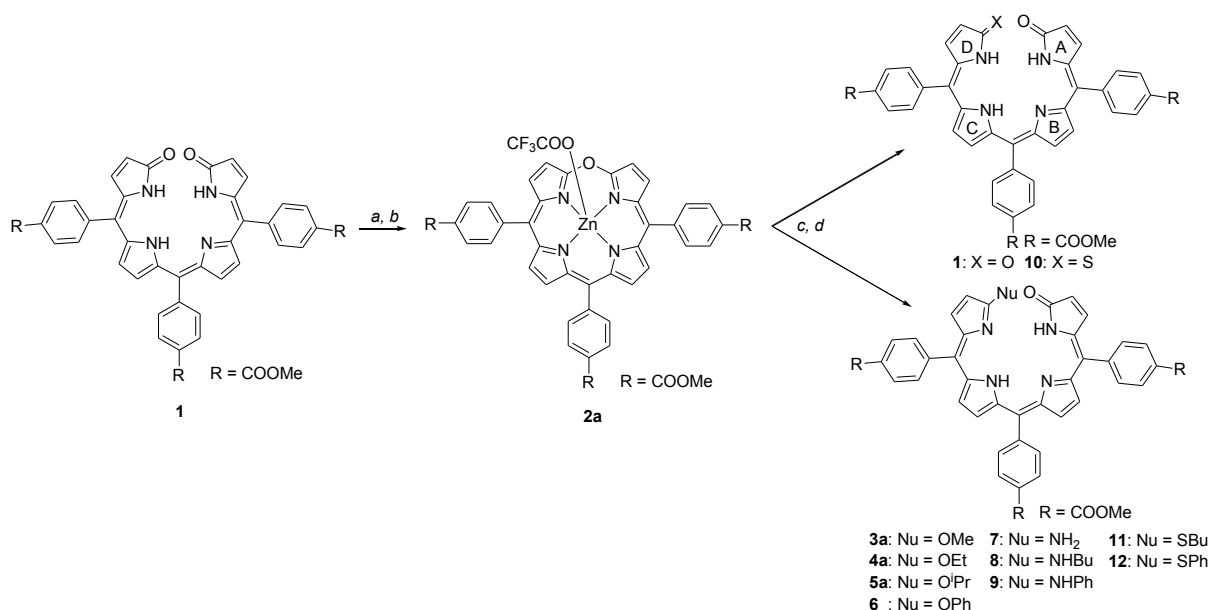
### 2.4. 分子軌道計算

分子軌道計算は MOPAC 3.0 Pro (Fujitsu Ltd.) および Gaussian 09 (Gaussian Inc.)<sup>34</sup> を用いて行った。



### 3. 結果および考察

#### 3.1. 19 置換ビリノンの合成



**Scheme 5-1.** Synthesis of 19-substituted bilinone **3-12**. Reagents: *a* Ac<sub>2</sub>O, Zn(OAc)<sub>2</sub>, ethanol-free CHCl<sub>3</sub>, reflux. *b* 0.1%TFA. *c* corresponding nucleophiles. *d* 1 M HCl.

メソ置換トリアリルビリンジオンとメソ置換トリアリル 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は第2章および第4章で述べた方法に従い合成した。19 置換ビリノンの合成は5-オキサポルフィリン **2a** と求核剤とを反応させ、酸処理することで脱メタル化させ合成した。

19-メトキシビリノン **3a** は、5-オキサポルフィリン **2a** とナトリウムメトキシドを反応させることで合成した。MALDI TOF MS より、 $m/z = 746$  ( $M^+$ ,  $M = C_{44}H_{34}N_4O_8$ )が観測されその骨格構造を支持した。また 19-メトキシビリノン **3a** の <sup>1</sup>H NMR を測定したところ、β位のプロトンは 6.24、6.28、6.39、6.54、6.59、6.81、6.95、7.15 ppm に観測され、フェニル基のオルト位のプロトンは 7.62、7.71、7.75 ppm に観測された。さらに 3.73 ppm (3H)と 3.96 ppm (9H)にピークが観測され、これらのピークはメチルエステルおよび 19 位に置換したメトキシ基であると判断した。HMBC より <sup>13</sup>C NMR の 170.2 ppm に 6.28 ppm と 7.15 ppm からの相関がみられた。ビリンジオン **1** のラクタムのカルボニル基は 171 ppm であることから、19-メトキシビリノンのラクタムのカルボニル基は 170.2 ppm であると判断した。これによりβ位の 6.28 ppm と 7.15 ppm のプロトンは H-2 および H-3 であることがわかる。また NOESY により NOE を測定したところ、β位の 6.54 ppm と 7.15 ppm はフェニル基のオルト位の 7.62 ppm、β位の 6.54 ppm と 7.15 ppm はフェニル基のオルト位の 7.75 ppm、β位の 6.39 ppm と 6.81 ppm はフェニル基のオルト位の 7.71 ppm にそれぞれ NOE が観測された。この結果からβ位のプロトンはそれぞれ 6.24 (H-18)、6.28 (H-2)、6.39 (H-13)、6.54 (H-7)、6.59 (H-12)、6.81 (H-17)、6.95 (H-8)、7.15 ppm (H-3)であると判断した。さらにフェニル基のオルト位のプロトンは隣接するふたつのβ位のプロトンとそれぞれ NOE がみられることから、(4Z,9Z,15Z)のコンフォメーションをとることが示唆された。

19-アミノビリノン **7** は 5-オキサポルフィリン **2a** とアンモニアガスを反応させることで合成した。MALDI TOF MS より  $m/z = 731$  ( $M^+$ ,  $M = C_{43}H_{33}N_5O_7$ ) が観測され、その構造を支持した。また 19-アミノビリノン **7** の  $^1H$  NMR を測定したところ  $\beta$  位のプロトンは 6.09、6.27、6.40、6.45、6.57、6.85-6.87 (overlapped two doublets)、7.05 ppm に観測され、フェニル基のオルト位のプロトンは 7.52、7.63-7.65 ppm に観測された。HMBC より  $^{13}C$  NMR の 170.6 ppm に 6.09 ppm と 7.05 ppm からの相関がみられた。19-メトキシビリノン **3a** のラクタムのカルボニル基は 170.2 ppm であり、19-アミノビリノン **7** のラクタムのカルボニル基も同じような化学シフト値をとることが予想される。よって 19-アミノビリノン **7** のラクタムのカルボニル基は 170.6 ppm で、これと相関する  $\beta$  位の 6.09 ppm と 7.05 ppm のプロトンは H-2 および H-3 であると判断した。また ROESY により NOE を測定したところ、 $\beta$  位の 6.45 ppm と 7.05 ppm はフェニル基のオルト位の 7.52 ppm、 $\beta$  位の 6.57 ppm と 6.85-6.87 ppm はフェニル基のオルト位の 7.63-7.65 ppm、 $\beta$  位の 6.40 ppm と 6.85-6.87 ppm はフェニル基のオルト位の 7.63-7.65 ppm にそれぞれ NOE が観測された。この結果から  $\beta$  位のプロトンはそれぞれ 6.09 (H-2)、6.27 (H-18)、6.40 (H-13)、6.45 (H-7)、6.57 (H-12)、6.85-6.87 (H-8 or H-17)、7.05 ppm (H-3) であると判断した。19-アミノビリノン **7** もフェニル基のオルト位のプロトンは隣接するふたつの  $\beta$  位のプロトンとそれぞれ NOE がみられることから、(4Z,9Z,15Z) のコンフォメーションをとることが示唆された。またブロードなピークが 4.57 ppm (2H) が観測され、さらに IR スペクトルより  $3323\text{ cm}^{-1}$  にブロードなピークも観測されたことから、19-アミノビリノンはアミノ基を有していることがわかった。

5-オキサポルフィリン **2a** と硫化水素ナトリウムを反応させたビリノン **10** も同様に一次元 NMR、二次元 NMR、MALDI TOF MS により構造決定を行った。MALDI TOF MS より  $m/z = 748$  ( $M^+$ ,  $M = C_{43}H_{32}N_5O_7S$ ) が観測され、その構造を支持した。またビリノン **10** の  $^1H$  NMR を測定したところ  $\beta$  位のプロトンは 6.08、6.66、6.72、6.82、7.04-7.06 (overlapped two doublets)、7.16、7.25 ppm に観測され、フェニル基のオルト位のプロトンは 7.50、7.63、7.74 ppm に観測された。HMBC より  $^{13}C$  NMR の 170.6 ppm に 6.08 ppm と 7.16 ppm からの相関がみられた。19-メトキシビリノン **3a** や 19-アミノビリノンのラクタムのカルボニル基は 170 ppm 付近に観測されることから、ビリノン **10** のラクタムのカルボニル基も同じような化学シフト値をとることが予想される。よってビリノン **10** のラクタムのカルボニル基は 170.6 ppm で、これと相関する  $\beta$  位の 6.08 ppm と 7.16 ppm のプロトンは H-2 および H-3 であると判断した。また ROESY により NOE を測定したところ、 $\beta$  位の 6.66 ppm と 7.15 ppm はフェニル基のオルト位の 7.50 ppm、 $\beta$  位の 6.82 ppm と 7.04-7.06 ppm はフェニル基のオルト位の 7.71 ppm、 $\beta$  位の 7.04-7.06 ppm と 7.25 ppm はフェニル基のオルト位の 7.71 ppm にそれぞれ NOE が観測された。この結果から  $\beta$  位のプロトンはそれぞれ 6.08 (H-2)、6.66 (H-7)、6.72 (H-18)、6.82 (H-12)、7.04-7.06 (H-8 or H-17)、7.16 ppm (H-3)、7.26 ppm (H-17) であると判断した。ビリノン **10** もフェニル基のオルト位のプロトンは隣接するふたつの  $\beta$  位のプロトンとそれぞれ NOE がみられることから、(4Z,9Z,15Z) のコンフォメーションをとることが示唆された。また SH プロトンは観測されなかったが、ビリノン骨格内部の NH プロトンが 8.47、11.63、12.17 ppm の三か所に観測された。また IR スペクトルを測定しても SH の伸縮振動を確認することはできなかった。以上のこと

から、ビリノン **8** は 19-チオキソビリニン-1-オンであると判断した。

OH, NH<sub>3</sub> および SH による開環反応生成物にはそれぞれラクタム-ラクチム互変異性、イミン-エナミン互変異性およびイミノチオール-アミノチオン互変異性によりいくつかの互変異性構造が存在する<sup>35</sup>。Figure 5-1 にビリノン **1**、**8**、**10** の互変異性平衡を示す。19-ヒドロキシビリノンは不安定であるのでその互変異性平衡はピリンジオンに偏っている。一般的にイミン互変異性体はエナミン互変異性体より安定であるが、2-アミノピリジンは 2-(1*H*)-ピリジンイミンより安定である<sup>36</sup>。19-アミノビリノン **8** 骨格中のエナミン部位は 2-アミノピリジンに類似した構造である。<sup>1</sup>H NMR や IR スペクトルから 19-アミノビリノン **8** にはアミノ基の存在が示されている。以上のことから 19-アミノビリノン **8** はエナミン互変異性体に平衡が偏っていると考えられる。またビリノン **10** の <sup>1</sup>H NMR や IR スペクトルからは SH 基の存在は示されなかった。またチオキソビリノン **10** の <sup>13</sup>C NMR より C-19 と思われる炭素が 188.6 ppm に観測され、この値は 19-アミノビリノン **8** の C-1 や C-19 の炭素と比べ約 20 ppm 低磁場シフトしている。2(1*H*)-pyridinethione の C=S 炭素の化学シフト値は 180 ppm であり<sup>37</sup>、C-19 の化学シフト値と類似している。以上のことから、チオキソビリノン **10** はチオアミド互変異性体に平衡が偏っていると考えられる。しかし、<sup>1</sup>H NMR よりチオアミド互変異性体以外の互変異性体のシグナルも観測されており、その積分強度からおよそ 85% がチオアミド互変異性体であると考えられる。

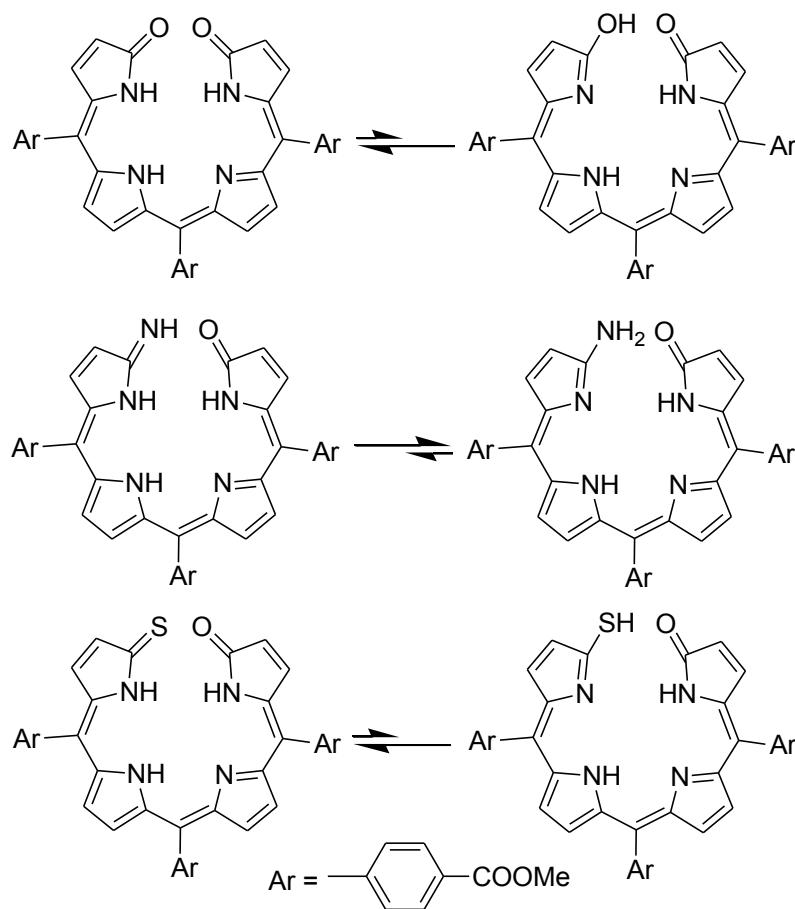


Figure 5-1. Tautomeric structures of 19-substituted bilinones.

その他の 19-置換ビリノン **4**、**5**、**6**、**8**、**9**、**11**、**12** についても同様に一次元 NMR、二次元 NMR、MALDI TOF MS によりその構造を確認した。RO<sup>-</sup>、RNH<sub>2</sub>、NH<sub>3</sub>、RS<sup>-</sup>などの求核剤と 5-オキサポルフィリン **2a** を反応させたとき、21*H*,23*H*の互変異性体を得られた(ビリノン **3a-9**、**11**、**12**)。SH と 5-オキサポルフィリン **2a** を反応させたとき、21*H*,23*H*,24*H* 互変異性体と 21*H*,22*H*,24*H* 互変異性体の混合物として得られた。

### 3.2. 19-メトキシビリノンの X 線結晶構造解析

19-メトキシビリノン **3a** の単結晶は **3** のジクロロメタン溶液にシクロヘキサンを拡散させ作成した。Table 5-1 に 19-メトキシビリノン **3a** の結晶に関するデータ、Table 5-2 に 19-メトキシビリノン **3a** の結合距離、Table 5-3 に 19-メトキシビリノン **3a** の結合角、Table 5-4 に 19-メトキシビリノン **3a** の二面角を示す。また Figure 5-2 に 19-メトキシビリノン **3a** の ORTEP 図を示す。

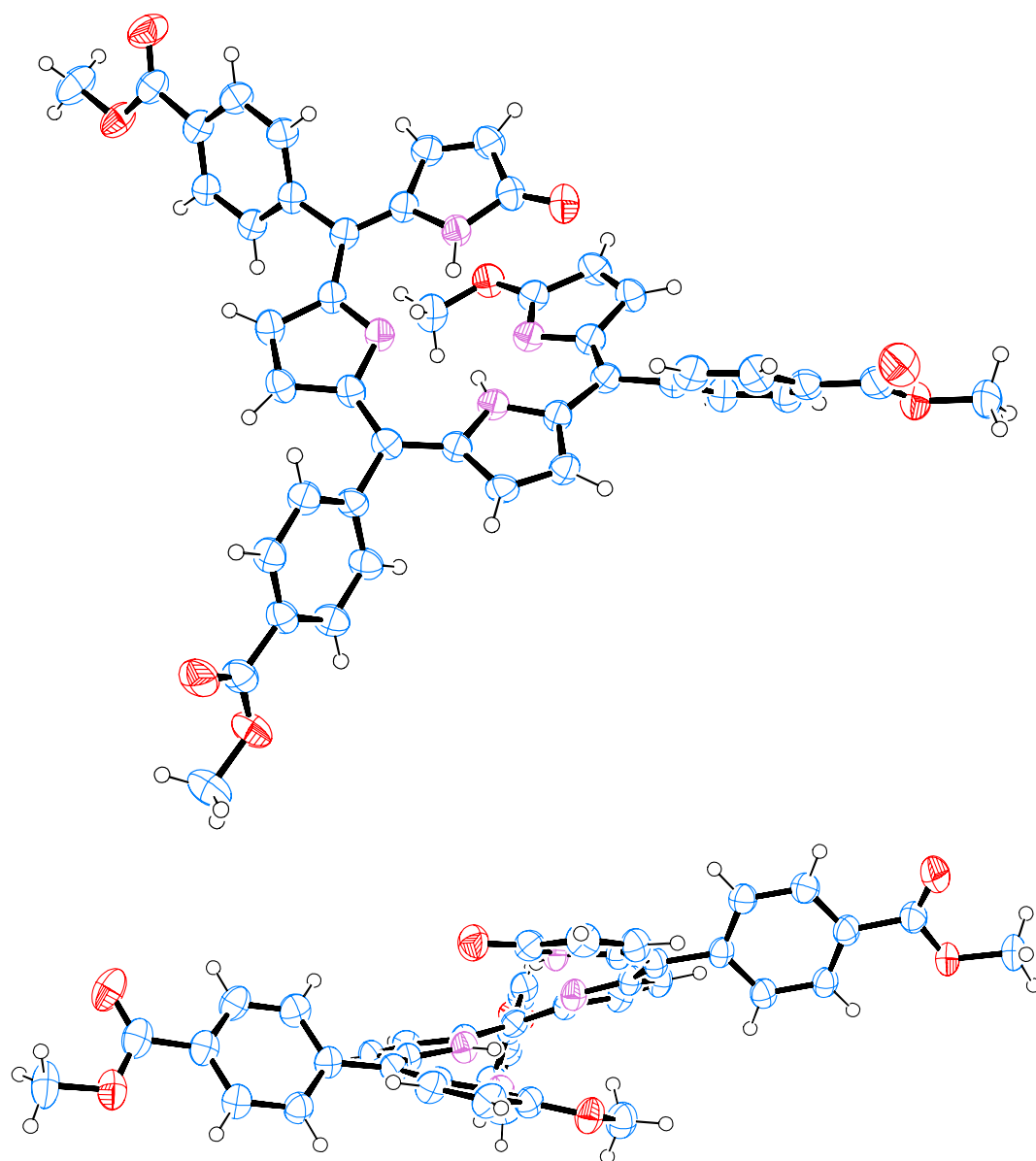


Figure 5-2. ORTEP view of 19-methoxybilinone **3a**.

**Table 5-1.** Crystallographic data for 19-methoxybilinone **3a**.

formula	C <sub>47</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub>	<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	1996.62(8)
formula wt.	788.83	<i>Z</i>	2
color and habit	blue plate	<i>T</i> , K	123(2)
crystal system	triclinic	<i>d</i> <sub>calcd</sub> , mg cm <sup>-3</sup>	1.312
space group	<i>P</i> -1	radiation, (λ Å)	Cu K <sub>α</sub> (1.54187)
<i>a</i> , Å	7.6123(2)	<i>μ</i> , mm <sup>-1</sup>	0.739
<i>b</i> , Å	12.0814(3)	range of transmission factors	0.6655 to 0.9640
<i>c</i> , Å	22.5696(5)	<i>R</i> <sub>1</sub> <sup><i>a</i></sup>	0.056
<i>α</i> deg	83.4051(13)	<i>wR</i> <sub>2</sub> <sup><i>b</i></sup>	0.1482
<i>β</i> , deg	83.9689(12)	GOF	1.093
<i>γ</i> , deg	76.2855(12)		

$$a R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|. \quad b wR_2 = [\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]]^{1/2}$$

**Table 5-2.** Selected bond distances (Å) of 19-methoxybilinone **3a**.

O(1)-C(1)	1.222(3)	C(5)-C(6)	1.462(3)
O(2)-C(19)	1.327(3)	C(6)-C(7)	1.442(3)
C(1)-N(1)	1.384(3)	C(7)-C(8)	1.349(3)
C(4)-N(1)	1.385(3)	C(8)-C(9)	1.446(3)
C(6)-N(2)	1.336(3)	C(9)-C(10)	1.391(3)
C(9)-N(2)	1.392(3)	C(10)-C(11)	1.425(3)
C(11)-N(3)	1.370(3)	C(11)-C(12)	1.412(3)
C(14)-N(3)	1.357(3)	C(12)-C(13)	1.371(3)
C(16)-N(4)	1.419(3)	C(13)-C(14)	1.408(3)
C(19)-N(4)	1.304(3)	C(14)-C(15)	1.447(3)
C(1)-C(2)	1.471(3)	C(15)-C(16)	1.373(3)
C(2)-C(3)	1.337(3)	C(16)-C(17)	1.462(3)
C(3)-C(4)	1.457(3)	C(17)-C(18)	1.340(3)
C(4)-C(5)	1.370(3)	C(18)-C(19)	1.456(3)

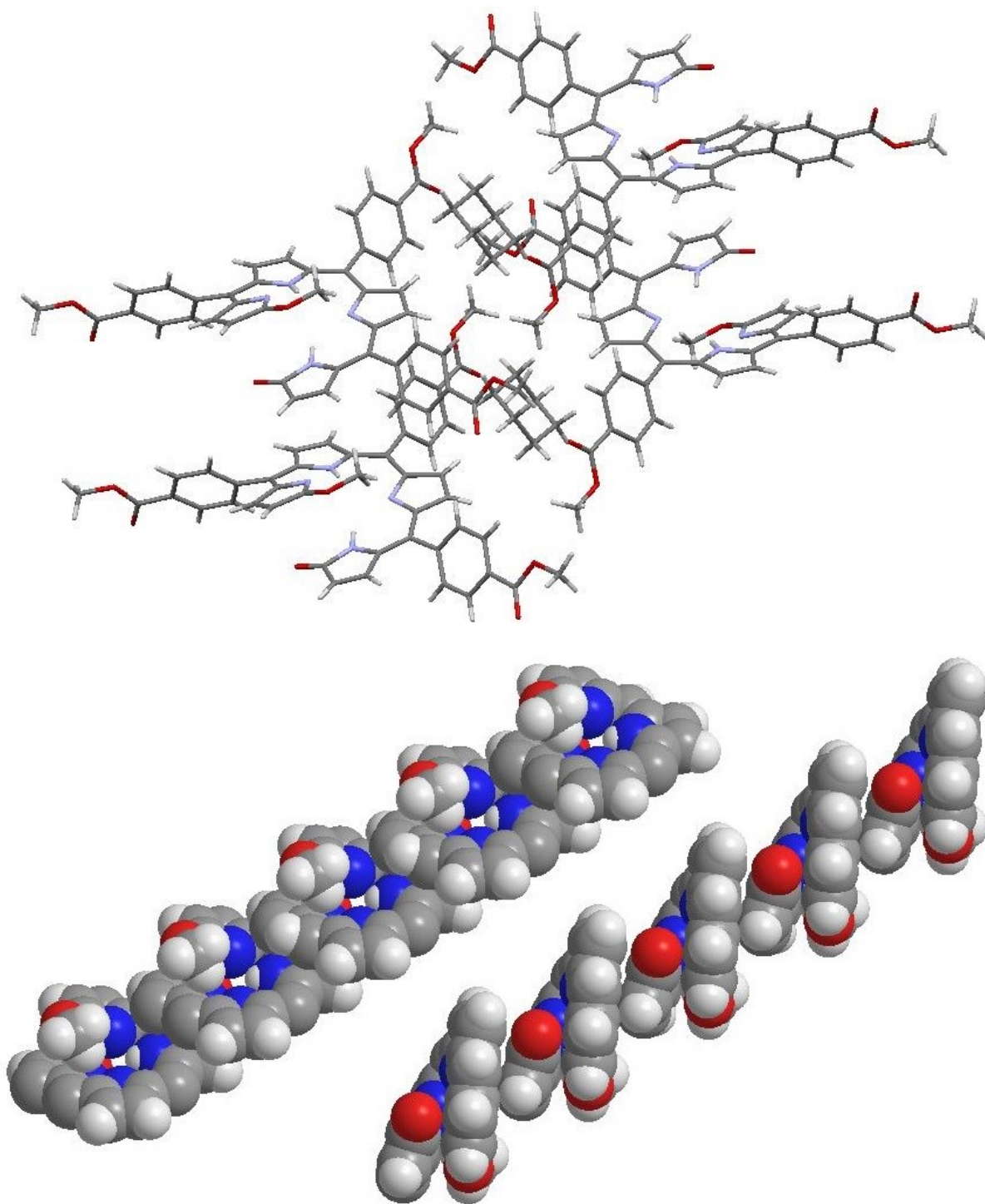
**Table 5-3.** Selected bond angles (degree) of 19-methoxybilinone **3a**.

