

報 文

6-および 7-ホスホノメチルナフタレン-1-カルボン酸の化学合成

河村麻希, 大西素子, 堤内 要

中部大学応用生物学部

要 旨

7-ホスホノメチルナフタレン-1-カルボン酸 (1) の合成を 8 段階の反応で行った. 1 段階目の反応としてトルエンと γ -ブチロラクトンから 7-メチル- α -テトラロンの合成を試みたところ, 既報とは異なり 6-メチル- α -テトラロンが主生成物として得られた. そこで, 新規化合物である 6-ホスホノメチルナフタレン-1-カルボン酸 (2) を 1 と同様の反応経路により合成した.

キーワード: プロテインホスファターゼ 2C 阻害剤, ナフタレン誘導体, リン酸化合物.

1. 緒言

タンパク質のリン酸化, 脱リン酸化は細胞機能を調節する基本的な生体反応の 1 つである. protein phosphatase, Mg^{2+}/Mn^{2+} dependent (PPM) ファミリーのプロテイン Ser/Thr ホスファターゼは, 様々な生物種に存在する Mg^{2+} または Mn^{2+} などの金属イオン依存性のホスファターゼである(田村ら, 1998; 田村, 1998). PPM ファミリーの酵素は, protein phosphatase 1 (PP1)やprotein phosphatase 2A (PP2A)などの phosphoprotein phosphatase (PPP)ファミリーのプロテインホスファターゼとアミノ酸配列の相同性が乏しい. PPP ファミリーの酵素のほとんどがオリゴマーなのに対し, PPM ファミリーのメンバーのほとんどはモノマーとして存在し, 脂質代謝やストレス応答, 細胞増殖など様々な細胞機能の制御に関与している(MacKintosh, 1993; 田村ら, 1998; 田村, 1998; 塩谷, 1998).

タンパク質の生理機能を調べるアプローチの 1 つに阻害剤を用いる方法がある. 例えばキナーゼの阻害剤を使用すればある生理学的な系がタンパク質のリン酸化で調節されているか否かの手がかりを得ることができ, プロテインキナーゼや PPP ファミリーのホスファターゼの機能解明においては大変有用であった(Hardie, 1993). しかしながら, PPM ファミリーのホスファターゼには特異的な阻害剤の報告があまり無く, PP1 や PP2A の阻害剤であるオカダ酸などでは阻害

できないため, 薬理的アプローチによる研究は進まなかった(田村, 1998 ; Hardie, 1993). そのため, PPM ファミリーのメンバーそれぞれに特異的な阻害剤の発見が望まれている.

2003 年, Swierczek らにより, protein phosphatase 2C (PP2C) の 1 つ protein phosphatase, Mg^{2+}/Mn^{2+} dependent 1A (PPM1A) に対して阻害効果のある化合物が報告された(Swierczek et al., 2003a). 我々は, その報告の中で特に強い阻害効果があるとされた 7-ホスホノメチルナフタレン-1-カルボン酸 (1) (以下太字の数字は, すべて図1にある化学構造の番号を指す)を合成し, その阻害効果を調べることを目的とし, 研究を開始した. 文献に従い, 1 段階目の反応として 7-メチル- α -テトラロン (3) の合成を試みたところ, 既報と異なり, 6-メチル- α -テトラロン (4) が主生成物として得られた. そこで本研究では 1 の合成とともに新規化合物である 6-ホスホノメチルナフタレン-1-カルボン酸 (2) を合成した.

2. 材料と方法

γ -ブチロラクトン (5) およびトルエン, その他実験に用いた試薬はすべて市販品を用いた.

各目的物の単離にはシリカゲルカラムクロマトグラフィー[PSQ 60B, 富士シリシア化学]を用い, さらに, 6-メチル- α -テトラロン (4) の単離には高速液体クロマトグラフィー (HPLC) [カラム, Chromatorex SI ϕ 7.6

