

# 糖を側鎖に持つAzulene誘導体の合成

杉本, 佑太 / SUGIMOTO, Yuta

---

(発行年 / Year)

2007-03-24

(学位授与年月日 / Date of Granted)

2007-03-24

(学位名 / Degree Name)

修士(工学)

(学位授与機関 / Degree Grantor)

法政大学 (Hosei University)

2006 年度

指導教授 中村暢男 教授

糖を側鎖に持つ Azulene 誘導体の合成  
SYNTHESIS OF AZULENE DERIVATIVES WITH A SIDE CHAIN

大学院工学研究科  
物質化学専攻修士課程

杉本 佑太

YUTA Sugimoto

## Abstract

Introduction of sugar side chains to azulene derivatives would raise physiological activities of azulenes. Thus, synthetic approaches to these derivatives were explored. Reaction of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide (TAGB) with azulene carboxylic acids derived from 3-formylguaiazulene by modified Reformatsky or aldol condensation reactions at room temperature afforded the corresponding azulene glycosyl esters in good yields. Deprotection of the 6-*O*-trityl group of 1,2,3,4-*O*-tetraacetyl-6-*O*-triphenylmethylglucose under acidic conditions was not achieved. Esterification of the azulene carboxylic acids under Mitsunobu reaction conditions, and condensation of a glucosamine with 3-isocyanoguaiazulene by Ugi reaction were also reported.

1. 緒言	
1.1 Azulene 化合物について	3
1.2 糖類について	10
1.3 目的	14
2. 試薬及び分析機器	
2.1 試薬	16
2.2 分析機器	17
3. グリコシドエステル合成	18
3.1 アズレンカルボン酸誘導体の合成	19
3.2 Koenigs-Knorr 反応	21
4. 糖エステル合成	26
4.1 Mitsunobu 反応	27
4.2 1,2,3,4-tetra- <i>O</i> -acetyl-D-glucose の合成	36
4.2.1 C6-位の補保護	36
4.2.2 二級ヒドロキシ基の保護	38
4.2.3 C6-位の脱補保護	38
5. 糖を持つアズレンアミド誘導体の合成	40
5.1 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-D-glucosyl amine の合成	41
5.1.1 azide の合成	41
5.1.2 amine の合成	42
5.2 Ugi 4CC	43
5.3 Ugi 3CC	47
6. 結言	50
7. 参考文献	51

# 1. 緒言

## 1.1 Azulene化合物について<sup>1), 2), 3), 4)</sup>

アズレンは、古くから薬用植物の精油中にそのまま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を脱水して得られる Chumazulne 等が著名である。

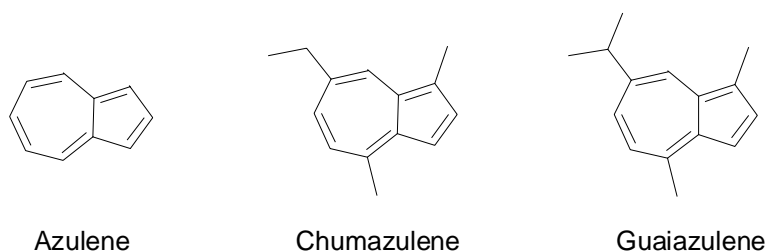
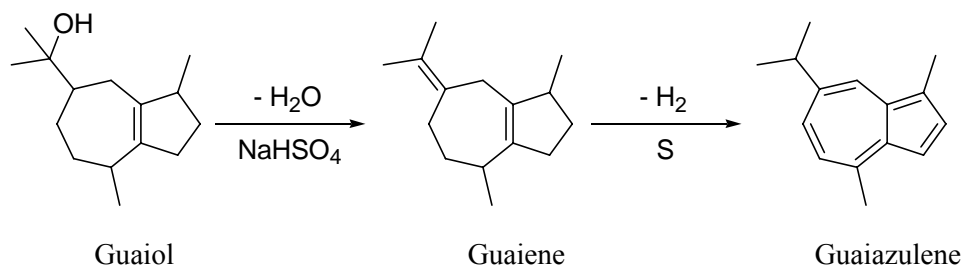


Fig. 1.1 Azulene compounds

アズレン化合物は 260 種類以上の植物精油の中に脱水素処理してアズレンをあたえるセキステルペン系の前駆物質が含まれ、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イオウと 200~220°C 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 1.1).

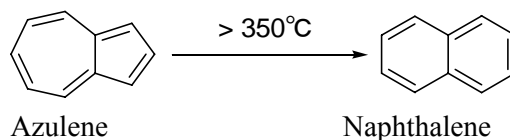


Scheme 1.1 Synthesis of Guaiazulene from Guaiol

アズレン類の性質にはいくつかの特徴があるので以下に示す。

## (1) Azulene の異性化

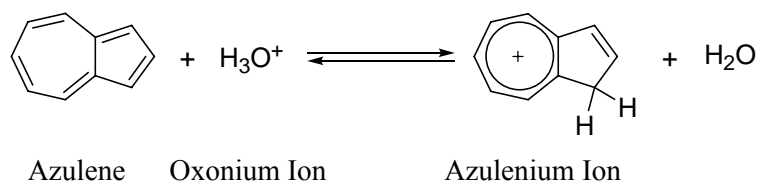
アズレンの分子式は $C_{10}H_8$ でベンゼン系芳香族のナフタレンの構造異性体であり、Heilbronnerらはアズレンを真空中  $350^{\circ}C$ 以上に加熱してナフタレンを定量的に得ている。したがって、熱的にナフタレンの方がアズレンより安定である(Scheme 1.2).



**Scheme 1.2** Isomerization of Azulene

## (2) Azulene 類の塩基性

アズレン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 Bronstead 酸(アズレニウムイオン)の共役塩基であると考えられる。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 1.3).



**Scheme 1.3** Proton Addition to Azulene

### (3) Azulene 核の不飽和性

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。しかし、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、空気中に放置しただけでも徐々に酸化を受け、特に光によって促進される。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。

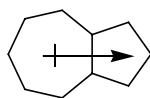
### (4) 吸収スペクトル

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。これはアズレン類が 600 m $\mu$ 付近に吸収を示し、これがアズレン類の鮮やかな色の原因となっているためであるが、同じC<sub>10</sub>H<sub>8</sub>の芳香族炭化水素である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 m $\mu$ の吸収がアズレンの場合には 600 m $\mu$ 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 1.1** Absorption Maximum of Azulene and Naphthalene

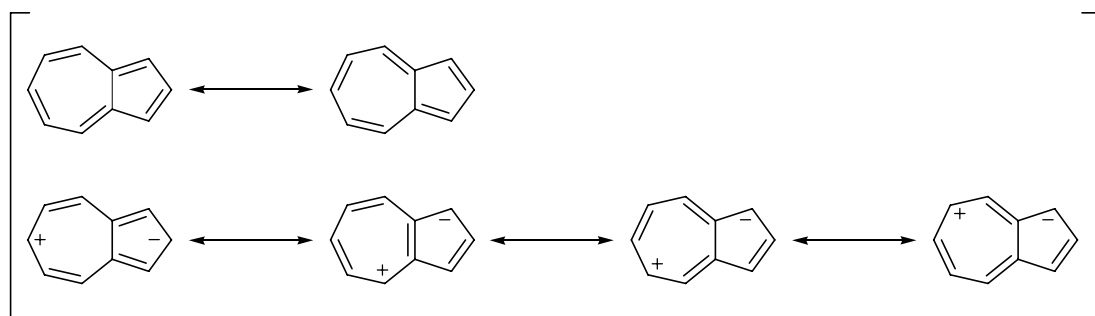
Azulene	吸収極大(m $\mu$ )	670	400	270	240	190
	吸収強度(log $\epsilon$ )	2.50	3.60	4.65	4.35	4.25
Naphthalene	吸収極大(m $\mu$ )	310	290	220	190	170
	吸収強度(log $\epsilon$ )	2.45	3.95	5.10	4.00	4.60

## (5) 双極子モーメント



**Fig. 1.2** Dipole Moment of Azulene

アズレンは双極子モーメントが 1D と比較的大きく五員環部分が負に、七員環部分が正に分極している(Fig. 1.2). この分極はアズレニウムイオン構造が共鳴に寄与していることが原因と考えられる. また, 求電子性の不飽和置換基が五員環部分に置換している **Azulene** 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. 1.3** Resonance Structures of Azulene



## (6) NMR について

Guaiazuleneの $^1\text{H-NMR}$ 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. 1.4). アズレン化合物において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10~13Hzと大きいのが特徴である. Guaiazuleneにおいては、3位に置換基が導入されると、2位の水素のシグナルが二重線から単一線に変化するだけでなく、その現れる位置が6~8 ppmの範囲で変化する. しかし、七員環部分の水素(5, 6 および 8 位)のシグナルは3位の置換基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、 $^1\text{H-NMR}$ 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.

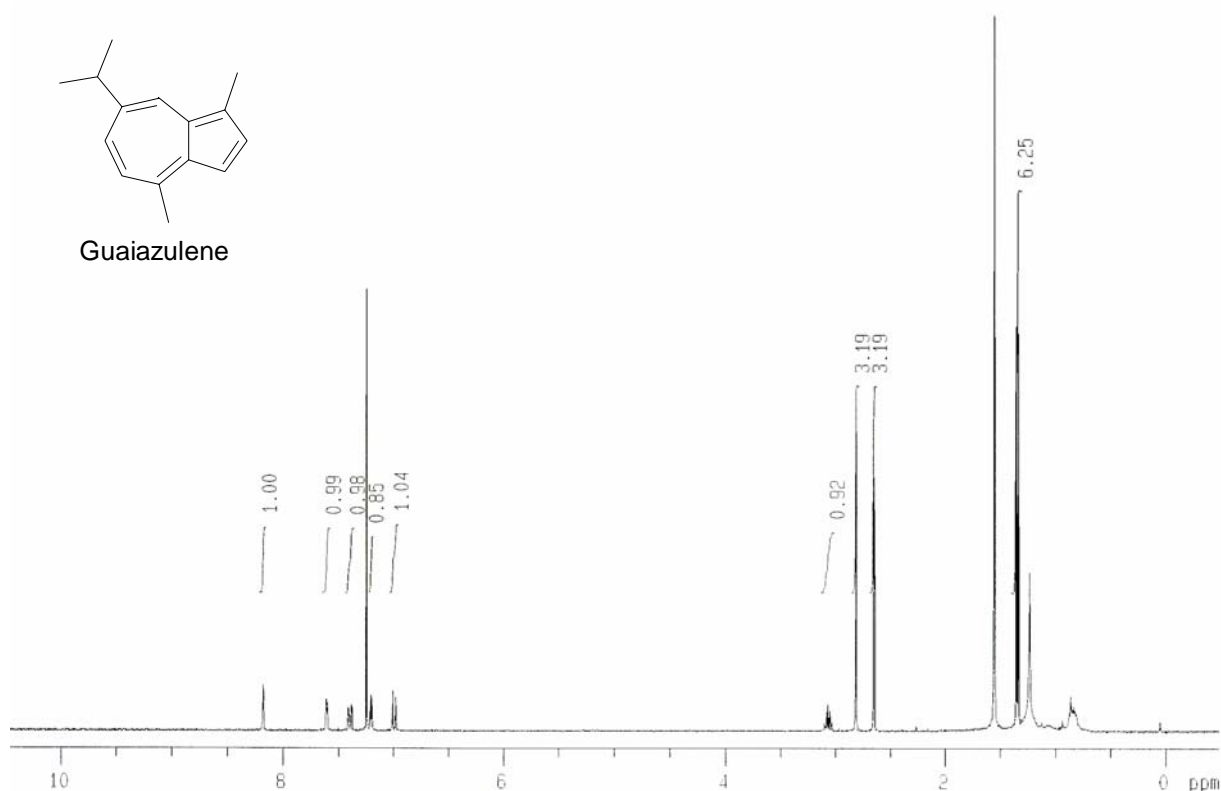
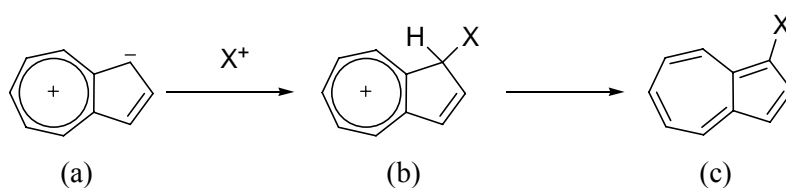


Fig. 1.4  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum of Guaiazulene (400MHz)

## (7) 求電子置換反応

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 の分子軌道法の計算により，予言されている．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 1.4** Electrophilic Substitution

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ことが見出されている．これはアズレン分子の分極能が大きいためである．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．

## (8) 薬理効果

アズレン類はいくつかの薬理効果を持つことが明らかになっている。その主たる薬理効果を以下に示す。

**Table 1.2** Pharmacological Effects of Guaiazulene

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<sup>※1</sup>
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<sup>※2</sup>
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<sup>※3※4</sup>
6. 各種眼炎<sup>※5</sup>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

