

アズレン誘導体と各種フッ素化剤との反応

今関, 琢也 / IMAZEKI, Takuya

(発行年 / Year)

2005-03-24

(学位授与年月日 / Date of Granted)

2005-03-24

(学位名 / Degree Name)

修士(工学)

(学位授与機関 / Degree Grantor)

法政大学 (Hosei University)

2004 年度

指導 中村暢男教授

アズレン誘導体と各種フッ素化剤との反応

REACTIONS OF AZULENE DERIVATIVES
WITH VARIOUS FLUORINATING AGENTS

大学院工学研究科

物質化学専攻修士課程

イマゼキ タクヤ
今関 琢也

Takuya IMAZEKI

Abstract

Azulene derivative are used for pharmaceutical intermediates, because those have been found to posses mild anti-allergic and anti-ulcer activities. We focused attention to the fluorine atom. Organofluorine compounds have received much attention due to their unique physical/chemical properties that may give rise to useful biological activities or novel characteristics. In this research, we tried fluorination of azulene derivative by using various fluorinating agents. As a result, it succeeded in fluorination of the Azulene carboxylic acid derivatives by using 2,2-Difluoro-1,3-dimethylimidazolidine(DFI).

目次

1. 緒言	3
1. 1. フッ素化合物の特徴・有効性	3
1. 2. フッ素の効果	5
1. 3. フッ素系生理活性物質の合成方法	6
1. 4. アズレンの薬理効果	9
1. 5. 目的	10
1. 6. 既往研究	12
2. 試薬および分析機器	13
2. 1. 試薬	13
2. 2. 分析機器	13
3. 各種アズレン誘導体の合成	14
3. 1. Formylguaiazulene 類の合成	14
3. 2. 3-Chloro-1-formylguaiazulene の合成	17
3. 3. アズレンカルボン酸誘導体の合成	18
3. 4. アズレンアミドの合成	24
4. Guaiazulene と求電子的フッ素化剤との反応	26
5. 各種アズレン誘導体と求核的フッ素化剤との反応	29
5. 1. DFI によるハロゲン置換反応	31
5. 2. DFI とカルボン酸誘導体との反応	33
5. 3. DFI とアルコールとの反応	42
5. 4. DFI とカルボニル基の反応	45
5. 5. DFI とアズレンアミドとの反応	49
6. 結言	53
7. 参考文献	54

1. 緒言

1. 1. フッ素化合物の特徴・有効性

C—F 素結合を持つ化合物，すなわち有機フッ素化合物の応用に関しては，現在主として以下の二つの流れがある．一つは，フッ素系材料，他の一つはフッ素系生理活性物質である．いずれも他の元素では得られないユニークな物性や機能を持つことから高く評価されている．

(1)フッ素系材料

フッ素系材料では，ポリ(テトラフルオロエテン)プラスチックやフッ素ゴムのような固体材料だけでなく，フロンガスやイナートリキッドのような気体，液体の材料も重要な役割を果たしてきた．これらフッ素系材料の物性としての一般的特徴として，耐熱性，耐化学薬品性が優れていることがあげられるが，そのためには分子中に含まれるフッ素の含有量が一般に高くなければならず，例えば上記のポリ(テトラフルオロエテン)ではフッ素の含有量は 76%に達する．

(2) フッ素系生理活性物質

フッ素系生理活性物質は、いわゆる含フッ素医薬あるいは含フッ素植物保護剤(農薬)として応用され、分子中に 1 個ないし数個のフッ素原子、あるいはトリフルオロメチル基を置換基として導入するだけで、十分な生理活性の向上が期待できる。逆にフッ素原子を多数導入することは、生理活性を低下ないし消滅させる結果になることが多い。ある分子にフッ素原子を導入することによって、物質の生理活性の度合いがフッ素を含まない場合に比べて 10 倍以上に高まること、また余計な副作用が抑えられるというきわめて望ましい結果を与えることが知られている。これまでに開発されたフッ素系生理活性物質は多数ある。その中でも代表的なものを Fig 1.1 に示す。

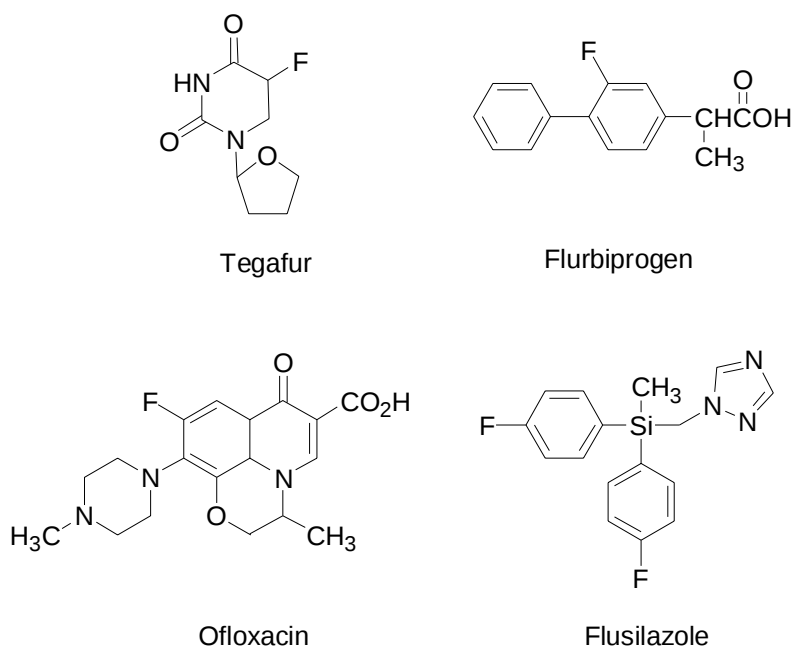


Fig1.1 fluorinated bioactive compounds

1. 2. フッ素の効果

フッ素系生理活性物質の活性メカニズムについては多くの研究が成されてきた。現在考えられているフッ素の効果は、やはり有機化学において置換基効果を考えるときに常に考慮しなければならない二つのファクター、すなわち立体的および電子的効果である。

(1)立体的効果

フッ素原子の占める空間は、あらゆる元素の中で水素に次いで小さい。ファンデルワールス半径は水素より 1 割ほど大きいだけであり、共有結合半径も塩素などの他の元素と比べるとはるかに小さい。したがって多くの場合分子中の C-H 結合を C-F 結合に代えても立体的に大きな変化はなく、生体はそのまま代謝反応に取り込んでしまう可能性がある。これをフッ素のミミック効果(*mimic effect*)または擬似効果と呼び、フッ素だけが持っている効果である。

(2)電子的効果

フッ素はあらゆる元素の中でもっとも陰性の強い元素であり、他の元素としばしば強く結合し、結合電子を引き付ける。特に C-F 結合におけるフッ素は、置換基として強い電子求引性を示し、周辺の電子密度を低下させる効果がある。したがって生理活性分子が生体内で酸化などの攻撃を受ける可能性がある場合に、その反応点となる位置、あるいは周辺位置をフッ素で置換しておくと、攻撃される位置がブロックされた形となり、分解されにくくなる。これをブロック効果(*block effect*)と呼び、フッ素原子に特有なものである。

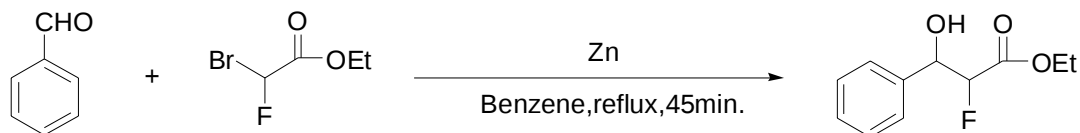
1. 3. フッ素系生理活性物質の合成方法

フッ素系生理活性物質として利用できる含フッ素有機化合物は、天然にはほとんど存在しない。そのため、合成のある段階でのフッ素化が必要となる。フッ素源としてはフッ素ガスやフッ化水素が挙げられるが、毒性、腐食性が強く、その取扱いには特殊な反応装置と技術が必要である。そのため、より安全で容易に目的とする特定位置にフッ素原子が導入された含フッ素有機化合物を合成する方法が開発された。合成方法には大きく分けて 2 つの方法がある。第一は、含フッ素化合物を合成ブロックとして用いる方法、第二は有機化合物の合成のある段階でフッ素化剤を用いてフッ素原子を導入する方法である。

1. 3. 1. 合成ブロックを用いる方法

この方法は、構造のはっきりしている含フッ素ビルディングブロックを使って積み木細工のように組み立てていく方法である。ビルディングブロックとしては、他のブロックと結合しやすい官能基を 1 ないし 2 個持っていること、含まれているフッ素の数および位置が確実であること、および合成が容易であることが条件である。

例えば、フッ素原子、臭素原子およびカルボキシル基を同一炭素原子上に有するエチルブロモフルオロアセタートは、亜鉛と反応して Reformatsky 試薬を形成する。この Reformatsky 試薬はカルボニル化合物と反応して α -フルオロ- β -アミノ酸エステルを生成する (Scheme 1.1)。



Scheme 1.1

この方法は、入手可能な含フッ素ビルディングブロックが限定される為、多様な含フッ素有機フッ素化合物の合成には限界がある。

1. 3. 2. フッ素化剤を用いる方法

フッ素化剤を用いて、有機化合物合成のある段階でフッ素原子を導入する方法は、特色あるフッ素化剤を用いれば多様な反応に適用することができる利点がある。このような状況下で、従来から多数のフッ素化剤が提案されている。フッ素化剤としては、電子欠乏性のフッ素を活性種とする求電子的フッ素化剤とフッ素アニオンを活性種とする求核的フッ素化剤に形式上分類される(Fig 1.2).

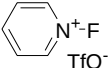
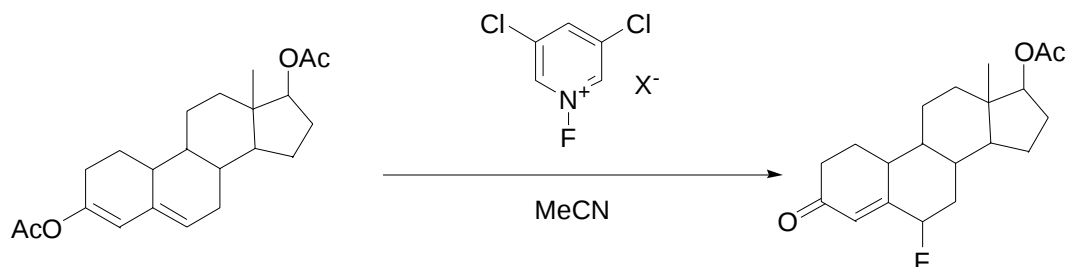
求電子的フッ素化剤		求核的フッ素化剤	
F_2/N_2		HF	
CF_3OF	CH_3COOF	KF	CsF
XeF_2		SF_4	Bu_4NF
ClO_3F	$CsSO_4F$		Et_2NSF_3 (DAST)
N-フルオロ型フッ素化剤		Et_2NCF_2CHFCl (Yarovenko試薬)	
		$Et_2NCF_2CHFCF_3$ (PPDA)	

Fig 1.2 Fluorinating agents

これらのフッ素化剤を用いて、特定の位置をフッ素化する反応が種々報告されている。求電子的フッ素化剤と求核的フッ素化剤のそれぞれを用いる方法の代表例をいかに示す。

(1)求電子的フッ素化剤を用いる方法

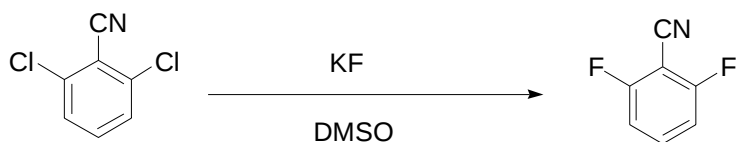
求電子的フッ素化剤の代表的なものにN-フルオロピリジニウム塩がある。N-フルオロピリジニウム塩は、安定な結晶で取り扱いやすく、しかも高い反応性を有しているのが特徴である。また置換基によって異なるフッ素化力を持つものが用意できる。したがって、フッ素化したい化合物の反応性に応じて、これらのフッ素化剤を使い分けることができるので、適用範囲が広いことも大きな特徴である。N-フルオロピリジニウム塩を用いたフッ素化反応を示す(Scheme1.2).



