2-位置側鎖にイミダゾリル基をもつ 5, 10, 15, 20-Tetrakis ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)-porphyrinatoiron (II) の合成

(1988 年 3 月 2 日 受理)

江 島 清**・長谷川悦雄**・松下 洋一**・西出 宏之・土田 英俊*

3 種類の 2-位置側鎖にイミダゾリル置換基をもつ 5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatoiron(II) 誘導体 [12], [14] および [15] を合成した。

5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin [1] の銅(II) 錯体 [2] は, Vilsmeier 試薬と反応して 2-ホルミルボルフィリナト銅(II)誘導体 [3] を与えた。[3] を濃硫酸で処理して銅が脱離した [4] を得た。これは, Knoevenagel 反応で 2-(*trans*-カルボキシエチル)ボルフィリン誘導体 [7] を, 水素化ホウ素ナトリウム還元で 2-(ヒドロキシメチル)ボルフィリン誘導体 [5] を与えた。[5] にホスゲン, 1-(3-アミノプロピル)イミダゾール, および臭化鉄(II)を順次反応させて [12] を得た。[7] の鉄(III)錯体 [13] に 2 種のイミダゾール誘導体をアミド縮合させて, [14] および [15] を得た。[5] と比較して [14] と [15] は, 鉄(II)フリーの状態 で不安定であり, 置換基の種類によってイミダゾリル基をもつ 5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin の安定性に差が見られた。

1 緒 言

赤血球内のヘモグロビン(Hb) と類似の酸素運搬機能をもつボルフィリナト鉄(II) (ヘム) の合成研究が盛んである¹⁾。非水系で可逆的に酸素結合するモデルヘム化合物としては, Hb のヘムポケットを模倣した“ピケットフェンスヘム”や Hb の近位塩基に対応するイミダゾリル基を導入した“テイルドヘム”などが代表例である^{2a)}。最近著者らは, リン脂質小包体 (リボソーム) の脂質二重層膜内に包埋した 5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatoiron(II) (ピケットフェンスヘム) と 1-ドデシルイミダゾールの錯体, および 5, 10, 15, 20-tetrakis[$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-[2, 2-dimethyl- ω -[[2-(trimethylammonio)ethylphosphonato]oxy]alkanamido]phenyl]porphyrinatoiron (II) と 1-ドデシルイミダゾールの錯体を, 赤血球に部分的に匹敵する生理的条件下での酸素運搬力をもつヘム系として報告した^{4b)}。イミダゾリル基など軸塩基を分子内に共有結合した 5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatoiron (II) では, 外部からイミダゾールなど軸塩基を添加することな

くそれ自体で, 酸素運搬力を示すものと考えられる。そこで, 2-[*trans*-2-[[L-[2-hexadecylcarbomoyl-1-[[3-(2-methyl-1-imidazolyl)propyl]carbomoyl]]ethyl]carbomoyl]ethenyl]-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatoiron(II) を合成し, これをリボソームの脂質膜に包埋した系が生理的条件下 (pH 7, 37°C), 水溶液中で可逆的な酸素結合力を示すことを確認し速報した⁶⁾。ここでは種々の 2-substituted-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin 誘導体の合成法と 2-位官能基に軸塩基を共有結合する方法, およびこれから得られたボルフィリン誘導体の性質について詳細を報告したい。従来, 5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin の 2-位を官能基化修飾する方法についてはまったく知られていない。ここで述べる官能基化反応はきわめて効率のよい方法であり, 得られたボルフィリナト鉄(II) 誘導体は有用な幾つかの性質を示した。

2 結果と考察

5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin

- 早稲田大学理工学部, 160 東京都新宿区大久保
 ** 大鵬薬品工業株式会社徳島研究所, 771-01 徳島市川内町平石
 1) R. D. Jones, D. A. Summerville, F. Basolo, *Chem. Rev.*, **79**, 139(1979).
 2) J. P. Collman, *Acc. Chem. Res.*, **10**, 265(1977).
 3) T. G. Traylor, P. S. Traylor, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, **11**, 105(1982).

- 4) E. Hasegawa, Y. Matsushita, M. Kaneda, K. Eshima, E. Tsuchida, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **104**, 793(1982); E. Tsuchida, H. Nishide, M. Yuasa, E. Hasegawa, Y. Matsushita, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1984**, 1147.
 5) E. Tsuchida, H. Nishide, M. Yuasa, E. Hasegawa, Y. Matsushita, K. Eshima, *ibid.*, **1985**, 275.
 6) K. Eshima, M. Yuasa, H. Nishide, E. Tsuchida, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 130.

Scheme 1

rin⁷⁾〔1〕と酢酸銅(II)から、ほぼ定量的に 5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatocopper(II)〔2〕を得た。*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)に氷冷下、等モル量の塩化ホスホリルを加えて調製した Vilsmeier 試薬を〔2〕のジクロロメタン溶液に加えて沸点還流すると、暗緑色のイミニウム塩が生成した。これはアンモニア水または酢酸ナトリウム溶液との短時間の加熱反応により加水分解されて、2-formyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatocopper(II)〔3〕を高収率で与えた。濃硫酸に〔3〕を溶解し室温で数時間反応することにより、銅(II)イオンが脱離した構造の 2-formyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin〔4〕が生成した⁹⁾。〔4〕はクロロホルムとメタノールの混合溶媒中において、過剰の水素化ホウ素ナトリウムの添加

により迅速に還元されて、2-hydroxymethyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin〔5〕を定量的に与えた。〔4〕の還元反応の場合とまったく同様にして〔3〕から、2-hydroxymethyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatocopper(II)が得られたが、濃硫酸との接触によりポルフィリン環の分解が起こり、〔5〕を得ることができなかった(図式 1)。〔3〕や〔4〕にくらべ〔5〕とその銅(II)錯体は、強酸にいちじるしく不安定である。

ビリジン溶液中でビリジン存在下に、〔3〕とマロン酸を沸点還流温度で反応させる(Knoevenagel 反応)と、2-(*trans*-2-carboxyethenyl)-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatocopper(II)〔6〕¹¹⁾¹²⁾が選択的に生成した。

7) J. P. Collman, R. R. Gagne, C. A. Reed, T. R. Halbert, G. Lang, W. T. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1427(1975).

