

速報

Azulene 化学における 2, 3 の知見 その 2*

佐藤 耕一†, 山口 正雄††, 小倉 勲

Some Aspects on Azulene Chemistry Part 2

Koichi SATO†, Masao YAMAGUCHI†† and Isao OGURA

(Received September 18, 1981)

The authors have been studying on chemical behaviour of 4-methyl residue in a molecule of 3-acylated guaiazulenes to observe some interesting phenomena, that is, a spacial interaction in between because of their *peri*-position and an intermolecular dehydration or ester-condensation to accomplish a ring formation of 5:5:7 or 5:7:7 system.

KEYWORDS

peri-interaction, 5:7:7 tricyclic system.

はじめに

筆者等はさきに 3-acylguaiiazulenes **1** の 4-位の methyl 基の活性について速報¹⁾ したが, その後さらに同じ問題についていくつかの知見を積み重ねることができたので, guaiazulene **3** の 4-位の methyl 基が何等かの形で関与していると思われる化学的な挙動について, 考察, 報告する。

1. *peri*-位の 2 つの置換基の相互作用

1. 3-dialkylazulenes の C₁-C_α 結合と C₈-C_{α'} 結合はほぼ平行関係にあり, C_α-C_{α'} 間の距離は *o*-di-alkylbenzenes の 2 つの C_α-C_{α'} 間のそれより短かく, 衆知の *ortho*-effect 以上の大きな空間的な相互作用が上記 *peri*-位の 2 つの置換基の間にも予想される。つぎに筆者等の実験結果を含め, その 2, 3 の実例について述べる。

Reid 等²⁾ は 3-benzylideneguaiiazulenes **2** のいくつかは, 4-位の methyl 基と 3-位の種々な置換基をもった benzylidene 基との空間的な障害のため (相互に *peri*-位), azulene 環と benzene 環が同一平面上に存在できず, trinitrobenzene (TNB) との complex も稠密なつまりかたができないため結晶となり得ないことを示唆し, Hafner 等³⁾ は 4, 6, 8-trimethylazulene **3'** の 1-位 (8-位と *peri*-位) に dimethylaldoimmonium 基 (A) が導入されると (**4'**), 強塩基触媒の作用で 2 つの置換基の間で一重および二重結合を生じて **5** および **6** の homologue (**5'** と **6'**) を与えることを報告している。

筆者等も **3** について, ほぼ同じ方法や反応条件のもとで反応させ, その一部, すなわち一重結合を形成した **5** の合成に成功したが⁴⁾, 二重結合化 (**6** の生成) は未完である。また 3-alkylguaiazulene **9** の Vilsmeier 反応において, 4-位の methyl 基が dimethylaminovinyl 基に変化し (**10** の生成), この基のつよい電子供与性により 2-位が活性化されて formyl 化が促進されるが (**11** の生成), **10** の生成は 3-位の alkyl 基のカサ高さによって大きく左右されることも見出ししている⁵⁾。また 3-formylguaiazulene **1a** が 2 分子間で脱水縮合して 3-formyl-4-(2-(3-guai-

† 法政大学工学部化学教室

†† 和歌山県立医科大学

* 参考文献(1), 標題 "Some Aspects on Azulene Chemistry" をこのシリーズの "その 1" とする。

azulyl) ethylenyl]-4-demethylguaiazulene **12*** を生じ^{11,6)}, また **1a** は 2mol の formaldehyde と反応して安定な 3-methyl-5-isopropyl-1,8-(2',5'-(1',3'-dioxano)azulene **13** を生じ¹¹⁾, また 3-trifluoroacetylguiazulene **1c** はアルカリにより **5** と類似した構造をもった生成物; 1-methyl-7-isopropyl-3,4-(1'-hydroxy-1'-trifluoromethylethano) azulene **14** となり, **14** は質量分析のさい, 脱水して **6** と母核を同じくする 5:5:7 系の化合物: 3-trifluoromethyl-5-methyl-4'-isopropyl (cyclohepteno-1',7',6':1, 7,6-pentalene) **15** が生成していることがうかがい知られたが¹¹⁾, 化学的には単離できなかった。