Scheme1.2

(2)求核的フッ素化剤を用いる方法

求核的フッ素化剤の代表なものに KF がある。KF を用いたハロゲン置換を以下に示す (Scheme1.3)。この反応では、ハロゲンが結合している炭素がニトロ基やシアノ基のような電子吸引基により活性化させられている必要があり、通常それらに対してオルト位またはパラ位のハロゲンが置換を受ける。ハロゲン置換反応では、非プロトン性の極性溶媒が適している。



Scheme1.3

KF 単独では反応性が不足の場合、系に 4 級アンモニウム塩(対イオン : Cl^- , Br^-), ピリジニウム塩, 4 級ホスホニウム塩類, の相間移動触媒添加によりその活性を高める手法も開発されている。

1. 4. アズレンの薬理効果²⁾

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

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

*1:各種化粧品，浴湯料，頭髮料に用いる

*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．特に炎症の治療の際に，局所刺激作用がない

*4:薬用石鹼，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

これらの薬理効果の殆どは，副作用が少なく穏やかな作用機序を辿ることが知られている。これら薬理効果により，現在では目薬，トローチ，胃腸薬，化粧品，などの一成分として用いられている。特にアズレン類のなかでもグアイアズレン-3-スルホン酸ナトリウムが水溶性アズレンの名称で広く知られている。

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

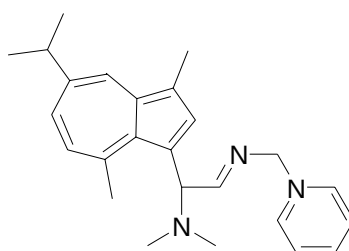


Fig 1.3 Structure of HNS-32

1. 5. 目的

医薬用有機化合物合成の分野では、含フッ素有機化合物は非常に重要なものである。そこで本研究では、応用性の高いフッ素化剤を用いて有機化合物をフッ素化する方法でアズレン誘導体のフッ素化反応を行い、アズレン誘導体の有効なフッ素化について検討した。研究を通して、アズレン誘導体のフッ素化を有効に行なう手段を見つけることで、今後の新規医薬用アズレン誘導体としてのフッ素置換アズレン誘導体合成の可能性を示す。今回用いるフッ素化剤は、求電子的フッ素化剤 4 種類と求核的フッ素化剤 1 種類である。求電子的フッ素化剤では、Fig1.4 に示したものをを用いた。

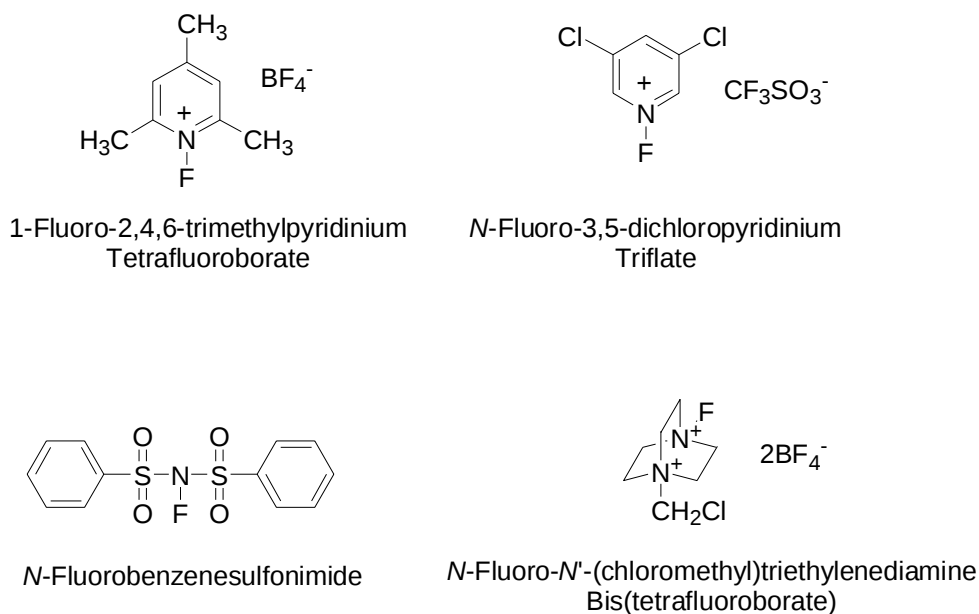
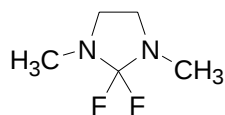


Fig 1.4 Electrophilic Fluorinating Regents

これらは 比較的安定で取り扱い易く、しかも高い反応性を有しているものである。

求核的フッ素化剤は、酸素含有官能基を持つ化合物の脱酸素フッ素化反応を温和な条件下で行なうことができる 2,2-Difluoro-1,3-Dimethylimidazolidine (DFI)^{3), 4), 5)} (Fig 1.5)を用いた.



2,2-Difluoro-1,3-Dimethylimidazolidine (DFI)

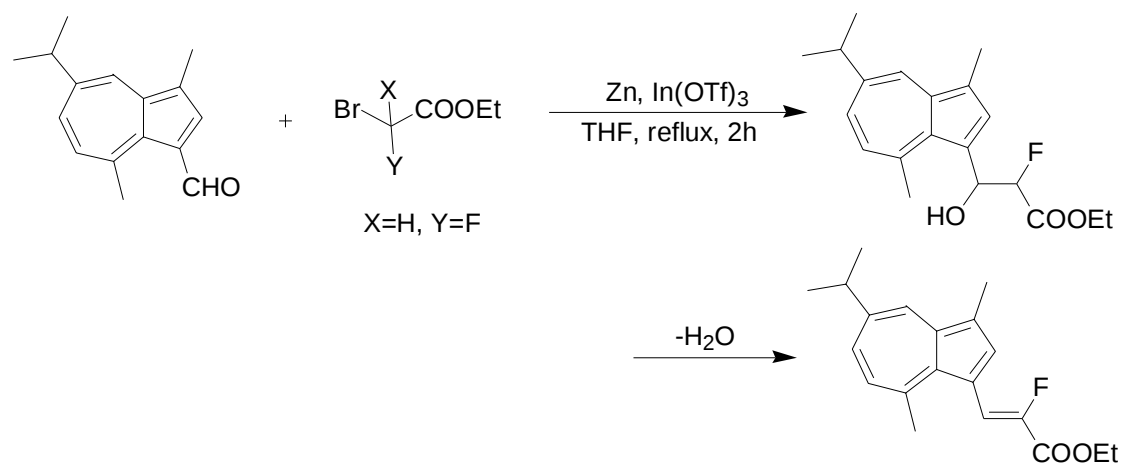
Fig 1.5 Nucleophilic Fluorinating Regent

DFI のフッ素化反応では、アルコール、アルデヒド、ケトン、カルボン酸等を対応するフッ素化合物に良好な収率で変換できることが報告されている。さらに反応に際して、特別な装置等も必要もなく、取扱い易さも大きな特徴である。

1. 6. 既往研究

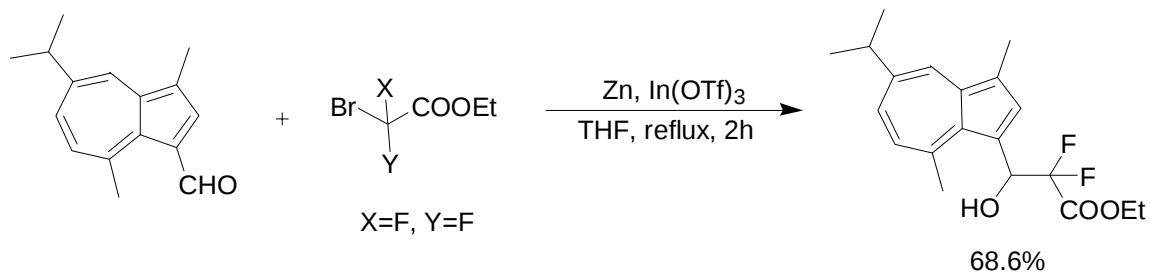
当研究室の小林ら⁶⁾によって、ビルディングブロックを用いた含フッ素有機化合物の合成が報告されている。

小林らは、 α -フルオロ- α -ハロエステルを用いて Reformatsky 反応を行い、含フッ素グアイアズレンカルボン酸誘導体を合成している (Scheme 1.4)。生成物の収率は、70%であった。



Scheme 1.4

同様の反応を他のビルディングブロックでも行なっている。 α -ジフルオロ- α -ハロエステルを用いて、目的物である α -ジフルオロ- β -ヒドロキシルエステルを 68.6%で得た。



Scheme 1.5

2. 試薬および分析機器

本研究を実行するに当たり，以下の試薬および分析機器を用いた．

2. 1. 試薬

- Hydroxylammonium Chloride (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Guaiazulene (甲南化学株式会社)
- Ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) (99.99%, Aldrich Chem.Co., Inc.)
- Indium(III) trifluoromethanesulfonate ($\text{In}(\text{OTf})_3$) (Aldrich Chem.Co., Inc.)
- Zinc Powder (鹿特級, 90.0%, 関東化学株式会社)
- Ethyl Bromoacetate (特級, 和光純薬工業株式会社)
- 1-Fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium Tetrafluoroborate (東京化成工業株式会社)
- *N*-Fluoro-3,5-dichloropyridinium Triflate (東京化成工業株式会社)
- *N*-Fluorobenzenesulfonimide (東京化成工業株式会社)
- *N*-Fluoro-*N'*-(chloromethyl)triethylenediamine Bis(tetrafluoroborate) (東京化成工業株式会社)
- 2,2-Difluoro-1,3-Dimethylimidazolidine(DFI) (東京化成工業株式会社)
- *N*-Chlorosuccimide (NCS) (東京化成工業株式会社)

2. 2. 分析機器

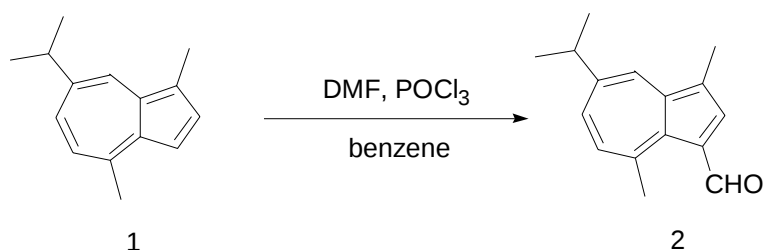
- NMR (日本電子株式会社 JNM-LA400)
- MS (日本電子株式会社 JMS-AM SUN200)
- IR (株式会社堀場製作所 FT-720)
- 融点測定装置 (BUCHI BUCHI 535, 未補正で使用)

3. 各種アズレン誘導体の合成

ここでは、フッ素化剤と反応させるアズレン誘導体を合成する。

3. 1. Formylguaiazulene の合成

(1) 3-Formylguaiazulene(2)の合成



Scheme 3.1

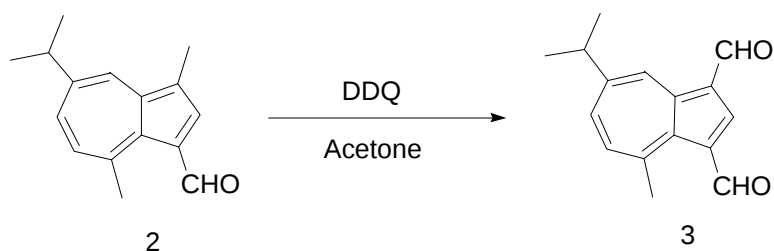
実験：

Guaiazulene (1) 5.0 g (0.025 mol) と dimethylformamide (DMF) 10 ml をベンゼン 50 ml に溶かし、激しく攪拌しながら POCl_3 5.0 g (0.03 mol) を反応液の温度が 50 °C 以上にならないように徐々に滴下し、滴下終了後さらに 40 分間反応させた。反応混合物を水中に注いで未反応の POCl_3 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 2 を 5.2 g (収率 92 %) を得た。

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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 : 226.23, (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 226.1358).

