ジフェンヒドラミンの回転異性体

蛭谷 松枝,^{*,a} 蛭谷 俊昭^b

Rotational Isomers of Diphenhydramine

Matsue Ebitani^{*,a} and Toshiaki Ebitani^b^aFaculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University; 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan; and ^bNagahama Research Institute, Mitsubishi Chemical Co.; 5-8 Mitsuya-machi, Nagahama, Shiga 526-8660, Japan.

(Received July 18, 2017; Accepted November 13, 2017; Advance publication released online December 27, 2017)

Diphenhydramine (DP), an antihistaminic agent, may become colored and darker or more fluorescent during storage. Herein, we spectroscopically examined the causes of this phenomenon under various DP storage conditions and durations. The infrared vibration-rotation spectrum shows multiple *Gauche* (*G*)-type conformers with different intramolecular $n \rightarrow \pi^*$ interaction strengths. The splitting pattern of the dimethylamino group protons in the ¹H-NMR spectrum indicates that DP is mainly in the *G*-type with a small portion in the *Trans* (*T*)-type. The correlation between the red-shifted peak intensity in the UV · VIS absorbance spectrum and the coloring progression indicates a decreased intramolecular $n \rightarrow \pi^*$ interaction of the *G*-type under elevated temperature during storage. Enhanced fluorescence detected in the Excitation · Fluorescence spectrum demonstrates *G*-type (quenching) to *T*-type (fluorescent) conformation conversion, which is due to activated internal rotation of the dimethylamino group under elevated storage temperature and electronic excitation in the phenyl groups under light irradiation during storage. A signal detected in the ESR spectrum corresponds to the *G*-type charge transfer (CT) structure wherein part of the nonbonding electron pair on the N atom is intramolecularly redistributed to the phenyl groups. The CT structure presents the *G*-type quenching characteristics, whereas weak CT bonding corresponds to coloring. The results indicate that the quenching *G*-type is converted to *T*-type by heat or light to become color faded and bright with enhanced fluorescence and that *T*-type is reverted to *G*-type after storage under cool and dark conditions or by vacuum distillation to lose fluorescence.

Key words—diphenhydramine; rotational isomer; vibration-rotation spectra; $n \rightarrow \pi^*$ interaction; charge transfer complex

はじめに

Figure 1 に化学構造式を示した diphenhydramine (DP), 及びその塩酸塩の diphenhydramine hydrochloride (DP · HCl) は、古くから抗ヒスタミン剤 (H₁ 受容体拮抗薬) として多用されてきた。中枢神経を強く抑制して鎮静剤的效果を発揮する副作用も、抗動揺病薬として乗り物酔いの予防に応用された。また長期にわたる使用歴より明らかになった動態と代謝過程から、安心して使える睡眠剤としての用途も開発された。白色結晶又は結晶性粉末の DP · HCl は、購入時結晶の輝度に僅差を示す場合があった。DP · HCl の製造原料の DP も、購入時

Fig. 1. Chemical Structure and Atomic Numbering Scheme of DP Molecule

の淡黄色透明な消光性の油状物質から、濃く着色した蛍光性を有する物質に変化する場合があった。外観の変化の大きさに比べ定量値はほとんど変わらなかったが、品質管理上一定の色調と透明度が要求された。定量値に無関係な色調の変化と蛍光の増加は、DP の可逆的な構造変化を筆者らに予想させた。

