法政大学学術機関リポジトリ
HOSEI UNIVERSITY REPOSITORY

PDF issue: 2025-07-06

# 界面活性剤を用いた水媒体中でのアズレン誘導体の合成反応

円子, 未貴 / MARUKO, Miki

(発行年 / Year)
2009-03-24
(学位授与年月日 / Date of Granted)
2009-03-24
(学位名 / Degree Name)
修士(工学)
(学位授与機関 / Degree Grantor)
法政大学 (Hosei University)

2008 年度修士論文

# 界面活性剤を用いた水媒体中での
# アズレン誘導体の合成反応

A SYNTHETIC REACTION OF AZULENE DERIVATIVES
IN AN AQUEOUS MEDIUM IN THE PRESENCE OF A SURFACTANT

指導教授　中村暢男教授


法政大学大学院工学研究科
物質化学専攻修士課程

07R2116

マルコ ミキ

円子 未貴

Miki MARUKO

# Abstract

Owing to the increasing environmental concerns, organic reactions in an aqueous medium with no use of organic solvents have attracted continuing attention. Although water, as a reaction medium, is generally recognized as a cheap, safe, and environmentally benign alternative to unnatural solvents, it has not yet been widely accepted for synthetic purposes simply due to the poor solubility of organic compounds in it.

Thus many studies on organic reactions in water have been carried out in the presence of a small amount of a surfactant which is known to provide an excellent hydrophobic reaction field. Moreover, combination of surfactant abilities such as dispersion and protection of organic compounds with catalytic activity such as that of a Lewis acid has been rigorously devised to result in the formation, for instance, of a Lewis acid-surfactant combined catalyst. However, the reactivity dependence on the nature of surfactants has little been studied.

Herein we report dehydration reactions in water in the presence of a surfactant with both hydrophilic and hydrophobic groups and one-pot synthesis of some azulene amide derivatives in water with the added surfactants of either kinds, *i.e.* anion or cation ones for the comparison of their effects on the reactivity.

It has now been observed that the product yield in water has been improved in the presence of these surfactants.


***Key Words :*** *water, surfactant, azulene*

# 目次

1. **緒言** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
1.1. **グリーンケミストリーについて** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
1.1.1. **世界的な運動** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
1.1.2. **含水溶媒中での有機合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
1.1.3. **トリフラート触媒** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
1.1.4. **界面活性剤を添加した水媒体中での有機合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
1.2. **アズレン化合物について** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11
1.2.1. **構造異性体** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12
1.2.2. **反応性** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13
1.2.3. NMR ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15
1.2.4. **アズレン類の薬理作用について** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16
1.3. **本研究の目的** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18

2. **試薬および測定機器** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19

3. **原料合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21
3.1. 3-Isocyanoguaiazulene **の合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21
3.1.1. **実験** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22
(1-1) 3-Formylguaiazulene (**1**)**の合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22
(2-1) *N*-Azulenylformamide (**2**)**の合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
(3-1) 3-Isocyanoguaiazulene (**3**)**の合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24
3.1.2. **考察** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25
3.2. 7-Isopropyl-4-methylazulene-1,3-dicarbaldehyde (**4**)**の合成** ・・・・・・・・・・・・・ 26
3.2.1. **実験** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
3.2.2. **実験結果および考察** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26

4. **脱水反応** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
4.1. Azulenoid α-Amino Phosphonate **誘導体合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
4.1.1. **実験** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
(1-1) α-Amino Phosphonate **誘導体の** One-Pot **合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
(2-1) α-Amino Phosphonate **誘導体の** Two-Pot **合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34
(2-1-1) **中間体イミン合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34
(2-2-1) **中間体イミンからのα**-Amino Phosphonate **誘導体合成** ・・・・・・・・・・・・ 35
4.1.2. **考察** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
4.2. 2-Azulenoid 4(3*H*)-Quinazolinone **誘導体合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 38
4.2.1. **実験** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 40
(1-1) **水媒体中での反応** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 40
(2-1) One-Pot **合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 41

(3-1) **中間体合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 43
(4-1) **中間体からの** 2-Azulenoid 4(3*H*)-Quinazolinone **誘導体合成** ・・・・・・・・・・・・・・ 44
4.2.2. **考察** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 45

5. **界面活性剤の違いによる反応性の比較** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 46
5.1. Passerini **反応を用いた** Azulene Amide **誘導体合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47
5.1.1. **実験** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49
(1-1) **界面活性剤による反応性の違い** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49
(2-1) **時間経過に伴う生成物の変化** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 52
(3-1) **求核試薬存在下での反応** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 53
(4-1) **水への溶解性が異なる試薬を用いた反応** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 54
(5-1) **ライブラリー合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 59
5.1.2. **考察** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 65
5.2. Ugi 3CC **反応を用いた** Azulenoid *β*-Lactam **環誘導体合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・ 66
5.2.1 **実験** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 68
5.2.2. **実験結果および考察** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 69
5.3. Ugi 4CC **反応を用いた** Azulene Amide **誘導体合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 71
5.3.1. **実験** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 72
5.3.2. **実験結果および考察** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
5.4. Ugi-Smiles **反応を用いた** Azulene Amide **誘導体合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
5.4.1. **実験** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 78
5.4.2. **実験結果および考察** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 79

6. Mannich **型反応** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 81
6.1. **実験** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 83
(1-1) DBSA **を用いた反応** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 83
(2-1) $HBF_4$ *aq.* **を用いた反応** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 84
(3-1) SDS-Water **中の反応** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 85
6.2. **結果および考察** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 86

7. 7-Isopropyl-4-methylazulene-1,3-dicarbaldehyde (**4**)**を用いた反応** ・・・・・・・・・・・・・・・・ 87
7.1. 1,3-Dibenzimidazolylazulene **合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 87
7.1.1. **実験** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 88
7.1.2. **実験結果および考察** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 88
7.2. 1,3-Dibenzthiazolylazulene **合成** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 89
7.2.1. **実験** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 90
7.2.2. **実験結果および考察** ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 90

8. Diels-Alder 反応 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 91
8.1 実験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 93
(1-1) Guaiazulene を用いた反応 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 93
(2-1) 加熱実験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 94
(3-1) イソプレンを用いた反応 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 95
(4-1) SDS-Water 中の反応 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 96
8.2. 考察 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 96

9. 結言 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 97

10. 参考文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 98

## 1. 緒言

### 1.1. グリーンケミストリーについて [1)]

グリーンケミストリーは，一言で言えば“環境に優しいものづくりの化学”であり，設計段階において，化学製品の全てのライフサイクルにわたる人，生態系への悪影響を最小限にとどめ，かつ経済的・効率的にものを作ろうという運動である．

近年，エネルギー・物質の大量消費による資源の枯渇と残留性有機物質などが引き起こす長期・広域にわたる環境汚染は加速度的に進み，そのために起こりうる健康への影響も社会不安の原因となっている．このままでは将来，地球全体が破局に至る恐れがある．このため，環境調和型の化学プロセス開発が急がれているのである．

このように，広義のグリーンケミストリーは化学に携わる者の責務であり，その適切な解決が世界中で早急に求められている．

### 1.1.1. 世界的な運動

グリーンケミストリーの具体的なねらいは 3 つである．第 1 のねらいは，化学プロセス，化学製品がもたらす環境負荷を大幅に低減すること．第 2 は経済性・効率性があること．経済性がなくてはインセンティブが働かず普及しない．そして第 3 のねらいは化学と社会の間の信頼関係の構築である．これらの事をふまえ，提唱されたのが " Anastas らのグリーンケミストリー12 原則 " である(**Table 1.1**).

**Table 1.1**　12 Principles of Green Chemistry

| | |
|---|---|
| 1) | 廃棄物は、生成してから処理するのではなく、生成しないようにする (予防) |
| 2) | 合成は、使った原料をできるだけ製品の中に取り込むよう設計する (原子効率) |
| 3) | 合成は、人の健康や環境に対し毒性が少ない物質を使い、また有害物質が生成しないように設計する (低毒性) |
| 4) | 化学製品は、その機能･効用を損なわず、毒性を下げるよう設計する (低毒性) |
| 5) | 溶媒、分離剤などの反応補助物質は、できる限り使わないか、もし使っても無毒なものを (原子効率、低毒性) |
| 6) | エネルギー消費は、環境や経済への影響を考えて最少にする。合成は室温、大気圧で (省エネルギー) |
| 7) | 原料物質は、技術的、経済的に実行可能な限り、枯渇性ではなく再生可能なものを使う (再生可能資源) |
| 8) | 保護基の着脱、一時的修飾などの反応分子の不要な修飾は可能な限り避ける (原子効率) |
| 9) | 量論反応よりも選択的な触媒反応が良い (触媒) |
| 10) | 化学製品は、使用後、環境中に残留せず無害物質に分解するよう設計する (生分解性) |
| 11) | 選んだ計測技術により、プロセスのリアルタイムモニタリングを行い、有害物質の生成を抑制する (計測制御) |
| 12) | 化学物質の排出、爆発、火災などの化学事故の可能性を最少に選択する (防災) |

また，世界的なグリーンケミストリー化の運動例を紹介する．まず，自主管理活動のレスポンシブルケアである．これは化学物質を取り扱う者が自己責任で環境の安全を確保するものである．また，環境負荷の低減を持続的に実施するシステムを構築するために，企業に対して要求される規格である ISO14000 シリーズや，環境リスクを持つ化学物質排出削減をうながす PRTR などがある．

このように現在では，化学業界全体が廃棄物を減らし，なるべく枯渇資源を用いず，有害な有機溶媒の使用を減らすという方向へ向かっている．そのため有機合成の分野では，ハロゲンフリープロセスの開発や $CO_2$ を利用した機能性材料の開発，マイクロリアクター合成，太陽エネルギーの効率活用，工場での環境浄化への取り組みなど様々な研究が行なわれている．

その中でも，有害な有機溶媒の代替物への関心は高い．有機溶媒の代替物としては，イオン性液体，超臨界流体，水などが挙げられ，これらを用いた有機合成の研究が盛んに行なわれている．

### 1.1.2. 含水溶媒中での有機合成

先に述べたように，現在の化学業界全体の流れは，なるべく環境に優しい方法でものをつくるという方向へ向かっている．

そこで，特に無毒であり豊富な資源，低コストである水は，新規反応媒体としての研究が盛んに行なわれている．水を用いる有機合成反応は，基質や溶媒等の脱水乾燥の必要がなく，簡易な操作で反応を行なえるという利点を持ち，さらに水特有の性質により，有機溶媒中の反応とは異なる反応性・反応選択性・反応機構を具現できる可能性も含んでいる．

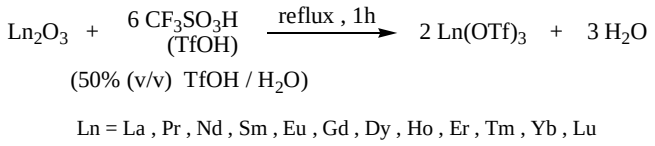
しかしこれらの利点がある一方で，大きな問題点も存在する．その 1 つは，多くの反応剤や触媒が水と反応し，分解・失活してしまうという点である．もう 1 つは，有機化合物の多くが水に溶けず，反応が進行しないという点である．そこでこれらの問題点を解決すべく，様々な研究が行なわれているのである．

### 1.1.3. トリフラート触媒 [2)]

有機合成化学において，ルイス酸触媒を用いる C-C 結合生成反応は，そのユニークな反応性，選択性および穏やかな反応条件などのために注目を集め続けている．

金属トリフルオロメタンスルホナート（トリフラート）は，強力な電子求引基であるトリフルオロメタンスルホニル基を有しているために，対応するハロゲン化合物よりも強いルイス酸性を期待できる．しかしそのため，これらは水のような弱いルイス塩基とも反応してしまうので，通常は厳密な無水条件下にて実験を行なう．

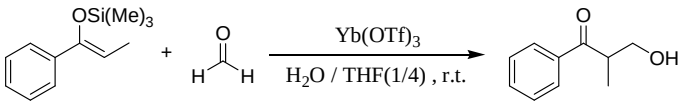
そこで小林らは，ランタノイドイオンに注目した [3)]．ランタノイドイオンの $pK_h$ 値はかなり大きく，したがって加水分解反応は進行しないか，進行してもかなり遅いものと予想され，また，カルボニル酸素に対する強い親和性のためにルイス酸として作用することが期待されたからである．加えてランタノイドトリフラート $Ln(OTf)_3$ は水溶液中で合成されるため(**Scheme 1.1**), 水があっても分解しないルイス酸としての可能性があると考えられた．




**Scheme 1.1** Synthesis of $Ln(OTf)_3$

そこで実際に水を含む溶媒中で $Ln(OTf)_3$ である $Yb(OTf)_3$ を少量用いたところ, 反応は効率よく進行し，ルイス酸触媒として機能することが明らかとなった(**Scheme 1.2**).

また，加水分解定数が 4.3～10.08 の範囲にあり，かつ水配位子の交換速度定数が $3.2\times10^6$ $M^{-1}$ $s^{-1}$ 以上の値を持つイオンを中心元素とする塩は，例外なく水中でルイス酸として機能することが，実験で示された．




**Scheme 1.2** Aldol Reaction Catalyzed by $Yb(OTf)_3$

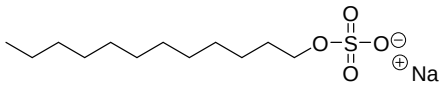
そしてランタノイド元素はイオン半径が大きいので，従来のルイス酸とは異なる遷移状態が期待できる．このため，今までに無い新しい触媒として注目を集めている．

さらに，$Ln(OTf)_3$ は有機溶媒よりも水によく溶ける．したがって，反応終了後に水を加えて反応液を薄めることにより反応を停止させ，生成物は有機溶媒によって抽出し，水層に存在する $Ln(OTf)_3$ は水を除去することでほぼ 100%回収・再利用することができる．このため，環境負荷の少ないクリーンな触媒として工業的にも注目を集めている．

### 1.1.4. 界面活性剤を添加した水媒体中での有機合成

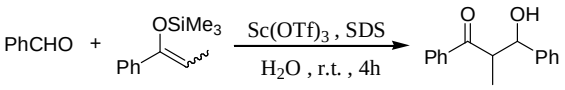
一般に混ざらない水と油（有機化合物）を混ぜ合わせることを可能にするのが界面活性剤である．多くの界面活性剤は，水になじむ親水基と有機物になじむ疎水基からなるので，水中に界面活性剤と有機物が添加された場合，界面活性剤が有機物を包み込んだミセルを形成する．その結果，見かけ上有機物は水に溶けたように分散するのである. 界面活性剤のこのような性質を利用して水中に疎水場を作れば, 有機合成も可能であると考えられる.

そこで小林らは, アニオン性の親水基部分を持つドデシル硫酸ナトリウム(SDS) (**Fig. 1.1**)を用いた水媒体(SDS-Water)の中で，前述で紹介したトリフラート触媒を用いて，ベンズアルデヒドとシリルエノールエーテルとの Aldol 反応を行った [4]．その結果，有機溶媒を全く使用していないにも関わらず，目的物を 88%という高収率で得ることができたのである(**Scheme 1.3**).




Sodium Dodecyl Sulfate

**Fig. 1.1**　SDS




88%

**Scheme 1.3**　Aldol Reaction

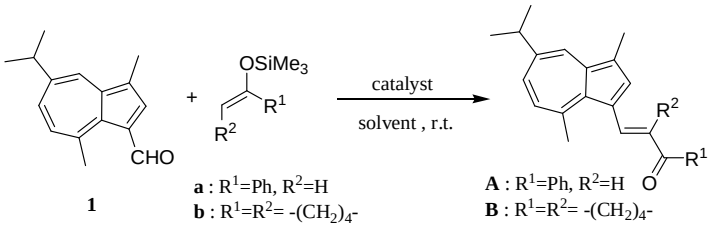
また，この反応で用いたシリルエノールエーテルは，少量の水が存在しても加水分解することが知られており，本反応システムの導入によりはじめて水媒体中での反応が可能になった点は注目に値する．小林らは，水だけを溶媒とする有機合成が可能であることを示したのである.

そこで小澤ら [5] は，この反応を，室温で水に不溶である固体の 3-formylguaiazulene(**1**) に応用した．**1** をメノウ製の乳棒と乳鉢を用いて微小な粉末状にすることによって，SDS-Water 系に分散させて Aldol 反応を試み，有機溶媒との比較検討も行なった(**Table 1.2**).

その結果，1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエチレンを用いると SDS-Wate 系でも有機溶媒とほぼ同じ収率で目的物 A を得ることができ, また, 1-トリメチルシリルオキシシクロヘキセンを用いると, 有機溶媒を上回る収率で目的物 B を得ることができた.

このように，固体のアズレン誘導体を用いた場合でも SDS-Water 系で反応は進行し，良い収率で目的物を得ることを明らかにした.

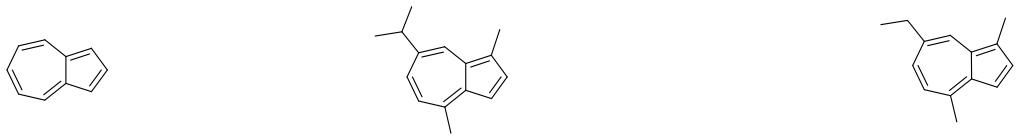
**Table 1.2** Aldol Reaction of 3-Formylguaiazulene with Silyl Enol Ether




| Entry | Solvent | Catalyst | Product | Reaction time (h) | Yield (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | SDS-Water | $Sc(OTf)_3$ | **A** | 24 | 24 |
| 2 | $CH_2Cl_2$ | | | | 30 |
| 3 | SDS-Water | $Yb(OTf)_3$ | **B** | 48 | 42 |
| 4 | Acetone | | | | 34 |

## 1.2. アズレン化合物について [6)7)8)9)]

Azulene は，古くから薬用植物の精油中にそのままで青紫色を帯びているもの，あるいは，蒸留や酸または酸化剤を処理して，鮮やかな青または青紫色を呈する五員環と七員環の縮環した双環性構造を有する化合物として知られている．精油から得られるアズレン類のうち，パチュリ油やユーカリ油を処理して得られる guaiazulene やキク科植物のカミツレなどの精油成分を脱水して得られる chamazulene 等が著名である (**Fig. 1.2**).

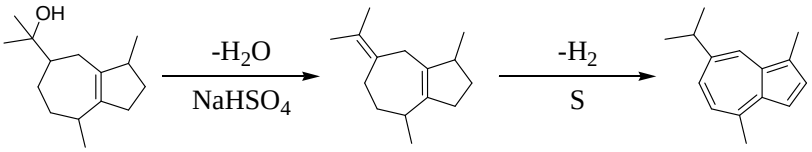


(4*Z*,6*Z*,8*Z*)-azulene　(3a*Z*,5*Z*,7*Z*)-7-isopropyl-1,4-dimethylazulene　(3a*Z*,5*Z*,7*Z*)-7-ethyl-1,4-dimethylazulene

Azulene　Guaiazulene　Chamazulene

**Fig. 1.2**　Azulene Compounds

260 種類以上の植物精油の中に，脱水素処理をしてアズレン化合物を与えるセスキテルペン系の前駆物質が含まれ，アズレン化合物はそれぞれはじめに取り出された精油を含んでいる母植物にちなんだ慣用名で呼ばれている．Guaiazulene はグアイアク樹 (Guaiacum officinalis *L*.) の精油中のグアイオールの脱水で得られるグアイエンを硫黄と 200～220℃に加熱脱水素して得られたことから，この慣用名が付けられた (**Scheme 1.4**).




Guaiol　Guaiene　Guaiazulene

**Scheme 1.4**　Synthesis of Guaiazulene from Guaiol

### 1.2.1. 構造異性体

Azulene の分子式は $C_{10}H_8$ でベンゼン系芳香族のナフタレンの構造異性体である．アズレン類は比較的大きな共鳴エネルギーを有しており，高度不飽和の構造を有している割合には安定であるが，azulene を真空中で 350℃以上に加熱するとナフタレンが定量的に得られる．ベンゼン系の炭化水素と比べるとかなりの不飽和性を示し，空気中で徐々に酸化を受け，特に光によって促進されるのである．また，脂環式炭化水素の脱水素で得られたものは，微量のオレフィンを含んでいるのも酸化されやすい一因である．

そして，アズレン類は炭化水素であるにもかかわらず特徴のある色調をもっている．これは 600 mμ 付近に吸収を示すためであるが，ナフタレンは無色で可視部には全く吸収が見られない．このように両者の吸収スペクトルには一応の差が認められるが，Platt らによれば本質的な差はなく，分子の形の相異(対称性の相異)からナフタレンの 310 mμ の吸収が azulene の場合には 600 mμ に移行したものであるとしている．また，可視吸収極大は置換基によって大きく変化するので，アズレン化合物は様々な色をしている (**Table 1.3**).

**Table 1.3** Absorption Maximum of Azulene and Naphthalene

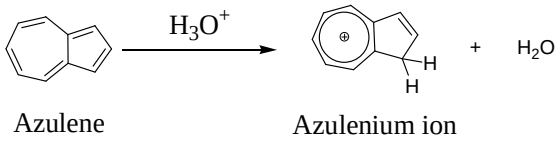
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Azulene | 吸収極大(mμ) | 670 | 400 | 270 | 240 | 190 |
| | 吸収強度(logε) | 2.50 | 3.60 | 4.65 | 4.35 | 4.25 |
| Naphthalene | 吸収極大(mμ) | 310 | 290 | 220 | 190 | 170 |
| | 吸収強度(logε) | 2.45 | 3.95 | 5.10 | 4.00 | 4.60 |

### 1.2.2. 反応性

アズレン類はトロピリウムイオンのシクロペンタジエノ誘導体としての Brønsted 酸 (アズレニウムイオン) の共役塩基であると考えられる(**Fig. 1.3**).

**Fig. 1.3**　Tropylium ion

トロピリウムイオンは安定な物質であることから, 同様の安定性がアズレニウムイオンにも考えられ, したがってアズレン類が比較的強い塩基性を示すことが考えられる．アズレン類の塩基性についてはアズレン類を濃硫酸や濃リン酸などの強酸に溶かすと淡黄色のアズレニウムイオンに変化し，アズレン類特有の可視部吸収が消失するが，水で希釈することで再びアズレンを遊離することからも説明できる (**Scheme 1.5**).




**Scheme 1.5**　Proton Addition of Azulene

また，この安定なアズレニウムイオン構造のために，アズレン類は五員環部分が負に，七員環部分が正に分極しており，双極子モーメントは 1D である(**Fig. 1.4**).

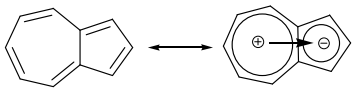


**Fig. 1.4**　Dipole Moment of Azulene

さらに求電子性の不飽和置換基が五員環部分に置換しているアズレン化合物の場合には双極子モーメントは大きくなる．これは電子求引性置換基がアズレン環から電子を求引するので，アズレニウムイオンの構造の共鳴への寄与が大きくなるためと考えられる (**Fig. 1.5**).

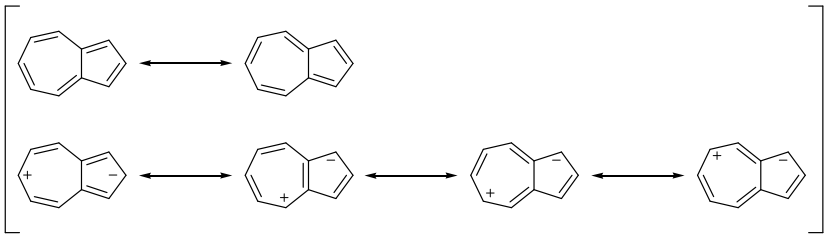
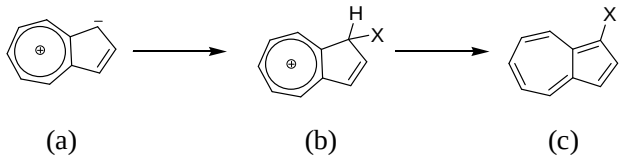


**Fig. 1.5**　Resonance Structures of Azulene

そして，アズレン類の求電子置換は 1 位および 3 位，求核置換反応は 4 位および 8 位にて起こるであろうと Brown の分子軌道法により計算されており，事実，今日までの多数の研究によって実証されている．陽性試薬による置換の種類としてはハロゲン化，ニトロ化，ジアゾカップリング，スルホン化，Friedel-Crafts 反応によるアシル化，アルキル化，そのほか Mannich 反応によるアミノメチル化やホルミル化などが知られており，ほとんどみな 1-置換または 1,3-ジ置換体を与えている．これは (a) のようなイオン構造の寄与によって中間体 (b) を経て進行するものと考えられる (**Scheme 1.6**)．Friedel-Crafts 反応によるアセチル化の場合，臭化アセチルを用いると触媒がなくても反応するのは，アズレン分子の分極能が大きいためである．




**Scheme 1.6**　Electrophilic Substitution

また，guaiazulene についても求電子置換反応はすでに研究されており，当研究室でも Vilsmeier 反応や Friedel-Crafts アシル化反応を報告しているが，いずれも 3 位で反応が起きている．

### 1.2.3. NMR

Guaiazulene の $^{1}$H-NMR スペクトルは，アズレン環に結合した水素のシグナルが 6.6～8.2 ppm に現れる (**Fig. 1.6**)．アズレン化合物は五員環部分の水素のカップリング定数が 1～5 Hz であるのに対して，七員環部分の水素のカップリング定数は 10～13 Hz と大きいのが特徴である．Guaiazulene の 3 位に置換基が導入されると，2 位の水素のシグナルの現れる位置が 6～8 ppm の範囲で変化するが，七員環部分の水素のシグナルはその影響をあまり受けず位置はほとんど変化しない．さらに，それらのシグナルは特徴あるカップリングをしているため帰属が容易であるので，$^{1}$H-NMR スペクトル分析はアズレン化合物においては構造解析の重要な手段である．

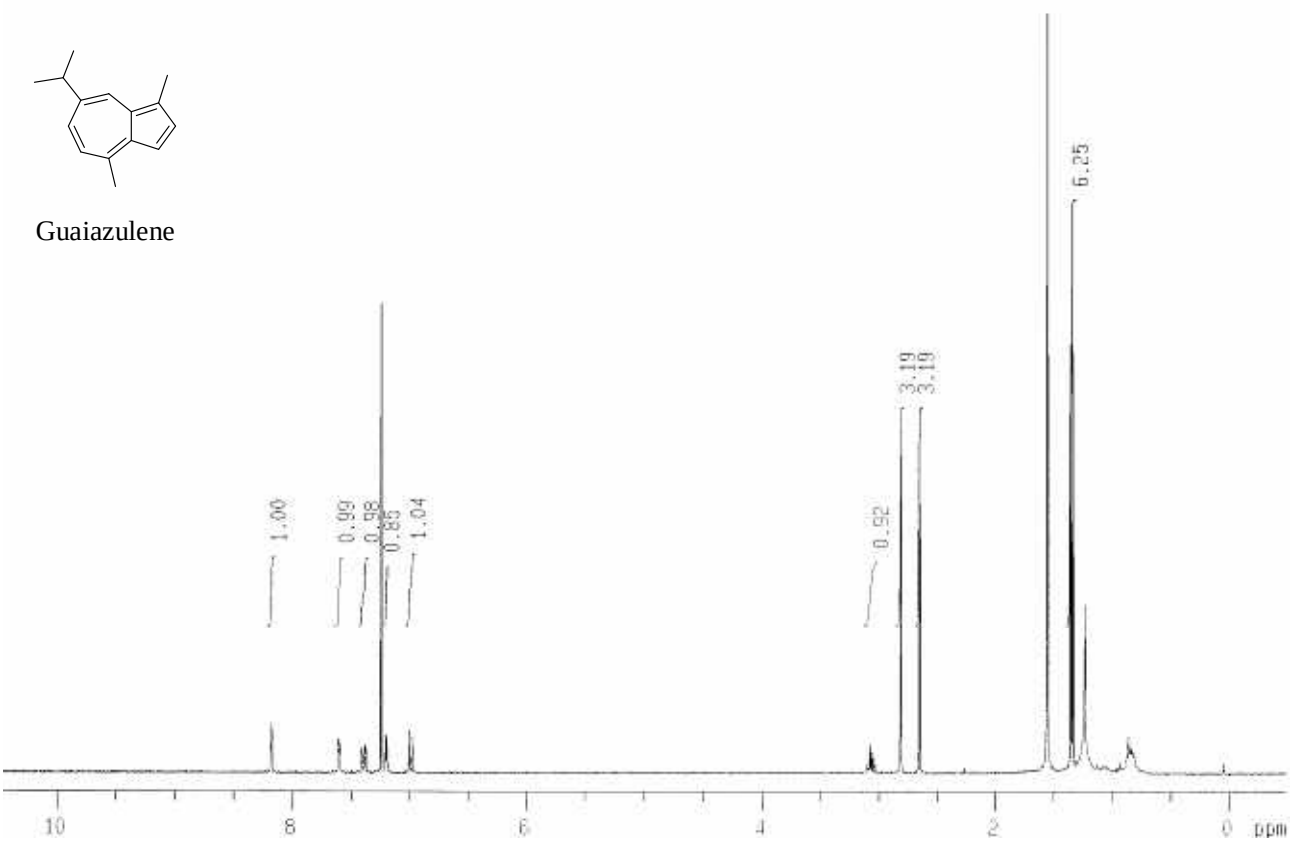
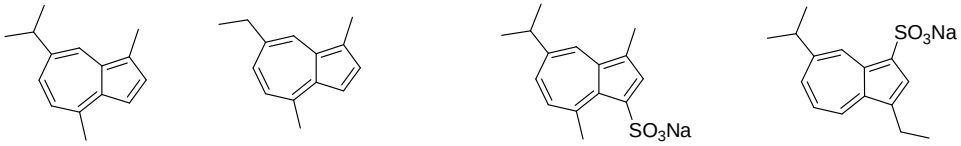



**Fig. 1.6** $^{1}$H-NMR Spectrum of Guaiazulene

### 1.2.4. アズレン類の薬理作用について

一般的に薬として市販されている，もしくは天然中に存在するアズレン誘導体は以下に示した薬理効果を持つことが明らかになっている．

**Table 1.4**　Pharmacological Effects of Azulene Compounds



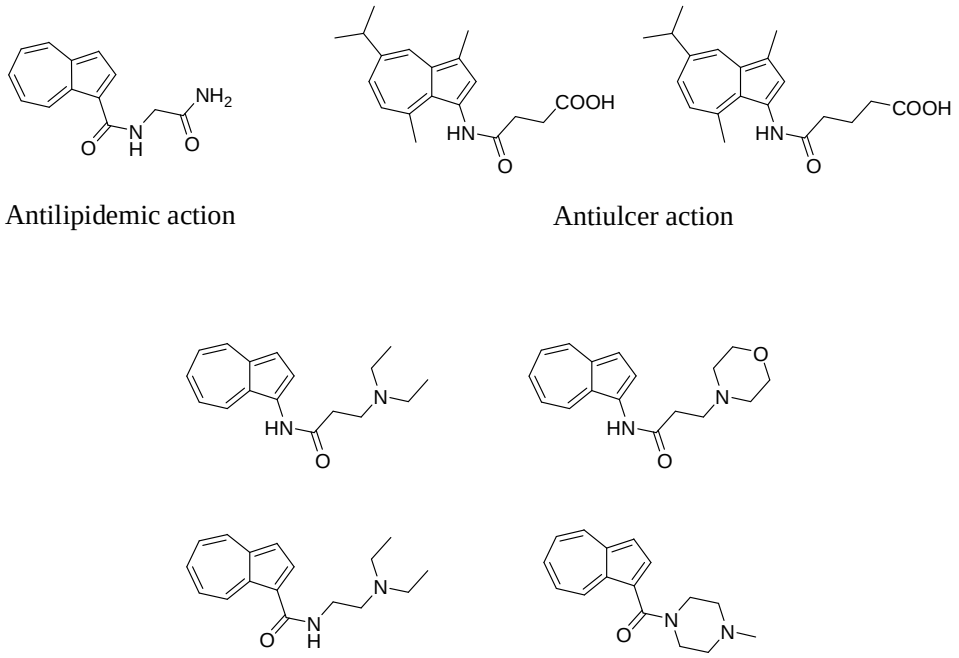

Guaiazulene　Chamazulene　Sodium azulene sulfonate　Egualen

1. 直射日光による日焼けの治療ならびに予防
2. 香料その他刺激性薬物による炎症性疾患の治療ならびに予防※1
3. 胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化器性粘膜炎症の治療ならびに予防
4. 口内性疾患、咽喉頭炎、口内炎、口唇粘膜炎の治療※2
5. 乳幼児湿疹などの各種湿疹、放射性皮膚炎、薬物、毒物による接触性皮膚炎の治療ならびに予防※3※4
6. 各種眼炎※5の治療ならびに予防

※1 各種化粧品、浴湯料、頭髪料に用いる
※2 歯磨き、含嗽剤として用いる
※3 肉芽新生および上皮形成促進作用あり。特に炎症の治療に際し、局所刺激作用がない
※4 薬用石鹸、スキンクリーム、ベビーパウダーとして用いる
※5 結膜炎、角膜炎、雪目、トラホーム

これら薬理効果の殆どは，副作用が少なく穏やかに作用することが知られている．これにより現在では目薬, トローチ, 胃腸薬, 化粧品などの一成分として用いられている. 水溶性アズレンと呼ばれる sodium azulenesulfonate が熱や光に不安定で取り扱いが難しかったことから改良された egualen は, 胃粘膜血管損傷保護作用，胃粘膜血管新生促進作用，胃潰瘍部分への局在・浸透作用を有する．

そのほかに薬理効果が期待できる誘導体として特に研究が進められているのは，アズレンの側鎖にアミド結合をもつアズレンアミド誘導体である．アミドの側鎖にさらにアミド結合をもつ *N*-(azulene-1-carbonyl) glycineamide についてはコレステロールを低下させる抗脂血作用を有している [10]. また，アミド結合にカルボン酸を含む誘導体は，アズレンの持つ抗潰瘍作用を増強させる効果を持つことも報告されている [11]．さらに，局所麻酔作用を示すアズレン誘導体も報告されている [12] など，アズレンとアミド結合，さらにその後の側鎖の組み合わせによって様々な薬理作用が検討されている (**Fig. 1.7**).

