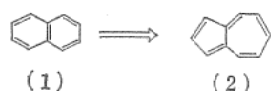


++++++++  
研究ノート  
++++++++

## ベンゾ[a]ピレンの新しい異性体

村田 一郎\*

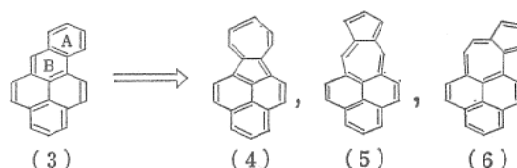
新しい物性——ここで物性とは化学性・物理性・固体物性・生物学的作用など広い意味での性質をさすことにする——を持つ有機化合物の開発は、現在の有機化学に課せられた一つの大きなテーマである。俗に“亀の甲”と呼ばれ、化学の好きな人にも嫌いな人にも強い印象を与えているベンゼンおよびその誘導体の化学が、良きにつれ悪きにつれ人類の生活に大きな影響をもってきたことは周知の事実である。染料・医薬その他生活に密着した物質の多くがベンゼン環をもつ化合物であることを思い出せば明らかである。これらの化合物の多様な物性の発現が主としてベンゼン系の $\pi$ 電子の性質に依存していることを考えれば、この $\pi$ 電子系に適当な細工を加えることによって新しい物性を付与しうることは容易に想像される。良く知られた一つの例を挙げてみよう。ナフタレン(1)は



2個のベンゼン環の縮環系であってその構造は一般に(1)に示したように5個の二重結合が交互に存在した、いわゆる共役系で示すことができる。すなわち10個の $\pi$ 電子をもつ分子である。今、ナフタレンの一方の6員環を5員環に、他方の6員環を7員環に変化させてみると相変わらず5個の共役した二重結合(すなわち10個の $\pi$ 電子)をもつ分子(2)を書くことができる。(2)はアズレンと呼ばれ、ナフタレンとは異性体の関係にありながらその性質は全く異なっている(例えばナフタレンは無色であるがアズレンは深青色をもっている)。このように $\pi$ 電子系を適当にモディファイすることによって全く新しい物性をもつ化合物の生成が期待される。

\* 村田一郎 (Ichiro MURATA), 大阪大学, 理学部化学科, 教授, 理学博士, 有機化学

ところで最近環境発癌の最大の悪玉にされている化合物にベンゾ[a]ピレン(3)がある。1919年、山極・市川両博士によってコールタールによる発癌が見出されて化学発癌の歴史が始まったが、1933年 Cook によってタール中の発癌物質として(3)が単離されたことは単一物質による発癌の初めての例として大きな意義をもち注目された。それ以来、化学構造と発癌の関係ならびにベンゾ[a]ピレンに代表される多くの縮合ベンゼン系炭化水素による発癌機構の研究は急速に進展してその解明に近づきつつあるとはいえ、まだまだ本質をつかむまでには至っていない。そこで考えられるのが(3)の $\pi$ 電子系を変化させベンゼン環以外の共役系をもたせた異性体の発癌性である。ベンゾ[a]ピレ



ンの縮環形式を保ったままそのA, B環をそれぞれ7員環あるいは5員環に変えることによって、(4), (5), (6)のような異性体の分子設計ができることはすぐに判る。これらの異性体—アズレンノ[1,2,3-cd]フェナレン(4), アズレンノ[5,6,7-cd]フェナレン(5), アズレンノ[4,5,6-cd]フェナレン(6)と呼ばれる——は何れも(3)と同じく20個の $\pi$ 電子をもっているが、その電子状態は大きく異なっている。この点でいわゆる非ベンゼン系芳香族化合物の化学としてその化学性・物理性に興味があるばかりでなく、これらの化合物の発癌性・突然変異性などの生物学的作用を検討することは、現在の発癌研究の主要な流れである多環芳香族炭化水素の問題、特に電子状態と発癌との関連性に対して重要な貢献ができるのではないかと期待される。