8) J. Lindsey, *J. Org. Chem.*, **45**, 5215(1980).

9) Momenteau ら¹⁰⁾は、5, 10, 15, 20-テトラフェニルポルフィリナト銅(II)を濃硫酸で処理すると脱銅イオンと同時にポルフィリン環分解が生じやすく、対応するポルフィリンが得られないとしている。

10) M. Momenteau, B. Looock, E. Bisagni, M. Rougee, *Can. J. Chem.*, **59**, 1804(1979).

11) 〔6〕がトランス体であることの証拠は、〔6〕から銅イオンを脱離させた〔7〕の ¹H-NMR 解析¹⁰⁾である。Wittig 反応の場合と異なり、Knoevenagel 反応を適用した場合は選択的にトランス体のみが生成し¹²⁾、特別なス体の分離精製操作は不要である。

12) F. Sparatore, D. Mauzerall, *J. Org. Chem.*, **25**, 1073(1960).

濃硫酸で銅イオンを脱して, 2-(*trans*-2-carboxyethyl)-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl) porphyrin [7] を得た (図式 1)。Momenteau ら¹⁰⁾ は, 2-formyl-5, 10, 15, 20-tetraphenylporphyrinatocopper(II) のアルデヒドに Wittig 試薬 (エトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホランを反応させてアクリル酸エステルへ誘導する合成法を報告している。彼らの方法にしたがって [3] と (メトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホランの反応 (Wittig 反応) を試みたが, 反応はきわめて緩慢であった。生成物もシス体とトランス体が 1 対 6 モル比の異性体混合物となり, シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる入念な分離精製操作を必要とした。[6] は活性炭担持パラジウム触媒を用いた接触還元により, 2-(2-carboxyethyl)-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl) porphyrinatocopper(II) を与えたが, ポルフィリン環の分解をとめない反応を制御しにくかった。

[5] のヒドロキシメチル側鎖をアミノメチル基に変換する場合は, 比較的温和な反応条件が不可欠であった。[5] にピリジン存在下メタンスルホンクロリドを反応させるとほぼ定量的にヒドロキシル基がメシレート化され, [8] が得られた。カトルエンスルホンクロリドを用いた場合でも, 同様にしてトシレート化された誘導体を得られた。[8] は *t*-ブチルアルコール中でアジ化ナトリウムと反応して, 高収率で 2-azidomethyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin [9] を与えた。トシレート誘導体を用いた場合は, 同条件下での反応はきわめて緩慢であった。DMF 中で [8] とアジ化ナトリウムを反応させると, むしろポルフィリン環の分解が優先し, [9] への変換の収率はきわめて低かった。中性条件下でのアジ化反応が可能とされているトリメチルシリルアジドやアジ化ナトリウムと 18-クラウン-6 の錯体を利用する方法も検討したが, 低い収率に留まった。*t*-ブチルアルコール中での [8] とアジ化ナトリウムの反応では, 溶媒効果による適度な反応条件が備わったと考えられる。

[9] はトリフェニルホスフィンで還元されて 2-aminomethyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl) porphyrin [10] を与えた (図式 1)。¹⁰⁾ は不安定な化合物であり, シリカゲルカラムを用いた精製操作や室温での放置により徐々にポルフィリン環が分解した。しかし, ピリジン中における無水酢酸との反応で得られた 2-acethylaminomethyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin は, 同条件下での分解が認められなかった。すなわち, *N*-アセチル化保護することにより安定化された。

これら 2-substituted 5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin は, 母骨格 [1] と比較するとすべて化学的に不安定である。これは置換基の存在によって 18π 電子の完全な非局在化状態が崩れ¹⁰⁾¹³⁾, ポルフィリン環自体の性質に大きな影響がおよんだためと推定される。¹H-NMR スペクトルにおいて, [5] や [10] の置換基のメチレンのプロトンシグナルが分裂しており自由回転が束縛されていること (図 1), [7] のポルフィリン環プロトンおよびピバラムド側鎖プロトンのシグナルが多重線に分裂していちじるしく非等価になっている事実 (図

Fig. 1 ¹H-NMR spectra of [5] and [10] in CDCl₃

2) は, その裏付けになるものと考えられる。

つぎに軸塩基の導入反応について述べる。[5] にホスゲンを反応させると, 側鎖のヒドロキシル基がオキシカルボニルクロリド化した。これは 1-(3-アミノプロピル)イミダゾールと反応して, 2-[[[3-(1-imidazolyl)propyl]carbamoyloxy]methyl]-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin [11] を与えた。[11] はカラムクロマトグラフィーで精製できる。得られた化合物の ¹H-NMR および ¹³C-NMR スペクトルを図 3 に示した。テトラヒドロフラン (THF) 中でピリジン存在下に [11] を臭化鉄(II)と反応させることにより, その鉄(II)錯体 [12] を得た (図式 2)。

N-(*t*-ブトキシカルボニル)-L-アスパラギン酸 β -ベンジルエステル (Boc-L-Asp(OH)(OBzl)) は, ジシクロヘキシルカルボ

13) J. E. Baldwin, M. J. Crossley, J. DeBernardis, *Tetrahedron*, **38**, 685(1982).

