

## Ugi 反応によるヘテロ環を含むアズレンアミド誘導体の合成

深澤, 甲 / FUKAZAWA, Koh

---

(発行年 / Year)

2008-03-24

(学位授与年月日 / Date of Granted)

2008-03-24

(学位名 / Degree Name)

修士(工学)

(学位授与機関 / Degree Grantor)

法政大学 (Hosei University)

2007 年度修士論文

Ugi 反応によるヘテロ環を含む  
アズレンアミド誘導体の合成

FACILE SYNTHESIS OF AZULENE AMIDE DERIVATIVES WITH HETEROCYCLIC  
RESIDUES USING UGI REACTION

指導教授 中村暢男教授

法政大学大学院工学研究科

物質化学専攻修士課程

06R2118

フカザワ コウ

深澤 甲

**Koh FUKAZAWA**

## Abstract

Many synthetic research reports on heterocyclic compounds by Ugi reaction have appeared in recent years. Starting from 3-isocyanoguaiazulene (3-isocyano-7-isopropyl-1,4-dimethylazulene), there were performed our synthetic studies by Ugi reaction on a series of amide derivatives consisting of an aminoguaiazulene and heterocyclic acid residues. Thus, Ugi four-component condensation (Ugi 4CC) of aldehyde, 4-chloro-2-nitrobenzoic acid, ethyl glycinate hydrochloride, and 3-isocyanoguaiazulene in methanol under basic conditions afforded the corresponding Ugi products, which were reductively cyclized to benzodiazepine derivatives. Use of thiosalicylic acid instead of the nitrobenzoic acid under similar conditions resulted in formation of benzothiazepine derivatives. Further, the Ugi 4CC of aldehydes, chloroacetic acid, amines, and 3-isocyanoguaiazulene, and the Ugi 3CC reactions of aldehydes,  $\beta$ -alanine, and 3-isocyanoguaiazulene gave the isomeric azulenoid  $\beta$ -lactams, respectively.

**Key Words** : 3-isocyanoguaiazulene, Ugi reaction, heterocycle

## 目次

1. 緒言	5
1.1. アズレン化合物について	5
1.2. アズレン類の薬理作用	10
1.2.1. 従来の薬理作用と新規アズレン誘導体	10
1.2.1. アズレンアミド誘導体について	12
1.3. 既往研究	13
1.3.1. アズレンアミド誘導体の合成	13
1.3.2. Passerini 反応によるアズレンアミド化合物の合成	15
1.3.3. Ugi 反応によるアズレンアミド化合物の合成	16
1.4. 目的	17
2. 3-Isocyanoguaiazulene の合成	18
2.1. 実験	19
2.1.1. 試薬及び測定機器	19
2.1.2. 3-Formylguaiazulene (1) の合成	20
2.1.3. <i>N</i> -Azulenylformamide (2) の合成	21
2.1.4. 3-Isocyanoguaiazulene (3) の合成	22
2.2. 結果および考察	23
3. Azulenoid Benzodiazepine 誘導体の合成	26
3.1. 実験	28
3.1.1. 試薬及び測定機器	28
3.1.2. Methyl 4-formylbenzoate (5) の合成	29
3.1.3. Ugi (4CC) を用いた Ugi products (6a-6e) の合成	30
3.1.4. Ugi products (6a-6e) の閉環反応	31
3.1.5. 水溶性 Azulenoid Benzodiazepine 誘導体の合成 (7e の加水分解反応によるナトリウム塩の合成)	32
3.2. 結果および考察	33
4. Azulenoid Benzothiazepine 誘導体の合成	39
4.1. 実験	41
4.1.1. 試薬及び測定機器	41
4.1.2. Mironov らが示した反応経路での合成	42
4.1.3. 2-(2-oxopropylthio)benzoic acid (9) の合成	43
4.1.4. 2-(2-oxopropylthio)benzoic acid (9) からの合成	44
4.1.5. Ugi 反応経路での合成	45
4.1.6. 種々アミンによるライブラリー合成	46
4.2. 結果および考察	48

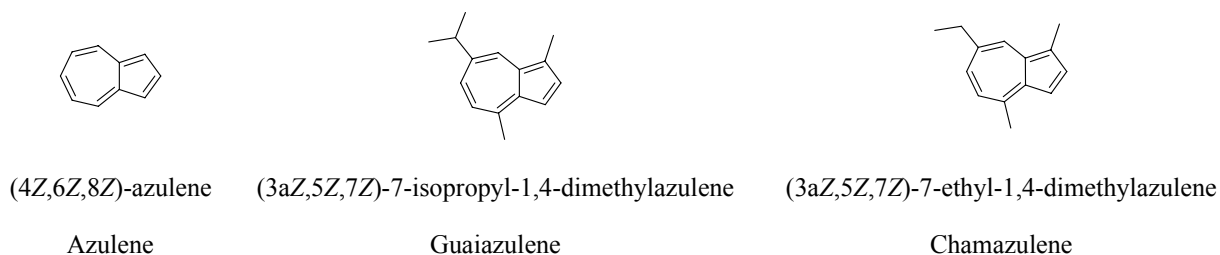
5. Ugi 3 component condensation (Ugi 3CC) 反応を用いた	
Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成	54
5.1. 実験	56
5.1.1. 試薬及び測定機器	56
5.1.2. Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成	57
5.1.3. $\beta$ -Lactam 環の加水分解反応 (アズレンアミドカルボン酸の合成)	58
5.2. 結果および考察	59
6. Ugi 4 component condensation (Ugi 4CC) 反応を用いた	
Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成	62
6.1. 実験	64
6.1.1. 試薬及び測定機器	64
6.1.2. Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成	65
6.1.3. <b>15f</b> の加水分解反応 (水溶性 Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成)	67
6.1.4. $\beta$ -Lactam 環の加水分解反応	68
6.1.5. <b>14h</b> の合成	69
6.1.6. <b>14h</b> の閉環による Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成	70
6.1.7. <b>15h</b> の加水分解反応	71
6.2. 結果および考察	72
7. Azulenoid Quinolone 誘導体の合成	81
7.1. 実験	82
7.1.1. 試薬及び測定機器	82
7.1.2. Azulenoid Quinolone 誘導体の合成	83
7.2. 結果および考察	84
8. Azulenoid Indole 誘導体の合成	86
8.1. 実験	87
8.1.1. 試薬及び測定機器	87
8.1.2. Ugi product ( <b>20</b> ) の合成	88
8.1.3. <b>20</b> の分子内 Heck 反応による Azulenoid Indole ( <b>21</b> ) の合成	89
8.2. 結果および考察	90
9. Ugi-Smils 反応による種々 Azulene Amide 誘導体の合成	92
9.1. 実験	93
9.1.1. 試薬及び測定機器	93
9.1.2. Azulene Amide 誘導体の合成	94
9.2. 結果および考察	95
10. 結言	97

11. 参考文献 . . . . . 99

## 1. 緒言

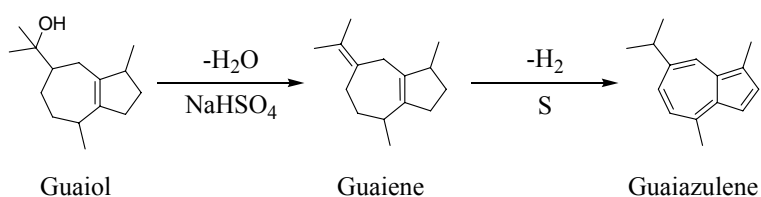
### 1.1. アズレン化合物について <sup>1), 2), 3), 4)</sup>

Azulene 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の精油成分を脱水して得られる *chamazulene* 等が著名である (**Fig. 1.1**)。



**Fig. 1.1** Azulene Compounds

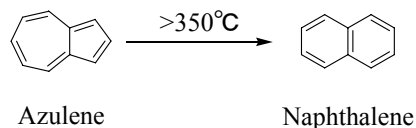
アズレン化合物は 260 種類以上の植物精油の中に脱水素処理してアズレンをあたえるセキステルペン系の前駆物質が含まれ、それぞれはじめに取り出された精油を含んでいる母植物にちなんだ慣用名で呼ばれている。Guaiazulene はグアイアク樹 (*Guaiacum officinalis L.*) の精油中のグアイオールを脱水して得られるグアイエンを硫黄と 200~220°C に加熱脱水素して得られたことから、この慣用名が付けられた (**Scheme 1.1**)。



**Scheme 1.1** Synthesis of Guaiazulene from Guaiol

### (1) アズレンの異性化

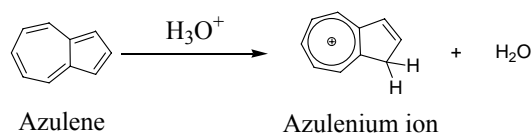
Azulene の分子式は  $C_{10}H_8$  でベンゼン系芳香族の naphthalene の構造異性体であり, Heilbronner らは azulene を真空中  $350\text{ }^\circ\text{C}$  以上に加熱して naphthalene を定量的に得ている. したがって, 熱的に naphthalene の方が azulene より安定である (Scheme 1.2).



Scheme 1.2 Isomerization of Azulene

### (2) アズレン類の塩基性

アズレン類はトロピリウムイオンのシクロペンタジエノ誘導体としての Brønsted 酸 (アズレニウムイオン) の共役塩基であると考えられる. トロピリウムイオンは安定な物質であることから, 同様の安定性がアズレニウムイオンにも考えられ, したがってアズレン類が比較的強い塩基性を示すことが考えられる. アズレン類の塩基性についてはアズレン類を濃硫酸や濃リン酸などの強酸に溶かすと淡黄色のアズレニウムイオンに変化し, アズレン類特有の可視部吸収が消失するが, 水で希釈することで再びアズレンを遊離することからも説明できる (Scheme 1.3).



Scheme 1.3 Proton Addition of Azulene

### (3) アズレン核の不飽和性

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) アズレン類の吸収スペクトル

アズレン類は炭化水素であるにもかかわらず特徴のある色調をもっている。これはアズレン類が 600 m $\mu$  付近に吸収を示し、これがアズレン類の鮮やかな色の原因となっているためであるが、同じ C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> の芳香族炭化水素であるナフタレンは無色で可視部には全く吸収が見られない。このように両者の吸収スペクトルには一応の差が認められるが、Platt らによれば本質的な差はなく、分子の形の相異(対称性の相異)からナフタレンの 310 m $\mu$  の吸収がアズレンの場合には 600 m $\mu$  に移行したものであるとしている。また、可視吸収極大は置換基によって大きく変化するので、アズレン化合物は様々な色をしている (Table 1.1).

Table 1.1 Absorption Maximum of Azulene and Naphthalene

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

#### (5) アズレン類の双極子モーメント

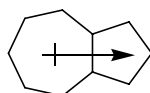


Fig. 1.2 Dipole Moment of Azulene

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アズレン化合物の場合には双極子モーメントは大きくなる。これは電子求引性置換基がアズレン環から電子を求引するので、アズレニウムイオンの構造の共鳴への寄与が大きくなるためと考えられる (Fig. 1.3).

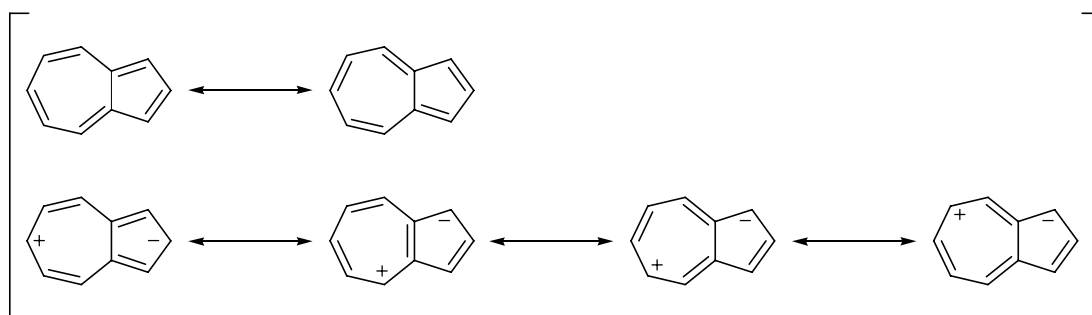


Fig. 1.3 Resonance Structures of Azulene

## (5) アズレン類の NMR

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 10~13 Hz 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.

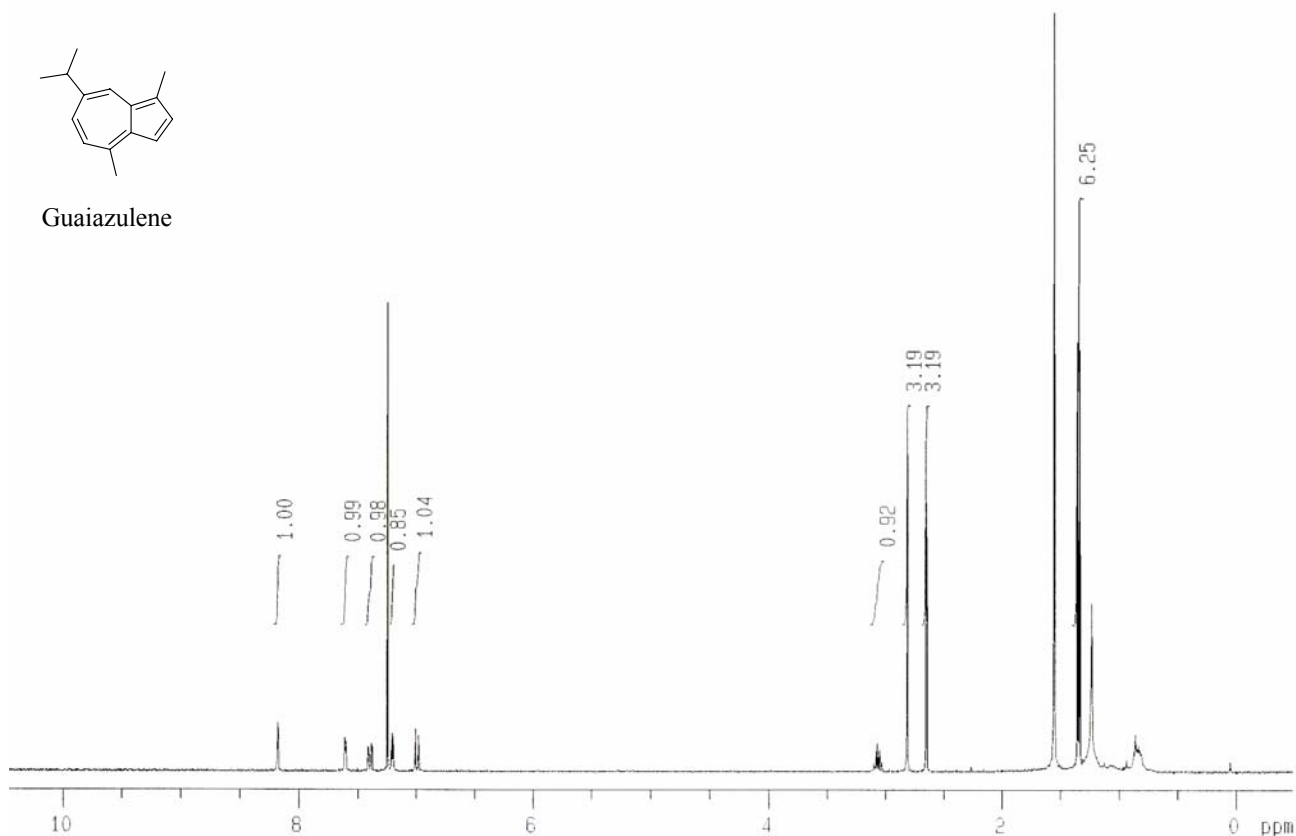
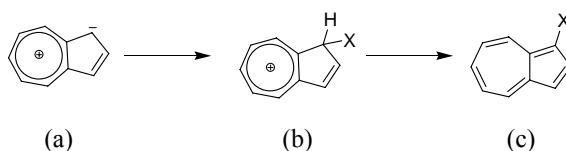


Fig. 1.4  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum of Guaiazulene

## (6) アズレン類の求電子置換反応

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)．



**Scheme 1.4** Electrophilic Substitution

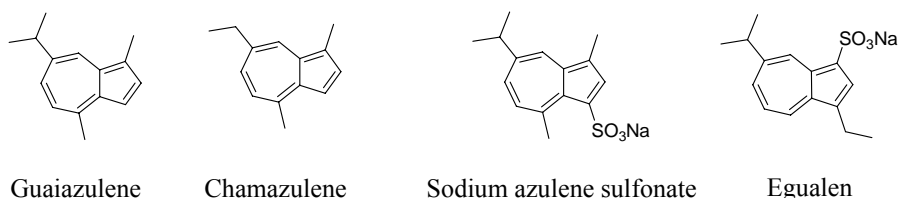
Friedel-Crafts 反応によるアセチル化の場合， 臭化アセチルを用いると触媒がなくても反応することが見出されている． これはアズレン分子の分極能が大きいためである． また， guiazulene についても求電子置換反応はすでに研究されており， 当研究室でも Vilsmeier 反応や Friedel-Crafts アシル化反応を報告しているが， いずれも3位で反応が起きている．

## 1.2. アズレン類の薬理作用

### 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。

Table 1.2 Pharmacological Effects of Azulene Compounds



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

※1 各種化粧品、浴湯料、頭髪料に用いる

※2 歯磨き、含嗽剤として用いる

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

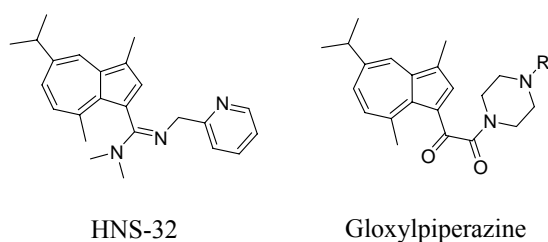
※4 薬用石鹸、スキングリーム、ベビーパウダーとして用いる

※5 結膜炎、角膜炎、雪目、トラボーム

これら薬理効果の殆どは、副作用が少なく穏やかな作用機序を辿ることが知られている。これら薬理効果により、現在では目薬、トローチ、胃腸薬、化粧品などの一成分として用いられている。特に sodium azulene sulfonate が水溶性アズレンの名称で広く用いられている。また、水溶性アズレンを改良した equalen も注目を集めている。Equalen 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 sodium azulene sulfonate 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<sup>5)</sup>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 Lidocain 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。この他にも、glyoxylpiperazine 誘導体<sup>6)</sup>は抗アレルギー作用を持つと報告されている。今後も従来のアズレン特有の性質とは異なった化合物の発見が期待される。



**Fig. 1.5** New Pharmacological Effects of Azulene Compounds

### 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<sup>7)</sup>。また、アミド結合にカルボン酸を含む誘導体は、アズレンの持つ抗潰瘍作用を増強させる効果を持つことも報告されている<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>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).

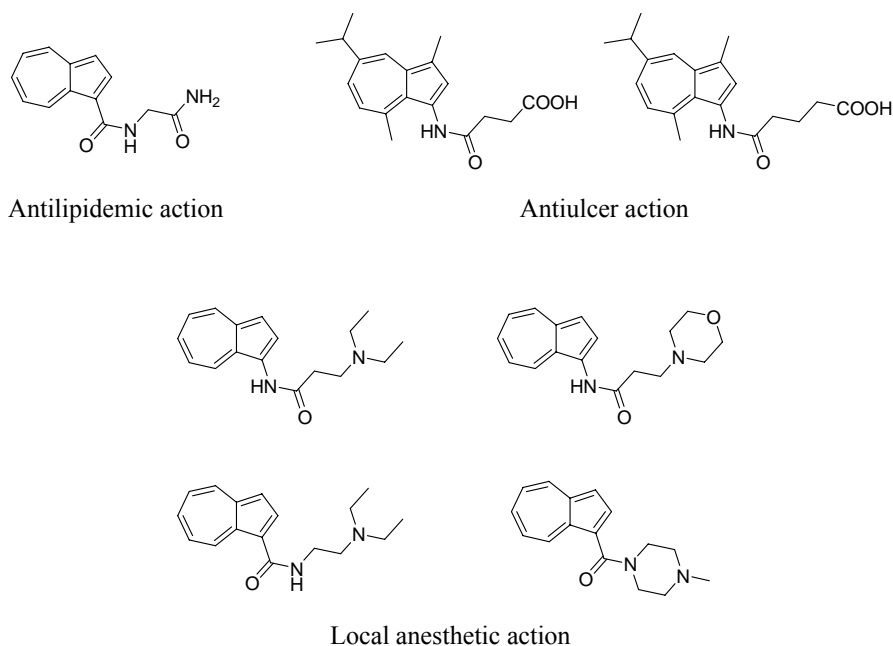
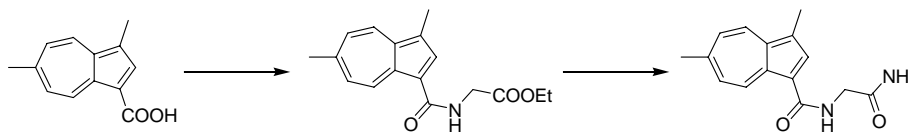


Fig. 1.6 Azulene Amide Derivatives

### 1.3. 既往研究

#### 1.3.1. アズレンアミド誘導体の合成

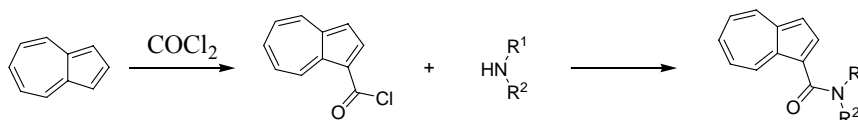
##### (1) カルボン酸からの合成



Scheme 1.5

富山ら<sup>7)</sup>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.

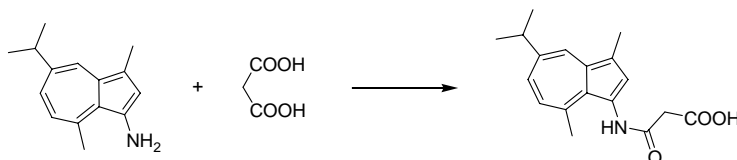
##### (2) 酸ハロゲン化物からの合成



Scheme 1.6

P.H.Doukas ら<sup>9)</sup>は、azulene からアズレン酸ハロゲン化物を合成し, 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.

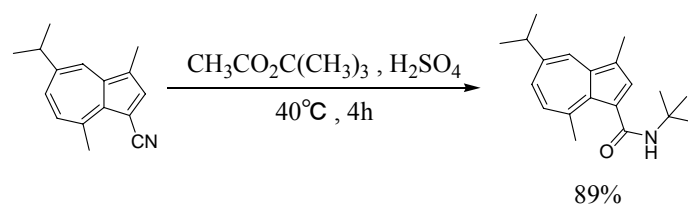
##### (3) アミンからの合成



Scheme 1.7

浜島ら<sup>8)</sup>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**

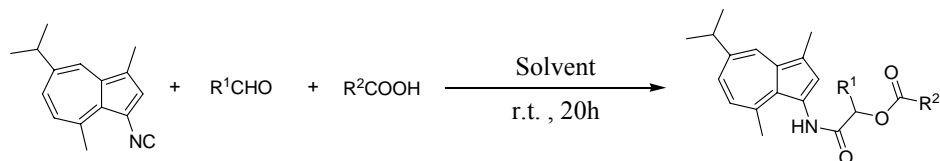
中村ら<sup>10)</sup>は, 3-cyanoguaiazulene から *N*-*tert*-ブチルアミド基を導入したアズレンアミド誘導体の合成に成功している (**Scheme 1.8**). この *N*-*tert*-ブチルアミド誘導体は近年, 点眼剤において神経網膜変性疾患の治療薬として有用であることが明らかとなっている. このことから, 消炎作用を持つアズレン誘導体を導入することにより, 更なる薬理作用と生理活性が期待できる.



