

102. 近赤外光治療を指向したスピロ芳香族素子の開発

鈴木 優章

*千葉大学 大学院薬学研究院 薬品物理化学研究室

Key words : 芳香族性, 三次元 π 電子系, ポルフィリノイド

緒言

芳香族性は、様々な有機分子の物性を発現する上での重要な根幹因子である。光線力学療法や画像診断において、近赤外光吸収・発光分子は生体分子との競合が少なく、より体内深部での適用を可能とする。吸収帯を長波長化するためには π 共役系を拡張し HOMO-LUMO ギャップを縮小させることが効果的であるが、それに伴い広がった π 平面はスタッキングを誘発して溶解性が下がるだけでなく、酸化耐性が低下したり分子構造の複雑化により合成の難易度が飛躍的に上昇するなどといった問題点に直面する。そこで、昨今多大な注目を集めている湾曲型多環芳香族炭化水素に代表される三次元 π 電子系化合物に着想を得て、溶解性の確保と最小サイズでの π 電子の非局在化を可能とする新奇な骨格モチーフを探索することとした。まずはじめに、スピロ中心を介した空間相互作用による三次元 π 電子系を形成できるスピロ芳香族分子¹⁾を設計した。芳香族性は本来平面であることが定義のひとつであるが、スピロ共役は理論的には存在が予想されていた。しかしながら、既報の合成例においては剛直なスピロ中心により π 電子系を相互作用させないように直交させている。本研究ではその実現に挑戦したが、初期の目的化合物の合成が達成できなかったことと、研究環境の変化により継続に若干の支障をきたしたことから、三次元性を有した芳香族化合物という点にフォーカスした。

方法、結果および考察

1. 非平面 *meso*-トリフルオロメチル置換 β -オクタアルキル置換ポルフィリンの合成と中心金属依存加溶媒分解反応

ポルフィリンは赤血球中のヘムや葉緑体中のクロロフィルなどの形で自然界にも普遍的に存在し、動植物の生命活動を担っている。その類縁体の持つ光化学的・電気化学的な物性が注目され、長きにわたって医療や産業分野においても盛んに研究されている。天然における活性化状態では非平面化が観測され、吸収波長のレッドシフトとの関連性も指摘されていた。他方、置換基の電子供与・求引性もポルフィリンの物性に影響を及ぼす。この二つの視点から、三次元的な立体障害と強い電子求引性を示すトリフルオロメチル (CF_3) 基が分子に大きな摂動を与えると予想された。しかしながら、 CF_3 化された前駆体の煩雑な合成が必要であり、特に β -アルキル置換型ポルフィリンの混みあった *meso*-位に導入された例はほとんどない。我々は、汎用性の高いジピロメタン前駆体 **1** および **2** を大過剰量のトリフルオロ酢酸存在下で処理することで *meso*-位に 1~2 個 CF_3 基が導入されたポルフィリンが得られることを見出した (図 1)²⁾。期待通り、 CF_3 基導入により環は大きく非平面化していることが X 線結晶構造解析により明らかとなり (図 3a)、無置換のものと比較しても溶解性は向上していた。また、吸収波長は CF_3 基の数に応じて段階的にレッドシフトしていた。さらに反応条件を見直したところ、十分に長い時間作用させることで従来の *trans*-型二置換体 **5** および **8** だけでなく *cis*-型二置換体 **9** がほぼ単一の主生成物として得られてくることわかった³⁾。このような置換基パターンをステップワイズに達成するためには、さらに煩雑なルートを経由しなければならない。したがって、本手法を用いることで新しい分子集合体形成を可能とするビルディングブロックの開発も期待できる。