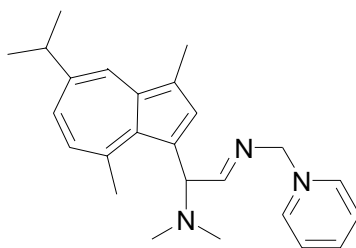
※3 肉芽新生および上皮形成促進作用あり。特に炎症の治療に際し、局所刺激作用がない

※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、トラボーム

これら薬理効果の殆どは、副作用が少なく穏やかな作用機序を辿ることが知られている。これら薬理効果により、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。特にアズレン類のなかでもグアイアズレン-3-スルホン酸ナトリウムが水溶性アズレンの名称で広く用いられている。

また現在では、抗不整脈薬である HNS-32 など、従来の薬理効果に依らない新規アズレン医薬化合物の研究もなされている。

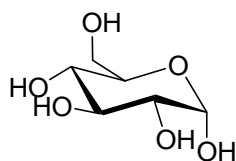


**Fig 1.5** Structure of HNS-32

(N(1),N(1)-dimethyl-N(2)-(2-pyridylmethyl)-5-isopropyl-3,8-dimethylazulene-1- carboxamidine)

## 1.2 糖類について<sup>5),6)</sup>

糖は天然に広く存在し、あらゆる生体中に見出され、生命にとって必要不可欠である。また、地球上で最も多量に存在する有機化合物の一群である。生体内における役割も、エネルギー源であるグルコース(Fig.1.6)やデンプンの他、細胞・骨格を形づくる成分であるセルロースやキチンなどが存在し、生体に必要でもあり抗酸化物質であるビタミンCや、抗生物質の一つであるストレプトマイシンなども糖の誘導体である。また、遺伝や蛋白質合成に重要な核酸においても、糖は主要な構成成分である。



**Fig 1.6** Structure of  $\alpha$ -D-glucose

糖は古くから炭水化物という名称でも呼ばれているが、これは歴史的に最初に単離されたグルコースの分子式が $C_6H_{12}O_6$ であり、炭素の水和物と考えられたことによっている。しかしこの定義に当てはまらない糖も知られるようになり、この考え方は改められたが、炭水化物という名前は存続している。今日ではポリヒドロキシアルデヒドまたはポリヒドロキシケトンおよびその縮合体ならびに誘導体と定義される。

単純な糖であるグルコースは、植物による光合成の過程で合成され、デンプンやセルロースといった形で貯蔵される。これらは多数のグルコース分子が化学的に結合している。また、すべての生物の乾燥重量の半分以上がグルコースポリマーからであるという試算もある。

糖は大まかに、最も単純な①単糖類、単糖が複数縮合した②多糖類、③その他の糖誘導体の3つに分類できる。その他の誘導体に分類される化合物の中で、本研究で着目したものを以下に示す。

## (1) 配糖体

配糖体(あるいはグリコシド(glycoside))とは、糖のヘミアセタール性またはヘミケタール性のヒドロキシル基が、各種アルコールあるいはフェノール、カルボン酸などの反応基との脱水縮合で生成したものである。糖部以外の部分をアグリコン(aglycone)という。

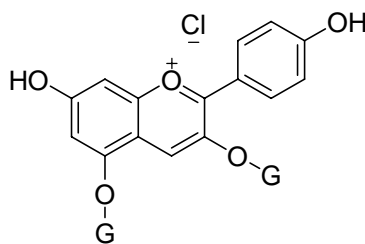
配糖体は糖と直接結合しているアグリコンの原子の元素記号 X に応じて X-グリコシドと呼ばれる。例えばアグリコンが酸素によって糖のアノマー炭素と結合している配糖体は O-グリコシドと呼ばれる。天然には O-グリコシド、N-グリコシド、S-グリコシド、C-グリコシドが知られている。また、アグリコンがアノマー位の  $\alpha$  位(ヘミアセタール環またはヘミケタール環を平面とした場合、その平面の下側に配向)を占めているグリコシドは  $\alpha$ -グリコシド、 $\beta$  位(同上側)を占めているグリコシドは  $\beta$ -グリコシドと呼ばれる。

一般に、配糖体は水溶性が高いので、天然物の物から抽出する場合には、水あるいは熱水で抽出されやすい。また配糖体の中に紛れ込むように疎水性成分も同時に抽出されてくる。医薬の分野で考えた場合、専ら水(熱湯)抽出液を用いる漢方薬ほか多くの伝統医薬において薬効上でも配糖体の存在は極めて重要である。一般的に配糖体は、疎水性の生体膜を透過しにくいのが、消化酵素や腸内細菌などの作用で糖鎖が分解されて生成するアグリコンは疎水性で吸収されやすいものが多いので、配糖体を多く含む水溶液は経口投与に適したものといえる。

配糖体はそのアグリコンの種類やその有する性質によって細分されている。以下にいくつかの例を示す。

### ・アントシアニン

アントシアニジンをアグリコンとする O-グリコシド。ポリフェノールの一つで、植物の花や果実の色素としてよく見られる。



G: D-glucose

Fig 1.7 Structure of pelargonin

・強心配糖体

強心作用を持つ配糖体. ジキタリス強心配糖体のジギトキシンが著名であり, 糖の部分の極性によって, 消化管の吸収率や体内での消失半減期が変化するという報告がなされている.

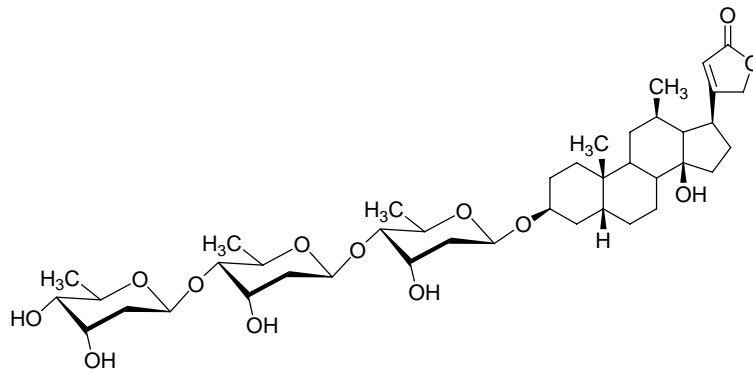
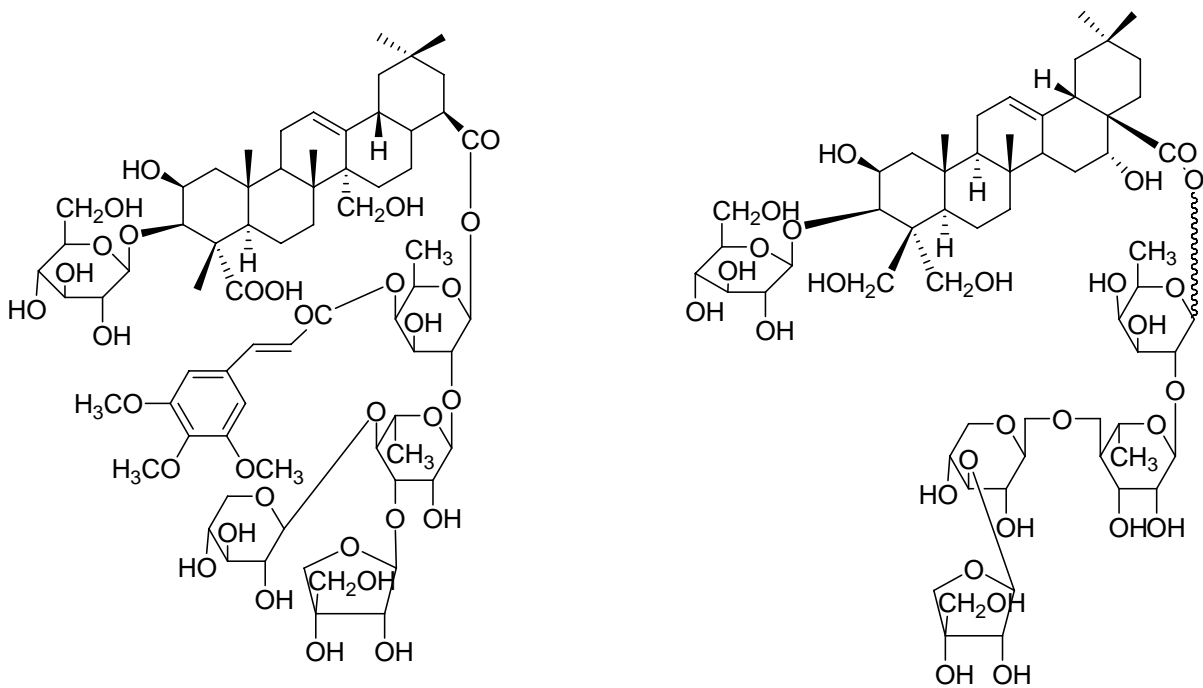


Fig 1.8 Structure of digitoxin

・サポニン

サポニン(saponin)は, シャボン玉のシャボン(ラテン語の *sapō*)と語源は同じであり, 起泡性がある. ステロイドやトリテルペンにオリゴ糖が結合した配糖体である. 例として生薬オンジ(イトヒメハギの根)に含まれる Onjisaponin-G や同じく生薬であるキキョウ(桔梗の根を乾燥させたもの)に含まれる Platycodin D は去痰薬として家庭薬に用いられる他, 漢方薬としても用いられる.



Onjisaponin-G (オンジ)

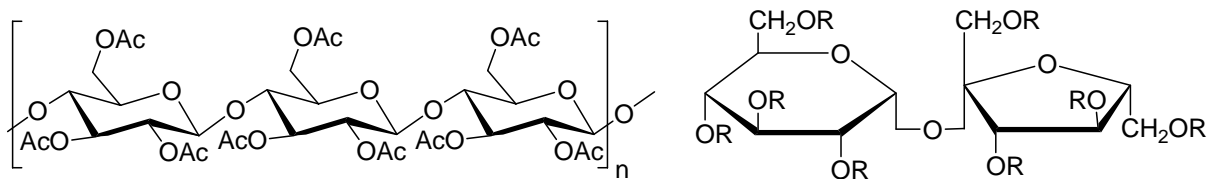
Platycodin D (キキョウ)

Fig 1.8 Structure of various saponins

## (2) 糖エステル

糖エステルはアノマー炭素以外のヒドロキシル基と酸がエステルを作った糖誘導体の総称である。用いられている例を挙げると紡績分野ではアセテート繊維，食品添加物としては乳化剤として用いられているショ糖脂肪酸エステル，また体内においても ATP を始めとするヌクレオチドは糖リン酸エステル誘導体に当たる。

アセチルセルロースはセルロースのヒドロキシル基を酢酸エステルとしたものである。このままでは溶媒に溶けないため，一部のアセチル基を加水分解することで，有機溶媒に可溶となる。これはアセテート繊維と呼ばれ紡績などの分野で応用されている。また乳化剤として用いられているショ糖脂肪酸エステルは，ショ糖の 8 つのヒドロキシル基と，ステアリン酸やラウリル酸，オレイン酸などの高級脂肪酸をエステル化したものだが，結合させる脂肪酸の種類・個数を変化させることによって親水性や親油性の程度を調節している。また，単に乳化作用を示すだけでなく粘度調整，食感改良，抗菌作用，冷凍変性防止など様々な効果をもっている。



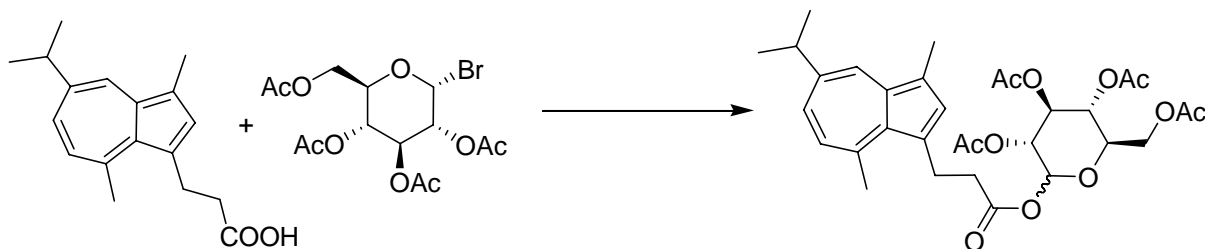
**Fig 1.8** Structure of triacetyl cellulose and sucrose esters of fatty acids (R=acyl)

