— 論 文 —

(日本化学会誌, 1990, (1), p. 67~71)

© 1990 The Chemical Society of Japan

2-アミノ-1,3-アズレンジカルボン酸ジメチルの
非プロトン性極性溶媒中における
自動酸化と生成物の構造

(1989年5月24日受理)

松原義治・森田全律**・武隈真一*・山本啓司***・野副鉄男****

2-アミノ-1,3-アズレンジカルボン酸ジメチル〔1〕を非プロトン性極性溶媒 (HMPA あるいは DMF) 中 120°C で微泡化した酸素を 72 時間通じ酸化を行い, 転化率 13% で 3 種の主要生成物を得た。各生成物は電子スペクトル, 質量スペクトル, IR および NMR スペクトルによって, 2-アミノ-4-ヒドロキシ-1,3-ナフタレンジカルボン酸ジメチル〔2〕(収率 15%), 3-アミノシクロヘプタ[6]-ピラン-2,4-ジカルボン酸ジメチル〔3〕(収率 15%) および 2-アミノ-6-ホルミル-1,3-アズレンジカルボン酸ジメチル〔4〕(収率 20%) と決定した。

1 緒 言

アズレン類の自動酸化生成物の構造と反応機構の解明に関する研究の一環として, 先に著者らは天然系のグアイアズレンをはじめ母体アズレンおよびそのモノ-, ジ-, トリ-さらにはテトラアルキル置換アズレン類の非プロトン性極性溶媒 (DMF あるいは HMPA) 中における自動酸化について詳細に検討した^{1)~6)}。いずれのアズレン類の場合も反応が極めて複雑になることを認めたが, 興味ある多数の知見が得られた。また, 著者らはグアイアズレンをアズレン類の自動酸化のモデル化合物に選び, グアイアズレンの DMF 希薄 (0.1%) 溶液中における自動酸化, 硫酸あるいは DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) を添加したグアイアズレンの DMF 中における自動酸化およびグアイアズレン

を濾紙にしみこませ, 太陽光線照射, 室内, 暗室内の 3 種の条件下での自然放置 (空気) 酸化についても詳細に検討し, これらからも興味ある多数の知見が得られた⁷⁾。これまでの実験結果^{1)~7)}から著者らは反応機構についてもほぼ解明している。

今回, アルキル置換アズレン類の自動酸化に対する挙動と比較する目的で, アズレン骨格の最も電子密度が高い C₁-および C₃-位にメトキシカルボニル基をもつ 2-アミノ-1,3-アズレンジカルボン酸ジメチル〔1〕の HMPA あるいは DMF 中における自動酸化について検討した。

2 実 験

2.1 試 料

2-アミノ-1,3-アズレンジカルボン酸ジメチル〔1〕は野副らの方法⁸⁾にしたがって合成した。性状を以下に示す。

〔1〕: 黄色針状晶, mp 132~133°C (from MeOH/H₂O=1/1); IR(KBr) 3460, 3350 (NH₂), 1690, 1670 (CO) cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.98 (6H, s, 2COOMe), 7.45 (1H, J_{5,6}=J_{6,7}=10.0, J_{4,6}=J_{6,8}=1.1 Hz, H-6)⁺, 7.55 (2H, J_{4,5}=J_{7,8}=11.0 Hz, H-5, 7)⁺, 7.76 (2H, brm, NH₂), 9.13 (2H, H-4, 8)⁺ (*A₂B₂M 系スペクトル)

2.2 機器分析

核磁気共鳴スペクトルは日本電子 FX-200 型 (200 MHz, ¹H-NMR) 核磁気共鳴吸収装置で測定した。なお, ¹H-NMR スペクトルのパラメーターはデカップリングおよび得られたスペクトルのシミュレーション解析によって確認した。他は既報⁷⁾に記載したように行った。

7) S. Takekuma, Y. Matsubara, H. Yamamoto, T. Nozoe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 475(1988).

8) T. Nozoe, S. Seto, S. Matsumura, Y. Murase, *ibid.*, **35**, 1179(1962).

