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

PDF issue: 2025-05-09

無溶媒Ugi反応によるアズレンアミド類の合成

熊倉, 健太 / KUMAKURA, Kenta

(出版者 / Publisher)
法政大学大学院理工学・工学研究科
(雑誌名 / Journal or Publication Title)
法政大学大学院紀要. 理工学・工学研究科編 / 法政大学大学院紀要. 理工学・工学研究科編
(巻 / Volume)
55
(開始ページ / Start Page)
1
(終了ページ / End Page)
2
(発行年 / Year)
2014-03-24
(URL)
https://doi.org/10.15002/00010434

無溶媒 Ugi 反応によるアズレンアミド類の合成

SYNTHESIS OF AZULENE AMIDE DERIVATIVES BY SOLVENT-FREE UGI REACTION

熊倉健太
Kenta KUMAKURA
指導教員　佐藤耕一

法政大学大学院工学研究科物質化学専攻修士課程

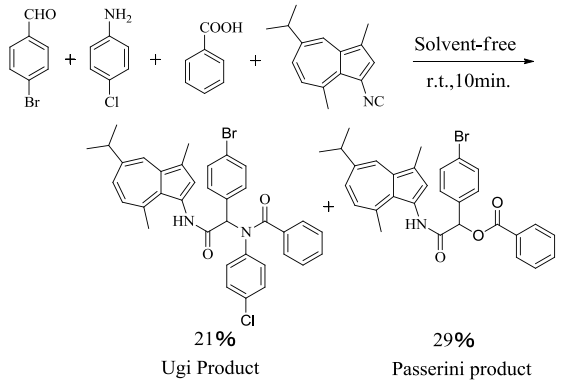
A simple and eco-friendly synthesis of azulene amide derivatives has achieved via solvent-free Ugi reaction. We found that efficient solvent-free reactions required the formation of a liquid phase throughout the course of the reactions. In this context, we developed effective Ugi reaction utilizing previously prepared imines. Furthermore, we also found that under the optimized condition the reaction proceeded selectively just mixing four-components (aldehydes, amines, carboxylic acids, and 3-isocyanoguaiazulene) without preparation of imines.

Key words: *solvent-free, Ugi reaction, azulene*

1. 緒言

アズレン類は穏やかな抗潰瘍，抗炎症性を持つ化合物で，他の医薬骨格をアズレンに導入することにより従来のアズレン類にはない新規薬理効果を持つものや，アズレンに導入した骨格が持つ薬理作用を増強したものができることが多く報告されている．また，アミド結合を側鎖に持つアズレン誘導体は，局所麻酔作用，高脂血作用を示し，アミド結合とカルボン酸を持つ誘導体は，抗炎症作用が増強することが報告されている [1]. そこで当研究室では, 田原 [2]が Ugi 反応によりアズレンアミド類の合成に成功している.

ところで，グリーンケミストリーの観点から，環境負荷の大きな有機溶媒の使用を避けることが望ましい．当研究室では, 円子 [3]が水溶媒中での Ugi 反応によるアズレンアミド類の合成を行ったが，低収率という結果となっている. さらに grinding 法を用いた無溶媒条件下により，合成を試みたが，同時に Passerini 反応が進行し，効率よく反応を進行させることができなかった(**Scheme 1**).



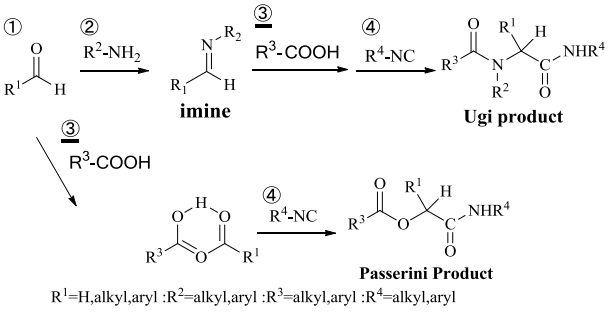
Scheme 1

また，当研究室で小津 [4]は無溶媒条件下において，反応の状態が液体であることが反応の進行に必要な条件であることを示している．しかし，Ugi 反応において無溶媒条件下では反応の状態が均一な液体状態を保つことが難しく，効率よく反応が進行せずに原料が回収される等といった問題点もあった.

本研究では，これらの問題を改善して無溶媒 Ugi 反応を行い，有機溶媒を用いた場合と比較して，短時間で同等かそれ以上の収率でアズレンアミド類を得ることに成功したので，報告する.

2. 実験

Ugi 反応は aldehyde と amine から imine が生成するところから始まり，続いて carboxylic acid，isocyanide と作用し，逐次的に反応が進行していく．しかしながら，one-pot でこの反応を行うと，初めに imine の生成ではなく，aldehyde，carboxylic acid から始まる Passerini 反応が競争的に起こってしまい，順序良く反応が進行しなくなってしまう(**Scheme 2**).



Scheme 2

そこで，Passerini 反応を抑制するため，まず 1step 目で imine の合成を行い，2step かけて Ugi 反応を行った．また，先に述べたように，無溶媒条件下において反応状態が液体であることが効率良く反応を進行させる必要な条件であるので，反応状態を均一な液体に保たせるため，反応試薬の成分に液体を用いることにした.

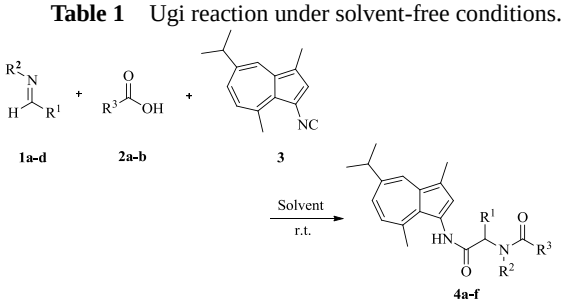
また，本来 Ugi 反応を one-pot で行い，効率よくアズレンアミド類を得られることが望ましい.