### 1.3 目的

Azulene 化合物であるChamazuleneはヨーロッパにおいて古くから喘息，湿疹，枯草熱等の治療に民間薬として使用されてきた．またこのChamazulene は臨床的にも喘息，薬物アレルギー，リュウマチ等のアレルギー性疾患に治療効果を示すことが報告されている．さらに，ラットの受動性皮膚過敏反応（PCA 反応）と抗原添加による感作モルモット肺細胞組織からのヒスタミン遊離を Guaiazulene が抑制することも報告されている<sup>8)</sup>．このようにAzuleneは上記のような抗アレルギー作用を持つために注目され，医薬品や化粧品の一成分として用いられてきた．しかしながら 実際には使用されているアズレン化合物は2，3種類しかない．これは前述したように，Azulene 類が反応中に安定なアズレニウムイオン構造を生成することで多くの副反応が起こり，目的物質の収率が低下することに起因する．そのため新規アズレン化合物の合成には目的物の高収率化が必要である．

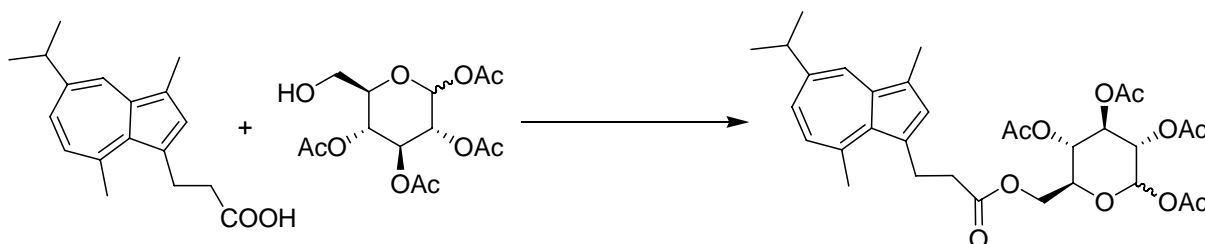
以上のことから，本研究では Azulene の更なる医薬品等への応用を考えた時に糖類に着目した．糖類は前述したように，医薬品だけでなく化粧品，食品にも利用されている化合物である．そのため，Azulene の側鎖に糖類を導入することにより従来の医薬品，化粧品分野において多岐にわたる分野での応用が可能になると考えられる．

そこで，まず始めに比較的合成が容易であると考えられる，グアイアズレンカルボン酸とハロゲン化糖を用いたグリコシドエステル(配糖体エステル)の合成を行った．<sup>7)</sup>



Scheme 1.9

次に，穏やかな条件でエステル縮合が行えるMitsunobu反応<sup>8)</sup>によって，アズレンカルボン酸とグルコースC6-位をエステル縮合させた糖エステルの合成を試みた．

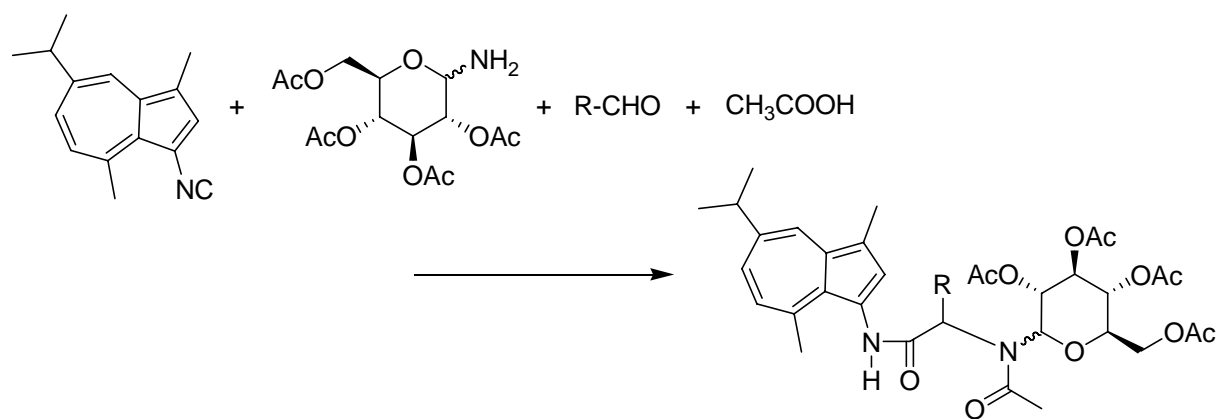


Scheme 1.10

さらに，*N*-グリコシドをアミンとして用いたUgi反応<sup>9)</sup>により，糖を持つアズレンアミド誘



導体の合成を行った。



Scheme 1.11

## 2. 試薬および分析機器

本研究を実行するに当たり、以下の試薬および分析機器を用いた。

### 2.1 試薬

- Guaiazulene (甲南化学株式会社)
- Phosphoryl Chloride (POCl<sub>3</sub>) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- N,N-Dimethyl Formamide (DMF) (特級, 関東化学株式会社)
- Indium(III) trifluoromethanesulfonate (In(OTf)<sub>3</sub>) (Aldrich Chem.Co.,Inc.)
- Zinc Powder (鹿特級, 90.0%, 関東化学株式会社)
- Ethyl Bromoacetate (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Ethyl Cyanoacetate (1 級,和光純薬工業株式会社)
- Piperidine (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium Hydroxide (1 級,和光純薬株式会社)
- Ethanol (99.5) (1 級,和光純薬工業株式会社)
- Acrylic acid (特級, 和光純薬工業株式会社)
- 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl Bromide (TAGB) (東京化成工業株式会社)
- Tetrabutylammonium Hydrogensulfate (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium Hydrogen Carbonate (1 級,和光純薬株式会社)
- Dichloromethane (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Azodicarboxylic Acid Diethyl Ester (DEAD) (40% in Toluene, 東京化成工業株式会社)
- Triphenyl Phosphine (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Methanol (特級, 和光純薬工業株式会社)
- 2-propanol (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Benzyl alcohol (特級, 関東化学株式会社)
- Toluene (特級, 和光純薬工業株式会社)
- D-Glucose (特級,和光純薬工業株式会社)
- Triphenylmethyl Chloride (特級,和光純薬工業株式会社)
- Pyridine (1 級,和光純薬工業株式会社)
- Acetic Anhydride (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium Azide (和光純薬工業株式会社)
- Tetrahydrofuran ,with Stabilizer (THF) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Hydroxylammonium Chloride (特級, 和光純薬工業株式会社)
- 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octane (DABCO) (Aldrich Chem Co., Inc.)
- 2,2-chloro-1,3-dimethylimidazolium (DMC) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Isobutylaldehyde (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Formarin (1 級, 和光純薬工業株式会社)

- Acetic Acid (特級, 関東化学株式会社)
- Dimethyl Sulfoxide (DMSO) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Wakogel C-200E (75~150  $\nu$  m, 破碎状, 和光純薬工業株式会社)

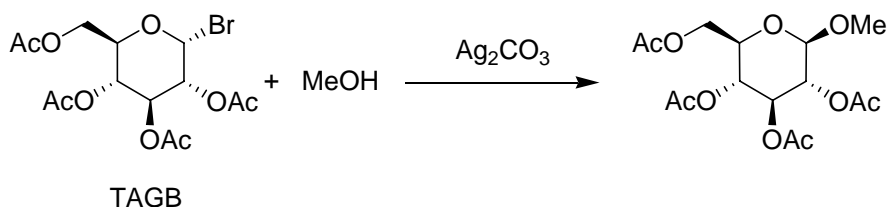
## 2.2 分析機器

- NMR (日本電子株式会社 JNM-LA400)
- MS (日本電子株式会社 JMS-AM SUN200)
- IR (株式会社堀場製作所 FT-720)
- 融点測定装置 (BÜCHI BÜCHI 535, 未補正で使用)

### 3. グリコシルエステルの合成<sup>10)</sup>

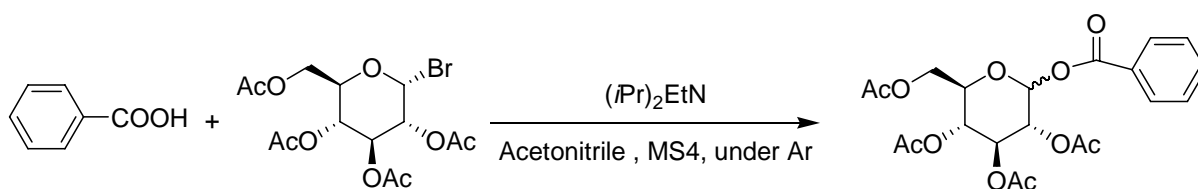
グリコシルエステルとは配糖体の一種で、糖のC1-位とアグリコンの結合様式がエステル結合であるものを指す。

配糖体合成の研究はかなり古くから行われており、最初に配糖体の合成を行ったのはA.Michaelである。しかし近年行われている天然物の合成などでも配糖体合成の多くはKoenigsとKnorrが行った改良法、あるいはそれをさらに改良した方法が用いられている。この改良法はKoenigs-Knorr反応として知られており、その方法は2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide(TAGB)とアルコールを過剰量の炭酸銀を用いて反応させる方法で、Koenigsらはこの方法でメチルグリコシドを得ている(Scheme 2.1)。



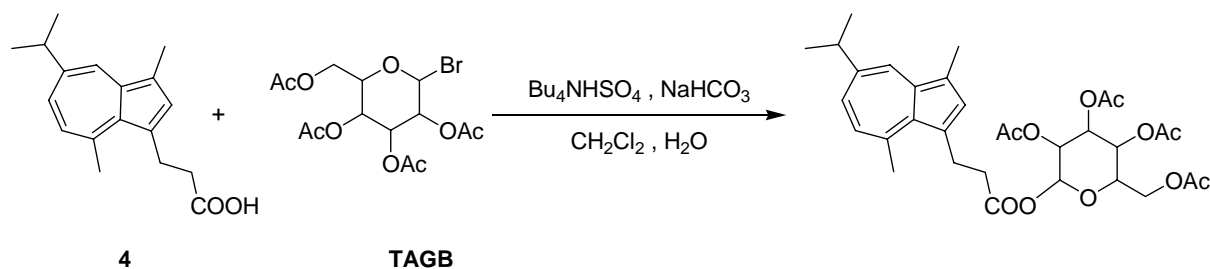
Scheme 2.1 Koenigs-Knorr reaction

また宮腰らは、触媒として重金属類を用いずに安息香酸と TAGB を反応させ、対応するグリコシドエステルを得ている(Scheme 2.2)。



Scheme 2.2 Koenigs-Knorr reaction without heavy metal salt

本研究ではこの宮腰らが行った方法を参考に、アズレンカルボン酸と TAGB を反応させ、アズレンカルボン酸グリコシドエステルの合成を試みた(Scheme 2.3)。



Scheme 2.3 Synthesis of azulene carboxylic acid glycosyl ester

### 3.1. アズレンカルボン酸の合成

まず、原料として必要なアズレンカルボン酸誘導体の合成を行った。

#### (1) **1** とブロモ酢酸エチルによる反応<sup>1)</sup>

Guaiazulene 5.0 g (0.025 mol)とDMF 10 mlをbenzene 50 mlに溶かし、激しく攪拌しながら phosphoryl chloride (POCl<sub>3</sub>) 5.0 g (0.03 mol) を反応液の温度が 50 °C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 分間反応させた。反応混合物を水中に注いで未反応のPOCl<sub>3</sub>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。diethyl etherを加えて抽出し、ether-benzene系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、hexane-ether (1:1) 混合溶媒より紫色部を分取した。暗紫色生成物をethanolから再結晶して、紫色針状晶 **1** を 5.2 g (収率 92%) 得た。

この紫色針状晶 **1** を 0.23 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol), Ethyl bromoacetate 0.33 g ( $2 \times 10^{-3}$  mol), Zn粉末 0.13 g ( $2.0 \times 10^{-3}$  mol)をTHF 8 mlに溶かし、In(OTf)<sub>3</sub>を 0.06 g (10 mol%)加え 0.5 時間 100°Cで加熱還流を行った。反応後、反応混合物をethyl acetateで抽出した。Ethyl acetate層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、hexane-ether (2:1)混合溶媒より緑色部(収率 68%)を得た。

さらにこの緑色部 0.21g を 2 ml の ethanol に溶かし、2 mol/l の NaOH 水溶液 2 ml を加えて 1 時間加熱還流を行った。反応終了後、2 mol/l の HCl 水溶液 2 ml を加えて酸性条件にし、ethyl acetate で抽出した。Ethyl acetate 層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、緑色部 0.18 g (収率 94%)を得た。

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

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 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) cm<sup>-1</sup>: 1643. MS *m/z*: 226 (M<sup>+</sup>). MS Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O: 226.14. Found 226.23.

**2**: green powders (ethanol), mp: 164.0-165.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.34 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.58 (3H, s), 3.05 (1H, sept, *J* = 7.0 Hz), 3.06 (1H, s), 6.26 (1H, d, *J* = 15.2 Hz) 7.10 (1H, d, *J* = 10.8 Hz) 7.38 (1H, dd, *J* = 2.0, 10.6 Hz), 7.90 (1H, s), 8.09 (1H, d, *J* = 2.0 Hz) 8.74 (1H, d, *J* = 15.2 Hz). MS *m/z*: 268 (M<sup>+</sup>). MS Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: 268.15. Found 268.12.