Fig. 2 ^1H -NMR spectrum of [7] in CDCl_3

ジイミド (DCC) 存在下に N -ヒドロキシスクシンイミドと反応し Boc-L-Asp(OSu)(OBzl) を与えた。この活性エステルは 1-(3-アミノプロピル)-2-メチルイミダゾールと容易に反応し、アミド縮合体が得られた。つぎに接触還元により脱ベンジルエステル化し, diethyl phosphorocyanidate (DEPC) を用いてヘキサデシルアミンとアミド縮合後トリフルオロ酢酸と反応させて脱 Boc 化することにより, (S)-2-(hexadecylcarbamoyl)-1-[[3-(2-methyl-1-imidazolyl)propyl]carbamoyl]ethylamine を得た。これと [7] を DEPC で縮合させて, 2-[*trans*-2-[(S)-2-(hexadecylcarbamoyl)-1-[[3-(2-methyl-1-imidazolyl)propyl]carbamoyl]ethylcarbamoyl]ethenyl]-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -pivalamidophenyl)porphyrin を得た。これはシリカゲルカラム処理に対して不安定で, ポルフィリン環の分解をとらなかつた。

Biobeads を担体に用いたゲルカラムにより精製し, ただちに鉄(III)錯体 [14] へ誘導する必要があった。[7] を鉄(III)錯体 [13] とした後, DEPC で上述の軸塩基と縮合反応させると, [14] が効率よく得られた。同様に, [13] と 1-(3-アミノプロピル)イミダゾールを縮合させ 2-[*trans*-2-[[3-(1-imidazolyl)propyl]carbamoyl]ethenyl]-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -pivalamidophenyl)porphyrinatoiron(III)bromide [15] を得た。これらはシリカゲルカラムで精製できた (図式 3)。以上の結果はポルフィリン環の 2-位置置換基の選択が, ポルフィリンの高度な修飾を進める上で重要であることを示している。

軸塩基を共有結合したポルフィリナト鉄(II)の酸素結合反応を可視スペクトルで測定した。[12], [14] および [15] はベンゼン溶液中, 10%-活性炭担持パラジウム触媒存在下で鉄(II)錯体に水素還元された。この溶液に酸素を吹き込むと, 可視吸収スペクトルの極大波長が, [12] では 539, 570 から 544 nm に, [14] では 525, 567 から 558 nm に, [15] では 540, 570 から 550 nm に変化した。窒素を吹き込むと, ただちに元のスペクトルに戻ることから酸素結合反応の可逆性が確認された。このスペクトル変化は, 5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -pivalamidophenyl)porphyrinatoiron(II) と 1-メチルイミダゾールの錯体, または 1, 2-ジメチルイミダゾールとの錯体の酸素結合反応におけるそれら⁷⁾に対応するものであり, [12], [14] および [15] が酸素錯体を生成していることを示している。現在これらのヘム誘導体の水相系 (ミセル, リボソーム状態) での酸素結合反応を解析しており, 次報で報告したい。

3 実 験

3.1 試 薬

合成反応に用いた試薬および溶媒は市販品をそのまま, または必要に応じて蒸留または再結晶精製して用いた。可視吸収スペクトル測定に用いたベンゼンは, 使用直前に水素化カルシウム上で脱水蒸留したものを用いた。

12

Scheme 2

Fig. 3 ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectra of [1] in CDCl_3

3.2 測定装置

各種スペクトルは、赤外吸収スペクトル(IR)：日立 260-50 型 (KBr 錠剤), 紫外および可視吸収スペクトル (UV-Vis)：島津 UV-240 型, ^1H -NMR および ^{13}C -NMR：日本電子 JNM-FX-100 型 (内部標準：テトラメチルシラン), 質量スペクトル (MS)：日本電子 JMS-01 SG-2 型および日本電子 JMX-DX-300 型で測定した。元素分析は柳本 MT-3 型分析計を用いて行なった。

3.3 合成

5, 10, 15, 20-tetrakis(α, α, α -pivalamidophenyl)porphyrin [1] は, Collman ら⁷⁾の方法に Lindsey⁸⁾の改良手法を適用して合成した。

5, 10, 15, 20-tetrakis(α, α, α -pivalamidophenyl)porphy-

rinatocopper(II) [2] の合成：[1] 20.2 g (20 mmol) をクロロホルムに溶解し、沸点還流下に酢酸銅(II)一水塩 6.0 g (30 mmol) のメタノール飽和溶液を滴下した。約 30 分間沸点還流をつづけたのち、メタノールを加えて生成した結晶をろ集した。クロロホルム-メタノールから再結晶して、[2] を 20.1 g (収率 93.8%) 得た。mp > 300°C。

FD-MS(m/e) : 1071(M)

IR(KBr) ν_{max} (cm^{-1}) : 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド)

UV-Vis(CHCl_3) λ_{max} (nm) : 411, 534, 568

元素分析 計算値

$\text{C}_{84}\text{H}_{84}\text{N}_8\text{O}_4\text{Cu}$: H 6.01%, C 71.65%, N 10.44%

