

新規な七員環ピラゾロラクトンの選択的合成

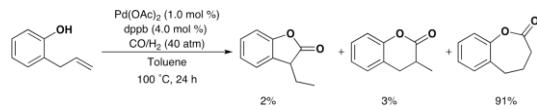
日大生産工(院) ○高島 弘貴
日大生産工 市川 隼人

1. 緒言

ピラゾールは天然にあまり多く見られない複素環であるが、その誘導体の多くは薬理活性を有することから多くの化学者に興味を持たれている化合物群である。特にピラゾールにラクトンが縮環したピラゾロラクトンは近年多数の生理活性化合物が報告されている。しかし限られた合成例しか知られておらず、その合成は注目を集めている。^{1, 2)}

ラクトン骨格を構築する方法の一つとして一酸化炭素と水素ガスを用いた高圧条件でのパラジウム触媒ヒドロエステル化がある。2-アリルフェノール類を基質として酢酸パラジウム、dppbを触媒としたヒドロエステル化において、7員環ラクトンが縮環した誘導体が選択的に得られることが報告されている(Scheme 1)。³⁾

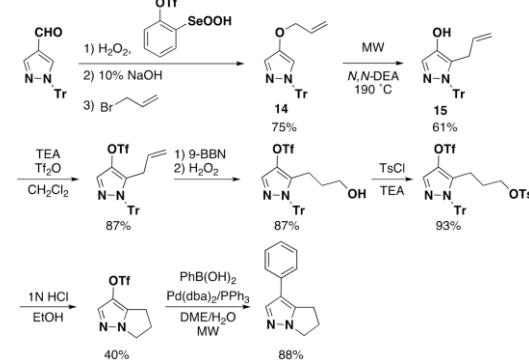
Scheme 1



一方、当研究室ではこれまでに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)。⁴⁾ その過程でピラゾールから誘導したアリル4-ピラゾリルエーテル類**14**をClaisen転位させ、5-アリル-4-ヒドロキシピラゾール類**15**を位置選択的に得ている。しかしアリル基上に置換基を有するアリル-4-ピラゾリルエーテル類におけるクライゼン転位の検討はまだされていない。

そこで本研究では、アリル基上に様々な置換基を有するアリル-4-ピラゾリルエーテル類の位置選択的クライゼン転位を検討し

Scheme 2



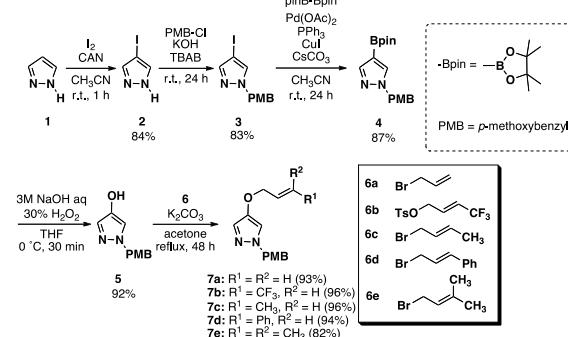
た。またピラゾール環5位にアリル基を有する転位生成物を基質とし、一酸化炭素と水素を用いたパラジウム触媒ヒドロエステル化による新規ピラゾロラクトンの合成も検討した。

2. 実験

ピラゾール(**1**)の4位のヨウ素化、1位の

-メトキシベンジル化を行い**3**を得た。**3**よりボロン酸エステル誘導体**4**を合成し、塩基性条件下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。**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アリル-4-ピラゾリルエーテル類**7**を得た(Scheme 3)。

Scheme 3



Selective Synthesis of New 7-membered Pyrazololactones

Hiroki TAKASHIMA, Hayato ICHIKAWA

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の一酸化炭素と水素を用いたパラジウム触媒ヒドロエステル化の検討を行った(Table 2)。さらに8b, 8c, 8dおよび8eを基質としパラジウム触媒ヒドロエステル化を行った(Table 3)。

3. 結果および考察

化合物の構造はそれぞれ¹Hおよび¹³C 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7e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の一酸化炭素/水素を用いたヒドロエステル化の反応条件の検討を行った(Table 2)。まずは触媒条件として酢酸パラジウムと2座配位子であるdppbを用いて一酸化炭素、水素を20気圧ずつ計40気圧の条件で溶媒条件について検討した(Table 2, Entries 1-4)。トルエン、ジクロロメタン、アセトニトリル、THFを用いて検討したところジクロロメタンを溶媒とした時に最も反応が進行した(Table 2, Entry 2)。さらに分子内ヒドロエステル化の選択性を上げるために配位子の検討を行った(Table 2, Entry 5-11)。単座配位子としてトリフェニルホスフィンを用いた条件ではヒドロエステル化がわずかながら進行した(Table 2, Entry 5)。次に2座配位子の検討を行った。dppp, dppp, xantphosでは反応が進行せず、dppfにおいても反応がほとんど進行しなかった(Table 2, Entries 6-9)。しかし、DPE-phosを用いた時に良好な収率で7員環ラクトン骨格を有する11が良い選択性で得られた(Table 2, Entry 10)。また興味深いことに8aを基質として用いた反応において分子間ヒドロエステル化が進行した14員環化合物13も少量ではあるが得られた。

最後に8b, 8c, 8dおよび8eを基質とし、一酸化炭素6気圧、水素34気圧で最適化した触媒条件でヒドロエステル化を行った。その結果、それぞれ中程度から良好な収率で7員環ピラゾロラクトン11を得た(Table 3)。

今後はクライゼン転位反応の位置選択性

について5位および3位に転位する際の遷移状態の活性化エネルギーを計算し、より詳細な検討を行う。

4. 参考文献

- 1) Yetra, R. S.; Mondal, S.; Suresh, E.; Biju, T. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1417–1420.
- 2) Cvetovich, R. J.; Pipik, B.; Hartner, F. W.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5867–5870.
- 3) El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4264–4270.
- 4) Ichikawa, H.; Watanabe, R.; Fujino, Y.; Usami, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4448–4451.
- 5) Törincsi, M.; Kolonits, Pál.; Pálósi, E.; Fekete, M.; Novák, L. *ARKIVOC*, **2008**, 43–53.

Table 1

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

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

Table 2

Entry	Solvent	Ligand	Yield(%)			
			10	11	12	13
1	toluene	dppb	1	0	24	0
2	CH ₂ Cl ₂	dppb	12	59	12	11
3	CH ₃ CN	dppb	—	—	—	—
4	THF	dppb	1	3 ^a	30	0
5	CH ₂ Cl ₂	PPH ₃	0	trace	13	0
6	CH ₂ Cl ₂	dppp	—	—	—	—
7	CH ₂ Cl ₂	dppf	—	—	—	—
8	CH ₂ Cl ₂	dppf	0	0	7	0
9	CH ₂ Cl ₂	xantphos	—	—	—	—
10	CH ₂ Cl ₂	DPE-phos	7	89	0	4
11	CH ₂ Cl ₂	—	—	—	—	—

^a ¹H NMR ratio, ^b crude yield

Table 3

Entry	substrate	R ¹	R ²	Yield(%)	
				10	11
1	8a	H	H	4	85
2	8b	CF ₃	H	0	55 ^d
3	8c	CH ₃	H	0	76
4	8d	Ph	H	0	86
5	8e	CH ₃	CH ₃	0	69

^a ¹H NMR ratio