



Title	Chromone 3位置換誘導体に関する合成研究
Author(s)	野原, 昭
Citation	大阪大学, 1975, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31360
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

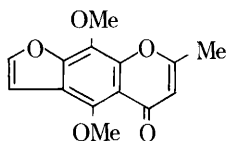
氏名・(本籍)	野原昭
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 3262 号
学位授与の日付	昭和50年2月4日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Chromone 3位置換誘導体に関する合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 池原 森男 教授 吉岡 一郎 教授 滝浦 潔

論文内容の要旨

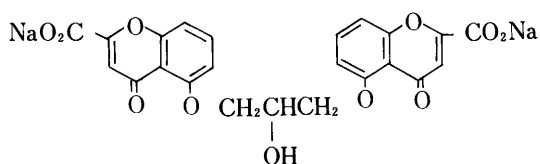
緒 論

Chromone, flavone 誘導体の化学的研究は古くからなされているが、それらの化合物を医薬品へ応用するという面から見れば、ほとんど見るべき成果は認められなかった。

最近イギリスの Fisons 社の研究グループが喘息薬である *Ammi visnaga* Lam. (セリ科, アラビア果実) の成分である Khellin の化学的修飾から, 抗アトピー性抗アレルギー薬として Intal® (Disodium Cromoglycate) を開発し,^{1,2} 注目を浴びるようになって来た。



Khellin

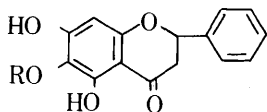


Intal

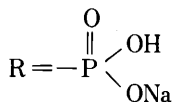
一方, 著者らはアレルギー性疾患に繁用される漢方処方構成要素である黄芩 (コガネバナ, *Scutellaria baicalensis*) の成分である baicalein およびその磷酸エステルが抗アレルギー作用を示す事³に興味を持ち, その構造活性相関を検討するため, いくつかの類似の構造をもつ既知の flavone, chromone 誘導体を合成した。それらの薬理試験成績から, chromone 核の3位にカルボニル基がある事が薬理作用の発現に良い影響を及ぼす事が示唆された。

しかし, これまで chromone 核の3位にアルキル, フェニル基等以外の反応性のある置換基をもつ化合物の合成に関する報告は殆どない。このように3位置換 chromone は合成化学面からも, また薬

理作用の面からも興味ある対象と思われたので、まず3位 aldehyde 誘導体、3位 carboxylic acid 誘導体などの合成研究に着手した。



R = H : Baicalein



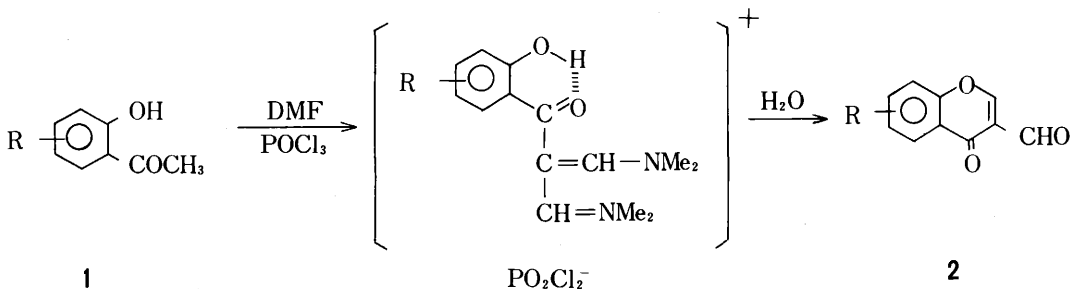
第一章 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 誘導体

第一節 O-Hydroxyacetophenone 類から 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 誘導体の合成

従来、o-hydroxyacetophenone から合成した 2-formyl-2'-hydroxyacetophenone に、オルトギ酸エチルと無水酢酸を反応させて 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde を合成する方法、有機ホウ素環状化合物を原料に用いる方法、フッ素を含む特殊な出発原料を用いる方法等が知られている。しかし、これらの方法により数種の化合物が合成されたにすぎず、収率があまり良くない事、方法として一般性に欠ける等の欠点を持っていた。

著者らは o-hydroxyacetophenone 類 **1** に Vilsmeier 試薬を反応させると、methyl 基に double formylation が起こり、水解すれば 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 誘導体 **2** が一工程で得られる新しい合成法を見出し、一連の化合物を合成した⁴。

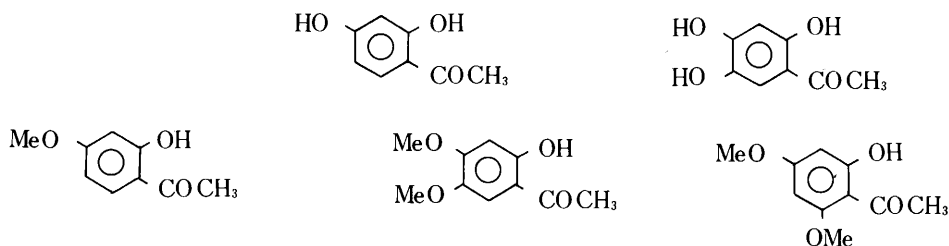
従来、acetophenone 誘導体の methyl 基への double formylation 反応は殆ど知られておらず、成功の原因は **1** の分子内水素結合に起因するものと思われる。



一般に電子吸引基をもつ o-hydroxyacetophenone 類、電子供与基をもつ o-hydroxyacetophenone 類のいずれから目的物が得られる。

