

イソシアンアズレンを用いたアズレンアミド 誘導体の合成

田原, 大嗣 / TAHARA, Hirotsugu

(発行年 / Year)

2006-03-24

(学位授与年月日 / Date of Granted)

2006-03-24

(学位名 / Degree Name)

修士(工学)

(学位授与機関 / Degree Grantor)

法政大学 (Hosei University)

2005 年度

指導教授 中村暢男教授

イソシアノアズレンを用いたアズレンアミド誘導体の合成

SYNTHESIS OF AZULENE AMIDE DERIVATIVES FROM ISOCYANOAZULENE

法政大学大学院工学研究科

物質化学専攻修士課程

04R2119

田原 大嗣

Hirotsugu TAHARA

Abstract

Starting from isocyanoguaiazulene (3-isocyano-7-isopropyl-1,4-dimethylazulene), the corresponding azulene amide derivatives were synthesized by Ugi and Passerini reactions in good yields. Thus, the three-component Ugi reaction of an isocyanoazulene, formaldehyde, and diethylamine in DMSO afforded an azuleneoid lidocain, and the four-component condensation of 4-chloro-2-nitrobenzoic acid, aldehydes, glycine ethyl ester hydro chloride and an isocyanoazulene in methanol gave the corresponding azulene amide derivatives with nitro group, which were reductively cyclized to benzodiazepine derivatives. Preparative conditions for piperazine derivatives and α -acyloxycarboxamides will also be reported.

目次

1. 緒言	
1.1 アズレン化合物について	4
1.2 アズレンの薬理作用	11
1.2.1 従来の薬理作用と新規アズレン誘導体	11
1.2.2 アズレンアミド誘導体について	13
1.3 既往研究	15
1.3.1 アズレンアミド誘導体の合成	15
1.3.2 イソシアノアズレンの合成	16
1.3.3 Azulene-Sulfinimine 誘導体の合成	17
1.4 目的	18
2. イソシアノアズレンの合成	19
2.1 試薬および分析機器	20
2.1.1 試薬	20
2.1.2 分析機器	20
2.2 種々ホルミルアズレンの合成	21
2.3 種々N-azulenylformamide(NHCHO)の合成	22
2.4 種々イソシアノアズレンの合成	23
2.5 実験結果および考察	25
3. Ugi 3 component condensation(Ugi3CC) を用いたアズレンアミド誘導体の合成	29
3.1 試薬	30
3.2 Ugi(3CC)を用いた Azuleneoid Lidocain の合成	31
3.2.1 反応温度および時間の検討	31
3.2.2 トリフラート触媒を用いた反応	32
3.2.3 溶媒の比較	33
3.3 種々アミンを用いたアズレンアミド誘導体の合成	34
3.4 実験結果および考察	36
4. Ugi 4 component condensation(Ugi4CC) を用いたアズレンアミド誘導体の合成	42
4.1 試薬	43
4.2 Ugi(4CC)を用いたアズレンアミド誘導体の合成	44
4.2.1 溶媒の比較	44
4.2.2 種々のアルデヒドを用いたアズレンアミド誘導体の合成	46
4.2.3 Formarin を用いた Ugi(4CC)	48
4.3 実験結果および考察	51

5. Passerini reaction を用いたアズレンアミド誘導体の合成	58
5.1 試薬	59
5.2 Formarin を用いたアズレンアミド誘導体の合成	60
5.2.1 溶媒の比較	60
5.2.2 種々カルボン酸を用いたアズレンアミド誘導体の合成	62
5.3 Isobutyraldehyde, Benzaldehyde を用いたアズレンアミド誘導体の合成	64
5.4 実験結果および考察	66
6. Ugi reaction を用いた benzodiazepine の合成	73
6.1 試薬	74
6.2 Ugi(4CC)を用いた中間体の合成	75
6.2.1 塩基の必要性について	75
6.2.2 反応の最適化	76
6.2.3 種々アルデヒドの導入	77
6.2.4 還元剤を用いた 21a,b の閉環	78
6.3 benzodiazepine のハロゲン化	79
6.4 実験結果および考察	80
7. 結言	88
8. 参考文献	90

1. 緒言

1.1 アズレン化合物について^{1), 2), 3), 4)}

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。

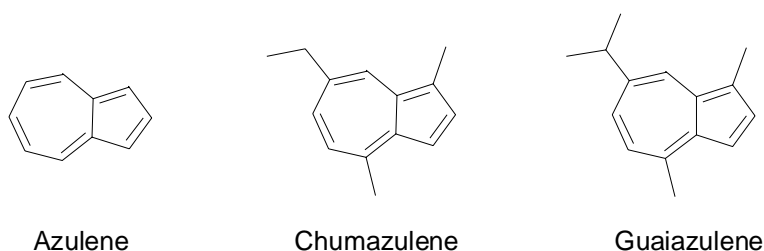
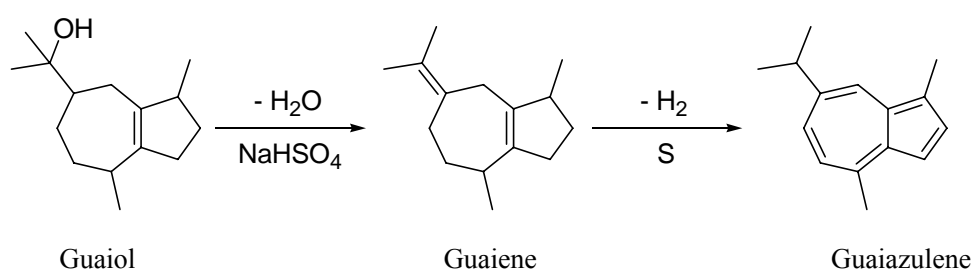


Fig. 1.1 Azulene compounds

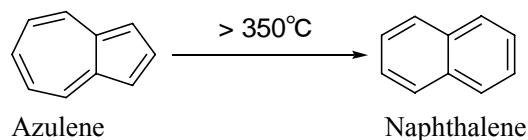
アズレン化合物は 260 種類以上の植物精油の中に脱水素処理してアズレンをあたえるセキステルペン系の前駆物質が含まれ、それぞれはじめに取り出された精油を含んでいる母植物にちなんだ慣用名で呼ばれている。Guaiazulene はグアイアク樹(*guaiacum officinalis L.*)の精油中のグアイオールの脱水で得られるグアイエンをイオウと 200~220°C に加熱脱水素して得られたことからこの慣用名が付けられた(**Scheme 1.1**).



Scheme 1.1 Synthesis of Guaiazulene from Guaiol

(1) Azulene の異性化

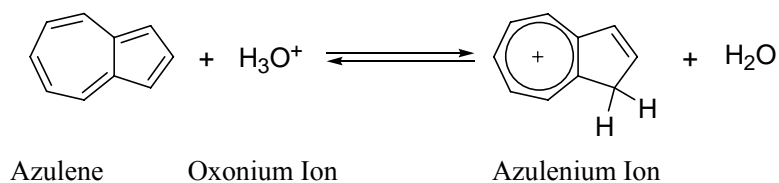
アズレンの分子式は $C_{10}H_8$ でベンゼン系芳香族のナフタレンの構造異性体であり，Heilbronnerらはアズレンを真空中 $350^{\circ}C$ 以上に加熱してナフタレンを定量的に得ている．したがって，熱的にナフタレンの方がアズレンより安定である(Scheme 1.2).



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 of 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 μ 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 C₁₀H₈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 μ の吸収がアズレンの場合には 600 m μ 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 μ)	670	400	270	240	190
	吸収強度(log ϵ)	2.50	3.60	4.65	4.35	4.25
Naphthalene	吸収極大(m μ)	310	290	220	190	170
	吸収強度(log ϵ)	2.45	3.95	5.10	4.00	4.60

(5) 双極子モーメント

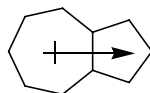


Fig. 1.2 Dipole Moment of Azulene

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.

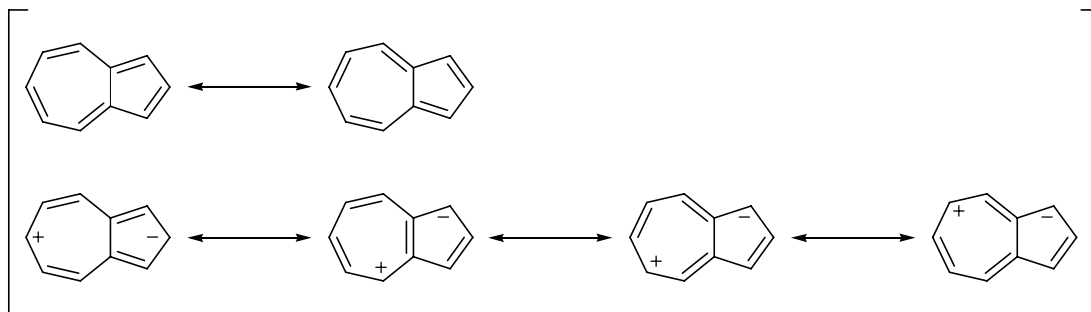


Fig. 1.3 Resonance Structures of Azulene

(5) 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.

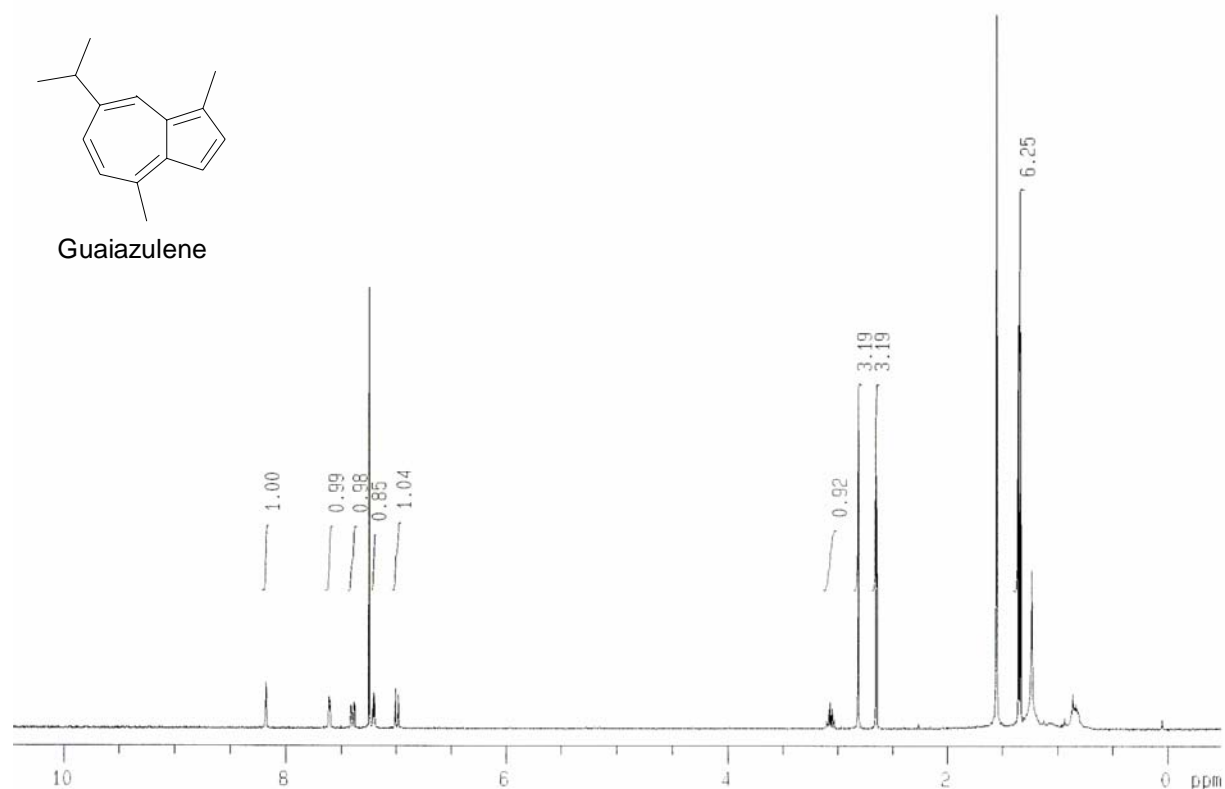
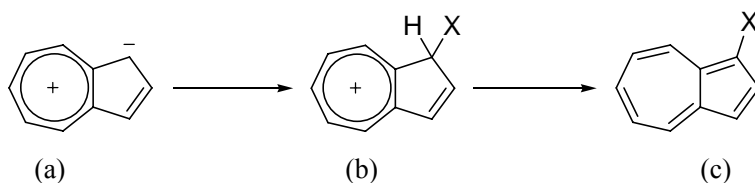


Fig. 1.4 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum of Guaiazulene

(6) 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位にて起こるのであろうと 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．



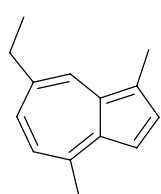
Scheme 1.4 Electrophilic Substitution

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．

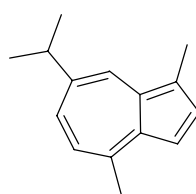
1.2. アズレンの薬理作用

1.2.1. 従来の薬理作用と新規アズレン誘導体

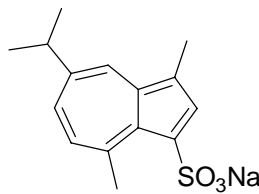
一般的に薬として市販されている、もしくは天然中に存在するアズレン誘導体は以下に示した薬理効果を持つことが明らかになっている。



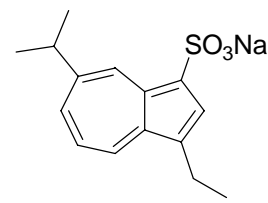
Chamazulene



Guaiazulene



Sodium Gualenate



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、口唇粘膜炎症の治療^{※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、頭髮料に用いる

※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นคร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

Table 1.2 Pharmacological Effects of Guaiazulene

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、グアイアズレン-3-スルホン酸ナトリウムを改良したエグアレンナトリウムも注目を集めている。エグアレンナトリウムは、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・浸透作用を有するアズレン誘導体で、その化学名は、sodium 3-ethyl-7-isopropyl-1-azulenesulfonate 1/3 hydrate である。従来から、臨床において抗潰瘍薬、抗胃炎薬、点眼薬、含嗽薬として広く用いられてきたグアイアズレンスルホン酸ナトリウムが熱や光に不安定で取り扱いが難しかったことから、これに代わる安定でかつ薬理効果に優れた医薬品を創製すべく、多数のアズレン誘導体を合成して検討した結果、本薬が見出されたものである。

また近年、従来のアズレンと異なった薬理作用を示す新規アズレン誘導体の合成も盛んに行われて

いる(**Fig. 1.5**). この背景として効率のよい合成法の改良が盛んに行われていること, また紫ウコンの成分にアズレン誘導体が含まれており, 近年の健康ブームに乗じてアズレンの知名度が上がり, その薬理作用が見直されていることなどが挙げられる.

そこで, 従来の抗炎症作用と異なる作用を示す新規アズレン誘導体の例を以下に示す. HNS-32 は抗不整脈作用, 血管拡張作用を有しており, 市販の抗不整脈薬である Lidocaine, Mexiletine と比較してより高い薬理活性を示しており, さらに Lidocaine では抑制できない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. それ以外でも, Gloxylpiperazine 誘導体は抗アレルギー作用を, アズレン系レチノイド誘導体は抗癌作用, 癌予防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.

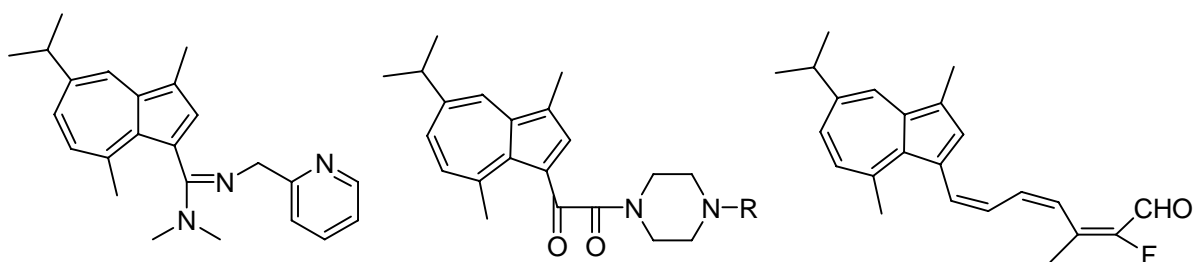


Fig. 1.5 HNS-32

Gloxylpiperazine

Retinoid derivatives of Azulene

1.2.2. アズレンアミド誘導体について

このように従来の薬理作用と異なるアズレン誘導体が報告されているが、特に研究が進められている誘導体として、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が挙げられる。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。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もっている(**Fig. 1.6**)。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(**Fig. 1.7**)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。

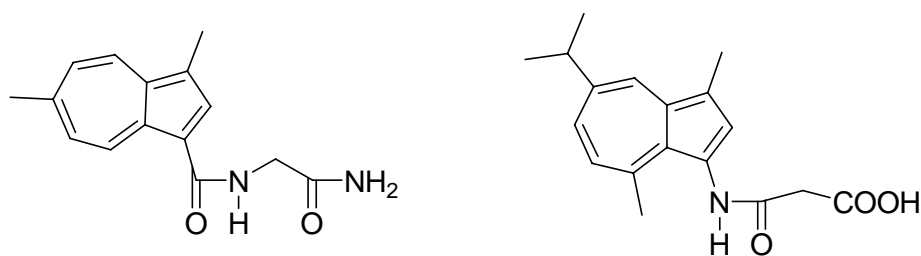


Fig. 1.6 Azulene amide derivatives

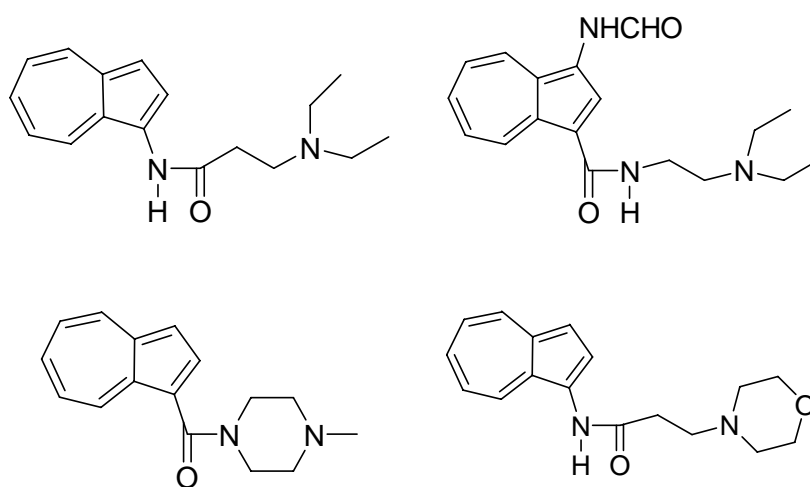


Fig. 1.7 Azulene amide derivatives

(3) 局所麻酔薬の分子設計

局所麻酔薬は、**Fig.1.8** ように芳香環，中間鎖（エステルもしくはアミド結合），3級アミン(最終的には塩酸塩にする)の3つの成分で構成されていて，この3つの部分を持つ化合物は一般的に局所麻酔作用を示している。

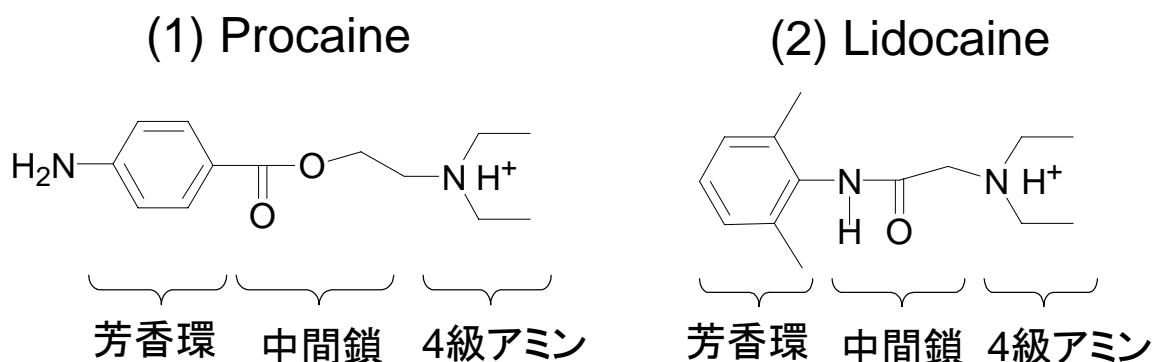


Fig. 1.8 Procain and Lidocain

これら以外にも，芳香環にキノリン骨格を有している dibucain も局所麻酔作用を示し，実際に市販されている．Cocaine は局所麻酔作用の他に副作用が強いため麻薬に指定されているが，Cocaine の芳香環部分が活性発現に重要であるということが明らかとなっており，その基礎研究から現在の数種の合成局所麻酔薬が開発されている。

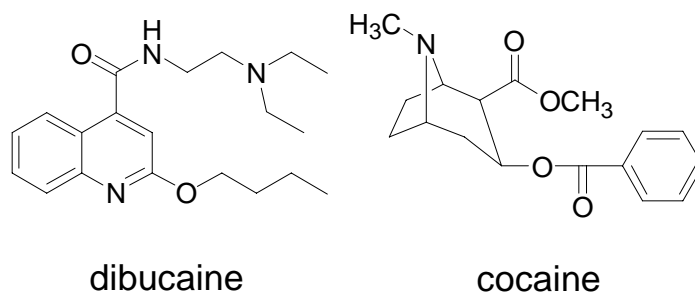


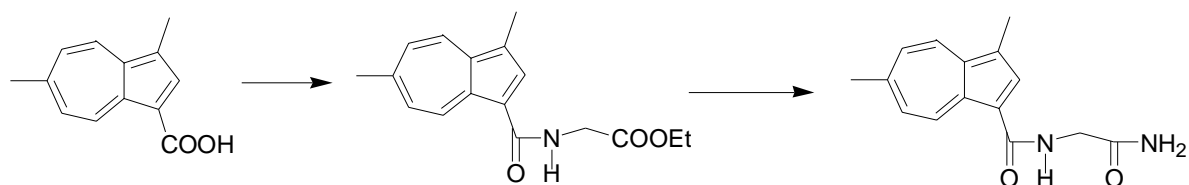
Fig. 1.9 Dibucain and Cocain

これらの理由から，芳香環にアズレンを導入したアズレンアミド誘導体においても同様に局所麻酔作用を示していることが考えられた。

1.3 既往研究

1.3.1 アズレンアミド誘導体の合成

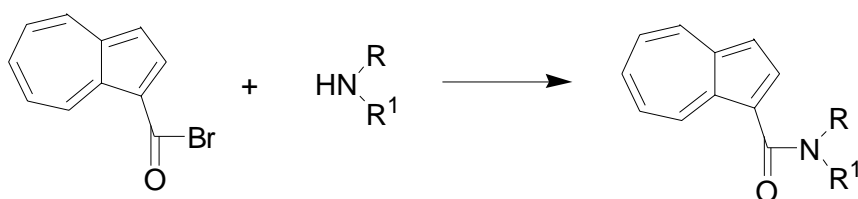
(1) カルボン酸からの合成



Scheme 1.5

富山ら⁵⁾は, Azulene-1-carboxy acidとグリシンエステル類をTHF, もしくはDMF溶媒下, 様々な縮合剤を用いることでアズレンアミド誘導体の合成を行った(Scheme 1.5). さらに, このアミド中間体をアンモニアで反応させることによって, 抗脂血作用を有するアズレンアミド誘導体を生成した.

