

機能性分子の構造設計と合成

田代, 昌士
九州大学機能物質科学研究所物質合成部門構造設計研究分野

又賀, 駿太郎
九州大学機能物質科学研究所物質合成部門構造設計研究分野

柘植, 顕彦
九州大学機能物質科学研究所物質合成部門構造設計研究分野

都築, 廣久
九州大学機能物質科学研究所物質合成部門構造設計研究分野

<https://doi.org/10.15017/6565>

出版情報 : 九州大学機能物質科学研究所報告. 3 (2), pp.107-131, 1990-12-10. 九州大学機能物質科学研究所
バージョン :
権利関係 :

機能性分子の構造設計と合成

田代昌士・又賀駿太郎・柘植顕彦・都築廣久

(九州大学機能物質科学研究所物質合成部門構造設計研究分野)

Structure Design and Syntheses of Functional Molecules

Masashi TASHIRO, Shuntaro MATAKA, Akihiko TSUGE,
and Hirohisa TSUZUKI

Abstract: The investigations which are in progress in the laboratory of Structure Design of Functional Molecules of the division of Syntheses of Functional Substances, are briefly surveyed. Titles of the investigations are as follows: photoresponsible materials, electronic function of π -conjugated molecules, metacyclophanes and their molecular recognition, functionalized heterocyclic dyes, biologically active molecules, selective preparation using a protective function, synthesis of polyaminoaromatics, and selective preparation of deuterium-labelled compounds.

緒言

I. 分子の機能発現を指向した構造設計研究

1. 環状化合物の光応答機能
 - 1.1 メタシクロファンジエン、モノエン類の可逆的光応答機能
 - 1.2 キノキサリノ[3.3]オルトシクロファンの光反応
2. 電子授受・電子伝達機能を持つ共役系化合物
 - 2.1 分子内電荷移動型メタシクロファン類の合成
 - 2.2 複数個の1,2,5-チアジアゾール環が縮環した芳香族化合物の合成とその還元反応によるポリアミノ芳香族化合物の合成
3. 大環状メタシクロファンの分子認識機能
4. 情報機能材料
 - 4.1 プラスチック光ファイバー原料としての重水素化スチレン
 - 4.2 機能性ヘテロ環色素
5. 生理活性機能物質

II. 合成化学的研究

1. 保護基を用いる芳香族化合物の選択的合成法
 - 1.1 新しい脱保護法の探索
 - 1.2 縮合多環芳香族化合物への位置選択的置換基導入
2. 複素環を環成分とするシクロファン類の合成と複素環の官能基化
3. N_4S_4 とフェノール類との反応による1,2,5-チアジアゾアロマティックスの合成とポリアミン類への還元
 - 3.1 N_4S_4 とフェノール類との反応による1,2,5-チアジアゾアロマティックスの合成
 - 3.2 ポリアミノアロマティックスへの還元反応
4. 重水素標識化合物の位置選択的合成法の開発研究
 - 4.1 重水素標識芳香族化合物の合成
 - 4.2 重水素標識脂肪族化合物の合成

緒 言

本研究分野は旧生産科学研究所時代に有機不安定中間体化学部門として1974年に発足した。以来、一貫して新しい合成法や合成試薬の開発及び機能物質の創製を目的として研究を行って来た。本研究分野の研究内容はつぎの三つに大別できる。

(1) 保護基を用いる芳香族化合物の位置選択的合成法に関する研究

本研究は適当な保護基を用いて従来の方法では極めて合成が困難であるか、若しくは不可能な芳香族化合物を位置選択的に合成できる方法を開発することを目的としたものである。現在までに、tert-ブチル基を保護基とする方法により、多種多様なフェノール類、ジアリールアルカン類、シクロファン類及びヘテロ環化合物が容易に合成できることを明らかにしてきた。現在この方法をホトクロミック芳香族化合物や分子認識機能をもつ芳香族化合物の合成に適用すべく研究を進めている。

(2) N_4S_4 を新しい合成試薬として用いる有機合成に関する研究

本研究は新しい合成試薬の開発研究の一環として行ったものである。標記の N_4S_4 と種々の有機化合物との反応を系統的に検討した結果、 N_4S_4 はアセチレン類、メチレンケトン誘導体、フェノール類と容易に反応して、1,2,5-チアジアゾール誘導体を与えることを明らかにした。なお、このようにして合成した1,2,5-チアジアゾール類の中には、液晶、エレクトロルミネッセンスなどの機能をもつ化合物が見い出されている。

(3) 重水素標識化合物の合成に関する研究

本研究は、希望するだけの数の重水素を有機化合物に位置選択的に導入する方法を確立することを目的としている。現在までに、重水中ラネー合金を用いる還元反応によって、重水素標識芳香族および脂肪族化合物が選択的に合成できることを明らかにした。

以下、本研究分野で行っている研究を

I. 分子の機能発現を指向した構造設計研究

II. 合成化学的基礎研究

の二つの面から紹介する。

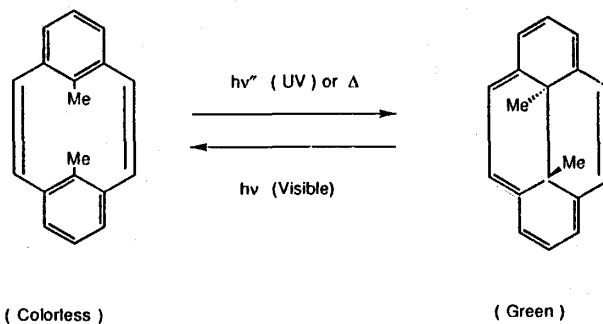
I. 分子の機能発現を指向した構造設計研究

1. 環状化合物の光感応機能

本研究は、プロジェクト研究〔2〕大環状化合物の電子伝達系の光感応機能の応用〕の一環として行っている。

1.1 メタシクロファンジエン、モノエン類の可逆的光応答機能¹⁻³⁾

環状構造の[2.2]メタシクロファン-1,9-ジエン類は、結合異性体である10b,10c-ジヒドロピレン類との間の可逆的電子環状反応によりホトクロミズムを示すことが知られている。例えば、緑色の10a,10b-ジメチルジヒドロピレン体に可視光を照射すると無色のメタシクロファンジエン体となるが、これに紫外光を照射するか、あるいは加熱すれば着色種のジヒドロピレン体に戻る。このプロセスは繰り返しが可能である。



(Scheme-1)

従ってメタシクロファンジエン類は有機光記憶材料として期待がもたれている。しかし、これまでに知られているメタシクロファンジエン類の合成法はルートが長く収率が悪いなどのため、種々のメタシクロファンジエン誘導体を系統的かつ大量に合成してその光反応挙動を調べることは困難であった。

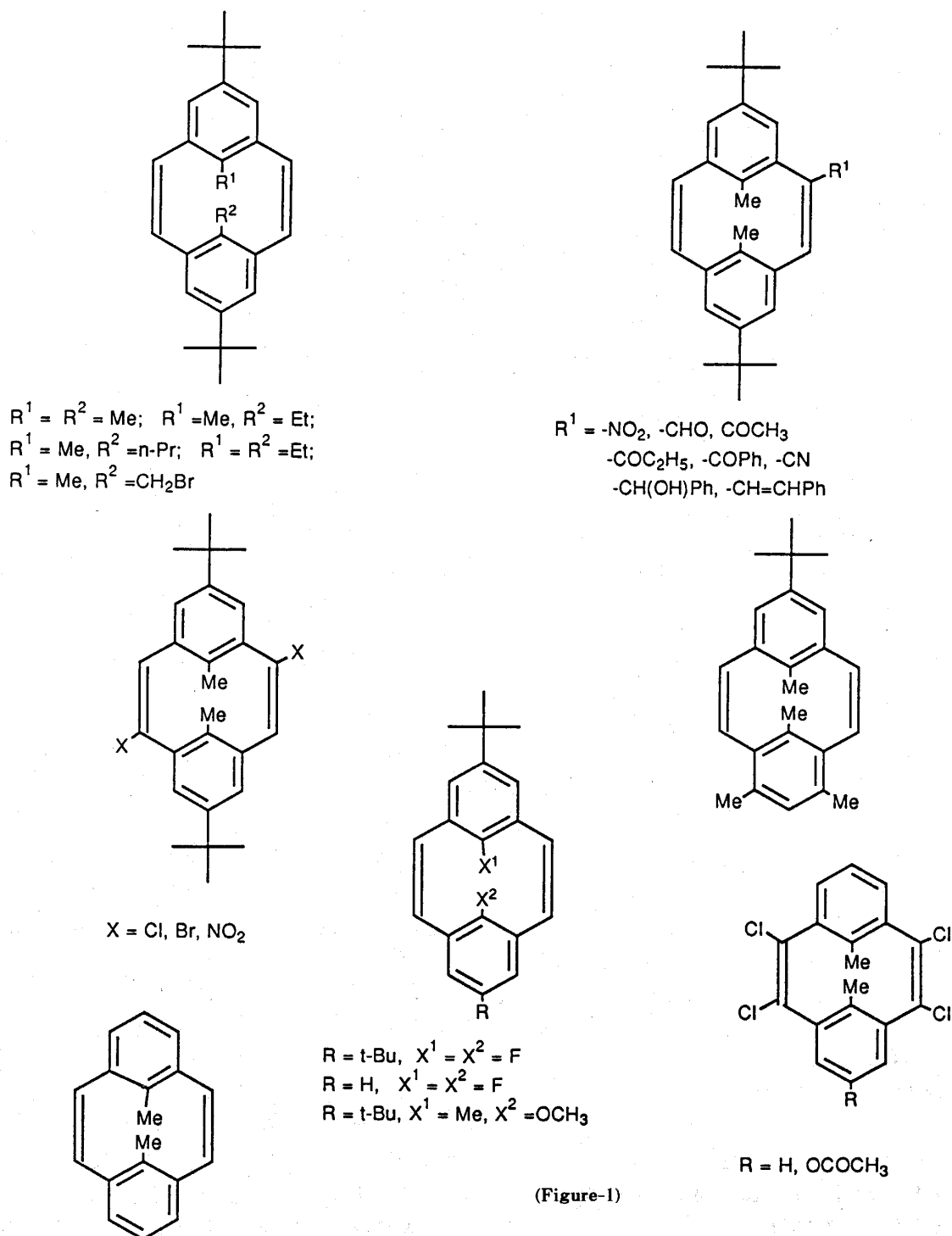
当部門では、旧生産科学研究所当時から保護基を用いる芳香族化合物の選択的合成法の研究を行い成果をあげてきた。特に、芳香環への導入、除去が容易で立体的なかさばりの大きい tert-ブチル基は、

- (1) tert-ブチル基が芳香環へ導入される時、最も立体的に混み合っていない位置に導入される、例えばモノ置換ベンゼンでは、オルト位を避けて、パラ位に選択的に導入される
- (2) tert-ブチル基をもつ芳香環に他の置換基を導

入すると、tert-ブチル基の隣接位を避けて導入される

という特徴をもち、芳香環上の位置の保護基として非常に有用であると考えられる。この特徴に着目して、これまでに様々なタイプの芳香族化合物の合成ルートを開拓してきた。

近年、この手法を応用して、有機ホトクロミック分子として注目されている[2.2]メタシクロファン-1,9-ジエン類の簡便かつ大量合成法を確立し、下図に示す23種類の[2.2]メタシクロファン-1,9-ジエン類を合成した。



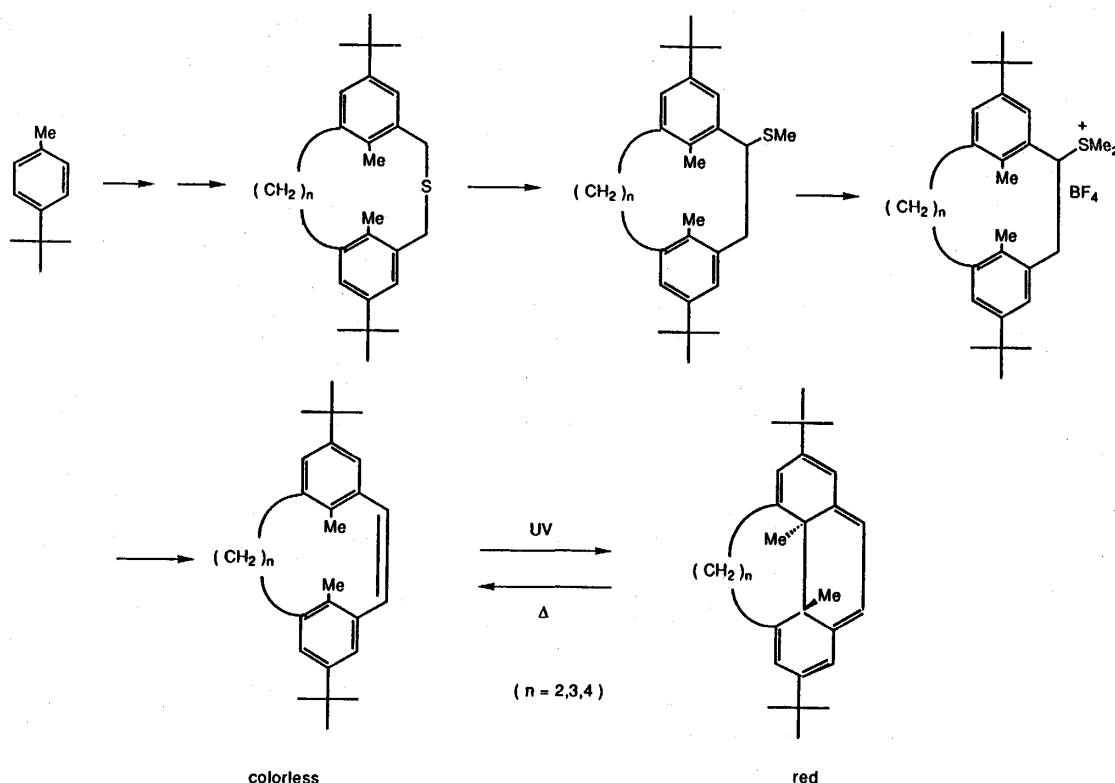
(Figure-1)