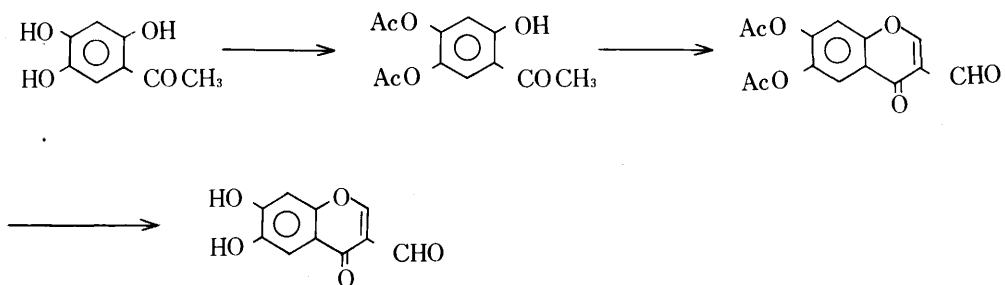
しかし、収率の悪い場合、あるいは目的物が得られない場合としては、①2'位以外に水酸基をもつ場合、②4'位に methoxy 基がある場合が挙げられる。

例えば

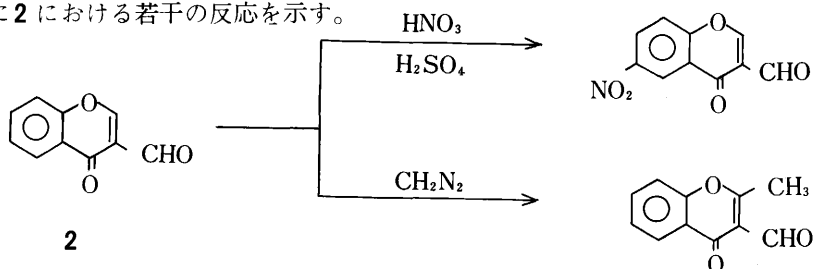


②の場合、その原因はこれらの置換基によるベンゼン環の活性にあると思われる。

①の場合には、2'位以外のOH基をアセチル基で保護する事により目的物が収率よく得られる。



次に**2**における若干の反応を示す。



第二節 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 誘導体の IR, NMR, Mass Spectrum.

IR (KBr) におけるカルボニル吸収は一般に次のようである。

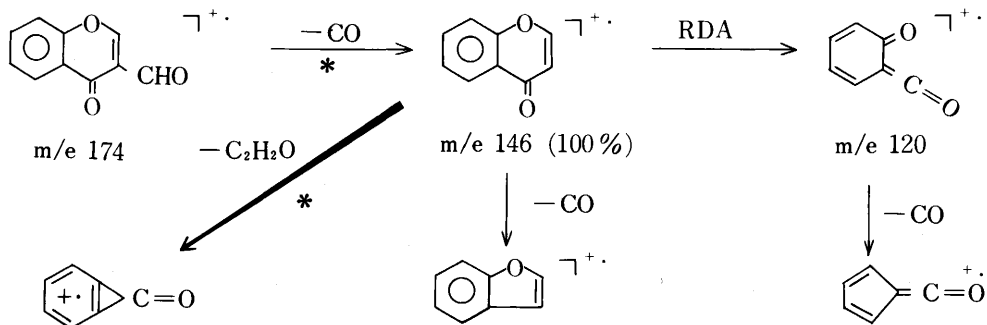
CHO	$1692 \pm 8 \text{ cm}^{-1}$
CO (pyrone)	$1645 - 1665 \text{ cm}^{-1}$

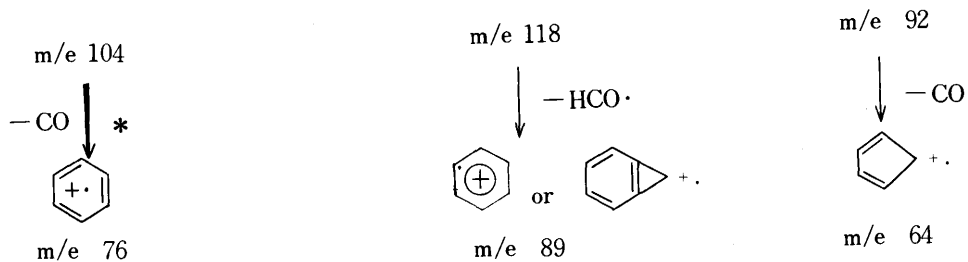
NMR: CHO の signal は CDCl_3 中では d_6 -DMSO 中におけるよりも約0.3ppm 低磁場に現われるのに反して、 H_2 の signal は d_6 -DMSO 中の方が CDCl_3 中よりも約0.4ppm 低磁場に現われる。

	CHO		H_2	
	CDCl_3	d_6 -DMSO	CDCl_3	d_6 -DMSO
δ	10.35 ± 0.01	10.05 ± 0.12	8.47 ± 0.12	8.85 ± 0.15

