

ヨウ化ピラゾールとアリルアルコール による C-O カップリング反応

日大生産工(院) ○中根 優輝 日大生産工 市川 隼人

1. 諸言

ピラゾールは、連続した 2 つの窒素原子を含む 5 員環のヘテロ環化合物であり、ピラゾール誘導体の多くが抗菌・抗がん作用などの薬理活性を示すことから、新規ピラゾール誘導体の合成は盛んに研究されている(Figure 1)。

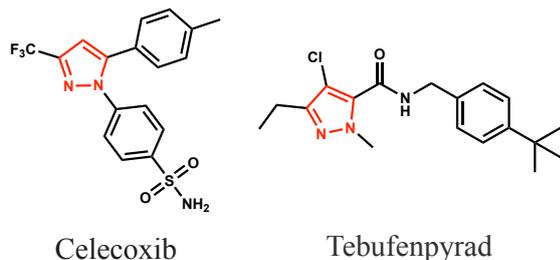


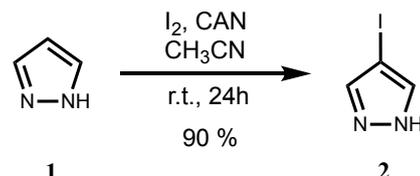
Figure 1. Examples of pyrazole derivatives

本研究室では、4-アリルオキシピラゾールの位置選択的クライゼン転位により、withasomnine の全合成を開発した¹⁾。その生成物から天然の生理活性物質である withasomnine やその同族体を合成している。しかし、中間体の 4-アリルオキシピラゾールの合成は多段階反応が必要であり、合成経路の改善・短縮が求められている。4-アリルオキシピラゾールを得る方法として、近年、銅触媒を用いたカップリング反応による合成経路の短縮化が報告された²⁾。この報告では、アリルアルコールを使用し、4 位にトリチル基(Tr 基)を導入された反応において、収率が 66% で得られている。しかし、溶媒量のアリルアルコールを使用していることから、汎用性が低いと考えられている。よって、有機溶媒を用いて、アルコール量が試薬量で反応が進行する条件の検討を行う。

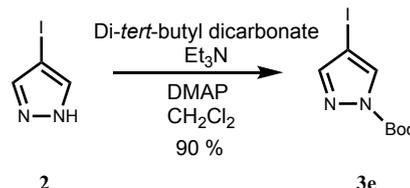
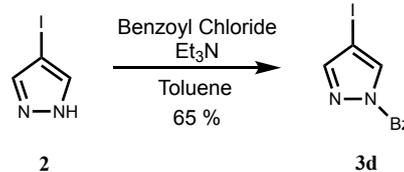
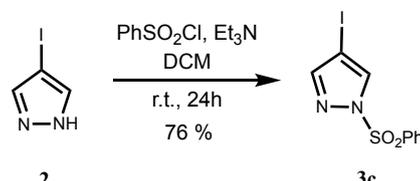
2. 実験

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、窒素雰囲気下、室温で 24 時間反応させることで化合物 **2** を合成した(Scheme 1)。続いて **2** の 1 位に保護基をそれぞれ置換した 4-ヨード-1-置換ピラゾール **3** を合成した

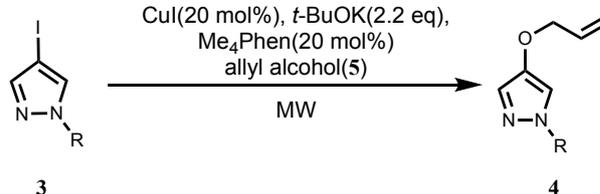
(Scheme 2)。その後、**3** をヨウ化銅、カリウム *tert*-ブトキシド、テトラメチルフェナントロリン、DMSO の存在下でマイクロ波(MW)加熱によりアリルアルコールと反応させ、C-O カップリング反応により **4** の合成を行った(Scheme 3)。



Scheme 1. Synthesis of 4-iodo-1H-pyrazole



Scheme 2. Synthesis of substrates



Scheme 3. CuI-catalyzed coupling reaction between iodopyrazoles and allyl alcohol.