(2) 1,3-Diformylguaiazulene(3)の合成



Scheme 3.2

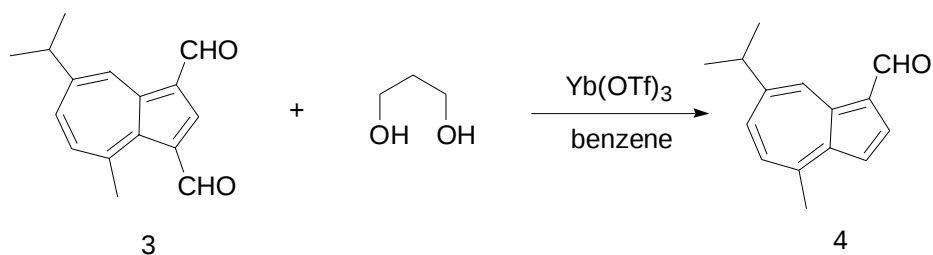
実験：

2 0.57 g (2.5×10^{-3} mol) をアセトン-水 (9 : 1) 混合溶媒 100 ml に溶かし、dichlorodicyanobenzoquinone (DDQ) を 1.19 g (5.3×10^{-2} mol) を加え、室温で 60 分間攪拌した。反応後、反応溶媒を留去する。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乾燥した。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 **3** を 0.36 g (収率 60 %) を得た。

3: 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*: 240.11, (Calcd for C₁₆H₁₈O : 240.1150).

(3) 1-Formylguaiazulene(4)の合成



Scheme 3.3

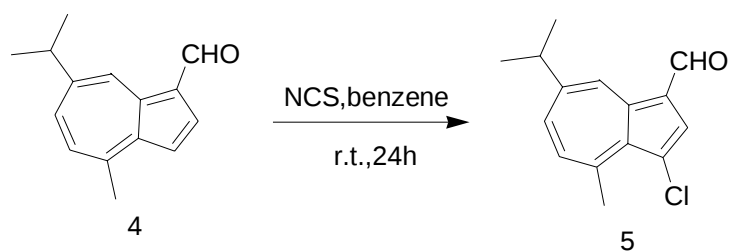
実験：

3 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, 反応混合物をベンゼンより抽出した. ベンゼン層を水洗し, 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(4:1)混合溶媒により赤紫色部**4**を 0.31 g (収率 62 %)を得た.

4: 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*: 212.12, (Calcd for C₁₆H₁₈O: 212.1538).

3. 2. 3-Chloro-1-formylguaiazulene (5) の合成



Scheme 3.4

実験：

0.042 g (0.2×10^{-3} mol) の **4** と N-Chlorosuccimide (NCS) 0.05 g (0.4×10^{-3} mol) を benzene 6 ml に溶かし、室温で 24 時間反応させた。反応終了後、反応混合物を水中に注ぎ、diethyl ether を加えて抽出し、ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、hexane-acetone (9:1) 混合溶媒により紫色部 **5** (収率 60 %) を分取した。

5: purple powders, mp : < 25°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.11 (1H, sept, $J = 6.9$ Hz), 3.22 (3H, s), 7.33 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 2.2, 10.8$ Hz), 7.99 (1H, s), 9.69 (1H, d, $J = 2.04$ Hz), 10.9 (1H, s). MS m/z : 246.38 , (Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FO}$: 246.7320).

3. 3. アズレンカルボン酸誘導体の合成

(1) 4 からのアズレン不飽和カルボン酸誘導体合成

実験：

4 を 0.21 g (1.0×10^{-3} mol), Ethyl bromoacetate 0.20 g (1.2×10^{-3} mol), Zn 粉末 0.13 g (2.0×10^{-3} mol) を THF 8 ml に溶かし, In(OTf)₃ を 0.05 g (10 mol%) 加え 2 時間 100°C で加熱還流を行った. 反応後, 反応混合物を ethyl acetate で抽出した. ethyl acetate 層を水洗し, 硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を除去して, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (4 : 1) 混合溶媒より緑色部 6 (収率 70 %) を得た.

さらに得られた 6 の加水分解をおこなった. 6 を 0.28 g (1.0×10^{-3} mol) を 5 ml の ethanol に溶かし, 2 mol/l の NaOH 水溶液 2 ml を加え, 2 時間加熱還流を行った. 反応終了後, 2 mol/l の HCl 水溶液を加え溶液を酸性条件にし, ethyl acetate より抽出した. ethyl acetate 層を水洗し, 硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を除去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (2 : 1) 混合溶媒より緑色部 7 を定量的に得た.

6 : green oil, mp : < 25°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (9H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.87 (3H, s), 3.14 (1H, sept, $J = 6.8$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.16$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 1.8, 10.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz). MS m/z : 281.17, (Calcd for C₁₉H₂₂O₂: 282.3768).

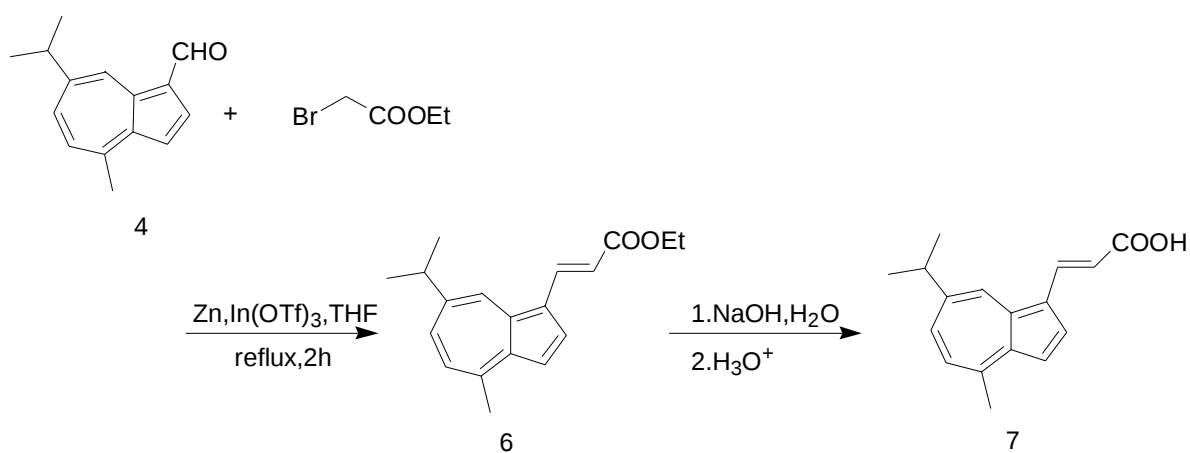
7: green powders (ethanol), mp : 190.3°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.87 (3H, s), 3.12 (1H, sept, $J = 6.9$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 1.8, 10.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 1.64$ Hz). MS m/z : 253.18, (Calcd for C₁₇H₁₇FO: 254.3236).

結果：

緑色部 **6** は, MS スペクトルより, m/z 282 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 1 位のアルデヒド基のプロトンを示すシグナル δ 10.30 が消滅し, また 1 位に置換した不飽和カルボン酸のプロトンを示すシグナル δ 1.35, δ 4.27, δ 6.42, δ 8.11 が認められ. 以上のことから **6** と決定した.

さらに加水分解で得られた緑色部 **7** は, MS スペクトルより, m/z 254 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 1 位のエチル基のプロトンを示すシグナル δ 1.35 の積分値が減少し, δ 4.27 が消滅していることが認められる. 以上のことから **7** と決定した (Scheme 3.2).



Scheme 3.2

(2) 3からのアズレン不飽和カルボン酸誘導体合成

実験：

3 を 0.24 g (1.0×10^{-3} mol), Ethyl bromoacetate 0.20 g (1.2×10^{-3} mol), Zn 粉末 0.13 g (2.0×10^{-3} mol) を THF 8 ml に溶かし, In(OTf)₃ を 0.05 g (10 mol%) 加え 2 時間 100°C で加熱還流を行った. 反応後, 反応混合物を ethyl acetate で抽出した. ethyl acetate 層を水洗し, 硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を除去して, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (4 : 1) 混合溶媒より緑色部 8 (収率 37 %), hexane-ether (4 : 1) 混合溶媒より茶色部 9 (収率 30 %)を得た.

さらに得られた 9 の加水分解をおこなった. 9 0.31 g (1.0×10^{-3} mol) を 5 ml の ethanol に溶かし, 2 mol/l の NaOH 水溶液 2 ml を加え, 2 時間加熱還流を行った. 反応終了後, 2 mol/l の HCl 水溶液を加え溶液を酸性条件にし, ethyl acetate より抽出した. ethyl acetate 層を水洗し, 硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を除去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-acetone (1 : 2) 混合溶媒より茶色部 10 (収率 30 %)を得た.

8: green needles (ethanol), mp : 123.5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (12H, m), 3.06 (3H and 1H, s and sept, *J* = 6.9 Hz), 4.23 (4H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.29 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 6.44 (1H, d, *J* = 15.6), 7.48 (1H, dd, *J* = 1.8, 10.6 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 8.32 (1H, s), 8.45 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 8.54 (1H, d, *J* = 15.5 Hz). MS *m/z*: 379.85, (Calcd for C₂₄H₂₈O₄: 380.4767).

9: brown needles (ethanol), mp : 59.5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.37 (6H, d, *J* = 6.7 Hz), 3.12 (3H, s), 3.14 (1H, sept, *J* = 6.9 Hz), 4.23 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.31 (1H, q, *J* = 15.4 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 7.64 (1H, dd, *J* = 2.2, 10.6 Hz), 8.36 (1H, s), 8.51 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 9.76 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 10.2 (1H, s). MS *m/z*: 310.14, (Calcd for C₂₀H₂₂O₃: 310.3869).

