

## 芳香族二置換体の選択的環状四量体化反応 ——新規大環状化合物の合成とAPCI-MSによる解析——

Selective Formation of a Novel Macrocyclic Tetramer from Di-Substituted  
Aromatic Derivatives. Synthesis and Analysis by APCI-MS

細 水 正 行\*・高 井 信 治\*  
Masayuki HOSOMIZU and Nobuharu TAKAI

### 1. 緒 言

人工酵素、イオン輸送や光学異性体の分離等広く応用が研究されている有機大環状化合物においては、環内に組み込まれた窒素や酸素といったヘテロ元素とゲスト分子との静電相互作用に基づく分子認識能がその機能の基本であることが少なくない。この場合、これらの化合物が的確にゲスト分子を認識するためには構造的にある程度固くしっかりした環をもつことが要求される。たとえば分子が屈曲性に富むクラウン化合物などは空孔の形状が保ちにくいとされる一方、この条件を満たすシクロデキストリンやポルフィリンはすでに広く人工酵素等への応用が研究されている。また、安定な分子内空孔を意図して作られたスフェランドやキャビタンドの中には強い錯形成能を示すものが見られる<sup>1)</sup>。これらの化合物は分子設計上マクロサイクルに芳香環を導入することでコンフォメーション変化の抑制を狙ったものが多い。

このような観点から、本研究では大環状ポリアミンに芳香環のみならず二重結合を多く導入し、安定な形状を有する分子を合成することを試みた。大環状ポリアミン誘導体は多価陰イオンのレセプター<sup>2)</sup>、結石溶解剤<sup>3)</sup>、複核金属錯体<sup>4)</sup>や液晶<sup>5)</sup>など多方面から研究がすすめられており、環の修飾はこれらの機能との関連で興味深い。たとえば大環状テトラミン錯体による二酸化炭素の還元についてこの点が既に検討されている<sup>6)</sup>。

一般に大環状化合物は選択的に合成することが難しく、高度希釈条件や鑄型の添加を必要とすることも多いが、本研究では反応溶媒を適切に選ぶことによりジケトンおよびジアミンが選択的に環状四量体を与えることを見いだした。これらは別の溶媒中では重合する。さらに反応生成物を、比較的新しい分析法であるAPCI-MSによって解析した。

\*東京大学生産技術研究所 第4部

### 2. APCI-MSについて

大気圧化学イオン化 (APCI) 法はLC-MSにおけるインターフェイスとして近年開発されたイオン化法で、当研究室でもこれに関する基礎的研究を行ってきたが<sup>7)</sup>、現在応用面でのデータもかなり蓄積されている<sup>8)</sup>ことにかんがみ、今回これを合成品の解析に用いた。合成化学の立場からは次の点でAPCIインターフェイスが有用であると考えられる。

#### a) 溶液分析が簡単にできる：

極端な場合、反応溶液を希釈してそのまま質量分析計に導入できるため、反応のキャラクタリゼーションが容易である。

#### b) 短時間で測定できる：

フローインジェクション法では試料注入から測定まで約30秒であり、反応の進行に合わせた測定も可能。

#### c) 分子量決定が容易である：

溶媒を介したソフトなイオン化方式であるため、ベースピークが強く現れる。不必要なフラグメンテーションを容易に抑えられる。

### 3. 反応生成物の検討

2,6-Diacetylpyridineおよび*o*-Phenylenediamineを

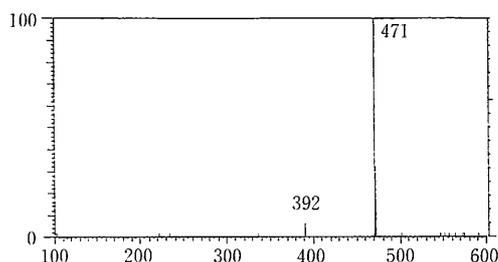


図1 単離された1のAPCI-MSスペクトル

## 研 究 速 報

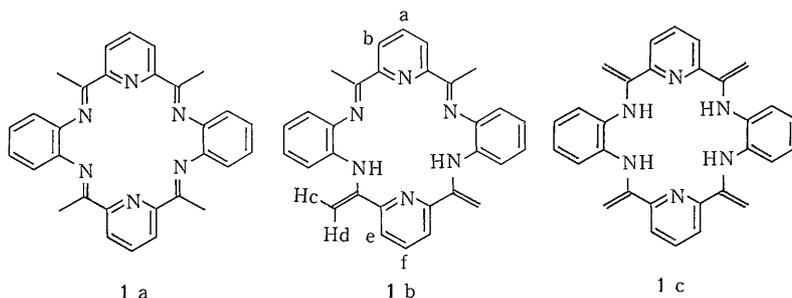


図 2 1の異性体の例

酢酸中にて反応させたところ、その反応溶液のAPCI-MS測定では $m/z$  471の擬分子イオンに由来する強いピークと原料に由来するきわめて弱いピークが観測された。この反応系から単離された結晶1のマススペクトルを図1に示す。

