

4-プロパルギルオキシピラゾリルエーテルのヨウ素環化

日大生産工 (院) ○佐藤 礼菜 日大生産工 市川隼人

1. 緒論

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生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**)¹⁾²⁾.

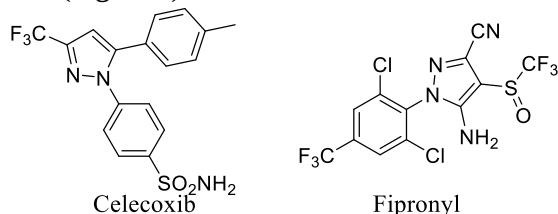
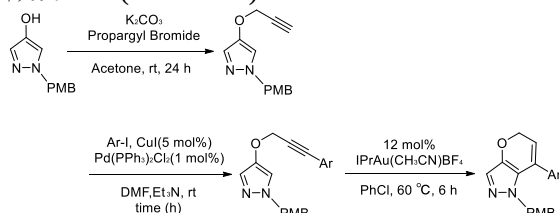


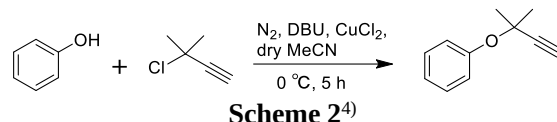
Figure 1

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構造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してきた. 当研究室ではこれまでに, 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に成功した(**Scheme 1**)³⁾.

Scheme 1³⁾

しかし, 金触媒を用いている点, ヨウ素を用いた環化反応で得られた生成物の構造が不安定である点の 2 点問題がある. そこで, 本研究では, 構造安定化のためにジメチル基を導入した新規ピラゾールの合成を金触媒を用いず検討する. ピラゾール誘導体にジメチル基を結合させる方法としてフェノール類に 3-クロロ-3-メチルブチンを反応させることで, プロパルギルエーテルを合成する報告がある(**Scheme 2**)⁴⁾.



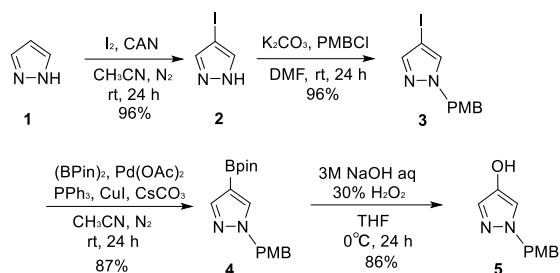
これを参考に, ピラゾリルエーテルを合成し(**Scheme 4**), 1,1-ジメチル-2-プロピニルオキシ-4-ピラゾリルエーテルのヨウ素環化の合成を目指す.

2. 実験

無置換ピラゾールから既存の報告³⁾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** とパラ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, 炭酸カリウムを加えた後に室温で 24 時間反応させることで 1 位に電子供与性の保護基である 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し, 室温下で 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**).

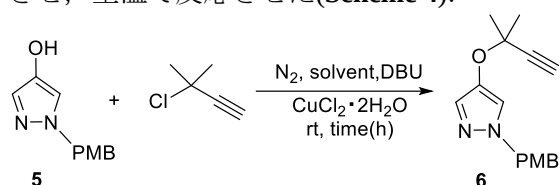
Iodine cyclization of 4-propargyloxypyrazolyl ether

Ayana SATO and Hayato ICHIKAWA



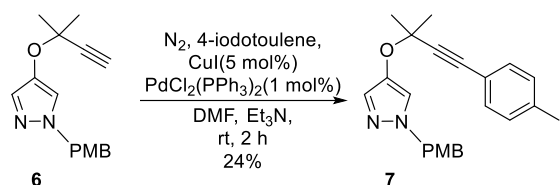
Scheme 3

1,1-ジメチル 2-プロピニル-1-(*p*-メトキシベンジル)-4-ピラゾリルエーテルの合成を Soizic ら⁴⁾の研究を参考に行った. **6** に DBU を加え, ヨウ化銅二水和物を乾燥溶媒で溶解させ, 室温で反応させた(Scheme 4).



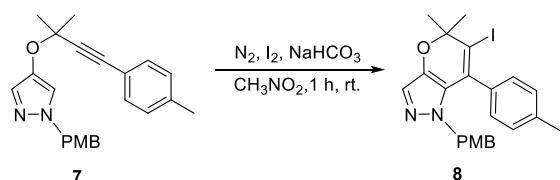
Scheme 4

化合物 **6** に 4-ヨードトルエン, ヨウ化銅, ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド, トリエチルアミンを加えて DMF で溶解させ, 室温で 2 時間撹拌した(Scheme 5).



Scheme 5

化合物 **7** にヨウ素, 炭酸水素ナトリウムを加えてニトロメタンで溶解し, 室温 1 時間でヨウ素環化を試みた(Scheme 6).



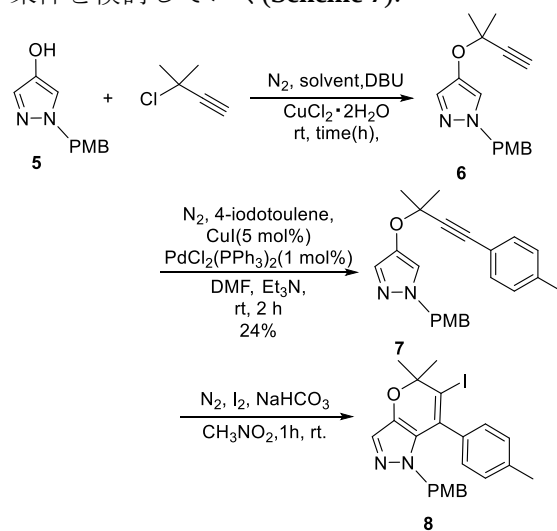
Scheme 6

3.結果および考察

Table 1

entry	time(h)	solvent	CuCl ₂ ·2H ₂ O	yield(%)
1	1	MeCN	0.05	12
2	4	MeCN	0.05	19
3	4	MeCN	0.2	8
4	15	MeCN	0.05	16
5	2	DMSO	0.05	12
6	4	DMF	0.05	25
7	15	DMF	0.05	23

6 の合成において, Soizic⁴⁾らの研究を基に条件検討を行った. entry 6 の条件である溶媒 DMF, 反応時間 4 時間, 触媒量 0.05 当量で収率 25% が最も良い結果となった. 原料を 30% ほど回収しているため, 原料消費および収率向上をねらう. また, **7** の合成において, 収率 24% という結果になったため, 収率向上のため反応の条件検討を行う. 目的物 **8** の合成において, 副生成物との単離ができず, **8** が確認できなかったため, 展開溶媒など探索を行うと共に, 収率向上のために反応条件を検討していく(Scheme 7).



Scheme 7

5.参考文献

- 1) Amgad G, et.al., *J. Med. Chem.* **2001**,44, 3039-3042.
- 2) 厚生労働省 フィプロニル (案)
- 3) 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
- 4) Soizic Prado et.al, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**,15, 2177.