10: brown powders (ethanol), mp : 126.3°C

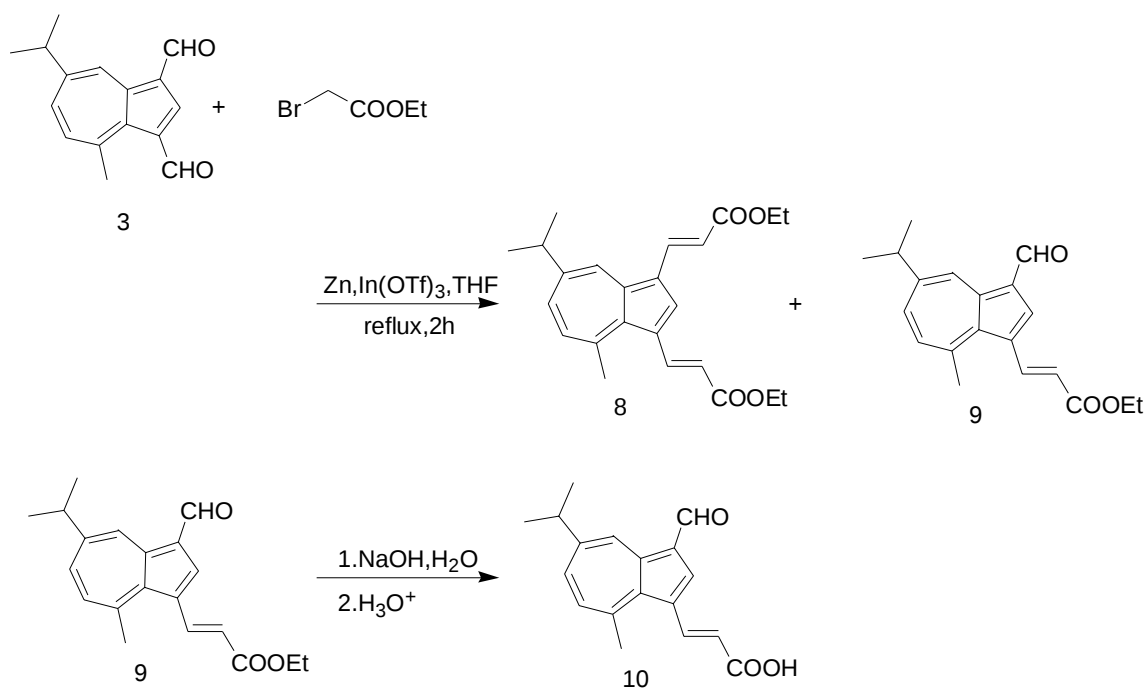
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (6H, d, *J* = 6.9 Hz), 3.14 (3H, s), 3.18 (1H, sept, *J* = 6.8 Hz), 6.34 (1H, q, *J* = 15.4 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.67 (1H, dd, *J* = 2.2, 10.8 Hz), 8.42 (1H, s), 8.62 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 9.79 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 10.2 (1H, s). MS *m/z*: 282.05, (Calcd for C₂₀H₂₂O₃: 282.33).

結果：

緑色部 **8** は, MS スペクトルより, m/z 380 に分子イオンピークが認められた. また $^1\text{H-NMR}$ では, **3** の 1 位のアルデヒド基の水素を示すシグナル δ 10.59, と 3 位のアルデヒド基の水素を示すシグナル δ 10.62 が消滅し, また 1 位と 3 位のエチル基の水素を示すシグナル δ 1.31, δ 4.23, が認められる. 以上のことから **8** と決定した.

茶色部 **9** は, MS スペクトルより, m/z 310 に分子イオンピークが認められた. また $^1\text{H-NMR}$ では, **3** の 1 位のアルデヒド基の水素を示すシグナル δ 10.59 が消滅し, また 3 位のエチル基の水素を示すシグナル δ 1.31, δ 4.23, が認められる. 以上のことから **9** と決定した.

さらに **9** の加水分解で得られた茶色部 **10** は, MS スペクトルより, m/z 282 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 3 位のエチル基の水素を示すシグナル δ 1.31 と δ 4.23 が消滅していることが認められ. 以上のことから **10** と決定した(Scheme 3.3).



Scheme 3.3

(3) β -アズレン- α --不飽和シアノカルボン酸エステル(**11**)からのアズレン不飽和カルボン酸誘導体合成

実験：

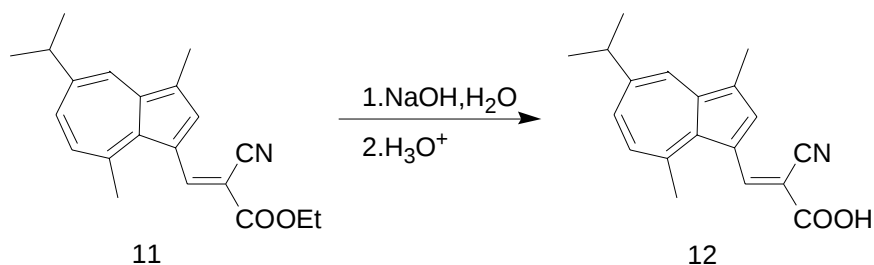
11 を 0.32 g (1.0×10^{-3} mol) を 5 ml の ethanol に溶かし、2 mol/l の NaOH 水溶液 2 ml を加え、2 時間加熱還流を行った。反応終了後、2 mol/l の HCl 水溶液を加え溶液を酸性条件にし、ethyl acetate より抽出した。ethyl acetate 層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、hexane-acetone (1 : 2) 混合溶媒より黄色部 **12** を定量的に得た。

12: brown powders, mp : 177.1°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.58 (3H, s), 3.13 (1H and 3H, sept and s, $J = 6.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 2.2, 11.0$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.83 (1H, s), 9.24 (1H, s). MS m/z : 293.25, (Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 293.3597).

結果：

11 の加水分解で得られた黄色部 **12** は、MS スペクトルより、 m/z 293 に分子イオンピークが認められた。また $^1\text{H-NMR}$ より 3 位のエチル基の水素を示すシグナルが消滅していることが確認できた。以上より、**12** と決定した



Scheme 3.4

(4) β -アズレン- α --不飽和シアノカルボン酸エステル(**13**)からのアズレン不飽和カルボン酸誘導体合成

実験：

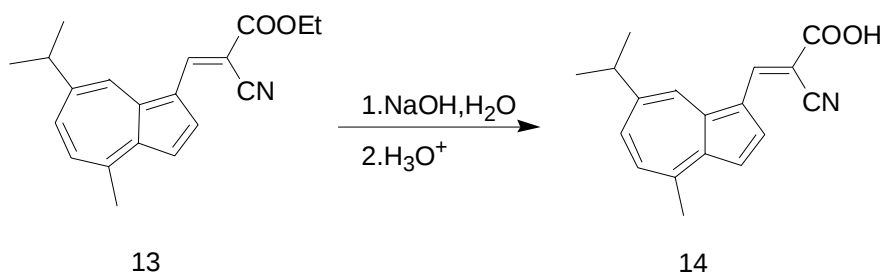
13 0.31 g (1.0×10^{-3} mol) を 5 ml の ethanol に溶かし，2 mol/l の NaOH 水溶液 2 ml を加え，2 時間加熱還流を行った．反応終了後，2 mol/l の HCl 水溶液を加え溶液を酸性条件にし，ethyl acetate より抽出した．ethyl acetate 層を水洗し，硫酸ナトリウムで乾燥した．減圧下溶媒を除去し，シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し，hexane-acetone (1 : 2) 混合溶媒より茶色部 **14** を定量的に得た．

14: brown powders (ethanol), mp : 226.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.94 (3H, s), 3.21 (1H, sept, $J = 6.7$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 1.6, 10.6$ Hz), 8.63 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.01 (1H, d, $J = 4.6$ Hz). MS m/z : 281.24, (Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 279.3331).

結果：

13 の加水分解で得られた茶色部 **14** は，MS スペクトルより， m/z 279 に分子イオンピークが認められた．また $^1\text{H-NMR}$ より 1 位のエチル基の水素を示すシグナルが消滅していることが確認できた．以上より，**14** と決定した(Scheme 3.5)



Scheme 3.5

3. 4. アズレンアミドの合成

(1) 2からの3-アズレンアミド(15)の合成

実験：

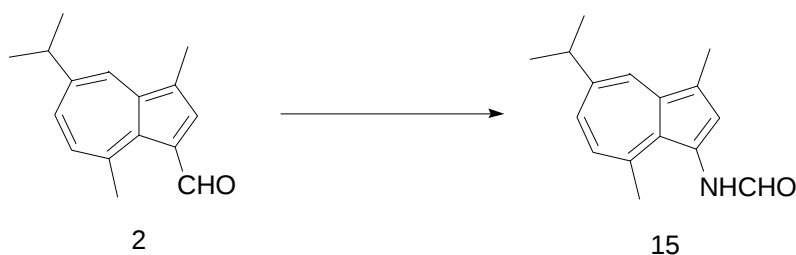
2 0.21 g (1.0×10^{-3} mol) を ethanol 9 ml に溶かし, 2 mol/l の NaOH 水溶液 2 ml を加えて加熱還流を行なった. 溶媒が沸騰したら, 塩酸ヒドロキシルアミン 0.14 g (2.0×10^{-3} mol) を少量の水で溶かし反応溶液に加えて 20 分間加熱還流した. 反応終了後は 3 時間以上方冷し, 析出した結晶をろ過し, 粗製アミド 15 を得た.

15 : bluish green prisms (ethanol), mp : 138.8 – 139.8°C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) δ : 1.34 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.58 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (1H, sept, $J = 7.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 1.8, 10.5$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.94 (1H, s), 9.90 (1H, s), 9.90 (1H, s). MS m/z : 241.05, (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$: 241.14).

結果：

反応より得られた 15 は, MS スペクトルより m/z 241 に分子イオンピークが認められた. また $^1\text{H-NMR}$ では, 2 の 3 位のアルデヒド基の水素を示すシグナル δ 10.62 が消滅していることが確認できた. また IR では -NH の吸収を 3330cm^{-1} 付近に確認した. 以上のことから 15 と決定した(Scheme 3.6).



Scheme3.6

(2) 4からの1-アズレンアミド(16)の合成

実験：

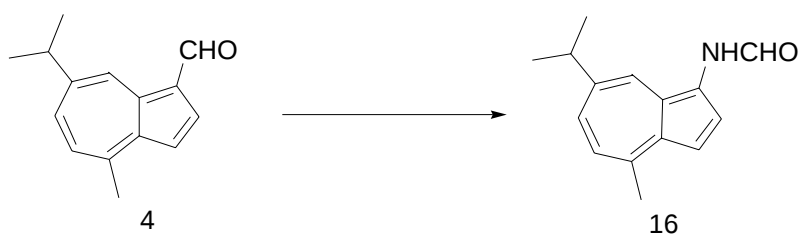
4 0.21 g (1.0×10^{-3} mol) を ethanol 9 ml に溶かし, 2 mol/l の NaOH 水溶液 2 ml を加えて加熱還流を行なった. 溶媒が沸騰したら, 塩酸ヒドロキシルアミン 0.14 g (2.0×10^{-3} mol) を少量の水で溶かし反応溶液に加えて 20 分間加熱還流した. 反応終了後, ethyl acetate より抽出した. ethyl acetate 層を水洗し, 硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を除去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-acetone (9 : 1) 混合溶媒より緑色部 16 (収率 73 %)を得た.

16: green powders, mp : 108.2 – 108.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) δ : 1.35 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.85 (3H, s), 3.11 (1H, sept, J = 6.9 Hz), 7.25 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 2.0, 10.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.90 (1H, s). MS m/z : 227.11, (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{NO}$: 227.3016).

結果：

反応より得られた 16 は, m/z 227 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 1 位のアルデヒド基の水素を示すシグナル δ 10.30 が消滅していることが確認できた. また IR では -NH の吸収を 3330cm^{-1} 付近に確認した. 以上のことから 16 と決定した (Scheme3.7).