O(1)-C(1)-N(1)	125.0(2)	C(10)-C(9)-N(2)	122.5(2)	C(15)-C(16)-C(17)	128.4(2)
O(1)-C(1)-C(2)	130.1(2)	C(10)-C(9)-C(8)	128.7(2)	N(4)-C(16)-C(17)	109.00(18)
N(1)-C(1)-C(2)	104.9(2)	N(2)-C(9)-C(8)	108.69(19)	C(18)-C(17)-C(16)	106.8(2)
C(3)-C(2)-C(1)	108.8(2)	C(9)-C(10)-C(11)	123.4(2)	C(17)-C(18)-C(19)	105.8(2)
C(2)-C(3)-C(4)	109.3(2)	N(3)-C(11)-C(12)	105.76(19)	N(4)-C(19)-O(2)	125.1(2)
C(5)-C(4)-N(1)	125.2(2)	N(3)-C(11)-C(10)	124.2(2)	N(4)-C(19)-C(18)	113.6(2)
C(5)-C(4)-C(3)	129.5(2)	C(12)-C(11)-C(10)	129.9(2)	O(2)-C(19)-C(18)	121.3(2)
N(1)-C(4)-C(3)	105.2(2)	C(13)-C(12)-C(11)	108.4(2)	C(1)-N(1)-C(4)	111.8(2)
C(4)-C(5)-C(6)	121.4(2)	C(12)-C(13)-C(14)	108.0(2)	C(6)-N(2)-C(9)	106.65(18)
N(2)-C(6)-C(7)	110.9(2)	N(3)-C(14)-C(13)	106.6(2)	C(14)-N(3)-C(11)	111.3(2)
N(2)-C(6)-C(5)	121.5(2)	N(3)-C(14)-C(15)	122.7(2)	C(19)-N(4)-C(16)	104.78(19)
C(7)-C(6)-C(5)	127.5(2)	C(13)-C(14)-C(15)	130.7(2)	C(19)-O(2)-C(20)	116.60(19)
C(8)-C(7)-C(6)	106.7(2)	C(16)-C(15)-C(14)	122.4(2)		
C(7)-C(8)-C(9)	107.0(2)	C(15)-C(16)-N(4)	122.6(2)		

**Table 5-4.** Selected dihedral angles (degree) of 19-methoxybilinone **3a**.

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	180.9(2)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	185.0(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	359.7(3)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	359.1(8)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	182.1(1)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	179.3(9)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	170.0(6)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	166.1(6)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	169.4(6)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	172.8(5)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	182.5(2)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	180.9(1)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	359.6(8)	C(5)-C(6)-C(37)-C(42)	132.5(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	182.8(7)	C(9)-C(10)-C(29)-C(34)	125.7(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	170.9(6)	C(14)-C(15)-C(21)-C(26)	130.2(9)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	163.2(8)		

19-メトキシビリノン **3a** の結晶構造はらせん状であり、*ZZZ,syn,syn,syn* ケト-メトキシ異性体構造で、溶液中における 19-メトキシビリノン **3a** の NOESY の結果を支持するものであった。メソ位のフェニル基はビリノン骨格に対してねじれた構造をとり、その二面角 C(pyrrole)-C(meso)-C(phenyl ipso)-C(phenyl ortho)は 47–54°であった。ラクタムの A 環とピロールの B 環は同一平面上にあるが、B 環と C 環、C 環と D 環はねじれた構造をとっていた。19位のメトキシ基のメチル部分はラクタムの A 環の下に位置し、さらにビリノン骨格の中心側に向いていた。単位格子中には P 体と M 体のメトキシビリノンの両方があり、Figure 5-3 に示すように同じキラリティーを持つ 19-メトキシビリノン同士が結晶中でらせん状にカラムを構築していた。



**Figure 5-3.** (Top) Cell packing of **3a** along the *a*-axis. (Bottom) Structure of spiral column made up of helical molecule. The phenyl groups are omitted for clarity.

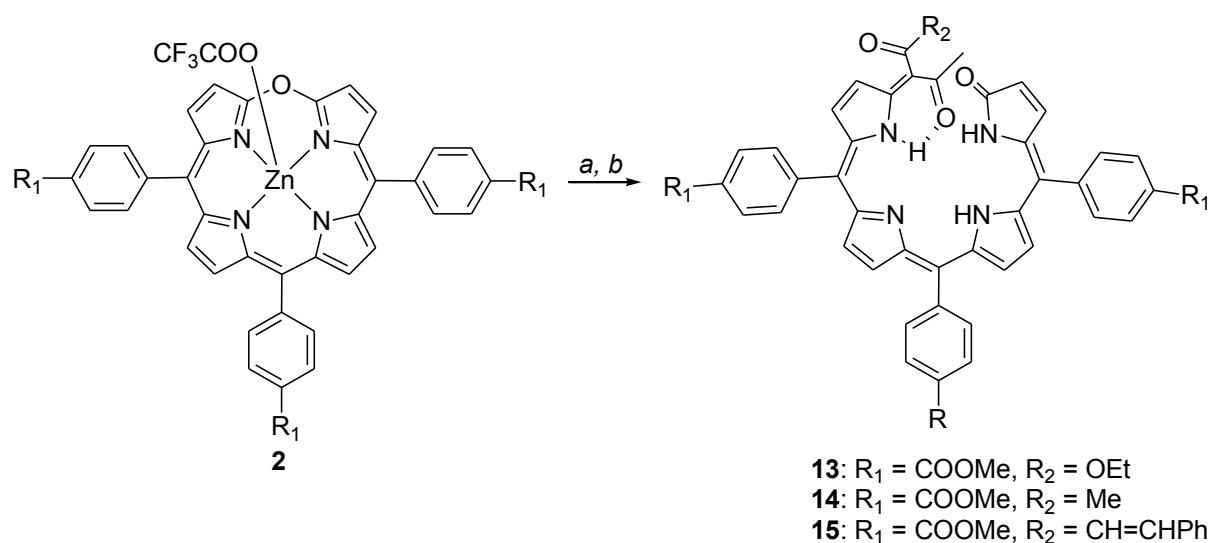
トリフェニルビリンジオンの場合、A環のNHと隣接する別のビリンジオンのD環のカルボニル基と水素結合を形成するので、直線状のホモキラルカラムを形成することがわかっている<sup>19</sup>。しかし、19-メトキシビリノンのD環にはNHがないので、隣接するビリノンと水素結合を形成することができない。このため、19-メトキシビリノン **3a** は結晶中で分子間水素結

合することなく、傾いたカラムを形成すると考えられる。これまでβ位にアルキル基を有する19-メトキシビリノンの結晶構造が報告されている<sup>38</sup>。これと比較すると19-メトキシビリノン**3a**の、らせんのピッチは急でかつ狭くなっていることが分かった。C-5とC-15の距離は19-メトキシビリノン**3a**が7.03 Åで、β置換19-メトキシビリノン(6.82 Å)より長かった。またラクタムのカルボニル酸素と19位のメトキシ基の酸素との距離は19-メトキシビリノン**3a**が4.14 Åで、β置換19-メトキシビリノン(3.94 Å)より長かった。メソ位を形成するC4-C5-C6、C9-C10-C11、C14-C15-C16の角度の平均は19-メトキシビリノン**3a**が122.4°で、β置換19-メトキシビリノンの126.7°より小さくなっていることかららせんのピッチが急になり、さらにA環とD環の重なりも大きくなったと考えられる。

### 3.3. 5-オキサポルフィリンと炭素求核剤との反応

酸素のカチオンを有するピリリウム塩はシアニド<sup>39</sup>やグリニヤール試薬<sup>40</sup>、エノラート<sup>40a</sup>と反応することが知られている。これまで Balch らによってβ-オクタエチル-5-オキサポルフィリンがテトラブチルアンモニウムシアニドと反応することで19-シアノビリノンやさらに反応が進行した10,19-ジシアノビリノンや15,19-ジシアノビリノンが合成されることが報告されている<sup>41</sup>。そこで5-オキサポルフィリン**2a**とグリニヤール試薬、アセチリド、エノラートなどの炭素求核剤との開環反応について検討を行った。グリニヤール試薬との反応には10,15,20-トリフェニル-5-オキサポルフィリン亜鉛錯体**2c**を用いて行った。50 mMの臭化エチルマグネシウムと5-オキサポルフィリンを-80 °Cで反応させたところ様々な色素が合成されてしまい、19-エチルビリノンの単離はできなかった。5-オキサポルフィリン**2a**と20 mMのLiCCTMSとの反応では反応溶液が緑色から茶色への変化が見られたが、酸処理の段階でさらに反応が起こり、ピリンジオン**1**が得られることがわかった。

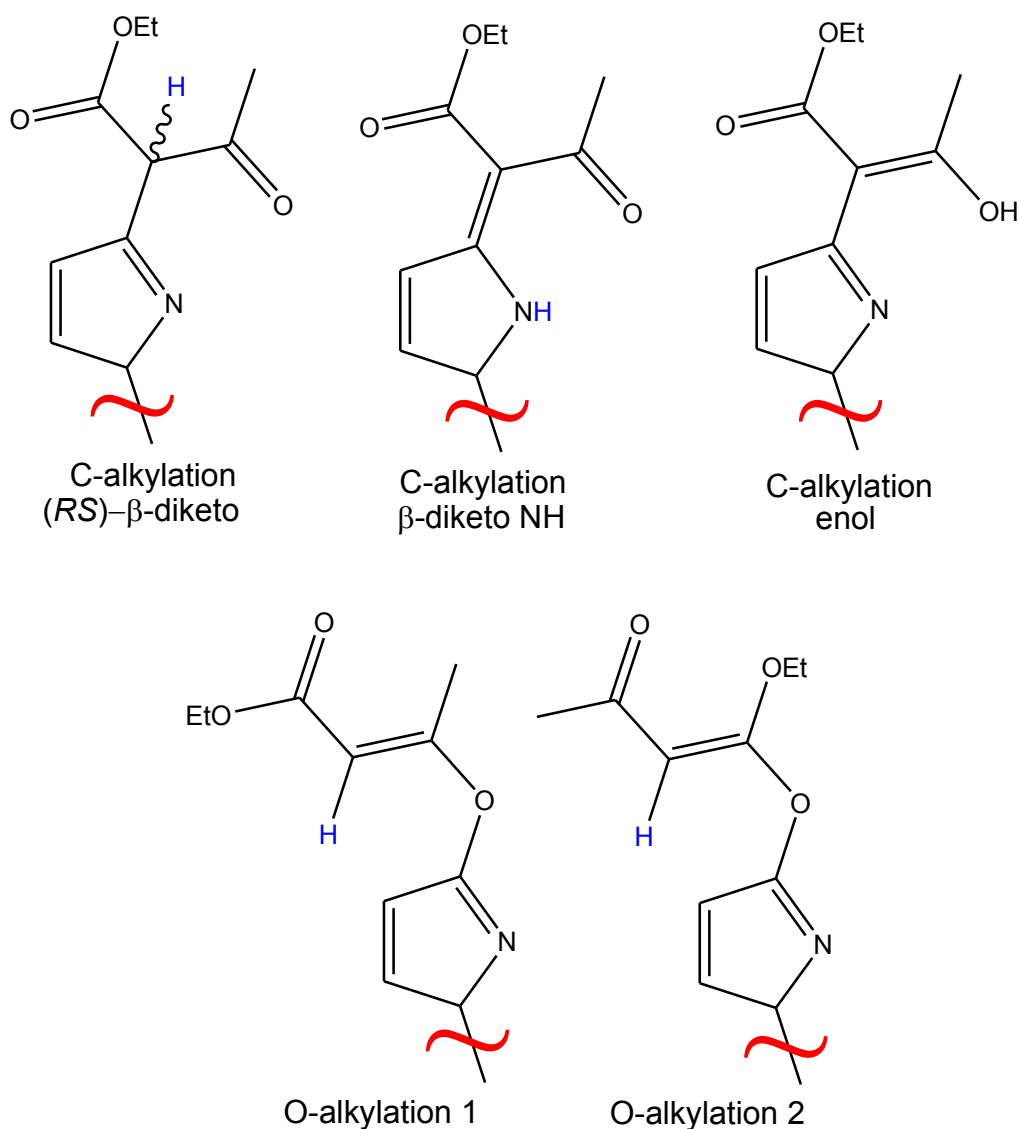
Scheme 5-2に示すように、5-オキサポルフィリン**2a**をアセト酢酸エチルモノエノラートやアセチルアセトンモノエノラートと反応させるとエノラートが付加したビリノン**13**および**14**が得られた。



**Scheme 5-2.** Synthetic route to enolate appended bilinones. *a* corresponding enolates. *b* 1 M HCl.



ビリノン **13** は MALDI TOF MS より  $m/z = 845$  ( $M^+$ ,  $M = C_{49}H_{40}N_4O_{10}$ ) が観測され、その構造を支持した。またビリノン **13** の  $^1H$  NMR を測定したところ  $\beta$  位のプロトンは 6.18、6.65、6.70、6.85-6.89 (overlapped two doublets)、6.97、7.07、7.48 ppm に観測され、フェニル基のオルト位のプロトンは 7.54、7.60、7.77 ppm に観測され、フェニル基のメタ位のプロトンは 8.03、8.12、8.19 ppm に観測され、骨格内部の NH プロトンは 8.28、11.61、11.89 ppm に観測された。またアセト酢酸エチル部位のプロトンは 1.24 (3H)、2.00 (3H)、4.19 (2H) ppm に観測され、1.24 ppm と 4.19 ppm のピークはエトキシ基、2.00 ppm のピークはアセチル基であると判断した。ビリノン **13** の  $^{13}C$  NMR を測定したところ、103.9、120.7、124.2、127.2、130.9、132.6、134.2、138.2、138.8、139.7、143.0、146.4、150.4、157.8、161.2、166.9、167.9、171.1、195.5 ppm などに観測された。さらなる構造決定を行うために、COSY、HMBC、HMQC、ROESY の測定を行った。HMBC より  $^{13}C$  NMR の 166.9 ppm に 3.88-3.96 ppm からの相関がみられたことから、166.9 ppm の炭素はメチルエステルのカルボニル基であると考えられる。また  $^{13}C$  NMR の 167.9 ppm にエトキシ基のメチレンプロトンである 4.19 ppm からの相関がみられたことから、167.9 ppm の炭素はアセト酢酸エチル部位のエステルのカルボニル基であると考えられる。 $^{13}C$  NMR の 195.5 ppm と 103.9 ppm にアセチル基である 2.00 ppm からの相関がみられたことから、195.5 ppm の炭素はアセト酢酸エチル部位のアセチル基のカルボニル基であると考えられ、103.9 ppm の炭素はエチルエステルとアセチルに挟まれたメチレンの炭素であると考えられる。さらに  $^{13}C$  NMR の 171.2 ppm に 6.18 ppm と 7.07 ppm からの相関がみられた。ビリノンのラクタムのカルボニル基は 170 ppm 付近に観測されることが予想されるので、ビリノン **13** のラクタムのカルボニル基は 171.2 ppm で、これと相関する  $\beta$  位の 6.18 ppm と 7.07 ppm のプロトンは H-2 および H-3 であると判断した。また ROESY により NOE を測定したところ、 $\beta$  位の 6.70 ppm と 7.07 ppm はフェニル基のオルト位の 7.54 ppm、 $\beta$  位の 6.65 ppm と 6.58-6.89 ppm はフェニル基のオルト位の 7.60 ppm、 $\beta$  位の 6.58-6.59 ppm と 6.97 ppm はフェニル基のオルト位の 7.77 ppm にそれぞれ NOE が観測された。さらに 2.00 ppm のアセチル基はフェニル基のオルト位 7.54 ppm に NOE が観測された。この結果から  $\beta$  位のプロトンはそれぞれ 6.18 (H-2)、6.65 (H-12)、6.70 (H-7)、6.585-6.89 (H-8 or H-17)、6.97 (H-13)、7.07 (H-3)、7.48 ppm (H-18) であると判断した。ビリノン **13** もフェニル基のオルト位のプロトンは隣接するふたつの  $\beta$  位のプロトンとそれぞれ NOE がみられ、アセト酢酸エチルのアセチル基と 5 位のフェニル基に NOE がみられることから (4Z,9Z,15Z,19E) のコンフォメーションをとることが示唆された。Scheme 5-3 にエノラート付加ビリノン **13** の互変異性構造を示す。



**Scheme 5-3.** Tautomeric structures of enolate appended bilinone **13**. Only D-ring is shown.

104 ppm に観測されたカルボニル基に挟まれたメチレン炭素は、HMQC よりどこのプロトンとも相関していないことから第 4 級炭素であることがわかった。ここでメチレン炭素にプロトンを持つ(*RS*)- $\beta$ -ジケト型と *O*-アルキル化型の互変異性体はここで除外される。COSY より 6.18 ppm (H-2)と 7.07 ppm (H-3)に 8.28 ppm の NH プロトンからのロングレンジ相関、6.70 ppm (H-7)と 6.85-6.89 ppm (H-8)に 11.89 ppm の NH プロトンからのロングレンジ相関、6.85-6.89 ppm (H-17)と 7.07 ppm (H-18)に 11.61 ppm の NH プロトンからのロングレンジ相関がみられた。以上のことからエノラート付加ビリノン **13** の主たる互変異性体の構造は Figure 5-4 に示す  $\beta$ -ジケト NH 型であることがわかった。

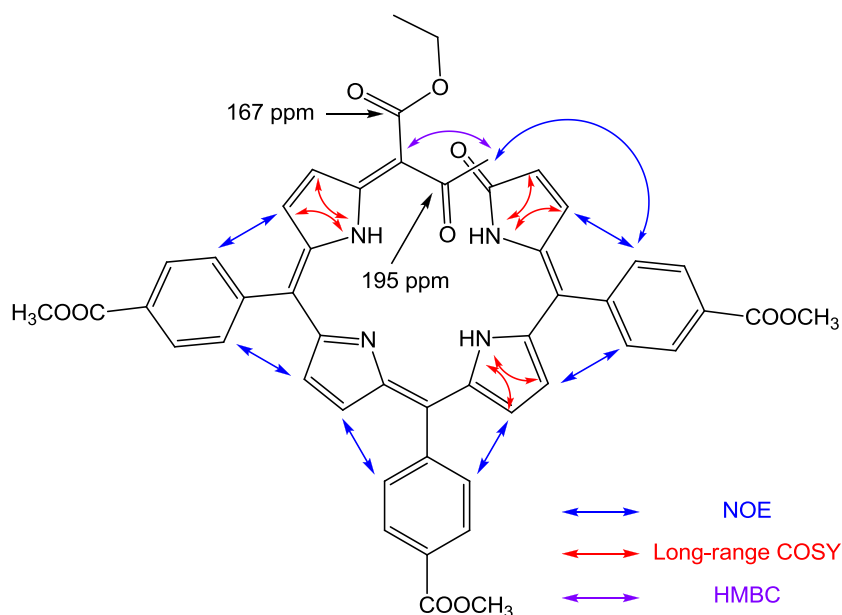


Figure 5-4. COSY and NOE correlations of enolate appended bilinone **13**.

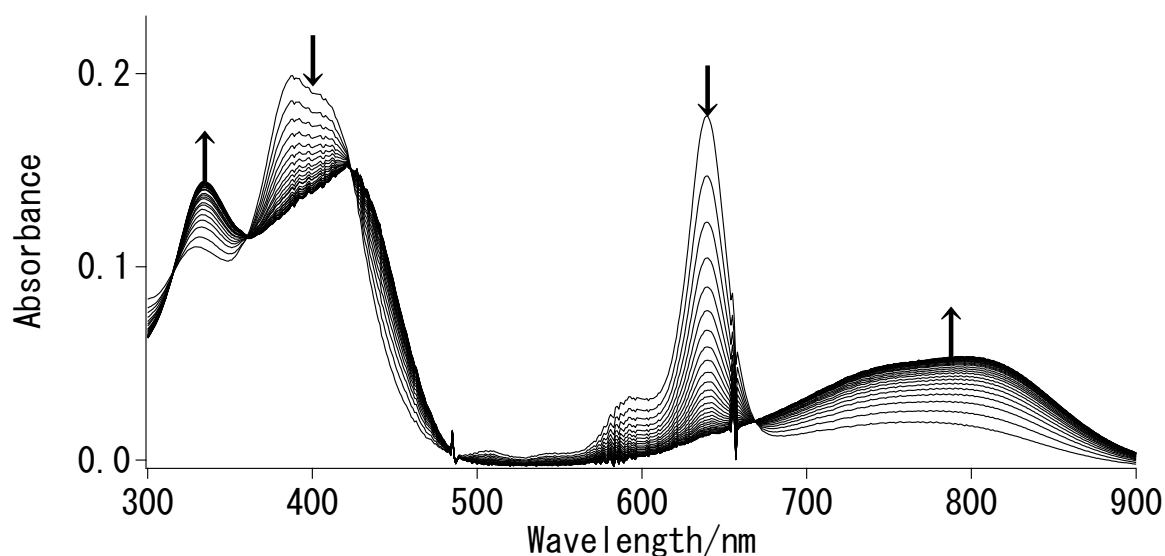
さらに分子軌道計算(B3LYP/6-31G(D))よりアセチル基の酸素と D 環の NH プロトンが水素結合により安定化される構造が示唆された。この構造はアセチル基のメチル基が 5 位のフェニル基に近づくので、NOE の結果を支持するものとなった。しかし、 $^1\text{H}$  NMR より他の互変異性体のシグナルも観測されており、その積分強度からおよそ 10%は他の互変異性体であると考えられる。その他のエノラート付加ビリノン **14**、**15** についても同様に一次元 NMR、二次元 NMR、MALDI TOF MS によりその構造を確認した。エノラートと 5-オキサポルフィリン **2a** を反応させたとき、エノラート付加ビリノンは 21*H*,22*H*,24*H* 互変異性体として得られた。残念なことにエノラート付加ビリノン **15** に関して、19 位の立体構造が *E* 体なのか *Z* 体なのかは NMR から判断がつかなかった。

### 3.4. 5-オキサポルフィリンの加アルコール分解とその選択性

トリアリルビリンジオン **1** を無水酢酸、酢酸亜鉛と反応させ 5-オキサポルフィリン **2a** を合成する際、溶媒として 1%エタノールを含むクロロホルム中で反応を行うと、5-オキサポルフィリン **2a** と 5-オキサポルフィリン **2a** より極性の低い青色の色素が得られた。この青色の色素は  $^1\text{H}$  NMR や MALDI TOF MS により、19-エトキシビリノン **4a** であることがわかった。反応時間を 30 分にすると 5-オキサポルフィリン **2a** が 50%回収されるのに対し、反応時間を 60 分にすると 19-エトキシビリノン **4a** が主生成物として 61%の収率で得られた。この結果からアルコール濃度が低い条件においても 5-オキサポルフィリン **2a** はエタノールと反応することが示唆された。

これまでにβ置換 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体はアルコキシドやアミン、チオラートと反応することは知られているが<sup>8b,23b,c,d,42</sup>、アルコールと反応することは知られていない。そこで反応性の低いメタノールや、エタノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール、水と 5-オキサポルフィリンとの反応について検討した。Figure 5-5 に 25 °C、メタノール中におけ

る 5-オキサポルフィリン **2a** の紫外可視吸収スペクトルの経時変化を示す。



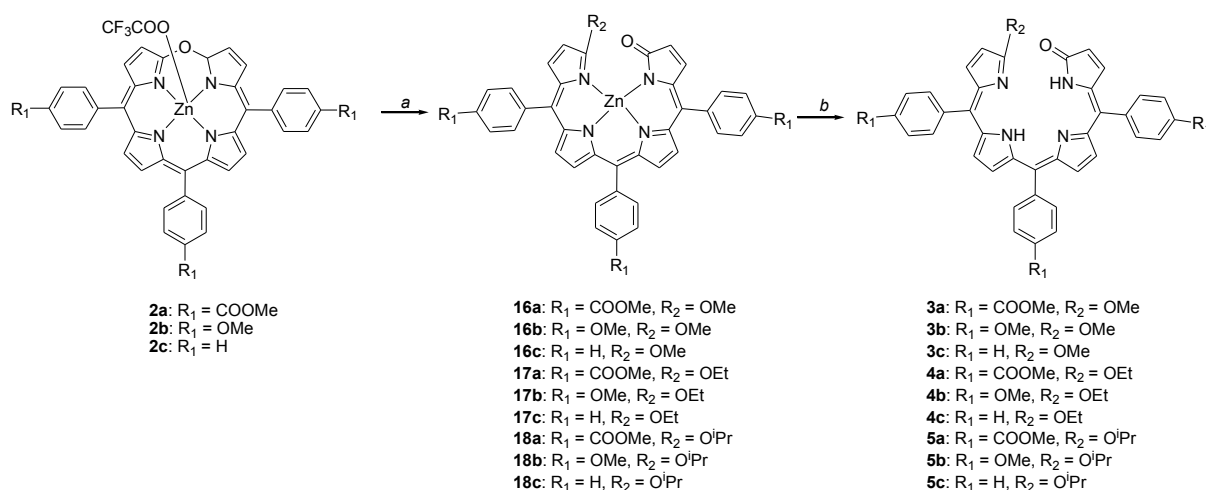
**Figure 5-5.** UV-visible spectral changes of  $5.0 \times 10^{-6}$  M of **2a** in MeOH at 303 K. Spectra were recorded every 1 min.