これらの[2.2]メタシクロファン-1,9-ジエン類の光応答挙動、置換基効果、及び劣化反応に関し、九州大学総合理工学研究科材料開発工学専攻の斎藤省吾教授のグループと共同研究を行った。その結果、

- (1) 10b,10c位上の大きい置換基、2位あるいは4位の電子吸引基、4,5,9,10位のハロゲン原子、及び2,7位の tert-ブチル基は着色種の濃色化に有効
- (2) 光消色反応の量子収率を増大するためには、2

- 位、4位に電子吸引基を導入する
- (3) 2位の電子吸引基は熱着色反応速度を増大
- (4) 酸素が存在しなければ、劣化は起こらないなどの知見を得た。

また、[2.2]メタシクロファン-1,9-ジエンの類縁体である[2.n]メタシクロファン-1-エン ($n = 2,3,4$) を先と同様なルートに従って合成し、そのホトクロミック挙動を斎藤教授のグループと共同研究した。



(Scheme-2)

その結果、

- (1) メタシクロファン-1-エン類もメタシクロファンジエン類と同様に、紫外光で着色(赤色)、加熱により消色の可逆的に色変化するホトクロミック分子である
- (2) 着色種の消色速度は架橋鎖の炭素数(n)とともに増大することを見いだした。

これらはホトクロミックメタシクロファン誘導体の構造設計の指針として重要な知見である。

1.2 キノキサリン環を持つ[3.3]オルトシクロファン類のホトクロミズム

先に当部門で合成した芳香環が縮環したビスシクロ[4.4.1]ウンデカノン類([3.3]オルトシクロファン構造)は室温下2種の等価なコンフォーマー(Chair-Boat Boat-Chair)の速い平衡に在ることが見いだされ、また、この平衡の中間体として芳香環が積層したTwin-Chair型のコンフォーマーが示唆された。更に、ベンゼン、ナフタレンの代りに含窒素複素芳香族のキノキサリンを縮合させた誘導体でTwin-Chair型コンフォーマー、即ち2個のキノキサリン環が積層配置に在るコンフォーマーがスペクトル的に見いだされた。これはキノキサリン環上の π 電子が窒素原子に引き寄せられて、積層型配置にある2個のキノキサリン環内の最

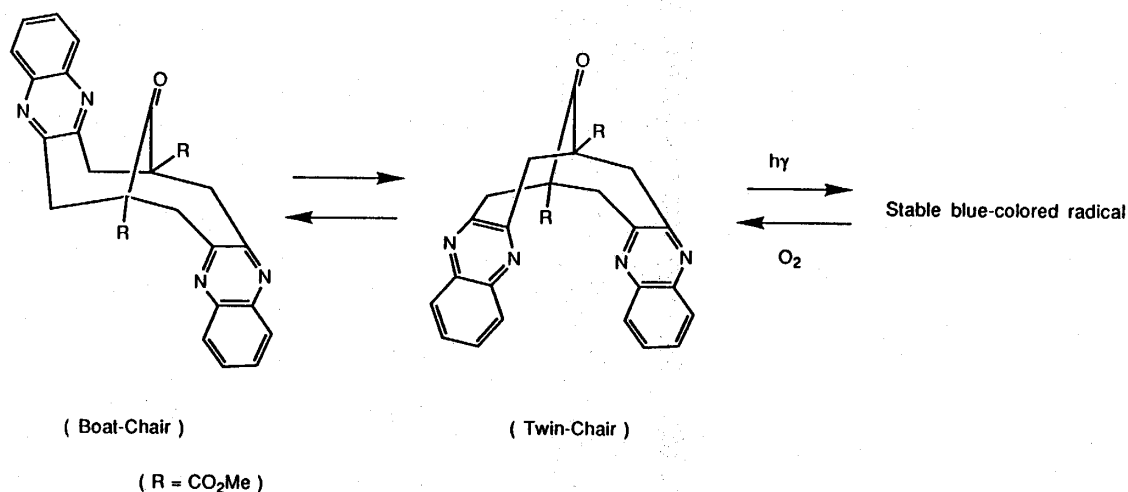
も近接した位置にある炭素原子上の電子密度が減少し、そのため π 電子同士のクーロン反発が軽減されて Twin-Chair 型のコンフォーマーが安定化されたためである。⁴⁾

含窒素複素芳香族化合物のピラジン、キノキサリンは極低温下 (-100°C) に溶媒マトリックス中で光照射により着色し、空気 (酸素) に触れると消色するホトクロミズムを示す。これはラジカルあるいはイオンラジカルが生成し、酸素で消失して元の化合物に戻るためである。しかしながらラジカル種は非常に不安定で低温マトリックス中でのみこの現象が観察される。

さて、キノキサリン環を持つ Twin-Chair 型コン

フォーマーにラジカルを発生させると、積層型に接近している2個のキノキサリン環によってラジカルが安定化され、長寿命のラジカル種が生成すると考えられる。

そこで、キノキサリンを環成分とする [3.3] オルトシクロファンを溶媒中で光照射したところ、濃青色の着色がみられた。溶媒としてメタノールを用いると着色が速やかである。このものは空気に触れると直ちに消色し、[3.3] オルトシクロファンを再生するが、空気を遮断すれば室温下で長時間安定であることから、ビス (ヒドロキノキサリール) ジラジカルの生成が示唆される。ジラジカルを着色種とする新しいホトクロミック化合物として今後の展開が期待される。



(Scheme-3)

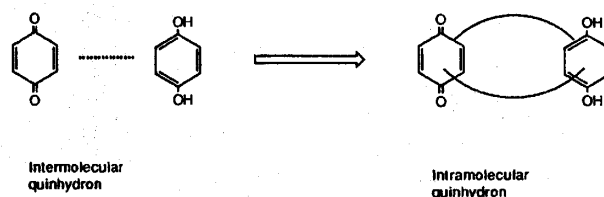
2. 電子授受・電子伝達機能を持つ新規共役化合物の分子設計

本研究は、プロジェクト研究 [4] 電子授受・電子伝達機能をもつ新規共役化合物の分子設計] の一環として行っている。

2.1 分子内電荷移動型メタシクロファン類の合成

キノンは強い電子受容能を持つことが古くから知られている。キノン骨格を複数個もつ分子は単に多数個の電子を受け入れることが可能であるのみならず、同一分子内のキノン同士の相互作用のため電子を受け入れ易くなると期待される。また、キノン体とその還元体であるヒドロキノン体とは電子の授受によって強く着色した分子間電荷移動錯体 (キノヒドロ) を形成することも良く知られている事実であるが、この電

荷移動型相互作用を解明するためには、キノン構造とヒドロキノン構造とを同一分子内に組み込んだ分子内電荷移動錯体を合成し、キノン-ヒドロキノン相互の位置関係がお互いの電子授受能に及ぼす影響を検討する必要がある。

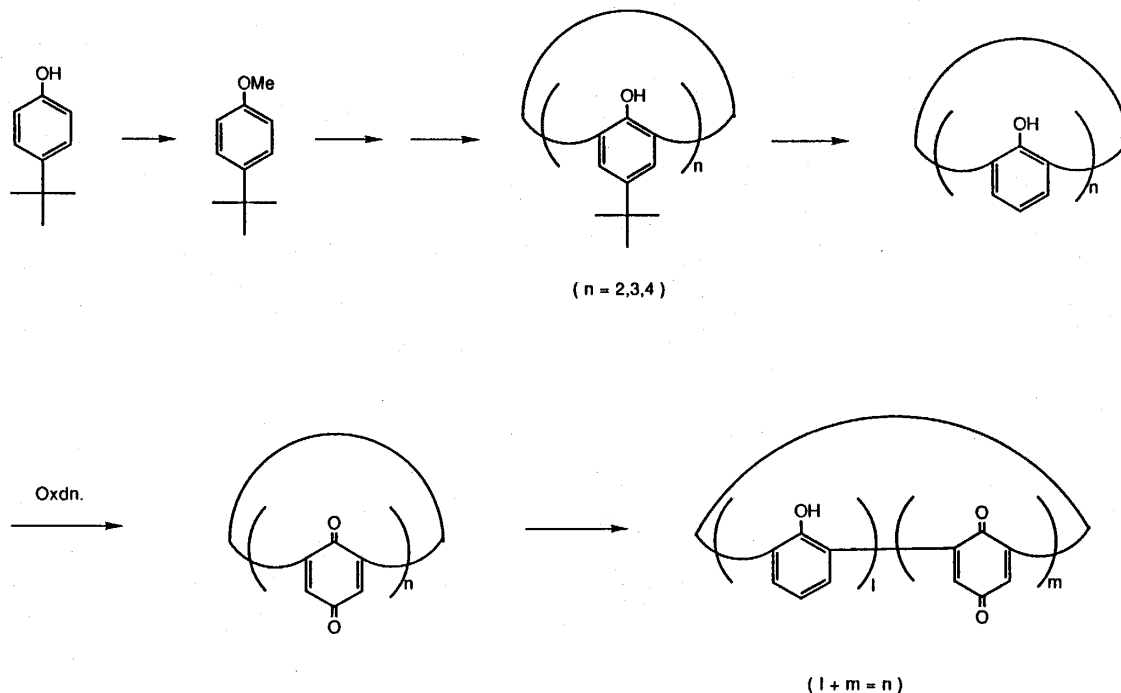


(Scheme-4)

機能分子の構造設計

以上のことから、フェノールおよびその誘導体を環成分とする 2, 3, 及び 4 環性メタシクロファンを合成し、それらの化学修飾（キノンへの酸化とキノヒドロロンへの誘導）による大環状電荷移動型メタシクロファン類の合成を企画した。当部門で開発した芳香族化合物

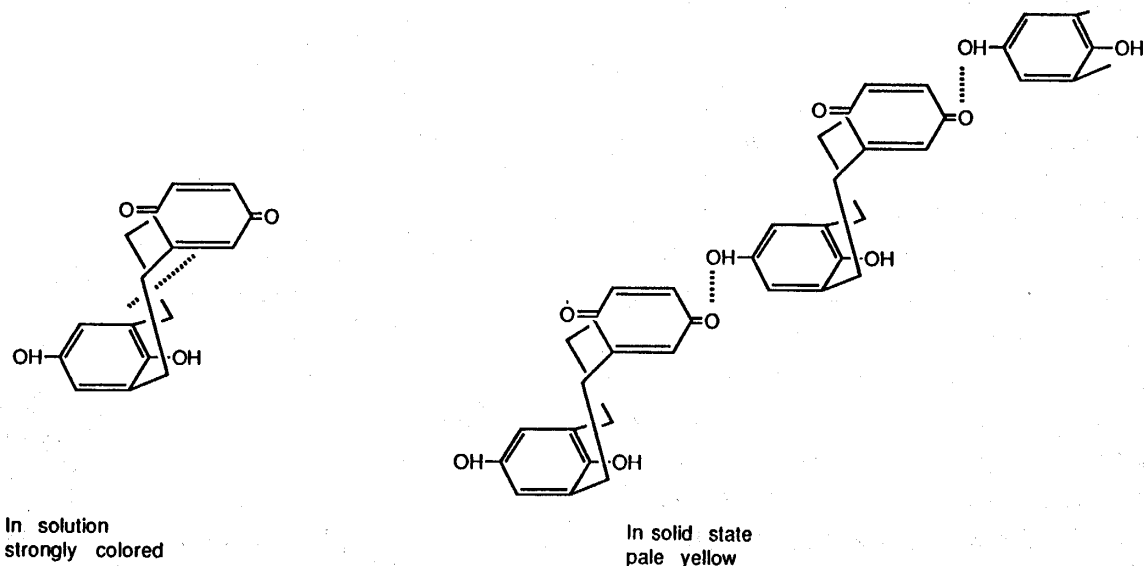
物の選択的合成法を応用して架橋鎖の長さ、芳香環の数の異なる様々なポリヒドロキシメタシクロファン類を合成、続いて酸化反応によりキノン体へ誘導した。酸化還元電位の測定により電子受容能力の評価を検討している。



(Scheme-5)

合成したキノン体のうち、[2.2]メタシクロファンキノンからキノヒドロロンを合成した。⁵⁾興味深いことに、この化合物は溶液では強く着色し分子内キノヒドロロンの形成を示すが、固体状態では黄色味を帯びてい

るもののほぼ無色である。その理由として、階段状の[2.2]メタシクロファン構造のため、固体状態では分子間水素結合が強く、分子内キノヒドロロンの形成が妨げられるためと考えている。

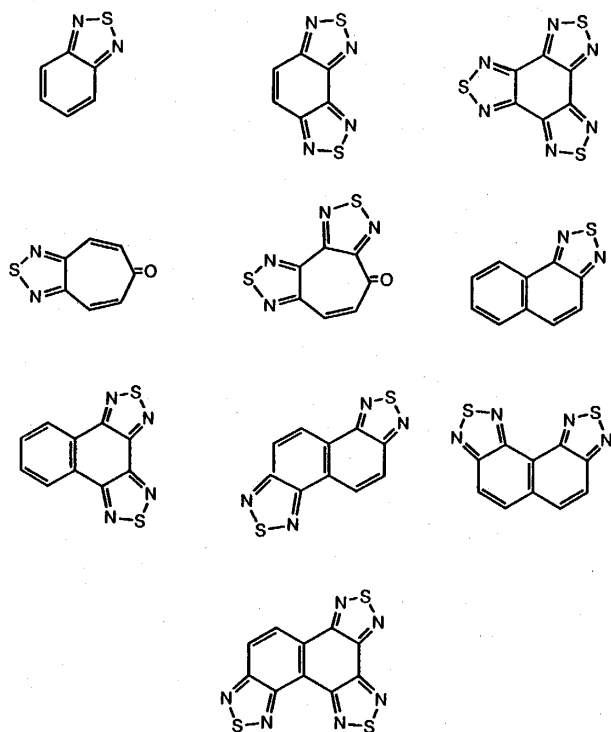


(Figure-2)