Scheme 3.7

4. Guaiazulene (1)と求電子的フッ素化剤との反応

ここでは、アズレン誘導体と求電子的フッ素化剤との反応を行う。Guaiazulene と求電子フッ素化剤 1-Fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium Tetrafluoroborate, *N*-Fluoro-3,5-dichloropyridinium Triflate, *N*-Fluorobenzenesulfonimide, *N*-Fluoro-*N'*-(chloromethyl)triethylenediamine Bis(tetrafluoroborate) との反応を試みた。

4. 1. 実験

(1) 1-Fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium Tetrafluoroborate (4a)との反応

窒素雰囲気化, 3.1 g (0.0157 mol) の **1** をアセトニトリル(CH₃CN) 200ml に溶かし, 8.4 g (0.036 mol) の **4a** を加えて, 1.5 時間加熱還流した。反応終了後, 反応混合物を hexane : ether 混合溶液で抽出した。hexane : ether 層を水洗し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去して, シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, hexane 溶媒より青緑色部 **17** (収率 2 %)を分取した。

(2) *N*-Fluoro-3,5-dichloropyridinium Triflate (4b)との反応

窒素雰囲気化, 1.0 g (0.0051 mol) の **1** を CH₃CN 20ml に溶かし, 3.0 g (0.0095 mol) の **4b** を CH₃CN に溶かした溶液を加えて, 0°C, 1 時間加熱還流した。反応終了後, 反応混合物を hexane : ether 混合溶液で抽出した。hexane : ether 層を水洗し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去して, シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, hexane : ether 溶媒より濃紺色部 **18** (収率 20 %)を分取した。

(3) *N*-Fluorobenzenesulfonimide (4c)との反応

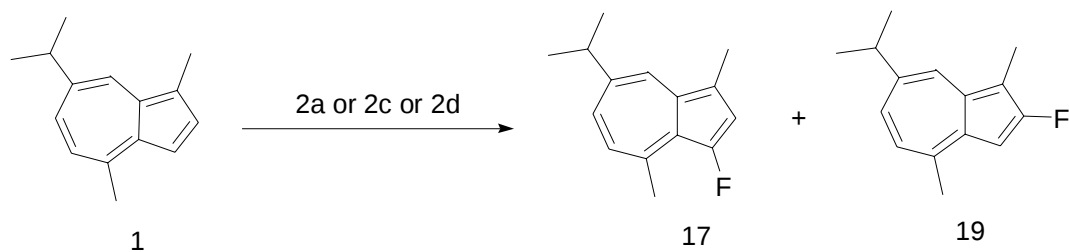
窒素雰囲気化, 3.1 g (0.0157 mol) の **1** を CH₃CN 150ml に溶かし, 5.92 g (0.0188 mol) の **4c** を加えて, 30 分間加熱還流した。反応終了後, 反応混合物を hexane : ether 混合溶液で抽出した。hexane : ether 層を水洗し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去して, シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, hexane 溶媒より青緑色部 **17** (収率 2 %)を分取した。

(4) *N*-Fluoro-*N'*-(chloromethyl)triethylenediamine Bis(tetrafluoroborate) (4d)との反応

窒素雰囲気化, 3.1 g (0.0157 mol) の **1** を CH₃CN 150ml に溶かし, 6.66 g (0.0188 mol) の **4d** を加えて, 1 時間加熱還流した。反応終了後, 反応混合物を hexane : ether 混合溶液で抽出した。hexane : ether 層を水洗し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去して, シリカゲルクロマトグラフィーで精製し, hexane 溶媒より青緑色部 **17** (収率 2 %)を分取した。

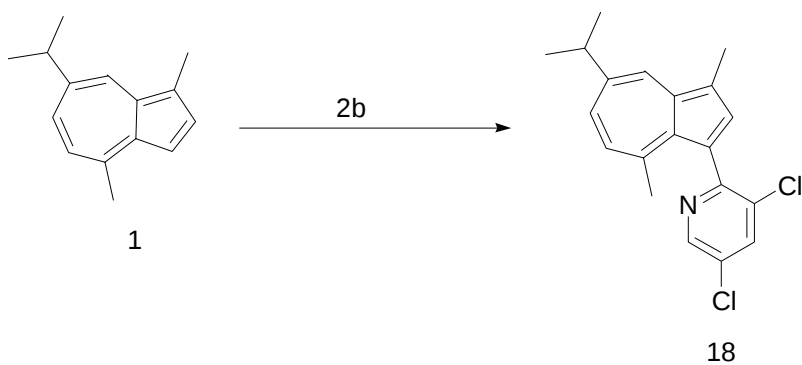
4. 2. 実験結果および考察

フッ素化剤 **4a**, **4c**, **4d** においては、目的物である 3-Fluoroguaiazulene (**17**)を得た。しかし、目的物である **17** よりも高収率で 2-Fluoroguaiazulene (**19**)が確認された(Scheme 4.1).



Scheme 4.1

フッ素化剤 **4b** においては、フッ素化されずアズレン環にピリジン環が置換している **18** が確認された(Scheme 4.2).



Scheme 4.2

各フッ素化剤に対する、生成物の収率を以下に示す(Table 4.1)

Table 4.1 Yields of **17**

Reagents	Yield (%)			Recovery of 1 (%)
	17	18	19	
4a	2	–	18	4
4b	–	20	–	3
4c	3	–	12	2
4d	2	–	8	3

1 において、電子密度が最も高い 3 位にフッ素が求電子置換しやすいと考えられたが、この反応では次に電子密度の高い 2 位にフッ素が置換した **19** が多く得られている。 **1** には、4 位にメチル基があり、分子の大きいフッ素化剤との反応において立体障害が生じ、4 位の影響を強く受ける 3 位ではなく比較的影響の少ない 2 位に優先的に置換反応が起きたと考えられる。

また、用いたフッ素化剤の違いによる収率を比較してみると、生成物の収率に殆ど違いがない。したがって、**1** のフッ素化剤によるフッ素化では、それらの活性の高さに依存しないと考えられる。

4 つのフッ素化剤すべてにおいて、**1** の回収率が 2～4 % と低いため、大部分が反応したと考えられる。しかし、収率の低さからわかるように、大部分が分解物として得られる。収率を向上するためには反応条件の改善が必要である。

5. 各種アズレン誘導体と求核的フッ素化剤との反応

ここでは、求核的フッ素化剤 2,2-Difluoro-1,3-Dimethylimidazolidine (DFI)と各種アズレン誘導体との反応を行う。

DFI を用いた反応はその形式で大きく 4 タイプに分類される(Fig 5.1).

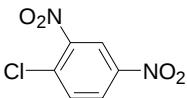
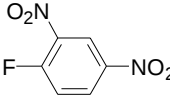
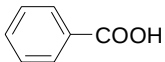
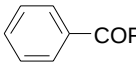
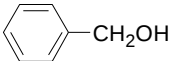
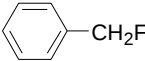
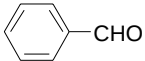
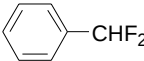
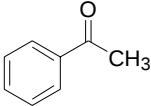
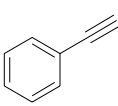
Type 1	塩素等のハロゲン原子をフッ素原子に置換する反応	$\text{R-X} \xrightarrow{\text{DFI}} \text{R-F}$ X=Cl, Br, I $\text{R=alkyl, allyl, acyl, sulfonyl, aryl etc}$
Type 2	水酸基をフッ素原子に置換する反応	$\text{R-OH} \xrightarrow{\text{DFI}} \text{R-F}$
Type 3	アルデヒド、ケトン等のカルボニル基をジフルオロメチレン基に変換する反応	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{R}' \xrightarrow{\text{DFI}} \text{R}-\overset{\text{F}}{\underset{\text{F}}{\text{C}}}-\text{R}'$
Type 4	α 位に水素原子を 2 個以上有するカルボニル化合物を一段階でアセチレン誘導体へと変換する反応	$\text{R}-\overset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{R}' \xrightarrow{\text{DFI}} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'$

Fig 5.1 reaction format of DFI

Type 4 の炭素－炭素三重結合生成を一段階で行う反応は他のフッ素化剤にみられない DFI 特有の反応である。

これら 4 タイプの反応例がいくつか報告されている。反応例を以下に示した(Table 5.1).
いずれも温和な条件下, 良好な収率で反応が進行していることがわかる。

Table 5.1 Reaction of DFI

Reactant	Condition ^{a)}	Product	Yield ^{b)}
	DFI (2) Acetonitrile 25°C, 7h		96%
	DFI(1) Acetonitrile 25°C, 3h		100%
	DFI(1) Acetonitrile 25°C, 1h		87%
	DFI(1) Acetonitrile 25°C, 4h		90%
	DFI(1.6) Acetonitrile 85°C, 8h		82%
	DFI(2) Acetonitrile 85°C, 19h		16%

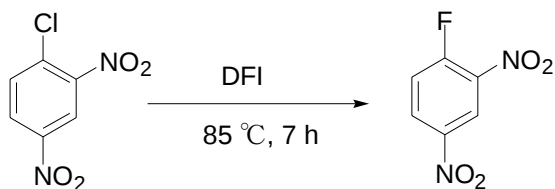
a) () : Reactantに対するDFIの当量数

b) Determined by gas chromatography

そこで, 各種アズレン誘導体と DFI との反応を行い, その結果を示す。

5. 1. DFI によるハロゲン置換反応

Type 1 の反応では, 電子吸引基によって活性化された炭素にハロゲンが置換している場合, ハロゲンとフッ素の置換を引き起こす(Scheme 5.1).



Scheme 5.1

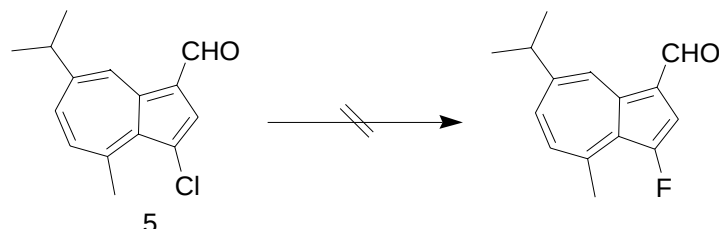
そこで, 1 位に電子求引性のあるアルデヒド基, 3 位に塩素が置換した 5 を用いて, ハロゲン置換反応を試みた.

5. 1. 1. 実験

0.03 g ($0.12 \times 10^{-3} \text{ mol}$) の 5 をアセトニトリル 5 ml に溶かし, 攪拌しながら DFI 0.033 g ($0.24 \times 10^{-3} \text{ mol}$) 加えて, 窒素雰囲気下, 室温で 24 時間攪拌反応させた. 反応終了後, 氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した. ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し, ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下で溶媒を留去して, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-acetone (9 : 1) 混合溶媒により紫色部 5 (収率 90 %) を得た.

5. 1. 2. 実験結果および考察

5 の DFI による塩素置換反応を試みたが、目的とする反応は起きず、出発原料である 5 を回収した(Scheme 5.2).



Scheme 5.2

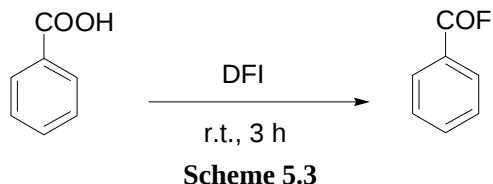
芳香族のハロゲン置換反応は、芳香族求核反応のひとつと考えられる。したがって、反応では、活性な「はだか」のフルオリドイオンが電子密度の低い炭素に攻撃し、マイゼンハイマー型の中間体を形成し、その後ハライドイオンの脱離により芳香環が再生されると考えられる。

この観点から考えると、アズレン環での塩素置換が起こらなかった原因としては、電子吸引基の電子求引性が十分でなく、3位の炭素の活性化が不十分であったと考えられる。今後より強い電子求引性をもつニトロ基やシアノ基を1位に導入した誘導体でハロゲン置換反応を試みる必要があるといえる。

そのほかにも原因として、フッ素化剤の活性が不十分だったこともあげられる。活性を高めるために、フッ素化剤 KF で効果が確かめられている、4級アンモニウム塩等の添加も、有効な手段としてあげられる。

5. 2. DFI とカルボン酸誘導体との反応

DFI の Type 2 反応では, カルボン酸のヒドロキシル基を高収率でフッ素に置換することができる(Scheme 5.3).