5-オキサポルフィリン **2a** をメタノールに溶解させると、5-オキサポルフィリン **2a** に由来する 388 nm と 639 nm の吸収が減少し、新たなピークとして 334 nm と 801 nm の吸収の増大が確認された。また吸収スペクトル変化が等吸収点を通ることからビリノン **16a** のみが生成されることが示唆された。Table 5-5 に 5-オキサポルフィリン **2** の様々な溶媒における加溶媒分解反応速度を示す。また 5-オキサポルフィリンとビリノンの構造および反応を Scheme 5-4 に示す。

**Table 5-5.** The first order rate constants of the ring-opening reaction of **2a-c** in MeOH, EtOH *iso*-PrOH, *tert*-BuOH and water.

Solvent	$k/s^{-1}$ , <b>2a</b> (COOMe)	$k/s^{-1}$ , <b>2c</b> (H)	$k/s^{-1}$ , <b>2b</b> (OMe)	$T/K$
EtOH	$(7.5 \pm 0.5) \times 10^{-2}$	$(1.1 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	$(3.3 \pm 0.3) \times 10^{-3}$	303
MeOH	$(1.03 \pm 0.03) \times 10^{-2}$	$(2.2 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	$(1.0 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	303
<i>iso</i> -PrOH	$(8.2 \pm 0.3) \times 10^{-3}$	$(3.2 \pm 0.1) \times 10^{-4}$	$(8.7 \pm 0.3) \times 10^{-5}$	303
<i>tert</i> -BuOH	$(3.0 \pm 0.3) \times 10^{-6}$	<i>a</i>	<i>a</i>	303
H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	$(8.6 \pm 1.0) \times 10^{-5}$	<i>a</i>	<i>a</i>	303
EtOH	$(5.8 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	$(9.0 \pm 0.2) \times 10^{-3}$	$(2.1 \pm 0.2) \times 10^{-3}$	298
MeOH	$(4.6 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	$(7.8 \pm 0.8) \times 10^{-4}$	$(4.1 \pm 0.1) \times 10^{-4}$	298

*a* Not determined. *b* Hydrolysis was performed in 5%(v/v) CH<sub>3</sub>CN in water. Both the zinc complex of bilindione and the free base bilindione were formed.



**Scheme 5-4.** Synthetic route to 19-alkoxybilinone zinc complexes **4-6** and their free bases **7-9**.

Reagents: *a* various alcohols R<sub>2</sub>OH. *b* 1 M HCl.

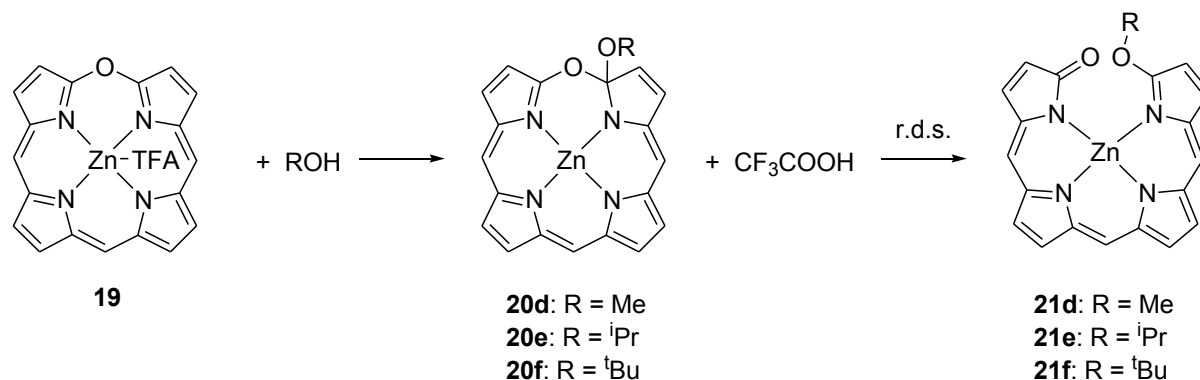
30 °Cにおける5-オキサポルフィリン **2a** とメタノール、エタノール、2-プロパノールとの反応速度はそれぞれ 0.0103、0.075、0.0082 s<sup>-1</sup>であった。また5-オキサポルフィリン **2a** のアルコール中での半減期は10秒から90秒であった。対照的に5-オキサポルフィリン **2a** と2-メチル-2-プロパノールや水との反応はとて遅い結果となった。よってアルコールに対する反応性は第一級>第二級>>第三級であった。これらの結果から5-オキサポルフィリンがヒドロキシ基のレジオ選択性をみわけるのに有用であると考えられる。これまでカルベニウムイオンとアルコールや水との反応について検討がなされ、アルコールや水に対する反応性はメタノール>エタノール>2-プロパノール>水>2-メチル-2-プロパノールの順で低下することが報告されている<sup>43</sup>。ジフェニルカルベニウムイオンの2-プロパノールと2-メチル-2-プロパノールとの反応速度比は4.5であるが、5-オキサポルフィリン **2a** の2-プロパノールと2-メチル-2-プロパノールとの反応速度比は2700である。よってジフェニルカルベニウムイオンと比べ、5-オキサポルフィリン **2a** は高い第二級/第三級選択性を有することがわかった。

5-オキサポルフィリン鉄錯体からビリンジオンへの変換はヘムオキシゲナーゼによって触媒されるベルドヘムからビリベルディンへの変換におけるモデル反応として興味を持たれている<sup>4b,44</sup>。ヘムオキシゲナーゼは酸素添加酵素であり、一分子の酸素と四電子でベルドヘムをビリベルディンに変換する<sup>4</sup>。Table 5-5に示したように5-オキサポルフィリン **2a** と水との反応はメタノールと比較して二桁遅い結果であった。この結果から、ヘムオキシゲナーゼは加水分解酵素ではないので、酸素と電子を用いてベルドヘムを開環する戦略をとるのではないかと考えられる。

### 3.5. 5-オキサポルフィリンの開環反応メカニズム

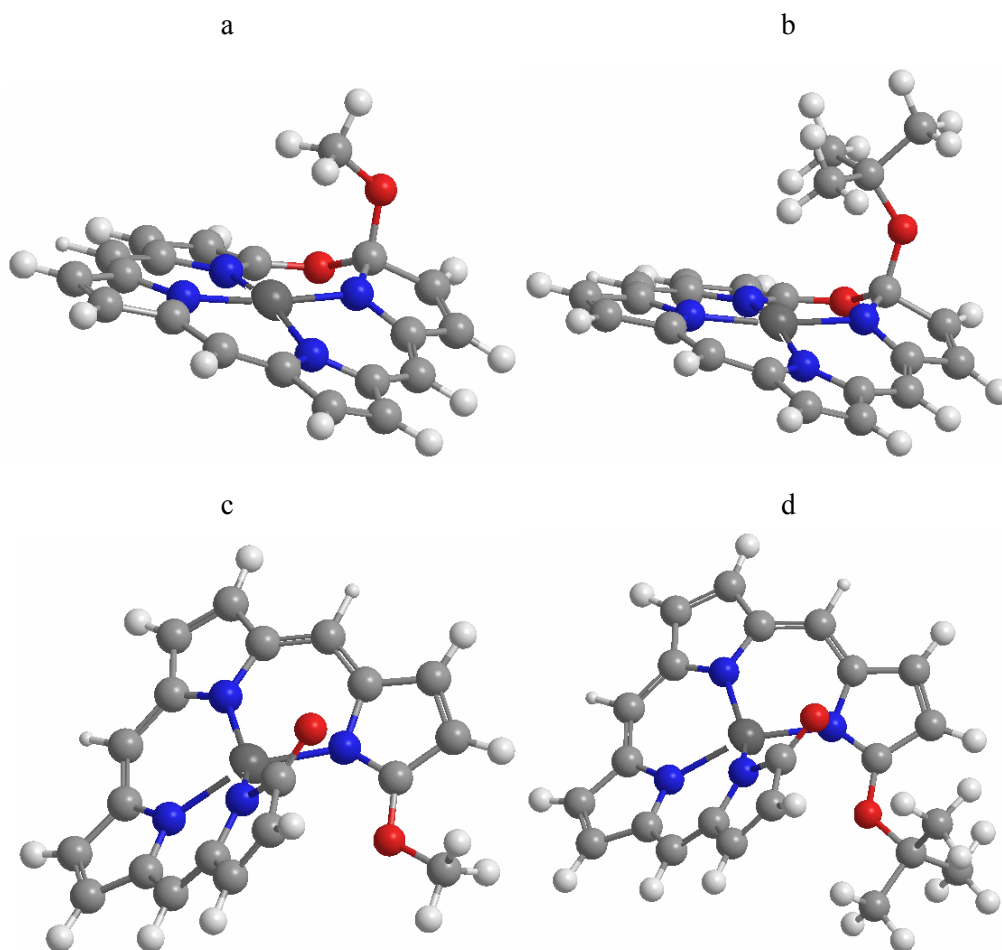
これまで Balch らによって5-オキサポルフィリンとシアニドによる開環反応について、一度シアニドが5-オキサポルフィリンの4位に付加した中間体が生成した後、C-4-O-5の結合の開裂を伴って19-シアニドビリノンとなるメカニズムが提案されている<sup>41</sup>。また近年、NH<sub>2</sub>

や  $\text{NMe}_2^-$ 、 $\text{OH}^-$ 、 $\text{CN}^-$  と 5-オキサポルフィリンの反応についての理論計算が報告されている<sup>45</sup>。この分子軌道計算によると、アニオンが 5-オキサポルフィリンの 4 位の炭素に求核攻撃し、一度中間体を形成したのち、遷移状態を経てビリノン亜鉛錯体へと変換される。ここでアルコールとの反応について Scheme 5-5 に予想される反応メカニズムを示す。



**Scheme 5-5.** Reaction of 5-oxaporphyrin with alcohol via alcohol adducts (**20**) to afford 19-alkoxybilinone zinc complexes (**21**).

このアルコール付加体 **20** と 19-アルコキシビリノン亜鉛錯体 **21** について、非経験的分子軌道計算(B3LYP/6-31G(d))により最安定構造とエネルギーを算出し、その結果を Figure 5-6 および Table 5-6 に示す。



**Figure 5-6.** Optimized geometry of a: **20d**, b: **20f**, c: **21d**, d: **21f** at the B3LYP/6-31G(d) level.

**Table 5-6.** Energies of 5-oxaporphyrin alcohol adduct zinc complexes (**20**) and 19-alkoxybilinone zinc complexes (**21**) calculated by ab initio (B3LYP/6-31G(d)).

	Oxaporphyrin alcohol adduct ( <b>20</b> ) (au)	$\Delta E_1^a$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	19-alkoxybilinon e ( <b>21</b> ) (au)	$\Delta E_2^b$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
MeOH	-2919.17727	24.1	-2919.20569	6.3
<i>iso</i> -PrOH	-2997.81386	25.5	-2997.83848	10.1
<i>tert</i> -BuOH	-3037.11831	33.8	-3037.15562	10.4

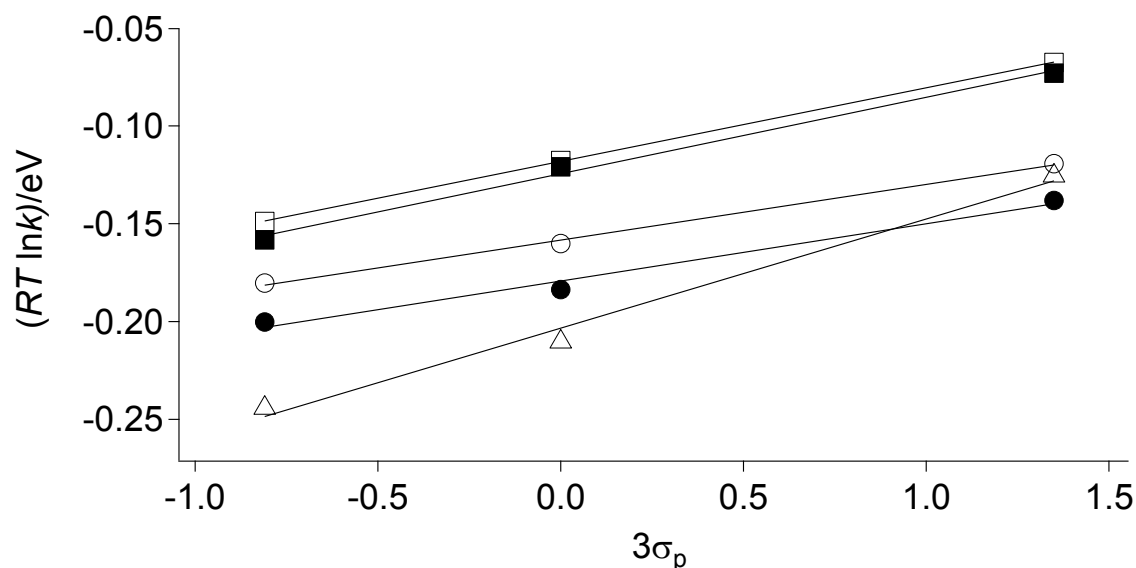
$a \Delta E_1 = E(\mathbf{11}) + E(\text{CF}_3\text{COOH}) - E(\mathbf{10}) - E(\text{ROH})$ ,  $b \Delta E_2 = E(\mathbf{12}) + E(\text{CF}_3\text{COOH}) - E(\mathbf{10}) - E(\text{ROH})$ .

メタノール付加体 **20d** と 5-オキサポルフィリン **19** とのエネルギー差 $\Delta E_1$ と、2-プロパノール付加体 **20e** と 5-オキサポルフィリン **19** とのエネルギー差 $\Delta E_1$ ほとんど同じであったが、2-メチル2-プロパノール付加体 **20f** と 5-オキサポルフィリン **19** とのエネルギー差は著しく高かった。その一方で、メタノール付加体 **20d** と 19-メトキシビリノン亜鉛錯体 **21d** とのエネルギー差 $\Delta E_2$ は、2-プロパノール付加体 **20e** と 19-ビリノン亜鉛錯体 **21e** とのエネルギー差 $\Delta E_2$ や2-メチル-2-プロパノール付加体 **20f** と 19-ビリノン亜鉛錯体 **21f** とのエネルギー差 $\Delta E_2$ より低くなった。Table 5-5 に示す反応速度の結果から、5-オキサポルフィリン **2a** とメタノールや2-プロパノールとの反応では遷移状態において類似したエネルギーを持つことが考えられるが、2-メチル-2-プロパノールとの反応では遷移状態におけるエネルギーが非常に高くなっていると予想される。よって、アルコール付加体 **20d-f** の構造と遷移状態がより良い一致を見せたと考えられる。

### 3.6. 5-オキサポルフィリンの反応性に対する置換基効果

加アルコール分解における置換基の効果を検討するために、5-オキサポルフィリン **2a-c** を用いて検討を行った。Table 5-5 に 5-オキサポルフィリンとアルコールとの反応速度をまとめている。また Figure 5-7 に 5-オキサポルフィリンの加アルコール分解の反応速度をハメットの置換基定数に対してプロットしたものを示す。ハメットの置換基定数 $\sigma_p$ はこれまでに報告されている文献値を用い、メトキシカルボニル基に関してはエトキシカルボニル基の値を代用した<sup>46</sup>。また 5-オキサポルフィリンは三か所フェニル基が置換しているため、置換基定数の和 $3\sigma_p$ に対してプロットした。Figure 5-7 から、加アルコール分解の反応速度は置換基定数に対して良好な直線関係が得られた。また傾きが正の値を示すことから、反応の遷移状態において、正電荷が減少することが示された。25 °Cにおける加アルコール分解の反応定数 $\rho$ はメタノールおよびエタノール中で 0.029 eV、2-プロパノール中で 0.039 eV となった。これまで Kadish らによって様々な金属を有するパラ置換テトラフェニルポルフィリン金属錯体の酸化還元によるカチオンラジカル、ジカチオン、アニオンラジカル、ジアニオンの生成反応について報告がなされており、反応定数 $\rho$ は 0.05-0.09 eV となることがわかっている<sup>47</sup>。これらの一電子移動の反応定数と加アルコール分解の反応定数は類似しており、このことから、5-オキサポルフィリンの反応においても、遷移状態においておよそ一電子分の負電荷が発生していると考えられる。カチオン性の 5-オキサポルフィリンが中性のアルコール付加体に変換さ

れる反応メカニズムがハメットプロットからも支持される結果となった。



**Figure 5-7.** Hammett plots for the rate constants of the reaction of oxaporphyrins with MeOH (black circle: 298 K, white circle: 303 K), EtOH (black square: 298 K, white square: 303 K), and *iso*-PrOH (white triangle: 303 K).  $\rho/eV = 0.039 \pm 0.003$  (EtOH at 298 K),  $0.0375 \pm 0.0004$  (EtOH at 303 K),  $0.029 \pm 0.004$  (MeOH at 298K),  $0.028 \pm 0.001$  (MeOH at 303 K), and  $0.056 \pm 0.006$  (*iso*-PrOH at 303 K).  $\sigma_p(\text{COOMe}) = 0.45$ ,  $\sigma_p(\text{H}) = 0$ ,  $\sigma_p(\text{OMe}) = -0.27$ .

5-オキサポルフィリンの開環反応について、トルエン中においてアルコールと反応させ、その反応速度定数を算出した。結果を Table 5-7 に示す。

**Table 5-7.** The first order rate constants of the ring-opening reaction of **2a-c** in 1 M MeOH, in 1 M EtOH, and in 1 M *iso*-PrOH in toluene at 303 K.

Nucleophile	$k/s^{-1}$ , <b>2a</b> (COOMe)	$k/s^{-1}$ , <b>2c</b> (H)	$k/s^{-1}$ , <b>2b</b> (OMe)
EtOH	$(3.65 \pm 0.04) \times 10^{-4}$	$(1.83 \pm 0.05) \times 10^{-4}$	$(7.0 \pm 0.1) \times 10^{-5}$
MeOH	$(7.5 \pm 0.1) \times 10^{-4}$	$(2.0 \pm 0.1) \times 10^{-4}$	$(7.3 \pm 0.4) \times 10^{-5}$
<i>iso</i> -PrOH	$(7.8 \pm 0.4) \times 10^{-5}$	$(4.0 \pm 0.4) \times 10^{-5}$	$(1.17 \pm 0.04) \times 10^{-5}$

アルコール中の場合、反応性はエタノール>メタノール>2-プロパノール>>2-メチル-2-プロパノールの順に減少を見せたが、トルエン中においては、メタノール~エタノール>2-プロパノールの順で反応性が減少した。5-オキサポルフィリン **2a** を 1 M メタノールアセトニトリル溶液中で反応させたときの反応速度は  $(1.4 \pm 0.2) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  となり、トルエン中で反応させたほうが 5.4 倍速く反応が進行することがわかった。極性溶媒中において反応速度の減少がみられたことから反応の遷移状態で正電荷が減少するような反応メカニズムを支持する結果となった。

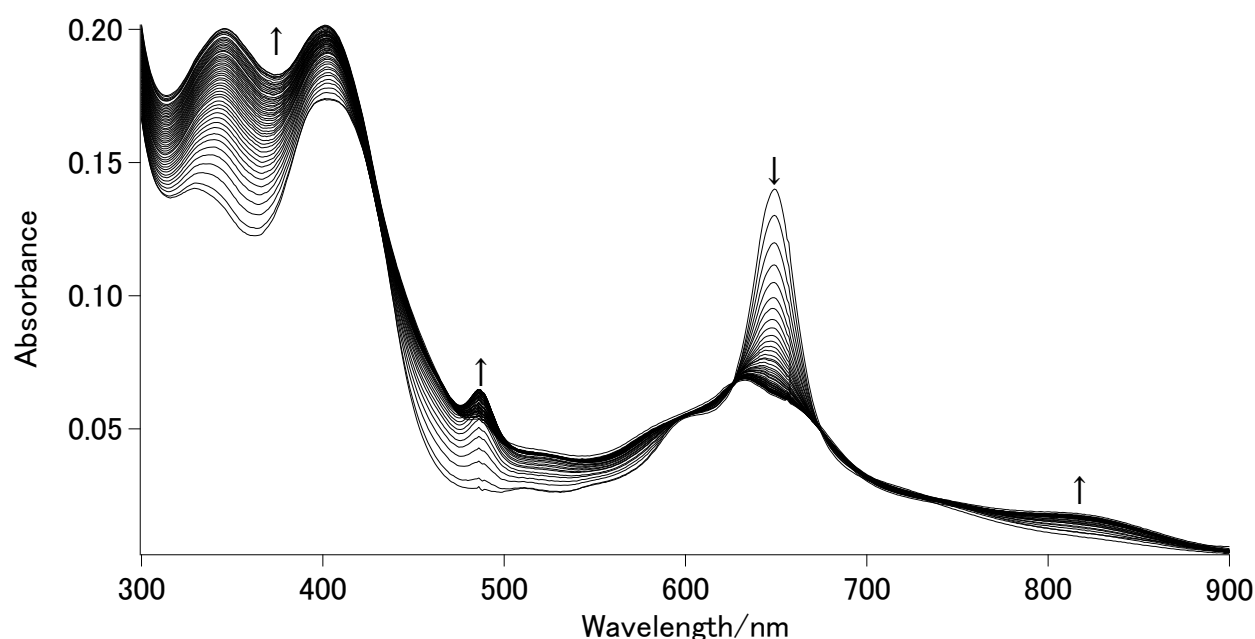
さらに、骨格に導入する置換基の効果について検討を行うために、 $\beta$ 位に置換基を有する



5-オキサポルフィリン[3,7-bis(2-acetoxyethyl)-21,23-didehydro-2,8,13,17-tetraethyl-12,18-dimethyl-23*H*-5-oxaporphyrinato](chloro)zinc(II) **22** をこれまで報告にある方法に従い合成した<sup>8b</sup>。5-オキサポルフィリン **22** の 30 °C エタノール中における開環反応の速度は  $(9.2 \pm 0.1) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  であった。よってメソ置換 5-オキサポルフィリン **2a-c** より反応性が低いことが分かった。骨格に与える電子供与能力はピロールのβ位にアルキル基を 8 本導入したものの方が、メソ位にメトキシフェニル基を 3 個導入したものより高かった。分子軌道計算(B3LYP/6-31G)によるマリケンの原子電荷を計算すると 5-オキサポルフィリン **2a**、**2c**、**22** の C4 および C6 の原子電荷はそれぞれ 0.475、0.494、0.493 となり、5-オキサポルフィリン **2a** が最も求電子的であり、これまでの反応速度の結果と一致した。

### 3.7. 5-オキサポルフィリンの様々な求核剤に対する反応性

5-オキサポルフィリンと様々な求核剤との反応性を検討するために、ベンジルアルコール、ベンジルアミン、ベンジルメルカプタン、フェノール、アニリン、チオフェノールによる 5-オキサポルフィリン **2a** の開環反応を行った。Figure 5-8 に 30 °C、1 M ベンジルアルコールトルエン溶液における 5-オキサポルフィリン **2a** の紫外可視吸収スペクトル変化を示す。



**Figure 5-8.** UV-visible spectral changes of  $5 \times 10^{-6} \text{ M}$  of 5-oxaporphyrin **2a** in 1 M BnOH in toluene at 303 K. Spectra were recorded every 5 min.

398 nm と 645 nm の 5-オキサポルフィリンの吸収が減少し、新たに 324 nm と 800 nm の吸収が増大した。ベンジルアミンによる開環反応は反応性が高かったので 1 mM のトルエン溶液中で行い、他の求核剤による開環反応については 1 M のトルエン溶液中で行った。30 °C における 5-オキサポルフィリン **2a** とベンジルアルコール、ベンジルアミン、ベンジルメルカプタン、フェノール、アニリン、チオフェノールとの一次反応速度定数を Table 5-8 に示す。

**Table 5-8.** The first-order rate constants of nucleophilic ring-opening of 5-oxaporphyrin **2a** in 1 M of BnOH, BnSH, PhOH, PhNH<sub>2</sub> and PhSH and in 1 mM of BnNH<sub>2</sub> in toluene at 303 K.

