報 文

スピクリスポール酸よりエステル、アミド及び
イミド誘導体の高選択的合成

蒲 康夫・安本昌彦・鈴木 洋・石上 裕

工業技術院化学技術研究所 (〒305 つくば市東1-1)

Highly Selective Conversion of Spiculisporic Acid to Ester,
Amide and Imide DerivativesYasuo GAMA, Masahiko YASUMOTO, Hiroshi SUZUKI and Yutaka ISHIGAMI
National Chemical Laboratory for Industry (Higashi 1-1, Tsukuba-shi, 〒305)

Spiculisporic acid (1), produced by *Penicillium spiculisporum*, is well known as a member of microbial biosurfactants. (1) is a polyfunctional compound having a five-membered lactone and two carboxylic groups. However, relatively little work has been reported on the preparation of its derivatives. (1) readily reacted with diazomethane to give an optically active ester (2) in 93% yield and was also converted to 3-decyl-4-(2-carboxyethyl) maleic anhydride (4) in 87% yield by heating it under reduced pressure. We describe here the preparation of other derivatives from (2) and (4). (4) reacted with various alcohols by refluxing in benzene in the presence of *p*-TsOH as an acid catalyst to give terminal esters (5) in high yields. Conversion to the terminal ethyl ester of (4) in 95% yield was easily achieved by treating (6), prepared from (4) and 1,3-thiazolidine-2-thione, in ethyl alcohol at room temperature in the presence of K_2CO_3 as a base catalyst. The lactone ring of (2) reacted with dodecylamine under high pressure (8,000 kg/cm²) at 60°C to give an optically active hydroxy amide (7) in 86% yield. Reactions of (4) via the acyl chloride with amines afforded terminal amides (8) in low yields, together with triamides (9) and amide-imides (10). (8) were also obtained in high yields by only mixing (6) with amines in CH_2Cl_2 . Imides (11) were prepared in good yields by refluxing a benzene solution of (4) and equimolar amounts of amines. When (4) was refluxed in toluene with two equimolar amounts of amines, (10) and (11) were obtained in a 1:1 molar ratio.

1 緒 言

最近のバイオインダストリーの発展とともに、微生物由来の界面活性物質に大きな関心が持たれている。微生物の生産する界面活性物質は、固有の化学構造をもち、しかも光学活性を有する多官能性物質が多く、そのため界面活性の他に生理活性や薬理作用などといった特異な性質を期待することができる。著者らはこれまでに *Penicillium spiculisporum* が生産するスピクリスポール酸(1)の界面化学的諸性質を詳細検討し、(1)がバイオサーファクタントとして有用であることを明らかにしてきた^{1)~4)}。(1)はまた分子内に2個のカルボキシル基と1個の五員環ラク톤を有する多官能性脂質であるところから、これらの反応性を利用することによって

種々の高機能性材料に誘導される可能性を秘めている。これまでに(1)から得られる無水マレイン酸誘導体(4)を用いることにより、ロードミンタイプの色素⁵⁾の合成について報告した⁵⁾。今回は(2)及び(4)の反応性をさらに詳しく検討し、位置選択的にしかも高収率でエステル、アミド及びイミドを合成する方法を見いだすことができたので報告する。

2 結果及び考察

2・1 エステル誘導体の合成

エステル誘導体の合成は Scheme-1 に示した。

今までに(1)の光学活性エステルに関しては、その構造決定のさいにジメチルエステル(2)が知られているだけである⁶⁾。その他の光学活性エステルを得る試みとし

Scheme-1 Esterification of (1) and (4).

