

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

既存添加物の品質向上に資する研究

(20KA1008)

令和3年度研究分担報告書

試験法及び分析法の開発

～PDA 検出器の校正化合物創出のための基礎検討～

研究分担者 出水庸介 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 部長

研究要旨 研究分担者らは、既存添加物の有効成分または指標成分の定量用標品の供給問題を解消するため、分析対象物質の標準物質を必要としない定量分析法の開発を行っている。フォトダイオードアレイ(PDA)は広範囲の波長域における吸収を検出できるため、HPLCなどの分析機器の検出器として汎用されている。PDAで検出されるシグナルを用いた定量においては装置間、また長波長域における誤差が大きいことが問題点となる。この問題点については、広範囲に吸収をもつ基準物質となる化合物を利用して校正を行うことが望ましいが、現状、PDA校正用として汎用的に使用されている化合物は無い。本研究では、PDA検出器の校正に利用可能な性質、すなわち広範囲における吸収や水溶性といった物理的性質を有する分子の探索を目的とした。本年度は、広波長範囲において吸収を有する分子として複数のビスアリアルマレイミド化合物の効率的な合成と吸収スペクトルの長波長化について検討した。その結果、複数種類のビスアリアルマレイミド誘導体の同時合成が可能であること、また芳香環部位の置換基として電子供与基を導入することで吸収スペクトルが長波長化できることが分かった。

研究協力者

辻厳一郎 国立医薬品食品衛生研究所
有機化学部 主任研究官

A. 研究目的

食品添加物の試験では、HPLCを用いた分析法が設定されているものが多く、異なる装置間での分析における正確さを担保することは重要である。フォトダイオードアレイ(PDA)は広範囲の波長域の吸収を一度に検出できることから、HPLCをはじめとした分析機器の検出器として汎用的に利用されている。PDA検出器を利用したHPLCでの定量分析においては装置間における校正を行う際に基準となる化合物が必要となる。特定波長の吸収における装置間校正は、対象とする波長に対して適切な基準物質(シングルリファレンス)を設定することで対応が可能であるが、PDAのカバーする広範囲の波長域において一種の化合物を使用して校正を実施できることが望ましい。しかしながら、

現状、そのような化合物は設定されていない。本研究では、PDAの校正用化合物として利用可能な分子創出を目的とし、広範囲の波長域においてUV吸収を示す化合物の開発について検討した。異なる波長領域に吸収を持つ複数分子を連結する分子設計を考案した。今年度は引き続き吸収を示す化合物の開発として、ビスアリアルマレイミド誘導体の合成について検討した。

B. 研究方法

B-1) 分子設計・合成経路

昨年度は複数分子を連結可能なビルディングブロック部の合成を行い、UV吸収を示す化合物として、ビスアリアルマレイミド化合物を合成した。ビスアリアルマレイミド誘導体は共通の合成前駆体**5**に対して、クロスカップリング反応によって種々の官能基を導入することが可能であるため、様々な構造の誘導体を合成するのに適している。この合成経路によって幅広い波長を示す化合物の探索のための方法につ

いて検討した。

ビスアリールマレイミド誘導体およびその合成に必要なボロン酸エステルは Scheme 1 に示すルートで合成する計画を立てた。以下、本研究において使用した市販試薬等の情報を示す。

B-2) 試料及び試薬

Boc-Amino-PEG3-Amine：東京化成工業，Cat. B6080。重クロロホルム (CDCl₃)，重アセトン (Acetone-*d*₆)：関東化学。分光分析用ジメチルスルホキシド：FUJIFILM 和光純薬，Cat. 045-28335。その他，ジクロロメタン，アセトン，1,4-ジオキササン，エタノール，*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF)，トルエン，酢酸エチル，ヘキサン，アセトン，塩酸，水酸化カリウム (KOH)，無水硫酸ナトリウムはすべて市販特級品を用いた。

B-3) 化合物の合成

特に断りがない限り，全ての試薬は試薬会社から購入したものをそのまま使用した。反応の追跡は薄層クロマトグラフィー (TLC)(60 F254, Merck 社)を使用し，スポットの可視化はハンディ UV ランプ (254/365 nm)(UVP 社)による紫外線照射，およびヨウ素蒸気によって行った。化合物精製のためのカラムクロマトグラフィー用のシリカゲルには，関東化学 60N (球状，中性)，もしくは中圧カラムクロマトグラフィー装置 (Smart Flash)(山善)、および中圧カラムクロマトグラフィー用充填カラム (Hi-Flash column / Inject column (山善)を使用した。分取 HPLC のシステムには EXTREMA (日本分光)を使用した。HPLC 分取条件；カラム：COSMOSILAR-II (C18, 20 I.D x 250 mm, 5 μm)(ナカライテスク)，流速：10 mL/min，移動相：A = 0.1% TFA in water, B = 0.1% TFA in CH₃CN, 移動相グラジエント (B%)：10 to 100 (30 min)，検出波長：254 nm。¹H および ¹³C-NMR スペクトルは NMR 測定用の重水素化溶媒を使用して，ECZ 600 spectrometer (JEOL)にて測定した。化学シフト値 (ppm)はテトラメチルシラン (TMS) (CDCl₃: 0 for ¹H-NMR)，もしくは残留溶媒のシグナルを内部標準として補正した (CDCl₃: 77.0 for ¹³C-NMR; Acetone-*d*₆: 2.05 for ¹H-NMR, 29.84 for ¹³C-NMR)。シグナルの分

裂様式は以下に示す通りである (singlet (s), doublet (d), triplet (t), double of doublets (dd), multiplet (m), broad (br))。高分解能質量分析 (HRMS)は Shimadzu IT-TOF MS (島津)にて，エレクトロスプレーイオン化法にて測定した。

B-3) 化合物の紫外可視吸光スペクトル

得られた化合物については UV スペクトルを取得して，吸収波長を確認した。それぞれの化合物はジメチルスルホキシド (分光分析用) に溶解させて 10 mM の溶液としたものをストック溶液とした。これを段階的に希釈することで 50 μM のジメチルスルホキシド溶液とした。スペクトルの測定には，V-730 (日本分光) を使用し，石英セル (1 x 1 cm) を用いて室温にて測定を行った。

C. 結果及び考察

C-1) 化合物の合成

本研究では，幅広い波長領域に吸収をもつ化合物の合成においてマレイミド骨格に2つの芳香環 (Aryl: アリール) を導入した，ビスアリールマレイミド骨格の化合物を用いた (Scheme 1)。ビスアリールマレイミド化合物の合成では，既報¹⁾に従ってジプロモマレアルデヒド酸 (4) から合成した化合物 5 を中間体とした。化合物 5 に対して市販もしくは合成した，種々のアリールボロン酸もしくはボロン酸エステルを鈴木-宮浦クロスカップリング反応によって導入した。²⁾このカップリング反応によって使用したアリールボロン酸に対応する同種の芳香環 (Ar) が2つ導入された化合物 6 が得られる。6 はアルカリ加水分解，続く酸処理により酸無水物へ変換することでビルディングブロックのアミン部位との反応点とした。ビルディングブロック部としては様々な構造が利用可能であるが，合成化合物の HPLC における使用を考慮すると，水溶性や HPLC 移動相への溶解性が良好であることが望ましい。本研究では繰り返しのエチレンジグリコールスパーサーの両末端にアミノ基を有するリンカー 8 を選択した。この構造をビルディングブロックとすることで化合物の水溶性の向上が期待できる。本研究では多種の化

化合物の効率的な合成として、このカップリング反応の際に複数の異なる種類のアリールボロン酸を用いた合成法を実施した。具体例として scheme 1 に示すように、アリールボロン酸としてフェニルボロン酸、6-メトキシ-2-ナフチルボロン酸、またアリールボロン酸エステルとして4'-ジメチルアミノアゾベンゼン-4-ボロン酸のピナコラートエステル **3** を一つのカップリング反応の系中に共存させて反応を行った。化合物 **5** に対して 3 種のアリールボロン酸を用いたカップリング反応を行うと、それぞれのボロン酸に対応した、同種の Ar が導入されたホモ-ビスカップリング体 ($Ar_1=Ar_2$) と、異なる Ar が導入されたヘテロ-ビスカップリング体 ($Ar_1 \neq Ar_2$) が合計で 6 種生成する。予想通り、このカップリング反応によって 6 種の異なるビスアリアルマレイミド誘導体の混合物として **6** が得られたことが TLC およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー分析によって確認された。このマレイミド誘導体はこの時点でそれぞれを単離することなくアルカリ加水分解、続く酸処理によって対応する酸無水物とし、ビルディングブロック **8** のアミン部位と反応させることでビスアリアルマレイミド誘導体 **10-15** の混合物を得た。化合物 **10-15** は逆相 HPLC (C18) にてそれぞれを単離することが可能であり、本研究で行った複数の異なる種類のアリールボロン酸を用いたカップリング反応による、多種の分子の同時合成という戦略の有効性が示唆された (Figure 1)。

また、マレイミド部との連結部と逆の末端アミノ基に別の修飾を導入することもできるため、化合物構造の多様性を広げることが可能である。例えば 3 種のボロン酸と **5** のカップリングで得られた分子 6 種 (**10-15**) の混合物に対して、さらに異なる 3 種のボロン酸と **5** のカップリングで調製した分子 (別の 6 種の化合物) を掛け合わせることで理論上 36 種類の化合物を同時に合成できる (Figure 2)。

C-1-1) フェニルボロン酸エステル誘導体の合成 化合物 **3** の合成

4-ブロモアニリン (**1**) (1.72 g, 10.0 mmol) の 1M 塩酸溶液 (20 mL) に 0°C にて、亜硝酸ナトリウム (0.73 g, 10.5 mol) の水溶液 (2 mL) を 0°C にて滴下した。反応液をそのままの温度で 15 分間攪拌した後、*N,N*-ジメチルアニリン (1.33 g, 11.0 mmol)、次いで酢酸ナトリウム (1.33 g, 11.0 mmol) の水溶液 (10 mL) およびメタノール (5 mL) を加えた。反応液を室温にて 3 時間攪拌した後、水 (20 mL) およびメタノール (5 mL) を加えた。生じた沈殿をろ取して水 (50 mL)、次いでメタノール (5 mL) で洗浄し真空乾燥することで化合物 **2** を橙色粉末として得た (2.58 g, 85%)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.08 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Acetone- d_6) δ 152.7, 152.1, 132.2, 125.3, 123.9, 123.4, 111.6, 40.4.