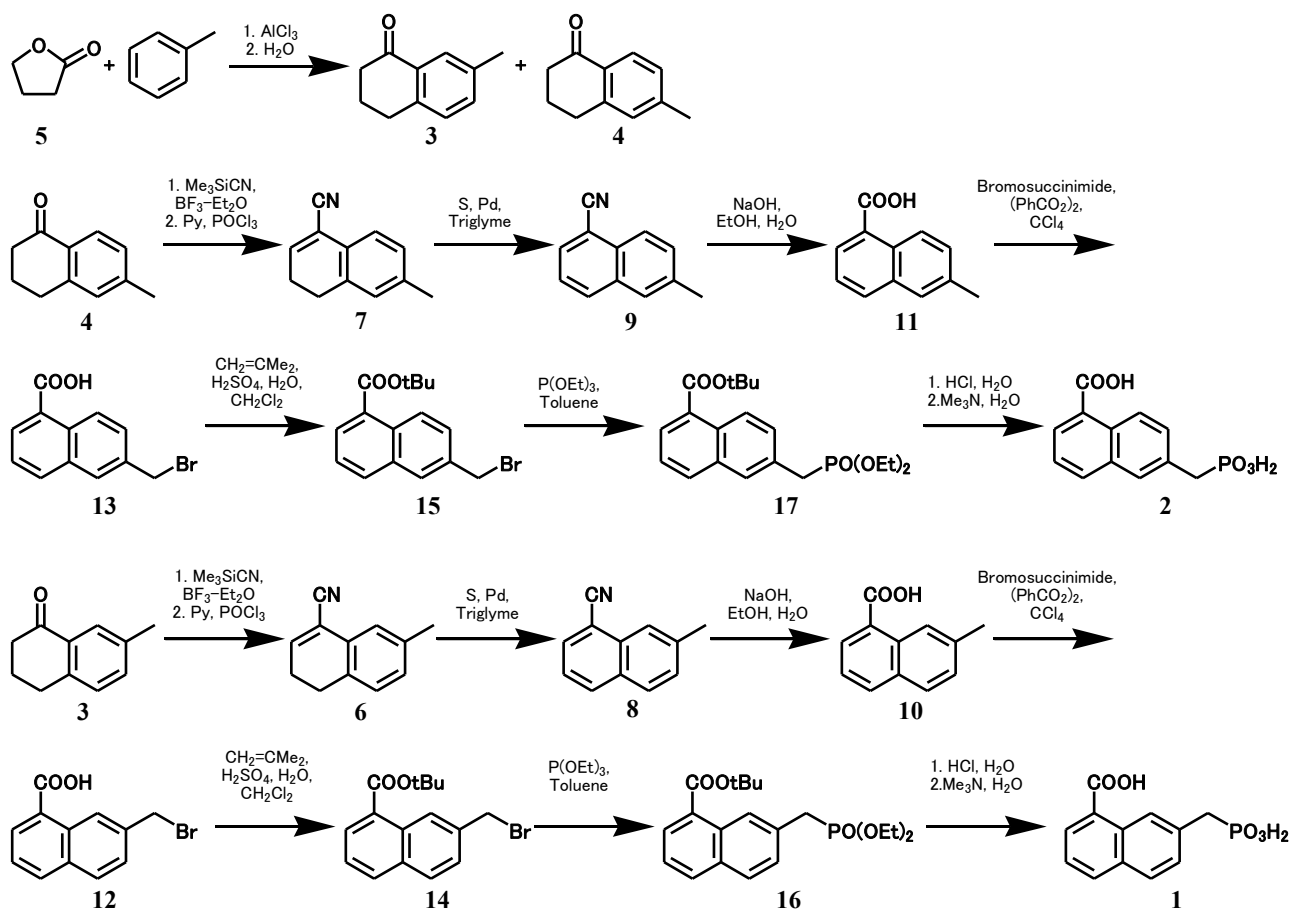


図 1. 1および 2 の合成経路

mm x 30 mm → φ 20 mm x 250 mm (富士シリシア化学) ; 溶媒, ヘキサン+酢酸エチル (19:1 (v/v)) を, 7-(ジエトキシホスホリルメチル) ナフタレン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (16) および 6-(ジエトキシホスホリルメチル) ナフタレン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (17) の単離には HPLC [カラム, Inertsil SIL-100A φ 7.6 mm x 30 mm → φ 20 mm x 50 mm → φ 20 mm x 50 mm (GL Science); 溶媒, 酢酸エチル]を, 7-ホスホノメチルナフタレン-1-カルボン酸 (1) および 6-ホスホノメチルナフタレン-1-カルボン酸 (2) の単離には HPLC [カラム, Chromatorex ODS φ 7.6 mm x 30 mm → φ 20 mm x 250 mm (富士シリシア化学); 溶媒, 蒸留水 +メタノール(7:3 (v/v)) +トリメチルアミン]を使用した. 核磁気共鳴 (NMR)および質量分析には, それぞれ JNM-AL400 型フーリエ変換核磁気共鳴装置 (JEOL) , Esquire 3000 plus ESI イオントラップ MSⁿ システム (Bruker) を使用した.

2-1. 7-メチル-α-テトラロン (3) および 6-メチル-α-テトラロン (4) の調製

合成は文献に従い行った (Pal et al., 2003). 5 を 2.5 mL (2.9 g, 33 mmol) とトルエン 13 mL (14 g, 120 mmol), 塩化アルミニウム 10 g を混合し, 8時間攪拌した. 反応液を 50 g の氷へ注ぎ込み, 酢酸エチルで2回抽出した. 飽和食塩水で3回洗浄後, 有機相へ硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ, ろ過して濃縮乾燥し, フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒, ヘキサン+酢酸エチル (17:3 (v/v))] で精製した後, HPLC [カラム, Chromatorex SI φ 7.6 mm x 30 mm → φ 20 mm x 250 mm ; 溶媒, ヘキサン+酢酸エチル (19:1 (v/v))]により目的物を単離した. 収率 3, 15%; 4, 60%.

3: ¹H-NMR (CDCl₃, 22°C, TMS, 400MHz, δ; ppm) 7.82 (1H, s, H-8), 7.26 (1H, d, *J*=7.81, H-6), 7.12 (1H, d, *J*=7.81, H-5), 2.89 (2H, t, *J*=6.10, H-4), 2.61 (2H, t, *J*=6.59, H-2), 2.33 (3H, s, CH₃), 2.09 (2H,

quin, $J=6.35$, H-3). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 22°C , TMS, 100MHz, δ ; ppm) 197.97 (C=O), 141.22 (CO-C-CH), 135.81 (C-CH₃), 133.95 (C-6), 131.99 (CH₂-C-CH), 128.34 (C-5), 126.84 (C-8), 39.08 (C-2), 29.21 (C-4), 23.36 (C-3), 20.84 (CH₃).