*現所属：島根大学 大学院総合理工学研究科 有機化学 1 研究室

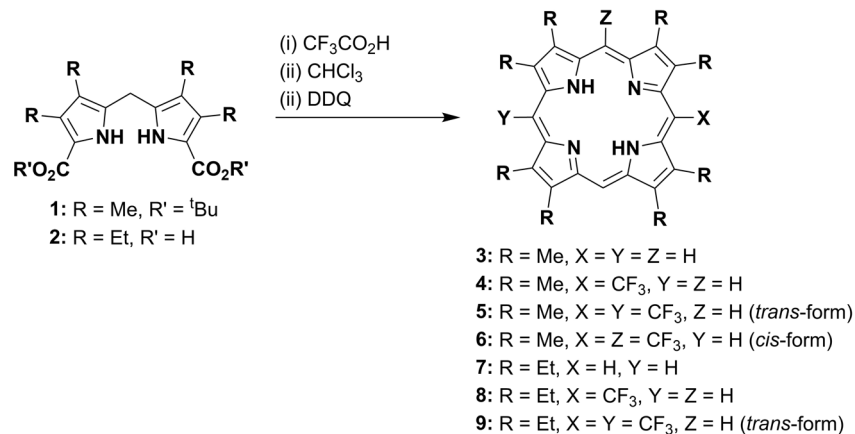


図1. *meso*-トリフルオロメチル置換 β -オクタアルキル置換ポルフィリンの合成

汎用性の高いジピロメタン前駆体を大過剰量のトリフルオロ酢酸で処理することで、トリフルオロメチル基を有した前駆体を用いなくてもトリフルオロメチル基が導入できる。置換基と反応時間の違いにより、*trans*-型二置換体と *cis*-型二置換体がそれぞれ得られた。

次にこの CF₃ 置換ポルフィリン類の金属錯化挙動を調べた。一般にポルフィリンはほとんどの金属イオンを内部空孔に取り込むことができるとされ、自然界における多様な機能発現もこの性質に依っている。CF₃ 置換ポルフィリン類も、繁用される金属イオン (Zn, Cu, Pd, Ni など) に対してスムーズに錯形成した (図2)。これらの中で亜鉛錯体の場合のみ、反応あるいは単結晶作製に用いたメタノール溶媒が作用することで CF₃ 基がメトキシカルボニル (CO₂Me) 基に変換されていることがわかった (図3b)³⁾。CF₃ 基の加溶媒分解反応は、強酸性あるいは塩基性、高温化での報告例はあるが⁴⁾、本手法では室温~比較的低温で起こり、さらに中心金属に依存するという興味深いものであった。詳細なメカニズムは依然不明だが、*meso*位に直接アルコキシカルボニル基が置換したポルフィリンも報告例が限られており、飛躍的に合成可能な選択肢を増やしたといえる。

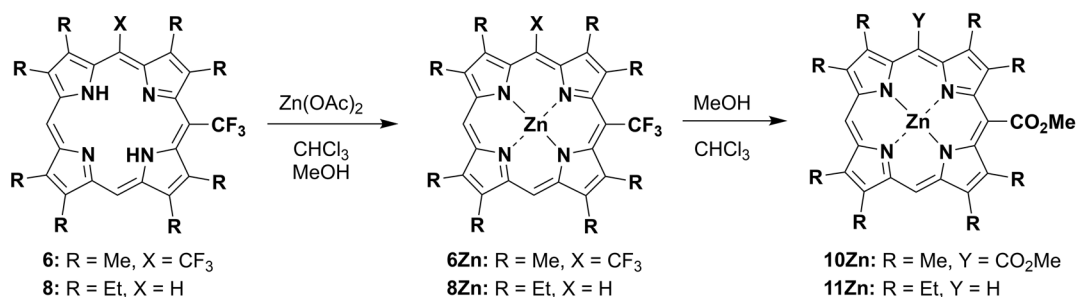


図2. *meso*-トリフルオロメチル置換 β -オクタアルキル置換ポルフィリンの中心金属に依存した加溶媒分解反応

金属イオンとの錯形成はスムーズに進行し、亜鉛錯体のときのみ系中のメタノールと反応して穏やかな条件下でトリフルオロメチル基の加溶媒分解が起こり、メトキシカルボニル基へと変換された。