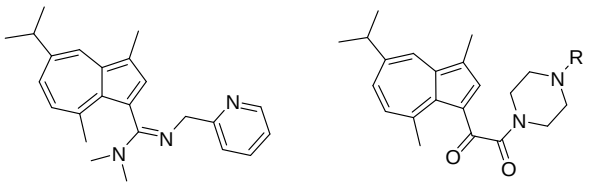



Antilipidemic action　　Antiulcer action

Local anesthetic action

**Fig. 1.7**　Azulene Amide Derivatives

**また近年では，従来の作用とは異なる薬理作用を示す新規アズレン誘導体の合成も盛んに行なわれている(Fig. 1.8).**




HNS-32　　Gloxylpiperazine

**Fig. 1.8**　Azulene Compounds with New Pharmacological Effects

HNS-32 [13] **は抗不整脈作用，血管拡張作用を有し，カルシウムイオンチャンネルにも作用することが明らかとなっている．このことは抗不整脈薬としてのアズレンの新たな可能性を示したと考えられる．この他にも，**gloxylpiperazine **誘導体** [14] **は抗アレルギー作用を持つと報告されている．今後も従来のアズレン特有の性質とは異なった化合物の発見が期待される．**

### 1.3. 本研究の目的

前述のように，今や世界的にグリーンケミストリー化のための運動が行なわれており，低毒性で再生可能な資源である水を媒体とした有機合成の研究も盛んに行なわれている．そしてそれは，水に不溶なアズレン誘導体粉末を用いた場合でも成功することが明らかとなっており，新規アズレン誘導体を合成する優れた方法であると考えられる．

そこで本研究では，グリーンケミストリーを考慮した新規アズレン誘導体の合成反応の開発を目的として行なった．界面活性剤を用いた水媒体中におけるさまざまな反応によって，多種類の薬理骨格，または中間体構造をアズレン誘導体に導入し，薬理作用を持つと期待される化合物を有機溶媒中よりも効率よく高収率で得ることを目指した．

また，これまで水媒体中での有機合成に用いられてきた界面活性剤は SDS に代表されるアニオン性のものが多かったため，界面活性剤の極性による反応性の違いも検討した．

さらに，新しいタイプである 3 次元的な空洞を持つかご型の界面活性剤を用いた反応も合わせて検討した．

## 2. 試薬及び測定機器

### ＜試薬＞

・Guaiazulene　(甲南化工株式会社)
・*N*,*N*-Dimethyl formamide (DMF) (99.5%)　(特級，和光純薬工業株式会社)
・Phosphoryl chloride (99%)　(特級，関東化学株式会社)
・Sodium hydroxide (93%)　(１級，和光純薬工業株式会社)
・Benzene　(1 級，関東化学株式会社)
・Hydroxylamine hydrochloride (97%)　(和光純薬工業株式会社)
・1,4-Diazabicyclo[2.2.2]-octane (DABCO)　(Aldrich Chemical Co. INC.)
・2-Chloro-1,3-dimethylimidazolinium Chloride (DMC) (97%)　(和光純薬工業株式会社)
・Dichloromethane　(１級，和光純薬工業株式会社)
・2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-*p*-Benzo Quinone (DDQ) (98%)　(Aldrich Chemical Co. INC.)
・Dichloromethane　(１級，和光純薬工業株式会社)
・Diethyl Phosphite (95.0%)　(関東化学株式会社)
・Sodium dodecyl sulfate (SDS)　(1 級，和光純薬工業株式会社)
・Tetrahydrofuran with stabilizer (THF)　(1 級，関東化学株式会社)
・Scandium Trifluoromethanesulfonate ($Sc(OTf)_3$) (99%)　(Aldrich Chemical Co. INC.)
・Ethyl Acetate　(1 級，和光純薬工業株式会社)
・Aniline　(特級，和光純薬工業株式会社)
・*p*-Chlorobenzaldehyde (98%)　(特級，和光純薬工業株式会社)
・n-Propylamine　(特級，関東化学株式会社)
・Isopropylamine　(特級，関東化学株式会社)
・Indium(III) Trifluoromethanesulfonate ($In(OTf)_3$)　(Aldrich Chemical Co. INC.)
・2-Aminobenzamide (98+%)　(和光純薬工業株式会社)
・Iron(III) Chloride Hexahydrate (99.9%)　(和光純薬工業株式会社)
・Methanol　(特級，関東化学株式会社)
・Ytterbium(III) Trifluoromethanesulfonate ($Yb(OTf)_3$) (99.99%)　(Aldrich Chemical Co. INC.)
・Isobutyraldehyde (98%)　(1 級，和光純薬工業株式会社)
・Acetic Acid　(1 級，関東化学株式会社)
・Cetyltrimethylammonium Bromide (CTAB)　(和光純薬工業株式会社)
・*N*-Hydroxysuccinimide　(1 級，和光純薬工業株式会社)
・Formaldehyde (Formalin) (36-38%)　(1 級，和光純薬工業株式会社)
・Benzaldehyde (98%)　(特級，和光純薬工業株式会社)
・*p*-Isopropylbenzaldehyde　(1 級，和光純薬工業株式会社)
・*p*-Chlorobenzaldehyde (98%)　(特級，和光純薬工業株式会社)
・Cyclohexanone　(特級，和光純薬工業株式会社)
・Decanoic Acid　(1 級，和光純薬工業株式会社)
・*p*-Dimetylaminobenzaldehyde　(特級，和光純薬工業株式会社)
・Butyric Acid　(特級，関東化学株式会社)

・Benzoic Acid　(特級，和光純薬工業株式会社)
・Pivalic Acid　(特級，関東化学株式会社)
・*β*-Alanine (97%)　(特級，和光純薬工業株式会社)
・*o*-Nitrophenol (98%)　(特級，和光純薬工業株式会社)
・1-Phenyl-1-(trimethylsillyloxy)-ethylene　(Aldrich Chemical Co. INC.)
・Dodecylbenzenesulfonic Acid (DBSA)　(Aldrich Chemical Co. INC.)
・*o*-Anisidine (98%)　(特級，和光純薬工業株式会社)
・Tetrafluoroboric Acid　(和光純薬工業株式会社)
・*p*-Anisidine　(1 級，関東化学株式会社)
・*o*-Phenylenediamine　(和光純薬工業株式会社)
・*o*-Aminothiophenol　(和光純薬工業株式会社)
・Palladium-Nanocage (Pd-Nanocage)　(和光純薬工業株式会社)
・1,3-Cyclohexadiene (97%)　(Aldrich Chemical Co. INC.)
・Palladium(Ⅱ) Acetate　(特級，和光純薬工業株式会社)
・Isoprene　(1 級，和光純薬工業株式会社)
・Diethyl ether　(1 級，和光純薬工業株式会社)
・Hexane　(1 級，和光純薬工業株式会社)
・Acetone　(1 級，和光純薬工業株式会社)
・Ethanol (99.5%)　(1 級，和光純薬工業株式会社)
・Sodium sulfate　(1 級，関東化学株式会社)
・Wakogel C-200　(64～210μm，球状，和光純薬工業株式会社)

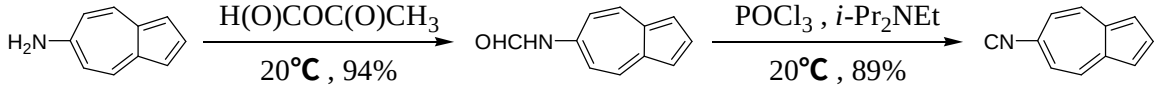
**＜測定機器＞**

・NMR　(日本電子株式会社製　JNM-LA400)
・MS　(日本電子株式会社製　JMS-SUN200)
・IR　(株式会社堀場製作所製　FT-720)
・融点測定装置　(BUCHI 製 BUCHI 535)

## 3. 原料合成

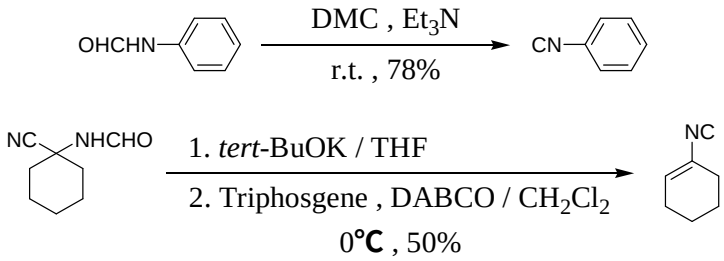
### 3.1. 3-Isocyanoguaiazulene の合成

通常イソニトリルは *N*-置換ホルムアミドの脱水反応によって合成されている．Robinson ら [15] によって唯一報告されているイソシアノアズレンの合成法も，同様に 6-aminoazulene から得られた *N*-azulenylformamide の脱水反応によって行われている (**Scheme 2.1**).

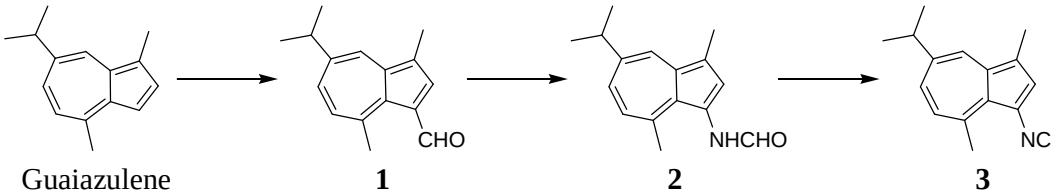



**Scheme 2.1** Synthesis of 6-Isocyanoazulene from 6-Aminoazulene

そこで本実験では guaiazulene から Vilsmeier 反応によって 3-formylguaiazulene(**1**) を合成し，次いでベックマン転位によって *N*-azulenylformamide(**2**)を合成し, さらに Isobe ら [16], Keating ら [17] の合成法(**Scheme 2.2**) を参考にして three-steps で 3-isocyanoguaiazulene(**3**)の合成を行った(**Scheme 2.3**).




**Scheme 2.2** Synthesis of Isocyano Compounds




**Scheme 2.3** Synthesis of 3-Isocyanoguaiazulene(**3**)

### 3.1.1 実験

#### (1-1) 3-Formylguaiazulene(1) の合成

Guaiazulene 5.0 g (0.025 mol) とジメチルホルムアミド(DMF)10 mL をベンゼ 50 mL に溶かし, 激しく撹拌しながら塩化ホスホリル 5.0 g (0.03 mol)を反応液の温度が 50 ℃以上にならないように徐々に滴下し, 滴下終了後さらに 40 分間撹拌した. 反応混合物を水中に注いで未反応の塩化ホスホリルを分解し, 氷冷した 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて加水分解した. ジエチルエーテルを加えて抽出し, ジエチルエーテル-ベンゼン系混合溶媒層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 減圧下溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒(1:1)により紫色部 **1** を収率 92 %で得た.

**1**: violet needles (ethanol), mp: 81.7-82.8 ℃

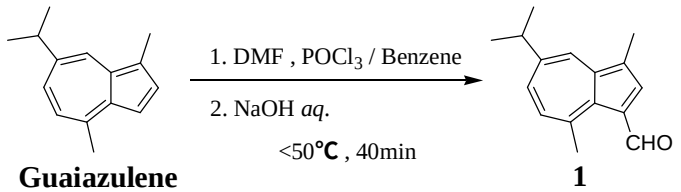
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.37 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.57 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.14 (1H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 7.41 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.56 (1H, dd, $J$ = 2.2, 10.8 Hz), 8.21 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J$ = 2.2 Hz), 10.62 (1H, s).

IR (KBr) 1643 cm$^{-1}$ ($\nu_{C=O}$).

EI-MS $m/z$: 226 ($M^+$, 40.22%), Calcd for $C_{16}H_{18}O$: 225.8, Found: 226.1.

#### (1-2) 実験結果

Guaiazulene と DMF をベンゼンに溶かし, 激しく撹拌しながら $POCl_3$ を加えてさらに 40 分間撹拌した. 撹拌終了後, 反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液を加えて加水分解し, 3-formylguaiazulene(**1**)を収率 92 %で得た(**Scheme 2.4**).




**Scheme 2.4** Synthesis of 3-Formylguaiazulene

**1** は MS スペクトルにより, $m/z$ 226 に分子イオンピークが認められた. また $^1$H-NMR では, $\delta$ 1.36, 3.13-3.18 ppm に 7 位のイソプロピル基のプロトンシグナルが, $\delta$ 2.59 ppm には 1 位のメチル基のプロトンシグナルが, $\delta$ 3.10 ppm には 4 位のメチル基のプロトンシグナルが, $\delta$ 7.39-8.26 ppm にはアズレン環のプロトンシグナルが, $\delta$ 10.60 ppm にはホルミル基のプロトンシグナルがそれぞれ確認され, さらに IR による測定により 1643 cm$^{-1}$ 付近に CHO のカルボニルの吸収($\nu_{C=O}$)が確認された. 以上のことから **1** だと判断した.

次いで **1** から *N*-azulenylformamide(**2**) の合成を行った.

## (2-2) *N*-Azulenylformamide(2) の合成

**1** 0.23 g (1.0 mmol)と塩酸ヒドロキシルアミン 0.21 g (3.0 mmol)と 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 4 mL をそれぞれエタノール 10 mL に溶かし，加熱還流を 1 時間行なった．撹拌終了後，クロロホルムを加えて抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-アセトン混合溶媒(4:1) により青色部 **2** を収率 94 %で得た．

**2**: bluish green (ethanol), mp:138.8-140.2 ℃

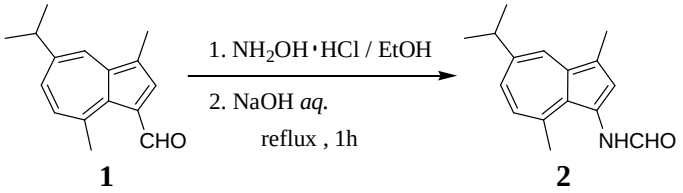
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.33 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.58 (3H,s), 2.95 (3H,s), 3.04 (1H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 7.01 (1H, d, $J$ = 10.6 Hz), 7.34 (1H, dd, $J$ = 2.0, 10.6 Hz), 7.98 (1H,s), 8.07 (1H,d, $J$ = 2.0 Hz), 9.01(1H,s)

IR (KBr) 3400cm$^{-1}$ ( $\nu_{N\text{-}H}$).

EI-MS *m/z*: 241 ($M^+$ , 44.24%), Calcd for $C_{16}H_{19}NO$: 241.2, Found : 214.1.

## (2-2) 実験結果

**1** と塩酸ヒドロキシルアミンと水酸化ナトリウム水溶液をエタノールに溶かし，加熱還流を 1 時間行った．撹拌終了後，*N*-azulenylformamide (**2**) を収率 94 %で得た(**Scheme 2.5**).




**Scheme 2.5** Synthesis of *N*-Azulenylformamide

**2** は MS スペクトルにより，*m/z* 241 に分子イオンピークが認められた．また $^1$H-NMR では，**1** のホルミル基を示すシグナル $\delta$ 10.60 ppm が消滅し，$\delta$ 8.59 ppm に NH プロトンシグナルが，$\delta$ 9.03 ppm に CHO のプロトンシグナルがそれぞれ確認され, さらに IR による測定により 3400 cm$^{-1}$ 付近に NH の吸収( $\nu_{N\text{-}H}$) が確認された．以上のことから **2** だと判断した．

次いで **2** から 3-isocyanoguaiazulene(**3**) の合成を行った．

## (3-1) 3-Isocyanoguaiazulene(3) の合成

**2** 0.07 g (0.3 mmol)と 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octane (DABCO) 0.07 g (0.6 mmol)をジクロロメタン 6 mL にそれぞれ溶かし，その後 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (DMC) 0.05 g (0.3 mmol)を加え，室温で 2 時間撹拌した．撹拌終了後，ジクロロメタンを加えて抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒(4:1)により青色部 **3** を収率 94 %で得た．

**3**: dark green needles (hexane), mp: 55.4 ℃

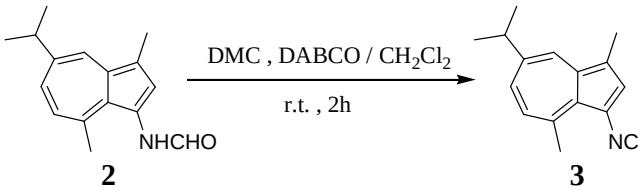
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.31 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.55 (3H, s), 3.00 (1H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 3.14 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J$ = 10.8Hz), 7.40 (1H, dd, $J$ = 2.0, 10.8 Hz), 7.51 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.13 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz).

IR (KBr) 2100cm$^{-1}$ ( $\nu_{NC}$).

EI-MS $m/z$:223 ($M^+$ , 58.3%), Calcd for $C_{16}H_{18}O$: 223.2, Found : 223.1.

## (3-2) 実験結果

**2** と DABCO をジクロロメタンに溶かし，さらに DMC を加えて室温で 2 時間撹拌した．撹拌終了後，3-isocyanoguaiazulene(**3**)を収率 94 %で得た(**Scheme 2.6**).

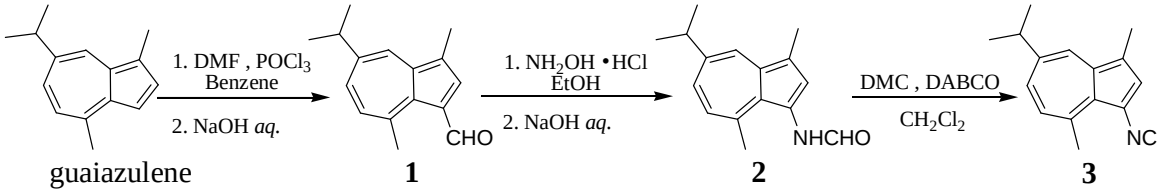



**Scheme 2.6** Synthesis of 3-Isocyanoguaiazulene

**3** は MS スペクトルにより，$m/z$ 223 に分子イオンピークが認められた．また $^1$H-NMR では，**2** の NH プロトンと CHO のプロトンを示すシグナル $\delta$ 8.59，9.03 ppm がそれぞれ消滅し，アズレン環の 2 位の部分が確認された．さらに IR による測定により 2100 cm$^{-1}$ にイソシアノ基の吸収が確認された．以上のことから **3** だと判断した．

### 3.1.2. 考察

Guaiazulene から three-step で 3-isocyanoguaiazulene(**3**) を合成した(**Scheme 2.7**). 通算収率は 81%である.




**Scheme 2.7** Synthesis of 3-Isocyanoguaiazulene from Guaiazulene

また，イソシアノベンゼン類が，常温で強い刺激臭を持ち，空気中では即座に分解が始まり，40-50 ℃でシアノベンゼン類に異性化することが知られているが，一方，**3** は常温で空気中でも長期間に亘って安定であり，さらに再結晶の際に加熱しても 3-cyanoguaiazulene に異性化する傾向は全く見られなかった.

## 3.2.　7-Isopropyl-4-methylazulene-1,3-dicarbaldehyde (4) の合成

### 3.2.1. 実験

**1** 0.57 g (2.5 mmol)と 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ) 1.19 g (53 mmol)をアセトン-水(9:1)混合溶媒 100mL に溶かし，室温で 1 時間撹拌した．撹拌終了後，アセトンを留去し，クロロホルムを加えて抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-ジエチルエーテル(1:1)混合溶媒により赤色部 **4** を収率 60%で得た.

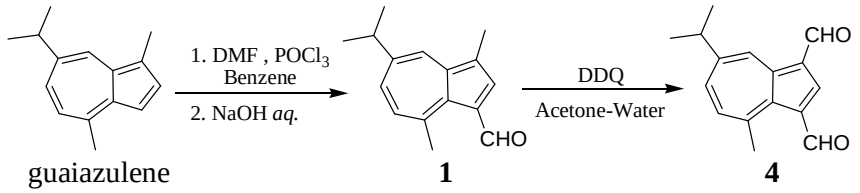
**4**: red needles (ethanol), mp : 90.9-92.0 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$)　$\delta$: 1.41 (6H, d, $J$ = 7.0 Hz), 3.21 (3H, s), 3.27 (1H, sept) , 7.78 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.84 (1H, dd, $J$ = 2.2, 10.8 Hz), 8.74 (1H, s), 10.00 (1H, d, $J$ = 2.2 Hz), 10.26 (1H, s), 10.59 (1H, s), 10.62 (1H, s).

EI-MS $m/z$: 240($M^+$), Calcd for $C_{16}H_{16}O_2$: 240.1, Found : 240.1.

### 3.2.2 実験結果および考察

Guaiazulene から two-step で 7-Isopropyl-4-methylazulene-1,3-dicarbaldehyde (**4**) を合成した(**Scheme 2.8**). 通算収率は 55%である.




**Scheme 2.8**　Synthesis of 7-Isopropyl-4-methylazulene-1,3-dicarbaldehyde (**4**)

## 4. 脱水反応

多くの界面活性剤が持つ特徴は, 分子内に親水基と疎水基を両方持つことである. この特性を利用し, 眞鍋ら[18]は, 界面活性剤を加えた水媒体中でカルボン酸とアルコールの直接的なエステル化に成功した. つまり，水中で界面活性剤がつくる疎水環境に試薬が集合して脱水反応を起こし，その水分子はミセル内が疎水性であるために水媒体中に追い出され，そのため平衡がエステル側に傾いて反応が促進すると考えられた.

そこで，脱水反応を含む医薬骨格の合成を，アズレン誘導体を用いて界面活性剤を加えた水媒体中で試みた.

## 4.1. Azulenoid α-Amino Phosphonate 誘導体合成

α-Amino phosphonate は抗生物質[19]，酵素阻害剤[20]，ペプチド類似物質[21]合成の中間物質として利用されており，殺菌作用を持つアラフォスファリンは抗生物質として使用されている(**Fig. 4.1.1**).

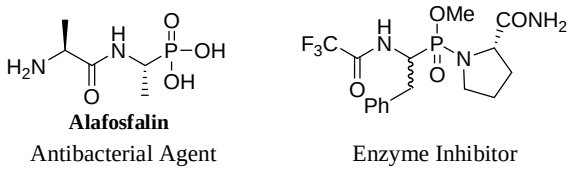
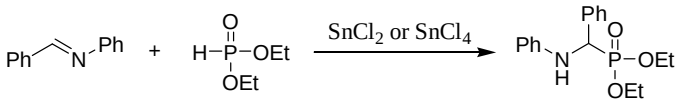



**Fig. 4.1.1** Biologically Active α-Amino Phosphonate Derivatives

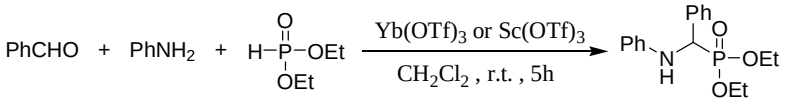
α-Amino phosphonate の合成法はすでにいくつか報告されているが，第 1 段階でアルデヒドとアミンからイミンを合成し，次いで第 2 段階で $SnCl_2$ や $SnCl_4$ などのルイス酸触媒存在下でイミンに亜リン酸塩を求核付加させる two-pot，two-step の方法が有用であるとされている[22] (**Scheme 4.1.1**).




**Scheme 4.1.1** Synthesis of α-Amino Phosphonate using $SnCl_2$ or $SnCl_4$ as Catalysts

しかし，これらの触媒は等量以上が必要であり，工業的には反応終了後の廃液処理が環境問題となる．

次に one-pot でアルデヒド，アミン，亜リン酸塩ジアルキルの 3 成分を作用させる反応が考えられるが，水のために $SnCl_2$ や $SnCl_4$ が失活することから，反応は厳密な無水状態で行なう必要があり，これらのルイス酸をアミンからのイミン合成のような脱水反応に使用することはできない．そこで，水に対して安定なトリフラート触媒をルイス酸として触媒量用いることで，α-amino phosphonate を高収率で合成できることが報告されている[23] (**Scheme 4.1.2**).




**Scheme 4.1.2** Synthesis of α-Amino Phosphonate Catalyzed by $Yb(OTf)_3$ or $Sc(OTf)_3$

また，トリフラート触媒は回収・再利用可能な触媒であることから，繰り返し使用することができ，廃液処理問題を解決できると考えられる．それにより，トリフラート触媒をルイス酸触媒として用いる α-amino phosphonate の one-pot 合成が盛んに研究されている[24].

そこで本実験では，桐生[25]の，アルデヒドに水に不溶の固体である 3-formylguaiazulene(**1**)を用いた azulenoid α-amino phosphonate 誘導体合成の研究を参考に，界面活性剤である SDS (**Fig. 4.1.2**)を加えた水媒体中で行なった(**Scheme 4.1.3**).

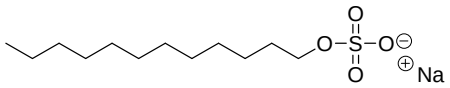
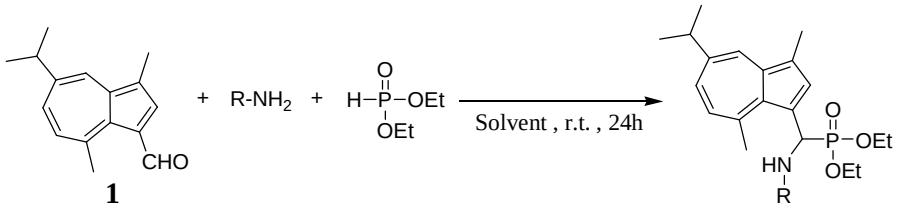



**Fig. 4.1.2** Sodium Dodecyl Sulfate (SDS)




**Scheme 4.1.3** Synthesis of Azulenoid α-Amino Phosphonates from 3-Formylguaiazulene

### 4.1.1 実験

#### (1-1) α-Amino Phosphonate 誘導体の One-Pot 合成

**乳鉢ですりつぶした** 3-formylguaiazulene(**1**)**粉末***[1] 0.17g (0.75 mmol)**と種々アミン***[2] (0.75 mmol)**と亜リン酸ジエチル** 0.10g (0.75 mmol)**を,** SDS 0.216g (0.75 mmol) **を加えた蒸留水** 5 mL **中に分散, もしくは** THF 5 mL **に溶かし,** $Sc(OTf)_3$ 0.03g (**1 に対して** 10mol%)**を加えて室温で** 24 **時間撹拌した. 撹拌終了後, 酢酸エチルで抽出し, 有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒**(4:1) **により紫色部 1 と緑色部 5a, 5b を, ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒**(1:1) **により青色部 6a, 6b を, ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒**(1:2) **により青色部 5c, 5d を, ヘキサン-アセトン混合溶媒**(4:1) **により青色部 6c, 6d を得た.**

*[1] : **これ以降, 水媒体中で用いる室温で固体のアズレン誘導体は, 全てメノウ製乳鉢ですりつぶした粉末を使用する**

*[2] : **アズレン誘導体以外の固体試薬は, すりつぶさずに使用する. これ以降も全て同様である.**

**5a:** green needles (hexane), mp 122.1-124.1 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.36 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.61 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.08 (1H, sept, *J* = 6.8 Hz), 7.13-7.23 (4H, m), 7.35-7.42 (3H, m), 8.16 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.41 (1H, s), 9.28 (1H, s).

EI-MS *m/z*: 301 ($M^+$, 5.6%), Calcd for $C_{22}H_{23}N$ : 300.5, Found : 301.2.

**6a:** blue needles (ethanol), mp: 156.5-157.6 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.87 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.32 (6H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.54 (3H, s), 3.02 (1H, sept, *J* = 7.0 Hz), 3.13 (3H, s), 3.22-3.28 (1H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 4.04-4.15 (2H, m), 4.84 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 5.88 (1H, dd, *J* = 7.8, 15.2 Hz), 6.60-6.67 (3H,m), 6.94 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 7.03-7.07 (2H, m), 7.31 (1H, dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz), 7.84 (1H, s), 8.05 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

IR (KBr) $cm^{-1}$: 3286.

EI-MS *m/z*: 439 ($M^+$, 3.87%), Calcd for $C_{26}H_{34}NO_3P$ : 439.4, Found : 439.2.

**5b:** dark bluish green plate (ethanol), mp : 120.9 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.36 (6H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.61 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.09 (1H, sept, *J* = 7.0 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 7.43 (1H, dd, *J* = 2.2, 10.7 Hz), 8.17 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.39 (1H, s), 9.24 (1H, s).

EI-MS *m/z*: 335 ($M^+$, 3.94%), Calcd for $C_{22}H_{22}ClN$ : 335.0, Found : 335.1.