4: ^1H -NMR (CDCl_3 , 23°C , TMS, 400MHz, δ ; ppm) 7.93 (1H, d, $J=7.81$, H-8), 7.11 (1H, d, $J=8.06$, H-7), 7.06 (1H, s, H-5), 2.92 (2H, t, $J=6.10$, H-4), 2.63 (2H, t, $J=6.10$, H-2), 2.37 (3H, s, CH₃), 2.12 (2H, quin, $J=6.35$, H-3). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 23°C , TMS, 100MHz, δ ; ppm) 197.37 (C=O), 144.13 (CO-C-CH), 143.71 (C-CH₃), 129.95 (CH₂-C-CH), 128.23 (C-5), 127.20 (C-7), 126.82 (C-8), 38.98 (C-2), 29.56 (C-4), 23.29 (C-3), 21.57 (CH₃).

2-2. 3,4-ジヒドロ-7-メチルナフタレン-1-カルボニトリル (6) および 3,4-ジヒドロ-6-メチルナフタレン-1-カルボニトリル (7) の調製

合成は文献に従い行った (Jouanno et al., 1995).

3 または **4** を 0.60 g (3.7 mmol) 量りとり, トリメチルシラン 0.55 mL (0.40 g, 4.1 mmol) とフッ化ホウ素エーテラート 0.20 g (0.22 g, 1.6 mmol) を加えて 60°C で 2 時間加熱後 100°C で 4 時間加熱した. 次に, ピリジン 2.8 mL (2.7 g, 35 mmol) とオキシ塩化リン 0.56 mL (0.92 g, 6.0 mmol), 沸石を加えて 160°C で蒸留してクロロジメチルシランとピリジンを取り除いた後, 反応液を 20 g の氷へ注ぎ込んでからジエチルエーテルで抽出し, 蒸留水と希塩酸で洗浄し, 有機相に硫酸ナトリウムを加えて乾燥させた. 続いて, ろ過して濃縮乾燥し, アルミナカラムを通過させた後, フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒, ヘキサン+酢酸エチル (17:3 (v/v))] で精製して TLC で分離を確認し, NMR により目的物の構造を確認した. 収率 **6**, 47%; **7**, 63%.

6: ^1H -NMR (CDCl_3 , 23°C , TMS, 400MHz, δ ; ppm) 7.26 (1H, s, H-8), 7.04 (2H, m, H-6), 6.85 (1H, t, $J=4.64$, H-2), 2.79 (2H, t, $J=8.30$, H-4), 2.64 (2H, sext, $J=4.25$, H-3), 2.34 (3H, s, CH₃). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 23°C , TMS, 100MHz, δ ; ppm) 143.40 (C=O), 136.33 (CH₂-C-CH), 130.77 (C-CH₃), 129.35 (C-6), 128.15

(CCN-C-CH), 127.45 (C-5), 125.08 (C-8), 116.90 (CN), 114.15 (C-CN), 25.60 (C-4), 23.86 (C-3), 20.97 (CH₃).

7: ^1H -NMR (CDCl_3 , 23°C , TMS, 400MHz, δ ; ppm) 7.32 (1H, d, $J=7.57$, H-8), 7.07 (1H, d, $J=7.81$, H-7), 6.96 (1H, s, H-5), 6.79 (1H, t, $J=4.76$, H-2), 2.78 (2H, t, $J=8.18$, H-4), 2.46 (2H, sext, $J=4.20$, H-3), 2.33 (3H, s, CH₃). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 23°C , TMS, 100MHz, δ ; ppm) 142.24 (C-2), 138.84 (C-CH₃), 133.75 (CH₂-C-CH), 128.44 (C-5), 127.36 (C-7), 125.76 (CCN-C-CH), 124.33 (C-8), 116.92 (CN), 113.93 (C-CN), 26.06 (C-4), 23.71 (C-3), 21.23 (CH₃).

2-3. 7-メチルナフタレン-1-カルボニトリル (8) および 6-メチルナフタレン-1-カルボニトリル (9) の調製

合成は文献に従い行った (Jouanno et al., 1995).

6 または **7** を 0.40 g (2.4 mmol), 硫黄 91 mg (2.8 mmol), 10%パラジウムカーボン 22 mg とトリグライム 2.9 mL (16 mmol) を混合し, 2 時間還流させた後, 常温に戻してろ過し, ジエチルエーテル 20 mL を加えてから蒸留水と 10%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した. エーテル相に硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ, ろ過して濃縮乾燥し, フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒, ヘキサン+酢酸エチル (17:3 (v/v))] で精製して TLC で分離を確認後, NMR により目的物の構造を確認した. 収率 **8**, 88%; **9**, 86%.