て、通常のエステル化、例えば(1)をベンゼンあるいはトルエン中、酸触媒でアルコールと数時間加熱還流を行っても、光学活性エステル(3)を得ることはできず、(1)が大部分回収されるほかに、無水マレイン酸誘導体(4)とその末端エステル(5)がそれぞれ少量生成する。(1)が熱的に不安定な物質であり、比較的容易に1分子の水を失って(4)に骨格変換されることは既に報告されている⁶⁾。そこで、(1)を170~180°C/2~3 mmHgで2 h 加熱脱水を行って(4)を合成し、この(4)のエステル化を種々検討してみることにした。すなわち、(4)をベンゼン中、*p*-トルエンスルホン酸触媒で、1.2 倍モル量のアルコールと5 h 還流すると、末端エステル(5)のみが約90%の高収率で得られた。このさい、酸無水物とアルコールとが反応してハーフエステルを生成する可能性もある。しかし、(5)のIRスペクトルで酸無水物の特性吸収(1830と1770 cm⁻¹付近)は見られるが、カルボキシル基の吸収が見られないことから(4)の酸無水物はこの条件では反応性を示さないことが分かった。得られたエステル誘導体の収率と性状はTable-1に示した。一方、(4)のカルボキシル基の求核試剤に対する活性をより高めるため、*N*-アシル-1, 3-チアゾリジン-2-チオン誘導体(6)を合成した。(6)は文献⁷⁾に従い、(4)と1, 3-チアゾリジン-2-チオン、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨードとを反応させることにより、85%の収率で黄色結晶として得られた。次に、(6)をジクロロメタン中、炭酸カリウム存在下、メタノールあるいはエタノールと室温下で1 h 反応させると95%以上

Table-1 Result of esterification of (4) and (6).

Ester (5) R	Yield (%)	bp(°C)/ mmHg	M ⁺ (m/e)
CH ₃	96*	178~179/2	324
C ₂ H ₅	95*	188~190/2	338
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	92	Oil	394
<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	95	Oil	422
<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	91	Oil	450
<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅	88	Oil	478
Benzyl	95	Oil	400
Cyclohexyl	90	Oil	392

* Esterification via (6)

の高収率で(4)のメチルあるいはエチルエステルを得ることができた。この活性アシル体(6)を用いるエステル化は、反応後再生するチアゾリジン-2-チオンを取り除く操作が必要であるが、室温で反応を行うことができ、また、反応の進行状況を(6)の黄色が消えて行く度合いによってモニターできるので、極めて汎用性の大きい方法と思われる。

2.2 アミド及びイミド誘導体の合成

Scheme-2 にアミド及びイミド誘導体の合成経路を示した。

(1)自身をアルキルアミンと長時間ベンゼン中で加熱還流すると、カルボン酸のアミン塩が生成するのみで、アミドを得ることはできない。また、ジメチルエステル(2)を同じ条件でアミンと反応させてもラクトン環が開環したアミドを得ることはできず、(2)が回収されるのみである。このようにラクトン環のアミド化は比較的困難な反応であるが、最近、高圧アミド化が報告され、圧効果が極めて大きいことが報告されている⁸⁾。そこで液相超高压反応装置⁹⁾を用い、(2)と等モル量のドデシルアミンをアセトニトリル中、8000 kg/cm², 60°C, 20 h の条件で反応を行うと、ラクトン環が開環した光学活性アミド(7)が86%の好収率で得られた。一方、(4)のアミド化は、まず(4)と塩化チオニルとの反応でアシルクロリドとし、これと氷冷下、トリエチルアミンの存在で、等モル量のアミンと反応させた。アシルクロリドの生成はIRスペクトルでカルボキシル基の吸収が完全に消失することで追跡した。ドデシルアミンとの反応を例にとると、生成物のTLC分析によって三つのスポットが見られた。反応混合物にアセトンを入れるとすぐに結晶化する部分をメタノールで再結晶すると mp 145~146°Cの無色粉末が得られた。このもののIRスペクトルのカルボニル領域には酸無水物の吸収が無く、代わりに第二級アミドの強い吸収が見られ、また、MSスペクトル及び元素分析などによりトリアミド(9)であること

Scheme-2 Amidation and imidation of (2) and (4).

