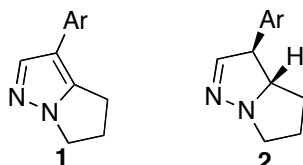


天然ピラゾールアルカロイドwithasomnine類の合成

日大生産工 ○市川 隼人
 大阪薬大 宇佐美吉英
 日大生産工 清水 正一

1 緒言

1966年, Katritzkyらによってピラゾールを含む天然アルカロイドwithasomnine (**1a**) (**Figure 1**) が *Withania somnifera* Dun. (Solanaceae ナス科)の根皮より単離, 構造決定された。¹⁾ **1a**の生理活性についての研究は, 1970年にHuellerにより中枢神経抑制作用, 循環器系抑制作用および弱い鎮痛作用,²⁾ 2009年にBucarらによるTBL₄, COX-1, COX-2酵素阻害活性の報告にとどまっている。³⁾ 1990年代に入ってから西アフリカに分布する植物 *Newbouldia laevis* Seem. (Bignoniaceaeノウゼンカズラ科)の根皮より**1a**およびその類縁体**1b**, **c**, newbouldine 類(**2a-c**) (**Figure 1**)の単離が報告され, さらにその後, *Elytraria acaulis* (Acanthaceaeキツネゴマ科)および*Discorodium penninervium* (Solanaceaeナス科)などの高等植物から**1a**の単離が報告され, 注目されている。



Ar = Ph: withasomnine (**1a**)
 Ar = 4-OHC₆H₄: 4'-hydroxywithasomnine (**1b**)
 Ar = 4-OMeC₆H₄: 4'-methoxywithasomnine (**1c**)
 Ar = Ph: newbouldine (**2a**)
 Ar = 4-OHC₆H₄: 4'-hydroxynewbouldine (**2b**)
 Ar = 4-OMeC₆H₄: 4'-methoxynewbouldine (**2c**)

Figure 1. Structures of Withasomnines and Newbouldines

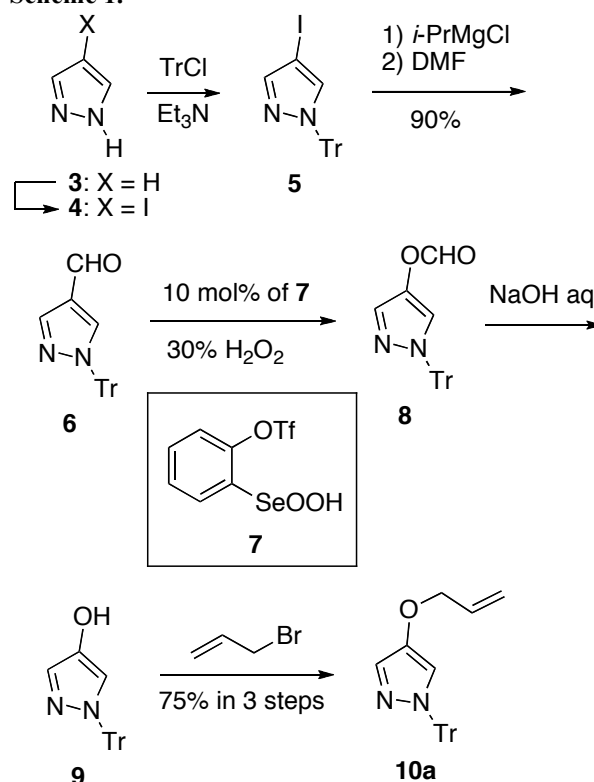
また, 我々はこれまでにピラゾールの4位における直接的官能基化反応の開発に取り組んでおり⁵⁾, その過程で4-ヒドロキシ-1*H*-ピラゾール類の合成法を確立し, その応用例として**1a-c**の分岐的全合成を達成したの

で以下に報告する⁶⁾。

2 実験および考察

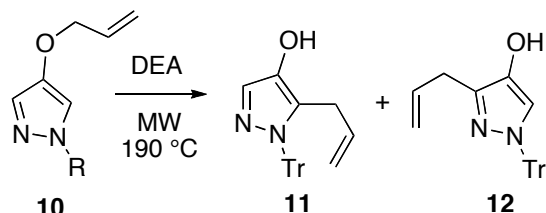
ピラゾール(**3**)を出発原料として, 4位のハロゲン化, 1位のトリチル化の後, イソプロピルマグネシウムクロリドで処理し, DMFと反応させることで4-ホルミル-1-トリチルピラゾール(**6**)を合成した(**Scheme 1**)。 **6**に対して我々が独自に開発したセレン酸触媒**7**と過酸化水素を用いるバイヤービリガー酸化⁷⁾により, 相当するギ酸エステル**8**へと変換し, アルカリ加水分解を行うことで4-ヒドロキシ-1-トリチルピラゾール(**9**)へと導いた。そのままアルカリ性溶液にアリルブロミドを加えることで, 良好な収率でアリルエーテル**10a**を合成した。ここで1位の置換基を変更し

Scheme 1.



Synthesis of Natural Pyrazole Alkaloid Withasomnines
 Hayato ICHIKAWA, Yoshihide USAMI and Shoichi SHIMIZU

Scheme 2.