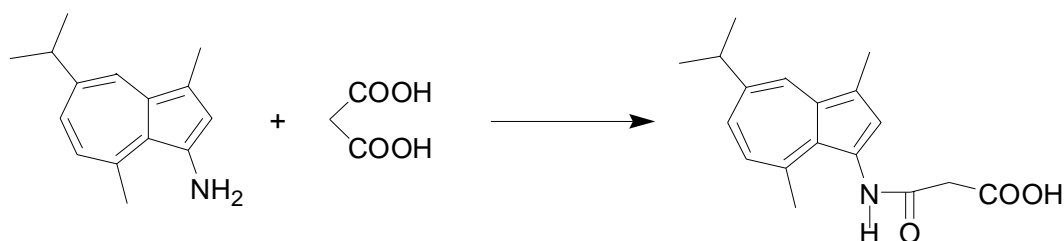
(2) 酸ハロゲン化物からの合成



Scheme 1.6

P.H.Doukasら⁶⁾は, アズレンから酸ハロゲン化物であるアズレンを合成し, それとアミンとの縮合反応によってアズレンアミド誘導体の合成を行った(Scheme 1.6). この反応から市販の局所麻酔薬であるLidocainやProcainamideの類似骨格の合成を行い, さらにその薬理作用を検討している.

(3) アミンからの合成

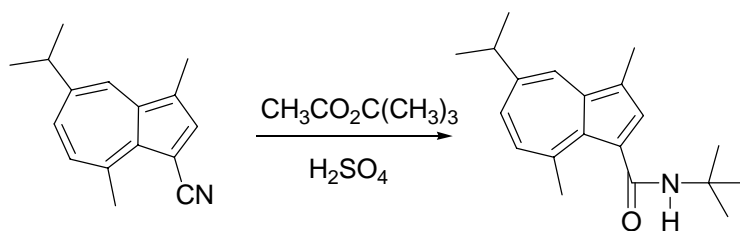


Scheme 1.7

浜島ら⁷⁾は, 3-Aminoguaiazuleneを原料に, マロン酸との縮合反応によってアズレンアミド誘導体の合成を行った(Scheme 1.7). このアミド結合にカルボン酸を含む誘導体は, グアイアズレンに比べて抗

潰瘍作用が高いことが明らかとなっている。

(4) ニトリルからの合成

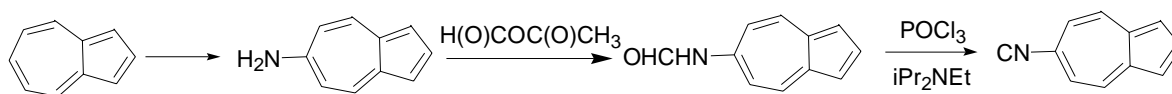


Scheme 1.8

当研究室においてもアズレンアミドの合成は行われており、中村ら⁸⁾によって、3-Cyanoguaiazuleneから*N-tert*-ブチルアミド基を導入したアズレンアミド誘導体の合成に成功している(**Scheme1.8**)。この*N-tert*-ブチルアミド誘導体は近年、点眼剤において神経網膜変性疾患の治療薬として有用であることが明らかとなっている。このことから、消炎作用を持つアズレン誘導体を導入することにより、更なる薬理作用と生理活性が期待できる。

1.3.2. イソシアノアズレンの合成

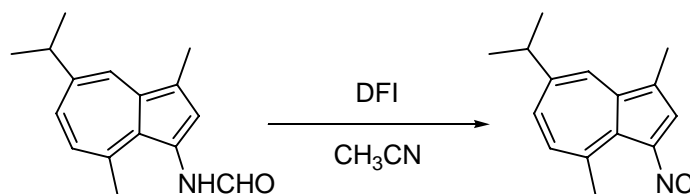
(1) 6-Aminoazulene からの合成



Scheme 1.9

R.E.Robinsonら⁹⁾は、アズレンの6位をアミノ化し、そこから*N*-azulenylformamideの合成を行い、さらに脱水反応を用いることで6-Isocyanazuleneを合成している(**Scheme 1.9**)。

(2) DFIによる合成



Scheme 1.10

アセトニトリル溶媒中、*N*-azulenylformamideと2,2-Difluoro-1,3-dimethylimidazolidine(DFI)の反応から3-Isocyanazuleneが生成したことが当研究室の今関ら¹⁰⁾により報告されている(**Scheme1.10**)。DFIはフッ素化剤として作用する試薬だが、カルボニル基の隣に α -水素が存在する物質では脱水反応が生じる。

1.3.3 Azulene-Sulfinimine 誘導体の合成

梶間¹¹⁾は、医薬合成において注目されているスルフィニミンをアズレンに導入し、生体活性アズレン合成における新規原料としての Azulene-Sulfinimine(ASI)誘導体を合成した。スルフィニミンとは、3つの置換基を持つキラルな硫黄化合物であるスルホキシドのイミン誘導体である。光学活性体(キラル化合物)は、医薬品を中心に年々その重要性を増しており、スルホキシドは医薬品として、プロトンポンプ駆動酵素阻害剤(gastric proton pump inhibitor PPI), Omeprazole (Astra Zeneca, 商品名: Losec, Prisorec)を始めとする抗潰瘍薬, 抗生物質, 制癌剤などの生体活性物質(Fig1.7)に数多く用いられている。スルフィニミンはスルフィニル基によって、高いステレオ選択性, 反応性を示す。窒素原子(N)を含むことから、スルフィニル基を処理し、アミノ酸, アジリジン, アミノホスホン酸などのキラルアミン合成が可能である。

この反応では、触媒にCuSO₄を用いて室温で18時間反応させ、目的物のASI誘導体を55%の収率で得た。また、得られたASI誘導体を用いて、Reformatsky反応によりβ-ヒドロキシエステル誘導体を、Reformatsky型アリル化によりアリル化合物を合成した。これにより、ASI誘導体はアズレン合成における新規原料としての可能性が見出された。

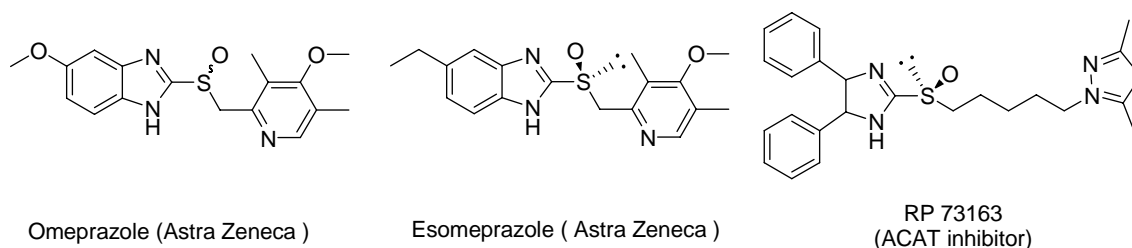


Fig 1.10 Sulfoxime Derivatives (PPIs) and Sulfoxide Derivatives

1.4 目的

Azulylamide 誘導体, Azulenecarboxamide 誘導体などのアズレンアミド誘導体が局所麻酔作用を, またコレステロールを低下させる抗脂血作用, アズレンの持つ抗潰瘍作用を向上させたアズレンアミド誘導体がそれぞれ報告されている.

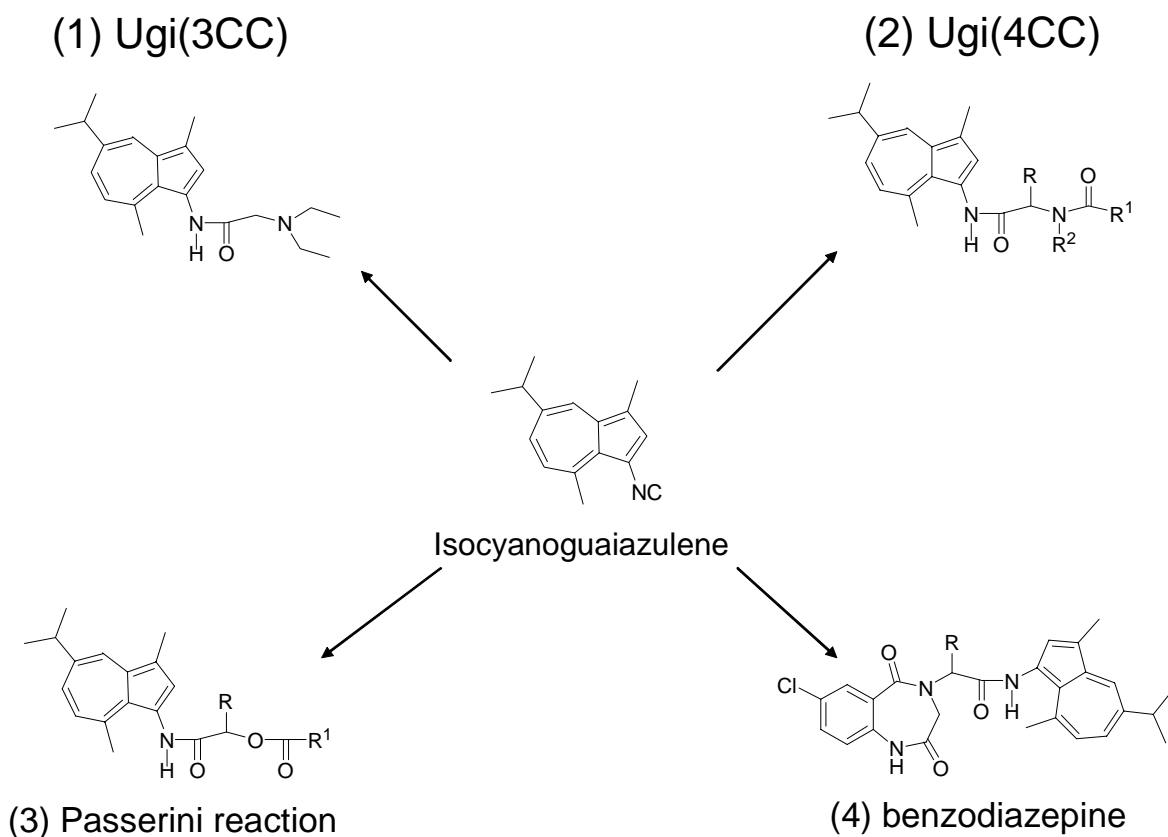
このようにアズレンとアミド結合を母体とした骨格から

- ・ アズレンのもつ薬理作用の向上
- ・ 従来とは異なる薬理作用を示すこと

が考えられ, 新規アズレンアミド誘導体を効率よく合成可能な方法の導入が求められた.

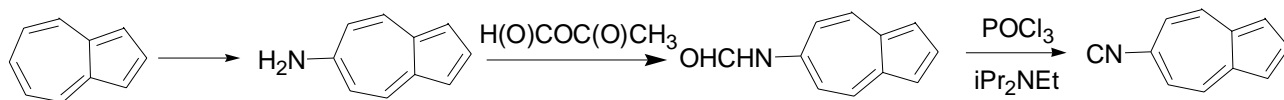
そこで本研究では, 原料としてイソシアノアズレンの合成を行い, アミド誘導体を効率よく合成可能な Ugi & Passerini reaction を用いて4つの基本骨格をもつ種々アズレンアミド誘導体の合成を試みた.

- (1) 局所麻酔作用を持つアズレンアミド誘導体の合成を目指し, Ugi(3CC)を用いて Lidocain と同様の骨格を持つ Azuleneoid Lidocain の合成を行った. さらに Ugi(3CC)により Piperazine を導入した種々アズレンアミド誘導体の合成を試みた.
 - (2) 局所麻酔作用を持つアズレンアミド誘導体の合成を目指し, Ugi(4CC)を用いて種々 *N*-acyl 置換アズレンアミド誘導体の合成を行った.
 - (3) Passerini reaction を用いてエステルを含む種々アズレンアミド誘導体の合成を行った.
 - (4) Ugi(4CC)を応用し, benzodiazepine 骨格を導入した種々アズレンアミド誘導体の合成を行った.
- (1)から(4)で得られる種々アズレンアミド誘導体を以下に示す.



2. イソシアノアズレンの合成

一般的に *N*-置換ホルムアミドの脱水反応によってイソニトリルは合成される。R.E.Robinson ら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(Scheme2.1).



Scheme 2.1 Synthesis of 6-Isocyanoazulene from 6-Aminoazulene

そこで本研究では 3-Formylguaiazulene(**1**), 1-Formylguaiazulene(**3**), 1-Formyl-4,6,8,-trimethylazulene(**Fig.2.1**) の 3 種ホルミルアズレンからベックマン転位によって種々の *N*-azulenylformamide を合成し、さらに Isobe ら¹²⁾ 合成法(Scheme2.2)を参考にして種々イソシアノアズレンの合成を行った(Scheme2.3).

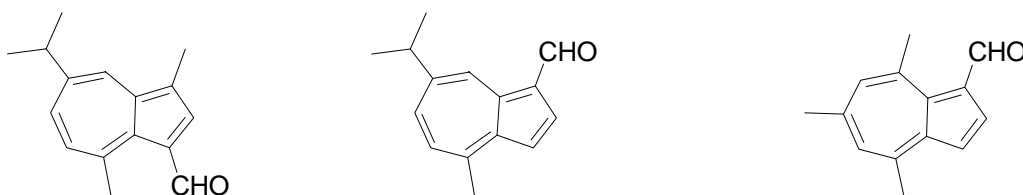
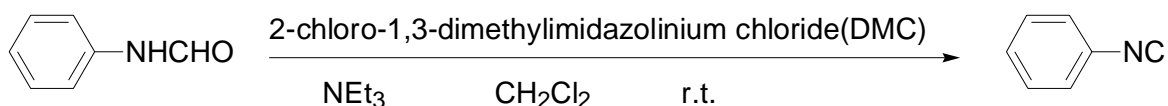
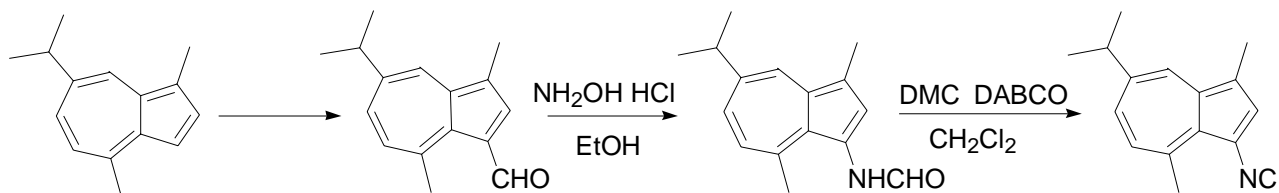


Fig. 2.1 3-Formylguaiazulene(**1**), 1-Formylguaiazulene(**3**), and 1-Formyl-4,6,8,-trimethylazulene



Scheme2.2 Synthesis of Isocyanobenzene



Scheme 2.3 Synthesis of Isocyano compounds

2.1. 試薬および分析機器

2.1.1. 試薬

- Guaiazulene (甲南化工株式会社)
- 1-Formyl-4,6,8,-trimethylazulene
- N,N-Dimethyl Formamide (DMF) (特級,和光純薬工業株式会社)
- Phosphoryl Chloride (POCl₃) (特級,関東化学株式会社)
- 2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-*p*-Benzo Quinone (DDQ) (98%,Sigma-Aldrich Corporation)
- 1,3-Propanediol (97%,和光純薬工業株式会社)
- Hydroxylamine Hydrochloride (97%,和光純薬工業株式会社)
- 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octane(DABCO) (98%,Sigma-Aldrich Corporation)
- 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolium Chloride(DMC) (97%,和光純薬工業株式会社)
- Ytterbium(III) Trifluoromethane Sulfonate(99%,Sigma-Aldrich Corporation)

2.1.2. 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-SUN200)
- IR (株式会社堀場製作所 FT-720)
- 融点測定装置 (BUCHI BUCHI 535)

2.2. 種々ホルミルアズレンの合成

(1) 3-Formylguaiazulene の合成

Guaiazulene 5.0 g (0.025 mol)とDMF 10 mlをベンゼン 50 mlに溶かし、激しく攪拌しながら POCl₃ 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POCl₃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、エーテル-ベンゼン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、ヘキサン-エーテル(1:1) 混合溶媒より紫色部を分取した。暗紫色生成物をエタノールから再結晶して、紫色針状晶(1) を 5.2 g (収率 92%) を得た。

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

¹H-NMR (CDCl₃) 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⁻¹: 1643. MS *m/z*: 226.2322 (M⁺) (Calcd for C₁₆H₁₈O: 226.1358).

(2) 1,3-Diformylguaiazulene の合成

3-Formylguaiazulene(1) 0.57 g (2.5×10⁻³ mol)をアセトン-水(9:1)混合溶媒 100mlに溶かし、DDQ 1.19 g (5.3×10⁻² mol)を加え、室温で 60 分間攪拌した。反応後、水で希釈してジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層を水洗して無水硫酸ナトリウムで完走した。溶媒を減圧下留去して反応混合物を得た。得られた反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-エーテル(1:1)混合溶媒により赤色部を分取した。赤色生成物をエタノールより再結晶し、赤色針状晶(2)を 0.36g(収率 60%)を得た。

2: red needles (ethanol), mp : 90.9-92.0°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 and 3.27 (6H and 1H, d and sept, *J*=7.0 Hz), 3.21(3H, s), 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). MS *m/z*: 240.1142 (M⁺) (Calcd for C₁₆H₁₈O: 240.1150)

(3) 1-Formylguaiazulene の合成

1,3-Diformylguaiazulene(2) 0.60 g (2.5×10⁻³ mol)と 1,3-propanediolをベンゼン 12mlに溶かし、Yb(OTf)₃ 0.15 g (2.5×10⁻⁴ mol)を加え、4 時間加熱還流させた。反応後、反応混合物をジクロロメタンより抽出した。ジクロロメタン層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-エーテル(1:1)混合溶媒により赤紫色部(3)を 0.31 g (収率 62%)を得た。

3: reddish purple prisms, mp : < 25°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 and 3.21 (6H and 1H, d and sept, *J*=6.9 Hz), 2.91 (3H, s), 7.24 (1H, d, *J*=4.3 Hz), 7.48 (1H, d, *J*=10.7 Hz), 7.70 (1H, dd, *J*= 2.0, 10.8 Hz), 8.15 (1H, d, *J*= 4.3 Hz), 9.71 (1H, d, *J*= 2.0 Hz), 10.30 (1H, s). MS *m/z*: 212.1201 (M⁺) (Calcd for C₁₆H₁₈O: 212.1538)

2.3. 種々 N-azulenylformamide(NHCHO)の合成

(1) 3-NHCHO(4)の合成

3-Formylguaiazulene(**1**)0.23g(1.0×10^{-3} mol), 塩酸ヒドロキシルアミン 0.21g(3.0×10^{-3} mol), 2mol/Lの水酸化ナトリウム 4mlをエタノール 10ml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 **4** 0.23gを(収率 94%)を得た.

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

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.85 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.08 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.93 (1H, s), 9.89(NH,s). :IR (KBr) 3400cm^{-1} :MS m/z : 226.2322 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 241.1467).

(2) 1-NHCHO(5)の合成

1-Formylguaiazulene(**3**)0.21g(1.0×10^{-3} mol), 塩酸ヒドロキシルアミン 0.21g(3.0×10^{-3} mol), 2mol/Lの水酸化ナトリウム 4mlをエタノール 10ml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 **5** 0.22gを(収率 98%)を得た.

5: blue prism (hexane), mp : 104.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.88 (3H, s), 3.15 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=4$ Hz), 7.63(1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.96(1H,d, $J=4$ Hz), 8.67(1H,s), 9.09(1H,d, $J=2$ Hz), 9.93 (NH, s). :IR (KBr) 3400cm^{-1} :MS m/z : 227.15 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 227.1310).

(3) 1-NHCHO-4,6,8-trimethylazulene(6)の合成

1-Formyl-4,6,8-trimethylazulene0.21g(1.0×10^{-3} mol), 塩酸ヒドロキシルアミン 0.21g(3.0×10^{-3} mol), 2mol/Lの水酸化ナトリウム 4mlをエタノール 10ml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)により紫色部 **6** 0.21gを(収率 97%)を得た.

6: purple prism (ethanol), mp : 158.6°C

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ : 2.58 (3H, s), 2.83 (1H, s), 2.97 (1H, s), 7.14 (2H, s), 7.32(1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.93(1H,d, $J=4.4$ Hz), 8.94(1H,s), 9.91(NH,s). :IR (KBr) 3400cm^{-1} :MS m/z : 213.32 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 213.1154).

2.4. 種々イソシアノアズレンの合成

(1) 3-Isocyanoguaiazulene(7)の合成

4 を 0.07g(0.3×10^{-3} mol)と 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octane 0.07g(0.6×10^{-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-dimethylimidazolium Chloride 0.05g(0.3×10^{-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 **7** 0.057g(収率 94%)、紫色部 **8** 0.003g(収率 trace)をそれぞれ得た。

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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, $J=2, 10.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=2$ Hz). :IR (KBr) 2100cm^{-1} : MS m/z : 223.78 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 223.1361).