また、 π -電子間相互作用はホスト・ゲスト錯体の形成の重要な因子であり、上述のキノン骨格を有する大環状シクロファン類は、電荷移動相互作用を利用したゲスト分子の取り込みが期待されるホスト分子として興味深い。

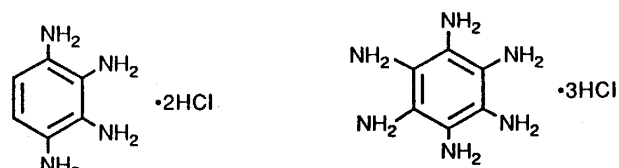
2.2 複数の1,2,5-チアジアゾール環が縮環した芳香族化合物の合成とその還元反応によるポリアミノ芳香族化合物の合成⁶⁾

これまでに当部門ではテトラサルファーテトラナイトライド(N_4S_4)が1,2,5-チアジアゾール環の形成に優れた試薬であることを明らかにしてきた。近年フェノール類およびその類縁体との反応で1,2,5-チアジアゾール環が複数個縮環した種々の芳香族、複素環芳香族化合物が一段階で合成できることを見だし(合成化学的研究の部で詳述)、以下の化合物を合成した。



(Figure-3)

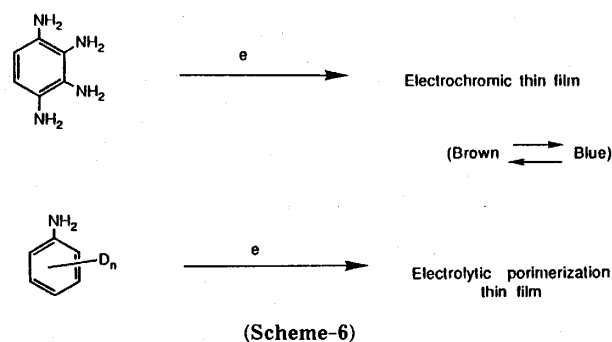
また、ベンゾビス-及びベンゾトリス[1,2,5]チアジアゾールの還元により、不安定な1,2,3,4-テトラ-及びヘキサアミノベンゼンを塩酸塩として安定に単離することに成功した。



(Figure-4)

電子吸引性の1,2,5-チアジアゾール環が複数個縮環した芳香族化合物はそれ自身電子受容体として作用することが期待されるのみならず、還元反応により電子供与性のポリアミノ芳香族化合物に変換可能な興味ある化合物である。これらの化合物の電子機能については今後の検討課題である。

最近、導電性芳香族アミン重合体はポリマー電池の材料などとして活発に研究されている。当部門では東京農工大小山昇教授と共同研究を行い、1,2,3,4-テトラアミノベンゼンの電解重合薄膜はエレクトロクロミックで可逆的な色変化(Brown \rightleftharpoons Blue)を示すことを見いだした。⁷⁾



(Scheme-6)

また、位置選択的重水素化アニリンの電解重合膜の電子機能についても検討中であるが、重水素化位置により重合膜の生成速度、膜厚などが異なるという興味深い結果を得ている。

3. 大環状メタシクロファン類の合成と分子認識機能

大環状分子(ホスト)は環内の空洞に他の分子(ゲスト)を取り込む能力を持ち、従って、酵素類似の分子認識機能をもつと期待される。ホスト分子の取込み能は、当然、様々な要因により支配されるであろう。そこで、複数のベンゼン環を含む、環径の異なるメタシクロファン類を系統的に合成し、環のサイズ、柔

軟性、環内部の化学的性質、ホスト分子とゲスト分子との相互作用などの分子認識機能を支配する因子を明らかにすることを検討している。

これまでに開発してきた、tert-ブチル基を保護基として用いる芳香族化合物の選択的合成法を大環状メタシクロファン合成に応用し、3ないし4個のベンゼン環を様々な長さの炭素鎖（炭素数 = 0, 1, 2, 3）で架橋した大環状メタシクロファン類の合成、化学修飾、コンフォメーション挙動、及び分子包接能について検討を行っているが、本誌掲載（181頁）の「機能物質科学研究所講演会・講演要旨」と重複するので、ここでは省略する。

4. 情報機能材料

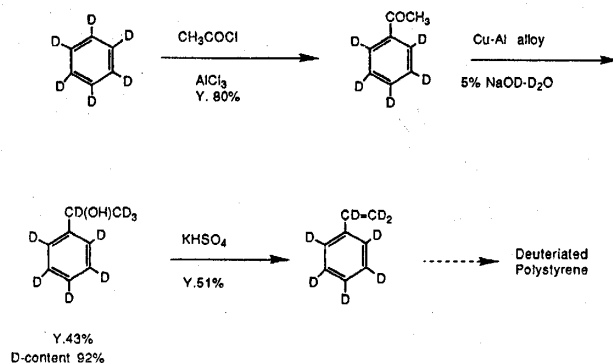
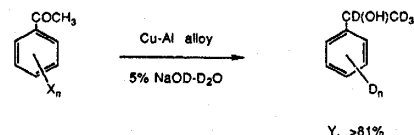
4.1 プラスチック光ファイバー原料としての重水素化スチレン⁸⁾

プラスチック光ファイバーが最近注目を集めているが、プラスチック光ファイバーの重要な問題点の一つに、炭素-水素結合による透過光の減衰がある。これは、炭素-水素結合の伸縮運動に必要なエネルギーに相当する波長の透過光が吸収されるために起こる。従って水素原子を重水素原子で置換すれば、炭素-重水素結合の伸縮運動に要するエネルギーは炭素-水素結合のそれよりも大きいため、より短波長の光が吸収され透過光の減衰は少なくなりレーザー光の伝達距離が増大することが知られている。

そこで、当部門で開発してきた還元的重水素標識法を用いて、以下に示す様に重水素化スチレンを高同位体純度で合成した。

ハロアセトフェノン類の還元反応によって重水素化スチレンの前駆体である重水素化1-フェニルエタノール類を合成した。Cu-Al 合金を用い、ブromo-及びクロロアセトフェノンのいずれからも対応する重水素化1-フェニルエタノールを高収率かつ高同位体純度で得た。Ni-Al 合金を用いるとメタ位で水素-重水素交換反応が起り、同位体純度は低下した。興味あることに、超音波照射下で還元すると芳香環上での交換反応が抑制され同位体純度は向上した。

また、1-フェニルエタノール-d₆は、ベンゼン-d₆のアセチル化によりアセトフェノン-d₆を合成し、その還元反応により合成した。これらの重水素標識エタノール類の脱水反応により高同位体純度の重水素標識スチレンを得た。



(Scheme-7)

4.2 機能性ヘテロ環色素の開発

最近、機能性色素に関する研究が盛んである。特に、表示用素材として外部刺激[光(ホトクロミズム)、熱(サーモクロミズム)、圧力(ピエゾクロミズム)、電気(エレクトロクロミズム)等]に応じて色彩、色調を可逆的に変化する色素が求められている。また、「目立つ、人の目を捕らえ易い」点で、強いケイ光の機能性色素の開発は重要であろう。

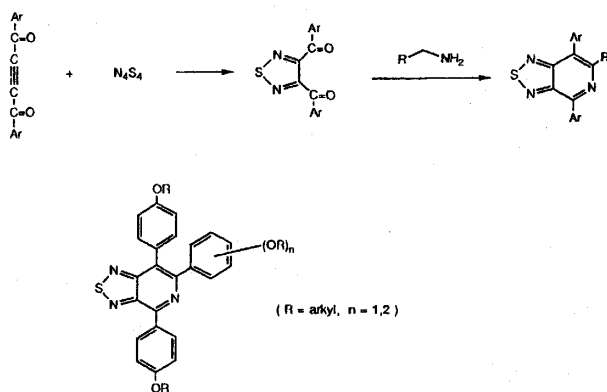
先に当部門で合成した4,6,7-トリフェニル-1,2,5-チアジアゾロ[3,4-c]ピリジンは強ケイ光性で、染色性、耐候性に優れ、色素として優れた性質をもつ化合物である。この化合物の色調に及ぼす置換基及び縮合複素環の効果を検討中、摩擦熱で変色する化合物、蛍光性液晶、電界発光素子として従来ない優れた性質を示す化合物などの機能物質が発見された。

現在、これらの新しい誘導体の開発と機能の高度化に取り組んでいる。以下にこれまでに得られた結果を要約する。

4.2.1 摩擦で変色する複素環化合物: 4,6,7-トリ(アルコキシ置換フェニル)-1,2,5-チアジアゾロ[3,4-c]ピリジン⁹⁻¹⁰⁾

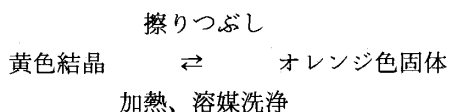
強ケイ光性黄緑色の4,6,7-トリフェニル-1,2,5-チアジアゾロ[3,4-c]ピリジンのベンゼン環にアルコキシ基を導入すると、吸収波長は著しく長波長側へシフトし、トリ及びテトラアルコキシ体では440 nm 付

近に吸収帯が観測される。これらの化合物の塩化メチレンあるいはクロロホルム溶液はオレンジ色を示すが、この化合物をエタノールで再結晶すると、黄色針状晶が析出した。黄色結晶をロ紙上でこすると、その部分がオレンジ色に変色し、更に、変色部分をエタノールで洗浄するか、あるいは、加熱すると速やかにもとの黄色に戻る現象が観察された。室温下でも色の戻りは観察されるが、速度は非常に遅い。この色変化は4-メトキシフェニル基を持つ誘導体において顕著である。



(Figure-5)

変色部分を顕微鏡で観察すると、融解して流れた様な模様が見られた。



次に、種々の溶媒を用いて結晶化の条件を検討したところ、塩化メチレンあるいはクロロホルム溶液からゆっくり析出させた場合、黄色針状結晶とともにオレンジ色針状結晶が得られた。黄色およびオレンジ色結晶の固体状態での吸収スペクトルを比較すると、オレンジ色結晶の最長吸収波長は溶液中のスペクトルのそれに近い。そこで、この二種類の結晶と、黄色結晶の擦りつぶしによって変色したオレンジ色の固体のX線回析を行った。二種類の結晶に比べ、オレンジ色固体ではハローなパターンが認められ、アモルファス状態であることが判明した。また、液体窒素で冷却した容器内で擦りつぶした場合は色の変化がみとめられなかった。

従って、このクロモトロピックな変化は、

- (1) 黄色結晶が摩擦やすりつぶして生じた熱で融解してオレンジ色の液体となり、これが冷却時に結晶化することなくオレンジ色のアモルファス固体となる
- (2) オレンジ色のアモルファス固体は加熱や溶媒洗浄により黄色の結晶に戻るためである。

従来、サーモクロミックエチレンと総称されている化合物の中で、擦りつぶし、摩擦などによって色変化(レモン黄色 緑色)を起すものが知られている。また、3-ヒドロキシ-9-フェニルアクリジンは摩擦あるいは擦りつぶしにより色を変える(黄色 赤色)と報告されている。摩擦熱で引き起こされる、ラクタムラクタム互変異性によると言われている。

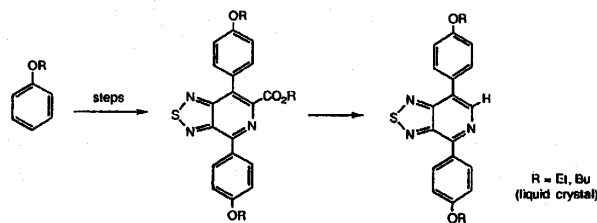
4.2.2 強ケイ光性液晶色素の合成

液晶は軽量・薄型表示機器として様々な分野で実用化され、更に新しい液晶の開発が行われている。これまでの液晶に関する研究は殆どが炭化水素系化合物を対象としている。炭化水素系化合物に比較してより構造の多様性に富む複素環を基本骨格とする液晶に関する研究は例が少なく未開拓の分野である。また、従来の複素環液晶はその大部分が単環状化合物である。縮合複素環系液晶は殆ど知られていない。また、ケイ光性色素分子は「人の目を捕らえ易い」という点で表示材料として優れている。従って、蛍光物質を組み込んだ表示用素材の開発研究が盛んに行われている。これらの研究においては、強ケイ光性化合物の開発がキーポイントとなる。

本研究分野では、炭素系芳香族よりも多様性に富む複素環系芳香族化合物に着目し、ケイ光の強い一連の複素環化合物を系統的に合成してきた。とりわけ、代表的ケイ光性芳香族化合物である p-ターフェニルの中心の芳香環を複素環縮合ピリジン、ピラジン環で置換した化合物群を合成し、それらの複素環部分を種々変換して、複素環骨格とケイ光性、液晶性との相関関係を解明し構造設計上の指針を得ようとしている。

これまでに合成したケイ光性化合物のうち、アリール置換 1,2,5-チアジアゾロ [3,4-c] ピリジン類は強いケイ光を持つ化合物で、実験者の着衣に染り易く、一旦染ると洗浄に強く安定で長期間にわたり退色が認められないなど強ケイ光性色素として優れた性質をもつ。そこで、液晶化合物への誘導を行い、ネマティック相をもつ液晶色素を合成した。