Mass Spectrum

通常の chromone, flavone 類の Mass Spectrum と異なる特徴的な fragmentation (太い矢印) が現われる。

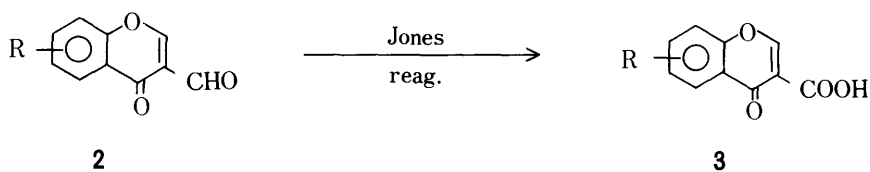




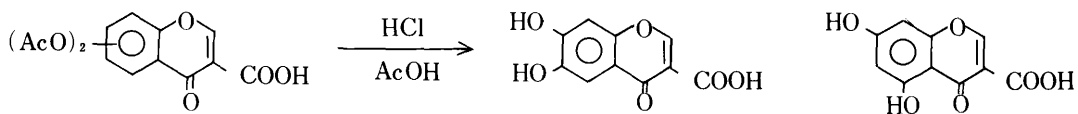
第二章 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 誘導体の酸化，還元反応

第一節 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylic acid 誘導体ならびに 3-hydroxymethylchromone 誘導体の合成

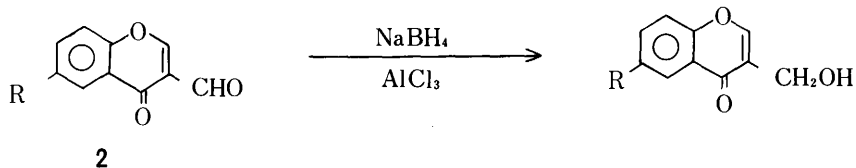
これまで非常に合成例の少ない 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylic acid 誘導体 **3** を得る目的で，第一章の反応により得られる 3-carboxaldehyde 類 **2** の酸化反応を過酸化水素，酸化銀，argentic oxide，希硝酸，無水クロム酸-ジメチルホルムアミド，電解酸化等を用いて試みたが，反応条件がむずかしく，結局 Jones 酸化によってのみ成功した。



Dihydroxy 誘導体は diacetoxy 誘導体を水解する事により合成した。



次に 3-carboxaldehyde 基の hydroxymethyl 基への還元を試みた。接触還元，酢酸-亜鉛， $LiAlH_4$ ，等では良好な結果は得られず，THF 中無水 $AlCl_3$ の存在下 $NaBH_4$ を用いる条件下で合成に成功した。



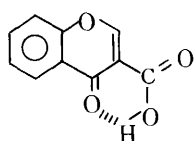
第二節 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylic acids の IR, NMR, pKa', Mass Spectrum

IR (KBr) におけるカルボニル吸収は次のようである。

COOH 1752 ± 13 cm⁻¹

Co (pyrone) 1622 ± 12 cm⁻¹

関連化合物とその IR, pKa' の比較から分子内水素結合の存在が示唆される。



1750 cm⁻¹ (COOH)

1620 cm⁻¹ (pyrone)

pKa' (DMSO-H₂O の系で測定)

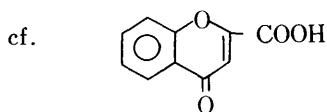
8.85

NMR H₂ プロトンの溶媒による変化

δ 9.04 ± 0.09 (d₆-DMSO)

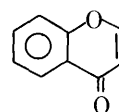
8.94 ± 0.06 (CDCl₃)

(COOH 13.1 ~ 13.4)



1734 cm⁻¹

1640 cm⁻¹

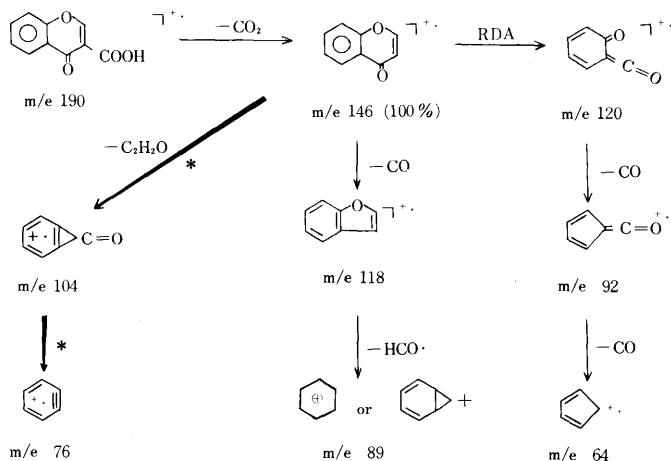


1650 cm⁻¹

4.15 (pKa 2.96)

Mass Spectrum

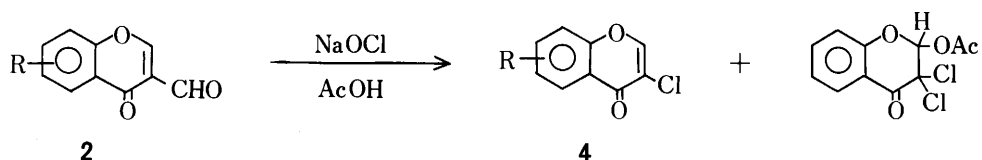
4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 類と同様通常の chromone, flavone 類と異なる fragmentation (太い矢印) を示す。



第三章 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 誘導体の 3-halogenochromone 誘導体への変換反応