8: blue-purple needles(hexane), mp: 69.2-72.2°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.57 (3H, s), 3.12 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.21 (3H, s), 7.25 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=2$ Hz). :IR (KBr) 2198cm^{-1} : MS m/z : 223.28 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 223.1361).

(2) 1-Isocyanoguaiazulene(9)の合成

5 を 0.06g(0.3×10^{-3} mol)と 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octane 0.07g(0.6×10^{-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-dimethylimidazolium Chloride 0.05g(0.3×10^{-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 **9** 0.011g(収率 18%)、紫色部 **10** 0.053g(収率 78%)をそれぞれ得た。

9: blue prisms (hexane), mp: 53.4-53.8°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.82 (3H, s), 3.10 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=4$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=4$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=2$ Hz). :IR (KBr) 2100cm^{-1} : MS m/z : 209.10 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 209.1204).

10: purple prisms (hexane), mp: 62.3°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.87 (3H, s), 3.14 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 7.18-7.24 (1H, d, $J=4$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=2$ Hz). :IR (KBr) 2196cm^{-1} : MS m/z : 209.18 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 209.1204).

(3) 1-Isocyanoguaiazulene(11)の合成

6 を $0.06\text{g}(0.3 \times 10^{-3} \text{ mol})$ と 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octane $0.07\text{g}(0.6 \times 10^{-3} \text{ mol})$ 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-dimethylimidazolium Chloride $0.05\text{g}(0.3 \times 10^{-3} \text{ mol})$ 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)により紫色部 **11** 0.053g を(収率 90%)、赤紫色部 **12** 0.005g をそれぞれ得た。

11: purple needles (hexane), mp : 95.2°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.14 (3H, s), 7.00 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J=4.4 \text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$). :IR (KBr) 2100cm^{-1} MS m/z : 195.45 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 195.1048).

12: red-purple needles (hexane), mp : 120.6°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.20 (3H, s), 7.18-7.23 (1H, s), 7.18-7.23 (1H, s), 7.18-7.23 (1H, d, $J=4.4 \text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$). :IR (KBr) 2188cm^{-1} MS m/z : 195.08 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 195.1048).

2.5. 実験結果および考察

2.5.1. 種々ホルムアミド(NHCHO)の合成

(1) 3-NHCHO(4)の合成

1, 塩酸ヒドロキシルアミン, 2mol/L の水酸化ナトリウムをエタノールに溶かし, 30 分加熱還流させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物を分離し, 青色部 **4** を得た.

4 はMSスペクトルにより, $m/z241$ に分子イオンピークが認められた. また¹H-NMRでは, **1** の3位のホルミル基を示すシグナル δ 10.62 が消滅し, 9.89 にNHプロトンが, 8.93 にカルボニルのプロトンがそれぞれ確認され, さらにIRによる測定により 3400 付近にNHプロトンの吸収が確認された. 以上のことから **4** だと判断した.

(2) 1-NHCHO(5)の合成

4 と同様の反応を行い, シリカゲルカラムにより青色部 **5** を得た.

5 はMSスペクトルにより, $m/z227$ に分子イオンピークが認められた. また¹H-NMRでは, **1** の3位のホルミル基を示すシグナル δ 10.62 が消滅し, 9.92 にNHプロトンが, 8.67 にカルボニルのプロトンがそれぞれ確認され, さらにIRによる測定により 3400 付近にNHプロトンの吸収が確認された. 以上のことから **5** だと判断した.

(3) 1-NHCHO-4,6,8-trimethylazulene(6)の合成

4 と同様の反応を行い, シリカゲルカラムにより紫色部 **6** を得た.

6 はMSスペクトルにより, $m/z213$ に分子イオンピークが認められた. また¹H-NMRでは, **1** の3位のホルミル基を示すシグナル δ 10.62 が消滅し, 9.91 にNHプロトンが, 8.94 にカルボニルのプロトンがそれぞれ確認され, さらにIRによる測定により 3400 付近にNHプロトンの吸収が確認された. 以上のことから **6** だと判断した.

2.5.2. 種々イソシアノアズレンの合成

(1) 3-Isocyanoguaiazulene(7)の合成

4 と 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octane(DABCO)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-dimethylimidazolium Chloride(DMC)を加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、シリカゲルカラムにより分離を行い、ヘキサン-エーテル混合溶媒(4:1)により青色部 **7** , 紫色部 **8** をそれぞれ得た。

7 はMSスペクトルにより、 $m/z223$ に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ では、**4** のNHプロトン、カルボニルのプロトンを示すシグナル δ 9.89, 8.93 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にイソシアノ基の吸収が確認された。以上のことから**7**だと判断した。

8 はMSスペクトルにより、 $m/z223$ に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ では、**4** のNHプロトン、カルボニルのプロトンを示すシグナル δ 9.89, 8.93 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2198にシアノ基の吸収が確認された。以上のことから**8**だと判断した。

(2) 1-Isocyanoguaiazulene(9)の合成

5 と DABCO 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 DMC を加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、シリカゲルカラムにより分離を行い、ヘキサン-エーテル混合溶媒(4:1)により青色部 **9** , 紫色部 **10** をそれぞれ得た。

9 はMSスペクトルにより、 $m/z209$ に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ では、**5** のNHプロトン、カルボニルのプロトンを示すシグナル δ 9.93, 8.67 がそれぞれ消滅した。さらにIRによる測定により2100にイソシアノ基の吸収が確認された。以上のことから**9**だと判断した。

10 はMSスペクトルにより、 $m/z209$ に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ では、**5** のNHプロトン、カルボニルのプロトンを示すシグナル δ 9.89, 8.93 がそれぞれ消滅した。さらにIRによる測定により2196にシアノ基の吸収が確認された。以上のことから**10**だと判断した。

(3) 1-Isocyano-4,6,8-trimethylazulene(6)の合成

6 と DABCO 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 DMC を加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、シリカゲルカラムにより分離を行い、ヘキサン-エーテル混合溶媒(4:1)により紫色部 **11** , 赤紫色部 **12** をそれぞれ得た。

11 はMSスペクトルにより、 $m/z195$ に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ では、**6** のNHプロトン、カルボニルのプロトンを示すシグナル δ 9.91, 8.94 がそれぞれ消滅した。さらにIRによる測定により2100にイソシアノ基の吸収が確認された。以上のことから**11**だと判断した。

12 はMSスペクトルにより、 $m/z195$ に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ では、**6** のNHプロトン、カルボニルのプロトンを示すシグナル δ 9.91, 8.94 がそれぞれ消滅した。さらにIRによる測定により2188にシアノ基の吸収が確認された。以上のことから**12**だと判断した。

これまでの反応結果を以下に示す(**Table2.1**).

Table2.1 Synthesis of Isocyanoazulene

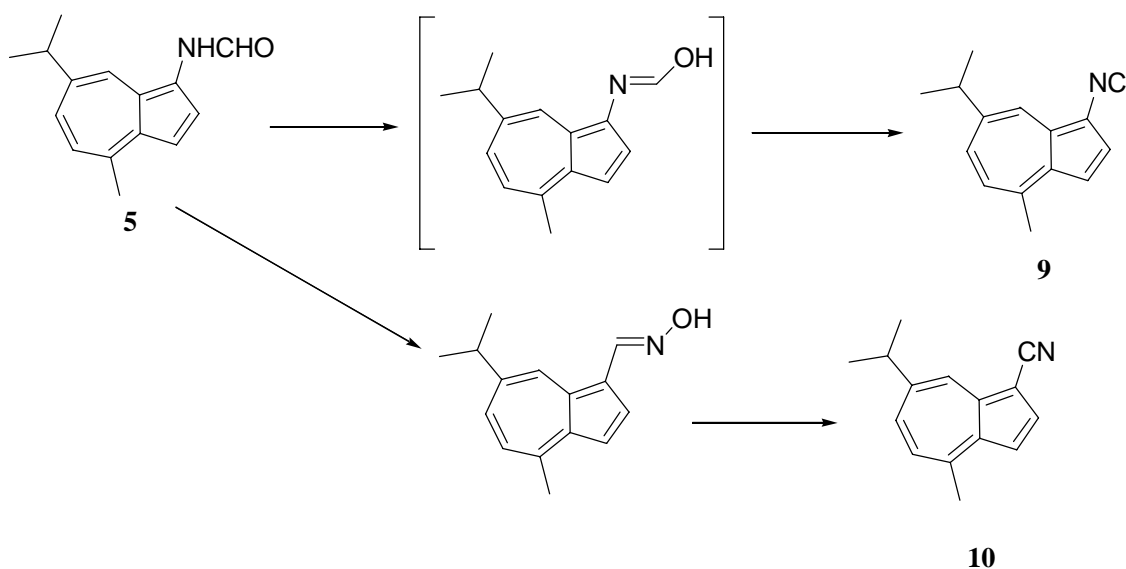
$$\begin{array}{ccccccc}
 \text{R-CHO} & \longrightarrow & \text{R-NHCHO} & \longrightarrow & \text{R-NC} & + & \text{R-CN} \\
 & & \mathbf{4, 5, 6} & & \mathbf{7, 9, 11} & & \mathbf{8, 10, 12}
 \end{array}$$

Starting material R-CHO	Yield (%)		
	R-NHCHO	R-NC	R-CN
3-Formylguaiazulene (1)	94	85	trace
1-Formylguaiazulene (3)	98	18	78
1-Formyl-4,6,8-trimethylazulene	97	90	9

今回の研究では、**Fig. 2.1** に示した3つのホルミルアズレンから種々イソシアノアズレンの合成を行った。*N*-azulenylformamideの合成においては、どのホルミルアズレンを用いた場合でも高収率で目的物**4**、**5**、**6**がそれぞれ得られ、さらに副生成物として少量の種々オキシムを得ることができた。

次に、生成した種々の*N*-azulenylformamideをDMCによる脱水反応で、種々イソシアノアズレンの合成を行った。その結果、**4**、**6**を用いた場合は高収率で目的物をそれぞれ合成することに成功した。しかし、**5**を用いた場合のみ目的物**9**よりも副生成物**10**の収率が高くなる結果となった。

これらの理由と次のことが考えられた。原料に**5**を用いた場合、反応が進行する過程でDMCから発生した塩酸が酸触媒として機能するため、**5**がベックマン転位しオキシムとなり、そのオキシムが脱水することで**10**が大量に得られたと考えられた(**Scheme2.4**)。



Scheme 2.4

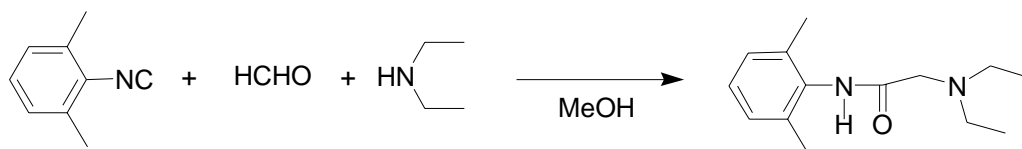
それに対して、**4**を原料として用いた場合、アズレン環の4位のメチル基との立体障害が生じるた

め、酸が発生してもオキシムを形成することなくホルムアミドの形が安定化し、そのままの形で脱水反応が起こったため、**7**が高収率で得られたと考えられた。**6**を用いた場合も同様の現象が起こり**11**を高収率で得られたと考えられた。

また、今回得られた Isocyanoazulene 誘導体はすべて無臭であり、空気中でも安定なため保存がききやすく、さらに熱を加えても Cyanoazulene に異性化する傾向は全く見られなかった。イソシアノベンゼン類が、強い刺激臭を持ち、空気中で即座に劣化し、40-50℃でシアノベンゼン類に異性化することから、同じ芳香族化合物であってもその物性は極端に異なる結果となった。

3. Ugi 3 component condensation(Ugi3CC) を用いたアズレンアミド誘導体の合成

Ugi(3CC)はイソニトリル，アルデヒド，アミンの 3 成分からアミド誘導体をone-stepで得る方法 (Scheme 3.1)で，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，新規局所麻酔薬を合成する手法として用いられていた¹³⁾．この反応から実際にLidocain，Mepivacain，Pyrrocainなどの種々局所麻酔薬，抗不整脈が合成されている(Fig. 3.1).



Scheme 3.1 Ugi 3 Component Condensation

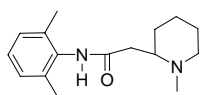
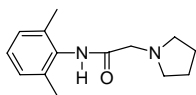
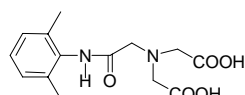


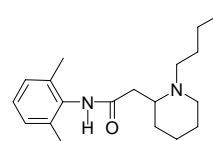
Fig. 3.1 Mepivacain



Pyrrocain

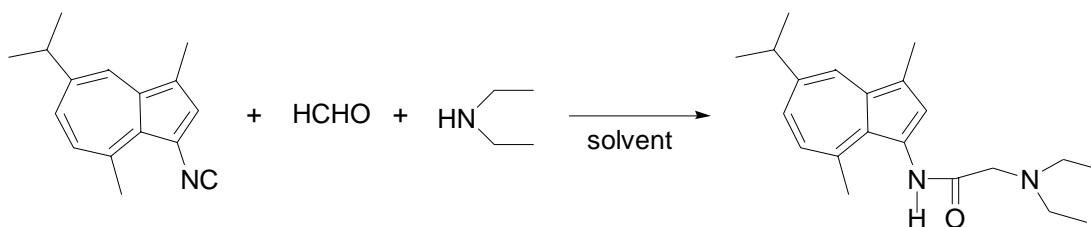


Lidofenin



Bupivacain

そこで，局所麻酔作用を示すアズレンアミド誘導体を合成するため，イソシアノアズレンを用いて Ugi(3CC)を行った．最初に 3-Isocyanoguaiazulene, Formarin, Diethylamine の 3 成分から Azuleneoid Lidocain の合成と反応の最適化を行った(Scheme 3.2)．さらに，最も結果の良かった反応条件を用いてアミンの成分を変化させて，種々アミド誘導体の合成を行った．



Scheme 3.2 Synthesis of Azuleneoid Lidocain

3.1. 試薬

- Formarin (試薬 1 級,和光純薬工業株式会社)
- Diethylamine (鹿特級,関東化学株式会社)
- Piperidine (試薬特級,和光純薬工業株式会社)
- 1-(2-Pyridyl)piperazine (99%,Sigma-Aldrich Corporation)
- 1-(2-Pyrimidyl)piperazinedihydrochloride (99%,Sigma-Aldrich Corporation)
- Phenothiazine (98%,Sigma-Aldrich Corporation)
- Dimethyl Sulfoxide(DMSO) (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- Scandium(III) Trifluoromethane Sulfonate(99%,Sigma-Aldrich Corporation)

3.2. Ugi(3CC)を用いた Azuleneoid Lidocain の合成

3.2.1. 反応温度および時間の検討

(1) 室温で3時間の反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin 0.32g, Diethylamine 0.03g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mL に溶かし、室温で3時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(4:1)により青緑色部 **13** 0.046g(収率 68%), 青色部 **14a** 0.011g(収率 16%)を、ヘキサン-アセトン混合溶媒(1:2)により青色部 **15**(trace)をそれぞれ得た。

(2) 室温で24時間の反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin 0.32g, Diethylamine 0.03g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mL に溶かし、室温で24時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(4:1)により青緑色部 **13** 0.053g(収率 78%), 青色部 **14a** 0.007g(収率 11%)を、ヘキサン-アセトン混合溶媒(1:2)により青色部 **15**(trace)をそれぞれ得た。

(3) 0°Cで3時間の反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin 0.32g, Diethylamine 0.03g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mL に溶かし、0°C条件で3時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(4:1)により青緑色部 **13** 0.02g(収率 29%), 青色部 **14a** 0.019g(収率 29%)を、ヘキサン-アセトン混合溶媒(1:2)により青色部 **15** 0.12g(収率 16%)をそれぞれ得た。

13: green oil

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ :0.84 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 1.29 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.45 (4H, quad, $J=6.8$ Hz), 2.56 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.95 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.28 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.53 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.10-7.13 (1H, dd, $J=2, 10.4$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=2$ Hz). MS m/z : 340.22 (M^+) (Calcd for $C_{16}H_{18}O$: 340.2515)

14a: green prism (ethanol), mp : 131.2°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1.08 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 1.30 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.59 (3H, s), 2.66 (4H, quad, $J=7.6$ Hz), 2.93 (3H, s), 2.95 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.21 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=2, 10.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.16 (1H, s), 10.04 (NH, s). MS m/z : 326.21(M^+) (Calcd for $C_{16}H_{18}O$: 326.2358)

15: green oil

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ :0.84 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 1.19 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 1.26 (6H, d, $J=7.2$ Hz), 2.37 (4H, quad, $J=7.2$ Hz), 2.52 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.95 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.29 (2H, s), 3.59(4H, quad, $J=7.2$ Hz) , 6.28 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 6.86 (1H, s), 6.95(1H, dd, $J=2, 10.4$ Hz), 7.73(1H, d, $J=2$ Hz). MS m/z : 381.28 (M^+) (Calcd for $C_{16}H_{18}O$: 381.3144)

3.2.2. トリフレート触媒を用いた反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin0.32g, Diethylamine0.03g(0.4×10^{-3} mol), Sc(OTf)₃0.01g(0.02×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mLに溶かし, 室温で 1 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(4:1)により青緑色部 **13** 0.012g(収率 18%), 青色部 **14a** 0.009g(収率 14%)を, ヘキサン-アセトン混合溶媒(1:2)により青色部 **15** 0.043g(収率 56%)をそれぞれ得た.

3.2.3. 溶媒の比較

(1) エタノールを用いた Ugi(3CC)

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin0.32g, Diethylamine0.03g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれエタノール 4mL に溶かし、室温で 3 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(4:1)により青色部 **14a** (trace)得た。

(2) ジメチルスルホキシドを用いた Ugi(3CC)

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin0.32g, Diethylamine0.03g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれジメチルスルホキシド 4mL に溶かし、室温で 3 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(4:1)により青色部 **14a** 0.052g(収率 80%)を、ヘキサン-アセトン混合溶媒(1:2)により青色部 **15** 0.008g(収率 10%)をそれぞれ得た。

(3) *N,N*-ジメチルホルムアミドを用いた Ugi(3CC)

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin0.32g, Diethylamine0.03g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれ*N,N*-ジメチルホルムアミド 4mL に溶かし、室温で 3 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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ったが生成物は得られなかった。

3.3. 種々アミンを用いたアズレンアミド誘導体の合成

(1) Piperidine との反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin0.32g, piperidine0.03g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれジメチルスルホキシド 4mLに溶かし、室温で 3 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **14b** 0.052g(収率 80%)を得た。

14b: green prism (ethanol), mp : 164.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.47 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 1.61 (4H, brs), 2.59 (3H, s), 2.59 (4H, brs), 2.91 (2H, s), 2.94 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.14 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.19 (1H, s), 10.01 (NH, s). MS m/z : 338.20 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 338.2358)

(2) Propylamine との反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin0.32g, Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれジメチルスルホキシド 4mLに溶かし、室温で 3 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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ったが生成物は得られなかった。

(3) 1-(2-Pyridyl)piperazine との反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin0.32g, 1-(2-Pyridyl)piperazine 0.065g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれジメチルスルホキシド 4mLに溶かし、室温で 3 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **14c** 0.066g(収率 79%)を得た。

14c: green prism (ethanol), mp : 120.3°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.73 (4H, t, $J=5.2$ Hz), 2.96 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.26 (2H, s), 2.94 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.89 (4H, t, $J=$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.31 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 9.89 (NH, s). MS m/z : 416.32(M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 416.2576)

(4) 1-(2-Pyrimidyl)piperazinedihydrochloride との反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin0.32g, 1-(2-Pyrimidyl)piperazinedihydrochloride 0.095g(0.4×10^{-3} mol), 炭酸カリウム 0.055g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれジメチルスルホキシド 4mLに溶かし, 室温で3時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **14d** 0.038g(収率 46%)を得た.