### 1.3.2. Passerini 反応によるアズレンアミド化合物の合成

田原<sup>11)</sup>は Passerini 反応を用いて種々のアズレンアミド化合物を合成している。Passerini 反応は、イソシアノ化合物、アルデヒド、カルボン酸の 3 成分による縮合反応であり、イソシアノ化合物を用いる反応では、後述の Ugi 反応と並び有名な反応である。この反応は用いる試薬を変えることで、容易に化合物ライブラリーを構築でき、さらにアミド誘導体を合成するだけでなく、複素環合成など可能なことから、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も期待ができる。

**Table 1.3** Synthesis of Azulene Amide Derivatives Using Passerini Reaction

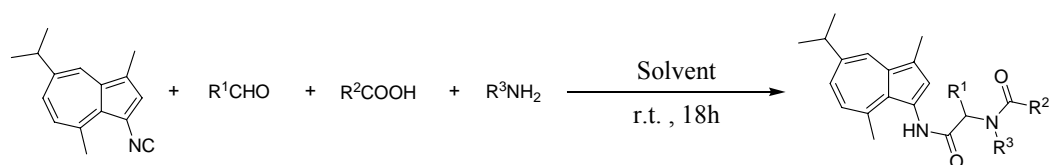
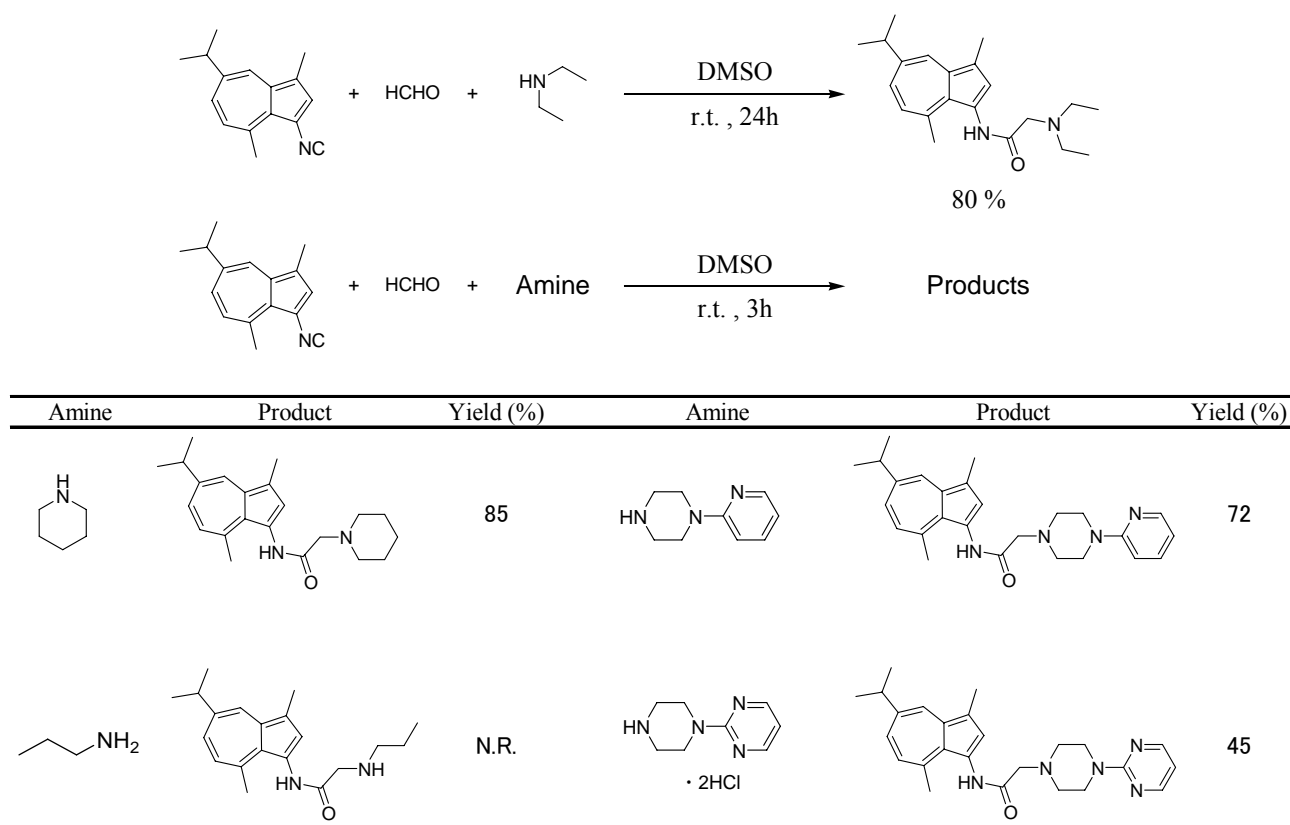


$R^1$	$R^2$	Solvent	Yield (%)
H	$CH_3$	THF	78
H	$CH_3$	$CH_2Cl_2$	49
H	$C_6H_5$	THF	75
H	$CF_3$	THF	0
$(CH_3)_2CH$	$CH_3$	THF	68
$C_6H_5$	$CH_3$	THF	5
$(CH_3)_2CH$	$CH_3$	$CH_2Cl_2$	89
$C_6H_5$	$CH_3$	$CH_2Cl_2$	40

### 1.3.3. Ugi 反応によるアズレンアミド化合物の合成

Ugi 反応によるアミド化合物の合成は通常、イソシアノ化合物、アルデヒド、カルボン酸、アミンの 4 成分による縮合反応であるが、田原が行ったイソシアノ化合物、ホルマリン、アミンの 3 成分反応では、ホルマリンに含まれる水が第 4 成分としてカルボン酸の役割を担うことで成立する反応である。

**Table 1.4** Synthesis of Azulene Amide Derivatives Using Ugi Reaction



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Solvent	Yield (%)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	MeOH	93
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	90
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	THF	59
H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	MeOH	64
ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	MeOH	92
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub>	ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeOH	90
H	CH <sub>3</sub>	ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeOH	72
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	MeOH	94
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	MeOH	49

## 1.4. 目的

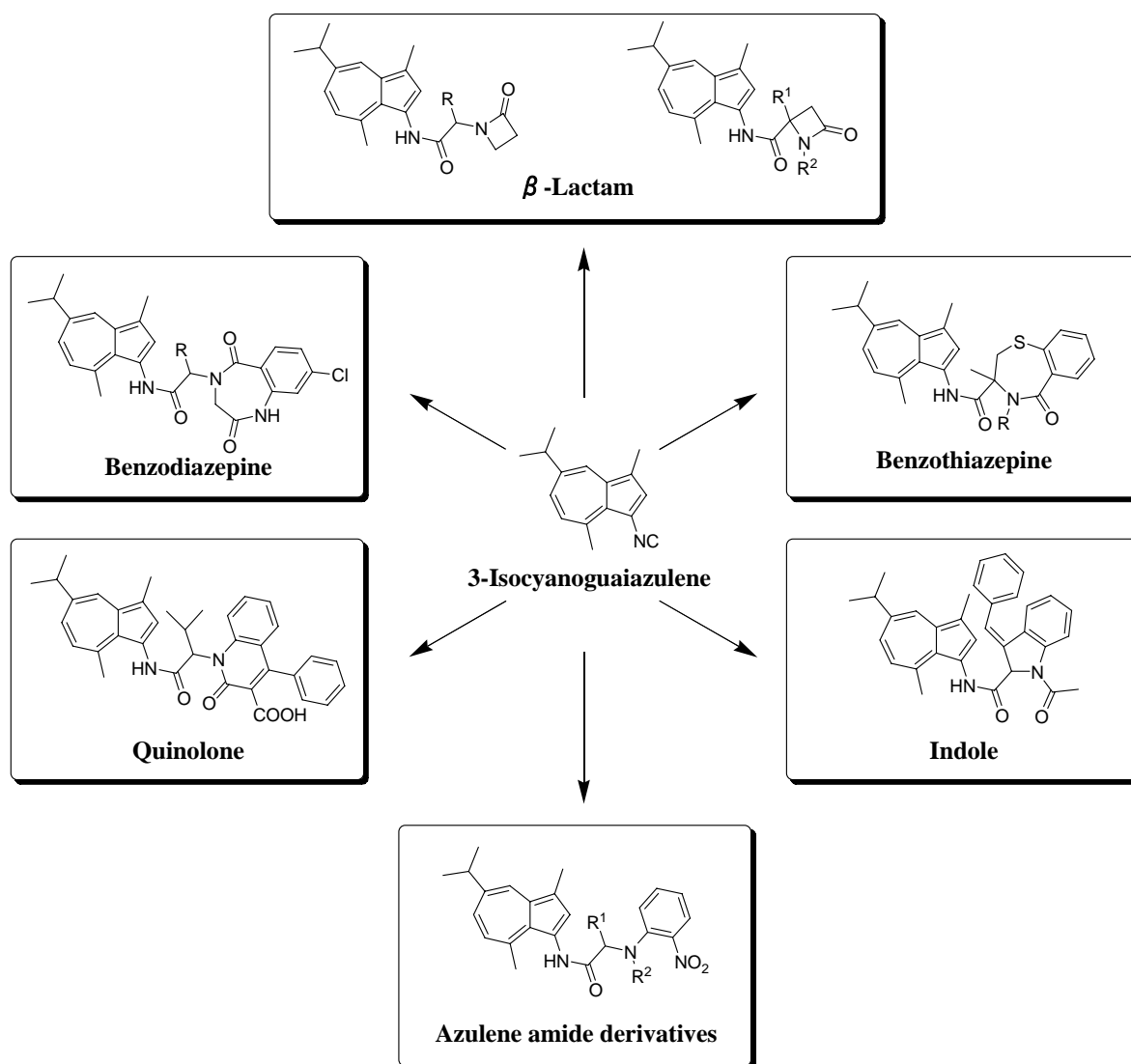
これまでアズレンの持つ様々な薬理作用について触れてきたが、工業的に生産、販売されているのは水溶性アズレンとして知られている **sodium azulene sulfonate** が主である。その理由を以下に示す。

1. アズレン誘導体の合成では副反応が生じやすく、低収率であること。
2. アズレン誘導体の多くは水に不溶であること。

続いて Ugi 反応によるアズレンアミド誘導体の合成における利点を以下に示す。

1. Ugi 反応は少ないステップ数でヘテロ環が合成できるという点で反応効率に優れている。
2. Ugi 反応の最大の特徴であるライブラリー合成をすることで、水溶性を持つアズレン誘導体の合成が可能となる。
3. アズレンの側鎖にアミド結合とヘテロ環を持つことにより、新規薬理効果が期待できる。

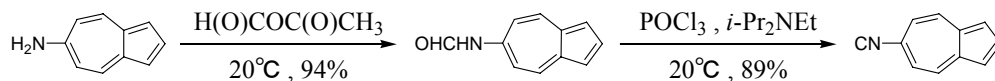
そこで本研究では、Ugi 反応を用いて医薬品骨格として重要な種々のヘテロを持つアズレンアミド誘導体の合成を行った。また、近年新しい Ugi 型の反応として報告され始めた Ugi-Smiles カップリング反応により、アズレンアミド誘導体の合成を行った (**Fig. 1.7**)。



**Fig. 1.7** Azulenoid Heterocycles

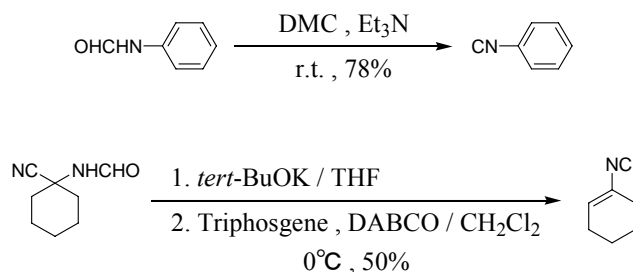
## 2. 3-Isocyanoguaiazulene の合成

通常イソニトリルは *N*-置換ホルムアミドの脱水反応によって合成されている。Robinson ら<sup>12)</sup> によって唯一報告されているイソシアノアズレンの合成法も、同様に 6-aminoazulene から得られた *N*-azulenylformamide の脱水反応によって行われている (Scheme 2.1).

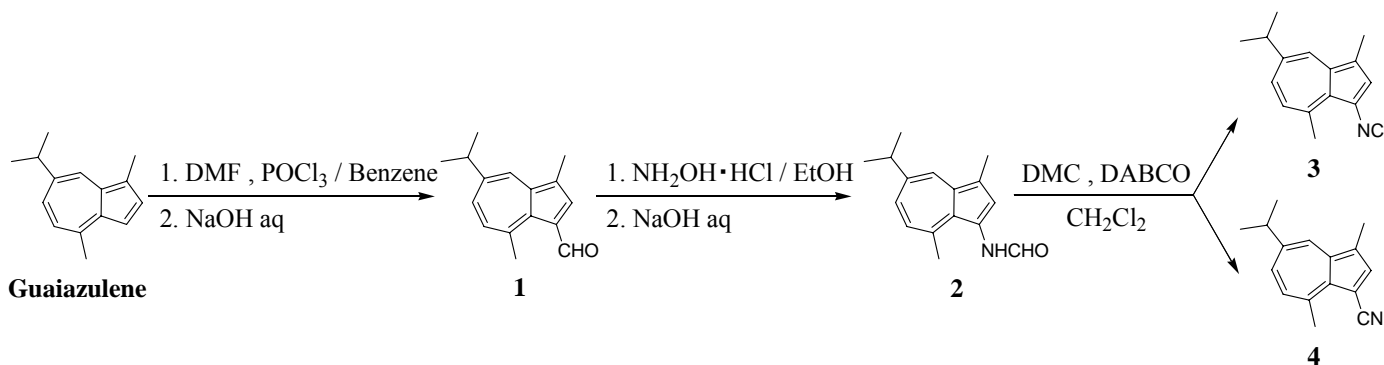


Scheme 2.1 Synthesis of 6-Isocyanazulene from 6-Aminoazulene

そこで本研究では 3-formylguaiazulene (1) からベックマン転位によって *N*-azulenylformamide (2) を合成し、さらに Isobe ら<sup>13)</sup>, Keating ら<sup>14)</sup> の合成法 (Scheme 2.2) を参考にして 3-isocyanoguaiazulene (3) の合成を行った (Scheme 2.3).



Scheme 2.2 Synthesis of Isocyano Compounds



Scheme 2.3 Synthesis of 3-Isocyanoguaiazulene

## 2.1 実験

### 2.1.1. 試薬及び測定機器

#### <試薬>

- Guaiazulene (甲南化工株式会社)
- *N,N*-Dimethyl formamide (DMF) (99.5%) (特級,和光純薬工業株式会社)
- Phosphoryl chloride (99%) (特級,関東化学株式会社)
- Sodium hydroxide (93%) (1級, 和光純薬工業株式会社)
- Benzene (1級, 関東化学株式会社)
- Diethyl ether (1級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium sulfate (1級, 関東化学株式会社)
- Hydroxylamine hydrochloride (97%) (和光純薬工業株式会社)
- 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octane (DABCO) (Aldrich Chem.Co.,Inc.)
- 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolium Chloride (DMC) (97%) (和光純薬工業株式会社)
- Dichloromethane (1級, 和光純薬工業株式会社)
- Ethanol (99.5%) (1級, 和光純薬工業株式会社)
- Wakogel C-200 (64~210 $\mu$ m, 球状, 和光純薬工業株式会社)
- Hexane (1級, 和光純薬工業株式会社)
- Acetone (1級, 和光純薬工業株式会社)

#### <測定機器>

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

### 2.1.2. 3-Formylguaiazulene (1) の合成

Guaiazulene 5.0 g (0.025 mol) とジメチルホルムアミド (DMF) 10 mL をベンゼン 50 mL に溶かし、激しく攪拌しながら塩化ホスホリル 5.0 g (0.03 mol) を反応液の温度が 50 °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 分間攪拌した。反応混合物を水中に注いで未反応の塩化ホスホリルを分解し、氷冷した 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて加水分解した。ジエチルエーテルを加えて抽出し、エーテル-ベンゼン系混合溶媒層を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、ヘキサン-エーテル (1:1) 混合溶媒より紫色部 3-formylguaiazulene (1) を収率 92 % で得た。

1: violet needles (from ethanol), mp: 82 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.59 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.13-3.18 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.54-7.57 (1H, dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz), 8.19 (1H, s), 8.26 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 10.60 (CHO, s).

IR (KBr) 1643 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>C=O</sub>).

MS *m/z*: 226 (M<sup>+</sup>) 100.00% (Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O (M<sup>+</sup>): 225.7726), Found: 226.1358.

### 2.1.3. *N*-Azulenylformamide (2) の合成

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

2: violet needles (from ethanol), mp: 82 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.58 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98-3.09 (1H, sept, *J* = 6.8 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.32-7.35 (1H, dd, *J* = 2.0, 1.6 Hz), 7.99 (1H, s), 8.09 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.59 (1H, NH, d, *J* = 6.8 Hz), 9.03 (CHO, s).

IR (KBr) 3400cm<sup>-1</sup> (ν<sub>N-H</sub>).

MS *m/z*: 241 (M<sup>+</sup>) 44.83% (Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO (M<sup>+</sup>): 241.0973), Found: 241.1467.

### 2.1.4. 3-Isocyanoguaiazulene (3) の合成

2 0.07 g (0.3 mmol) と 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octane (DABCO) 0.07 g (0.6 mmol) をジクロロメタン 6 mL にそれぞれ溶かし、その後 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (DMC) 0.05 g (0.3 mmol) を加え、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、ヘキサン-エーテル混合溶媒 (4:1) により青色部 3-isocyanoguaiazulene (3) を収率 94 %、紫色部 3-cyanoguaiazulene (4) を微量でそれぞれ得た。

**3:** dark green needles (from hexane), mp: 55 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.54 (3H, s), 3.00-3.07 (1H, quint, *J* = 6.9 Hz), 3.13 (3H, s), 6.98 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.39-7.43 (1H, dd, *J* = 2.4, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

IR (KBr) 2100cm<sup>-1</sup> (ν<sub>CN</sub>).

MS *m/z*: 223 (M<sup>+</sup>) 58.64% (Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N (M<sup>+</sup>): 223.1804), Found: 223.1361.

**4:** blue purple needles (from hexane), mp: 71 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.57 (3H, s), 3.09-3.13 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.21 (3H, s), 7.26 (1H, s), 7.56-7.59 (1H, dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz), 7.77 (1H, s), 8.25 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

IR (KBr) 2198cm<sup>-1</sup> (ν<sub>CN</sub>).

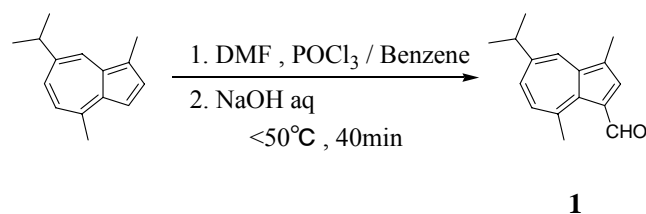
MS *m/z*: 223 (M<sup>+</sup>) 75.29% (Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N (M<sup>+</sup>): 223.1815), Found: 223.1361.



## 2.2. 結果および考察

### 2.2.1. 3-Formylguaiazulene (1) の合成

Guaiazulene とジメチルホルムアミド (DMF) をベンゼンに溶かし、激しく攪拌しながら塩化ホスホリルを徐々に滴下し、40 分間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液を加えて加水分解した。反応終了後、3-formylguaiazulene (1) を収率 92 % で得た。



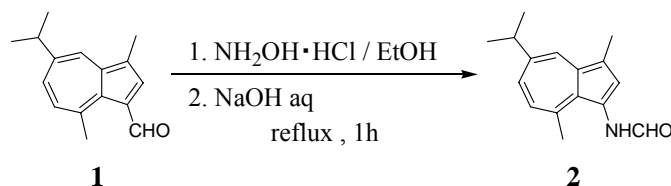
Scheme 2.4

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

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

### 2.2.2. *N*-Azulenylformamide (**2**) の合成

**1** と塩酸ヒドロキシルアミン、水酸化ナトリウムをエタノールに溶かし、加熱還流を1時間行った。反応終了後、*N*-azulenylformamide (**2**) を収率 94 % で得た。



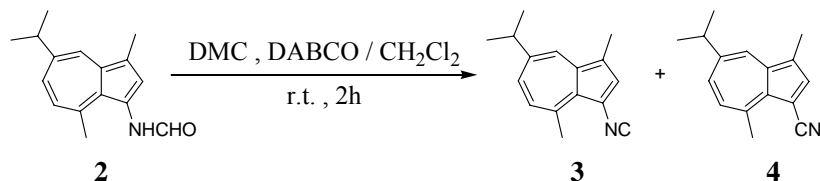
Scheme 2.5

**2** は MS スペクトルにより、 $m/z$  241 に分子イオンピークが認められた。また <sup>1</sup>H-NMR では、**1** の 3 位のホルミル基を示すシグナル  $\delta$  10.60 ppm が消滅し、 $\delta$  8.59 ppm に NH プロトンシグナルが、 $\delta$  9.03 ppm に CHO のプロトンシグナルがそれぞれ確認され、さらに IR による測定により 3400 cm<sup>-1</sup> 付近に NH プロトンの吸収が確認された。以上のことから **2** だと判断した。

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

### 2.2.3. 3-Isocyanoguaiazulene (3) の合成

2 と 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octane (DABCO) をジクロロメタンに溶かし、さらに 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (DMC) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、3-isocyanoguaiazulene (3) を収率 94% で、3-cyanoguaiazulene (4) を微量で得た。



Scheme 2.6

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

4 は MS スペクトルにより、 $m/z$  223 に分子イオンピークが認められた。また <sup>1</sup>H-NMR では、2 の NH プロトン、カルボニルのプロトンを示すシグナル  $\delta$  8.59, 9.03 ppm がそれぞれ消滅し、アズレン環の 2 位の部分が確認された。さらに IR による測定により 2198 cm<sup>-1</sup> にシアノ基の吸収が確認された。以上のことから 4 だと判断した。

また、イソシアノベンゼン類が、常温で強い刺激臭を持ち、空気中では即座に分解が始まり、40-50 °C でシアノベンゼン類に異性化することが知られているが、一方、3 は常温で空気中でも長期間に渡って安定であり、さらに再結晶の際に加熱しても 4 に異性化する傾向は全く見られなかった。

### 3. Azulenoid Benzodiazepine 誘導体の合成

ベンゾジアゼピン環を母体とする医薬品はマイナーTRANキライザーとして作用し、抗うつ・抗不安薬のジアゼパムや、抗てんかん薬のクロナゼパムが市販されている (Fig. 3.1). しかしながら、言語障害, 眩暈, 不眠, 胃痛, 胸やけ, 口内炎, 発疹などの副作用の他に, 大量に連用することによる薬物依存性が懸念されている.