そこで, 各種アズレンカルボン酸誘導体でも同様の反応を試みた.

5. 2. 1. 実験

(1) 3-カルボキシグアイアズレン(20)と DFI の反応

0.03 g (0.12×10^{-3} 0.1mol) の **20** をアセトニトリル 5 ml に溶かし, 攪拌しながら DFI 0.033 g (0.24×10^{-3} mol) を加えて, 窒素雰囲気下, 室温で 24 時間攪拌反応させた. 反応終了後, 氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した. ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し, ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下で溶媒を留去して, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製したが, 分解物しか得られなかった.

(2) 3-アズレン不飽和カルボン酸誘導体(21)と DFI の反応

0.03 g (0.11×10^{-3} 0.1mol) の **21** をアセトニトリル 5 ml に溶かし, 攪拌しながら DFI 0.030 g (0.22×10^{-3} mol) を加えて, 窒素雰囲気下, 室温で 24 時間攪拌反応させた. 反応終了後, 氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した. ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し, ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下で溶媒を留去して, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (1 : 1) 混合溶媒により緑色部 **22** (収率 85 %)を得た.

22: green prism (ethanol), mp : 108.8 – 110.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.59 (3H, s), 3.06 (3H and 1H, s and sept, $J = 6.9$ Hz), 6.10 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 2.0, 10.6$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 15.0$ Hz). MS m/z : 269.84, (Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FO}$: 268.34).

(3) 7 と DFI の反応

0.03 g (0.12×10^{-3} 0.1mol) の **7** をアセトニトリル 5 ml に溶かし、攪拌しながら DFI 0.032 g (0.24×10^{-3} mol) を加えて、窒素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌反応させた。反応終了後、氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した。ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し、ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、hexane-ether (4 : 1) 混合溶媒により緑色部 **23** (収率 33%) を得た。

23: green prism (ethanol), mp : 103.6 – 103.9°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.88 (3H, s), 3.13 (1H, sept, $J = 6.6$ Hz), 6.22 (1H, q, $J = 6.2$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 2.0, 11.0$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 1.84$ Hz). MS m/z : 255.19, (Calcd for C₁₇H₁₇FO: 256.31).

(4) 10 と DFI の反応

0.03 g (0.1×10^{-3} 0.1mol) の **10** をアセトニトリル 5 ml に溶かし、攪拌しながら DFI 0.027 g (0.2×10^{-3} mol) を加えて、窒素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌反応させた。反応終了後、氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した。ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し、ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、hexane-ether (4 : 1) 混合溶媒により茶色部 **24** (収率 82%) を得た。

24: brown powder (hexane), mp : 133.2°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.14 (3H, s), 3.17 (1H, sept, $J = 6.9$ Hz), 6.22 (1H, q, $J = 6.40$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 2.0, 10.8$ Hz), 8.43 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 9.83 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.2 (1H, s). MS m/z : 283.49, (Calcd for C₁₈H₁₉FO: 284.32).

(5) 12 と DFI の反応

0.03 g (0.1×10^{-3} 0.1mol) の **12** をアセトニトリル 5 ml に溶かし、攪拌しながら DFI 0.027 g (0.2×10^{-3} mol) を加えて、窒素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌反応させた。反応終了後、氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した。ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し、ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、hexane-ether (4 : 1) 混合溶媒により茶色部 **25** (収率 65%) を得た。

25 : brown powder (hexane), mp : 229.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, d, $J = 9.3$ Hz), 2.57 (3H, s), 3.16 (3H and 1H, s and sept, $J = 6.7$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 2.2, 11.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.80 (1H, s), 9.05 (1H, s). MS m/z : 295.37, (Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}$: 295.35).

(6) 14 と DFI の反応

0.03 g (0.1×10^{-3} 0.1mol) の **14** をアセトニトリル 5 ml に溶かし、攪拌しながら DFI 0.027 g (0.2×10^{-3} mol) を加えて、窒素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌反応させた。反応終了後、氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した。ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し、ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、hexane-ether (4 : 1) 混合溶媒により茶色部 **26** (収率 42%) を得た。

26 : brown powder (hexane), mp : 195.6°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.96 (3H, s), 3.23 (1H, sept, $J = 7.1$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 1.2, 11.5$ Hz), 8.63 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.99 (1H, d, $J = 5.1$ Hz). MS m/z : 281.03, (Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}$: 281.32).

(7) 3-アズレンカルボン酸誘導体(27)と DFI の反応

0.03 g (0.11×10^{-3} mol) の **27** を THF 5 ml に溶かし、攪拌しながら DFI 0.030 g (0.22×10^{-3} mol) を加えて、窒素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌反応させた。反応終了後、氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した。ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し、ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、hexane-ether (4 : 1) 混合溶媒により青色部 **28** (収率 40%) を得た。

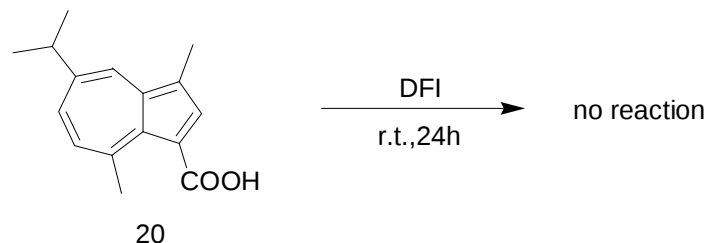
28 : blue powders (hexane), mp : 62.3 – 62.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.60 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J = 7.12$ Hz), 2.95 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J = 8.24$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 2.2, 10.9$ Hz), 7.45 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 2.2$ Hz). MS m/z : 271.95, (Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FO}$: 272.35).

5. 2. 2. 実験結果および考察

(1) 3-カルボキシグアイアズレン(20)と DFI の反応

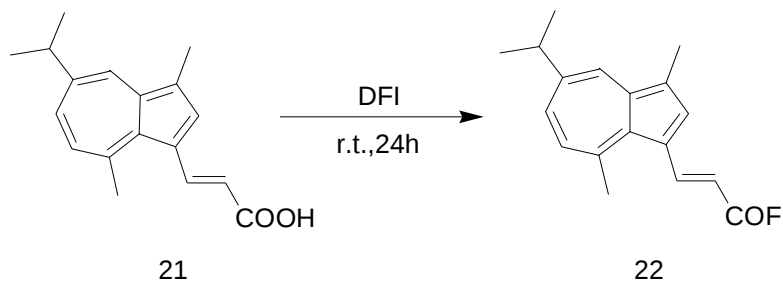
分解物が回収された。原料の回収は無く、すべてが分解されてしまった(Scheme 5.4).



Scheme 5.4

(2) 3-アズレン不飽和カルボン酸誘導体(21)と DFI の反応

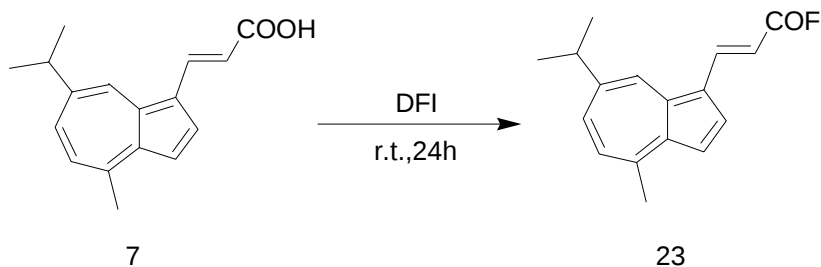
反応より得られた緑色部 **22** は, MS スペクトルより m/z 270 に分子イオンピークが認められた. また $^1\text{H-NMR}$ では, 3 位の置換基内のカルボキシル基に一番近い炭素の水素を示すシグナル δ 6.10 が認められ, かつそのシグナルは 4 分裂していることが認められる. これは, 末端に置換したフッ素原子の影響である. 以上より, 紫色部 **22** は, **21** のカルボキシル基の OH がフッ素に置換した **22** に決定した(Scheme 5.5).



Scheme 5.5

(3) 7 と DFI の反応

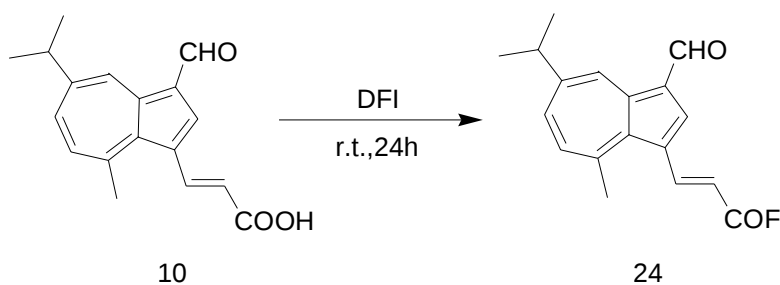
反応より得られた緑色部 **23** は, MS スペクトルより m/z 256 に分子イオンピークが認められた. また $^1\text{H-NMR}$ では, 1 位のカルボキシル基に一番近い炭素の水素を示すシグナル δ 6.22 が認められ, かつそのシグナルが 4 分裂していることが認められる. これは, 末端に置換したフッ素原子の影響である. 以上より, 緑色部 **23** は, **7** のカルボキシル基の OH がフッ素に置換した **23** に決定した (Scheme 5.6).



Scheme 5.6

(4) 10 と DFI の反応

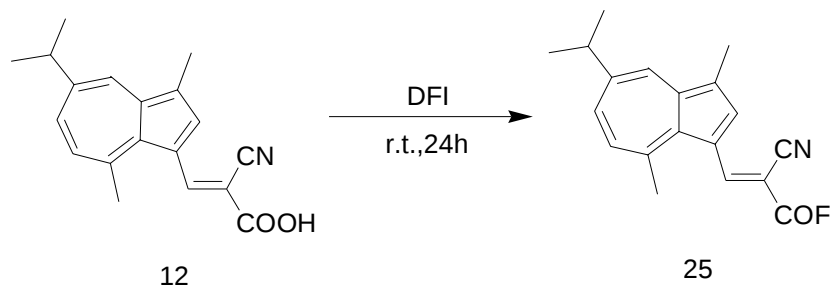
反応より得られた茶色部 **24** は, MS スペクトルより m/z 284 に分子イオンピークが認められた. また $^1\text{H-NMR}$ では, 3 位の置換基内のカルボキシル基に一番近い炭素の水素を示すシグナル δ 6.22 が認められ, かつそのシグナルは 4 分裂していることが認められる. これは, 末端に置換したフッ素原子の影響である. さらに 1 位のアルデヒドを示すシグナル δ 10.2 もみとめられる. 以上より, 緑色部 **24** は, **10** のカルボキシル基の OH がフッ素に置換した **24** に決定した (Scheme 5.7).



Scheme 5.7

(5) 12 と DFI の反応

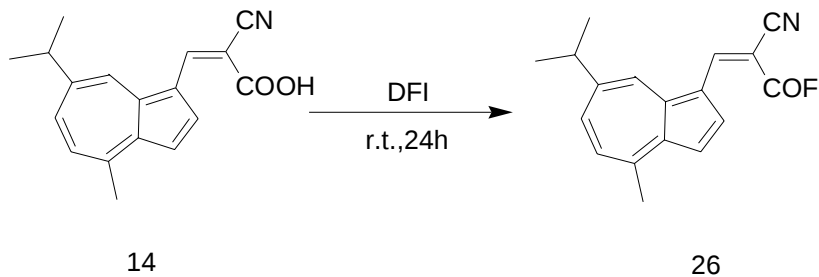
茶色部 **25** は, MS スペクトルより m/z 295 に分子イオンピークが認められた. また $^1\text{H-NMR}$ では, 4 位のメチル基を示すシグナル δ 3.16 と 7 位のイソプロピルを示すシグナル δ 3.17 よりも高磁場にシフトしていることが認められた. 以上より, 茶色部 **25** は, **12** のカルボキシル基の OH がフッ素に置換した **25** に決定した(Scheme 5.8).