**6b:** blue prisms (ethanol), mp: 153.5-155.2 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.86 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.27 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.32 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.53 (3H, s), 3.02 (1H, sept, *J* = 6.8 Hz), 3.10 (3H, s), 3.19-3.29 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 4.04-4.15 (2H, m), 4.85 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 5.81 (1H, dd, *J* = 8.1, 22.8 Hz), 6.56-6.59 (2H, m), 6.97 (1H, dd, *J* = 1.6, 10.8 Hz), 6.97-6.99 (2H, m), 7.32 (1H, dd, *J* = 2.2, 10.8 Hz), 7.79 (1H, s), 8.06 (1H, d, *J* = 2.2 Hz).

IR (KBr) cm$^{-1}$: 3286.

EI-MS *m/z*: 473 ($M^+$, 4.85%), Calcd for $C_{26}H_{33}ClNO_3P$ : 473.8, Found : 473.2.

**5c:** blue needles (hexane), mp: <25 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 0.96 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.34 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.70-1.80 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.05 (1H, sept, *J* = 6.8 Hz), 3.59 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 7.34 (1H. dd, *J* = 2.2, 10.6 Hz), 8.11 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.18 (1H, s), 9.09 (1H, s).

EI-MS *m/z*: 267 ($M^+$), 267, 252, 224, 209, Calcd for $C_{19}H_{25}N$ : , Found : 267.2.

**6c:** blue oil

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 0.82 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.96 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.26 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.33 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.37-1.47 (2H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.02 (1H, sept, *J* = 6.8 Hz), 3.48-3.54 (1H, m), 3.80-3.86 (1H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 5.13 (1H, d, *J* = 20.9 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 7.28 (1H, dd, *J* = 2.2, 10.6 Hz), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, d, *J* = 2.2 Hz).

IR (KBr) cm$^{-1}$: 3305.

EI-MS *m/z*: 405 ($M^+$), 268, 252, 224 , Calcd for $C_{23}H_{36}NO_3P$ : , Found : 405.2.

**5d:** blue needles (hexane), mp: <25 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.28 (6H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.33 (6H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.57 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.04 (1H, sept, *J* = 7.0 Hz), 3,53 (1H, sept, *J* = 6.2 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 1.8, 10.8 Hz), 8.10 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 8.18 (1H, s), 9.13 (1H, s).

EI-MS *m/z*: 267 ($M^+$), 252, 224, 209, 194 , Calcd for $C_{19}H_{25}N$ : , Found : 267.2.

**6d:** blue oil

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ :0.92 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 0.98 (6H, d, *J* = 5.9 Hz), 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.32 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.60 (3H, s), 2.67 (1H, sept, *J* = 6.9 Hz), 3.03 (3H, s), 3.03 (1H, sept, *J* = 7.1 Hz), 3.41-3.47 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 4.07-4.21 (2H, m), 5.20 (1H, d, *J* = 22.5 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 10.7 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 2.0, 10.7 Hz), 7.82 (1H, s), 8.06 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

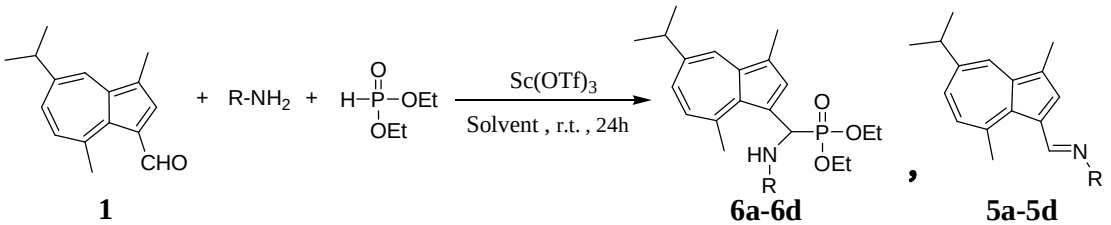
IR (KBr) cm$^{-1}$: 3303.

EI-MS *m/z*: 405 ($M^+$), 268, 252, 224 , Calcd for $C_{23}H_{36}NO_3P$ : , Found : 405.2.

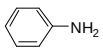
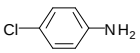
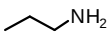
## (1-2) 実験結果

**1** と種々アミンと亜リン酸ジエチルに $Sc(OTf)_3$ を加え, 各溶媒中で 24 時間撹拌した. 撹拌終了後 **5a-5d** と **6a-6d** をそれぞれ得た(**Table 4.1.1**).

**Table 4.1.1** One-Pot Synthesis of Azulenoid α-Amino Phosphonates




**1** **6a-6d** , **5a-5d**

| Product | R-$NH_2$ | Solvent | Yield of **6**(%) | Yield of **5**(%) | Recovery of **1**(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **a** |  | SDS-Water | 3 | trace | trace |
| | | THF | 42 | 3 | 8 |
| **b** |  | SDS-Water | trace | trace | trace |
| | | THF | 63 | 9 | 16 |
| **c** |  | SDS-Water | trace | trace | trace |
| | | THF | 53 | 5 | 7 |
| **d** | | SDS-Water | 0 | 0 | 94 |
| | | THF | 43 | 5 | 34 |

**5a** は MS スペクトルにより, *m/z* 301 に分子イオンピークが認められた. また $^1$H-NMR では, **1** の 3 位のホルミル基を示す δ 10.62 ppm のプロトンシグナルが消滅し, 新たにベンゼン環の δ 7.13-7.23 ppm, δ 7.35-7.42 ppm のシグナルが認められた. さらにメチンプロトンシグナルが δ 8.41 ppm に認められた. 以上のことから **5a** と判断した.

**6a** は MS スペクトルにより, *m/z* 439 に分子イオンピークが認められた. また IR スペクトル測定において 3302 $cm^{-1}$ に N-H 伸縮振動に基づく吸収が認められた. また $^1$H-NMR では, **5a** のメチンプロトンシグナルが消滅し, 新たに 2 つのエチル基のメチレンプロトンシグナルが δ 3.22-3.28 ppm, δ 3.70-3.76 ppm, δ 4.04-4.15 ppm に, メチルプロトンシグナルが δ 0.87 ppm, δ 1.28 ppm に, さらにメチンプロトンシグナルが δ 5.88 ppm に認められた. 以上のことから **6a** と判断した.

**5b** は MS スペクトルにより, *m/z* 335 に分子イオンピークが認められた. また $^1$H-NMR では, **1** の 3 位のホルミル基を示す δ 10.62 ppm のプロトンシグナルが消滅し, 新たにベンゼン環の δ 7.14-7.18 ppm, δ 7.30-7.33 ppm のシグナルが認められた. さらにメチンプロトンシグナルが δ 8.39 ppm に認められた. 以上のことから **5b** と判断した.

**6b** は MS スペクトルにより, *m/z* 473 に分子イオンピークが認められた. また IR スペクトル測定において 3286 $cm^{-1}$ に N-H 伸縮振動に基づく吸収が認められた. また $^1$H-NMR では, **1** のホルミル基を示す δ 10.62 ppm のシグナルが消滅し, 新たにベンゼン環の δ 6.56-6.59, 6.97-6.99 ppm のシグナルと, エチル基のメチレンプロトンシグナルが δ 3.19-3.29, 3.68-3.78, 4.04-4.15 ppm に, メチルプロトンシグナルが δ 0.86, 1.27 ppm に, さらにメチンプロトンシグナルが δ 5.81 ppm に認められた. 以上のことから **6b** と判断した.

**5c** は MS スペクトルにより，*m/z* 267 に分子イオンピークが認められた．また $^{1}$H-NMR では，**1** の 3 位のホルミル基を示す $\delta$ 10.62 ppm のプロトンシグナルが消滅し, 新たに n-プロピル基のメチレンプロトンシグナルが $\delta$ 1.70-1.80 ppm，$\delta$ 3.59 ppm に認められた．さらにメチルプロトンシグナルが $\delta$ 0.96 ppm に，メチンプロトンシグナルが $\delta$ 8.18 ppm に認められた．以上のことから **5c** と判断した．

**6c** は MS スペクトルにより，*m/z* 405 に分子イオンピークが認められた．また IR スペクトル測定において 3305 cm$^{-1}$ に N-H 伸縮振動に基づく吸収が認められた．また $^{1}$H-NMR では，**1** の 3 位のホルミル基を示す $\delta$ 10.62 ppm のプロトンシグナルが消滅し，新たに n-プロピル基のメチレンプロトンシグナルが $\delta$ 1.37-1.47 ppm，$\delta$ 2.40-2.50 ppm に，2 つのエチル基のメチレンプロトンシグナルが $\delta$ 3.48-3.54 ppm，$\delta$ 3.80-3.86 ppm，$\delta$ 4.04-4.13 ppm に，メチルプロトンシグナルが $\delta$ 0.96 ppm，$\delta$ 1.26 ppm に，さらにメチンプロトンシグナルが $\delta$ 5.13 ppm に認められた．以上のことから **6c** と判断した．

**5d** は MS スペクトルにより，*m/z* 267 に分子イオンピークが認められた．また $^{1}$H-NMR では，**1** の 3 位のホルミル基を示す $\delta$ 10.62 ppm のプロトンシグナルが消滅し，新たに iso-プロピル基のプロトンシグナルが $\delta$ 1.28 ppm, $\delta$ 3.53 ppm に認められた. さらにメチンプロトンシグナルが $\delta$ 8.18 ppm に認められた. 以上のことから **5d** と判断した.

**6d** は MS スペクトルにより，*m/z* 405 に分子イオンピークが認められた．また IR スペクトル測定において 3303 cm$^{-1}$ に N-H 伸縮振動に基づく吸収が認められた．また $^{1}$H-NMR では，**1** の 3 位のホルミル基を示す $\delta$ 10.62 ppm のプロトンシグナルが消滅し, 新たに iso-プロピル基のプロトンシグナルが $\delta$ 0.98 ppm, $\delta$ 3.03 ppm, に, 2 つのエチル基のメチレンプロトンシグナルが $\delta$ 3.41-3.47 ppm, $\delta$ 3.77-3.83 ppm, $\delta$ 4.07-4.21 ppm に，メチルプロトンシグナルが $\delta$ 0.92 ppm，$\delta$ 1.28 ppm に，さらにメチンプロトンシグナルが $\delta$ 5.20 ppm 認められた．以上のことから **6d** と判断した．

実験の結果，THF を用いると，いずれのアミンを用いた場合でも目的物 **6a-6d** を高い収率で得られたのに対し，水媒体中では目的物 **6a** を収率 3%，**6b**，**6c** では微量しか得られず，イソプロピルアミンを用いた場合には目的物を得ることができなかった．また，界面活性剤を CTAB に変えてアニリンを用いて同様の実験を行なったが(**Fig. 4.1.3**)，目的物は単離できず，**1** も回収できなかった．

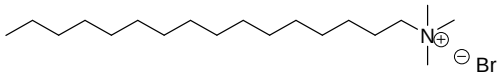



**Fig. 4.1.3**　Cetyltrimethylammonium Bromide (CTAB)

この原因は，固体の **1** と共に存在する水に不安定な亜リン酸ジエチルが，水媒体中で界面活性剤による十分な保護を受けられずに分解し，様々な副反応を起こしたためであると考えた．そこで，水媒体中での反応では, 先にイミンを合成・単離してから亜リン酸ジエチルを付加させる two-pot 合成の方が効率よく目的物を合成できるのではないかと考え，芳香族アミンを用いて試みた．

また使用した全てのトリフラート触媒は，水溶媒中はもちろん，THF 中にも良く溶けることを述べておくべきであろう．

## (2-1) α-Amino Phosphonate 誘導体の Two-Pot 合成

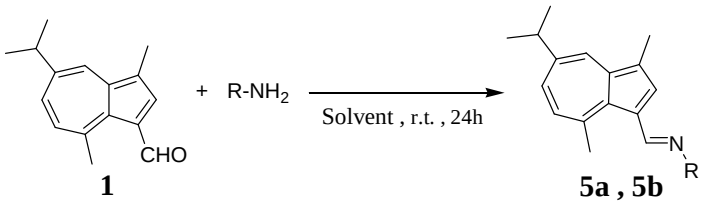
### (2-1-1) 中間体イミン合成

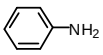
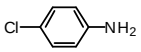
**1** 0.17g (0.75 mmol)と種々アミン(0.75 mmol)を，種々の界面活性剤 (0.375 mmol) を加えた蒸留水 5 mL 中に分散，もしくは THF 5 mL に溶かし，室温で 24 時間撹拌した．撹拌終了後，酢酸エチルで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒(4:1) により紫色部 **1**，緑色部 **5a**，**5b** を得た．

### (2-1-2) 実験結果

**1** と種々アミンを各溶媒中で 24 時間撹拌した．撹拌終了後 **5a**，**5b** を得た(**Table 4.1.2**).

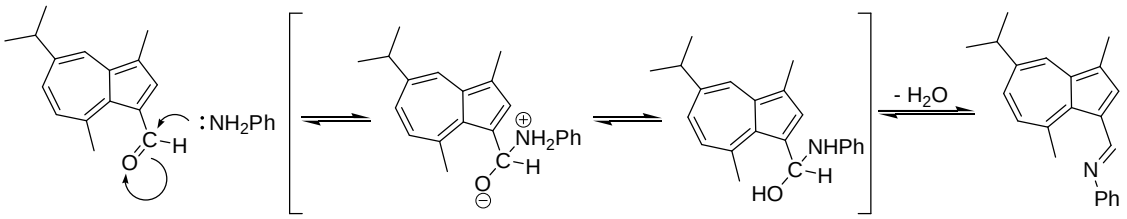
**Table 4.1.2** Synthesis of Imines from 3-Formylguaiazulene and Amines




| Product | R-$NH_2$ | Solvent | Yield of **5**(%) | Recovery of **1**(%) |
|---|---|---|---|---|
| **a** |  | SDS-Water | 29 | 54 |
| | | THF | 9 | 76 |
| **b** |  | SDS-Water | 59 | 19 |
| | | CTAB-Water | 14 | 85 |
| | | THF | 19 | 77 |

実験の結果，中間体イミンは THF 中よりも SDS-Water 中の方が高収率で得られた．イミン生成の反応経路は **Scheme 1.4.4** のように考えられる．THF を溶媒に用いた場合，イミンが少量生成した段階で化学平衡に達し，それ以上反応が進まなかったと考えられる．一方で，SDS-Water 中では SDS によってできた疎水環境で脱水反応が起こり，そこで生じた水分子がミセルの中から追い出された事によって化学平衡がイミン側に傾き，反応が促進されたために収率が高くなったと考えられる．また，大きく分極している方が脱水和現象の進行が加速するために，CTAB よりも SDS を添加したほうが高収率で **5b** を得られたと考えられる．

次に，ここで得られたイミンを用いてα-amino phosphonate 合成を試みた．




**Scheme 1.4.4** Reaction Mechanism

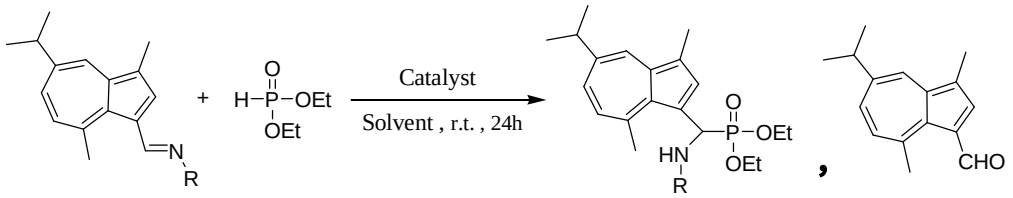
### (2-2-1) 中間体イミンからのα-Amino Phosphonate 誘導体合成

種々イミン(0.15 mmol)と亜リン酸ジエチル 0.02g (0.15 mmol)を，種々の界面活性剤 (0.075 mmol) を加えた蒸留水 3 mL 中に分散, もしくは THF 3mL に溶かし, 種々のトリフラート触媒 (**1** に対して 10mol%) を加えて室温で 24 時間撹拌した．撹拌終了後，酢酸エチルで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒(4:1) により紫色部 **1**，緑色部 **5a**，**5b** を，ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒(1:1) により青色部 **6a**，**6b** を得た.

### (2-2-2) 実験結果

種々の中間体イミンと亜リン酸ジエチルに種々のトリフラート触を加え, 各溶媒中で 24 時間撹拌した. 撹拌終了後 **5a**，**5b** と **6a**，**6b** をそれぞれ得た(**Table 4.1.3**).

**Table 4.1.3** Two-Pot Synthesis of Azulenoid α-Amino Phosphonate Derivatives




| Imine[a)] | Solvent | Catalyst | Yield of **6**(%) | Recovery of **5**(%) | Yield of **1**(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **5a** | SDS-Water | $Sc(OTf)_3$ | trace | 73 | 0 |
| | THF | | 30 | 45 | 0 |
| **5b** | SDS-Water | $Sc(OTf)_3$ | trace | 49 | 4 |
| | | $In(OTf)_3$ | 5 | 33 | 9 |
| | | $Yb(OTf)_3$ [b)] | 2 | 58 | 14 |
| | CTAB-Water | Sc(OTf)3 | 2 | 66 | 8 |
| | THF | Sc(OTf)3 | 33 | trace | 0 |

a) : G is Guaiazulene
b) : 20 mol%

実験の結果，one-pot 合成の場合と同様に，水媒体中での反応よりも THF 中での反応の方が良い収率で目的物を得た．しかし THF 中においても，**1** からの通算収率は **6a** で 3%，**6b** では 6%となり，one-pot 合成に比べると目的物の収率が低くなる結果となった．この原因として，イミンが低収率でしか得られなかったことに加え，イミンからの目的物への反応率が考えられる．One-pot 合成では，アミンから少量のイミンが生成すると，それに対して過剰に存在する亜リン酸ジエチルとすばやく反応するのに対し，two-pot 合成においてイミンと亜リン酸ジエチルが等量存在する場合は，この 2 分子間の効率の良い反応が起こらなかったのではないかと考えられる．また，**5b** はその反応性の高さからさまざまな副反応を起こした.

水媒体中での反応で目的物の収率が低かった原因は，①イミンの回収率が高かったことから，亜リン酸ジエチルが水で分解されてしまい反応がほとんど起こらなかったこと，②撹拌開始時は試薬が完全に分散していたが，その後すぐ，時間経過と共にフラスコの内壁に物質が凝集してしまったことの 2 つが考えられる.

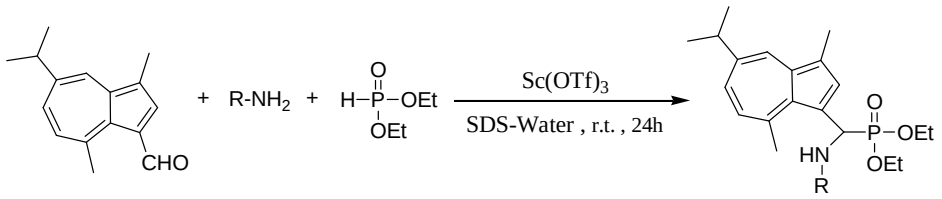
そこで，①に関して pH 試験紙を用いた簡単な実験を行なった．まず，pH 7 の蒸留水に亜リン酸ジエチルを添加すると，直後に pH が 3〜4 に低下した．次に，SDS-Water に亜リン酸ジエチルを添加すると，直後に pH 2 程度まで低下した．SDS を添加すると，明らかに亜リン酸ジエチルの加水分解速度が増すことが分かる．さらに，酸触媒を添加せずに，**5b** と亜リン酸ジエチルを SDS-Water 中で 24 時間撹拌した．その結果 1.5 時間で溶液がくすんだ赤色になり，5 時間で鮮やかな赤色の泡状のものが発生し，8 時間で赤色の固体がフラスコの内壁にへばりつく結果となった．

このことから，SDS が強酸性(pH 3 以下)で失活することを踏まえて，②にして関して推察する．SDS-Water 中の反応では，まず，亜リン酸ジエチルのすばやい加水分解により生じたリン酸の酸性により SDS の一部が失活し，アズレン誘導体が強酸性の水媒体に触れる面積が増えることで，主に粒子の表面が錯体となり沈殿すると考えられる．

撹拌を開始してすぐに，アズレン粒子が赤くなって凝集したのはこのためであると考えられ，反応が安定して起こらなかった原因であると考えられる．

### 4.1.2. 考察

3-Formylguaiazulene を用いた azulenoid α-amino phosphonate 誘導体合成は水媒体中で進行し，微量ながら目的物 **6a-6c** を得ることができた(**Scheme 1.4.5**).




**1** **6a-6c**

**Scheme 1.4.5** Synthesis of Azulenoid α-Amino Phosphonate Derivatives in SDS-Water

中間体イミンの合成においては，THF 中よりも，界面活性剤である SDS 加えた水媒体中の方が高収率で目的物を得ることに成功した．SDS によってできた疎水環境で脱水反応が起こり，そこで生じた水分子がミセルの中から追い出された事によって化学平衡がイミン側に傾き，反応が促進されたためだと考えられる．また，SDS はイミンを水媒体中で保護し，アルデヒドとアミンへの分解を抑える働きをしていることが明らかとなった.

しかし, 中間体イミンからの azulenoid α-amino phosphonate 合成では, 時間経過と共に物質が凝集し，反応が安定して進まなかった．イミン合成後，精製せずに亜リン酸ジエチルを添加する one-pot，two-step の合成法も検討の余地があると考えているが，今後は，one-pot 合成も含めて，より効果的に亜リン酸ジエチルを水から保護するという問題を解決する必要がある.

ところで，小澤が SDS-Water 中での Aldol 反応で使用した 1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエチレンは，反応中にアズレン誘導体の凝集・沈殿が見られなかったことや,「温和な求核剤」という表現からも，水への不安定さは亜リン酸ジエチルよりも小さいことが分かる.

## 4.2.　2-Azulenoid 4(3*H*)-Quinazolinone 誘導体合成

キナゾリノン誘導体は自然界に約 150 種存在するアルカロイドである．特に 2-置換 4(3*H*)-キナゾリノン誘導体はさまざまな薬理作用を持ち，熱帯性マラリア原虫に極めて強い活性を持つフェブリフジンや，向精神薬としてメクロカロンやメタカロンが使用されている(**Fig. 4.2.1**)．他にも鎮静作用，抗けいれん作用，咳止や抗菌作用を持ち，抗糖尿病薬や過活動膀胱症候群の治療薬としても期待が持たれている [26]．

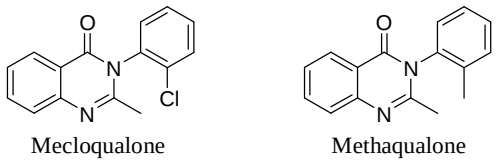
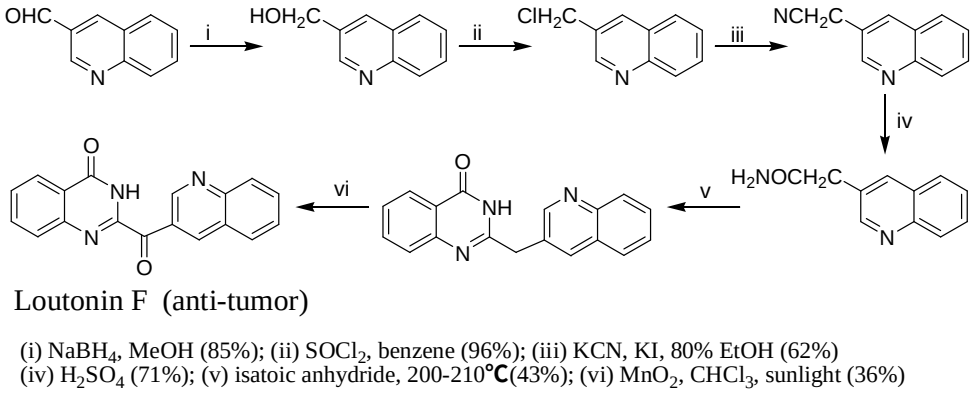



**Fig. 4.2.1**　Psychotropic Drugs

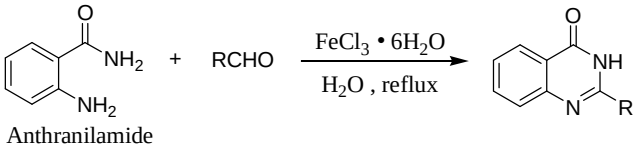
このように，薬理効果に多様性のある 2-置換 4(3*H*)-キナゾリノン誘導体の合成は以前より研究されているが，これらの方法の多くはマルチステップ，長い反応時間，毒性が強く高価な試薬の使用，低収率など様々な問題があった(**Scheme 4.2.1**)．




(i) $NaBH_4$, MeOH (85%); (ii) $SOCl_2$, benzene (96%); (iii) KCN, KI, 80% EtOH (62%)
(iv) $H_2SO_4$ (71%); (v) isatoic anhydride, 200-210℃(43%); (vi) $MnO_2$, $CHCl_3$, sunlight (36%)

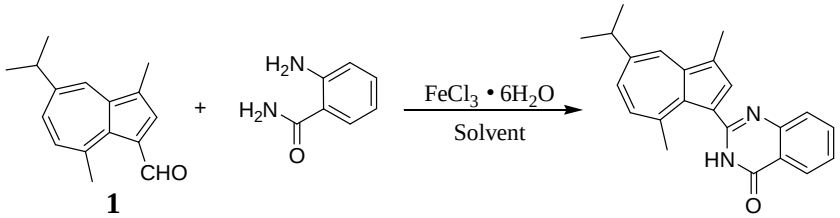
**Scheme 4.2.1**

そこで，現在では少ないステップ数での合成や含水溶媒中での合成が盛んに研究されている．その中で Wang [27] らは，2-アミノベンズアミド(アントラニルアミド) とアルデヒドから，毒性がなく安価な塩化鉄(III)六水和物を酸化剤として用いることで水を媒体とした 2-置換 4(3*H*)-キナゾリノン誘導体合成に成功した(**Scheme 4.2.2**)．




**Scheme 4.2.2**　$FeCl_3$・$6H_2O$-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted 4(3*H*)-Quinazolinines

そこで本実験では，Wang らの研究を参考に，アルデヒドに 3-formylguaiazulene(**1**)を用いた 2-azulenoid 4(3*H*)-quinazolinone 誘導体合成を行なった(**Scheme 4.2.3**).




**Scheme 4.2.3**　Synthesis of 2-Azulenoid 4(3*H*)-Quinazolinone

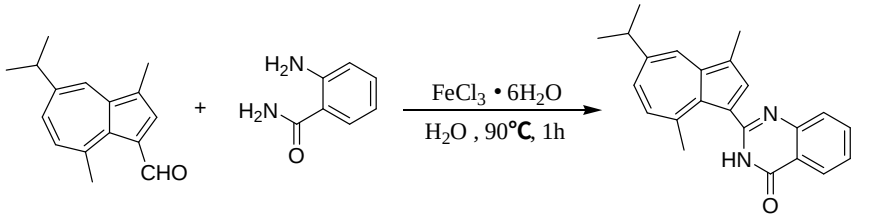
### 4.2.1. 実験

#### (1-1) 水媒体中での反応

**1** 0.045g (0.2 mmol)と 2-アミノベンズアミド 0.027g (0.2 mmol)と $FeCl_3$・$6H_2O$ 0.11g (0.4 mmol) を蒸留水 4 mL 中に加えて 90 ℃で 1 時間撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-アセトン混合溶媒(2:1) により紫色部 **1** を得たが，目的物であるキナゾリノン誘導体は得られなかった．

#### (1-2) 実験結果

**1** と 2-アミノベンズアミドに $FeCl_3$・$6H_2O$ を加えて 90℃の水媒体中で 1 時間撹拌したが，キナゾリノン誘導体は得られなかった(**Scheme 4.2.4**).




**1** 0% (Recovery of **1** : 73%)

**Scheme 4.2.4** Synthesis of 2-Azulenoid 4(3*H*)-Quinazolinone in Water

実験の結果，溶液部分は赤茶色に変化し，一部の **1** が水媒体中に溶けているかのように見えたが，そのほとんどは **1** が試験管の内壁にへばりついた状態であった．$FeCl_3$・$6H_2O$ は水溶性であり，2-アミノベンズアミドも熱水中には可溶であるため，水に不溶のアズレン誘導体を用いた場合でも境界面で反応するのではないかと考えたが，副生物のみを得る結果となった．

そこで次に，**1** を水媒体中に効率よく分散させるため，界面活性剤を加えて実験を行なった．また，比較のために触媒も変化させ，有機溶媒中でも実験を試みた．

## (2-1) One-Pot 合成

**1** 0.045g (0.2 mmol)と 2-アミノベンズアミド 0.027g (0.2 mmol) を，SDS 0.029g (0.1 mmol)を加えた蒸留水 4 mL 中に分散，もしくは MeOH か EtOH 4 mL 中に溶かし，$FeCl_3$・$6H_2O$ 0.11g (0.4mmol) または種々のトリフラート触媒(0.02 mmol) を加えて各条件で撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-アセトン混合溶媒(2:1) により紫色部 **1** と青色部 **7** を得た．

**7:** blue needles (ethanol, hexane)

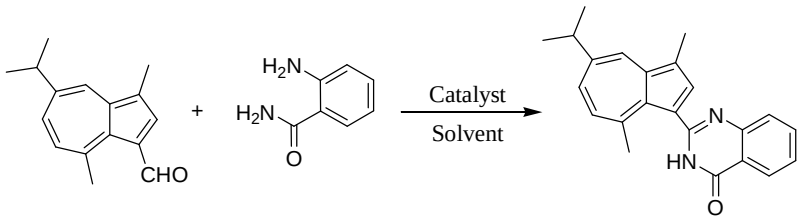
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.35 (6H, d, $J$ = 6.8Hz), 2.64 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.09-3.15 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J$ = 10.8Hz), 7.45-7.50 (1H, m, Ph), 7.54 (1H, dd, $J$ = 2.0, 2.0Hz), 7.76-7.77 (2H, m, Ph), 7.81 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J$ = 2.0Hz), 8.30-8.32 (1H, m, Ph), 9.02 (NH, s).

EI-MS $m/z$ : 342($M^+$, 39.78%), Calcd for $C_{23}H_{22}N_2O$ : 342.0, Found : 342.2.