8: ^1H -NMR (CDCl_3 , 23°C , TMS, 400MHz, δ ; ppm) 7.37-8.00 (2H, m, H-4, H-8), 7.77-7.84 (2H, m, H-2, H-5), 7.39-7.43 (2H, m, H-3, H-6), 3.79 (3H, s, CH₃). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 23°C , TMS, 100MHz, δ ; ppm) 138.57 (C-CH₃), 132.61 (C-4), 132.25 (C-2), 130.84 (CH-C-CH, CCN-C-CH), 129.43 (C-6), 128.06 (C-5), 123.76 (C-8), 117.71 (CN), 109.02 (C-CN), 21.84 (CH₃).

9: ^1H -NMR (CDCl_3 , 23°C , TMS, 400MHz, δ ; ppm) 8.07 (1H, d, $J=8.79$, H-8), 7.93 (1H, d, $J=8.39$, H-4), 7.78 (1H, d, $J=7.19$, H-2), 7.63 (1H, s, H-5), 7.44 (2H, m, H-3, H-7), 2.51 (3H, s, CH₃). ^{13}C -NMR

(CDCl₃, 23 °C, TMS, 100MHz, δ ; ppm) 137.15 (C-CH₃), 132.76 (CH-C-CH), 132.20 (C-4), 131.25 (C-2), 130.44 (C-3), 130.26 (CN-C-CH), 127.21 (C-5), 124.54 (C-7, C-8), 117.63 (CN), 109.53 (C-CN), 21.53 (CH₃).

2-4. 7-メチルナフタレン-1-カルボン酸 (**10**) および 6-メチルナフタレン-1-カルボン酸 (**11**) の調製

合成は文献を参考にして行った (Kiryanov et al., 2001; McMurry, 2000). **8** または **9** を 0.10 g (0.59 mmol) と水酸化ナトリウム 1.0 g (26 mmol) を混合し, 蒸留水 5.0 mL (280 mmol) とエタノール 5.0 mL (86 mmol) を加えて還流させた後, 常温に戻して 10%塩酸を pH1 になるまで加えた. 次に, クロロホルムで抽出を行い, 蒸留水で洗浄した後, 濃縮乾燥して NMR および MS によって構造, 単離を確認した. 収率 **10**, 97%; **11**, 98%.

10: ¹H-NMR (CD₃OD, 23°C, TMS, 400MHz, δ ; ppm) 8.69 (1H, s, H-8), 8.14 (1H, dd, J =7.33, 1.22, H-2), 7.95 (1H, d, J =8.06, H-4), 7.76 (1H, d, J =8.30, H-3), 7.39 (1H, t, J =7.81, H-5), 7.33 (1H, dd, J =8.30, 1.59, H-6), 2.49 (3H, s, CH₃). ¹³C-NMR (CD₃OD, 23 °C, TMS, 100MHz, δ ; ppm) 170.86 (COOH), 138.31 (C-CH₃), 133.78 (C-4), 133.41 (CH-C-CH), 132.63 (CCOOH-C-CH), 131.10 (C-2), 129.23 (C-5), 129.01 (C-6), 127.88 (C-COOH), 125.62 (C-8), 124.44 (C-3), 22.36 (CH₃). MS (ESI) m/z 209.0 (M + Na)⁺.

11: ¹H-NMR (CD₃OD, 20°C, TMS, 400MHz, δ ; ppm) 8.86 (1H, d, J =8.79, H-2), 8.10 (1H, d, J =7.32, H-3), 7.92 (1H, d, J =8.06, H-8), 7.46 (1H, s, H-5), 7.42 (2H, m, H-3, H-7), 2.47 (3H, s, CH₃). ¹³C-NMR (CD₃OD, 20 °C, TMS, 100MHz, δ ; ppm) 170.81 (COOH), 136.77 (C-CH₃), 135.43 (CH-C-CH), 133.47 (C-8), 130.70 (C-COOH), 130.44 (C-7), 130.20 (C-4), 128.40 (CCOOH-C-CH), 128.25 (C-5), 126.53 (C-2), 125.38 (C-3), 21.50 (CH₃). MS (ESI) m/z 209.0 (M + Na)⁺.

2-5. 7-ブロモメチルナフタレン-1-カルボン酸 (**12**) および 6-ブロモメチルナフタレン-1-カルボン酸 (**13**)

の調製

反応は文献に従い行った (Swierczek et al., 2003b). **10** または **11** を 50 mg (0.27 mmol) 量りとり, N-ブロモコハク酸イミド 51 mg (0.29 mmol) と過酸化ベンゾイル 6.5mg (0.027 mmol), 四塩化炭素 1.61 mL (17 mmol) を加えて 6 時間還流させた. 反応液を濃縮乾燥し, 熱水で洗浄した後, NMR により目的物の構造, 単離を確認した. 収率 **12**, 86%; **13**, 84%.

12: ¹H-NMR (Acetone-D₆, 22°C, TMS, 400MHz, δ ; ppm) 9.13 (1H, s, H-8), 8.33 (1H, dd, J =7.32, 1.22, H-2), 8.15 (1H, d, J =8.30, H-4), 8.00 (1H, d, J =8.55, H-5), 7.66 (1H, dd, J =8.30, 1.71, H-6), 7.61 (1H, t, J =7.69, H-3), 4.86 (2H, s, CH₂Br). ¹³C-NMR (Acetone-D₆, 22°C, TMS, 100MHz, δ ; ppm) 168.22 (COOH), 138.10 (C-CH₂Br), 134.13 (CH-C-CH), 133.72 (C-2), 131.87 (CCOOH-C-CH), 131.57 (C-4), 129.91 (C-5), 127.82 (C-COOH), 126.56 (C-8), 125.89 (C-3), 35.05 (CH₂Br).