2. 分子内 ester 縮合による環化の試み

2.1 5:5:7 系の形成

Scheme 1 の **17** より **18** を合成するため, まず guiazulene-3-carboxylic acid **16** の合成を検討した。ところで **16** は **1a** の酸化によっても得られるが, 収率がきわめてわるい。一方, **16** の homologue である azulene-1-carboxylic acid **16'** は 1-trifluoroacetylazulene **1'c** をアルカリで処理すると高収率で得られ⁷⁾, また 1-acetyl 体 **1'b** の iodoform 反応により合成されている¹¹⁾。ところで上述したように **1c** はアルカリにより閉環して **14** となり, 3-acetylguiazulene **1b** に iodoform 反応を試みてみたところ, monoiodo 体 **1e** が得られたにとどまった。しかし trichloroacetylguiazulene **1d** を 3 種の alcohol 中で個別にアルカリと短時間加熱処理したところ, **16** ではなしに, 直接それぞれの alcohol に対応する ester; **17a**, **17b** および **17c** が得られ, 反応時間が長びくと加水分解されていずれも **16** に変化することを知った。ついで **17a** と **17b** について相当する alcohol と alcolate を用いて分子内 ester 縮合による閉環反応を試みたが未だ成功していない^{**}。この **1b**, **1c** および **1d** のアルカリに対する挙動における 4-位の methyl 基のかかわりを考えてみるのに, 当然 methyl, trifluoromethyl, trichloromethyl および triiodomethyl 基の順にかさ高くなるので, 4-位の methyl 基との空間的な相互作用もこの順序で大きくなり, **1b** は充分な量

の iodine を用いても **1e** までは反応が進むが, **1f** までは進行せず, **1c** では先述したように **14** を生成し, これは 3-位の carbonyl 基に 4-位の methyl 基の水素原子 (この場合は proton として) が移動しやすい (接近した) 空間配置となっていることが期待され, **1d** のみ通常の haloform 反応が進行するが, この場合も hydroxy anion よりも alcolate anion の方が carbonyl 基の炭素原子に接近しやすい空間的な位置関係を考えねばならず, 具体的な機構は明らかでない。なお **17b** は **1a** と ethyl trichloroacetate **21j** を ethanol 中 piperidine を触媒として作用させても得られているので, trichloromethyl 基の見掛け上の電気陰性度の大きさがこの種の反応に適当であるかも知れない。ところで Hafner 等⁹⁾ は 5:5:7 系の **6'** はつよい張力のため不安定であると述べており, **18** も不安定である可能性がつよいが, **13** や Hafner 等の 5:5:7 系の nonbenzenoid 芳香環²⁹⁾³⁾ から予想される **19** にはかなりの安定性が期待される^{***}。

2.2 5:7:7 系の形成

19 の合成原料としてまず **20i** を取り上げたが, それは (a) **1a** と **21i** から容易に合成され, (b) 2つの carbonyl 基が共役した二重結合を介して, もともと正電荷の側に分極した 7 員環をよりつよく正に帯電させ, 4-位の methyl 基をより活性化させることが考えられたからで, また **20d** や **20j** にもその可能性があることから, まず **1a** と活性 methyl もしくは methylene 基をもった 12 種の化合物 **21** の縮合反応を試み⁸⁾, 数例を除きいずれも予期した生成物 **20** を得た。予期以外であったものを以下に示す。まず malonic acid **21h** との縮合物ははじめ二塩基性酸 **20h** と思われるものであったが, 分離, 精製の段階で次第に変化し, 最終的に純粋な β -(3-guaiazulyl) acrylic acid **20i** が単離された。fluorene **21m** とは piperidine 触媒では反応せず, よりつよい塩基である alcolate を用いてようやく目的を達した。これは **21k**, **21l**, **21m** の順に methylene 基の proton 解離が小さくなり^{****} proton の移動に次ぐ脱水反応による分子の平面化の段階で, 4-位の methyl 基が空間的に障害し, むしろ解離の