## (2-2) 実験結果

**1** と 2-アミノベンズアミドに種々の触媒を加えて各条件で撹拌し，**7** を得た(**Table 4.2.1**).

**Table 4.2.1** Synthesis of 2-Azulenoid 4(3*H*)-Quinazolinone




**1** **7**

| Entry | Solvent | Catalyst | Temperature(℃) | Reaction Time (h) | Yield of **7** (%) | Recovery of **1** (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | SDS-Water | $FeCl_3$・$6H_2O$ | r.t. | 1 | trace | 43 |
| 2 | | | 80 | 1 | 2 | 35 |
| 3 | | | | 2 | 8 | 28 |
| 4 | | | | 24 | 1 | 7 |
| 5 | | In(OTf)$_3$ | 100 | 1 | 0 | 2 |
| 6 | | | r.t. | | 0 | 87 |
| 7 | | Sc(OTf)$_3$ | r.t. | 1 | 0 | 57 |
| 8 | | Yb(OTf)$_3$ | | | 0 | 96 |
| 9 | MeOH | $FeCl_3$・$6H_2O$ | reflux | 1 | 0 | 0 |
| 10 | EtOH | | | | 0 | 0 |

**7** は MS スペクトルにより，m/z 342 に分子イオンピークが認められた．また $^1$H-NMR では，$\delta$ 7.45-7.50 ppm，$\delta$ 7.76-7.77 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルが，さらに $\delta$ 9.02 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された．以上のことから **7** だと判断した．

**Entry 1,2 より 7 の合成には加熱が必要なことがわかる．しかし溶媒を** MeOH，EtOH **にすると(Entry 9,10) 解析には至らなかった数々の副生物が生じ，水媒体の有用性が明らかになった．また，ルイス酸触媒をトリフラート触媒に代えて実験を行なったが(Entry 5-8)，いずれも 7 は生成せず，特に室温では 1 がほとんど反応しなかった．**$Sc(OTf)_3$ **は桐生らの実験からアズレン誘導体に有用に働くのではないかと考え用いたが，1 が分散せず内壁にへばりつく結果となった．そして** In **は希土類元素ではないが水とは反応しないため用い，** Yb **は** 2 **価で安定であるため用いたが，**$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ **の有用性が明らかとなった．**

**そして** SDS-Water **中に** $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ **を加えて加熱した実験では(Entry 2-4)，反応時間を** 24 **時間に延長すると 7 が分解していることが分かるが，**1 **時間反応と** 2 **時間反応の 7 と 1 の量の関係から，中間体の存在を考えた．そこで次に** 1 **段階目で中間体を合成したあと単離し，中間体から 7 を合成する** 2 **段階反応を試みた．**

## (3-1) 中間体合成

**1** 0.045g (0.2 mmol)と 2-アミノベンズアミド 0.027g (0.2 mmol) を, 種々の界面活性剤(0.1 mmol) を加えた蒸留水 4 mL 中に分散させ，各条件で撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-アセトン混合溶媒(2:1) により紫色部 **1** と青色部 **8** を得た.

**8:** blue needles (ethanol, hexane), mp : 165.6 ℃

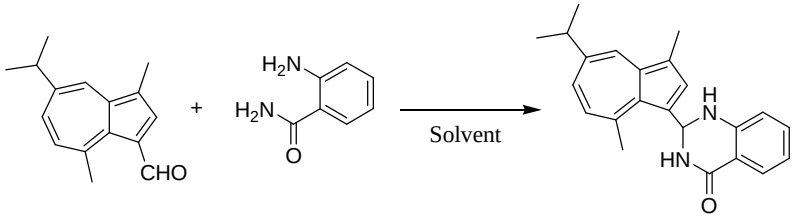
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.36 (6H, d, $J$ = 6.8Hz), 2.63 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.05-3.12 (1H, m), 4.44 (1H, s), 5.85 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J$ = 7.6Hz), 6.82 (1H, s), 6.89-6.92 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J$ = 10.8Hz), 7.31-7.35 (1H, m, Ph), 7.43 (1H, dd, $J$ = 2.0, 1.6Hz), 7.97-7.99 (1H, m, Ph), 8.09 (NH, s), 8.22 (1H, d, $J$ = 2.0Hz).

EI-MS *m/z* : 344($M^+$, 25.96%), Calcd for $C_{23}H_{24}N_2O$ : 343.3, Found : 344.2.

## (3-2) 実験結果

**1** と 2-アミノベンズアミドに種々の界面活性剤を加えて各条件で撹拌し，**8** を得た(**Table 4.2.2**).

**Table 4.2.2** Synthesis of Intermediate




**1** **8**

| Entry | Solvent | Temperature(℃) | Reaction Time (h) | Yield of **8** (%) | Recovery of **1** (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | SDS-Water | r.t. | 1 | 0 | 79 |
| 2 | | 100 | 1 | 20 | 74 |
| 3 | | | 3 | 5 | 74 |
| 4 | | | 24 | 0 | 20 |
| 5 | CTAB-Water | 100 | 1 | 2 | 92 |

**8** は MS スペクトルにより，m/z 344 に分子イオンピークが認められた．また $^1$H-NMR では，$\delta$ 4.44 ppm にメチンプロトンシグナルが，$\delta$ 5.85 ppm と $\delta$ 8.09 ppm に NH プロトンシグナルが，そして $\delta$ 6.86 ppm, $\delta$ 6.89-6.92 ppm，$\delta$ 7.31-7.35 ppm，$\delta$ 7.97-7.99 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルがそれぞれ確認された．以上のことから **8** だと判断した.

実験の結果，中間体合成においても加熱が必要なことがわかる(**Entry 1,2**)．そして **8** が不安定なためか，反応時間を延長するとともに **8** の収率が低下した(**Entry 2-4**)．また，脱水反応を含むこの反応においても，azulenoid α-amino phosphonate 誘導体合成の場合と同様に CTAB を添加した時では反応が進まなかった(**Entry 2,5**).

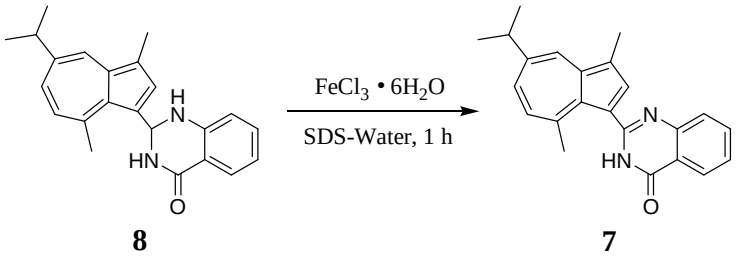
## (4-1) 中間体からの 2-Azulenoid 4(3*H*)-Quinazolinone 誘導体合成

**8** 0.034g (0.1 mmol)と SDS を蒸留水 2 mL 中に分散させ，$FeCl_3$・$6H_2O$ 0.054g (0.2 mmol) を加えて 1 時間撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-アセトン混合溶媒(2:1)によりと青色部 **7** と **8** を得た．

## (4-2) 実験結果

**8** に $FeCl_3$・$6H_2O$ を加えて SDS-Water 中で 1 時間撹拌し，**7** を得た(**Table 4.2.3**).

**Table 4.2.3** Synthesis of 2-Azulenoid 4(3*H*)-Quinazolinone Derivative in SDS-Water

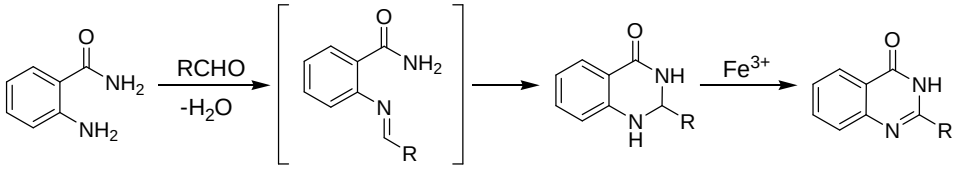



| Temperature(℃) | SDS (mmol) | Yield of **7** (%) | Recovery of **8** (%) |
|---|---|---|---|
| 100 | 0.1 | 2 | 14 |
| r.t. | 0.1 | 6 | 25 |
| | 0.2 | 5 | 25 |

実験の結果, わずかではあるが室温での合成の方が優れていることが分かる. このとき SDS が 0.1mmol の場合は **8** が分散せずに塊になったため，0.2mmol 加えて検討した．大きな塊にはならなかったが，固体がフラスコの内壁にへばりつく現象が起きた．これは，塩化鉄が溶解した水溶液が強酸性であることから，α-amino phosphonate 合成の凝集と同様の理由であると考えられる．

### 4.2.2. 考察

$FeCl_3$・$6H_2O$ を触媒とした水媒体中で 2-azulenoid 4(3*H*)-quinazolinone 誘導体を合成することに成功した．しかしその収率は低く，さらに 2 段階反応での **1** からの通算収率は one-pot 反応の収率にも及ばなかった．その原因は，中間体 **8** が合成される前のイミンを取り除いてしまったためだと考えられる．Wang らは **Scheme 4.2.5** のような反応経路を通ると提案している．




**Scheme 4.2.5**　Reaction Mechanism

まずイミン(シッフ塩基)が素早く生成し，その分子内環化によって中間体が生じ，鉄イオン(Ⅲ)によって酸化され，キナリゾン誘導体を得る．今回の実験においてこのようなイミンは単離できなかったが，一般にイミンは不安定で分離が困難なため，中間体 **8** の単離作業の際に分解してしまったと考えられる．

このことから，今後は先に **8** を合成し，その反応系に酸化剤を加えるなど，one-pot，two-step の合成方法も検討する必要があると考えられる．

ところで，中間体合成の際には CTAB よりも SDS の方が効率よく **8** を得た．界面活性剤の極性だけに注目するならカチオン性の CTAB の方が有利であると考えられるため，SDS は生成した水を反応場の外に追い出してイミンを保護する作用が CTAB よりも強力であることが分かる．一般に，大きく分極している界面活性剤の方が脱水和現象を進行させるため，スルホニル基を持つ SDS を添加した場合の方が効率よく水を追い出したと考えられる．

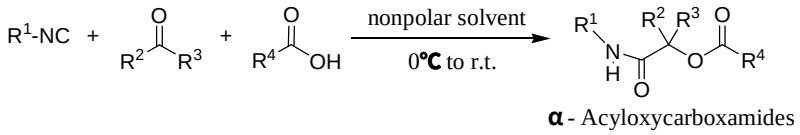
## 5. 界面活性剤の極性による反応性の比較

試薬の分散や保護のために用いていた界面活性剤 SDS は，その特性から，水媒体中での脱水反応で有利に働くことが分かった.

ところで，これまで水媒体中での反応に用いられてきた界面活性剤はこの SDS に代表されるアニオン性のものが多く，界面活性剤の極性による反応性への影響についてはほとんど検討されてこなかった. そこで次に，界面活性剤の極性の違いによる反応性の違いを比較検討した.

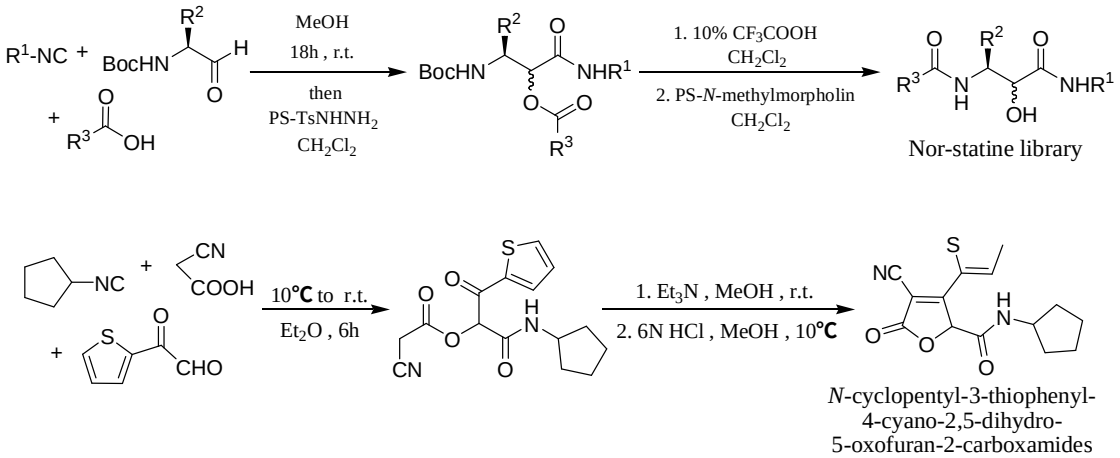
## 5.1. Passerini 反応を用いた Azulene Amide 誘導体合成

Passerini 反応はイソニトリル，カルボニル化合物，カルボン酸の 3 成分からα-アシルオキシカルボキサミドを one-pot，one-step で合成する方法で，イソニトリル系の反応では非常に有名な反応である [28] (**Scheme 5.1.1**).



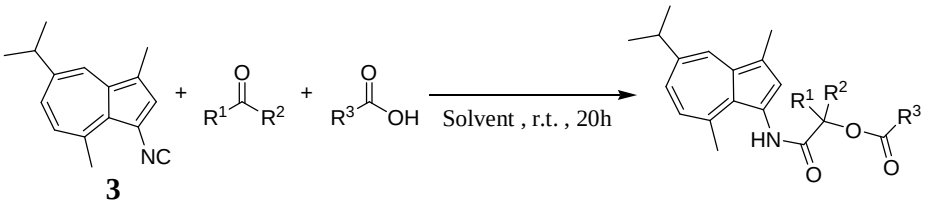

**Scheme 5.1.1**　Passerini Reaction

この反応は，反応試薬の組み合わせをいろいろと変えることで，多種多様の化合物ライブラリーを効率よく構築できる．また，アミド誘導体を合成するだけでなく複素環合成なども可能なことから，コンビナトリアルケミストリー，新規薬物探索への応用に期待がもてる [29] (**Scheme 5.1.2**).

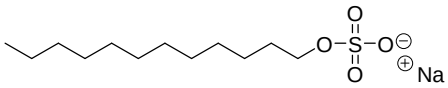



**Scheme 5.1.2**　Passerini Reaction using Various Isocyanides

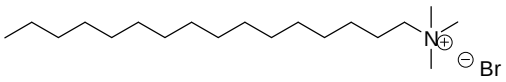
そこで本実験では，田原ら [30] の研究を参考に，イソニトリルに 3-isocyanoguaiazulene(**3**)を用いた Passerini 反応を室温・大気圧中で行ない，アズレンアミド誘導体合成を行なった(**Scheme 5.1.3**)．水を媒体とした合成では，アニオン性の界面活性剤である SDS と，カチオン性の界面活性剤である CTAB をそれぞれ溶解させ(**Fig.. 5.1.1**)，その極性による反応性の違いを比較検討した．




**Scheme 5.1.3**　Passerini Reaction using 3-Isocyanoguaiazulene




Sodium Dodecyl Sulfate (SDS)




Cetyltrimethylammonium Bromide (CTAB)

**Fig.. 5.1.1** SDS and CTAB

### 5.1.1. 実験

#### (1-1) 界面活性剤による反応性の違い

**3** 0.045g (0.2 mmol)とイソブチルアルデヒド 0.029g (0.4 mmol) *3 と酢酸 0.024g (0.4 mmol)を，種々の界面活性剤 (0.1 mmol) を加えた蒸留水 4 mL 中に分散，もしくはベンゼン 4 mL に溶かし，室温で 20 時間撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムまたはベンゼンで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒(4:1) により青色部 **3** を，ヘキサン-アセトン混合溶媒(4:1) により青色部 **9a** を，ヘキサン-アセトン混合溶媒(2:1) により青色部 **10a** を得た．

*3 : Solvent-free では蒸留水やベンゼンを用いず，イソブチルアルデヒドを 1.15g (16.0mmol) 用いた

**9a:** green prisms (ethanol), mp:134.6-149.4 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 0.87-0.90 (6H, m), 1.32 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.24 (3H, s), 2.47 (1H,m), 2.60 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.98 (1H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 5.32 (1H, d, $J$ = 4.4 Hz), 6.71 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.23 (1H, dd, $J$ = 2.0, 10.8 Hz), 7.99 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.39 (NH, s).

EI-MS $m/z$: 355($M^+$, 40.60%), Calcd for $C_{22}H_{29}NO_3$ : 355.7 , Found : 355.2.

**10a:** blue needles (hexane), mp:149.1 ℃

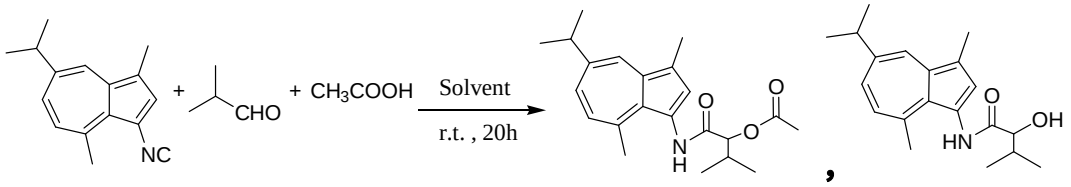
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 0.90 (3H, d, $J$ = 6.8 Hz, $CH_3$), 1.04 (3H, d, $J$ = 7.2 Hz, $CH_3$), 1.25 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.28-2.44 (1H, sept, $J$ = 3.2 Hz), 2.54 (3H, s), 2.85 (4H, s), 4.14 (1H, d, $J$ = 2.8 Hz), 6.62 (1H, s), 7.13(1H, d, $J$ = 11.2 Hz), 7.95 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.98 (NH, s).

EI-MS $m/z$: 313($M^+$, 98.02%), Calcd for $C_{20}H_{27}NO_2$ : 313.1, Found : 313.2.

#### (1-2) 実験結果

**3** とイソブチルアルデヒドと酢酸を各溶媒中，室温で 20 時間撹拌した．撹拌終了後 **9a** と **10a** を得た (**Table 5.1.1**).

**Table 5.1.1** Comparison of Two Surfactants




**3** **9a** , **10a**

| Solvent | Yield of **9a**(%) | Yield of **10a**(%) | Recovery of **3**(%) |
|---|---|---|---|
| CTAB-Water | 52 | 0 | 12 |
| SDS-Water | 9 | 27 | 28 |
| Solvent-free | 42 | 0 | 0 |
| Benzene | 85 | 0 | 4 |

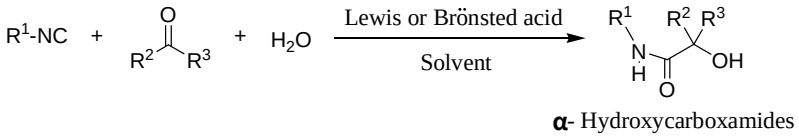
**9a** は MS スペクトルにより, m/z 355 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 0.87-0.90 ppm, $\delta$ 2.47 ppm にイソプロピルのプロトンシグナルが, $\delta$ 2.24 ppm にメチルプロトンのシグナルが, $\delta$ 5.32 ppm にメチンプロトンのシグナルが, さらに $\delta$ 8.39 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **9a** だと判断した.

**10a** は MS スペクトルにより, m/z 313 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 1.25 ppm にイソプロピルのプロトンシグナルが, $\delta$ 4.14 ppm にメチンプロトンのシグナルが, さらに $\delta$ 8.98 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **10a** だと判断した.

実験の結果, CTAB-Water 中では目的物 **9a** を 52%の収率で得られたが, SDS-Water 中では 9%と著しく収率が低下し, 一方で副生物 **10a** を 27%の収率で得た. また, **10a** の生成を抑えるために無溶媒条件でも反応を行なったが、CTAB を加えた水媒体中よりも目的物 **9a** の収率が低下する結果となった（イソブチルアルデヒド 8.0mmol, 酢酸 4.0mmol の条件では, **9a** 13%, **10a** と **1** は 0%であった）. さらに, 無極性溶媒であるベンゼン中でも反応を行ない, 高収率で **9a** を得た.

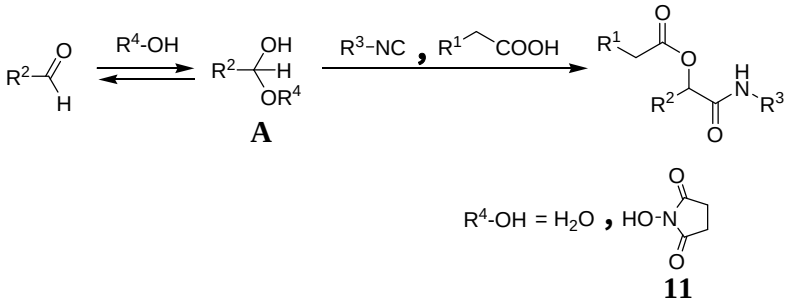
アニオン性の SDS では副生物が多く生成し, カチオン性の CTAB では目的物が多く生成する, この反応性の違いは何か, Mironov ら [31] が提案する反応経路から推察した.

Mironov らは, Passerini 反応の反応経路は系の環境によって変化すると主張している.「酸性条件下ではプロトン化によってイソシアニドとアルデヒドが付加化合物をつくることで反応が進む. これはアルデヒドが過剰に無いと, イソシアニドのプロトン化が進んで様々な副反応が起こる事からも言える」と提案している. また一般に, 酸性条件下でカルボン酸の代わりに水を用いると, 対応する α-ヒドロキシカルボキサミドが得られることが知られている(**Scheme 5.1.4**). つまりアニオン性の SDS を用いた場合, これがプロトンを引き付けるために酢酸の代わりに水が反応した **10a** が多く生成したと考えられる. しかし, 一度生成した **9a** が加水分解により **10a** に変化したとも考えられる. そこで追加実験(2-1) を行なった.

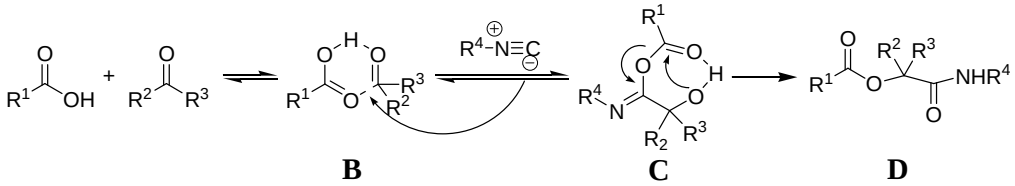



**Scheme 5.1.4** Synthesis of α-Hydroxycarboxamides

そして Mironov らは「含水溶媒中や, *N*-ヒドロキシスクシンイミド(**11**)のような OH 基を持つ求核試薬存在下では, アルデヒドが反応性の高いヘミアセタール(**A**)になり, これが通常よりもイソニトリル, カルボン酸とすばやく反応することから, 結果として反応を促進する. ヘミアセタールになりにくい芳香族アルデヒドでは脂肪族アルデヒドに比べて目的物の収率が下がったことも, これを支持している」と提案している(**Scheme 5.1.5**). つまりカチオン性の CTAB を添加した時には, OH 基を引き付けるためにすばやく目的物を合成する条件になったのではないかと考えた. しかし一般には, Passerini 反応は反応速度が各成分に一次ずつ依存する三次反応であり, 最初の段階でアルデヒドとカルボン酸が複合体を形成し(**B**), そこにイソニトリルが求核付加して速いアシル転移が起こり(**C**), 目的物を生成している(**D**)と考えられている(**Scheme 5.1.6**). そこで追加実験(3-1) を行なった.




**Scheme 5.1.5** Reaction Route Proposed by Mironov *et al*.




**Scheme 5.1.6** Widely-Accepted Reaction Route

## (2-1) 時間経過に伴う生成物の変化

**3** 0.045g (0.2 mmol)とイソブチルアルデヒド 0.029g (0.4 mmol)と酢酸 0.024g (0.4 mmol)を，それぞれ SDS 0.029g (0.1 mmol) もしくは CTAB 0.036g (0.1 mmol) を加えた蒸留水 4 mL 中で撹拌させた．その後，撹拌中の反応系から時間ごとに反応液をサンプリングし，薄層クロマトグラフィーにより反応の進行状況を追跡した．

## (2-2) 実験結果

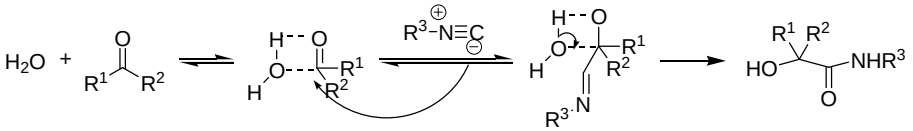
各溶媒中における反応の進行状況を **Table 5.1.2** に示す．

**Table 5.1.2** Reaction Progress in SDS-Water or CTAB-Water

| 反応時間 | SDS | CTAB |
|---|---|---|
| 0分 | 深緑色でよく分散している | |
| 5分 | 青っぽい色 | 青緑色 |
| 10分 | 3と10aは同じくらいの濃さで存在．9aは無い． | 青色．3は多く，9aも確認．10aはあるかないか程度． |
| 30分 | 青＋灰色の液．3はかなり少なくなり，9aは無い．10aが一番濃く存在． | 青＋白色の液．3が多く，9aも確認．10aも変わらず． |
| 1 時間 | 青＋灰色の液．3はほとんど無く，9aはあるかないか程度．10aが一番濃く存在． | 白色の割合が増してきた．9aの量が増加した． |
| 2 時間 | 3は無い．9aと10aの量にも変化がない．→終了 | 3も9aも多く，10aの量は変化なし． |
| 4 時間 | | 3と9aが同じ位の濃さになった．全体の粒子が少し大きくなった． |
| 6 時間 | | ほとんど泡状になり壁に青い物質が層状に張り付いている。3は明らかに9aよりも少ない． |
| 7 時間 | | 分散できなくなった大きな粒子が多くなった．3が減り，代わりに9aが増えている． |
| 19 時間 | | 3と10aはあるかないか程度．ほとんどが9a． |
| 20 時間 | | 壁に青い固体が層になって張り付いている．3は無い．9aと10aの量に変化は見られない．→終了 |

TLC による確認によると，SDS-Water 中では開始 10 分で様々な物質が生成された．この時目的物 **9a** は確認されなかったが，副生物 **10a** は確認された．そして時間の経過と共に **10a** の量は増した．一方で CTAB-Water 中では，非常に少量ながらも開始 10 分で **9a** を確認することができた．**3** の消費スピードは SDS-Water 中よりも明らかに遅く，時間の経過と共にゆっくりと減り，その代わりに **9a** が生成されていった．**10a** の量は終始変わらず，他の副生物も SDS-Water 中に比べて少なかった．

この結果，SDS-Water 中で **10a** は，**3** とイソブチルアルデヒドと水との反応により直接合成されるものだと考えられる(**Scheme 5.1.7**).




**Scheme 5.1.7** Reaction Mechanism with Water Instead of Carboxylic Acid

Mironov らの提案が正しいとすると，カチオン性の CTAB を加えた水媒体中では，これが OH 基を引き付けるためにすばやく目的物を合成する条件になるのではないかと考えた．

そこで次に，水や **11** を添加した場合の反応について検討する．

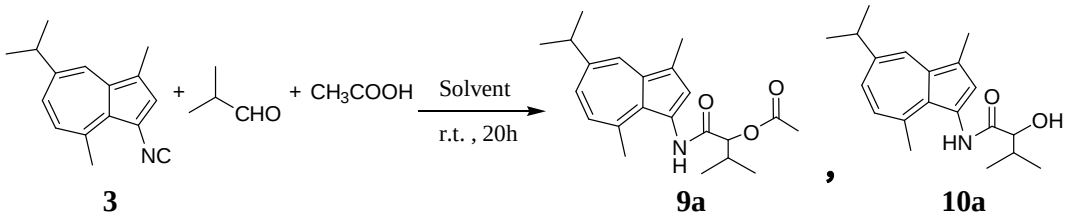
## (3-1) 求核試薬存在下での反応

**3** 0.045g (0.2 mmol)とイソブチルアルデヒド 0.029g (0.4 mmol) と酢酸 0.024g (0.4 mmol)を，無溶媒条件，もしくはベンゼン 4 mL に溶かし，そこに蒸留水 0.025g (1.4 mmol) または **11** 0.046g (0.4 mmol)を加えて室温で 20 時間撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムまたはベンゼンで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒(4:1) により青色部 **3** を，ヘキサン-アセトン混合溶媒(4:1) により青色部 **9a** を，ヘキサン-アセトン混合溶媒(2:1) により青色部 **10a** を得た．

## (3-2) 実験結果

**3** とイソブチルアルデヒドと酢酸を各溶媒中，室温で 20 時間撹拌した．撹拌終了後 **9a** と **10a** を得た (**Table 5.1.3**).

**Table 5.1.3** Effect of Nucleophiles




| Solvent | Yield of **9a**(%) | Yield of **10a**(%) | Recovery of **3**(%) |
|---|---|---|---|
| Solvent-free + **11** | 62 (42)* | 0 (0) | 0 (0) |
| Solvent-free + $H_2O$ | 74 (42) | 0 (0) | 0 (0) |
| Benzene + $H_2O$ | 91 (85) | 0 (0) | 0 (4) |
| MeOH | 32 | 7 | 22 |
| THF | 19 | 0 | 49 |

＊：( ) = Yield of product without $H_2O$ or **11**

実験の結果，無溶媒中に **11** を添加すると目的物 **9a** の収率が 42%から 62%に向上した．さらに，同じ無溶媒中に触媒量の水を添加した場合では，74%まで向上させることができたのに加え，副生物 **10a** も生成されなかった．また，水が溶けにくいベンゼン中であってもその効果を確認することができた．

ところで，比較のために行なった MeOH 中と THF 中の反応では **9a** の収率が低く，特に MeOH 中では解析には至らなかったが多くの副生物が生成した．MeOH 中ではアセタールになる可能性もあり，一般にアセタールはアルデヒドの保護基として利用されるなど，酸条件での反応性はアルデヒドと同等かそれ以下とみなされているが，向山アルドール反応において，アルドールよりも対応するアセタールのほうが求電子剤として適しているという報告もある．このことを踏まえ，反応中，単にヘミアセタール（アセタール）の構造を経ることが反応促進に繋がるとは考え難い．

しかしながら水が反応を促進させるという事が明らかになったため，次に，水への溶解度が異なる種々の試薬を用いて各溶媒中で合成を行ない，反応性の違いを比較検討した．

## (4-1) 水への溶解性が異なる試薬を用いた反応

**3** 0.045g (0.2 mmol)と種々のカルボニル化合物 (0.4 mmol)*[4] と種々カルボン酸 (0.4 mmol)を，種々の界面活性剤 (0.1 mmol) を加えた蒸留水 4 mL 中に分散，もしくは種々の有機溶媒 4 mL に溶かし，室温で 20 時間撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムまたはベンゼンで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒(4:1) により青色部 **3** を，ヘキサン-アセトン混合溶媒(4:1)により青色部 **9d** を，ヘキサン-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **9b**，**9c**，**9e**，**9f** と，**10b-10f** をそれぞれ得た．

*[4] : HCHO はホルマリンをホルムアルデヒド換算で 4.0 mmol 用いた

**9b:** green needles (ethanol), mp :137.8 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.31 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.22 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.97 (1H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 4.77 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.22-7.24 (1H, dd, $J$ = 2.0, 10.4 Hz), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.46 (NH, s).

EI-MS $m/z$: 313($M^+$ , 52.62%), Calcd for $C_{19}H_{23}NO_3$ : 313.2 , Found : 313.2.

**10b:** green powder (ethanol), mp :169.5 ℃

$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) $\delta$ : 1.21 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.49 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.95 (1H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 3.95 (2H, d, $J$ = 6.0 Hz), 5.76 (1H, t, $J$ = 6.0 Hz), 6.70 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.24 (1H, dd, $J$ = 2.0, 10.8 Hz), 7.63 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 9.53 (NH, s).

EI-MS $m/z$: 271($M^+$, 62.04%), Calcd for $C_{17}H_{21}NO_2$ : 271.2 , Found : 271.2.

**9c:** green prisms (ethanol), mp: 156.2 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ :1.32 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.26 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.00 (1H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 6.32 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.22 (1H, dd, $J$ = 2.0, 10.8 Hz), 7.40-7.42 (3H, m), 7.53-7.55 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.44 (NH, s).

EI-MS $m/z$: 389($M^+$, 87.35%), Calcd for $C_{25}H_{27}NO_3$ : 389.3 , Found : 389.2.

**10c:** green powder (hexane), mp: 142.5 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.28 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.15 (1H, d, $J$ = 0.8 Hz, OH), 2.54 (3H, s), 2.57 (3H,s), 2.90-3.00 (1H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 5.25 (1H, d, $J$ = 0.4 Hz), 6.62 (1H, d, $J$ = 10.4 Hz), 7.16-7.19 (1H, dd, $J$ = 1.2, 2.0 Hz), 7.35-7.44 (3H, m, Ph), 7.51 (2H, d, $J$ = 7.2 Hz, Ph), 7.94 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J$ = 2 .0 Hz), 8.31(NH, s).