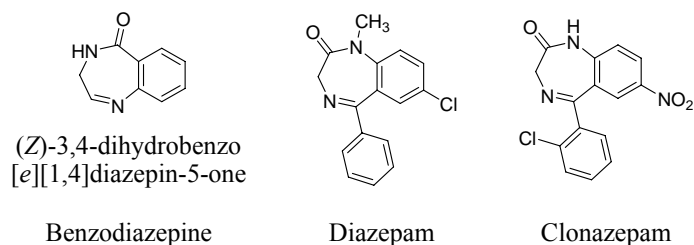


Fig. 3.1 Benzodiazepine Derivatives

アズレンにベンゾジアゼピン環を導入することにより, アズレンの持つ消炎作用がベンゾジアゼピン系化合物の持つ副作用を緩和することが期待される. さらにアズレンは皮膚や粘膜との親和性が良いため, 体内での滞留時間の増加効果も期待でき, 少量で持続性のあるマイナーTRANキライザーの合成ができると考えられる. また, 神経系への薬理作用が報告されているアズレンアミド誘導体があり, 目的とする Azulenoid Benzodiazepine 誘導体が分子内にアミド結合を有することから, どのような生体活性が発現するか興味をもたれるところである (Fig. 3.2).

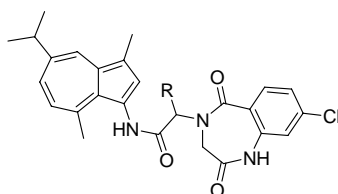
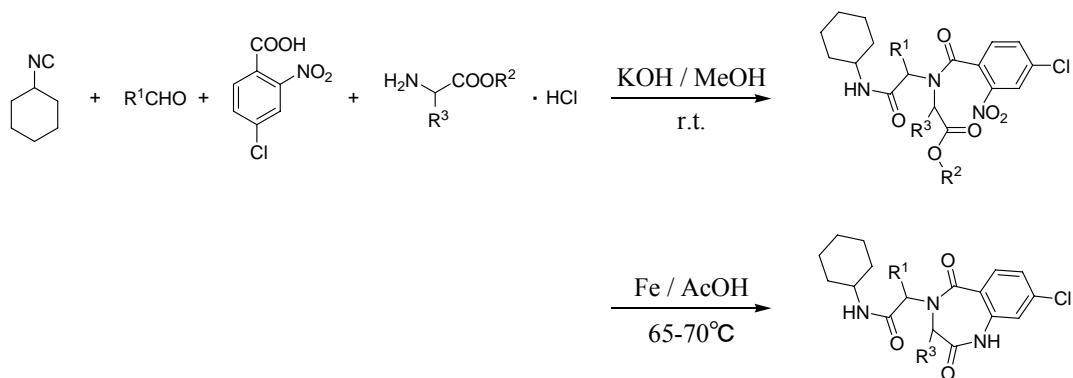


Fig. 3.2 Azulenoid Benzodiazepine Derivatives

そこで、市販されているジアゼパム類似体の合成法として知られている Faggi らの反応 (Scheme 3.1)<sup>15)</sup> を用いて、Azulenoid Benzodiazepine 誘導体の合成を行った。



Scheme 3.1

### 3.1 実験

#### 3.1.1. 試薬及び測定機器

##### <試薬>

- Glycine ethylester hydrochloride (99%) (東京化成工業株式会社)
- 4-Chloro-2-nitrobenzoic acid (97%) (東京化成工業株式会社)
- Isobutyraldehyde (98%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Formaldehyde (Formalin) (36-38%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Benzaldehyde (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- *p*-Chlorobenzaldehyde (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- 4-Formylbenzoic acid (4-Carboxybenzaldehyde) (Aldrich Chem.Co.,Inc.)
- エステル化剤(三フッ化ホウ素-メタノール) (51%) (ジーエルサイエンス株式会社)
- Potassium hydroxide (85%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Methanol (特級, 関東化学株式会社)
- Dimethyl sulphoxide (DMSO) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Chloroform (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Iron prisms (和光純薬工業株式会社)
- Acetic acid (Glacial) (特級, Soekawa Chem.Co.,Ltd.)
- Ethanol (99.5%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium sulfate (1 級, 関東化学株式会社)
- Wakogel C-200 (64~210 $\mu$ m, 球状, 和光純薬工業株式会社)
- Hexane (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Acetone (1 級, 和光純薬工業株式会社)

##### <測定機器>

- NMR (日本電子株式会社製 JNM-LA400)
- MS (日本電子株式会社製 JMS-SUN200)
- 融点測定装置 (BUCHI 製 BUCHI 535)

### 3.1.2. Methyl 4-formylbenzoate (5) の合成

4-ホルミル安息香酸 0.1 g (0.6 mmol) をエステル化剤 (三フッ化ホウ素-メタノール) 3 mL に溶かし、加熱還流を 3 分間行った。反応終了後、ジエチルエーテルで水洗抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去して methyl 4-formylbenzoate (5) を収率 90 % で得た。

5: white prisms (from hexane-acetone), mp: 271 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.94 (3H, s), 7.92-7.95 (2H, sext,  $J=2.3$  Hz), 8.16-8.19 (2H, sext,  $J=2.3$  Hz), 10.08 ( $\text{CHO}$ , s).

MS  $m/z$ : 164 ( $\text{M}^+$ ) 44.00% (Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 163.8632), Found: 164.0473.

### 3.1.3. Ugi (4CC) を用いた Ugi products (6a-6e) の合成

3-Isocyanoguaiazulene (**3**) 0.045 g (0.2 mmol) と種々アルデヒド (0.4 mmol) <sup>※1</sup>, 4-クロロ-2-ニトロ安息香酸 0.081 g (0.4 mmol), グリシンエチルエステル塩酸塩 0.056 g (0.4 mmol), 水酸化カリウム 0.022 g (0.4 mmol) をそれぞれメタノール 6 mL に溶かし, 室温で 2 時間攪拌した. 反応終了後, クロロホルムで水洗抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (2:1) により青色部 **6a**, **6c**, **6d** を, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (1:1) により青色部 **6b**, **6e** を得た.

<sup>※1</sup> ホルムアルデヒドはホルマリンをホルムアルデヒド換算で 4.0 mmol 用いた.

**6a**: dark blue prisms (from ethanol), mp: 188 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09-1.18 (9H, m), 1.32-1.34 (6H, quart, *J* = 2.8 Hz), 2.43 (1H, s), 2.56 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.94-3.04 (1H, sept, *J* = 6.6 Hz), 3.92-4.28 (4H, m), 5.01 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 6.65 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.18-7.21 (1H, dd, *J* = 2.0, 1.6 Hz), 7.29-7.31 (1H, dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 9.10 (NH, s).

MS *m/z*: 582 (M<sup>+</sup>) 5.74% (Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): 582.8172), Found: 581.2293.

**6b**: light green prisms (from ethanol-acetone), mp: 133 °C

MS *m/z*: 540 (M<sup>+</sup>) 11.66% (Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): 540.9884), Found: 539.1823.

**6c**: blue prisms (from ethanol), mp: 165 °C

MS *m/z*: 616 (M<sup>+</sup>) 5.66% (Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): 616.6427), Found: 615.2136.

**6d**: blue prisms (from ethanol), mp: 172 °C

MS *m/z*: 650 (M<sup>+</sup>) 11.26% (Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): 651.4438), Found: 649.1746.

**6e**: blue prisms (from ethanol-acetone), mp: 206 °C

MS *m/z*: 674 (M<sup>+</sup>) 18.20% (Calcd for C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>): 674.2013), Found: 673.2191.



### 3.1.4. Ugi products (6a-6e) の閉環反応

**6a-6e** と鉄粉 (**6a-6e** の質量 2 倍量) をそれぞれ酢酸 10 mL に溶かし、65-70 °C で 1 時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで水洗抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、ヘキサン-アセトン混合溶媒 (1:1) により青色部 **7a** を、クロロホルムにより青色部 **7b-7e** を得た。

**7a**: blue prisms (from ethanol), mp: 248 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.13 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.28 (6H, d,  $J = 7.2$  Hz), 2.51-2.61 (4H, m), 2.88 (3H, s), 2.91-3.00 (1H, sept,  $J = 6.4$  Hz), 3.78 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 4.43 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 4.85 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.59 (NH, s), 8.71 (NH, s).  
MS  $m/z$ : 506 ( $\text{M}^+$ ) 2.55% (Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 506.7979), Found: 505.2132.

**7b**: green prisms (from chloroform), mp: 280 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.54 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.97-3.07 (1H, sept,  $J = 6.5$  Hz), 4.00 (2H, s), 4.42 (2H, s), 6.81 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.26-7.28 (1H, dd,  $J = 2.0, 2.0$  Hz), 7.31-7.34 (1H, dd,  $J = 2.0, 1.6$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.75 (NH, s), 10.51 (NH, s).  
MS  $m/z$ : 463 ( $\text{M}^+$ ) 3.86% (Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 464.1576), Found: 463.1663.

**7c**: light green prisms (from ethanol), mp: 197 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.56 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.98-3.05 (1H, quint,  $J = 6.9$  Hz), 3.81 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.77 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.27-7.30 (1H, dd,  $J = 2.0, 2.4$  Hz), 7.30-7.33 (1H, dd,  $J = 2.0, 1.6$  Hz), 7.41-7.49 (5H, m), 7.56 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 10.06 (NH, s), 10.38 (NH, s).  
MS  $m/z$ : 540 ( $\text{M}^+$ ) 4.82% (Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 540.7905), Found: 539.1976.

**7d**: green prisms (from chloroform), mp: 205 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.56 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.99-3.06 (1H, quint,  $J = 7.0$  Hz), 3.78-3.90 (2H, quart,  $J = 16.9$  Hz), 6.45 (1H, s), 6.79 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.28-7.30 (1H, dd,  $J = 2.0, 2.0$  Hz), 7.31-7.34 (1H, dd,  $J = 1.6, 2.0$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.53-7.56 (3H, m), 7.87 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 10.10 (NH, s), 10.40 (NH, s).  
MS  $m/z$ : 574 ( $\text{M}^+$ ) 2.09% (Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 575.4452), Found: 573.1586.

**7e**: light green prisms (from chloroform), mp: 253 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.56 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.99-3.06 (1H, quint,  $J = 7.0$  Hz), 3.78-3.93 (5H, m), 6.56 (1H, s), 6.79 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.28-7.31 (1H, dd,  $J = 2.4, 2.0$  Hz), 7.31-7.34 (1H, dd,  $J = 2.0, 1.6$  Hz), 7.56-7.60 (3H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.04-8.06 (3H, m), 10.16 (NH, s), 10.40 (NH, s).  
MS  $m/z$ : 598 ( $\text{M}^+$ ) 2.18% (Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 597.5002), Found: 597.2030.

### 3.1.5. 水溶性 Azulenoid Benzodiazepine 誘導体の合成 (7e の加水分解反応によるナトリウム塩の合成)

7e 0.060 g (0.1 mmol) と 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 10 mL をそれぞれメタノール 10 mL に溶かし、加熱還流を 5 時間行った。反応終了後、クロロホルムを加えて抽出を行ったところ、青色部が有機層ではなく水層に留まった。これに 6 mol/L 塩酸を滴下して酸性にしたところ、青色は有機層に移動した。その後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去し 8 を収率 73 % で得た。

8: dark green oil

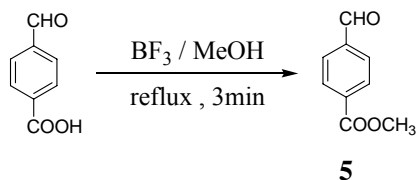
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.26 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.56 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.98-3.05 (1H, quint, *J* = 6.8 Hz), 3.79 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.77 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.33 (3H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (1H, s), 7.86 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.94 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 10.07 (NH, s), 10.43 (NH, s).

MS *m/z*: 582 ( $M^+$ ) 8.77% (Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> ( $M^+$ ): 582.2574), Found: 583.1874.

## 3.2. 結果および考察

### 3.2.1. methyl 4-formylbenzoate (5)の合成

4-ホルミル安息香酸をエステル化剤 (三フッ化ホウ素-メタノール) に溶かし, 加熱還流を 3 分間行った. 反応終了後, **5** を収率 90 % で得た.



Scheme 3.2

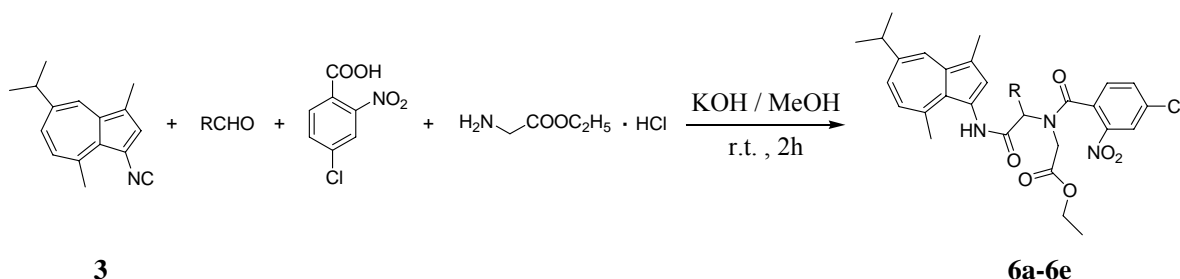
**5** は MS スペクトルにより,  $m/z$  164 に分子イオンピークが確認された. また <sup>1</sup>H-NMR では,  $\delta$  3.94 ppm にメチルエステルのプロトンシグナルが,  $\delta$  7.92-7.95 ppm,  $\delta$  8.16-8.19 ppm には芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  10.08 ppm にはホルミル基のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **5** だと判断した.

次いで **5** を含めた種々のアルデヒドを用いた Ugi products (**6a-6e**) の合成を行った.

### 3.2.2. Ugi products (6a-6e) の合成

3 と種々アルデヒド, 4-クロロ-2-ニトロ安息香酸, グリシンエチルエステル塩酸塩, 水酸化カリウムをそれぞれメタノールに溶かし, 室温で2時間攪拌した. 反応終了後, 6a-6e を得た (Table 3.1).

Table 3.1 Synthesis of Ugi Products (6a-6e) Using Ugi Reaction



Product	RCHO	Yield (%)
6a		82
6b	HCHO	38
6c		71
6d		70
6e		75

6a は MS スペクトルにより,  $m/z$  582 に分子イオンピークが確認された. また <sup>1</sup>H-NMR では,  $\delta$  4.99-5.02 ppm にキラルプロトンシグナルが,  $\delta$  7.18-7.97 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  9.10 ppm には NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから 6a だと判断した.

6b は MS スペクトルにより,  $m/z$  540 に分子イオンピークが確認されたので 6b の構造を推定した.

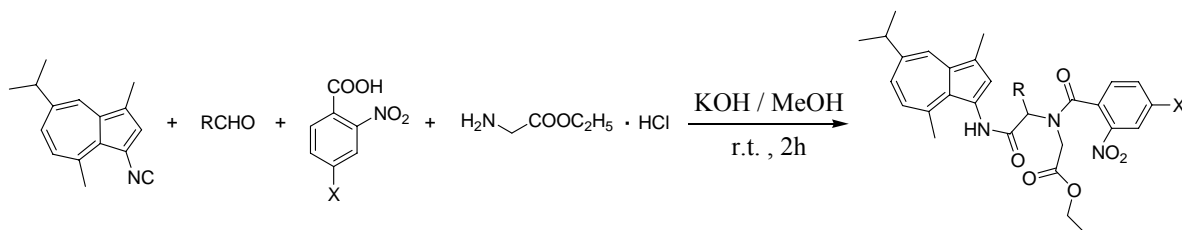
6c は MS スペクトルにより,  $m/z$  616 に分子イオンピークが確認されたので 6c の構造を推定した.

6d は MS スペクトルにより,  $m/z$  650 に分子イオンピークが確認されたので 6d の構造を推定した.

6e は MS スペクトルにより,  $m/z$  674 に分子イオンピークが確認されたので 6e の構造を推定した.

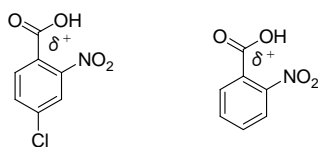
ところで、先に著者は2-ニトロ安息香酸を用いて同様の反応を行い、Azulenoid Benzodiazepine 誘導体を合成している<sup>16)</sup>。この反応との収率の比較を **Table 3.2** に示す。

**Table 3.2** Synthesis of Ugi Products Using Ugi Reaction



RCHO	X	Yield (%)	X	Yield (%) <sup>16)</sup>
	Cl	82	H	86
HCHO	Cl	38	H	22
	Cl	71	H	trace
	Cl	70	H	trace

先の反応より芳香族アルデヒドとの反応において収率の向上が見られた。これはカルボニル炭素の $\delta^+$ の分極の大きさに起因すると考えられる。Ugi 反応の反応機構から考察すると、カルボニル炭素がプラスの電荷を持つほど反応が進行しやすい。4-クロロ-2-ニトロ安息香酸は芳香族環のパラ位に塩素原子が置換していることで、2-ニトロ安息香酸と比較し、よりカルボニル炭素がプラスの電荷を持ちやすくなる。よって、Ugi 反応が進行しやすく収率の向上が見られたと考えられる。また、当初アルデヒドの立体障害による収率の低下が考えられたが、それが原因ではないことが明らかとなった。



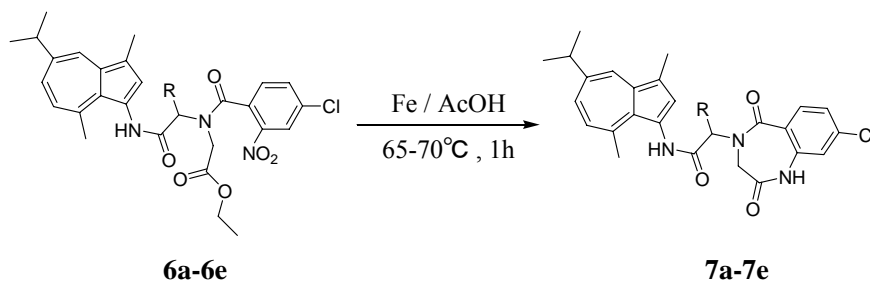
**Fig. 3.3** 4-Chloro-2-Nitrobenzoic Acid and 2-Nitrobenzoic Acid

次いで **6a-6e** の閉環反応による Azulenoid Benzodiazepine 誘導体 (**7a-7e**) の合成を行った。

### 3.2.3. Ugi products (6a-6e) の閉環反応

6a-e と鉄粉 (6a-e の質量 2 倍量) をそれぞれ酢酸に溶かし、65-70 °C で 1 時間攪拌した。反応終了後、7a-7e を得た (Table 3.3)。

Table 3.3 Ring-Closing Reaction of (6a-6e)



Product	RCHO	Yield (%)
7a		82
7b	HCHO	55
7c		68
7d		78
7e		80

7a は MS スペクトルにより、 $m/z$  506 に分子イオンピークが確認された。また  $^1\text{H-NMR}$  では、 $\delta$  0.91-0.93 ppm,  $\delta$  1.13-1.14 ppm にそれぞれイソブチルアルデヒド由来の 2 つのメチル基のプロトンシグナルが、 $\delta$  3.78, 4.43 ppm にそれぞれベンゾジアゼピン環のプロトンシグナルが、 $\delta$  4.85 ppm にキラルプロトンシグナルが、 $\delta$  6.69-8.00 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが、 $\delta$  8.59, 8.71 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された。以上のことから 7a だと判断した。

7b は MS スペクトルにより、 $m/z$  463 に分子イオンピークが確認された。また  $^1\text{H-NMR}$  では、 $\delta$  4.00 ppm にベンゾジアゼピン環のプロトンシグナルが、 $\delta$  6.80-8.05 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが、 $\delta$  9.75, 10.51 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された。以上のことから 7b だと判断した。

7c は MS スペクトルにより、 $m/z$  540 に分子イオンピークが確認された。また  $^1\text{H-NMR}$  では、 $\delta$  3.81 ppm にベンゾジアゼピン環のプロトンシグナルが、 $\delta$  6.45 ppm にキラルプロトンシグナルが、 $\delta$  6.76-8.05 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが、 $\delta$  10.06, 10.38 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された。以上のことから 7c だと判断した。

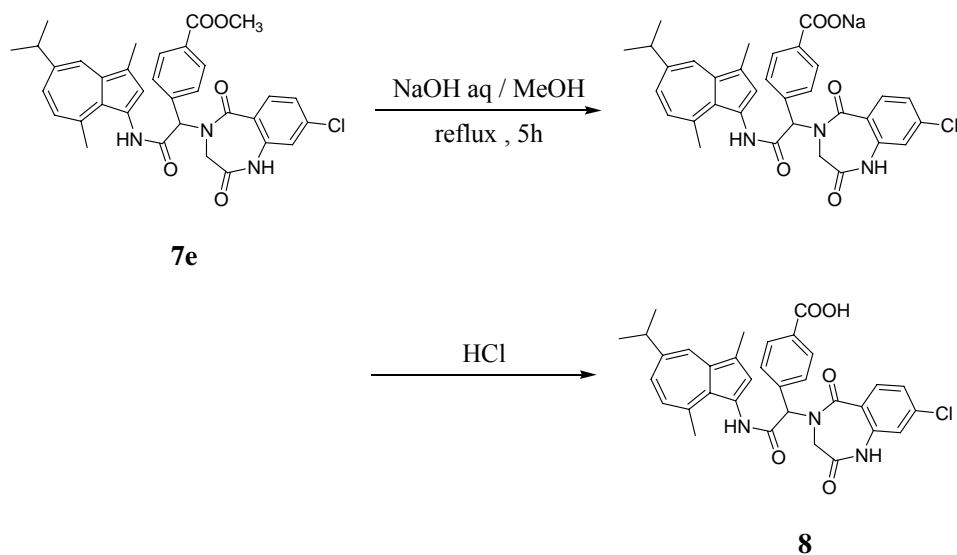
**7d** は MS スペクトルにより,  $m/z$  574 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  3.78-3.90 ppm にベンゾジアゼピン環のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.45 にキラルプロトンシグナルが,  $\delta$  6.78-8.06 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  10.10, 10.40 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **7d** だと判断した.

**7e** は MS スペクトルにより,  $m/z$  598 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  3.78-3.93 ppm にベンゾジアゼピン環のプロトンシグナルとメチルエステルのプロトンシグナルが,  $\delta$  6.56 ppm にキラルプロトンシグナルが,  $\delta$  6.78-8.06 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  10.16, 10.40 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **7e** だと判断した.

次いで水溶性を持つ Azulenoid Benzodiazepine 誘導体を合成するために, **7e** の加水分解反応を行った.