*** azulene 環の C₁-C₉-C₈ のなす角度は約 123.4° で正七角形の内角の 128.5° に近い (正五角形では 108°)。

**** pka は **21k**, **21l** および **21m** でそれぞれ大略 15, 20 および 25 である。(大木道則, "酸と塩基" p. 22, 23 (培風館)。

* "その 1" で本報の **12** と同じ化合物 **8** の命名に誤りがあったので訂正する。

** 黒河伸二は **17** のアリルエステルを加熱して閉環に成功したと報告している [日本化学会第 34 回春季大会 (1976)]

方向へ反応が進行したためではないかと思われる。なお piperidine を触媒として用いた場合、反応液に濃塩酸を加えたところ青色の結晶が析出し、このものは水溶性で赤外吸収および元素分析の結果 **22** のような immonium 塩と判明し、おそらく有機触媒機能をもった中間生成物と考えられる。ethyl chloroacetate **21j** とは Darzens 反応とおなじ条件下の反応であるので glycidic acid **23** を正常な生成物と考えるべきであるかも知れないが、Darzens 反応に対し Newman 等⁹⁾ は aldehyde の enol 塩よりも $(\text{ClCHCOOC}_2\text{H}_5)^-\text{Na}^+$ の方が優先した反応機構を提唱しているが、**12** は母核が dipole moment の大きい nonbenzenoid aromatic ring, 特に3-位の formyl 基はつよく分極化して酸としての性質がつよく^{9),10)}、上記の比較ではこの場合後者よりもむしろ前者が優先して反応の経路⁹⁾が異なり、塩素原子の残留した脱水縮合物 **20j** を形成したのではないかと考えられる。phenylacetaldehyde **21f** との反応では融点 174°C の無色の結晶が析出し、これは **21f** の三量体である 1,3,5-triphenylbenzene **24** と同定されたが、**20f** は検出されず、これは **1a** と **21f** の aldehyde 基、**1a** の methyl 基と **21f** の methylene 基の反応性の差によるものであろう。**20i** の分子内 ester 縮合による **19i** の合成は未だ成功せず、**20j** や **20d** については目下検討の段階である。

3. 分子内脱水縮合による環化の試み

1a をポリリン酸を用いて直接脱水反応により **6** とすることは不成功に終わっているが¹⁾、**12** の生成の事実もあるので **1a** に anisaldehyde **25** を piperidine を触媒として反応させたところ、低収率ではあるが予想した通り **26** が得られたので、**1a** の vinylogue である **27** や **28** の型の化合物を経て、5:5:7系の化合物;**29** の合成を試みることにした。目下 **1a** に **21f** を反応させ **27a** もしくは **28a** (**20f** に同じ) のいずれか、また両者を經由して **29a** を、また **28** の一種とみなし得る **20b** より **29b** を、また確実を期するため **20g** より **20f** への還元などを試みているが、いずれも成功していない。

実験の部

反応条件、生成物の収率、融点などの物理定数、元素分析値や構造決定に用いた主な資料は別表にまとめて記載した。

結言と謝辞

筆者らが azulene 化学の研究の原料物質としてきた guaiazulene は 3-位が求電子反応に活性で、4-位の methyl 基はその生成物においてより活性となり、両者を結び付けることにより 5:5:7 系もしくは 5:7:7 系の nonbenzenoid aromatic 多環式化合物の形成を従来から知られている Hafner 等の方法と異なった方向からの approach を試み、未だ最終目的物に到達していないが、その途上において 3-位と 4-位間、すなわち peri-位におけるいくつかの特異な化学反応を明らかにしてすることができた。そしてその機構についてもある程度解明できたが、未だ未解決の点も多く残されている。これら未定の点を今後の課題とした。