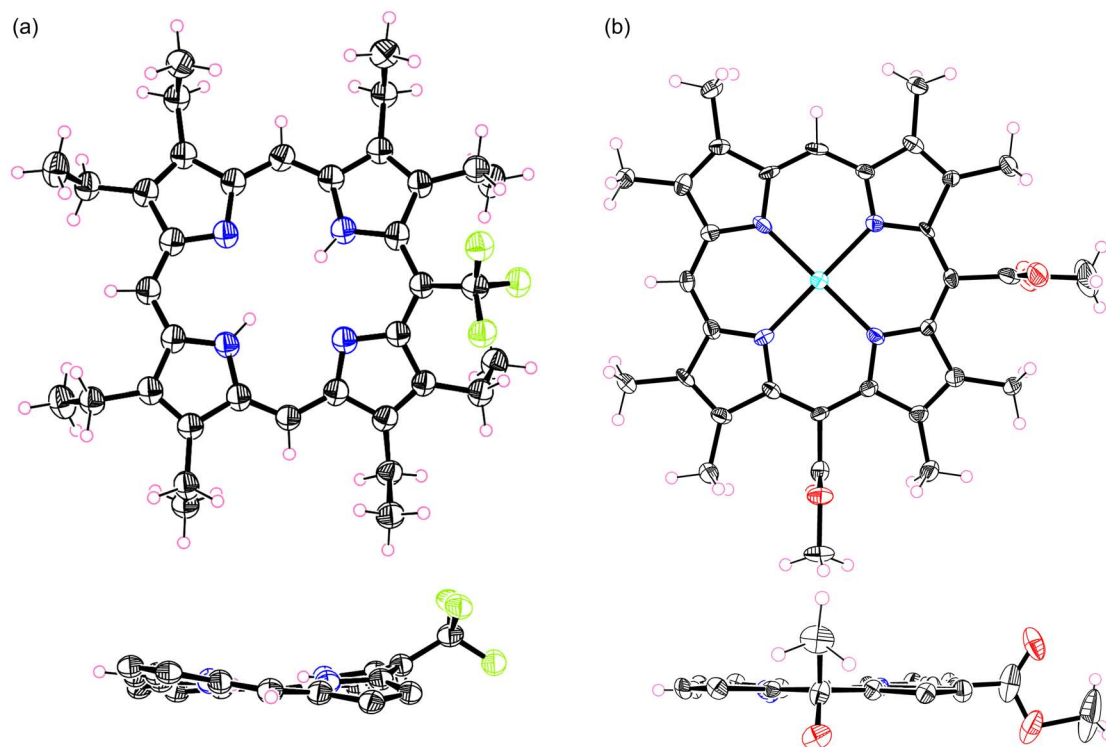


図3. (a) **8** (b) **10Zn** の X 線結晶構造 (下段は β -位側鎖を省略したサイドビュー)

トリフルオロメチル基は嵩高く、隣接するエチル基との立体反発により環の非平面性を大きく高めていた。それに対し、メトキシカルボニル基は板状構造のため、直交するジオメトリーをとることで立体反発を解消し、非平面性を大きくしていなかった。

2. 骨格変換型 *N*-フューズドペンタフィリン誘導体の分岐 π 平面

環拡張ポルフィリンは、ポルフィリン環の π 共役系が伸長されたものであり、ピロール環の数を増やすなどして達成される。その柔軟な骨格は、側鎖の立体障害や分子内水素結合の結果として様々なコンフォメーションをとり、これまでに実現困難だった反芳香族性やメビウス芳香族のモデル分子群となった⁵⁾。しかしながら、合成には電子求引性の側鎖が必要という制約があり、このことが芳香環上の電子密度を下げることで種々の化学修飾、例えば π 共役系の拡張に有用なクロスカップリングの起点となる芳香族臭素化等が進行しない。剛直な金錯体の形で極めて過酷な条件下でベル臭素化は達成されたが、化学的に等価な複数の反応サイトが存在することで、位置選択的な修飾は不可能といえる。そこで環拡張ポルフィリンの中でも *N*-フューズドペンタフィリン **12** (図4) に着目した。**12** は、隣り合ったピロール環が縮環した部分構造を持ち、特異な反応性が期待された。一般的な芳香族臭素化の反応条件に付したところ、生成物は臭素化と同時に骨格の組み換えが起こった **13** であった。**13** は求核置換反応に対して高い活性を示し、種々のアミン類と結合した⁶⁾。

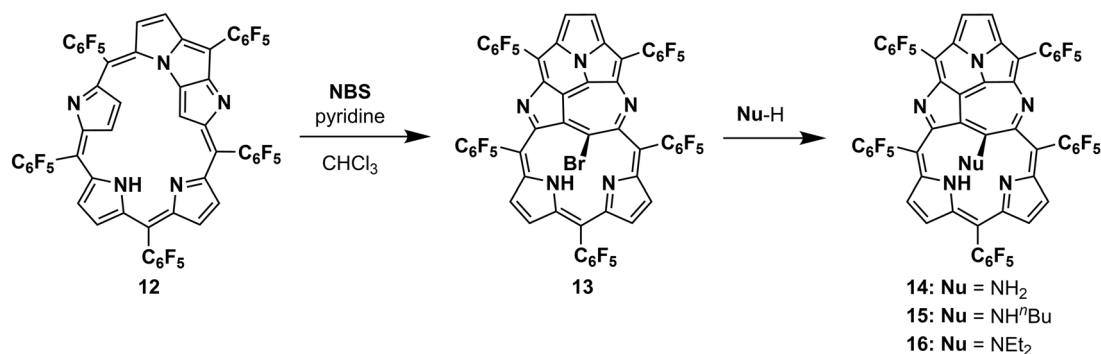


図4. 骨格変換型 *N*-フェーズドペンタフィリンの合成と求核置換反応

N-フェーズドペンタフィリン **12** を臭素化することで骨格変換を起こし **13** が得られた。複数の電子求引基により電子不足となった **13** の π 平面は求核剤に鋭敏に反応した。