### 3.2.4. 水溶性 Azulenoid Benzodiazepine 誘導体の合成 (7e の加水分解反応によるナトリウム塩の合成)

7e と水酸化ナトリウム水溶液をそれぞれメタノールに溶かし、加熱還流を 5 時間行った。反応終了後、8 を収率 73 % で得た。



Scheme 3.3

8 は MS スペクトルにより、 $m/z$  582 に分子イオンピークが確認された。また <sup>1</sup>H-NMR では、7e の  $\delta$  3.78-3.90 ppm に見られたメチルエステルのプロトンシグナルが消滅し、 $\delta$  3.79 ppm にベンゾジアゼピン環のプロトンシグナルのみが、 $\delta$  6.45 ppm にキラルプロトンシグナルが、 $\delta$  6.75-8.05 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが、 $\delta$  10.07, 10.43 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された。以上のことから 8 だと判断した。

カルボン酸ナトリウム塩とすることで水溶性を持つ Azulenoid Benzodiazepine 誘導体を容易に得ることができた。これにより、医薬品としての用途拡大に繋がると考えられる。



#### 4. Azulenoid Benzothiazepine 誘導体の合成

ベンゾチアゼピン環を母体とする医薬品はカルシウムイオンチャンネルブロッカーとして作用し、抗狭心症薬・抗高血圧薬・抗不整脈薬の塩酸ジルチアゼムが市販されている (Fig. 4.1). しかしながら、光線過敏症、胸やけ、発疹、多形性紅斑様皮疹、蕁麻疹などの副作用の他に、長期間服用し続けることによる抹消浮腫や心不全が懸念されている。

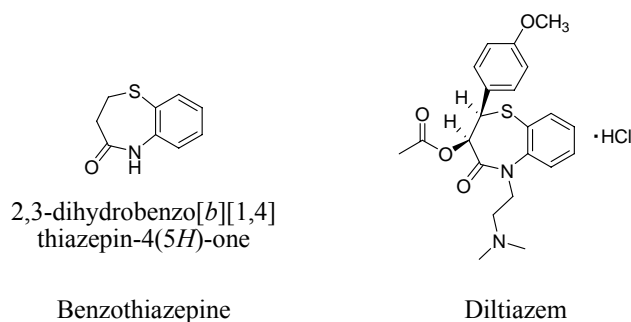


Fig. 4.1 Benzothiazepine Derivatives

アズレンにベンゾチアゼピン環を導入することにより、アズレンの持つ消炎作用がベンゾチアゼピン系化合物の持つ副作用を緩和することが期待される。さらにアズレンは皮膚や粘膜との親和性が良いため、体内での滞留時間の増加効果も期待でき、少量で持続性のあるカルシウムイオンチャンネルブロッカーの合成ができると考えられる。また、抗不整脈の薬理作用を持つアズレン誘導体 HNS-32 があることから、同じく抗不整脈作用を示すベンゾチアゼピン環を含む Azulenoid Benzothiazepine 誘導体の合成は興味をもたれるところである (Fig. 4.2).

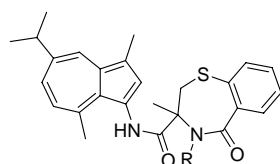
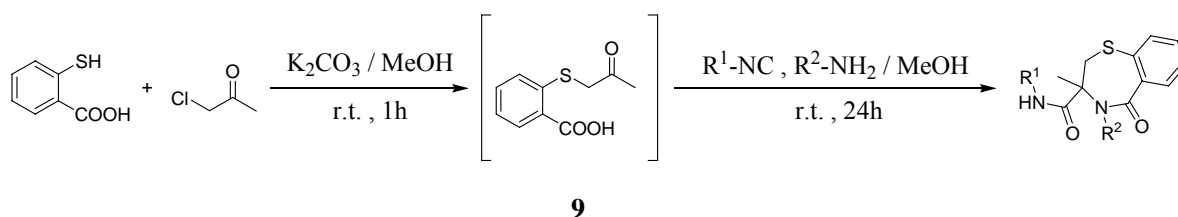


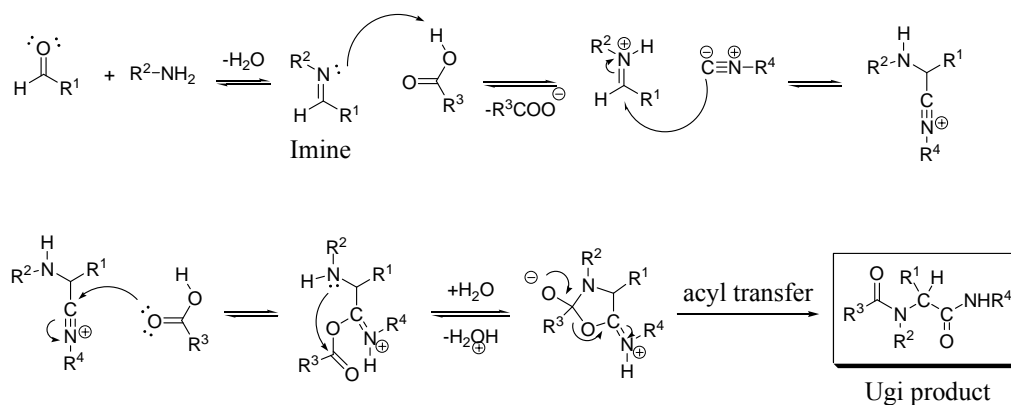
Fig. 4.2 Azulenoid Benzothiazepine Derivatives

そこでMironovらの反応 (Scheme 4.1)<sup>17)</sup> を用いてAzulenoid Benzothiazepine 誘導体の合成を行った。



Scheme 4.1

ところで、Mironov らが報告した反応経路 **Scheme 4.1** は、チオサリチル酸とクロロアセトンにより、中間体 2-(2-oxopropylthio)benzoic acid (**9**) を形成し、そこにイソシアノ化合物とアミンが縮合するという点で、同じ反応試薬の組み合わせで考えられる Ugi 反応の、アルデヒドとアミンによるイミンの形成から始まる反応機構 (**Scheme 4.2**) とは著しく異なっており、いずれが正しいか反応経路の検討も試みた。



## 4.1. 実験

### 4.1.1 試薬及び測定機器

#### <試薬>

- Chloroacetone (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Thiosalicylic acid (和光純薬工業株式会社)
- Potassium carbonate, Anhydrous (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Propylamine (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Isopropylamine (99%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Aniline (99%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- *p*-Chloroaniline (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- *o*-Anisidine (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- *p*-Anisidine (鹿 1 級, 関東化学株式会社)
- Sodium hydroxide (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Methanol (特級, 関東化学株式会社)
- Chloroform (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Dichloromethane (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Diethyl ether (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Ethanol (99.5%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium sulfate (1 級, 関東化学株式会社)
- Wakogel C-200 (64~210 $\mu$ m, 球状, 和光純薬工業株式会社)
- Hexane (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Acetone (1 級, 和光純薬工業株式会社)

#### <測定機器>

- NMR (日本電子株式会社製 JNM-LA400)
- MS (日本電子株式会社製 JMS-SUN200)
- 融点測定装置 (BUCHI 製 BUCHI 535)

#### 4.1.2. Mironov らが示した反応経路での合成

クロロアセトン 0.037 g (0.4 mmol) とチオサリチル酸 0.062 g (0.4 mmol), 炭酸カリウム 0.055 g (0.4 mmol) をそれぞれメタノール 3 mL に溶かし, 室温で 1 時間攪拌した (1st Step). その後, さらに 3-isocyanoguaiazulene (**3**) 0.045 g (0.2 mmol), プロピルアミン 0.024 g (0.4 mmol) とメタノール 3 mL を加え室温で攪拌した (2nd Step). 反応終了後, クロロホルムで水洗抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (2:1) により青色部 **10a** と未反応の **3** を回収した.

**10a**: dark blue prisms (from hexane), mp: 197 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05-1.09 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.29 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.76 (3H, s), 1.83-1.92 (2H, sext, *J* = 7.4 Hz), 2.47 (3H, s), 2.82 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 2.86 (3H, s), 2.90-2.97 (1H, quint, *J* = 6.9 Hz), 3.54-3.61 (1H, m), 4.00-4.07 (1H, m), 4.63 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 6.61 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.04-7.08 (1H, ddd, *J* = 1.2, 1.2, 1.6 Hz), 7.13-7.17 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.27-7.31 (1H, ddd, *J* = 1.2, 2.0, 1.6 Hz), 7.44-7.46 (1H, dd, *J* = 0.8, 1.2 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.29 (NH, s).

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.00-1.04 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.29 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.86 (5H, s), 2.47 (3H, s), 2.83-3.07 (5H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 4.16-4.23 (1H, m), 4.55 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 6.70 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.00 (1H, s), 7.30 (5H, dd, *J* = 8.4, 8.8 Hz), 7.99 (1H, s), 8.82 (NH, s).

MS *m/z*: 474 (M<sup>+</sup>) 23.02% (Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>): 474.5229), Found: 474.2341.

#### 4.1.3. 2-(2-oxopropylthio)benzoic acid (9) の合成

クロロアセトン 0.037 g (0.4 mmol) とチオサリチル酸 0.062 g (0.4 mmol), 炭酸カリウム 0.055 g (0.4 mmol) をそれぞれメタノール 5 mL に溶かし, 室温で 1 時間攪拌した. 反応終了後, ジクロロメタンで水洗抽出した後, 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え, 水層を塩基性にした. 有機層を除去し, 水層に濃硫酸を冷却しながら滴下し, 水層を酸性にした. 水層にジエチルエーテルを加え水洗抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去して **9** を収率 8% で得た.

**9**: white brown prisms (from hexane-acetone), mp: 151 °C

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.25 (3H, s), 3.92 (2H, s), 7.21-7.25 (1H, d, quart, d, *J* = 1.2, 0.5, 1.6 Hz),

7.34-7.37 (1H, dd, *J* = 0.8, 0.8 Hz), 7.47-7.51 (1H, d, quart, d, *J* = 2.0, 0.8, 1.6 Hz),

8.00-8.02 (1H, quart, quart, *J* = 0.6, 0.6 Hz).

MS *m/z*: 210.12(M<sup>+</sup>) 70.15% (Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>): 210.2496) Found: 210.0351.

#### 4.1.4. 2-(2-oxopropylthio)benzoic acid (**9**) からの合成

**9** 0.067 g (0.32 mmol) と **3** 0.042 g (0.18 mmol), プロピルアミン 0.019 g (0.32 mmol) をメタノール 6 mL に加え, 室温で 2 時間攪拌した. 反応終了後, クロロホルムで水洗抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (2:1) により未反応の **3** を収率 99 % で回収した.

#### 4.1.5. Ugi 反応経路での合成

クロロアセトン 0.037 g (0.4 mmol) とプロピルアミン 0.024 g (0.4 mmol) をそれぞれメタノール 3 mL に溶かし、室温で攪拌した (1st Step). その後、さらに **3** を 0.045 g (0.2 mmol), チオサリチル酸 0.062 g (0.4 mmol), 炭酸カリウム 0.055 g (0.4 mmol) とメタノール 3 mL を加え、室温で攪拌した (2nd Step). 反応終了後、クロロホルムで水洗抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後、溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、ヘキサン-アセトン混合溶媒 (2:1) により青色部 **10a** と未反応の **3** の回収を得た.

#### 4.1.6. 種々アミンによるライブラリー合成

クロロアセトン 0.037 g (0.4 mmol) と種々アミン (0.4 mmol) をそれぞれメタノール 3 mL に溶かし、室温で攪拌した (1st Step). その後、さらに **3** を 0.045 g (0.2 mmol), チオサリチル酸 0.062g (0.4 mmol), 炭酸カリウム 0.055 g (0.4 mmol) とメタノール 3 mL を加え、室温で攪拌した (2nd Step). 反応終了後、クロロホルムで水洗抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後、溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、ヘキサン-アセトン混合溶媒 (2:1) により青色部 **10a-10f** を得た.

**10b**: blue prisms (from hexane), mp: 140 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.71-1.74 (6H, dd, *J* = 3.2, 3.2 Hz), 1.78 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.83 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 2.90-2.97 (4H, m), 4.00-4.09 (1H, sept, *J* = 6.0 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 6.61 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.01-7.06 (1H, ddd, *J* = 1.2, 0.8, 1.2 Hz), 7.12-7.17 (2H, ddd, *J* = 1.6, 2.0, 2.0 Hz), 7.25 (1H, s), 7.27-7.30 (1H, dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz), 7.41-7.43 (1H, dd, *J* = 1.2, 1.2 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.35 (NH, s).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.24 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.55-1.61 (6H, dd, *J* = 6.4, 6.8 Hz), 1.74 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.93-3.03 (1H, sept, *J* = 6.8 Hz), 3.23 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 4.04-4.10 (1H, quint, *J* = 6.3 Hz), 4.23 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 6.72 (2H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.24-7.33 (5H, m), 7.94 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 9.07 (NH, s).

MS *m/z*: 474 (M<sup>+</sup>) 49.03% (Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>): 474.5101), Found: 474.2341.

**10c**: green prisms (from hexane-ethanol), mp: 203 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39-1.44 (9H, m), 2.58 (3H, s), 2.99-3.14 (5H, m), 4.83 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 6.62-6.66 (1H, m), 6.76 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 6.95-7.04 (1H, m), 7.19-7.64 (9H, m), 8.04 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.68 (NH, s).

MS *m/z*: 508 (M<sup>+</sup>) 19.98% (Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>): 508.8328), Found: 508.2184.

**10d**: blue prisms (from hexane-ethanol), mp: 219 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.33 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.90 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 2.94-2.98 (4H, m), 4.74 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 6.68 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.11-7.21 (4H, m), 7.25 (1H, dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.47-7.56 (3H, m), 7.95 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.47 (NH, s).

MS *m/z*: 543 (M<sup>+</sup>) 3.83% (Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>): 543.4274), Found: 542.1795.

**10e**: blue prisms (from hexane-ethanol), mp: 146 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.36 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.91 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 2.95-2.96 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.77 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 6.69-6.92 (3H, m), 7.10-7.16 (1H, dddd, *J* = 1.2, 1.2, 1.2, 1.2 Hz), 7.18-7.21 (1H, dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz), 7.34-7.38 (1H, ddd, *J* = 1.2, 1.2, 1.2 Hz), 7.40-7.48 (3H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.55-7.58 (1H, dd, *J* = 1.2, 1.2 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 9.14 (NH, s).

MS *m/z*: 538 (M<sup>+</sup>) 26.42% (Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>): 538.6861), Found: 538.2290.



**10f:** blue prisms (from hexane-ethanol), mp: 227 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.33 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.90-2.97 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.72 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 6.67 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.02-7.05 (2H, tt, *J* = 2.8, 2.8 Hz), 7.11-7.20 (3H, m), 7.24-7.26 (3H, dd, *J* = 2.0, 1.6 Hz), 7.34-7.38 (1H, ddd, *J* = 1.6, 1.6, 1.6 Hz), 7.53-7.55 (1H, dd, *J* = 1.2, 1.2 Hz), 7.95 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.52 (NH, s).

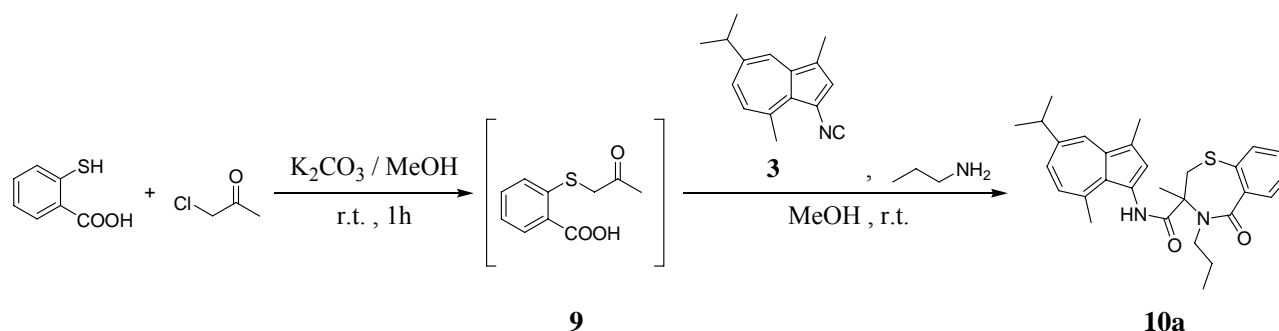
MS *m/z*: 538 (M<sup>+</sup>) 36.67% (Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>): 538.5970), Found: 538.2290.

## 4.2. 結果および考察

### 4.2.1. Mironov らが示した反応経路での合成

クロロアセトンとチオサリチル酸，炭酸カリウムをそれぞれメタノールに溶かし，室温で1時間攪拌した (1st Step). その後，**3**とプロピルアミン，メタノールを加え室温で攪拌した (2nd Step). 反応終了後，**10a** と **3** の回収を得た (Table 4.1).

Table 4.1 Synthesis of Azulenoid Benzothiazepine (**10a**) Mironov's Scheme



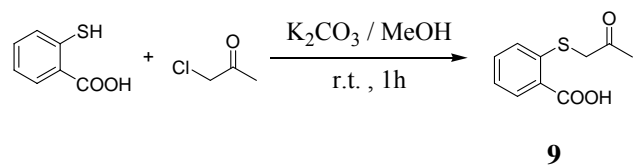
Reaction time (h)		Yield of <b>10a</b> (%)	Recovery of <b>3</b> (%)
1st Step	2nd Step		
1	2	8	90
1	48	52	37

**10a** は MS スペクトルにより， $m/z$  474 に分子イオンピークが確認された。また  $^1\text{H-NMR}$  では， $\delta$  1.05-1.09, 1.83-1.92, 3.54-3.61, 4.00-4.07 ppm にそれぞれにプロピルアミン由来のプロトンシグナルが， $\delta$  1.76 ppm にベンゾチアゼピン環に接するメチル基のプロトンシグナルが， $\delta$  2.82, 4.63 ppm にそれぞれベンゾチアゼピン環のプロトンシグナルが， $\delta$  6.60-7.93 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが， $\delta$  8.29 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された。以上のことから **10a** だと判断した。

実験の結果，原料回収が 37 %であったので，さらに収率を向上させるために，中間体である 2-(2-oxopropylthio)benzoic acid (**9**) を単離した後に同様の反応を行った。また，これにより **10a** の収率が向上するならば，Mironov の反応経路が正しいことが証明される。そこで **9** の合成を行った。

#### 4.2.2. 2-(2-oxopropylthio)benzoic acid (9) の合成

クロロアセトンとチオサリチル酸，炭酸カリウムをそれぞれメタノールに溶かし，室温で1時間攪拌した．反応終了後，**9**を収率8%で得た．



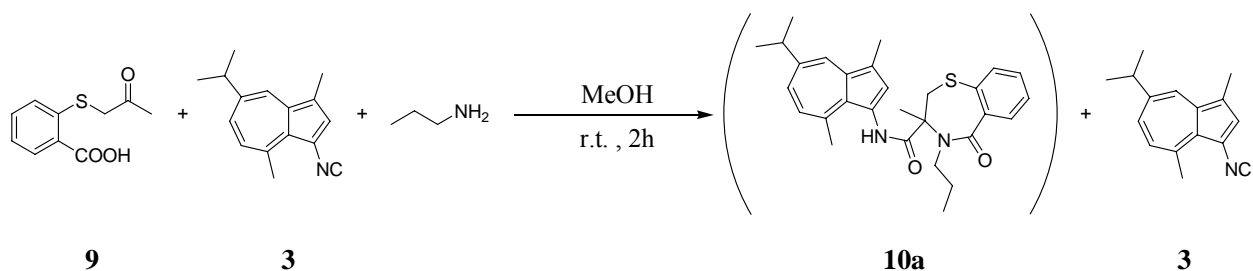
Scheme 4.3

**9**はMS スペクトルにより， $m/z$  210 に分子イオンピークが確認された．また <sup>1</sup>H-NMR では， $\delta$  2.25 ppm にメチル基のプロトンシグナルが， $\delta$  3.92 ppm にメチレン基のプロトンシグナルが， $\delta$  7.21-8.02 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが確認された．以上のことから **9**だと判断した．

次いで **9** に **3** とプロピルアミンを加え 4.2.1.と同様の実験を行った．

### 4.2.3. 2-(2-oxopropylthio)benzoic acid (**9**) からの合成

**9** と **3**, プロピルアミンをメタノールに加え, 室温で 2 時間攪拌した. 反応終了後, 未反応の **3** を収率 99% で回収し, **10a** は得られなかった.



Scheme 4.4

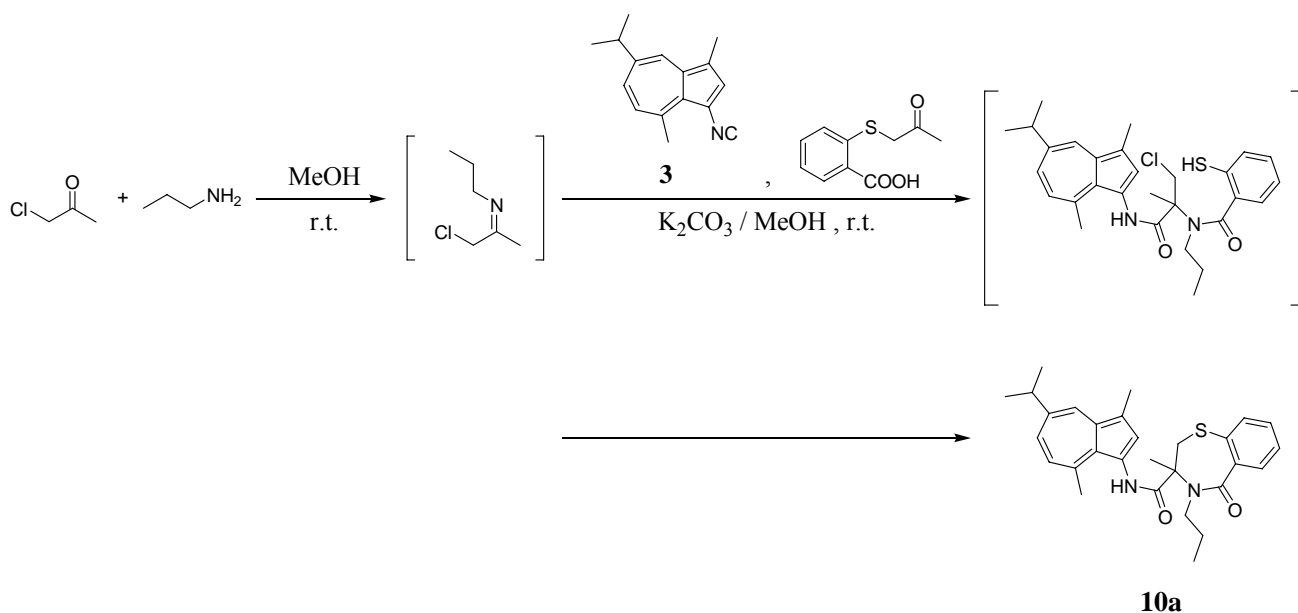
この結果から, 反応は Mironov らが報告した中間体 **9** を経て進行するのではなく, イミンが第一に形成される典型的な Ugi 反応により進行すると考えられた.

そこで, Ugi 反応の経路を経由するとして, クロロアセトンとプロピルアミンによるイミンの形成時間 (1st Step), 続くイミンと **3** とチオサリチル酸の縮合時間 (2nd Step) の比較, 検討を行った.

#### 4.2.4. Ugi 反応経路での合成

クロロアセトンとプロピルアミンをメタノールに溶かし、室温で攪拌した (1st Step). その後、さらに、**3** とチオサリチル酸、炭酸カリウム、メタノールを加え、室温で攪拌した (2nd Step). 反応終了後、**10a** と未反応の **3** の回収を得た (Table 4.2).