種々の置換基をもつ誘導体の合成、熱分析、膜安定性の検討を行っている。



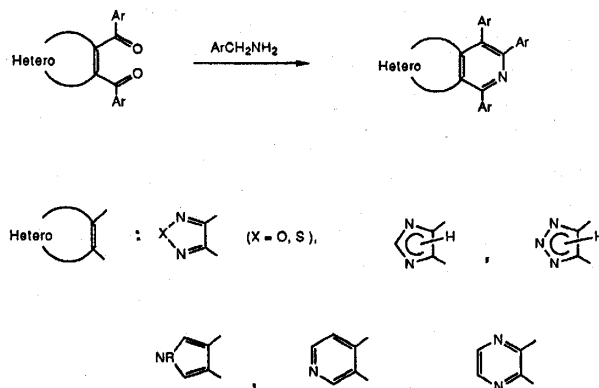
(Scheme-8)

現在、1,2,5-チアゾール環を他の複素環に変換し、蛍光性、液晶性に及ぼす複素環の効果について系統的な研究を行っている。

4.2.3 電界発光素子としてのケイ光性複素環化合物

強ケイ光性化合物に電場から電子とホール（正孔）を注入すると発光（EL 発光）が見られることがある。この現象を利用した電界発光素子はフラットパネルディスプレイ（例えば壁掛けテレビ）の分野や面発光体の特徴を生かした光源（例えば、液晶ディスプレイや計器類のバックライト光源）、表示板、標識灯への応用が考えられ、その技術的価値は大きいと考えられる。電界発光は液晶に続く次世代の新しい表示方法として、最近特に注目をあつめている。従来、薄膜型の電界発光素子としては無機半導体に希土類元素をドーパしたものが研究の対象となってきたが、駆動電圧が高い、フルカラー化が困難などの問題点をもっている。そこで、ケイ光性の有機化合物を用いる電界発光の研究が行われるようになってきた。これまで、高輝度で発光する化合物は幾つか見いだされているものの、いずれもアモルファス状態が不安定で容易に結晶化し、発光しなくなる。現在まで電界発光素子として十分な寿命をもつ有機化合物は見いだされていない。

当部門では先にジアロイル置換ヘテロ芳香環化合物とメチレンアミン類の縮合による新しいヘテロ環縮合ピリジンの合成法を開発してきた。これまでに合成してきたターフェニル構造を基本骨格とするポリフェニル置換複素環縮合ピリジン類（図に示す）はいずれも強ケイ光性化合物である。¹¹⁾最近、総合理工学研究科・斎藤教授のグループとの協同研究で、これらの化合物が低電圧で非常に明るい発光を示すことが見いだされた。これらの化合物は従来の EL 材料とは全く異なる骨格をもち、新しい素材として期待される。現在、



(Scheme-9)

また、総合理工学研究科・斎藤教授のグループと、上記の化合物の発光強度、作動電圧などの検討を行っている。

更に 4.2.1 の研究との関連より、種々の置換基をもつトリアリールチアジアゾロピリジン類を合成し、有機化合物としては従来のものに見られない程アモルファス状態の安定性が高い化合物を見いだしている。

トリアリールチアジアゾロピリジン類の DSC ダイアグラムは三つのタイプに分類される。第一のタイプでは、黄色結晶を融解して得たオレンジ色の融解物を冷却するオレンジ色のガラスとなるが、これを再び加熱すれば、黄色とオレンジ色の二種類の結晶が生成（発熱ピーク）し、その後それぞれの融点で融解ピークが現れ、オレンジ色となる。黄色結晶とオレンジ色結晶の生成比は測定条件によって異なる。

第二のタイプでは、アモルファス固体が加熱時に黄色の結晶を生じ、その後、融解して赤橙色液体となる。

第三のタイプでは、加熱時に結晶化の顕著な発熱ピークが殆ど見られず、アモルファス固体がそのまま融解する。

アモルファス物質は高温にさらすことにより容易に結晶化するものが多いが、第三のタイプのアモルファス状態は熱的に安定で興味深い。特に、アルコキシ基を多く持つトリアリールチアジアゾロピリジン体の赤橙色のアモルファス固体は、室温下で数か月間結晶化せず、安定である。

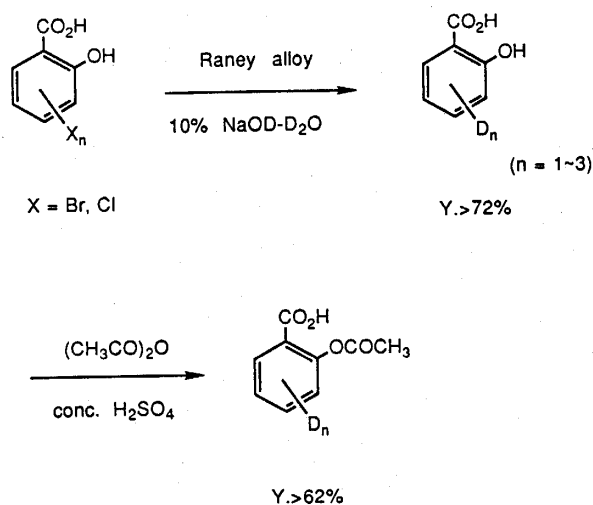
いずれもエタノールで洗浄すると速やかに黄色の結晶となる。

5. 生理活性機能物質の合成

重水素原子は軽水素の2倍の質量をもち、高純度の重水素標識体には軽水素体でない生理活性機能の発現が期待される。

古くから、サリチル酸は皮膚病薬、消炎剤及び食品防腐剤として広く用いられてきた。また、アセチルサリチル酸(アスピリン)は解熱剤、さらにプロスタグランジン類の生成を阻害することから鎮痛、抗リウマチ剤として奏効性があることが知られている。当部門では、ハロフェノール類及びハロ安息香酸類の重水素化での還元的脱ハロゲン化反応により対応する重水素標識体を合成したが、水酸基とカルボキシル基とを同一分子内にもつサリチル酸のハロゲン体を同様に処理して、期待した高同位体純度の重水素標識サリチル酸を得た。

さらに、得られた重水素化体を重水素化アスピリンへ誘導した。



現在、東亜大学食品化学工学科・深田教授と共に、重水素化サリチル酸の抗菌性を検討する目的で、黒こうじかびの一種 *Asp. niger* に対する抗かび作用をペーパーディスク法により検討している。いずれの標識体も非標識体よりも高い抗かび性を示し、しかも、4-d₁ 体の抗かび性が、3,5-d₂ 体よりも高い。この結果は重水素の数ではなく、導入された位置が大きく影

響することを示唆する。¹²⁾

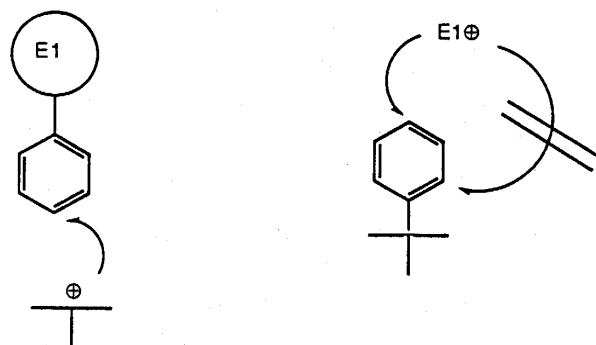
また、ストリキニーネ類似の生理作用を示すポミシンの基本骨格をもつジ-及びテトラヒドロ[2,1-b]ベンゾオキサゾールを合成し、その化学反応性を検討した。これらは口腔内を麻痺させる生理活性物質である。¹³⁾

II. 合成化学的研究

1. 保護基を用いる芳香族化合物の選択的合成法¹⁴⁾

本研究分野では、改組以前の旧生産科学研究所有機不安定中間体化学部門当時より、保護基を用いる芳香族化合物の選択的合成法の開発を行ってきた。すなわち、tert-ブチル基は、

- (1) 芳香環へ容易に導入でき、またベンゼン溶液中ルイス酸で処理することにより容易に除去できる
- (2) モノ置換ベンゼンの tert-ブチル化は選択的にパラ位で起こる
- (3) tert-ブチル基の隣接位へ置換基を導入することは困難である



(Figure-6)

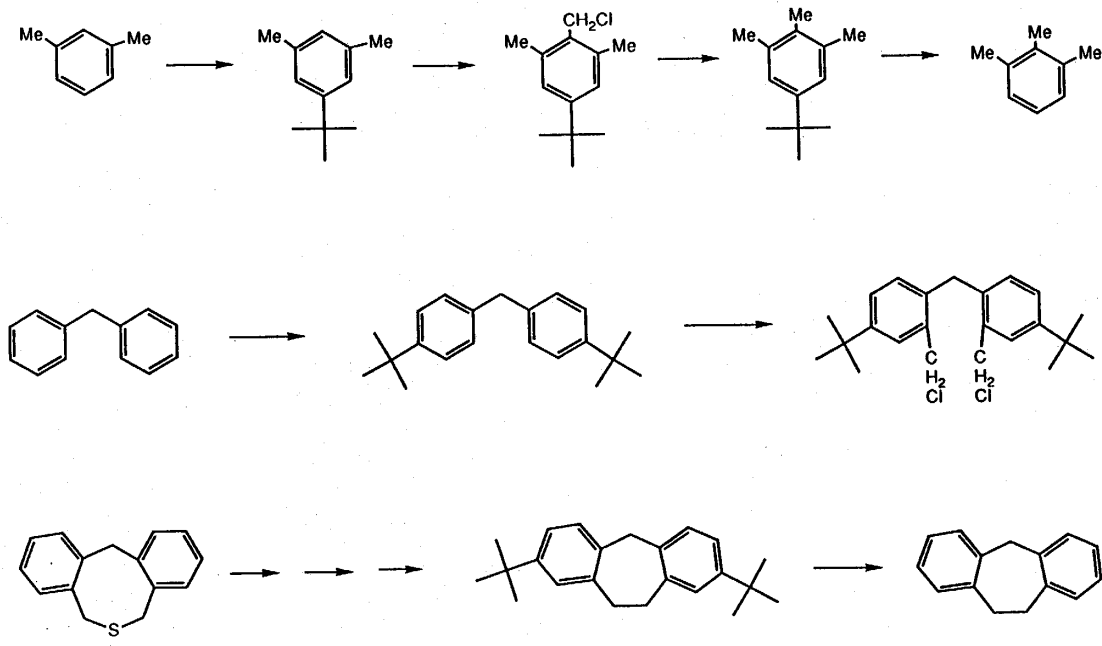
などの芳香環の位置保護基として優れた性質を持つことを利用して、以下に示す様々なタイプの芳香族化合物の簡便・実用的、かつ大量合成も可能な合成ルートを確立した。

- (a) 単環性芳香族化合物 (アルキル置換ベンゼン、フェノール類)
- (b) 双環性芳香族化合物 (ビフェニル、ジフェニルメタン類)
- (c) 三環性芳香族化合物 (ジベンゾフラン、ジベンゾシクロヘプタン類)

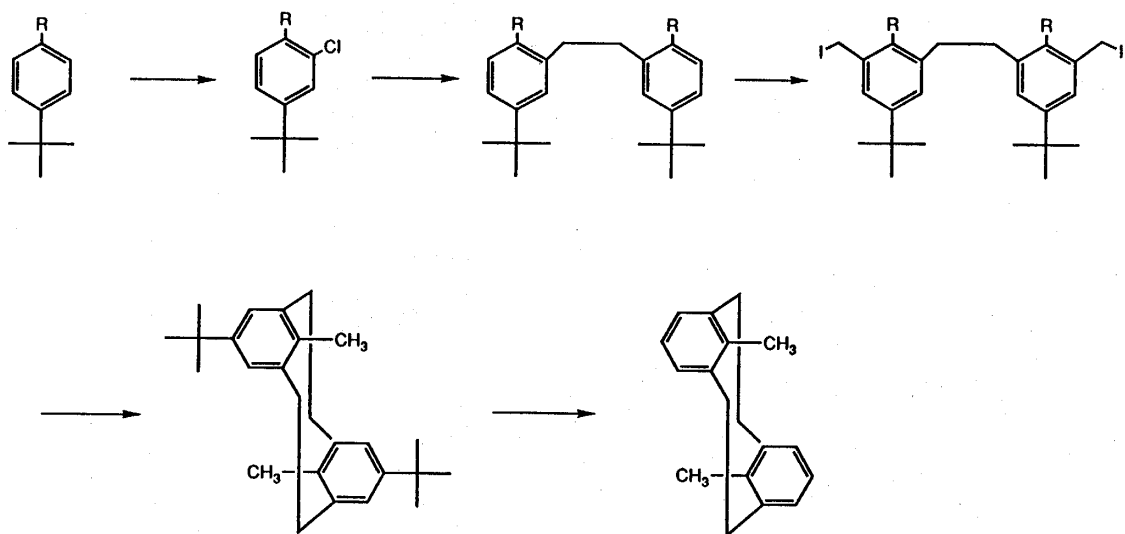
機能分子の構造設計

(d) メタシクロファン類縁体 (メタシクロファン、
メタシクロファン-1-エン、メタシクロファン-1,
9-ジエン、大環状メタシクロファン類)

(e) 複素環化合物 (カルバゾール、ジベンゾフラン類)
二、三の代表的な例を以下に示す。

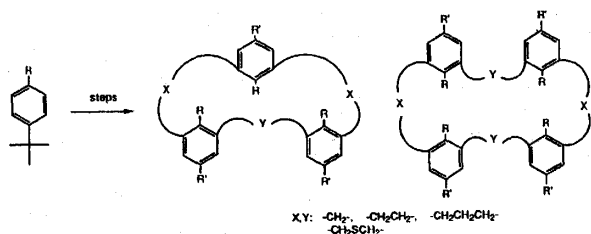


(Scheme-11)