が確認された。(9)の汙液部分をクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製し、アセトンに比較的難溶な部分として mp 51~52°Cを示す無色粉末と mp 62~63°Cの針状結晶をそれぞれ得た。前者の IR スペクトルには酸無水物の吸収が無く、その代わり 1765 と 1700 cm^{-1} にイミド, 1631 と 1540 cm^{-1} に第二級アミドの吸収が見られ、また、NMR スペクトルでカルボキシル基の吸収が見られないことなどを考え併せ、この生成物はアミド-イミド構造をもっている(10)であると結論した。もう一方の結晶は酸無水物及び第二級アミド結合が IR スペクトルで見られ、また NMR 及び MS スペクトルなどの結果からその構造をモノアミド(8)であることを確認した。この反応で(4)を 10 g 使った場合、(8)は 4.6 g, (9)は 2.5 g, そして(10)が 4.4 g 生成することから、アミンはすべてこの反応に関与していると思われる。ここで、ハーフアミドの生成は認められなかったが、(9)と(10)がハーフアミドを経由して生成していることは間違いのないと思われる。(8)はまた活性アシル体(6)と等モル量のアミンとの反応でも得られるが、収率的には(6)を得る方法が優れていた。イミド誘導体(11)は(4)と等モル量のアミンをベンゼン中で3 h 加熱還流すると、83~95%の収率で得られた。(11)は(10)と同様にイミドの吸収が見られるが、アミド結合の吸収が無いこと、NMR スペクトルでカルボン酸の吸収があり、この一部を水酸化ナトリウムで中和するとイミドの吸収はそのまま変わらず、1585 cm^{-1} にカルボキシ

ラートの吸収が現れることなどからその構造は(11)であることが確認された。さらに、反応させるアミンの量を2倍モル量にして 10 h トルエン中で加熱還流すると、(11)のほかに(10)が生成し、その生成モル比は 1:1 であった。すなわち、イミドがまず生成し、これと過剰のアミンとがさらに反応してアミド-イミド(10)を与えることが分かった。(10)と(11)の生成にも、ハーフアミドが中間体として存在すると思われるが単離はされていない。このようにエステル化の場合と異なり、アミンとの反応の場合、酸無水物は容易に反応性を示すことが明らかとなった。

3 実 験

3.1 分 析

IR スペクトルは日本分光 A-302 型で、NMR スペクトルは日立 R-40 型 (90 MHz) でそれぞれ測定した。MS スペクトルはヒューレットパッカード 5995-A 型によって測定を行った。旋光度は日本分光 DIP-180 型自動旋光度計を用いて測定した。mp 及び bp は未補正である。

3.2 エステル誘導体の合成

3.2.1 (1)のジメチルエステル(2)の合成

(1)の 10 g をエーテル 100 mL に溶かし、この中へジアゾメタンのエーテル溶液を、反応溶液が薄く黄色を呈するまで加えた。窒素ガスの発生が終わったらエーテルを除き、得られた淡黄色の油状物をカラムクロマトグ

ラフィー（シリカゲル）によって精製し無色の油状物を得た。10.1 g (収率 93%)。IR (cm^{-1}): 1800(CO), 1745 (COOCH_3). NMR (CDCl_3): δ 0.88(t, 3 H), 1.27 (m, 18 H), 2.3~2.6(m, 4 H), 3.10(m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.70(s, 3 H). $[\alpha]_D - 11.3^\circ$ (c 1, MeOH). MS (m/e): 356 (M^+).

3・2・2 スピクリスボール酸無水物(4), 3-デシル-4-(2-カルボキシエチル) 無水マレイン酸の合成

50 g の (1) を 300 mL のセパラブルフラスコに入れ、減圧下 (2~3 mmHg), 徐々に加熱した。(1) の mp 付近より脱水が起こり始め、温度を 170~180°C に保ち時々かくはんしながら 2 h 反応させた。室温まで冷却しヘキサンで結晶化させた後、ヘキサン/エーテルから再結晶した。41 g (収率 87%)。mp 41~42°C. IR (cm^{-1}): 1832, 1765(CO-O-CO), 1706(COOH), 1668 (C=C). NMR (CDCl_3): δ 0.88(t, 3 H), 1.27(m, 16 H), 2.50 (t, 2 H), 2.76 (bs, 4 H), 10.11(s, 1 H). 元素分析, 実験値: C, 65.76; H, 8.43%. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$ としての計算値: C, 65.78; H, 8.44%.