13: ¹H-NMR (Acetone-D₆, 21°C, TMS, 400MHz, δ ; ppm) 9.05 (1H, d, J =8.79, H-8), 8.31 (1H, d, J =7.20, H-2), 8.16 (1H, d, J =8.30, H-4), 8.07 (1H, d, J =1.95, H-5), 7.72 (1H, dd, J =9.03, 1.95, H-7), 7.63 (1H, t, J =7.69, H-3), 4.84 (2H, s, CH₂Br). ¹³C-NMR (Acetone-D₆, 21°C, TMS, 100MHz, δ ; ppm) 168.21 (COOH), 136.67 (CH-C-CH, C-CH₂Br), 134.45 (CCOOH-C-CH), 133.93 (C-4), 131.59 (C-2), 129.11 (C-5), 127.21 (C-8), 125.93 (C-3), 34.11 (CH₂Br).

2-6. 7-ブロモメチルナフタレン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (**14**) または 6-ブロモメチルナフタレン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (**15**) の調製

反応は文献に従い行った (Swierczek, et al., 2003b). ニロナス型フラスコにバルーンをつけ, **12** または **13** を 40 mg (0.15 mmol) 量りとり, ジクロロメタン 3mL (80 mmol) と濃硫酸 40 μ L (0.75 mmol) を加え, フラスコおよびバルーン内をイソブチレンガスを満たし, 水浴で 24 時間攪拌した. 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を加え, クロロホルムで抽出し, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄, 有機相に硫

酸マグネシウムを加えて乾燥後、ろ過して濃縮乾燥し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒, ヘキサン+酢酸エチル (6:1 (v/v))] で精製し, TLC で分離を確認し, NMR により目的物の構造を確認した. 収率 **14**, 60%; **15**, 58%.

14: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 23°C , TMS, 400MHz, δ ; ppm) 8.95 (1H, s, H-8), 8.13 (1H, d, $J=7.32$, H-2), 7.95 (1H, d, $J=8.06$, H-4), 7.85 (1H, d, $J=8.31$, H-5), 7.55 (1H, d, $J=8.42$, H-6), 7.48 (1H, t, $J=7.81$, H-3), 4.70 (2H, s, CH_2Br), 1.68 (9H, s, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 23°C , TMS, 100MHz, δ ; ppm) 166.26 (C=O), 136.40 (C- CH_2Br), 133.12 (CH-C-CH), 132.17 (C-4), 130.82 (CCO-C-CH), 130.10 (C-2), 128.99 (C-5), 128.61 (C-CO), 126.63 (C-6), 125.61 (C-8), 124.83 (C-3), 81.44 (C-(CH_3)₃), 34.27 (CH_2Br), 20.29 (CH_3).

15: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21°C , TMS, 400MHz, δ ; ppm) 8.87 (1H, d, $J=9.03$, H-8), 8.09 (1H, d, $J=7.32$, H-2), 7.94 (1H, d, $J=8.06$, H-4), 7.85 (1H, s, H-5), 7.61 (1H, d, $J=9.03$, H-7), 7.49 (1H, t, $J=4.03$, H-3), 4.65 (2H, s, CH_2Br), 1.67 (9H, s, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 21°C , TMS, 100MHz, δ ; ppm) 166.37 (C=O), 134.91 (C- CH_2Br), 133.31 (CH-C-CH), 132.24 (C-4), 130.55 (CCO-C-CH), 129.88 (C-2), 128.88 (C-CO), 127.92 (C-7), 126.46 (C-8), 124.84 (C-3), 81.44 (C-(CH_3)₃), 33.31 (CH_2Br), 28.25 (CH_3).

2-7. 7-(ジエトキシホスホリルメチル)ナフタレン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (**16**) または 6-(ジエトキシホスホリルメチル)ナフタレン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (**17**) の調製

合成は文献を参考に行った(H. M. Kim et al., 2004). **14** または **15** を 40 mg (0.13 mmol) 量りとり, トルエン 3.0 mL (28 mL) と亜リン酸トリエチル 1.6 mL (9.3 mmol) を加えて加熱し, 120°C で還流させながら 6 時間攪拌した. 次に, HPLC [カラム, Inertsil SIL-100A ϕ 7.6 mm x 30 mm $\rightarrow$ ϕ 20 mm x 50 mm $\rightarrow$ ϕ 20 mm x 50 mm; 溶媒, 酢酸エチル] で精製し, NMR により目的物の構造を確認した. 収率 **16**, 68%; **17**, 65%.