14d: green prism (ethanol), mp : 160.6°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.73 (4H, t, $J=5.2$ Hz), 2.96 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.26 (2H, s), 2.94 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.89 (4H, t, $J=$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.31 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 9.89 (NH, s). MS m/z : 417.33 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 417.2529)

3.4. 実験結果および考察

3.4.1. 反応時間および温度の検討

7 と Formarin, Diethylamine をそれぞれメタノールに溶かし、室温で3時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより分離を行い、ヘキサン-アセトン混合溶媒(4:1)により青緑色部 **13**、青色部 **14a** を、ヘキサン-アセトン混合溶媒(1:2)により青色部 **15** をそれぞれ得た。

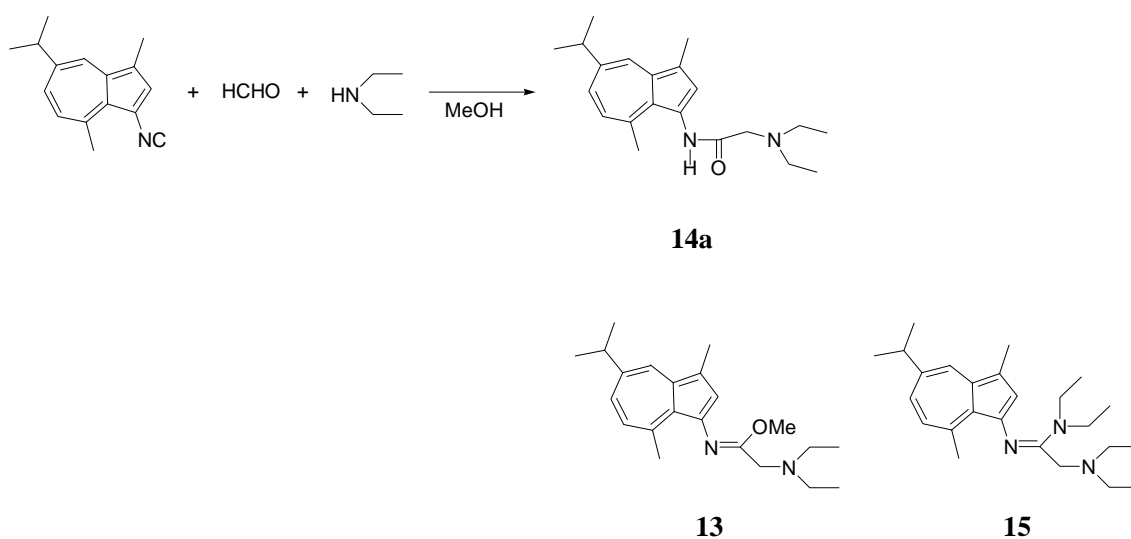
14aはMSスペクトルにより、 $m/z326$ に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ では、10.04 にNHプロトンが、3.21 に、1.08, 2.66 にDiethylamineのプロトンがそれぞれ確認され、さらにIRによる測定により 3400 にNHプロトンの吸収が確認された。以上のことから **14a**だと判断した。

13はMSスペクトルにより、 $m/z340$ に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ では、**14a**で存在した 10.04 のNHプロトンが消滅し、0.80, 2.45 にDiethylamineのプロトンが、3.83 にメトキシのプロトンがそれぞれ確認された。以上のことから **13** だと判断した。

15はMSスペクトルにより、 $m/z381$ に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ では、**14a**で存在した 10.04 のNHプロトンが消滅し、0.84, 2.37 にDiethylamineのプロトンが、さらに **13** で存在したメトキシのプロトン 3.83 が消滅し、代わりにDiethylamineのピークが 1.19, 3.59 に存在した。以上のことから **15** だと判断した。

実験の結果を以下に示す(**Table 3.1**)。

Table 3.1 Synthesis of Azuleneoid Lidocain



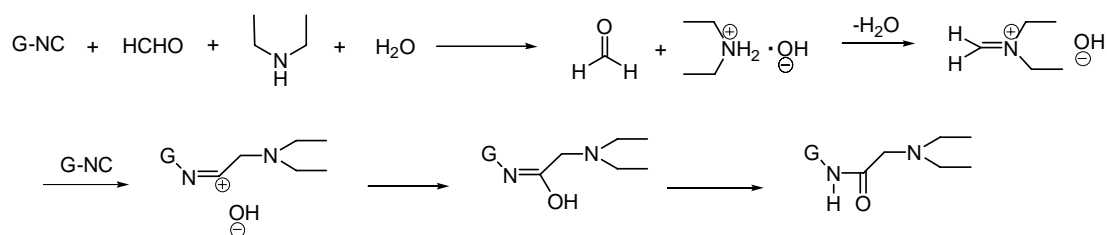
Temperature (°C)	Reaction Time	Yield of 14a (%)	Yield of 13 (%)	Yield of 15 (%)
r.t.	3	16	68	trace
r.t.	24	11	78	trace
0	3	29	29	16

※ r.t.はroom temperatureの略

Ugi(3CC)により目的物である Azuleneoid Lidocain を低収率ながら得ることができた。反応時間については3時間で原料であるイソシアノアズレンがなくなり、24時間反応を行っても目的物の収率に大差がないことから3時間が最適と判断した。また、温度を下げることで副生成物である **13** を抑制し、

若干ながら **14a** の収率を向上できたが、同時に **15** の収率も上がってしまう結果となった。

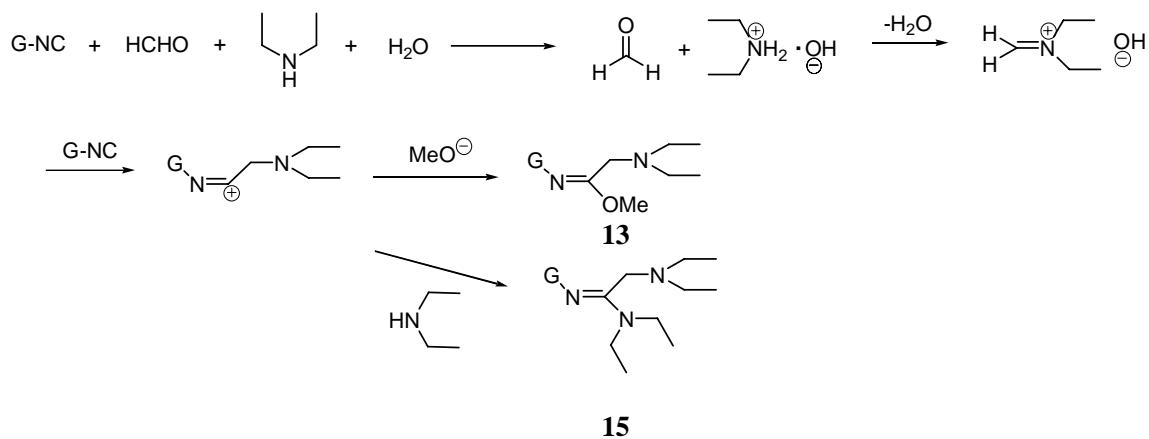
今回の検討では目的物 **14a** 以上に **13** が大量に生成した結果となった。このことは Ugi reaction の反応経路にそって検討することで予測がついた。Ugi(3CC)の反応経路を以下に示す(Scheme 3.3)。



Scheme 3.3 Reaction Mechanism of Ugi 3 Component Condensation

一般的に Ugi(3CC)はイソニトリル，アルデヒド，アミンによる 3 成分系の反応と言われているが，実際には水が第 4 の成分である酸として反応に関与するために，結果的には 4 成分系の反応と同様の反応経路をとる。この反応を順番にたどっていくと，最初に Formarin とイミニウムカチオンとなった Diethylamine がイミンを形成し，次にイソシアノグアイアズレンが求核付加をする。さらに水酸化物イオンが付加し，目的物が生成する。

今回の検討で，目的物以外に **13**，**15** の副生成物が生成したのは，この反応過程の最後である水酸化物イオンが付加する際に，水酸化物イオンだけでなく反応溶媒であるメタノールから生成したメトキシドイオン，さらには反応試薬である未反応の Diethylamine がそれぞれ求核付加したためだと考えられた(Scheme 3.4)。

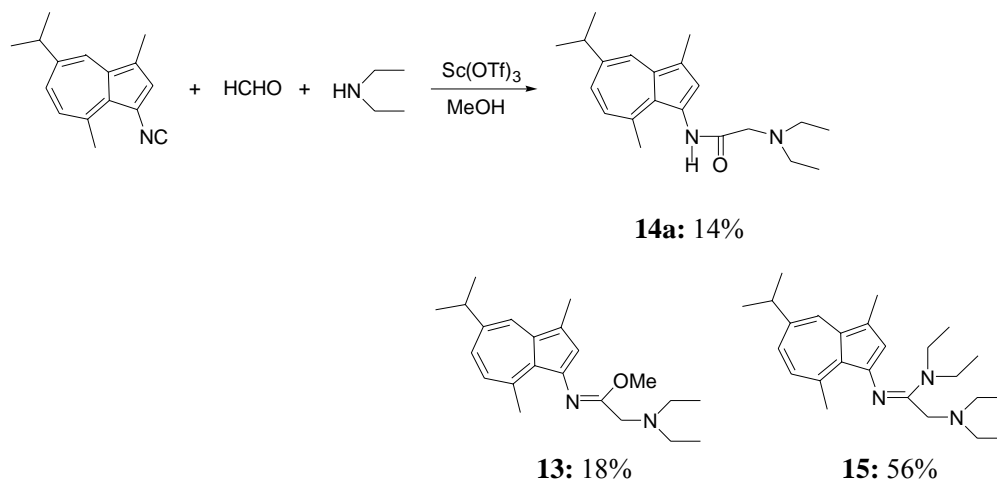


Scheme 3.4 Reaction Mechanism of Ugi(3CC) using Isocyanoguaiazulene

このようにメタノール溶媒中の反応では，目的物の収率が低い結果となった。そこで，この副反応を抑制し，目的物の収率を向上させるため，触媒および溶媒の検討を行うことにした。

3.4.2. トリフラート触媒を用いた反応

7 とFormarin, Diethylamine, Sc(OTf)₃をそれぞれメタノールに溶かし、室温で1時間反応させた。反応終了後、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)により青緑色部 **13**，青色部 **14a** を、ヘキサン-アセトン混合溶媒(1:2)により青色部 **15** をそれぞれ得た。結果を以下に示す(Scheme 3.5)。



Scheme 3.5 Synthesis of Azuleneoid Lidocain Using Triflate Catalyst

無触媒条件での Ugi(3CC)では目的物の収率が低かったので、目的物 **14a** の収率向上を目指してトリフラート触媒存在下での Ugi(3CC)反応を検討した。特にアズレンの反応において、トリフラート触媒は副反応の抑制に定評があることから、トリフラート触媒を用いた Ugi(3CC)反応は目的物の収率向上に期待が持てた。

実験の結果、目的物 **14a** の収率は向上せず代わりに副生成物である **15** の収率が大幅に向上した。この結果から、Ugi(3CC)において Azuleneoid Lidocain を合成する際、トリフラート触媒を使用しない方が良いと考えられた。しかし、副生成物である **15** を合成するにあたっては、トリフラート触媒が非常に有効であると考えられた。今回の検討では、Diethylamine のみをアミンの成分として用いたが、その他のアミンとトリフラート触媒の組み合わせから、種々 **15** の誘導体合成が可能と考えられた。

3.4.3. 溶媒の比較

(1) エタノールを用いた Ugi(3CC)

7 と Formarin, Diethylamine をそれぞれエタノールに溶かし, 室温で 3 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い青色部 **14a** 得た.

(2) ジメチルスルホキシドを用いた Ugi(3CC)

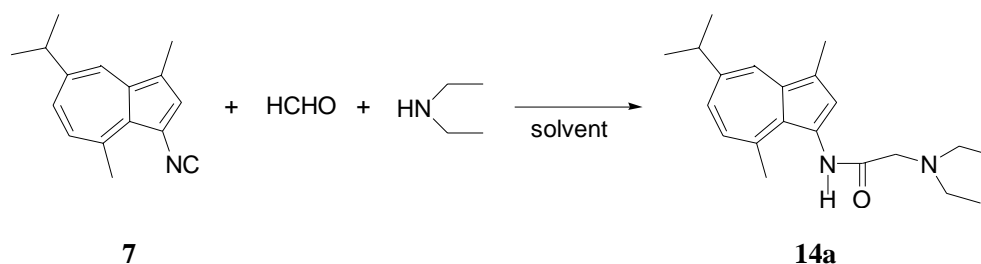
7 と Formarin, Diethylamine をそれぞれジメチルスルホキシドに溶かし, 室温で 3 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **14a**, 青色部 **15** をそれぞれ得た.

(3) *N,N*-ジメチルホルムアミドを用いた Ugi(3CC)

7 と Formarin, Diethylamine をそれぞれ *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし, 室温で 3 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行ったが生成物は得られなかった.

実験結果を以下に示す(**Table 3.3**).

Table 3.3 Effect of Solvent



Solvent	Reaction time (h)	Yield of 14a (%)
MeOH	3	16
EtOH	24	trace
DMSO	3	80
DMF	24	n.r.

メタノール溶媒中, ルイス酸を用いた反応でも目的物の収率向上が見込めなかったことから, 次に溶媒を変更して Ugi(3CC)を行うことにした.

実験の結果, エタノール, *N,N*-ジメチルホルムアミドを用いた場合は目的物を殆ど得ることができなく, 特に DMF を用いた場合は原料がそのまま回収される結果となった. それに対して, ジメチルスルホキシドを用いた場合のみ, 目的物 **14a** を高収率で得ることができた.

一般的に報告されている Ugi(3CC)は, メタノール溶媒中での反応が中心であることから, 今回のジメチルスルホキシド中での Ugi(3CC)は非常に珍しいケースであると考えられた.

3.4.4. 種々アミンを用いたアズレンアミド誘導体の合成

(1) Piperidine との反応

7 と Formarin, piperidine をそれぞれジメチルスルホキシドに溶かし、室温で3時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **14b** を得た。

14bはMSスペクトルにより、 m/z 338 に分子イオンピークが認められた。また¹H-NMRでは、10.01 にNHプロトンが、1.47, 1.61, 2.59, にPiperidineのプロトンがそれぞれ確認された。さらにIRによる測定により 3400 付近にNHプロトンの吸収が確認された。以上のことから **14b**だと判断した。

(2) Propylamine との反応

7 と Formarin, Propylamine をそれぞれジメチルスルホキシドに溶かし、室温で3時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行ったが生成物は得られなかった。

(3) 1-(2-Pyridyl)piperazine との反応

7 と Formarin, 1-(2-Pyridyl)piperazine をそれぞれジメチルスルホキシドに溶かし、室温で3時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **14c** を得た。

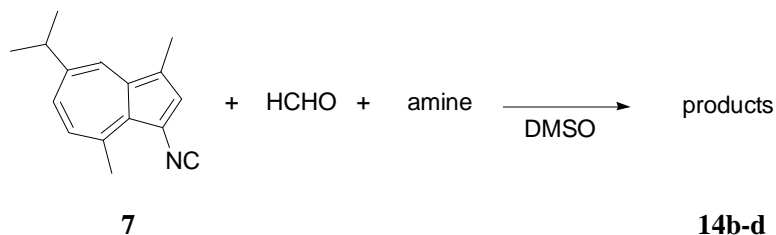
14cはMSスペクトルにより、 m/z 416 に分子イオンピークが認められた。また¹H-NMRでは、10.01 にNHプロトンが、2.73, 3.89 にPiperazineのプロトンが、それぞれ確認された。さらにIRによる測定により 3400 付近にNHプロトンの吸収が確認された。以上のことから **14c**だと判断した。

(4) 1-(2-Pyrimidyl)piperazinedihydrochloride との反応

7 と Formarin, 1-(2-Pyrimidyl)piperazinedihydrochloride, 炭酸カリウムをそれぞれジメチルスルホキシドに溶かし、室温で3時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **14d** を得た。

14d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¹H-NMRでは、10.01 にNHプロトンが、2.79, 3.60 にpiperazineのプロトンが、それぞれ確認された。さらにIRによる測定により 3400 にNHプロトンの吸収が確認された。以上のことから **14d**だと判断した。

これまでの検討で、イソシアノグアイアズレンを用いた Ugi(3CC)では、ジメチルスルホキシド溶媒中、室温で3時間の条件が最適だと考えられた。そこで次の検討として、使用するアミンの成分を変化させて種々アズレンアミド誘導体の合成を目指すことにした。特に今回の検討では、アミンの成分に Piperazine 類の導入を試みた。この理由として、アズレンに Piperazine を導入した誘導体に抗アレルギー作用を有するものがあること、さらにアズレンアミド誘導体における局所麻酔作用の研究結果において、Piperazine をもつ誘導体の方が、Diethylamine を導入したものに比べて毒性が低いことが挙げられる。その結果を **Table 3.4** に示す。

Table 3.4 Synthesis of Amide Derivatives using Ugi(3CC)

Entry	Amine	Product	Yield (%)	Entry	Amine	Product	Yield (%)
1			85	3			72
2			N.R.	4	 +2HCl		45

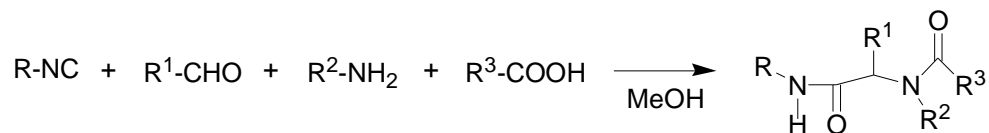
N.R.: No reaction の略

種々アミンを用いて反応を行った結果、2級アミンである Piperidine, 1-(2-Pyridyl)piperazine を使用した場合 (Entry1,3), 高収率で目的物 **15b**, **15c** がそれぞれ得られた。それに対して、1-(2-Pyrimidyl)piperazinedihydrochloride をアミンの成分として使用した場合 (Entry4), その試薬のもつ塩酸塩の存在により副反応が生じ、収率の低下が見られた。さらに1級アミンである Propylamine を用いた場合 (Entry3), 目的物は全く生成されず副生成物のみが生成する結果となった。この副生成物の構造は未解明である。これらのことから、イソシアノアズレンによる Ugi(3CC)では、ジメチルスルホキシド溶媒下、塩酸塩でない2級アミンを用いたとき最適であると考えた。今後、1級アミンを用いた場合でも目的物が生成されるよう反応条件を検討する必要がある。

また、今回の検討で Ugi(3CC)から Azuleneoid Lidocain, Piperazine を持つアズレンアミド誘導体をそれぞれ合成できた。これらの生成した誘導体の多くが塩酸塩として水に溶けること、この骨格が局所麻酔の分子設計に合致していることから、これらアズレンアミド誘導体は局所麻酔作用を有している可能性が高いのではないかと考えられた。

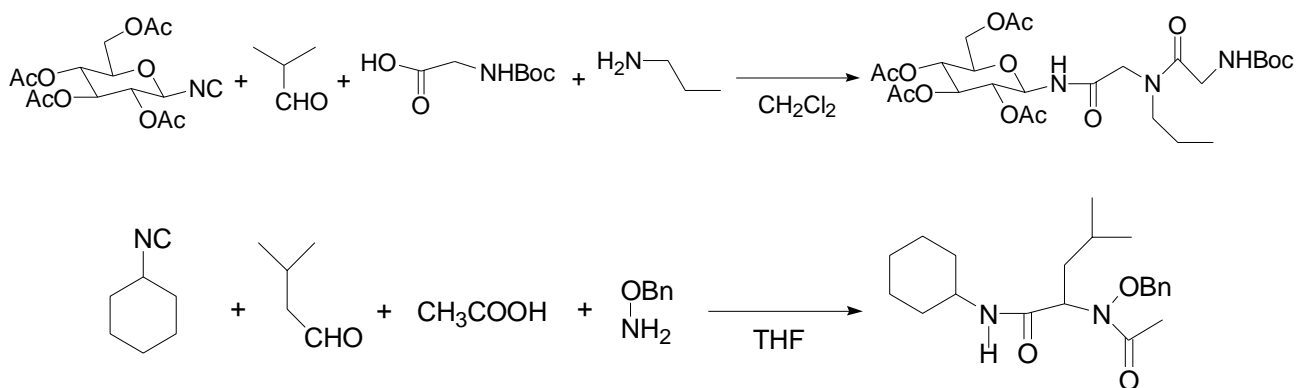
4. Ugi 4 component condensation(Ugi4CC) を用いたアズレンアミド誘導体の合成

Ugi(4CC)はイソニトリル，アルデヒド，アミン，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 で得る方法(Scheme 4.1)で，このときに生成される目的物は Ugi(3CC)で生成した目的物と同様に，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。



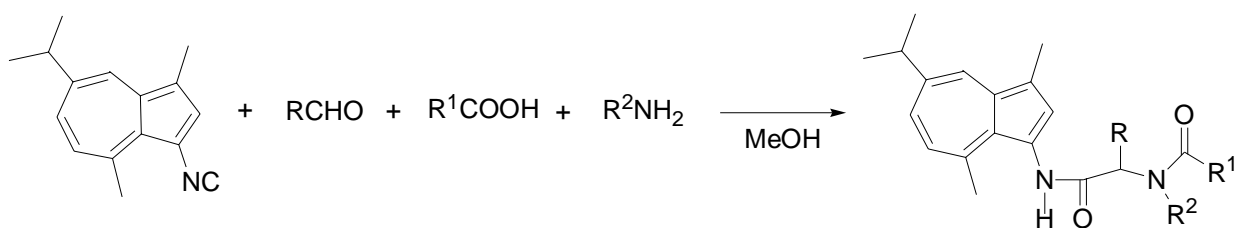
Scheme 4.1 Ugi 4 Component Condensation

さらに，この反応の特徴として使用するアミン，カルボン酸の成分を変化させることで多種多様の化合物ライブラリーを効率よく形成することが挙げられ，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^{14),15)}。さらに，この反応を応用させた様々な複素環合成も近年報告されており，新規薬物探索にも頻用されている反応である(Scheme 4.2)。



Scheme 4.2 Ugi 4 Component Condensation using various Isocyanides

そこで，3-Isocyanoguaiazulene を用いて Ugi(4CC)から *N*-acyl 置換アズレンアミド誘導体の合成を行った。Ugi(3CC)でメタノールよりもジメチルスルホキシドの方が良い結果となったこと，様々な溶媒を用いた Ugi(4CC)の報告例があることから，最初に溶媒の検討を行った。次に溶媒の比較から最も結果の良かった条件での Ugi(4CC)により種々アズレンアミド誘導体の合成を行った(Scheme 4.3)。



Scheme 4.3 Synthesis of Azuleneamide Derivatives using Ugi(4CC)

4.1. 試薬

- Formarin (和光一級,和光純薬工業株式会社)
- Isobutyraldehyde (和光一級,和光純薬工業株式会社)
- Benzaldehyde (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- *p*-Chlorobenzaldehyde (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- Propylamine (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- Isopropylamine (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- *p*-Chloroaniline (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- Acetic acid (特級,関東化学株式会社)
- Formic acid (特級,関東化学株式会社)
- Benzoic acid (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- 4-Pyridinecarboxylic acid (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- Trifluoroacetic acid (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- Cyanoacetic acid (化学用,和光純薬工業株式会社)

4.2. Ugi(4CC)を用いたアズレンアミド誘導体の合成

4.2.1. 溶媒の比較

(1) メタノールを用いた Ugi(4CC)

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mLに溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **16a** 0.074g(収率 93%)を得た.

16a: blue oil

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ : 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, $J=2, 10.4$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=2$ Hz), 9.50 (NH, s). MS m/z : 396.36(M^+) (Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$: 396.2777)

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Cyanoacetic acid 0.034g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mLに溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **16b** 0.057g(収率 68%)を得た.

16b: blue oil

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ : 0.87-0.92 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 0.87-0.92 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.06-1.12 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.32 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.67-1.79 (2H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.03(1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.38-3.64 (2H, m), 4.03-4.05 (2H, m), 4.10 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J=2, 10.4$ Hz), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=2$ Hz), 9.26 (NH, s). MS m/z : 421.14 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$: 421.2729)

(2) ジクロロメタン用いた Ugi(4CC)

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれジクロロメタン 4mLに溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **16a** 0.071g(収率 90%)を得た.

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Cyanoacetic acid 0.034g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれジクロロメタン 4mLに溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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ったが目的物は得られず, 代わりにPasserini型の生成物が得られた.

(3) THF を用いた Ugi(4CC)

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれTHF4mLに溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **16a** 0.047g(収率 59%)を得た.