EI-MS $m/z$: 347($M^+$, 100.00%), Calcd for $C_{23}H_{25}NO_2$ : 347.0 , Found : 347.2.

**9d:** blue prisms (hexane), mp: 193.5 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.23 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.29-1.35 (6H, m), 2.23 (3H, s), 2.56 (3H, s, $CH_3$), 2.72 (3H, s, $CH_3$), 2.89-2.96 (2H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 6.28 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J$ = 10.4 Hz), 7.17-7.20 (1H, dd, $J$ = 2.0, 1.6Hz), 7.25 (2H, d, $J$ = 6.4 Hz), 7.44 (2H, d, $J$ = 8.0 Hz, Ph), 7.99 (2H, m, Ph), 8.39(NH, s).

EI-MS $m/z$: 431($M^+$ , 59.05%), Calcd for $C_{28}H_{33}NO_3$ : 430.7 , Found : 431.2.

**10d:** green needles (ethanol, hexane), mp : 106.7 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.24 (6H, d, *J* = 4.2 Hz), 1.29 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.53 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.88-2.97 (2H, sept, *J* = 7.2 Hz), 3.75 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, OH), 5.20 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.61 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.15-7.18 (1H, dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph), 7.41 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ph), 7.96 (1H, s), 7.99 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.37 (NH,s).

EI-MS *m/z*: 389($M^+$ , 57.64%), Calcd for $C_{26}H_{31}NO_2$ : 389.3 , Found : 389.2.

**9e:** blue prisms (hexane), mp:154.2 ℃

$^1$H-NMR (acetone-$d_6$) $\delta$ : 1.18 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.44 (3H, d, *J* = 9.2 Hz), 2.65 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.91 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.67 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.20 (1H, m), 7.35-7.36 (2H, m, Ph), 7.44 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 7.52-7.54 (2H, m, Ph), 7.99 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 9.19 (NH, s).

EI-MS *m/z*: 423($M^+$ , 44.65%), Calcd for $C_{25}H_{26}ClNO_3$ : 423.8, Found : 423.2.

**10e:** blue needles (acetone, hexane), mp : 126.3 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.29 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.56 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.93-2.96 (1H, m), 3.74 (1H, d, *J*= 3.2 Hz), 5.23 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.65 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 7.17-7.20 (1H, dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz), 7.37 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, Ph), 7.45 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ph), 7.91 (1H, s), 8.00 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.49 (NH, s).

EI-MS *m/z*: 381($M^+$ , 100.00%), Calcd for $C_{23}H_{24}ClNO_2$ : 381.7, Found : 381.1.

**9f:** blue needles (acetone), mp : 100.3 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.85 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, $CH_3$), 1.22-1.30 (12H, $CH_2$×6, and 3H, m), 1.29 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.61-1.69 (2H, $CH_2$, and 3H, m), 1.91 (2H, ddd, *J* = 4.0, 3.2, 3.2 Hz), 2.33-2.41 (2H, $CH_2$, and 2H, m), 2.56 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.92-2.99 (1H, m), 6.68 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.0, 2.4 Hz), 7.84 (1H, s), 7.92 (NH, s), 8.00 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

EI-MS *m/z* : 493($M^+$, 17.44%), Calcd for $C_{32}H_{47}NO_3$ : 493.5 , Found : 493.4.

**10f:** green needles (acetone, hexane), mp : 190.5 ℃

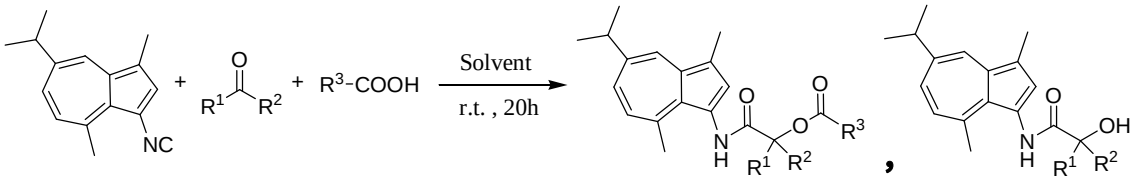
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.30 (6H, d, *J* = 6.8Hz), 1.71-1.73 (7H, m), 2.07 (2H, ddd, *J* = 4.0, 4.0, 5.2 Hz), 2.32 (1H, s), 2.58 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.94-2.97 (1H, m), 6.66 (1H, d, *J* = 10.4Hz), 7.16-7.19 (1H, m), 7.99 (1H, d, *J* = 1.6Hz), 8.05 (1H, s), 9.33 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 339($M^+$, 18.63%), Calcd for $C_{22}H_{29}NO_2$ : 339.3 , Found : 339.2.

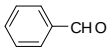
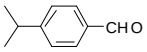
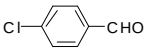
## (4-2) 実験結果

**3 と種々のカルボニル化合物, 種々カルボン酸を各溶媒中, 室温で 20 時間撹拌した. 撹拌終了後 9b-9f と 10b-10f をそれぞれ得た(Table 5.1.4).**

**Table 5.1.4** Comparison of Various Reagents




**3** **9b-9f** , **10b-10f**

| Product | $R^1COR^2$ | $R^3COOH$ | Solvent | Yield of **9** (%) | Yield of **10** (%) | Recovery of **3** (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **b** | HCHO | $CH_3COOH$ | CTAB-Water | 53 | 30 | trace |
| | | | SDS-Water | 0 | 11 | 0 |
| **c** |  | $CH_3COOH$ | CTAB-Water | 25 | 0 | 61 |
| | | | SDS-Water | trace | 8 | 0 |
| **d** |  | $CH_3COOH$ | CTAB-Water | 41 | 0 | 49 |
| | | | SDS-Water | 0 | 17 | 35 |
| **e** |  | $CH_3COOH$ | CTAB-Water | 72 | 0 | 16 |
| | | | SDS-Water | 0 | 26 | 0 |
| **f** | | $CH_3(CH_2)_8COOH$ | CTAB-Water | 82 | trace | 0 |
| | | | SDS-Water | 52 | 13 | 0 |
| | | | THF | 81 | 0 | 0 |
| | | | MeOH | 47 | 13 | 0 |
| | | | Benzene | 46 | 0 | 32 |
| | | | Benzene + $H_2O$* | 70 | 0 | 0 |

＊: $H_2O$は0.025g (1.4mmol)添加した

**9b は** MS **スペクトルにより,** *m/z* 313 **に分子イオンピークが認められた. また** $^1$H-NMR **では,** $\delta$ 2.23 ppm **にメチルプロトンのシグナルが,** $\delta$ 4.77 ppm **にメチレンプロトンのシグナルが, さらに** $\delta$ 8.46 ppm **に** NH **プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから 9b だと判断した.**

**10b は** MS **スペクトルにより,** *m/z* 271 **に分子イオンピークが認められた. また** $^1$H-NMR **では,** $\delta$ 3.95 ppm **にメチレンプロトンのシグナルが,** $\delta$ 5.76 ppm **にヒドロキシプロトンのシグナルが, さらに** $\delta$ 9.53 ppm **に** NH **プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから 10b だと判断した.**

**9c は** MS **スペクトルにより,** *m/z* 389 **に分子イオンピークが認められた. また** $^1$H-NMR **では,** $\delta$ 7.40-7.42 ppm, $\delta$ 7.53-7.55 ppm **にベンゼン環のプロトンを示すシグナルが,** $\delta$ 2.26 ppm **にメチルプロトンシグナルが,** $\delta$ 6.32 ppm **にメチレンプロトンのシグナルが, さらに** $\delta$ 8.44 ppm **に** NH **プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから 9c だと判断した.**

**10c** は MS スペクトルにより, *m/z* 347 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 7.35-7.44 ppm, $\delta$ 7.50-7.52 ppm にベンゼン環のプロトンを示すシグナルが, $\delta$ 5.25 ppm にキラルプロトンシグナルが, $\delta$ 2.15 ppm にヒドロキシプロトンのシグナルが, さらに $\delta$ 8.31 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **10c** だと判断した.

**9d** は MS スペクトルにより, *m/z* 431 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 2.23 ppm にメチレン基のプロトンシグナルが, $\delta$ 1.23 ppm と $\delta$ 1.29-1.35 ppm にイソプロピル基のプロトンシグナルが, $\delta$ 7.44 ppm と $\delta$ 7.99 ppm にベンゼン環のプロトンシグナルが, $\delta$ 8.39 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **9d** だと判断した.

**10d** は MS スペクトルにより, *m/z* 389 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 1.24 ppm と $\delta$ 1.29 ppm にイソプロピル基のプロトンシグナルが, $\delta$ 7.26 ppm と $\delta$ 7.41 ppm にベンゼン環のプロトンシグナルが, $\delta$ 8.37 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **10d** だと判断した.

**9e** は MS スペクトルにより, *m/z* 423 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 2.44 ppm にメチレン基のプロトンシグナルが, $\delta$ 1.18 ppm にイソプロピル基のプロトンシグナルが, $\delta$ 7.35-7.36 ppm と $\delta$ 7.53 ppm にベンゼン環のプロトンシグナルが, $\delta$ 9.19 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **9e** だと判断した.

**10e** は MS スペクトルにより, *m/z* 381 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 1.29 ppm にイソプロピル基のプロトンシグナルが, $\delta$ 7.37 ppm と $\delta$ 7.45 ppm にベンゼン環のプロトンシグナルが, $\delta$ 8.49 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **10e** だと判断した.

**9f** は MS スペクトルにより, *m/z* 493 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, デカン酸のメチル基のプロトンシグナルが $\delta$ 0.85 ppm に, シクロヘキサノンのメチレン基のプロトンシグナルが $\delta$ 1.91 ppm に, また, デカン酸とシクロヘキサノンの混合シグナルが $\delta$ 1.22-1.30 ppm, $\delta$ 1.61-1.69 ppm, $\delta$ 2.33-2.41 ppm に, さらに $\delta$ 7.92 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **9f** だと判断した.

**10f** は MS スペクトルにより, *m/z* 339 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, シクロヘキサノンのメチレン基のプロトンシグナルが $\delta$ 1.71-1.73 ppm, $\delta$ 2.07 ppm, $\delta$ 2.32 ppm に, さらに $\delta$ 9.33 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **10f** だと判断した.

実験の結果，アルデヒドが水に不溶でカルボン酸が可溶の場合(Product **c**, **d**, **e**)，CTAB-Water 中では目的物 **9c-9e** のみが，SDS-Water 中では主に副生物 **10c-10e** が生成した．ヘミアセタールになりにくい芳香族アルデヒドを用いた場合でも，良い収率で目的物を得ることができた．このことからも，ヘミアセタールの構造を経ることだけが反応を促進させるとは断言できない．

また，カルボン酸が水に不溶の場合でも，水を触媒量加えることで目的物の収率を 46%から 70%に向上させることができた(Product **f** )．これは，添加した水によってカルボン酸から解離したプロトンが反応を促進するのではなく，水が水分子のままで作用し，反応を促進させる働きを持つことを意味する．そして，CTAB と水の組み合わせではさらに収率が 82%と向上し，SDS-Water 中でも良い収率で目的物を得ることができた．

最後に，Passerini 反応の特徴の一つであるライブラリー合成を，種々の試薬を用いて水媒体中で行なった．

## (5-1) ライブラリー合成

**3** 0.045g (0.2 mmol)**と種々のカルボニル化合物** (0.4 mmol)*[4] **と種々カルボン酸** (0.4 mmol)**を，種々の界面活性剤** (0.1 mmol) **を加えた蒸留水** 4 mL **中に分散させ，室温で** 20 **時間撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒**(4:1) **により青色部 3 を，ヘキサン-アセトン混合溶媒**(4:1) **により青色部 9m-9r を，ヘキサン-アセトン混合溶媒**(2:1) **により 9g-9i と 9k，9l と青緑部 10g をそれぞれ得たが，9j は得られなかった．**

*[4] : HCHO **はホルマリンをホルムアルデヒド換算で** 4.0 mmol **用いた**

**9g:** blue needles (acetone, ethanol), mp : 182.2 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.97 (3H, t, $J$ = 7.2 Hz, $CH_3$), 1.23 (6H, d, $J$ = 6.8Hz), 1.29 (6H, d, $J$ = 7.2 Hz), 1.72 (2H, sixth, $J$ = 14.8 Hz, $CH_2$), 2.46 (2H, t, $J$ = 7.6 Hz, $CH_2$), 2.56 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.86-2.99 (2H, m, C-H ×2), 6.29 (1H, s, C-H), 6.65 (1H, d, $J$ = 10.4 Hz), 7.19 (1H, dd, $J$ = 2.0, 2.0 Hz), 7.23-7.25 (2H, m, Ph), 7.43 (2H, d, $J$ = 8.0 Hz, Ph), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J$ = 2.0Hz), 8.39 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 459($M^+$, 0.57%), Calcd for $C_{30}H_{37}NO_3$ : 460.1 , Found : 459.3.

**9h:** blue needles (acetone, ethanol), mp : 199.5 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.97 (3H, t, $J$ = 7.2 Hz, $CH_3$), 1.30 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.72 (2H, sixth, $J$ = 14.8 Hz, $CH_2$), 2.46 (2H, t, $J$ = 7.2 Hz, $CH_2$), 2.56 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.93-3.00 (1H, m), 6.26 (1H, s, C-H), 6.70 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.22 (1H, dd, $J$ = 2.0, 1.6 Hz), 7.34-7.37 (2H, m, Ph), 7.44-7.47 (2H, m, Ph), 7.90(1H, s), 8.02 (1H, d, $J$ = 2.0Hz), 8.12 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 451($M^+$, 1.63%), Calcd for $C_{27}H_{30}ClNO_3$ : 452.5 , Found : 451.2.

**9i:** blue needles (ethanol), mp : 163.5 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.97 (3H, t, $J$ = 7.6 Hz, $CH_3$), 1.29 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.73 (2H, sixth, $J$ = 14.8 Hz, $CH_2$), 2.47 (2H, t, $J$ = 7.6 Hz, $CH_2$), 2.56 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.93-2.99 (1H, m), 6.31 (1H, s, C-H), 6.67 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.20 (1H, dd, $J$ = 2.0, 1.6 Hz), 7.34-7.41 (3H, m, Ph), 7.52 (2H, d, $J$ = 6.8 Hz, Ph), 7.94(1H, s), 8.01 (1H, d, $J$ = 2.0Hz), 8.43 (NH, s)

EI-MS *m/z* : 417($M^+$, 38.27%), Calcd for $C_{27}H_{31}NO_3$ : 418.0 , Found : 417.2.

**10g:** green needles (ethanol, hexane), mp : 158.7 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.29 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.57 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.93-2.98 (1H and, 3H×2, $CH_3$×2, m), 3.63 (1H, d, $J$ = 2.4 Hz), 5.14 (1H, d, $J$ = 2.0Hz), 6.61 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 6.72-6.74 (2H, m, Ph), 7.16 (1H, dd, $J$ = 2.0, 2.0 Hz), 7.32-7.34 (2H, m, Ph), 7.97 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.38 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 390($M^+$, 13.67%), Calcd for $C_{25}H_{30}N_2O_2$ : 390.2 , Found : 390.2.

**9k:** dark blue needles (ethanol), mp:187.4 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.30 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.59 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.94-3.01 (1H, m), 5.05 (2H, s, $CH_2$), 6.68 (1H, d, $J$ = 10.4 Hz), 7.21 (1H, dd, $J$ = 2.0, 2.0 Hz), 7.50 (2H, t, $J$ = 7.6 Hz, Ph), 7.61-7.66 (1H, m, Ph), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J$ = 2.4 Hz), 8.10-8.12 (2H, m, Ph), 8.48 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 375($M^+$, 6.49%), Calcd for $C_{24}H_{25}NO_3$ : 375.1 , Found : 375.2.

**9l:** Armenian blue plate (ethanol, hexane), mp : 145.8 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.30 (6H, d, $J$ = 0.8 Hz), 1.30 (3H×2, s, $CH_3$×2), 1.32 (3H, s, $CH_3$), 2.60 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.97-3.00 (1H, m), 4.76 (2H, s, $CH_2$), 6.75 (1H, d, $J$ = 10.4 Hz), 7.24 (1H, dd, $J$ = 2.0, 2.0 Hz), 7.86 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J$ = 1.6Hz), 8.27 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 355($M^+$, 1.80%), Calcd for $C_{22}H_{29}NO_3$ : 355.9 , Found : 355.2.

**9m:** blue needles (ethanol, hexane), mp : 99.5 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.85 (3H, t, $J$ = 7.2 Hz, $CH_3$), 1.03 (3H, d, $CH_3$, and 3H, d, $CH_3$), 1.23-1.31 (12H, m, $CH_2$×6), 1.30 (6H, d, $J$ = 6.8Hz), 1.65-1.73 (2H, m, $CH_2$), 2.41-2.50 (2H, $CH_2$, and 1H, C-H, m), 2.58 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.93-3.00 (1H, m), 5.34 (1H, d, $J$ = 4.4 Hz, C-H), 6.69 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.21(1H, dd, $J$ = 2.0, 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J$ = 2.4 Hz), 8.35 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 467($M^+$, 28.33%), Calcd for $C_{30}H_{45}NO_3$ : 467.6 , Found : 467.3.

**9n:** blue needles (acetone, ethanol), mp : 181.8 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.28 (6H, d, $J$ = 6.8Hz), 2.56 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.91-2.98 (1H, m), 6.58 (1H, s, C-H), 6.62 (1H, d, $J$ = 10.4Hz), 7.17 (1H, dd, $J$ = 1.6, 2.0 Hz), 7.38-7.45 (3H, m, Ph), 7.47-7.51 (2H, m, Ph), 7.60 (3H, m, Ph), 7.97 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.14-8.16 (2H, m), 8.51 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 451($M^+$, 0.82%), Calcd for $C_{30}H_{29}NO_3$ : 452.1 , Found : 451.2.

**9o:** blue needles (ethanol, hexane), mp : 72.1 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.86 (3H, t, $J$ = 6.8 Hz, $CH_3$), 1.23-1.31 (12H, m, $CH_2$×6), 1.30 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.69 (2H, quiq, $J$ = 11.2 Hz, $CH_2$), 2.48 (2H, t, $J$ = 7.6 Hz, $CH_2$), 2.56 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.93-3.00 (1H, m), 6.31 (1H, s, C-H), 6.67 (1H, d, $J$ = 10.4 Hz), 7.20 (1H, dd, $J$ = 1.6, 1.6 Hz), 7.31-7.41 (3H, m, Ph), 7.51-7.53 (2H, m, Ph), 7.94 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J$ = 1.6 Hz), 8.46 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 501($M^+$, 7.45%), Calcd for $C_{33}H_{43}NO_3$ : 501.9 , Found : 501.3.

**9p:** blue needles (acetone, ethanol), mp : 155.3 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.85 (3H, t, $J$ =7.2 Hz, $CH_3$), 1.22-1.30 (12H, m, $CH_2$×6), 1.23 (6H, d, $J$ = 7.2 Hz, $CH_3$×2), 1.29 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.68 (2H, quiq, $J$ = 11.2 Hz, $CH_2$), 2.47 (2H, t, $J$ = 7.6 Hz, $CH_2$), 2.56 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.86-3.01 (1H, C-H, and 1H, m), 6.29 (1H, s, C-H), 6.65 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.19 (1H, dd, $J$= 2.0, 2.0 Hz), 7.23-7.25 (2H, m), 7.42-7.44 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.41 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 543($M^+$, 34.25%), Calcd for $C_{36}H_{49}NO_3$ : 543.6 , Found : 543.4.

**9q:** blue needles (acetone, ethanol), mp : 114.1 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.85 (3H, t, $J$ = 7.2 Hz, $CH_3$), 1.22-1.31 (12H, m, $CH_2$×6), 1.30 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.68 (2H, quiq, $J$ = 11.2 Hz, $CH_2$), 2.47 (2H, t, $J$ = 7.2 Hz, $CH_2$), 2.56 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.93-3.00 (1H, m), 6.26 (1H, s, C-H), 6.70 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.22 (1H, dd, $J$ = 1.6, 1.6 Hz), 7.35 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz, Ph), 7.36 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz, Ph), 7.45 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz, Ph), 7.46 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz, Ph), 7.91 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J$= 2.0 Hz), 8.53 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 535($M^+$, 18.76%), Calcd for $C_{33}H_{42}ClNO_3$ : 536.2 , Found : 535.3.

**9r:** blue needles (acetone, ethanol), mp : 187.8 ℃

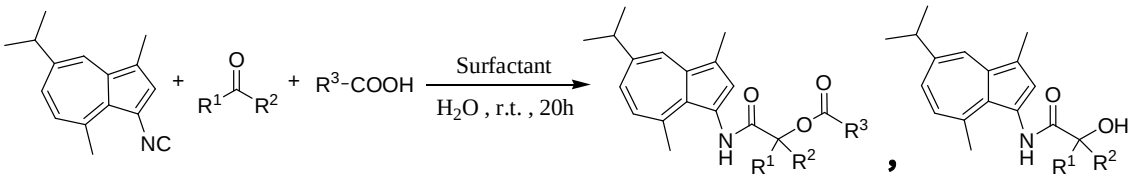
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.24 (3H×2, d, $J$ = 7.2 Hz), 1.28 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.56 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.88-2.98 (1H×2, m), 6.55 (1H, s, C-H), 6.61 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.16 (1H, dd, $J$ = 2.0, 2.4 Hz), 7.28 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz, Ph), 7.48 (2H, t, $J$ = 7.6 Hz, Ph), 7.55 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz, Ph), 7.61 (1H, t, $J$ = 7.6 Hz, Ph), 7.99 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J$ = 1.6 Hz), 8.14 (2H, d, $J$ = 7.2 Hz, Ph), 8.48 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 493($M^+$, 6.01%), Calcd for $C_{33}H_{35}NO_3$ : 493.5 , Found : 493.3.

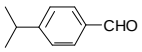
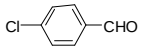
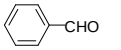
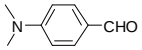
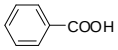
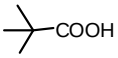
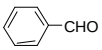
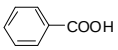
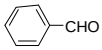
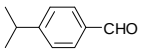
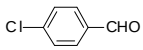
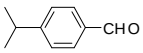
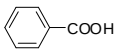
## (5-2) 実験結果

**3 と種々のカルボニル化合物と種々カルボン酸を，種々の界面活性剤を加えた水溶媒中で 20 時間撹拌した．撹拌終了後 9g-9r と 10g-10r をそれぞれ得た(Table 5.1.5).**

**Table 5.1.5** Library Synthesis in Water




**3** **9** , **10**

| $R^1COR^2$ | $R^3COOH$ | Surfactant | Target Product | Yield of **9** (%) | Yield of **10** (%) | Recovery of **3** (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  | $CH_3(CH_2)_2COOH$ | CTAB | **9g** | 84 | 0 | 8 |
| | | SDS | | 3 | 14 | 0 |
|  | $CH_3(CH_2)_2COOH$ | CTAB | **9h** | 94 | 0 | 0 |
| | | SDS | | 11 | 7 | 0 |
|  | $CH_3(CH_2)_2COOH$ | CTAB | **9i** | 86 | 6 | 0 |
| | | SDS | | 3 | 15 | 0 |
|  | $CH_3COOH$ | CTAB | **9j** | 0 | 0 | 89 |
| | | SDS | | 0 | 10 | 0 |
| HCHO |  | CTAB | **9k** | 92 | 6 | 0 |
| | | SDS | | 13 | 25 | 0 |
| HCHO |  | CTAB | **9l** | 84 | 12 | 0 |
| | | SDS | | 12 | 35 | 22 |
| | $CH_3(CH_2)_8COOH$ | CTAB | **9m** | 84 | 4 | 0 |
| | | SDS | | 65 | 10 | 0 |
|  |  | CTAB | **9n** | 89 | 0 | 0 |
| | | SDS | | 70 | 13 | 0 |
|  | $CH_3(CH_2)_8COOH$ | CTAB | **9o** | 69 | 3 | 0 |
| | | SDS | | 68 | 4 | 0 |
|  | $CH_3(CH_2)_8COOH$ | CTAB | **9p** | 78 | 3 | 0 |
| | | SDS | | 57 | 12 | 0 |
|  | $CH_3(CH_2)_8COOH$ | CTAB | **9q** | 75 | 3 | 0 |
| | | SDS | | 50 | 13 | 0 |
|  |  | CTAB | **9r** | 82 | 0 | 0 |
| | | SDS | | 19 | 24 | 0 |

**9g は** MS **スペクトルにより,** *m/z* 459 **に分子イオンピークが認められた. また** $^1$H-NMR **では,** $\delta$ 0.97 ppm, $\delta$ 1.72 ppm, $\delta$ 2.46 ppm **に酪酸のプロトンシグナルが,** $\delta$ 1.23 ppm **にイソプロピル基のプロトンシグナルが,** $\delta$ 6.29 ppm **にメチンプロトンシグナルが,** $\delta$ 7.23-7.25 ppm, $\delta$ 7.43 ppm **にベンゼン環のプロトンシグナルが，さらに** $\delta$ 8.39 ppm **に** NH **プロトンシグナルがそれぞれ確認された．以上のことから 9g だと判断した.**

**10g** は MS スペクトルにより, *m/z* 390 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 2.95 ppm に *N*-ジメチル基のプロトンシグナルが, $\delta$ 3.63 ppm と $\delta$ 5.14 ppm にメチンプロトンまたは OH プロトンシグナルが, $\delta$ 6.72-6.74 ppm, $\delta$ 7.32-7.34 ppm にベンゼン環のプロトンシグナルが, さらに $\delta$ 8.38 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **10g** だと判断した.

**9h** は MS スペクトルにより, *m/z* 451 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 0.97 ppm, $\delta$ 1.72 ppm, $\delta$ 2.46 ppm に酪酸のプロトンシグナルが, $\delta$ 6.26 ppm にメチンプロトンシグナルが, $\delta$ 7.34-7.37 ppm, $\delta$ 7.44-7.47 ppm にベンゼン環のプロトンシグナルが, さらに $\delta$ 8.52 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **9h** だと判断した.

**9i** は MS スペクトルにより, *m/z* 417 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 0.97 ppm, $\delta$ 1.73 ppm, $\delta$ 2.47 ppm に酪酸のプロトンシグナルが, $\delta$ 7.34-7.41 ppm, $\delta$ 7.52 ppm にベンゼン環のプロトンシグナルが, さらに $\delta$ 8.43 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **9i** だと判断した.

**9k** は MS スペクトルにより, *m/z* 375 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 5.00 ppm にメチレンプロトンのシグナルが, $\delta$ 7.45 ppm, $\delta$ 7.57-7.61 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルが, さらに $\delta$ 8.43 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **9k** だと判断した.

**9l** は MS スペクトルにより, *m/z* 355 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 1.30-1.32 ppm にピバリン酸のメチル基のプロトンシグナルが, $\delta$ 4.76 ppm にメチレンプロトンシグナルが, さらに $\delta$ 8.27 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **9l** だと判断した.

**9m** は MS スペクトルにより, *m/z* 467 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, デカン酸のプロトンシグナルが $\delta$ 0.85 ppm, $\delta$ 1.23-1.31 ppm, $\delta$ 1.65-1.73 ppm, $\delta$ 2.41-2.50 ppm に, $\delta$ 1.01-1.04 ppm にイソプロピル基のプロトンシグナルが, $\delta$ 5.34 ppm にメチレンプロトンシグナルが, さらに $\delta$ 8.35 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **9m** だと判断した.

**9n** は MS スペクトルにより, *m/z* 451 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, $\delta$ 6.58 ppm にメチレンプロトンシグナルが, $\delta$ 7.38-7.45 ppm, $\delta$ 7.47-7.51 ppm, $\delta$ 7.60-7.65 ppm, $\delta$ 8.14-8.16 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルが, さらに $\delta$ 8.51 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **9n** だと判断した.

**9o** は MS スペクトルにより, *m/z* 501 に分子イオンピークが認められた. また $^{1}$H-NMR では, デカン酸のプロトンシグナルが $\delta$ 0.86 ppm, $\delta$ 1.23-1.31 ppm, $\delta$ 1.69 ppm, $\delta$ 2.48 ppm に, $\delta$ 6.31 ppm にメチンプロトンシグナルが, $\delta$ 7.35-7.41 ppm, $\delta$ 7.51-7.53 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルが, さらに $\delta$ 8.46 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **9o** だと判断した.

**9p** は MS スペクトルにより，*m/z* 543 に分子イオンピークが認められた．また $^{1}$H-NMR では，デカン酸のプロトンシグナルが $\delta$ 0.85 ppm，$\delta$ 1.22-1.30 ppm，$\delta$ 1.68 ppm，$\delta$ 2.47 ppm に，$\delta$ 6.29 ppm にメチンプロトンシグナルが，$\delta$ 7.23-7.25 ppm，$\delta$ 7.42-7.44 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルが，さらに $\delta$ 8.41 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された．以上のことから **9p** だと判断した．

**9q** は MS スペクトルにより，*m/z* 535 に分子イオンピークが認められた．また $^{1}$H-NMR では，デカン酸のプロトンシグナルが $\delta$ 0.85 ppm，$\delta$ 1.22-1.31 ppm，$\delta$ 1.68 ppm，$\delta$ 2.47 ppm に，$\delta$ 6.26 ppm にメチンプロトンシグナルが，$\delta$ 7.35-7.37 ppm，$\delta$ 7.44-7.47 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルが，さらに $\delta$ 8.53 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された．以上のことから **9q** だと判断した．

**9r** は MS スペクトルにより，*m/z* 493 に分子イオンピークが認められた．また $^{1}$H-NMR では，$\delta$ 1.24 ppm にイソプロピル基のプロトンシグナルが，$\delta$ 6.55 ppm にメチンプロトンシグナルが，$\delta$ 7.27-7.29 ppm，$\delta$ 7.46-7.50 ppm，$\delta$ 7.54-7.58 ppm，$\delta$ 7.59-7.63 ppm，$\delta$ 8.14-8.15 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルが，さらに $\delta$ 8.48 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された．以上のことから **9r** だと判断した．

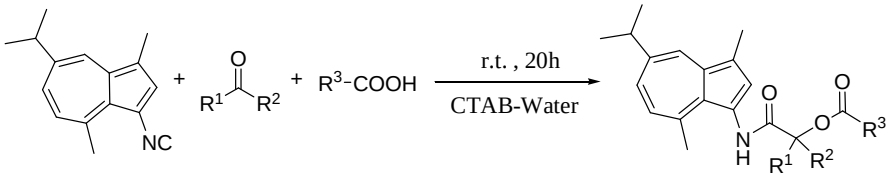
実験の結果，アルデヒドが水に不溶でカルボン酸が可溶のときは(Product **g**, **h**, **i** )，CTAB を用いた場合でのみ，高い収率で目的物を得た．しかし電子供与基を持つ芳香族アルデヒドでは目的物は生成されなかった(Product **j** )．これは，水媒体中にあるカルボン酸はその 2 つの酸素原子のために SDS との反発が大きくなり，SDS 近くに存在する水に不溶な他の試薬に近づき難いためであると考えられる．

また，アルデヒドが水に可溶でカルボン酸が不溶のときでも(Product **k**, **l**, **m** )，CTAB を用いると目的物を高収率で得た．しかし HCHO を用いると CTAB-Water 中でも副生物の収率が向上した．これは，通常ヘミアセタールの状態にあるホルムアルデヒドが，水媒体中ではジオールになり，そのまま **3** と結合したためであると考えられる．一方でイソブチルアルデヒドを用いた場合では，カルボン酸の水への溶解性の違いにより，目的物と副生物の収率の傾向が異なることが分かる．

そしてアルデヒドとカルボン酸がどちらも水に不溶のときは(Product **n-r** )，SDS を用いた場合でも高い収率で目的物を得た．この時，全てが水に不溶な固体であっても高い収率で目的物を得ることができたことは注目すべきである(Product **q** )．全ての試薬が水に不溶の場合に限り，SDS を添加しても高収率で目的物を得られたのは，電子的な反発よりも界面活性剤が形成する疎水性領域に集合する力の方が大きいからであると考えられる．

### 5.1.2. 考察

3-Isocyanoguaiazulene を用いた Passerini 反応によるアズレンアミド誘導体合成は, カチオン性界面活性剤である CTAB を添加した水媒体中で効率よく進行し，高収率で目的物を得ることができた(**Scheme 5.1.8**).