Table 1. Claisen rearrangement of **10**^a

Entry	R	Time (h)	11 (%)	12 (%)
1	Tr (10a)	1	61	3
2	Bn (10b)	0.5	92	0
3	<i>n</i> -Bu (10c)	1	84	2
4	Ts (10d)	0.5	65	20
5	Ms (10e)	1	68	Trace

^a Isoated yield.

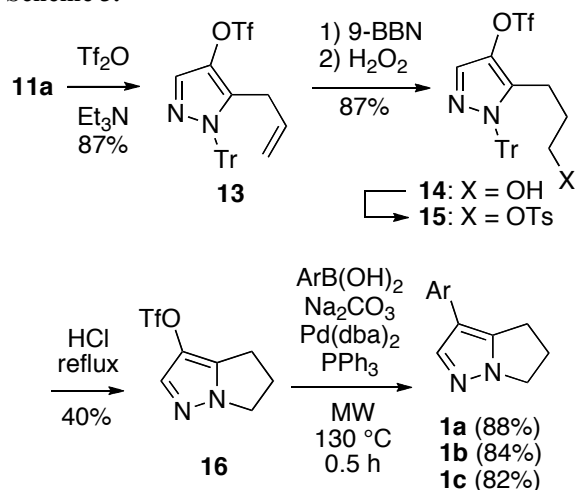
たアリルエーテル**10b-e**を合成し、クライゼン転位における位置選択性を検討した(Scheme 2, Table 1)。いずれの場合においても5位転位生成物**11**を優先的に与え、置換基の立体効果よりも電子的要因が強く影響していることが示唆された。

脱離の容易さからトリチル基を有する化合物**11a**を用いて合成を進めることにした(Scheme 3)。転位生成物**11a**の水酸基をトリフラートとし、アリル基は9-BBNを用いたヒドロホウ素化-酸化による逆マルコフニコフ付加を経て直鎖アルコール**14**へと変換された。**14**のアルコールをトシル化し塩酸で処理することにより、ピラゾール1位の脱保護と同時に環化反応が進行し、40%の収率で鍵中間体である環化体**16**を得た。**16**は相当するアリールボロン酸との鈴木クロスカップリング反応に用いることで目的化合物**1a-c**の分岐的合成を行い、それぞれ**1a**を88%、**1b**を84%、**1c**を82%の良好な収率でwithasomnine類の全合成を達成した。

3 結言

ピラゾールアルカロイドwithasomnine(**1a**)とその類縁体**1b**, **c**の合成は鍵中間体**16**を経た分岐的手法により成功した。これまで**1a**の合成はいくつか報告されているが、**1b**, **c**の合成は報告されていなかった。しかし我々が研究を進めているのと同時期にHarrityらにより、我々の方法に類似した、最終段階に鈴木クロスカップリングを用いる分岐的合成法によっ

Scheme 3.



て**1b**, **c**の合成が報告された。⁸⁾ 最終段階の直前に鍵中間体を設定するこれらの合成法により、非天然型withasomnine類縁体の合成が非常に容易になると予想され、さらに魅力的な生理活性物質の探索に興味を持たれる。

4 参考文献

- 1) Schröter, H.-B.; Neumann, D.; Katrizky, A.R.; Swinbourne, F.J. *Tetrahedron* **1966**, 22, 2895-2897.
- 2) Hueller, H.; Peters, R.; Scheler, W.; Schmidt, D.; Stremmel, D. *Phamazie*, **1971**, 26, 361-364.
- 3) Wube, A.A.; Wenzig, E.-M.; Gibbons, S.; Asres, K.; Bauer, R.; Bucar, F. *Phytochem.* **2008**, 69, 982-987.
- 4) (a) Adesanya, S.A.; Nia, R.; Fontaine, C.; Païs, M. *Phytochem.* **1994**, 35, 1053-1055; (b) Houghton, P.J.; Pandey, R.; Hawkes, J.E.; *Phytochem.* **1994**, 35, 1602-1603; (c) Aladesamni, A.J.; Nia, R.; Nahrstedt, A.; *Planta. Med.* **1998**, 64, 90-91.
- 5) (a) Ichikawa, H.; Ohno, Y.; Usami, Y.; Arimoto, M. *Heterocycles*, **2006**, 68, 2247-2252; (b) Ichikawa, H.; Nishioka, M.; Arimoto, M.; Usami, Y. *Heterocycles*, **2010**, 81, 1509-1516; (c) Ichikawa, H.; Ohfuné, H.; Usami, Y. *Heterocycles*, **2010**, 81, 1651-1659; (d) Usami, Y.; Ichikawa, H.; Harusawa, S. *Heterocycles*, **2011**, 83, 827-835;
- 6) Ichikawa, H.; Watanabe, R.; Fujino, Y.; Usami, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4448-4451.
- 7) Ichikawa, H.; Usami, Y.; Arimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8665-8668.
- 8) Foster, R.S.; Huang, J.; Vivat, J.F.; Browne, D.L.; Harrity, J.P.A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4052-4056.