Nucleophile	$k/s^{-1}$	Nucleophile	$k/s^{-1}$
BnOH	$(3.0 \pm 0.2) \times 10^{-4}$	PhOH	$(2.6 \pm 0.2) \times 10^{-4}$
BnNH <sub>2</sub>	$(3.6 \pm 0.4) \times 10^{-4}$	PhNH <sub>2</sub>	$(1.2 \pm 0.2) \times 10^{-3}$
BnSH	$(6.1 \pm 0.6) \times 10^{-4}$	PhSH	$(5.2 \pm 0.1) \times 10^{-3}$

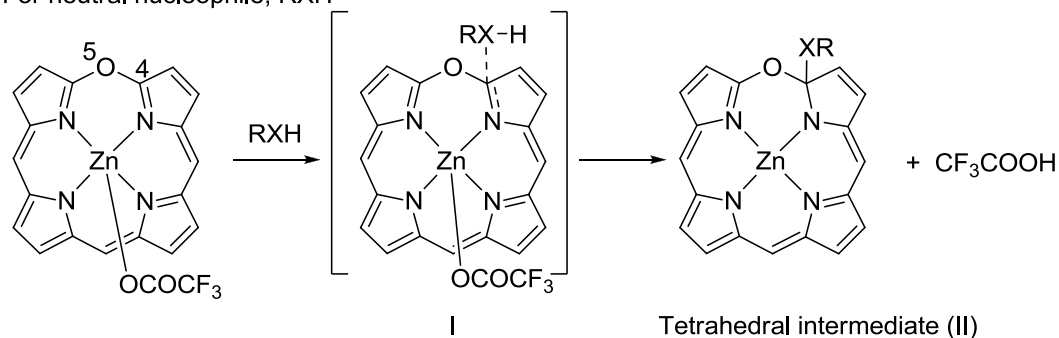
5-オキサポルフィリン **2a** の求核剤に対する反応性はベンジルアミン>>チオフェノール>アニリン>ベンジルアミン>ベンジルアルコール>フェノールとなった。ベンジルアミンは他の求核剤と比べ、1000 倍速く反応した。アニリンやチオール、アルコールの反応速度は類似した結果となった。Pearson らは様々な求核剤とヨウ化メチルとの反応について報告している<sup>48</sup>。ヨウ化メチルとの反応におけるメタノールとチオフェノールの反応速度比は 50000 であり、アニリンとチオフェノールの反応速度比は 1.2 である。一方、5-オキサポルフィリン **2a** との反応におけるベンジルアルコールとチオフェノールの反応速度比は 16 であり、アニリンとチオフェノールの反応速度比は 4.3 であった。この結果からヨウ化メチルと比べ、5-オキサポルフィリン **2a** はとりわけアルコールに対して高い反応性を示すことがわかった。HSAB 理論によると、ベンジルアルコールやベンジルアミンは硬い求核剤であり、ベンジルメルカプタンは軟らかい求核剤である<sup>49</sup>。ヨウ化メチルと異なる選択性を示すことから、5-オキサポルフィリン **2a** はヨウ化メチルより硬い求電子剤であると考えられる。

ここで Scheme 5-6 に予想される反応メカニズムを示す。3.5 で述べたように、四面体中間体の安定性が反応速度と相関した。これと同じように四面体中間体とビリノン亜鉛錯体について非経験的分子軌道計算(B3LYP/6-31G(d))により最安定構造とエネルギーを算出した。また 5-オキサポルフィリンから四面体中間体への遷移状態と四面体中間体からビリノン亜鉛錯体への遷移状態についても非経験的分子軌道計算(B3LYP/6-31G(d))により算出した。計算の都合上、メソ位のフェニル基は水素で置換し、求核剤のベンジル基はメチル基として計算した。それぞれの最安定構造を見たとき、求核剤の付加反応は次のように起こる。例えば、メタノールの場合、メタノールの酸素原子と 5-オキサポルフィリンの C4 炭素の距離は 1.667 (I)、1.400 (II)、1.351 (III)、1.337 Å (IV)と変化し、5-オキサポルフィリンの C4 炭素と O5 酸素の距離は 1.384 (I)、1.460 (II)、1.783 (III)、3.445 Å (IV)と変化している。また Table 5-9 に遷移状態や四面体中間体、ビリノン亜鉛錯体の相対的なエネルギーを示す。四面体中間体や最終生成物の生成は全ての求核剤において吸熱反応であった。特に四面体中間体生成に関する吸熱は、第 4 章でも述べたように平面である 5-オキサポルフィリンが変形しオキサポルフィリンの芳香族性が失われる為だと考えられる。以前行われた 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の OH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub><sup>-</sup>、NMe<sub>2</sub><sup>-</sup>、CN<sup>-</sup>などの求核剤による開環反応についての分子軌道計算によると、四面体中間体の生成は発熱反応であった<sup>41,45</sup>。そこで四面体中間体形成について MeO<sup>-</sup>や PhO<sup>-</sup>についても分子軌道計算を行った。MeO<sup>-</sup>については発熱反応となったが、PhO<sup>-</sup>では吸熱反応となった。OH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub><sup>-</sup>、NMe<sub>2</sub><sup>-</sup>、CN<sup>-</sup>などで行われた分子軌道計算は 5-オキサポルフィリンをカチオンとして計算しているが、今回行った分子軌道計算はアニオン性の CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>をリガンドに持つ中

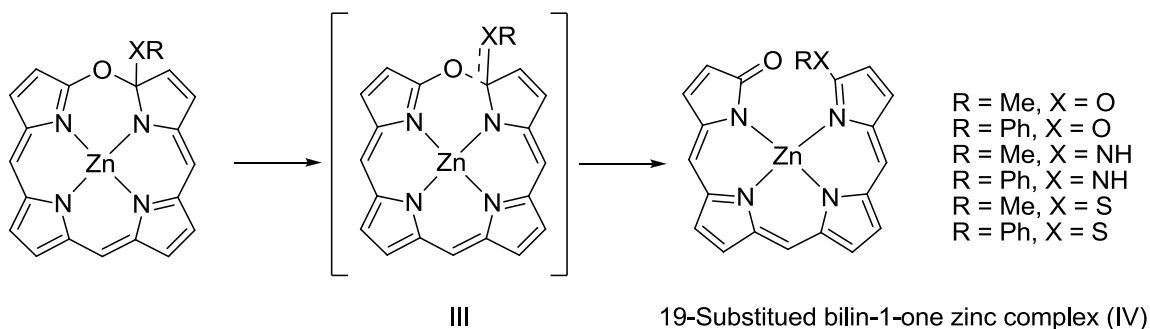
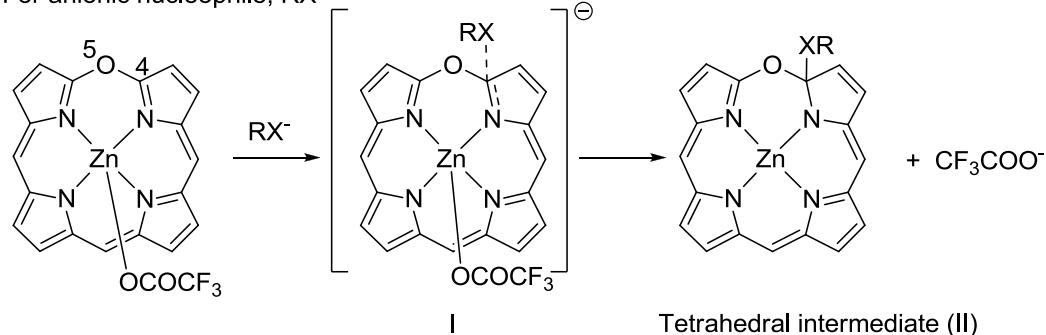
性分子として計算した。これらの分子軌道計算から、四面体中間体の形成にはアニオン性の求核剤の方が、5-オキサポルフィリンの芳香族性を失うことによるエネルギー損失に打ち勝つので、発熱反応となることがわかった。

全ての求核剤による5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の開環反応における律速段階は四面体中間体が分解するところにあり、その中には切断されるC-O結合の $\sigma^*$ 軌道にO、N、S原子の非共有電子対の流れ込みがある。Table 5-9から四面体中間体が分解する遷移状態のエネルギーは $N > O > S$ の順で小さくなり、脂肪族求核剤の方が、芳香族求核剤より小さくなっている。Table 5-8に示す反応速度は、窒素求核剤との反応で速く、この結果は分子軌道計算とも一致しているが、酸素求核剤、硫黄求核剤はにた値をとった。脂肪族求核剤と芳香族求核剤ではアミンでは脂肪族の方が速かったが、チオールの場合は異なる結果となった。この測定結果と分子軌道計算結果の不一致の原因として、亜鉛上のリガンドが反応のエネルギーに関与しているが、遷移状態 III ではアキシャルリガンドなしで計算していることや、プロトン化や水素結合や溶媒和などが遷移状態に影響を与えていることが考えられる。

For neutral nucleophile, RXH



For anionic nucleophile,  $RX^-$



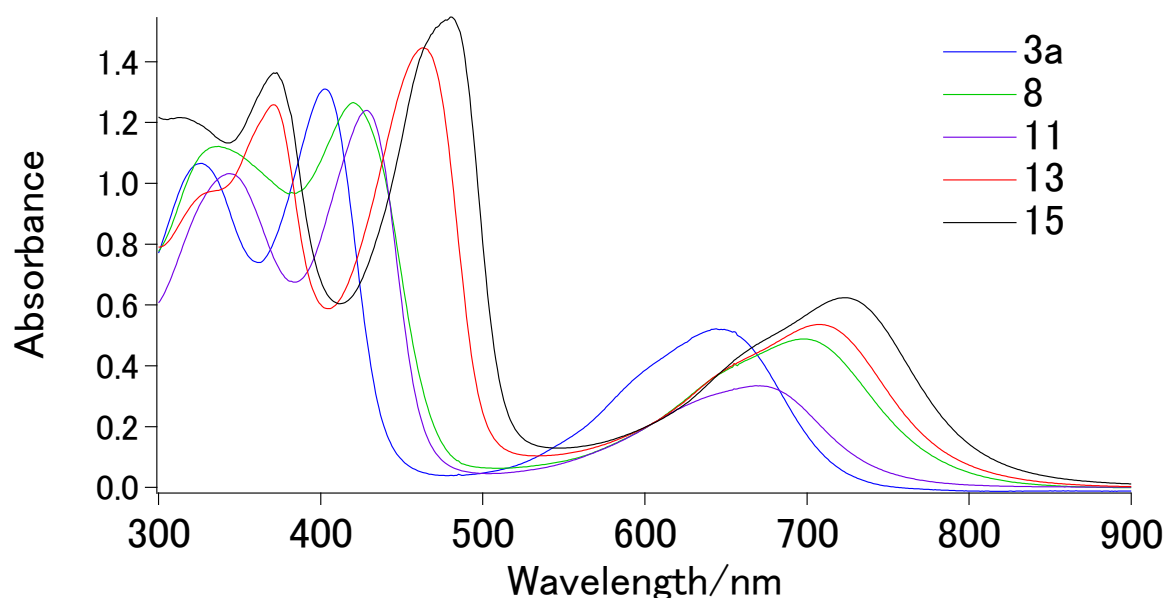
**Scheme 5-6.** An intermediate and transition states of the ring-opening reaction of 5-oxaporphyrin.

**Table 5-9.** Energies (kcal/mol) of the transition state of tetrahedral intermediate formation (I), the tetrahedral intermediate (II), the transition state of tetrahedral decomposition (III), and ring-opened bilinone (IV) calculated by ab initio at the B3LYP/6-31G\* level relative to the starting 5-oxaporphyrin and nucleophiles.

Nucleophile	Transition state of		Transition state of	
	tetrahedral intermediate formation (I)	Tetrahedral intermediate (II)	tetrahedral intermediate decomposition (III)	19-Bilinone (IV)
MeOH	12.4	24.1	28.5	6.3
PhOH	17.2	27.4	35.1	10.8
MeNH <sub>2</sub>	4.8	25.1	26.9	1.9
PhNH <sub>2</sub>	9.3	27.4	31.1	6.7
MeSH	<i>a</i>	27.9	36.4	12.8
PhSH	<i>a</i>	27.0	37.7	11.4
MeO <sup>-</sup>	-39.3 <sup>b</sup>	-37.1 <sup>c</sup>		
PhO <sup>-</sup>	-17.1 <sup>b</sup>	4.8 <sup>c</sup>		

*a* No transition state geometry was obtained. *b* There is no proton on X in structure I. *c* CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> is formed together with II.

### 3.8. 19 置換ビリノンの紫外可視吸収スペクトル



**Figure 5-9.** UV-visible spectra of  $3 \times 10^{-5}$  M of 19-substituted bilinones in CHCl<sub>3</sub> at 25 °C.

Figure 5-9に19置換ビリノンのクロロホルム溶液の25 °Cにおける紫外可視吸収スペクトルを示す。21*H*,23*H*互変異性体ビリノンの短波長側の吸収帯は19-メトキシビリノン **3a** (324 nm、404 nm)、19-ブチルアミノビリノン **8** (336 nm、420 nm)、19-ブチルスルファニルビリノン **11**

(346 nm、427 nm)の順で長波長シフトし、長波長側の吸収帯は 19-メトキシビリノン **3a** (645 nm)、19-ブチルスルファニルビリノン **11** (668 nm)、19-ブチルアミノビリノン **8** (699 nm)の順で長波長シフトした。21*H*,22*H*,24*H* 互変異性体ビリノンであるエノラート付加ビリノン **13** の互変異性構造はビリンジオン **1** と同じである。エノラート付加ビリノン **13** の $\pi$ 共役はアセト酢酸エチル部位まで拡張されているので、ビリンジオン **1** の吸収と比較すると、短波長側の吸収帯は 399 nm から 463 nm に 64 nm 長波長シフトし、長波長側の吸収帯は 626 nm から 706 nm に 80 nm 長波長シフトした。またエノラート付加ビリノン **13** よりさらに共役系が拡張したエノラート付加ビリノン **15** は、長波長側の吸収帯が **13** よりさらに 17 nm 長波長シフトした。

#### 4. 結言

第 5 章では 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の開環反応による 19 置換ビリノンの合成と 5-オキサポルフィリンの反応性について述べた。メソ置換 5-オキサポルフィリンは RO<sup>-</sup>、RNH<sub>2</sub>、RS などの求核剤と反応し開環することで 21*H*,23*H* 互変異性体の 19-置換ビリノンを収率 40~85%で合成することが出来た。19 位にメトキシ基を導入した 19-メトキシビリノンは NOESY および X 線結晶構造解析から構造が(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-syn,syn,syn ケトメトキシ異性体であることがわかった。また 19 位のメトキシ基のメチル部分は A 環の下に位置し、さらにビリノン骨格の中心側を向いていた。単位格子中には P 体と M 体の 19-メトキシビリノンが混在しており、同じキラリティーを持つビリノン同士がスタックし、傾いたカラム構造をとることがわかった。さらに、 $\beta$ 位に置換基をもつ 19-メトキシビリノンと比べると、メソ位を形成する角度が 122.4° と小さく、A 環と D 環の重なりが大きかった。A 環のカルボニル酸素と 19 位のメトキシ酸素の距離は 7.03 Å で  $\beta$ 位置換体と比べ、距離が長くなっていた。これらの結果より、メソ置換メトキシビリノンの螺旋ピッチは  $\beta$ 位置換体より急であることがわかった。

また 5-オキサポルフィリンは NH<sub>3</sub> や NaSH とも反応し開環することでビリノンが得られた。19-アミノビリノンの構造は <sup>1</sup>H NMR や IR の結果から、アミノ基の存在が確認され、さらに二次元 NMR から(4*Z*,9*Z*,15*Z*)- 21*H*,23*H* エナミン型互変異性体であることがわかった。19-チオキシビリノンの構造は <sup>1</sup>H NMR や IR の結果から SH 基の存在が確認されず、<sup>13</sup>C NMR より 188.6 ppm に C=S に由来するシグナルが観測された。さらに二次元 NMR から(4*Z*,9*Z*,15*Z*)- チオアミド型で 21*H*,22*H*,24*H* および 21*H*,23*H*,24*H* の互変異性体が混在していることがわかった。

さらに 5-オキサポルフィリンはアセト酢酸エチルエノラートやアセチルアセトンエノラートなどの炭素求核剤とも反応し開環してビリノンが得られた。アセト酢酸エチルエノラートが付加したビリノンの構造は一次元 NMR や二次元 NMR、分子軌道計算の結果から、(4*Z*,9*Z*,15*Z*,19*E*)-21*H*,22*H*,24*H*- $\beta$ -ジケト型互変異性体であることがわかった。

メソ置換 5-オキサポルフィリンは弱い求核剤であるメタノールやエタノール、2-プロパノールなどと反応し開環することでビリノン亜鉛錯体を与えた。その反応性は第一級、第二級、第三級の順に低くなった。第二級/第三級の反応速度比は 2700 となり、高い第二級/第三級選択性を有していることがわかった。骨格に導入する置換基の効果を比べると、メタノール中において、メソ位にメトキシカルボニルフェニル基を有する 5-オキサポルフィリンの反応性

がもっとも高く、メソ位にメトキシ基を有する 5-オキサポルフィリンより 10 倍はやく反応が進行した。またβ位に置換基を有する 5-オキサポルフィリンと比べ、メソ置換 5-オキサポルフィリンの反応性は 3~80 倍高かった。さらにトルエン中での反応において、5-オキサポルフィリンのベンジルアルコールやベンジルメルカプタンに対する反応性は類似した結果となったが、ベンジリアミンはこれらより 1000 倍高い反応性を示した。ヨウ化メチルと比べ、アルコールやアミンに対して高い反応性を示したことから、5-オキサポルフィリンは硬い求電子剤であることが示唆された。

19 置換ビリノンのクロロホルム 25 °C における紫外可視吸収スペクトルについて、21*H*,23*H* 互変異性体ビリノンの短波長側の吸収帯は 19-メトキシビリノン(324 nm、404 nm)、19-ブチルアミノビリノン(336 nm、420 nm)、19-ブチルスルファニルビリノン(346 nm、427 nm)の順で長波長シフトし、長波長側の吸収帯は 19-メトキシビリノン(645 nm)、19-ブチルスルファニルビリノン(668 nm)、19-ブチルアミノビリノン(699 nm)の順で長波長シフトした。アセト酢酸エチル付加ビリノンのπ共役はアセト酢酸エチル部位まで拡張されているので、ビリンジオンの吸収と比較すると、短波長側の吸収帯は 399 nm から 463 nm に 64 nm 長波長シフトし、長波長側の吸収帯は 626 nm から 706 nm に 80 nm 長波長シフトした。またアセト酢酸エチル付加ビリノンよりさらに共役系が拡張したエノラート付加ビリノンは、長波長側の吸収帯がさらに 17 nm 長波長シフトすることがわかった。

最後に 5-オキサポルフィリンを開環することにより得られるビリノン亜鉛錯体は 800 nm 以降に吸収を有する螺旋化合物であり、求核剤と反応させるだけで容易に合成出来る。またフリーベース体のビリノンも良好な収率で合成することが出来、導入する置換基によってその吸収スペクトルをコントロールすることが出来る。この開環反応を利用することは、新たな機能性材料の探索に有用であると考えられる。

## 5. 参考文献

- 1 Falk, H. *The Chemistry of Linear Oligopyrroles and Bile Pigments*; Springer-Verlag: Vienna, NY, 1989.
- 2 (a) van der Horst, M. A.; Hellingwerf, K. J., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 13-20. (b) Mroginski, M. A.; Murgida, D. H.; Hildebrandt, P., *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 258-266.
- 3 Glazer, A. N. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 1-4.
- 4 (a) Ortiz de Montellano, P. R., *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 543-549. (b) Ortiz de Montellano, P. R., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 221-227. (c) Yoshida, T.; Migita, C. T., *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *82*, 33-41. (d) Matsu i, T.; Unno, M.; Ikeda-Saito, M., *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 240-247.
- 5 Kräutler, B.; Matile, P. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 35-43.
- 6 Kufer, W.; Cmiel, E.; Thuemmler, F.; Ruediger, W.; Schneider, S.; Scheer, H. *Photochem. Photobiol.* **1982**, *36*, 603-607.
- 7 Essen, L. O.; Mailliet, J.; Hughes, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2008**, *105*, 14709-14714.

- 8 (a) Mizutani, T.; Yagi, S.; Honmaru, A.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5318-5319. (b) Mizutani, T.; Yagi, S.; Honmaru, A.; Murakami, S.; Furusyo, M.; Takagishi, T.; Ogoshi, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8769-8784. (c) Mizutani, T.; Yagi, S.; Honmaru, A.; Goldacker, T.; Kitagawa, S.; Furusyo, M.; Takagishi, T.; Ogoshi, H. *Supramol. Chem.* **1999**, *10*, 297-308. (d) Mizutani, T.; Sakai, N.; Yagi, S.; Takagishi, T.; Kitagawa, S.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 748-749. (e) Mizutani, T.; Yagi, S. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2004**, *8*, 226-237. (f) Hamakubo, K.; Yagi, S.; Hama, S.; Nakazumi, H.; Mizutani, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1454-1455.
- 9 (a) Lindsey, J. S.; Bocian, D. F. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 638-650. (b) Hains, A. W.; Liang, Z.; Woodhouse, M. A.; Gregg, B. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6689-6735. (c) Drain, C. M.; Varotto, A.; Radivojevic, I. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1630-1658. (d) Imahori, H. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 31-41. (e) Matsui, E.; Matsuzawa, N. N.; Harnack, O.; Yamauchi, T.; Hatazawa, T.; Yasuda, A.; Mizutani, T. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 2523-2528.
- 10 Goncharova, I.; Urbanova, M. *Anal. Biochem.* **2009**, *392*, 28-36.
- 11 Yagi, S.; Hamakubo, K.; Ikawa, S.; Nakazumi, H.; Mizutani, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10598-10604.
- 12 Furuta, N.; Mizutani, T. *Supramol. Chem.* **2011**, 74-82.
- 13 (a) Balch, A.; Mazzanti, M.; Noll, B. C.; Olmstead, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *115*, 12206-12207. (b) Anglada, M. C.; Farrera, J. A.; Ribo, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 669-672.
- 14 Balch, A. L.; Mazzanti, M.; Claire, T. N. S.; Olmstead, M. M. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2194-2220.
- 15 (a) Balch, A. L.; Latos-Grazynski, L.; Noll, B. C.; Olmstead, M. M.; Safari, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9056-9061. (b) Lente, G.; Fabian, I. *Dalton Trans.* **2007**, 4268-4275.
- 16 (a) Mori, H.; Otake, T.; Morimoto, M.; Ueda, N.; Kunita, N.; Nakagami, T.; Yamasaki, N.; Taji, S. *Jpn. J. Cancer Res.* **1991**, *82*, 755-757. (b) McPhee, F.; Caldera, P. S.; Bemis, G. W.; McDonagh, A. F.; Kuntz, I. D.; Craik, C. S. *Biochem. J.* **1996**, *320*, 681-686. (c) Zhu, Z.; Wilson, A. T.; Luxon, B. A.; Brown, K. E. Mathahs, M. M.; Bandyopadhyay, S.; McCaffrey A. P.; Schmidt, W. N. *Hepatology* **2010**, *52*, 1897-1905.
- 17 (a) Stocker, R.; Yamamoto, Y.; McDonagh, A. F. Glazer, A. N., Ames, B. N. *Science*, **1987**, *235*, 1043-1046. (b) Baranano, D. E.; Rao, M.; Ferris, C. D.; Snyder, S. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 16093-16098.
- 18 (a) Lemberg, R., *Biochem. J.* **1935**, *29*, 1322-1336. (b) Lemberg, R.; Cortis-Jones, B.; Norrie, M., *Biochem. J.* **1938**, *32*, 149-170. (c) Bonnett, R.; Dimsdale, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 731-733. (d) Bonnett, R.; Dimsdale, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2540-2548. (e) Bonnett, R.; McDonagh, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 881-888. (f) Balch, A. L.; Latos-Grazynski, L.; Noll, B. C.; Olmstead, M. M.; Safari, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9056-9061. (g) Koerner, R.; Olmstead, M. M.; Ozarowski, A.; Balch, A. L., *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3262-3263. (h) Bonnett, R.; Martinez, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9513-9547.
- 19 Yamauchi, T.; Mizutani, T.; Wada, K.; Horii, S.; Furukawa, H.; Masaoka, S.; Chang, H.-C.; Kitagawa, S. *Chem. Commun.* **2005**, 1309-1311.
- 20 (a) Chang, C. K.; Aviles, G.; Bag, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12127-12128. (b) Yamanishi, K.; Miyazawa, M.; Yairi, T.; Sasaki, S.; Nishina, N.; Kobori, Y.; Kondo, M.; Uchida, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6583-6586.

- 21 (a) Shrouf, D. P.; Puzicha, G.; Lightner, D. A., *Synthesis* **1992**, 328-332. (b) Jacobi, P. A.; Adel Odeh, I. M.; Buddhu, S. C.; Cai, G.; Rajeswari, S.; Fry, D.; Zheng, W.; DeSimone, R. W.; Guo, J.; Coutts, L. D.; Hauck, S. I.; Leung, S. H.; Ghosh, I.; Pippin, D., *Synlett* **2005**, 2861-2885. (c) Inomata, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 25-59.
- 22 (a) Tanaka, A.; Tanaka, R. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2006**, *9*, 248-255. (b) Hörtensteiner, S. Kräutler, B. *Biochim. Biophys. Acta* **2011**, 977-988. (c) Moser, S.; Müller, T.; Holzinger, A.; Lütz, C.; Kräutler, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10873-10885.
- 23 (a) Jackson, A. H.; Kenner, G. W.; Smith, K. M. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 302-310. (b) Fuhrhop, J. H.; Besecke, S.; Subramanian, J.; Mengersen, C.; Riesner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7141-7152. (c) Fuhrhop, J. H.; Salek, A.; Subramanian, J.; Mengersen, C.; Besecke, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1131-1147. (d) Johnson, J. A.; Olmstead, M. M.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 5379-5383.
- 24 Fuhrhop, J. H.; Krueger, P. *Justus. Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 360-370.
- 25 Latos-Grazynski, L.; Johnson, J.; Attar, S.; Olmstead M.M.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4493-4499.
- 26 Koerner, R.; Latos-Grazynski, L.; Balch, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9246-9255.
- 27 Johnson, J. A.; Olmstead, M. M.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 5379-5383.
- 28 (a) Fuhrhop, J. H.; Mauzerall, D. *Photochem. Photobiol.* **1971**, *13*, 453-458. (b) Wasser, P. K. W.; Fuhrhop, J. H. *Ann. NY Acad. Sci.* **1973**, *206*, 533-548. (c) Fuhrhop, J. H.; Wasser, P. K. W.; Subramanian, J.; Schrader, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1450-1466.
- 29 (a) Smith, K. M.; Mrown, S. B.; Troxler, R. F.; Lai, J. J. *Photochem. Photobiol.* **1982**, *36*, 147-152. (b) Cavaleiro, J. A. S.; Hewilins, M. J. E.; Jackson, A. H.; Neves, G. P. M. S. *Chem. Commun.* **1986**, 142-144.
- 30 Cavaleiro, J. A. S.; Neves, G. P. M. S.; Hewilins, M. J. E.; Jackson, A. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1937-1943.
- 31 Wojaczyński, J.; Popiel, M.; Szterenber, L. Latos-Grazynski, L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9956-9961.
- 32 Asano, N.; Uemura, S.; Kinugawa, T.; Akasaka, H.; Mizutani, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5320-5326.
- 33 (a) Peterson, J. R.; Winter, T. J.; Miller, C. P. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 949-963. (b) Yu, Z.; Aumann, R.; Fröhlich, R.; Roths, K.; Hecht, J. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *541*, 187-198.