化合物 **2** (1.22 g, 4.0 mmol) の 1,4-ジオキサン溶液 (40 mL) にビス(ピナコラート)ジボロン (1.42 g, 5.6 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) -ジクロロメタン複合体 (0.33 g, 0.4 mmol)、酢酸カリウム (0.86 g, 8.8 mmol) を加えた後、90°C にて 14 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 ($\Phi = 8.5$ cm, $h = 3$ cm, ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 to 4 : 1) することで、化合物 **3** を 89% (1.23 g) の収率で得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.08 (s, 6H), 1.36 (s, 12H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 155.1, 152.7, 143.9, 135.7 (3C), 125.3, 121.5, 111.6, 84.0, 40.4, 25.0.

C-1-2) ビスアリアルマレイミド誘導体の合成 化合物 **10-15** の合成

化合物 **5** (173 mg, 0.5 mmol)、フェニルボロン酸 (46 mg, 0.4 mmol)、6-メトキシナフチル-2-ボロン酸 (81 mg, 0.4 mmol)、化合物 **3** (140 mg,

0.4 mmol), ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (18 mg, 0.025 mmol), テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (29 mg, 0.025 mmol), フッ化セシウム (90%, 405 mg, 2.4 mmol) の 1,4-ジオキサン (4.5 mL) /水 (0.5 mL) 溶液を 100°Cにて 15 時間攪拌した。室温に冷却後, 反応液を酢酸エチルで希釈し, 水, 飽和食塩水で順次洗浄後, 無水硫酸ナトリウム上で乾燥, 濾過し, 濾液を減圧濃縮した。得られた残渣のエタノール溶液 (4 mL) に 4M 水酸化カリウム水溶液 (2 mL) を加え, 40°Cにて 4 時間攪拌した。0°Cに冷却後, 反応液に 10%塩酸を加えて酸性とした (pH~2)。生じた沈殿をろ取して, 水で洗浄, 真空乾燥することで暗紫色粉末 (300 mg) を得た。この化合物 (150 mg, as 0.25 mmol) と化合物 8 (73 mg, 0.25 mmol) のトルエン (1.9 mL) /DMF (0.1 mL) 溶液 (1.9 mL) を 100°Cにて 12 時間攪拌した。室温に冷却後, 反応液を酢酸エチルで希釈し, 1M 塩酸, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液飽和食塩水で順次洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥, 濾過し, 濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 to 0:1) に付すことで, 化合物 9 を得た。この化合物 (70 mg, as 0.125 mmol) を 4M 塩酸-ジオキサン溶液 (2 mL) /メタノール (0.5 mL) に溶解させ, 室温にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し, 得られた残渣を分取 HPLC にて精製し化合物 10-15 を得た。以下に詳細な合成方法と化合物情報 (Figure 4-19) を記載する。

化合物 10 : 淡黄色固体 (6.5 mg, 6%)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Acetone- d_6) δ 7.48-7.46 (m, 4H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 4H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.66-3.61 (m, 3H), 3.57-3.56 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Acetone- d_6) δ 171.2, 137.2, 130.7, 130.5, 129.9, 129.3, 71.2, 71.1, 71.0, 70.9, 68.4, 68.3, 48.3, 38.5. ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425.2071, found: 425.2068.

化合物 11 : 紫色固体 (13 mg, 8%)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Acetone- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44-7.43 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.67-3.61 (m, 3H), 3.58-3.56 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Acetone- d_6) δ 171.4, 171.3, 160.0, 137.1, 136.3, 136.1, 131.1, 130.8, 130.5, 130.2, 129.3, 127.8, 127.7, 124.9, 120.3, 106.7, 71.2, 71.0, 71.0, 70.9, 68.4, 68.3, 55.8, 48.1, 38.5. ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 572.2867, found: 572.2831.

化合物 12 : 淡橙色固体 (11 mg, 9%)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Acetone- d_6) δ 8.17 (s, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.77-3.75 (m, 4H), 3.68-3.62 (m, 3H), 3.58-3.56 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Acetone- d_6) δ 171.5, 160.0, 136.1, 131.1, 131.1, 129.4, 127.9, 127.6, 125.2, 120.2, 106.7, 71.2, 71.1, 71.0, 70.9, 68.4, 68.3, 55.8, 48.1, 38.5. ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 505.2333, found: 505.2319.

化合物 13 : 橙色固体 (5.6 mg, 4%)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Acetone- d_6) δ 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 6.86 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.65-3.61 (m, 3H), 3.58-3.56 (m, 5H), 3.12 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Acetone- d_6) δ 171.2, 171.1, 154.3, 154.0, 144.3, 137.3, 136.5, 131.8, 130.8, 130.7, 130.6, 130.0, 129.4, 126.0, 122.8, 112.4, 71.2, 71.1, 71.0, 71.0, 70.9, 68.4, 68.3, 55.8, 48.1, 40.3, 38.5. ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 585.2595, found: 585.2574.

化合物 14 : 赤色固体 (14.4 mg, 9%)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Acetone- d_6) δ 8.18 (s, 1H),

7.86-7.85 (m, 5H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.78-3.62 (m, 3H), 3.60-3.59 (m, 5H), 3.12 (s, 6H); ^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 171.4, 171.3, 160.1, 154.4, 154.0, 144.3, 137.1, 136.2, 135.6, 131.8, 131.2, 131.2, 131.0, 129.4, 127.9, 127.8, 126.0, 124.9, 122.8, 120.3, 112.4, 106.8, 71.2, 71.1, 71.0, 70.9, 68.4, 68.1, 55.8, 48.5, 40.3, 38.6. ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 652.3130, found: 652.3118.

化合物 **15**: 濃紫色固体 (4.2 mg, 2%)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 3.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.78-3.62 (m, 3H), 3.60-3.59 (m, 5H), 3.13 (s, 12H); ^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 171.1, 154.4, 154.0, 144.3, 136.5, 131.8, 130.7, 126.0, 122.9, 112.4, 71.2, 71.1, 71.0, 70.9, 68.4, 68.2, 48.5, 40.3, 38.6. HRMS calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_8\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 719.3664, found: 652.3118.

C-2) 化合物の紫外可視吸光スペクトル測定

合成したビスアリアルマレイミドのジメチルスルホキシド中の紫外可視吸光スペクトルを取得したところ、化合物に導入した芳香環上の置換基によってスペクトルが異なることが分かった (Figure 3)。6-メトキシ-2-ナフチル基を有する化合物 **11** や **12** ではビスフェニル置換体 **10** やと比較してより長波長側においても吸収を示した。これはメトキシ基が電子供与基であり、マレイミド部のカルボニル基が電子吸引基として働く、いわゆる push-pull 型の電子配置となるためと考えられた。特にジメチルアミノ基が導入されたアゾベンゼンが導入されたマレイミド誘導体 **13-15** では 550 nm 付近まで吸収帯が延長していることが分かった。このことからビスアリアルマレイミド誘導体においては

電子供与基を芳香環に導入することで吸収波長の長波長化が可能であった。

D. 結論

本年度は昨年度に引き続いて、HPLC を用いた定量分析法において、PDA 検出器の装置間での校正に利用可能な化合物の開発を目的として検討を行った。本研究の化合物分子設計では、幅広い領域に UV 吸収を有する化合物の合成法として、ビルディングブロックとなる構造に、複数の化合物を連結するという手法を検討している。

まず広範囲に吸収を示す化合物として、誘導体化の容易さや置換基効果による吸収スペクトル変化などからビスアリアルマレイミド誘導体を選択した。この分子においては、複数種類の芳香環ユニットをカップリング反応により一度に導入することで多種のビスアリアルマレイミド化合物を効率的に合成することができた。また、合成したビスアリアルマレイミド分子の UV-Vis スペクトルを測定した結果、芳香環に電子供与基を導入することで紫外可視吸光スペクトルにおける吸収の長波長化でできることが分かった。今回検討した合成法によって同時に多種類調製することで、広範囲の波長域に吸収を示す色素分子の効率的な探索ができると考えられる。今後は見出した分子を複数個、ビルディングブロックに導入し、より幅広い波長域をカバーできるような分子の合成について引き続き検討を行う。化合物を連結するビルディングブロック部としては、一例として合成の簡便さ、溶解性などの物性を考慮して、繰り返しのポリエチレングリコール構造を含むものを採用した。これにより複数の色素分子を連結させた場合でも化合物の水中での凝集等を抑制できることが期待される。

本研究で開発する分子は PDA の装置間校正に利用可能な化合物であるが、RMS による HPLC を用いた定量法などにも利用できる。RMS を用いた定量法に利用するためには、高純度、安定供給可能である他、①測定対象と物理的な特性 (極性、極大吸収波長) が類似していること、②HPLC クロマトグラム上で試料中の

夾雑物や測定対象の化合物と分離すること，等
が要件となる．本研究で開発を検討する化合物
においては導入する官能基やビルディングブ
ロックの変更によって物理的特性の調整が可
能であるため，①および②の条件を満たすこと
が可能であると考えられる．