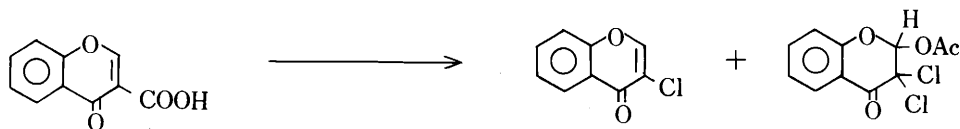
第一節 次亜塩素酸ナトリウム水溶液による反応

第二章で 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 類 **2** を次亜塩素酸で 3-carboxylic acid 類 **3** に酸化しようと試みたが、目的をはたさなかった。たまたまその際生成した化合物を精査し、3-chlorochromone 誘導体である事がわかり、**2** が酢酸中次亜塩素酸ナトリウムにより 3-chlorochromone 誘導体に変換される新しい反応を見出す事となり、その反応について種々検討を加えた。

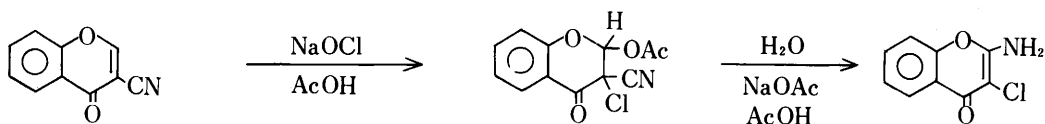
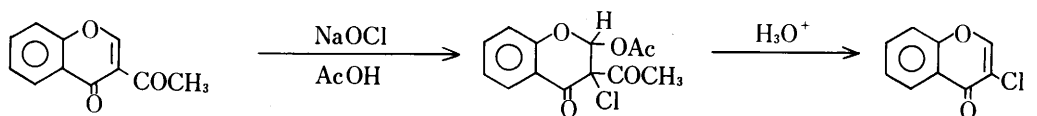


R = H, Et, NO₂, OAc, (OAc)₂ 等

この反応は 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylic acid でも同様に進行する。

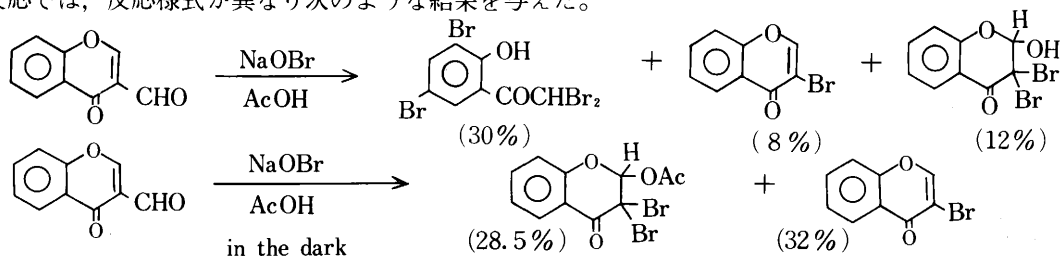


脱離し難い置換基を持つものにおいては、付加物のみを与える。それらの付加物と、水解による生成物を示す。

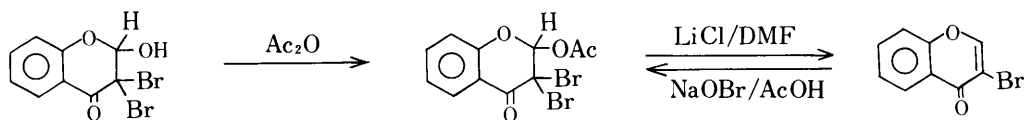


第二節 次亜臭素酸ナトリウム水溶液による反応

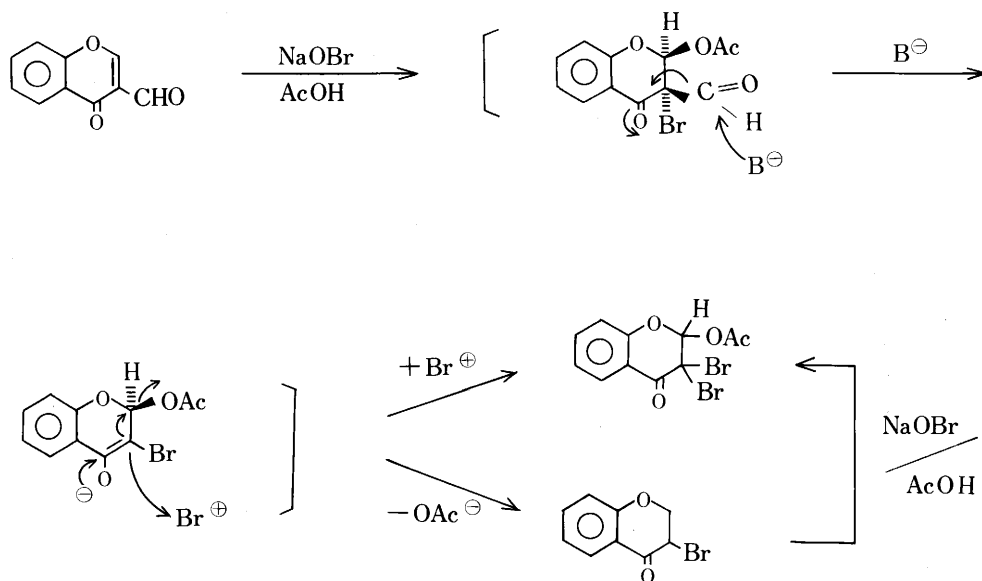
次亜臭素酸ナトリウムを用いた場合には、通常の実験室の照明下における反応と、遮光下における反応では、反応様式が異なり次のような結果を与えた。



生成物相互間における反応は次のようであった。



反応機構は次のように考えられる。(遮光下における反応を例示)