トリエチルアミンをはじめとするエチル基を有する三級アミンでは、ビニレン架橋を介して結合することもわかった (図 5a)⁷⁾。すなわち、求核置換反応を起こしていたのは塩基性窒素部分ではなく、アルキル基の2位だった。これら一連の反応の展望を広げるべくアニリン類でも検討したところ (図 5b)、置換反応はフェニル基上のパラ位であることが X 線結晶構造解析の結果明らかとなった (図 6)。その置換位置は芳香環の中央からであり、マクロ環-側鎖間の π 共役も可能な連結モードを保ちつつ分岐するような3次元的な π 平面となった。このような一連の極めて異例な反応性と、それにより形成される新奇な3次元 π 電子系を追究するべく、当研究室では更なる検討を進めている。

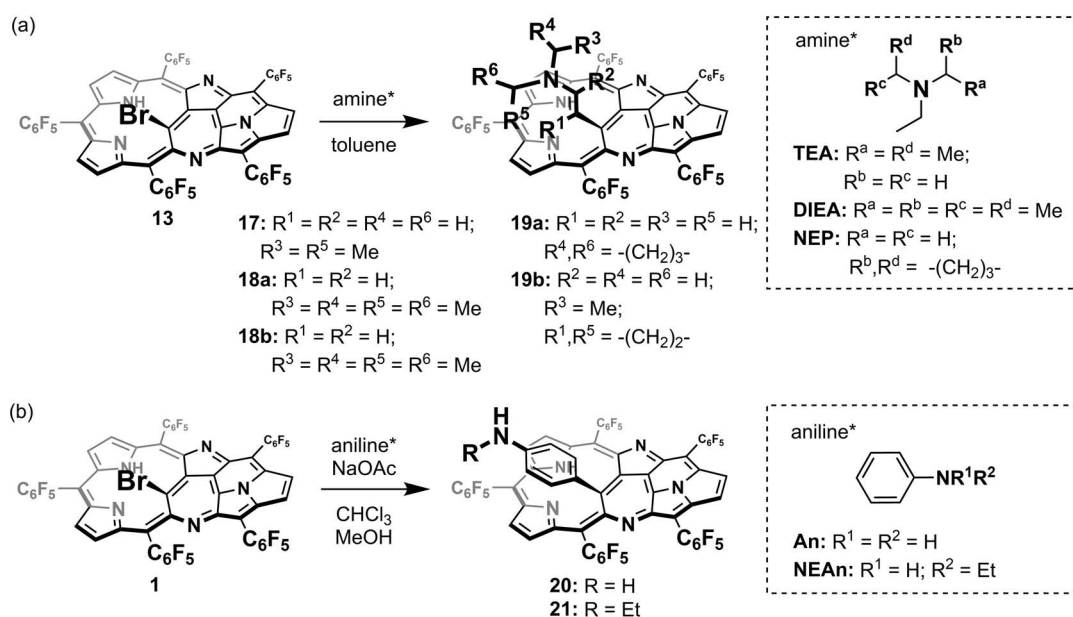


図5. 骨格変換型 *N*-シューズドペンタフィリンに対する異常求核置換反応

(a) エチル基を有した三級アミン類とはビニレン架橋を生じた。TEA からは **17**、DIEA からは **18a** および **18b**、NEP からは **19a** および **19b** が得られた。(b) アニリン類とはパラ位で連結され、分岐 π 平面を形成した。An からは **20**、NEAn からは **21** が得られた。