(2) **1** とシアノ酢酸エチルによる反応<sup>12),13)</sup>

**1** を 0.113 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol), Ethyl cyanoacetate 0.057 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) を Ethanol 5 ml に溶かし, Piperidine 0.043 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) を加え, 室温で 2 時間攪拌した. 反応後, 反応混合物を ethyl acetate で抽出した. Ethyl acetate 層を水洗し, 硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を留去して, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-acetone (4:1) 混合溶媒より茶色部 (収率 88%) を得た.

この茶色部 0.32 g を 5 ml の ethanol に溶かし, 2 mol/l の NaOH 水溶液 2 ml を加えて 2 時間加熱還流を行った. 反応終了後, 2 mol/l の HCl 水溶液 2 ml を加えて酸性条件にし, ethyl acetate で抽出した. Ethyl acetate 層を水洗し, 硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を留去して, 黄色部 **3** を定量的に得た.

**3**: brown powders, mp: 177.1°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.38 (6H, d,  $J$  = 6.7 Hz), 2.58 (3H, s), 3.13 (1H and 3H, sept and s,  $J$  = 6.4 Hz), 7.49 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 7.63 (1H, dd,  $J$  = 2.2, 11.0 Hz) 8.26 (1H, d,  $J$  = 1.8 Hz), 8.83 (1H, s) 9.24 (1H, s). MS  $m/z$ : 293 ( $M^+$ ) 43.18%. MS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 321.14. Found 293.25.

(3) グアiazulen とアクリル酸の反応<sup>14)</sup>

Guaiazulene 5.0 g (0.025 mol) と Acrylic acid 3.6 g (0.05 mol) を 2 時間 100°C で加熱還流を行った. その後, 反応混合物を減圧下 Acrylic acid を留去して, Ethanol より再結晶を行い, 青色針状晶 **4** を 2.3 g (34%) 得た.

**4**: blue needles (ethanol), mp: 145.0-145.9°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.33 (6H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 2.59 (3H, s), 2.76 (2H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 2.97 (3H, s), 3.05 (1H, sept,  $J$  = 6.8 Hz), 3.58 (2H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 6.84 (1H, d,  $J$  = 10.8 Hz), 7.26 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 10.8 Hz), 7.47 (1H, s), 8.05 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz). MS  $m/z$ : 270 ( $M^+$ ) 40.18%. MS Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: 270.16. Found 270.18.

## 3.2 Koenigs-Knorr 反応

### 3.2.1 実験

(1) TAGB と  $\beta$ -アズレン- $\alpha$ ,  $\beta$  不飽和-アズレンカルボン酸(**2**)を用いた反応

**2** を 0.135 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) と TAGB 0.411 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol), 硫酸水素テトラブチルアンモニウム 0.339 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) をジクロロメタン 8 ml に溶かし, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 2 ml 加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応後, ジクロロメタンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (2:1) 混合溶媒より緑色部 **5** 0.19 g (収率 64%) を得た.

**5**: yellow green bulk

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.33 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.06 (1H, sept,  $J=6.8$  Hz), 3.93 (1H, multi), 4.53 (2H, multi), 5.14 (2H, multi), 5.28 (1H, multi), 5.53 (1H, t,  $J=9.8$  Hz), 5.82 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.23 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=2.0, 10.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=15.2$  Hz). MS  $m/z$ : 598 ( $\text{M}^+$ ) 15.19%. MS Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_{11}$ : 598.24. Found 598.69.

(2) TAGB と  $\alpha$ -シアノ- $\beta$ -アズレン- $\alpha$ ,  $\beta$  不飽和-アズレンカルボン酸(**3**)を用いた反応

**3** を 0.146 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) と TAGB 0.411 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol), 硫酸水素テトラブチルアンモニウム 0.339 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) をジクロロメタン 8 ml に溶かし, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 2 ml 加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応後, ジクロロメタンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-acetone (4:1) 混合溶媒より褐色部 **6** 0.23 g (収率 74%) を得た.

**6**: brown prisms

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.33 (6H, d,  $J=7.2$  Hz), 2.10 (12H, s), 2.53 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.11 (1H, sept,  $J=7.2$  Hz), 3.87 (1H, multi), 4.08 (1H, multi), 4.26 (1H, multi), 5.25 (2H, multi), 5.80 (1H, multi), 7.27 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J=2.0, 10.8$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.71 (1H, s), 9.05 (1H, s). MS  $m/z$ : 623 ( $\text{M}^+$ ) 10.83%. MS Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NO}_{11}$ : 623.24. Found 623.40.

(3) TAGB と  $\beta$ -アズレン- $\alpha$ ,  $\beta$  飽和-アズレンカルボン酸(4)を用いた反応

4 を 0.135 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) と TAGB 0.411 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol), 硫酸水素テトラブチルアンモニウム 0.339 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) をジクロロメタン 8 ml に溶かし, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 2 ml 加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応後, ジクロロメタンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (4:1) 混合溶媒より緑色部 7 0.28 g (収率 95%) を得た.

7: blue prisms (ethanol), mp: 134.3°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.30 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.85 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.76 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.93 (3H, s), 2.98 (1H, sept,  $J=6.8$  Hz), 3.58 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.83 (1H, tetra d,  $J=2.0, 10.0$  Hz), 4.10 (1H, dd,  $J=2.0, 12.4$  Hz), 4.28 (1H, dd,  $J=4.4, 12.4$  Hz), 5.13 (2H, multi), 5.22 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 5.73 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.0, 10.4$  Hz), 7.41 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=2.0$  Hz). MS  $m/z$ : 600 ( $\text{M}^+$ ) 5.96%. MS Calcd for Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_{11}$ : 600.26. Found 600.40.



### 3.2.2 結果と考察

#### (1) TAGB と $\beta$ -アズレン- $\alpha$ , $\beta$ 不飽和-アズレンカルボン酸(**2**)を用いた反応

TAGB 及び **2** をジクロロメタンに溶かし、硫酸水素テトラブチルアンモニウム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 6 時間反応させた。反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、緑色生成物 **5**(収率 64%)を得た。

**5** は MS スペクトルより  $m/z$  598(相対強度: 15.19%)に分子イオンピークが認められた。また <sup>1</sup>H-NMR では、**2** のカルボキシル基を示すシグナルが消滅し、新たにグルコース骨格のシグナル( $\delta$  3.93–6.59)が認められた。さらに、アセチル基を示すシグナル( $\delta$  1.85–2.07)が認められた。以上のことからアズレンカルボン酸グリコシドエステル の **5** と決定した。

#### (2) TAGB と $\alpha$ -シアノ- $\beta$ -アズレン- $\alpha$ , $\beta$ 不飽和-アズレンカルボン酸(**3**)を用いた反応

TAGB 及び **3** をジクロロメタンに溶かし、硫酸水素テトラブチルアンモニウム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 6 時間反応させた。反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、褐色生成物 **6**(収率 74%)を得た。

**6** は MS スペクトルより  $m/z$  623(相対強度: 10.83%)に分子イオンピークが認められた。また <sup>1</sup>H-NMR では、**3** のカルボキシル基を示すシグナルが消滅し、新たにグルコース骨格のシグナル( $\delta$  3.87–5.80)が認められた。さらに、アセチル基を示すシグナルが( $\delta$  2.10)に認められた。以上のことからアズレンカルボン酸グリコシドエステル の **6** と決定した。

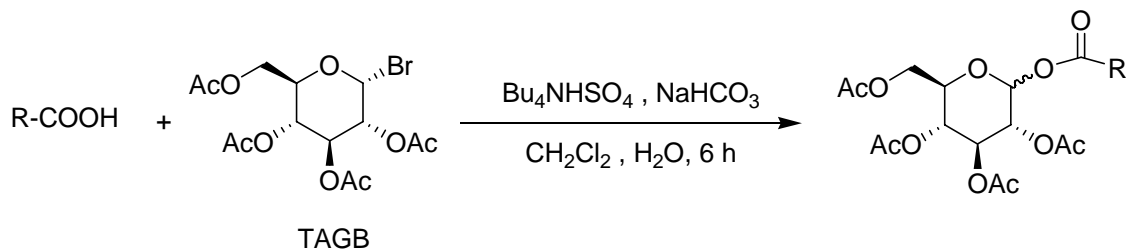
#### (3) TAGB と $\beta$ -アズレン- $\alpha$ , $\beta$ 飽和-アズレンカルボン酸(**4**)を用いた反応

TAGB 及び **4** をジクロロメタンに溶かし、硫酸水素テトラブチルアンモニウム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 6 時間反応させた。反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、青色生成物 **7**(収率 64%)を得た。

**7** は MS スペクトルより  $m/z$  600(相対強度: 5.96%)に分子イオンピークが認められた。また <sup>1</sup>H-NMR では、**4** のカルボキシル基を示すシグナルが消滅し、新たにグルコース骨格のシグナル( $\delta$  3.83–5.73)が認められた。さらに、アセチル基を示すシグナルが( $\delta$  1.85–2.07)認められた。以上のことからアズレンカルボン酸グリコシドエステル の **7** と決定した。

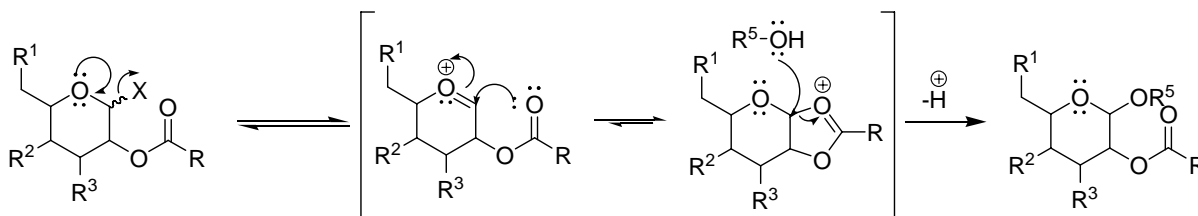
実験結果を以下に示す。

Table 2.1 Koenigs-Knorr reaction with various azulene carboxylic acid



Carboxylic acid	Product	Yield [%]
		64
		74
		95

この反応の機構としては、まず TAGB の臭素が脱離し、オキソカルベニウムイオンと隣接基関与により生じるジオキサニウムイオンを経て、配糖体が得られる反応であると考えられている(Scheme 2.4)。今回も同様の反応機構であると考えられる。



Scheme 2.4 Reaction mechanism of Koenigs-Knorr reaction

カルボン酸の比較をすると、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和・ $\alpha$ -無置換カルボン酸である **2** を用いた場合 64% と一番低く、 $\alpha$ 、 $\beta$ -飽和・ $\alpha$ -無置換カルボン酸である **4** が 95% と一番高い。これにより、不飽和結合の有無はカルボン酸の反応性に影響を及ぼしていると考えられるが、詳しい機構は不明である。さらに **2** と  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和・ $\alpha$ -シアノカルボン酸である **3** を比較すると、**3** の方が若

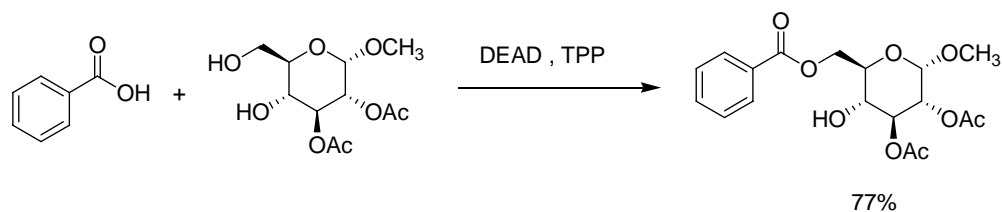
干ではあるが収率が高い。3 に置換しているシアノ基は電子吸引性であり、カルボン酸の反応性に影響を与えていることは考えられるが、詳しい理由は不明である。

どのカルボン酸(2-4)を用いても目的物(5-7)を生成していることから、今後は反応条件の最適化などが課題となる。

## 4. 糖エステルの合成

糖エステル誘導体は糖のアノマー位以外のヒドロキシル基がエステル結合になっているものである。

糖エステル誘導体の合成は様々な方法で行われているが、本研究では Mitsunobu 反応に着目した。Mitsunobu はグルコースの C6-位の一級ヒドロキシル基と安息香酸を、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)とトリフェニルホスフィン(TPP)を縮合剤として用いることでエステル化している(Scheme 4.1)。また、DEAD と TPP を用いてエステル縮合させる反応は Mitsunobu 反応としてよく知られている。

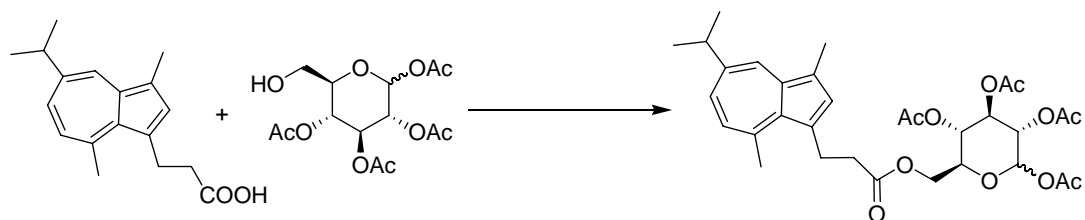


Scheme 4.1 Mitsunobu reaction

この反応は穏やかな条件下で縮合反応が進むため、天然物の合成などにおいて多用されている反応でもあるが、求核剤(本研究ではカルボン酸)の  $pK_a$  が高い場合は反応が進行しないという弱点がある(一般的に  $pK_a$  が 13 以上では反応しない)。

アズレン誘導体は通常のエステル化反応において多用される酸条件の反応においてはアズレニウムイオンを形成し、反応収率の低下が考えられる他、糖誘導体においても高温条件では予期せぬ副反応が考えられるためこの反応を適用した。

本研究ではアズレンカルボン酸と、C6-位のヒドロキシル基のみ保護されていない糖誘導体 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-D-glucose を合成し、Mitsunobu 反応を用いて糖エステル誘導体の合成を行う経路を試みた。



Scheme 4.2 Synthetic route of glucosyl azulene carboxylate

## 4.1. Mitsunobu 反応

まず, Mitsunobu 反応におけるアズレンカルボン酸の有効性を確認するために種々アルコールとの Mitsunobu 反応を行った.