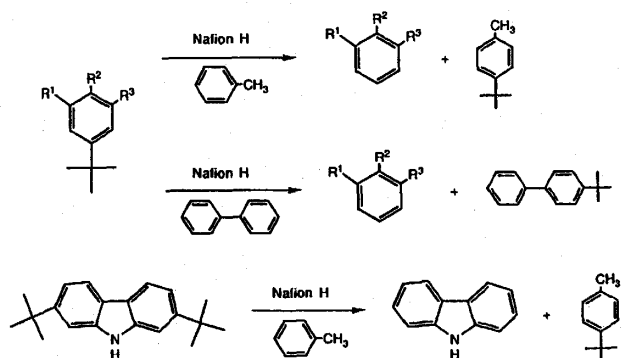


(Scheme-12)

また、前述の大環状メタシクロファン分子認識機能に関する研究と関連して、*tert*-ブチル基を位置の保護基に用いて、架橋鎖長の異なる、3及至4個のベンゼン環をもつメタシクロファン類の大量合成を行った。



(Scheme-13)

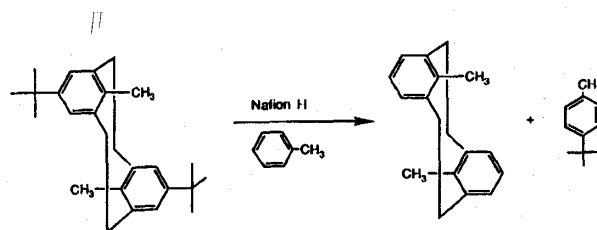


(Scheme-14)

この保護基を用いる合成法を更に有用なものとするべく、現在以下の研究を行っている。なお、本研究は佐賀大学理工学部・大和助教授との共同研究である。

1.1 新しい脱保護法の探索

最近、フッ素樹脂系固体酸触媒として注目を集めているナフィオン-Hがアルキルベンゼン、ビフェニル、ジフェニルメタン、ジフェニルエタン、ジベンゾシクロアルカン、[2.2]メタシクロファンなどの芳香族炭化水素のみならず、アニリン、カルバゾールのような含窒素芳香族化合物からの *tert*-ブチル基の脱離にも有効であることを見いだした。本触媒は、使用後に容易に回収・再生ができ、繰り返し使用しても活性の低下が少ないなどの利点を有している。¹⁵⁾



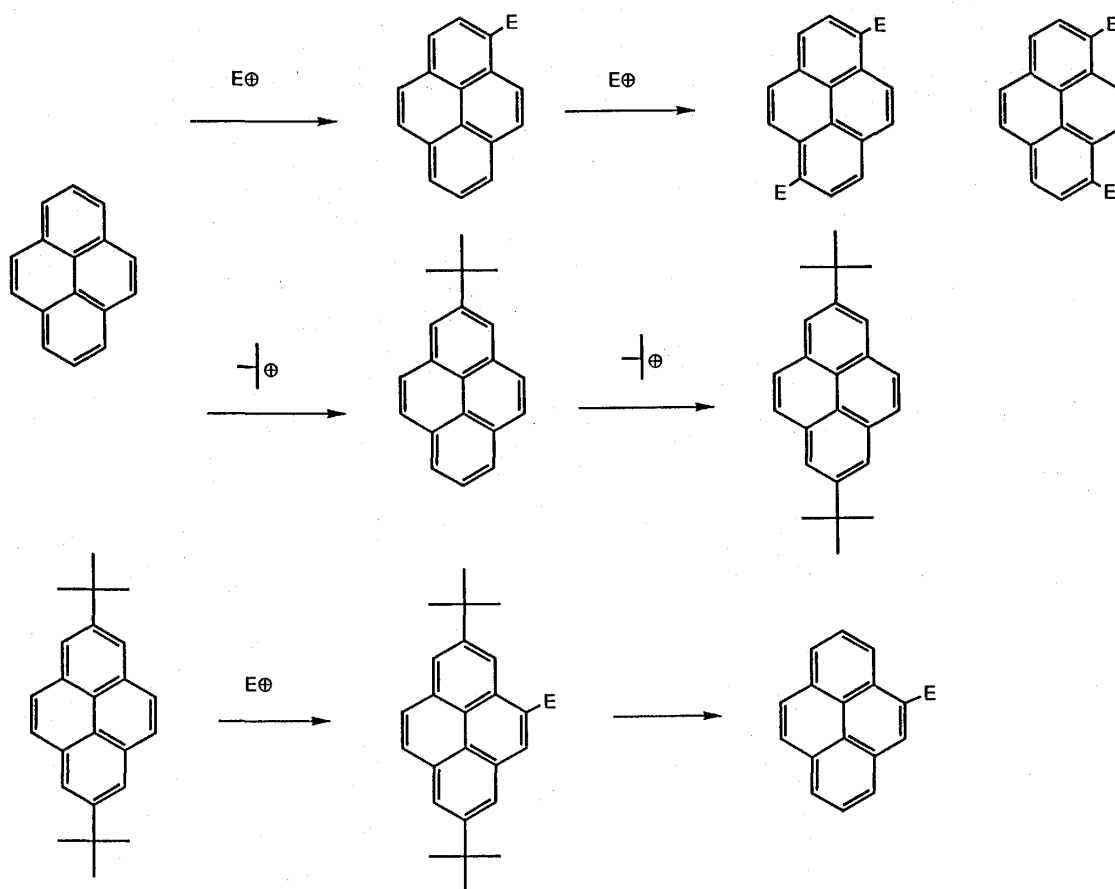
(Scheme-15)

また、工業的見地から、鹿児島大学工学部化学工学科高橋武重教授と共同で、気相系及び固-液系での脱保護反応の選択性、触媒の劣化などに関して基礎的な研究を行っている。¹⁶⁾

1.2 縮合多環芳香族化合物への位置選択的置換基導入¹⁷⁾

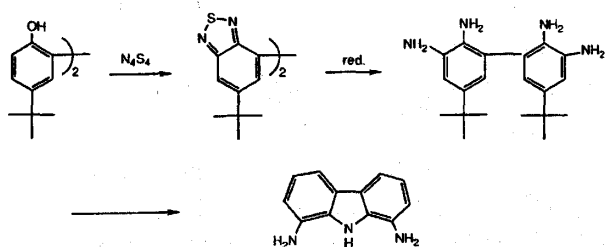
多環縮合芳香族化合物へ位置選択的に置換基を導入することは、異性体、多置換体の副生などのため一般に困難である。そこで、当部門で開発してきた *tert*-ブチル基を保護基とする方法を適用して、ピレン類、ジベンゾシクロヘプテン類の種々の置換体の合成ルートの確立を検討している。

例えば、ベンゼン環が4個縮合したピレンの親電子置換反応は主に1位で起こるが、*tert*-ブチル基は、最も込み合いの少ない2位に導入され、そのかさ高さのため隣接位(1及び3位)をブロックする。従って、*tert*-ブチル基を保護基に用いれば、4,5位に置換基をもつピレン類の選択的合成が可能である。現在、この原理に基づき、合成研究を行っている。



(Scheme-16)

また、当部門で開発してきた N_4S_4 を用いる合成法と組み合わせて、窒素官能基が3個並列（アミノ基-イミノ基-アミノ基）した興味ある構造をもつ1,8-ジアミノカルバゾールの合成に応用した。

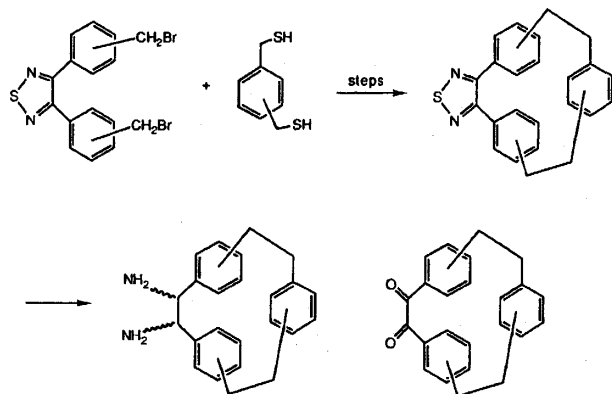


(Scheme-17)

2. 複素環を環成分とするシクロファン類の合成と複素環の官能基化

シクロファン類の架橋鎖上に官能基を導入し、その反応性に及ぼすシクロファン骨格の効果を研究した例は少ない。複素環は、環開裂により官能基へ誘導できることから、マスクされた官能基と見なすことができる。したがって複素環を環成分とするシクロファン類が合成できれば、架橋鎖上に官能基をもつシクロファンへ誘導可能であろう。

以上の観点から、前述のように、シクロファン骨格形成時の反応条件下で安定な1,2,5-チアジアゾール環を組み込んだシクロファン類を合成し、複素環部を隣接ジカルボニル基、ケトイミン基、隣接ジアミン基に変換して架橋鎖上に官能基をもつシクロファンを合成した。¹⁸⁾

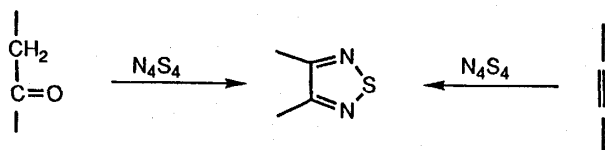


(Scheme-18)

また、炭素鎖に変換可能なチオフェン環を組み込んだマタシクロファン類の合成、構造、物性、及び還元反応による[n]マタシクロファン類への変換についても検討している。

3. N_4S_4 とフェノール類との反応による1,2,5-チアジアゾロアロマティックスの合成とポリアミン類への還元⁶⁾

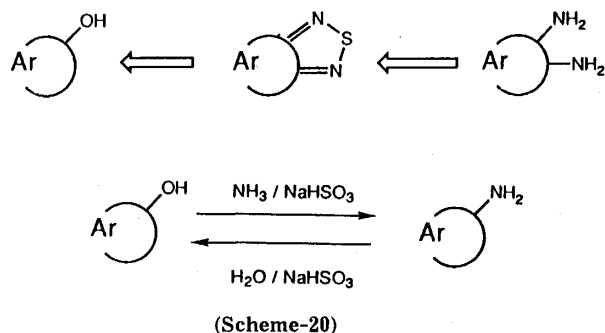
本研究分野では、一塩化イオウとアンモニアから合成できる N_4S_4 と種々の有機化合物との反応を検討し、 N_4S_4 はアセチレン、メチルケトン類に(=N-S-N=)ユニットを導入して、一段階で1,2,5-チアジアゾール環を形成することを明らかにしてきた。



(Scheme-19)

最近、 N_4S_4 とフェノール類との反応により、ベンゼン環上に1,2,5-チアジアゾール環が構築できることを見いだした。1,2,5-チアジアゾール環は還元により容易に隣接ジアミンへ変換可能であるので、隣接ジアミンの合成等価体とみなす事ができる。従って、この反応は、フェノール性のヒドロキシル基を隣接ジアミンへ変換する新規な合成ルートを拓く可能性を持つと言える。これまで類似の反応として、ヒドロキシル基との交換反応によりアミノ基を導入する Bücherer 反応が知られている。これに比べ、 N_4S_4 を用いる上記の反応は一度に複数個のアミノ基を互いに隣接した位置に

導入できる点を特色としている。

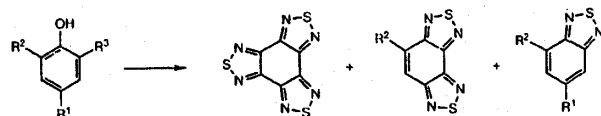


(Scheme-20)

3.1 N_4S_4 とフェノール類との反応による1,2,5-チアジアゾロアロマティックスの合成

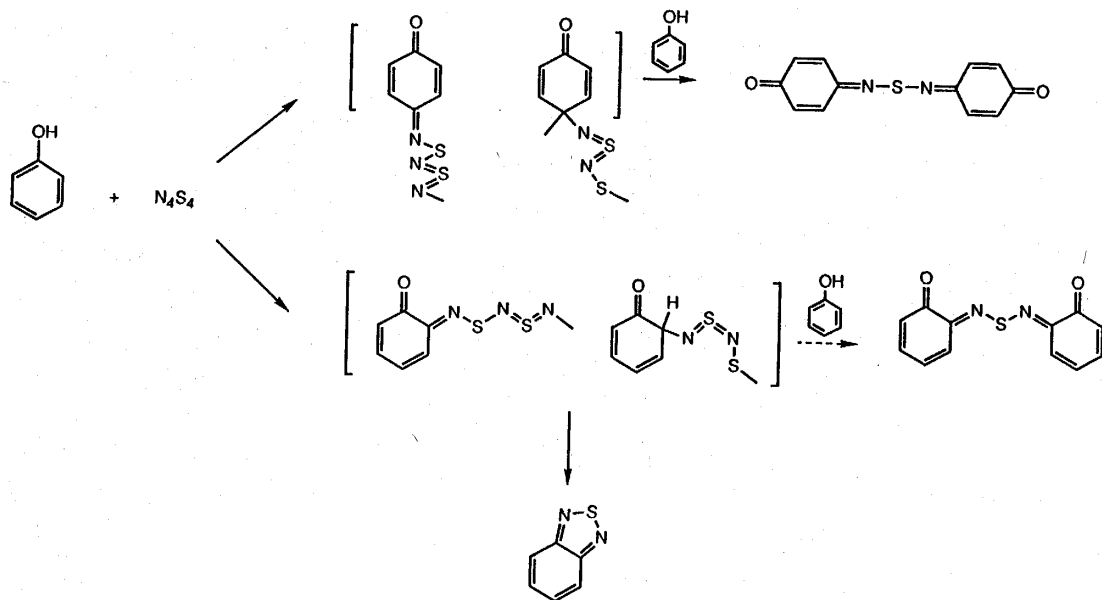
先に、2,6-ジ置換フェノール類と N_4S_4 との反応で N,N' -チアビス (パラベンゾキノニイミン) 体が合成されている。そこで、スキーム 22 のように、チアビス (オルトベンゾキノニイミン) 体の生成を期待して、4-ジ-*t*-ブチルフェノールと N_4S_4 との反応を行ったところ、84%の高収率で閉環体であるベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール体が得られた。