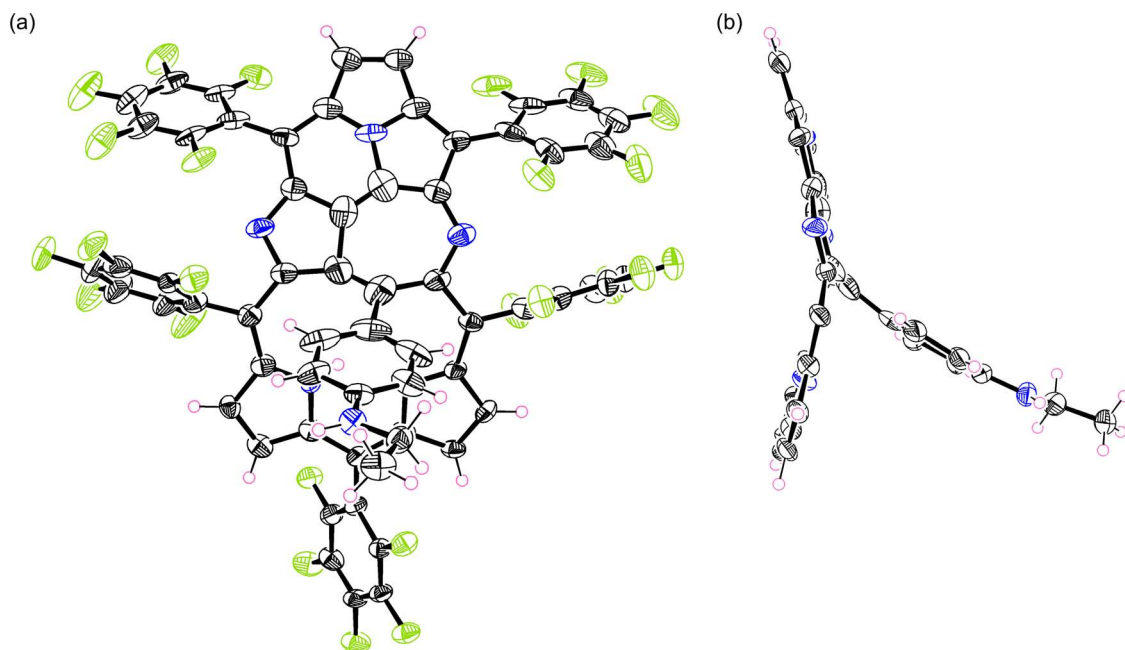


図6. **21**のX線結晶構造

(a) トップビュー、(b) 側鎖を省略したサイドビュー。芳香族性のマクロ環 π 平面中央から π 共役が可能なフェニレン架橋による分岐構造を形成した。

共同研究者

本研究の共同研究者は、島根大学大学院総合理工学研究科の西垣内寛教授と千葉大学大学院薬学研究院の根矢三郎教授である。本稿を終えるにあたり、本研究を御支援いただきました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文献

- 1) Geuenich D, Hess K, Köhler F, Herges R. Anisotropy of the induced current density (ACID), a general method to quantify and visualize electronic delocalization. *Chem Rev.* 2005;105(10):3758-72. DOI: 10.1021/cr0300901.
- 2) Suzuki M, Ishii S, Hoshino T, Neya S. Syntheses of Highly Distorted meso-Trifluoromethyl-Substituted β -Octaalkylporphyrins. *Chem Lett.* 2014;43(10):1563-5. DOI: 10.1246/cl.140561.
- 3) Suzuki M, Neya S, Nishigaichi Y. Synthesis of 5,10-bis (Trifluoromethyl) Substituted β -Octamethylporphyrins and Central-Metal-Dependent Solvolysis of Their meso-Trifluoromethyl Groups. *Molecules.* 2016;21(3) DOI: 10.3390/molecules21030252.
- 4) Bornstein J, Leone SA, Sullivan WF, Bennett FO. Facile Hydrolysis of the Trifluoromethyl Group in the Presence of Base. Some Trifluoromethylated Indoles. *J Am Chem Soc.* 1957;79(7):1745-8. DOI: 10.1021/ja01564a058.
- 5) Saito S, Osuka A. Expanded porphyrins: intriguing structures, electronic properties, and reactivities. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2011;50(19):4342-73. DOI: 10.1002/anie.201003909.
- 6) Suzuki M, Hoshino T, Neya S. Skeletal recombination reaction of N-fused pentaphyrin(1.1.1.1.1) via bromination. *Org Lett.* 2014;16(2):327-9. DOI: 10.1021/ol403242z.
- 7) Suzuki M, Neya S, Nishigaichi Y. Unusual C-C bond formation between recombined N-fused pentaphyrin and amine nucleophiles. *J Porphyrins Phthalocyanines.* 2016;20(6):738-43. DOI: 10.1142/S1088424616500632.