これら3種の異性体の中で(5)は既に1966

年 Jutz によって合成されており、緑色の美しい結晶として得られている。その合成と同時に Buu-Hoi らは (5) の発癌性をラットを用いて研究し、細胞内水酸化酵素の生合成に対して (5) はベンゾ[a]ピレンよりも活性が強く、かつ繊維組織癌発生作用をもつことを報告している。我々は全く独自にこの問題に興味をもち、異性体 (4), (6) の合成を行った。この2種の化合物に注目した理由は次の通りである。すなわち (i) (4) は (5) に比べてその分子中のアズレン部分の縮環形式が全く逆である。このために (4) の電荷分布は (5) のそれとは正反対となり、従って両者の生物学的作用の比較は電子状態との関連から非常に興味があること (ii) (6) は発癌性の認められた (5) と同じ  $\pi$  電子の位相(共に A 環が 5 員環, B 環が 7 員環) をもち、かつ (5) の分子のジオメトリーはベンゾ[a]ピレンに極めて類似しているからである。

(4), (6) 共に合成はそれ程簡単ではなく難行したが、最終的に (4) はその分子の対称性を利用して四環性の前駆体から一挙に 7 員環共役系を形成させる方法で比較的収率よく合成することができた。安定な金属光沢をもつ赤褐色の結晶であるが、溶液は鮮かな緑色を呈する。

(6) は分子に対称性がないため一段階の骨格形成ができず、段階的に炭素骨格を作った後、最終段階で硫黄による脱水素反応を用いざるを得なかった。(6) も緑色の安定な結晶である。何れの化合物もその色から判るように 1000 nm に及ぶ吸収をもちその特異な電子状態の存在を示唆している。様々な面白い物性がこれまでに観測され、また今後も見出されることが期待されるが、ここではその生物学的作用に限定して述べることにする。

一連の異性体 (4) (5) (6) が出揃ったことによって、これらの生物学的作用を比較検討することが可能となった。我々は国立がんセンター研究所生化学部の杉村・長尾両博士に依頼して突然変異性の試験を行って頂いた。これによるとラット肝ミクロゾームで活性化した後では (5) (6) の突然変異性は何れも低い(それぞれ specific activity は 28.5/ $\mu$ g, 13.5/ $\mu$ g)

のに対して (4) では 68.5/ $\mu$ g の値を示し、ベンゾ[a]ピレンに匹敵する活性をもつことが判った。一方、先にも述べたように (5) は発癌作用をもつことが報告されているが、我々の合成した (4) は阪大医学部癌研の坂本教授によって行われた実験によると発癌性は極めて弱いことが判明した。勿論これらの発癌実験は方法も異なるため直接の比較には問題があり、現在 (5) についても坂本教授にお願いして (4) と同一条件での実験が行われている。

同じベンゾ[a]ピレンの異性体でありながら (4) の突然変異能が大きく (5) (6) のそれが小さいことは、生物学的作用とこれら炭化水素分子の電子状態およびジオメトリーの差が何らかの意味をもっていることは明らかであり、この辺りの基本的な問題を着実に解決して行くことが案外発癌機構解明の近道になるかも知れない。これに関係して *in vitro* におけるこれら炭化水素と DNA との結合能の検討も行っているが、目下のところこれらの炭化水素の蛍光が弱いため十分な結果を得るには至っていない。何れトリチウムラベルをして検討したいと思っている。

もう一つの問題点は、これらの炭化水素が自然界に存在していないか否かである。タール中にベンゾ[a]ピレンが存在することならびにベンゾ[a]ピレンの一つの C—C 結合の組変えによってこれらの異性体が生成可能であり、さらにタール中にはナフタレンの異性体であるアズレン(2)も微量ながら存在していることを考えれば、含有量は兎も角として (4)~(6) の炭化水素がタール中に存在する可能性は十分にあり得る。環境発癌の問題としても、また多環状共役炭化水素の化学の問題としてもタール中におけるこれらの化合物の検索は興味ある点である。

これまで非ベンゼン系芳香族化合物の化学の歴史の中で多様な  $\pi$  電子系化合物が開発合成されて、注目すべき化学の一分野を形成してきたが、生物学的な面で意義をもった化合物は極めて少ない。ベンゾ[a]ピレン異性体が上記のような点で生物学との接点をもったことは、今後のこの分野の研究に一つの指針を与えるものと考えている。