実測値 H 5.87%, C 71.41%, N 10.29%

2-formyl-5, 10, 15, 20-tetrakis(α, α, α -pivalamidophenyl)

porphyrinatocopper(II) [3] の合成: [2] 19.0 g (17.7 mmol) をジクロロメタン 1.5 l に溶解したのち, Vilsmeier 試薬 (DMF 68.5 ml (0.89 mol) と POCl₃ 82.5 ml (0.89 mol) を氷冷下で混合して調製) を室温で滴下した。8時間沸点還流した後, 放冷して氷水 1.5 l 中に注入した。これに濃アンモニア水 500 ml を加え, 40°C 付近で数時間かきまぜた。ジクロロメタン可溶成分をベンゼン/ジエチルエーテル (2/1) 溶媒を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。アセトン-メタノールから再結晶して, [3] を 12.8 g (収率 65.7%) 得た。mp 260~262°C。

FD-MS(*m/e*): 1099(M)

IR(KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド), 1675 ($\nu_{\text{C=O}}$ アルデヒド)

UV-Vis(CHCl₃) λ_{max} (nm): 423, 545, 586

元素分析 計算値

C₈₅H₈₆N₈O₅Cu: H 5.86%, C 70.92%, N 10.18%

実測値 H 5.88%, C 70.66%, N 9.96%

2-formyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -pivalamidophenyl)porphyrin [4]: [3] 6.0 g (5.6 mmol) を濃硫酸 120 ml 中に溶解して, 室温で2時間放置した。氷冷下 7.5 mol/l-アンモニア水/ジクロロメタン (1/1) 1.2 l 中に注入後, ジクロロメタン可溶成分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/ジエチルエーテル (1/1)) で精製した。アセトン-メタノールから再結晶して, [4] を 3.5 g (収率 61%) 得た。mp 258~260°C。

FD-MS(*m/e*): 1038(M)

IR(KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド), 1675 ($\nu_{\text{C=O}}$ アルデヒド)

UV-Vis(CHCl₃) λ_{max} (nm): 429, 521, 559, 599, 655

元素分析 計算値

C₈₅H₈₆N₈O₅: H 6.40%, C 75.12%, N 10.78%

実測値 H 6.16%, C 74.83%, N 10.65%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): -2.41 (s, 2H, pyrrole NH), 0.68~0.1 (m, 36H, CH₃), 7.09~8.87 (m, 26H, C₆H₄, pyrrolic β -H, CONH), 9.41 (s, H, pyrrolic β -H), 9.47 (s, H, CHO)

2-hydroxymethyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -pivalamidophenyl)porphyrinatocopper(II) の合成: [3] 1.1 g (1.0 mmol) をメタノール/クロロホルム (5/1) 30 ml に溶解し, NaBH₄ 378.3 mg (10 mmol) を加えて室温で5分間反応した。反応溶液を水洗した後減圧濃縮した。残留物をクロロホルム-メタノールから再結晶して目的物を 1.0 g (92.6%) 得た。mp 290~292°C。

FD-MS(*m/e*): 1101(M)

IR(KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド), 1040 ($\nu_{\text{C-OH}}$)

UV-Vis(CHCl₃) λ_{max} (nm): 413, 535, 572

元素分析 計算値

C₈₅H₈₆N₈O₅Cu: H 6.03%, C 70.79%, N 10.16%

実測値 H 5.99%, C 70.53%, N 9.91%

2-hydroxymethyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -pivalamidophenyl)porphyrin [5] の合成: [4] 2.3 g (2.2 mmol) をメタノール/クロロホルム (5/1) 50 ml に溶解して, NaBH₄ 330 mg (8.7 mmol) を加えて室温で10分間反応した。反応溶液を水洗した後減圧濃縮した。残留物をクロロホルム-メタノールから再結晶して [5] を 2.3 g (収率 97%) 得た。mp >300°C。

FD-MS(*m/e*): 1040(M)

IR(KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド), 1060 ($\nu_{\text{C-OH}}$)

UV-Vis(CHCl₃) λ_{max} (nm): 417, 511, 542, 585, 640

元素分析 計算値

$C_{65}H_{68}N_8O_5$: H 6.58%, C 74.97%, N 10.76%

実測値 H 6.80%, C 74.78%, N 10.65%

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): -2.62 (s, 2H, pyrrole NH), 0.036~0.083 (m, 36H, CH_3), 2.79 (t, H, OH), 4.95 (d, 2H, CH_2OH), 7.15~8.83 (m, 26H, C_6H_4 , pyrrolic β -H, CONH), 8.99 (s, H, pyrrolic β -H)

2-(*trans*-2-carboxyethenyl)-5, 10, 15, 20-tetrakis(α , α , α -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatocopper(II) [6] の合成: [3] 11 g (0.01 mol) をピリジン 80 ml に溶解したのち, 沸点還流下ビペリジン 10 ml (0.1 mol) とマロン酸 31 g (0.3 mol) を加えて同温度で3時間反応させた。溶媒成分を減圧留去した後, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール (10/1)) を用いて精製し, [6] を 5.3 g (収率 46%) 得た。mp 230~232°C。

FD-MS(m/e): 1142(M)

IR(KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 1710 ($\nu_{C=O}$ カルボン酸), 1690 ($\nu_{C=O}$ アミド)