### 4.1.1 実験

#### (1) **2** とメタノールの反応

**2** を 0.135 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) とメタノール 0.064 g ( $2.0 \times 10^{-3}$  mol), トリフェニルホスフィン 0.262 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) をトルエン 8 ml に溶かし, DEAD を 0.435 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応後, トルエンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (2:1) 混合溶媒より緑色部 **8a** 0.127 g (収率 90%) を得た.

#### (2) **2** と 2-プロパノールの反応

**2** を 0.135 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) と 2-プロパノール 0.120 g ( $2.0 \times 10^{-3}$  mol), トリフェニルホスフィン 0.262 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) をトルエン 8 ml に溶かし, DEAD を 0.435 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応後, トルエンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (2:1) 混合溶媒より緑色部 **8b** 0.100 g (収率 65%) を得た.

#### (3) **2** とベンジルアルコールの反応

**2** を 0.135 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) とベンジルアルコール 0.216 g ( $2.0 \times 10^{-3}$  mol), トリフェニルホスフィン 0.262 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) をトルエン 8 ml に溶かし, DEAD を 0.435 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応後, トルエンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (2:1) 混合溶媒より緑色部 **8c** 0.163 g (収率 94%) を得た.

#### (4) **3** とメタノールの反応

**3** を 0.146 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) とメタノール 0.064 g ( $2.0 \times 10^{-3}$  mol), トリフェニルホスフィン 0.262 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) をトルエン 8 ml に溶かし, DEAD を 0.435 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応後, トルエンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-acetone (4:1) 混合溶媒より緑色部 **9a** 0.108 g (収率 70%) を得た.

(5) **3** と 2-プロパノールの反応

**3** を 0.146 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) と 2-プロパノール 0.120 g ( $2.0 \times 10^{-3}$  mol), トリフェニルホスフィン 0.262 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) をトルエン 8 ml に溶かし, DEAD を 0.435 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応後, トルエンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-acetone (4:1) 混合溶媒より緑色部 **9b** 0.101 g (収率 60%) を得た.

(6) **3** とベンジルアルコールの反応

**3** を 0.146 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) とベンジルアルコール 0.216 g ( $2.0 \times 10^{-3}$  mol), トリフェニルホスフィン 0.262 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) をトルエン 8 ml に溶かし, DEAD を 0.435 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応後, トルエンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-acetone (4:1) 混合溶媒より緑色部 **9c** 0.120 g (収率 65%) を得た.

(7) **4** とメタノールの反応

**4** を 0.135 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) とメタノール 0.064 g ( $2.0 \times 10^{-3}$  mol), トリフェニルホスフィン 0.262 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) をトルエン 8 ml に溶かし, DEAD を 0.435 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応後, トルエンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (4:1) 混合溶媒より緑色部 **10a** 0.134 g (収率 95%) を得た.

(8) **4** と 2-プロパノールの反応

**4** を 0.135 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) と 2-プロパノール 0.120 g ( $2.0 \times 10^{-3}$  mol), トリフェニルホスフィン 0.262 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) をトルエン 8 ml に溶かし, DEAD を 0.435 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応後, トルエンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (4:1) 混合溶媒より緑色部 **10b** 0.110 g (収率 71%) を得た.

(9) **4** とベンジルアルコールの反応

**4** を 0.135 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol) とベンジルアルコール 0.216 g ( $2.0 \times 10^{-3}$  mol), トリフェニルホスフィン 0.262 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) をトルエン 8 ml に溶かし, DEAD を 0.435 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応後, トルエンで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (4:1) 混合溶媒より緑色部 **10c** 0.144 g (収率 83%) を得た.

## 4.1.2 結果と考察

### (1) **2** とメタノールの反応

**2** 及びメタノール, DEAD, TPP をトルエンに溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, 緑色生成物 **8a**(収率 90%)を得た.

**8a** は MS スペクトルより  $m/z$  282(相対強度: 86.6%)に分子イオンピークが認められた. また 1H-NMR では, **2** のカルボキシル基を示すシグナルが消滅し, 新たにメチル基を示すシグナル ( $\delta$  3.77)が認められた. 以上のことから $\beta$ -アズレン- $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸エステル **8a** と決定した.

### (2) **2** と 2-プロパノールの反応

**2** 及び 2-プロパノール, DEAD, TPP をトルエンに溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, 緑色生成物 **8b**(収率 65%)を得た.

**8b** は MS スペクトルより  $m/z$  310(相対強度: 54.89%)に分子イオンピークが認められた. また 1H-NMR では, **2** のカルボキシル基を示すシグナルが消滅し, 新たにメチル基を示すシグナル( $\delta$  1.23), メチンプロトンを示すシグナル( $\delta$  5.05)に認められた. 以上のことから $\beta$ -アズレン- $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸エステル **8b** と決定した.

### (3) **2** とベンジルアルコールの反応

**2** 及びベンジルアルコール, DEAD, TPP をトルエンに溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, 緑色生成物 **8c**(収率 94%)を得た.

**8c** は MS スペクトルより  $m/z$  347(相対強度: 38.47%)に分子イオンピークが認められた. また 1H-NMR では, **2** のカルボキシル基を示すシグナルが消滅し, 新たにメチレンプロトンを示すシグナル( $\delta$  5.27)に, ベンゼン環を示すシグナル( $\delta$  7.30)に認められた. 以上のことから $\beta$ -アズレン- $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸エステル **8c** と決定した.

### (4) **3** とメタノールの反応

**3** 及びメタノール, DEAD, TPP をトルエンに溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, 褐色生成物 **9a**(収率 70%)を得た.

**9a** は MS スペクトルより  $m/z$  309(相対強度: 75.67%)に分子イオンピークが認められた. また 1H-NMR では, **3** のカルボキシル基を示すシグナルが消滅し, 新たにメチル基を示すシグナル( $\delta$  3.88)に認められた. 以上のことから $\beta$ -アズレン- $\alpha$ -シアノ- $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸エステル **9a** と決定した.

#### (5) **3** と 2-プロパノールの反応

**3** 及び 2-プロパノール, DEAD, TPP をトルエンに溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, 褐色生成物 **9b**(収率 60%)を得た.

**9b** は MS スペクトルより  $m/z$  337(相対強度: 100%)に分子イオンピークが認められた. また 1H-NMR では, **3** のカルボキシル基を示すシグナルが消滅し, 新たにメチル基を示すシグナルが( $\delta$  1.35)に, メチンプロトンを示すシグナルが( $\delta$  5.16)に認められた. 以上のことから $\beta$ -アズレン- $\alpha$ -シアノ- $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸エステル **9b** と決定した.

#### (6) **3** とベンジルアルコールの反応

**3** 及びベンジルアルコール, DEAD, TPP をトルエンに溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, 緑色生成物 **9c**(収率 65%)を得た.

**9c** は MS スペクトルより  $m/z$  371(相対強度: 88.26%)に分子イオンピークが認められた. また 1H-NMR では, **3** のカルボキシル基を示すシグナルが消滅し, 新たにメチレンプロトンを示すシグナルが( $\delta$  5.27)に, ベンゼン環を示すシグナルが( $\delta$  7.25–7.33)に認められた. 以上のことから $\beta$ -アズレン- $\alpha$ -シアノ- $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸エステル **9c** と決定した.

#### (7) **4** とメタノールの反応

**4** 及びメタノール, DEAD, TPP をトルエンに溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, 青色生成物 **10a**(収率 95%)を得た.

**10a** は MS スペクトルより  $m/z$  284(相対強度: 9.91%)に分子イオンピークが認められた. また 1H-NMR では, **3** のカルボキシル基を示すシグナルが消滅し, 新たにメチル基を示すシグナルが( $\delta$  3.61)に認められた. 以上のことから $\beta$ -アズレンプロピオン酸エステル **10a** と決定した.

#### (8) **4** と 2-プロパノールの反応

**4** 及び 2-プロパノール, DEAD, TPP をトルエンに溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, 青色生成物 **10b**(収率 71%)を得た.

**10b** は MS スペクトルより  $m/z$  312(相対強度: 39.51%)に分子イオンピークが認められた. また 1H-NMR では, **4** のカルボキシル基を示すシグナルが消滅し, 新たにメチル基を示すシグナルが( $\delta$  1.17)に, メチンプロトンを示すシグナルが( $\delta$  4.95)に認められた. 以上のことから $\beta$ -アズレンプロピオン酸エステル **10b** と決定した.



(9) **4** とベンジルアルコールの反応

**4** 及びベンジルアルコール、DEAD、TPP をトルエンに溶かし室温で 24 時間反応させた。反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、青色生成物 **10c**(収率 83%)を得た。

**10c** は MS スペクトルより  $m/z$  348(相対強度: 38.47%)に分子イオンピークが認められた。また <sup>1</sup>H-NMR では、**4** のカルボキシル基を示すシグナルが消滅し、新たにメチレンプロトンを示すシグナルが( $\delta$  5.12)に、ベンゼン環を示すシグナルが( $\delta$  7.27-7.34)に認められた。以上のことから $\beta$ -アズレンプロピオン酸エステル **10c** と決定した。

**8a:** green needle

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.33 (6H, d, J=7.2 Hz), 2.57 (3H, s), 3.03 (3H, and 1H, s and sept, J=6.8 Hz), 3.78 (3H, s), 6.25 (1H, d, J=15.2 Hz), 7.06 (1H, d, J=10.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J=2.0, 10.8 Hz), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.64 (1H, d, J=15.2 Hz). MS *m/z*: 282.38 (M<sup>+</sup>:282) ().

MS *m/z*: 282 (M<sup>+</sup>) 86.6%. MS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: 282.16. Found 310.23

**8b:** green oil

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.23 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.25 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.48 (3H, s), 2.94 (1H, sept, J=6.8 Hz), 2.96 (3H, s), 5.05 (1H, sept, J=6.4 Hz), 6.17 (1H, d, J=15.2 Hz), 6.93 (1H, d, J=10.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.0, 10.8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.55 (1H, d, J=15.2 Hz). MS *m/z*:

312 (M<sup>+</sup>) 39.51%. MS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>: 310.19. Found 310.29

**8c:** green needle mp: 68.0-68.5°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.25 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.48 (3H, s), 2.94 (1H, sept, J=6.8 Hz), 2.96 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.17 (1H, d, J=15.2 Hz), 6.93 (1H, d, J=10.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.0, 10.8 Hz), 7.30 (5H, multi), 7.77 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=2.0 Hz). MS *m/z*: 358 (M<sup>+</sup>) 79.45%. MS Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>:

358.19. Found 383.32.

**9a:** green powder

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.37 (6H, d, J=7.2 Hz), 2.57 (3H, s), 3.12 (1H, sept, J=7.2 Hz), 3.13 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.39 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 11.2 Hz), 8.22 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.76 (1H, s), 9.16 (1H, s). MS *m/z*: 307 (M<sup>+</sup>) 75.67%. MS Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: 307.16. Found 383.29.

**9b:** brown bulk mp: 128.7-130.2°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.35 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.37 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.58 (3H, s), 3.13 (1H, sept, J=6.8 Hz), 3.13 (3H, s), 5.05 (1H, sept, J=6.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.56 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.75 (1H, s), 9.15 (1H, s). MS *m/z*: 335 (M<sup>+</sup>) 100.0%. MS Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: 335.18. Found 383.26.

**9c:** brown needle mp: 101.5-102.1°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.32 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.57 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.08 (1H, sept, J=6.4 Hz), 5.27 (2H, s), 7.30 (5H, multi), 7.39 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J=2.0, 10.8 Hz), 8.16 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.70 (1H, s), 9.10 (1H, s). MS *m/z*: 284 (M<sup>+</sup>) 88.26%. MS Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: 383.19.