近畿大学理工学部応用化学科, 577 東大阪市小若江

** 近畿大学理工学総合研究所, 577 東大阪市小若江

*** 岡山大学理学部化学科, 700 岡山市津島中

**** 高砂香料株式会社東京研究所, 144 東京都大田区蒲田

1) a) T. Nozoe, S. Takekuma, M. Doi, Y. Matsubara, H. Yamamoto, *Chem. Lett.*, **1984**, 627.

b) Y. Matsubara, S. Takekuma, K. Yokoi, H. Yamamoto, T. Nozoe, *Chem. Lett.*, **1984**, 631.

c) Y. Matsubara, S. Takekuma, K. Yokoi, H. Yamamoto, T. Nozoe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 1415(1987).

2) S. Takekuma, Y. Matsubara, H. Yamamoto, T. Nozoe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 3721(1987).

3) 松原義治, 武隈真一, 井端勝裕, 山本啓司, 野副鉄男, *日化*, **1987**, 1555.

4) 武隈真一, 松原義治, 山本啓司, 野副鉄男, *日化*, **1988**, 157.

5) 武隈真一, 松原義治, 松井秋一, 山本啓司, 野副鉄男, *日化*, **1988**, 923.

6) Y. Matsubara, S. Matsui, S. Takekuma, H. Yamamoto, T. Nozoe, *Yukagaku*, **38**, 471(1989).

2.3 酸化反応

Φ18×600mm のマイレックスガラス製反応器を用い、試料 [1] 0.8g を HMPA 16g (試料 [1] に対して 20 倍量) に溶解し、反応温度 120°C で 72 時間微泡化した酸素を反応器底から導入し酸化した。反応終了後水 (200ml) を加え、エーテル (50 ml×4 回) で反応混合物を抽出し、エーテル層を水で十分洗浄してから無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下エーテルを留去して反応混合物 0.8g を得た。反応混合物の TLC (Merck 社製シリカゲル 60 F-254; 展開溶媒、ヘキサン/酢酸エチル=1/1) は図 1 に示した; 生成物の R_f 値 (後に述べる) は同展開溶媒で得られたものを示した。得られた反応混合物はまず固定相にシリカゲル (ワコーゲル C-300) を、移動相にヘキサン-酢酸エチル系の混合溶媒を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、未反応の出発試料 [1] と生成物とを順次分離し、極性生成物はメタノールで溶出させた。つぎに得られた生成物についてはさらに数回同一条件のシリカゲルカラムクロマトグラフィーをくり返して各成分を分離、精製してから電子スペクトル、質量スペクトル、IR および NMR スペクトルを測定した。

2.3.1 2-アミノ-1,3-アズレンジカルボン酸ジメチル [1]: 出発試料 [1] を 700mg (87.5 wt%) 回収した。 R_f 0.69.

2.3.2 2-アミノ-4-ヒドロキシ-1,3-ナフタレンジカルボン酸ジメチル [2]: mp 143°C の無色針状晶を 15mg (消失した [1] に対して収率 15%) 得た。

R_f 0.76; UV λ_{max} (CHCl₃) nm(log ϵ): 230 (4.22), 243 sh (4.15), 249 (4.13), 255 (4.11), 261 (4.07), 354 (3.75)

EI-MS, m/z : 275(M⁺, 98%), 243(100), 228(27), 221(90), 183(85), 155(56), 127(68), 101(49)

IR(KBr): 3450, 3360(NH₂, O-H), 1740, 1715(C=O) cm⁻¹
¹H-NMR(CDCl₃), δ : 4.02(3H, s, MeO₂C-3 または 1), 4.11(3H, s, MeO₂C-1 または 3), 5.93(2H, brs, 2-NH₂), 7.31(1H, J =8.0, 6.0, 1.5 Hz, H-7)⁺, 7.335(1H, J =8.0, 6.0, 1.1 Hz, H-6)⁺, 8.17(1H, J =8.0, 1.1 Hz, H-5), 8.55(1H, J =8.0, 1.1 Hz, H-8)⁺, 12.66(1H, s, 4-OH) (⁺ABMX 系スペクトル)

Found: m/z 275.0787

Calcd for C₁₄H₁₃NO₅: M, 275.0793

2.3.3 3-アミノシクロヘプタ[*b*]ピラン-2,4-ジカルボン酸ジメチル [3]: mp 148°C の橙色針状晶を 15mg (15%) 得た。

R_f 0.63; UV λ_{max} (CHCl₃) nm, 312, 325 sh, 450

EI-MS, m/z : 275(M⁺, 78%), 243(20), 216(100), 184(95), 157(63), 128(63), 101(41), 89(49), 77(37), 59(37)