以下、アルキルフェノール類と N_4S_4 との反応で、種々の対応するアルキル置換ベンゾ[c]チアジアゾール類を合成した。この反応で、ヒドロキシル基のオルト位に在るハロゲン原子や *tert*-ブチル基は脱離基として作用することが明らかとなった。次に、複数個の1,2,5-チアジアゾール環が縮環した化合物の生成を期待して、カテコール、レゾルシノールなど複数個のヒドロキシル基をもつベンゼン類と N_4S_4 との反応を行った。臭素化カテコールからトリス体が収率32%で選択的に合成でき、一方ハロ置換レゾルシノール類は、ハロゲン原子を持つビス体の誘導体の合成に有用である事が明らかとなった。また、*p*-ブロモフェノール、2,4,6-トリブロモフェノールなどの入手容易な化合物と N_4S_4 との反応では、トリス縮環体やビス縮環体が生成することを見いだした。対応するヨウ素体も同様な生成物を与えるが、収率は低い。



(Scheme-21)

機能分子の構造設計



(Scheme-22)

なお、ハロゲン置換のビス体と N_4S_4 との反応は進行しなかった。このことから、ベンゾトリス体はハロベンゾビス体を経由して生成したものではないと考えられる。

さて、以上のように、ベンゼン環に1ないし3個の1,2,5-チアジアゾール環が縮環した化合物を簡便に合成できるルートを開拓した。そこでこの反応を他の芳香環へ拡張する目的で、まず、ナフトール誘導体との反応を検討した。その結果、ナフタレンの2個のベンゼン環のうち、ヒドロキシ基を β 位にもつベンゼン環には1個のチアジアゾール環が効率良く縮環し、一方、 α 位にヒドロキシ基をもつベンゼン環には、主に、低収率ながら2個のチアジアゾール環が縮環することを見いだした。これは、出発化合物中のヒドロキシ基の位置により生成物が支配されるという興味ある知見である。以下、この知見について詳述するが、各生成物の構造は、前述の113頁の Fig. 3 と重複するため、ここでは省略する。

まず、ナフトール類との反応を検討した。2-ナフトールと N_4S_4 との反応は収率84%でナフト[1,2-c][1,2,5]チアジアゾールのみを与えたのに対し、1-ナフトールとの反応の主生成物は2個のチアジアゾール環が縮環したナフト[1,2-c:3,4-c']ビス[1,2,5]チアジアゾールである。2-及び4-位が塩素または臭素で置換されたハロゲン置換1-ナフトール類との反応では、ビス体の収率が向上した(28%)。

次に、各々のベンゼン環上にヒドロキシ基を持つナフタレンジオール類と N_4S_4 との反応を検討した。 β 位のヒドロキシ基及び臭素原子はこの場合も有効に作用し、2,6-及び2,7-ジオール体からナフトビスチアジアゾールをいずれの場合も好収率で得た。また先述したように、1-ナフトール類との反応で、収率は低いものの、 α -ヒドロキシ基をもつベンゼン環には2個のチアジアゾール環が縮環することを見いだした。そこでオクタアミノナフタレンの等価体であるナフトテトラキス[1,2,5]チアジアゾールの生成を期待し、1,5-ナフタレンジオール類との反応を検討した。ナフトトリス体が低収率で得られたものの、目的のテトラキス体は得られなかった。ナフトトリス体は α 及び β -ヒドロキシ基を合わせ持つ1,7-ジオール体との反応でも生成したが、収率は低い。

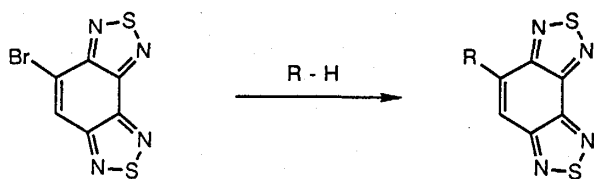
次に幾つかのヒドロキシ基が置換したベンゾ縮環複素環化合物と N_4S_4 との反応を検討し、1,2,5-チアジアゾール環縮環化合物を得た。この場合も、ヒドロキシ基の位置と生成物中に導入された1,2,5-チアジアゾール環の数との間に相関が見られた事は興味深い。

フェノール性のヒドロキシ基をもつトロポロンと N_4S_4 との反応を検討した。トロポロンは4,5位に1,2,5-チアジアゾール環が縮環した化合物を低収率で与えた。一方、ハロゲン化トロポロンとの反応では[4,5-c]体は全く得られず、縮環位置の異なる2種のビス体が生成した。

3.2. プロモ置換1,2,5-チアジゾロアロマティック スの求核置換反応

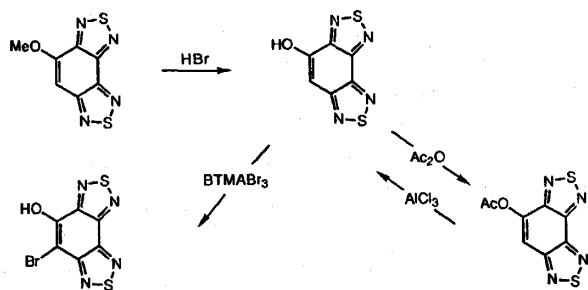
1,2,5-チアジゾル環は電子吸引性基として挙動するため、チアジゾロ縮環芳香族化合物上の臭素原子は求核置換反応に対し活性であると期待される。また、反応生成物は置換基を持つテトラアミノベンゼン及びテトラアミノナフタレン類の合成等価体として興味深い。そこで酸素及び窒素求核剤との反応を検討した。

4-ブロモベンゾビス-1,2,5-チアジゾルは1個の臭素原子が2個のチアジゾル環で活性化されているため求核反応に活性で、アルコールあるいはアミンと容易に反応して、対応する置換生成物を与える。

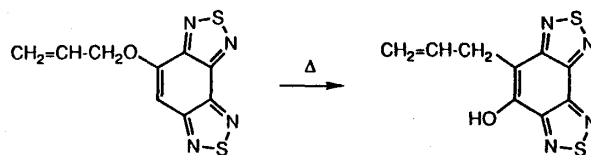


(Scheme-23)

メトキシ体は、酸によりエーテル結合が切断されてヒドロキシ体を与えた。この化合物はフェナンスレノールと類似の反応性を示す。また、アリルオキシ体は転移反応によりアリルヒドロキシ体を与えた。



(Scheme-24)



(Scheme-25)

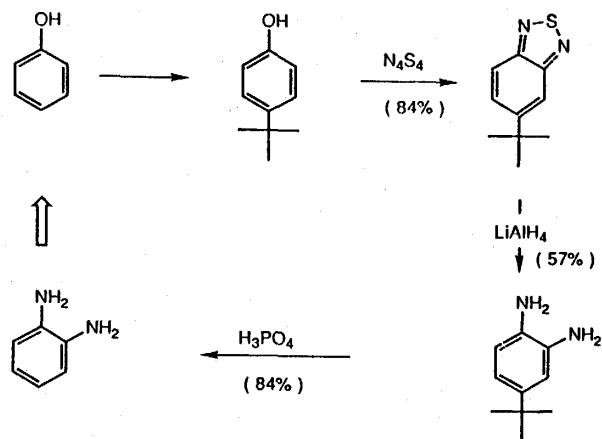
アミン類との置換反応生成物は異種のアミノ基をもつペンタアミノベンゼン前駆体と見なせる。

ジプロモナフトビスチアジゾル体も、対応する求核置換反応生成物をあたえたが、収率は低い。

3.3 ポリアミノアロマティックスへの還元反応

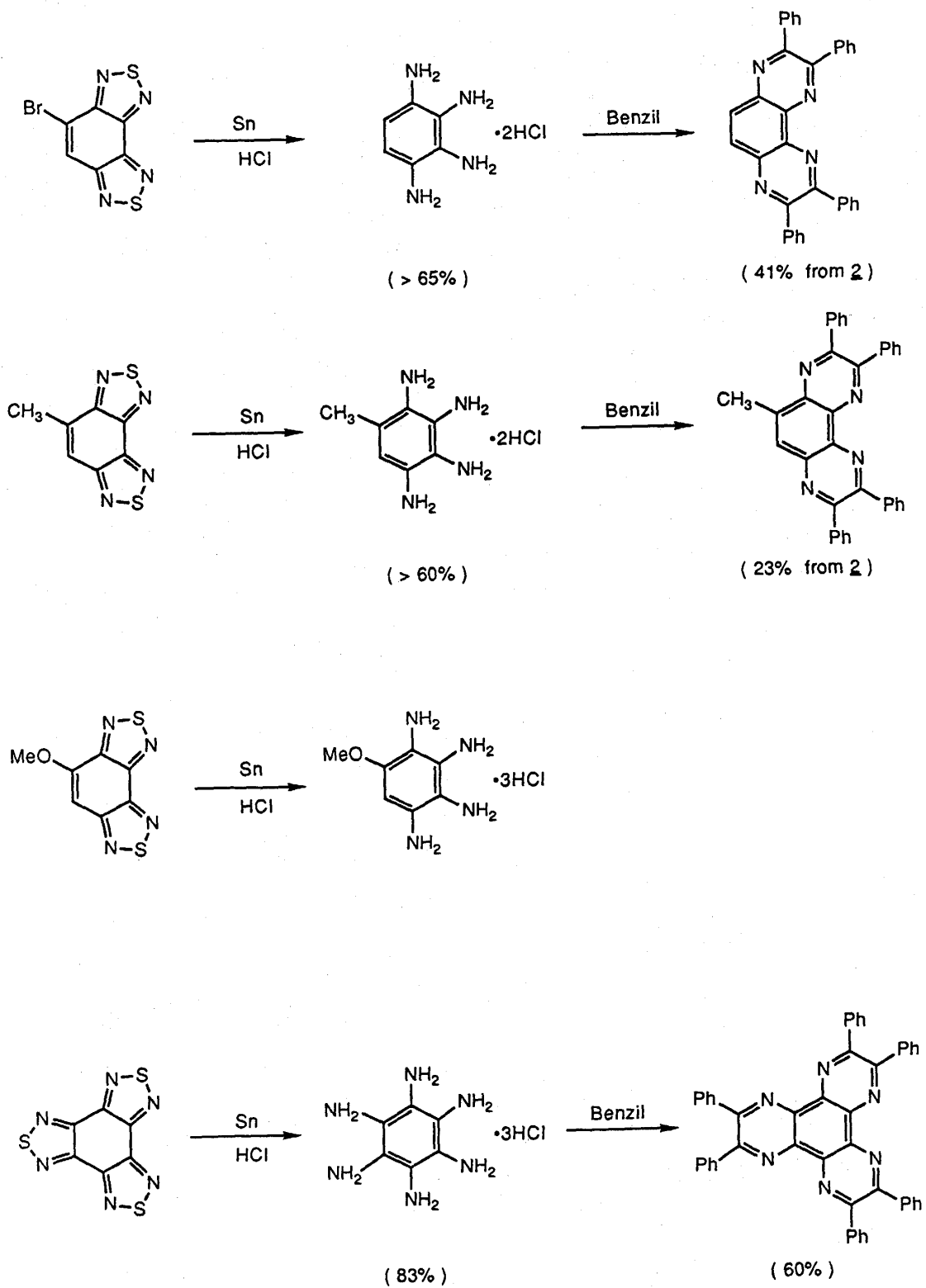
ポリアミノアロマティックス、とりわけヘキサアミノベンゼンは、最近、液晶、導電性ポリマー、有機磁性材料等の機能物質合成の出発物質として注目を集めている。そこで、フェノール類とN₄S₄との反応生成物であるポリ-1,2,5-チアジゾロアロマティックスを還元し、ポリアミノアロマティックスへ誘導した。

tert-ブチルベンゾ [1,2,5] チアジゾルの還元はスムーズに進行し、ジアミノ体を与えた。これをリン酸で処理してtert-ブチル基を除去し、o-フェニレンジアミンへ誘導した。



(Scheme-26)

機能分子の構造設計



(Scheme-27)

テトラ及びヘキサアミノベンゼンは不安定で、遊離のアミンとして単離するのは困難である。そこで、前述(1.2.2)したように、トリス体及び二、三のビス体の誘導体をジオキサン中、スズ-塩酸を用いて還元し、テトラアミノベンゼン類及びヘキサアミノベンゼンを塩酸塩の形で単離することに成功した。これらの塩酸塩は空气中比較的安定で取り扱い易く、また、還元反応終了後に反応溶液から析出してくるので、容易に分離できる。

ポリアミノアロマティックスは一般に不安定で、これまで合成困難な化合物が多い。本研究分野では、1,2,5-チアジアゾールが隣接ジアミンの合成等価体であることに着目し、

- (1) 入手しやすい種々のフェノール類と N_3S_4 との反応
- (2) 塩酸存在下、ポリ-1,2,5-チアジアゾロアロマティックスの還元

の二段階を経由するポリアミノアロマティックスの簡便な合成ルートを開発した。

4. 重水素標識化合物の位置選択的合成法の開発研究

重水素標識化合物は、他の安定同位体(^{13}C 、 ^{15}N 及び ^{18}O)標識化合物と比べて

- (1) 標識源が比較的安価(水の電気分解で高純度の重水が工業的に入手可能)である
- (2) 同位体効果の値が大きい

と言った利点を持つ。近年の核磁気共鳴装置及び質量分析装置の進歩・発展に伴い、重水素含量の定量が高精度で行えるようになったこともあって、重水素標識化合物は多くの分野で利用されている。特に、生化学の分野では代謝経路を解明する重要な手段として、また有機化学の分野では反応機構を解明するトレーサーとして多用されている。