Scheme 5.8

(6) 14 と DFI の反応

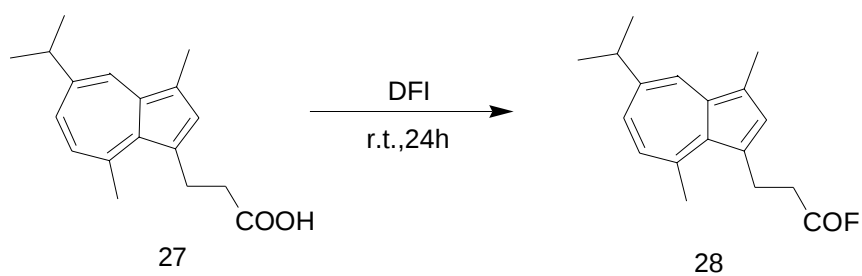
茶色部 **26** は, MS スペクトルより m/z 281 に分子イオンピークが認められた. また $^1\text{H-NMR}$ では, 原料である **14** と大きな違いがみつけれなかった. 以上より, 茶色部 **26** は, **14** のカルボキシル基の OH がフッ素に置換した **26** に決定した(Scheme 5.9).



Scheme 5.9

(7) 3-アズレンカルボン酸誘導体(27)と DFI の反応

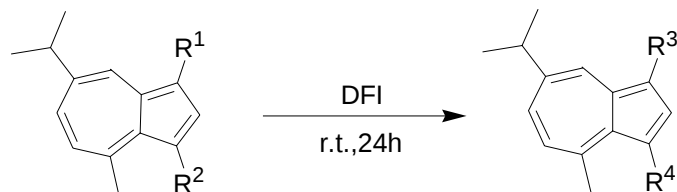
反応より得られた青色部 **28** は, MS スペクトルより m/z 272 に分子イオンピークが認められた. また $^1\text{H-NMR}$ では, 3 位の $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ の水素を示すシグナル δ 3.60, δ 2.88 が認められ, かつその 2 つのピークは 3 分裂していることが認められる. 以上より, 青色部 **28** は, **27** のカルボキシル基の OH がフッ素に置換した **28** に決定した(Scheme 5.10).



Scheme 5.10

ここで、各反応の収率を Table 5.2 に示す.

Table 5.2 Fluorination of azulene carboxylic acid derivatives



entry	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield(%)
1	CH ₃	COOH	CH ₃	COF	n.r.*
2	CH ₃	(CH) ₂ COOH	CH ₃	(CH) ₂ COF	85
3	(CH) ₂ COOH	H	(CH) ₂ COF	H	33
4	CHO	(CH) ₂ COOH	CHO	(CH) ₂ COF	82
5	CH ₃	CHCCNCOOH	CH ₃	CHCCNCOF	65
6	CHCCNCOOH	H	CHCCNCOF	H	42
7	CH ₃	(CH ₂) ₂ COOH	CH ₃	(CH ₂) ₂ COF	40

*:no reaction

entry 1 では、原料となるアズレンカルボン酸誘導体 **20** の安定性が非常に低いために、フッ素化に失敗した。

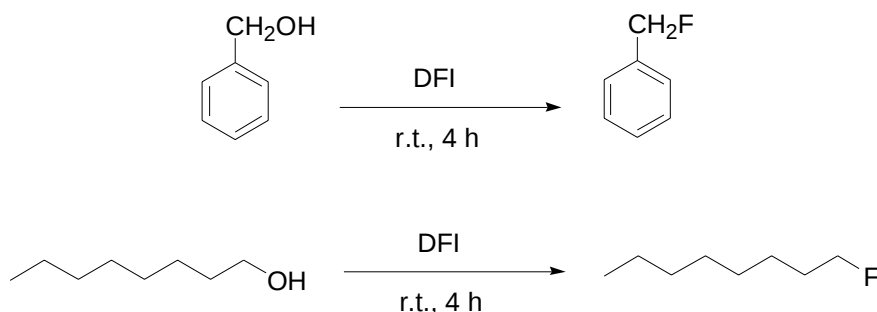
そこで、より安定で共役であるアズレンカルボン酸誘導体 entry 2 ~ 6 のフッ素化を試みた。その結果、比較的高い収率でフッ素化が確認できた。アズレン環の 1 位と 3 位両方でフッ素化が確認できたが、収率の違いが確認された。これは、アズレン環の影響だと考えられる。

entry 5 では、アルデヒド基とカルボキシル基を持つアズレン誘導体のフッ素化を行ったが、カルボキシル基のみフッ素化された。このことから DFI を用いたアズレン誘導体のフッ素化では、反応条件により選択的にフッ素化できると考えられる。

entry 7 では、共役でないアズレンカルボン酸誘導体のフッ素化を確認した。これはアズレン誘導体特有の反応と言える。ここでも、アズレン環の作用によってこの結果がもたらされている推測できる。

5. 3. DFI とアルコールとの反応

カルボン酸と同様に，DFI の Type 2 反応でアルコールのヒドロキシル基のフッ素原子置換が可能なことが報告されている(Scheme 5.11).



Scheme 5.11

そこでアズレンアルコール誘導体と DFI を反応させ，アズレンアルコール誘導体のフッ素化を試みた．

7. 1. 実験

(1) アズレンアルコール(29)と DFI の反応

29 0.03 g (0.12×10^{-3} 0.1mol)をアセトニトリル 5 ml に溶かし，攪拌しながら DFI 0.027 g (0.2×10^{-3} mol)を加えて，窒素雰囲気下，室温で 24 時間攪拌反応させた．反応終了後，氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した．ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し，ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後，減圧下で溶媒を留去して，アルミナカラムクロマトグラフィーで精製し，hexane-ether (4 : 1)混合溶媒により青色部 **29** (収率 10 %)を得た．

29 : blue oil, mp : < 25°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (6H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.93 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.94 (3H and 1H, s and sept, *J* = 6.7 Hz), 3.26 (2H, t, *J* = 7.84 Hz), 3.71 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 2.2, 11.1 Hz), 7.45 (1H, s), 8.01 (1H, d, *J* = 2.0 Hz). MS *m/z*: 256.18 , (Calcd for C₁₈H₂₄O: 256.38).

(2) アズレン不飽和アルコール(30)と DFI の反応

30 0.03 g (0.1×10^{-3} 0.1mol)をアセトニトリル 5 ml に溶かし，攪拌しながら DFI 0.027 g (0.2×10^{-3} mol)を加えて，窒素雰囲気下，室温で 24 時間攪拌反応させた．反応終了後，氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した．ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し，ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後，減圧下で溶媒を留去して，アルミナ

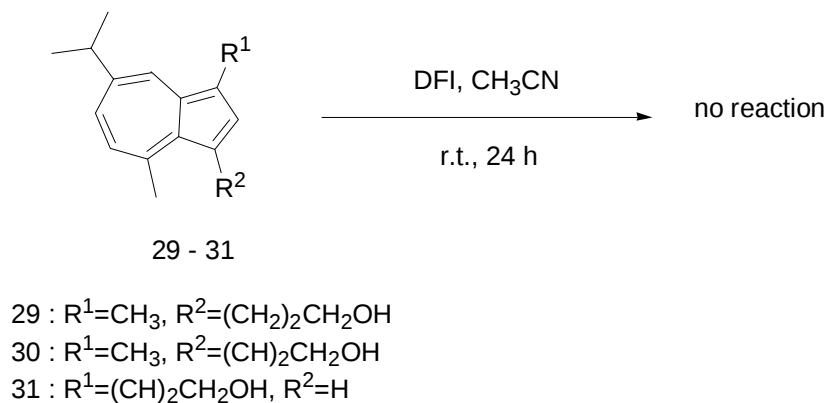
カラムクロマトグラフィーで精製し，hexane-ether (4 : 1)混合溶媒により緑色部 **30** (収率 21 %)を得た．

(3) アズレン不飽和アルコール(**31**)と DFI の反応

31 0.03 g (0.1×10^{-3} mol)をアセトニトリル 5 ml に溶かし，攪拌しながら DFI 0.027 g (0.2×10^{-3} mol)を加えて，窒素雰囲気下，室温で 24 時間攪拌反応させた．反応終了後，氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した．ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し，ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後，減圧下で溶媒を留去して，アルミナカラムクロマトグラフィーで精製し，hexane-ether (4 : 1)混合溶媒により緑色部 **31** (収率 18 %)を得た．

5. 3. 2. 実験結果および考察

いずれの場合も、目的とするフッ素化反応は起こらなかった(Scheme 5.12).



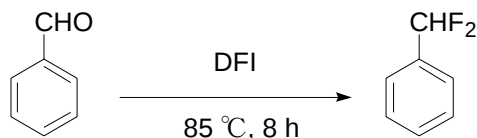
Scheme 5.12

さらに、フッ素化剤の添加量を増やして反応を行なってみたが、やはり反応が起こらなかった。アズレンアルコール誘導体は 2 量体となりやすく、今回も反応混合物から 2 量体を得られた。二量体を形成してしまうことがフッ素化反応の起こらない要因の一つと考えられる。

また極微量ながら、アルデヒドも得ることができた。アルコールが反応中に酸化され、フッ素化が起こらない可能性も考えられる。

5. 4. DFI とカルボニル基の反応

DFI の Type3 反応では, アルデヒド, ケトン等のカルボニル基をジフルオロメチレン基に変換できることが報告されている(Scheme 5.13).



Scheme 5.13

そこで, カルボニル基を持ったアズレン誘導体のフッ素化を試みた.

5. 4. 1. 実験

(1)3-Formylguaiazulene(2)と DFI の反応

0.03 g (0.13×10^{-3} mol) の **2** をアセトニトリル 5 ml に溶かし, 攪拌しながら DFI 0.035 g (0.26×10^{-3} mol) を加えて, 窒素雰囲気下, 室温で 24 時間攪拌反応させた. 反応終了後, 氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した. ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し, ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下で溶媒を留去して, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (2 : 1) 混合溶媒により紫色部 **2** (収率 89 %) を得た.

2: 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: 226.23, (Calcd for C₁₆H₁₈O: 226.13).

(2)1,3-Diformylguaiazulene (3)と DFI の反応

0.03 g (0.13×10^{-3} mol) の **3** をアセトニトリル 5 ml に溶かし、攪拌しながら DFI 0.065 g (0.52×10^{-3} mol) を加えて、窒素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌反応させた。反応終了後、氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した。ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し、ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、hexane-ether (1 : 1) 混合溶媒により赤色部 **3** (収率 86 %) を得た。

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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: 240.11, (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 240.11)

(3)1-Formylguaiazulene(4)と DFI の反応

0.03 g (0.14×10^{-3} mol) の **4** をアセトニトリル 5 ml に溶かし、攪拌しながら DFI (0.52×10^{-3} mol) を加えて、窒素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌反応させた。反応終了後、氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した。ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し、ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、hexane-acetone (9 : 1) 混合溶媒により赤紫色部 **4** (収率 90 %) を得た。

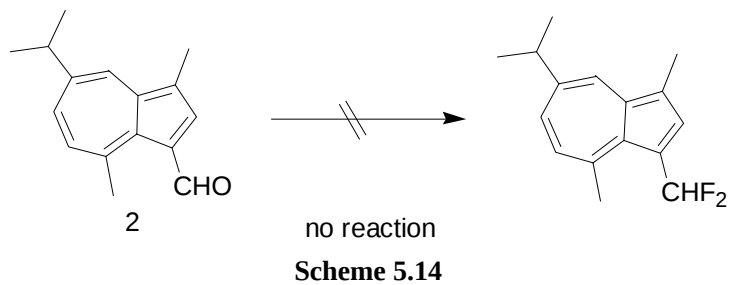
4: reddish purple prisms, mp : < 25°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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: 212.12, (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 212.15)

5. 4. 2. 実験結果および考察

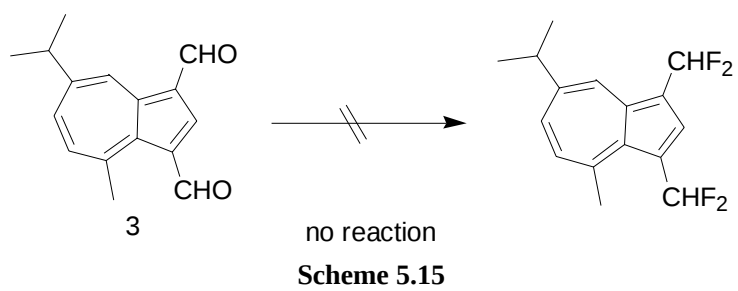
(1)3-Formylguaiazulene(2)と DFI の反応

反応の結果を Scheme 5.14 に示す.