原料の化学的性質と分子量から、生成物は図2に示したような環状四量体であると考えられるが、これは分子量および元素分析より得られた分子式 $C_{30}H_{26}N_6$ と完全に適合する。

次に重クロロホルム中での1の $^1H$  NMR測定結果を表1に示す。これからオレフィンプロトンおよび2種の等量かつ非等価なピリジン環の存在が示され、重クロロホルム中では図2の1bか、あるいは1a, 1c等量の混合物の形で1が存在すると考えられる。そこで、芳香族プロトンについて微細構造を検討したところ、

- 1aおよび1cに見られるタイプの芳香族プロトンについては数多くのシミュレーション例があるが<sup>9)</sup>、1のデータはこれらの合成によって表されないと考えられること、
  - 1の芳香族プロトンのパターンは $o$ -二置換ベンゼンにおける典型的なABCD型のもの<sup>10)</sup>ときわめて類似していること、
  - 重クロロホルム中での1の異性化の速度は遅く、複数の異性体を時間平均として観測しているとは考えられないこと、
- 等の知見にもとづき、現在のところ1は重クロロホルム中

において主として1bの形で存在すると考えている。なお微量の酸を添加することにより異性化が加速され、ピリジン環も含めた芳香族プロトンのピークが狭い範囲に集

表 1  $CDCl_3$ 中での1の $^1H$  NMRデータ

$^1H$ NMR Data <sup>a)</sup> for 1	
1.94	6H, s, Me
2.53	2H, d, $J$ 11.6, H <sub>c</sub>
3.50	2H, br s, NH
4.58	2H, d, $J$ 11.6, H <sub>a</sub>
7.18	1H, t, $J$ 7.7, H <sub>f</sub>
7.41	2H, d, $J$ 7.7, H <sub>e</sub>
7.60	1H, t, $J$ 7.7, H <sub>a</sub>
8.14	2H, d, $J$ 7.7, H <sub>b</sub>
6.9–7.4	8H, m, Aromatic

a) Chemical shifts are given in  $\delta$ , and  $J$  values in Hz.

表 2 図3に見られるピークの帰属

Structure <sup>a)</sup>	Calcd. fw <sup>b)</sup>	Found $m/z$
PA	253.1	254
APA	343.2	344
PAP	398.2	399
PAPA	488.2	489
APAPA	578.3	579
PAPAP	633.3	634
PAPAPA	723.3	724
APAPAPA	813.4	814
PAPAPAP	868.4	869
PAPAPAPA	958.5	959

a) P=2,6-Diacetylpyridine moiety,  
A=1,2-Diaminobenzene moiety.

b) Values are based on  $^{12}C$ ,  $^1H$ , and  $^{14}N$ .

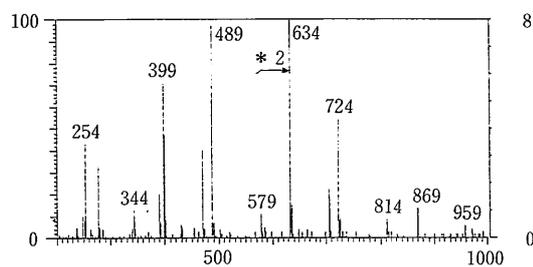


図 3 EtOH中での反応生成物のAPCI-MSスペクトル

## 研究速報

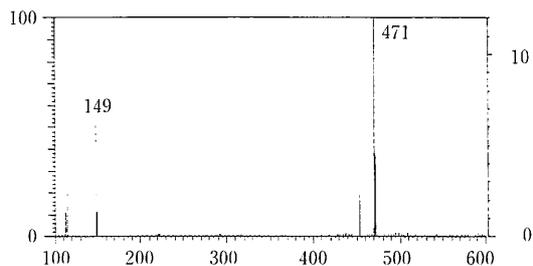


図4 D.V.=75Vにおける1のAPCI-MSスペクトル

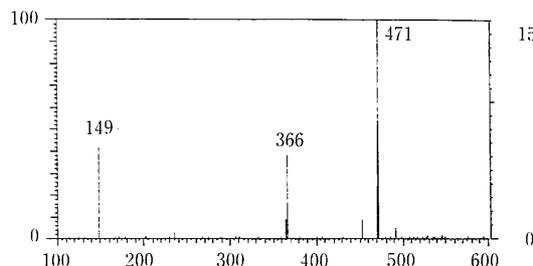


図5 D.V.=85Vにおける1のAPCI-MSスペクトル

まることが観測されている。また、 $H_c$ の吸収が比較的高磁場に現れるのは、ベンゼン環に近い $H_c$ が立体構造上環の上に乗上げた形となり、環電流によるしゃへい領域にかかっているためと推測される。

