

ヨウ素を用いる 3-アリアルプロピオール酸 4-ピラゾリルエステルの環化反応

日大生産工 (院) ○佐藤 礼菜
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生理活性を示す。そのため、新規ピラゾール誘導体の合成や合成方法の研究が盛んに行われている。ピラゾールはその生理活性を活かして抗がん剤であるクリゾチニブや抗炎症剤のセレコキシブなど医薬品、農薬の骨格構造に広く見られる (Figure 1)。

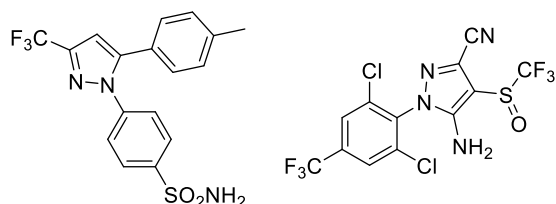
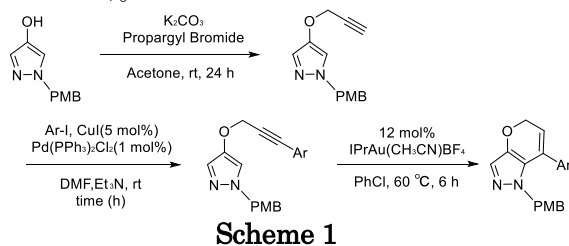


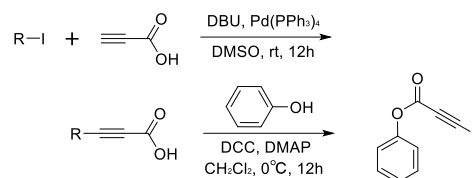
Figure 1

ピラゾールにピランが縮環したピラノピラゾールを基本骨格とする化合物は抗結核性作用や抗菌作用のような薬学的に興味深い挙動を示す物質が知られている。しかし、報告されているピラノピラゾールの多くはピラゾールの5位に酸素原子を持つことがほとんどである。一般的なピラゾール誘導体は、ヒドラジン誘導体と1,3-ジカルボニルの環化縮合で合成されるが、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、異性体の分離が不可欠となる。これを解決するために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行ってきた。当研究室ではこれまでに、7-アリアルジヒドロピラノ [3,2-c]ピラゾール誘導体の合成に成功した (Scheme 1)。



Scheme 1

しかし、生成物の不安定性に起因する収率向上の限界と、金触媒を用いている点の2点問題がある。そこで、本研究では、金触媒を用いずに構造が安定したエステルを含む基質で新規ピラゾールの合成を検討する。ピラゾール誘導体にエステルを結合させる方法として、アリアルヨウ化物にプロピオール酸を反応させることでアリアルアルキノエートを合成する報告がある (Scheme 2)。



Scheme 2

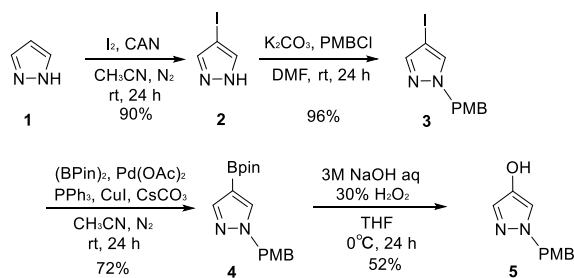
これを参考に、ピラゾリルアルキノエートを合成し、7-アリアルジヒドロピラノ [3,2-c]ピラゾール5-オン誘導体の合成を目指す。

2. 実験

無置換ピラゾールから既存の報告を基に、原料である4-ヒドロキシ-1-(p-メトキシベンジル)ピラゾール5を合成した。無置換ピラゾール1と硝酸アンモニウムセリウム、ヨウ素を乾燥アセトニトリルに溶解させ、室温で24時間反応させることで2を合成した。2とp-メトキシベンジルクロリドをDMF(ジメチルホルムアミド)に溶解させ、炭酸カリウム存在下の室温で24時間反応させることで1位に電子供与性基の保護基であるPMB基を持つ3を合成した。3とビスピナコラートジボラン、酢酸パラジウム、ヨウ化銅、トリフェニルホスフィン、炭酸セシウムを乾燥アセトニトリルに溶解させ、室温で24時間反応させて4を合成した。4と3M水酸化ナトリウム水溶液をTHF(テトラヒドロフラン)で溶解させた後に30%の過酸化水素水を加え、氷冷させた条件下で1時間反応させることにより4位にヒドロキシ基を有する5を合成した (Scheme 3)。