IR(KBr), 3430, 3320(NH₂), 1750, 1715, 1700(C=O) cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃), δ : 3.58 (3H, s, MeO₂C-4 または 2), 3.90 (3H, s, MeO₂C-2 または 4), 5.73 (1H, brdd, J =9.5, 0.5 Hz, H-5), 5.88 (1H, brs, 3-NH), 6.28 (1H, brddd, J =11.5, 6.5, 0.5 Hz, H-7), 6.39 (1H, brddd, J =9.5, 6.5, 0.5 Hz, H-6), 6.48(1H, brddd, J =11.5, 6.5, 0.5 Hz, H-8), 6.95 (1H, brdd, J =6.5, 0.5 Hz, H-9)

Found: m/z 275.0761

Calcd for C₁₄H₁₃NO₅: M, 275.0793

2.3.4 2-アミノ-6-ホルミル-1,3-アズレンジカルボン酸ジメチル [4]: mp 204°C の橙色針状晶を 20mg (20%) 得た。

R_f 0.61; UV λ_{max} (CHCl₃) nm(log ϵ): 251(4.21), 311 sh (4.36), 322 sh(4.56), 335(4.77), 380(4.07), 418 sh(4.13), 442(4.15)

EI-MS, m/z : 287(M⁺, 100%), 255(62), 224(32), 197(94)

IR(KBr): 3450, 3350(NH₂), 1790, 1700, 1675(C=O) cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃), δ : 4.01(6H, s, MeO₂C-1, 3), 8.01(2H, brd, J =11.0 Hz, H-5, 7), 8.12(2H, brs, 2-NH₂), 9.14(2H, brd, J =11.0 Hz, H-4, 8), 10.02(1H, s, OHC-6)

以上の生成物のほかに、黒褐色の極性生成物 (R_f 0.0) を 50mg (生成物中の 50 wt%) 得た。

DMF 中における 2-アミノ-1,3-アズレンジカルボン酸ジメチル [1] の酸化を HMPA 中の場合と同様の反応条件下で試みたところ、反応生成物の組成、生成比ともに同様の傾向が得られた。

3 結果および考察

2-アミノ-1,3-アズレンジカルボン酸ジメチル [1] の HMPA あるいは DMF 溶液に 120°C で酸素を吹き込み 72 時間酸化を行った。反応生成物の TLC は、図 1 に示すように、溶媒に HMPA あるいは DMF のいずれを用いた場合も反応生成物の組成、生成比ともに同様の傾向が得られ、3 種以上の生成物の存在が認められた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを数回くり返して行い、反応混合物から各種生成物を分離、精製した。回収原料 [1] の収率から計算した [1] の転化率は 13% と低く、アルキル置換アズレン類の自動酸化¹⁾⁻⁶⁾の場合と比較して、[1] は本反応条件下では酸化を受けにくいことが判明した。これはア

Fig. 1 TLC diagram of autoxidation products of dimethyl 2-amino-1,3-azulenedicarboxylate [1]

ズレン骨格のうちで通常最も反応性が高い C_1 -および C_8 -位が、電子求引性のメトキシカルボニル基で置換されているために、これらの位置が無置換のアズレン類とくらべて三重項酸素によるラジカル反応の進行が抑えられているものと考えられる。各種生成物の構造は電子スペクトル、質量スペクトル、IR および NMR スペクトルを測定し、それらの解析結果から決定した。