3・2・3 (4) のエステル化による(5)の合成

(4) の 5 g とドデシルアルコール 3.6 g をベンゼン 50 mL に溶かし、*p*-トルエンスルホン酸を触媒にして 5 h, 水を分離させながら還流した。ベンゼン層を水で洗った後、ベンゼンを硫酸ナトリウム（無水物）で乾燥した。ベンゼンを留去させた後カラムクロマトグラフィー（シリカゲル）で精製し末端エステル(5)を 6.8 g (収率 88%) 得た。無色油状物。IR (cm^{-1}): 1840, 1768(CO-O-CO), 1740(COOR), 1640(C=C). NMR (CDCl_3): δ 0.88 (t, 6 H), 1.27 (m, 36 H), 2.52 (t, 2 H), 2.71 (m, 4 H), 4.05 (t, 2 H), MS (m/e): 478 (M^+). その他のエステルは Table-1 に示した。

3・2・4 1,3-チアゾリジン-2-チオン誘導体(6)を経るエステル化

(4) の 10 g をジクロロメタン 100 mL に溶かし、1,3-チアゾリジン-2-チオン 3.8 g, 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード 8.5 g 及びトリエチルアミン 6.5 g とを加え室温で 10 h かくはんした。反応後溶媒を除き、メタノールから結晶化させ、メタノールで数回再結晶を行って精製した。11.3 g の黄色結晶 (収率 85%)。mp 108~109°C. IR (cm^{-1}): 1838, 1760(CO-O-CO), 1700(CON). NMR (CDCl_3): δ 0.88 (t, 3 H), 1.27 (m, 16 H), 2.52(t, 2 H), 2.81 (t, 2 H), 3.31(t, 2 H), 3.62(t, 2 H), 4.59(t, 2 H). MS (m/e): 411 (M^+). 元素分析, 実験値: C, 58.21; H, 6.98; N, 3.38%. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{NS}_4$ としての計算値: C, 58.36; H, 7.10; N, 3.40%.

次に、(6) の 5 g をエタノール 10 mL に溶かし、触媒量の炭酸カリウムを加え、室温で 3 h かくはんした。反

応開始 1 h 後には(6)の黄色は完全に消えた。反応後は汙過して触媒を除き、エタノールを留去させた後カラムクロマトグラフィー（シリカゲル）で再生したチアゾリジン-2-チオンを除き残りの油状物を蒸留によって精製した。bp 188~190°C/2 mmHg. 3.9 g (収率 95%). IR (cm^{-1}): 1826, 1759(CO-O-CO), 1731(COOEt), 1668 (C=C). NMR (CDCl_3): δ 0.88(t, 3 H), 1.22(t, 3 H), 1.27 (m, 16 H), 2.52 (t, 2 H), 2.61(m, 4 H), 4.11(q, 2 H). MS (m/e): 338 (M^+).

3・3 アミド誘導体の合成

3・3・1 高圧反応による(2)のアミド化

10 mL のテフロンカプセルに 1.23 g の (2) と 0.64 g のドデシルアミン、アセトニトリル 8 mL を入れ、液相高圧反応装置の中に収納し、8000 kg/cm², 60°C で 20 h 保持した。室温まで冷却して常圧にもどし、カプセルを開封して溶媒に溶けない生成物を汙別し、1.3 g の (7) が結晶として得られた (収率 86%)。これをアセトンから再結晶した。mp 67~68°C. IR (cm^{-1}): 3400, 3370(OH, NH), 1728, 1702(COOCH_3), 1650, 1540(CONH). NMR (CDCl_3): δ 0.87 (t, 6 H), 1.25(m, 38 H), 1.8~2.7 (m, 5 H), 2.87(bs, 1 H), 3.20(q, 2 H), 3.70(s, 3 H), 3.79(s, 3 H), 5.60 (bs, 1 H).