4.2.2. 種々のアルデヒドを用いたアズレンアミド誘導体の合成

(1) Benzaldehyde, Propylamine, Acetic acid の組み合わせ

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Benzaldehyde 0.042g(0.4×10^{-3} mol), Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれメタノール 4mL に溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **16c** 0.076g(収率 89%)を得た。

16c: blue oil

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ : 0.66 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.98-1.16 (1H, m), 1.31 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.45-1.54 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.85(3H, s), 3.01(1H, sept, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.33-3.38 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 7.38-7.45 (3H, m), 7.51 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.04 (NH, s). MS m/z : 430.30(M^+) (Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$: 430.2620)

(2) *p*-Chlorobenzaldehyde, Propylamine, Acetic acid の組み合わせ

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と *p*-Chlorobenzaldehyde 0.056g(0.4×10^{-3} mol), Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれメタノール 4mL に溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **16d** 0.085g(収率 92%)を得た。

16d: blue oil

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ : 0.69 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.09-1.13 (1H, m), 1.31 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.46-1.56 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.89(3H, s), 3.02(1H, sept, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.36 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.08 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.50(2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.06 (1H, s), 9.13 (NH, s). MS m/z : 464.73(M^+) (Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 464.2231)

(3) Isobutyraldehyde, *p*-Chloroaniline, Acetic acid の組み合わせ

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), *p*-Chloroaniline 0.051g(0.4×10^{-3} mol), Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれメタノール 4mL に溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **16e** 0.083g(収率 90%)を得た。

16e: blue oil

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ : 1.04 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.32 (6H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.87 (3H, s), 2.24 (1H, sept, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.57 (3H, s), 2.94(3H, s), 3.03(1H, sept, $J=7.2\text{Hz}$), 4.71(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=2, 10.8\text{ Hz}$), 7.48-7.54 (4H, m), 7.81 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 9.34 (NH, s). MS m/z : 464.27(M^+) (Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 464.2231)

(4) Isobutyraldehyde, Propylamine, Benzoic acid の組み合わせ

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Benzoic acid 0.049g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれメタノール 4mL に溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青緑色部 **16f** 0.086g(収率 94%)を得た.

16f: blue oil

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ : 0.61 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.09-1.33 (6H, m), 1.32 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.48-1.60 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.02(3H, s), 3.03(1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.34 (2H, m), 4.28 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.45 (5H, m), 7.86 (1H, s), 8.04(1H, s), 9.86 (NH, s). MS m/z : 458.63 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$: 458.2933)

4.2.3. Formarin を用いた Ugi(4CC)

(1) Formalin, Propylamine, Acetic acid の組み合わせ

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin0.32g, Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mLに溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **17a** 0.045g(収率 64%)を得た。

17a: blue oil

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.29 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.71 (2H, sext, $J=7.2$ 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, $J=2,10.4$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.99 (NH, s). MS m/z : 354.23(M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 354.2307)

(2) Formalin, Propylamine, Trifluoroacetic acid の組み合わせ

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin0.32g, Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Trifluoroacetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mLに溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **17b** 0.049g(収率 60%)を得た。

17b: blue powder (ethanol), mp:178.3°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.30 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.77(2H, sext, $J=7.2$ Hz), 2.57(3H, s), 2.86(3H, s), 2.97(1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.53(2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.24(2H, s), 6.74(1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.22-7.24 (1H, dd, $J=2,10.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.44 (NH, s). MS m/z : 408.23 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 408.2025)

(3) Formalin, Propylamine, Benzoic acid の組み合わせ

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin0.32g, Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mLに溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **17c** 0.041g(収率 49%)を得た。

17c: blue powder (ethanol), mp:162.4°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.30 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.70 (2H, sext, $J=7.2$ 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, $J=2,10.4$ Hz), 7.40-7.43 (5H, m), 7.89 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=2$ Hz), 9.30 (NH, s). MS m/z : 416.62 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 416.2464)

(4) Formalin, Propylamine, Formic acid の組み合わせ

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Formic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれメタノール 4mL に溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **17d** 0.023g(収率 34%)を得た。

17d: blue oil

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.30 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.70 (2H, sext, $J=7.2$ Hz), 2.55 (3H, s), 2.87(3H, s), 2.97 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.38 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.14 (2H, s), 6.70(1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=2, 10.4$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.69 (NH, s). MS m/z : 340.23 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 340.2151)

(5) Formalin, p-Chloroaniline, Acetic acid の組み合わせ

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれメタノール 4mL に溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **17e** 0.061g(収率 72%)を得た。

17e: blue oil

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.95(3H, s), 2.56(3H, s), 2.92(3H, s), 2.90-3.03 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 4.44 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.22-7.40 (1H, dd, $J=2, 10.4$ Hz), 7.22-7.40 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.14(1H, d, $J=2$ Hz), 8.71 (NH, s). MS m/z : 423.06 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 422.1761)

(6) Formalin, Isopropylamine, Benzoic acid の組み合わせ

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, Isopropylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれメタノール 4mL に溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **17f** 0.059g(収率 71%)を得た。

17f: blue oil

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.30 (6H, d, $J=7.2$ Hz), 2.57 (3H, s), 2.95(1H, sept, $J=6.8$ Hz), 2.97(3H, s), 4.11(1H, sept, $J=6.4$ Hz), 4.30(2H, s), 6.69(1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.37-7.44(5H, m), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=2$ Hz), 9.42 (NH, s). MS m/z : 417.15 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 416.2464)

(7) Formalin, Isopropylamine, 4-Pyridinecarboxylic acid の組み合わせ

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, Propylamine 0.024g(0.4×10^{-3} mol), 4-Pyridinecarboxylic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれメタノール 4mL に溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **17g** 0.037g(収率 44%)を得た。

17g: blue powder (ethanol), mp: 157.6°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.30 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.59 (3H, s), 2.97 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 2.98 (3H, s), 3.95 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 4.30 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.72 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 9.14 (NH, s). MS m/z : 417.25 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 417.2416)

4.3. 実験結果および考察

4.3.1. 溶媒の比較

(1) メタノールを用いた Ugi(4CC)

7 と Isobutyraldehyde , Propylamine , Acetic acid をそれぞれ種々溶媒に溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **16a** を得た.

7 と Isobutyraldehyde , Propylamine , Cyanoacetic acid をそれぞれ種々溶媒に溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **16b** を得た.

16a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¹H-NMRでは, 9.50 にアミンプトンシグナルが, 2.17 にメチルプロトンのシグナルが, 0.86-0.9, 1.61-1.72, 3.31-3.46 にプロピルアミンのシグナルが, 0.86-0.90, 1.04 にイソプロピルのシグナルが, さらに 4.29 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **16a**だと判断した.

16bはMSスペクトルにより, m/z 421 に分子イオンピークが認められた. また¹H-NMRでは, 9.29 にアミンプトンシグナルが, 2.17 にメチルプロトンのシグナルが, 0.87-0.92, 1.67-1.74, 3.38-3.64 にプロピルアミンのシグナルが, 0.87-0.92, 0.92-1.12, 2.54 にイソプロピルのシグナルが, さらに 4.49 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **16b**だと判断した.

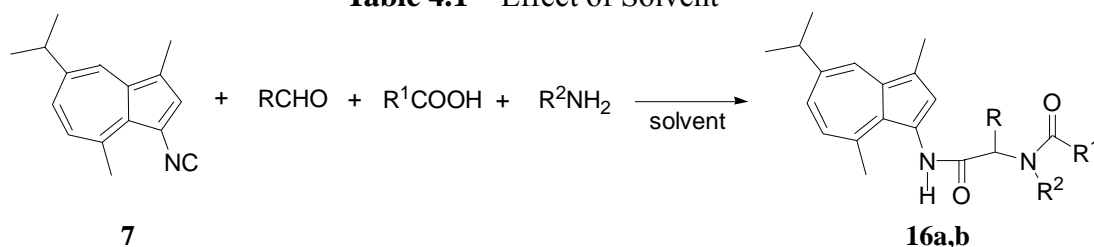
(2) ジクロロメタン用いた Ugi(4CC)

7 と Isobutyraldehyde , Propylamine , Acetic acid をそれぞれ種々溶媒に溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **16a** を得た.

7 と Isobutyraldehyde , Propylamine , シアノ酢酸 をそれぞれ種々溶媒に溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後, 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ず, 代わりに Passerini 型の生成物が得られた.

実験結果を以下に示す(Table 4.1).

Table 4.1 Effect of Solvent

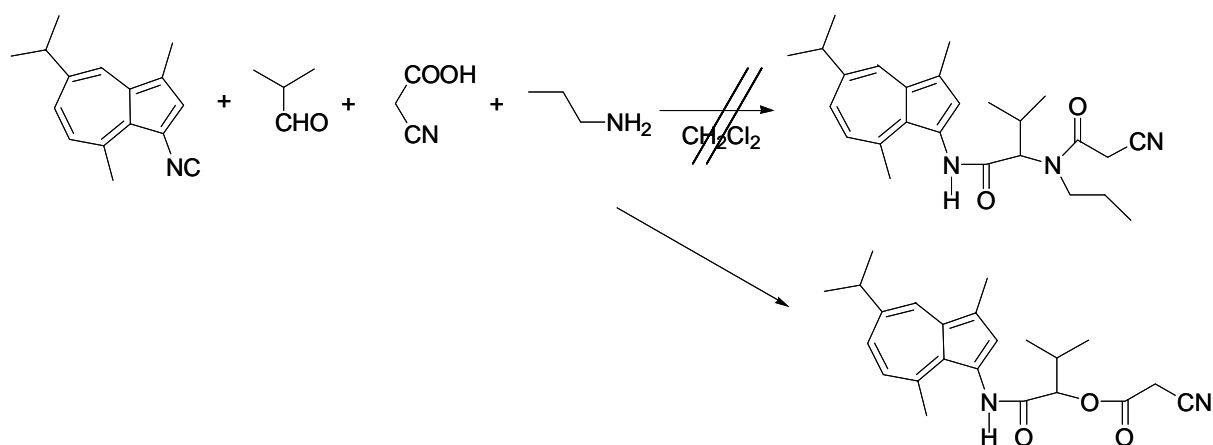


Product	R	R ¹	R ²	Solvent	Yield (%)
16a	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	MeOH	93
16b	(CH ₃) ₂ CH	NCCH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	MeOH	68
16a	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₂ Cl ₂	90
16b	(CH ₃) ₂ CH	NCCH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₂ Cl ₂	N.R.
16a	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	THF	59

※ N.R.はno reactionの略

一般的に Ugi reaction はプロトン性極性溶媒，主にメタノールで反応が行われている．しかし，近年非プロトン性極性溶媒中での反応例が報告されており，さらにイソシアノグアイアズレンでの Ugi(3CC)において，メタノールよりもジメチルスルホキシドの方が良い結果となった．これらの理由から，最初に溶媒の比較を行った．

実験の結果，メタノール，ジクロロメタンを用いた場合，高収率で目的物が得られた．THF を用いた場合でも 59%とまずまずの収率で目的物を得ることができた．さらに溶媒にジメチルスルホキシドを用いて反応を行ったが，Ugi(3CC)の場合とは異なり，今回の反応では殆ど目的物を得ることができなかった．また，メタノールとジクロロメタンをさらに比較するため，酢酸の代わりにより酸性度の強いシアノ酢酸を用いて同様の反応を行った．その結果，メタノールでは目的物が生成したもの，ジクロロメタンでは Ugi4CC 型の生成物ではなく，Psserini 型の生成物である α -acyloxycarboxamides が得られる結果となった(Scheme 4.4)



Scheme 4.4

このように，使用するカルボン酸の種類によって Ugi4CC 型の生成物ではなく，Psserini 型の生成物が得られることから，イソシアノグアイアズレンによる Ugi(4CC)では，メタノールが最適な溶媒だと考えられた．そこで，これ以降の検討ではメタノール溶媒を用いて反応を行った．

4.3.2. イソブチルアルデヒド, 芳香族アルデヒドを用いた種々アミド誘導体の合成

(1) Benzaldehyde, Propylamine, Acetic acid の組み合わせ

7 と Benzaldehyde , Propylamine , Acetic acid をそれぞれメタノールに溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い青色部 **16c** を得た.

16c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¹H-NMRでは, 9.04 にアミンプロトンシグナルが, 2.16 にメチルプロトンのシグナルが, 0.66, 0.98-1.16, 1.45-1.54, 3.33-3.38 にプロピルアミンのシグナルが, 7.38-7.51 にベンゼン環を示すシグナルが, さらに 6.10 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **16c**だと判断した.

(2) *p*-Chlorobenzaldehyde, Propylamine, Acetic acid の組み合わせ

7 と *p*-Chlorobenzaldehyde , Propylamine , Acetic acid をそれぞれメタノールに溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い青色部 **16d** を得た.

16dはMSスペクトルにより, m/z 464 に分子イオンピークが認められた. また¹H-NMRでは, 9.13 にアミンプロトンシグナルが, 2.15 にメチルプロトンのシグナルが, 0.69, 1.09-1.13, 1.46-1.56, 3.36 にプロピルアミンのシグナルが, 7.44, 7.50 にベンゼン環を示すシグナルが, さらに 6.08 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **16d**だと判断した.

(3) Isobutyraldehyde, *p*-Chloroaniline, Acetic acid の組み合わせ

7 と Isobutyraldehyde, *p*-Chloroaniline, Acetic acid をそれぞれメタノールに溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **16e** を得た.

16eはMSスペクトルにより, m/z 464 に分子イオンピークが認められた. また¹H-NMRでは, 9.34 にアミンプロトンシグナルが, 1.87 にメチルプロトンのシグナルが, 1.04, 2.24 にイソプロピルのシグナルが, 7.48-7.54 にベンゼン環を示すシグナルが, さらに 4.71 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **16e**だと判断した.

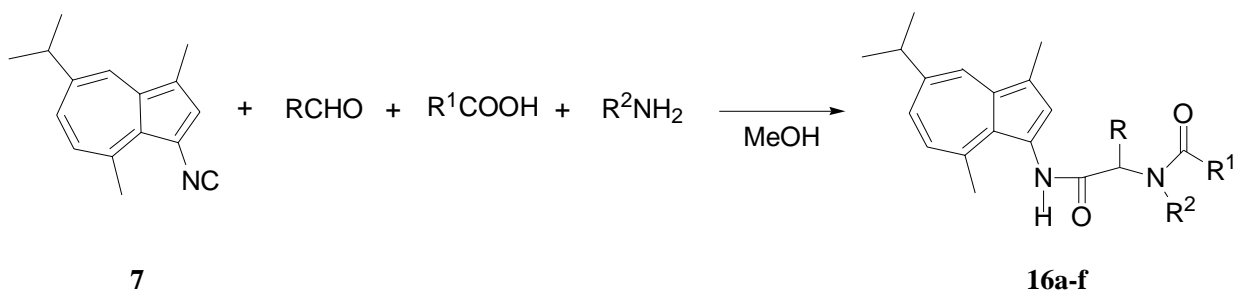
(4) Isobutyraldehyde, Propylamine, Benzoic acid の組み合わせ

7 をと Isobutyraldehyde, Propylamine, Benzoic acid をそれぞれメタノールに溶かし, 室温で 18 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **16f** を得た.

16fはMSスペクトルにより, m/z 458 に分子イオンピークが認められた. また¹H-NMRでは, 9.86 にアミンプロトンシグナルが, 0.61, 1.48-1.60, 3.34 にプロピルアミンのシグナルが, 1.09-1.33, 2.24 にイソプロピルのシグナルが, 7.45 にベンゼン環を示すシグナルが, さらに 4.28 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **16f**だと判断した.

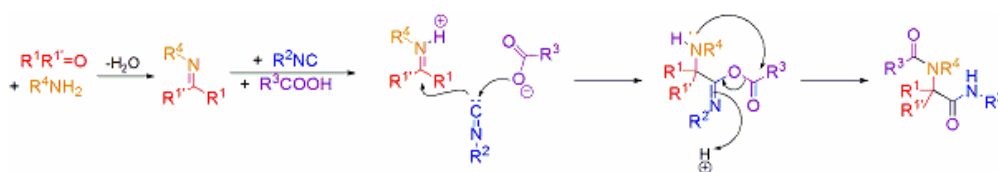
これまでの反応結果を以下に示す(**Table 4.2**).

Table 4.2 Synthesis of Azulene amide derivatives using Ugi(4CC)



Products	R	R ¹	R ²	Yield (%)
16a	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	93
16b	(CH ₃) ₂ CH	NCCH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	68
16c	Ph	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	89
16d	ClC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	92
16e	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	C ₆ H ₄ Cl	90
16f	(CH ₃) ₂ CH	Ph	CH ₃ (CH ₂) ₂	94

メタノール溶媒中での Ugi(4CC)により, 高収率で *N*-acyl 置換のアズレンアミド誘導体を得ることができた. シアノ酢酸を用いた場合, 副生成物が多く生成し目的物の収率低下が見られた. 一般的にイソニトリルは非常に反応性が高いため, 少量の酸が存在すると容易に反応が進行してしまう傾向がある. そのため, シアノ酢酸における収率低下はシアノ酢酸の酸性度が高いことが原因の一つとして考えられた. これ以外の場合では脂肪族, 芳香族の物質に関係なく, ほぼ一定の収率で目的物を得ることができた. ここで Ugi(4CC)の反応経路を以下に示す(**Scheme 4.5**).



Scheme 4.5 Reaction Mechanism of Passerini reaction

Ugi(4CC)では, アルデヒドとアミンによりイミンが生成し, このイミンがプロトン化され活性なイミニウム中間体となり, ここにイソニトリルが求核付加する. さらにアシル転移を経て目的物を生成する. イソシアノグアイアズレンでの反応において一番の懸念材料だったのは, イミニウム中間体とイソニトリルとの求核付加の段階でグアイアズレンとアルデヒド成分との間に立体障害が生じるのではと考えられた. しかし, 脂肪族, 芳香族アルデヒドのどちらを用いた場合でも収率が一定であることから今回の反応では, 特に立体障害を生じていないと考えられた.

4.3.3. Formarin を用いた Ugi(4CC)

(1) Formalin, Propylamine, Acetic acid の組み合わせ

7 と Formarin, Propylamine, Acetic acid をそれぞれメタノールに溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い青色部 **17a** を得た。

17a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¹H-NMRでは、8.99 にアミンプトンシグナルが、2.18 にメチルプロトンのシグナルが、0.94, 1.71, 3.40 にプロピルアミンのシグナルが、さらに 4.17 にメチレンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **17a**だと判断した。

(2) Formalin, Propylamine, トリフルオロ酢酸の組み合わせ

7 と Formarin, Propylamine, トリフルオロ酢酸をそれぞれメタノールに溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **17b** を得た。

17bはMSスペクトルにより、 m/z 408 に分子イオンピークが認められた。また¹H-NMRでは、8.44 にアミンプトンシグナルが、0.94, 1.77, 3.53 にプロピルアミンのシグナルが、さらに 4.24 にメチレンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **17b**だと判断した。

(3) Formalin, Propylamine, Benzoic acid の組み合わせ

7 と Formarin, Propylamine, Acetic acid をそれぞれメタノールに溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **17c** を得た。

17c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¹H-NMRでは、9.30 にアミンプトンシグナルが、0.78, 1.70, 3.38 にプロピルアミンのシグナルが、7.40-7.43 にベンゼン環を示すシグナルが、さらに 4.24 にメチレンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **17c**だと判断した。

(4) Formalin, Propylamine, ギ酸の組み合わせ

7 と Formarin, Propylamine, ギ酸をそれぞれメタノールに溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **17d** を得た。

17dはMSスペクトルにより、 m/z 340 に分子イオンピークが認められた。また¹H-NMRでは、8.69 にアミンプトンシグナルが、0.92, 1.70, 3.38 にプロピルアミンのシグナルが、4.14 にメチレンプロトンのシグナルが、さらに 8.18 にカルボニルにつくプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **17d**だと判断した。

(5) Formalin, *p*-Chloroaniline, Acetic acid の組み合わせ

7 と Formarin, *p*-Chloroaniline, Acetic acid をそれぞれメタノールに溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **17e** を得た。

17eはMSスペクトルにより、 m/z 422 に分子イオンピークが認められた。また¹H-NMRでは、9.33 にアミンプトンシグナルが、1.95 にメチルプロトンのシグナルが、7.20-7.40 にかけて芳香環のプロトンシグナルが、さらに 4.44 にメチレンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **17e**だと判断した。

(6) Formalin, Isopropylamine, Benzoic acid の組み合わせ

7 と Formarin, Isopropylamine, Acetic acid をそれぞれメタノールに溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **17f** を得た。

17f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¹H-NMRでは、9.42 にアミンプトンシグナルが、1.27, 4.11 にイソプロピルアミンのシグナルが、7.37-7.44 に芳香環のプロトンシグナルが、さらに 4.30 にメチレンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **17f**だと判断した。

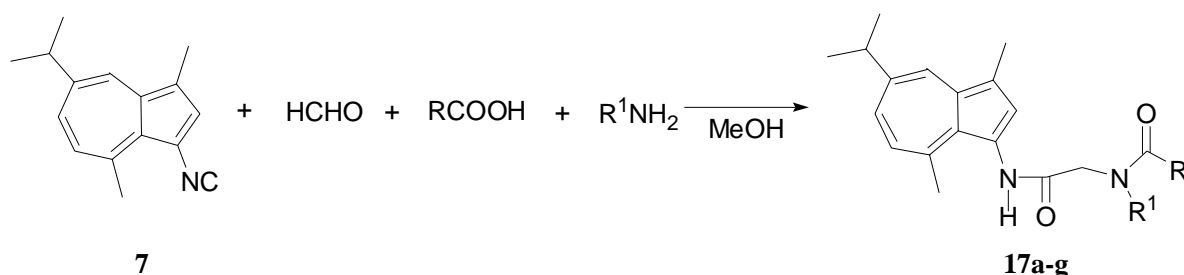
(7) Formalin, Isopropylamine, 4-Pyridinecarboxylic acid の組み合わせ

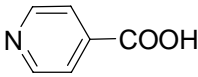
7 と Formarin, Propylamine, 4-Pyridinecarboxylic acid **0** をそれぞれメタノールに溶かし、室温で 18 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **17g** を得た。

17g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¹H-NMRでは、9.14 にアミンプトンシグナルが、1.28, 3.95 にイソプロピルアミンのシグナルが、8.02, 8.72 に芳香環のプロトンシグナルが、さらに 4.30 にメチレンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **17g**だと判断した。