現在まで種々の重水素標識法が報告されている。しかし、これまでの方法では特定の位置に複数個の重水素を一工程で、しかも高同位体純度で導入することは困難である。従って、位置選択的な重水素標識法の開発は同位体化学のみならず有機合成化学の分野においても重要な研究課題の一つである。

さて、炭素-ハロゲン結合は還元反応により容易に炭素-水素結合に変換できる。従って、この還元反応を水素の代わりに重水素を用いて行えばハロゲン原子の存在していた位置に重水素を選択的に導入することが原理的に可能である。更にこれまで有機化合物への

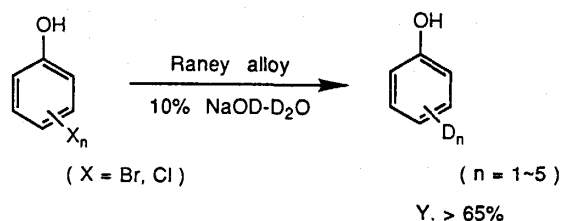
ハロゲン原子の導入方法は良く研究されており、様々なタイプのハロゲン化有機化合物が入手できるが、これらは重水素標識体の前駆体と見なすことができる。

本研究分野ではRaney合金(Ni-Al, Co-Al, Cu-Al及びFe-Al)、金属粉末(Al, Zn)/アルカリ(NaOD, Na_2CO_3 , CaO)/重水(D_2O)を組み合わせた反応系を用いて有機ハロゲン化物を還元する手法により重水素標識化合物の系統的な合成法を以下のように開発している。

また、この方法によって合成した重水素化体のD-NMRについて九州産業大学工業化学科・米光直志助教授と共同研究を行っている。

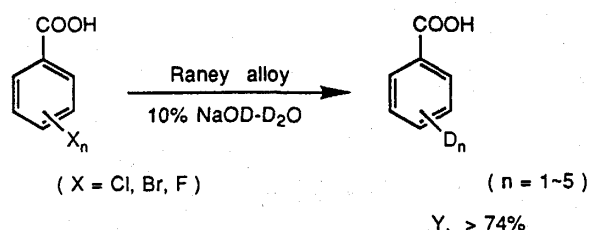
4.1 重水素標識芳香族化合物¹⁹⁻²⁰⁾

アルカリに可溶性ハロゲン化フェノール類の還元反応をRaney Ni-Al及びCu-Al合金を用いて行い、数種類の位置選択的重水素化フェノールを合成した。



(Scheme-28)

Cu-Al合金はプロモフェノール類を還元しそれぞれ対応する重水素化フェノール類を高収率かつ高同位体純度であたえたが、クロロフェノール類の還元反応には不活性であった。Ni-Al合金はすべてのハロゲン化フェノールを還元しフェノールを与えるが、芳香環上



(Scheme-29)

で水素-重水素交換反応を起こし、同位体純度は低下した。

また、理論上可能な19種類の全ての重水素標識安息香酸を上述の方法で対応するハロ安息香酸類から合成した。

ブロモ安息香酸の重水中 Raney Cu-Al 合金を用いる還元的脱臭素化反応により対応する重水素化安息香酸を高収率かつ高同位体純度(90%以上)で得た。なお、フェノールと同様 Ni-Al 合金を用いると水素-重水素交換反応が起こり、同位体純度は低下した。また、臭素化体より安価な塩素化体を原料とする方法を開発する目的で、Ni-Al 合金よりも活性の弱い Co-Al 合金を用いてクロロ安息香酸類の還元反応を重水中で検討した。高同位体純度(73~88%)で目的の重水素標識安息香酸が得られた。

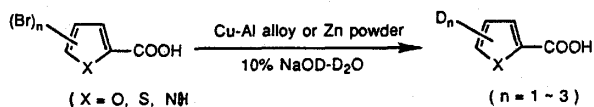
興味あることに、(10%NaOD-D₂O/10%Na₂CO₃-D₂O)混合溶液中でも期待した重水素化体が高同位体純度で得られた。従って、Co-Al 合金を用いる方法は、

- (1) 市販品として入手容易なクロロ置換体を原料として使用できる
- (2) 高価な NaOD 溶液を一部分ではあるが Na₂CO₃ 溶液で代用できる

などの利点を有している。

また、安息香酸を NaOD-D₂O 中 Ni-Al 合金で処理したサンプルと、安息香酸-d₅ を10% NaOH 水溶液中 Ni-Al 合金で処理したサンプルの ¹H-NMR スペクトルを検討し、水素-重水素交換反応は、Ni 触媒に被還元体が吸着した際の触媒表面からの距離に比例(オルト位>メタ位>パラ位の順に減少)して、パラ位で最も起こり易く、以下、メタ、オルト位の順に減少することが明らかとなった。

重水素標識2-チオフェン、2-ピロール、及び2-フランカルボン酸類を対応するブロモ置換体から Cu-Al 合金を用いて合成した。Cu-Al 合金の代りに亜鉛粉末を用いても、対応する重水素標識体が生成することが見いだされた。

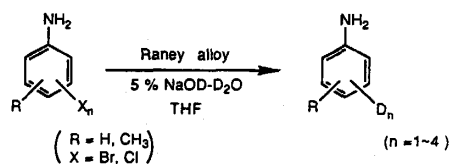
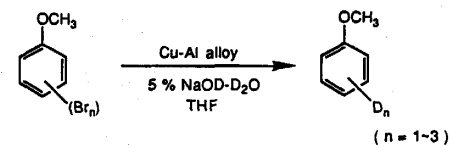
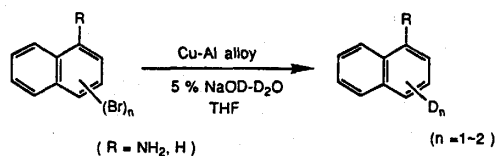


(Scheme-30)

アルカリ水溶液に不溶なナフタレン、アニソール、アニリン、及びベンズニトリル類のハロゲン化体の還元は(有機溶媒/重水)の懸濁液中で行われた。

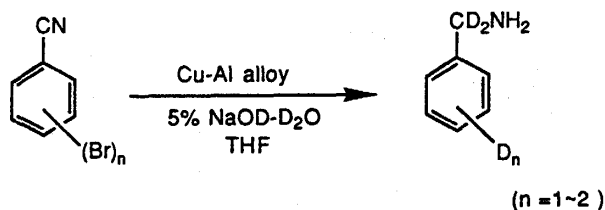
ブロモナフタレンからは、低収率ながら高同位体純度(84~99%)で対応する重水素化ナフタレン類が得られた。ブロモアニソールの還元反応は超音波照射下で完結し対応する重水素化アニソールを高同位体純度(91~99%)で与えた。

超音波照射下ではクロロアニリンも Cu-Al 合金で容易に還元され、対応する重水素標識アニリンが生成することが見いだされた。超音波照射は不均一系反応を促進することが知られており、Raney 合金を用いた還元反応にも有効である。



(Scheme-31)

ベンズニトリルの還元反応では、ハロゲンの脱離とニトリルの還元が起こり、重水素化ベンジルアミン(同位体純度:88~96%)が得られた。



(Scheme-32)

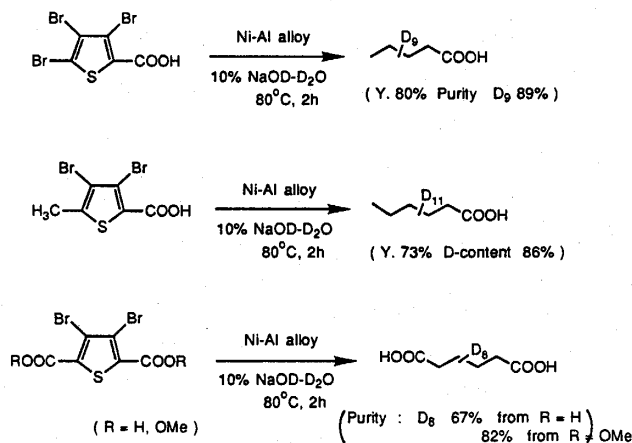
4.2 重水素標識脂肪酸化合物の合成²¹⁻²²⁾

4.2.1 チオフェン環の開裂反応を用いた重水素標識脂肪酸の合成

チオフェン誘導体は還元的環開裂反応によって対応する C₄-脂肪酸化合物を与える。重水中でチオフェン環上での還元的脱ハロゲン化とチオフェン環の開裂反応とを行えば、一段階でポリ重水素標識脂肪酸化合物が合成できる。この原理に基づき、以下の重水素標識体を合成した。

2-チオフェンカルボン酸類の重水素化反応では期待した以上の数の重水素が導入された重水素化ペンタン酸が生成した。本還元条件下ではペンタン酸自身の水素-重水素交換反応は観測されなかったため、交換反応はチオフェン環上(主として5位)、あるいは中間体のオレフィン酸の二重結合上で生じている。

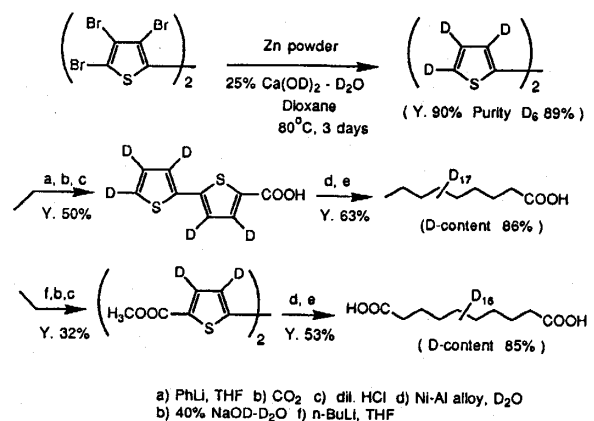
モノ、及びジブromoチオフェン-2-カルボン酸を用いる位置選択的な重水素化ペンタン酸の合成は困難であったが、3,4,5-トリブromoチオフェン-2-カルボン酸の還元的環開裂反応では、期待したペンタン酸-d₉が高同位体純度で得られた¹⁾。また、5-メチル体からは、チオフェン環の5位のメチル基が環開裂反応以前に重水素化されて、ヘキサン酸-d₁₁を、3,4-ジブromo-2,5-チオフェンジカルボン酸とそのジメチルエステル体の還元反応ではアジピン酸-d₈を、特にプロトン源を持たないエステル体から高同位体純度で得た。



(Scheme-33)

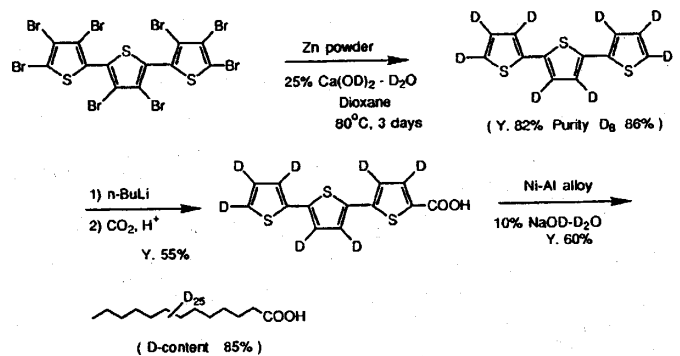
次に長鎖の重水素化脂肪酸類を、重水素化ポリチエニルカルボン酸誘導体の環開裂反応から合成するルートを検討した。

ヘキサブromo-2,2'-ビチエニルを25%水酸化カルシウム重水溶液中、Zn粉末で還元して、期待した2,2'-ビチエニル-d₆を高収率かつ高同位体純度で得た。尚、反応時間が短いと4,4'-ジブromo体が副生する。本還元法は高価なNaODを酸化カルシウムで代用できるので有用である。次いで、モノ及びジカルボキシル体へ高収率で誘導し、さらに環開裂反応により、高い重水素含量でノナン酸-d₁₇及び1,8-オクタンジカルボン酸-d₁₆を得た。



(Scheme-34)

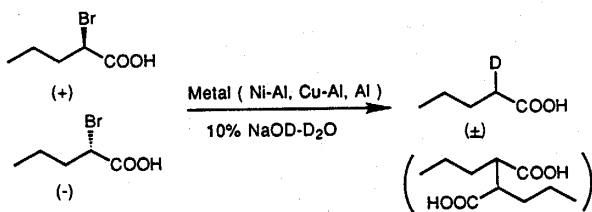
同様にオクタブromo α-テルチエニルより α-テルチエニル-d₁₀を合成し、トリデカン酸-d₂₅へ誘導した。



(Scheme-35)

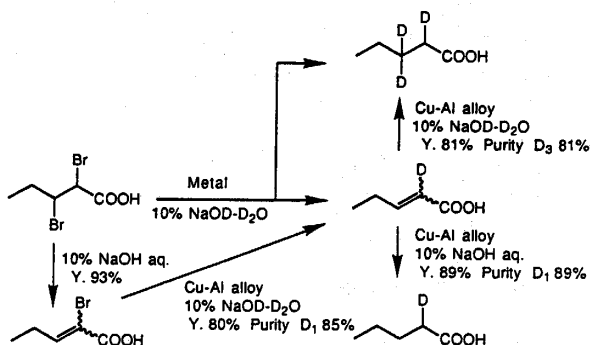
4.2.2 プロモ置換脂肪酸及び不飽和脂肪酸の還元 重水素化

重水素標識ペンタン酸-2-d₁ 体は2-ブロモペンタン酸の還元反応で高同位体純度で得た。Al 粉末は特に有効であった（同位体純度：95%）。Cu-Al 合金を用いると Ulmann 反応生成物である threo-2,3-ジプロピルコハク酸が副生した。また、光学活性な(+)-, (-)-ブロモ体からはいずれもラセミ体-d₁ が生成した。これは、本還元反応がラジカル中間体を経由した段階的機構で進行することを示唆する。