Table 4.2 Synthesis of Azulenoid Benzothiazepine (**10a**) Using Ugi's Reaction Route



Reaction time (h)		Yield of <b>10a</b> (%)	Recovery of <b>3</b> (%)
1st Step	2nd Step		
2	2	31	29
2	24	49	15
24	2	8	76
24	24	27	31
1	24	66	4
1	48	82	2

イミンの形成時間は1時間、縮合反応時間が48時間の時に最も高い収率 (82%) で **10a** が得られた。これは Mironov らの反応方法で得られた **10a** の収率 (52%) より高い収率である。

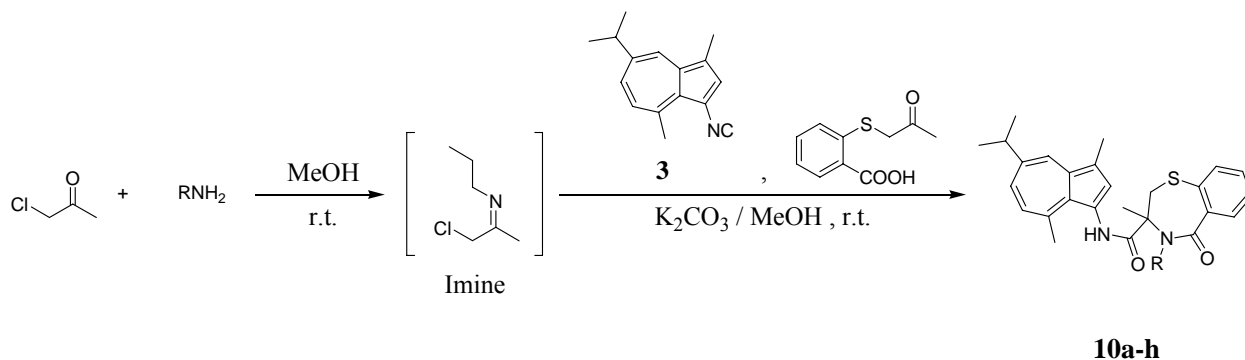
これらの事実より、Mironov らが示した反応経路では 1st Step の反応で、**9** 以外に反応せず残ったクロロアセトンとアミンによりイミンが生成され、イミンに 2nd Step で加えたイソシアノ化合物とチオサリチル酸が縮合し閉環することで、**10a** が合成されたと考えられる。

次いで種々アミンとの反応によるライブラリー合成を行った。

#### 4.2.5. 種々アミンによるライブラリー合成

クロロアセトンと種々アミンをそれぞれメタノールに溶かし、室温で攪拌した (1st Step). その後、さらに、**3** とチオサリチル酸、炭酸カリウム、メタノールを加え、室温で攪拌した (2nd Step). 反応終了後、**10a-10f** を得た (Table 4.3).

Table 4.3 Synthesis of Azulenoid Benzothiazepine Derivatives



Product	RNH <sub>2</sub>	1st reaction time (h)	2nd reaction time (h)	Yield (%)
<b>10a</b>		2	2	31
		2	24	49
		24	2	8
		24	24	27
		1	24	66
<b>10b</b>		1	2	8
		1	24	9
		1	48	23
<b>10c</b>		1	24	46
		1	48	29
<b>10d</b>		1	24	46
		1	48	59
<b>10e</b>		24	48	28
		1	48	10
<b>10f</b>		24	48	32
		1	48	66
<b>10g</b>		24	48	0
<b>10h</b>		24	48	0

**10b** は MS スペクトルにより,  $m/z$  474 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  1.29, 4.00-4.09 ppm にイソプロピルアミン由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  1.78 ppm にベンゾチアゼピン環に接するメチル基のプロトンシグナルが,  $\delta$  2.83, 4.56 ppm にそれぞれベンゾチアゼピン環のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.60-7.92 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  8.35 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **10b** だと判断した.

**10c** は MS スペクトルにより,  $m/z$  508 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  2.58 ppm にベンゾチアゼピン環に接するメチル基のプロトンシグナルが,  $\delta$  2.99-3.14 ppm にアズレン環の 4 位のメチル基, 7 位のイソプロピル基, およびベンゾチアゼピン環のプロトンシグナルが,  $\delta$  4.83 ppm にベンゾチアゼピン環のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.62-8.05 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  8.68 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **10c** だと判断した.

**10d** は MS スペクトルにより,  $m/z$  543 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  1.33 ppm にベンゾチアゼピン環に接するメチル基のプロトンシグナルが,  $\delta$  2.90, 4.74 ppm にそれぞれベンゾチアゼピン環のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.67-7.96 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  8.47 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **10d** だと判断した.

**10e** は MS スペクトルにより,  $m/z$  538 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  1.36 ppm にベンゾチアゼピン環に接するメチル基のプロトンシグナルが,  $\delta$  2.91, 4.77 ppm にそれぞれベンゾチアゼピン環のプロトンシグナルが,  $\delta$  3.91 ppm にメトキシのプロトンシグナルが,  $\delta$  6.69-7.98 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  9.14 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **10e** だと判断した.

**10f** は MS スペクトルにより,  $m/z$  538 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  1.33 ppm にベンゾチアゼピン環に接するメチル基のプロトンシグナルが,  $\delta$  2.90-2.97 ppm にアズレン環の 7 位のイソプロピル基, およびベンゾチアゼピン環のプロトンシグナルが,  $\delta$  3.86 ppm にメトキシのプロトンシグナルが,  $\delta$  4.72 ppm にベンゾチアゼピン環のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.66-7.95 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  8.52 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **10f** だと判断した.

**10g** および **10h** は得ることができなかった. これはアミンの窒素原子の求核性に原因があると考えられる. Ugi 反応では, アミンがカルボニル炭素を求核的に攻撃し, イミンを与える. しかし, ニトロアニリンのような強力な電子吸引基が置換した芳香族アミンの場合, アミンの求核性は失われ, イミンの生成ができないと考えられる. さらに未反応の大量のニトロアニリンが回収されたことも, 求核性が失われていることを示している. また, これらの事実は典型的な Ugi 反応の反応経路を経ていることを示し, Mironov らが示した反応経路で反応が進んではいないことを指示している.

## 5. Ugi 3 component condensation (Ugi 3CC) 反応を用いた Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成

$\beta$ -ラクタム環を母体とする医薬品は抗生物質として作用し、ペニシリンやセファロスポリンが抗菌抗生物質として使われてきた (Fig. 5.1).  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の特徴として毒性の低さが挙げられる。これは、細菌特有の細胞壁の合成酵素に特異的な阻害作用をするからである。細菌の細胞壁はペプチドグリカンをも主成分とする細菌特有の構造を持つ。細胞壁を持たない人体には影響がなく、細胞壁を持つ細菌類のみに作用する。 $\beta$ -ラクタム系抗生物質によって細胞壁の合成を阻害されると細菌は細胞分裂が出来なくなる (静菌作用), もしくは細胞壁が浸透圧に耐え切れずに破裂する (死菌作用)。これらの特長を持つ $\beta$ -ラクタム系抗生物質は、その強い抗菌力と安全性から感染治療に大きく貢献してきた。しかし広範な使用により、これらの $\beta$ -ラクタム系抗生物質が無効な耐性菌が出現し、現在では化学修飾による新しい $\beta$ -ラクタム系化合物の研究がさかんに行われている。

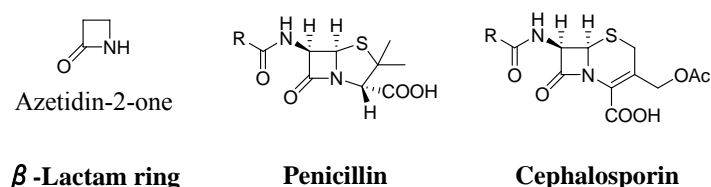


Fig. 5.1  $\beta$ -Lactam Derivatives

アズレンは皮膚や粘膜との親和性が良いため、体内での滞留時間の増加効果も期待でき、 $\beta$ -ラクタム環にアズレンを導入すると少量で持続性のある $\beta$ -ラクタム系抗生物質の合成ができると考えられる (Fig. 5.2).

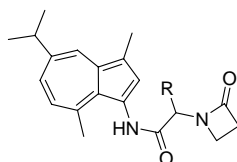
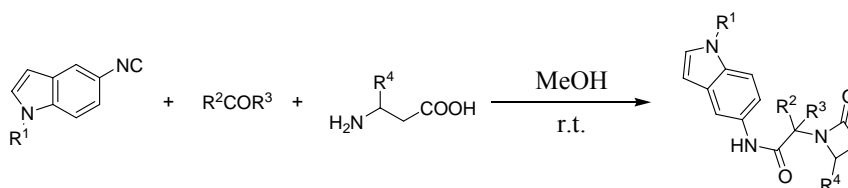


Fig. 5.2 Azulenoid  $\beta$ -Lactam Derivatives Using Ugi (3CC) Reaction

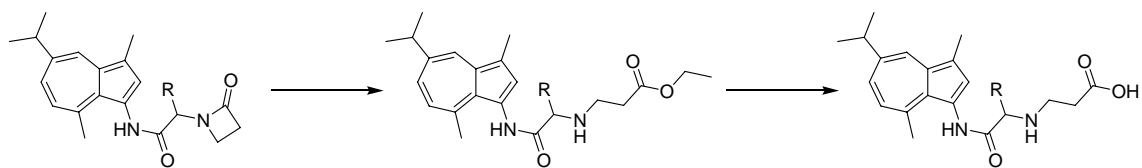
そこで Mironov らの反応 (Scheme 5.1)<sup>18)</sup> を参考に、 $\beta$ -ラクタム環にアズレンを導入するという、 $\beta$ -ラクタム環の新しい骨格修飾を試みた。



Scheme 5.1



また、もし $\beta$ -ラクタム環の開環反応に対する安定性が低い場合には、アズレンアミドカルボン酸への誘導が可能となる (Scheme 5.2). この構造は、アズレンの持つ抗潰瘍作用が増強したと報告されているアズレンアミドカルボン酸誘導体と構造が類似しているため、同様の薬理効果が期待される.



**Scheme 5.2**

## 5.1 実験

### 5.1.1. 試薬及び測定機器

#### <試薬>

- $\beta$ -Alanine (97%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Isobutyraldehyde (98%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Formaldehyde (Formalin) (36-38%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Benzaldehyde (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- *p*-Chlorobenzaldehyde (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Methanol (特級, 関東化学株式会社)
- Dimethyl sulphoxide (DMSO) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Tetrahydrofuran, with Stabilizer (THF) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Hydrochloric acid (35-37%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium hydroxide (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Chloroform (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Ethanol (99.5%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium sulfate (1 級, 関東化学株式会社)
- Wakogel C-200 (64~210 $\mu$ m, 球状, 和光純薬工業株式会社)
- Hexane (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Diethyl ether (1 級, 和光純薬工業株式会社)

#### <測定機器>

- NMR (日本電子株式会社製 JNM-LA400)
- MS (日本電子株式会社製 JMS-SUN200)
- 融点測定装置製 (BUCHI BUCHI 535)

### 5.1.2. Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成

3-Isocyanoguaiazulene (**3**) 0.045 g (0.2 mmol) と種々アルデヒド (0.4 mmol) <sup>※1</sup>,  $\beta$ -アラニン 0.036 g (0.4 mmol) を種々溶媒 6 mL に溶かし, 室温で攪拌した. 反応終了後, クロロホルムで水洗抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒 (2:1) により青色部 **11a**, **11d** を, ヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒 (1:1) により青色部 **11b**, **11c** を得た.

<sup>※1</sup> ホルムアルデヒドはホルマリンをホルムアルデヒド換算で 4.0 mmol 用いた.

**11a**: blue needles (from ethanol), mp: 212 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03-1.07 (6H, dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz), 1.29 (6H, d,  $J = 7.2$  Hz), 2.42-2.49 (1H, sept,  $J = 5.0$  Hz), 2.57 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.95-3.00 (3H, m), 3.41-3.52 (2H, m), 3.81 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.20-7.24 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.42 (NH, s).  
MS  $m/z$ : 366 ( $M^+$ ) 28.67% (Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $M^+$ ): 366.2767), Found: 366.2307.

**11b**: blue oil

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.58 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.93-3.01 (1H, sept,  $J = 5.4$  Hz), 3.07-3.09 (2H, t,  $J = 4.2$  Hz), 3.47-3.49 (2H, t,  $J = 4.2$  Hz), 4.08 (2H, s), 6.74 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.22-7.25 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.28 (NH, s).  
MS  $m/z$ : 324 ( $M^+$ ) 52.41% (Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $M^+$ ): 324.2078), Found: 324.1834.

**11c**: green oil

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J = 7.2$  Hz), 2.47 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.92-2.96 (2H, m), 3.04-3.09 (1H, s), 3.28 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 3.72 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 5.55 (1H, s), 6.61 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 1.6, 2.0$  Hz), 7.39-7.46 (5H, m), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.03 (NH, s).  
MS  $m/z$ : 400 ( $M^+$ ) 31.87% (Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $M^+$ ): 400.3044), Found: 400.2151.

**11d**: blue needles (from ethanol), mp: 200 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.28 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.56 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.92-2.97 (2H, m), 3.02-3.08 (1H, m), 3.24-3.28 (1H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 5.52 (1H, s), 6.66 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J = 2.0, 2.0$  Hz), 7.38-7.42 (4H, m), 7.82 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.21 (NH, s).  
MS  $m/z$ : 434 ( $M^+$ ) 34.03% (Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $M^+$ ): 434.8602), Found: 434.1761.

### 5.1.3. $\beta$ -Lactam 環の加水分解反応 (アズレンアミドカルボン酸の合成)

**11a** 0.073 g (0.2 mmol) にエタノール 5 mL を加え、6 mol/L 塩酸 5 mL を滴下して室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、水酸化ナトリウム水溶液を滴下して中和させ、クロロホルムで水洗抽出を行い無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去してシリカゲルカラムで分離を行い、ヘキサングエチルエーテル混合溶媒 (2:1) により青色部 **12** を収率 77% で得た。

続いて **12** 0.082 g (0.2 mmol) にエタノール 5 mL を加え、**12** を完全にエタノールに溶解させた後、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を 5 mL 滴下した。これをマントルヒータで加熱還流を 2 時間行った。反応終了後、クロロホルムを加えて抽出を行ったところ、青色部が有機層ではなく水層に留まった。これに 6 mol/L 塩酸水溶液を滴下して酸性にしたところ、青色は有機層に移動した。その後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去して **13** を収率 81% で得た。

**12**: green prisms (from hexane), mp: 99 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.07 (3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.20-1.23 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.29 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.29-2.34 (1H, m), 2.44-2.56 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.86-2.98 (6H, m), 3.08 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 4.05-4.16 (2H, m), 6.61 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J = 2.0, 2.0$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 10.07 (NH, s).

MS  $m/z$ : 412 ( $\text{M}^+$ ) 35.91% (Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 412.5976), Found: 412.2726.

**13**: green plates (from hexane-ethanol), mp: 156 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.06 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.29 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.20-2.28 (1H, m), 2.54-2.60 (5H, m), 2.86 (3H, s), 2.91-3.06 (3H, m), 3.24 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 1.6, 2.0$  Hz), 7.93 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 9.41 (NH, s).

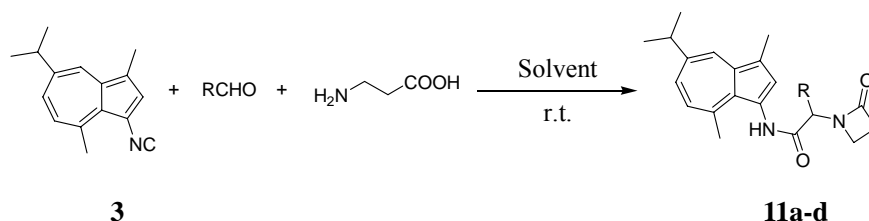
MS  $m/z$ : 384 ( $\text{M}^+$ ) 14.77% (Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 384.2183), Found: 384.2413.

## 5.2. 結果および考察

### 5.2.1. Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成

3 と種々アルデヒド,  $\beta$ -アラニンを種々溶媒に溶かし, 室温で攪拌した. 反応終了後, **11a-11d** を得た (Table 5.1).

Table 5.1 Synthesis of Azulenoid  $\beta$ -Lactam Derivatives Using Ugi (3CC) Reaction



Product	RCHO	Solvent	Reaction time (h)	Yield (%)
<b>11a</b>		MeOH	2	43
		MeOH	24	89
		DMSO	2	0
		DMSO	24	63
		THF	2	0
		THF	24	0
<b>11b</b>	HCHO	MeOH	2	35
		MeOH	24	29
		DMSO	2	20
		DMSO	24	7
<b>11c</b>		MeOH	2	83
		MeOH	24	88
		DMSO	2	0
		DMSO	24	0
<b>11d</b>		MeOH	2	71
		MeOH	24	44
		DMSO	2	0
		DMSO	24	0

**11a** は MS スペクトルにより,  $m/z$  366 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  1.03-1.07, 2.42-2.49 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  2.95-3.00, 3.41-3.52 ppm に  $\beta$ -lactam 環のプロトンシグナルが,  $\delta$  3.81 ppm にキラルプロトンシグナルが,  $\delta$  6.73-8.02 ppm にアズレン環のプロトンシグナルが,  $\delta$  8.42 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **11a** だと判断した.

**11b** は MS スペクトルにより、 $m/z$  324 に分子イオンピークが確認された。また  $^1\text{H-NMR}$  では、 $\delta$  3.07-3.09, 3.47-3.49 ppm に  $\beta$ -lactam 環のプロトンシグナルが、 $\delta$  4.08 ppm にメチレン基のプロトンシグナルが、 $\delta$  6.74-8.04 ppm にアズレン環のプロトンシグナルが、 $\delta$  8.28 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された。以上のことから **11b** だと判断した。

**11c** は MS スペクトルにより、 $m/z$  400 に分子イオンピークが確認された。また  $^1\text{H-NMR}$  では、 $\delta$  2.92-2.96, 3.04-3.09, 3.28, 3.72 ppm に  $\beta$ -lactam 環のプロトンシグナルが、 $\delta$  5.55 ppm にキラルプロトンシグナルが、 $\delta$  6.61-7.99 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが、 $\delta$  8.03 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された。以上のことから **11c** だと判断した。

**11d** は MS スペクトルにより、 $m/z$  434 に分子イオンピークが確認された。また  $^1\text{H-NMR}$  では、 $\delta$  2.92-2.97, 3.02-3.08, 3.24-3.28, 3.66-3.70 ppm に  $\beta$ -lactam 環のプロトンシグナルが、 $\delta$  5.52 ppm にキラルプロトンシグナルが、 $\delta$  6.66-8.01 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが、 $\delta$  8.21 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された。以上のことから **11d** だと判断した。

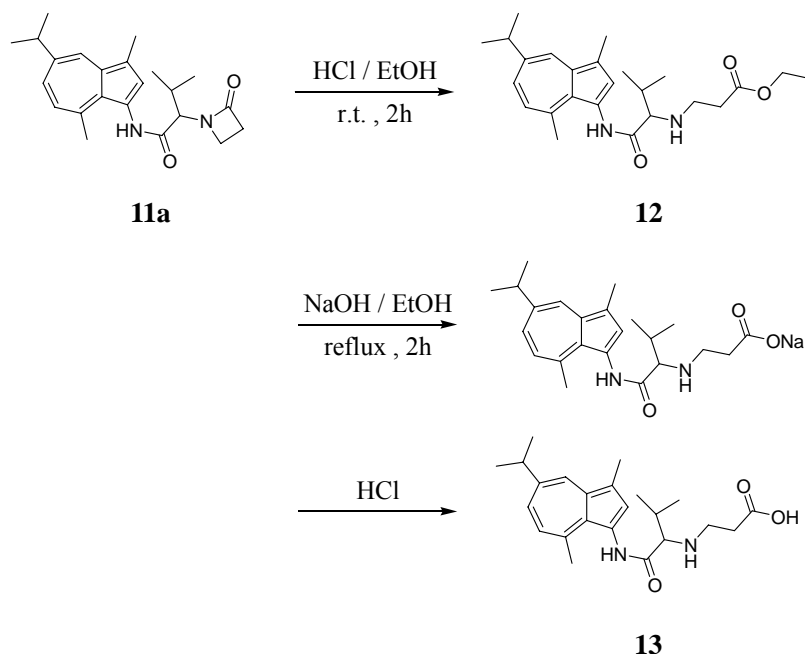
メタノールを溶媒として用いた場合は、全てのアルデヒドとの反応で目的物が得られた。反応時間はイソブチルアルデヒドとベンズアルデヒドを用いた時は 24 時間、ホルマリンと *p*-クロロベンズアルデヒドを用いた時は 2 時間の時に最高収率となった。DMSO を溶媒として用いた場合は、イソブチルアルデヒド、ホルマリンを用いた時に目的物を合成することができたが、一方、芳香族アルデヒドとの反応では、目的物は全く得ることはできなかった。THF を溶媒として用いた場合も目的物を得ることはできなかった。以上のことから、この反応では一般的な Ugi reaction と同様に溶媒によるプロトンの供与を必要とし、そのためプロトン性溶媒であるメタノールが適していると考えられる。

次いで **11a** の  $\beta$ -Lactam 環の加水分解反応 (開環反応) に対しての安定性を見るために、**11a** の加水分解反応を行った。

### 5.2.2. $\beta$ -Lactam 環の加水分解反応 (アズレンアミドカルボン酸の合成)

**11a** にエタノールを加え、塩酸を滴下して室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、**12** を収率 77 % で得た。

続いて **12** にエタノールを加え、水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。これをマントルヒータで加熱還流を 2 時間行った。反応終了後、塩酸で酸性にして **13** を収率 81 % で得た。



Scheme 5.3

**12** は MS スペクトルにより、 $m/z$  412 に分子イオンピークが確認された。また  $^1\text{H-NMR}$  では、 $\delta$  0.94, 1.07, 2.29-2.34 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが、 $\delta$  1.20-1.23 ppm にメチル基のプロトンシグナルが、 $\delta$  2.44-2.56, 2.86-2.98, 4.05-4.16 ppm にメチレン基のプロトンシグナルが、 $\delta$  3.08 ppm にキラルプロトンシグナルが、 $\delta$  6.61-7.96 ppm にアズレン環のプロトンシグナルが、 $\delta$  10.07 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された。以上のことから **12** だと判断した。

**13** は MS スペクトルにより、 $m/z$  384 に分子イオンピークが確認された。また  $^1\text{H-NMR}$  では、 $\delta$  0.99, 1.06, 2.20-2.28 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが、**12** の  $\delta$  1.20-1.23 ppm に見られたメチル基のプロトンシグナルが消滅し、 $\delta$  2.54-2.60, 2.91-3.06 ppm にメチレン基のプロトンシグナルが、 $\delta$  3.24 ppm にキラルプロトンシグナルが、 $\delta$  6.64-7.98 ppm にアズレン環のプロトンシグナルが、 $\delta$  9.41 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された。以上のことから **13** だと判断した。

**11a** から **13** を総収率 62 % で得られた。したがって、**11a** は開環反応に対する安定性はないことが明らかとなった。しかし、開環生成物である **13** の構造は、既にアズレンの持つ抗潰瘍作用が増強したと報告されているアズレン誘導体と構造が類似しているため、同様の医薬効果が期待される。

## 6. Ugi 4 component condensation (Ugi 4CC) 反応を用いた Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成

5章で Ugi (3CC) によるアズレンへの  $\beta$ -ラクタム環の導入について述べた。この反応はアミンとカルボン酸を持つ  $\beta$ -アラニンを用いた場合のみ、合成が可能である。言い換えると、アミンとカルボン酸を別々の物質に分けて Ugi (4CC) としても、 $\beta$ -ラクタム環の合成が可能となる。従って、種々アルデヒドと種々アミンとの反応になるので、骨格修飾の多様性が増えることで、耐性菌に対応できる可能性が増えるという利点がある (Fig. 6.1)。

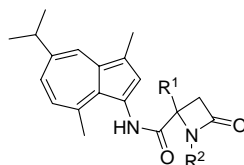
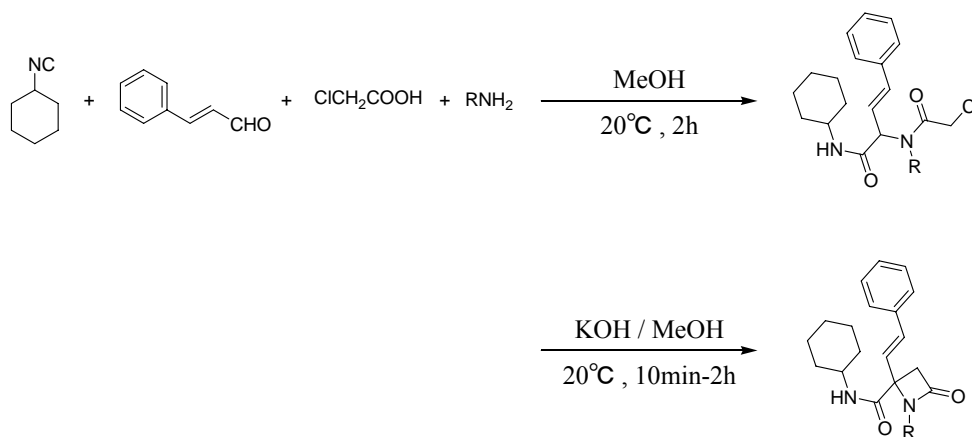


Fig. 6.1 Azulenoid  $\beta$ -Lactam Derivatives Using Ugi (4CC) Reaction

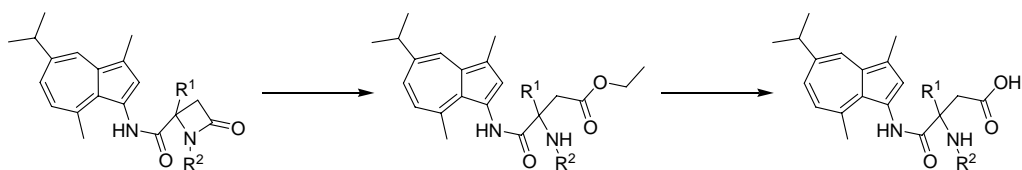
そこで、Bossio らの反応 (Scheme 6.1)<sup>19)</sup> を参考に Ugi (4CC) によるアズレンへの  $\beta$ -ラクタム環の導入を行った。



Scheme 6.1



さらに、 $\beta$ -ラクタム環の開環反応に対する安定性を調べるために加水分解反応を行った。もし $\beta$ -ラクタム環が開環した場合は、アズレンアミドカルボン酸への誘導が可能となり、抗潰瘍作用が増強した新しいアズレン誘導体となると予想された (Scheme 6.2).