反応の結果を以下に示す(**Table 4.3**)。

Table 4.3 Synthesis of Azulene amide derivatives using Ugi(4CC)



Product	R	R ¹	Yield (%)
17a	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃	64
17b	CH ₃ (CH ₂) ₂	CF ₃	60
17c	CH ₃ (CH ₂) ₂	Ph	49
17d	CH ₃ (CH ₂) ₂	H	34
17e	ClC ₆ H ₄	CH ₃	72
17f	(CH ₃) ₂ CH	Ph	71
17g	(CH ₃) ₂ CH		44

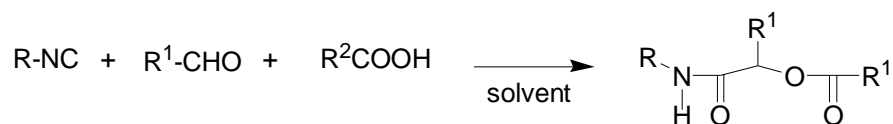
アルデヒドの成分に Formarin を用いて、これまでの同様条件で反応を行った結果、アルデヒドにイソブチルアルデヒド、ベンズアルデヒド、*p*-Chlorobenzaldehyde を用いた場合と比較して、全体的に収率が低く、副生成物が大量に生成する結果となった。この原因として Formarin に含まれている水の存在が挙げられる。この水が、反応の過程でカルボン酸の代わりに酸として関与することで、様々な副反応を引き起こしたと考えられた。

さらに、Formarin で生成したアキラルな *N*-acyl 置換アズレンアミド誘導体は結晶化しやすいのに対して、キラルをもつ *N*-acyl 置換アズレンアミド誘導体は結晶性が低いことが明らかとなった。これらのことから、今後の検討として Ugi(4CC)の立体構造の解明が重要になってくると考えられた。

また、これらの生成した誘導体の多くが塩酸塩として水に溶けること、この骨格が局所麻酔の分子設計に合致していることから、これらの *N*-acyl 置換アズレンアミド誘導体は局所麻酔作用を有している可能性が高いのではないかと考えられた。

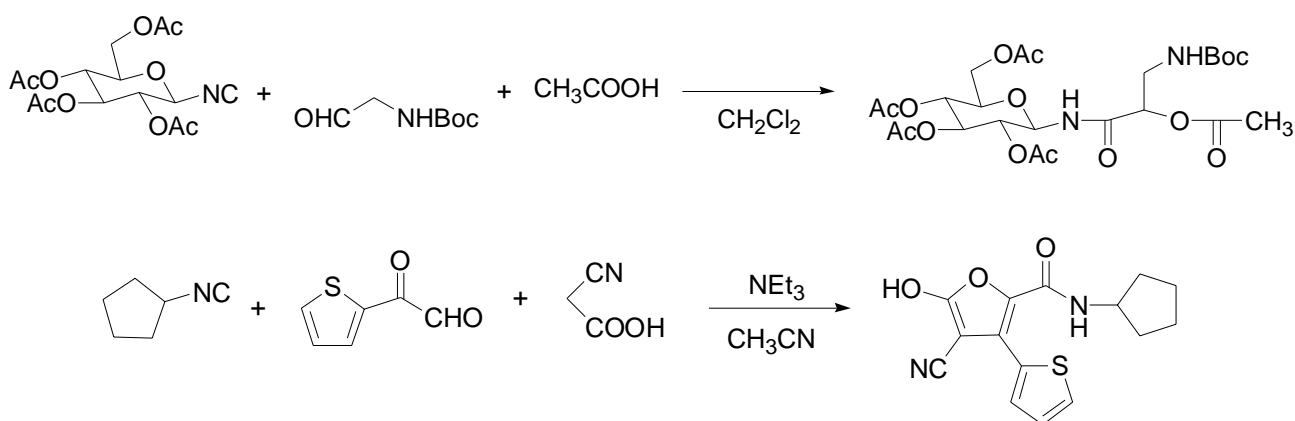
5. Passerini reaction を用いたアズレンアミド誘導体の合成

Passerini reaction はイソニトリル，アルデヒド，カルボン酸の 3 成分から α -acyloxycarboxamides を one-step で合成する方法で，イソニトリル系の反応では Ugi reaction と並び非常に有名な反応である (Scheme 5.1).



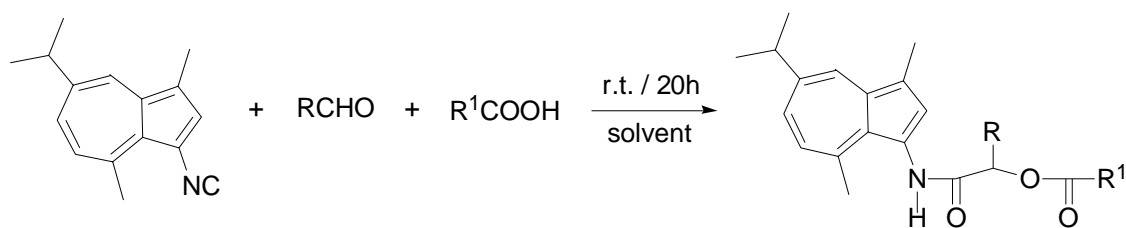
Scheme 5.1 Passerini reaction

この反応も Ugi reaction と同様に，反応試薬のバリエーションをいろいろと変更することで，容易に化合物ライブラリーを構築でき，さらには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^{17),18)} (Scheme 5.2)



Scheme 5.2 Passerini reaction using various Isocyanides

本研究では，イソシアノグアイアズレンを Passerini reaction に適用し，アズレンアミド誘導体の合成を行った。これまでの Ugi reaction の場合と同様に，最初に溶媒の比較を行い，次に最適溶媒を用いて種々アミド誘導体の合成を行った。



Scheme 5.3 Synthesis of Azuleneamide Derivatives using Passerini reaction

5.1. 試薬

- Formarin (和光一級,和光純薬工業株式会社)
- Isobutyraldehyde (和光一級,和光純薬工業株式会社)
- Benzaldehyde (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- Acetic acid (特級,関東化学株式会社)
- Formic acid (特級,関東化学株式会社)
- Benzoic acid (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- 4-Pyridinecarboxylic acid (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- Trifluoroacetic acid (和光特級,和光純薬工業株式会社)
- Cyanoacetic acid (化学用,和光純薬工業株式会社)

5.2. Formarin を用いたアズレンアミド誘導体の合成

5.2.1. 溶媒の比較

(1) THF 中での反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれ THF 4mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **18a** 0.038g(収率 78%)、青色部 **19** 0.01g(収率 19%) をそれぞれ得た。

18a: green needles (ethanol), mp: 137.8°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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, $J=2, 10.4$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.46 (NH, s). MS m/z : 313.22(M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 313.1678)

19: green powder (ethanol), mp: 169.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 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, $J=2, 10.8$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=2$ Hz), 9.53 (NH, s). MS m/z : 271.20(M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 271.1572)

(2) ジクロロメタン中での反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれジクロロメタン 4mL に溶かし、室温で 20 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(2:1)により青色部 **18a** 0.031g(収率 49%) を得た。

(3) ジメチルスルホキシド中での反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれジメチルスルホキシド 4mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **7** 0.012g(回収率 26%)、青色部 **18a** 0.041g(収率 64%) をそれぞれ得た。

(4) アセトニトリル中での反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれアセトニトリル 4mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **18a** 0.042g(収率 67%) を得た。

(5) [hmim][PF₆]中での反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin 0.32g, Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれ[hmim][PF₆]2mLに溶かし、室温で20時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **18a** 0.029g(収率 47%)を得た。

(6) [bmim][OTf]中での反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とFormarin 0.32g, Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれ[bmim][OTf]2mLに溶かし、室温で20時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **18a** 0.001g(収率 3%)、青色部 **19** 0.021g(収率 77%)をそれぞれ得た。

5.2.2. 種々カルボン酸を用いたアズレンアミド誘導体の合成

(1) Benzoic acid を用いた反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, Benzoic acid 0.049g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれ THF 4mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒 (2:1) により青色部 **18b** 0.056g (収率 75%) を得た。

18b: dark blue needles (ethanol), mp: 187.4°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.55 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.93 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 5.00 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=2, 10.4$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.57-7.61 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.07 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.43 (NH, s). MS m/z : 375.04 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 375.1834)

(2) Formic acid を用いた反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, Formic acid 0.02g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれ THF 4mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒 (4:1) により青色部 **18c** 0.054g (収率 91%) を得た。

18c: green needles (ethanol), mp: 132.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.59 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.98 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 4.86 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.22-7.26 (1H, dd, $J=2, 10.4$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.40 (NH, s). MS m/z : 299.20 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 299.1521)

(3) Trifluoroacetic acid を用いた反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, Trifluoroacetic acid 0.046g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれ THF 4mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒 (2:1) により青色部 **19** 0.047g (収率 86%) を得た。

(4) 4-Pyridinecarboxylic acid を用いた反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, 4-Pyridinecarboxylic acid 0.049g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれ THF 4mL に溶かし, 室温で 20 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(1:2)により青色部 **18d** 0.046g(収率 61%)を得た.

18d: dark blue needles (ethanol), mp: 181.2°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.56 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.87-2.96(1H, sept, $J=6.8$ Hz), 5.02(2H, s), 6.66(1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.20-7.24 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=2$ Hz), 7.86 (3H, s), 8.00 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.29 (NH, s), 8.80 (1H, d, $J=2$ Hz). MS m/z : 376.63(M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 376.1787)

(5) Cyanoacetic acid を用いた反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Formarin 0.32g, Cyanoacetic acid 0.034g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれ THF 4mL に溶かし, 室温で 20 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(4:1)により青色部 **18e** 0.054g(収率 80%)を得た.

18e: dark green needles (ethanol), mp: 119.8°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.59 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.01(1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.61(2H, s), 4.87(2H, s), 6.78(1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.24-7.27 (1H, dd, $J=2, 10.4$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.30 (NH, s). MS m/z : 338.94(M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 338.1630)

5.3. Isobutyraldehyde, Benzaldehyde を用いたアズレンアミド誘導体の合成

(1) Isobutyraldehyde, Acetic acid を用いた反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Isobutyraldehyde 0.029g(0.4×10^{-3} mol), Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれ THF 4mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **20a** 0.048g(収率 68%)を得た。

さらに同様の反応をジクロロメタン 4mL で反応させ、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)により青色部 **20a** 0.063g(収率 89%)を得た。

20a: green prism (ethanol), mp: 134.6°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 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, $J=2, 10.8$ Hz), 7.99 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.39 (NH, s). MS m/z : 355.36(M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 355.2147)

(2) Benzaldehyde, Acetic acid を用いた反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Benzaldehyde 0.042g(0.4×10^{-3} mol), Acetic acid 0.024g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれ THF 4mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **20b** 0.004g(収率 5%)を得た。

さらに同様の反応をジクロロメタン 4mL で反応させ、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)により青色部 **20b** 0.031g(収率 40%)を得た。

20b: green prism (ethanol), mp: 156.2°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.58(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, $J=2, 10.8$ Hz), 7.40-7.42 (3H, m), 7.53-7.55 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.44 (NH, s). MS m/z : 389.20(M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 389.1991)

(3) Isobutyraldehyde, Benzoic acid を用いた反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Isobutyraldehyde 0.029g(0.4×10^{-3} mol), Benzoic acid 0.048g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれ THF 4mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **20c** 0.06g(収率 72%)を得た。

20c: green prism (ethanol), mp: 147.4°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.19 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.30 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.60 (3H, s), 2.67(1H, m), 2.72 (3H, s), 2.95(1H, sept, $J=6.8$ Hz), 5.62(1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.62(1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.51-7.55(2H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.14-8.16 (2H, m), 8.47 (NH, s). MS m/z : 416.64(M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 417.2304)

(4) Isobutyraldehyde, Formic acid を用いた反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Isobutyraldehyde 0.029g(0.4×10^{-3} mol), Formic acid 0.018g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれ THF 4mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **20d** 0.04g(収率 59%)を得た。

20d: blue prism (ethanol), mp: 190.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07-1.09(6H, m), 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.53(1H, m), 2.61 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99(1H, sept, $J=6.8$ Hz), 5.45(1H, dd, $J=1, 4.0$ Hz), 6.74(1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.23-7.26 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.35 (NH, s). MS m/z : 340.52(M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 341.1991)

(5) Isobutyraldehyde, Trifluoroacetic acid を用いた反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Isobutyraldehyde 0.029g(0.4×10^{-3} mol), Trifluoroacetic acid 0.046g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれ THF 4mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **20e** 0.047g(収率 58%)を得た。

20e: green needles (ethanol), mp: 176.9°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09-1.12(6H, m), 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.58(1H, m), 2.60(3H, s), 2.88 (3H, s), 2.99(1H, sept, $J=6.8$ Hz), 5.51(1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.76(1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.24-7.28 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.31 (NH, s). MS m/z : 409.34(M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 409.1865)

(6) Isobutyraldehyde, Cyanoacetic acid を用いた反応

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol) と Isobutyraldehyde 0.029g(0.4×10^{-3} mol), Cyanoacetic acid 0.034g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれ THF 4mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **20f** 0.052g(収率 68%)を得た。

20f: blue prism (ethanol), mp: 210.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09-1.13(6H, m), 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.50(1H, m), 2.60(3H, s), 2.94 (3H, s), 3.01(1H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.62(2H, s), 5.31(1H, d, $J=4.4$ Hz), 6.77(1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.24-7.27 (1H, dd, $J=2, 10.8$ Hz), 7.87 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.19 (NH, s). MS m/z : 380.21(M^+) (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 380.2100)

5.4. 実験結果および考察

5.4.1. 溶媒の比較

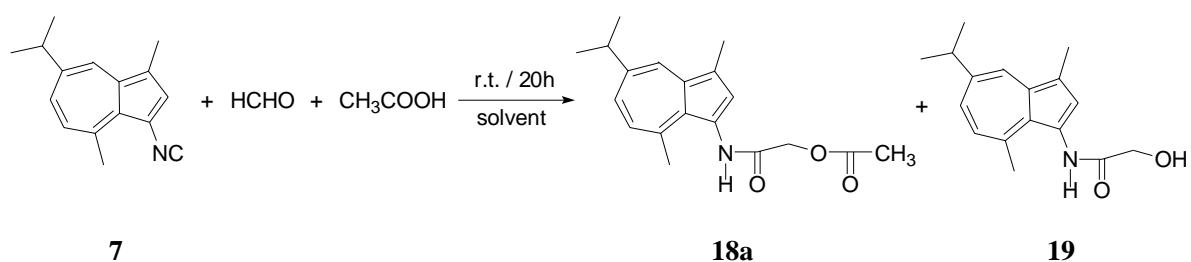
7 と Formarin, Acetic acid を種々の溶媒に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **18a**, 青色部 **19** をそれぞれ得た。

18a 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 $^1\text{H-NMR}$ では、8.46 にアミノプロトンシグナルが、2.23 にメチルプロトンのシグナルが、さらに 4.77 にメチレンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **18a** だと判断した。

19 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 $^1\text{H-NMR}$ では、9.53 にアミノプロトンシグナルが、3.95 にメチレンプロトンのシグナルが、さらに 5.76 にヒドロキシプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **19a** だと判断した。

実験の結果を以下に示す (Table 5.1)

Table 5.1 Synthesis of Azulene amide derivatives using Passerini reaction



Entry	Solvent	Yeild of 18a (%)	Yeild of 19 (%)	recovery (%)
1	THF	78	19	—
2	CH_2Cl_2	49	—	—
3	DMSO	64	—	25
4	CH_3CN	67	trace	—
5	[hmim][PF6]	47	—	—
6	[bmim][OTf]	3	77	—

一般的に Passerini reaction は非プロトン性極性溶媒で反応が行われている。そこで、メタノールなどのプロトン性極性溶媒は使用せず、非プロトン性極性溶媒を用いて検討を行った (Entry 1,2,3,4)。実験の結果、どの溶媒を用いた場合でも、高収率で目的物を得ることができた。特に THF を溶媒として用いた場合が最も収率の良い結果となった。それに対して、ジクロロメタンを用いた場合は **19** 以外の副生成物が大量に生成されるため、収率の低下が見られた。またジメチルスルホキシドを用いた場合のみ原料が回収される結果となった。

さらに、イオン性液体中での Passerini reaction の報告例は非常に少ないことから、イオン性液体を溶媒に用いた場合の検討も行った (Entry 5,6)。その結果、有機溶媒と比較して収率は低下するものの、イオン性液体を用いた場合でも目的物を得ることができた。特に Entry 6 では、目的物の収率が極端に低く、代わりに副生成物であるアミドアルコール **19** を 77% と高収率で得た。

5.4.2. カルボン酸の検討

(1) Benzoic acid を用いた反応

7 と Formarin, Benzoic acid をそれぞれ THF 4 mL に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **18b** を得た。

18b 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 $^1\text{H-NMR}$ では、8.43 にアミンプロトンシグナルが、5.00 にメチレンプロトンのシグナルが、さらに 7.45, 7.57-7.61 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 **18b** だと判断した。

(2) Formic acid を用いた反応

7 と Formarin, Formic acid をそれぞれ THF に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **18c** を得た。

18c は MS スペクトルにより、 m/z 299 に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ では、8.40 にアミンプロトンシグナルが、8.22 にカルボニルのプロトンシグナルが、さらに 4.86 にメチレンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **18c** だと判断した。

(3) Trifluoroacetic acid を用いた反応

7 と Formarin, Trifluoroacetic acid をそれぞれ THF に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **19** を得た。

(4) 4-Pyridinecarboxylic acid を用いた反応

7 と Formarin, 4-Pyridinecarboxylic acid をそれぞれ THF に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **18d** を得た。

18d は MS スペクトルにより、 m/z 376 に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ では、8.29 にアミンプロトンシグナルが、5.02 にメチレンプロトンのシグナルが、さらに 7.86, 8.80-8.81 に芳香環の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 **18d** だと判断した。

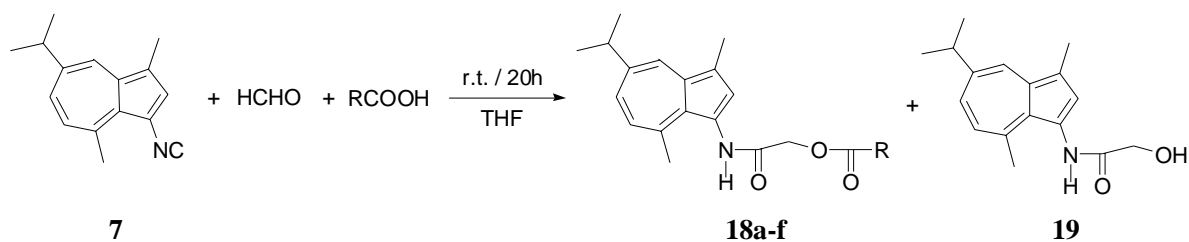
(5) Cyanoacetic acid を用いた反応

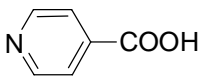
7 と Formarin, Cyanoacetic acid をそれぞれ THF に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **18e** を得た。

18e は MS スペクトルにより、 m/z 338 に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ では、8.30 にアミンプロトンシグナルが、3.61, 4.87 にメチレンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **18e** だと判断した。

実験の結果を以下に示す(**Table 5.2**)

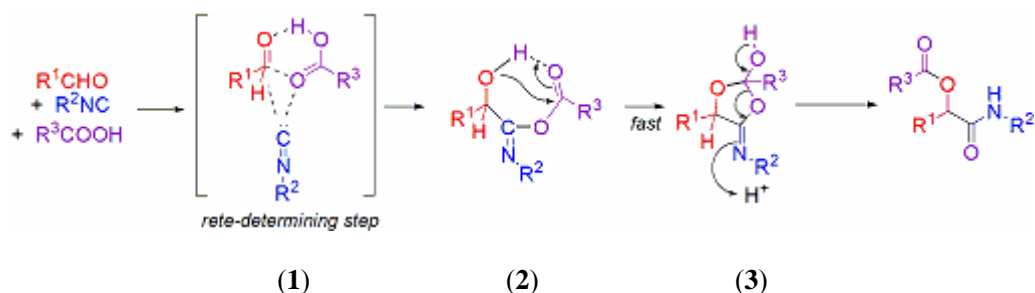
Table 5.2 Effect of Carboxylic acid



Products	R	Yield (%)	Yield of 19 (%)
18a	CH ₃	78	—
18b	Ph	75	—
18c	H	91	—
18d	CF ₃	—	86
18e		61	—
18f	NCCH ₂	80	—

最も結果の良かった THF を溶媒として, **7**, Formarin, 種々のカルボン酸における Passerini reaction をそれぞれ行い, カルボン酸の違いによる反応性比較を行った. 実験の結果, トリフルオロ酢酸を用いた場合を除いて非常に高収率で目的物であるアズレンアミド誘導体をそれぞれ合成することに成功した. その中でも, 脂肪族カルボン酸を用いた方が芳香族カルボン酸を用いた場合よりも収率が高くなる傾向が見られた. また, トリフルオロ酢酸を用いた場合は目的物が全く生成されず, 代わりに副生成物 **19** を高い収率で得た.

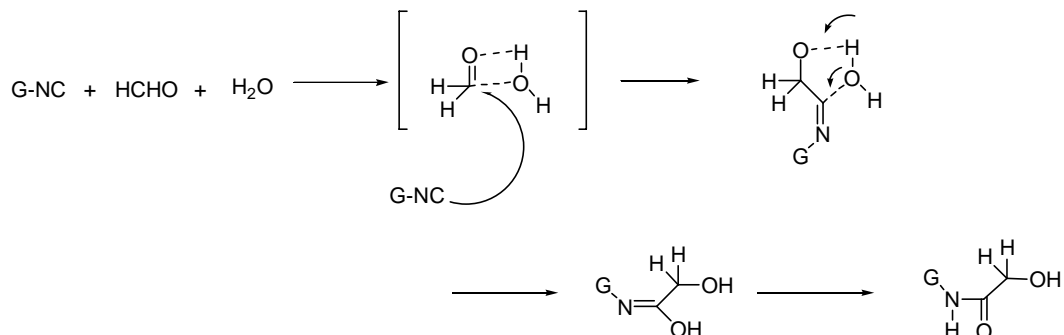
この理由として, Passerini reaction の反応機構(**Scheme 5.4**)からいくつかの理由が考えられた.