^a富山医科薬科大学薬学部, ^b三菱ケミカル長浜研究所

*e-mail: ebi9bc@eos.ocn.ne.jp

DP・HCl の構造に関しては 1971 年 Ham が、O-C-C-N 結合で形成された捻り角の変角を予想し、¹H-NMR で求めた CH₂ の gem プロトンの結合定数の和と差から、*Gauche* (*G*) 型の優勢を報告した。¹⁾ さらに 1976 年、生理的 pH 溶液中の抗ヒスタミン剤や血圧降下剤は *G* 型、*Trans* (*T*) 型、*Eclipse* (*E*) 型が共存し、*G* 型が分子内水素結合を形成する場合は、約 20% 存在する *T* 型より多くなると報告した。²⁾ 1972 年 Canas らが DP の電子密度分布の加成性のずれから、疎水性の benzhydryl 基及び側鎖の柔軟性、フェニル (ϕ) 基間の強い相互作用、並びに ϕ 環上への極性基の折れ曲がり予想し、水溶液中では N 原子と ϕ 基の相互作用が、分子内疎水効果を強めていると報告した。³⁾ 1974 年 Wilz らは、DP・HCl を含む 5 種類の抗ヒスタミン剤の蛍光と燐光を測定し、DP・HCl の pH 2 の水溶液は、波長 (λ_{ex}) 258 nm の励起光で波長 (λ_{em}) 285 nm の蛍光、エタノール溶液は、 λ_{ex} 237 nm で λ_{em} 375 nm の燐光を発すると報告した。DP・HCl 水溶液の蛍光強度は弱く、0.005 mol/L 硫酸を用いて同モル濃度に希釈した、硫酸キニーネ溶液の 1/100 に過ぎないが、蛍光分光光度計で直接蛍光強度を測定し、DP・HCl の定量に成功した。⁴⁾ 1974 年と 1975 年 Attwood らは浸透圧法により、水溶液中の Diphenylmethane 誘導体の会合数を測定し、Bromodiphenhydramine・HCl, Diphenylpyrarine・HCl, Chlorocyclizine・HCl は 9–11 分子、DP・HCl は 3 分子の ϕ 環が積層構造を形成していると推定した。^{5,6)} 1975 年 Pallman らは、O-C-C-N 結合で捻り角が形成されている類縁物質の X 線構造解析結果と、局在軌道間相互作用摂動法及び分子軌道法を用い、C-N⁺ が骨格内電子と相互作用する *G* 型の安定性を報告した。DP・HCl の *G* 型が形成する分子内水素結合は、水の存在で DP・HCl と水分子との相互作用に変わり、*G* 型と *T* 型の割合が 72 : 28 に変わったと報告した。⁷⁾ 1976 年 Byrn は DP・HCl の単結晶を X 線構造解析し、単位格子内の 2–3 分子を *G* 型構造に決定したが、4 分子全部を解析できなかった。⁸⁾ 1990 年 Glaser らは信頼度因子 $[R(F)] = 0.063$ の精度で、DP・HCl の単結晶の X 線構造解析に成功した。斜方晶形の Pn21a 空間群に属する単位セル内に、偽対称心を持つ 4 個の *G* 型が存在すると報告した。O-C-C-N 結合が形成

Table 1. Diphenhydramine Samples and Their Storage Conditions

Sample	Storage Temperature	Storage Environment
DP ^a (1) ^b		
DP (2)	20°C	Under interior light
DP (3)	20°C	Under sunlight
DP (4)	20°C	Dark area
DP (5)	50°C	Dark area
DP (6)	−20°C	Dark area

^a DP: Diphenhydramine. ^b As for DP (1), newly prepared sample was analyzed just after the distillation without storage process.

する捻り角は 38 (1)°, 2 個の ϕ 環は螺旋形でなく、本を開いた形で存在すると報告した。⁹⁾

本研究において筆者らは、蒸留直後の DP につき条件と時間を変更して貯蔵後、各種スペクトルの測定と GLC 測定法による定量分析を行い、長期間の日射を避けて貯蔵すれば、不純物の産生が無視できる程少ないことを確かめ、色調と蛍光強度の変化が DP の回転異性体の、*G* 型と *T* 型間の互変異性によることを明らかにした。

実験方法

減圧蒸留 (約 1 Torr) した DP の 142–145°C の主留分を 5 分割し、異なる条件下に貯蔵した。1 週、2 週、1 カ月及び 3 カ月貯蔵後の外観、性状、IR、¹H-NMR、UV・VIS、励起・蛍光、ESR スペクトル、及び GLC 測定法による定量結果を蒸留直後の DP と比較した。貯蔵条件の違いは主として外観、UV・VIS、励起・蛍光スペクトルに変化をもたらした。蒸留直後同じ条件で同期間貯蔵した、同一ロットの 3 本の DP は、外観、各種スペクトル及び定量値にほとんど差異を示さなかった。調製した DP の試料は Table 1 に示すように、貯蔵条件を括弧内の数字で表して分類した。