- 34 Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; J. A. Montgomery, J.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT: 2009.
- 35 Sola, J.; Lopez, A. Coxall, R. A.; Clegg, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 4871-4881.
- 36 Katritzky, A. R.; Lagowski, J. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1963**, *1*, 339-437.
- 37 Stefaniak, L. *Org. Magn. Reson.* **1979**, *12*, 379-382.
- 38 Kratky, C.; Jorde, C.; Falk, H.; Thirring, K. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1859-1863.
- 39 Balaban, A. T.; Nentzescu, C. D. *J. Chem. Soc.* **1961**, 3566-3572.
- 40 (a) Dimroth, K.; Neubauer, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2042-2046. (b) Dimroth, K.; Wolf, K. H. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 777-778. (c) Köbrich, G. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 348.
- 41 Johnson, J. A.; Olmstead, M. M.; Stolzenberg, A. M.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5585-5395.
- 42 (a) Mizutani, T.; Yagi, S.; Honmaru, A.; Murakami, S.; Furusyo, M.; Takagishi, T.; Ogoshi, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8769-8784. (b) Yagi, S.; Sakai, N.; Yamada, R.; Takahashi, H.; Mizutani, T.; Takagishi, T.; Kitagawa, S.; Ogoshi, H. *Chem. Commun.* **1999**, 911-912.
- 43 (a) Bartl, J.; Steenken, S. Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7710-7716. (b) Kobayashi, S.; Kitamura, T.; Taniguchi, H.; Schnabel, W. *Chem. Lett.* **1983**, 1117-1120.
- 44 (a) Saito, S.; Itano, H. A. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1982**, *79*, 1393-1397. (b) Sano, S.; Sano, T.; Morishima, I.; Shiro, Y.; Maeda, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 531-535.
- 45 Bahrami, H.; Zahedi, M.; Safari, N. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1449-1461.
- 46 McDaniel, D. H.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 420-427.
- 47 Kadish, K. M.; Morrison, M. M. *Bioinorg. Chem.* **1977**, *7*, 107-115.
- 48 Pearson, R.G.; Sobel, H. R.; Songstad J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 319-326.
- 49 (a) Pearson, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539. (b) Pearson, R.G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 581-586. (c) Pearson, R.G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 643-648.

## 第 6 章 金属イオンによって誘起される 19-ビリノンから 5-オキサポルフィリン金属錯体への閉環反応

### 1. 緒言

生体内に存在する微量金属イオンは生物学的なプロセスにおいて重要な役割を演じている。亜鉛および銅は鉄に次いで生体内で 2 番目、3 番目に多い遷移金属である。特に亜鉛は 300 種類以上のタンパク質に含まれるだけでなく<sup>1</sup>、様々な役割（遺伝子発現<sup>2</sup>、アポトーシス<sup>3</sup>）が知られている。また亜鉛はタンパク質中に存在するだけでなく、蛋白質に弱く結合、もしくは遊離の状態の亜鉛イオンが脳などに多く存在し、海馬の CA3 領域などの神経末端には高濃度の亜鉛イオンを含む小胞があり、この亜鉛イオンが脱分極などの刺激により細胞外へ放出されることも報告されている<sup>4</sup>。一方で亜鉛が欠乏すると、多くのタンパク質の発現に影響を与え、パーキンソン病やアルツハイマー病など重大な精神疾患にも寄与することが知られている<sup>5</sup>。亜鉛イオンはそれ自身がシグナルを出さない典型元素であるので、亜鉛と反応して発光するプローブの開発が行われてきた。

筆者が知る限りにおいて、初めて報告された亜鉛蛍光プローブは TSQ である<sup>6</sup>。これ以来、TSQ の水溶性を向上させた *zinquin* などのキノリン骨格に由来する亜鉛蛍光プローブ<sup>7,8</sup>、エネルギー移動に基づくレンオメトリックプローブ<sup>9</sup>、*zinyr* などのフルオレセインをベースにした亜鉛蛍光プローブ<sup>10</sup>、金属錯体に基づく蛍光プローブ<sup>11</sup>、その他様々な配位子や蛍光団に由来する蛍光プローブ<sup>12</sup>が報告されてきた。特に *zinquin* はアポトーシス時における細胞内亜鉛濃度の上昇など、生細胞における亜鉛イオンの動的挙動解析に利用されている<sup>7a</sup>。しかしこのキノリン骨格をベースとした蛍光プローブは、励起波長が紫外領域にあるために、励起光による細胞障害や、細胞内に存在する核酸や NADH などの内因性の蛍光物質の影響を受けやすいという問題、若干の自家蛍光による蛍光増強率の減少など問題点も有している。また *zinyr* などの可視光励起、可視光発光のプローブも発光が生体物質により吸収されやすく生体透過性が低いので、表面に近い部分しか観測することが出来ない。そこで近年近赤外領域に発光を有する蛍光プローブが注目されている。中でも 650 nm から 900 nm の領域の近赤外光を用いる測定法は、ヘムやメラニン色素、水などの生体を構成する物質による吸収が少ないので生体透過性が良く、さらに生体の放つ自家蛍光が無い領域でありノイズの原因となるバックグラウンド蛍光が無視出来るため、比較的深部の状態を探ることが出来る<sup>13</sup>とされている<sup>13</sup>。これまで亜鉛を認識して近赤外光を発する蛍光プローブが報告されてきた<sup>14</sup>。しかしこれらのプローブは亜鉛と結合する前のフリーベース体も蛍光を発するので、蛍光増強率がどうしても減少してしまう。理想的には認識前は完全無蛍光で認識後に蛍光が増大する **turn-on** 型の蛍光プローブの開発が望まれる。

第 4 章では近赤外領域に発光を有するメソ置換 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の合成について述べた。5-オキサポルフィリン亜鉛錯体はビリンジオンに酢酸亜鉛、無水酢酸を反応させ、閉環することで合成することが出来る<sup>15</sup>。ビリンジオンを含むリニアテトラピロール<sup>16</sup>は電子機能材料<sup>17</sup>や光化学材料<sup>18</sup>や超分子の足場<sup>19</sup>などのアプリケーションが報告されている機能性材料であるが、無蛍光色素である。また Tamiaki らによってリニアテトラピロール亜鉛

錯体も無蛍光色素であることが報告されている<sup>20</sup>。このピリンジオンから 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体への閉環反応を利用すれば turn-on 型の亜鉛蛍光センシングに利用できるかもしれないが、ピリンジオンはその亜鉛錯体が不安定なことやピリンジオンを閉環させるには無水酢酸を必要とするので応用が難しい。

そこでピリンジオンの 19 位を求核剤で置換したビリノンに注目した。第 5 章でも述べた通り、ビリノンは 5-オキサポルフィリンが様々な求核剤と反応して開環することで簡単に合成することができるリニアテトラピロールである<sup>21</sup>。これまでビリノンの閉環反応についての報告例は 1 例のみであり、 $\beta$ 置換 19-メトキシビリノンがメタノール中で酢酸コバルトと反応して閉環し 5-オキサポルフィリンコバルト錯体が生成されることが Balch らによって報告された<sup>21b</sup>。しかし $\beta$ 置換 19-メトキシビリノンは酢酸亜鉛と反応しても閉環しないことが報告されており<sup>21b</sup>、また 19-ビリノンから 5-オキサポルフィリンへの閉環反応についても詳しいことはほとんどわかっていない。

そこで第 6 章では酸素求核剤、窒素求核剤、硫黄求核剤、炭素求核剤で置換した 19-ビリノンから 5-オキサポルフィリンへの閉環反応における、脱離基の効果、脱離基およびビリノン骨格上の置換基の効果、溶媒効果、金属選択性、turn-on 型蛍光プローブへの応用について検討した。

## 2. 実験

### 2.1. 溶媒ならびに試薬

合成に際し、脱水溶媒が必要である反応では常法に従って脱水し、蒸留したものを用いた。合成および精製に用いた試薬は、和光純薬工業製、Sigma Aldrich 製および、東京化成製のものをそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーは、関東化学製のフラッシュクロマトグラフィー用中性球状シリカゲル(60N)を担体を用いた。NMR 測定において用いた重溶媒は、Cambridge Isotope Laboratories, Inc. 製のものを使用した。FAB Mass スペクトル測定のマトリックスとして和光純薬株式会社製の *m*-ニトロベンジルアルコール(*m*-NBA)を、また MALDI TOF Mass スペクトル測定のマトリックスとして Sigma Aldrich 製のジスラノールもしくは和光純薬工業社製の $\alpha$ -シアノ-4-ヒドロキシけい皮酸を用いた。また、紫外可視吸収スペクトル測定において用いた溶媒は、和光純薬工業株式会社製分光分析用試薬をそのまま使用した。

トリアリルピリンジオンとトリアリル 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は第 2 章および第 4 章の合成方法に従って合成したものを使用した。 $\beta$ -置換 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は文献に従い合成したものを使用した<sup>22</sup>。

### 2.2. 合成

フェノキシ基に様々な置換基を有する 19-ビリノンの合成

100 mL の三口反応容器に [21,23-Didehydro-10,15,20-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23*H*-5-oxaporphyrinato](trifluoroacetato)zinc(II)を 25.0 mg (0.0280 mmol) を入れそこに THF(脱水)を 50 mL 加えた。また対応するフェノール(0.5 mmol)と水素化ナトリウム(60% oil

dispersion) 40 mg (1.0 mmol)を THF(脱水)10 mL に加えた。このフェノキシド溶液 2 mL を 5-オキサポルフィリン溶液に滴下し室温で 5 分間攪拌した。反応終了後 1 M の HCl を 50 mL 加え、さらにクロホルムを 50 mL 加え、有機相に抽出し、水で 2 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、青色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はジクロロメタン:アセトン)で精製した後、必要であればさらに順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はジクロロメタン:アセトン)で精製するとビリノンが得られた。

(4Z,9Z,15Z)-1,21-Dihydro-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-19-(4-methoxyphenoxy)-23H-bilin-1-one **10**.

Yield: 67.3%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ /ppm = 3.67 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 3.96 (m, 9H; OCH<sub>3</sub>), 6.14 (overlapped two doublets, 2H; pyrrole), 6.28 (m, 1H; pyrrole), 6.36 (m, 1H; pyrrole), 6.28 (m, 1H; pyrrole), 6.41 (d,  $J$  = 4.15 Hz, 1H; pyrrole), 6.64 (d,  $J$  = 8.95 Hz, 2H; phenylene), 6.80-6.82 (overlapped three doublets, 3H; pyrrole), 7.11 (d,  $J$  = 8.95 Hz, 2H; phenylene), 7.37 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 7.60 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 7.65 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 8.07 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 8.13 (overlapped two doublets, 4H; phenylene), 10.5 (s, 1H; NH), 13.2 (s, 1H; NH). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ /ppm = 52.3, 55.5, 114.1, 117.6, 118.6, 120.1, 121.0, 123.1, 125.3, 128.1, 129.0, 129.1, 129.4, 129.7, 130.3, 131.0, 131.3, 131.4, 131.7, 132.2, 134.9, 136.8, 137.4, 137.9, 138.4, 140.8, 141.16, 141.22, 142.0, 142.3, 147.8, 148.5, 152.5, 156.4, 166.6, 166.7, 167.8, 170.9, 175.2. MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 839 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>50</sub>H<sub>38</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub>  $m/z$  838.2638, found 838.2641.

(4Z,9Z,15Z)-1,21-Dihydro-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-19-(4-methylphenoxy)-23H-bilin-1-one **11**.

Yield: 56.7%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ /ppm = 2.21 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 3.96 (m, 9H; OCH<sub>3</sub>), 6.15 (overlapped two doublets, 2H; pyrrole), 6.31 (m, 1H; pyrrole), 6.38 (m, 1H; pyrrole), 6.40 (d,  $J$  = 4.15 Hz, 1H; pyrrole), 6.80-6.82 (overlapped three doublets, 3H; pyrrole), 6.95 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 7.04 (d,  $J$  = 8.95 Hz, 2H; phenylene), 7.35 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 7.61 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 7.66 (d,  $J$  = 7.55 Hz, 2H; phenylene), 8.07 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 8.13 (overlapped two doublets, 4H; phenylene), 10.5 (s, 1H; NH), 13.2 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ /ppm = 20.8, 52.3, 52.4, 117.6, 118.4, 119.8, 120.2, 123.0, 125.3, 128.1, 129.05, 129.10, 129.3, 129.7, 129.8, 130.2, 131.0, 131.3, 131.4, 131.9, 132.1, 134.5, 135.0, 136.8, 137.4, 137.8, 138.3, 140.7, 141.2, 141.3, 141.9, 142.3, 148.4, 152.0, 152.6, 166.6, 166.8, 167.9, 170.9, 174.9. MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 823 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>50</sub>H<sub>39</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub>  $m/z$  823.2768, found 823.2770.

(4Z,9Z,15Z)-19-(4-Bromophenoxy)-1,21-dihydro-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23H-bilin-1-one **12**.

Yield: 20.8%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*): δ/ppm = 3.96 (m, 3H; OCH<sub>3</sub>), 3.97 (m, 6H; OCH<sub>3</sub>), 6.16 (m, 1H; pyrrole), 6.20 (d, *J* = 4.15 Hz, 1H; pyrrole), 6.30 (m, 1H; pyrrole), 6.36 (m, 1H; pyrrole), 6.16 (m, 1H; pyrrole), 6.42 (d, *J* = 4.15 Hz, 1H; pyrrole), 6.80 (d, *J* = 4.15 Hz, 1H; pyrrole), 6.80-6.84 (overlapped two doublets, 2H; pyrrole), 7.19 (overlapped two doublets, 2H; phenylene), 7.31 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 7.60 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 7.65 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 8.13 (overlapped two doublets, 4H; phenylene), 10.4 (s, 1H; NH), 13.1 (s, 1H; NH). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, chloroform-*d*): δ = 52.30, 52.34, 52.41, 117.5, 118.8, 120.5, 121.4, 123.1, 125.4, 128.3, 129.07, 129.13, 129.4, 129.8, 130.4, 131.1, 131.2, 131.4, 132.1, 132.2, 132.6, 135.1, 136.8, 137.6, 137.9, 138.3, 140.4, 140.9, 141.0, 142.0, 142.1, 148.0, 152.6, 153.1, 166.6, 166.7, 170.7, 173.9. MS (MALDI-TOF): *m/z* = 887 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>49</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub><sup>79</sup>Br *m/z* 887.1716, found 887.1691.

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-19-(4-Trifluoromethylphenoxy)-1,21-dihydro-5,10,15-tris(4-methoxycarbonylphenyl)-23*H*-bilin-1-one **13**.

Yield: 17.1%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*): δ/ppm = 9.36 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 9.37 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 9.38 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 6.18 (dd, *J* = 5.50, 1.40 Hz, 1H; pyrrole), 6.24 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H; pyrrole), 6.35 (m, 1H; pyrrole), 6.39 (m, 2H; pyrrole), 6.82 (d, *J* = 5.50 Hz, 1H; pyrrole), 6.85 (d, *J* = 4.10 Hz, 1H; pyrrole), 6.88 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H; pyrrole), 7.22 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 7.38 (s, 4H; phenylene), 7.61 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 7.67 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 7.22 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 8.07 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H; phenylene), 8.13-8.16 (overlapped two doublets, 4H; phenylene), 10.4 (s, 1H; NH), 12.9 (s, 1H; NH). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, chloroform-*d*): δ/ppm = 52.3, 52.4, 117.4, 118.8, 119.8, 120.8, 123.1, 125.5, 126.66, 126.69, 128.5, 129.1, 129.2, 129.4, 129.9, 130.5, 131.1, 131.3, 132.2, 133.3, 135.2, 136.7, 137.8, 138.1, 138.3, 140.3, 140.8, 140.9, 141.98, 142.01, 147.7, 152.7, 156.5, 166.55, 166.67, 166.70, 168.0, 170.6, 173.4. MS (MALDI-TOF): *m/z* = 877 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>50</sub>H<sub>35</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub>F<sub>3</sub>Na *m/z* 899.2304, found 899.2305.

(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-1,21-Dihydro-19-phenoxy-5,10,15-triphenyl-23*H*-bilin-1-one **14**.

200 mL の三口反応容器に(4*Z*,9*Z*,15*Z*)-5,10,15-Triphenyl-(21*H*,23*H*,24*H*)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione 20.6 mg (0.0369 mmol)、酢酸亜鉛 15.2 mg (0.0754 mmol)を加え、そこにアミレン添加クロロホルム(脱エタノール溶媒) 100 mL、無水酢酸 0.6 mL (6.35 mmol)を入れ加熱還流した。1 時間反応させた後、室温で冷却し、水で 2 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残り、これに THF(脱水)を 50 mL 加えた。またフェノール 38.0 mg (0.404 mmol)と水素化ナトリウム(60% oil dispersion) 20 mg (0.50 mmol)を THF(脱水)5 mL に加えた。このフェノキシド溶液 2 mL を 5-オキサボルフィリン溶液に滴下し室温で 5 分間攪拌した。反応終了後クロロホルムを 100 mL 加え、1 M の HCl で 1 回、水で 1 回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、青色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はジクロロメタン:ヘキサン= 10:1→10:0)で精製すると青色固体が 16.4 mg (70.1%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm}$  = 6.11 (d,  $J$  = 5.20 Hz, 1H), 6.16 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.45 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 5.20 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 4H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.44-7.47 (m, 5H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 10.45 (s, 1H; NH), 13.06 (s, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm}$  = 117.58, 117.62, 119.0, 120.2, 120.4, 123.0, 124.63, 124.66, 124.8, 127.74, 127.78, 127.83, 127.98, 128.5, 129.2, 129.5, 131.25, 131.29, 132.3, 133.6, 135.0, 136.58, 136.63, 137.1, 137.91, 137.94, 138.23, 139.78, 140.9, 141.4, 148.0, 152.6, 154.2, 168.0, 171.0 (pyrrole C-1), 174.2 (pyrrole C-19). MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 635[M+H] $^+$ ; HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_4$   $m/z$  634.2369, found 634.2388. UV-vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 332 ( $2.78 \times 10^4$ ), 408 ( $4.41 \times 10^4$ ), 642 nm ( $1.28 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).

(4Z,9Z,15Z)-1,21-Dihydro-5,10,15-tris(4-methoxyphenyl)-19-phenoxy-23*H*-bilin-1-one **15**.

200 mL の三口反応容器に(4Z,9Z,15Z)-5,10,15-Tris(4-methoxyphenyl)-(21*H*,23*H*,24*H*)-1,19,21,24-tetrahydro-1,19-bilindione 22.0 mg (0.0339 mmol)、酢酸亜鉛 18.0 mg (0.0893 mmol)を加え、そこにアミレン添加クロロホルム(脱エタノール溶媒) 100 mL、無水酢酸 0.6 mL (6.35 mmol)を入れ加熱還流した。1時間反応させた後、室温で冷却し、水で2回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、緑色固体が残り、これにTHF(脱水)を50 mL加えた。またフェノール 38.0 mg (0.404 mmol)と水素化ナトリウム(60% oil dispersion) 20 mg (0.50 mmol)をTHF(脱水)5 mLに加えた。このフェノキシド溶液2 mLを5-オキサポルフィリン溶液に滴下し室温で5分間攪拌した。反応終了後クロロホルムを100 mL加え、1 MのHClで1回、水で1回、有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去すると、青色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はジクロロメタン:アセトン=10:1→10:0)で精製し、さらに順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はジクロロメタン:アセトン=40:1)で精製すると青色固体が5.5 mg (22.3%)得られた。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm}$  = 3.86 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 6.11 (d,  $J$  = 5.50 Hz, 1H), 6.18 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 6.51 (d,  $J$  = 4.15 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 6.20 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 4.10 Hz, 2H), 6.97-7.00 (m, 5H), 7.08-7.13 (m, 4H), 7.19 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H), 7.50 (overlapped two doublets, 4H), 10.36 (s, 1H; NH), 12.86 (s, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*):  $\delta/\text{ppm}$  = 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 113.2, 113.38, 113.41, 117.3, 118.8, 120.2, 120.3, 123.0, 124.3, 124.7, 127.8, 129.0, 129.2, 130.5, 132.5, 132.7, 133.6, 134.1, 134.8, 137.1, 138.0, 138.2, 139.9, 140.99, 140.01, 147.8, 152.2, 154.2, 159.3, 160.0, 161.1, 167.5, 170.1 (pyrrole C-1), 173.8 (pyrrole C-19). MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 725 [M+H] $^+$ ; HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{46}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_4$   $m/z$  725.2763, found 725.2740. UV-vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 315 ( $2.14 \times 10^4$ ), 424 ( $4.75 \times 10^4$ ), 642 nm ( $1.31 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).

(4Z,9Z,15Z)-2,18-Bis(2-acetoxyethyl)-3,8,12,17-tetraethyl-1,21-dihydro-7,13-dimethyl-19-phenoxy-23H-bilin-1-one **16**.

100 mL の三口反応容器に[3,7-Bis(2-acetoxyethyl)-21,23-didehydro-2,8,13,17-tetraethyl-12,18-dimethyl-23H-5-oxaporphyrinato](chloro)zinc(II)を 41.2 mg (0.0568 mmol) を入れそこに THF(脱水)を 40 mL 加えた。またフェノール 90 mg (0.96 mmol)と水素化ナトリウム(60% oil dispersion) 36 mg (0.90 mmol)を THF(脱水)20 mL に加えた。このフェノキッド溶液 10 mL を 5-オキサポルフィリン溶液に滴下し室温で 20 分間攪拌した。反応終了後 1 M HCl を 50 mL 加え、さらにクロロホルムを 50 mL 加え有機相に抽出した。有機相を水で 2 回、洗浄し硫酸ナトリウムで脱水した後、溶媒を留去すると、青色固体が残った。順相シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒はジクロロメタン : アセトン = 20:0→20:1)で精製すると青緑色固体が 16.3 mg (40.0%)得られた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ /ppm = 1.06 (t,  $J$  = 7.55 Hz, 3H; 3-methyl), 1.11-1.16 (m, 4H; 8,12-methyl), 1.24 (t,  $J$  = 7.55 Hz, 3H; 17-methyl), 1.89 (s, 3H; 7-methyl), 2.00 (s, 3H; COCH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H; COCH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H; 13-methyl), 2.39 (q,  $J$  = 7.55 Hz, 3H; 3-methylene), 2.48-2.58 (m, 6H; 8,12,17-methylene), 2.60-2.65 (m, 4H; 2,18-methylene), 4.14-4.19 (m, 4H; 2,18-methylene), 5.24 (s, 1H; *meso* H-5), 6.39 (s, 1H; *meso* H-15), 6.47 (s, 1H; *meso* H-10), 6.88 (t,  $J$  = 7.60 Hz, 1H; phenoxy-*para*), 7.06 (t,  $J$  = 7.60 Hz, 2H; phenoxy-*ortho*), 7.69 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 2H; phenoxy-*meta*), 10.37 (bs, 1H; NH), 13.22 (bs, 1H; NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$ /ppm = 8.8 (13-methyl), 9.4 (7-methyl), 15.1 (3-methyl), 16.0 (8,12,17-methyl), 16.2 (8,12,17-methyl), 16.4 (8,12,17-methyl), 17.5 (3,8,12,17-methylene), 17.6 (3,8,12,17-methylene), 17.87 (3,8,12,17-methylene), 17.91 (3,8,12,17-methylene), 21.0 (COCH<sub>3</sub>), 23.56 (2,18-methyl), 23.85 (2,18-methyl), 62.85 (2,18-methylene), 62.93 (2,18-methylene), 97.5 (*meso* C-5), 111.4 (*meso* C-15), 114.6 (*meso* C-10), 119.2 (phenoxy-*meta*), 123.3 (phenoxy-*para*), 124.1 (pyrrole C-18), 125.5 (pyrrole C-14), 128.4 (pyrrole C-2), 128.8 (phenoxy-*ortho*), 131.6 (pyrrole C-7), 132.8 (pyrrole C-11), 134.9 (pyrrole C-12 or C-13), 135.6 (pyrrole C-12 or C-13), 142.8 (pyrrole C-4), 145.5 (pyrrole C-8), 147.6 (pyrrole C-16), 147.9 (pyrrole C-3), 149.3 (pyrrole C-17), 151.8 (pyrrole C-9), 154.6 (phenoxy-*ipso*), 167.0 (pyrrole C-6), 170.84 (COCH<sub>3</sub> or pyrrole C-1), 170.93 (COCH<sub>3</sub> or pyrrole C-1), 171.06 (COCH<sub>3</sub> or pyrrole C-1), 173.3 (pyrrole C-19). MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 719 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB): calcd for C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>  $m/z$  719.3808, found 719.3837. UV-vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ) 382 (4.56 × 10<sup>4</sup>), 669 nm (1.24 × 10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>).