**Scheme 6.2**

## 6.1 実験

### 6.1.1. 試薬及び測定機器

#### <試薬>

- Isobutyraldehyde (98%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Formaldehyde (Formalin) (36-38%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Benzaldehyde (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Chloroacetic acid(99%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Propylamine (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Isopropylamine (99%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Aniline (99%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Ammonia solution (28%) (1 級, 富山薬品工業株式会社)
- 4-Formylbenzoic acid (4-Carboxybenzaldehyde) (Aldrich Chem.Co.,Inc.)
- エステル化剤(三フッ化ホウ素-メタノール) (ジーエルサイエンス株式会社)
- Sodium dodecyl sulfate (SDS) (95%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Dodecylbenzensulfonic acid,sodium salt (DBSA) (Aldrich Chem.Co.,Inc.)
- Methanol (特級, 関東化学株式会社)
- Hydrochloric acid (35-37%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium hydroxide (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Chloroform (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Ethanol (99.5%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium sulfate (1 級, 関東化学株式会社)
- Wakogel C-200 (64~210 $\mu$ m, 球状, 和光純薬工業株式会社)
- Hexane (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Acetone (1 級, 和光純薬工業株式会社)

#### <測定機器>

- NMR (日本電子株式会社製 JNM-LA400)
- MS (日本電子株式会社製 JMS-SUN200)
- 融点測定装置 (BUCHI 製 BUCHI 535)

### 6.1.2. Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成

3-Isocyanoguaiazulene (**3**) 0.045 g (0.2 mmol) と種々アルデヒド (0.4 mmol) <sup>※1</sup>, クロロ酢酸 0.038 g (0.4 mmol), 種々アミン(0.4 mmol) <sup>※2</sup>をそれぞれメタノール 6 mL に溶かし, 室温で 2 時間攪拌した. その後, さらに水酸化カリウム 0.024 g (0.4 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した. 反応終了後, クロロホルムで水洗抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (4:1) により青色部 **14a-14c**, **15a-15e** を, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (1:2) により青色部 **14f**, **14g**, **15f**, **15h** を得た.

※1 ホルムアルデヒドはホルマリンをホルムアルデヒド換算で 4 mmol 用いた.

※2 アンモニアはアンモニア水をアンモニア換算で 4 mmol 用いた.

#### **14a**:

MS  $m/z$ : 430 ( $M^+$ ) 9.13% (Calcd for  $C_{25}H_{35}ClN_2O_2$  ( $M^+$ ): 430.9182), Found: 430.2387.

**15a**: dark blue prisms (from hexane-acetone), mp: 144 °C

<sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.92-0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.17-1.20 (6H, dd,  $J = 4.8, 5.2$  Hz), 1.31-1.33 (6H, dd,  $J = 0.8, 1.2$  Hz), 1.59-1.73 (2H, m), 2.31-2.39 (1H, sext,  $J = 6.5$  Hz), 2.60 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.75-2.80 (1H, m), 2.98-3.08 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 4.04-4.11 (1H, dd,  $J = 11.2, 11.2$  Hz), 4.12-4.18 (1H, m), 4.48-4.54 (1H, dd,  $J = 8.4, 8.8$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 7.33-7.39 (2H, m), 8.16 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS  $m/z$ : 394 ( $M^+$ ) 100.00% (Calcd for  $C_{25}H_{34}N_2O_2$  ( $M^+$ ): 394.3008), Found: 394.2620.

**14b**: blue prisms (from hexane-acetone), mp: 143 °C

<sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.28-1.32 (9H, m), 1.38 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.56-2.59 (4H, m), 2.89-2.98 (4H, m), 3.15 (1H, broad), 3.38 (1H, broad), 4.06-4.17 (3H, m), 6.69 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 7.16-7.19 (1H, dd,  $J = 2.0, 2.0$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.97 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 10.07 (NH, s).

MS  $m/z$ : 430 ( $M^+$ ) 10.59% (Calcd for  $C_{25}H_{35}ClN_2O_2$  ( $M^+$ ): 430.8531), Found: 430.2387.

**15b**: blue prisms (from hexane-acetone), mp: 138 °C

<sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.23 (6H, dd,  $J = 2.8, 3.2$  Hz), 1.31-1.33 (6H, dd,  $J = 0.8, 0.8$  Hz), 1.35-1.41 (6H, dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz), 2.27-2.35 (1H, oct,  $J = 4.5$  Hz), 2.59 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.98-3.08 (1H, sept,  $J = 6.7$  Hz), 3.96-4.03 (1H, dd,  $J = 9.2, 8.8$  Hz), 4.10-4.20 (1H, sept,  $J = 6.5$  Hz), 4.49-4.55 (1H, dd,  $J = 6.8, 7.2$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.24-7.38 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

MS  $m/z$ : 394 ( $M^+$ ) 100.00% (Calcd for  $C_{25}H_{34}N_2O_2$  ( $M^+$ ): 394.5284), Found: 394.2620.

**14c**: blue prisms (from hexane-acetone), mp: 97 °C

<sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.06-1.11 (6H, dd,  $J = 6.8, 6.4$  Hz), 1.30 (6H, d,  $J = 7.2$ ), 2.53-2.59 (4H, m), 2.93-2.99 (4H, m), 3.78-3.86 (2H, dd,  $J = 13.2, 13.2$  Hz), 4.37 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 7.19-7.22 (1H, dd,  $J = 2.4, 2.0$  Hz), 7.34-7.45 (5H, m), 7.94 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.21 (NH, s).

MS  $m/z$ : 464 ( $M^+$ ) 11.26% (Calcd for  $C_{28}H_{33}ClN_2O_2$  ( $M^+$ ): 464.6168), Found: 464.2231.

**15c:** dark blue prisms (from hexane-acetone), mp: 140 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12-1.19 (6H, dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz), 1.32-1.34 (6H, dd, *J* = 0.8, 0.8 Hz), 2.33-2.41 (1H, oct, *J* = 4.7 Hz), 2.62 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, sept, *J* = 6.6 Hz), 4.23 (1H, d, *J* = 18.0 Hz), 4.74 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.31-7.47 (7H, m), 8.18 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

MS *m/z*: 428 (M<sup>+</sup>) 62.30% (Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 428.6053), Found: 428.2464.

**15d:** blue prisms (from hexane-acetone), mp: 137 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02-1.06 (3H, dd, *J* = 7.2, 6.8 Hz), 1.27-1.34 (9H, m), 2.57 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.97-3.04 (1H, quint, *J* = 7.0 Hz), 4.00-4.16 (1H, dd, *J* = 16.8, 17.6 Hz), 4.35-4.41 (1H, dd, *J* = 3.6, 4.4 Hz), 4.86-4.96 (1H, sept, *J* = 6.8 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 6.94 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.04 (1H, s), 7.34-7.45 (3H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 8.11-8.12 (1H, dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz).

MS *m/z*: 429 (M<sup>+</sup>) 100.00% (Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 429.0046), Found: 428.2464.

**15e:** blue prisms (from hexane-acetone), mp: 188 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28-1.33 (6H, dd, *J* = 6.8, 7.2 Hz), 2.60 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.97-3.07 (1H, sept, *J* = 6.8 Hz), 4.20-4.36 (1H, dd, *J* = 17.2, 18.0 Hz), 4.49-4.56 (1H, dd, *J* = 11.2, 11.6 Hz), 6.76 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 6.98 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.17 (1H, s), 7.24-7.49 (8H, m), 7.60 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.14-8.16 (1H, dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz).

MS *m/z*: 462 (M<sup>+</sup>) 100.00% (Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 462.4706), Found: 462.2307.

**14f:**

MS *m/z*: 522 (M<sup>+</sup>) 4.91% (Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 523.0622), Found: 522.2285.

**15f:** blue oil

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00-1.04 (3H, dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz), 1.26-1.32 (9H, m), 2.56 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.90-3.04 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.07-4.25 (1H, dd, *J* = 12.4, 12.0 Hz), 4.32-4.39 (1H, dd, *J* = 8.8, 9.2 Hz), 4.86-4.98 (1H, oct, *J* = 7.2 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 6.94 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.01 (1H, s), 7.36-7.39 (1H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.95 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

MS *m/z*: 486 (M<sup>+</sup>) 100.00% (Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 486.3590), Found: 486.2519.

**14g:** green prisms (from hexane-acetone), mp: 230 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00-1.09 (6H, m), 1.30 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.24-2.37 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.93-3.00 (1H, quint, *J* = 6.9 Hz), 4.09 (2H, d, *J* = 2.8 Hz), 4.34-4.40 (1H, quart, *J* = 7.6 Hz), 6.72 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.82 (1H, s), 8.02 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.08 (NH, s), 8.17(NH, s).

MS *m/z*: 388 (M<sup>+</sup>) 13.84% (Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 388.4618), Found: 388.1918.

**15h:**

MS *m/z*: 310 (M<sup>+</sup>) 100.00% (Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 310.2030), Found: 310.1681.

### 6.1.3. 15f の加水分解反応 (水溶性 Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成)

15f 0.036 g (0.077 mmol) を 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 20 mL に溶かし、加熱還流を溶解するまで行った。反応終了後、クロロホルムを加えて抽出を行ったところ、青色部が有機層ではなく水層に留まった。これに 6 mol/L 塩酸を滴下して酸性にしたところ、青色は有機層に移動した。その後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、ヘキサン-アセトン混合溶媒 (1:2) により青色部 **16** を収率 14 % で得た。

#### 16: blue oil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02-1.06 (3H, dd,  $J=7.2, 6.8$  Hz), 1.27-1.36 (9H, m), 2.57 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.96-3.06 (1H, sext,  $J=8.4$  Hz), 4.05-4.22 (1H, dd,  $J=16.8, 17.6$  Hz), 4.35-4.41 (1H, dd,  $J=6.4, 7.2$  Hz), 4.88-5.01 (1H, oct,  $J=7.2$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 7.03 (1H, s), 7.37-7.40 (1H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 8.12-8.19 (2H, m).

MS  $m/z$ : 472 ( $\text{M}^+$ ) 22.34% (Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 472.6414), Found: 472.2362.

#### 6.1.4. $\beta$ -Lactam 環の加水分解反応

**15a** あるいは **15b** 0.308 g (0.78 mmol) をエタノール 10 mL に加え, 6 mol/L 塩酸 10 mL を滴下して室温, あるいは加熱還流下で 2 時間攪拌した. 反応終了後, クロロホルムで水洗抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (2:1) により未反応の青色部 **15a** あるいは **15b** を回収した.

### 6.1.5. 14h の合成

3 0.045 g (0.2 mmol) とホルマリン 0.32 g (4.0 mmol), クロロ酢酸 0.038 g (0.4 mmol), アンモニア水 0.24 g (4.0 mmol) をそれぞれメタノール 6 mL に溶かし, さらに SDS あるいは DBSA (0.2 mmol) を添加して 24 時間攪拌した. 反応終了後, クロロホルムで水洗抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (2:1) により青色部 **14h** を得た.

**14h**: green prisms (from hexane-acetone), mp: 188 °C

MS *m/z*: 346 ( $M^+$ ) 61.79% (Calcd for  $C_{19}H_{23}ClN_2O_2$  ( $M^+$ ): 346.5390), Found: 346.1448.

### 6.1.6. **14h** の閉環による Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成

**14h** 0.039 g (0.1 mmol) と水酸化カリウム 0.037 g (0.7 mmol) をそれぞれメタノール 6 mL に溶かし、室温で 72 時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムで水洗抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、ヘキサン-アセトン混合溶媒 (1:2) により未反応の **14h** を微量で回収し、青色部 **15h** を収率 19% で得た。

**15h**: blue oil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.60 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.99-3.09 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz), 4.20-4.27 (2H, m), 4.41 (1H, d,  $J = 18.0$  Hz), 6.24 (NH, s), 6.96 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.37-7.40 (2H, m), 8.18 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS  $m/z$ : 310 ( $\text{M}^+$ ) 100.00% (Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 310.2030), Found: 310.1681.



### 6.1.7. 15h の加水分解反応

**15h** 0.0063 g (0.02 mmol) にエタノール 5 mL を加え、6 mol/L 塩酸 5 mL を滴下して室温で2時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムで水洗抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去して、シリカゲルカラムにより生成物の分離を行い、ヘキサン-アセトン混合溶媒 (1:2) により **15h** を90%で回収し、青色部 **18** を微量で得た。

**18:**

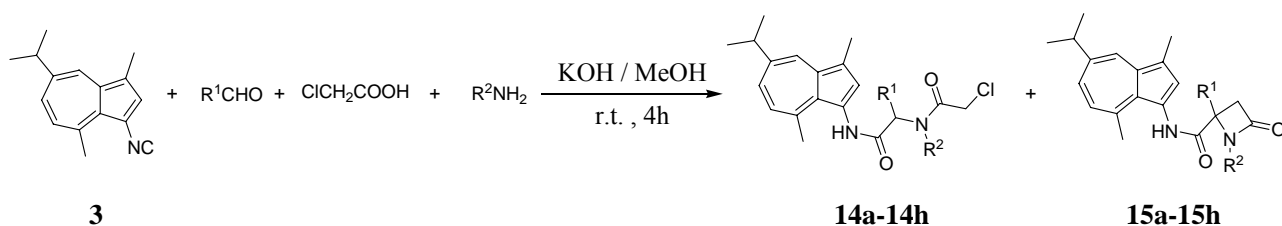
MS  $m/z$ : 356 ( $M^+$ ) 1.03% (Calcd for  $C_{21}H_{28}N_2O_3$  ( $M^+$ ): 355.9948), Found: 356.2100.

## 6.2. 結果および考察

### 6.2.1. Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成

3 と種々アルデヒド，クロロ酢酸，種々アミンをそれぞれメタノールに溶かし，室温で2時間攪拌した．その後，さらに水酸化カリウムを加え室温で2時間攪拌した．反応終了後，Table 6.1 のような結果を得た．

Table 6.1 Synthesis of Ugi Products Using Ugi Reaction



R <sup>1</sup> CHO	R <sup>2</sup> NH <sub>2</sub>	Product : Yield (%)	
		14a : trace	15a : 91
		14b : 21	15b : 75
		14c : 80	15c : 15
		14d : 0	15d : 31
		14e : 0	15e : 97
		14f : trace	15f : 27
	NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	14g : 76	15g : 0
HCHO	NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	14h : 0	15h : trace

**14a** は MS スペクトルにより,  $m/z$  430 に分子イオンピークが確認された. また **14a** は微量なため  $^1\text{H-NMR}$  の解析までは至らなかった.

**15a** は MS スペクトルにより,  $m/z$  394 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  0.92-0.96, 1.59-1.73, 2.75-2.80, 4.12-4.18 ppm にプロピルアミン由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  1.17-1.20, 2.31-2.39 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  4.04-4.11, 4.48-4.54 ppm に  $\beta$ -lactam 環のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.92-8.16 ppm にアズレン環のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **15a** だと判断した.

**14b** は MS スペクトルにより,  $m/z$  430 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  0.91, 1.11, 3.15 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  1.28-1.32, 1.38, 4.06-4.17 ppm にイソプロピルアミン由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  3.38 ppm にキラルプロトンシグナルが,  $\delta$  4.06-4.17 ppm にメチレン基のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.69-7.97 ppm にアズレン環のプロトンシグナルが,  $\delta$  10.07 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **14b** だと判断した.

**15b** は MS スペクトルにより,  $m/z$  394 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  1.20-1.23, 2.27-2.35 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  1.35-1.41, 4.10-4.20 ppm にイソプロピルアミン由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  3.96-4.03, 4.49-4.55 ppm に  $\beta$ -lactam 環のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.92-8.15 ppm にアズレン環のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **15a** だと判断した.

**14c** は MS スペクトルにより,  $m/z$  464 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  1.06-1.11, 2.53-2.59 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  3.78-3.86 ppm にメチレン基のプロトンシグナルが,  $\delta$  4.37 ppm にキラルプロトンシグナルが,  $\delta$  6.73-8.01 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  9.21 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **14c** だと判断した.

**15c** は MS スペクトルにより,  $m/z$  428 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  1.12-1.19, 2.33-2.41 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  4.23, 4.74 ppm に  $\beta$ -lactam 環のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.96-8.18 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **15c** だと判断した.

**15d** は MS スペクトルにより,  $m/z$  429 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  1.02-1.06, 1.27-1.34, 4.86-4.96 ppm にイソプロピルアミン由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  4.00-4.16, 4.35-4.41 ppm に  $\beta$ -lactam 環のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.71-8.12 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **15d** だと判断した.

**15e** は MS スペクトルにより,  $m/z$  462 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では, **15a-d** に見られたイソブチルアルデヒド, イソプロピルアミン, プロピルアミン由来のプロトンシグナルが全て消滅し,  $\delta$  4.20-4.36, 4.49-4.56 ppm に  $\beta$ -lactam 環のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.76-8.16 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **15e** だと判断した.

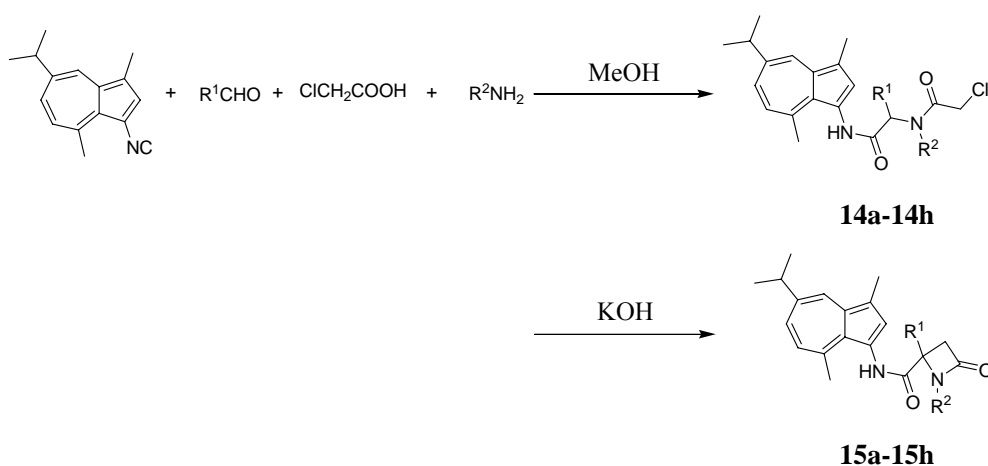
**14f** は MS スペクトルにより,  $m/z$  522 に分子イオンピークが確認された. また **14f** は微量なため  $^1\text{H-NMR}$  の解析までは至らなかった.

**15f** は MS スペクトルにより,  $m/z$  486 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  1.00-1.04, 1.26-1.32, 4.86-4.98 ppm にイソプロピルアミン由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  3.91 ppm にメチルエステルのプロトンシグナルが,  $\delta$  4.07-4.25, 4.32-4.39 ppm に  $\beta$ -lactam 環のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.71-8.05 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **15f** だと判断した.

**14g** は MS スペクトルにより,  $m/z$  388 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  1.00-1.09, 2.24-2.37 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  4.09 ppm にメチレン基のプロトンシグナルが,  $\delta$  4.34-4.40 ppm にキラルプロトンシグナルが,  $\delta$  6.72-8.02 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  8.08, 8.17 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **14g** だと判断した.

**15h** は MS スペクトルにより,  $m/z$  310 に分子イオンピークが確認された. また今回の検討では  $^1\text{H-NMR}$  の解析までは至らなかった.

種々のアルデヒド, アミンを用いた反応の結果, 試薬の組み合わせによって閉環する前の形 (**14a-14f**) で反応が止まる誘導体と閉環後の形 (**15a-15f**) まで反応が進行する誘導体とに分かれた. また, 反応経路 (Scheme 6.3) から, 中間体である (**14a-14f**) を合成し, 単離した後に水酸化カリウムを加え閉環する 2-Step 反応を行うことで, 収率の向上が期待される.