**3** **9a-9i , 9k-9r**

**Scheme 5.1.8** Passerini Reaction in CTAB-Water

この時，3 成分が全て水に不溶な粉末試薬であっても良い収率で目的物を得ることに成功した．また水は，溶解しない有機溶媒中で優れた反応促進作用を示した.

このことから水は，Passerini 反応において「環境に優しい溶媒」として使用できるだけではなく，触媒的な働きをすることが明らかとなった．今後のさらなる研究により，コンビナトリアルケミストリーの面でも優れた，新しい合成法の開発へと繋がる可能性を持っていると考えている.

ところで，イソシアニドとアルデヒドが水に不溶でカルボン酸が可溶の場合に，SDS と CTAB で目的物の収率に一番の差が見られたことから，カルボン酸の酸素原子を引き付け易い方が反応を促進しやすいのではないかと考えられるが，それだけでは説明できないこともあるので，SDS と CTAB の物性について述べておく [32].

まず, 界面活性剤の水と有機物への親和性の程度を表す HLB(Hydrophile-Lipophile Balance) 値である．1949 年に W. D. Griffin によって提唱された HLB 値は，0 から 20 までの値を取り，0 に近いほど親油性が高く 20 に近いほど親水性が高くなる．いくつか計算法があるが，グリフィン法 (HLB=20×親水部の式量の総和 / 分子量) では SDS 8.26，CTAB 7.64，川上法 (7+log (親水部の式量総和 / 疎水部の式量総和) では SDS 5.22，CTAB 4.55 である．SDS の方が親水性が高く，今回の実験でも CTAB を加えた場合で反応が進むにつれて凝集が起こることもあったが，収率との関係性は見出せなかった.

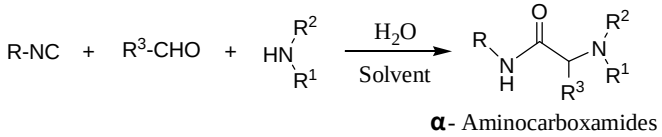
次に，SDS の臨界ミセル濃度(cmc)は 0.008 mol / L，ミセルの分子量は 1.4 万～2.1 万，その分子数は 50～70，ミセル電離度(α) は 30%，疎水部の炭素鎖長さは 16.0 Åである．CTAB の cmc は 0.00082 (0.00092) mol / L，分子量 3 万，分子数 75~120，α は球状ミセルでは 25%，紐状ミセルでは～0%，炭素鎖長さは 21.0 Åである.

ここで，ミセルの形状に注目した．SDS では通常球状ミセルであるが，CTAB は直径が分子の 2 倍の紐状のミセル（棒状ミセル）になる．その長さは有機物と界面活性剤の濃度の関係により変化するが，紐状になった場合は絡み合いによって「幽霊通り抜け」や粘弾性など特有の挙動を見せる．しかし，未だ全てが解明されているわけではなく，なぞの部分も多いというため，やはりこれと収率との関係性も見出せなかった.

このように， CTAB-Water 中での目的物の収率の高さを様々な視点から考慮しても，明確な理由を見出すことはできなかった.

## 5.2. Ugi 3CC 反応を用いた Azulenoid　*β*-Lactam 環誘導体合成

Ugi 3 Component Condensation (3CC) 反応は, イソニトリルとカルボニル化合物とアミンの 3 成分から, 水を求核剤として α-アミノカルボキサミドを one-step, one-pot で得る方法で, イソニトリル系の反応では Passerini 反応に並び非常に有名な反応である(**Scheme 5.2.1**).




**Scheme 5.2.1**　Ugi 3 Component Condensation Reaction

このときに生成される目的物は, その構造上局所麻酔作用を有する可能性が高いため局所麻酔薬を合成する方法として用いられており [33], リドカイン, メピバカイン, ピロカインなどの種々局所麻酔薬, 抗不整脈薬が実際に合成されている(**Fig. 5.2.1**).

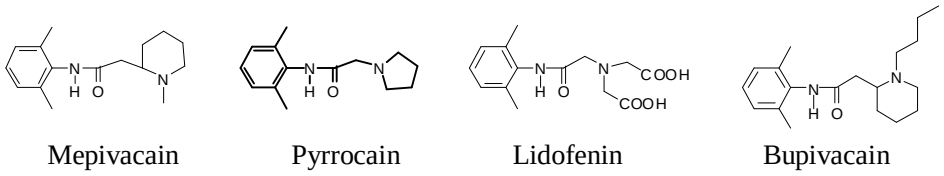



**Fig. 5.2.1**　Local Analgesic and Antiarrhythmic Agent

また, *β*-ラクタム環を母体とする医薬品は抗生物質として作用し, ペニシリンやセファロスポリンが抗菌抗生物質として使われてきた(**Fig. 5.2.2**).

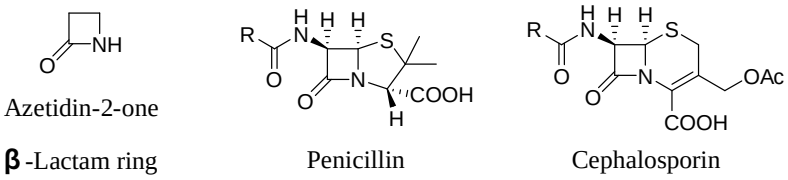
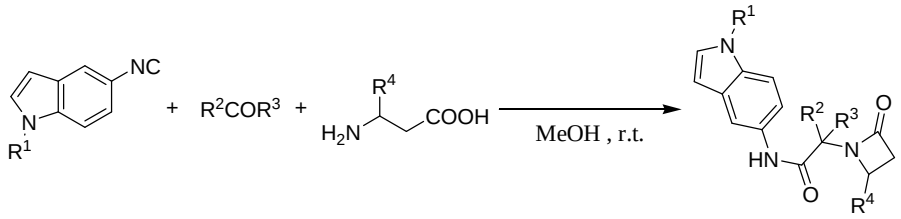



**Fig. 5.2.2**　*β*-Lactam Derivatives

*β*-ラクタム系抗生物質は, 細菌特有のペプチドグリカンを主成分とする細胞壁の合成酵素に特異的な阻害作用をする. これらによって細菌は細胞分裂が出来なくなる(静菌作用), もしくは細胞壁が浸透圧に耐え切れずに破裂する(死菌作用).

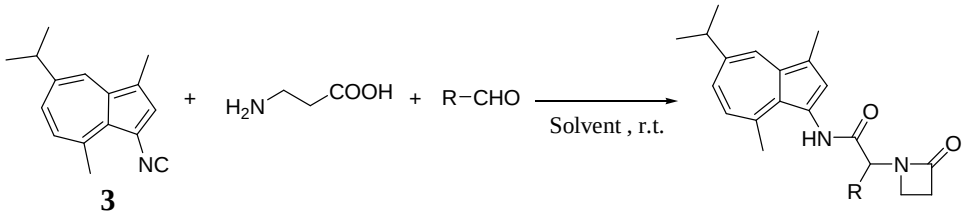
そして, アズレンは皮膚や粘膜との親和性が良いため, 体内での滞留時間の増加効果も期待でき, *β*-ラクタム環にアズレンを導入すると少量で持続性のある *β*-ラクタム系抗生物質の合成ができると考えられる.

そこで, 本実験では Mironov [34] の反応(**Scheme 5.2.2**)を参考にして, *β*-アラニンを用いた Ugi 3CC 反応によって *β*-ラクタム環を合成する.




**Scheme 5.2.2**　*β*-Lactam Synthesis by Mironov *et al.*

**イソニトリルに** 3-isocyanoguaiazulene(**3**) **を用いて室温・大気圧中で実験を行ない,** SDS **と** CTAB **をそれぞれ加えた水媒体中での反応性の違いを比較検討した(Scheme 5.2.3).**




**Scheme 5.2.3**　Ugi 3CC Reaction using 3-Isocyanoguaiazulene

### 5.2.1 実験

**3** 0.045 g (0.2 mmol) **と種々アルデヒド** (0.4 mmol)*4 **と** *β*-**アラニン** 0.036 g (0.4 mmol) **を，種々の界面活性剤** (0.1 mmol) **を加えた蒸留水** 6 mL **中に分散，もしくは** MeOH 6 mL **に溶かし，室温で撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒**(4:1) **により青色部 3 を，ヘキサン-アセトン混合溶媒**(2:1) **により青色部 12b，12d を，ヘキサン-アセトン混合溶媒**(1:1) **により青色部 12a，12c を得た．**

*4 : HCHO **はホルマリンをホルムアルデヒド換算で** 4.0 mmol **用いた**

**12a**: blue oil

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.30 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.58 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.93-3.01 (1H, sept, $J$ = 5.4 Hz), 3.07-3.09 (2H, t, $J$ = 4.2 Hz), 3.47-3.49 (2H, t, $J$ = 4.2 Hz), 4.08 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz),7.22-7.25 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.28 (NH, s).

EI-MS *m*/*z*: 324 ($M^+$, 52.41%), Calcd for $C_{23}H_{30}N_2O_2$ : 324.2 , Found: 324.2.

**12b**: blue needles (ethanol), mp: 212 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.03-1.07 (6H, dd, $J$ = 6.8, 6.8 Hz), 1.29 (6H, d, $J$ = 7.2 Hz), 2.42-2.49 (1H, sept, $J$ = 5.0 Hz), 2.57 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.95-3.00 (3H, m), 3.41-3.52 (2H, m), 3.81 (1H, d, $J$ = 10.0 Hz), 6.73 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.20-7.24 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.42 (NH, s).

EI-MS *m*/*z*: 366 ($M^+$, 28.67%), Calcd for $C_{23}H_{30}N_2O_2$ : 366.3 , Found: 366.2.

**12c**: green oil

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.27 (6H, d, $J$ = 7.2 Hz), 2.47 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.92-2.96 (2H, m), 3.04-3.09 (1H, s), 3.28 (1H, d, $J$= 2.8 Hz), 3.72 (1H, d, $J$ = 2.4 Hz), 5.55 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.17 (1H, dd, $J$ = 1.6, 2.0 Hz), 7.39-7.46 (5H, m), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J$ = 2.0 Mz), 8.03 (NH, s).

EI-MS *m*/*z*: 400 ($M^+$, 31.87%), Calcd for $C_{23}H_{30}N_2O_2$ : 400.3 , Found: 400.2.

**12d**: blue needles (ethanol), mp: 200 ℃

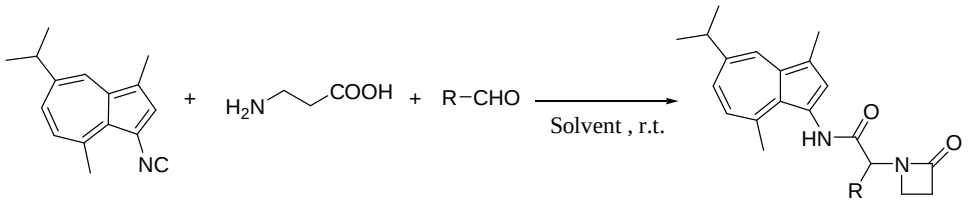
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.28 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.56 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.92-2.97 (2H, m), 3.02-3.08 (1H, m), 3.24-3.28 (1H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 5.52 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.20 (1H, dd, $J$ = 2.0, 2.0 Hz), 7.38-7.42 (4H, m), 7.82 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.21 (NH, s).

EI-MS *m*/*z*: 434 ($M^+$, 34.03%), Calcd for $C_{23}H_{30}N_2O_2$ : 434.9 , Found: 434.2.

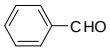
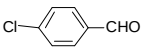
### 5.2.2. 実験結果および考察

**3 と種々アルデヒド, *β*-アラニンを各溶媒中, 室温で撹拌した. 撹拌終了後, 12a-12d を得た(Table 5.2.1).**

**Table 5.2.1** Synthesis of Azulenoid *β*-Lactam Derivatives




**3** **12a-12d**

| Product | R-CHO | Solvent | Reaction Time(h) | Yield (%) | Recovery of **3**(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **12a** | HCHO | CTAB-Water | 2 | 58 | 22 |
| | | | 24 | 73 | 0 |
| | | SDS-Water | 2 | 33 | 14 |
| | | | 24 | 35 | trace |
| | | MeOH | 2 | 27 | 0 |
| | | | 24 | 29 | 0 |
| **12b** | | CTAB-Water | 2 | trace | 85 |
| | | | 24 | 26 | 64 |
| | | SDS-Water | 2 | 22 | 31 |
| | | | 24 | 67 | 0 |
| | | MeOH | 2 | 86 | 0 |
| | | | 24 | 89 | 0 |
| **12c** |  | CTAB-Water | 2 | 0 | 87 |
| | | | 24 | trace | 82 |
| | | SDS-Water | 2 | 26 | 66 |
| | | | 24 | 64 | 9 |
| | | MeOH | 2 | 77 | 13 |
| | | | 24 | 88 | 0 |
| **12d** |  | CTAB-Water | 2 | 0 | 97 |
| | | | 24 | 1 | 85 |
| | | SDS-Water | 2 | 2 | 78 |
| | | | 24 | 9 | 28 |
| | | MeOH | 2 | 67 | 17 |
| | | | 24 | 81 | 0 |

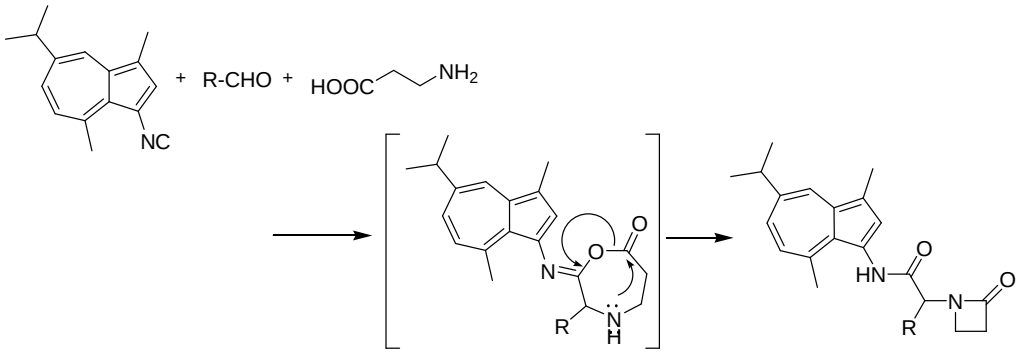
**12a は** MS **スペクトルにより,** *m/z* 324 **に分子イオンピークが確認された. また** $^1$H-NMR **では,** *δ* 3.07-3.09 ppm, *δ* 3.47-3.49 ppm **に** *β*-lactam **環のプロトンシグナルが,** *δ* 4.08 ppm **にメチレン基のプロトンシグナルが,** *δ* 6.74-8.04 ppm **にアズレン環のプロトンシグナルが,** *δ* 8.28 ppm **に** NH **のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから 12a だと判断した.**

**12b** は MS スペクトルにより, *m/z* 366 に分子イオンピークが確認された. また $^1$H-NMR では, $\delta$ 1.03-1.07 ppm, $\delta$ 2.42-2.49 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが, $\delta$ 2.95-3.00 ppm, $\delta$ 3.41-3.52 ppm に $\beta$-lactam 環のプロトンシグナルが, $\delta$ 3.81 ppm にキラルプロトンシグナルが, $\delta$ 6.73-8.02 ppm にアズレン環のプロトンシグナルが, $\delta$ 8.42 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **12b** だと判断した.

**12c** は MS スペクトルにより, *m/z* 400 に分子イオンピークが確認された. また $^1$H-NMR では, $\delta$ 2.92-2.96 ppm, $\delta$ 3.04-3.09 ppm, $\delta$ 3.28 ppm, $\delta$ 3.72 ppm に $\beta$-lactam 環のプロトンシグナルが, $\delta$ 5.55 ppm にキラルプロトンシグナルが, $\delta$ 6.61-7.99 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが, $\delta$ 8.03 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **12c** だと判断した.

**12d** は MS スペクトルにより, *m/z* 434 に分子イオンピークが確認された. また $^1$H-NMR では, $\delta$ 2.92-2.97 ppm, $\delta$ 3.02-3.08 ppm, $\delta$ 3.24-3.28 ppm, $\delta$ 3.66-3.70 ppm に $\beta$-lactam 環のプロトンシグナルが, $\delta$ 5.52 ppm にキラルプロトンシグナルが, $\delta$ 6.66-8.01 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが, $\delta$ 8.21 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **12d** だと判断した.

Azulenoid $\beta$-lactam 誘導体合成は **Scheme 5.2.4** のように進行すると考えられる.




**Scheme 5.2.4** Reaction Mechanism

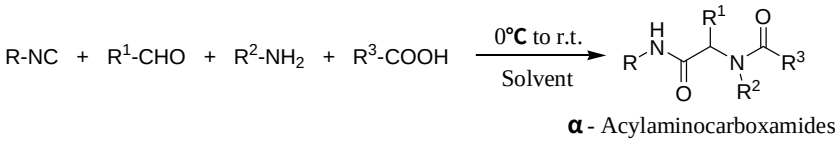
ホルマリンを用いた場合, MeOH 中やそれと同程度だった SDS-Water 中よりも, カチオン性の界面活性剤である CTAB を用いた水媒体中の方が, 高収率の目的物を得ることができた. しかし, 同じように水に可溶であるイソブチルアルデヒドを用いた場合では, CTAB-Water 中よりも, アニオン性の界面活性剤である SDS を用いた水媒体中の方が高収率で目的物を得ることができた. また, 水に不溶なアルデヒドを用いた場合では CTAB-Water 中の **3** はほとんど反応せず, 固体の *p*-クロロベンズアルデヒドを用いると, SDS-Water 中でも目的物は低収率であった.

CTAB を添加したときに **3** の副反応が起こりづらいことは, 先に述べた Passerini 反応の場合と同様であるが, 界面活性剤の極性と目的物の収率の間には, 明確な関係性は見られなかった.

そこで, 次に一般的な Ugi 反応を試みた.

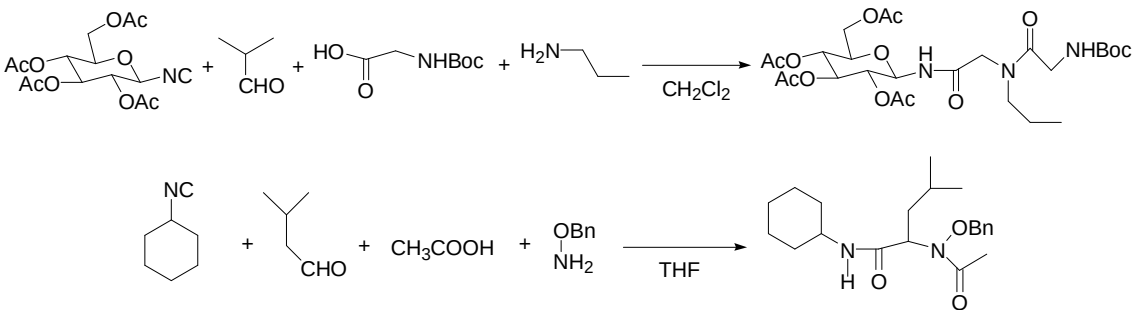
## 5.3. Ugi 4CC 反応を用いた Azulene Amide 誘導体合成

Ugi 4 Component Condensation (4CC) 反応は，イソニトリルとカルボニル化合物とアミンとカルボン酸の 4 成分から，*N*-acyl 置換のアミド誘導体を one-step，one-pot で得る方法であり(**Scheme 5.3.1**)，このときに生成される目的物は，Ugi 3CC 反応の場合と同様，その構造上局所麻酔作用を有する可能性が高いと考えられる．



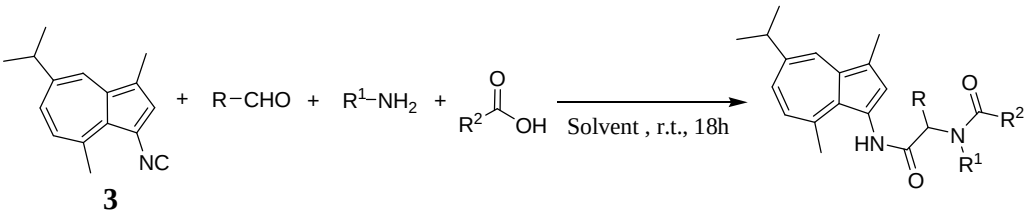

**Scheme 5.3.1**　Ugi 4 Component Condensation Reaction

この反応も Passerini 反応と同様に，使用するカルボニル化合物，アミン，求核剤の成分を変化させることで，容易に化合物ライブラリーを形成することができ，この反応を応用した様々なアミド誘導体合成が報告されている [35]．さらに近年，この反応を応用させた様々な複素環合成も報告されており，新規薬物探索にも頻用されている(**Scheme 5.3.2**).




**Scheme 5.3.2**　Ugi 4 Component Condensation Reaction using Various Isocyanides

そこで，本実験ではイソニトリルに 3-isocyanoguaiazulene(**3**)を用いた Ugi 4CC 反応を室温・大気圧中で行ない，アズレンアミド誘導体合成を行なった(**Scheme 5.3.3**)．アルデヒド，アミン，カルボン酸を変化させて，SDS と CTAB をそれぞれ加えた水媒体中での反応性の違いを比較検討した．




**Scheme 5.3.3**　Ugi 4CC Reaction using 3-Isocyanoguaiazulene

### 5.3.1. 実験

**3** 0.045 g (0.2 mmol) **と種々アルデヒド** (0.4 mmol)*[4] **と種々アミン**(0.4 mmol) **と種々カルボン酸**(0.4 mmol)*[5] **を, 種々の界面活性剤** (0.1 mmol) **を加えた蒸留水** 4 mL **中に分散させ, 室温で** 18 **時間撹拌した. 撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒**(4:1) **により青色部 3 を，ヘキサン-アセトン混合溶媒**(2:1) **により青色部 13a，13b，13e と 14a-14c を，ヘキサン-アセトン混合溶媒**(1:1) **により青色部 13d を, ヘキサン-アセトン混合溶媒**(1:2) **により青色部 13c をそれぞれ得た.**

*[4] : HCHO **はホルマリンをホルムアルデヒド換算で** 4.0 mmol **用いた**

*[5] : **固体である安息香酸は，メノウ製乳鉢ですりつぶした粉末を使用した**

**13a:** blue oil

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.94 (3H, t, $J$ = 7.2 Hz), 1.29 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.71 (2H, sixth, $J$ = 7.2 Hz), 2.18 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.96 (1H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 3.4 (2H, t, $J$ = 7.2 Hz), 4.17 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J$ = 10.4 Hz), 7.18 (1H, dd, $J$ = 2.0, 10.4 Hz), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J$ = 2.0Hz), 8.99 (NH, s).

EI-MS *m/z*: 354($M^+$ , 4.39%), Calcd for $C_{22}H_{30}N_2O_2$ : 354.5 , Found : 354.2.

**13b:** blue oil

$^1$H-NMR (acetone-$d_6$) $\delta$ : 0.86-0.90 (3H, t, $J$ = 6.8 Hz), 0.86-0.90 (3H, t, $J$ = 6.8 Hz), 1.04 (3H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.30 (3H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.61-1.72 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.62 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.03 (1H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 3.31-3.46 (2H, m), 4.29 (1H, d, $J$ = 11.2 Hz), 6.74 (1H, d, $J$ = 10.4 Hz), 7.28 (1H, dd, $J$= 2.0, 10.4 Hz), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz) , 9.50 (NH, s).

EI-MS *m/z*: 396($M^+$ , 5.7%), Calcd for $C_{25}H_{36}N_2O_2$ : 396.5 , Found : 396.3.

**14a :** blue oil

$^1$H-NMR (acetone-$d_6$) $\delta$ : 0.93 (3H, t, $J$ = 7.6Hz, $CH_3$), 0.98 (3H, d, $J$ = 6.8 Hz, $CH_3$), 1.08 (3H, d, $J$ = 6.8Hz, $CH_3$), 1.30 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.56-1.62 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J$ = 7.2 Hz, $CH_2$), 2.96 (3H, s), 2.97-3.02 (3H, m, C-H×3), 6.67 (1H, d, $J$ = 10.4 Hz), 7.23 (1H, dd, $J$ = 2.0, 1.6 Hz), 8.03 (1H, d, $J$ = 2.0Hz), 8.19 (1H, s), 10.14 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 354($M^+$, 2.89%), Calcd for $C_{23}H_{34}N_2O$ : 355.0 , Found : 354.3.

**13c:** blue oil

$^1$H-NMR (acetone-$d_6$) $\delta$ : 0.66 (3H, t, $J$ = 7.6 Hz), 0.98-1.16 (1H, m), 1.31 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.45-1.54 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.01 (1H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 3.33-3.38 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.26 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.38-7.45 (3H, m), 7.51 (2H, d, $J$ = 6.8 Hz), 7.73 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.04 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 430($M^+$, %), Calcd for $C_{28}H_{34}N_2O_2$ :, Found : 430.3.

**14b:** blue oil

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.93 (3H, t, $J$ = 7.6 Hz, $CH_3$), 1.29 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 2.01 (2H, m, $CH_2$), 2.56 (3H, s), 2.72 (3H, t, $J$ = 7.2 Hz, $CH_2$), 2.88 (3H, s), 2.92-2.97 (1H, m), 4.35 (1H, s, C-H), 6.62 (1H, d, $J$ = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, $J$ = 2.4, 2.4 Hz), 7.30-7.36 (3H, m, Ph), 7.45-7.46 (2H, m, Ph), 7.96 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.16 (1H, s), 10.02 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 388($M^+$, 11.97%), Calcd for $C_{26}H_{32}N_2O$ : 388.6 , Found : 388.3.

**13d**: blue prisms (ethanol, hexane), mp : 166.0 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.30 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.96 (3H, s, $CH_3$), 2.59 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.94-2.97 (1H, m), 4.49 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J$ = 11.2 Hz), 7.20-7.21 (1H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.40-7.42 (2H, m, Ph), 7.88 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.86 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 388($M^+$, 7.08%), Calcd for $C_{25}H_{28}N_2O_2$ : 388.7 , Found : 388.2.

**14c:** green prisms (ethanol, hexane)

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 1.27 (6H, d, $J$ = 7.2 Hz), 2.58 (3H×2, s), 2.91-2.95 (1H, m), 3.98 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J$ = 10.4 Hz), 6.70-6.72 (2H, m), 6.81-6.85 (1H, m), 7.13 (1H, dd, $J$ = 2.4, 1.6 Hz), 7.20-7.24 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.10 (1H, s), 9.34 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 346($M^+$, 41.94%), Calcd for $C_{23}H_{26}N_2O$ : 345.5 , Found : 346.2.

**13e**: blue powder (ethanol), mp: 162.4 ℃

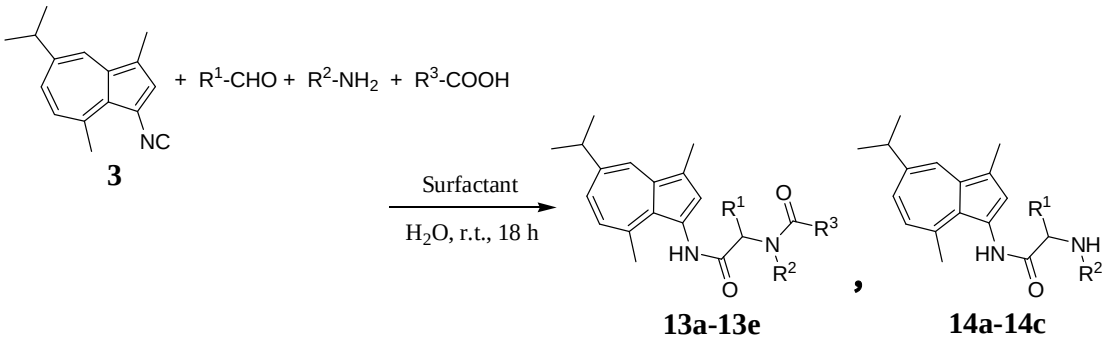
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$ : 0.78 (3H, t, $J$ = 7.2 Hz), 1.30 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.70 (2H, sixth, $J$ = 7.2 Hz), 2.59 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.97 (1H, sept, $J$ = 6.8 Hz), 3.38 (2H, t, $J$ = 7.2 Hz), 4.36 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J$ = 10.8 Hz), 7.21 (1H, dd, $J$ = 2.0, 10.4 Hz), 7.40-7.43 (5H, m), 7.89 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 9.30 (NH, s).

EI-MS *m/z* : 416($M^+$, %), Calcd for $C_{27}H_{32}N_2O_2$ :, Found : 416.2.

### 5.3.2. 実験結果および考察

**3 と種々のアルデヒド，アミン，カルボン酸を，種々の界面活性剤を加えた水溶媒中で 18 時間撹拌した．撹拌終了後 13a-13e と 14a-14c をそれぞれ得た(Table 5.3.1).**

**Table 5.3.1** Ugi 4CC Reaction in Water




| $R^1$-CHO | $R^2$-$NH_2$ | $R^3$-COOH | Surfactant | Target Product | Yield of **13** (%) | Yield of **14** (%) | Recovery of **3** (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HCHO | $NH_2$ | $CH_3COOH$ | CTAB | **13a** | 38 | 0 | 5 |
| | | | SDS | | 6 | 0 | 4 |
| CHO | $NH_2$ | $CH_3COOH$ | CTAB | **13b** | 29 | 0 | 41 |
| | | | SDS | | 5 | trace | 3 |
| CHO | $NH_2$ | $CH_3COOH$ | CTAB | **13c** | 0 | 0 | 77 |
| | | | SDS | | trace | trace | 0 |
| HCHO | $NH_2$ | $CH_3COOH$ | CTAB | **13d** | 7 | 7 | 51 |
| | | | SDS | | trace | 16 | 0 |
| HCHO | $NH_2$ | COOH | CTAB | **13e** | 24 | 0 | 10 |
| | | | SDS | | 5 | 0 | 23 |

**13a は** MS **スペクトルにより,** *m/z* 354 **に分子イオンピークが認められた. また** $^1$H-NMR **では,** $\delta$ 2.18 ppm **にメチルプロトンのシグナルが,** $\delta$ 0.94 ppm, $\delta$ 1.71 ppm, $\delta$ 3.40 ppm **にプロピルアミンのシグナルが,** $\delta$ 4.17 ppm **にメチレンプロトンのシグナルが，さらに** $\delta$ 8.99 ppm **に** NH **プロトンシグナルがそれぞれ確認された．以上のことから 13a だと判断した.**

**13b は** MS **スペクトルにより,** *m/z* 396 **に分子イオンピークが認められた. また** $^1$H-NMR **では,** $\delta$ 2.17 ppm **にメチルプロトンのシグナルが,** $\delta$ 0.86-0.9 ppm, $\delta$ 1.61-1.72 ppm, $\delta$ 3.31-3.46 ppm **にプロピルアミンのシグナルが,** $\delta$ 0.86-0.90 ppm, $\delta$ 1.04 ppm **にイソプロピルのシグナルが,** $\delta$ 4.29 ppm **にメチンプロトンのシグナルが，さらに** $\delta$ 9.50 ppm **に** NH **プロトンシグナルがそれぞれ確認された．以上のことから 13b だと判断した.**

**14a は** MS **スペクトルにより,** *m/z* 354 **に分子イオンピークが認められた. また** $^1$H-NMR **では,** $\delta$ 0.99 ppm, $\delta$ 1.56-1.62 ppm, $\delta$ 2.65 ppm **にプロピル基のプロトンシグナルが,** $\delta$ 0.98 ppm, $\delta$ 1.08 ppm **にイソプロピル基のプロトンシグナルが,** $\delta$ 2.97-3.02 ppm **にメチンプロトンシグナルが，さらに** $\delta$ 10.14 ppm **に** NH **プロトンシグナルがそれぞれ確認された．以上のことから 14a だと判断した.**

**13c** は MS スペクトルにより, *m/z* 430 に分子イオンピークが認められた. また $^1$H-NMR では $\delta$ 0.66 ppm, $\delta$ 0.98-1.16 ppm, $\delta$ 1.45-1.54 ppm, $\delta$ 3.33-3.38 ppm にプロピルアミンのプロトンシグナルが, , $\delta$ 2.16 ppm にメチルプロトンシグナルが, $\delta$ 6.10 ppm にメチンプロトンシグナルが, $\delta$ 7.38-7.51 ppm にベンゼン環を示すシグナルが, さらに $\delta$ 9.04 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **13c** だと判断した.