*o*-Phenylenediamineを用いた環状四量化の例としてはほかに、これとトリケトンとの縮合<sup>11)</sup>が報告されており、また2,6-Diacetylpyridineとアルキルアミンから鑄型合成により大環状配位子が生成する<sup>12)</sup>ことも知られているが、一般にこのようなイミン生成反応はアルコール中で行われることが多い。そこで、先の反応を酸触媒存在下エタノールを溶媒として試みたところ、生成物は主として直鎖状重合体から成る混合物であることが判明した。この生成物のマスペクトルを図3に、ピークの帰属を表2に示す。ここには二量体から八量体までのすべての重合体が観測される。また原料は、酸のない場合はほとんど反応せず、しかし水が共存すると樹脂化する。エーテル中酸触媒による縮合でも直鎖状オリゴマーの混合物が得られる。

以上の知見から、酢酸は上記四量化反応にとってきわめて優れた溶媒であることがわかる。

## 4. フラグメンテーション

APCI法では、イオン化段階でドリフト電圧 (D.V.) を増加させることにより、フラグメンテーションを進行させることができる。D.V.=75V, 85V, 95Vにおける1のマスペクトルをそれぞれ図4, 図5, 図6に示す。APCI法によるフラグメンテーションは次の様式で起

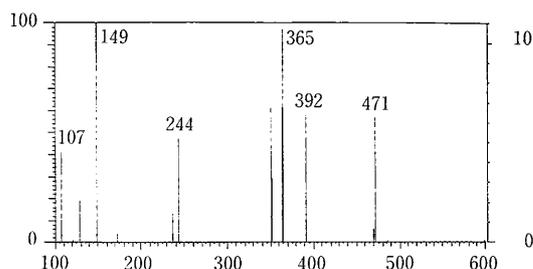
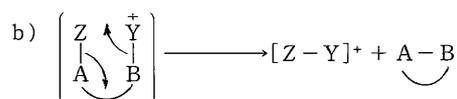
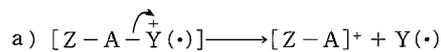


図6 D.V.=95Vにおける1のAPCI-MSスペクトル

ることが非常に多い<sup>13)</sup>。



c) 溶媒分子からのプロトンまたは水素ラジカルの引き抜き。

ここで、b) はZが水素のとき起こりやすいことが知られている。

厳密には電子移動過程は化合物によって微妙に異なっており、上記a) ~ c) のみでは説明できないことも多いが、にもかかわらずこれらの原則は、公式的に当てはめることにより種々のフラグメントを予測、帰属するのに有用であることが知られている。そこで、1のフラグメントのうち高質量のものについて、図7のように帰属を試みた。

## 5. ま と め

以上により、目的の大環状化合物が得られたと考えられる。本化合物はさまざまな機能材料との関連で興味深く、今後、誘導体化、金属イオンとの相互作用、分子認識等の観点から検討を加えていく予定である。

## 6. 実 験

(1)測定: APCI-MSは日立M-1000型をフローインジェクション法で使い、移動相はMeOH, 試料は約1 mg/10mlのMeOH溶液を10 $\mu$ l注入した。FT-NMRはJEOL GX270, 日立R-1900, FT-IRはPERKIN ELMER 1600をそれぞれ使い、IRはKBr法にて測定した。

(2)酢酸中での反応: 2,6-Diacetylpyridine, *o*-Phenylenediamine各1.0mmolを各々酢酸1.0mlに溶解し、これを80°Cにて混合、80°Cで30分間反応させた後室温(4°C)下一晩放置。析出した赤色結晶をろ別し、これをエーテル3.0mlで3回洗浄後一晩真空乾燥して黄色