### 2.3. 測定

$^1\text{D}$  NMR および  $^2\text{D}$  NMR の測定は JEOL ECA500 spectrometer を用いて行った。紫外可視吸収スペクトルの測定は SHIMADZU MultiSpec-1500 spectrophotometer および Agilent 8453 UV-visible spectrophotometer を用いて行った。蛍光スペクトルの測定は SHIMADZU RF-5300PC spectrophotometer を用いて行った。MALDI TOF MS スペクトルは Bruker Daltonics Autoflex Speed spectrometer を用いて行った。FAB MS スペクトルは JEOL JMS-700 spectrometer を用いて行った。

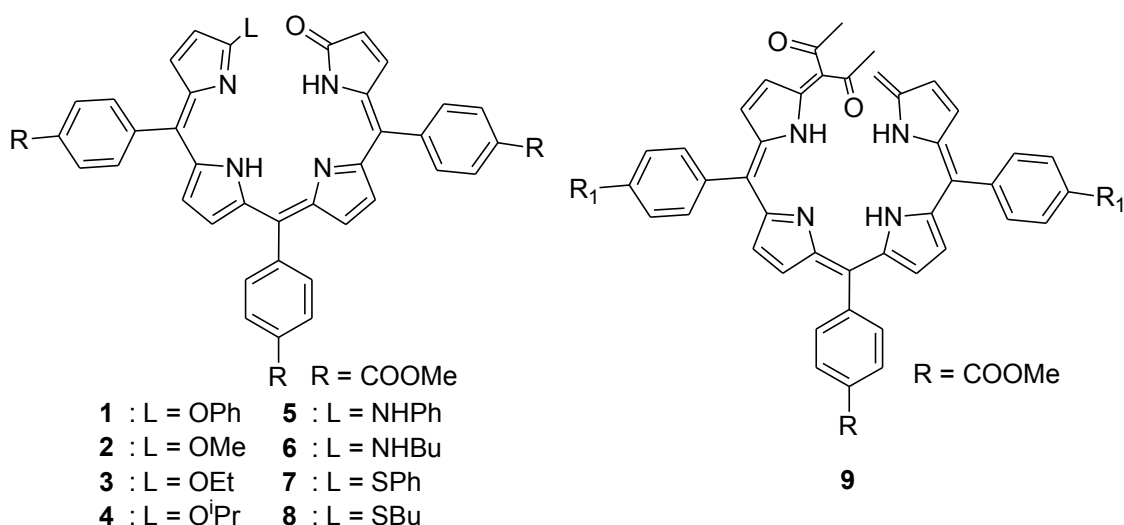
$^1\text{H}$  NMR と  $^{13}\text{C}$  NMR の内部標準はテトラメチルシランを用い、帰属に関しては  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY、ROESY、HMBC、HMQC スペクトルを使用して決定した。

閉環速度は紫外可視吸収スペクトルおよび蛍光スペクトルの経時変化から算出した。

### 3. 結果および考察

#### 3.1. 様々な脱離基を有するビリノンの閉環反応

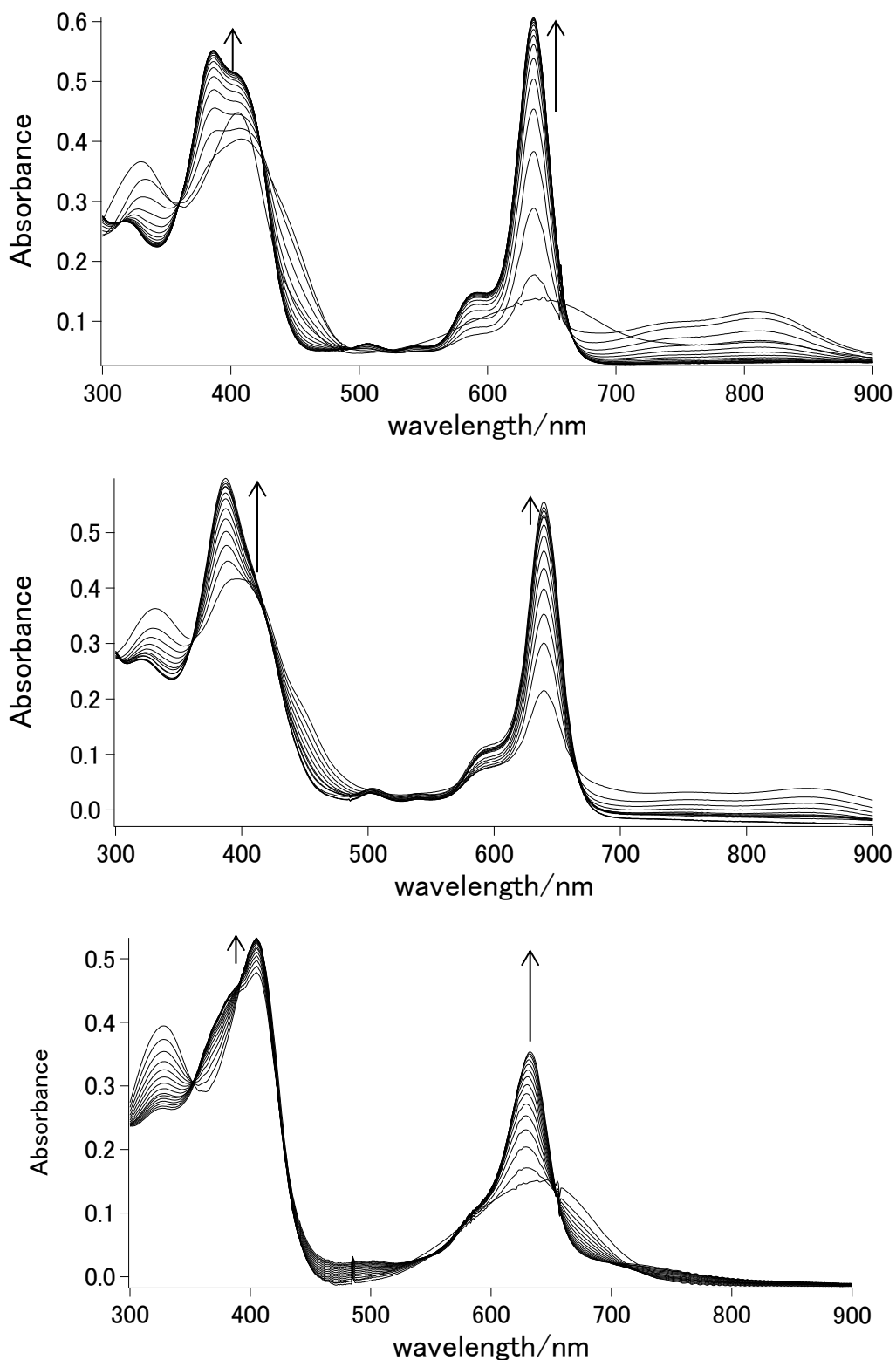
19 位を酸素求核剤で置換したビリノン、窒素求核剤で置換したビリノン、硫黄求核剤で置換したビリノン、炭素求核剤で置換したビリノンの構造を Scheme 6-1 に示す。ビリノンの合成とキャラクターゼーションは第 5 章で述べた。



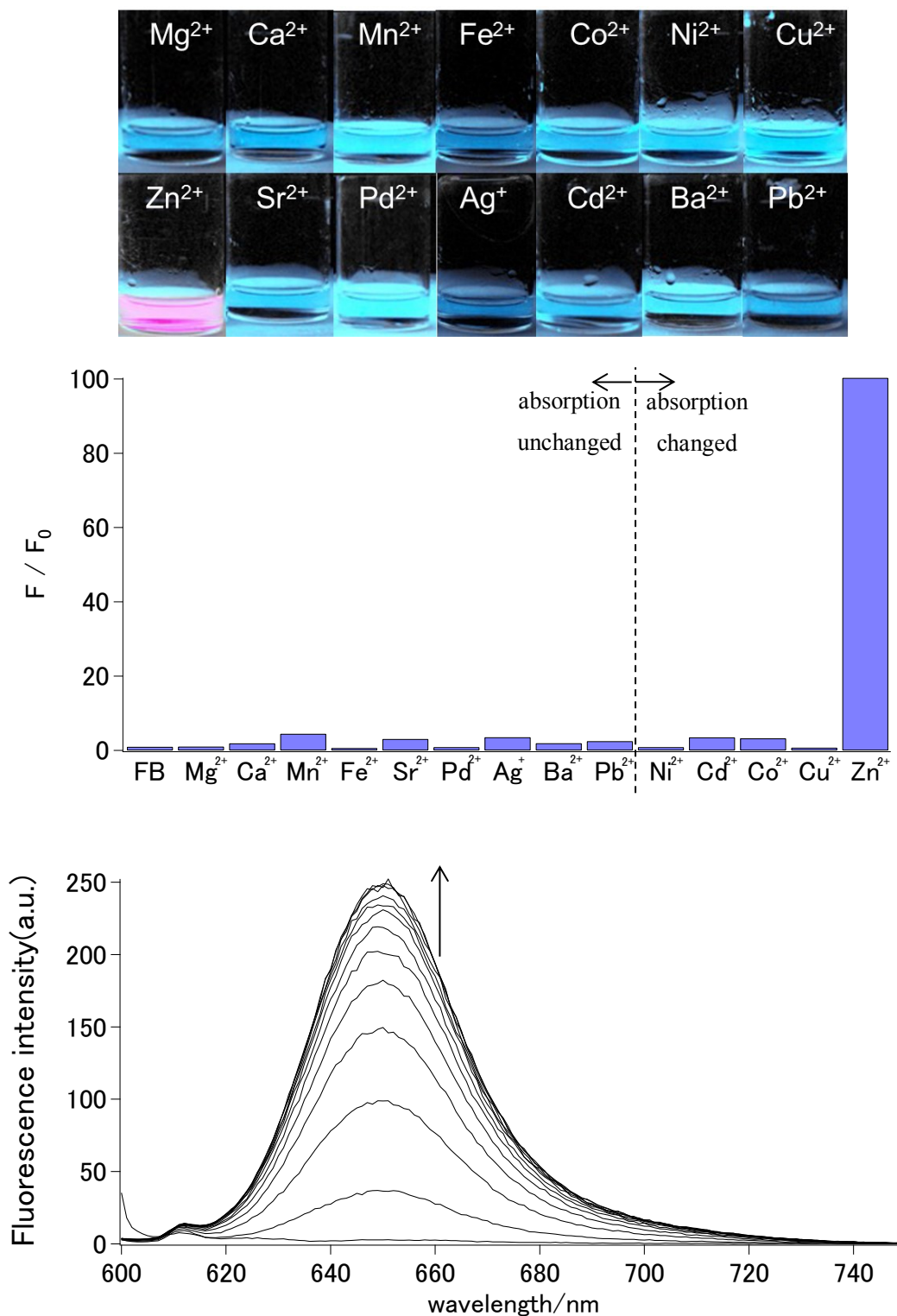
**Scheme 6-1.** Structures of bilinones having alkyloxy, phenoxy, alkylthio, phenylthio, amino, and alkylidene groups at 19 position.

水/アセトニトリル混合溶媒(1:1)中でビリノン **1-9** と 0.1 mM 酢酸塩を反応させた。ビリノン **1** は  $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{2+}$ 、 $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{Pd}^{2+}$ 、 $\text{Ag}^+$ 、 $\text{Ba}^{2+}$ 、 $\text{Pb}^{2+}$  は錯形成せず、 $\text{Ni}^{2+}$  と  $\text{Cd}^{2+}$  は紫外可視吸収スペクトルより錯形成は確認されたが、閉環反応は進行しなかった。一方、 $\text{Zn}^{2+}$  は紫外可視吸収スペクトルの経時変化(Figure 6-1)を測定したところビリノン **1** との錯体形成後、ビリノン亜鉛錯体に由来する 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体に由来する 635 nm の吸収増大が観測され閉環反応が進行した。また  $\text{Cu}^{2+}$  についても同様に紫外可視吸収スペクトルの経時変化から 639 nm の吸収増大が観測された(Figure 6-1)。この結果は、Lier らによって報告された  $\beta$ 置換オキサポルフィリン銅錯体と類似した吸収スペクトルであり<sup>23</sup>、また MALDI TOF MS から  $m/z = 776$  [ $\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{N}_4^{63}\text{Cu}$ ] が観測されたことから 5-オキサポルフィリン銅錯体の骨格の形成を支持した。さらに  $\text{Co}^{2+}$  についても同様に紫外可視吸収スペクトルの経時変化から 639 nm の吸収増大が観測された(Figure 6-1)。Balch らによって報告された  $\beta$ 置換オキサポルフィリンコバルト錯体と類似した吸収スペクトルであり、また MALDI TOF MS から  $m/z = 772$  [ $\text{C}_{43}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{N}_4\text{Co}$ ] が観測されたことから 5-オキサポルフィリン銅錯体の骨格の形成を支持した<sup>24</sup>。ビリノン **5-8** についても  $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$  は閉環反応が進行したが、ビリノン **2-4**、**9** に関して閉環反応は進行しなかった。





**Figure 6-1.** UV-vis spectral changes of  $1 \times 10^{-5}$  M **1** and 0.1 mM zinc acetate in 50%(v/v) acetonitrile in water at 25 °C. (top) Spectra were recorded every 5 minutes. UV-vis spectral changes of  $1 \times 10^{-5}$  M **1** and 0.1 mM copper (II) acetate in 50%(v/v) acetonitrile in water at 25 °C (middle). Spectra were recorded every 2 s. UV-vis spectral changes of  $1 \times 10^{-5}$  M **1** and 0.1 mM cobalt (II) acetate in 50%(v/v) acetonitrile in water at 25 °C (bottom). Spectra were recorded every 30 min.

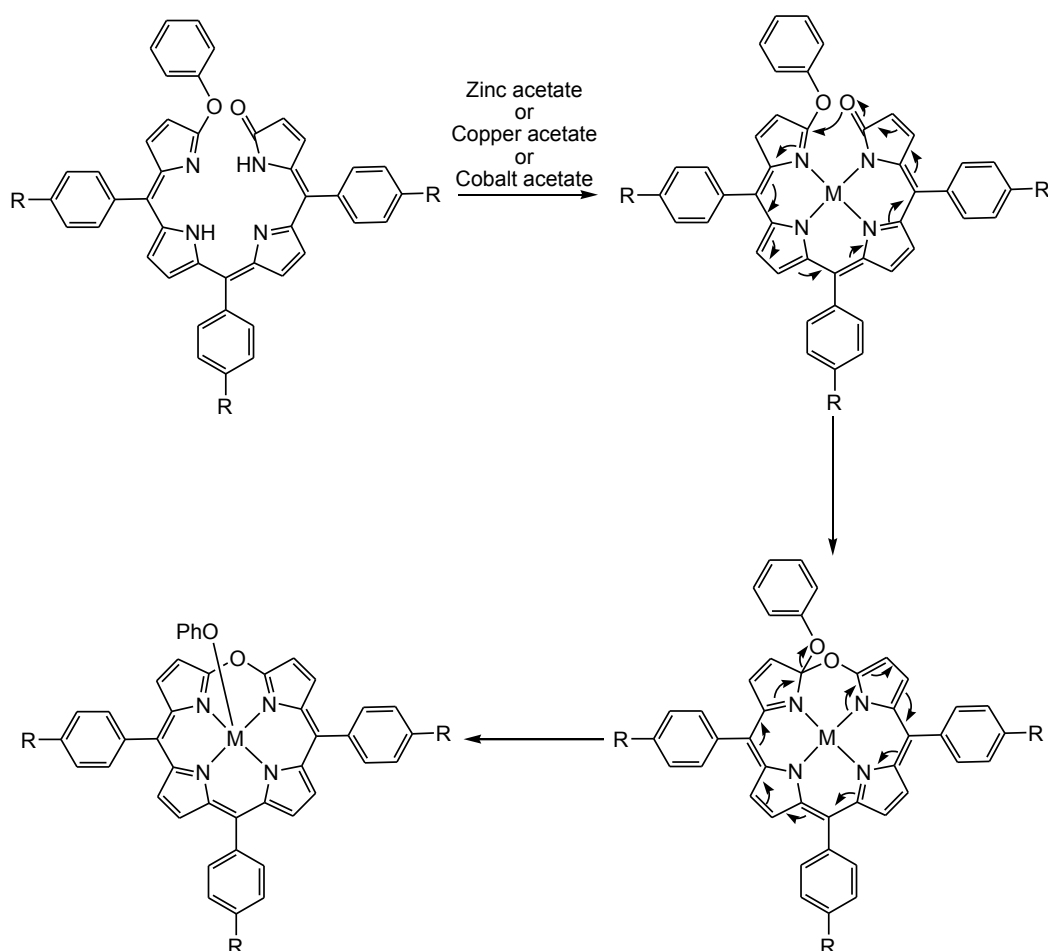


**Figure 6-2.** (top) Photographs of the  $1 \times 10^{-5}$  M **1** in the presence of different metal ions at 0.1 mM concentration. Photographs are taken under UV illumination at 360 nm. (middle) Relative fluorescence intensity of  $1 \times 10^{-6}$  M **1** in the presence of different metal ions at 0.1 mM concentration. (bottom) Fluorescence spectral changes of  $1 \times 10^{-6}$  M **1** in 0.1 mM of zinc acetate in 50%(v/v) acetonitrile in water at 25 °C. The excitation wavelength was 590 nm. Spectra were recorded every 5 min.

また、ビリノン **1** に関して、各種金属塩との反応後の写真、相対的な蛍光増強率、亜鉛と反応させたときの蛍光スペクトルの経時変化を Figure 6-2 に示す。ビリノン **1**、**5-8** は様々な金属と反応後、亜鉛のみ赤色蛍光を発した。ビリノン **1** と亜鉛を除く金属塩との反応では蛍光体の生成に優位な差は見られないが、亜鉛と反応したときのみ蛍光が 100 倍程度増大することがわかった。多くの亜鉛蛍光プローブの場合、 $\text{Cd}^{2+}$  と反応して蛍光を発する物が多い <sup>8b,8c,11b,12a,12b,14d,14g</sup>。しかしビリノンは  $\text{Cd}^{2+}$  と錯形成しても、蛍光を示さないで、これほど高い亜鉛選択性を示したものと考えられる。

### 3.2. 19 置換ビリノンから 5-オキサポルフィリン金属錯体への閉環反応メカニズム

19 置換ビリノンは  $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Co}^{2+}$  が存在する時のみ閉環反応が進行し 5-オキサポルフィリンが生成した。これまで逆反応である 5-オキサポルフィリンからビリノン金属錯体への開環反応について報告がなされている <sup>21b,25,26,27</sup>。第 5 章でも述べたとおり、5-オキサポルフィリンの開環反応のメカニズムに関して、筆者らの研究グループや Bahrami らは計算化学的手法を用いることによって、5-オキサポルフィリン亜鉛錯体が求核攻撃によって一度四面体中間体を生成後、ビリノン亜鉛錯体となる反応メカニズムを提唱している。19-ビリノンから 5-オキサポルフィリンへの閉環反応も四面体中間体を経由して起こるものと推察される。この想定される反応機構を Scheme 6-2 に示す。



**Scheme 6-2.** Proposed mechanism for ring-closure reaction of 19-substituted bilinone to 5-oxaphorphyrin metal complex.

反応の過程としては、まず 19-ビリノンが金属錯体を形成する反応、続いて 19-ビリノン金属錯体が四面体中間体を形成する反応、最後に 19 位の置換基が脱離して 5-オキサポルフィリン金属錯体が生成する反応にわけられる。まず、脱離する置換基の効果について検討した。

100  $\mu\text{M}$  の酢酸亜鉛もしくは酢酸銅(II)存在下、25  $^{\circ}\text{C}$ 、水：アセトニトリル=1:1における 10  $\mu\text{M}$  ビリノン **1-10** の紫外可視吸収スペクトルの経時変化、もしくは蛍光スペクトルの経時変化から反応速度を算出した。結果を Table 6-1 に示す。

**Table 6-1.** The first-order rate constants of ring-closure reaction of bilinones **1-9** in 0.1 mM of zinc acetate or copper acetate in 50%(v/v) acetonitrile in water at 25  $^{\circ}\text{C}$ .

Bilinones	$k$ [ $\text{s}^{-1}$ ]	
	Zn(OAc) <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub>
<b>1</b> (OPh)	$(1.3 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	$(1.0 \pm 0.1) \times 10^{-1}$
<b>2</b> (OMe)	a	a
<b>3</b> (OEt)	a	a
<b>4</b> (O <sup>i</sup> Pr)	a	a
<b>5</b> (NHPh)	$(9.5 \pm 0.5) \times 10^{-7}$	$(9.1 \pm 0.5) \times 10^{-3}$
<b>6</b> (NHBu)	$(3.5 \pm 0.5) \times 10^{-7}$	$(3.7 \pm 0.1) \times 10^{-3}$
<b>7</b> (SPh)	$(4.0 \pm 0.2) \times 10^{-6}$	$(2.5 \pm 0.2) \times 10^{-2}$
<b>8</b> (SBu)	$(1.0 \pm 0.3) \times 10^{-6}$	$(9.3 \pm 0.5) \times 10^{-5}$
<b>9</b> (acac)	a	a

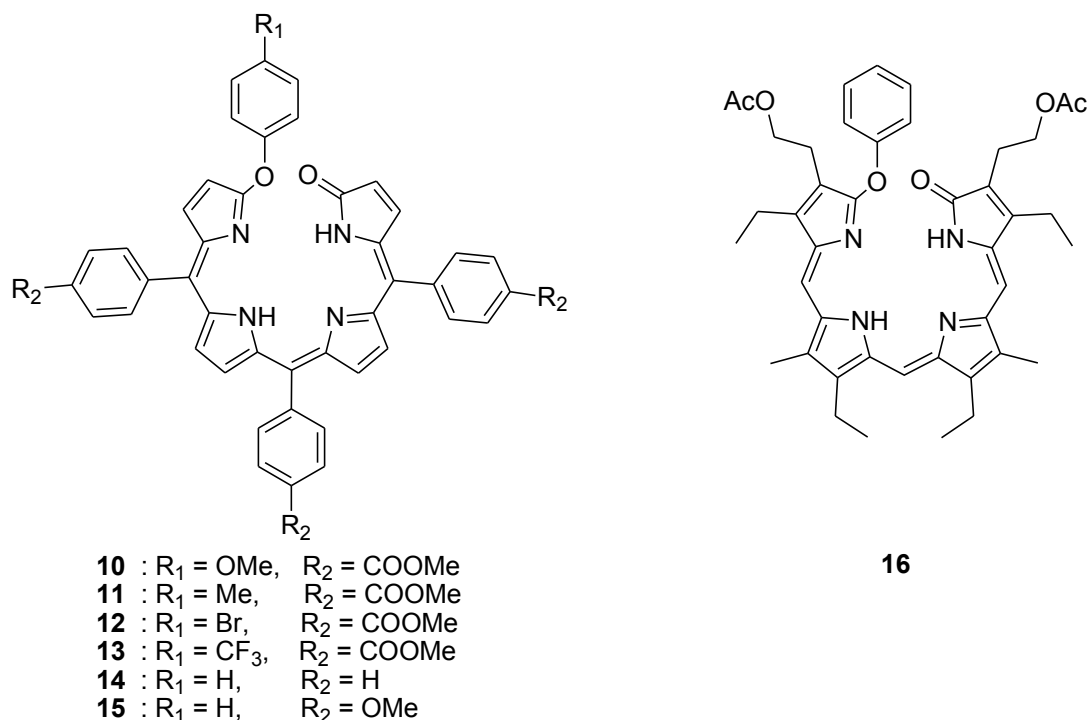
a: not reacted

アルコキシドで置換したビリノン **2-4** および炭素置換ビリノン **9** は酢酸亜鉛、酢酸銅(II)共に閉環反応は進行しなかった。また *N*置換ビリノン **5, 6** および *S*置換ビリノン **7, 8** は酢酸亜鉛、酢酸銅(II)共に閉環反応は進行したが亜鉛の場合、ビリノン **1** より 330 倍から 3700 倍反応が遅く、銅の場合もビリノン **1** より 11 倍から 1075 倍遅かった。また脱離基にフェニル基を有している方がアルキル基を有するよりも閉環反応を促進した。pKa から考えるとフェノールは 9.8 でチオフェノールは 6.6 であるが、ビリノン **1** の方が反応は速い。さらにアセチルアセトンの pKa は 9 であるが閉環せず、pKa の高いアミンに関して反応速度遅いが閉環反応が進行する。5-オキサポルフィリンはその骨格が 1 価の配位子であり、今回使用した金属はすべて 2 価のものを使用している。このため、脱離するアニオンと 5-オキサポルフィリンの間に静電的な相互作用が働くことが予想され、このステップが反応速度に影響を与えていることが推察される。

またビリノン **1** に関して、閉環反応速度を亜鉛、銅、コバルトで比較した場合、銅との反応は亜鉛との反応より 77 倍速く閉環反応が進行した。またビリノン **1** とコバルトとの閉環反応速度は  $(1.3 \pm 0.2) \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$  で、亜鉛と比較すると 10 倍遅く反応することがわかった。よって閉環反応は銅選択的に進行することがわかった。