1. 試薬及び DP の試料

1-1. 試薬 DP・HCl は日本薬局方規格品、ジエチルエーテル、水酸化ナトリウム、無水硫酸ナトリウム、四塩化炭素、*n*-ブタノール、エタノール、アンモニア水、酢酸は特級試薬、テトラメチルシランは核磁気共鳴スペクトル用、*n*-ヘキサンは吸収スペクトル測定用を和光純薬工業 (大阪) から購入した。

1-2. DP (1) の調製 DP・HCl 60 g を水 100

mL に溶解しジエチルエーテル 250 mL を加え、水中で冷却しながら 10% 水酸化ナトリウム水溶液 120 mL と激しく振り混ぜた。分液後水層をさらにジエチルエーテル 30 mL と振り混ぜ、ジエチルエーテル層を先の抽出液に合わせ、水 20 mL ずつで 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムを用いてジエチルエーテル溶液を乾燥後ろ過し、ろ液から溶媒を蒸発後減圧蒸留 (約 1 Torr) し、142–145°C の主留分を DP (1) とした。

1-3. DP (1) 以外の試料の調製 25 mL の無色瓶 2 本に DP (1) を詰め室内光 [DP (2)], 及び日光 [DP (3)] の当たる 20°C の恒温室に貯蔵した。さらに 25 mL の褐色瓶 3 本に DP (1) を詰め、外側をアルミホイルで包み 20°C [DP (4)], 50°C [DP (5)] 及び -20°C [DP (6)] の恒温室に貯蔵した。

2. 測定機と測定法 日本薬局方の規格試験には日本薬局方規定の装置・方法・試薬・試液及び容量分析用標準液を用いた。TLC の測定には Silica Gel₆₀ F₂₅₄ (Merck 社製) を用い、展開溶媒 1 [*n*-BuOH : EtOH : 1% NH₄OH (6 : 2 : 3)], 展開溶媒 2 [AcOH : H₂O : *n*-BuOH (1 : 5 : 4)] の 2 種類を用い、UV_{254nm} 及びヨウ素蒸気の 2 法で検出した。GLC 測定には日立 260-70 型ガスクロマトグラフィー測定機を用いた。カラム：1 m のガラス製。充填剤：10% PEG-20M on Chromosorb WAM/DMCS (60–80 mesh) を島津ジーエルシー (京都) から購入した。キャリアガス：ヘリウム。流量：30 mL/min。温度：FID 270°C, 注入口 300°C, カラム 210°C。圧力：H₂ 1.0 kg/cm²。Air: 1.0 kg/cm²。試料注入量：マイクロシリンジを用い原液 1 μ L を注入した。¹H-NMR スペクトルは、内部標準にテトラメチルシランを加えた 10% CCl₄ 溶液を、日立 24B 型核磁気共鳴スペクトル測定器で測定した。IR スペクトルは日立 260-50 型赤外分光光度計と、層厚 0.025 mm の KRS-5 製固定セルを用い原液を測定した。UV・VIS 吸収スペクトルは日立分光光度計 228A 型を用い、層長 0.1 cm の石英製セル中の原液を 20°C で測定した。スペクトルの強度が大きいが、吸収末端の深色移動から構造変化を推定した。本研究の目的に十分適う精度であった。励起・蛍光スペクトルは島津スペクトル補正自記分光光度計 RF-502 型を用い、層長 1 cm の石英製セル中の原液を 20°C で測定した。ESR スペクトルは日

本電子製 FE3X 型電子スピン共鳴測定機を用い、直径 0.5 cm の石英製セルに 10–20 mg の原液を採取し、20°C の暗所で測定した。マイクロ波の周波数：9.203 GHz。マイクロ波の出力：10 mW。スキャン範囲：3285 $\pm$ 250 G と 5285 $\pm$ 5000 G。Amplitude：2000 で測定した。