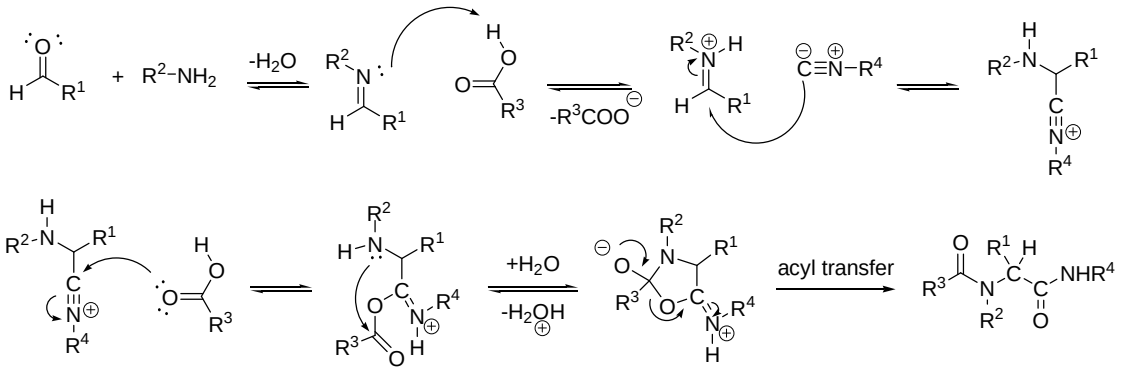
**14b** は MS スペクトルにより, *m/z* 388 に分子イオンピークが認められた. また $^1$H-NMR では, $\delta$ 0.93 ppm, $\delta$ 2.01 ppm, $\delta$ 2.72 ppm にプロピル基のプロトンシグナルが, $\delta$ 4.35 ppm にメチンプロトンシグナルが, $\delta$ 7.30-7.36 ppm, $\delta$ 7.45-7.46 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルが, さらに $\delta$ 10.01 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **14b** だと判断した.

**13d** は MS スペクトルにより, *m/z* 388 に分子イオンピークが認められた. また $^1$H-NMR では, $\delta$ 1.96 ppm にメチル基のプロトンシグナルが, $\delta$ 4.49 ppm にメチレンプロトンシグナルが, $\delta$ 7.20-7.42 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルが, さらに $\delta$ 8.86 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **13d** だと判断した.

**14c** は MS スペクトルにより, *m/z* 346 に分子イオンピークが認められた. また $^1$H-NMR では, $\delta$ 3.98 ppm にメチンプロトンシグナルが, $\delta$ 6.70-6.72 ppm, $\delta$ 6.81-6.85 ppm, $\delta$ 7.20-7.24 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルが, さらに $\delta$ 9.34 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **14c** だと判断した.

**13e** は MS スペクトルにより, *m/z* 416 に分子イオンピークが認められた. また $^1$H-NMR では, $\delta$ 0.78 ppm, $\delta$ 1.70 ppm, $\delta$ 3.38 ppm にプロピルアミンのシグナルが, $\delta$ 4.24 ppm にメチレンプロトンシグナルが, $\delta$ 7.40-7.43 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルが, さらに $\delta$ 9.30 ppm に NH プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **13e** だと判断した.

実験の結果, CTAB を添加した方が, SDS を添加した場合よりも比較的良い収率で目的物を得ることができた. Ugi 4CC 反応は **Scheme 5.3.4** のような反応経路をとると考えられている.




**Scheme 5.3.4** Reaction Mechanism of Ugi 4CC Reaction

3 以外の全てが水に可溶の場合，イミンと 3 は界面活性剤に保護されていると考えられるため，水に溶けているカルボン酸が CTAB によって引き付けられるために SDS よりも収率が増加したのではないかと考えられる．一方，アルデヒドやアミンが水に不溶の場合はどちらの界面活性剤を添加しても目的物の収率が低下した．ベンズアルデヒドを用いた場合は，3 の回収率が高かったことから，イミンを水から保護しながらそこに立体障害の大きな 3 が付加することが難しかったと考えられる．また，アニリンを用いた場合は，他の場合に比べてカルボン酸の代わりに水が付加した副生物の生成が多かったが，カルボン酸自体が水に不溶の場合はその副生物が生成されなかった．これは，反応場周囲のカルボン酸濃度が高まったためであると考えられる．

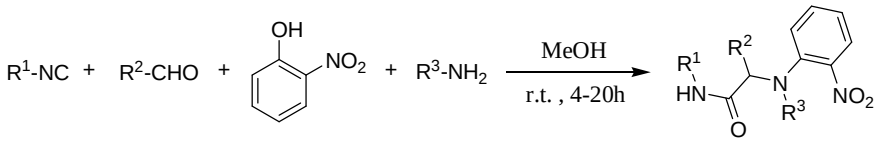
以上のようにいくつか試薬と界面活性剤を変化させて合成を試みたが，反応点が様々に変化する Ugi 4CC 反応において，水媒体中で 4 成分を one-pot，one-step で反応させることは難しく，解析に至らなかった様々な副生物も生成した CTAB を用いた場合の方が目的物の収率が高かったが，さらなる高収率を目指して研究を進める必要がある．

ところで, 水に不溶な固体試薬である安息香酸をすりつぶさずに用いた場合, 目的物 13c の収率は 12% と，すりつぶした場合の半分に低下した．このことから，今後は試薬の粒径にも注目すべきであると考えている．

## 5.4. Ugi-Smiles 反応を用いた Azulene Amide 誘導体合成

近年，Ugi 4CC 反応を応用した，新しい Ugi-Smiles 反応が報告された[36]．Ugi-Smiles 反応は，Ugi4CC 反応のカルボン酸の代わりにフェノール誘導体またはメルカプト誘導体を用いた反応である．

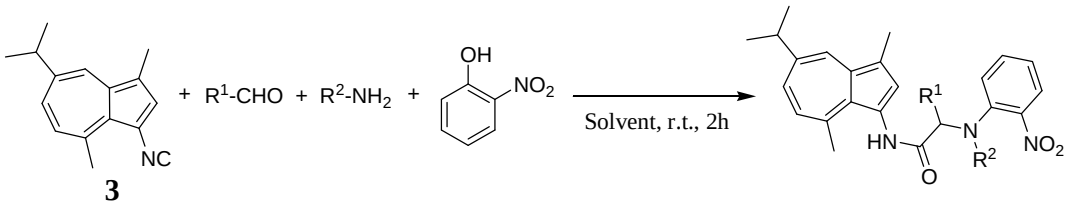
Kaïm ら[37]はフェノール誘導体として *o*-ニトロフェノールを用いた Ugi-Smiles 反応を報告している (**Scheme 5.4.1**)．




**Scheme 5.4.1**　Ugi-Smiles Reaction

ところで，前述のようにアズレンの側鎖にアミド結合を持つ誘導体には，抗脂血作用や局所麻酔作用がある．そのため，この反応を用いて 3-isocyanoguaiazulene から合成したアズレンアミド誘導体も同様の薬理効果が期待される．

そこで，本実験では **Scheme 5.4.1** を参考にしてイソニトリルに 3-isocyanoguaiazulene(**3**)を用いた Ugi-Smiles 反応を室温・大気圧中で行ない，アズレンアミド誘導体合成を行なった(**Scheme 5.4.2**)．アルデヒドとアミンを変化させて，SDS と CTAB をそれぞれ加えた水媒体中での反応性の違いを比較検討した．




**Scheme 5.4.2**　Ugi-Smiles Reaction using 3-Isocyanoguaiazulene

### 5.4.1. 実験

**3** 0.045 g (0.2 mmol) **と種々アルデヒド** (0.4 mmol) **と種々アミン**(0.4 mmol) **と** *o*-**ニトロフェノール** 0.056g (0.4 mmol) **を，種々の界面活性剤** (0.1 mmol) **を加えた蒸留水** 6 mL **中に分散，もしくは** MeOH 6 mL **中に溶かし，室温で** 2 **時間撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-アセトン混合溶媒**(4:1) **により青色部 15a，15b を得た．**

**15a**: green prisms (hexane), mp : 102 ℃

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 0.84-0.90 (3H, m), 0.96 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.08-1.14 (6H, dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz), 1.28 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.24-2.28 (1H, sixth, *J* = 3.6 Hz), 2.51 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.91-2.98 (1H, quint, *J* = 6.9 Hz), 3.49-3.55 (1H, quint, *J* = 6.5 Hz), 4.05 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 6.70 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.17-7.20 (1H, dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz), 7.32-7.36 (1H, ddd, *J* = 0.8, 0.4, 1.2 Hz), 7.40 (1H, s), 7.45-7.48 (1H, dd, *J* = 0.8, 0.8 Hz), 7.55-7.60 (1H, ddd, *J* = 1.6, 1.6, 2.0 Hz), 7.65-7.67 (1H, dd, *J* = 1.2, 1.2 Hz), 7.95 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 9.05 (NH, s).

EI-MS *m*/*z*: 475 ($M^+$, 40.59%), Calcd for $C_{29}H_{37}N_3O_3$ : 475.2 , Found : 475.3.

**15b**: green prisms (hexane), mp: 85 ℃

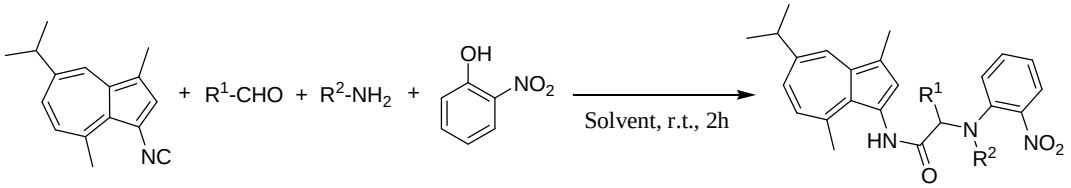
$^1$H-NMR (acetone-$d_6$) $\delta$ :1.26 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.44 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.85-2.92 (1H, m), 5.31 (1H, s, C-H), 6.33 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 6.55-6.91 (4H, m, Ph), 7.03 (1H, dd, *J* = 2.0, 1.2 Hz), 7.07-7.22 (9H, m, Ph), 7.30 (1H, s, Ph), 7.85 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 7.87 (1H, s), 8.45 (NH, s).

EI-MS *m*/*z*: 543 ($M^+$, 1.76%), Calcd for $C_{35}H_{33}N_3O_3$ : 543.2 , Found: 543.3.

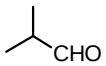
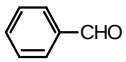
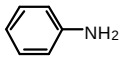
### 5.4.2. 実験結果および考察

**3 と種々のアルデヒド, アミンと** o-**ニトロフェノールを, 各溶媒中で** 2 **時間撹拌した. 撹拌終了後 15a, 15b を得た(Table 5.4.1).**

**Table 5.4.1** Synthesis of Azulene Amide Derivatives by Ugi-Smiles Reaction




**3** **15a** , **15b**

| $R^1$-CHO | $R^2$-$NH_2$ | Solvent | Product | Yield (%) |
|---|---|---|---|---|
|  | | CTAB-Water | | 15 |
| | | SDS-Water | **15a** | 5 |
| | | MeOH | | 24 |
|  |  | CTAB-Water | | 4 |
| | | SDS-Water | **15b** | 56 |
| | | MeOH | | 9 |

**15a は** MS **スペクトルにより,** *m/z* 475 **に分子イオンピークが確認された. また** $^1$H-NMR **では,** $\delta$ 0.84-0.90 ppm, $\delta$ 0.96 ppm, $\delta$ 3.49-3.55 ppm **にイソプロピルアミンのプロトンシグナルが,** $\delta$ 1.08-1.14 ppm, $\delta$ 2.24-2.28 ppm **にイソブチルアルデヒドのプロトンシグナルが,** $\delta$ 4.05 ppm **にキラルプロトンシグナルが,** $\delta$ 6.70-7.95 ppm **に芳香族環のプロトンシグナルが,** $\delta$ 9.05 ppm **に** NH **のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから 15a だと判断した.**

**15b は** MS **スペクトルにより,** *m/z* 543 **に分子イオンピークが確認された. また** $^1$H-NMR **では,** $\delta$ 5.31 ppm **にメチンプロトンシグナルが,** $\delta$ 6.65-6.93 ppm, $\delta$ 7.07-7.30 ppm **にベンゼン環を示すプロトンシグナルが, さらに** $\delta$ 8.45ppm **に** NH **プロトンシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから 15b だと判断した.**

**水に可溶なイソブチルアルデヒドとイソプロピルアミンを用いた場合,** CTAB **を加えた水媒体中では** MeOH **中の反応と同等の収率で 15a を得た. しかし 3 の回収率が** 71%**だったことから,** *o*-**ニトロフェノールをメノウ製乳鉢ですりつぶしてから同様の実験を行なったが, 15a の収率は** 14%**にとどまった. 一方** SDS **を加えた水媒体中では, 目的物が低収率であることと 3 の回収率が** 60%**だったことから, 反応時間を** 24 **時間に延長したが 15a は** 4%, **3 は** 58%**のままであった.**

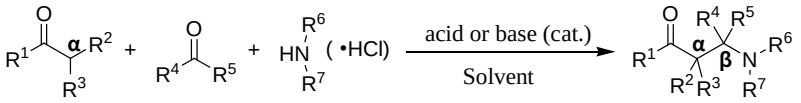
**水に不溶なベンズアルデヒドとアニリンを用いた場合では,** SDS-Water **中の反応で得られた 15b はその単離が難しく, 副生物が多少混合している. しかしその分を差し引いても収率の大きな低下は見られないものと考えており,** MeOH **中の反応に比べて高収率で 15b を得ることができた.** MeOH **は一般に** Ugi **反応に適しているが, 他の溶媒も検討する必要がある. ところで,** CTAB **を加えた水媒体中において** *o*-**ニトロフェノールをメノウ製乳鉢ですりつぶしてから同様の実験を行なうと, 15b の収率は** 12%**に向上した.**

実験の結果，界面活性剤の極性と目的物の収率との間に明確な関係性は見られなかった．しかし反応例も少なく, また MeOH 中よりも水媒体中での反応の方が目的物を高収率で得られる例もあることから, 今後さらなる研究を進める必要がある.

これまで界面活性剤の極性に注目して様々な合成を試みたが，極性だけでは説明のつかない現象もいくつか見られた．今後は，界面活性剤自体の水への溶解性や構造，形成するミセルの形やその挙動にも注目し, 濃度や温度など様々な条件を変化させてあらゆる視点から研究がなされるべきだと考えている.

## 6. Mannich 型反応

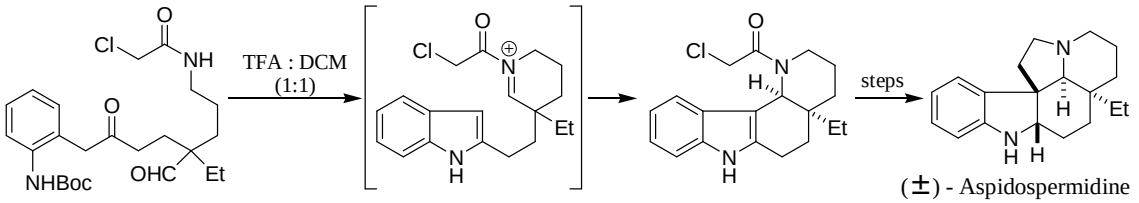
Mannich 反応は，α位に活性水素を持つ化合物（通常アルデヒドかケトン，特に電子豊富な芳香族化合物）と第一級あるいは第二級アミン(またはアンモニア）とエノール化しないカルボニル化合物との縮合反応により，アミノアルキル化された化合物を与える．さらに一般化すると，共鳴安定化された炭素求核種のイミニウム塩やイミンへの付加反応である．この反応の生成物は，置換 *β*-アミノカルボニル化合物であり，Mannich 塩基と呼ばれる(**Scheme 6.1**).




$R^1$ = H, alkyl, aryl, OR; $R^{2\text{-}3}$ = H, alkyl, aryl; $R^{4\text{-}5}$ = H, alkyl, aryl; $R^6$ = H, alkyl, OH, $NH_2$; $R^7$ = H, alkyl
Solvent = ROH, $H_2O$, AcOH

**Scheme 6.1**　Mannich Reaction

*β*-アミノカルボニル化合物は様々な薬剤や天然物, 多用途の合成中間体の構成要素となる. このため, 反応試薬の組み合わせを変えることで多種多様の化合物ライブラリーを効率よく構築できるこの反応は, それの合成に非常に有効な手段であるといえる(**Scheme 6.2**).




**Scheme 6.2**　Intramolecular Mannich-Type Cyclization Reaction

現在では，より穏やかで試薬に制限の無い反応の研究が盛んに行なわれ，その中でもアルデヒド，アミン，シリルエノラートの 3 成分 Mannich 型反応は，合成の実用性が大いに示されている．さらに，グリーンケミストリーを考慮した Manabe ら [38] によって，有機溶媒を用いない水中での反応も成功している(**Scheme 6.3**).

**Scheme 6.3**　Mannich-Type Reaction in Water

この時 Manabe らは, ブレンステッド酸‐界面活性剤一体型触媒である DBSA を用いているのだが(**Fig. 6.1**), これが中間体のイミンを活性化させ，さらにコロイドの生成により水な不安定な試薬を保護することで，水中での反応を効率よく触媒していると述べている(**Scheme 6.4**).

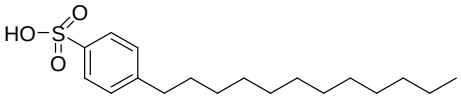
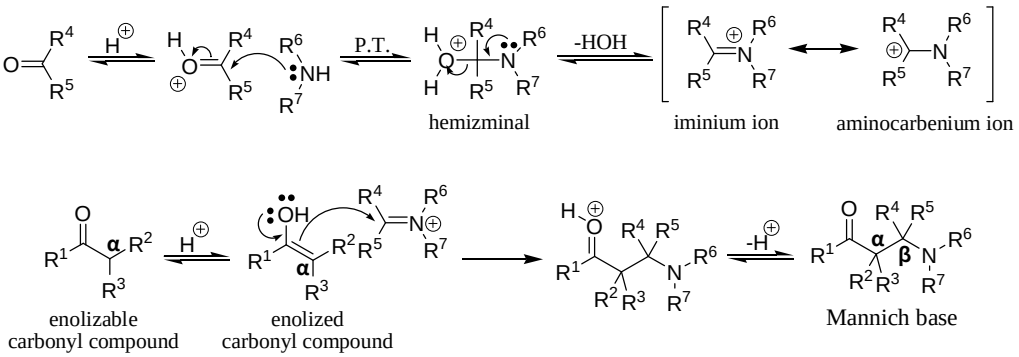
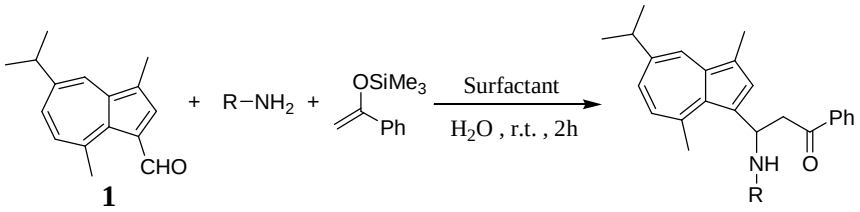


**Fig. 6.1**　Dodecylbenzene Sulphonic Acid (DBSA)




**Scheme 6.4**　Reaction Mechanism of Mannich-Type Reaction

**そこで本実験では，アルデヒドに** 3-formylguaiazulene(**1**) **を用いた水媒体中での** Mannich **型反応を，室温・大気圧中で行なった(Scheme 6.5).**




**Scheme 6.5**　Mannich-Type Reaction using 3-Formylguaiazulene

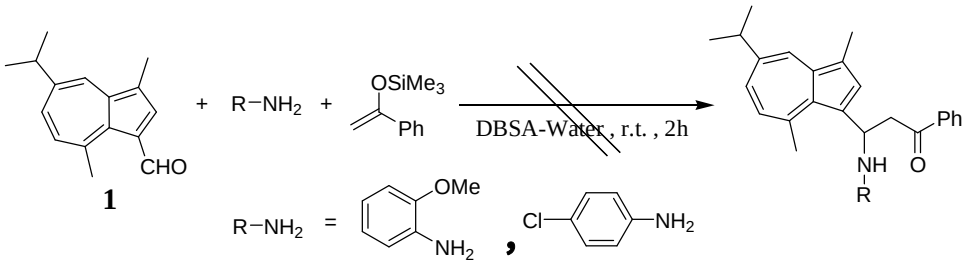
## 6.1. 実験

### (1-1) DBSA を用いた反応

**1** 0.057g (0.25 mmol) と種々アミン(0.25 mmol) と 1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエチレン 0.07g (0.375 mmol)を DBSA 0.01g (0.025 mmol) を加えた蒸留水 4 mL 中に分散させ，室温で 2 時間撹拌した．撹拌終了後，酢酸エチルで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行ったが，目的物は得られなかった．

### (1-2) 実験結果

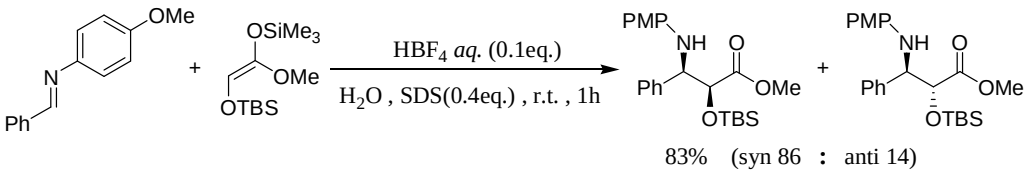
**1** と種々アミンと 1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエチレンを DBSA-Water 中で 2 時間撹拌させたが，Mannich 縮合した生成物は得られなかった(**Scheme 6.6**).




**Scheme 6.6** Reaction in DBSA-Water

実験の結果，撹拌開始直後に **1** は赤く変化し，ナスフラスコの壁面にへばりついた．この理由として DBSA の構造が挙げられる．DBSA は分子内にかさ高いフェニル基を持つため，粉末状の **1** と共に 1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエチレンがある場合，これが完全には保護されず，水に不安定なために分解し，様々な副反応を起こしたのではないかと考えた．また前述の HLB 値を考慮すると，DBSA はグリフィン法では 4.97，川上法では 1.38 にもなり，これ自体の数を増やしても，固体の **1** と 1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエチレンを安定に分散させることはできないと考えられる．

そこで次に，テトラフルオロホウ素酸水溶液を酸触媒として用いた Akiyama [39] らの反応(**Scheme 6.7**)を参考にして実験を行なった．




83% (syn 86 : anti 14)

**Scheme 6.7** Mannich-Type Reaction using $HBF_4$ *aq.*

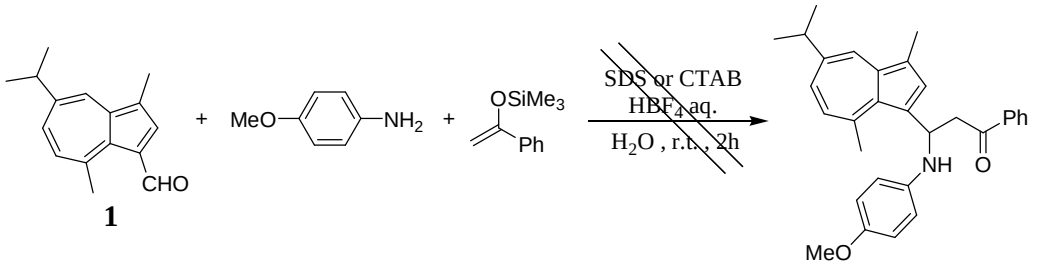
## (2-1) $HBF_4$ *aq.* を用いた反応

**1** 0.045g (0.2 mmol)と *p*-アニシジン 0.02g (0.2 mmol) と 1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエチレン 0.06g (0.3 mmol)を, SDS(0.1 mmol)または CTAB(0.2 mmol)を加えた蒸留水 4 mL 中に分散させ, そこに 42% テトロフルオロホウ素酸水溶液*[6] を加えて室温で 2 時間撹拌した. 撹拌終了後, クロロホルムで抽出し, 有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行ったが, 目的物は得られなかった.

*[6] : $HBF_4$ に換算し, SDS-Water 中には 0.1mmol, CTAB-Water 中には 0.2mmol 加えた

## (2-2) 実験結果

**1** と *p*-アニシジンと 1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエチレンに $HBF_4$ *aq.*を加え, SDS または CTAB を加えた水媒体中で 2 時間撹拌させたが, Mannich 縮合した生成物は得られなかった(**Scheme 6.8**).




**Scheme 6.8** Mannich-Type Reaction using $HBF_4$ *aq.* and SDS or CTAB

実験の結果, SDS-Water 中での反応では先に述べたようにすぐに赤くなり, **1** を 35%回収した. CTAB-Water 中での反応では, 1 時間で赤茶色になったが 2 時間後には紫色っぽくなり, 終始よく分散していた. しかし反応は進んでおらず, **1** を 94%回収した.

そこで, SDS が水中でアニオン性を示すことから, プロトンを反応場に引き付け易いのではないかと考え, 最後に酸触媒を加えない SDS-Water 中での反応を試みた.

## (3-1) SDS-Water 中の反応

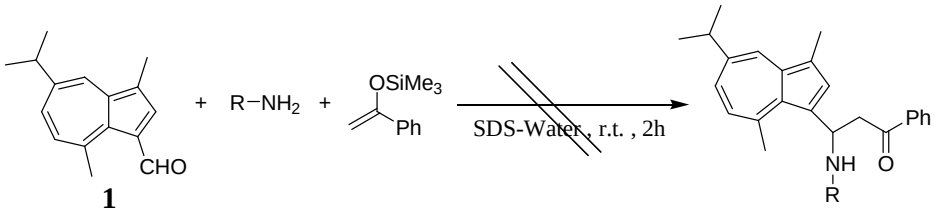
**1** と種々アミンと 1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエチレンを，SDS を加えた蒸留水 4mL 中に分散させ，室温で 2 時間撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行ったが，目的物は得られなかった．

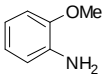
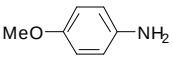
## (3-2) 実験結果

**1** と種々アミンと 1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエチレンを，SDS-Water 中で 2 時間撹拌させたが，Mannich 縮合した生成物は得られなかった(**Table 6.1**).

特に *p*-アニシジンを用いると，多くの副反応が起きたが，その生成物の解析までは至らなかった．

**Table 6.1** Mannich-Type Reaction in SDS-Water




| **1** (mmol) | OSiMe3 Ph (mmol) | R-$NH_2$ (mmol) | SDS (mmol) | Recovery of **1**(%) |
|---|---|---|---|---|
| 0.25 | 0.375 |  0.25 | 0.125 | 90 |
| 0.2 | 0.3 |  0.2 | 0.1 | trace |

## 6.2. 結果および考察

**1 と種々アミンと 1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシエチレンによる水媒体中での Mannich 型反応では，目的物を得ることができなかった.**

**今後の課題として，粉末アズレン誘導体とシリルエノールエーテルの水媒体中での保護や系内の酸性度の調整が挙げられ，アミンの種類や種々の試薬の量，温度，時間なども含めてさらに検討すべきであると考えている.**

## 7.　7-Isopropyl-4-methylazulene-1,3-dicarbaldehyde(4) を用いた反応

小澤[5] が水媒体中で行なった複素環合成では, 立体的にかさ高い 7-Isopropyl-4-methylazulene-1,3-dicarbaldehyde(**4**)は用いられなかった．そこで，SDS を加えた水媒体中で，複素環に **4** を導入する実験を試みた.

### 7.1. 1,3-Dibenzimidazolylazulene 合成

近年の薬理学的研究において，ベンゾイミダゾール誘導体およびその骨格を持つ医薬中間体の示す薬理効果には注目が集まっている．例えばオメプラゾールやランソプラゾールは強力な抗潰瘍薬として世界中で広く使われ，TBZ は優れた抗 HIV 作用を示す(**Fig. 7.1.1**).

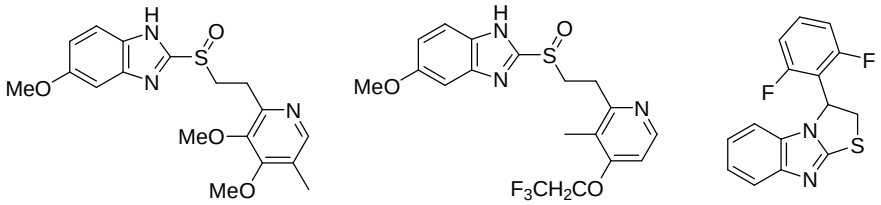
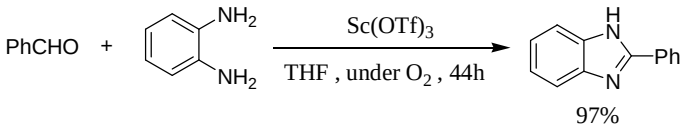


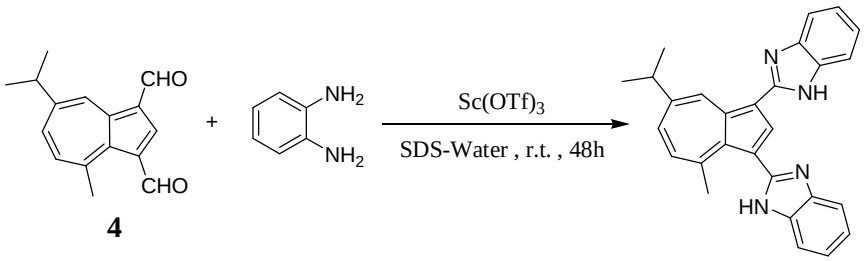

**Fig. 7.1.1**　Benzimidazole Derivatives

Itoh ら[40] は, 酸素雰囲気下でベンズアルデヒドと *o*-フェニレンジアミンに $Sc(OTf)_3$ を加えて高収率でベンゾイミダゾール誘導体を得た(**Scheme 7.1.1**).