続いて、Scheme 6-3 に示す、19 位のフェノキシ基のパラ位に置換基を有するビリノンや、

メソ位の置換基が異なるフェノキシビリノン、β位に置換基を有するフェノキシビリノンを合成しその閉環反応における置換基効果について検討した。

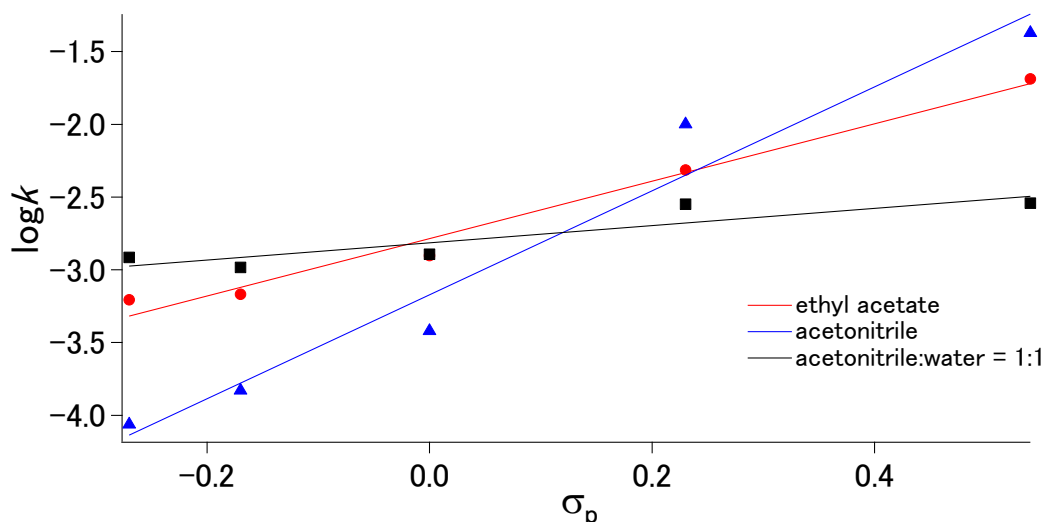


**Scheme 6-3.** Structure of meso-substituted 19-bilinones **10-15** and β-substituted 19-bilinone **16**.

まず 100 μM の酢酸亜鉛存在下、25 °C、10 μM ビリノン **1**, **10-13** の紫外可視吸収スペクトルの経時変化を水：アセトニトリル=1:1、アセトニトリル、酢酸エチル中で測定し反応速度を算出した。結果を Table 6-2 に示し、またハメットプロットを Figure 6-3 に示す。置換基定数 σ<sub>p</sub> は McDaniel らによって報告された値を用いた<sup>28</sup>。

**Table 6-2.** The first-order rate constants of ring-closure reaction of bilinones **1**, **10-13** in 0.1 mM of zinc acetate in ethyl acetate, acetonitrile and 50%(v/v) acetonitrile in water at 25 °C.

bilinone (substituent)	$k$ [s <sup>-1</sup> ]	$k$ [s <sup>-1</sup> ]	$k$ [s <sup>-1</sup> ]
	ethyl acetate	acetonitrile	acetonitrile: water = 1:1
<b>10</b> (OMe)	$(6.2 \pm 0.5) \times 10^{-4}$	$(8.7 \pm 0.7) \times 10^{-5}$	$(1.2 \pm 0.1) \times 10^{-3}$
<b>11</b> (Me)	$(6.8 \pm 0.1) \times 10^{-4}$	$(1.5 \pm 0.1) \times 10^{-4}$	$(1.0 \pm 0.1) \times 10^{-3}$
<b>1</b> (H)	$(1.3 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	$(3.8 \pm 0.1) \times 10^{-4}$	$(1.3 \pm 0.1) \times 10^{-3}$
<b>12</b> (Br)	$(4.8 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	$(1.0 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	$(2.8 \pm 0.2) \times 10^{-3}$
<b>13</b> (CF <sub>3</sub> )	$(2.1 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	$(4.3 \pm 0.2) \times 10^{-2}$	$(2.9 \pm 0.1) \times 10^{-3}$



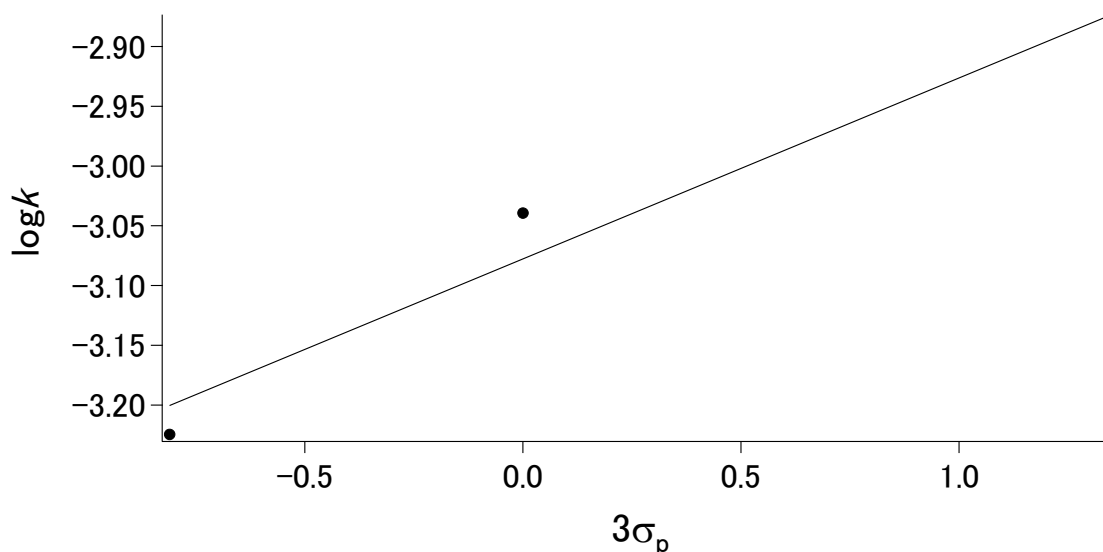
**Figure 6-3.** Hammett plots for rate constants of the ring-closure reaction of 19-biliones **1**, **10-13** with zinc acetate in ethyl acetate (red), acetonitrile (blue) and 50%(v/v) acetonitrile in water (black).  $\rho = 2.0 \pm 0.2$  (red),  $\rho = 3.6 \pm 0.4$  (blue),  $\rho = 0.6 \pm 0.2$  (black).  $\sigma_p$  (OMe) = -0.27,  $\sigma_p$  (Me) = -0.17,  $\sigma_p$  (H) = 0,  $\sigma_p$  (Br) = 0.23,  $\sigma_p$  (CF<sub>3</sub>) = 0.54.

ハメットプロットを比較すると、酢酸エチル、アセトニトリル中では直線関係が得られ、反応速度が置換基効果によって支配されていることが示されたが、水を含む系では相関係数は小さく、置換基効果が支配的でないことがわかった。19-ビリノンの閉環反応は有機溶媒中において置換基の電子的効果が反応速度を支配し、水を含む系においては置換基効果以外の効果が反応速度を支配した。このことから有機溶媒中においては、四面体中間体から 5-オキサポルフィリンが生成される反応が律速段階であると考えられる。また水を含む溶媒系では水の水素結合によってフェノキシ基の脱離をアシストするので、置換基の効果が少なくなったのではないかと考えられる。このため、水を含む溶媒系においては、ビリノン亜鉛錯体から四面体中間体を生成する反応が律速段階であると考えられる。

さらに骨格側に与える置換基の影響を検討するために 100  $\mu\text{M}$  の酢酸亜鉛存在下、25  $^{\circ}\text{C}$ 、10  $\mu\text{M}$  のメソ位の置換基を変えたビリノン **14**, **15** および、 $\beta$ 位に置換基を有するビリノン **16** の UV-vis 経時変化を水 : アセトニトリル = 1:1 で測定し反応速度を算出した。結果を Table 6-3 に示す。またハメットプロットを Figure 6-4 に示す。

**Table 6-3.** The first-order rate constants of ring-closure reaction of biliones **1**, **14-16** in 0.1 mM of zinc acetate in 50%(v/v) acetonitrile in water at 25  $^{\circ}\text{C}$ .

substituents	$k$ [ $\text{s}^{-1}$ ]
<b>1</b> (trimethoxycarbonylphenyl)	$(1.3 \pm 0.1) \times 10^{-3}$
<b>14</b> (triphenyl)	$(9.2 \pm 0.2) \times 10^{-4}$
<b>15</b> (trimethoxyphenyl)	$(5.9 \pm 0.2) \times 10^{-4}$
<b>16</b> ( $\beta$ -octaalkyl)	$(1.2 \pm 0.2) \times 10^{-4}$

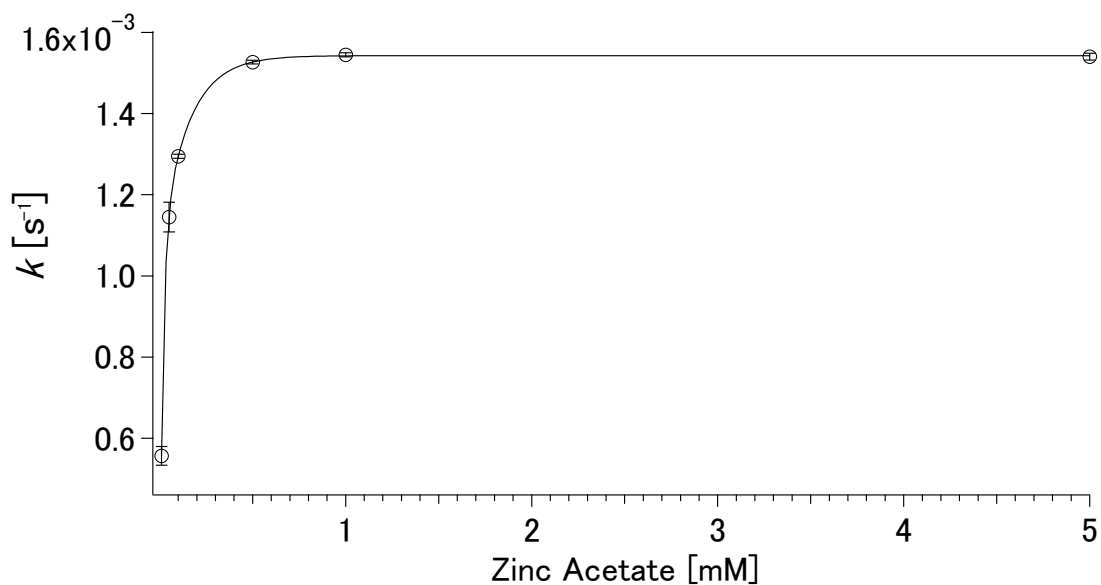


**Figure 6-4.** Hammett plot for rate constants of the ring-closure reaction of 19-biliones **1**, **14** and **15** with zinc acetate in 50%(v/v) acetonitrile in water.  $\rho = 0.15 \pm 0.03$ .  $\sigma_p(\text{OCH}_3) = -0.27$ ,  $\sigma_p(\text{H}) = 0$ ,  $\sigma_p(\text{COOCH}_3) = 0.45$ .

19位のフェノールに導入した置換基効果と同じく電子求引基を導入した方が反応を加速したが、ハメットの反応定数 $\rho$ は0.15と小さい結果となった。これはメソ位が反応点から離れていることやフェニル基とビリノンが傾いていることで直接的な寄与が少ないことが原因だと考えられる。また同じ電子供与基であるビリノン**15**と**16**を比較したとき、アルキル基を8個有する**16**のほうがメトキシフェニル基を3個持つ**15**より反応速度がおよそ5倍遅かった。 $\beta$ 置換ビリノンはよってメソ置換ビリノンの方が、 $\beta$ 置換ビリノンに比べてより良い基質であることがわかった。

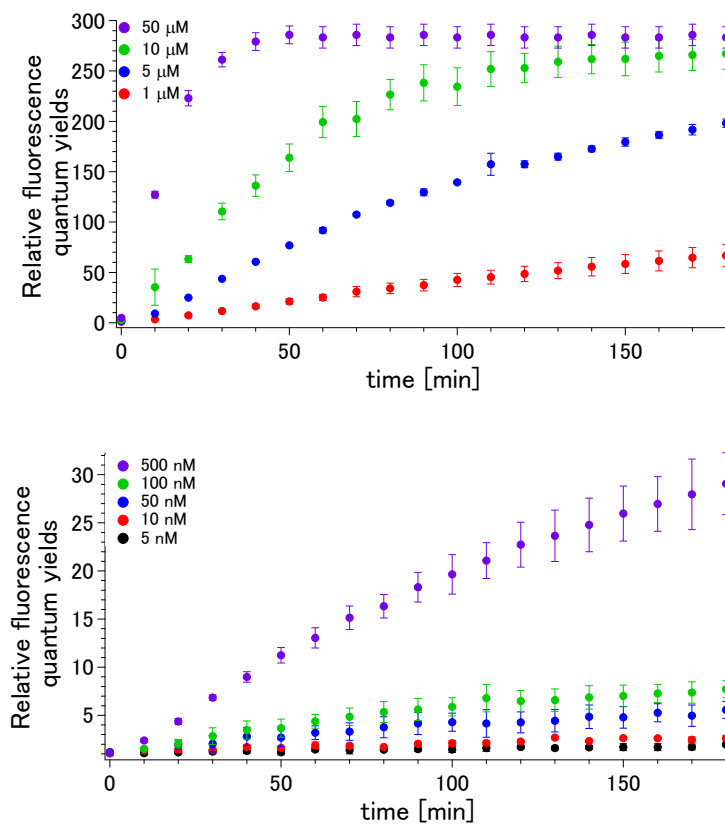
### 3.3. 亜鉛イオン検出のための turn-ON 型近赤外蛍光プローブへの応用

Figure 6-2 より 1  $\mu\text{M}$  ビリノン **1** は 100  $\mu\text{M}$  存在下、水:アセトニトリル= 1:1 において 651 nm の蛍光が 100 倍増強した。亜鉛プローブとして用いる準備として、亜鉛の濃度に対する閉環反応への影響について検討した。10  $\mu\text{M}$  のビリノン **1** と様々な濃度の酢酸亜鉛との反応速度を測定し、その結果を Figure 6-5 に示す。



**Figure 6-5.** Plot of first-order rate constants of ring-closure reaction of  $1 \times 10^{-5}$  M **1** in 50%(v/v) acetonitrile in water at 25 °C versus concentrations of zinc acetate.

この結果、ビリノン **1** に対して 50 倍以上亜鉛が過剰であれば、亜鉛の濃度に関係なく反応速度は一定となることがわかった。また 1  $\mu$ M ビリノン **1** と様々な濃度の酢酸亜鉛と反応させたときの 651 nm における蛍光強度変化を Figure 6-6 にしめす。

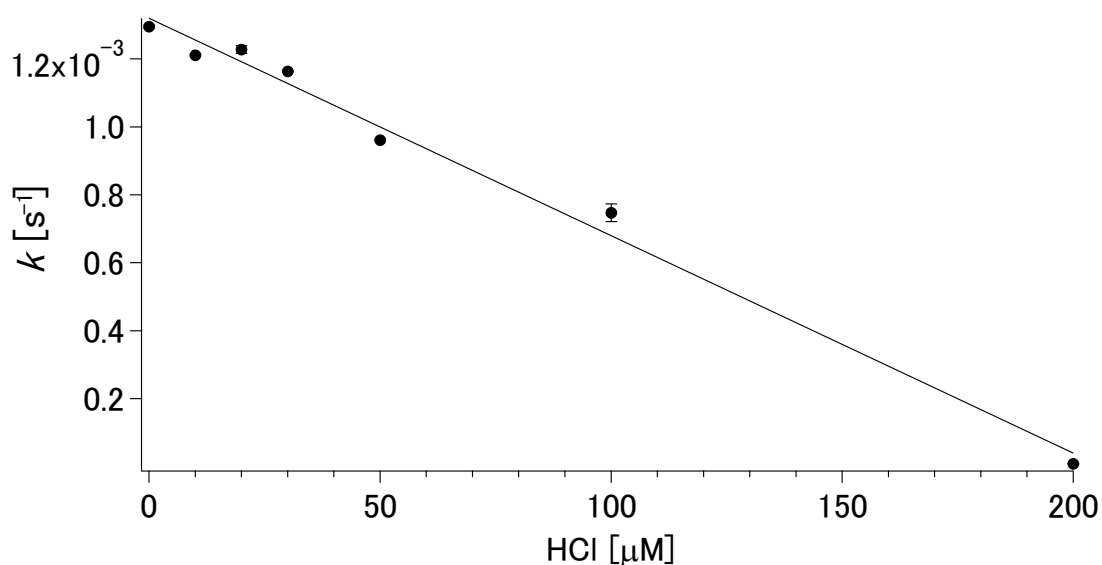


**Figure 6-6.** Time course of fluorescence intensity of  $1 \times 10^{-6}$  M **1** in 50%(v/v) acetonitrile in water at 25 °C at various concentrations of zinc acetate. The excitation wavelength was 590 nm.



ビリノン **1** は亜鉛に対して等量濃度の時、3 時間でおおよそ 50 倍の蛍光増強がみられた。また **1** に対して半分の濃度の亜鉛と反応しても 3 時間でおおよそ 25 倍の蛍光増強がみられたことから、生成した 5-オキサポルフィリンから原料のビリノン **1** に対するエネルギー移動や電子移動などの影響はないといえる。さらに、ビリノン **1** に対して亜鉛が 1/10 の濃度の時、3 時間でおおよそ 5 倍の蛍光増強し 1/100 の濃度の時では 2 倍程度の蛍光増大となった。5 nM を下回る濃度ではほとんど蛍光増強は見られない結果となり 590 nm 励起を用いた蛍光による検出限界は 10 nM 程度であることがわかった。

またこの反応における酸の影響を検証するため、10  $\mu\text{M}$  のビリノン **1** と 100  $\mu\text{M}$  酢酸亜鉛存在下、様々な塩酸濃度における反応速度を測定した。結果を Figure 6-7 に示す。

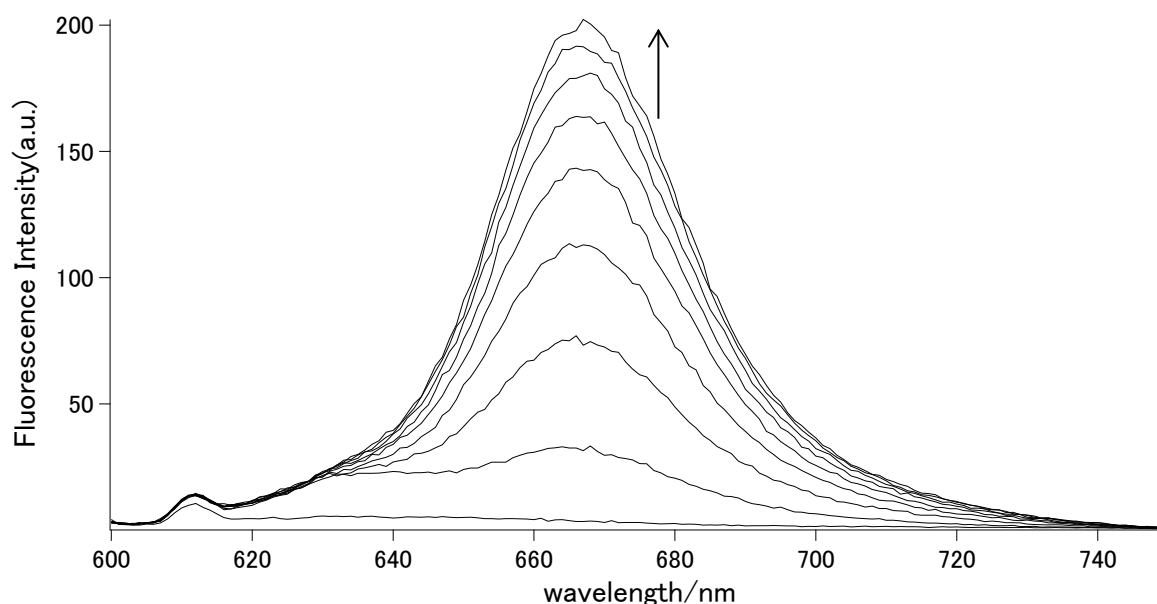


**Figure 6-7.** Plot of first-order rate constants of ring-closure reaction of  $1 \times 10^{-5}$  M **1** in 50%(v/v) acetonitrile in water at 25 °C with 100  $\mu\text{M}$  of zinc acetate versus the concentration of HCl.

塩酸の濃度が上昇するに従って、反応速度は減少した。この閉環反応は中性付近の pH の時に進行し、pH が 4 付近では反応が中性付近と比べ 1.7 倍遅くなり、pH が 3.7 以下では反応自体が進行しないことがわかった。これは亜鉛との錯形成時に酸がピロールの内部窒素をプロトン化してしまい、亜鉛との錯形成を阻害したものと推察される。

今回用いた 19-置換ビリノンはすべて水溶性を有していない。そこで、難溶性の物質を可溶化させるシクロデキトリンに注目した。これまで Kano らの研究グループによって、水系で TPPS などのポルフィリンと per-Me- $\beta$ -CD が包接錯体を形成することが報告されている<sup>29</sup>。またメソ置換 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は per-Me- $\beta$ -CD 存在下、水:アセトニトリル=95:5 の溶媒系において、630 nm に蛍光を発することが知られている<sup>30</sup>。これを応用し、ビリノン **1** の可溶化を試みた。1  $\mu\text{M}$  のビリノン **1** は 10  $\mu\text{M}$  の per-Me- $\beta$ -CD 存在下で水:アセトニトリル=95:5 の溶液に可溶化することが出来た。そこで、1  $\mu\text{M}$  のビリノン **1** と 10  $\mu\text{M}$  の per-Me- $\beta$ -CD 存在下 10  $\mu\text{M}$  の酢酸亜鉛と水:アセトニトリル=95:5、25 °C で反応させたところ、閉環反応が進行し、590 nm 励起で 630 nm の蛍光が増大し、その反応速度は  $k = 8.3 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$  となった。

最後にβ置換 19-フェノキシビリノン **16** から 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体への閉環反応について蛍光スペクトルの経時変化を測定したものを Figure 6-8 に示す。



**Figure 6-8.** Fluorescence spectral changes of  $1 \times 10^{-6}$  M **16** in 0.1 mM of zinc acetate in 50%(v/v) acetonitrile in water at 25 °C. The excitation wavelength was 590 nm. Spectra were recorded every 30 min.

メソ置換 19-フェノキシビリノンと同様に **16** は蛍光を示さないが、亜鉛と反応させると 667 nm に蛍光の増大が観測された。メソ置換体と比較して 16 nm 蛍光が長波長シフトすることがわかった。

#### 4. 結言

第6章では19位に様々な置換基を有するビリノンから5-オキサポルフィリン金属錯体への閉環反応について述べた。19-フェノキシビリノンは亜鉛、銅、コバルトと反応すると閉環反応が進行し5-オキサポルフィリン金属錯体を与えた。アルコシキで置換したビリノンとアセチルアセトンで置換したビリノンは亜鉛および銅に対しても閉環反応が進行しなかったが、フェノキシビリノンやN置換ビリノンやS置換ビリノンは閉環反応が進行した。亜鉛との反応の場合、フェノキシビリノンはN置換ビリノンやS置換ビリノンと比較して閉環反応が330倍から3700倍速かった。また銅と比較したときフェノキシビリノンは亜鉛との反応が77倍遅かった。19位のフェノキシ基に導入した置換基の効果は有機溶媒中の方が水を含む溶媒系より顕著に見られた。骨格に導入した置換基の効果として、β置換ビリノンはメソ置換ビリノンと比べ5倍から10倍反応が遅かった。

このフェノキシビリノンが亜鉛と反応したとき、651 nmの蛍光が100倍増大した。また蛍光分光光度計を用いた場合、1 μMのフェノキシビリノンは10 nMの亜鉛を検出することが出来た。またper-Me-β-CDを用いることでフェノキシビリノンは630 nmの蛍光が増大し、水:アセトニトリル=95:5においても亜鉛を検出することが出来た。β置換ビリノンをを用い

た場合、667 nm に蛍光の増大が観測されメソ置換フェノキシビリノンの場合と比べ、16 nm 長波長シフトすることがわかった。

5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は近赤外に蛍光を有する化合物であり、ビリノンは無蛍光色素である。このビリノンから 5-オキサポルフィリン亜鉛錯体への閉環反応を利用すれば、細胞内の亜鉛を turn-ON 型の蛍光検出に応用出来るかもしれない。しかし、今回使用したビリノンは脂溶性であり、また半減期もフェノキシビリノンは約 9 分と遅い。今後はフェニル基に水溶性置換基を導入することで水溶性を獲得し、さらに亜鉛との反応速度の向上や更なる調査を行っていく必要がある。

## 5. 参考文献

- 1 Da silva, J.J. R. F.; Williams, R. J. P. *The Biological Chemistry of Elements: The Inorganic Chemistry of Life, 2nd ed.*; Oxford Univ. Press, Oxford (2001)
- 2 Epner, D. E.; Herschman, H. R. *J. Cell Physiol.* **1991**, *148*, 68-74.
- 3 (a) Zalewski, P. D.; Forbes, I. J.; Mazdai G.; Giannakis, C. *Biochem. Inter.*, **1991**, *24*, 1093-1101. (b) Martin, S. J.; Mazdai, G.; Strain, J. J.; Cotter, T.G.; Hannigan, B. M. *Clin. Exp. Immunol.*, **1991**, *83*, 338-344.
- 4 (a) Assaf, S. Y.; Chung, S.H. *Nature*, **1984**, *308*, 734-736. (b) Howell, G. A.; Welch, M. G.; Frederickson, C.J. *Nature*, **1984**, *308*, 736-738
- 5 (a) Que, E. L.; Domaille, D. W.; Chang, C. *J. Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1517-1549. (b) Barnham, K. J.; Bush, A. I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 222-228.
- 6 Frederickson, C. J.; Kasarskis, E. J.; Ringo, D.; Frederickson, R. E. *J. Neurosci. Methods*, **1987**, *20*, 91-103.
- 7 (a) Zalewski, P. D.; Forbes I. J.; Betts W. H. *Biochem. J.* **1993**, *296*, 403-408. (b) Coyle, P.; Zalewski, P. D.; Philcox, J. C.; Forbes, I. J.; Ward, A. D.; Lincoln, S. F.; Mahadevan I.; Rofe A. M. *Biochem. J.* **1994**, *303*, 781-786.
- 8 (a) Royzen, M.; Durandin, A.; Young, V. G. Jr.; Geacintov, N. E.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3854-3855. (b) Meng, X.; Wang, S.; Li, Y.; Zhu, M.; Guob, Q. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4196-4198. (c) You, Q. -H.; Chan, P. -S.; Chan, W. -H.; Hau, S. C. K.; Lee, A. W. M.; Mak, N. K.; Mak, T. C. W.; Wong, *RSC Adv.*, **2012**, *2*, 11078-11083. (d) Lee, H. G.; Lee, J. H.; Jang, S. P.; Hwang, I. H.; Kim, S. -J.; Kim, Y.; Kim, C.; Harrison, R. G. *Inorg. Chim. Acta* **2013**, *394*, 542-551.
- 9 Woo, H.; You, Y.; Kim, T.; Jhon, G. -J.; Nam, W. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 17100-17112.
- 10 (a) Tomat, E.; Nolan, E. M.; Jaworski, J.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15776-15777. (b) You, Y.; Tomat, E.; Hwang, K.; Atanasijevic, T.; Nam, W. Jasanoff, A. P.; Lippard, S. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4139-4141. (c) McQuade, L. E.; Lippard S. J. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9535-9545. (d) Nolan, E. M.; Lippard, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 193-203.
- 11 (a) Lee, P. -K.; Law, W. H. -T.; Liu, H. -W.; Lo, K. K. -W. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8570-8579. (b) Comby, S.; Tuck, S. A.; Truman, L. K.; Kotova, O.; Gunnlaugsson, T. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 10158-10168.
- 12 (a) Koike, T.; Watanabe, T.; Aoki, S.; Kimura, E.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12696-12703. (b) Liu, Z.; Zhang, C.; Chen, Y.; He, W.; Guo, Z. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8365-8367. (c) Bhalla, V.; Tejpal, R.; Kumar, M. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 10182-10188. (d) Basa, P. N.; Sykes, A. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8428-8434. (e) Palanimuthu, D.; Shinde, S. V.; Dayal, D.; Somasundaram, K.; Samuelson, A. G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 3542-3549. (f) Kikuchi, K.; Komatsu, K.; Nagano, T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 182-191. (g) Dai, Z.; Canary, J. W. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1708-1718.
- 13 Weissleder, R. *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 316-316.