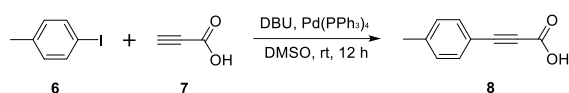
Cyclization of 3-arylpropiolate 4-pyrazoryl ester with iodine

Ayana SATO and Hayato ICHIKAWA



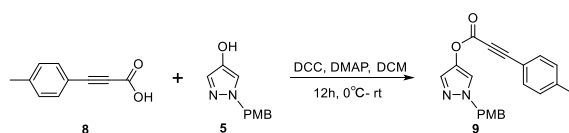
Scheme 3

8の合成を Mithu ら²⁾の研究を参考に行った。6にDBU(1,8-ジアザビシクロウンデセン)を加え、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を乾燥 DMSO(ジメチルスルホキシド)で溶解させ、室温 12 時間で反応させた(Scheme 4)。



Scheme 4

9を合成するにあたり、フラスコにジクロロメタンを入れ、氷水で0°C条件下にし、6と8を加えた。また、別フラスコ内でジクロロメタンにDCC, DMAPを混合させた溶液を最初のフラスコに滴加した。室温で12時間攪拌させ、ジクロロメタンで抽出し、カラムクロマトグラフィーを展開溶媒酢酸エチル:ヘキサン=1:3で行った(Scheme 5)。



Scheme 5

3. 実験結果および検討

8の合成において、触媒に酢酸パラジウムとトリフェニルホスフィンを1:4の割合で合成を試したが反応が進まなかったため、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)2.5 mol%を用いて実験した。12時間攪拌した後にTLCで反応の進行を確認したところ未反応の6と複数の生成物を確認した。その後、¹H NMRで原料以外の芳香環ピークを確認したため、¹³C NMRで同定したところ実験値のピークとずれていたため³⁾、目的物ではないと判断した。8が合成されなかった要因として、6と触媒のパラジウムに酸化的付加して還元的脱離が起こっていないためと考える。また、触媒のパラジウムが三重結合を還元している可能性も考えられる。

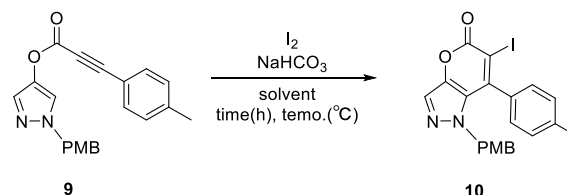
加えた原料をすべて反応させるため、触媒量を2.5 mol%から4倍の10 mol%に増やして実験を行った。その結果、TLCで原料のスポットはなくなったため反応が進行したと判断した。酢酸エチルで抽出し、水相を氷水で冷やした1Nの塩酸をpH1になるまで加え、ジクロロメタンで抽出した。カラムクロマトグラフィーでそれぞれ精製したところ、固体試料を収率8%得られた(Table 1)。

Table 1. Synthesis study of 8

entry	cataylst	mol(%)	yield(%)
1	Pd(OAc) ₂	2.5	-
2	Pd(PPh ₃) ₄	2.5	-
3	Pd(PPh ₃) ₄	10	8

7の合成実験では最高収率8%であった。これをより高い収率で得られるようにするため、反応の最適化を行う。また、目的物9の合成は、2種類の生成物が一緒に出てきたため、TLCのRf値が離れる展開溶媒を模索する。

今後の予定としては、8や9の合成に関してより適切な反応条件を探索する。そして、環化反応にまずは先行研究で成功している金触媒を用いた方法で環化反応を行い、ヨウ素での環化反応の条件検討を行う(Scheme 6)。



Scheme 6

参考文献

- 1) 古家康明, 日本大学大学院生産工学研究科令和4年度 修士論文
- 2) Mithu, R.; Ramen, J.; Arup, S. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8180-8185
- 3) Yu, B.; Yang, P.; Gao, Z.; Yang, Z.; Zaho, Y.; F. Zang, Y. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 9250-9255