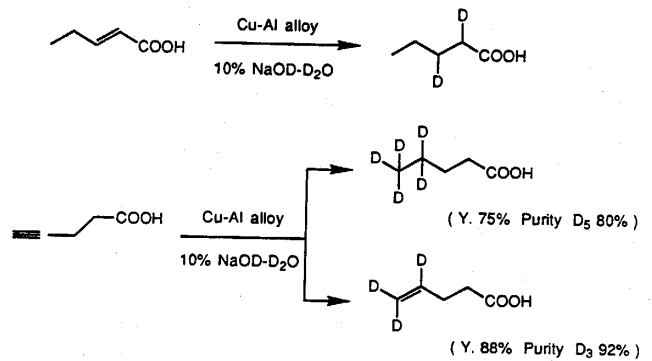
(Scheme-36)

ペンタン酸-2,3-d₂ の合成を目的として、2,3-ジブロモペンタン酸の重水素化反応を行ったところ、興味あることに、55%の低い同位体純度ながら2,2,3-d₃ が主に生成した。合金の量を減少すると E,Z-2-ペンテン酸-2-d₁(E:Z比=3:1)が得られた。従って2,2,3-d₃ 体は、E,Z-2-ペンテン酸-2-d₁ の還元によって生成したと考えられる。実際、2,2,3-d₃ 体は10% NaOD-D₂O 中で Cu-Al 合金を用いた E,Z-2-ペンテン酸-2-d₁ の還元により高同位体純度で得られた。



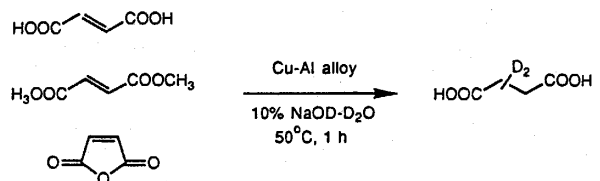
(Scheme-37)

2,3-ジブロモペンタン酸の重水素化反応では、脱臭化水素反応が併発するため2,3-d₂ 体を選択的に合成することは困難であった。そこでトランス-2-ペンテン酸から、Cu-Al合金を用いて期待したペンタン酸-2,3-d₂ を78%の同位体純度で得た。4-ペンテン酸の還元反応を10% Na₂CO₃-D₂O 溶液を用いて行い、4,4,5,5,5-d₅ 体と4,5,5-d₃ 体を選択的に合成することに成功した。本法は高価な NaOD 溶液を Na₂CO₃-D₂O 溶液で代用できる有効な還元法である。



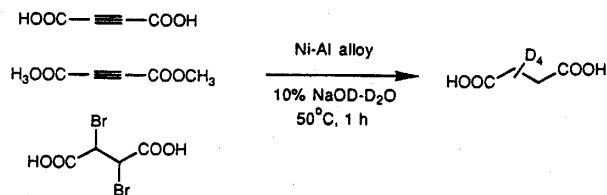
(Scheme-38)

出発原料としてフマル酸、無水マレイン酸、及びフマル酸ジメチル、アセチレンジカルボン酸とそのジメチルエステル体及び meso-2,3-ジブロモコハク酸を用い、それらの還元的重水素化反応により重水素標識コハク酸類を合成した。期待したコハク酸-2,3-d₂ が、Cu-Al 合金を用いることにより、特にプロトン源を持たないエステル、無水物から高同位体純度（95%以上）で得られた。



(Scheme-39)

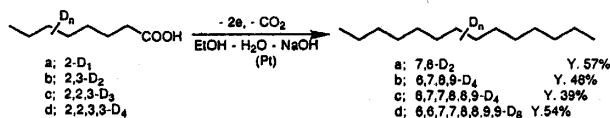
2,2,3,3-d₄ 体を、アセチレンジカルボン酸とそのジメチルエステル体の重水素化反応により高同位体純度(98%)で得た。meso-2,3-ジブロモコハク酸では、脱臭化水素が還元脱プロモ化に優先し、d₄ 体を与えた。



(Scheme-40)

4.2.3 コルベ電解酸化を用いる重水素標識脂肪酸化物の合成

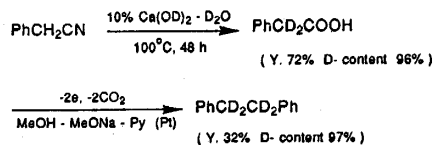
コルベ電解酸化は、カルボン酸類が一電子酸化、脱炭酸後に対応する二量体を与える反応である。従って、重水素化カルボン酸類の電解酸化では、対応する長鎖の重水素化体が、同位体純度の低下を伴うことなく得られると期待される。そこで、種々の重水素標識カルボン酸の電解酸化を行い、以下のように、重水素標識テトラデカン類、重水素標識ジフェニルエタン、及び重水素標識アジピン酸を合成した。例えば、重水素化オクタン酸の EtOH/H₂O/NaOH 混合溶液中の定電流電解により対応する4種類のテトラデカンを良好な収率で合成した。



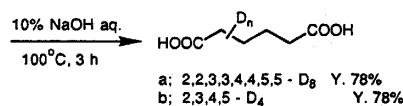
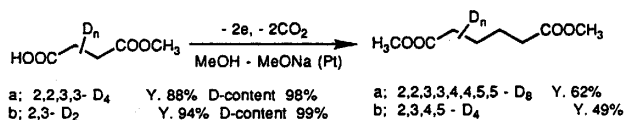
(Scheme-41)

フェニル酢酸-2,2-d₂ をフェニルアセトニトリルの10% -Ca(OD)-D₂O 中での加水分解によって合成し、定電流電解反応を MeOH/MeONa/ピリジン混合溶液中で行うことにより期待したジフェニルエタン-2,2,3,3-d₄ を高同位体純度で得た。また、重水素化コハク酸モノメチルエステル-2,3-d₂ 及び-2,2,3,3-d₄ の定

電流電解によりアジピン酸ジメチルエステル-2,2,3,3,4,4,5,5-d₈ 及び-2,3,4,5-d₄ をそれぞれ高重水素含量で得、加水分解によってアジピン酸-2,2,3,3,3,4,4,5,5-d₈ 及び-2,3,4,5-d₄ へ誘導した。

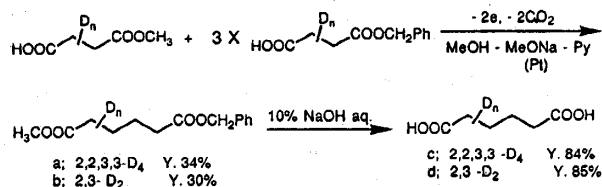


(Scheme-42)



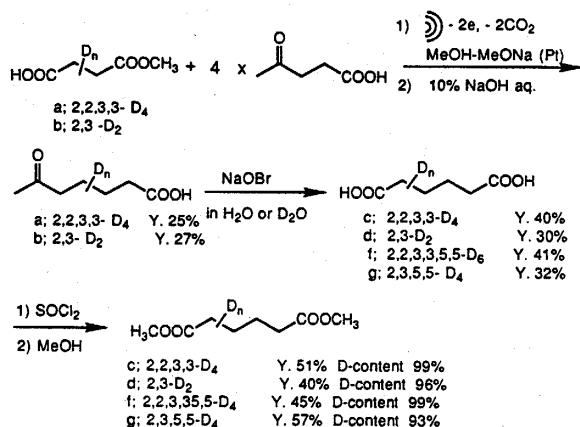
(Scheme-43)

交差コルベ電解では2つの異なるカルボン酸を同時に電解脱炭酸させためクロスカップリング体以外に2種類のホモカップリング体が生成する。もし、基質の一方を過剰に用いれば、目的の交差二量体のみを選択的に合成できる。そこで、非対称に重水素化されたアジピン酸を2種のハーフエステル体、あるいはケトカルボン酸とハーフエステル体の交差コルベ反応で合成した。重水素化コハク酸モノメチルエステルに対して3倍等量のカルボン酸を用いて交差コルベ反応を行い目的とした重水素化ベンジルメチルエステルを高同位体純度で得、加水分解により重水素標識アジピン酸を得た。



(Scheme-44)

次に、4-オキソペンタン酸との交差コルベ反応で重水素化6-オキソヘプタン酸を得た。興味あることに超音波照射下では収率が向上する。この結果は超音波が電極表面の洗浄、活性化に有効に働くことを意味する。



(Scheme-45)

参考文献

- 総説：村上慎一，筒井哲夫，田代昌士，斎藤省吾，染料と薬品，**33**，4 (1988)。
- 村上慎一，筒井哲夫，斎藤省吾，大和武彦，田代昌士，日化誌，221 (1988)。
- S. Murakami, T. Tsutsui, S. Saito, A. Miyazawa, T. Yamato, M. Tashiro, Chem. Lett., **5** (1988)。
- S. Mataka, T. Mimura, S. T. Lee, H. Kobayashi, K. Takahashi, M. Tashiro, J. Org. Chem., **54**, 5237 (1989)。
- M. Tashiro, K. Koya, T. Yamato, J. Am. Chem. Soc., **104**, 3707 (1982)。
- 総説：高橋和文，又賀駿太郎，池崎洋次，田代昌士，染料と薬品，**35**，207 (1990)。
- 佐藤真紀子，大坂武男，小山昇，田代昌士，日化第58春季年会講演予稿集，II，1104 (1989)。
- M. Tashiro, S. Mataka, H. Nakamura, K. Nakayama, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 179 (1988)。
- 総説：又賀駿太郎，高橋和文，田代昌士，林偉華，染料と薬品，**33**，338 (1988)。
- S. Mataka, K. Takahashi, M. Tashiro, W. H. Lin, S. Iwasaki, T. Tsutsui, S. Saito, S. Akiyama, T. Yonemitsu, J. Heterocyclic Chem., **26**, 215 (1989)。
- S. Mataka, W. H. Lin, M. Tashiro, K. Takahashi, T. Hatta, A. Torii, Eng. Sci. Rep. Kyushu Univ., **12**, 183 (1990)。
- 深田剛毅，三好文明，津田洋子，岩田普治，都築廣久，田代昌士，食品衛生学雑誌，**31**，323 (1990)。
- G. Fukata, T. Itoh, S. Mataka, M. Tashiro, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 327 (1988); G. Fukata, S. Mataka, M. Tashiro, Rep. Inst. Adv. Mat. Study, **2**, 35 (1988)。
- T. Yamato, A. Tsuge, K. Koya, K. Kobayashi, H. Sakamoto, M. Tashiro, Org. Prep. Proc. Int., **19**, 39 (1987); K. Takahashi, H. Eguchi, S. Shiwaku, T. Hatta, E. Kyoya, T. Yonemitsu, S. Mataka, M. Tashiro, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1869 (1988); M. Tashiro, K. Saeki, H. Tsuzuki, S. Mataka, T. Hatta, T. Yonemitsu, Rep. Inst. Adv. Mat. Study, **2**, 79 (1988); M. Tashiro, Y. Takezaki, M. Takeshita, A. Tsuge, T. Yamato, Eng. Sci. Rep. Kyushu Univ., **10**, 175 (1988); M. Tashiro, H. Fujimoto, A. Tsuge, S. Mataka, H. Kobayashi, J. Org. Chem., **54**, 2012 (1989); T. Yamato, M. Kajihara, J. Matsumoto, A. Torii, M. Tashiro, Rep. Inst. Adv. Mat. Study, **3**, 47 (1989); M. Tashiro, H. Sakamoto, T. Furusawa, S. Mataka, A. Tsuge, Chem. Express, **5**, 681 (1990)。
- G. A. Olah, G. K. S. Prakash, P. S. Iyer, M. Tashiro, T. Yamato, J. Org. Chem., **52**, 1881 (1987)。
- T. Takahashi, K. Kuramoto, T. Kai, M. Tashiro, Can. J. Chem. Eng., **65**, 621 (1987); T. Takahashi, K. Kuramoto, T. Kai, M. Tashiro, Can. J. Chem. Eng., **65**, 627 (1987); T. Takahashi, T. Kai, M. Tashiro, Can. J. Chem. Eng., **66**, 433 (1988); 高橋武重，甲斐敬美，江田道治，田代昌士，日化誌，493 (1989); T. Takahashi, T. Kai, M. Tashiro, Can. J. Chem. Eng., **67**, 432 (1989)。
- A. Miyazawa, T. Yamato, M. Tashiro, Chem. Exp., **5**, 381 (1990); M. Tashiro, T. Furusawa, S. Mataka, A. Tsuge, Chem. Express, **5**, 553 (1990); M. Tashiro, T. Furusawa, A. Tsuge, S. Mataka, T. Yamato, J. Chem. Res., (S) 296 (1990)。
- T. Hatta, S. Mataka, M. Tashiro, J. Heterocyclic Chem., **23**, 813 (1986)。
- 総説：田代昌士，又賀駿太郎，都築廣久，和光純薬時報，**57**，No. 2, 1 (1989)。
- M. Tashiro, H. Tsuzuki, J. Matsumoto, S.

Mataka, K. Nakayama, Y. Tsuruta, T. Yonemitsu, J. Chem. Res., (S) 327 (1989); (M) 2826 (1989); M. Tashiro, H. Tsuzuki, T. Tsukinoki, S. Mataka, K. Nakayama, T. Yonemitsu, J. Labelled Compd., 28, 704 (1990).

21) 総説; 田代昌士, 又賀駿太郎, 都築廣久, 和光純薬時報, 58, No. 1, 1 (1990).

22) M. Tashiro, H. Tsuzuki, H. Goto, S. Ogasahara, S. Mataka, J. Labelled Compd., 28, 856 (1990).