本研究の遂行にあたり、元素分析をはじめ種々の分析のほとんどは花王石鹼K.K. 和歌山研究所の山口信一郎博士および同氏の主宰する分析室の方々の御好意と労によるものであり、ここに記して感謝の意にかえたい。

(本研究の一部を日本化学会第25回香料、テルペンおよび精油化学に関する討論会(1981年10月、山口大学)で発表した。)

文 献

- 1) 山口正雄, 佐藤耕一, 小倉勲, 和歌山県立医科大学(進学課程)紀要(英文), **10**, 71 (1980).
- 2) D. H. Reid, W. H. Stafford, W. L. Stafford, G. McLennan and A. Voigt, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1110.
- 3) K. Hafner and J. Schneider, *Ann.*, **624**, 37 (1957).
- 4) 佐藤耕一, 山口正雄, 小倉勲, 日本化学会第43回春季年会(1981)要旨集, p. 880.
- 5) 佐藤耕一, 山口正雄, 小倉勲, 日化誌投稿中.
- 6) S. Kurokawa, T. Safo, T. Noguchi and K. Yano. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **48**, 1559 (1975).
- 7) A. G. Anderson, Jr., R. G. Anderson and L. L. Replogle, *Proc. Chem. Soc.*, **1960**, 72.
- 8) K. Hafner and C. Bernhard, *Ann.*, **625**, 108 (1959).
- 9) M. S. Newman and B. J. Magerlein, "*Org. Re-*