UV-Vis($CHCl_3$) λ_{max} (nm): 424, 546, 587

元素分析 計算値

$C_{67}H_{68}N_8O_6Cu$: H 5.82%, C 70.41%, N 9.80%

実測値 H 5.79%, C 70.16%, N 9.55%

2-(*trans*-2-carboxyethenyl)-5, 10, 15, 20-tetrakis(α , α , α -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin [7] の合成: [4] を合成した方法とまったく同様に [6] 5.1 g から [7] を 3.6 g (収率 75%) 得た。mp 230~232°C。

FD-MS(m/e): 1080(M)

IR(KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 1710 ($\nu_{C=O}$ カルボン酸), 1690 ($\nu_{C=O}$ アミド)

UV-Vis($CHCl_3$) λ_{max} (nm): 427, 520, 556, 595, 652

元素分析 計算値

$C_{67}H_{68}N_8O_6$: H 6.34%, C 74.42%, N 10.36%

実測値 H 6.16%, C 74.20%, N 10.14%

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): -2.45 (s, 2H, pyrrole NH), 0.08~0.30 (m, 36H, CH_3), 6.46 (s, H, $CH=CH-COOH$), 6.62 (s, H, $CH=CH-COOH$), 7.0~9.0 (m, 27H, C_6H_4 , pyrrolic β -H)

2-(*trans*-2-methoxycarbonylethenyl)-5, 10, 15, 20-tetrakis(α , α , α -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatocopper(II) の合成: [3] 88 mg (0.08 mmol) をトルエン 25 ml に溶解し, メトキシカルボニルメチレントリフェニルホスホラン 400 mg (1.2 mmol) を添加後 20 時間沸点還流した。反応液を 10%-クエン酸水溶液, 5%-炭酸ナトリウム水溶液, 水で順次洗浄したのちトルエン可溶成分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/ジエチルエーテル (1/1)) を用いて精製し, 赤色に着色した第 II フラクションとして目的物を 54.0 mg (収率 58.4%) 得た。

FD-MS(m/e): 1156(M)

IR(KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 1725 ($\nu_{C=O}$ エステル), 1690 ($\nu_{C=O}$ アミド)

UV-Vis($CDCl_3$) λ_{max} (nm): 422, 542, 581¹⁴⁾

元素分析 計算値

$C_{68}H_{68}N_8O_6Cu$: H 5.92%, C 70.60%, N 9.69%

実測値 H 5.78%, C 70.33%, N 9.60%

2-(*cis*-2-methoxycarbonylethenyl)-5, 10, 15, 20-tetrakis(α , α , α -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatocopper(II) の合成: 前記の合成反応物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/ジエチルエーテル (1/1)) により精製して, 赤色着色第 I フラクションとして 9.3 mg (収率 10.1%) を得た。

FD-MS(m/e): 1156(M)

IR(KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 1720 ($\nu_{C=O}$ エステル), 1690 ($\nu_{C=O}$ アミド)

UV-Vis($CHCl_3$) λ_{max} (nm): 416, 538, 574

元素分析 計算値

$C_{68}H_{68}N_8O_6Cu$: H 5.92%, C 70.60%, N 9.69%

実測値 H 5.85%, C 70.39%, N 9.55%

2-(2-carboxyethy)-5, 10, 15, 20-tetrakis(α , α , α -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatocopper(II) の合成: [6] 100 mg (0.088 mmol) をギ酸 20 ml に溶解した。10%-活性炭担持パラジウム 100 mg を添加して, 水素気流下室温で5時間反応した。触媒を濾去し溶媒を減圧留去したのち, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール (20/1)) で精製し目的物を 65 mg (収率 65%) 得た。

FD-MS(m/e): 1143(M)

IR(KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 1710 ($\nu_{C=O}$ カルボン酸), 1690 ($\nu_{C=O}$ アミド)

UV-Vis($CHCl_3$) λ_{max} (nm): 415, 537, 573, 622

元素分析 計算値

$C_{67}H_{67}N_8O_6Cu$: H 5.90%, C 70.35%, N 9.80%

実測値 H 5.81%, C 70.04%, N 9.57%

2-methylsulfonyloxymethyl-5, 10, 15, 20-tetrakis(α , α , α -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin [8] の合成: [5] 2.12 g (2.04 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解して, メタンスルホンクロリド 3.51 ml (40.8 mmol) とピリジン 4 ml (49.5 mmol) を添加した。室温で 16 時間反応させたのち, 水洗しクロロホルム溶解成分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール (7/1)) を用いて精製した。クロロホルム-石油エーテルから再結晶して, [8] を 2.22 g (収率 97.4%) 得た。mp 188~190°C (分解)。

IR(KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 1690 ($\nu_{C=O}$ アミド), 1350, 1160 (ν_{SO})

UV-Vis($CHCl_3$) λ_{max} (nm): 419, 513, 544, 588, 645

元素分析 計算値

$C_{66}H_{70}N_8SO_7$: H 6.30%, C 70.82%, N 10.01%

実測値 H 6.09%, C 70.50%, N 9.98%

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): -2.66 (s, 2H, pyrrole NH), -0.134~0.169 (m, 36H, pivaloyl- CH_3), 3.43 (s, 3H, mesylate- CH_3), 6.53 (d, 2H, CH_2), 7.19~9.67 (m, 27H, C_6H_4 , pyrrolic β -H, CONH)

