

ヒドロエステル化を用いた新規含ピラゾール複素環の合成

日大生産工(院)

○ 高島 弘貴

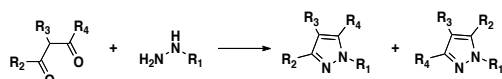
日大生産工

市川 隼人・清水 正一

1. 緒言

ピラゾール誘導体は化学的に比較的安定で人間に対して薬理効果を持つものが多いアルカロイドである。そのためピラゾール環を含む医薬品が数多く開発され、市販されている。このような背景から様々な多置換ピラゾール骨格の構築は新たな医薬品の探求において重要であり、広く研究されている。

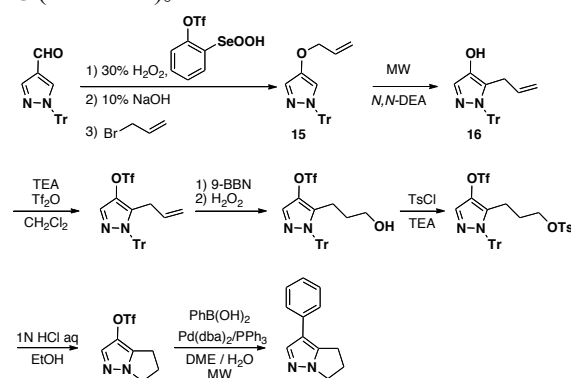
一般的な多置換ピラゾールの合成法はあらかじめ対応する置換基を有する 1,3-ジカルボニル化合物とヒドラジン誘導体を用いた環化縮合に基づいている (Scheme 1)。



Scheme 1 多置換ピラゾールの合成法

しかしこの方法では位置選択的に反応が進行せず、困難な異性体混合物の分離が不可欠である。

この問題を解決するために Ichikawa らは無置換のピラゾールを原料に用い、ピラゾール環の直接かつ位置選択的官能基化により、4-ホルミルピラゾールを起点とする天然アルカロイド withasomnine 類の全合成を報告している (Scheme 2)。¹⁾

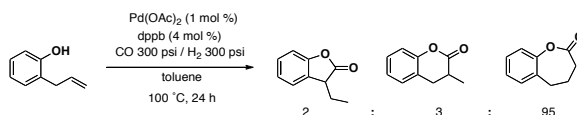


Scheme 2 ウィザソムニンの全合成

その過程でピラゾールから誘導した中間体ピラゾールアリルエーテル類 **15** を Claisen 転位させ、中間体 5-アリル-4-ヒドロキシピラゾール類 **16** を位置選択的に得ている。

また近年、フッ素原子を含む官能基を分子に導入することは医薬品合成において重要なアプローチであり、特にトリフルオロメチル基を有する医薬品が数多く報告されている。これはフッ素原子の大きさが水素に次いで小さいことや電気陰性度が極めて高いことから、分子の構造を大きく変えることなく極性を変化させ、酸化的代謝に対する安定性を向上させる特徴をもたらすためである。またフッ素の脂溶性という特性から薬物吸収の促進を目的とし導入されている。そのためピラゾールについても直接的なトリフルオロメチル化が広く研究されている。²⁾

一方、ベンゾフラン-2(3H)-オンや 3,4-ジヒドロクマリンなどの多種多様なラクトン骨格は生物学的にも機能性材料としても重要な官能基である。このようなラクトン骨格を構築する一般的な方法として一酸化炭素と水素ガス (CO/H₂) 用いた高压条件でのヒドロエステル化が報告されている (Scheme 3)。³⁾

Scheme 3 CO/H₂ を用いたヒドロエステル化

そこで本研究では、医薬品合成において重要なトリフルオロメチル基とメチル基、フェニル基をアリル基上に有するピラゾールアリルエーテルのクライゼン転位を行った。またピラゾール環 5 位にアリル基を有する転位生成物はパラジウム触媒ヒドロエステル化により新たな含ピラゾール複素環骨格の構築ができると考えている。