16: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 24°C , TMS, 400MHz, δ ; ppm) 8.81 (1H, s, H-8), 8.09 (1H, d, $J=7.32$, H-2), 7.94 (1H, d, $J=8.30$, H-4), 7.82 (1H, d, $J=8.55$, H-5), 7.52 (1H, d, $J=8.30$, H-6), 7.44 (1H, t, $J=7.69$, H-3), 4.03 (4H, m, PO- CH_2 - CH_3), 3.37 (2H, d, $J=21.7$, C- CH_2 -P), 1.67 (9H, s, CH_3 of *t*Bu), 1.25 (6H, m, CH_2 - CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 24°C , TMS, 100MHz, δ ; ppm) 166.41 (C=O), 132.40 (C-2, C- CH_2P), 130.94 (CCO-C-CH, CH-C-CH), 129.70 (C-4), 128.35 (C-5), 127.70 (C-CO), 126.22 (C-8), 124.02 (CH_2 - CH_3), 62.02 (PO- CH_2 - CH_3), 34.40 ($J=136.75$, C- CH_2 -P), 20.28 (CH_3 of *t*Bu), 16.31 (CH_3 - CH_2).

17: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 24°C , TMS, 400MHz, δ ; ppm) 8.83 (1H, d, $J=9.03$, H-7), 8.60 (1H, d, $J=7.08$, H-2), 7.93 (1H, d, $J=8.30$, H-4), 7.79 (1H, s, H-5), 7.34 (1H, d, $J=6.35$, H-8), 7.46 (1H, t, $J=7.69$, H-3), 4.01 (4H, m, PO- CH_2 - CH_3), 3.32 (2H, d, $J=21.7$, C- CH_2 -P), 1.67 (9H, s, CH_3 of *t*Bu), 1.23 (6H, m, CH_2 - CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 24°C , TMS, 100MHz, δ ; ppm) 166.56 (C=O), 133.56 (C- CH_2P), 132.02 (C-4), 129.15 (CH-C-CH, CCO-C-CH), 129.10 (C-2, C-8), 125.10 (C-7, C-CO), 124.52 (C-3), 62.05 (PO- CH_2 - CH_3), 33.71 ($J=137.58$, C- CH_2 -P), 28.28 (CH_3 of *t*Bu), 16.36 (CH_2 - CH_3).

2-8. 7-ホスホノメチルナフタレン-1-カルボン酸 (1) または 6-ホスホノメチルナフタレン-1-カルボン酸 (2) のトリメチルアンモニウム塩の調製

合成は文献に従い行った (Swierczek et al., 2003a). **16** または **17** を 40 mg (0.11 mmol) 量りとり, 濃塩酸 2.0 mL を加えて 120°C で一晩加熱した後、常温に戻して濃縮し、蒸留水で洗いこんで濃縮した後、真空乾燥させた. 次に, 蒸留水とメタノール 7:3 の混合液にトリメチルアミンガスを吹き込んで溶かし, その混合液に反応物を加えて溶かし込み, HPLC [カラム, Chromatorex ODS ϕ 7.6 mm x 30 mm $\rightarrow$ ϕ 20 mm x 250 mm; 溶媒, 蒸留水 + メタノール (7:3 (v/v)) + トリメチルアミン] で精製, NMR により目的物の構造, 単離を確認した. 収率 **1**, 74%; **2**, 82%.

1: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 22°C , DSS, 400MHz, δ ;ppm) 8.06 (1H, s, H-8), 7.86 (1H, d, $J=8.30$, H-2), 7.81 (1H, d, $J=8.54$, H-6), 7.62 (1H, d, $J=7.08$, H-4), 7.41 (2H, m, H-3, H-6), 3.11 (2H, d, $J=20.75$, $\text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 22°C , DSS, 100MHz, δ ;ppm) 177.02 (COOH), 135.26 (CH-C-CH), 134.80 (CCOOH-C-CH), 132.48 (C- $\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$), 130.37 (C-2, C-COOH), 129.03 (C-6), 126.44 (C-4), 125.95 (C-8), 125.29 (C-3), 37.4 ($J=126.74$, $\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$).

2: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 25°C , DSS, 400MHz, δ ;ppm) 8.24 (1H, d, $J=8.55$, H-8), 7.94 (1H, d, $J=8.06$, H-4), 7.83 (2H, s, H-5), 7.66 (1H, d, $J=6.59$, H-2), 7.41 (2H, m, H-3, H-7), 3.21 (2H, d, $J=20.75$, $\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 25°C , DSS, 100MHz, δ ;ppm) 177.43 (COOH), 136.28 (C- $\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$), 134.01 (C-COOH, CH-C-CH), 129.73 (C-7), 128.67 (CCOOH-C-CH), 126.05 (C-3, C-8), 125.37 (C-2), 36.76 ($J=126.74$, $\text{CH}_2\text{PO}_4\text{H}_2$).

3. 結果と考察

3 および **4** の合成について, 当初は **3** のみ合成することを目的としており, 参考文献も **3** の合成についてのものを選んで実験を行った.

3 および **4** の合成における精製時の HPLC のクロマトグラムを図 2 に示した. また, 収率の温度変化による推移を図 3 に示した.

