

7-アリールジヒドロピラノ[3, 2-c]ピラゾール誘導体の合成

日大生産工 (院) ○古家 康明
日大生産工 市川 隼人

1. 緒言

ピラゾールは連続した 2 つの窒素原子を持つ五員環のヘテロ環芳香族化合物であり、このピラゾールから誘導される多くの物質は薬理活性を示すことから、新規ピラゾール誘導体の合成研究は盛んに行われている。その活性を生かして抗がん剤や抗炎症剤など医薬品、農薬に用いられる (Figure 1)。

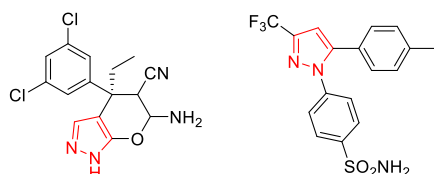
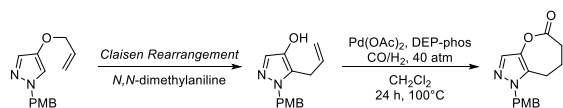


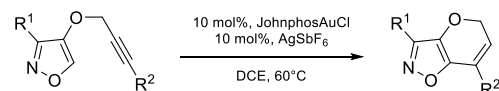
Figure 1

一般的なピラゾール誘導体の合成はヒドラジン誘導体と 1, 3 - ジカルボニルの環化縮合によるものであるが、この方法では位置選択性が低く、3 位と 5 位の置換基が制限されるほか、異性体の分離工程が不可欠となる。これを解決するため、当研究室では無置換ピラゾールの直接官能基化を用いて、新規ピラゾール誘導体の合成をしてきた。これまでに 4-アリールオキシピラゾールの位置選択的クライゼン転位に続くヒドロエステル化を利用したピラゾール縮環化合物の合成を報告している (Scheme 1)¹⁾。



Scheme 1

一方ピラゾールと類似骨格をもつイソオキサゾールにおいて、4 - オキシプロパルギルイオソキサゾールに金触媒を用いると、分子内芳香族求電子置換反応により環状エーテルが縮環したイソオキサゾール誘導体が生成すると報告されている (Scheme 2)²⁾。

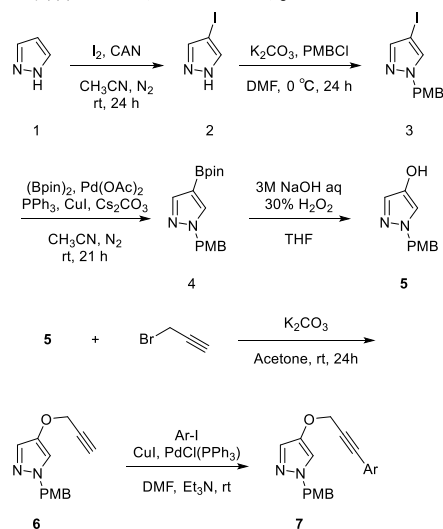


Scheme 2

そこで本研究ではピラゾールの 4 位の炭素に酸素が結合するピラノピラゾールの報告例がほとんどないことから、4-プロパルギルオキシピラゾール類を合成し、続いて金触媒を用いた環化反応により 7-アリールジヒドロピラノ[3,2-c]ピラゾールへの変換を検討したので報告する。

2. 実験

原料として無置換ピラゾールを既存³⁾の報告を基にヨウ素化し、4-ヨードピラゾール **2** を合成した。**2** へ PMBCl を反応させ 1 位に PMB 基を持つ **3** を合成した。続いて宮浦ホウ素化により **4** 合成し、**4** を過酸化水素を用いたヒドロホウ素化により 4 位にヒドロキシ基を有する **5** を合成した。その後 **5** へプロパルギルブロミドを作用させ、**6** を合成した。**6** へ各種 アリールヨードを菌頭カップリングを用いて各アリールを有する **7** を合成した (Scheme 3)。



Scheme 3

Synthesis of 7-aryldihydropyrano[3, 2-c]pyrazole derivatives

Yasuaki FURUYA and Hayato ICHIKAWA

続いて合成したプロパルギルエーテル **7** へ金触媒である $\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})\text{BF}_4$ を 12 mol% , 反応温度 60 °C で 6 時間から 24 時間反応させることにより, 各種アリールを有する **8** 類を各収率で合成した(**Table 1**)。

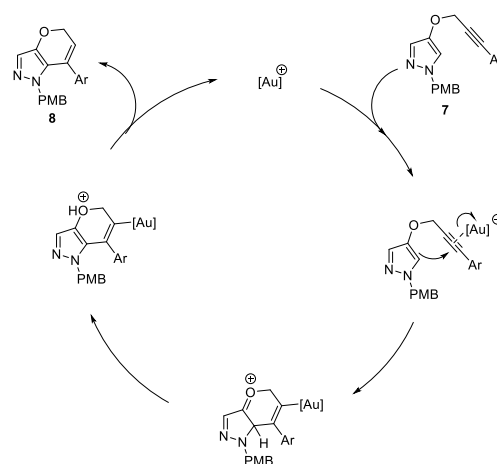
Table 1

7		8
8a : 95%	8b : 93% ^a	8c : 100%
8d : 96%	8e : 94%	8f : 96%
8g : 93%	8h : 89%	8i : 94% ^a
8j : 0% ^a	8k : 95% ^a	8l : 93% ^a
a : 24 h		

3. 結果と考察

各化合物はそれぞれ ^1H NMR , ^{13}C NMR により同定した。**Table 1** より金触媒を用いた環化反応は一部を除いて高収率で進行している。反応が進行していない, または反応時間が長い化合物の共通の特徴として, 窒素原子を持っていることがあげられる。先行研究²⁾よりこの反応は分子内芳香求電子置換反応で進行していると述べられているため, ニトロ基を持つ **8i** は三重結合部位の電子が強く引き寄せられることで三重結合の電子密度が低下したことにより反応性が低下してしまったのではないと思われる。同様にアミノ基を有する **8j** は副生成物を生成した。そこで,

アニリンへ Boc を修飾させ, 環化反応を行ったところ, **8k** の合成が確認できた。また, 窒素原子が金触媒の働きを低下させてしまうのではないかと予測される。Ar にピラゾールを持つ **8l** は電子豊富であるが 24 h の反応が必要であった。これはピラゾールの窒素上の非共有電子対が配位結合をすることで金触媒のカチオン性を打ち消す働きをするためこのように反応性が低下したと考えられる。以上ことから窒素原子を有するアリールを環化反応させる場合は触媒量または反応時間の増加の他にアミノ基へ Boc 基など電子供与能を減少させる保護基必要があることが伺える。以上のことから金触媒によりピラゾールと三重結合の環化反応により 4 位に酸素が結合したピラノピラゾールを合成できることが可能であり, ほとんどのアリールで高変換率、高収率で目的物を得ることができる。以上のことから, 本反応では先行研究²⁾より以下のように反応が進行していると予測される (**Scheme 4**)。



Scheme 4

これにより 4 位に酸素が結合したピラノピラゾールの合成がより簡便になり, さらなる医薬農薬分野の発展の一助になることが期待できる。

参考文献

- 1) Ichikawa, H.; Takashima, H.; Shimizu, S. *Heterocycles*. **2021**, 103, 980.
- 2) Morita, T.; Fukuhara, S.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Org. Lett.* **2018**, 20, 433.
- 3) Rodriguez-Franco, I. M.; Dorronsoro, I.; Hernandez-Higueras, I. A.; Antequera, G. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 863.