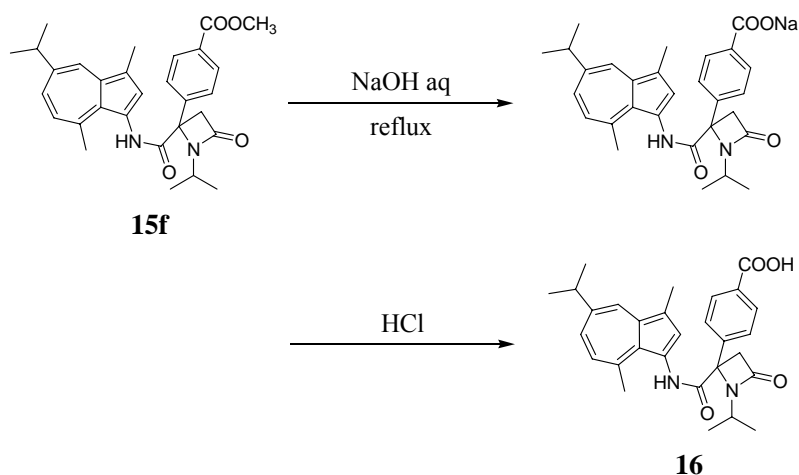
Scheme 6.3

また、イソブチルアルデヒド、アンモニア水を用いた反応では、閉環前の **14g** で反応が止まり、目的物である **15g** は全く得られなかった。さらに **14g** を単離し水酸化ナトリウムを加えた実験でも **15g** を得ることはできなかった。一方、ホルマリン、アンモニア水を用いた反応では、閉環前の **14h** は全く得られず、目的物である **15h** を微量で得た。収率が低い原因は、反応系に大量の水が含まれているため、Ugi 反応の最初の段階で生成されるイミンが容易に加水分解されるためと考えられる。

次いで水溶性を持つ Azulenoid  $\beta$ -Lactam 誘導体を合成するために、**15f** の加水分解反応を行った。

### 6.2.2. 15f の加水分解反応 (水溶性 Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成)

15f を水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、加熱還流を溶解するまで行った。反応終了後、16 を収率 14% で得た。



Scheme 6.4

16 は MS スペクトルにより、 $m/z$  472 に分子イオンピークが確認された。また  $^1\text{H-NMR}$  では、 $\delta$  1.02-1.06, 1.27-1.36, 4.88-5.01 ppm にイソプロピルアミン由来のプロトンシグナルが、15f の  $\delta$  3.91 ppm に見られたメチルエステルのプロトンシグナルが消滅し、 $\delta$  4.05-4.22, 4.35-4.41 ppm に  $\beta$ -lactam 環のプロトンシグナルが、 $\delta$  6.73-8.19 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが確認された。以上のことから 16 だと判断した。

カルボン酸ナトリウム塩とすることで水溶性を持つ Azulenoid  $\beta$ -Lactam 誘導体の合成に成功した。これにより、医薬品としての用途拡大に繋がると考えられる。

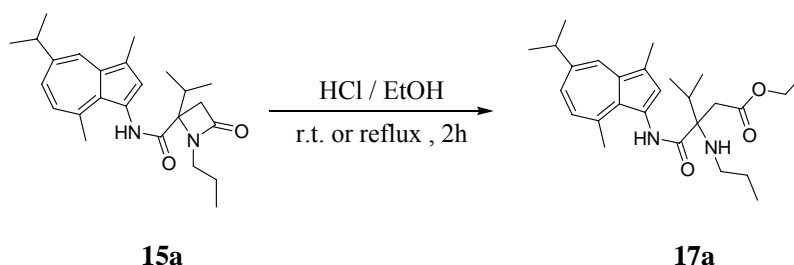
ところで、 $\beta$ -Lactam 系抗生物質に耐性を持つ耐性菌は、 $\beta$ -ラクタマーゼという酵素を用いて  $\beta$ -Lactam を加水分解し、開環することで抗菌作用を無効にすることから、合成した Azulenoid  $\beta$ -Lactam 誘導体が、加水分解反応に対してどれだけ安定であるかが重要となる。塩基性条件下での 15f の加水分解反応では  $\beta$ -Lactam 環の開環は起こらず、側鎖のメチルエステルのみが加水分解されたことから、15f の加水分解反応に対する安定性が認められた。

次いで、酸性条件下での加水分解反応を行い、 $\beta$ -Lactam 環の加水分解反応に対する安定性を調べた。

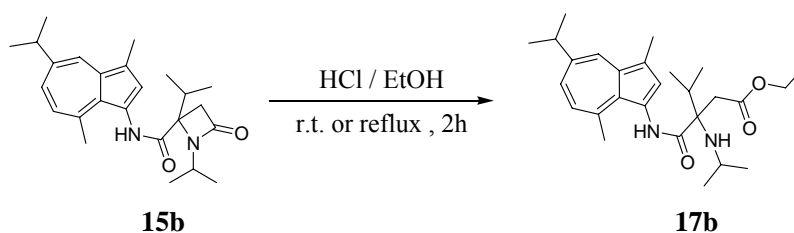
### 6.2.3. $\beta$ -Lactam 環の加水分解反応

**15a**, **15b** をエタノールに加え、塩酸を滴下して室温、又は加熱還流下で2時間攪拌した。反応終了後、未反応の **15a**, **15b** を回収しただけで、開環生成物 **17a**, **17b** は得られなかった (Table 6.2).

Table 6.2 Ring-Opening Reaction of **15a**, **15b**

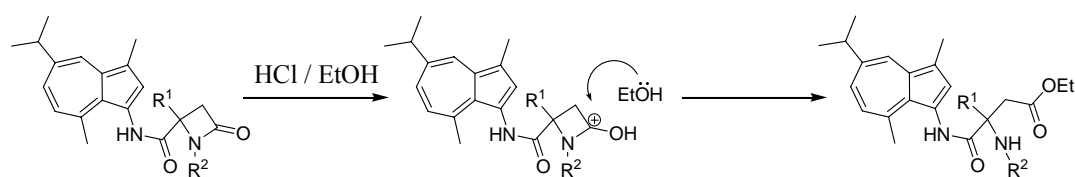


Condition	Yield of <b>17a</b> (%)	Recovery of <b>15a</b> (%)
r.t.	0	89
reflux	0	81



Condition	Yield of <b>17b</b> (%)	Recovery of <b>15b</b> (%)
r.t.	0	96
reflux	0	36

$\beta$ -Lactam 環の加水分解による開環は Scheme 6.5 に示す反応機構で進行すると考えられる。



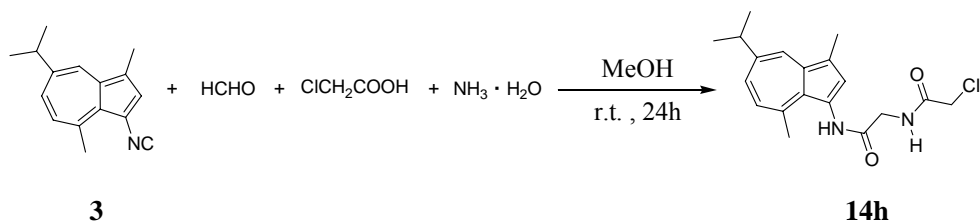
Scheme 6.5

そこで **15a** および **15b** の  $\beta$ -Lactam 環のアミンの置換基による立体障害が、開環反応に対して抵抗する要因となると考えられたことから、アミンの置換基が水素である誘導体 **15h** では開環反応に対して安定か検討することにした。しかしながら **15h** は先に示した反応条件では非常に収率が低く、加水分解反応を行うのに十分な **15h** を確保するのは困難である。これは、ホルマリンとアンモニア水を用いたことで、反応系に大量の水が含まれていることが要因である。そこで、収率の向上を目的とし、水に不安定な中間体イミンを水から保護する目的で界面活性剤を用いて、2-Step での反応を試みた。

### 6.2.4. 14h の合成

3 とホルマリン、クロロ酢酸、アンモニア水をそれぞれメタノールに溶かし、さらに界面活性剤を加えて 24 時間撹拌した。反応終了後、14h を得た (Table 6.3)。

Table 6.3 Synthesis of 14h Using Surfactant



Surfactant	Yield (%)
SDS	70
DBSA	25

14h は MS スペクトルにより,  $m/z$  346 に分子イオンピークが確認されたので 14h の構造を推定した。

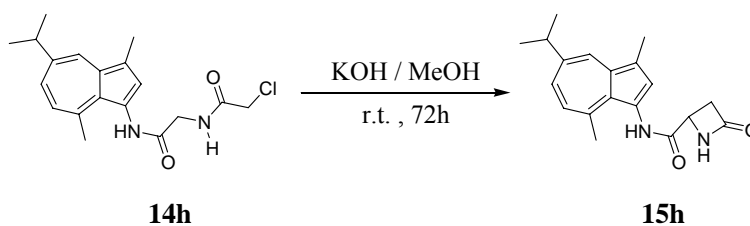
界面活性剤 sodium dodecyl sulfate (SDS) と dodecylbenzensulfonic acid (DBSA) を保護剤として添加したところ収率の向上が見られた。特に SDS を用いた反応では収率 70 % と飛躍的に収率が向上した。この結果は水を嫌う反応において、SDS は分散剤としてだけでなく、保護剤としても非常に有用であることを示している。

次いで 14h の閉環を行った。



### 6.2.5. 14h の閉環による Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成

14h と水酸化カリウムをそれぞれメタノールに溶かし、室温で 72 時間攪拌した。反応終了後、15h を収率 19% で得た。



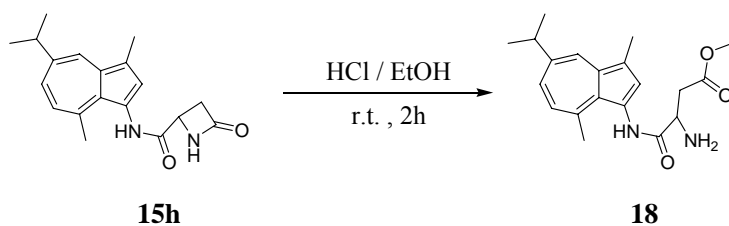
**Scheme 6.6**

15h は MS スペクトルにより、 $m/z$  310 に分子イオンピークが確認された。また  $^1\text{H-NMR}$  では、15a-d に見られたイソブチルアルデヒド、イソプロピルアミン、プロピルアミン由来のプロトンシグナルが全て消滅し、 $\delta$  4.20-4.27, 4.41 ppm に  $\beta$ -lactam 環のプロトンシグナルが、 $\delta$  4.20-4.27 ppm にキラルプロトンシグナルが、 $\delta$  6.24 ppm に  $\beta$ -lactam 環の NH プロトンシグナルが、 $\delta$  6.96-8.18 ppm にアズレン環のプロトンシグナルが確認された。以上のことから 15h だと判断した。

次いで 15h の加水分解反応に対する安定性を調べた。

### 6.2.6. 15h の加水分解反応

15h をエタノールに加え、塩酸を滴下して室温で2時間攪拌した。反応終了後、15h を90%で回収し、18 を微量で得た。



**Scheme 6.7**

18 は MS スペクトルにより、 $m/z$  310 に分子イオンピークが確認された。また 18 は微量なため<sup>1</sup>H-NMR の解析までは至らなかった。

反応の結果、アズレンアミドカルボン酸誘導体 (18) は微量しか生成せず、未反応の 15h の回収率が90%であることから、加水分解反応に対して安定性が認められた。これらの実験結果より、Ugi 4CC 反応により合成された Azulenoid  $\beta$ -Lactam 誘導体は、耐性菌に対抗する新しい  $\beta$ -ラクタム系抗生物質として期待される。

## 7. Azulenoid Quinolone 誘導体の合成

キノリン環を母環とする医薬品は抗菌薬として作用し、抗マalaria薬のキニーネ、抗ガン薬のキャンプトテシン、抗血小板及び血管拡張作用を示すシロスタゾール、他にも抗エイズ薬、神経細胞の保護作用を示すなど、幅広い医薬効果を持つ (Fig. 7.1). 近年、化学療法剤の中でキノロン系抗菌薬は、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質をしのご勢いで開発されている。しかしながら、頭痛、腹痛、動悸、不整脈などの副作用があるため、その抑制が求められている。

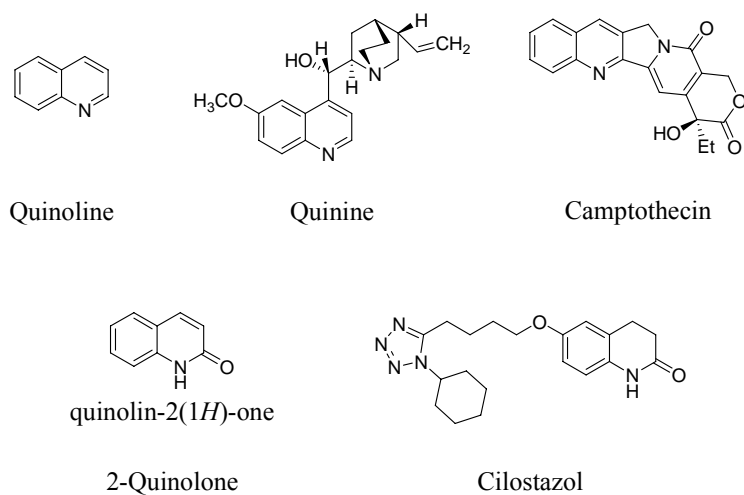


Fig. 7.1 Quinoline Derivatives

ところで、アズレン誘導体には抗不整脈の薬理作用を持つ HNS-32 があることから、不整脈の副作用を持つキノロン環にアズレンを導入することで、その副作用が緩和することができると考えられる。(Fig. 7.2).

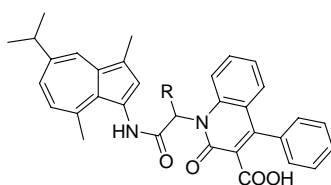
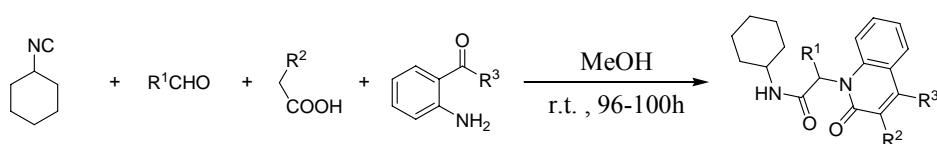


Fig. 7.2 Azulenoid Quinolone Derivatives

そこで Marcaccini らの反応 (Scheme 7.1)<sup>20)</sup> を参考に Azulenoid Quinolone 誘導体の合成を行った。



Scheme 7.1

## 7.1. 実験

### 7.1.1. 試薬及び測定機器

#### <試薬>

- Isobutyraldehyde (97%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- 2-Aminobenzophenone (98%) (和光純薬工業株式会社)
- Malonic acid (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium methoxide (28%) (和光純薬工業株式会社)
- Methanol (特級, 関東化学株式会社)
- Chloroform (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Ethanol (99.5%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium sulfate (1 級, 関東化学株式会社)
- Wakogel C-200 (64~210 $\mu$ m, 球状, 和光純薬工業株式会社)
- Hexane (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Acetone (1 級, 和光純薬工業株式会社)

#### <測定機器>

- NMR (日本電子株式会社製 JNM-LA400)
- MS (日本電子株式会社製 JMS-SUN200)
- 融点測定装置 (BUCHI 製 BUCHI 535)

### 7.1.2. Azulenoid Quinolone 誘導体の合成

イソブチルアルデヒド 0.029 g (0.4 mmol), 2-アミノベンゾフェノン 0.079 g (0.4 mmol) をそれぞれメタノール 3 mL に溶かし, 種々の条件で攪拌した (1st Step). その後, さらに 3-isocyanoguaiazulene (**3**) 0.045 g (0.2 mmol), マロン酸 0.042 g (0.4 mmol) とメタノール 3 mL を加え攪拌した (2nd Step) <sup>※1</sup>. 反応終了後, クロロホルムで水洗抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (1:2) により青色部 **19** を得た. 反応条件, 収率は **Table 7.1** に示す.

<sup>※1</sup> ナトリウムメトキシド添加の時, 2nd Step 後に 0.021 g (0.4 mmol) 滴下し, さらに 1 時間攪拌した.

**19**: blue prisms (from ethanol), mp: 159 °C

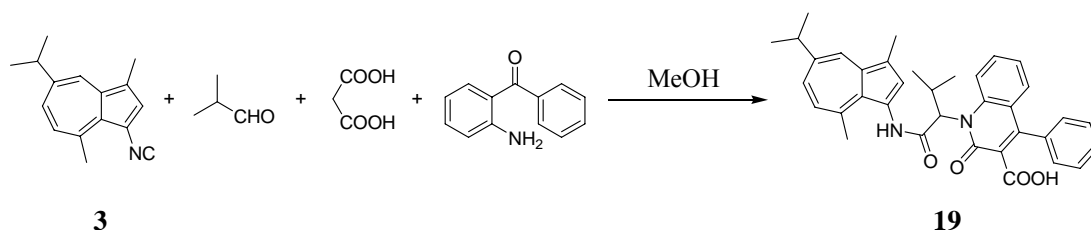
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.65 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.20-1.38 (9H, m), 2.55 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.90-2.99 (1H, m), 3.17-3.23 (1H, m), 6.10 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J = 1.2, 1.2$  Hz), 7.48-7.50 (4H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.91 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.48 (1H, s).

MS  $m/z$ : 560 ( $M^+$ ) 10.46% (Calcd for C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ( $M^+$ ): 560.2877), Found: 560.2675.

## 7.2 結果および考察

イソブチルアルデヒド、2-アミノベンゾフェノンそれぞれメタノールに溶かし、種々の条件で攪拌した (1st Step). その後、さらに **3** とマロン酸、メタノールを加え攪拌した (2nd Step). 反応終了後、**19** を得た (Table 7.1).

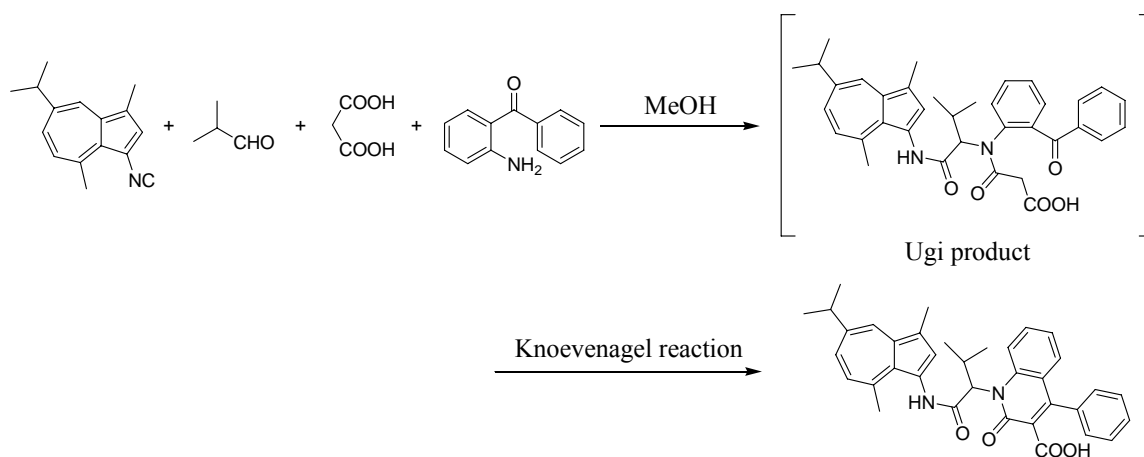
Table 7.1 Synthesis of Azulenoid Quinolone Derivative (**19**)



Entry	Condition	1st reaction time (h)	2nd reaction time (h)	Yield (%)
1	r.t.	2	2	53
2	r.t.	2	24	11
3	0 °C	2	2	18
4	0 °C	2	3	38
5	0 °C + NaOMe	2	3	30
6	0 °C	2	4	25
7	reflux	2	2	trace

**19** は MS スペクトルにより、 $m/z$  560 に分子イオンピークが確認された。また  $^1\text{H-NMR}$  では、 $\delta$  0.65, 1.20-1.38, 3.17-3.23 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが、 $\delta$  6.10 ppm にキラルプロトンシグナルが、 $\delta$  6.63-8.48 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが確認された。以上のことから **19** だと判断した。

この反応は、3-イソシアノグアイアズレン、イソブチルアルデヒド、マロン酸、2-アミノベンゾフェノンの4成分による中間体 (Ugi product) を生成した後、分子内 Knoevenagel 反応により自発的に閉環する反応である (Scheme 7.2).



Scheme 7.2

通常 Knoevenagel 反応は塩基性条件下で反応が促進される。そこで、2nd Step 後にナトリウムメトキシドを加えさらに 1 時間攪拌したが、収率の向上は見られなかった。

## 8. Azulenoid Indole 誘導体の合成

インドール環は天然物や医薬品によく含まれる環であり、現在もさかんに研究が行われ、縮合ヘテロ五員環化合物の中で最も重要な環構造である。インドール環は必須アミノ酸であるトリプトファン、染料のインジゴ、合成医薬品で消炎剤として用いられているインドメタシン、 $\beta$ -ブロッカーとして作用して、抗不整脈作用を示すピンドロールなどの分子内の母環として存在する (Fig. 8.1).

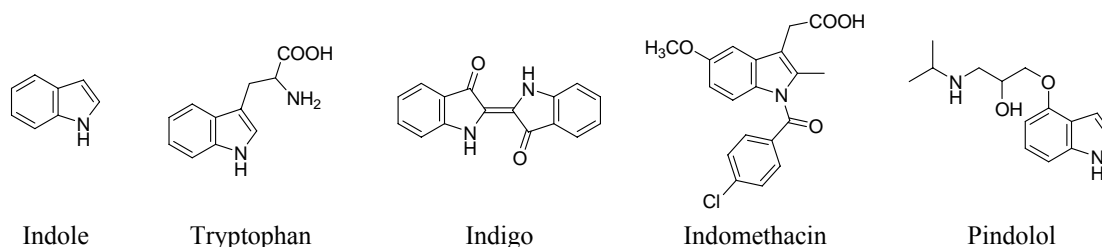


Fig. 8.1 Indole Derivatives

アズレン誘導体には、抗不整脈の薬理作用を持つ HNS-32 があり、さらにインドール誘導体にも抗不整脈作用を示すものがあることから、この 2 つの構造を含む Azulenoid Indole 環誘導体の合成は興味をもたれるところである (Fig. 8.2).