結果と考察

1. DP (1) の分析結果 色調：淡黄色澄明。N_D²⁰：1.551。d₂₀²⁰：1.017。TLC：日本薬局方規格品と同じ R_f の 1 スポットを示した。IR (cm⁻¹)：960 に G⁺ の δ CH₂rock, 855–835 に G⁻ の δ CH₂rock,¹⁰⁾ 740, 700 に一置換 ϕ 基の δ =CHout¹¹⁾ を検出した。655, 615, 570, 525, 495, 465, 435, 400 に δ =CHout の振動回転スペクトルを推定した。¹H-NMR (ppm)：2.20 [6H, s, C(12a)H₃, C(12b)H₃] のシグナルの高磁場側が小分裂を示した。検量線法による GLC 測定法の定量値：99.65%。日本薬局方規定の非水滴定法による定量値：99.65%。同一メーカーから購入した、ロット番号の異なる 3 種類の DP・HCl から調製した、3 種類の DP (1) 間に有意の差が検出されなかった。

2. DP (1) の経時変化 1 週, 2 週, 1 ヶ月, 及び 3 ヶ月貯蔵後の DP (2)–DP (6) と、蒸留直後の DP (1) の色調, 性状, 各種スペクトル及び含量を 20°C で測定した。貯蔵後の色調は DP (2), (3) が DP (1) より薄く, DP (5) が黄緑色を示した。Figure 2 に DP (1), 1 ヶ月貯蔵後の DP (3) と DP (5) の写真を示した。DP (5) の黄緑色と, DP (3) の白色の蛍光色の違いが, DP (3) の石英セルの稜線を不明瞭にした。貯蔵後の N_D²⁰, d₂₀²⁰ は DP (1) とほとんど変らなかった。検量線法による GLC 測定法で測定した貯蔵期間別の含量の変化を DP (2), (3), (4), (5), (6)

Fig. 2. Appearances of DP (1), DP (3) and DP (5)

Fig. 3. IR Spectrum of DP (1) in the Liquid State

The absorption peaks (cm^{-1}): 960, 855–835 are attributed to $\delta \text{CH}_2\text{rock}$ of *Gauche*⁺ and *Gauche*⁻. 755–737, 700 are attributed to $\delta=\text{CHout}$ of 1-substituted ϕ group. 655, 615, 570, 525, 495, 465, 435 and 400 are attributed to the vibration-rotation spectra of $\delta=\text{CHout}$ in *Gauche*.

の順に記す。1週間後：99.54, 99.38, 99.58, 99.61, 99.58%。2週間後：99.53, 99.28, 99.58, 99.60, 99.58%。1ヵ月後：99.50, 99.16, 99.52, 99.52, 99.53%。3ヵ月後：99.27, 98.44, 99.37, 99.21, 99.38%であった。IR, ¹H-NMR, UV・VIS, 励起・蛍光及びESRスペクトルは、1ヵ月貯蔵後の変化を次節以降に記載する。DP(5)は色調の変化の大きさに比べ、定量値の低下が小さいことが明らかとなった。

2-1. IR, ¹H-NMR スペクトル DPのIRスペクトルは貯蔵条件による差をほとんど示さないで、DP(1)のスペクトルで代表しFig. 3に示した。740, 700 cm^{-1} に続き655–400 cm^{-1} に逐次強度を下げながら現れた吸収の列に、 ϕ 基の回転エネルギー準位(J'')の増加に連動して活性化エネルギーが減少した、 $\delta=\text{CHout}$ の振動回転スペクトルのP枝が推定される。約40 cm^{-1} のピーク間隔から J'' の増加原因として、DPの分子間か分子内の相互作用程度の弱い力の変化が考えられる。

DP(1)–DP(6)は G^+ , G^- 型による $\delta \text{CH}_2\text{rock}$ の吸収を示した。この結果から貯蔵条件を変えても、大部分が G 型で存在すると考えられる。またDP(1)とDP(5)の定量値の近似とIRスペクトルの一致から、DP(5)の色調の変化や蛍光強度の増加が、 G 型から変換した少量の構造異性体の混入による

Fig. 4. ¹H-NMR of DP (1)

The arrows represent 6H of the split singlet, C(12a)H₃ and C(12b)H₃.