第三節 3-Chlorochromone 誘導体の IR, NMR

IR におけるカルボニル吸収と, NMR における H_2 proton とを示す。

IR (KBr) CO 1650 – 1660 cm^{-1}

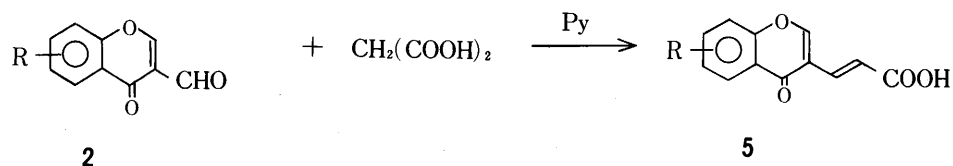
NMR (CDCl_3) H_2 δ 8.05 – 8.25

第四章 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 誘導体と malonic acid 誘導体との縮合反応

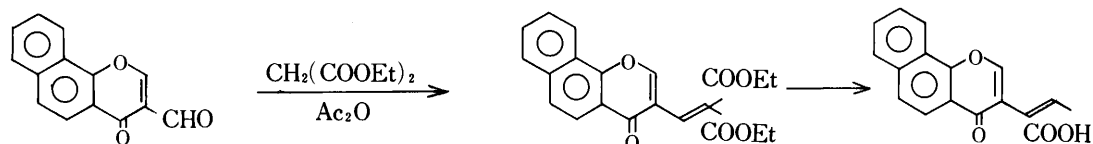
第一節 3-(4-Oxo-4H-1-benzopyran-3) acrylic Acid 誘導体の合成

第二章で得た 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylic acid 誘導体は抗アレルギー作用を有していなかった。その理由は pKa などの物理化学データから、分子内水素結合による酸性の低下に起因するものと思われた。そこで著者らは 3-carboxylic acid を分子内水素結合より解き放つ事によって酸性度を高めれば生理活性を示すのではないかという推論に基づいて、3-carboxylic acid 誘導体の vinylog である 3-acrylic acid 誘導体を合成したところ、trans 3-(4-oxo-4H-1-benzopyran-3) acrylic acid が抗アレルギー作用を有する事を見出し、その誘導体および関連化合物を合成した。

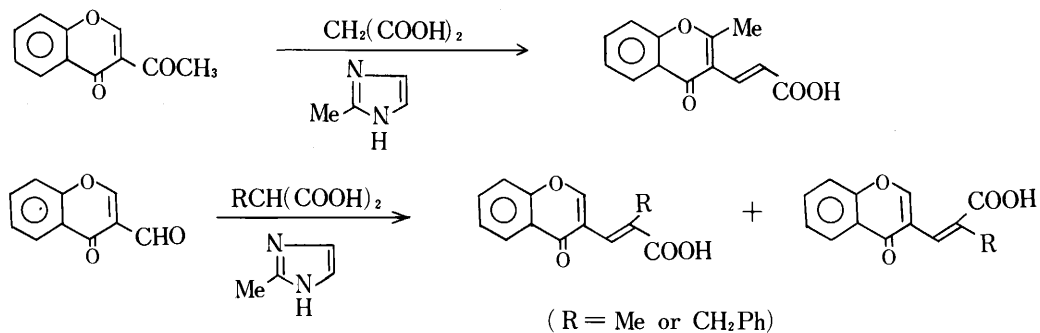
Method I



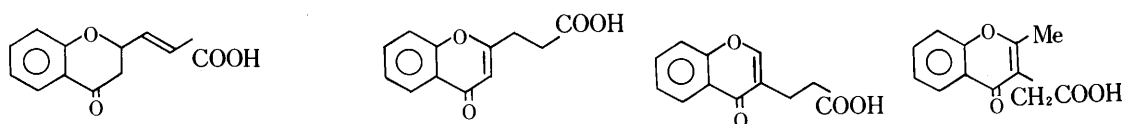
Method II



Method III



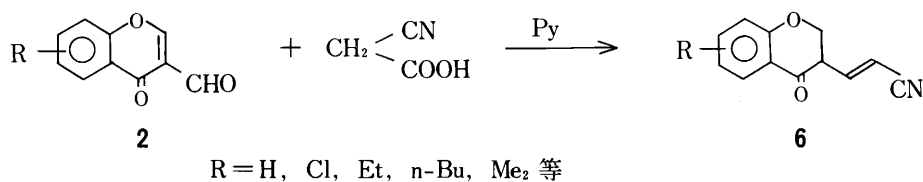
構造活性相関検討のために合成した化合物



第二節 新しい3-置換-5-(2-hydroxybenzoyl)-2-(1H)-pyridone 誘導体の合成

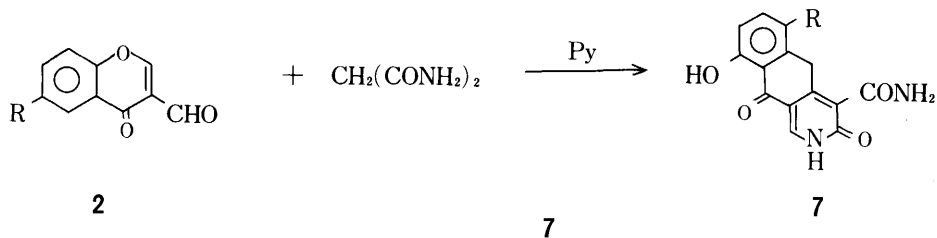
著者らは更に各種 malonic acid 誘導体との縮合反応を試みている時、或る種の条件下で pyridone 誘導体の生成を見出した。