図 2 および図 3 より, この反応ではどの温度においても **4** が主生成物であったことが示唆された. 一方, 文献値では **3** が 81% 得られると記述されていた (Pal et al., 2003). しかしながら, **3** の最高収率は 15%

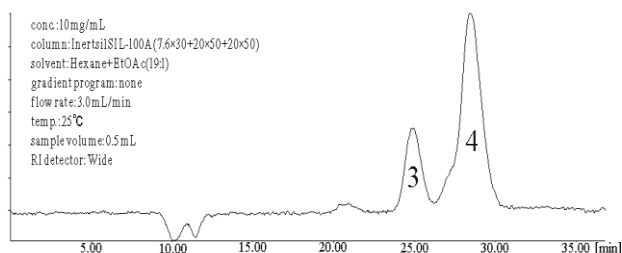


図 2. **3** および **4** の精製時のクロマトグラム

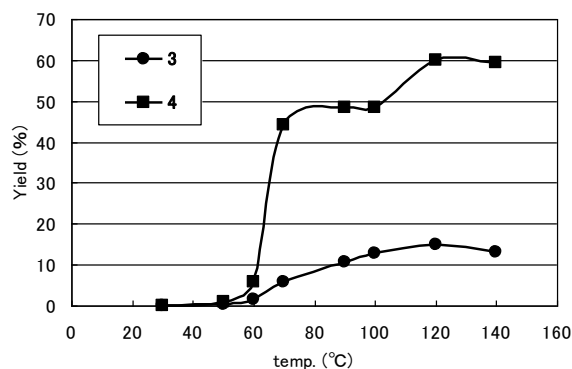


図 3. **3**, **4** の収率に対する温度変化の影響

であり, **3** と **4** の収率を合わせると文献値に近い値になる. このことから, 文献の目的物は **3** と **4** の混合物であった可能性が高いことが示唆された. なお, **3** と **4** の同定には差 NOE 法による $^1\text{H-NMR}$ を用いた.

次に, **7** の合成においてフッ化ホウ素エーテラートの量を変えた時の収率変化を図 4 に示した.

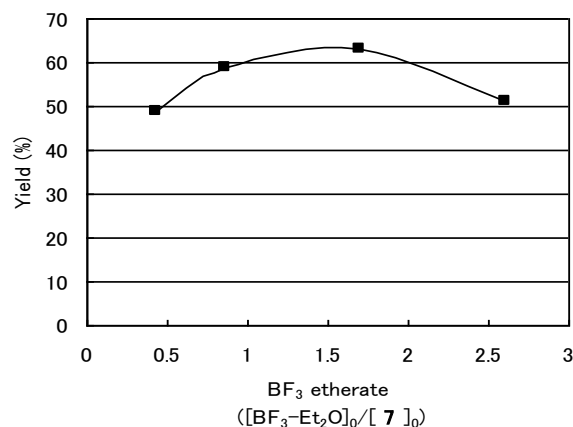


図 4. **7** の合成における収率に対するフッ化ホウ素エーテラートの影響 (モル比)

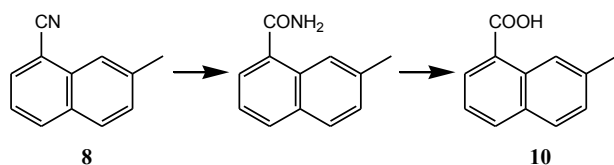
図 4 より, フッ化ホウ素エーテラートの量は原料に対してモル比 1.7 が最適値であることが示唆された.

続いて, **10** および **11** の合成に関して, 主な反応時間と収率を表 1 に示した.

表 1 より, **10** と **11** で反応時間に大きな差があることがわかる. **10** の合成は図 5 のとおり, **8** と **10** の間に中間体としてアミド化合物ができることがわかってい. **11** と同じ反応時間で行ったところ, その中間体の生成が確認され, その中間体をさらに反応させることで **10** を得ることが出来た.

表 1. 10 および 11 の反応時間と収率

<u>10</u> ^a		<u>11</u> ^b	
Time, h	Yield, %	Time, h	Yield, %
72	87	24	98
95	96	46	78
122	93	48	97

^a 7-Methylnaphthalene-1-carboxylic acid.^b 6-Methylnaphthalene-1-carboxylic acid.図 5. 8 から 10 の合成における化学構造の変化

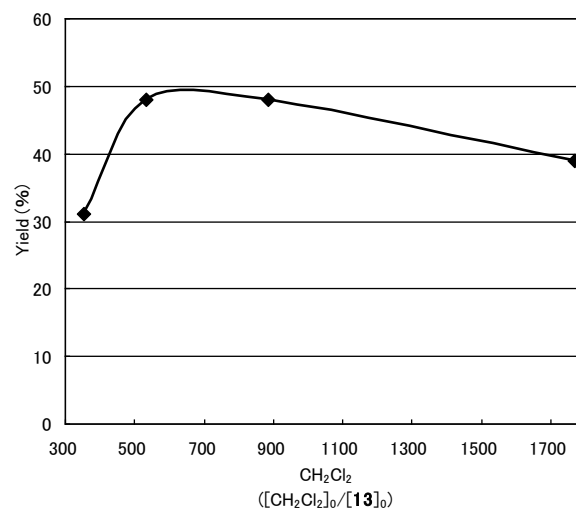
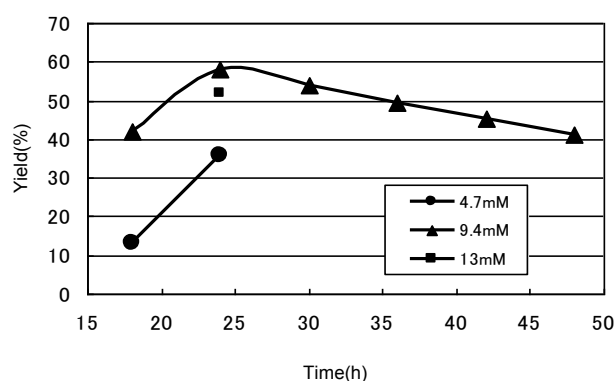
したがって、10 は確かに図 5 のとおりに反応が進み、メチル基が 6 位にあるものよりも 7 位にあるもののほうが反応は進みにくいということがわかった。7 置換体は 6 置換体よりもアルカリ加水分解の起こる 1 位にメチル基が近いこと、何らかの立体障害が生じていた可能性があったと考えられた。