Scheme 5.4 Reaction Mechanism of Passerini reaction

Passerini reaction 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(1), そこにイソニトリルが求核付加する(2). 次いで速いアシル転移が起こり(3), 目的物を生成している.

トリフルオロ酢酸を用いた場合は目的物が全く生成されなかったのは、最初の段階におけるアルデヒドとカルボン酸の複合体が形成させず、トリフルオロ酢酸が反応試薬でなく酸触媒的な働きをし、Formarinに含まれる水が代わりの酸の成分として機能し、Formarinと複合体となり Passerini reaction が進行するのではと考えられた(Scheme5.5).



Scheme 5.5 Reaction Mechanism of Passerini reaction using Trifluoroacetic acid

さらにこれを裏付ける検討として、THF 溶媒に **7** と Formarin, 2mol/L の塩酸を少量加えた条件で反応を行ったところ、同様に **19** が得られた。塩酸を加えない条件では反応が全く進行しないことから、少量の酸が触媒として必要となることも明らかとなった。このことから、このトリフルオロ酢酸の反応においては、トリフルオロ酢酸が反応試薬ではなく酸触媒として機能し、その結果アミドアルコール **19** を生成したと考えられた。

5.4.3. Isobutyraldehyde, Benzaldehyde を用いたアズレンアミド誘導体の合成

(1) Isobutyraldehyde, Acetic acid を用いた反応

7 と Isobutyraldehyde, Acetic acid をそれぞれ THF に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **20a** を得た。

さらに同様の反応をジクロロメタンで反応させ、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **20a** を得た。

20a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¹H-NMRでは、8.39 にアミンプトンシグナルが、2.24 にメチルプロトンのシグナルが、0.87-0.90, 2.47 にイソプロピルのプロトンシグナルが、さらに 5.32 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **20a**だと判断した。

(2) Benzaldehyde, Acetic acid を用いた反応

7 と Benzaldehyde, Acetic acid をそれぞれ THF に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **20b** を得た。

さらに同様の反応をジクロロメタンで反応させ、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **20b** を得た。

20b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¹H-NMRでは、8.44 にアミンプトンシグナルが、7.40-7.42, 7.53-7.55 にベンゼン環のプロトンを示すシグナルが、2.26 にメチルプロトンシグナルが、さらに 6.32 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **20b**だと判断した。

(3) Isobutyraldehyde, 安息香酸を用いた反応

7 と Isobutyraldehyde, 安息香酸をそれぞれ THF に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **20c** を得た。

20c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¹H-NMRでは、8.47 にアミンプトンシグナルが、7.51-7.55, 7.63-7.68, 8.14-8.16 にベンゼン環のプロトンを示すシグナルが、1.13, 2.67 にイソプロピルのプロトンシグナルが、さらに 5.62 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **20c**だと判断した。

(4) Isobutyraldehyde, ギ酸を用いた反応

7 と Isobutyraldehyde, ギ酸をそれぞれ THF に溶かし、室温で 20 時間反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、青色部 **20d** を得た。

20dはMSスペクトルにより、 m/z 341 に分子イオンピークが認められた。また¹H-NMRでは、8.35 にアミンプトンシグナルが、8.30 にカルボニルプロトンのシグナルが、1.07-1.09, 2.53 にイソプロピルのプロトンシグナルが、さらに 5.45 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **20d**だと判断した。

(5) Isobutyraldehyde, トリフルオロ Acetic acid を用いた反応

7 と Isobutyraldehyde, トリフルオロ Acetic acid をそれぞれ THF に溶かし, 室温で 20 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **20e** を得た.

20eはMSスペクトルにより, m/z 409 に分子イオンピークが認められた. また¹H-NMRでは, 8.31 にアミンプトンシグナルが, 1.09-1.12, 2.58 にイソプロピルのプロトンシグナルが, さらに 5.51 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **20e**だと判断した.

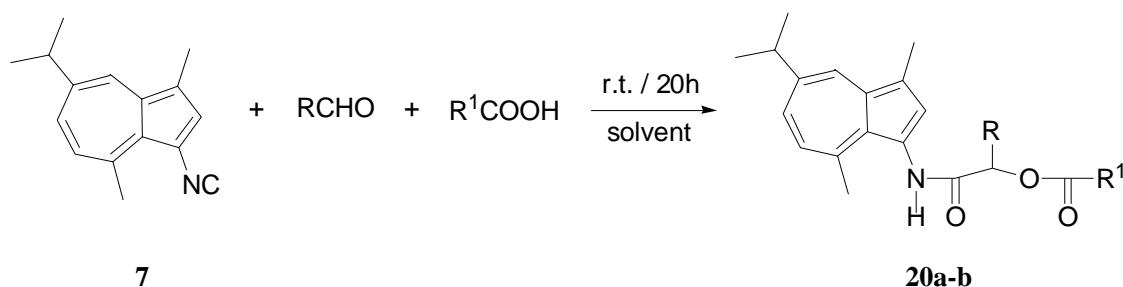
(6) Isobutyraldehyde, シアノ Acetic acid を用いた反応

7 と Isobutyraldehyde, シアノ Acetic acid をそれぞれ THF に溶かし, 室温で 20 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **20f** を得た.

20fはMSスペクトルにより, m/z 380 に分子イオンピークが認められた. また¹H-NMRでは, 8.19 にアミンプトンシグナルが, 3.62 にメチレンプロトンのシグナルが, 1.09-1.13, 2.50 にイソプロピルのプロトンシグナルが, さらに 5.31 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **20f**だと判断した.

反応の結果を以下に示す(**Table 5.3**).

Table 5.3 Effect of Aldehyde



Products	R	R ¹	Solvent	Yield (%)
20a	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	THF	68
20b	Ph	CH ₃	THF	5
20a	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	CH ₂ Cl ₂	89
20b	Ph	CH ₃	CH ₂ Cl ₂	40
20c	(CH ₃) ₂ CH	Ph	THF	72
20d	(CH ₃) ₂ CH	H	THF	59
20e	(CH ₃) ₂ CH	CF ₃	THF	58
20f	(CH ₃) ₂ CH	NCCH ₂	THF	68

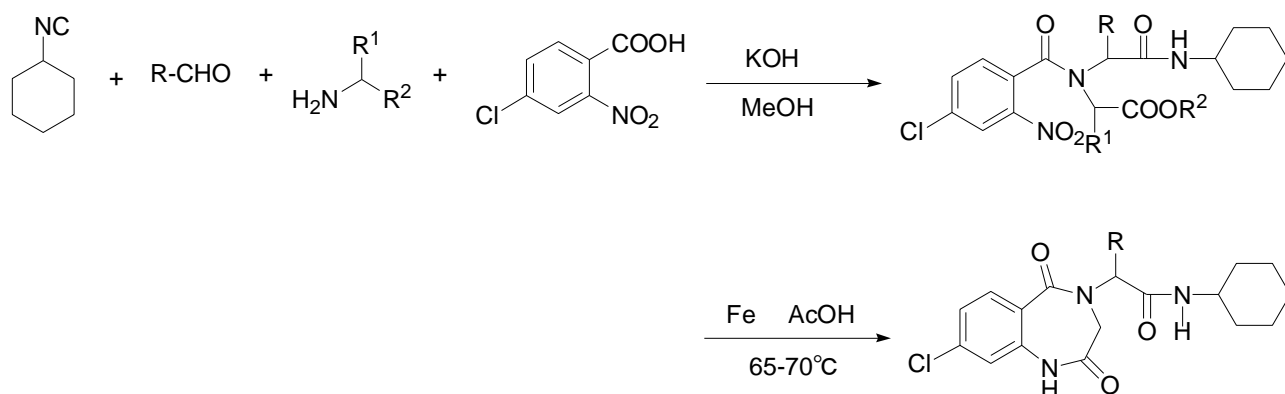
Formarin は大量に水を含んでおり, トリフルオロ Acetic acid を用いた反応では目的物が得られなかったことから, Formarin 以外のアルデヒドを用いて同様の反応を行った. 実験の結果, アルデヒドの成分に Isobutyraldehyde を用いたとき, 高収率で目的物が得られた. それに対して, Benzaldehyde を用

いた場合は極端に収率が低下する結果となった。この理由としては、**Passerini reaction** の反応過程でイソニトリルが求核付加する際に、グアイアズレンの4位のメチル基の部分と芳香族アルデヒドとの立体障害が生じ、そのために収率が低下すると考えられた。また、溶媒をジクロロメタンに変更して反応を行ったところ、両者とも収率が向上する結果となった。これはアルデヒドに Formarin を用いた場合と全く逆の結果となった。さらに、カルボン酸の成分にトリフルオロ Acetic acid を用いて反応を行ったところ、今回の反応では目的物を高収率で得ることができた。このことから、Isobutyraldehyde における反応では、アルデヒドとカルボン酸が複合体を形成し反応が進行していると考えられた。

6. Ugi reaction を用いた benzodiazepine の合成

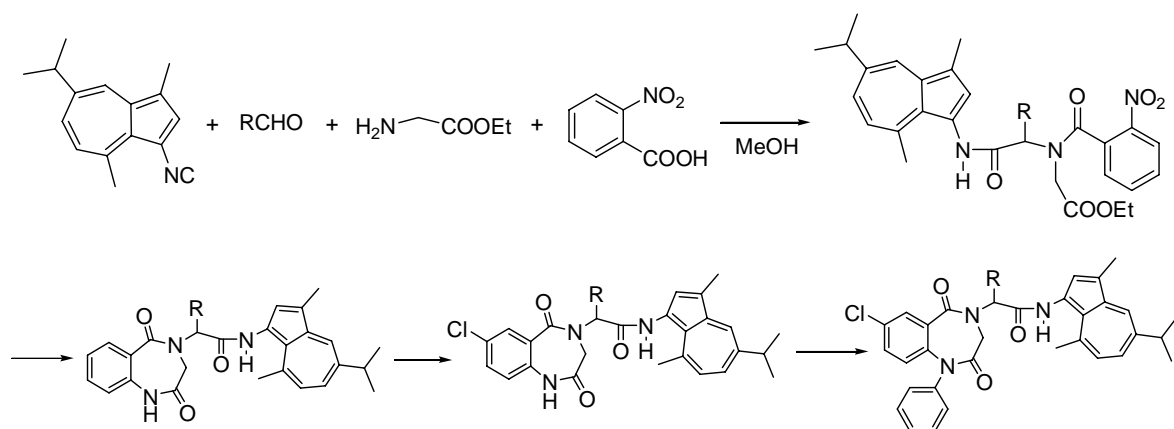
Ugi reaction は、その反応する試薬のバリエーションを変化させることで複素環合成に応用されている。反応自体きわめて高速で容易に化合物ライブラリーを構築することが可能であり、複素環は様々な医薬品の重要な骨格となっていることから、新規薬物探索にも用いられている。

そこで、イソシアノアズレンを用いた Ugi reaction の応用として Ugi を用いた複素環合成を試みたく、今回の検討では Faggi らの反応(Scheme 6.1)を参考に benzodiazepine の合成を試みた。Benzodiazepine を母体とする医薬品は主に神経系に作用し、多くの誘導体が市販されている。新規アズレン誘導体 HNS-32 やアズレンアミド誘導体は神経系へ作用する薬理作用が報告されていることから、benzodiazepine を導入することで更なる効果が期待される。



Scheme 6.1 Synthesis of Benzodiazepine derivatives

そこでFaggiら¹⁹⁾の反応を参考にイソシアノアズレンを用いて 4stepsで市販のシアゼパム類似体の合成を試みた(Scheme 6.2).



Scheme 6.2 Synthesis of Benzodiazepine derivatives using Isocyanoazulene

6.1. 試薬

Glycine Ethylester Hydrochloride(99%,東京化成工業株式会社)

2-Nitrobenzoic acid (東京化成工業株式会社)

Zinc Powder (鹿特級,関東化学株式会社)

Iron Powder (和光純薬工業株式会社)

N-Chlorosuccinimide (和光特級,和光純薬工業株式会社)

N-Fluoro-3,5-dichloropyridiniumtriflate (販売元, 和光純薬工業株式会社)

6.2. Ugi(4CC)を用いた中間体の合成

6.2.1. 塩基の必要性について

(1) メタノール溶媒中, KOH を用いた Ugi(4CC)

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), Glycine Ethylester Hydrochloride 0.056g(0.4×10^{-3} mol), 2-Nitrobenzoic acid 0.067g(0.4×10^{-3} mol), 水酸化カリウム 0.022g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれメタノール 4mLに溶かし, 室温で2時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **21a** 0.068g(収率 62%)を得た.

21a: blue oil

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ :1.04 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.07-1.15 (3H, m), 1.21-1.25 (9H, m), 2.43 (1H, m), 2.59 (3H, s), 1.61-1.72 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.90-3.05(1H, m), 4.01(2H, m), 4.20(2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.04 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=2, 10.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.59-7.64(2H, t, $J=8$ Hz), 7.72-7.75 (1H, t, $J=8$ Hz), 8.11-8.12(2H, s), 9.45(NH, s). MS m/z : 547.27 (M^+) (Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$: 547.2682)

(2) メタノール溶媒中, KOH を用いない Ugi(4CC)

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), Glycine Ethylester Hydrochloride 0.056g(0.4×10^{-3} mol), 2-Nitrobenzoic acid 0.067g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mLに溶かし, 室温で2時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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ったが, 目的物は得られなかった.

(3) ジメチルスルホキシド溶媒中, KOH を用いた Ugi(4CC)

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), Glycine Ethylester Hydrochloride 0.056g(0.4×10^{-3} mol), 2-Nitrobenzoic acid 0.067g(0.4×10^{-3} mol), 水酸化カリウム 0.022g(0.4×10^{-3} mol) をそれぞれジメチルスルホキシド 4mLに溶かし, 室温で2時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **21a** 0.049g(収率 45%)を得た.

(4) ジメチルスルホキシド溶媒中, KOH を用いない Ugi(4CC)

7 を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), Glycine Ethylester Hydrochloride 0.056g(0.4×10^{-3} mol), 2-Nitrobenzoic acid 0.067g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれジメチルスルホキシド 4mLに溶かし, 室温で2時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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ったが, 目的物は得られなかった.

6.2.2. 反応の最適化

(1) メタノール中, 2 時間の反応

Glycine Ethylester Hydrochloride 0.056g(0.4×10^{-3} mol), 水酸化カリウム 0.022g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mLに溶かし室温で 1.5h攪拌した. その後 **7** を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), 2-Nitrobenzoic acid 0.067g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノールに溶かし, さらに室温で 2 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **21a** 0.094g(収率 86%)を得た.

(2) メタノール中, 24 時間の反応

Glycine Ethylester Hydrochloride 0.056g(0.4×10^{-3} mol), 水酸化カリウム 0.022g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mLに溶かし室温で 1.5h攪拌した. その後 **7** を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), 2-Nitrobenzoic acid 0.067g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノールに溶かし, さらに室温で 24 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **21a** 0.047g(収率 43%)を得た.

(3) ジメチルスルホキシド中, 2 時間の反応

Glycine Ethylester Hydrochloride 0.056g(0.4×10^{-3} mol), 水酸化カリウム 0.022g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれジメチルスルホキシド 4mLに溶かし室温で 1.5h攪拌した. その後 **7** を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), 2-Nitrobenzoic acid 0.067g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノールに溶かし, さらに室温で 2 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **21a** 0.055g(収率 50%)を得た.

(4) ジメチルスルホキシド中, 24 時間の反応

Glycine Ethylester Hydrochloride 0.056g(0.4×10^{-3} mol), 水酸化カリウム 0.022g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれジメチルスルホキシド 4mLに溶かし室温で 1.5h攪拌した. その後 **7** を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Isobutyraldehyde 0.03g(0.4×10^{-3} mol), 2-Nitrobenzoic acid 0.067g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノールに溶かし, さらに室温で 24 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **21a** 0.040g(収率 37%)を得た.

6.2.3. 種々アルデヒドの導入

(1) ホルマリンを用いた反応

Glycine Ethylester Hydrochloride 0.056g(0.4×10^{-3} mol), 水酸化カリウム 0.022g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mLに溶かし室温で 1.5h攪拌した. その後 **7** を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)とホルマリン 0.32g, 2-Nitrobenzoic acid 0.067g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノールに溶かし, さらに室温で 2 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **21b** 0.022g(収率 22%)を得た.

21b: blue oil

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton) δ :1.31-1.33(9H, m), 2.59 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.05(1H, sept, $J=6.8$ Hz), 4.16 (1H, quad, $J=6.8\text{Hz}$), 4.24 (1H, quad, $J=6.8\text{Hz}$), 4.31 (2H, s), 4.49 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.58(1H, d, $J=8$ Hz), 7.69 (1H, brs), 7.74-7.79(1H, m), 7.86-7.93(1H, m), 8.12 (1H, s), 8.25(1H, d, $J=8$ Hz), 9.19 (NH, s). MS m/z : 505.22(M^+) (Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$: 505.2213)

(2) Benzaldehyde を用いた反応

Glycine Ethylester Hydrochloride 0.056g(0.4×10^{-3} mol), 水酸化カリウム 0.022g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mLに溶かし室温で 1.5h攪拌した. その後 **7** を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と Benzaldehyde 0.42g(0.4×10^{-3} mol), 2-Nitrobenzoic acid 0.067g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノールに溶かし, さらに室温で 2 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **21c** (収率trace)を得た.

21c: blue oil

MS m/z : 581.25(M^+) (Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$: 581.2526)

(3) *p*-Chlorobenzaldehyde を用いた反応

Glycine Ethylester Hydrochloride 0.056g(0.4×10^{-3} mol), 水酸化カリウム 0.022g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノール 4mLに溶かし室温で 1.5h攪拌した. その後 **7** を 0.045g(0.2×10^{-3} mol)と *p*-Chlorobenzaldehyde 0.56g(0.4×10^{-3} mol), 2-Nitrobenzoic acid 0.067g(0.4×10^{-3} mol)をそれぞれメタノールに溶かし, さらに室温で 2 時間反応させた. 反応終了後クロロホルムで水洗抽出し, 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-アセトン混合溶媒(2:1)により青色部 **21d** (収率trace)を得た.

21d: blue oil

MS m/z : 615.21(M^+) (Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$: 615.2136)

6.2.4. 還元剤を用いた 21a,b の閉環

(1) 亜鉛-酢酸を用いた 21a の閉環反応

21a と亜鉛をそれぞれ酢酸 4mL に溶かし 65-70°C で 1h 攪拌した。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(1:1)により青色部 **22a** 0.022g(収率 32%)を得た。

22a: blue powder (ethanol), mp:280°C >

¹H-NMR (Aceton) δ :0.93 (3H, d, *J*= 6.4 Hz), 1.14 (3H, d, *J*= 6.4Hz), 1.28 (6H, d, *J*= 6.8 Hz), 2.56 (3H, s), 2.56(1H, m), 2.90 (3H, s), 2.90-2.99(1H, sept, *J*=6.8 Hz), 3.81(1H, d, *J*= 15.6Hz), 4.41(1H, d, *J*= 15.6Hz), 4.90 (1H, d, *J*= 10.4Hz), 6.70(1H, d, *J*=10.4 Hz), 7.00(1H, d, *J*= 8Hz), 7.20(1H, dd, *J*=2, 10.4 Hz), 7.21-7.24(1H, t, *J*= 8 Hz), 7.46(1H, t, *J*= 7.2Hz), 7.83(1H, s) , 7.96(1H, d, *J*= 8Hz) , 8.00(1H, d, *J*= 2Hz), 8.63(NH, s) , 9.01(NH, s). MS *m/z*: 471.25(M⁺) (Calcd for C₂₅H₃₆N₂O₂: 471.2522)

(2) 鉄-酢酸を用いた 21a の閉環反応

21a と鉄をそれぞれ酢酸 4mL に溶かし 65-70°C で 1h 攪拌した。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(1:1)により青色部 **22a** 0.022g(収率 90%)を得た。

(3) 亜鉛-酢酸を用いた 21b の閉環反応

21b と亜鉛をそれぞれ酢酸 4mL に溶かし 65-70°C で 1h 攪拌した。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(1:1)により青色部 **22b** 0.022g(収率 trace)を得た。

22b: blue powder (ethanol), mp:280°C >

¹H-NMR (DMSO) δ :1.28(6H, d, *J*=6.8 Hz), 2.54 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.02(1H, sept, *J*=6.8 Hz), 3.97(2H, s), 4.43 (2H, s) , 6.82(1H, d, *J*=10.4 Hz), 7.11(1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.22 (1H, t, *J*=8Hz), 7.34(1H, d, *J*=10.4 Hz), 7.51 (1H, t, *J*=8Hz), 7.77 (1H, d, *J*=8Hz), 8.05(1H, s), 9.76(NH, s), 10.44 (NH, s). MS *m/z*: 429.21(M⁺) (Calcd for C₂₅H₃₆N₂O₂: 429.2052)

(4) 鉄-酢酸を用いた 21b の閉環反応

21b と鉄をそれぞれ酢酸 4mL に溶かし 65-70°C で 1h 攪拌した。反応終了後クロロホルムで水洗抽出し、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-アセトン混合溶媒(1:1)により青色部 **22b** 0.022g(収率 37%)を得た。

6.3. benzodiazepine のハロゲン化

(1) NCS を用いた塩素化 (加熱還流 1 時間)

22a 0.032g(0.067×10^{-3} mol), NCS 0.018g(0.14×10^{-3} mol)をそれぞれベンゼン 10mLに溶かし窒素雰囲気下, 1 時間加熱還流した. 反応終了後ベンゼンで水洗抽出し, 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ったが目的物は得られなかった.

(2) NCS, 塩化亜鉛を用いた塩素化 (室温 2 時間)

22a 0.032g(0.067×10^{-3} mol), NCS 0.018g(0.14×10^{-3} mol), 塩化亜鉛 0.023g(0.07×10^{-3} mol)をそれぞれベンゼン 10mLに溶かし室温で 2 時間攪拌した. 反応終了後ベンゼンで水洗抽出し, 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ったが目的物は得られなかった.