E. 参考文献

- 1) Doi I, Tsuji G, Kawakami K, Nakagawa O, Taniguchi Y, Sasaki S: The spermine-bisaryl conjugate as a potent inducer of B- to Z-DNA transition. Chem. Eur. J., 16, 11993-11999 (2010).
- 2) Shorunov SV, Krayushkin MM, Stoyanovich FM,

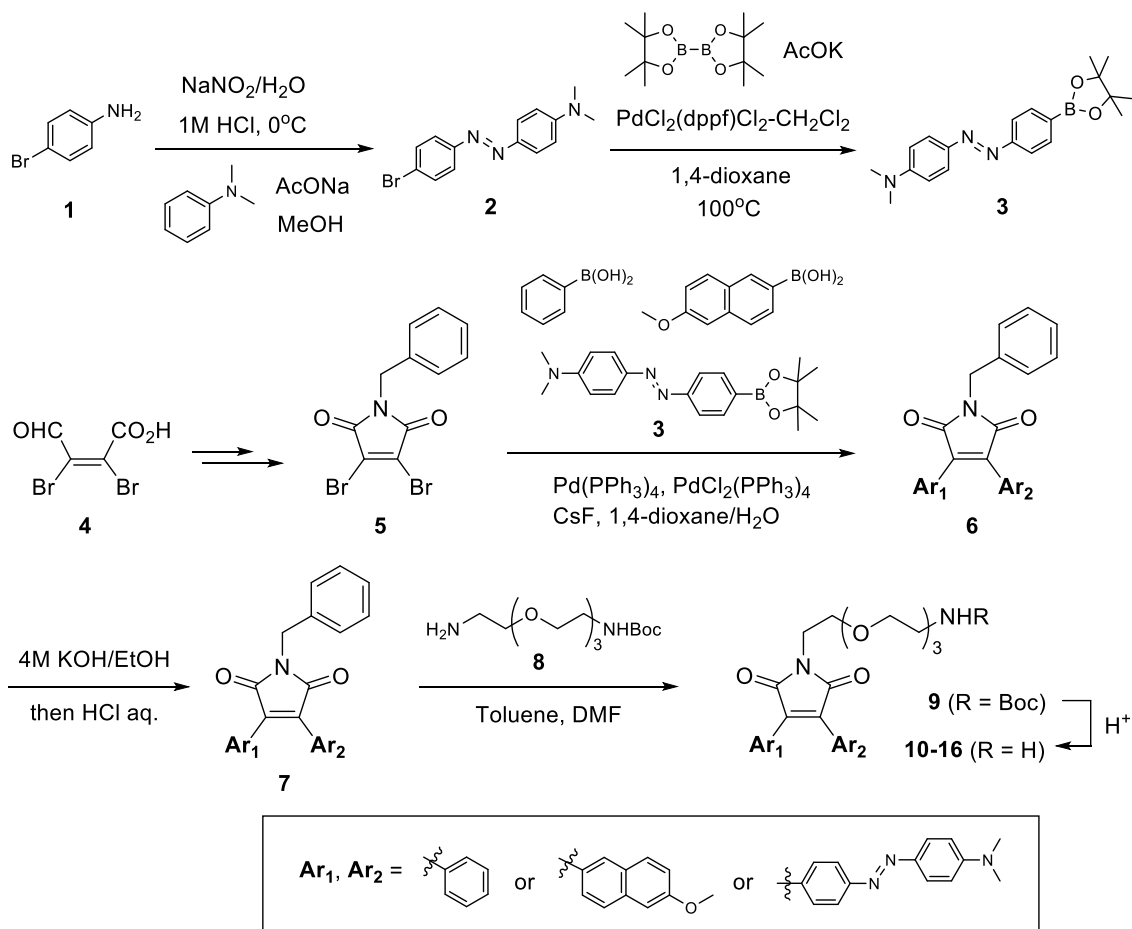
Irie M: A Convenient Synthesis of 3,4-Diaryl(hetaryl)-Substituted Maleimides and Maleic Anhydrides. Russ. J. Org. Chem., 42, 1490-1497 (2006).

F. 研究業績

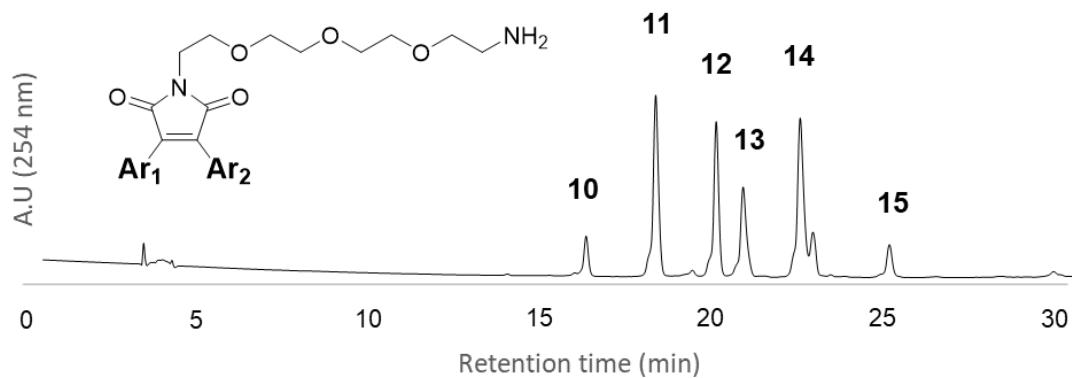
1. 学会発表等
なし
2. 論文発表等
なし

G. 知的財産権の出願. 登録状況

なし



Scheme. 1 複数のアリアルボロン酸のカップリング反応によるビスアリアルマレイミド誘導体の合成



(HPLC conditions)

Column : CAPCEL PAK MG-II (C18, 4.6I.Dx250 mm, 5 μ m)(Osaka soda), flow rate : 1.0 mL/min, column temp. : 40 $^{\circ}$ C
 Mobile phase; A : 0.1% Formic acid in H₂O, B : 0.1% Formic acid in CH₃CN Gradient B% : 10-100% (30 min)

10 (Ar₁ = Ar₂ = Phenyl), **11** (Ar₁ = Phenyl, Ar₂ = 6-MeO-2-naphthyl), **12** (Ar₁ = Ar₂ = 6-MeO-2-naphthyl), **13** (Ar₁ = Phenyl, Ar₂ = 4'-Dimethylaminoazobenzene-4-yl), **14** (Ar₁ = 6-MeO-2-naphthyl, Ar₂ = 4'-Dimethylaminoazobenzene-4-yl), **15** (Ar₁ = Ar₂ = 4'-Dimethylaminoazobenzene-4-yl).