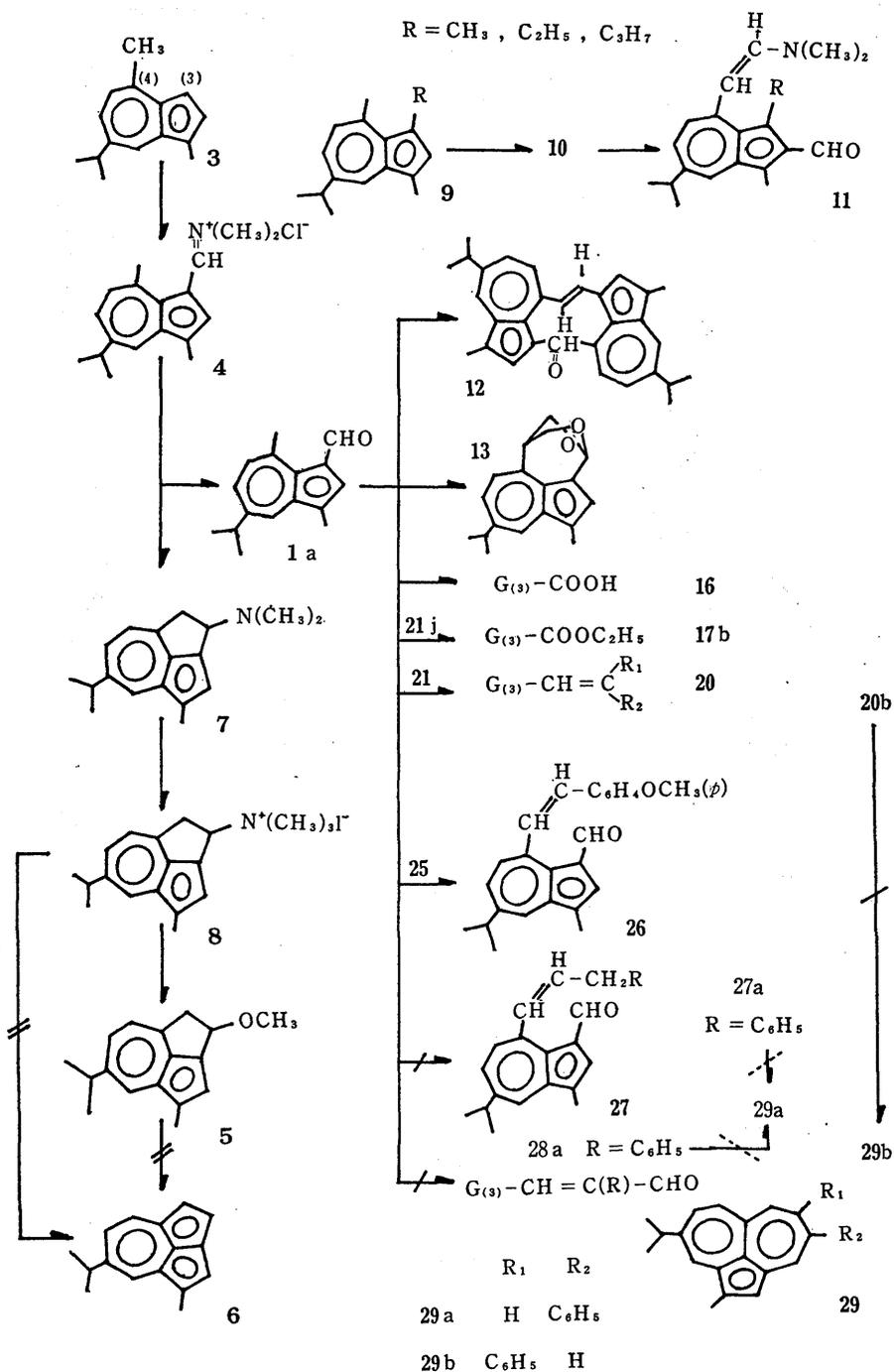


Table I Properiest and Elementary Analysis of Products

No.	Molecular Formula (Weight)	mp(°C)	Color	Elementary Analyses obsd. calcd. (%)				
				C	H	O	N	X
1d	C ₁₇ H ₁₇ OCl ₃ (343.5)	88.0~88.5	brown	59.6	5.0	4.2		30.6
				59.39	4.95	4.66		31.00
1e	C ₁₇ H ₁₉ OI (366)	103.5~104.5	bluish purple	56.2	5.2	4.4		34.3
				55.74	5.19	4.37		34.70
5	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ (240)	62.0~63.0	blue	84.8	8.5	6.7		
				84.96	8.39	6.66		
17a	C ₁₇ H ₂₀ O ₃ (256)	47.0~48.0	dark blue	79.7	8.0	12.6		
				79.69	7.81	12.50		
17b	C ₁₈ H ₂₂ O ₂ (270)	51.5~52.5	bluish purple	79.6	8.3	12.0		
				79.96	8.20	11.84		
17c	C ₁₈ H ₂₂ O ₃ (286)	66.5~66.9	purple	75.2	7.9	16.7		
				76.02	7.69	16.88		
20a	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ (269)	154.0~155.0	redish purple	75.9	7.3	11.7	5.2	
				75.81	7.11	11.88	5.20	
20b	C ₂₄ H ₂₄ O (328)	88.5~89.5	dark brown	88.0	7.5	4.3		
				87.76	7.36	4.87		
20c	C ₁₈ H ₂₀ O ₂ (268)	164.0~165.0	green	80.2	7.7	12.5		
				80.56	7.51	11.92		
20e	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ (283)	118.0~120.0	redish purple	76.3	7.7	11.2	4.9	
				76.30	7.47	11.29	4.94	
20g	C ₂₄ H ₂₃ N (325)	82.5~83.5	brown	88.70	7.14		4.30	
				88.62	7.08		4.31	
20i	C ₂₃ H ₂₆ O ₄ (368)	91.3~92.2	dark yellow	75.0	7.9	17.3		
				74.97	7.66	17.37		
20j	C ₂₀ H ₂₃ O ₂ Cl (330.5)	71.2~71.8	green	72.8	7.1	9.9		(10.2)
				72.62	6.96	9.68		10.74
20k	C ₂₁ H ₂₂ (274)	65.5~66.0	yellowish green	91.6	8.3			
				91.97	8.03			
20l	C ₂₅ H ₂₄ (324)	121.0~122.0	brown	92.5	7.7			
				92.54	7.46			
20m	C ₂₈ H ₂₆ (374)	194.5~195.5	yellowish green	93.6	7.0			
				93.00	7.00			
20n	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂ (307)	175.0~176.0	brown	78.1	6.9	(10.5)	4.5	
				78.18	6.84	10.42	4.56	
22	C ₂₁ H ₂₈ NCl (329.5)	134.5(dec)	bluish purple	76.0	8.7		4.3	10.3
				76.48	8.50		4.25	10.77
26	C ₂₄ H ₂₄ O ₂ (344)	122.0~123.0	green	83.9	7.2	9.6		
				83.72	6.98	9.30		