(3) NCS を用いた塩素化 (室温 24 時間)

22a 0.032g(0.067×10^{-3} mol), NCS 0.018g(0.14×10^{-3} mol), をそれぞれベンゼン 10mLに溶かし室温で 24 時間攪拌した. 反応終了後ベンゼンで水洗抽出し, 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ったが目的物は得られなかった.

(4) NFP を用いたフッ素化 (室温 2 時間)

22a 0.032g(0.067×10^{-3} mol), NFP 0.063g(0.14×10^{-3} mol)をそれぞれベンゼン 10mLに溶かし室温で 2 時間攪拌した. 反応終了後ベンゼンで水洗抽出し, 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ったが目的物は得られなかった.

6.4. 実験結果および考察

6.4.1. 塩基の必要性について

(1) メタノール溶媒中, KOH を用いた Ugi(4CC)

7 と Isobutyraldehyde, Glycine Ethylester Hydrochloride, 2-Nitrobenzoic acid, 水酸化カリウムをメタノール溶媒に加える, もしくは加えない条件で室温 2 時間反応させた. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **21a** を得た.

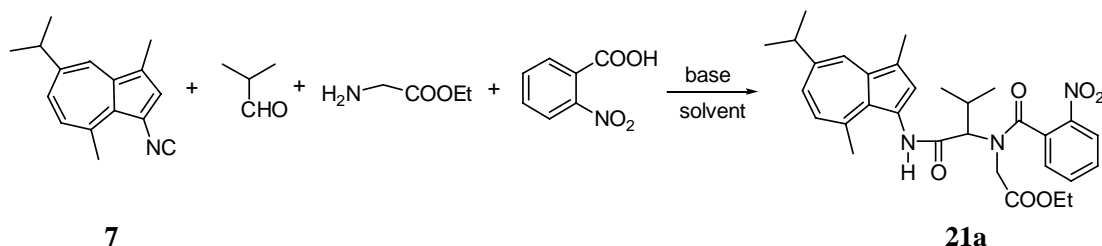
21a は MS スペクトルにより, m/z 547 に分子イオンピークが認められた. また $^1\text{H-NMR}$ では, 9.45 にアミノプロトンシグナルが, 2.16 にメチルプロトンのシグナルが, 1.04, 1.07-1.15, 1.21-1.25, 2.56 にイソプロピルのシグナルが, 7.31, 7.59-7.64, 7.72-7.75 にベンゼン環を示すシグナルが, さらに 5.04 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **21a** だと判断した.

(2) ジメチルスルホキシド溶媒中, KOH を用いた Ugi(4CC)

7 と Isobutyraldehyde, Glycine Ethylester Hydrochloride, 2-Nitrobenzoic acid, 水酸化カリウムをジメチルスルホキシドに加える, もしくは加えない条件で室温 2 時間反応させた. 反応終了後, 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, 青色部 **21a** を得た.

実験の結果を以下に示す(**Table 6.1**).

Table 6.1 Synthesis of Intermediate(21a) using Ugi(4CC)



Entry	Solvent	Base	Reaction Time (h)	Yield of 21a (%)
1	MeOH	KOH	2	65
2		none		n.r.
3	DMSO	KOH		45
4		none		n.r.

実験の結果, 水酸化カリウムを用いた場合のみ目的物 **21a** が得られた. また, 塩基を用いない場合は目的物が全く得られなかった. この理由として, イソニトリルと酸との関係が挙げられる. 一般的にイソニトリルは非常に反応性が高いため, 酸が存在すると容易に反応が進行してしまう傾向があり, この際に副反応が生じる可能性がある. 今回は 2-Nitrobenzoic acid の酸性度が非常に高く, さらに Glycine Ethylester Hydrochloride から生じる塩酸が存在するため, 塩基で処理していない反応では, 即座にイソシアノアズレンの分解が起こり, 反応が進行しない結果となった.

6.4.2. 反応の最適化

(1) メタノール中、2時間の反応

Glycine Ethylester Hydrochloride, 水酸化カリウムをそれぞれメタノールに溶かし室温で 1.5h 攪拌した。その後 **7** と Isobutyraldehyde, 2-Nitrobenzoic acid をそれぞれメタノールに溶かし, さらに室温で 2 時間反応させた。反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **21a** を得た。

(2) メタノール中、24時間の反応

Glycine Ethylester Hydrochloride, 水酸化カリウムをそれぞれメタノールに溶かし室温で 1.5h 攪拌した。その後 **7** と Isobutyraldehyde, 2-Nitrobenzoic acid をそれぞれメタノールに溶かし, さらに室温で 24 時間反応させた。反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **21a** を得た。

(3) ジメチルスルホキシド中、2時間の反応

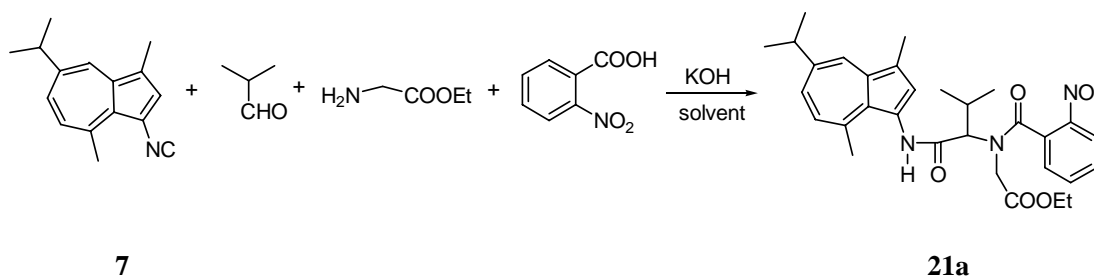
Glycine Ethylester Hydrochloride, 水酸化カリウムをそれぞれジメチルスルホキシドに溶かし室温で 1.5h 攪拌した。その後 **7** と Isobutyraldehyde, 2-Nitrobenzoic acid をそれぞれジメチルスルホキシドに溶かし, さらに室温で 2 時間反応させた。反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **21a** を得た。

(4) ジメチルスルホキシド中、24時間の反応

Glycine Ethylester Hydrochloride, 水酸化カリウムをそれぞれジメチルスルホキシドに溶かし室温で 1.5h 攪拌した。その後 **7** と Isobutyraldehyde, 2-Nitrobenzoic acid をそれぞれジメチルスルホキシドに溶かし, さらに室温で 2 時間反応させた。反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **21a** を得た。

実験の結果を以下に示す(**Table 6.2**)。

Table 6.2 Effect of Condition



Solvent	Reaction Time (h)	Yield of 21a (%)
MeOH	2	86
MeOH	24	43
DMSO	2	50
DMSO	24	37

塩基で処理していない条件では反応が進行しなかったことから、反応溶媒の酸性度を抑える必要性があると考え、予め 2-Nitrobenzoic acid と Glycine Ethylester Hydrochloride, 水酸化カリウムをメタノール, ジメチルスルホキシド溶媒中で攪拌し、酸性度をある程度を抑えたのち Ugi(4CC)を行った。実験の結果、どちらの溶媒を用いても、室温 2 時間での反応で収率の向上が見られた。それに対して、室温で 24 時間での反応は、生成物の分解が生じるため収率の低下が見られた。これらのことから、今回の反応では事前に塩基による処理をしている方が効果的で、さらに反応時間を 2 時間にするのが最適だと考えられた。

6.4.3. 種々アルデヒドの導入

(1) ホルマリンを用いた反応

Glycine Ethylester Hydrochloride, 水酸化カリウムをそれぞれメタノールに溶かし室温で 1.5h 攪拌した。その後 **7** とホルマリン, 2-Nitrobenzoic acid をそれぞれメタノールに溶かし, さらに室温で 2 時間反応させた。反応終了後, 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, 青色部 **21b** を得た。

21b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¹H-NMRでは, 9.19 にアミノプロトンシグナルが, 1.31-1.33, 4.16, 4.24 にエステルのプロトンシグナルが, 7.58, 7.69, 7.74-7.79, 7.86-7.93 にベンゼン環を示すシグナルが, さらに 4.31 にメチレンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された。以上のことから **21b**だと判断した。

(2) Benzaldehyde を用いた反応

Glycine Ethylester Hydrochloride, 水酸化カリウムをそれぞれメタノールに溶かし室温で 1.5h 攪拌した。その後 **7** と Benzaldehyde, 2-Nitrobenzoic acid をそれぞれメタノールに溶かし, さらに室温で 2 時間反応させた。反応終了後, 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, 青色部 **21c** を得た。

21cはMSスペクトルにより, m/z 581 に分子イオンピークが認められた。また今回の検討では微量なため¹H-NMRの解析までは至らなかった。

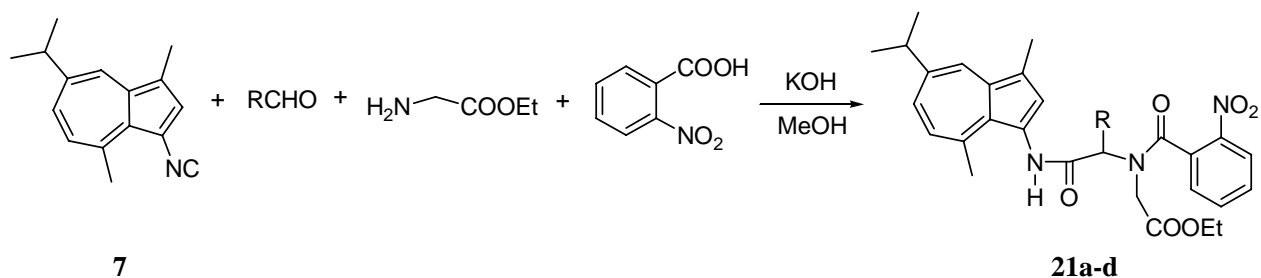
(3) *p*-Chlorobenzaldehyde を用いた反応

Glycine Ethylester Hydrochloride, 水酸化カリウムをそれぞれメタノールに溶かし室温で 1.5h 攪拌した。その後 **7** と *p*-Chlorobenzaldehyde, 2-Nitrobenzoic acid をそれぞれメタノールに溶かし, さらに室温で 2 時間反応させた。反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **21d** を得た。

21dはMSスペクトルにより, m/z 615 に分子イオンピークが認められた。また今回の検討では微量なため¹H-NMRの解析までは至らなかった。

実験の結果を以下に示す(**Table 6.3**).

Table 6.3 Effect of Aldehyde



Product	R	Yield (%)
21a	(CH ₃) ₂ CH	86
21b	H	22
21c	Ph	trace
21d	C ₆ H ₄	trace

種々アルデヒドを用いて反応を行ったところ、芳香族アルデヒドを用いた場合には目的物が殆ど生成されない結果となった。また、ホルマリンを用いた場合、低収率ながら目的物を得ることができた。この収率の低下はホルマリン中に存在する水が影響していると考えられた。

6.4.4. 還元剤を用いた 21a,b の閉環

(1) 亜鉛-酢酸, もしくは鉄-酢酸を用いた 21a の閉環反応

21a と亜鉛, 鉄をそれぞれ酢酸に溶かし 65-70°C で 1h 攪拌した. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **22a** を得た.

22a は MS スペクトルにより, m/z 471 に分子イオンピークが認められた. また $^1\text{H-NMR}$ では, 8.63, 9.01 にアミンプロトンシグナルが, 0.93, 1.14, 2.56 にイソプロピルのプロトンシグナルが, 7.00, 7.21-7.24, 7.46, 7.96 にベンゼン環を示すシグナルが, さらに 4.41 にメチンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **22a** だと判断した.

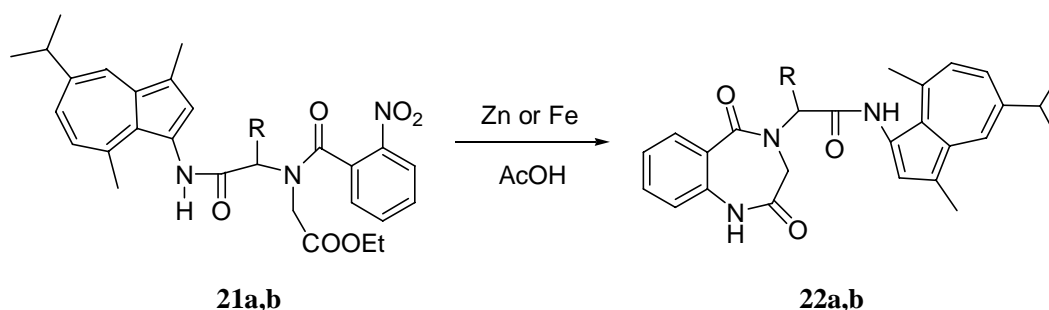
(2) 亜鉛-酢酸, もしくは鉄-酢酸を用いた 21b の閉環反応

21b と亜鉛をそれぞれ酢酸に溶かし 65-70°C で 1h 攪拌した. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, 青色部 **22b** を得た.

22b は MS スペクトルにより, m/z 429 に分子イオンピークが認められた. また $^1\text{H-NMR}$ では, 9.76, 10.44 にアミンプロトンシグナルが, 7.11, 7.22, 7.51, 7.77 にベンゼン環を示すシグナルが, さらに 4.43 にメチレンプロトンのシグナルがそれぞれ確認された. 以上のことから **22b** だと判断した.

実験の結果を以下に示す(**Table 6.4**).

Table 6.4 Ring-Closing Reaction of 21a and 21b



Product	Catalyst	R	Yield (%)
22a	Zn	(CH ₃) ₂ CH	32
22a	Fe	(CH ₃) ₂ CH	90
22b	Zn	H	trace
22b	Fe	H	37

実験の結果, 還元反応を用いた閉環反応により目的物である benzodiazepine をそれぞれ合成することに成功した. 特にイソブチルアルデヒドから生成した中間体 **21a** の鉄-酢酸中での還元反応では, 90% と高収率で目的物を得ることができた. それに対してホルマリンから生成した中間体 **21b** を用いた場合, **21a** に比べて収率の低下が見られた. これは, **21a**, **21b** の立体構造が異なるため, このような収

率の差が出たと考えられた。

また C.Faggi らの報告によると、亜鉛-酢酸中での還元では目的物が生成されなかったとのことだが、今回のイソシアノグアイアズレンを用いた検討では、亜鉛-酢酸中での還元で目的物を低収率ながらそれぞれ得ることができた。

6.4.5 benzodiazepine のハロゲン化

(1) NCS を用いた塩素化 (加熱還流 1 時間)

22a NCS をそれぞれベンゼンに溶かし窒素雰囲気下, 1 時間加熱還流した. 反応終了後, 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) NCS, 塩化亜鉛を用いた塩素化 (室温 2 時間)

22a, NCS, 塩化亜鉛をそれぞれベンゼンに溶かし室温で 2 時間攪拌した. 反応終了後, 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) NCS を用いた塩素化 (室温 24 時間)

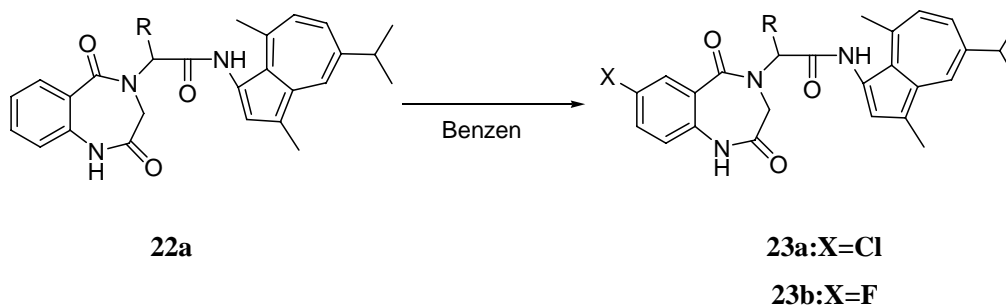
22a, NCS をそれぞれベンゼンに溶かし室温で 24 時間攪拌した. 反応終了後, シリカゲルカラムにより生成物の分離を行ったが目的物は得られなかった.

(4) NFP を用いたフッ素化 (室温 2 時間)

22a NFP, をそれぞれベンゼンに溶かし室温で 2 時間攪拌した. 反応終了後, 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.

実験の結果を以下に示す(**Table 6.5**).

Table 6.5 Halogenation of Benzodiazepine



Reagent	Condition	Product	Yield (%)
NCS	reflux 1h	23a	n.r.
NCS	r.t. 24h	23a	n.r.
NCS+ZnCl ₂	r.t. 2h	23a	n.r.
NFP	r.t. 1h	23b	n.r.

今回の検討では, Benzodiazepine のハロゲン化は成功しなかった. 今後, 更なる反応条件の検討, もしくは, 最初からハロゲンを導入した安息香酸を用いて反応を行う必要があると考えられた.

7. 結言

イソシアノグアイアズレンを用いた Ugi & Passerini reaction によって、4つの基本骨格をもつ種々アズレンアミド誘導体の合成にそれぞれ成功した。

(1) Ugi(3CC)によるアズレンアミド誘導体の合成

DMSO を溶媒とした Ugi(3CC)によって、目的物である Azuleneoid Lidocain の合成に成功した。一般的に Ugi(3CC)はメタノール溶媒中で行う反応が殆どであることから、今回の反応は非常に珍しい結果となった。また同様の反応条件により、Piperazine を含んだアズレンアミド誘導体の合成にも成功した。この反応では、アミンの成分が塩酸塩であることにより目的物の収率低下が見られた。また、1級アミンを Ugi(3CC)で応用した場合、目的物は全く得られない結果となった。このことから、イソシアノグアイアズレンによる Ugi(3CC)では、DMSO 溶媒中2級アミンで反応が最も効率が良いと考えられた。

また、今回の検討で Ugi(3CC)から生成した誘導体の多くが塩酸塩として水に溶けること、この骨格が局所麻酔の分子設計に合致していることから、これらアズレンアミド誘導体は局所麻酔作用を有している可能性が高いのではないかと考えられた。

(2) Ugi(4CC)によるアズレンアミド誘導体の合成

メタノール溶媒による Ugi(4CC)により目的物である *N*-acyl 置換のアズレンアミド誘導体の合成に成功した。イソシアノグアイアズレンによる Ugi(4CC)では Ugi(3CC)と異なりメタノールが最適溶媒となった。今回の検討では、アルデヒド成分にホルマリンを用いた場合、目的物の収率低下が見られた。これはホルマリン中に含まれる水が原因と考えられた。

さらに、ホルマリンで生成したアキラルな *N*-acyl 置換アズレンアミド誘導体は結晶化しやすいのに対して、キラルをもつ *N*-acyl 置換アズレンアミド誘導体は結晶性が低いことが明らかとなった。これらのことから、今後の検討として Ugi(4CC)の立体構造の解明が重要になってくると考えられた。

また、Ugi(3CC)で生成したアミド誘導体と同様、Ugi(4CC)で生成した誘導体の多くが塩酸塩として水に溶けること、この骨格が局所麻酔の分子設計に合致していることから、これらの *N*-acyl 置換アズレンアミド誘導体も局所麻酔作用を有している可能性が高いのではないかと考えられた。

(3) Passerini reaction を用いたアズレンアミド誘導体の合成

Passerini reaction を用いてエステルを含んだアズレンアミド誘導体の合成に成功した。この反応ではアルデヒド成分にホルマリンを用いた場合 THF が最適な溶媒となったが、その他のアルデヒドを用いた場合、ジクロロメタンを用いた方が良い結果となった。また、ホルマリンをアルデヒド、トリフルオロ酢酸をカルボン酸の成分として用いた場合目的物は全く生成されず、代わりにアミドアルコール **19** を大量に得る結果となった。これに対して、イソブチルアルデヒド、トリフルオロ酢酸を用いた反応では目的物が生成する結果となった。さらに、今回の検討で、有機溶媒の代わりにイオン性液体を用いても反応が進行することが明らかとなった。イソニトリルを用いた反応で、イオン性液体を使った報告例は少ないことから、この反応を改良することでイソニトリルを用いた multicomponent reaction のグリーンケミストリー化へと発展することが期待された。

(4) Ugi(4CC)を応用した benzodiazepine の導入

今回の検討で, benzodiazepine 環を導入することに成功した. しかし, 最終目的物であるジアゼパム類似体の骨格導入までは至らなかった. 反応させる試薬の組み合わせによっては, 途中まで効率よく反応が進行することから, 今後反応させる経路の再検討などにより, 目的物の合成を目指す必要があると考えられた.

8. 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) 橋本敬太郎, 斉藤雅樹, 中澤知男, "公開特許広報" (A) 特開平 8-311007
- 5) 富山剛, 富山格, 柳沢降, 二村雅之, "公開特許広報" (A) 特開平 8-311007
- 6) P.H.Doukas, T.J.Speaker, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 184(1971)
- 7) 浜島良, 西村英明, 小島勝彦, 薬学雑誌, **101**, 1048(1981)
- 8) 中村千夏, 法政大学卒業論文,
"シアノアズレンの one-step 合成とそのアミド誘導体の合成"(2003)
- 9) R.E.Robinson, T.C.Holovics, S.F.Deplazes, G.H.Lushington, D.R.Powell, M.V.Barybin,
J. Am. Chem. Soc., **125**, 4432(2003)
- 10) 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"(2004)
- 11) 梶間幹弘, 法政大学大学院修士論文,
"Azulene Sulfinimine 誘導体の合成"(2000)
- 12) T.Isobe, *J. Org. Chem.*, **64**, 6984(1999)
- 13) I.Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3168(2000)
- 14) T.Ziegler, H.J.Kaisers, R.Schlomer, C.Koch, *Tetrahedron*, **55**, 8397(1999)
- 15) A.Bassao, L.Banfi, G.Guanti, R. Riva, A.Riu, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6109(2004)
- 16) I.Ugi, F.K.Rosendahl, *Chem. Ber.*, **94**, 2233(1961)
- 17) C.Faggi, S.Marcaccini, R.Pepino, M.C.Pozo, *Synthesis*, **18**, 2756(2002)

謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご指導とご鞭撻を頂いた法政大学工学部物質化学科、中村暢男教授、今井清博教授、佐藤耕一助教授に深く感謝の意を表します。

また、本研究を行うにあたり、協力をして頂いた法政大学物質化学科佐藤研究室 井上健太氏、井上千尋氏、小澤由光氏、杉本佑太氏、内野明美氏、広部沙知氏、**深澤甲氏**、**前田雅美氏**、渡邊公美子氏、そして先達の緒先輩方、誠にありがとうございました。