アズレンに関する研究 (第 8 報¹⁾) Guaiazulene に Maleic
Anhydride, Acrylic Acid の作用小倉 勲, 佐藤耕一,^{2a)} 山口正雄,^{2b)} 大谷 靖^{2c)}近畿大学理工学部,^{2a)} 和歌山県立医科大学,^{2b)} 甲南化工株式会社^{2c)}Studies on Azulene. VIII.¹⁾ The Reaction of Guaiazulene with
Maleic Anhydride or Acrylic AcidISAO OGURA, KOHICHI SATO,^{2a)} MASAO YAMAGUCHI,^{2b)} and YASUSHI OHTANI^{2c)}Faculty of Science and Engineering, Kinki University,^{2a)} Wakayama Medical
College^{2b)} and Khonan Kakho Co., Ltd.^{2c)}

(Received November 14, 1970)

Guaiazulene formed blue needle crystals on reaction with maleic anhydride or acrylic acid in a boiling water bath. The products obtained in this experiment were confirmed as 3-(7-isopropyl-1,4-dimethyl)azulenyl compounds from visible, infrared, nuclear magnetic resonance, and mass spectra, and maleic anhydride adduct was found to be dissociated at a high temperature from gas chromatography and mass spectra.

Treibs³⁾ は azulene および isoguaiazulene の diene 合成を行ない, dienophile は azulene 類に正常な付加反応をせず, pyrrole と maleic anhydride の反応で pyrrolylsuccinic anhydride が生成⁴⁾すると同様, 1 位置換反応物が生ずることを可視部吸収 spectra および赤外吸収 (IR) spectra より確認し, 反応には 200—350° の高い温度が必要で, azulene 核の 5 員環に methyl 基の存在は反応を容易にすると述べている.

筆者らは guaiazulene の種々の誘導体合成の試みのなかで, guaiazulene (I) に maleic anhydride (II), acrylic acid (III) を比較的低温で反応させ, 結晶性化合物を得た.

I を沸騰 benzene 中で II と, III は I との混合物を沸騰水浴中でいずれも 2 時間加熱し, 前者は benzene を留去して一夜放置することにより, 後者は反応後減圧で未反応の III を留去することにより, いずれも青色結晶 (IV および VIII) を析出した. I と II の反応において, 等 mole 量の使用では樹脂状物が多量に, II を 1.5 mole 量使用した場合には約 40% の収率で結晶化合物を得たが, それ以上使用した場合には未反応の II が生成結晶に混入した.

これらの生成物およびその誘導体の元素分析値は, いずれも I に II または III の 1 分子が結合した化合物に相当したが, Treibs の報告と異なり比較的低温での反応であるため, いかなる構造を有するかについて種々検討を試みた.

結 果 と 考 察

1. 可視部吸収 Spectra

最大吸収極大値が benzene 溶液で I は 603, IV は 607, VIII は 622 mμ に存在し, 吸収曲線はいずれも I に類似した. 生成結晶の色, 吸収曲線および VIII が濃 phosphoric acid に吸収され, 水による希釈で分離したことなどより, 生成物中に azulene 骨格は不変で存在していることが知られた.

1) 第 7 報: 大谷 靖, 川瀬勝凡, 中村勝一, 小倉 勲, 薬誌, 91, 674 (1971).

2) Location a) Kowakae, Higashiosaka, Osaka; b) Hironishi, Wakayama-shi, Wakayama; c) Nakagawa-cho, Takatsuki, Osaka.

3) W. Treibs, *Naturwissenschaften*, 47, 156 (1960).4) O. Diels, K. Alder, *Ann.*, 486, 211 (1931).

Fig. 1. Mass Spectra of Adduct IV and VIII

相当する peak height の比率とほぼ同じになっており、加熱あるいは電子衝撃により IV より I が一部解離し、解離した I の fragmentation も起きていることが認められた。ただし、VIII の spectra では I に相当する peak は非常に小さかった。これは II に存在する 2 個の carbonyl 基の影響によるものと推定されるが、解離は加熱反応の結果とも一致した。

Metastable ion より IV および VIII のいずれも、一部 carboxyl 基が離脱して azulene の骨格に共役する vinyl 基を残したのち、I の isopropyl 基から fragmentation の起こることが知られ、これを黒河ら⁶⁾の報告を参照にすれば Fig. 2 のようになる。なお、VIII より $-\text{CH}_2\text{COOH}$ の離脱も確認されたが、これは acrylic acid が β 位で azulene 骨格に結合している証拠にもなる。

Fig. 2. Fragmentation of Adduct IV and VIII

5) M.C. Klotzel, W.E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 481 (1938).

6) 黒河伸二, 小原和子, 林 修一, “有機化合物のマスペクトロメトリー討論会,” 1970.

4. 核磁気共鳴 (NMR) Spectra

Fig. 3 に I, IV および VIII の NMR spectra を示した. I の 5 個の proton に由来する signal は τ 値で 4.0 以下に認められたが, 生成物はいずれも 4.0 以下の領域では signal および integral curve より 4 個の proton の存在が知られ, 3 位に相当する proton の signal のみが消滅した. したがって, Treibs が可視および IR spectra より決定した 1 位と電子密度の同じ 3 位のみで, II または III が結合していることが知られた. IV の spectra にみられる τ 値 4.65, 4.80 および 4.93 の signal は $-\text{CH}(\text{CO})\text{CH}_2-$ の methyne 基の proton と考えられ, VIII ではこれが認められないことから, VIII は propionic acid の β 位で結合していることが, mass spectra の結果ともあわせ確認された.

