薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
91 (6) 674—676 (1971)

UDC 547.913.5.0304.07

アズレンに関する研究 (第 7 報¹⁾) グアイアズレンに対する塩化プロピルの作用大谷 靖, 川瀬勝凡,^{2a)} 中村勝一, 小倉 勲^{2b)}甲南化工株式会社,^{2a)} 近畿大学理工学部^{2b)}Studies on Azulene. VII.¹⁾ The Reaction of Guaiazulene with Propyl Chloride

YASUSHI OHTANI, KATSUHIRO KAWASE, KATSUICHI NAKAMURA and ISAO OGURA

Konan Kako Co., Ltd.^{2a)} and Faculty of Science and Engineering, Kinki University^{2b)}

(Received July 13, 1970)

The compounds produced by the action of propyl or isopropyl chloride with guaiazulene had been confirmed as the 3-substituted derivatives of guaiazulene from the visible region and nuclear magnetic resonance spectra. In the reaction with iso-propyl chloride, only one product (I) was obtained, but two products were produced from the reaction with propyl chloride. One of the two latter products was identified with I from retention time and mixed melting point test of the trinitrobenzoate. I and the other (II) were separated from the latter products by gas chromatography and both compounds were examined by mass and nuclear magnetic resonance spectra. From these results, it was confirmed that I and II correspond respectively to 3-isopropyl- and 3-propyl-guaiazulene.

Anderson ら³⁾の研究によれば, azulene の求電子置換反応では 1 または 1 および 3 位に置換が起こり, また 1,3-dichloroazulene の Friedel-Crafts 反応では 5 位が acetyl 化され,⁴⁾ 2-amino-1,3-diethoxycarbonyl azulene では 6 位が臭素化される⁵⁾ ことが, さらに Zimmermann,⁶⁾ Triebs ら⁷⁾による guaiazulene のスルホン化では, 3 位がスルホン酸基で置換されることなどが報告されている。

Benzene の Friedel-Crafts 反応において, iso-propyl chloride を用いた場合には iso-propyl 化のみが行なわれるが,⁸⁾ n-propyl chloride の作用では n-propyl 基が異性化して, n- および iso-propyl benzene が生成することより, 筆者らは guaiazulene の Friedel-Crafts 反応でも同様の反応が起こるか否かの検討および置換位置を確認する目的で, n-, iso-propyl chloride および benzoyl chloride による反応を試みた。

n- および iso-propyl chloride を作用させた反応物を gas chromatography で検討したが, いずれの場合も guaiazulene が未変化で約 60% 以上残存し, 室温 (20—25°) での反応では氷冷下の反応より guaiazulene の重合物と考えられる粘稠物が多く, 反応物の生成量は少なかった。

iso-Propyl chloride を作用させた場合には生成物として t_R 46.5 min (I) の 1 個の peak のみが認められたが, n-propyl chloride の使用では t_R 46.5 および 56.5 min (II) の 2 個の生成物の peak が存在した。分取したこれらの trinitrobenzoate の混融試験で, t_R 46.5 min の生成物は両者とも同一物質であることを確認した。

1) 第 6 報: 大谷 靖, 川瀬勝凡, 中村勝一, 小倉 勲, 薬誌, **89**, 1115 (1969).

2) Location: a) Nakagawa-cho, Takatsuki, Osaka; b) Kowakae, Higashiosaka, Osaka.

3) A.G. Anderson, Jr. J.A. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3824 (1950).

4) A.G. Anderson, L.L. Replogle, *J. Org. Chem.*, **25**, 1275 (1960).

5) 野副鉄男, 佐藤テル子, 松村進午, 浅野 隆, 秋野 一, 日化第 9 年会 (1956) 講演.

6) K. Zimmermann, Dissertation, *E.T.H. Zurich*, 1953, 1.

7) W. Treibs, W. Schroth, *Ann.*, **586**, 202 (1954).

8) W. Kelbe, *Ann.*, **210**, 1 (1881).

9) V. N. Ipatieff, H. Piness, L. Schmerling, *J. Org. Chem.*, **5**, 253 (1940); L.I. Diuguid, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3527 (1941).

Fig. 1. Visible Region Spectra of Guaiazulene, Products (I) and (II)

..... : guaiazulene
 - - - - : product (I)
 ——— : product (II)

生成物の可視部吸収スペクトルを Fig. 1 に示したが、いずれも *n*-hexane 溶液において 631 $m\mu$ に最大吸収極大値を有し、吸収曲線は guaiazulene と類似した。吸収曲線からして azulene 骨格には変化がなく、置換反応が行なわれたと考えられる。