Found 383.30.

**10a:** blue oil

<sup>1</sup>H-NMR (Acetone-*d*6)  $\delta$  = 1.31 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.56 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.95 (3H, s), 3.03 (1H, sept, J=6.8 Hz), 3.51 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.62 (3H, s), 6.86 (1H, d, J=10.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.0, 10.4 Hz), 7.47 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=2.0 Hz). MS *m/z*: 284 (M<sup>+</sup>) 9.91%. MS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>: 284.18. Found 312.34.

**10b:** blue oil

<sup>1</sup>H-NMR (Acetone-*d*6)  $\delta$  = 1.17 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.31 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.56 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.94 (3H, s), 3.02 (1H, sept, J=7.0 Hz), 3.51 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.95 (1H, sept, J=6.4 Hz), 6.84 (1H, d, J=10.8 Hz), 7.30 (1H, dd, J=2.0, 10.8 Hz), 7.47 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=2.0 Hz). MS *m/z*: 312 (M<sup>+</sup>) 39.51%. MS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>: 312.21. Found 312.44.

**10c:** blue oil

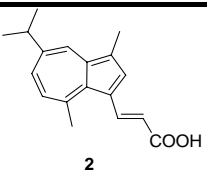
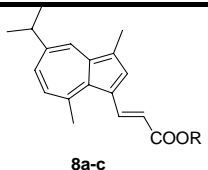
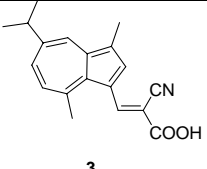
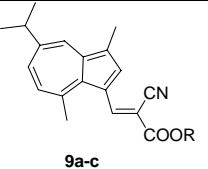
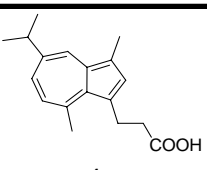
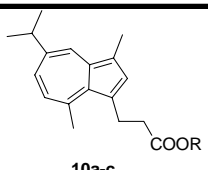
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.30 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.56 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.93 (3H, s), 2.98 (1H, sept, J=6.6 Hz), 3.56 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.10 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=10.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.0, 10.8 Hz), 7.30 (5H, multi), 7.41 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=2.4 Hz). MS *m/z*: 360 (M<sup>+</sup>) 15.19%. MS Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>: 360.21. Found 360.34.

実験結果を以下に示す。

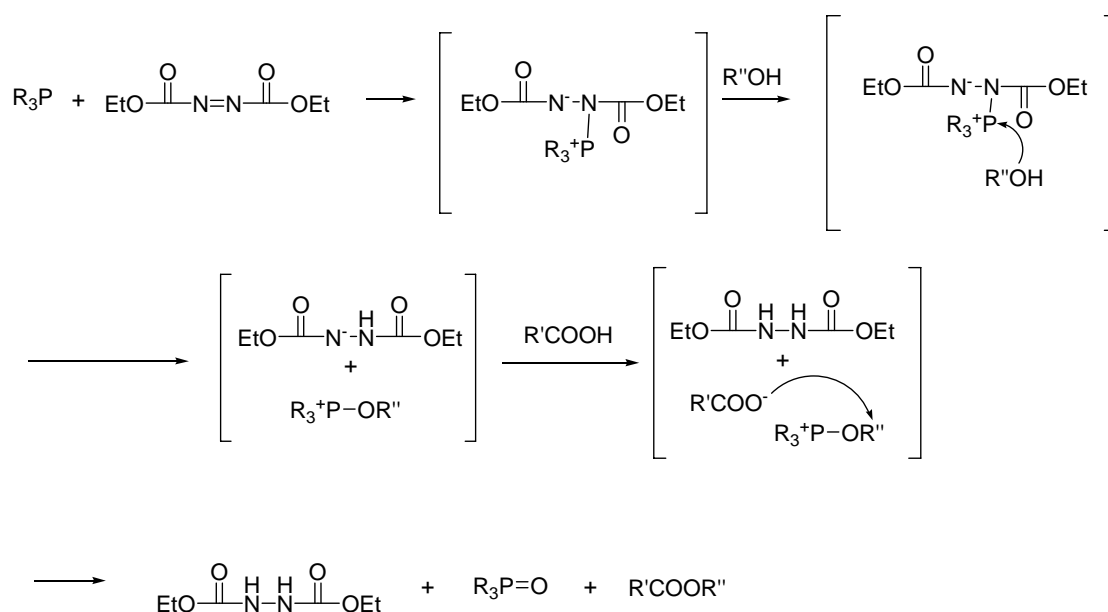
Table 4.1 Mitsunobu reaction with various alcohols

$$\text{R-COOH} + \text{R'-OH} \xrightarrow[\text{Toluene, rt, 24 h}]{\text{DEAD, PPh}_3} \text{R-COOR'}$$

**2-4**

Carboxylic Acid	R'-OH	Product	Yield [%]
 <b>2</b>	Me-OH	 <b>8a-c</b>	90
	<i>i</i> Pr-OH		65
	Ph-CH <sub>2</sub> -OH		94
 <b>3</b>	Me-OH	 <b>9a-c</b>	70
	<i>i</i> Pr-OH		60
	Ph-CH <sub>2</sub> -OH		65
 <b>4</b>	Me-OH	 <b>10a-c</b>	95
	<i>i</i> Pr-OH		71
	Ph-CH <sub>2</sub> -OH		83

Mitsunobu 反応の機構としては、まず DEAD と TPP が結合してベタインとなり、アルコールの酸素原子とリン原子が結合、続いてカルボン酸がリン原子ではなくアルコールのアルキルに攻撃をし、エステルが得られる反応であると考えられている (Scheme 3.3)。今回も同様の反応機構であると考えられる。



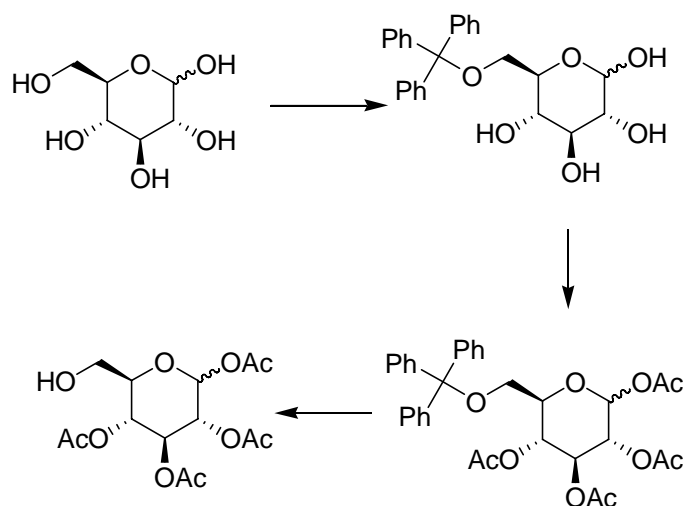
Scheme 4.3 Reaction mechanism of Mitsunobu reaction

アルコールの比較をすると、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和- $\alpha$ -無置換カルボン酸である **2** を用いた場合、一級アルコールであるメタノールと反応させると 90%、二級アルコールである 2-プロパノールでは 65%と、一級アルコールの方が良い収率であった。これは最後段階の反応が $S_N2$  反応であるため、二級アルコールでは反応スピードが遅いと考えられる。また、カルボン酸の比較を行うと $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和- $\alpha$ -シアノカルボン酸である **3** を用いた場合、他のカルボン酸を用いた場合に比べて、**3** の方が若干ではあるが収率が低い。詳しい理由は不明であるが、無置換である **2** の方が立体的に空いているために反応が行われやすいという可能性も否定できない。また、飽和・不飽和カルボン酸の比較については、収率の傾向は特に見られなかった。

どのカルボン酸(**2-4**)を用いても目的物(**8-10**)を生成していることから、Mitsunobu 反応の有効性が確認できた。

## 4.2 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-D-glucoseの合成<sup>15)</sup>

Mitsunobu 反応において、アズレンカルボン酸と縮合させるために必要な、C6位のみ保護されていない1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-D-glucoseの合成を行った。また以下の合成経路での検討を行った(Scheme4.4)。



Scheme 4.4 Synthetic route of 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-D-glucose

### 4.2.1 C6位の補保護

グルコースの C6位の水ドロキシル基(一級水ドロキシル基)のみ保護されていない物質を作るため、あらかじめ他の水ドロキシル基とは異なる保護基で補保護する必要がある。保護基はトリチル基(トリフェニルメチル基)を用いた。

#### 4.2.1.1 実験及び結果

・ D-glucose とトリフェニルクロロメタンの反応

D-glucose 0.180 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol)及びトリフェニルクロロメタン 0.278 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol)をピリジンに溶かし室温で 2 時間反応させた。反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、透明な生成物 **11** をほぼ定量的に得た。

**11** はMSスペクトルより  $m/z$  422 に微弱な分子イオンピークが認められた。さらにとりチル基を示す  $m/z$  243 のフラグメントピークが確認された。また<sup>1</sup>H-NMRでは、グルコースのシグナルの他に、**11** のベンゼン環を示すシグナルが認められた。以上のことからグルコースC6位にとりチルエーテルの置換した **11** と決定した。

**11:**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.77 (1H, oct,  $J = 2.4$  Hz), 4.14 (1H, dd,  $J = 2.4, 12.4$  Hz), 4.25 (1H, dd,  $J = 4.8, 12.4$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.93 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz) , 5.09 (1H, t,  $J = 9.6$  Hz) , 5.20 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz) , 7.45(15H, multi).

## 4.2.2 二級ヒドロキシル基の保護

補保護を行った **11** の二級ヒドロキシル基を保護するため、アセチル基を導入した。

### 4.2.2.1 実験及び結果

- ・ **11** と無水酢酸の反応

**11** 0.42 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 及び無水酢酸 0.61 g ( $6.0 \times 10^{-3}$  mol) をピリジンに溶かし室温で 48 時間反応させた。反応終了後は再結晶によって、透明～淡黄色の生成物 **12** をほぼ定量的に得た。

**12** は MS スペクトルより  $m/z$  590 に分子イオンピークが認められた。また  $^1\text{H-NMR}$  では、**11** のシグナルの他に、アセチル基を示すシグナルが認められた。以上のことから **11** にアセチル基が四つ置換した **12** と決定した。

**12**:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.77 (1H, oct,  $J = 2.4$  Hz), 4.14 (1H, dd,  $J = 2.4, 12.4$  Hz), 4.25 (1H, dd,  $J = 4.8, 12.4$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.93 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz), 5.09 (1H, t,  $J = 9.6$  Hz), 5.20 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz), 7.45 (15H, multi).

## 4.2.3 C6-位の脱補保護

**12** の脱補保護により、目的である 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-D-glucose の合成を試みた。

### 4.2.3.1 実験及び結果

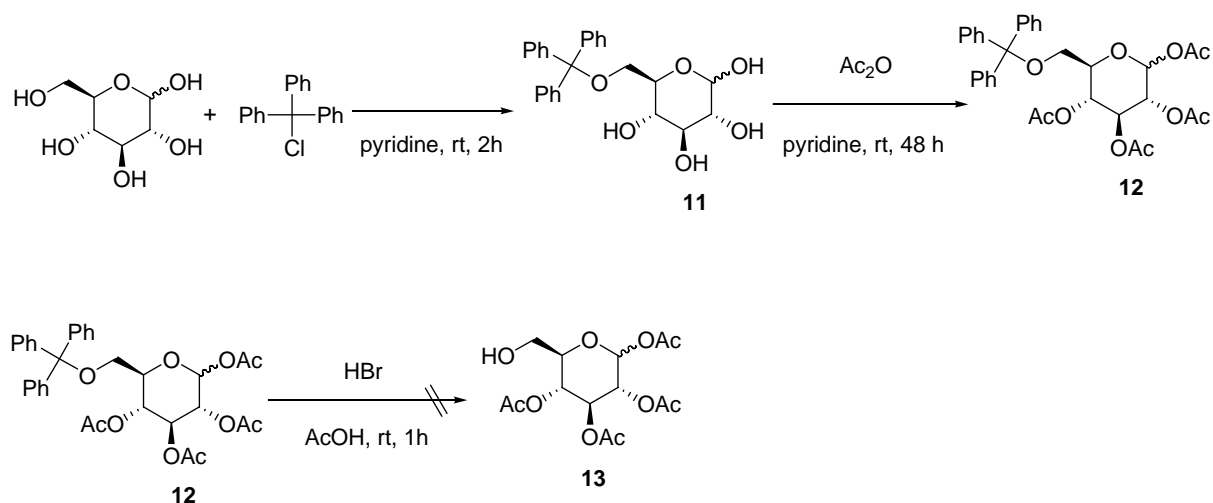
- ・ **12** と臭化水素酸酢酸溶液の反応

**12** を 20% 臭化水素酸酢酸溶液に溶かし室温で 1 時間反応させた。しかし、目的物である **13** を得ることが出来なかった。



### 4.2.3.2 考察

補保護からの合成スキームを以下に示す.