5. IR Spectra

IV の IR spectra において, 1862 および 1778 cm^{-1} の吸収より, 生成物中に 5 員環酸無水物の存在が認められた.

Fig. 3. NMR Spectra of I (ca. 15%), IV (ca. 12%) and VIII (ca. 6%) (in CD_3COCD_3)

Fig. 4. Structure of Reaction Products

結 論

Treibs が azulene および isoguaiazulene に dienophile を作用させ, normal でない付加物, すなわち Diels らによる pyrrolylsuccinic anhydride の生成と同様な, azulene 核の 1 位置換化合物の生成を報告しているが, guaiazulene も同様, 3 位に置換した化合物, すなわち, I と II からは 3-(7-isopropyl-1,4-dimethylazulenyl)-succinic anhydride, I と III からは 3-[3-(7-isopropyl-1,4-dimethylazulenyl)]propionic acid が生成したことを確認した. Treibs の報告と異なり, 比較的低温で反応が進行し, 高温では逆に一部解離を起こす結果が得られた.

可視部 spectra の極大吸収値は, Treibs⁷⁾ による azulene の carboxyl 誘導体の補正值より計算すれば, IV は 608, VIII は 620 $\text{m}\mu$ になり, 実測値とよく一致する.

実 験 の 部⁸⁾

1. Guaiazulene 甲南化工 KK 製 mp 30.5—31.5°.

7) W. Treibs, *Ann.*, **603**, 145 (1957).

8) mp 未補正.

2. 装置 日立自記分光光度計 124 型. 日立 gas chromatography K23 型. He, 2 kg/cm². 1 m. PEG 6000, Silicon DC 550, Apiezon Grease L.

Beckmann 赤外線分光光度計 R-5 型. 日立質量分析計 RMU-60. IV 80 eV, evap temp. 230°, oven temp 250°, *m/e* range 600, slit 0.4 mm.

日立核磁気共鳴装置 R-20B. temp. 35°. 60 Mz, sweep width 600 Hz, sweep time 800 sec, H₁ level 5 × 10³.

3. IV および VIII の生成 還流冷却器を付した 500 ml 丸底フラスコに I の 5 g, II の 3.8 g の C₆H₆ (合計 165 ml) 溶液を入れ, 沸騰水浴中で 2 時間加熱. C₆H₆ を留去して一夜放置. 生成結晶を EtOH より再結晶. 収量 2.1 g. mp 124.5—125.5°.

還流冷却器を付した 50 ml 丸底フラスコに I の 5 g, III の 3.6 g を入れ, 沸騰水浴中で 2 時間加熱. 減圧で未反応の III を留去. VIII の結晶直ちに析出. EtOH より再結晶. 収量 2.3 g. mp 146—146.5°. *Anal.* Calcd. IV C₁₉H₂₀O₃: C, 77.0; H, 6.8. Found: C, 76.9; H, 6.7. VIII C₁₈H₂₂O₃: C, 80.0; H, 8.2. Found: C, 80.0; H, 8.3.

4. IV の加水分解 IV の 3 g を 40 ml の EtOH に溶解, NaOH 1 g の 10 ml EtOH 溶液を加え, 水浴上で 2 時間加熱. 時間の経過とともに結晶析出. EtOH 回収後 5% H₂SO₄ で酸性にし, ether で抽出. 抽出液を 5% NaOH で再抽出して酸を分離. EtOH で再結晶. mp 214—215°. *Anal.* Calcd. C₁₉H₂₂O₄: C, 72.6; H, 7.1. Found: C, 72.4; H, 7.0.

5. V の S との加熱 V の 5 g と S の 1 g の混合物を 1 m のガラス管を付した 100 ml 丸底フラスコ中で 260—270° に 2 時間 glycerin 浴中で加熱. Ether 抽出物に 1,3,5-trinitrobenzene を作用. mp 150—152°. I の trinitrobenzoate と混融, mp の降下を認めなかった.

6. VI および IX に NH₂·NH₂·H₂O の作用⁹⁾ V の 12 g を 10% KOH (6 g 含有) 溶液に溶解して (CH₃)₂-SO₄ で, VIII の 0.5 g も同様の割合で ester 化した. 生成した ester (VI および IX, いずれも油状) を直ちに NH₂·NH₂·H₂O と反応させた. すなわち, VI の 4.4 g を EtOH 7 ml に溶解して摺合せ 4 口 50 ml フラスコに入れ, 油浴中微沸騰状態で NH₂·NH₂·H₂O 45.8 g を 2 時間を要して滴加. 生成した結晶を EtOH で再結晶. 青色板状結晶. mp 192—193°. *Anal.* Calcd. C₁₉H₂₆O₂N₄: C, 66.6; H, 7.7; N, 16.4. Found: C, 66.7; H, 7.6; N, 16.4.

IX の 0.5 g を同様に処理して mp 145—146° の結晶生成. *Anal.* Calcd. C₁₈H₂₄ON₂: C, 76.0; H, 8.5; N, 9.9. Found: C, 76.0; H, 8.5; N, 9.8.

謝辞 本研究にあたり元素分析, mass spectra を測定していただいた花王石鹼産業科学研究所の大田 明氏, NMR spectra をお願いした近畿大学薬学部 大槻一夫助教授に深謝する.

9) A.S. Smith, *Org. Syntheses*, IV, 819 (1963).