[†] Molecular weight was identified by mass spectrometric technique except 22.

^{††} Observed value parenthesized was a difference between 100 and a total sum of the others'.

Table II Reactions and Other Evidences

	Reagent(s) and Catalyser Solvents (react. and recryst.) react. Temp., Time and Yield	other Evidence(s)	Ref.
1d	3 + (CCl ₃ CO) ₂ O CCl ₄ and EtOH r. t., 30m. and 71%	ir, ν C=O ; 1678cm ⁻¹ (N.m.)	7)
1e	1b + I ₂ + NaOH MeOH and hexane bp., 30m. and 16%	ir, ν C=O ; 1622cm ⁻¹ (N.m.) nmr, 4.44ppm(COCH ₂ I)	
5	8 + MeONa MeOH and hexane r. t., 20m. and 34%	nmr, 2.80ppm(RO-CH ₃)	8)
17a	1d + NaOH + MeOH MeOH and Et ₂ O-hexane bp., 20m. and 23%	nmr, 3.92ppm(COOCH ₃)	
17b	1d + NaOH + EtOH EtOH and EtOH bp., 30m. and 56%	nmr, 4.39ppm(COOCH ₂ CH ₃)	
	1d + 21j' + piperidine EtOH and EtOH r. t., 1d. and 12%		
17c	1d + NaOH + HOCH ₂ CH ₂ OH HOCH ₂ CH ₂ OH and Et ₂ O-hexane 100°C, 2hr. and 29%	ir, ν OH; 3430cm ⁻¹ (N. m.)	
20a	1a + 21a + piperidine EtOH and EtOH r. t., 1d. and 33%		8)
20b	1a + 21b + NaOH EtOH and EtOH r. t., 1d. and 66%		8)
20c	1a + 21c + piperidine EtOH and EtOH bp., 2hr. and 25%	nmr, 7.16ppm(=CH-COOH)	
20e	1a + 21h + piperidine EtOH and EtOH r. t., 1d. and 40%	nmr, 2.43ppm(=C-CH ₃)	
20g	1a + 21g + EtONa EtOH and EtOH r. t., 1d. and 31%	ir ν C≡N ; 2190cm ⁻¹ (N. m.)	
20i	1a + 21i + piperidine EtOH and EtOH r. t., 1d. and 24%		8)
20j	1a + 21j + EtONa EtOH and hexane ~0°C, 30m. and 5%	ir, ν C=O ; 1700cm ⁻¹ (N. m.) MS, m/e; 330(100.0) 332(35.0)	8)
20k	1a + 21k + EtONa EtOH and EtOH r. t., 12hr. and -80%		8)
20l	1a + 21l + piperidine MeOH and EtOH r. t., 1d. and 7%		
20m	1a + 21m + EtONa EtOH and EtOH bp., 2hr. and 6%		
20n	1a + 21n + AcONa + Ac ₂ O Ac ₂ O and EtOH ~100°C, 3hr. and 57%		
22	1a + piperidine + (HCl) EtOH and H ₂ O bp., 2hr. and in quantitative	ir, immonium structure 2460 and 1610cm ⁻¹ (N.m.)	
26	1a + 25 + piperidine EtOH and hexane bp., 3hr. and 5%	ir, ν C=O ; 1620cm ⁻¹ (N. m.) nmr, 3.86ppm(ArO-CH ₃) 10.54ppm(Ar-CHO)	