生成物〔2〕は無色針状晶で、電子スペクトルにはアズレン骨格の特徴的な吸収は認められず、ナフタレン系の吸収を示し、その最長波長は $\lambda_{\max}$ 354 nm ($\log \epsilon$ 3.75) であった。EI-MS スペクトル測定時の TIC (Total Ion Chromatogram, 試料加熱温度 40~350°C, 64°C/min) は単一ピークを示したことから、TLC による純度測定結果とをあわせて〔2〕は単一成分であることを強く支持する。その EI-MS スペクトルには m/z 275 に分子イオンピークが 98% の強度で認められ、 m/z 243 のフラグメントイオンピークがベースピークとして認められた。HR-MS スペクトルは $C_{14}H_{13}NO_5$ (測定誤差 -0.6 mMass) の組成を強く支持し、IR スペクトルには 3450 と 3360 cm^{-1} にアミノ基とヒドロキシル基の幅広い吸収が、1740 と 1715 cm^{-1} にエステルのカルボニルに基づく吸収が認められた。さらに 1H -NMR スペクトルには δ 4.11 と 4.02 ppm に C_1 -と C_8 -位の2個のメチルエステル基のプロトン、5.93 に C_2 -位のアミノ基の2個のプロトン、7.31, 7.335, 8.17, 8.55 に C_5 ~ C_6 -位の隣接した4個のプロトンおよび 12.66 に C_8 -位のエステルのカルボニルと分子内水素結合して低磁場シフトしていると考えられる C_4 -位のヒドロキシル基のプロトンの各シグナルがそれぞれ実験の部に記載したカップリング定数 (J 値) で認められた。 C_5 ~ C_6 -位の各プロトンシグナルについては C_1 -位の $COOMe$ 基による異方性効果によってベリ位にある H-8 がもっとも低磁場 (δ 8.55) のシグナルと考えられ、残りのプロトンは J 値の関係から実験の部に示したような帰属を行った。

以上のことから、生成物〔2〕は2-アミノ-4-ヒドロキシ-1,3-ナフタレンジカルボン酸ジメチルと決定した (図2)。なお、本反応では1-ナフトール誘導体が得られたが、これはアルキル置換アズレン類の自動酸化^{1)2)4)~7)}の場合にナフトキノン系転位生成物が得られることを考慮すると、アズレン類からナフタレン類へ

の転位機構を明らかにする上で興味あることと思われる。

生成物〔3〕は橙色針状晶で、電子スペクトルにはアズレン骨格の特徴的な吸収は認められず、その最長波長は $\lambda_{\max}$ 450 nm ($\log \epsilon$ 4.14) であるのでむしろ転位生成物の可能性を示唆している。EI-MS スペクトル測定時の TIC (測定条件は生成物〔2〕の場合と同様) は単一ピークを示し、TLC による純度測定結果も〔3〕が単一成分であることを強く支持した。その EI-MS スペクトルには m/z 275 に分子イオンピークが 78% の強度で現われ、 m/z 216 のフラグメントイオンピークがベースピークとして認められた。HR-MS スペクトルは $C_{14}H_{13}NO_5$ (測定誤差 -3.2 mMass) の組成を示し、IR スペクトルには 3430, 3320 cm^{-1} にアミノ基による特徴的な吸収が、1750, 1715, 1700 cm^{-1} にエステルのカルボニルに基づく吸収が認められた。さらに 1H -NMR スペクトルには δ 3.58 と 3.90 に2個のメチルエステル基による単重線、5.73, 6.28, 6.39, 6.48, 6.95 に5個の隣接したプロトンおよび 5.88 にアミノ基の1個のプロトンの各シグナルが実験の部に記載したカップリング定数で認められた。5個の隣接プロトンの δ および J 値からこれらは七員環上のプロトンによるものであることはわかるが、出発物〔1〕の対応するパラメーター (実験の部に記載) との比較から〔3〕にはアズレン骨格が存在しないと考えられる。これら5個の環プロトンのシグナルのうち末端の1個は 5.73 と高磁場にシフトしており、他の末端の1個は 6.95 と低磁場側に出ており、さらに一つのメチルエステル基のプロトンが 3.58 と高磁場シフトしていることが特徴的である。なお、原因は現在検討中であるが C_8 -位のアミノ基の1個のプロトンのシグナルは認められなかった。

以上のスペクトルデータから、生成物〔3〕の最も妥当な構造式として3-アミノシクロヘプタ[*b*]ピラン-2,4-ジカルボン酸ジメチルが考えられ、 1H -NMR スペクトルのシグナルの帰属は実験の部に記載した。隣接5個の環プロトンの帰属については〔3〕の構造の結合交替と H-5~H-9 の J 値の大きさから推定した。〔3〕は分子モデルの考察から $CDCl_3$ 溶液中では平面でない〔3a〕のような立体配座の方がより安定と思われる。この場合 C_4 位の $COOCH_3$ 基は不飽和七員環部の上部近くに位置するため、その異方性効果でメトキシ基の δ 値の高磁場シフトが説明され

Fig. 2 Structures of autoxidation products of [1]

Scheme 1 Possible reaction pathways for the formation of [2] and [3]