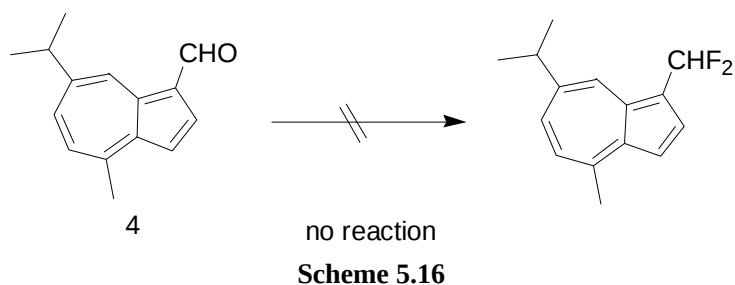
(2)1,3-Diformylguaiazulene (3)と DFI の反応

反応の結果を Scheme 5.15 に示す.



(3)1-Formylguaiazulene(4)と DFI の反応

反応の結果を Scheme 5.16 に示す.

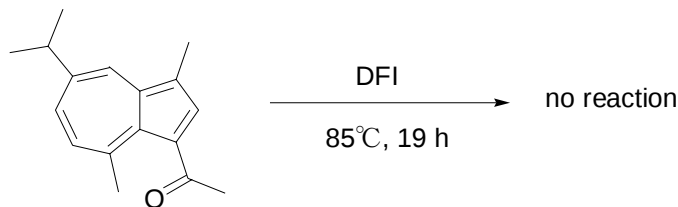


3 種類の Formylguaiazulene のフッ素化を試みたが、いずれの場合も原料回収となった。さらに反応条件を変えて同様の実験を数回試みた。DFI の量を 2 倍に変えて室温 24 時間反応させても、やはり全く反応しなかった。40℃, 80℃と加熱して反応を行なったがどちらの場合も分解物が確認された。

DFI によるアルデヒドのジフルオロ化では、加熱還流が必要なので、Formylguaiazulene 類のフッ素化には使用が困難であるといえる。Formylguaiazulene 類が破壊される原因として考えられるのは、フッ化水素である。アズレン類は、酸存在下で加熱を行なうと破壊されてしまうことがあるので、今回はフッ化水素が原因で加熱を行なうとアズレン類が分解されてしまうと考えられる

5. 5. DFI とアミドの反応

DFI の Type4 反応では, α 位に水素原子を 2 個以上有するカルボニル化合物を一段階でアセチレン誘導体へと変換できる. アズレン誘導体でも同様の反応を試みた (Scheme 5.17).



Scheme 5.17

しかし, 目的の反応を確認することができなかった. Type 4 の反応では, 脱水反応が起こっていると考えられる. そこで更にアズレンアミド誘導体との反応を試みた.

5. 5. 1. 実験

(1) 3-アズレンアミド(15)と DFI の反応

0.03 g (0.12×10^{-3} mol) の 15 をアセトニトリル 5 ml に溶かし, 攪拌しながら DFI 0.033 g (0.24×10^{-3} mol) を加えて, 窒素雰囲気下, 室温で 24 時間攪拌反応させた. 反応終了後, 氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した. ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し, ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下で溶媒を留去して, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, hexane-ether (4 : 1) 混合溶媒により青色部 32 (収率 81 %) を, hexane-ether (4 : 1) 混合溶媒により紫色部 33 (収率 trace) を得た.

32: green needles (hexane), mp : 55.4°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.54 (3H, s), 3.00 (1H, sept, $J = 6.8$ Hz), 3.13 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.50 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS m/z : 209.12, (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$: 209.2863).

33: purple needles (hexane), mp : 69.2 – 72.2°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.57 (3H, s), 3.09 (1H, sept, $J = 9.56$ Hz), 3.20 (1H, s), 7.24 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.77 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 2.0$ Hz). MS m/z : 209.12, (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$: 209.2863).

(2) 1-アズレンアミド(16)と DFI の反応

0.03 g (0.12×10^{-3} mol) の **16** をアセトニトリル 5 ml に溶かし、攪拌しながら DFI 0.033 g (0.24×10^{-3} mol) を加えて、窒素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌反応させた。反応終了後、氷冷しながら飽和炭酸ナトリウム溶液を注ぎ未反応の DFI を分解した。ether-benzene 混合溶媒を加えて抽出し、ether-benzene 系混合溶媒層を水洗した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、hexane-ether (4 : 1) 混合溶媒により青色部 **34** (収率 70%) を、hexane-ether (4 : 1) 混合溶媒により紫色部 **35** (収率 22%) を得た。

34: blue prisms (hexane), mp : 53.4 – 53.8°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86 (3H, s), 3.11 (1H, sept, $J = 7.2$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 2.0, 11.0$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 2.0$ Hz). MS m/z : 209.12, (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$: 209.2863).

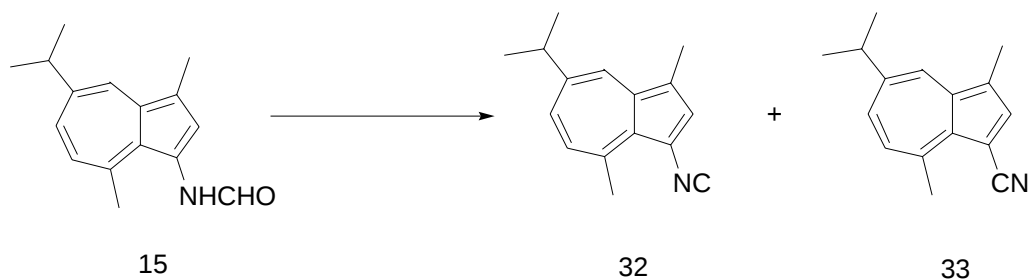
35: purple prisms (hexane), mp : 62.3°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.91 (3H, s), 3.15 (1H, sept, $J = 6.9$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 4.2$), 7.41 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 2.0, 10.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz). MS m/z : 209.12, (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$: 209.2863).

5. 5. 2. 実験結果と考察

(1) 3-アズレンアミド(15)と DFI の反応

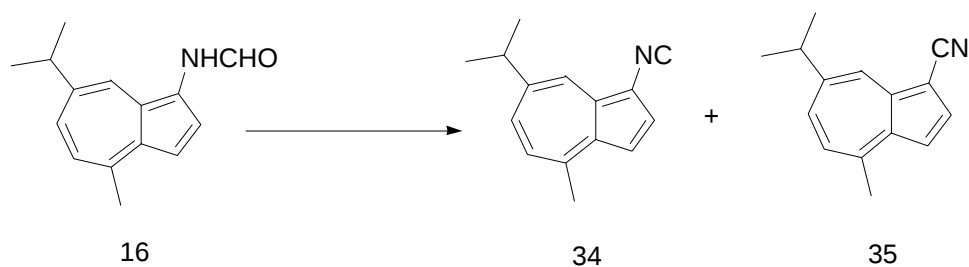
青色部 32 は, $^1\text{H-NMR}$ で δ 9.90 の CHO ピークが消滅していることと, MS スペクトルより, m/z 223 に分子イオンピークが認められたこと, さらに IR で 2100cm^{-1} 付近に $-\text{NC}$ の吸収が認められることから, 3 位に $-\text{NC}$ が置換した 32 と決定した. さらに紫色部 33 は, δ 9.90 の CHO ピークが消滅していることと, MS スペクトルより, m/z 223 に分子イオンピークが認められたこと, さらに IR で 2200cm^{-1} 付近に $-\text{CN}$ の吸収が認められることから, 1 位に $-\text{CN}$ が置換した 33 と決定した(Scheme 5.18).



Scheme 5.18

(2) 1-アズレンアミド(16)と DFI の反応

青色部 **34** は, $^1\text{H-NMR}$ で δ 9.90 の CHO ピークが消滅していることと, MS スペクトルより, m/z 209 に分子イオンピークが認められたこと, さらに IR で 2100cm^{-1} 付近に -NC の吸収が認められることから, 1 位に -NC が置換した **34** と決定した. さらに紫色部 **35** は, δ 9.90 の CHO ピークが消滅していることと, MS スペクトルより, m/z 209 に分子イオンピークが認められたこと, さらに IR で 2200cm^{-1} 付近に -CN の吸収が認められることから, 1 位に -CN が置換した **35** と決定した (Scheme 5.19).



Scheme 5.19

この二つの反応より, DFI にはアズレンアミドに対して脱水反応を引き起こす作用があるといえる. しかも主生成物の収率は比較的高く, フッ素化以外の DFI の利用法として高く評価できると考えられる. 副生成物である **33** および **35** が生成した理由としては, 反応過程でベックマン転位が起こっていると推測される. さらに反応機構等を解明するには, さまざまなアミド誘導体に DFI を作用させて, 脱水反応が起こるかどうか調べる必要がある.

6. 結言

本研究では、様々なアズレン誘導体と各種フッ素化剤を反応させた。

求電子フッ素化剤により、アズレン核のフッ素化に成功した。その際には、電子密度の一番高い3位ではなく、2位にフッ素が置換する。合成した 2-Fluoroguaiazulene は3位にまだ反応の可能性が残っているので今後3位での反応を進めて行くことにより、含フッ素アズレン誘導体の合成に期待が持てる。

求核的フッ素化剤の DFI との反応では、アズレンカルボン酸誘導体のフッ素化およびアズレンアミドとの反応を確認した。アズレンカルボン酸誘導体のフッ素化では、高収率で目的物を得ることができた。DFI を用いたアズレンカルボン酸誘導体のフッ素化では、福生成物が生成しない、そして温和な条件下で反応が可能であるため、今後様々な医薬用アズレン誘導体等の合成の際に、フッ素導入の方法として使用できると考えられる。

アズレンアミドとの反応では、高い収率でイソニトリル基を持つアズレン誘導体を得ることができた。同様の反応を芳香族化合物で行ったが、目的物を確認するまでにはいかなかった。このことより、アズレン誘導体に特有の反応ではないかと考えられる。この反応に関しては、これからさらに反応機構等を解明していく必要がある。

7. 参考文献

- 1) 石川延男：フッ素系生理活性物質の開発と応用，CMC，**1999**
- 2) 梶間幹弘，法政大学大学院修士論文(**2003**)
- 3) Hidetoshi Hayashi, Hiroshi Sonoda, Kouki Fukumura and Teruyuki Nagata, ChemCommun, 1616-1619, **2002**
- 4) 特開 2000-38370
- 5) 特開 2000-53650
- 6) 小林知道，法政大学大学院修士論文(**2003**)