- 14 (a) Kiyose, K.; Kojima, H.; Urano, Y.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6548-6549. (b) Tang, B.; Huang, H.; Xu, K.; Tong, L.; Yang, G.; Liua, X.; An, L. *Chem. Commun.* **2006**, 3609-3611. (c) Zhang, X. -A.; Lovejoy, K. S.; Jasanoff, A.; Lippard S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 10780-10785. (d) Atilgan, S.; Ozdemir, T.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4065-4067. (e) Ikawa, Y.; Takeda, M.; Suzuki, M.; Osukac, A.; Furuta, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5689-5691. (f) Lu, X.; Zhu, W.; Xie, Y.; Li, X.; Gao, Y.; Li, F.; Tian, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8355-8364. (g) Xu, Y.; Pang, Y. *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 1503-1509. (h) Carol, P.; Sreejith, S.; Ajayaghosh, A. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 338-348.
- 15 Fuhrhop, J.-H.; Salek, A.; Subramanian, J.; Mengersen, C.; Besecke, S., *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1131-1147.
- 16 Falk, H. *The Chemistry of Linear Oligopyrroles and Bile Pigments*; Springer-Verlag: Vienna, NY, 1989.
- 17 (a) Lindsey, J. S.; Bocian, D. F. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 638-650. (b) Hains, A. W.; Liang, Z.; Woodhouse, M. A.; Gregg, B. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6689-6735. (c) Drain, C. M.; Varotto, A.; Radivojevic, I. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1630-1658. (d) Imahori, H. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 31-41. (e) Matsui, E.; Matsuzawa, N. N.; Harnack, O.; Yamauchi, T.; Hatazawa, T.; Yasuda, A.; Mizutani, T. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 2523-2528.
- 18 (a) Ruediger, W.; Thuemmler, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1216-1228. (b) Mroginski, M. A.; Murgida, D. H.; Hildebrandt, P. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 258-266. (c) Inomata, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 25-59. (d) Bongards, C.; Gaertner, W. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 485-495.
- 19 Mizutani, T.; Yagi, S. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2004**, *8*, 226-237.
- 20 Okamoto, Y.; Tamiaki, H. *J. Photochem. Photobiol. A.* **2011**, *219*, 250-254.
- 21 (a) Fuhrhop, J. H.; Krueger, P. *Justus. Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 360-370. (b) Latos-Grazynski, L.; Johnson, J.; Attar, S.; Olmstead M. M.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4493-4499. (c) Koerner, R.; Latos-Grazynski, L.; Balch, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9246-9255. (d) Johnson, J. A.; Olmstead, M. M.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 5379-5383.
- 22 Mizutani, T.; Yagi, S.; Honmaru, A.; Murakami, S.; Furusyo, M.; Takagishi, T.; Ogoshi, H., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8769-8784.
- 23 (a) Ali, H.; van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8173-8176. (b) Koerner, R.; Olmstead, M. M.; Ozarowski, A.; Philips, S. L.; van Calcar, P. M.; Winkler, K.; Balch, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1274-1284.
- 24 Balch, A. L.; Mazzanti, M.; Claire, T. N. St.; Olmstead, M. M. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2194-2200.
- 25 (a) Jackson, A. H.; Kenner, G. W.; Smith, K. M. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 302-310. (b) Fuhrhop, J. H.; Besecke, S.; Subramanian, J.; Mengersen, C.; Riesner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7141-7152. (c) Fuhrhop, J.H.; Salek, A.; Subramanian, J.; Mengersen, C.; Besecke, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1131-1147. (d) Johnson, J. A.; Olmstead, M. M.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 5379-5383. (e) Koerner, R.; Latos-Grazynski, L.; Balch, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9246-9255.
- 26 Bahrami, H.; Zahedi, M.; Safari, N. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1449-1461.
- 27 Johnson, J. A.; Olmstead, M. M.; Stolzenberg, A. M.; Balch A. L. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5585-5595.

28 McDaniel, D. H.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 420-427.

29 Kano, K.; Nishiyabu, R.; Asada, T.; Kuroda, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9937-9944.

30 下村 眞心、掛谷 和久、水谷 義 第28回シクロデキストリンシンポジウム講演要旨集 **2011**, 106-107.

## 第7章 結論

リニアテトラピロールは自然界において非常に重要な役割を担う化合物である。ヘムの代謝生成物であるビリベルディンから誘導されるフィトクロモビルンは植物の光レセプタータンパク質の補欠分子族として光を感知する役割を担っている。ヘムオキシゲナーゼやフェオホルビド *a* オキシゲナーゼは天然において、リニアテトラピロールを合成する酸素添加酵素である。これらの酵素反応がなぜこのようなメカニズムによって進行するのか、なぜこのような生成物が得られるのかを理解することは、生物が長い年月をかけて獲得してきた機能を紐解く重要な鍵となる。天然物はある意味で、その機能に特化したものといえ、必ずしも人類が利用する場合最適でない場合がある。よって、天然物が本来持っている機能に新たな機能を付加することができれば、天然物を凌駕する機能性材料の開発が行えるかもしれない。また本研究において明らかとなったポルフィリン鉄錯体の酸化反応や生成したリニアテトラピロール類の様々な反応は、リニアテトラピロール化学やポルフィノイド化学の発展に大きく寄与できるだけでなく、その中で得られた知見などから新たな機能性材料への応用も期待できると考えられる。

第1章でも述べたように、本研究の目的は大きく二つに分かれる。一つはメソ位に置換基を有するリニアテトラピロールの合成として、テトラアシルポルフィリン共役酸化反応によるビラジエン-*ab*-1-オンおよびビリンジオンの合成ならびに反応メカニズムの検討、もう一つは得られたビリンジオンを用いた 5-オキサポルフィリンやビリノンの合成、およびそれら利用法の検討である。以下に本研究の過程で得られた研究成果、問題点および今後の展望について述べる。

第2章では、テトラアシルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応によるトリアシルビリンジオンの合成について述べた。フェニル基のパラ位にメトキシカルボニル基やメトキシ基、シアノ基を有するテトラアシルポルフィリン鉄錯体をクロロホルム中で酸素、ピリジン、アスコルビン酸と反応させることにより共役酸化し、酸処理すると、主生成物であるビラジエン-*ab*-1-オンと共にビリンジオンを再現性良く 2-7%で合成することが出来た。また導入する置換基の効果として、電子供与基であるメトキシ基を導入するとビリンジオンの収率が減少し、電子求引基であるメトキシカルボニル基やシアノを導入するとビリンジオンの収率が向上する傾向が見られた。さらにビリンジオン骨格の $\pi$ -電子のフロンティア分子軌道に置換基は影響を与え、たとえば、メトキシ基を導入したビリンジオンの HOMO-1 のエネルギー準位は他のビリンジオンと比較して不安定化し、吸収スペクトルが 399 nm から 420 nm へ 21 nm レッドシフトした。このテトラアシルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応は対称性の良いビリンジオンを合成するのに非常に有用である。また導入する置換基によって、ビリンジオン骨格の電子状態も制御できることので、今後の新規機能性材料への応用も期待できる。

第3章では、テトラアシルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応メカニズムについて述べた。

テトラアシルポルフィリン鉄錯体と酸素、ピリジン、アスコルビン酸が反応し、何らかの活性種が生成した後、ポルフィリンのメソ位がヒドロキシ化された誘導体へと酸化されることが FAB MS より示唆された。このヒドロキシ誘導体が再び、酸素、ピリジン、アスコルビ

ン酸と反応して活性種が生成した後、ヒドロキシ化されたメソ位の反対側がクリーギー転位やジオキセタンのような1分子メカニズムにより開裂し、ビラジエン-*ac*-1-オンが生成することが示唆された。ビラジエン-*ac*-1-オンは酸処理により最終的に主生成物のビラジエン-*ab*-1-オンに誘導されることがわかり、これらの反応によってビラジエン-*ab*-1-オンは生成されると考えられる。一方、ビリンジオンの生成に関して、テトラアリルポルフィリン鉄錯体と酸素、ピリジン、アスコルビン酸が反応し、活性種がメソ位を攻撃してポルフィリン環が開裂した19-ベンゾイルビリノン鉄錯体が生成する可能性があることを見出した。この19-ベンゾイルビリノン鉄錯体は再び酸素、ピリジン、アスコルビン酸と反応して $\text{FeOO}\cdot$ のような活性種が生成した後、ベンゾイルのカルボニル基を求核攻撃し、バイヤービリガー型の転位反応を伴って19位にベンゾイルオキシ基を有するビリノン鉄錯体が生成した後、さらにこれが酸によって加水分解することでビリンジオンが生成すると考えられる。これらの反応メカニズムはハメットの置換基効果や $^{18}\text{O}_2$ ラベル化実験からも支持された。このテトラアリルポルフィリン共役酸化反応は、モノオキシゲナーゼやジオキシゲナーゼが行う酸化反応が同時に起こる珍しい反応であった。さらに他の酸化反応では見られないビリンジオンも同時に生成された。しかしビラジエン-*ab*-1-オンやビリンジオン以外の色素についての検討は行っていない。その他の色素の構造解析が進めば、テトラアリルポルフィリン共役酸化反応のメカニズムに関して、さらなる知見が得られると考えられ、さらに類似する酸化反応の解明や新たなテトラピロール合成にも有益な情報が得られることが期待できる。

第4章ではメソ置換ビリンジオンから5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の合成とその構造や分光学的性質について述べた。メソ置換ビリンジオンを無水酢酸、酢酸亜鉛と共にクロロホルム中で加熱還流することで[*meso*-triaryl-21,23-didehydro-23*H*-5-oxaporphyrinato]zinc(II)を合成し、TFA塩として単離することができた。X線結晶構造解析の結果から、対アニオンである $\text{CF}_3\text{COO}^-$ は5-オキサポルフィリン骨格の亜鉛上に配位していることが明らかとなった。さらにピロール同士を架橋している酸素原子はX線結晶構造解析や分子軌道計算の結果から、フランの酸素に類似した電子構造をとっていることがわかった。5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は様々な有機溶媒にも溶解し、さらに非極性溶媒であるトルエン中においては、テトラフェニルポルフィリンやオクラエチルポルフィリンよりも高い溶解性を示すことが明らかとなった。また特質すべき特徴として、今回5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は蛍光を発することが明らかとなり、メトキシカルボニル基を有する5-オキサポルフィリンはトルエンなどの非極性溶媒中において、発光極大657 nm、アセトニトリルなどの極性溶媒中において発光極大653 nmを示した。その蛍光強度は非極性溶媒中で高く、極性溶媒になると低くなることが分かった。メソ置換5-オキサポルフィリンの蛍光量子収率はメトキシカルボニルフェニル基およびフェニル基を有するもので0.071、メトキシフェニル基を有するもので0.050となった。メソ置換5-オキサポルフィリン亜鉛錯体はメソ置換ビリンジオンから容易に合成することが可能で、その骨格の電子状態などもメソ位のフェニル基に置換基を導入することにより、制御することができる。5-オキサポルフィリンの骨格はカチオン性であることから、カチオン性ポルフィリンと相互作用するDNAなどの生体分子との相互作用などにも興味を持たれる。

第5章では5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の開環反応による19置換ビリノンの合成と5-



オキサポルフィリンの反応性について述べた。メソ置換 5-オキサポルフィリンはアルコキシド、アミン、チオレートなどの求核剤と反応し開環することで 21*H*,23*H* 互変異性体の 19-置換ビリノンを収率 40~85%で合成することが出来た。19 位にメトキシ基を導入した 19-メトキシビリノンは NOESY および X 線結晶構造解析から構造が(4*Z*,9*Z*,14*Z*)-syn,syn,syn ケトメトキシ異性体であり、19 位のメトキシ基のメチル部分は A 環の下に位置し、さらにビリノン骨格の中心側を向いていることが明らかとなった。単位格子中には P 体と M 体の 19-メトキシビリノンが混在しており、同じキラリティーを持つビリノン同士がスタックし、傾いたカラム構造をとることがわかった。また 5-オキサポルフィリンはアンモニアや硫化水素ナトリウムと反応し開環することでビリノンが得られた。NMR や IR より 19-アミノビリノンの構造は(4*Z*,9*Z*,14*Z*)-21*H*,23*H* エナミン型互変異性体であり、19-チオキソビリノンの構造は(4*Z*,9*Z*,14*Z*)-チオアミド型で 21*H*,22*H*,24*H* および 21*H*,23*H*,24*H* の互変異性体が混在していることがわかった。さらに 5-オキサポルフィリンはアセト酢酸エチルエノラートやアセチルアセトンエノラートなどの炭素求核剤とも反応し開環してビリノンが得られることが明らかとなった。アセト酢酸エチルエノラートが付加したビリノンの構造は一次元 NMR や二次元 NMR、分子軌道計算の結果から、(4*Z*,9*Z*,14*Z*,19*E*)-21*H*,22*H*,24*H*- $\beta$ -ジケト型互変異性体であることがわかった。メソ置換 5-オキサポルフィリンは高い反応性を示し、弱い求核剤であるメタノールやエタノール、2-プロパノールなどと反応し開環することでビリノン亜鉛錯体を与えた。第二級アルコール/第三級アルコールの反応速度比は 2700 となり、高い第二級/第三級選択性を有していることが明らかとなった。骨格に導入する置換基の効果を比べると、メタノール中において、メソ置換 5-オキサポルフィリンは $\beta$ 位に置換基を有する 5-オキサポルフィリンと比べ、反応性が 3~80 倍高いことがあきらかとなった。さらにトルエン中での反応において、5-オキサポルフィリンのベンジルアルコールやベンジルメルカプタンに対する反応性は類似した結果となったが、ベンジリアミンはこれらより 1000 倍高い反応性を示した。ヨウ化メチルと比べ、アルコールやアミンに対して高い反応性を示したことから、5-オキサポルフィリンは硬い求電子剤であることが示唆された。加えて 19 位に導入する置換基を変化させることによって 19-置換ビリノンのフロンティア分子軌道を簡単に制御できることが明らかとなった。21*H*,23*H* 互変異性体ビリノンの短波長側の吸収帯は 19-メトキシビリノン(324 nm, 404 nm)、19-ブチルアミノビリノン(336 nm, 420 nm)、19-ブチルスルファニルビリノン(346 nm, 427 nm)の順で長波長シフトし、長波長側の吸収帯は 19-メトキシビリノン(645 nm)、19-ブチルスルファニルビリノン(668 nm)、19-ブチルアミノビリノン(699 nm)の順で長波長シフトした。アセト酢酸エチル付加ビリノンの $\pi$ 共役はアセト酢酸エチル部位まで拡張されているので、ビリンジオンの吸収と比較すると、短波長側の吸収帯は 399 nm から 463 nm に 64 nm 長波長シフトし、長波長側の吸収帯は 626 nm から 706 nm に 80 nm 長波長シフトした。またアセト酢酸エチル付加ビリノンよりさらに共役系が拡張したエノラート付加ビリノンは、長波長側の吸収帯がさらに 17 nm 長波長シフトすることがわかった。5-オキサポルフィリンを開環することにより得られるビリノン亜鉛錯体は 800 nm 以降に吸収を有する螺旋化合物であり、求核剤と反応させるだけで容易に合成出来る。またフリーベース体のビリノンも良好な収率で合成すること出来、導入する置換基によってその電子状態を容易にコントロールすることが出来る。こ

の開環反応を利用することは、新たなリニアテトラピロールの合成や機能性材料の探索に有用であると考えられる。

第6章では5-オキサポルフィリン亜鉛錯体開環反応の逆反応である、金属イオンによって誘起される19-ビリノンから5-オキサポルフィリン金属錯体への閉環反応、および19-置換ビリノンや5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の新しい利用法について述べた。19位にフェノキシ基を有するビリノンは亜鉛、銅、コバルトと反応すると閉環反応が進行し5-オキサポルフィリン金属錯体を与えることがわかった。水/アセトニトリル1:1の系において、閉環反応が進行した系の反応速度を比較すると、亜鉛と19-フェノキシビリノンの閉環反応の反応速度は $1.3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ であり、*N*置換ビリノンや*S*置換ビリノンより閉環反応速度が330倍から3700倍速かった。導入する置換基の効果として、19位のフェノキシ基に導入した置換基効果は有機溶媒中の方が水を含む溶媒系より顕著に見られた。さらに骨格に導入した置換基の効果として、 $\beta$ 置換19-フェノキシビリノンはメソ置換19-フェノキシビリノンと比べ5倍から10倍反応が遅くなることが明らかとなった。このメソ置換19-フェノキシビリノンが亜鉛と反応した場合のみ、651 nmの蛍光が100倍増大し、また蛍光スペクトロメーターを用いた場合、1  $\mu\text{M}$ のメソ置換19-フェノキシフェノキシビリノンは10 nMの亜鉛を検出することが出来ることが明らかとなった。5-オキサポルフィリン亜鉛錯体は近赤外に蛍光を有する化合物であり、ビリノンは無蛍光色素である。このビリノンから5-オキサポルフィリン亜鉛錯体への閉環反応を利用すれば、細胞内の亜鉛をturn-ON型の蛍光検出に應用出来るかもしれない。しかし、今回使用したビリノンは脂溶性であり、また閉環反応の半減期もフェノキシビリノンは約9分と遅い。今後はフェニル基に水溶性置換基を導入することで水溶性を獲得し、さらに亜鉛との反応速度の向上など更なる検討が必要であると考えられる。

これまでリニアテトラピロールは $\beta$ 位に置換基を有するものが多く、メソ位に置換基を有するものはほとんど報告されていない。今後のリニアテトラピロール化学発展のためには、メソ置換体はもちろんのこと、メソ位や $\beta$ 位の両方に置換基を有するリニアテトラピロールの合成が望まれる。例えば、第6章で述べたメソ置換5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の蛍光波長は650 nm付近であり、生化学的な応用を考えると、さらに50 nmほど蛍光波長がレッドシフトすることが望ましい。これを解決するひとつのアプローチとしてポルフィリン骨格の $\pi$ 電子系を拡張することが考えられる。テトラフェニルベンザポルフィリン<sup>1</sup>はテトラフェニルポルフィリンより共役系が拡張されているので、その蛍光は700 nm付近に観測される<sup>2</sup>。今回のビリノン-5-オキサポルフィリン亜鉛錯体の系がそのまま適用できれば700 nmに蛍光を発するturn-ON型の亜鉛センサーへの応用も期待できる。そのためには、本論文で述べたテトラフェニルポルフィリン鉄錯体の共役酸化反応をさらに拡張したテトラフェニルベンザポルフィリンの共役酸化反応による環拡張型ビリンジオンの合成が望まれる。テトラフェニルベンザポルフィリンの共役酸化反応生成物はどれも共役系が拡張されることが予想できるので、亜鉛センサー以外の機能性材料開発の観点からも有望であると考えられる。

## 参考文献

1 (a) Filatov, M. A.; Cheprakov, A. V.; Beletskaya, I. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3468-3475. (b) Borisov, S. M.; Klimant, I. *Dyes and Pigments* **2009**, 83, 312-316. (c) Carvalho, C. M. B.; Brocksom T. J. Thiago de Oliveira, K. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 3302-3317.

2 Sommer, J. R.; Shelton, A. H.; Parthasarathy, A.; Ghiviriga, I. Reynolds, J. R. Schanze K. S. *Chem. Mater.* **2011**, 23, 5296-5304.

## 原著論文リスト

### 第 2 章

Ryosuke Nakamura, Kazuhisa Kakeya, Nao Furuta, Etsuko Muta, Hiroaki Nishisaka, and Tadashi Mizutani

“Synthesis of *para*- or *ortho*-Substituted Triarylbilindiones and Tetraarylbiladienones by Coupled Oxidation of Tetraarylporphyrins ”

*The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 6108-6115.

### 第 3 章

Jonas P. L. Sandell, Kazuhisa Kakeya, Tadashi Mizutani

“Ring-opening with One Dioxygen Molecule in the Coupled Oxidation of Iron Tetraarylporphyrins”

*Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 1532-1535.

### 第 4 章

Kazuhisa Kakeya, Aya Nakagawa, Tadashi Mizutani, Yutaka Hitomi, and Masahito Kodaera

“Synthesis, Reactivity, and Spectroscopic Properties of meso-Triaryl-5-oxaporphyrins”

*The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 6510-6519.

### 第 5 章

Kazuhisa Kakeya, Masakatsu Aozasa, Tadashi Mizutani, Yutaka Hitomi and Masahito Kodaera

“Nucleophilic Ring-opening of *meso*-Substituted 5-Oxaporphyrin by Oxygen, Nitrogen, Sulfur, and Carbon Nucleophiles”

*The Journal of Organic Chemistry* submitted

### 第 6 章

Kazuhisa Kakeya, Hiroyuki Fukagawa, Akihiro Teraoka and Tadashi Mizutani

“Ring-closure reaction of 19-substituted bilinones to 5-oxaporphyrin metal complexes induced by Zn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> and Co<sup>2+</sup>-Application to turn-on type of near-Infrared Molecular probes for detection of Zinc ion-”

Manuscript in preparation

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、研究計画と遂行に懇切丁寧なご指導とご鞭撻を賜りました同志社大学理工学部 水谷 義 教授に心より厚く御礼申し上げます。

本論文執筆にあたり、有益なご助言を頂きました同志社大学理工学部 加納 航治 教授、ならびに小寺 政人 教授に感謝の意を表します。

本研究を進めるにあたり、終始的確なご指導とご鞭撻を賜りました同志社大学理工学部 青山 安宏 元教授に心から感謝の意を表します。

同志社大学理工学部 人見 穰 准教授、同志社大学分子生命化学研究室 中川 智之氏、荒川 健吾氏に X 線結晶構造解析を行っていただきました。心より感謝申し上げます。

サイクリックボルタンメトリー測定や IR 測定に関してご協力いただきました同志社大学理工学部 北岸 宏亮 助教に感謝いたします。

ESI MS 測定や ESR 測定に関してご協力いただきました同志社大学 機能有機化学研究室 上田 卓典氏に感謝いたします。

本研究活動において終始活発な議論やご指導、ご協力を頂きました生体機能化学研究室内の諸先輩方および多くの後輩のみなさんに感謝いたします。特に第 2 章では中村 亮介氏、古田 尚氏に、第 3 章では Jonas Sandell 氏、清水 敦子さん、赤阪 健太君に、第 4 章では中河 礼さんに、第 5 章では青笹 匡克君に、第 6 章では深川 裕之君、寺岡 明浩君に大変お世話になりました。この場をかりて感謝いたします。

最後に本研究活動を陰ながら支えてくださり、惜しみないご協力を頂きました私の家族に感謝いたします。