Azulene 骨格の π 電子密度¹⁰⁾ から、guaiazulene に対する求電子置換反応は 3 位に起こることが予想され、3-methyl,¹¹⁾ 3-ethyl-guaiazulene¹²⁾ はいずれも 632 $m\mu$ に吸収極大値を有する報告があり、また Plattner の経験則¹³⁾ より計算すれば、3-alkyl-guaiazulene の吸収極大値は 638 $m\mu$ になる。一方、benzoyl chloride を作用させた生成物は 681, 611 および 569 $m\mu$ に peak があり、Triebs¹⁴⁾ の報告している 3-benzoyl-guaiazulene の spectra と一致した。これらの点より、反応生成物は guaiazulene の 3 位置換体であることが推定される。

分取した生成物 (I, II) および guaiazulene の核磁気

共鳴 (NMR) spectra を Fig. 2 に示したが、(I) および (II) はいずれも 3 位の proton の signal が消滅し、積分曲線からも guaiazulene では 5 個存在する proton が、生成物では 4 個に減少していることが認められ、guaiazulene の 3 位置換が確認された。

I および II の mass spectra を Fig. 3 に示した。いずれも m/e 240 に parent peak が存在して、guaiazulene (m/e 198) に propyl 基の置換した化合物に一致した。両者とも 210.9 に metastable ion peak が存在す

Fig. 3. Mass Spectra of Products (I) and (II)

Fig. 2. NMR Spectra of Guaiazulene, Products (I) and (II) (in CD_3COCD_3)

- 10) B. Pullman, M. Mayot, G. Bertier, *J. Chem. Phys.*, **18**, 257 (1950).
- 11) W. Triebs, H. J. Neupert, J. Hiebsch, *Chem. Ber.*, **92**, 141 (1959).
- 12) M. Miyazaki, M. Hashi, T. Ukita, *Pharm. Bull. Japan*, **8**, 140 (1961).
- 13) Pl. A. Plattner, A. St. Pfau, H. H. Günthard, A. Fürst, W. Keller, E. Heilbronner, B. Susz., *Helv. Chim. Acta*, **20**, 224, 469 (1937); **24**, 283E (1941); **26**, 905 (1943); **28**, 1636, 1647 (1945); **30**, 910, 1100, 1320 (1947).
- 14) W. Triebs, *Chem. Ber.*, **90**, 761 (1957).

ることより、まず methyl 基が離脱して m/e 225 の fragment ion になるが、peak height は I が II に比較して非常に大きく現われた。これは fragmentation を起こし易い iso-propyl 基が I には 2 個存在するためと考えられ、I の NMR spectra において、 τ 値 9.3 から 9.0 の間に 4 個の signal の存在する結果とも一致する。したがって、生成した propyl 置換体のうち、I が 3-iso-propyl, II が 3-*n*-propyl guaiazulene であることが知られた。

以上よりして、benzene に *n*- および iso-propyl chloride を作用させたと同様、guaiazulene に iso-propyl chloride を作用させた場合には 3-iso-propyl guaiazulene のみが、*n*-propyl chloride では 3-*n*- および 3-iso-propyl guaiazulene の両者が生成し、 t_R 46.5 min の生成物が iso-, t_R 56.5 min が *n*-propyl 置換体であることを確認した。

実 験 の 部¹⁵⁾

Guaiazulene 甲南化工 KK 製品をそのまま使用。mp 30.5—31.5°.

装置 日立自記分光光度計 124 型。

日立ガスクロマトグラフィー K23 型。He 20 ml/min, PEG 6000 1 m, Oven temp. 180°.

日立質量分析計——RMU-6D. I.V. 80 eV, Evap. temp. 230°, Oven temp. 250°, Range m/e 600, Slit 0.4 mm.

日立核磁気共鳴装置——R-20B. Temp. 35°, 60 MHz, Sweep width 600 Hz, Sweep time 800 sec, H. Level 5×10^3 .

反応 かきまぜ器、温度計、分液ロートおよび環流冷却器を装置した 100 ml 4 ロフラスコに guaiazulene の CS₂ 溶液を入れ、常温または氷水での冷却下にかきまぜながら約 5 分を要して halide を滴加、2 時間かきまぜて反応した。反応後水を加えて AlCl₃ を溶解、エーテルで抽出、抽出液を乾燥後エーテルおよび CS₂ を減圧で留去した。

C₆H₅ COCl 反応物はエーテルおよび CS₂ を留去して一夜放置することにより結晶析出。EtOH より再結晶して精製。

成分分取 *n*-Propyl chloride の反応物を 1 回に 10 μ l 使用して gas chromatography を行ない、必要成分をガーゼに吸着させる操作を繰返して分取した。

分析値 Trinitrobenzoate mp I 146—147°. II 135—136°. Anal. Calcd. C₂₄H₂₇O₆N₃: C, 63.53; H, 5.99; N, 9.31. Found: (I) C, 63.69; H, 5.96; N, 8.96; (II) C, 63.38; H, 6.01; N, 9.03. Benzoyl guaiazulene mp 121—122°. Anal. Calcd. C₂₂H₂₂O: C, 87.37; H, 7.33. Found: C, 87.18; H, 7.43.

15) mp は未補正。