すなわち、4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 誘導体に pyridine 中で cyanoacetic acid を反応させると、acrylonitrile 誘導体が得られる。



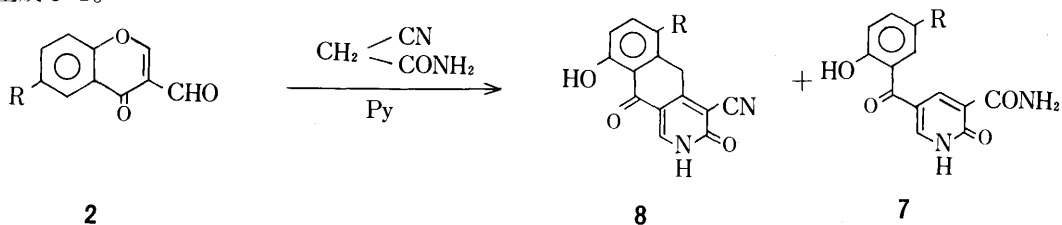
しかるに、malonodiamide を用いた場合、3-carbamoyl-5-(2-hydroxybenzoyl)-2-(1H)-pyridone 誘導体が

生成する新しい反応を見出した。



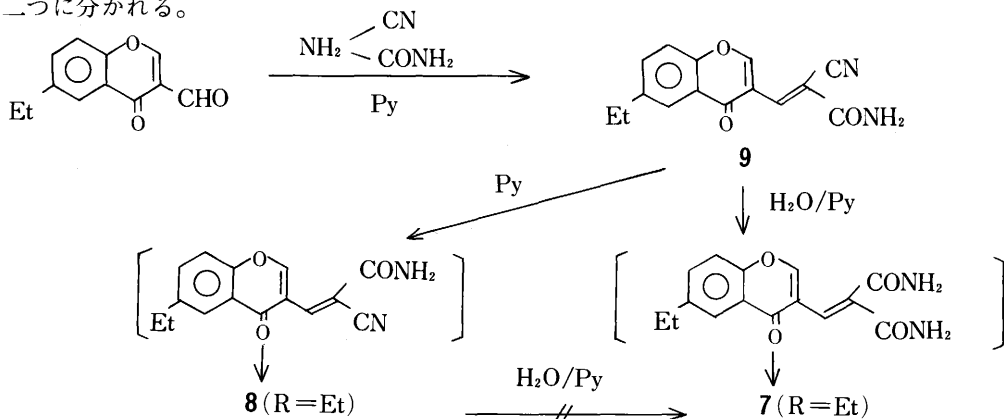
R	Yield (%)
Et	71
H	62
NO ₂	69

同様に cyanoacetamide を用いると、3-cyano-pyridone 誘導体 and/or 3-carbamoyl-pyridone 誘導体が生成した。

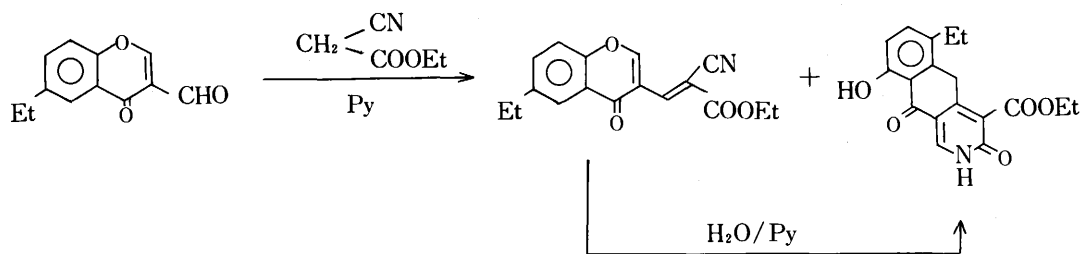


R	Yield (%)	
	8	7
Et	22	23
H	21	20
NO ₂	—	57

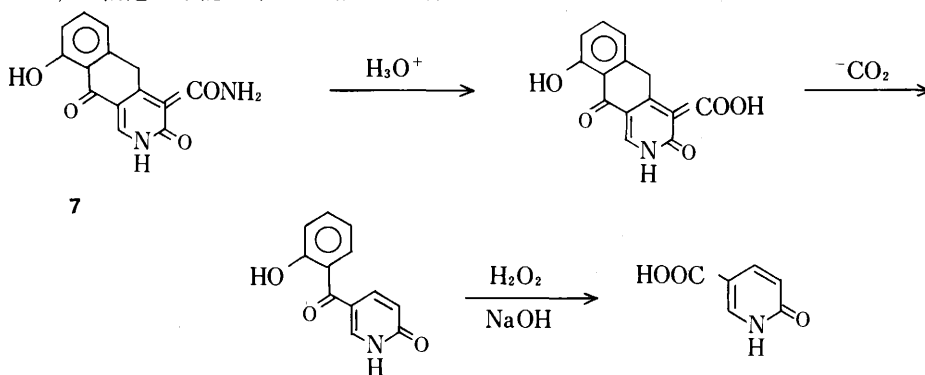
Cyanoacetamide を用い、反応時間を短くすると、正常な acrylamide 誘導体 9 が得られる。9 を用いて生成機構の検討を行なった。下記のように縮合により生成した水が反応に関与して、反応経路が二つに分かれる。