研究速報

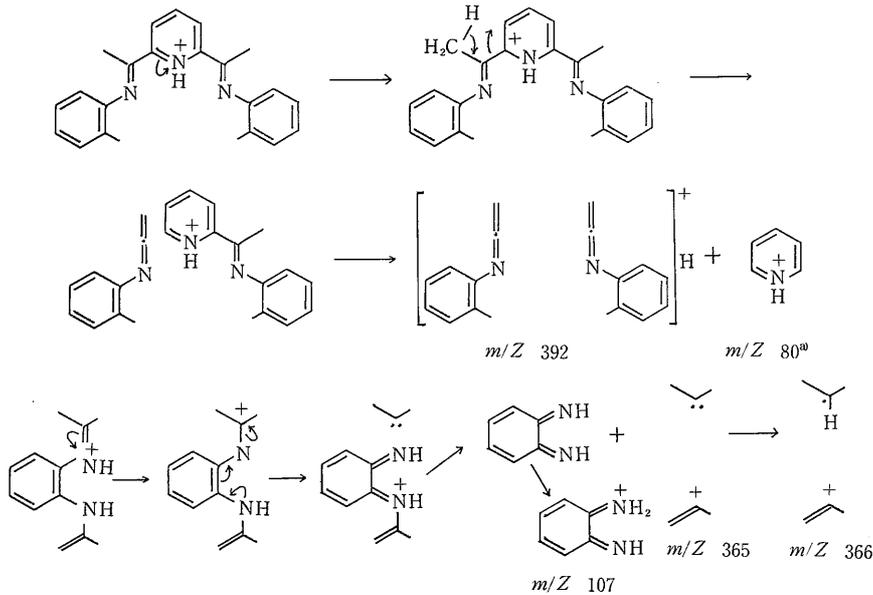


図7 図4~6に見られるフラグメントの帰属 a) スペクトルの低質量領域に観測されている

結晶26mgを得る。単離収率5.5% (Found: C, 76.8; H, 5.4; N, 17.6%, C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub> requires C, 76.6; H, 5.6; N, 17.9%); [M+H]<sup>+</sup> at m/z 471; IR 3326(N-H), 1608 (C=N), 1570 1295 755 (PhR<sub>2</sub>).

(3) エタノール中での反応: 2,6-Diacetylpyridine 1.0mmolおよびAcOH 2.0mmolをEtOH 1.0mlに80°Cで溶解し, 一方でo-Phenylenediamine 1.0mmolをEtOH 1.0mlに80°Cで溶解する。両者を混合後30分間この温度に保ち, 室温(4°C)下一晩放置。生じた橙色沈殿をEtOH 3.0mlで3回洗浄し一晩真空乾燥したものを測定に供した。

(4) 試薬: 2,6-DiacetylpyridineはAldrichより購入, o-Phenylenediamineは和光純薬の1級, その他は和光純薬の特級を使用した。

7. 謝 辞

本研究を行うにあたり, NMR等の測定に関して御指導, 御協力頂いた, 吉田氏, 實國氏(瓜生研), 大月氏, 阿部氏(荒木研), 久慈氏(白石研), 佐久間氏, 千田氏(日立製作所那珂工場), 谷口氏, 森川氏(日製産業㈱), 内山氏(高井研), 金沢氏(共立薬科大学)の皆様深く感謝いたします。  
(1992年2月14日受理)

参 考 文 献

- 1) (a) 竹本ら: 包接化合物, 32, (b) D.J. Cram et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6752 (1979). (c) D.J. Cram et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6228 (1981).
- 2) (a) Dietrich, B. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1282 (1981). (b) Peter, F. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1981, 1067. (c) Firman, P. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4990 (1989). (d) Jahan-souz, H. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1409 (1989).
- 3) E. Kimura, *Top. Current Chem.*, **128**, 113 (1985).
- 4) Bencini, A. et al., *Inorg. Chem.*, **28**, 1188 (1989).
- 5) J. M. Lehn et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1794.
- 6) M.H. Schmidt et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3420 (1989).
- 7) (a) 内山ら: 生産研究, **43**, 359 (1991). (b) 高井ら: 生産研究, **43**, 462 (1991).
- 8) 日本質量分析学会: 質量分析連合討論会講演要旨集 (1991).
- 9) (a) 斉藤ら訳: 高分解能NMR. (b) 通訳: 最新NMR.
- 10) 泉ら: 機器分析のてびき, データ集.
- 11) D.E. Fenton et al., *J.C.S., Dalton Trans.*, **1977**, 2095.
- 12) (a) Curry, J.D. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 592 (1964). (b) karn, J.L. et al., *Nature*, **211**, 160 (1966).
- 13) 中田: 有機マススペクトロメトリー入門 (1981).