Fig. 1 本研究の合成法で合成したビスアリアルマレイミド誘導体の HPLC 痕跡

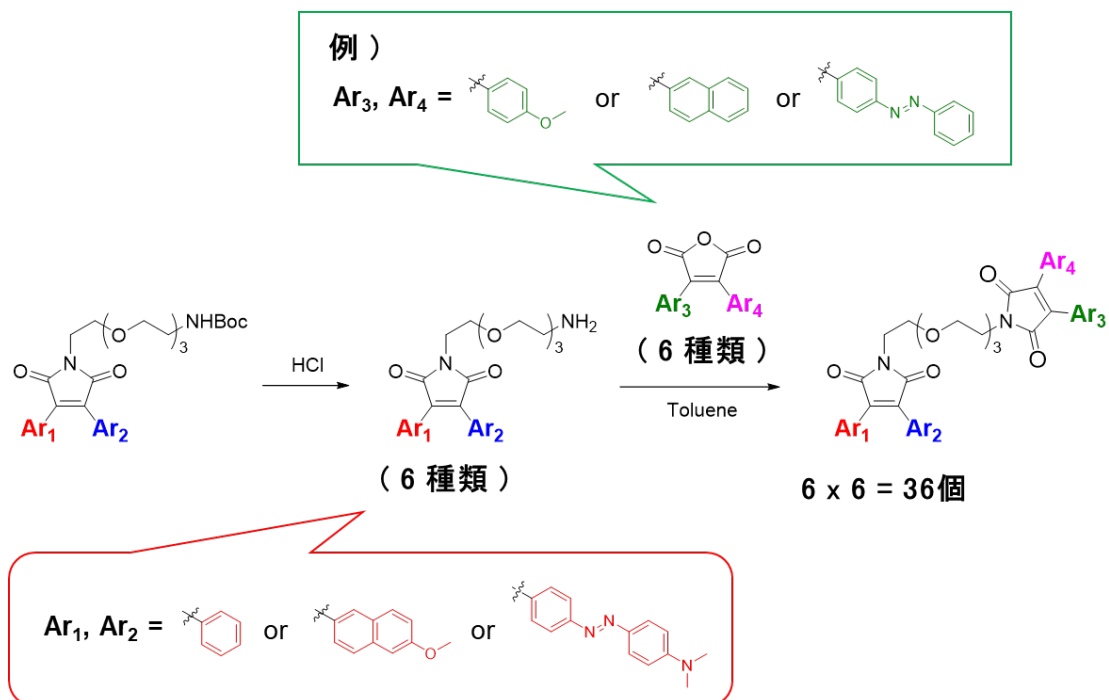


Fig. 2 多種のビスアリアルマレイミド誘導体の同時合成

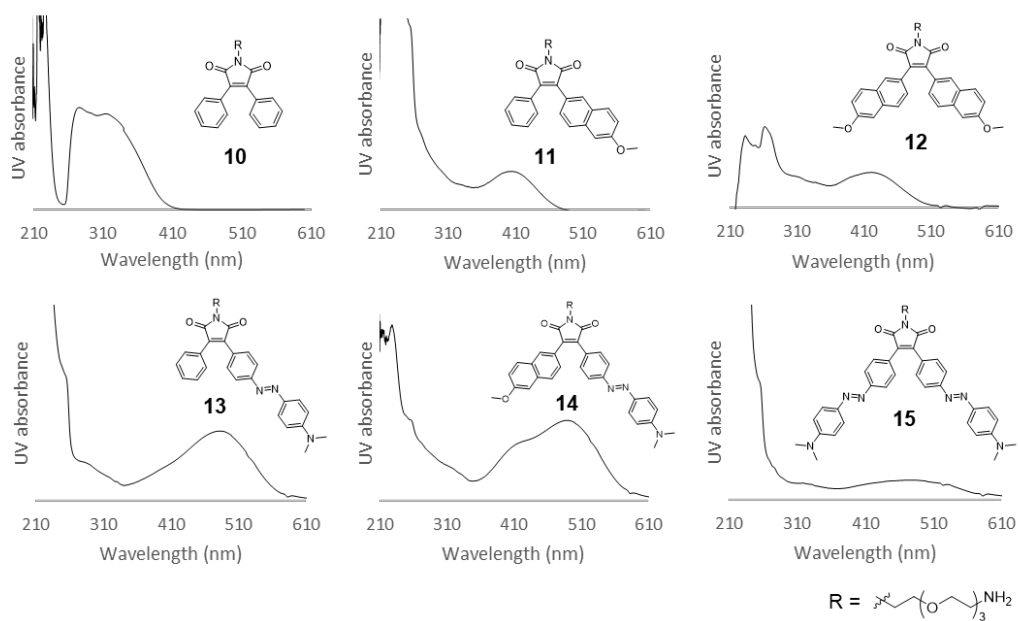


Fig. 3 ビスアリアルマレイミド誘導体の UV-Vis 測定 (DMSO 中)

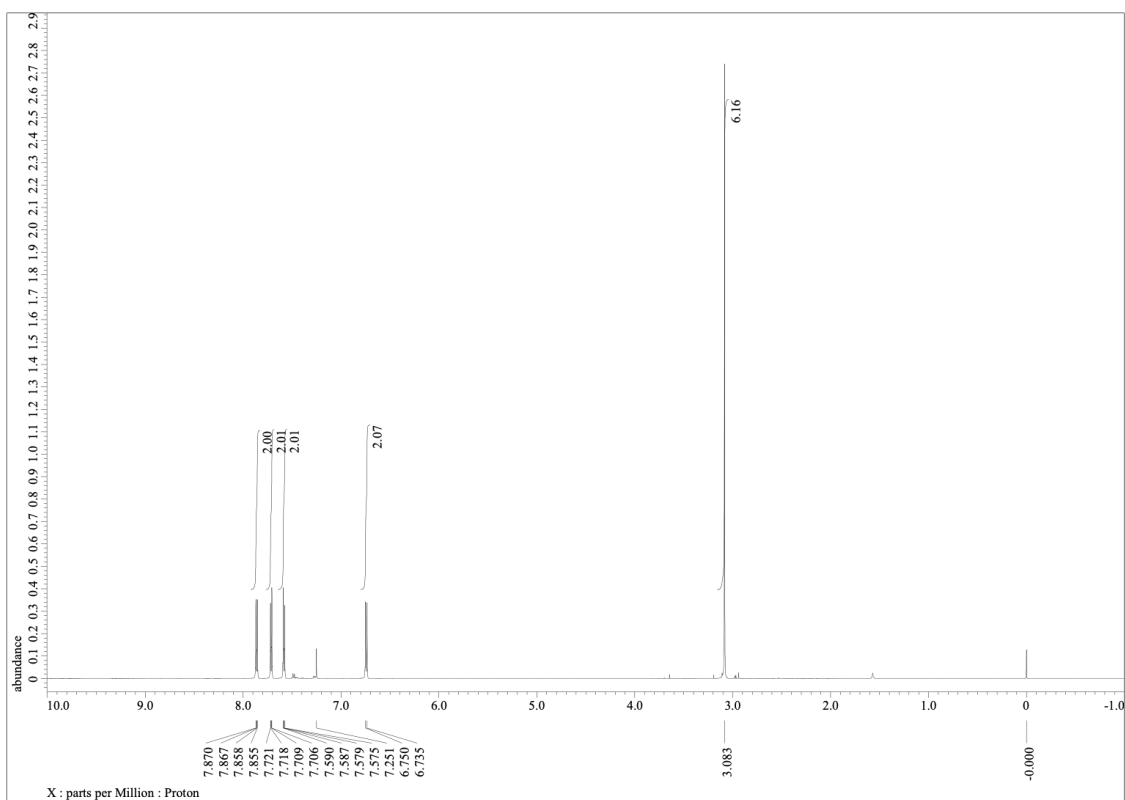


Fig. 4 化合物 2 の ¹H NMR (CDCl₃)

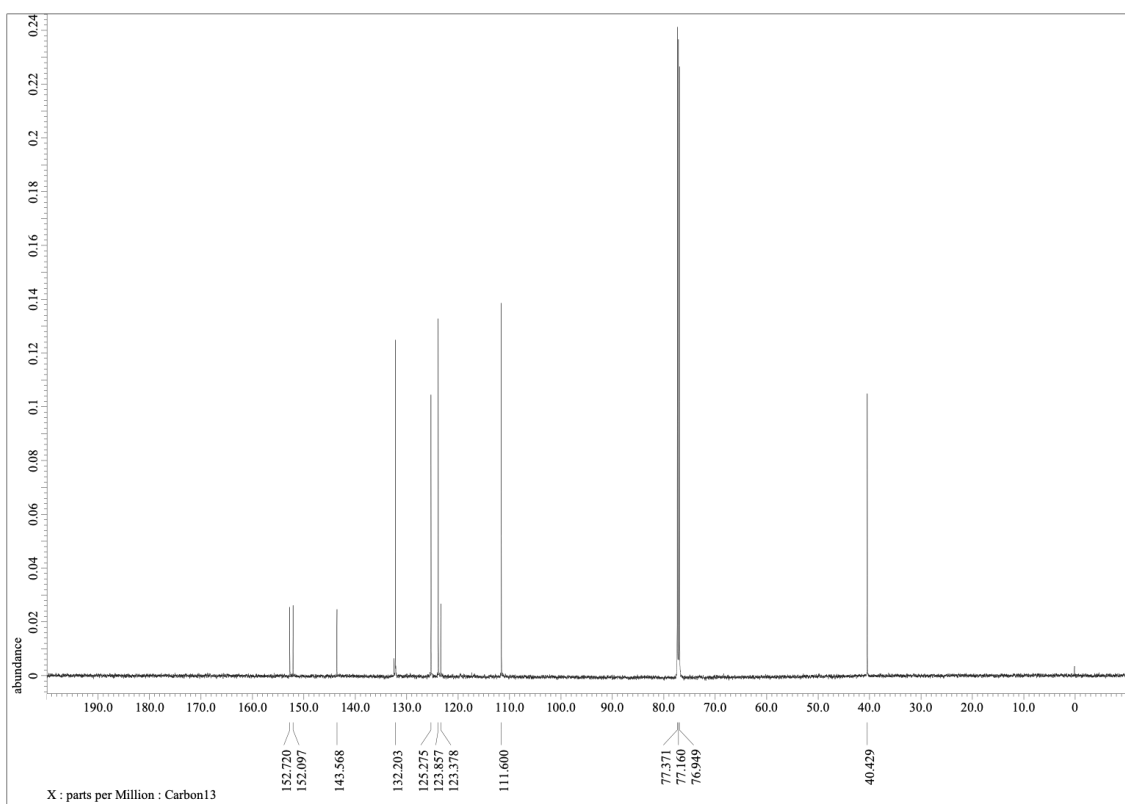


Fig. 5 化合物 2 の ¹³C NMR (CDCl₃)

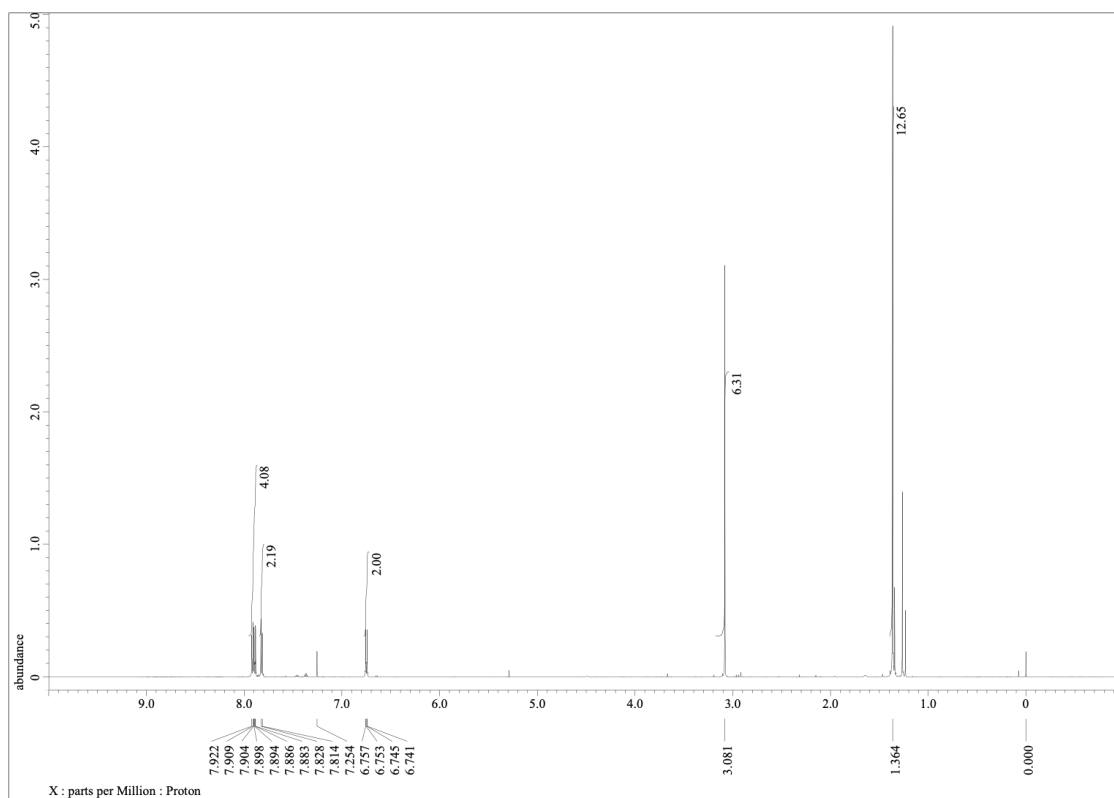


Fig. 6 化合物 3 の ¹H NMR (CDCl₃)