そこで 2step かけて合成を行うのではなく，反応試薬の比率を検討することで imine の生成を効率よく行い，競争的に進行する Passerini 反応を抑制させることを考え，one-pot での Ugi(4CC)反応も行った．さらに，これらの合成に用いた液体試薬は大過剰量用いてしまうと，有機溶媒として使用することと変わらないので，反応状態が液体状態を保つ最小限の比率も検討し，合成を行った．

2.1 2step での Ugi 合成

種々の aldehyde と amine から合成した imine(**1a-d**)と本研究の原料となる 3-isocyanoguaiazulene(**3**)に液体の carboxylic acid(**2a-b**)を加え，撹拌し，合成を行った(**Table 1**).

Table 1 Ugi reaction under solvent-free conditions.



Entry	R^1	R^2	R^3	Solvent	Reaction Time	Yield(%)* 4a-f
1	**1a**		**2a**	Methanol	24h.	**4a:** 73 (0)
				Free	1h.	71 (0)
2	**1b**			Methanol	24h.	**4b:** 51 (0)
				Free	30 min.	65 (0)
3	**1c**			Methanol	24h.	**4c:** 62 (0)
				Free	30min.	66 (0)
4	**1d**			Methanol	24h.	**4d:** 61 (8)
				Free	1h.	76 (0)
5	**1a**		**2b**	Methanol	24h.	**4e:** 60 (0)
				Free	5min.	63 (0)
6	**1d**			Methanol	24h.	**4f:** 77 (0)
				Free	5min.	72 (0)

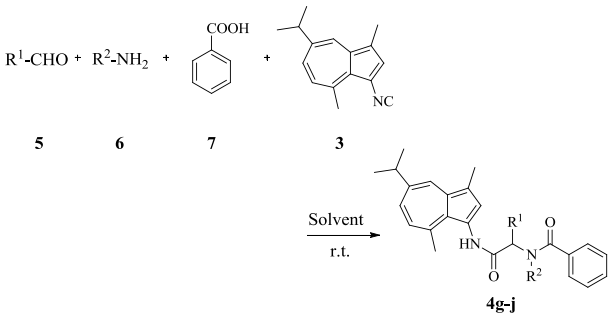
*(): Recovery of 3-isocyanoguaiazulene(**3**)

Entry1-6 の無溶媒条件下においての収率は，1step 目の imine 合成からの通算収率となっている．また，Methanol 中での収率は Ugi(4CC)反応を one-pot で行ったものである．この結果，有機溶媒中の反応と同等かそれ以上の収率で目的物を短時間で得ることができた．

2.2 One-pot Ugi(4CC)合成

次に，aldehyde(**5**)と amine(**6**)，benzoic acid(**7**)そして 3-isocyanoguaiazulene(**3**)の比率をそれぞれ検討し，one-pot で Ugi(4CC)反応を行った(**Table 2**)．また，imine の生成は平衡反応であるため，効率よく生成させるためには **5** か **6** のどちらかを多めに用いる必要があると考えられる．しかしながら，この合成において **5** と **6**，そして **7** が等量であったとしても，Passerini 生成物が確認されなかった．さらに，反応状態が液体であるという必要条件を満たさなければならないので，**3** に対して，他の反応試薬を多めに用い，**Table 2** に示した比率となっている．

Table 2 Ugi(4CC) reaction under solvent-free conditions.



Entry	R^1-CHO 5	R^2-NH_2 6	Ratio 5 : 6 : 7 : 3	Solvent	Reaction Time	Yield (%)* 4g-j
1	**5a**	**6a**	2 : 1 : 2 : 1	Methanol	18h.	**4g:** 72(0)
				Free	10 min.	58(trace)
2	**5b**		2 : 1.5 : 2 : 1	Methanol	24h.	**4h:** 53(0)
				Free	10 min.	60(0)
3	**5c**	**6b**	2 : 2 : 2 : 1	Methanol	24h.	**4i:** 56(42)
				Free	15 min.	64(6)
4		**6c**	2: 2 : 2 : 1	Methanol	24h.	**4j:** 56(37)
				Free	15 min.	81(0)

*(): Recovery of 3-isocyanoguaiazulene(**3**)

この結果，反応比率を検討することで，one-pot 反応においても副反応の進行を抑制することができ，効率よく Ugi 反応を進行させることができることがわかった．

3. 結言

無溶媒条件下で反応状態が液体であるという条件を満たし，副反応である Passerini 反応を抑制させるために，1step 目で imine を合成し，2step かけて Ugi 反応を行うことで，有機溶媒を用いた場合と比べ，短時間で同等もしくは，それ以上の収率でアズレンアミド類を得ることに成功した．また，反応比率を検討することで one-pot においても副反応を抑制させることができ，効率よくアズレンアミド類を得られる可能性も見出した．

本研究で行った実験は，簡単な操作や装置で行うことができ，室温，無溶媒といった条件下で行われているため，グリーンケミストリーの可能性も見出した．このことは，工業的な見地からも重要なことであると考えられる．

参考文献

1) 浜島良，西村英明，小島勝彦，薬学雑誌，**101**，(11) 1048-1052 (1981)
2) 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)
3) 円子未貴，法政大学大学院修士論文，“界面活性剤を用いた水媒体中での アズレン誘導体の合成反応”(2009)
4) 小津匠，法政大学大学院修士論文，“無溶媒 Passerini 反応によるアズレンアミド合成”(2010)