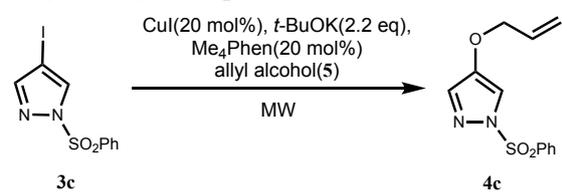
Coupling reaction of iodinated pyrazoles with allyl alcohol

Yuki NAKANE and Hayato ICHIKAWA

3. 結果及び考察

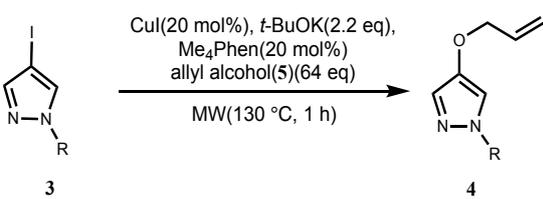
当研究室では、Tr 基と PMB 基を導入した C-O カップリング反応の検討を行った³⁾。これらはピラゾール環に対して電子供与性を示す保護基である。そこでピラゾール環内の電子密度増減に対するカップリング反応の挙動を確かめることを目的として、電子吸引力を示す保護基であるスルホン基の検討を行った(**Table 1**)。まず、アリルアルコールを溶媒量用いてカップリング反応を行った(**Entry 1**)。その結果、52%の収率でカップリング生成物をえたが、64当量での検討において、いずれも低収率で**4c**を合成した(**Entry 3~8**)。また、ヨウ素が脱離した状態の副生成物も確認した。

Table 1. Synthesis of 4-(allyloxy)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrazol



Entry	Temp (°C)	5 (eq)	Time (min)	Yield (%)
1	130	128	60	52
2	120	128	60	19
3	140	64	60	18
4	130	64	60	19
5	120	64	60	15
6	110	64	60	15
7	130	64	30	20
8	120	64	30	13

Table 2. Study of protecting groups in coupling reaction



Entry	R	Yield (%)
1	Tr	20
2	PMB	39
3	SO ₂ Ph	19
4	Bz	0
5	Boc	0

続いて、ベンズイル基(Bz)、Boc 基の検討をそれぞれ行なった(**Table 2**)。どちらの保護基においても**4**の生成は確認できなかった。また、ヨウ素が脱離した化合物と、保護基が

脱離した化合物をそれぞれ副生成物として確認した。この原因として保護基が高温条件下により脱離してしまうことが考えられる。

以上の結果より、5種類の保護基を比較すると、**4**の1位における保護基としてPMB基を導入したときが最も高収率で**4**を得た(**Table 2**)。この理由として、カップリング反応における熱に耐性のある保護基が必要であることは確認できているが、芳香環内への電子密度増減に対する効果については明らかではない。また、以降での反応条件検討の際には、PMB基を置換した**3**を用いて検討を行う。

4. 今後の展望

以下に示したビピリジン配位子がフェノールとアルコールにおけるC-Oカップリング反応を促進したという報告⁴⁾から配位子の検討を考えている。

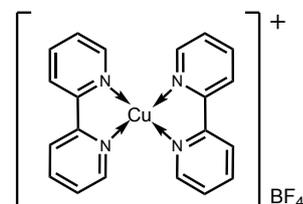


Figure 2. copper catalyst

参考文献

- 1) H, Ichikawa *et al.*, *Tetrahedron, Lett.*, **2011**, 52, 4448.
- 2) Y, Usami *et al.*, *Molecules*, **2021**, 26, 3370.
- 3) 關原美海, 日本大学生産工学部, 令和5年度卒業論文
- 4) H, Zhou *et al.*, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7814-7817.