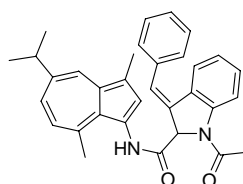
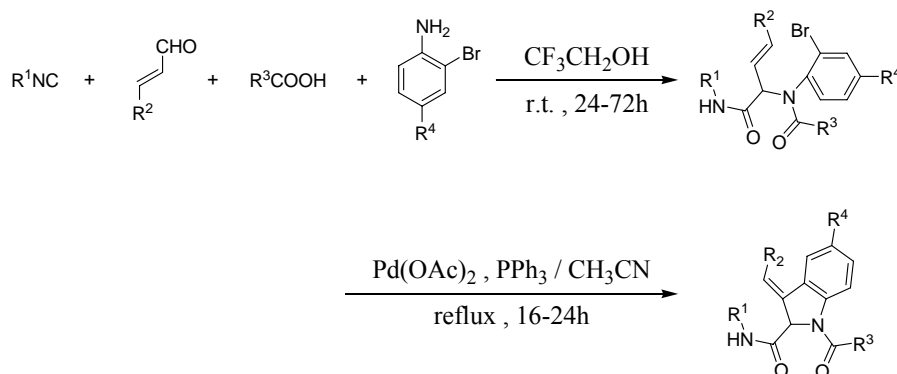


Fig. 8.2 Azulenoid Indole Derivatives

そこで Kalinski らの反応 (Scheme 8.1)<sup>21)</sup> を参考に Azulenoid Indole の合成を行った。



Scheme 8.1



## 8.1. 実験

### 8.1.1. 試薬及び測定機器

#### <試薬>

- Cinnamaldehyde (*trans*-3-Phenyl-2-propenal) (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Acetic acid (Glacial) (特級, Soekawa Chem.Co.,Ltd.)
- 2-Bromoaniline (98%) (Aldrich Chem.Co.,Inc.)
- Methanol (特級, 関東化学株式会社)
- Palladium (II) acetate (97%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Triphenylphosphine (97%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Acetonitrile (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Chloroform (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Dichloromethane (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium sulfate (1 級, 関東化学株式会社)
- Wakogel C-200 (64~210 $\mu$ m, 球状, 和光純薬工業株式会社)
- Hexane (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Acetone (1 級, 和光純薬工業株式会社)

#### <測定機器>

- NMR (日本電子株式会社製 JNM-LA400)
- MS (日本電子株式会社製 JMS-SUN200)
- 融点測定装置製 (BUCHI BUCHI 535)

### 8.1.2. Ugi product (**20**) の合成

シンナムアルデヒド 0.053 g (0.4 mmol), 酢酸 0.024 g (0.4 mmol), 2-ブロモアニリン 0.069 g (0.4 mmol) をそれぞれメタノール 3 mL に溶かし, 室温で 1 時間攪拌した. その後, さらに 3-isocyanoguaiazulene (**3**) を 0.045 g (0.2 mmol) とメタノール 3 mL を加え室温で攪拌した. 反応終了後, クロロホルムで水洗抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (2:1) により **20** を得た.

**20**: blue prisms (from hexane-acetone), mp: 172 °C

MS  $m/z$ : 570 ( $M^+$ ) 5.67% (Calcd for  $C_{33}H_{33}BrN_2O_2$  ( $M^+$ ): 569.5163), Found: 568.1725.

### 8.1.3. 20 の分子内 Heck 反応による Azulenoid Indole (21) の合成

20 を 0.057 g (0.1 mmol) と酢酸パラジウム 0.023 g (0.1 mmol), トリフェニルホスフィン 0.053 g (0.2 mmol) をそれぞれアセトニトリル 20 mL に溶かし, 加熱還流を 24 時間行った. 反応終了後, ジクロロメタンで水洗抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (2:1) により青色部 21 を収率 90 % で得た.

21: blue green prisms (from hexane-acetone), 176 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (6H, d, *J* = 6.0), 1.54 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.93 (2H, broad), 5.85 (1H, s), 6.53-6.70 (1H, dd, *J* = 10.0, 10.4 Hz), 7.12-7.44 (5H, m), 7.64-7.95 (6H, m), 8.36 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 9.32 (NH, s).

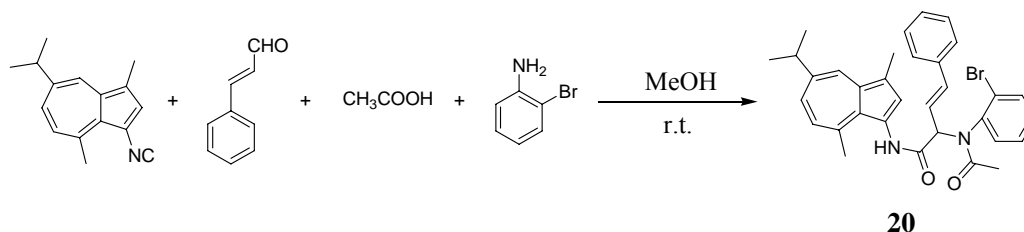
MS *m/z*: 488 (M<sup>+</sup>) 67.48% (Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 487.9727), Found: 488.2464.

## 8.2. 結果および考察

### 8.2.1. Ugi product (20) の合成

シナナムアルデヒド, 氷酢酸, 2-ブロモアニリンをそれぞれメタノールに溶かし, 室温で1時間攪拌した. その後, さらに **3** とメタノールを加え室温で攪拌した. 反応終了後, **20** を得た (Table 8.1).

Table 8.1 Synthesis of Ugi Product (20)



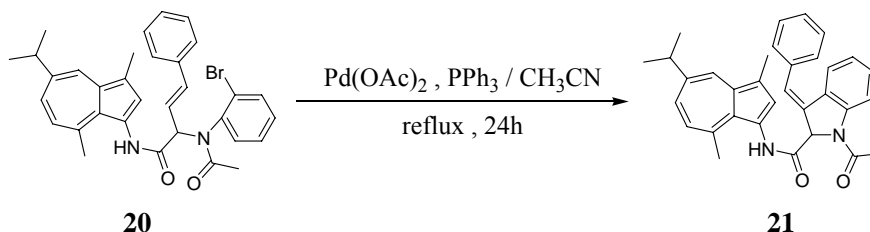
Reaction time (h)	Yield (%)
4	41
12	42
24	57

**20** は MS スペクトルにより,  $m/z$  570 に分子イオンピークが確認されたので **20** の構造を推定した.

**3** を加えた後の反応時間の検討を行った結果, 24 時間の時に最高収率 (57%) を得た. 次いで **20** の閉環反応を行った.

### 8.2.2. 20 の分子内 Heck 反応による Azulenoid Indole (21) の合成

20 と酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィンをそれぞれアセトニトリルに溶かし、加熱還流を24時間行った。反応終了後、21 を収率 90 %で得た。



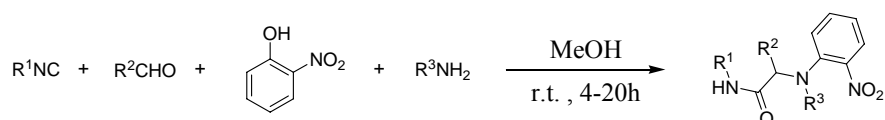
Scheme 8.2

21 は MS スペクトルにより、 $m/z$  488 に分子イオンピークが確認された。また <sup>1</sup>H-NMR では、 $\delta$  1.54 ppm に氷酢酸由来のメチル基のプロトンシグナルが、 $\delta$  2.50 ppm にアズレン環の 1 位のメチル基のプロトンシグナルが、 $\delta$  2.52 ppm にアズレン環の 4 位のメチル基のプロトンシグナルが、 $\delta$  2.93 ppm アズレン環の 7 位のイソプロピル基とキラルプロトンシグナルが、 $\delta$  5.85 ppm にシナナムアルデヒド由来のプロトンシグナルが、 $\delta$  6.53-8.36 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが、 $\delta$  9.32 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された。以上のことから 21 だと判断した。

この 2-Step 反応により 3 から Azulenoid Indole (21) を総収率 52 %で得た。

## 9. Ugi-Smils 反応による種々 Azulene Amide 誘導体の合成

これまで報告してきた Ugi 反応は、イソシアノ化合物、アルデヒド、アミン、カルボン酸の 4 成分で成立する反応である。しかし近年、この組み合わせ以外の新しい Ugi-Smils 反応<sup>22)</sup>が報告された。Ugi-Smils 反応は、カルボン酸に変わりフェノール誘導体またはメルカプト誘導体を用いた反応である。Kaïm らはフェノール誘導体として *o*-ニトロフェノールを用いた Ugi-Smils 反応を報告している (Scheme 9.1)<sup>23)</sup>。



Scheme 9.1

ところで、アズレンの側鎖にアミド結合を持つ誘導体には、抗脂血作用や局所麻酔作用がある。そこで、Fig. 9.1 に示したアズレンアミド誘導体も同様の薬理効果が期待されることから、Scheme 9.1 の反応を参考に、Fig. 9.1 に示すようなアズレンアミド誘導体の合成を行った。

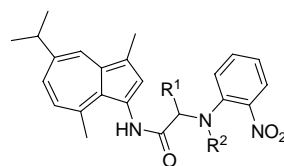


Fig. 9.1 Azulene Amide Derivatives

## 9.1 実験

### 9.1.1. 試薬及び測定機器

#### <試薬>

- Isobutyraldehyde (98%) (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Isopropylamine (99%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- *o*-Nitrophenol (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Benzaldehyde (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Propylamine (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- Aniline (99%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- *p*-Chloroaniline (98%) (特級, 和光純薬工業株式会社)
- 4-Chlorobenzylamine (98%) (Aldrich Chem.Co.,Inc.)
- Methanol (特級, 関東化学株式会社)
- Chloroform (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Sodium sulfate (1 級, 関東化学株式会社)
- Wakogel C-200 (64~210 $\mu$ m, 球状, 和光純薬工業株式会社)
- Hexane (1 級, 和光純薬工業株式会社)
- Acetone (1 級, 和光純薬工業株式会社)

#### <測定機器>

- NMR (日本電子株式会社製 JNM-LA400)
- MS (日本電子株式会社製 JMS-SUN200)
- 融点測定装置 (BUCHI 製 BUCHI 535)

### 9.1.2. Azulene Amide 誘導体の合成

3-Isocyanoguaiazulene (**3**) 0.045 g (0.2 mmol) と種々のアルデヒド (0.4 mmol), *o*-ニトロフェノール (0.4 mmol), 種々のアミン (0.4 mmol) をそれぞれメタノール 6 mL に溶かし, 室温で 2 時間攪拌した. 反応終了後, クロロホルムで水洗抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 濾過後, 溶媒を留去してシリカゲルカラムにより生成物の分離を行い, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (4:1) により緑色部 **22a**, **22b**, **22e**, **22f**, **22g** を, ヘキサン-アセトン混合溶媒 (9:1) により青紫部 **22c** を得た.

**22a**: green prisms (from hexane), mp: 168 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.77-0.81 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.02-1.07 (6H, dd, *J* = 6.4, 6.8 Hz), 1.28 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.30-1.44 (2H, m), 2.30-2.39 (1H, sext, *J* = 6.8 Hz), 2.55 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.90-2.97 (1H, quint, *J* = 6.8 Hz), 3.17-3.22 (2H, sept, *J* = 3.0 Hz), 3.53 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.62 (1H, d, *J* = 10.4), 7.14-7.18 (2H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.57-7.59 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.96 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.14 (NH, s).  
MS *m/z*: 475 (M<sup>+</sup>) 33.44% (Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 475.5178), Found: 475.2835.

**22b**: green prisms (from hexane), mp: 102 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.84-0.90 (3H, m), 0.96 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.08-1.14 (6H, dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz), 1.28 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.24-2.28 (1H, sext, *J* = 3.6 Hz), 2.51 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.91-2.98 (1H, quint, *J* = 6.9), 3.49-3.55 (1H, quint, *J* = 6.5 Hz), 4.05 (1H, d, *J* = 4.4), 6.70 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.17-7.20 (1H, dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz), 7.32-7.36 (1H, ddd, *J* = 0.8, 0.4, 1.2 Hz), 7.40 (1H, s), 7.45-7.48 (1H, dd, *J* = 0.8, 0.8 Hz), 7.55-7.60 (1H, ddd, *J* = 1.6, 1.6, 2.0 Hz), 7.65-7.67 (1H, dd, *J* = 1.2, 1.2 Hz), 7.95 (1H, d, *J* = 2.0), 9.05 (NH, s).  
MS *m/z*: 475 (M<sup>+</sup>) 40.59% (Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 475.2338), Found: 475.2835.

**22c**:

MS *m/z*: 509 (M<sup>+</sup>) 10.03% (Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 509.2988), Found: 509.2678.

**22e**: green prisms (from hexane), mp: 189 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.04 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.12 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.28 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.46-2.71 (7H, m), 2.89-2.99 (1H, m), 3.43 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 15.6), 4.68 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 6.60-6.70 (1H, dd, *J* = 10.4, 10.8 Hz), 7.02-7.09 (1H, m), 7.13-7.27 (7H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.83 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).  
MS *m/z*: 557 (M<sup>+</sup>) 33.81% (Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 557.0213), Found: 557.2445.

**22f**:

MS *m/z*: 509 (M<sup>+</sup>) 7.97% (Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 509.3210), Found: 509.2678.

**22g**: green prisms (from hexane), mp: 85 °C

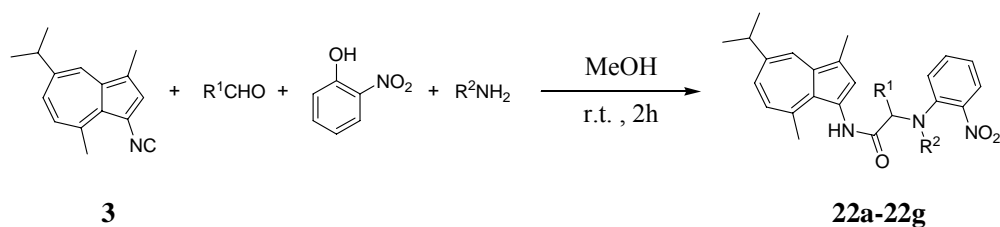
MS *m/z*: 543 (M<sup>+</sup>) 1.76% (Calcd for C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 543.1902), Found: 543.2522.



## 9.2. 結果および考察

3 と種々アルデヒド, *o*-ニトロフェノール, 種々アミンをそれぞれメタノールに溶かし, 室温で 2 時間攪拌した. 反応終了後, **22a-22c**, **22e-22g** を得た (Table 9.1).

Table 9.1 Synthesis of Azulene Amide Derivatives (**22a-22g**)



Product	$R^1\text{CHO}$	$R^2\text{NH}_2$	Yield (%)
<b>22a</b>			27
<b>22b</b>			24
<b>22c</b>			trace
<b>22d</b>			0
<b>22e</b>			14
<b>22f</b>			trace
<b>22g</b>			73

**22a** は MS スペクトルにより,  $m/z$  475 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  0.77-0.81, 1.30-1.44, 3.17-3.22 ppm にプロピルアミン由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  1.02-1.07, 2.30-2.39 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  3.53 ppm にキラルプロトンシグナルが,  $\delta$  7.14-7.96 に芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  8.14 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **22a** だと判断した.

**22b** は MS スペクトルにより,  $m/z$  475 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  0.84-0.90, 0.96, 3.49-3.55 ppm にイソプロピルアミン由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  1.08-1.14, 2.24-2.28 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  4.05 ppm にキラルプロトンシグナルが,  $\delta$  6.70-7.95 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが,  $\delta$  9.05 ppm に NH のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **22b** だと判断した.

**22c** は MS スペクトルにより,  $m/z$  509 に分子イオンピークが確認された. また **22c** は微量なため  $^1\text{H-NMR}$  の解析までは至らなかった.

**22e** は MS スペクトルにより,  $m/z$  557 に分子イオンピークが確認された. また  $^1\text{H-NMR}$  では,  $\delta$  1.04-1.12, 2.46-2.71 ppm にイソブチルアルデヒド由来のプロトンシグナルが,  $\delta$  3.43 ppm にキラルプロトンシグナルが,  $\delta$  4.51, 4.68 ppm に 4-クロロベンジルアミン由来のメチレン基のプロトンシグナルが,  $\delta$  6.60-7.98 ppm に芳香族環のプロトンシグナルが確認された. 以上のことから **22e** だと判断した.

**22f** は MS スペクトルにより,  $m/z$  509 に分子イオンピークが確認された. また **22f** は微量なため  $^1\text{H-NMR}$  の解析までは至らなかった.

**22g** は MS スペクトルにより,  $m/z$  540 に分子イオンピークが確認されたので **22g** の構造を推定した.

種々のアルデヒド, アミンを用いた実験の結果, 試薬の組み合わせによって収率が大きく変化した. 芳香族アミンと脂肪族アルデヒドとの反応では収率が低かったのに対して, 芳香族アミンと芳香族アルデヒドとの反応では高収率となった. また, 芳香族アルデヒドと脂肪族アミンとの反応では低収率となった. この理由については不明であるが, 反応時間, 試薬を入れる順序などを検討することにより, 収率の向上が期待される.

## 10. 結言

3-イソシアノグアイアズレン(3)を用いた種々の Ugi 反応により, 5 種類のヘテロ環を含むアズレンアミド化合物の合成に成功した. また, Ugi-Smils 反応では新しい組み合わせでのアズレンアミド化合物の合成に成功した.

### (1) Azulenoid Benzodiazepine 誘導体の合成

種々のアルデヒドを用いた合成により, Azulenoid Benzodiazepine 誘導体の合成に成功した. また本実験では, 反応試薬に 4-クロロ-2-ニトロ安息香酸を用いて行ったが, 2-ニトロ安息香酸を用いた時の実験と比較し, 飛躍的な収率の向上が見られた. 閉環後の加水分解では, ナトリウム塩とすることで, 水溶性の Azulenoid Benzodiazepine 誘導体の合成にも成功した.

### (2) Azulenoid Benzothiazepine 誘導体の合成

種々のアミンを用いた合成により, Azulenoid Benzothiazepine 誘導体の合成に成功した. 3-イソシアノグアイアズレンを用いた合成では, Mironov らが示した反応経路で反応が進行するのではなく, 典型的な Ugi 反応の反応機構で進行することが示された. しかし, 3-イソシアノグアイアズレンを用いた場合でのみ, 進行する反応機構であるのかは定かではない. 従って, 種々のイソシアノ化合物を用いた実験を行い, 反応機構の検証をさらに続ける必要があると考えられる.

### (3) Ugi 3 component condensation (Ugi 3CC) を用いた Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成

種々のアルデヒドを用いた合成により, Azulenoid  $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成に成功した. また  $\beta$ -Lactam 環の開環による, アズレンアミドカルボン酸への誘導にも成功し, アズレンの持つ抗潰瘍作用が増強した, 新しいアズレン誘導体として期待される.

### (4) Ugi 4 component condensation (Ugi 4CC) を用いた Azulenoid $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成

種々のアルデヒド, アミンを用いた合成により, Azulenoid  $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成に成功した. また加水分解を行いナトリウム塩とすることで, 水溶性の Azulenoid  $\beta$ -Lactam 環誘導体の合成にも成功した. 塩基性条件下あるいは酸性条件下での加水分解反応では  $\beta$ -ラクタム環の開環が起きなかったことから, 耐性菌に対抗する新しい  $\beta$ -ラクタム系抗生物質として期待される. また, ホルマリン, アンモニア水を使った中間体合成において, 界面活性剤 SDS を用いることで飛躍的に収率が向上したことは注目すべき点である. この結果より, 水を嫌う反応において, SDS は分散剤としてだけでなく, 保護剤としても非常に有用であることが分かった.

### (5) Azulenoid Quinolone 誘導体の合成

イソブチルアルデヒドを用いた合成により Azulenoid Quinolone 誘導体の合成に成功した. 今後は種々のアルデヒドとの反応により, ライブラリー化を進める必要がある.

### (6) Azulenoid Indole 誘導体の合成

シンナムアルデヒド, 酢酸を用いた合成により Azulenoid Indole 誘導体の合成に成功した. また, 中間体の Heck による閉環では高収率となった. 今後は種々のカルボン酸との反応により, ライブラリー

一化を進める必要がある。

#### (7) Ugi-Smils 反応による種々 Azulene Amide 誘導体の合成

種々のアルデヒド, アミンを用いた反応の結果, 試薬の組み合わせによって収率が大きく変化した。反応時間, 試薬を入れる順序などを比較, 検討する余地は十分にあり, さらなる収率の向上が期待される。

これら全ての反応において目的物を得ることに成功し, 3-イソシアノグアイアズレン (**3**) を用いた Ugi 反応が, ヘテロ環を含むアズレンアミド誘導体合成において非常に有用であることが示された。今後の検討課題として, 合成したアズレンアミド誘導体の多くはキラル中心を持つことから, 生体活性を持つエナンチオマーの分離を行う必要がある。

## 11. 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, 有機化学, **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, "公開特許公報" (A) 特開平 8-311007
- 5) Y.Tanaka, K.Shigenobu, *Cardiovascular Drug Reviews*, **19**, No.4, 297-312 (2001)
- 6) 浜島良, 岩野勝行, 奥田博久, 薬学雑誌, **98**, (8) 1101-1107 (1978)
- 7) 富山剛, 富山格, 柳沢隆, 二村雅之, "公開特許公報" (B) 特公平 7-121898
- 8) 浜島良, 西村英明, 小島勝彦, 薬学雑誌, **101**, (11) 1048-1052 (1981)
- 9) P.H.Doukas, T.J.Speaker, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **60**, No.2, 184-189 (1971)  
P.H.Doukas, T.J.Speaker, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **60**, No.3, 479-481 (1971)  
P.H.Doukas, T.J.Speaker, R.S.Thompson, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **64**, No.1, 158-161 (1975)
- 10) 中村千夏, 法政大学工学部物質化学科卒業論文  
"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)
- 11) 田原大嗣, 法政大学大学院修士論文  
"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" (2005)
- 12) R.E.Robinson, T.C.Holovics, S.F.Deplazes, G.H.Lushington, D.R.Powell, M.V.Barybin,  
*J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4432-4433 (2003)
- 13) T.Isobe, T.Ishikawa, *J. Org. Chem.*, **64**, No19, 6984-6988 (1999)
- 14) T.A.Keating, R.W.Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7842-7843 (1995)
- 15) C.Faggi, S.Marcaccini, R.Pepino, M.C.Pozo, *Synthesis*, **18**, 2756-2760 (2002)
- 16) 深澤甲, 法政大学工学部物質化学科卒業論文  
"Ugi(4CC)反応を用いた Guaiazulene への Benzodiazepine 環の導入" (2005)
- 17) M.A.Mironov, M.N.Ivantsova, M.I.Tokareva, V.S.Mokrushin,  
*Russ.Chem.Bull.,Int.Ed.*, **53**, 1232-1236 (2004)
- 18) M.A.Mironov, M.I.Tokareva, M.N.Ivantsova, V.S.Mokrushin,  
*Russian Journal of Organic Chemistry*, **40**, No.6, 847-853 (2004)
- 19) R.Bossio, C.F.Marcos, S.Marcaccini, R.Pepino, *Tetrahedron letters*, **38**, No.14, 2519-2520 (1997)
- 20) S.Marcaccini, R.Pepino, M.C.Pozo, S.Basurto, M.G.Valverde, T.Torroba  
*Tetrahedron letters*, **45**, 3999-4001 (2004)
- 21) C.Kalinski, M.Umkehrer, J.Schmidt, G.Ross, J.Kolb, C.Burdack, W.Hiller, S.D.Hoffmann  
*Tetrahedron letters*, **47**, 4683-4686 (2006)
- 22) L.E.Kaim, M.Gizolme, L.Grimaud, J.Oble, *Synlett*, **3**, 465-469 (2007)
- 23) L.E.Kaim, L.Grimaud, J.Oble, *Angewt.Chem.Int.Ed.*, **44**, 7961-7964 (2005)

## 謝辞

本研究を行うにあたり，多大なご指導，ご鞭撻を頂きました法政大学工学部物質化学科 中村暢男教授並びに，法政大学工学部生命機能学科 高月昭教授に深く感謝の意を表します。

また，未熟な私を寛大な心で見守ってくださり，熱心なご指導，ご鞭撻を頂きました法政大学工学部物質化学科 佐藤耕一准教授に心より深く感謝の意を表します。本当にありがとうございました。

そして，田原大嗣氏をはじめとする先達の先輩方，最高の同期達，後輩達，並びに2年間苦楽を共にした法政大学工学部物質化学科有機合成実験室の円子未貴氏に心より感謝の意と，敬意を表します。

最後に，大塚江里子氏，木村奈津美氏，近藤泰史氏，神座康人氏，鈴木優太氏，中川恵介氏にも感謝の意と，敬意を表します。