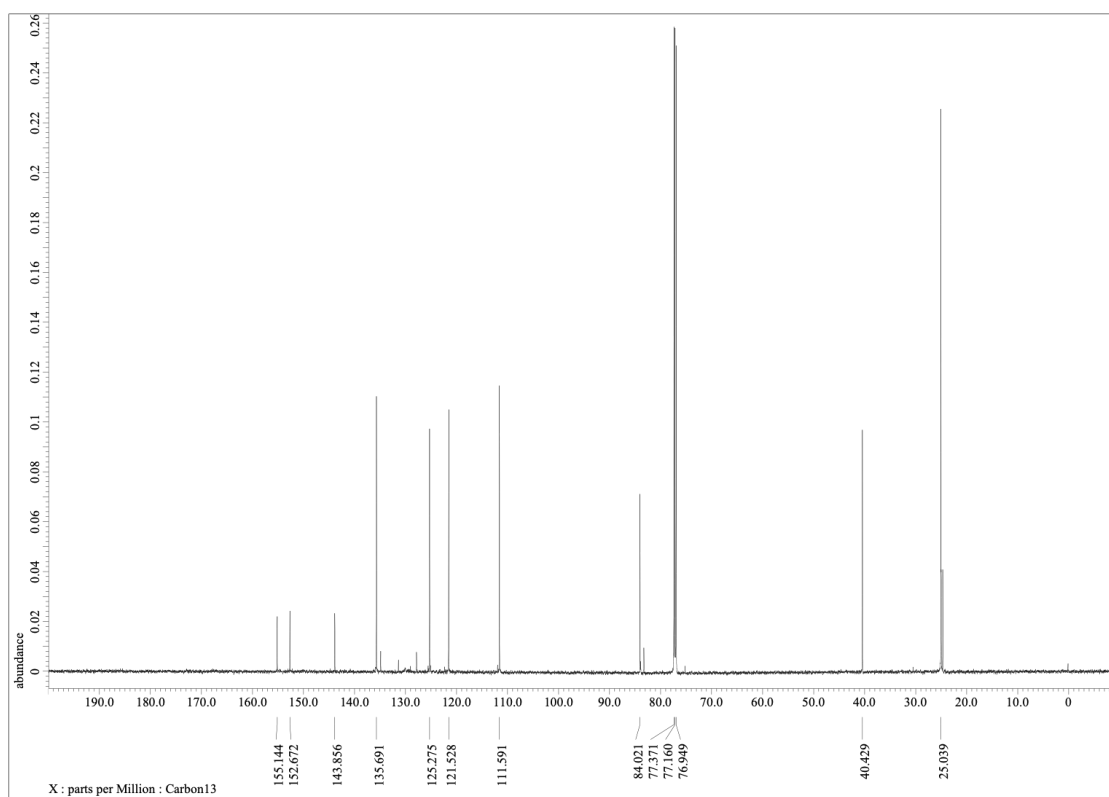


Fig. 7 化合物 3 の ¹³C NMR (CDCl₃)

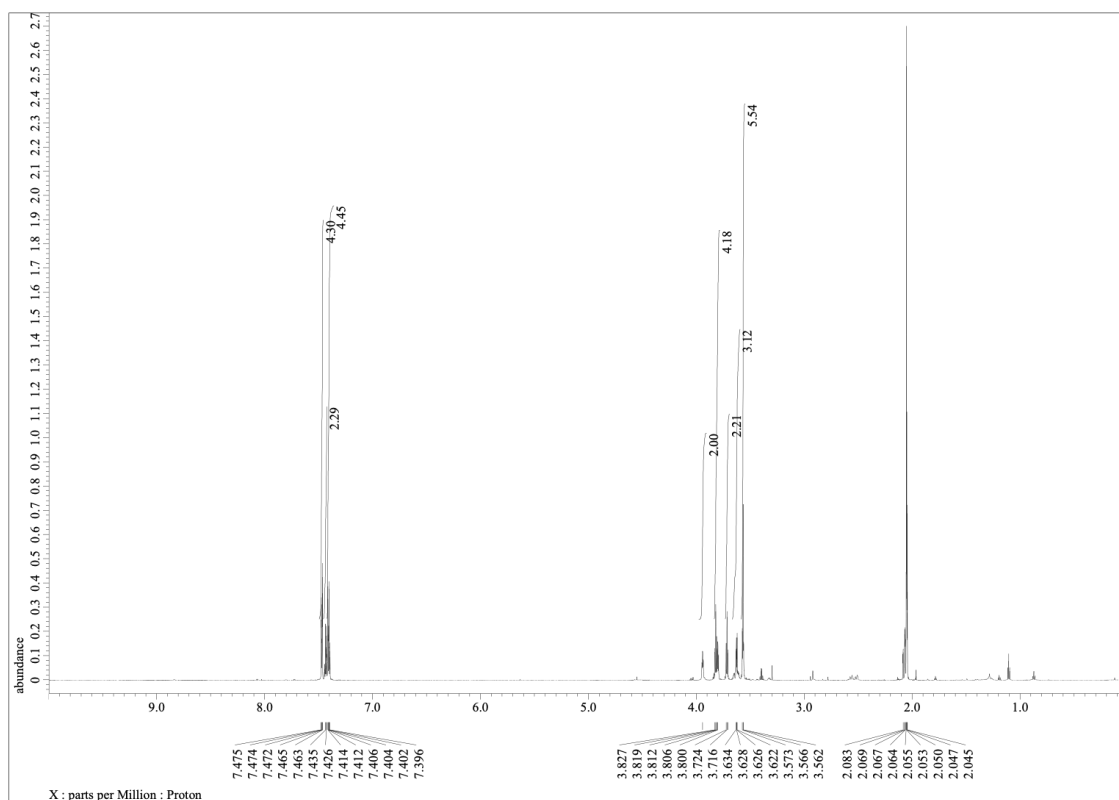


Fig. 8 化合物 10 の ^1H NMR (Acetone- d_6)

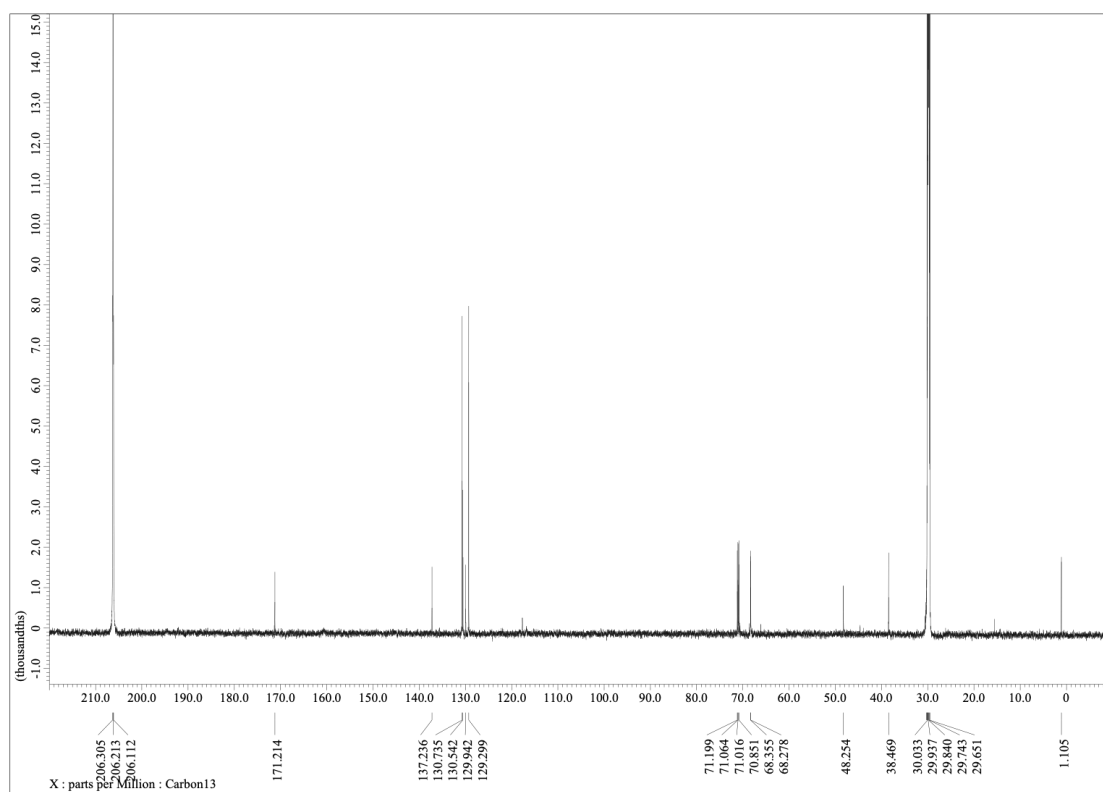


Fig. 9 化合物 10 の ^{13}C NMR (Acetone- d_6)