Synthesis of New Pyrazole-fused Heterocycles via Hydroesterification

Hiroki TAKASHIMA, Hayato ICHIKAWA and Shoichi SHIMIZU

2. 実験

ピラゾールの4位のヨウ素化, 1位の *p*-メトキシベンジル化を行い **2** を得た。**2** よりボロン酸エステル誘導体 **4** を合成し, 塩基性条件下で過酸化水素を用いた酸化, 加水分解により 4-ヒドロキシ-1-(4'-メトキシベンジル)ピラゾール(**5**)を得た(Scheme 4)。**5** と各種アリル化剤 **6** を用いてアリルエーテル化を行いピラゾールアリルエーテル類 **7** を得た(Scheme 5)。

ピラゾールアリルエーテル **7** を用いてマイクロウェーブ照射下でクライゼン転位反応を行った(Table 1)。**8a** のオートクレープを用いた高压条件下で CO/H₂ を用いた Pd 触媒ヒドロエステル化の検討を行った(Scheme 6)。

3. 結果および考察

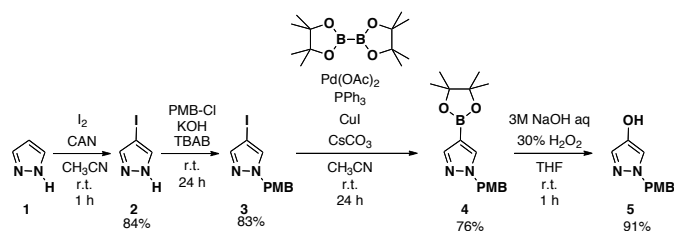
化合物の構造はそれぞれ ¹H NMR によって確認した。**7** のクライゼン転位は位置選択的に5位に転位した **8** が良好な収率で得られた(Table 1)。しかし, アリル基上にメチル基が2つ置換した **7d** はクライゼン転位後に homo[1,5]-H 移動し, [1,5]-H 転位した生成物が確認された。⁵⁾ 転位生成物 **8**, **9** の構造は NOESY スペクトルの解析により決定した。

得られた転位生成物 **8a** は CO/H₂ を用いたヒドロエステル化において7員環生成物 **11** を 59%, 6員環生成物 **10** を 12% で与えた(Scheme 6)。しかし, 分子間ヒドロエステル化が進行した **12**, **13**, **14** が ¹H および ¹³C NMR より確認された。今後はヒドロエステル化の収率の向上とアリル基上に置換基を有する **8** を用いた条件の検討を行う。

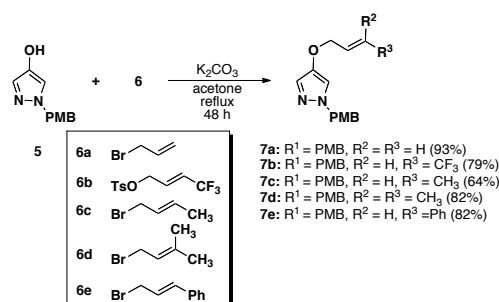
4. 参考文献

- 1) Ichikawa, H.; Watanabe, R.; Fujino, Y.; Usami, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4448–4451.
- 2) Sloop, J. C.; Holder, C.; Henary, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3405–3422.
- 3) El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4264–4270.
- 4) Wang, H.; Dong, B.; Li, J.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 186–189.

5) Törincsi, M.; Kolonits, Pál.; Pálosi, E.; Fekete, M.; Novák, L. *ARKIVOC*, **2008**, 43–53.

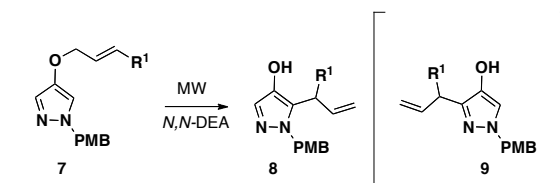


Scheme 4 ヒドロキシピラゾール **5** の合成



Scheme 5 ピラゾールアリルエーテル類の合成

Table 1 ピラゾールアリルエーテルのクライゼン転位



Entry	Substrate	Temp.(°C)	Time (h)	Yield of 8 (%)
1	7a : R ² = H	190	1	98
2	7b : R ² = CF ₃	250	1	79
3	7c : R ² = CH ₃	190	1	93
4	7e : R ² = Ph	190	1	81

MW = microwave, N,N-DEA = N,N-Diethylaniline

Scheme 6 CO/H₂ を用いたヒドロエステル化