元素分析, 実験値: C, 68.85; H, 10.79; N, 2.55%. $\text{C}_{31}\text{H}_{59}\text{O}_6\text{N}$ としての計算値: C, 68.72; H, 10.98; N, 2.59%. $[\alpha]_D + 4.6^\circ$ (c 1, CHCl_3). MS (m/e): 523 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$).

3・3・2 (4) のアシルクロリドを経由するアミド化

10 g の (4) をベンゼン（無水）50 mL に溶かし、塩化チオニル（蒸留直後）を 11.5 g 加え、5 h 還流した。過剰の塩化チオニルを減圧下で完全に除いた後、30 mL のベンゼン（無水）に溶かし滴下漏斗で、水冷してあるドデシルアミン 6 g, トリエチルアミン 6.5 g のジクロロメタン 50 mL の溶液中へ激しくかくはんしながら 10 min かけて滴下した。そのまま 1 h かくはんし、次に室温で 1 h かくはんした。水を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルムを留去後、アセトンを加えてしばらく冷却し、結晶化した部分を汉別した。これをメタノールから再結晶しトリアミド(9)を 2.5 g 得た。mp 145~146°C. IR (cm^{-1}): 3250(NH), 1640, 1628, 1545, 1535 (CONH). NMR (CDCl_3): δ 0.88(t, 12 H), 1.26(m, 76 H), 2.30(t, 4 H), 2.59(t, 2 H), 3.18(q, 6 H), 5.90 (t, 2 H), 6.29(t, 1 H). MS (m/e): 829 (M^+). 元素分析, 実験値: C, 76.60; H, 12.61; N, 5.53%. $\text{C}_{53}\text{H}_{103}\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値: C, 76.66; H, 12.56; N, 5.78%. (9) の汉液部分を濃縮し、クロマトグラフィー（シリカゲル）を行ってジクロロメタンで溶出させた。先に溶出される部分をアセトン/ヘキサンで再結晶し、4.6 g

Table-2 Result of amidation and imidation of (4) and (6).

Amide (8) ^{*1} R	Yield(%)	mp (°C)	C% Found(Calcd.)	H% Found(Calcd.)	N% Found(Calcd.)	⁺ M (m/e)
H	98	70~71	—	—	—	309
n-C ₆ H ₁₃	83	Oil	—	—	—	393
n-C ₈ H ₁₇	88	50~51	71.42 (71.22)	10.15 (10.28)	3.30 (3.32)	—
n-C ₁₀ H ₂₁	90 (36) ^{*2}	52~53	72.01 (72.12)	10.24 (10.54)	3.00 (3.12)	—
n-C ₁₂ H ₂₅	90 (30) ^{*2}	62~63	72.94 (72.91)	10.77 (10.76)	2.93 (2.93)	477
Benzyl	95	63~64	—	—	—	399
Cyclohexyl	87	98~99	—	—	—	391
Imide (11)						
n-C ₆ H ₁₇	91	Oil	68.01 (67.69) ^{*3}	9.62 (9.54) ^{*3}	2.85 (3.16) ^{*3}	—
n-C ₁₀ H ₂₁	85	27~28	71.98 (72.12)	10.67 (10.54)	3.03 (3.12)	—
n-C ₁₂ H ₂₅	83	29~30	72.75 (72.91)	10.41 (10.76)	3.23 (2.93)	—
Benzyl	95	57~58	72.33 (72.15)	8.12 (8.33)	3.46 (3.31)	—

*1 Amidation via (6)

*2 Amidation via acyl chloride of (4)