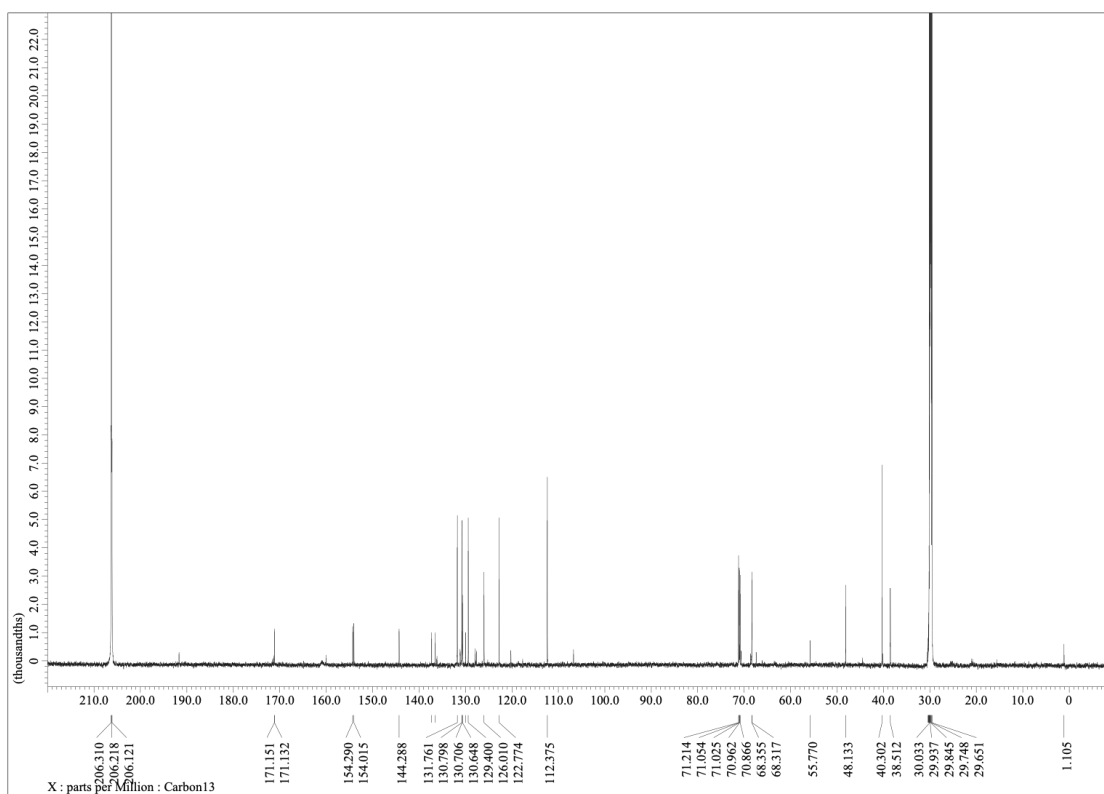


Fig. 10 化合物 11 の ^{13}C NMR (Acetone- d_6)

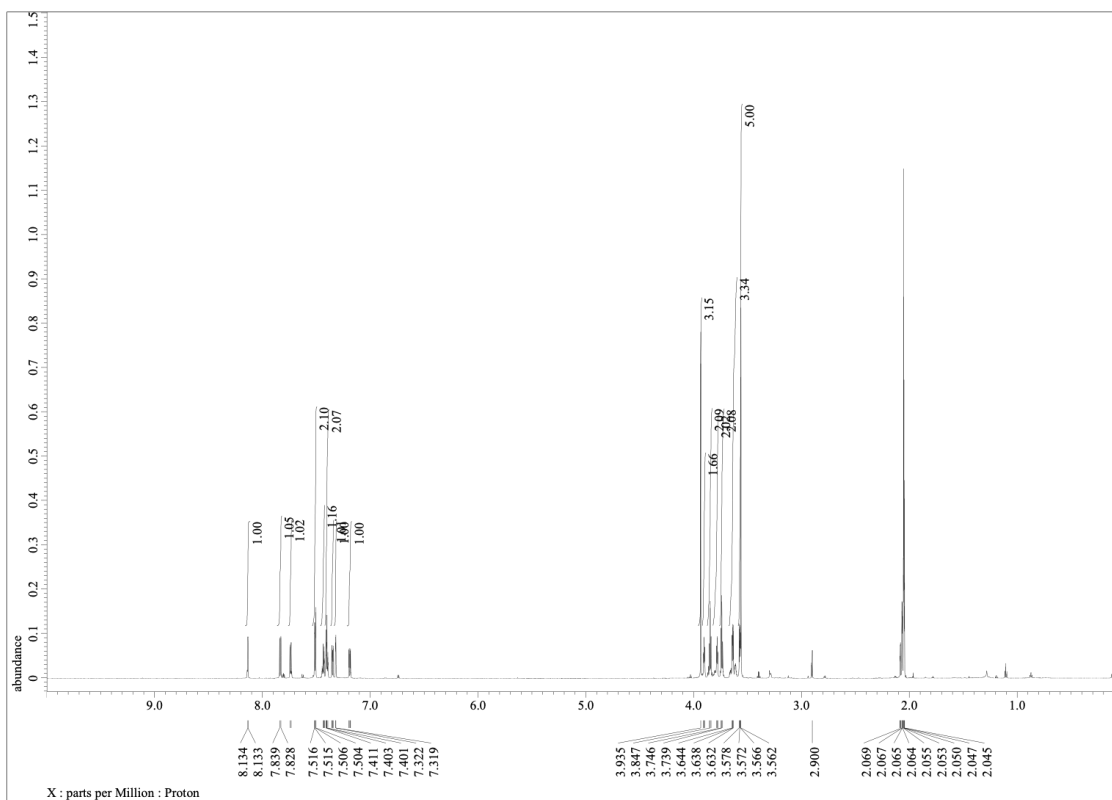


Fig. 11 化合物 11 の ^1H NMR (Acetone- d_6)

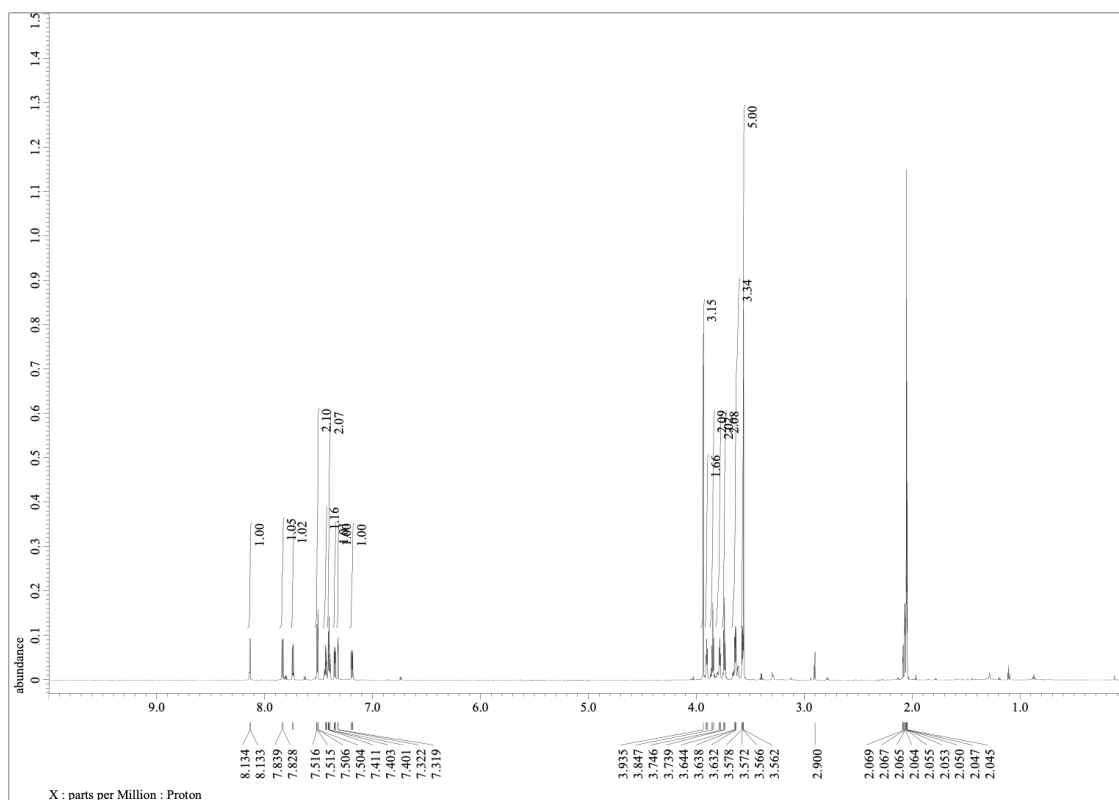


Fig. 12 化合物 12 の ^1H NMR ($\text{Acetone-}d_6$)