12 および 13 の合成について、引用した文献では反応時間が 2 時間であったが、実際に 2 時間の反応を行ったところ、原料が若干残っていた。このため、反応時間を 4 時間、6 時間と延ばした結果、6 時間で原料も残らず、86 %、84 %という高い収率を得ることができた。

図 6 は 15 の合成において溶媒の量を検討した結果である。図 6 より、原料に対してモル比 530 および 830 のとき最も収率が高かったといえた。

これを踏まえ、溶媒量をモル比 530 に固定し、硫酸濃度および反応時間について検討した結果を図 7 に示した。

図 7 より、硫酸 9.4 mM で 24 時間が最も収率が良いということがわかった。

図 6. 15 の合成における収率に対するジクロロメタンの影響(モル比)^a 硫酸は全て 4.8 mM の濃度で行った。図 7. 15 の合成における硫酸濃度および反応時間と収率^a ジクロロメタンの量は全て原料に対しモル比 530 で行った。

16 および 17 の合成は、当初、文献に従って亜リン酸ジエチルを用いた反応を行っていた(Swierczek et al., 2003a)。しかし、その方法ではうまく 16 および 17 を得ることができず、2. 7. で述べた亜リン酸トリエチルを用いた反応に切り替えた。

1 の総収率は 1.6 %であり、2 の総収率は 8.3 %であった。1 の総収率が 2 より圧倒的に低い背景には、1 段階目の反応における収率の差が大きく影響したといえる。

引用文献

- K. Swierczek, A. S. Pandey, J. W. Peters and A. C. Hengge 2003a. A Comparison of Phosphonothioic Acids with Phosphonic Acids as Phosphatase Inhibitors, *J. Med. Chem.*, 46; 3703-3708.
- 田村眞理, 小林孝安, 大西素子, 千田尚毅, 花田雅人 1998. 哺乳動物細胞プロテインホスファターゼ 2C の構造と機能, プロテインホスファターゼの構造と機能 ; 39-47, 共立出版.
- 田村眞理 1998. 概説, プロテインホスファターゼの構造と機能 ; 15-16, 共立出版.
- 塩崎一裕 1998. ストレス応答経路におけるプロテインホスファターゼの機能, プロテインホスファターゼの構造と機能 ; 135-141, 共立出版.
- D. G. Hardie 1993. Analysis of signal transduction pathways using proteinserinethreonine phosphatase inhibitors, in *Protein Phosphorylation, A Practical Approach*, ed. D. G. Hardie; 109-119, Oxford University Press.
- M. Pal, V. R. Veeramaneni, S. Padakanti, M. Nagabelli, A. Vanguri, P. Mamnoor, S. R. Casturi, P. Misra, R. Mullangi and K. R. Yeleswarapu 2003. Synthesis and cyclooxygenase (COX-1/COX-2) inhibiting property of 3,4-diarylfuranones, *Indian Journal of Chemistry*, 42B; 593-601.
- C. Jouanno, Y. L. Floch, and R. Gree 1995. A Convenient Access to 1,7-Difunctional Naphthalenes : The Synthesis of The 1,7-Dicarbaldehyde 7-Monodimethylacetal, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 104; 49-53.
- A. A. Kiryanov, P. Sampson and A. J. Seed 2001. Synthesis of 2-Alkoxy-Substituted Thiophenes, 1,3-Thiazoles, and Related S-Heterocycles via Lawesson's Reagent-Mediated Cyclization under Microwave Irradiation: Applications for Liquid Crystal Synthesis, *J. Org. Chem.*, 66; 7925-7929.
- J. McMurry 2000. *Organic Chemistry Fifth Edition*.
- K. Swierczek, J. W. Peters and A. C. Hengge 2003b. A convenient synthesis of phosphonothioic acids, *Tetrahedron*, 59; 595-599.
- H. M. Kim, M. Jeong, H. C. Ahn, S. Jeon, and B. P. Cho 2004. Two-Photon Sensor for Metal Ions Derived from Azacrown Ether, *J. Org. Chem.*, 69; 5749-5751.
- Title** : Chemical synthesis of 6 -and 7-phosphonometylnaphthalene-1-carboxylic acids.
- Author(s)**: Maki Kawamura, Motoko Ohnishi, and Kaname Tsutsumiuchi
- Address(es)**: College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University, 1200 Matsumoto, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan.
- Keywords** : protein phosphatase 2C inhibitor, naphthalene derivatives, phosphate compound