2-(*p*-tolylsulfonyloxymethyl-5, 10, 15, 20-tetrakis(α , α , α -*o*-

- 14) トランス異性体では, ポルフィリン環とアクリル酸側鎖の二重結合が共役できる立体配座をとり得る。一方, シス異性体では立体障害的に同様の立体配座がとり難いので, 完全共役できない⁹⁾。したがって可視スペクトルにおいて, その λ_{max} がより長波長シフトしている方をトランス異性体と判定できる。

pivalamidophenyl)porphyrin の合成: [5] 1.04 g (1.0 mmol) をジクロロエタン 100 ml に溶解し, *p*-トルエンスルホンクロリド 3.8 g (20 mmol) およびピリジン 8 ml (100 mmol) を加えた。50°C で5時間反応したのち, 20 ml のメタノールを加えて10分間室温放置した。水洗後減圧濃縮し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール (8/1)) で精製して目的物を 0.94 g (収率 78.6%) 得た。

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド), 1345, 1160 (ν_{SO})

UV-Vis(CHCl_3) $\lambda_{\max}(\text{nm})$: 419, 513, 544, 588, 645

元素分析 計算値

$\text{C}_{72}\text{H}_{74}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}$: H 6.24%, C 72.34%, N 9.37%

実測値 H 6.10%, C 72.09%, N 9.11%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$: -2.64 (s, 2H, pyrrole NH), -0.137~0.149 (m, 36H, pivaloyl- CH_3), 1.750 (s, 3H, tosylate- CH_3), 6.42 (d, 2H, CH_2), 7.22~9.47 (m, 31H, C_6H_4 , pyrrolic β -H, CONH)

2-azidomethyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -pivalamidophenyl)porphyrin [9] の合成: [8] 2.1 g (1.9 mmol) をアセトン 30 ml に溶解し, *t*-ブチルアルコール 150 ml を追加した。アジ化ナトリウム 1.22 g (18.8 mmol) を添加したのち, 3時間沸点還流した。溶媒を減圧除去し, 残留物をクロロホルム-メタノールから再結晶することにより, [9] を 1.50 g (収率 75.0%) 得た。mp 243~245°C。

FD-MS(m/e): 1065(M)

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 2100 (ν_{N}), 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド)

UV-Vis(CHCl_3) $\lambda_{\max}(\text{nm})$: 416, 510, 544, 585, 640

元素分析 計算値

$\text{C}_{65}\text{H}_{67}\text{N}_{11}\text{O}_4$: H 6.33%, C 73.22%, N 14.45%

実測値 H 6.14%, C 72.98%, N 14.44%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$: -2.62 (s, 2H, pyrrole NH), 0.061~0.085 (m, 36H, CH_3), 4.64 (d, 2H, CH_2N_3), 7.14~8.86 (m, 27H, C_6H_4 , pyrrolic β -H, CONH)

2-aminomethyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -pivalamidophenyl)porphyrin [10] の合成: [9] 1.066 g (1.00 mmol) を1, 2-ジメトキシエタン 40 ml に溶解して, トリフェニルホスフィン 1.31 g (5.0 mmol) を添加後, 窒素雰囲気下室温で2時間かきまぜた。濃アンモニア水 3 ml (45 mmol) を滴下し, 室温で16時間反応後, 溶媒を減圧除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール (20/1)) を用いて精製することにより, [10] を 0.93 g (収率 89%) 得た。

FD-MS(m/e): 1039(M)

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3500~3300 (ν_{NH}), 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド)

UV-Vis(CHCl_3) $\lambda_{\max}(\text{nm})$: 418, 512, 544, 586, 643

元素分析 計算値

$\text{C}_{65}\text{H}_{69}\text{N}_9\text{O}_4$: H 6.69%, C 75.05%, N 12.12%

実測値 H 6.66%, C 74.87%, N 12.04%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$: -2.61 (s, 2H, pyrrole NH), 0.036~0.083 (m, 36H, CH_3), 1.9 (broad-s, 2H, NH_2), 4.16 (s, 2H, CH_2), 7.19~8.82 (m, 27H, C_6H_4 , pyrrolic β -H, CONH)

2-acethylaminomethyl-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -pivalamidophenyl)porphyrin の合成: [10] 314 mg (0.3 mmol) を50 ml のジクロロメタンに溶解した。氷冷下ピリジン 1.5 ml (18 mmol) と無水酢酸 1.4 ml (15 mmol) を滴下した後, 室温で1時間反応させた。水洗後ジクロロメタン溶解成分を塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール (40/1)) で精製して目的物 260 mg (収率 80%) を得た。

FD-MS(m/e): 1081(M)

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド), 1660 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド)

元素分析 計算値

$\text{C}_{67}\text{H}_{71}\text{N}_9\text{O}_5$: H 6.61%, C 74.35%, N 11.65%

実測値 H 6.50%, C 74.22%, N 11.35%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$: -2.64 (s, 2H, pyrrole NH), 0.026~0.073 (m, 36H, CH_3), 2.00 (s, 3H, NHCOCH_3), 4.24~5.04 (m, 2H, CH_2), 7.24~8.82 (m, 27H, C_6H_4 , pyrrolic β -H, CONH)

2-[[[3-(1-imidazolyl)propyl]carbamoyloxy]methyl]-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -pivalamidophenyl)porphyrin [11] の合成: [5] 104 mg (0.10 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解して 0°C に冷却した。ホスゲン 1.0 mmol を含む四塩化炭素 0.23 ml を加えて, 氷冷下で室温においてそれぞれ1時間かきまぜ反応させた。減圧下低沸点成分を留去したのちジクロロメタン 20 ml に再溶解し, 1-(3-アミノプロピル)イミダゾール 125 mg (1 mmol), トリエチルアミン 0.14 ml (1 mmol) を加えて室温で16時間反応させた。溶媒を減圧除去したのち, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール (10/1)) で精製して [11] を 75 mg (収率 60%) 得た。