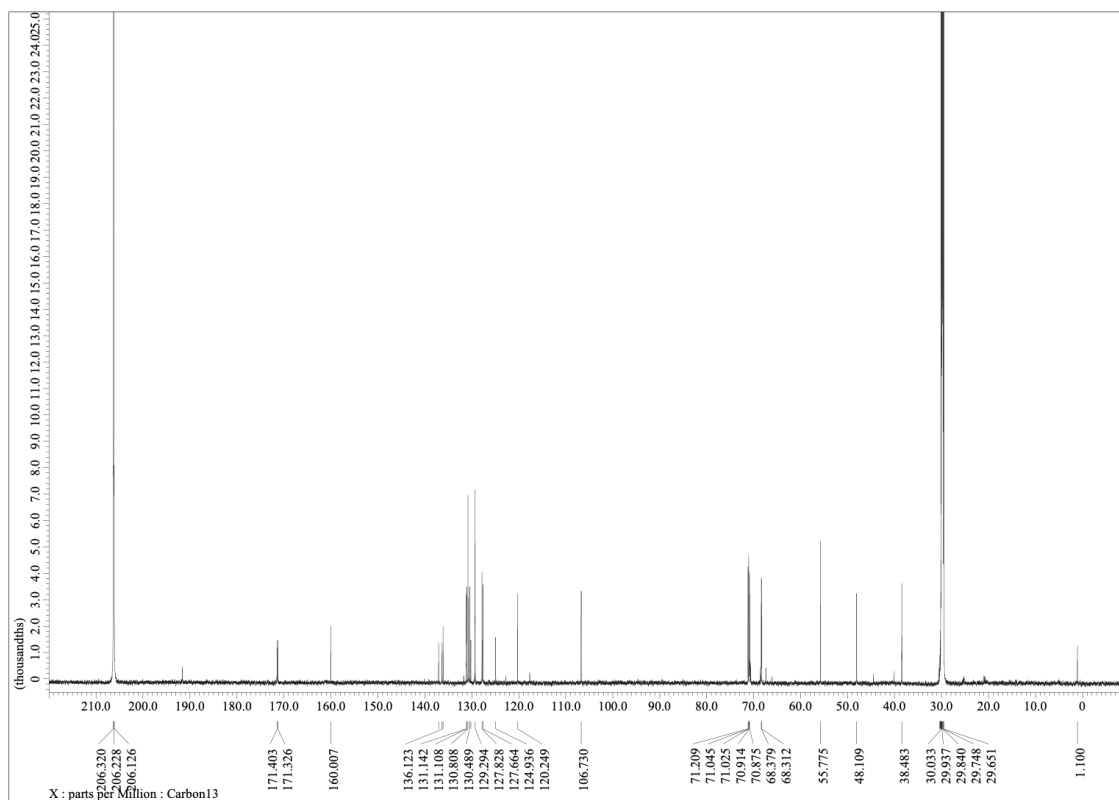


Fig. 13 化合物 12 の ^{13}C NMR ($\text{Acetone-}d_6$)

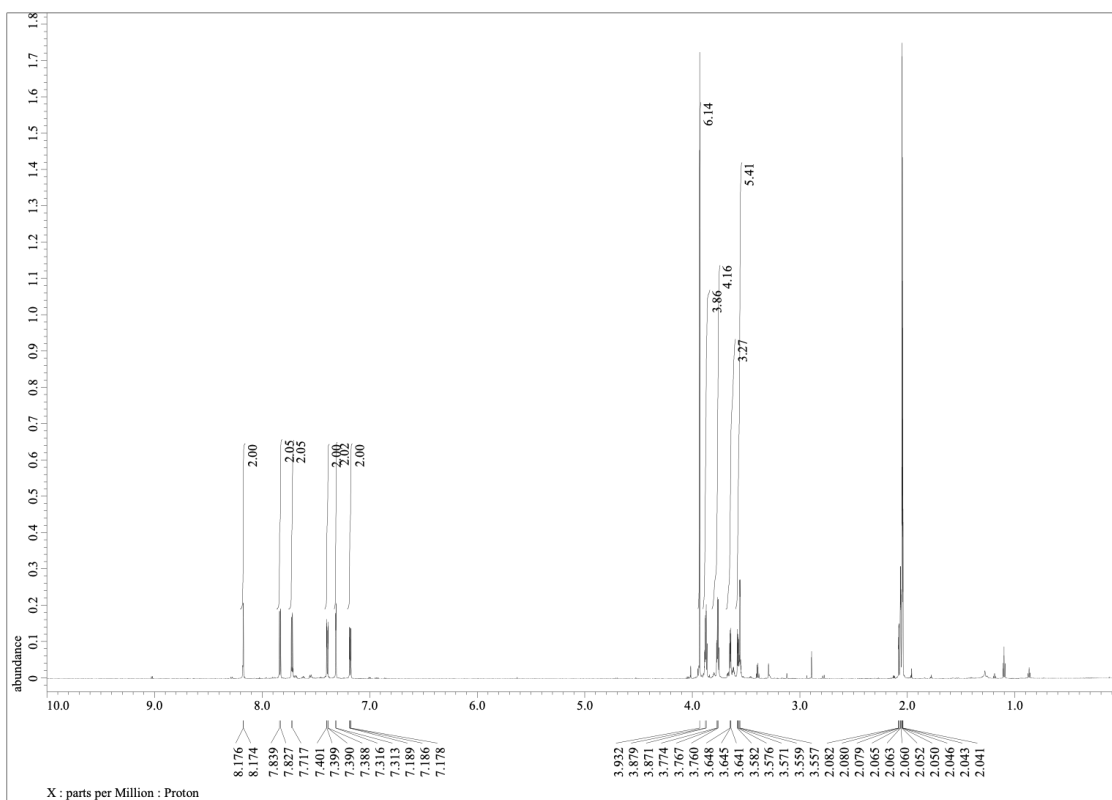


Fig. 14 化合物 13 の ^1H NMR (Acetone- d_6)

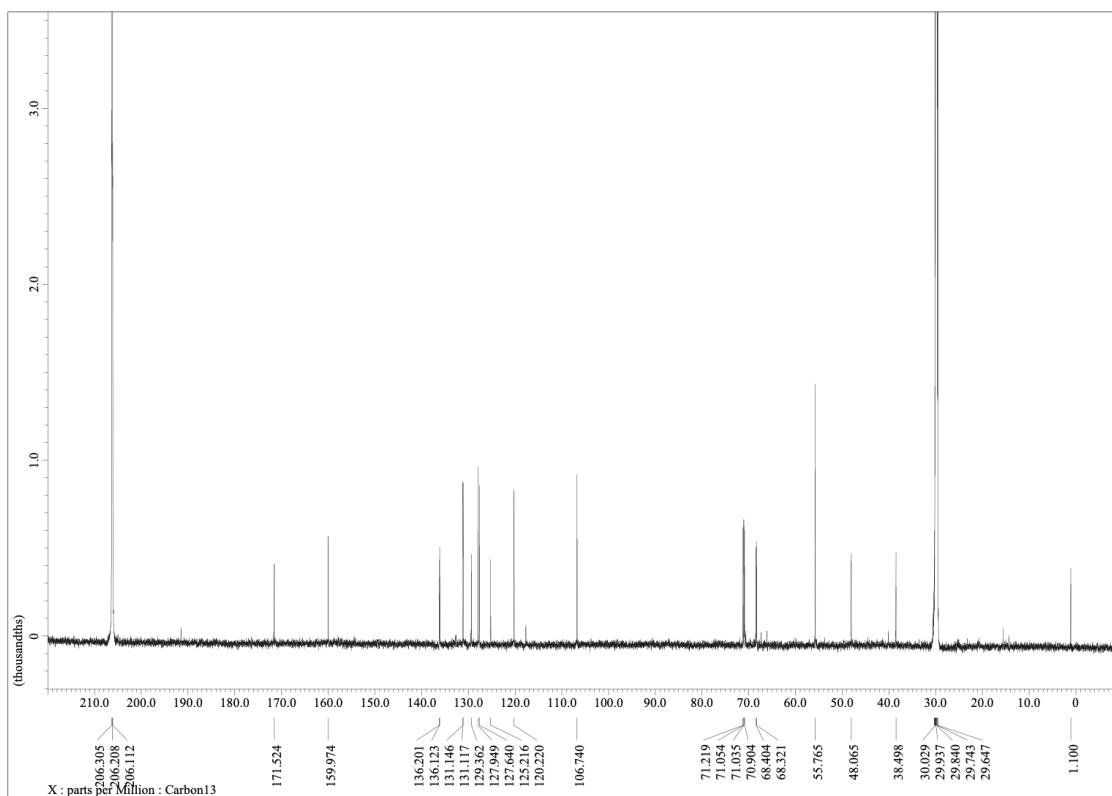


Fig. 15 化合物 13 の ^{13}C NMR (Acetone- d_6)

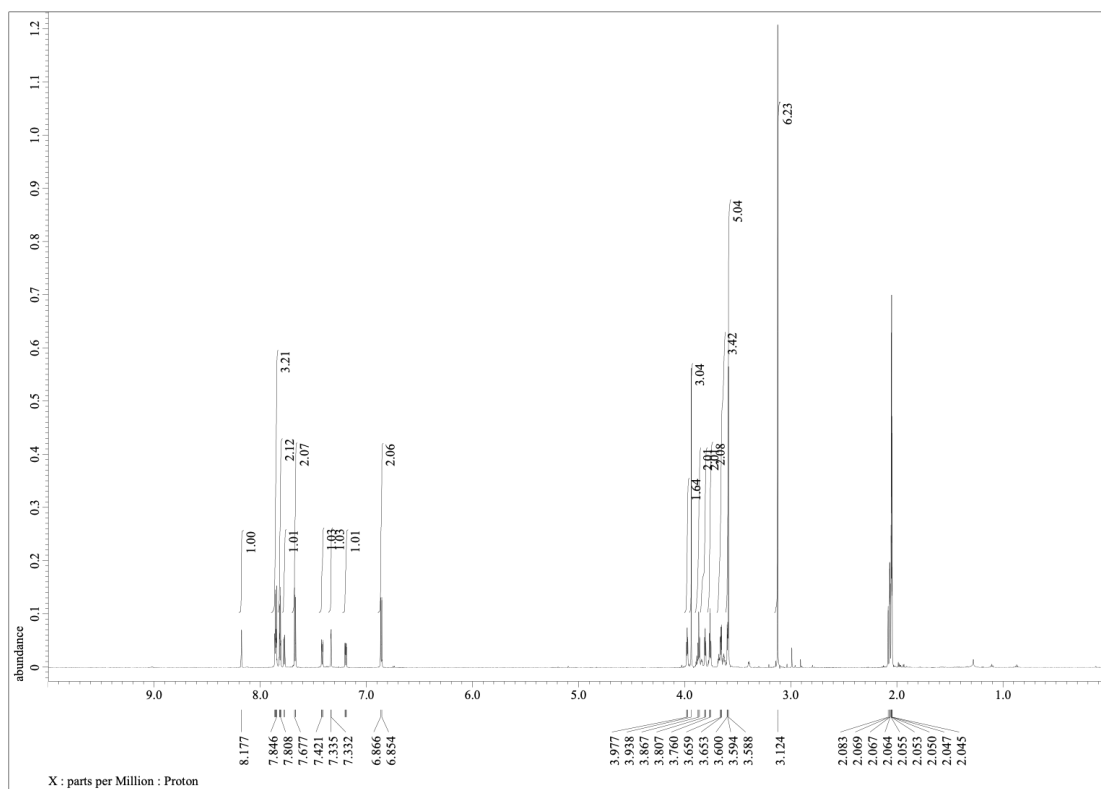


Fig. 16 化合物 14 の ^1H NMR (Acetone- d_6)