ことが推定される。

Figure 4のDP(1)の¹H-NMRスペクトルは、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 基のプロトンの一部が、約1.5 Hz高磁場側にシフトした小分裂を示した。シフトした $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 基のプロトンの強度はDP(3), DP(5)でやや大きく3–4%程度であった。

DP(1)と、貯蔵後の外観の変化の大きいDP(3), DP(5)から製造した、それぞれのHCl塩の¹H-NMRスペクトルは、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 基のプロトンが分裂しなかった。 H^+ の結合による分裂の阻止から、Nの非結合性電子対の関与が示唆される。Nが H^+ で抑えられていないDPでは、 G 型を保つための分子内 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用の強さが、Nの非結合性電子対の密度分布を決めると考えられる。したがって低磁場側の高強度のピークに、分子内 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用が最強の G 型、高磁場側の低強度のピークに $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用が弱化、又は解消した回転異性体が考えられる。ケミカルシフトの異なる3–4%に及ぶ成分をTLC, GLC, HPLCで分離できなかった事実から、採用したクロマトグラフィーの条件では検出不可能な程、分子内 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用の差が小さいことが示唆される。

2-2. UV・VIS スペクトル Figure 5にDP

Fig. 5. UV · VIS Spectra of DP in the Liquid State after 1-Month Storage under the Various Conditions Except for DP (1)

1, DP (1); Just after distillation under reduced pressure. 2, DP (2); Under interior light at 20°C. 3, DP (3); Under sunlight at 20°C. 4, DP (4); Dark area at 20°C. 5, DP (5); Dark area at 50°C. 6, DP (6); Dark area at -20°C.

(1)–DP (6) の UV · VIS スペクトルを示した。DP (5) 以外が示す 300, 340 nm 付近の等吸収点らしい収斂点に、回転異性体間の互変異性が推定される。DP (5) が示す深色移動を伴う強い吸収は、 S_0 から S_1 への遷移に必要なエネルギーが小さくなった分子の増加を表し、貯蔵温度の上昇による分子の内部エネルギーの蓄積の増加が、 S_0 のより高位の振動エネルギー準位にある分子 (Hot molecule) を増加させたことを示唆するものと考えられる。

2-3. 励起スペクトル Figure 6 に 1 ヶ月貯蔵後の DP (1)–DP (6) の励起スペクトルを示した。-20°C の貯蔵温度から、蛍光型への変換が予想されない DP (6) の吸収強度が、DP (1) よりやや増強している事実から、DP (1) は DP (6) と同波長の蛍光型以外に、長波長の蛍光型も含むことが推定される。その結果、DP (6) と共通の短波長側の蛍光型に吸収された励起光のエネルギーが、長波長側の蛍光型に移動する現象が起き、DP (1) の短波長側の見かけのピーク強度が、DP (6) より低下したと考えられる。DP (5) のスペクトル幅の拡大強化も同じ現象によるものであり、長波長側の蛍光型の増加が試料中で最大であることを表すと推定される。DP (1) よりやや増強した DP (2), DP (4) の吸収ピークは、20°C での貯蔵で蛍光型が増加するが、暗所に貯蔵すると長波長側の蛍光型の増加が大きくなることを示した。

Fig. 6. Excitation Spectra of DP in the Liquid State after 1-Month Storage under the Various Conditions Except for DP (1)

Reference numbers are the same as those in Fig. 5. Slit_{ex} = 4 nm. Slit_{em} = 5.8 nm. λ_{em} = 550 nm.

Fig. 7. Emission Spectra of DP in the Liquid State after 1-Month Storage under the Various Conditions Except for DP (1)

Reference numbers are the same as those in Fig. 5. Slit_{ex} = 15 nm. λ_{ex} = 380 nm. Slit_{em} = 2.2 nm.