同様な事実は ethyl cyanoacetate を用いた場合にも認められた。

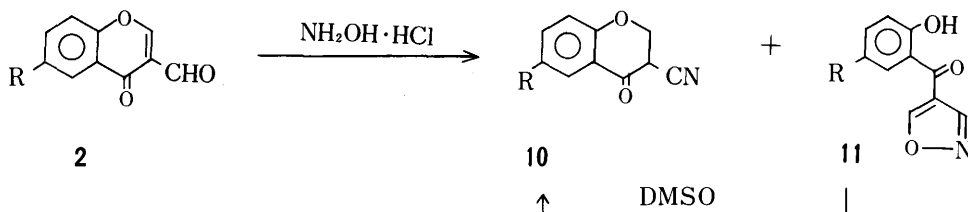


7 (R=H) の構造の確認は下の経路により行なった。

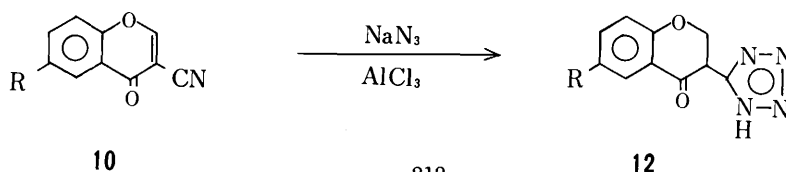


第五章 3-(1H-Tetrazol-5-yl) chromone 誘導体の合成ならびに5位置換 tetrazole 類の分解反応
 第一節 3-(1H-Tetrazol-5-yl) chromone 類の合成

Tetrazole 基は carboxyl 基と同様に酸性を示し、医薬合成上 analog としての価値が見出されている。そこで著者らは、3-(1H-tetrazol-5-yl) chromone の合成を計画した。まず4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 類に塩酸ヒドロキシルアミンを塩酸の存在下で反応させる事により、4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carbonitrile 類 **10** が一挙に得られる。副生成物の4-(2-hydroxybenzoyl) isoxazole 類 **11** は、加熱により **10** に変換される。

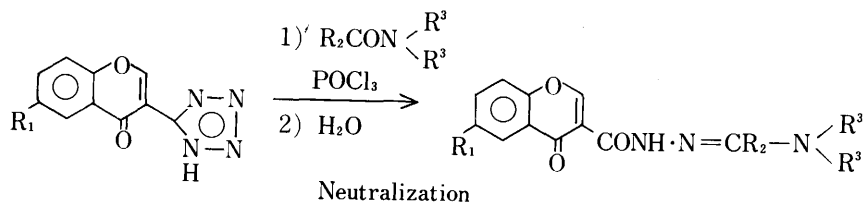


10 は C₂ 位がアルカリに不安定なため、塩化アルミニウムの存在下ナトリウムアジドと反応させるという条件によってのみ、3-(1H-tetrazol-5-yl) chromone 類 **12** を得る事ができた。**12** は4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylic acid 類 **3** と異なり、強い抗アレルギー作用を示す事が見出された。



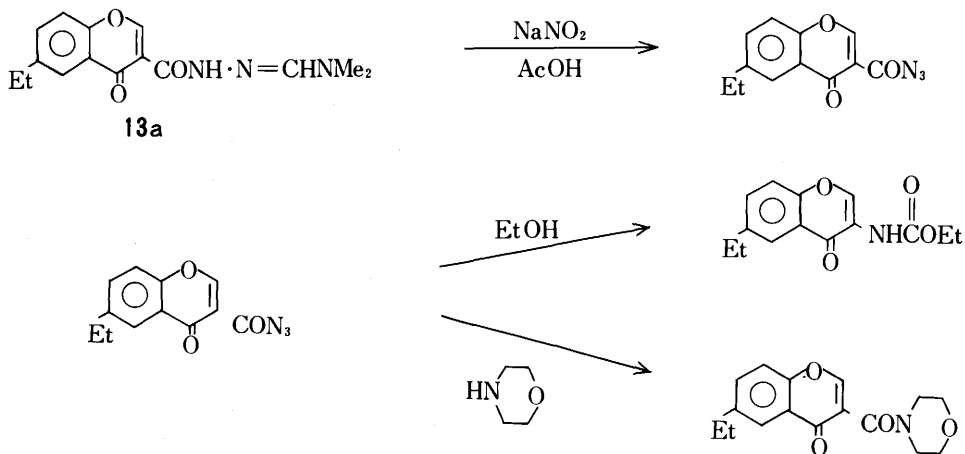
第二節 5 位置換 tetrazole 類の分解反応

5 位置換 tetrazole 類の分解に関しては、アシル化剤による分解反応、あるいは光分解反応等の多くの報告があるが、生成する化合物は殆ど全て異項環化合物である。著者らは、3-(1H-tetrazol-5-yl)chromone 類 **12** の別途合成法を検討中、たまたま 5 位置換 tetrazole 類が Vilsmeier 試薬により容易に室温で分解し、異項環化合物ではなく formamide hydrazone 誘導体が生成する新しい分解反応を見出し、種々の Vilsmeier 試薬を用いて反応を検討した。