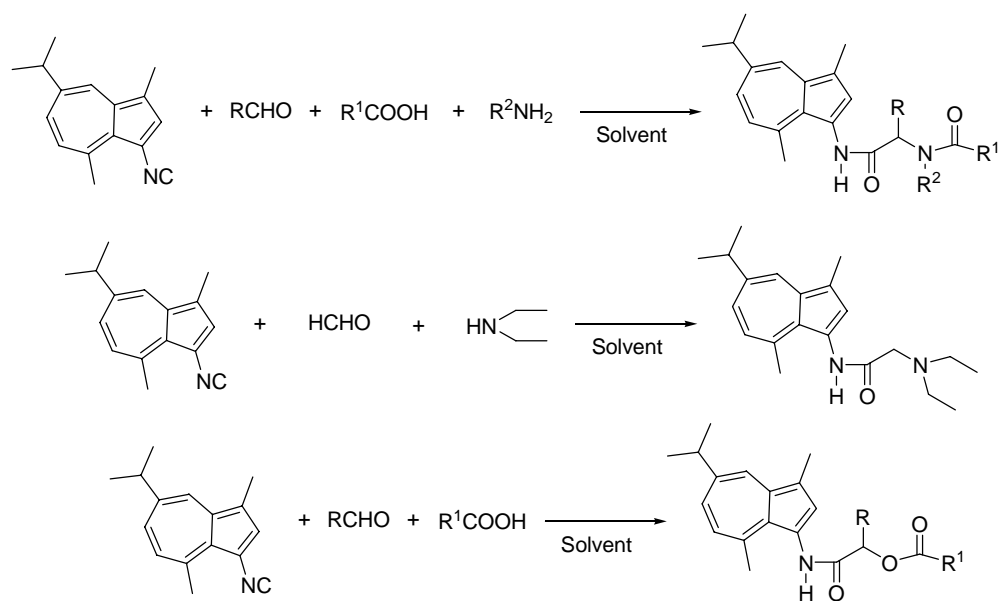
Scheme 4.5 Attempted synthesis of 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-D-glucose

反応は、二段階目までは効率的に進めることが出来たが、最後の段階において **13** を得ることが出来なかった。原因としては、補保護基が適切でなかったために、最後の段階において酸の強い条件を用いざるを得なかったことが考えられる。そこで反応を進行させる事が出来ず、**13** を得ることが出来なかった可能性がある。今後は反応条件最適化などを行うとともに、用いる補保護基・保護基を検討する必要がある。

## 5. 糖を持つアズレンアミド誘導体の合成<sup>16)</sup>

アズレンアミド誘導体の合成については、田原が報告している。

アミド誘導体の合成は現在様々な方法で行われているが、田原はイソシアノグアイアズレンを用いた Ugi 反応及び Passerini 反応によりアズレンアミド誘導体を得ている(Scheme 5.1).

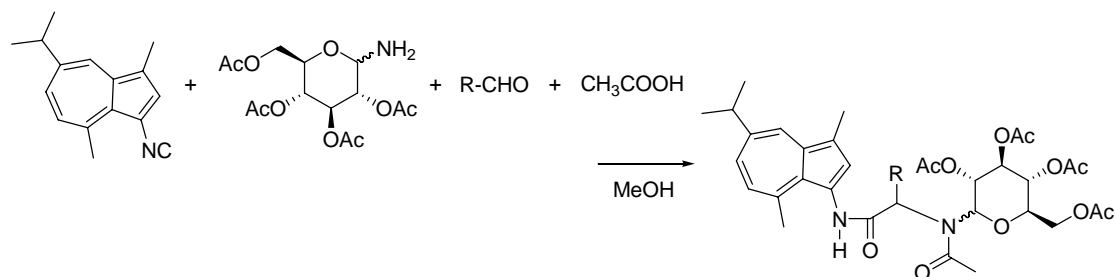


Scheme 5.1 Ugi reaction and Passerini reaction using 3-isocyanoguaiazulene

そこで本研究では、糖を持つアズレンアミド誘導体の合成を目的とし、Ugi 反応によって糖誘導体をアズレンの側鎖に組み込むことを試みた。

Ugi 反応は、イソニトリル、アミン、アルデヒド、カルボン酸の 4 成分を縮合させる Ugi-4CC と、イソニトリル、アミン、アルデヒドの 3 成分を縮合させる Ugi-3CC があり、効率的にアミド化合物が得られる反応である。そしてこれはイソシアノグアイアズレンを用いた場合においても可能である。

そこで、Ugi 反応におけるアミンの成分に *N*-グリコシドを用いることで糖をアズレンの側鎖に組み込むことが可能だと考えた。

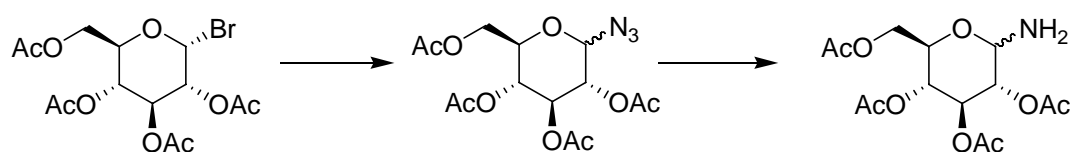


Scheme 5.2 Synthetic route of azulene amide derivatives with sugar

## 5.1. 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glucosyl amine の合成

まず, Ugi 反応で糖誘導体をアミンとして使用するため, 合成する必要があった. そこで *N*-グリコシドである 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-D-glucosyl amine の合成を行った.

合成方法は TAGB を原料に用い, 以下に示す合成経路にて行った.



Scheme 5.3 Synthetic route of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-D-glucosyl amine

### 5.1.1 azide の合成

まず, アノマー位に窒素原子を導入するため, TAGB の臭素原子を azide に置換した.

#### 5.1.1.1 実験及び結果

##### ・TAGB とアジ化ナトリウムの反応

TAGB 0.44 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 及びアジ化ナトリウム ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) をジクロロメタンに溶かし, 硫酸水素テトラブチルアンモニウム ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 2 ml を加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応終了後, ジクロロメタンにて水洗抽出した. 硫酸ナトリウムで脱水を行い, 減圧下溶媒を留去した. その後にエタノールにて再結晶を行い, 無色生成物 **14** (収率 94%) を得た.

**14**: needles (ethanol), mp 127.6-128.4°C

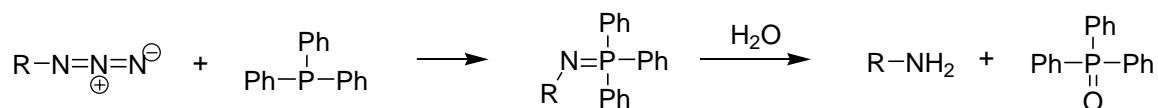
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.77 (1H, oct,  $J = 2.4$  Hz), 4.14 (1H, dd,  $J = 2.4, 12.4$  Hz), 4.25 (1H, dd,  $J = 4.8, 12.4$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.93 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz), 5.09 (1H, t,  $J = 9.6$  Hz), 5.20 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz).

##### ・TAGB とアジ化ナトリウムの反応

TAGB 及びアジ化ナトリウムをジクロロメタンに溶かし, 硫酸水素テトラブチルアンモニウム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え, 室温で 6 時間反応させた. 反応終了後にエタノールにて再結晶を行い, 無色生成物 **14** (収率 94%) を得た.

## 5.1.2 amine の合成

得られたazideをamineに変換するため、TPPと反応させて生じた中間体を水で加水分解するStaudinger reaction<sup>17)</sup>を用いた。



Scheme 5.4 Staudinger reaction

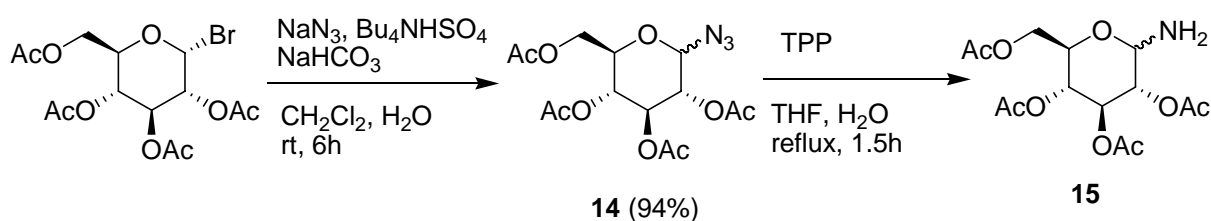
### 5.1.2.1 実験及び結果

#### ・ Azide と TPP の反応

Azide 0.373 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol)とTPP 0.262 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol)をTHF 5 mlに溶かし、蒸留水 0.18 g (0.01 mol)を加え、加熱環流で 1.5 時間反応させた。無色～淡黄色の **15** 及びトリフェニルホスフィンオキシドの混合物を得た。

### 5.1.2.2 考察

TAGB からの合成スキームを以下に示す。



Scheme 5.5 Synthesis of 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-D-glucosyl amine

一段階目の反応は効率よく進行し、94%の収率で中間体である azide を得ることが出来た。また、二段階目の反応は進行していると考えられるが、複生するトリフェニルホスフィンオキシドと目的物である **15** の精製・分離を行うことが出来ず、収率を求めることが出来なかった。そこで、反応を阻害する恐れがあったものの、混合物の状態でも Ugi 反応に用いた。

## 5.2. Ugi 4CC

### ・ 3-イソシアノグアイアズレン(**16**)の合成

**1** 0.23g( $1.0 \times 10^{-3}$  mol), 塩酸ヒドロキシルアミン 0.21 g ( $3.0 \times 10^{-3}$  mol), 2 mol/Lの水酸化ナトリウム 4 mlをエタノール 10 mlに溶かし, 30 分加熱還流させた. 反応終了後, クロロホルムにより水洗抽出し, 硫酸ナトリウムを用いて脱水した. 脱水後, 溶媒を除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)により青色部を得た.

青色部を 0.07g( $0.3 \times 10^{-3}$  mol)と 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octane 0.07g( $0.6 \times 10^{-3}$  mol)をジクロロメタンにそれぞれ溶かし, その後脱水剤である 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolinium Chloride 0.05g( $0.3 \times 10^{-3}$  mol)を加えて室温で2時間攪拌した. 反応終了後, ジクロロメタンで水洗抽出し, 硫酸ナトリウムで脱水した. 脱水後, 溶媒を除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-エーテル混合溶媒(4:1)により青色部 **16** 0.057gを(収率 94%)得た.

**16**: dark green needles(hexane), mp:55.4°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=10.8$  Hz), 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)  $2100\text{cm}^{-1}$ : MS  $m/z$ : 223.78 ( $\text{M}^+$ :223) (Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$ : 223.1361).

## 5.2.1 実験

### (1) イソブチルアルデヒドを用いた Ugi-4CC

**16** 0.11 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol), イソブチルアルデヒド 0.07 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol), 酢酸 0.06g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 及び **15** の混合物をメタノール 5 ml に溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後ジクロロメタンで水洗抽出し, 硫酸ナトリウムで乾燥した. 乾燥後, 溶媒を留去し, シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, hexane-acetone 混合溶媒(1:2)により青色生成物 **17a**(収率 14%)を得た.

### (2) ホルマリンを用いた Ugi-4CC

**16** 0.11 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol), ホルマリン 0.08 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol), 酢酸 0.06g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 及び **15** の混合物をメタノール 5 ml に溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後ジクロロメタンで水洗抽出し, 硫酸ナトリウムで乾燥した. 乾燥後, 溶媒を留去し, シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, hexane-acetone 混合溶媒(1:2)により青色生成物 **17b**(収率 10%)を得た.

### (3) ベンズアルデヒドを用いた Ugi-4CC

**16** 0.11 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol), ベンズアルデヒド 0.11 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol), 酢酸 0.06g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 及び **15** の混合物をメタノール 5 ml に溶かし室温で 24 時間反応させた. しかし, 目的物である **17c** は得られなかった.

#### **17a**: blue powder

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.23 (6H, d,  $J=4.8$  Hz), 1.28 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.99 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.60 (1H, sept,  $J=6.8$  Hz), 2.61 (3H, s), 2.83 (3H, s), 2.95 (1H, sept,  $J=4.8$  Hz), 3.61 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 3.70 (1H, multi), 4.10 (1H, dd,  $J=2.0, 12.4$  Hz), 4.28 (1H, dd,  $J=4.4, 12.4$  Hz), 5.13 (2H, multi), 5.22 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 5.73 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=2.0, 10.4$  Hz), 7.71 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 9.08 (1H, s) MS  $m/z$ : 684 ( $\text{M}^+$ ) 0.23%. MS Calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{11}$ : 684.33. Found 685.20.