る。また、生成物[3]の構造式として異性体[3b]も考えられるが、予想される立体配座とスペクトルデータから考察すると妥当性は少ないと判断した。なお、[3]は比較的不安定で室温で徐々に分解するが、このような構造をもつ生成物はアルキル置換アズレン類の自動酸化では得られなかったもので、アズレン類の連続の自動酸化生成物の中間体の一つとも考えられ、反応機構解明の観点から興味を持たれる。

生成物[4]は橙色針状晶で、電子スペクトルはアズレン骨格の特徴的な吸収を示し、その最長波長は $\lambda_{\max}$ 442 nm ($\log \epsilon$ 4.15)であった。EI-MS スペクトルには m/z 287 に分子イオンピークがベースピークとして認められ、IR スペクトルには 3450, 3350 cm^{-1} にアミノ基の吸収が、1790, 1700, 1675 cm^{-1} にカルボニルの吸収が認められた。さらに $^1\text{H-NMR}$ スペクトルには δ 4.01 ppm に2個のメチルエステル基のプロトン、8.12 にアミノ基の2個のプロトン、8.01 と 9.14 にそれぞれ2個のプロトン([2d], $J=11.0$ Hz) および 10.02 にホルミル基のプロトンの各シグナルが認められた。

以上のことから、生成物[4]は2-アミノ-6-ホルミル-1,3-アズレンジカルボン酸ジメチルの構造であると決定した(図2)。なお、本反応のように七員環部の C_6 -位に1個のホルミル基が導入されたアズレン誘導体はアルキル置換アズレン類の自動酸

化^{1)2)4)~7)}では得られなかった生成物である。この場合も反応系内ですでに intermolecular one-carbon transfer の中間体が生成し、これの酸化開裂によって C_6 -位のホルミル基に転換したものと考えられるが、この時出発物[1]の C_2 -位のアミノ基の存在がこの反応を促進するかどうかなども含めて、中間体の構造について現在検討中である。

また、本反応生成物中の 50 wt% は黒褐色の極性生成物である。これについては、intermolecular one-carbon transfer の中間体の酸化開裂で生成物[4]が生成すると同時に生成したものと考えられるが、これらの構造についても現在検討中である。すなわち、アルキル置換アズレン類とくらべると反応速度は遅いが、[1]も酸素との電子移動錯体[a]を経て錠中間体の 1-peroxyl diradical [b]を形成し、endo-peroxide [c]からその norcaradiene 型[d]を経て骨格転位の後に1-ナフトール誘導体[2]を与えると考えられる。一方、[3]は[b]より epoxide [e]を経て生成すると推察されるが、グアイアズレンなどのアルキル置換型のアズレンでは類似の経路で[3]のタイプの中間体は得られず、さらに酸化が進んだ(Z)-3-phenyl-2-butenal 誘導体が分離されているので、今回[3]が分離されたことは重要な知見である。

(1984年11月、第46回有機合成シンポジウムで一部発表)

Autoxidation of Dimethyl 2-Amino-1,3-azulenedicarboxylate in Aprotic Polar Solvents and Structures of the Products

Yoshiharu MATSUBARA, Masanori MORITA**, Shin-ichi TAKEKUMA*, Hiroshi YAMAMOTO*** and Tetsuo NOZOE****

Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering,
Kinki University; Kowakae, Higashi-Osaka-shi 577 Japan

** Research Institute for Science and Technology, Kinki University;
Kowakae, Higashi-Osaka-shi 577 Japan

*** Department of Chemistry, Okayama University; Okayama-shi 700 Japan

**** Tokyo Research Laboratories, Takasago Corporation; Kamata, Ohta-ku,
Tokyo 144 Japan

Autoxidation of dimethyl 2-amino-1,3-azulenedicarboxylate [1] at 120°C in HMPA or DMF for 72 h gave three major products (in 13% conversion). They were dimethyl 2-amino-4-hydroxy-1,3-naphthalene dicarboxylate [2] (15% yield based on consumed [1]), dimethyl 3-aminocyclohepta[b]pyran-2,4-dicarboxylate [3] (15% yield), and dimethyl 2-amino-6-

formyl-1,3-azulenedicarboxylate [4] (20% yield). The structures of these products were established by the spectroscopic (UV, MS, IR, and NMR) data. Possible reaction pathways are suggested for the formation of [2] and [3].