DP (3) は、照射光の強度の増加が、短波長側の蛍光型を顕著に増加させることを示した。

2-4. 蛍光スペクトル Figure 7 に 1 ヶ月貯蔵後の DP (1)–DP (6) の蛍光スペクトルを示した。DP (6) 以外の蛍光強度が DP (1) より増加した。特に DP (5) が示す著しい増加から、蛍光型への変換には、温度の影響が大きいことが分かった。DP (4) より増加した DP (2) では室内光、DP (2) より増加した DP (3) では室内光より強い日射による、消光型から蛍光型への変換の昂進が観測される。Figure 7 は 380 nm の励起光を用いて測定したが、1 ヶ月貯蔵後の DP (2), DP (3) は 290, 300 又は 330 nm の

Fig. 8. ESR Spectra of DP(1) in the Liquid State
Scanning range 1: 3285 ± 250 G. 2: 5285 ± 5000 G.

励起光でも、強度は減少するが同形の蛍光スペクトルを示し、蛍光型にも存在する Hot molecule を示唆するものと推定される。

2-5. ESR スペクトル Figure 8 に DP (1) の ESR スペクトルを示した。不対電子の存在しない DP に検出された ESR のシグナルから、DP を構成する電子供与性基の $N(CH_3)_2$ 基と、電子受容性基の ϕ 基との間で、N の非結合性電子対がやり取りされた結果できた、カチオンラジカルとアニオンラジカルが、電荷移動 (CT) 錯体を形成している構造が推定される。非結合性電子対の移動が容易であり、移動後も安定性が保たれる構造として、 $N(CH_3)_2$ 基の N が分子内の ϕ 基に近接している G 型が最も適切と考えられる。

20°C で測定した DP (1)–DP (6) の ESR スペクトルはほぼ同強度のシグナルを示し、 1H -NMR や UV・VIS、励起・蛍光スペクトルのように、貯蔵条件による強度差を示さなかった。このように測定法により検出結果が異なる原因の 1 つとして、 1H -NMR や UV・VIS、励起・蛍光スペクトルが吸収強度を直接記録するのに対し、ESR スペクトルの吸収曲線は、位相検波器の働きで一次微分スペクトルとして記録される違いが考えられる。2 つ目には検出感度が励起・蛍光分光光度計の 1/10 の UV・VIS 分光光度計のように、測定器の検出感度の違いが考えられる。

励起光の吸収と蛍光強度の小さい DP (1), DP (6) と、吸収も蛍光も強い DP (3), DP (5) がほぼ同じ ESR シグナルを示す事実は、測定器の検出方法と検出感度の違い以外に、蛍光を発しない (消光性) G 型に対し、蛍光を発する T 型の含量が小さ過ぎることも重なっていると考えられる。

Fig. 9. Emission Spectra of DP (5) that Repeated Scanning in the Liquid State

Reference numbers indicate the scanning order. Slit_{ex} = 15 nm. λ_{ex} = 380 nm. Slit_{em} = 2.2 nm.

3. 回転異性体間の互変異性 Figure 7 で DP (1), (5) が示した 2 個の蛍光ピークの出現原因を求め、DP (5) に 20°C で 380 nm の励起光を照射し続け、繰り返し測定した蛍光スペクトルの変化を Fig. 9 に示した。約 3 min の掃引を繰り返す度に、短波長側の 433 nm の蛍光ピークが増強した。消光型から蛍光型への変換原因が光の場合は、分子内で光感受性が最大の ϕ 基の電子励起、熱の場合は C-C 結合軸の周りの $N(CH_3)_2$ 基の内部回転の活性化が考えられ、いずれも分子内 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用が弱められた結果を表す。Figure 9 が示した 20°C での ϕ 基の電子励起が、433 nm の蛍光ピークのみを増強した事実は、DP (1), (5) が示す 2 個の蛍光ピークの成因として、蒸留中又は貯蔵期間中に供給された熱により、消光型の一部がまず 433 nm の蛍光型に変換し、その後も続く熱供給により 433 nm の蛍光型の内部エネルギーの蓄積が増加し、520 nm の蛍光型に変換したことを表すと考えられる。2 個の蛍光ピークの出現は、50°C における両蛍光型の安定性の近似を表すものと推定される。