#### **17a**: blue powder

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.29 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.98 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.96 (1H, sept,  $J=6.8$  Hz), 4.00 (1H, multi), 4.08 (1H, s), 4.20 (1H, multi), 5.00 (2H, t,  $J=9.6$  Hz), 5.07 (2H, t,  $J=9.6$  Hz), 5.21 (2H, t,  $J=9.6$  Hz), 5.40 (2H, t,  $J=9.6$  Hz), 6.01 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=2.0, 10.8$  Hz), 7.70 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.58 (1H, s) MS  $m/z$ : 642 ( $\text{M}^+$ ) 16.21%. MS Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{11}$ : 642.28. Found 642.26.

## 5.2.2 結果及び考察

### (1)イソブチルアルデヒドを用いた Ugi-4CC

**16**, イソブチルアルデヒド, 酢酸及び **15** の混合物をメタノールに溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, 青色生成物 **17a**(収率 14%)を得た.

**17a** はMSスペクトルより  $m/z$  684(相対強度: 0.23%)に分子イオンピークが認められた. また<sup>1</sup>H-NMRでは, グルコース骨格のシグナル, アセチル基を示すシグナル( $\delta$  2.04-1.99), に認められた. 以上のことからアズレンアミド誘導体 の **17a**と決定した.

### (2)ホルマリンを用いた Ugi-4CC

**16**, ホルマリン, 酢酸及び **15** の混合物をメタノールに溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, 青色生成物 **17b**(収率 10%)を得た.

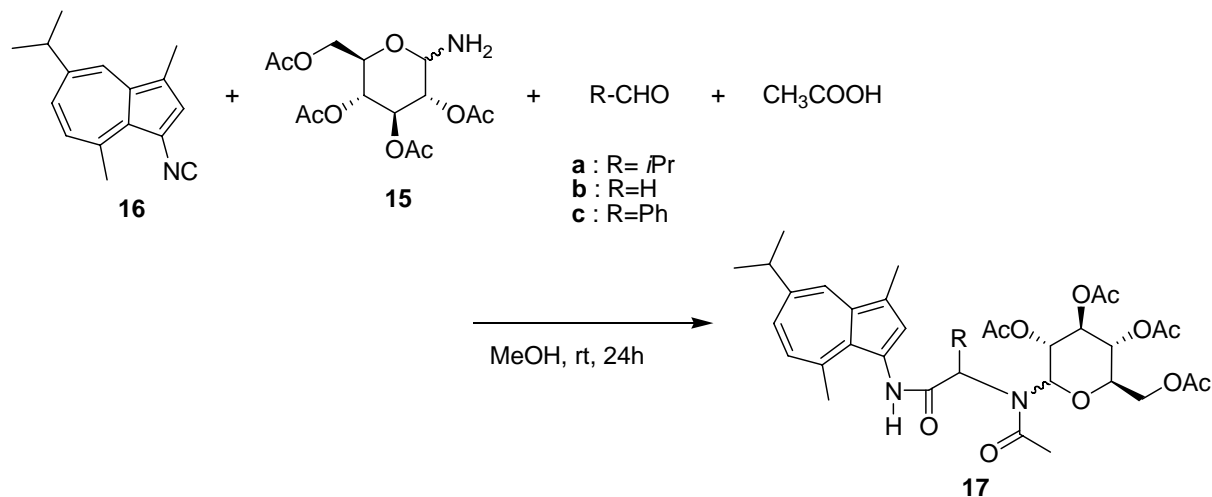
**17a** はMSスペクトルより  $m/z$  642(相対強度: 16.21%)に分子イオンピークが認められた. また<sup>1</sup>H-NMRでは, グルコース骨格のシグナル, アセチル基を示すシグナル( $\delta$  1.98-2.02), に認められた. 以上のことからアズレンアミド誘導体 の **17b**と決定した.

### (3)ベンズアルデヒドを用いた Ugi-4CC

**16**, ベンズアルデヒド, 酢酸及び **15** の混合物をメタノールに溶かし室温で 24 時間反応させた. 反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製したが, 目的物 **17c** を得ることは出来なかった.

実験結果を以下に示す.

Table 5.1 Ugi-4CC



Entry	R	Product	Yield [%]
1	<i>i</i> Pr	<b>17a</b>	14
2	H	<b>17b</b>	10
3	Ph	<b>17c</b>	-

この反応によって目的物 **17a-b** (Entry 1-2)を得ることが出来た. 収率は **16** を元にして算出したが, 傾向などを比較するにはあまり正確な値ではないと考えられる. 芳香族アルデヒドであるベンズアルデヒドを用いた場合, 目的物を得ることが出来なかったが, 詳細は不明である. また, 目的物の収率が比較的良かった理由として, **15** の混合物であるトリフェニルホスフィンオキシドが何らかの作用を及ぼしていること, **15** の量が少なかったことなど複数考えられる. 反応の効率向上には **15** の精製手法の確立が必要になってくるほか, その他の反応条件についても最適化を行うなど, さらなる検討が必要である.



## 5.3. Ugi 3CC

### 5.3.1 実験

・ **16**, ホルマリン, **15** 混合物の Ugi-3CC

**16** 0.11 g ( $0.5 \times 10^{-3}$  mol), ホルマリン 0.08 g ( $1.0 \times 10^{-3}$  mol) 及び **15** の混合物を DMSO 5 ml に溶かし室温で 3 時間反応させた. 反応終了後ジクロロメタンで水洗抽出し, 硫酸ナトリウムで乾燥した. 乾燥後, 溶媒を留去し, シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, hexane-acetone 混合溶媒(1:2)により青色生成物 **18**(収率 20%)を得た.

**18**: blue green oil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.93 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.02 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.49 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.95 (1H, sept,  $J=6.8$  Hz), 3.40 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 4.09 (1H, dd,  $J=3.2$  Hz), 4.40 (1H, t,  $J=10.4$  Hz), 4.78 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 4.84 (1H, t,  $J=9.6$  Hz), 5.21 (1H, t,  $J=9.6$  Hz), 5.70 (1H, s), 6.71 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.0, 10.8$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 9.50 (1H, s) MS  $m/z$ : 600 ( $\text{M}^+$ ) 43.18%. MS Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{10}$ : 600.27. Found 600.75.

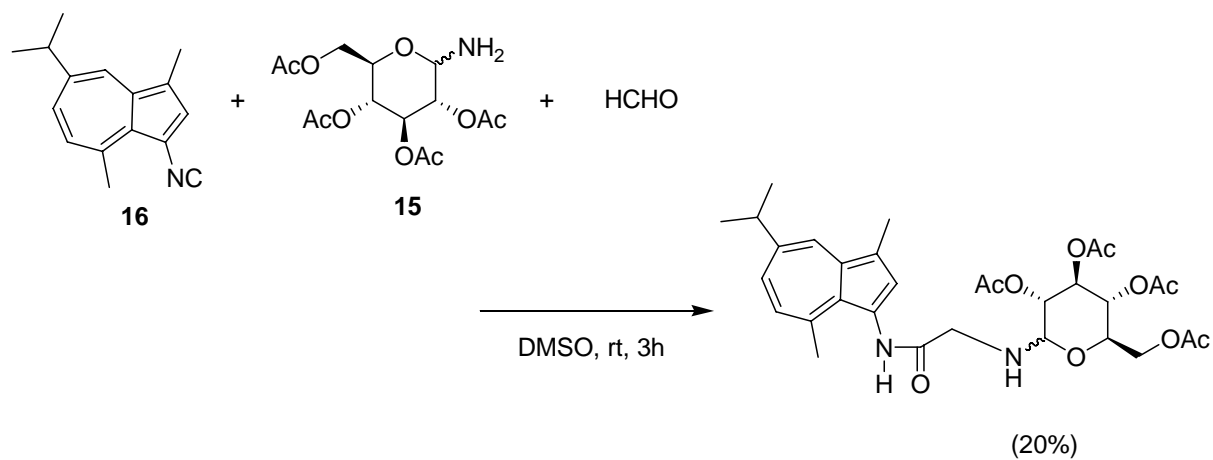
### 5.3.2 結果及び考察

・ **16**, ホルマリン, **15** 混合物の Ugi-3CC

**16**, ホルマリン及び **15** の混合物を DMSO に溶かし室温で 3 時間反応させた. 反応終了後シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, 青色生成物 **18**(収率 20%)を得た.

**18** はMSスペクトルより  $m/z$  600(相対強度: 43.18%)に分子イオンピークが認められた. また<sup>1</sup>H-NMRでは, グルコース骨格のシグナル, アセチル基を示すシグナル( $\delta$  1.93-1.97)が認められた. 以上のことからアズレンアミド誘導体 の **18** と決定した.

実験結果を以下に示す.



Scheme 5.6 Ugi-3CC

この反応によって目的物 **18** を得ることが出来た. 目的物の収率が比較的低かった理由は先述のとおり **15** の混合物であるトリフェニルホスフィンオキシドが何らかの作用を及ぼしていること, **15** の量が少なかったことなど複数考えられる. 反応の効率向上には **15** の精製手法の確立が必要になってくるほか, その他の反応条件についても検討する必要がある.

また田原は, Ugi-3CC においては二級アミンを用いた場合しか生成しない結果となっていたが, 今回の研究では一級アミンであるが目的物を得ることが出来た.

## 6. 結言

本研究によって、糖を側鎖に持つアズレン誘導体の合成法を開発することができた。

アズレンカルボン酸と 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide (TAGB)とを組み合わせた反応においては、従来の Koenigs-Knorr 反応に使用される重金属触媒を使用することなく効率的にグリコシルエステル誘導体を得ることができた。また、この反応から得られる生成物はヒドロキシル基をアセチル保護しているため、この保護基を脱保護することで水溶性が期待でき、アズレン誘導体の生体内における吸収効率の向上、飲み薬としての応用などが見込める。

また、糖エステルの合成においては、エステル縮合の相手である糖誘導体 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-D-glucose を得ることが出来なかったために、合成反応を行うことが出来なかった。この糖誘導体の合成においては、反応条件の見直し、また保護基や補保護基の検討をさらに行うことで解決できると考えている。さらに、Mitsunobu 反応条件下におけるアズレンカルボン酸の反応性が確認できたので、糖類に限らずヒドロキシル基を持つ医薬活性物質との縮合で、医薬効果を持った様々なアズレン誘導体の合成が可能であると考えている。

また、Ugi 反応を利用した糖を持つアズレンアミド誘導体の合成反応においても、目的物を合成することが出来た。しかしながら必要なアミノ糖の合成に際し、トリフェニルホスフィンオキドとの分離・精製がうまく行えなかった。今後は合成ルートの検討とともに分離・精製方法についても検討を行っていく必要がある。Ugi 反応で得られる誘導体は局所麻酔薬の骨格と類似しており、この物質も同様の作用が期待できる。

以上今回の研究により、医薬品への応用が期待される、糖を側鎖に持つアズレン誘導体を合成することができた。

## 7. 参考文献

- 1) 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)
- 2) 浅野豊信, 伊東俊司,有合化,54,16-28(1998)
- 3) E.Heilbronner in D. Ginsburg, *Ed.,Non-benzenoid Aromatic Compounds*, 171, Interscience, New York(1959)
- 4) 佐藤耕一, 上原康孝, 瀧川隆代, 第 42 回テルペン・香料および精油化学に関する討論会要旨集, 63 (1998).
- 5) John McMurry “マクマリー有機化学概説 第 3 版” 東京化学同人, (1996)
- 6) 阿武喜美子, 瀬野信子, “糖化学の基礎”, 講談社サイエンティフィック(1984)
- 7) 宮腰哲雄, 上本健一, 釦持政明, 第 50 回 TEAC 公演要旨集, p205 (2006)
- 8) O.Mitsunobu, *SYNTHESIS*, 1-28(1981)
- 9) 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).
- 10) Laszlo Kurti,Barbara Czako, ” 人名反応に学ぶ有機合成戦略” (2006)
- 11) 小林知道, 法政大学大学院修士論文, ” アズレンカルボン酸誘導体の合成” (2004).
- 12) 川島健太, 法政大学大学卒業論文, ” Coumarin 環を含む Azulene 誘導体の合成” (2005).
- 13) 今関琢也, 法政大学大学院修士論文, ” Azulene 誘導体と各種フッ素化剤との反応” (2005).
- 14) 小倉勲, 佐藤耕一, 山口正雄, 大谷靖, 薬学雑誌, 山口正雄, 大谷靖, 薬学雑誌, **91**, 1377-1380 (1971)
- 15) Caroline Clavel, Veronique Barragan-Montero, Jean-Louis Montero, *Tetrahedron Lettets* **45** 7465-7467 (2004)
- 16) Bernhard Westermann, Simon Doner, *Chem. Commun.*, 2116-2118 (2005)
- 17) Aldo Bianchi, Anna Bernardi, *Tetrahedron Lettets* **45** 2231-2234 (2004)