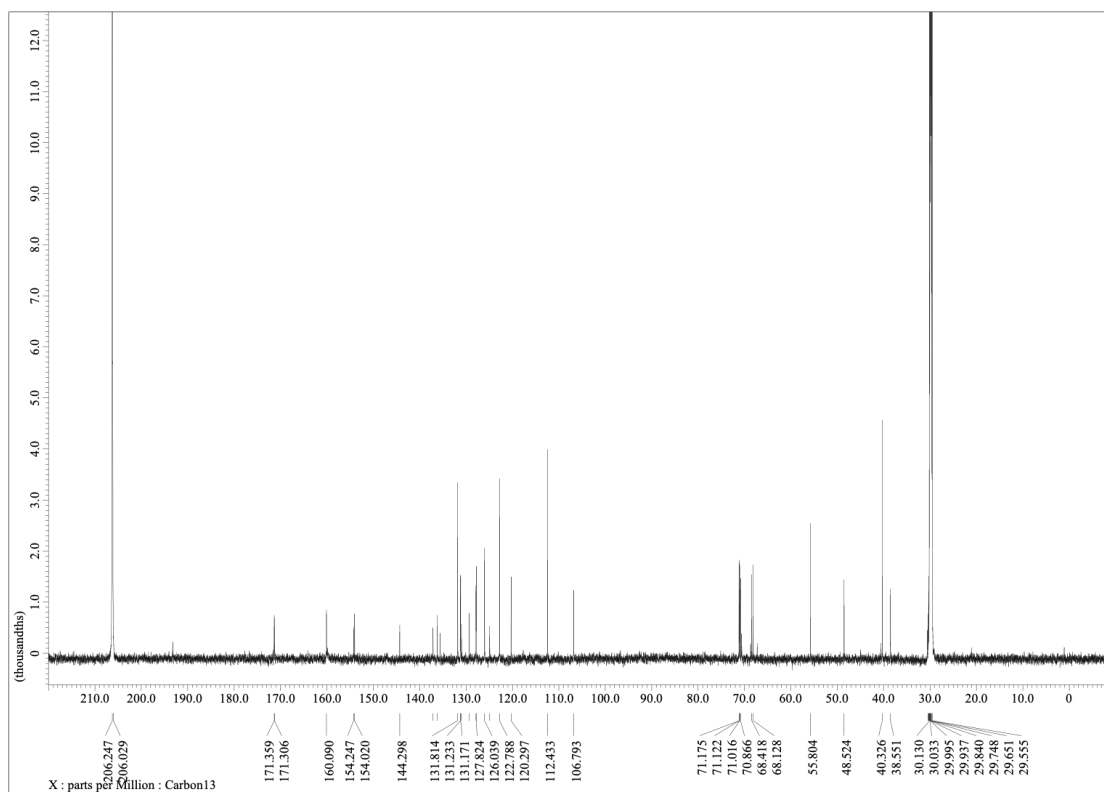


Fig. 17 化合物 14 の ^{13}C NMR (Acetone- d_6)

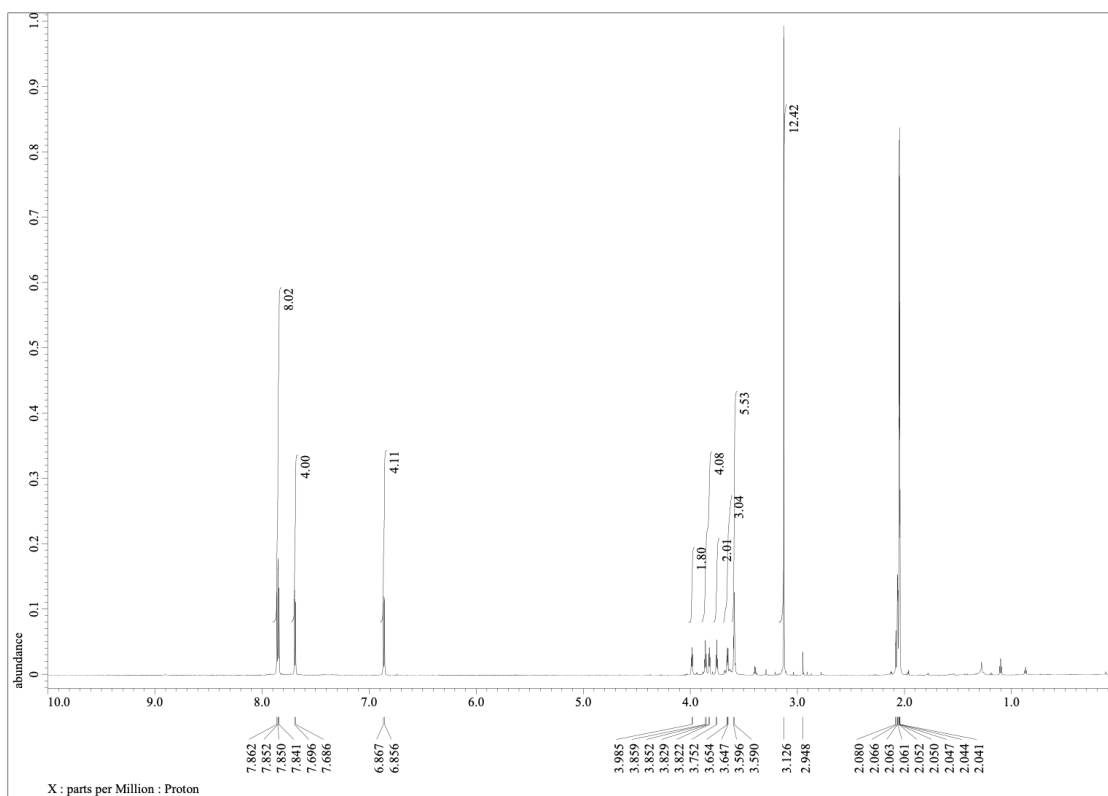


Fig. 18 化合物 15 の ¹H NMR (Acetone-d₆)

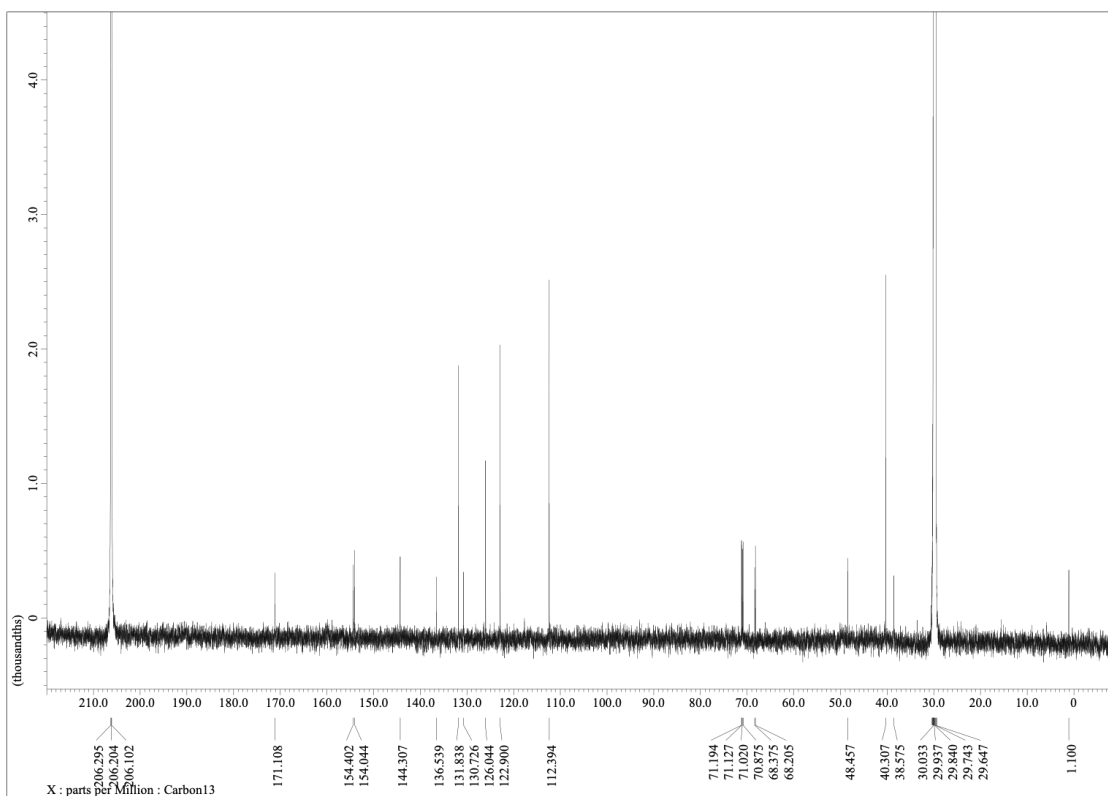


Fig. 19 化合物 15 の ¹³C NMR (Acetone-d₆)