*3 Result of Na salt

の針状結晶(8)を得た。mp 62~63°C. IR(cm⁻¹): 3400 (NH), 1830, 1770(CO—O—CO), 1660, 1542(CONH). NMR(CDCl₃): δ 0.88(t, 6 H), 1.29(m, 36 H), 2.50 (t, 4 H), 2.79 (t, 2 H), 3.21(q, 2 H), 5.70(t, 1 H). MS(m/e): 477(M⁺). 元素分析, 実験値: C, 72.94; H, 10.77; N, 2.93%. C₂₉H₅₁NO₄ としての計算値: C, 72.91; H, 10.76; N, 2.93%. 次に溶出される部分をアセトンから再結晶し, 4.4 g の無色粉末(10)を得た。mp 51~52°C. IR(cm⁻¹): 3280(NH), 1765, 1700(CO—N—CO), 1631, 1540(CONH). NMR(CDCl₃): δ 0.88(t, 9 H), 1.26(m, 56 H), 2.43(t, 4 H), 2.72(t, 2 H), 3.16 (t, 2 H), 3.42(t, 2 H), 5.50(t, 1 H). 元素分析, 実験値: C, 76.21; H, 11.91; N, 4.25%. C₄₁H₇₆N₂O₃ としての計算値: C, 76.34; H, 11.87; N, 4.34%.

3・3・3 1,3-チアゾリジン-2-チオン誘導体(6)を経るアミド化

5 g の(6), ドデシルアミン 2.3 g, ジクロロメタン 50 mL を室温で 24 h かくはんした。溶媒を除き, クロマトグラフィー(シリカゲル)で精製し, 5.2 g (90%) の針状結晶を得た。IR, NMR スペクトル及び mp は(8)と完全に一致した。(6)とアンモニア(28% 水溶液)との反応では, 室温で 30 min 以内に反応が完結した。その他のアミド誘導体は Table-2 に示した。

3・3・4 イミド誘導体(11)の合成

(4)の5 g とドデシルアミン 3 g にベンゼン 50 mL を加え, 3 h 還流した。反応後ベンゼンを除き, クロマトグラフィー(シリカゲル)を行い, ジクロロメタンで溶出させて(11)を得た。6.4 g (83%)。mp 29~30°C. IR (cm⁻¹): 1765 (CO—N—CO), 1700 (CO—N—CO),

COOH). NMR(CDCl₃): δ 0.88(t, 6 H), 1.26(m, 36 H), 2.40 (t, 2 H), 2.68(bs, 4 H), 3.45(t, 2 H), 10.12 (s, 1 H). 元素分析, 実験値: C, 73.01; H, 10.53; N, 3.05%. C₂₉H₅₁NO₄ としての計算値: C, 72.91; H, 10.76; N, 2.93%. この(11)を水酸化ナトリウムで中和するとナトリウム塩が生成した。IR(cm⁻¹): 1765(CO—N—CO), 1700(CO—N—CO), 1585 (COO⁻). この反応で, ドデシルアミンを 2 倍モル量用い, トリエン中で 10 h 還流し, 上記と同様に精製するとアミド-イミド(10)が 3.4 g, イミド(11)が 4.7 g 得られた。その他のイミドは Table-2 に示した。

本報告の一部は第 26 回油化学討論会・油化学研究発表会(名古屋)において発表した。

(昭和 63 年 12 月 10 日受理)

文 献

- 1) Y. Ishigami, S. Yamazaki, Y. Gama, *J. Colloid Interface Sci.*, **94**, 141 (1983)
- 2) 山崎信助, 石上 裕, 蒲 康夫, 高分子論文集, **40**, 569 (1983)
- 3) 石上 裕, 蒲 康夫, 山崎信助, 油化学, **36**, 490(1987)
- 4) 石上 裕, 蒲 康夫, 山崎信助, 化技研報, **83**, 101(1988)
- 5) S. Suzuki, Y. Ishigami, Y. Gama, *J. Jpn. Soc. Colour Material (Shikizai)*, **61**, 327 (1988)
- 6) B. Bodo, M. Massias, M. Molho, D. Molho, S. Combrisson, *Bull. Mus. Nat. Hist. Nat. Sci. Phys.-Chim.*, **11**, 53, (1976)
- 7) T. Izawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1977, 1443
- 8) K. Matsumoto, S. Hashimoto, T. Okamoto, S. Otani, J. Hayami, *Chem. Lett.*, **1987**, 803
- 9) M. Kurabayashi, K. Yanagiya, M. Yasumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 3413(1971)