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1720 ($\nu_{\text{C=O}}$ ウレタン), 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド)

UV-Vis(CHCl_3) $\lambda_{\max}(\text{nm})$: 418, 512, 544, 585, 640

元素分析 計算値

$\text{C}_{72}\text{H}_{77}\text{N}_{11}\text{O}_8$: H 6.51%, C 72.52%, N 12.92%

実測値 H 6.37%, C 72.23%, N 12.78%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$: -2.60 (s, 2H, pyrrole NH), 0.007~0.117 (m, 36H, CH_3), 2.03 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.19 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.09 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.04 (d, H, CH_2OCONH), 5.73 (m, 2H, CH_2OCONH), 7.03~8.83 (m, 30H, C_6H_4 , pyrrolic β -H, CONH)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$: 26.45 (CH_3), 31.43, 37.78, 44.21 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 38.89 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.32 (CH_2OCONH), 114.37~151.22 (C_6H_4 , porphyrin-ring, imidazole-ring), 156.37 (OCONH), 175.46, 175.72, 176.16 (CONH)

2-[[[3-(1-imidazolyl)propyl]carbamoyloxy]methyl]-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -pivalamidophenyl)porphyrinatoiron(III) bromide [12] の合成: [11] 38 mg (0.032 mmol) を, THF 10 ml に溶解して窒素気流中, 沸点還流下臭化鉄(II)・四水塩 92.1 mg (0.32 mmol) とピリジン 0.026 ml (0.32 mmol) を加えた。2.5時間反応させたのち, 減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール (10/1)) で精製し, 目的の溶出分画液に5%-HBr水溶液 1 ml を加えた。ただちに減圧乾固し, ジクロロメタンに再溶解した。水

洗をくり返した後に減圧濃縮し、ヘキサンを加えて結晶化して [12] を 30 mg (収率 71%) 得た。

IR(KBr) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 1725 ($\nu_{\text{C=O}}$ ウレタン), 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド)

元素分析 計算値

C₇₂H₇₅N₁₁O₆FeBr: H 5.70%, C 65.21%, N 11.62%

実測値 H 5.60%, C 64.80%, N 11.38%

2-(*trans*-2-carboxyethenyl)-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatoiron(III) bromide [13] の合成: [12] を合成したのとまったく同様の方法で [7] 1.08 g (1 mmol) から [13] を 0.88 g (収率 72%) 得た。

FD-MS(*m/e*): 1135(M+1)

IR(KBr) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 1710 ($\nu_{\text{C=O}}$ カルボン酸), 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド)

元素分析 計算値

C₆₅H₆₆N₆O₆FeBr: H 5.48%, C 66.23%, N 9.22%

分析値 H 5.44%, C 65.95%, N 9.01%

(S)-2-(hexadecylcarbamoyl)-1-[[3-(2-methyl-1-imidazolyl)propyl]carbamoyl]ethylamine の合成: *N*-*t*-ブトキシカルボニル-L-アスパラギン酸 β -ベンジルエステル (Boc-L-Asp(OH) (OBzl)) を、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 存在下で *N*-ヒドロキシスクシンイミドと反応させて、Boc-L-Asp(OSu) (OBzl) を得た (収率 87%, mp 88~90°C)。この活性エステルは、1-(3-アミノプロピル)-2-メチルイミダゾールと反応し、アミド縮合体が得られた (収率 86%, mp 105~106°C)。つぎに常圧水素下 10%-活性炭担持パラジウム触媒を用いた接触還元で脱ベンジルエステル化し、つづけて diethyl phosphorocyanidate (DEPC) を用いてヘキサデシルアミンとアミド縮合させた (収率 52.4%, mp 108~110°C)。これをトリフルオロ酢酸と反応させて脱 Boc 化することにより、目的物の (S)-2-(hexadecylcarbamoyl)-1-[[3-(2-methyl-1-imidazolyl)propyl]carbamoyl]ethylamine を得た (収率 77%)。mp 69~71°C。

MS(*m/e*): 477(M)

IR(KBr) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3300 (ν_{NH}), 2920, 2860 (ν_{CH}), 1640 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド)

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 0.88 (t, 3 H, (CH₂)₁₅CH₃), 1.25 (s, 28 H, CH₂(CH₂)₁₄CH₃), 1.48 (m, 2 H, CH₂(CH₂)₁₄CH₃), 1.96 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂-imidazole), 2.38 (s, 3 H, imidazole-CH₃), 2.6 (d, 2 H, CHCH₂CONH), 3.2 (m, 4 H, NH₂, CH₂CH₂CH₂-imidazole), 3.6 (m, 1 H, CH), 3.90 (t, 2 H, CH₂CH₂CH₂-imidazole), 6.07 (t, 1 H, CONH), 6.85 (d, 1 H, imidazole-H), 6.89 (d, 1 H, imidazole-H), 7.65 (t, 1 H, CONH)

元素分析 計算値

C₂₇H₅₁N₅O₂: H 10.76%, C 67.88%, N 14.66%

実測値 H 10.52%, C 67.79%, N 14.67%

2-[*trans*-2-[(S)-2-(hexadecylcarbamoyl)-1-[[3-(2-methyl-1-imidazolyl)propyl]carbamoyl]ethylcarbamoyl]ethenyl]-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatoiron(III) bromide [14] の合成: [13] 0.61 g (0.5 mmol) および