**Scheme 7.1.1**　Synthesis Process of Benzimidazole Derivatives Proposed by Itoh *et al*.

そこで本実験では，Itoh らの研究を参考に，アルデヒドに **4** を用いた 1,3-dibenzimidazolylazulene 合成を，界面活性剤である SDS を加えた水媒体中で酸素を用いずに行なった(**Scheme 7.1.2**).



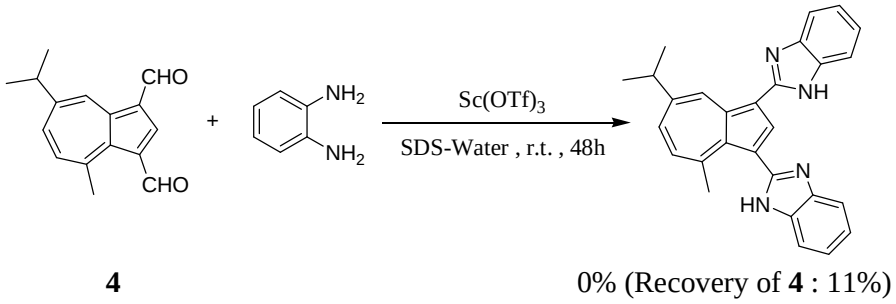

**Scheme 7.1.2**　Synthesis of Benzimidazole Derivative from **4**

### 7.1.1. 実験

**4** 0.12g (0.5 mmol)と *o*-フェニレンジアミン 0.04g (0.38 mmol) を，SDS 0.07g (0.25 mmol) を加えた蒸留水 4 mL 中に分散させ，$Sc(OTf)_3$ 0.024g (10 mol%)を加えて室温で 48 時間撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い，ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒(1:1) により赤色部 **4** を得たが，目的物であるベンゾイミダゾール誘導体は得られなかった．

### 7.1.2. 実験結果および考察

**4** と *o*-フェニレンジアミンに $Sc(OTf)_3$ を加えて 48 時間撹拌したが，ベンゾイミダゾール誘導体は得られなかった(**Scheme 7.1.3**).

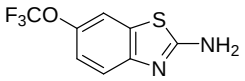



**Scheme 7.1.3** Synthesis of 1,3-Dibenzimidazolylazulene in SDS-Water

実験の結果，**4** は撹拌開始直後に茶色くなり，時間の経過と共に色が濃くなっていった．解析できない副生物も多数生成されたことから，今後は界面活性剤の種類や量，温度や時間，触媒に関しても検討すべきである．

## 7.2. 1,3-Dibenzthiazolylazulene 合成

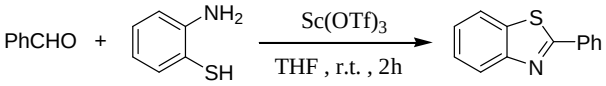
ベンゾイミダゾール誘導体と同様に, ベンゾチアゾール誘導体もまたその薬理効果が期待されており, 抗菌活性や抗潰瘍作用を持っている．また，リルゾールは筋萎縮性側索硬化症用剤として用いられている(**Fig. 7.2.1**).




Riluzole

**Fig. 7.2.1**　Benzthiazole Derivatives

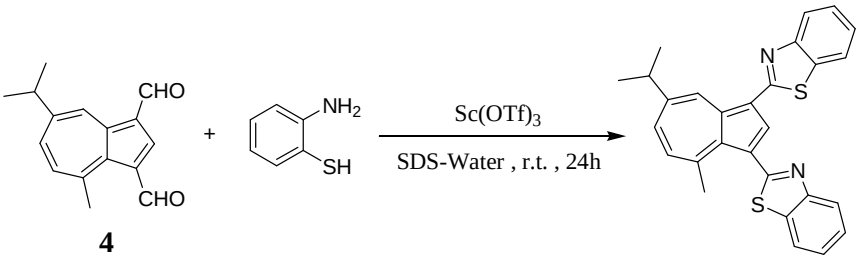
Itoh らはさらに，ベンズアルデヒドと *o*-アミノチオフェノールに Sc(OTf)$_3$ を加えてベンゾイミダゾール誘導体を得た(**Scheme 7.2.1**).




21%

**Scheme 7.2.1**　Synthesis Process of Benzthiazole Derivatives Proposed by Itoh *et al*.

そこで本実験では, Itoh らの研究を参考に, アルデヒドに **4** を用いた 1,3-dibenzthiazolylazulene 合成を, 界面活性剤である SDS を加えた水媒体中で行なった(**Scheme 7.2.2**).




**4**

**Scheme 7.2.2**　Synthesis of Benzthiazole Derivative from **4**

### 7.2.1. 実験

**4** 0.12g (0.5 mmol)と *o*-アミノチオフェノール 0.063g (0.5 mmol) を，SDS 0.07g (0.25 mmol) を加えた蒸留水 4 mL 中に分散させ，$Sc(OTf)_3$ 0.012g (5 mol%)を加えて室温で 24 時間撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒(2:1) により茶色部 **16** を, ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒(1:1) により赤色部 **4** を得た.

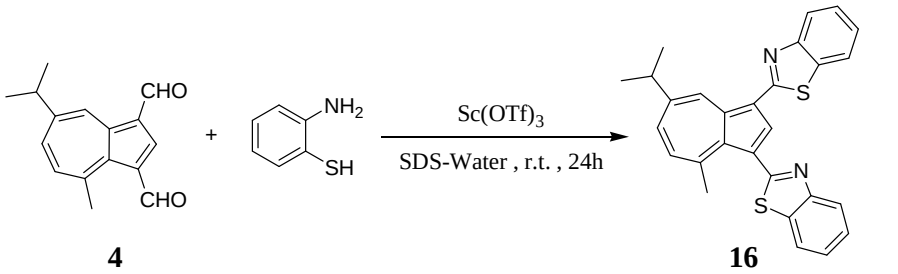
**16 :** dark green needles (ethanol), mp : 169.9 ℃

$^1$H-NMR (acetone-$d_6$) $\delta$ : 1.51 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 3.31-3.45 (1H, m), 7.41 (1H, t, $J$ = 7.6 Hz, Ph), 7.48-7.63 (4H, m), 7.94-7.97 (1H, m), 8.07 (3H, t, $J$ = 7.6 Hz, Ph), 8.13 (1H, d, $J$ = 8.4 Hz, Ph), 8.48 (1H, s), 10.56 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz, Ph).

EI-MS *m/z* : 450($M^+$, 100.00%), Calcd for $C_{28}H_{22}N_2S_2$ : 450.3 , Found : 450.1.

### 7.2.2. 実験結果および考察

**4** と *o*-アミノチオフェノールに $Sc(OTf)_3$ を加えて 24 時間撹拌. 撹拌終了後, **16** を得た(**Scheme 7.2.3**).




**4** **16**

5% (Recovery of **4** : 9%)

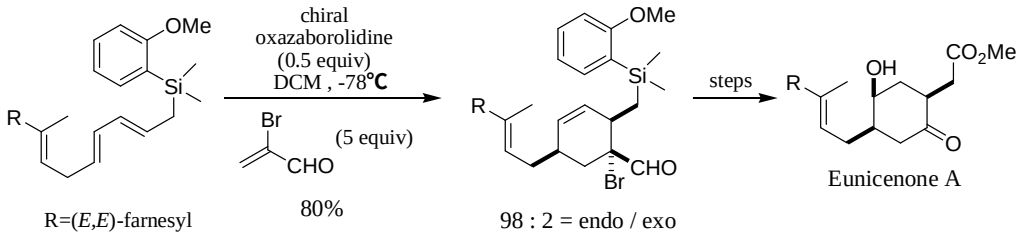
**Scheme 7.2.3** Synthesis of 1,3-Dibenzthiazolylazulene in SDS-Water

**16** は MS スペクトルにより, m/z 450 に分子イオンピークが認められた. また $^1$H-NMR では, $\delta$ 7.43 ppm, $\delta$ 7.48-7.50 ppm, $\delta$ 7.56-7.58 ppm, $\delta$ 8.07 ppm, $\delta$ 8.13 ppm, $\delta$ 10.56 ppm にベンゼン環を示すプロトンシグナルが確認された．以上のことから **16** だと判断した.

実験の結果，**4** は撹拌直後に赤黒くなり，時間の経過と共にナスフラスコの内壁に固体がへばりついていった．目的物の込み合った構造のために低収率なのではないかと考えられるが，解析できない副生物も多数生成されたことから，1,3-dibenzimidazolylazulene 合成同様，今後は界面活性剤の種類や量だけでなく，温度や時間，触媒に関しても検討すべきである.

## 8. Diels-Alder 反応

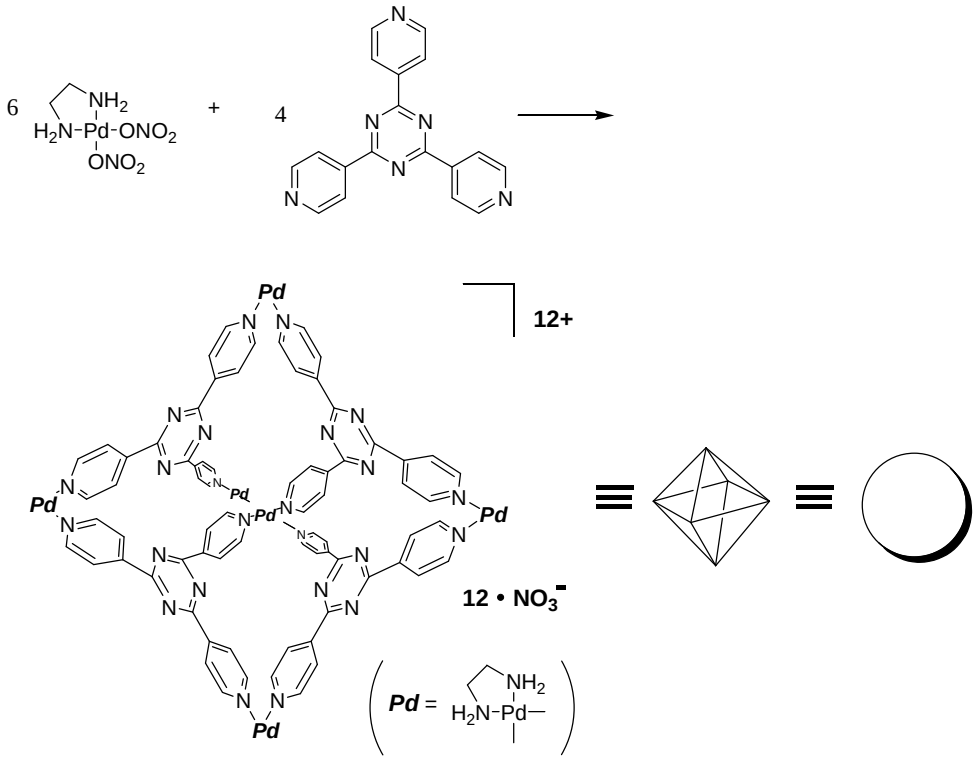
Diels-Alder 環化付加反応は，ジエンとアルケンからシクロヘキセン誘導体を合成する[4π+2π]環化反応であり，C-C 結合形成反応として合成化学的に最もよく用いられる手法の一つである(**Scheme 8.1**).




**Scheme 8.1**　Synthesis of Eunicenone A by Diels-Alder Cycloaddition Reaction

しかしこれまでの研究では，アズレン誘導体を用いた Diels-Alder 反応は成功していない．異性体のナフタレンと同程度の芳香族性を持ちながらこのような結果であるのは，付加により芳香族性が失われるためであると考えられている．つまり，ナフタレンは片方の環の共役二重結合が切れても，もう片方のベンゼン環により芳香族性が保たれるが，アズレンの 5 員環に付加が起きると芳香族性が保てなくなる．このため通常は反応が起きないと考えられている．

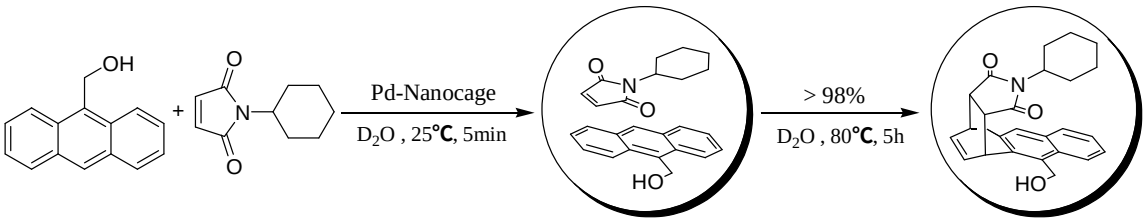
ところで，近年ナノスケールの“容器状”化合物についての研究が盛んに行なわれている．その中で特に注目を集めているのが Pd-Nanocage である [41]．これらは有機配位子と金属イオンの配位結合を駆動力にして組みあがった自発的集合体であり，熱や光に安定である [42] (**Scheme 8.2**).




**Scheme 8.2**　Synthesis of Pd-Nanocage

Pd-Nanocage は，四面体対称で直径 2～5nm の分子内に疎水性の 3 次元的な空洞を持ち，分子の外部は親水性であることが特徴である．このため，水中で複数個の中性またはアニオン性有機分子を分子内に強く捕捉することができる．単一分子の場合，その分子の大きさによって Pd-Nanocage 内に捕捉される個数が決まる．また二分子混合の場合，組み合わせによっては分子がペア選択的に 1:1 で Pd-Nanocage 内に捕捉されるので[43]，それを利用した Pd-Nanocage 内での合成反応についても研究が進められている．

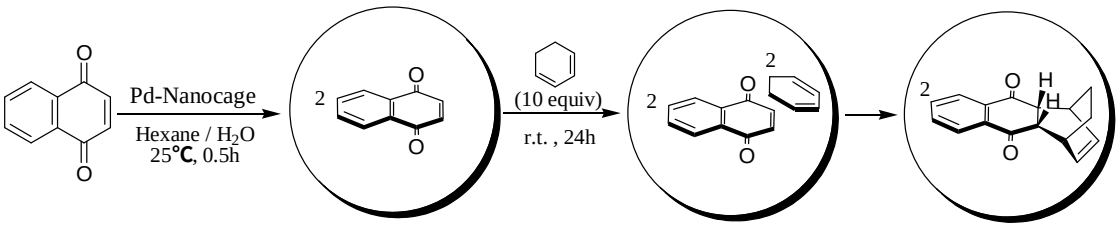
そして，合成反応の中でも特に多くの研究がなされているのが Diels-Alder 反応である．Yoshizawa ら[44]は，通常そのπ電子密度の高さから 9，10 位での付加化合物しか生成しないアントラセンにおいて，Pd-Nanocage を用いることによって水媒体中で 1，4 位に選択的に付加した化合物を生成することに成功した(**Scheme 8.3**).




**Scheme 8.3**　Elective Diels-Alder Reaction using Anthracene in Pd-Nanocage

このように，Pd-Nanocage 内での反応は立体選択性・ペア選択性を制御でき，温和な条件で特異な反応も期待できる．そのため，通常では起こらないアズレン誘導体を用いた Diels-Alder 反応も，Pd-Nanocage 内では可能ではないかと考えられる．

そこで本実験では, アズレン誘導体を用いた水媒体中での Diels-Alder 反応を行なった. Kusukawa[45]らの研究を参考に(**Scheme 8.4**)，Pd-Nanocage を用いた反応も試みた.




**Scheme 8.4**　Diels-Alder Reaction in Pd-Nanocage

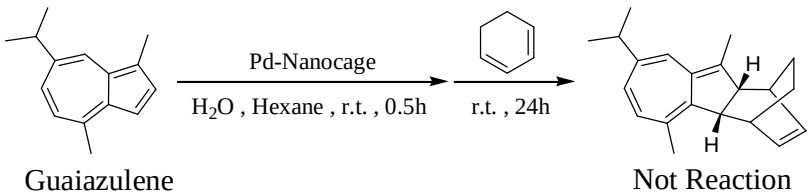
## 8.1 実験

### (1-1) Guaiazulene を用いた反応

Guaiazulene 0.0079g (0.04 mmol)をヘキサン 0.5 mL に溶かし，Pd-Nanocage 0.1496g (0.05 mmol)を添加した蒸留水 1 mL 中に加え，室温で 30 分間撹拌した．その後 1,3-シクロヘキサジエン 0.032g (0.4 mmol)を加え，さらに 24 時間撹拌した．撹拌終了後，ヘキサンを除去してクロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行ったが，目的物は得られなかった．

### (1-2) 実験結果

Guaiazulene と 1,3-シクロヘキサジエンを, Pd-Nanocage を添加した水-ヘキサン溶媒中で 24 時間撹拌したが，目的物は得られなかった(**Scheme 8.5**).




**Scheme 8.5** Diels-Alder Reaction using Guaiazulene and 1,3-Cyclohexadiene

実験の結果，最初の撹拌を開始して 20 分すると，水層も青色になり，guaiazulene が分散していることが分かった．撹拌終了後には Pd-Nanocage と見られる粒子が多く沈殿していた．

多くの文献で, Pd-Nanocage 分子内に捕捉された分子が縮合すると, その生成物は自動的に Pd-Nanocage の外に飛び出すために触媒回転数が高いという結論に達している．しかし Kusukawa らの研究では，抽出作業によって Pd-Nanocage を除去している．そのため，撹拌中に捕捉された分子が縮合しても，外に飛び出さない生成物もあると考えた．またそれは，Kusukawa らが Pd-Nanocage を大量に加えていることからも考えられる．

そこで次に，生成物の解放を促すために熱を加えて実験を行なった．

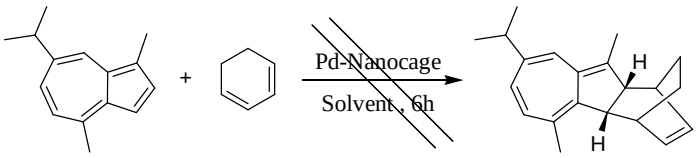
### (2-1) 加熱実験

Guaiazulene と 1,3-シクロヘキサジエンに Pd-Nanocage 0.1496g (0.05 mmol) を添加し，各溶媒中で加熱しながら 6 時間撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行ったが，目的物は得られなかった．

### (2-2) 実験結果

Guaiazulene と 1,3-シクロヘキサジエンに Pd-Nanocage を添加し，各溶媒中で加熱しながら 6 時間撹拌したが，目的物は得られなかった(**Table 8.1**).

**Table 8.1**　Heating Experiment




Guaiazulene

| G* (mmol) | Diene(mmol) | Solvent(mL) | Tempreture(℃) | Recovery of G(%) |
|---|---|---|---|---|
| 0.08 | 0.4 | $H_2O$(1) , Hexane(0.5) | 100 | 83 |
| 0.8 | 4 | — | 40 | 88 |

＊: G is Guaiazulene

まず 100℃の実験では，6 時間後，一層のどろっとした液状になった．副生物がいくつか見られたが目的物は得られなかった．

また，Kusukawa らが使用したヘキサンは，生成物のトラップ剤と考えた．そこで次に，液体の 1,3-シクロヘキサジエンを多量用いてこれに代用させ，同様の実験を行なったが，副生物のみで目的物は得られなかった．

ところで，比較のために guaiazulene と 1,3-シクロヘキサジエンを， $Pd(OAc)_2$ を触媒にした SDS-Water 中，室温で 24 時間反応させたが，解析できない副生物のみで guaiazulene も回収できなかった．

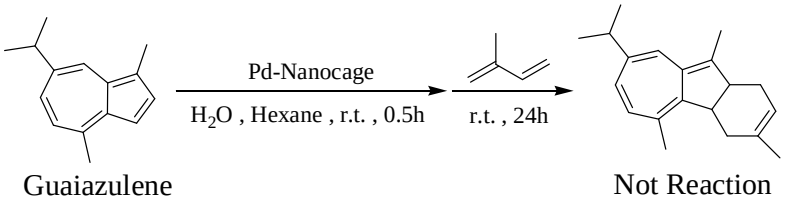
そこで次に，Kusukawa らが，1,3-シクロヘキサジエンよりも反応性が高いと報告しているイソプレンを用いて実験を行なった．

### (3-1) イソプレンを用いた反応

Guaiazulene 0.0158g (0.08 mmol)をヘキサン 0.5 mL に溶かし，Pd-Nanocage 0.1496g (0.05 mmol)を添加した蒸留水 1 mL 中に加え，室温で 30 分間撹拌した．その後イソプレン 0.027g (0.4 mmol)を加え，さらに 24 時間撹拌した．撹拌終了後，ヘキサンを除去してクロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行ったが，目的物は得られなかった．

### (3-2) 実験結果

Guaiazulene とイソプレンを，Pd-Nanocage を添加した水-ヘキサン溶媒中で 24 時間撹拌したが，目的物は得られなかった(**Scheme 8.6**).




**Scheme 8.6** Diels-Alder Reaction using Guaiazulene and Isoprene

実験の結果，24 時間後には反応液が一層になり，緑色の粒子が沈殿していた．副生物がいくつか見られたが，guaiazulene を 98%回収した．

ところで，同様の実験を azulene でも行なった．しかし 24 時間後も反応液は二層のままであり，反応は起こらなかった．

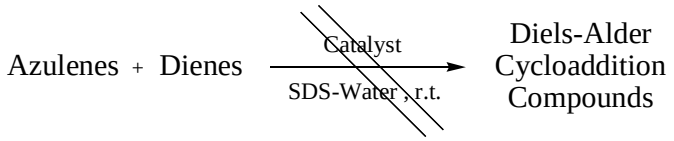
### (4-1) SDS-Water 中の反応

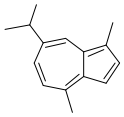
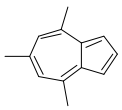
種々アズレン(0.2 mmol)と種々ジエン(2.0 mmol)を SDS (0.1 mmol)を加えた蒸留水 4 mL 中に分散させ，触媒を加えて室温で撹拌した．撹拌終了後，クロロホルムで抽出し，有機層を水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した．濾過後，溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行ったが，目的物は得られなかった．

### (4-2) 実験結果

種々アズレンと種々ジエンを，触媒を加えた SDS-Water 中で撹拌したが，目的物は得られなかった (**Table 8.2**).

**Table 8.2** Diels-Alder Reaction in SDS-Water




| Azulene | Diene | Catalyst (mmol) | Reaction Time(h) | Recovery of Azulene(%) |
|---|---|---|---|---|
|  | | $Pd(OAc)_2$ (0.25) | 24 | Not Reaction |
| | | $Pd(OAc)_2$ (0.04) | 2 | 73 |
| | | $Sc(OTf)_3$ (0.04) | 24 | 0 |
|  | | $Pd(OAc)_2$ (0.25) | 24 | 0 |
| | | $Pd(OAc)_2$ (0.25) | 24 | 0 |

## 8.2. 考察

アズレン誘導体を用いた水媒体中での Diels-Alder 反応では，目的とした付加生成物を得ることができなかった．その原因に，アズレンの芳香族性を崩すためのエネルギー不足や，目的物の不安定さなどが挙げられる．しかし，Pd-Nanocage を用いた反応において今後も検討すべき点は数多くあり，アズレン誘導体を用いた Diels-Alder 反応が不可能であると言い切ることはできないと考えている．

## 9. 結言

界面活性剤を用いた水媒体中でのさまざまな反応によって，*β*-lactam などのアミド誘導体や，α-amino phosphonate，4(3*H*)-quinazolinone，benzthiazole などの多種類の薬理骨格，またはそれらの中間体構造をアズレン誘導体に導入することに成功した．

Azulenoid α-amino phosphonate 誘導体合成では，水媒体中で有機溶媒中よりも高い収率で中間体であるイミンを得ることができた．これは，脱水縮合によって生成した水が，界面活性剤によって反応場から追い出されたことが原因であると考えられる．しかし目的物の合成においては，亜リン酸ジエチルの分解により低収率であったことから，今後は，水に不溶な固体試薬と水に不安定な試薬を，同時に安定して分散・保護する界面活性剤の量や種類の検討を行なう必要がある．

2-Azulenoid 4(3*H*)-quinazolinone 誘導体合成では，$FeCl_3$・$6H_2O$ と，また固体試薬である 3-ホルミルグアイアズレンを用いた時における界面活性剤 SDS の有用性が明らかとなった．

Passerini 反応では，カチオン性界面活性剤である CTAB を添加すると，反応は効率良く進行し，高い収率で目的物であるアズレンアミド誘導体を得ることができた．この時、3 成分が全て水に不溶な粉末試薬であっても高収率で目的物を得ることに成功した．また水は，有機溶媒中で優れた反応促進作用を示すことが明らかとなった．

Azulenoid *β*-Lactam 環誘導体合成では，水に可溶な脂肪族アルデヒドを用いた場合でのみ，良い収率で目的物を得た．

Ugi (4CC)反応では 3-イソシアノグアイアズレン以外の試薬が全て水に可溶な場合，CTAB を添加することで良い収率の目的物を得た．また Ugi-Smiles 反応では，今までに無い組み合わせのアズレンアミド化合物を合成することができた．近年の研究では，ニトロベンゼンを付加すると，カリウムチャンネル作動薬としての作用が強化することが明らかとなっており，このような構造を簡単な操作で導入できるこのような合成法のさらなる研究が期待される．

7-Isopropyl-4-methylazulene-1,3-dicarbaldehyde を用いた反応で，benzthiazole 誘導体合成では目的物が低収率であり，benzimidazole 誘導体合成では目的物を得られなかったことから，今後は界面活性剤の種類や量だけでなく，温度や時間，触媒に関しても検討すべきである．

ところで，今回の研究ではアズレン誘導体以外の固体試薬は，ほぼその結晶の形を崩さずに用いた．しかし一部の反応において，これらの固体試薬もメノウ製乳鉢ですりつぶしてから用いたところ，目的物の収率が向上した．粒径の大きさはマイクロリアクター化においても重要な要素であるため，水に不溶な固体試薬の粒径と収率の関係についての研究が，今後重要であろう．

## 10. 参考文献


[1] 御園生誠,“グリーンケミストリー”，講談社 (2001).

[2] 荻野忠芳，小野沢孝，有合化，**56**, 87 (1998).

[3] (a) S. Kobayashi *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1625 (1992).

(b) S. Kobayashi *et al.*, *J. Org. Chem.*, **59**, 3590 (1994).

[4] S. Kobayashi *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 26, 4559 (1997).

[5] 小澤由光，法政大学大学院修士論文“水を溶媒としたアズレン誘導体の合成”(2006).

[6] 小野無二雄,“大有機化学 13 非ベンゼン系芳香環化合物”，朝倉書店，439 (1960).

[7] 浅野豊信，伊東俊司，有合化，**54**, 16 (1998).

[8] E.Heilbronner in D.Ginsburg, Ed., *Non-benzenoid Aromatic Compounds*, **171**, Interscience, New York (1959).

[9] 橋本敬太郎，斉藤雅樹，中澤知男,“公開特許公報”(A) 特開平 8-311007

[10] 冨山剛，冨山格，柳沢隆，二村雅之,“公開特許公報”(B) 特公平 7-121898

[11] 浜島良，西村英明，小島勝彦，薬学雑誌，**101**, (11) 1048 (1981).

[12] (a) P.H.Doukas *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **60**, No.2, 184 (1971).

(b) P.H.Doukas, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **60**, No.3, 479 (1971).

(c) P.H.Doukas *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **64**, No.1, 158 (1975).

[13] Y.Tanaka *et al.*, *Cardiovascular Drug Reviews*, **19**, No.4, 297 (2001).

[14] 浜島良，岩野勝行，奥田博久，薬学雑誌，**98**, (8) 1101 (1978).

[15] R.E.Robinson *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4432 (2003).

[16] T.Isobe *et al.*, *J. Org. Chem.*, **64**, No19, 6984 (1999).

[17] T.A.Keating *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7842 (1995).

[18] K. Manabe *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10101 (2001).

[19] F. R. Atherton *et al.*, *J. Med. Chem.*, **29**, 29 (1986).

[20] M.C. Allen *et al.*, *J. Med. Chem.*, **32**, 1652, (1989).

[21] P. Kafarski *et al.*, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **63**, 1993 (1991).

[22] V. P. Kukhar *et al.*, *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl)*, **56**, 859 (1987).

[23] C.Qian *et al.*, *J. Org. Chem.*, **63**, 4125 (1998).

[24] S. Lee *et al.*, *Chem. Commun.*, 1698 (2001).

[25] 桐生竜浩，法政大学大学院修士論文

“トリフラート触媒を用いた Azulene-α-Amino Phosphonate の合成”(2003).

[26] S. B. Mhaske *et al.*, *Tetrahedron*, **62**, 9787 (2006).

[27] G-W. Wang *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, No. 9, 1426 (2006).

[28] László Kürti, Barbara Czakó, “人名反応に学ぶ有機合成戦略”，化学同人 (2006).

[29] C.Faggi *et al.*, *Synthesis*, **18**, 2756 (2002).

[30] 田原大嗣，法政大学大学院修士論文

“イソシアノグアイアズレンを用いたアズレンアミド誘導体の合成”(2006).

[31] M. A. Mirinov *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3957 (2005).

[32] 掘口博,“新界面活性剤”，三共出版 (1975).

[33] I.Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3168 (2000).

[34] M.A.Mironov *et al.*, *Russian Journal of Organic Chemistry*, **40**, No.6, 847 (2004).

[35] (a) T.Ziegler *et al.*, *Tetrahedron*, **55**, 8397 (1999). (b) A.Bassao *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6109 (2004).

[36] L.E.Kaim *et al.*, *Synlett*, **3**, 465 (2007).

[37] L.E.Kaïm *et al.*, *Angewt.Chem.Int.Ed.*, **44**, 7961 (2005).

[38] K. Manabe *et al.*, *Tetrahedron*, **57**, 2537 (2001).

[39] T. Akiyama *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4025 (2001).

[40] T. Itoh *et al.*, *Heterocycles*, **63**, No.12, 2769 (2004).

[41] M. Fujita *et al.*, *Nature*, **378**, 469 (1995).

[42] **吉沢道人，河野正規，藤田誠，現代化学，** 52-56 (2006, 10).

[43] M. Yoshizawa *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 6846 (2004).

[44] M. Yoshizawa *et al.*, *Science*, **312**, 251 (2006).

[45] T. Kusukawa *et al.*, *Chem. Lett.*, **32**, No.3, 284 (2003).

# 謝辞

本研究を行なうにあたり，多大なご指導，ご鞭撻を頂きました法政大学工学研究科物質化学専攻 中村暢男教授並びに，法政大学工学研究科物質化学専攻 髙月昭教授に深く感謝申し上げます．

また，生意気なことも言う私を，3 年間ご指導してくださいました法政大学生命科学部環境応用化学科 佐藤耕一准教授に，心より深く感謝申し上げたいと思います．

そして，OB・OG の皆さんをはじめとする多くの先輩方，同期達，後輩達，並びに 2 年間支えていただいた深澤甲氏と，神座康人氏，中川恵介氏に感謝の意を表します．そして，共に佐藤研を卒業する池谷英太郎氏，石井直樹氏，小津匠氏，寺田美沙氏，難波泰太氏，星野絢美氏、松葉祐和氏に幸あれ☆