20°C で蛍光スペクトルを 7 回掃引後 UV・VIS スペクトルを測定すると、DP (5) が示した 280–380 nm の強い吸収帯が消え、DP (3) のスペクトルに変わっていた。一方、DP (1) は同法による蛍光強度の増加が、DP (5) に比べ著しく遅かった。この変換速度の違いは、UV・VIS スペクトルの 280–380 nm の吸収の強弱に関係があると考えられる。分子内 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用が弱化するにつれ吸収の深色移動が

大きくなり、蛍光の増加速度が $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用の解消速度に一致すると考えれば、280–380 nm に吸収を示す構造は、 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用が弱い、まだ蛍光型に変換していない消光性の G 型であることが予想される。予想した $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用の弱い G 型は、振動回転スペクトルから推定した、 ϕ 基の J'' が増加している G 型に一致すると考えられる。この推定から蛍光型の構造として、 ϕ 基から側鎖が離れ、 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用が出現しなくなった T 型が考えられる。

この推定結果から、DP (5) 以外の試料の UV・VIS スペクトルが示した等吸収点は、 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用の強さの異なる G 型間の互変異性を表し、約 300 nm の等吸収点より長波長側の吸収が、IR 測定法で振動回転スペクトルを検出した G 型に一致することが考えられる。

UV・VIS スペクトルで 280–380 nm の吸収が弱かった DP (5) 以外の試料が、DP (5) と同じ IR スペクトルを示した事実は、振動回転スペクトルの出現に 2 種類の原因を示唆するものと考えられる。1 つは DP (5) が示した 50°C での貯蔵中の G 型の構造変換、もう 1 つは DP (5) 以外の G 型が示した、IR スペクトル測定機の光源から発した熱による構造変換である。この推定結果は、UV・VIS スペクトルの 280–380 nm と、IR スペクトルの 655–400 cm^{-1} の吸収を、DP の分子内 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用の弱化過程を現す特性吸収に帰し、 G 型構造の特定に利用可能であることを示すと考えられる。振動回転スペクトルのピークの、低波数側への移動に並行して減少する吸収強度は、 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用の弱化と、 G 型の安定性の喪失との一致を表すと考えられる。

IR, UV・VIS, 励起・蛍光, ESR スペクトルの考察結果は、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルで小分裂を示した、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 基のプロトンの低磁場側に G 型、高磁場側に T 型の帰属を確実にした。DP の G 型 (n -ヘキサン溶液) の UV・VIS スペクトルの 258 nm と、DP の T 型 (G 型で希釈されている) の励起スペクトルの 290 nm の吸収ピークは、32 nm の深色移動に相当する内部エネルギーの蓄積の増加が、 T 型を G 型より不安定にしていることを示した。DP (2), DP (3) が 290, 300, 330, 380 nm に複数の励起光のピークを示したように、DP (5) も 380, 432, 470, 480, 490 nm に励起光のピークを示し、遷移エ

ネルギーの大きさが多様に異なる T 型の Hot molecule の混在を表すと考えられる。380 nm より短波長側の T 型グループを T_0 型、長波長側を T_1 型で表現すれば、DP (1) と DP (5) は T_0 型と、 T_0 型より内部エネルギーの蓄積の大きい T_1 型との混在を表すと考えられる。この結果は Fig. 7 の蛍光スペクトルが、貯蔵条件による G , T_0 , T_1 型間の平衡の変化を表すことを明らかにした。DP (2), DP (3), DP (4), DP (6) が示した T_1 型の消失は、20°C 以下での貯蔵で蓄積していた内部エネルギーが減少し、DP (1) に存在した T_1 型が T_0 型に変換したことを表すと考えられる。さらに T_0 型も減少している DP (6) では、−20°C での貯蔵中に T_0 型の一部に、蓄積していた内部エネルギーの消失と同時に $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用が復活し、 G 型に変換したことを表すと推定される。