(S)-2-(hexadecylcarbamoyl)-1-[[3-(2-methyl-1-imidazolyl)propyl]carbamoyl]ethylamine 0.25 g (0.53 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.14 ml (1 mmol), DEPC 0.1 g (0.55 mmol) を添加した。室温で 16 時間反応したのち、水洗してジクロロメタン溶解成分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール (15/1)) で精製した。溶出液に 5%-HBr 水溶液 1 ml を添加後減圧濃縮し、ジクロロメタンに再溶解した。水洗をくり返した後減圧濃縮し、ヘキサンを加えて結晶化することにより、[14] を 0.65 g (収率 78%) 得た。

FD-MS(*m/e*): 1594(M+1)

IR(KBr) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3440 (ν_{NH}), 2960, 2930, 2860 (ν_{CH}), 1690~1660 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド)

元素分析 計算値

C₉₄H₁₁₅N₁₃O₇FeBr: H 6.92%, C 67.41%, N 10.87%

実測値 H 6.72%, C 67.29%, N 10.59%

2-[*trans*-2-[(S)-2-(hexadecylcarbamoyl)-1-[[3-(2-methyl-1-imidazolyl)propyl]carbamoyl]ethylcarbamoyl]ethenyl]-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrin の合成: [7] 0.54 g (0.55 mmol) および (S)-2-(hexadecylcarbamoyl)-1-[[3-(2-methyl-1-imidazolyl)propyl]carbamoyl]ethylamine 0.25 g (0.53 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.14 ml (1 mmol), DEPC 0.1 g (0.55 mmol) を添加した。室温で 16 時間反応したのち、水洗してジクロロメタン溶解成分を、Biobeads SX-2 を用いたゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン) で遮光下精製した。クロロホルム-石油エーテルから結晶化させて、目的物を 0.55 g (収率 71%) 得た。

IR(KBr) $\bar{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3450, 3320 (ν_{NH}), 2960, 2930, 2860 (ν_{CH}), 1690~1660 ($\nu_{\text{C=O}}$ アミド)

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): -2.48 (s, 2 H, pyrrole-NH), -0.02~0.29 (m, 36 H, C(CH₃)₃), 0.86 (t, 3 H, (CH₂)₁₅CH₃), 1.25 (s, 28 H, CH₂(CH₂)₁₄CH₃), 1.50 (m, 2 H, CH₂(CH₂)₁₄CH₃), 2.00 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂-imidazole), 2.40 (s, 3 H, imidazole-CH₃), 2.60 (m, 2 H, CHCH₂CONH), 3.22 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂NHCO), 3.90 (t, 2 H, CH₂CH₂CH₂-imidazole), 4.84 (m, 1 H, CH), 6.24 (t, 1 H, CONH), 6.54 (d, 1 H, CH=CHCONH), 6.44 (t, 1 H, CONH), 6.80 (s, 2 H, imidazole-H), 6.90~9.20 (m, 28 H, CH=CHCONH, C₆H₄, porphyrin ring-H, CONH), 8.36 (t, 1 H, CH=CHCONH)

2-[*trans*-2-[[3-(1-imidazolyl)propyl]carbamoyl]ethenyl]-5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatoiron(III) bromide [15] の合成: [13] 0.61 g (0.5 mmol) と 1-(3-アミノプロピル)イミダゾール 70 mg (0.56 mmol) を用いたほかは、[14] を得たものとまったく同様の方法で [15] を 0.49 g (収率 74%) 得た。

FD-MS(*m/e*): 1242(M+1)

元素分析 計算値

C₇₃H₇₅N₁₁O₅FeBr: H 5.72%, C 65.90%, N 11.65%

分析値 H 5.54%, C 66.10%, N 11.50%

Synthesis of Imidazolyl-group-bearing 5, 10, 15, 20-Tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-pivalamidophenyl)porphyrinatoiron (II) Derivatives

Kiyoshi ESHIMA**, Etsuo HASEGAWA**, Yoh-ichi MATSUSHITA**,
Hiroyuki NISHIDE and Eishun TSUCHIDA*

*Department of Polymer Chemistry, Waseda University; Shinjuku-ku,
Tokyo 160 Japan*

*** Tokushima Research Institute, Taiho Pharmaceutical Co. Ltd.;
Tokushima-shi 771-01 Japan*

5, 10, 15, 20-Tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-pivalamidophenyl)porphyrinatoiron(II) derivatives bearing a side chain with a terminal imidazolyl group were synthesized. A formyl group was introduced at the 2-position of the corresponding porphyrinatocopper(II) using Vilsmeier-Haack reaction. The resultant 2-formylporphyrinatocopper(II) was demetallated with sulfuric acid. Treatment of this with sodium borohydride gave the 2-(hydroxymethyl)porphyrin in a quantitative yield. Reaction of this successively, methanesulfonyl chloride, sodium azide, and triphenylphosphine yielded the 2-(aminomethyl)porphyrin. Condensation of the 2-formylporphyrin with malonic acid in the presence of piperidine (Knoevenagel reaction) selectively afforded the 2-(*trans*-2-carboxyethenyl)porphyrin. Using these functionalized porphyrins, 5, 10, 15, 20-tetrakis($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-pivalamidophenyl)porphyrinatoiron(II) derivatives bearing a terminal imidazolyl group were prepared.

~~~~~