	R ₁	R ₂	R ₃	Yield(%)
a	Et	H	Me	83
b	H	H	Me	84
c	Et	H	Et	57
d	Et	Me	Me	56.5

13a は亜硝酸により acyl azide に変換され、それを利用する反応を示す。



結 論

1. O-Hydroxyacetophenone 類から 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 誘導体を一工程で合成する新しい方法を見出した。
2. これまで合成の困難であった 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylic acid 類および 3-hydroxymethyl-

chromone 類の合成に成功した。

3. 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde 類から 3-halogenochromone 類への新しい変換反応を見出した。
4. 抗アレルギー作用を示す新しい基本構造をもつ trans 3-(4-oxo-4H-1-benzopyran-3)acrylic acid を見出し、一連の化合物を合成すると共に、3-置換-5-(2-hydroxybenzoyl)-2(1H)-pyridone 誘導体の生成する新しい反応を見出し、生成機構についても検討を加えた。
5. 抗アレルギー作用を示す新しい基本化合物 3-(1H-tetrazol-5-yl)chromone を見出した。また5位置換 tetrazole 類の Vilsmeier 試薬による新しい分解反応を見出し、それを利用する若干の反応を試みた。
6. 本合成研究は、抗アレルギー作用を有する化合物を見出すことを目的としたものである。

引用文献

1. J. S. G. Cox, *Nature (London)*, **216**, 1328 (1967).
2. H. Cairns, C. Fitzmaurice, D. Hunter, P. B. Johnson, J. King, T. B. Lee, G. H. Lord, R. Minshull and J. S. G. Cox, *J. Med. Chem.*, **15**, 583 (1972).
3. A. Koda, H. Nagai and H. Wada, *Folia Pharmacologica Japonica*, **66**, 194, 273 (1970).
4. A similar synthesis was described by H. Harnisch in *Ann. Chem.*, **768**, 8 (1972).

研究論文

1. A Facile Synthesis of Chromone-3-carboxaldehyde, Chromone-3-carboxylic Acid and 3-Hydroxymethylchromone. A. Nohara, T. Umetani and Y. Sanno, *Tetrahedron Lett.*, 1995 (1973).
2. A Novel Conversion Reaction of Chromone-3-carboxaldehydes to 3-Halogenochromones. A. Nohara, K. Ukawa and Y. Sanno, *ibid.*, 1999 (1973).
3. A Novel Conversion Reaction of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehydes to 3-Substituted-5-(2-hydroxybenzoyl)-2(1H)-pyridones. A. Nohara, T. Ishiguro and Y. Sanno, *ibid.*, 1183 (1974).
4. Synthesis of 3-(1H-Tetrazol-5-yl)chromones and A Novel Degradation Reaction of Tetrazole Ring with Vilsmeier Reagents. A. Nohara, *ibid.*, 1187 (1974).
5. Studies on Antianaphylactic Agents I.
A Facile Synthesis of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehydes by Vilsmeier Reagents. A. Nohara, T. Umetani and Y. Sanno, *Tetrahedron*, **30**, 3553 (1974).
6. Studies on Antianaphylactic Agents II.
Oxidation and Reduction of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehydes. Synthesis of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylic Acids and 3-Hydroxymethylchromones. A. Nohara, T. Umetani, K. Ukawa and Y. Sanno, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2959 (1974).
7. Studies on Antianaphylactic Agents III.

A Novel Conversion Reaction of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehydes to 3-Halogenochromones.

A. Nohara, K. Ukawa and Y. Sanno, *Tetrahedron*, **30**, 3563 (1974).

8. Studies on Antianaphylactic Agents IV.

Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3-(4-Oxo-4H-1-benzopyran-3)acrylic Acids, a New Series of Antiallergic Substances, and Some Related Compounds. A. Nohara, H. Kuriki, T. Saijo, K. Ukawa, T. Murata, M. Kanno, and Y. Sanno, *J. Med. Chem.* in press.

参考論文

1. The Structure of Chromomycin A₃,

M. Miyamoto, K. Morita, Y. Kawamatsu, M. Sasai, A. Nohara, K. Tanaka, S. Tatsuoka, K. Nakanishi, Y. Nakadaira, and N. S. Bhacca, *Tetrahedron Lett.*, 2367 (1964).

2. The Reaction of Chromomycinone and Derivatives,

M. Miyamoto, K. Morita, Y. Kawamatsu, S. Noguchi, R. Marumoto, M. Sasai, A. Nohara, Y. Nakadaira, Y. Y. Lin, and K. Nakanishi, *Tetrahedron*, **22**, 2761 (1966).

3. Synthesis of the Glucose Analogs of Inosine-5'-phosphate, A. Nohara, K. Imai, and M. Honjo, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 491 (1966).

4. Synthesis of Purine Nucleosides Using Iodine as Catalyst, K. Imai, A. Nohara, and M. Honjo, *ibid.*, **14**, 1377 (1966).

5. Phosphorylation of 2', 3'-Isopropylidene Inosine by Heating or Ultraviolet Irradiation in the Presence of Phosphoric Acid and Nitriles, Y. Sanno and A. Nohara, *ibid.*, **16**, 2056 (1968).

論文の審査結果の要旨

従来、chromone 類の化学としては3位にアルキル基、フェニール基等を有する化合物に限られ、3位に反応性のある置換基をもった chromone 類についての研究報告は極めて少なかった。

本論文は *o*-hydroxyacetophenone 類と Vilsmeier 試薬との反応によって一工程で chromone-3-carboxaldehyde 類を合成する一般合成法を発見し、さらに、この化合物を中間原料として chromone-3-carboxylic acid 類、3-halogenochromone 類、3-(4-oxo-4H-1-benzopyran-3)-acrylic acid 類、3-(1H-tetrazol-5-yl)chromone 類等を合成する方法を見出したものである。

本研究は薬理作用の面からも極めて興味ある 3-置換 chromone 類の合成法を確立したもので博士論文として価値あるものと認める。