DP (5) の UV・VIS スペクトルで検出した、 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用の弱い G 型の存在から、不安定化を補償して貯蔵する機構の存在が示唆される。 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用の弱化に連動して増加する ϕ 基の J'' が、 $\delta = \text{CHout}$ の活性化エネルギーを低下させることが、 G 型の安定化に寄与すると考えられる。振動回転スペクトルの末端の約 400 cm^{-1} の吸収が、 G 型に働く安定化の補償機構の限界を表し、 $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用がさらに弱くなれば T 型に変換すると考えられる。

DP (1), DP (5) に顕著な T_1 型の出現から、蒸留温度又は 50°C での貯蔵温度が、 T_0 型の内部エネルギーの蓄積を増加させ T_1 型に変換したと考えられる。 T_0 型と T_1 型の相対強度が DP (1) と変わらないが、強度が約 3 倍に増加した DP (5) の蛍光スペクトルは、 T 型の内部エネルギーの蓄積の差が小範囲なら、安定性に及ぼす影響が大きくないことを示すものと考えられる。

DP (2), DP (3) は G 型から T_0 型への変換により無色の蛍光が増加し、DP (5) は $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用の弱い G 型への変換により黄緑色の着色が濃くなり、さらに T_0 , T_1 型への変換により蛍光も増加した。1 ヶ月貯蔵後の DP (3) を 20°C の暗所に約 1 週間保管すると、濃く着色し T_0 型の分解が推定されたので、3 ヶ月貯蔵後の DP (3) につき GLC 測定法による分解物の検索を行い、微量の benzhydrol, dibenzhydryl ether, benzophenone, dimethylamine 等

を検出し、推定を確実にした。長期曝光による不可逆的变化で品質の低下した DP (3) も、互変異性による可逆的变化で黄緑色の着色と蛍光が増加した DP (5) も、一回の減圧蒸留で DP (1) の純度を回復した。

結 論

貯蔵条件の変更による DP の分光学的性質の変化から、DP の大部分が消光性の *G* 型であり、熱の供給により $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用が弱くなると、着色の濃い消光性の *G* 型を経て、蛍光を発する *T* 型に変換することを確認した。光の照射は *G* 型を直接 *T* 型に変換した。貯蔵中に増加した *T* 型を *G* 型に戻す方法として、低温・暗所に貯蔵すれば長時間を要したが、減圧蒸留すれば一挙に貯蔵前の状態に復することを確かめた。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Ham N. S., *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1764–1765 (1971).
- 2) Ham N. S., *J. Pharm. Sci.*, **65**, 612–614 (1976).
- 3) Canas-Rodrigues A., Tute M. S., “Biological Correlations—The Hansch Approach,” *Advance in Chemistry Series*, Vol. 114, American Chemical Society, Washington, D.C., 1972, pp. 41–50.
- 4) Wirz D. R., Wilson D. L., Schenk G. H., *Anal. Chem.*, **46**, 896–900 (1974).
- 5) Attwood D., Udeala O. K., *J. Pharm. Pharmacol.*, **26**, 854–860 (1974).
- 6) Attwood D., Udeala O. K., *J. Pharm. Pharmacol.*, **27**, 395–399 (1975).
- 7) Pullman B., Courrière P., Berthod H., *Mol. Pharmacol.*, **11**, 268–279 (1975).
- 8) Byrn S. R., Graber C. W., Midland S. L., *J. Org. Chem.*, **41**, 2283–2288 (1976).
- 9) Glaser R., Maartmann-Moe K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1205–1210 (1990).
- 10) Nakagawa I., “Shindo Bunkogaku,” Gakkai Shuppan Center, Tokyo, 1995, pp. 147–151.
- 11) Nakagawa I., “Shindo Bunkogaku,” Gakkai Shuppan Center, Tokyo, 1995, pp. 97–113.