

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4614948号  
(P4614948)

(45) 発行日 平成23年1月19日(2011.1.19)

(24) 登録日 平成22年10月29日(2010.10.29)

(51) Int. Cl. F I  
**C O 7 D 231/04 (2006.01)** C O 7 D 231/04  
**C O 7 D 231/06 (2006.01)** C O 7 D 231/06 A  
**C O 7 B 61/00 (2006.01)** C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 3 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2006-510658 (P2006-510658)	(73) 特許権者	503360115
(86) (22) 出願日	平成17年2月21日 (2005.2.21)		独立行政法人科学技術振興機構
(86) 国際出願番号	PCT/JP2005/003236		埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(87) 国際公開番号	W02005/085204	(74) 代理人	100093230
(87) 国際公開日	平成17年9月15日 (2005.9.15)		弁理士 西澤 利夫
審査請求日	平成18年12月8日 (2006.12.8)	(72) 発明者	小林 修
(31) 優先権主張番号	特願2004-66434 (P2004-66434)		東京都千代田区神田司町2-19
(32) 優先日	平成16年3月9日 (2004.3.9)	(72) 発明者	山下 恭弘
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		東京都文京区西片2-16-8 サンパレス203
		審査官	植原 克典

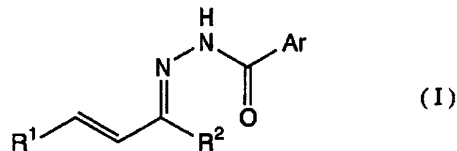
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 含窒素5員環化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

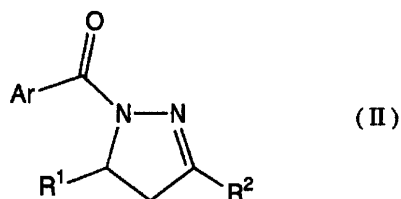
【請求項1】

次式(I)



(ただし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または別異に水素原子または炭化水素基を示し、Arはアルキル基、アミノ基、ニトロ基、またはヒドロキシル基を置換基として有していてもよい芳香族炭化水素基を示す)

で表されるN-アシルヒドラゾンを、ルイス酸触媒と反応させることにより次式(II)

(ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびArは前記のものである)

で表されるN-アシルピラゾリン誘導体を得ることを特徴とするN-アシルヒドラゾンの

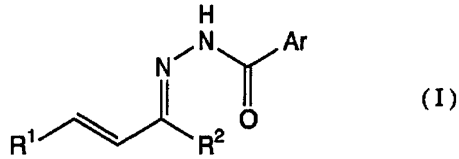
分子内環化反応方法。

【請求項 2】

ルイス酸触媒は、スカンジウムトリフラートである請求項 1 の N - アシルヒドラゾンの分子内環化反応方法。

【請求項 3】

次式 (I)



10

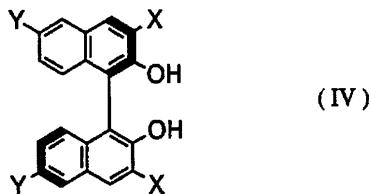
(ただし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または別異に水素原子または炭化水素基を示し、Arはアルキル基、アミノ基、ニトロ基、またはヒドロキシル基を置換基として有していてもよい芳香族炭化水素基を示す)

で表される N - アシルヒドラゾンを、次式 (III)



(ただし、Pはアルコキシ基、Qはアルコキシ基またはハロゲン原子を表す)

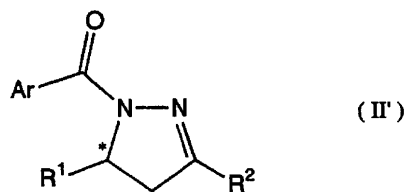
で表されるジルコニウムアルコキシドまたはジルコニウムジアルコキシドジハライドと、次式 (IV)



20

(ただし、Xは水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアルキル基を示し、Yは水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアルキル基を示し、XとYは同一であってもよい)

で表されるピナフトール誘導体を混合して得られる不斉ルイス酸触媒と反応させることにより次式 (II')



30

(ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびArは前記のものである)

で表される光学活性 N - アシルピラゾリン誘導体を得ることを特徴とする N - アシルヒドラゾンの不斉分子内環化反応方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願の発明は、窒素 5 員環化合物の製造方法に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、N - アシルヒドラゾンのルイス酸触媒による分子内環化反応、不斉ルイス酸触媒による不斉分子内環化反応、および N - アシルヒドラゾンとオレフィンの不斉ルイス酸触媒による分子間環化反応の方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

自然界には、窒素原子を含む化合物が多く見られ、中でも 5 員環骨格中に窒素原子を含

50

むものの多くは分子機能の発現に大きく寄与していると考えられている。中でもピラゾリン骨格やピラゾリジン骨格を含む化合物群は、様々な生理活性を示すことから、近年とくに医薬、農薬、香料等の分野における標的構造として注目されている。また、タンパク質などをはじめとする多くの天然物質は光学活性物質であり、その立体構造に応じて特異的な生理活性を発現することが知られている。

【 0 0 0 3 】

含窒素 5 員環骨格の構築に有用な方法の一つとして、[ 3 + 2 ] 環化反応がある。中でもニトロソなどの反応性の高い 1, 3 - 双極子を用いる環化反応は広く研究されており、光学活性な含窒素 5 員環骨格を与える触媒的不斉環化反応の例も報告されている（例えば、非特許文献 1 および 2）。しかし、これらの反応は、いずれも強酸性の条件下、あるいは熱的条件下での反応を要するものであり、触媒量のルイス酸を用いて、穏和な条件下で隣り合った窒素原子を有する光学活性な 5 員環化合物、すなわち、ピラゾリン骨格やピラゾリジン骨格を得る環化反応方法については、これまで知られていなかった（例えば、非特許文献 3 および 4）。

10

【 0 0 0 4 】

この出願の発明者らは、触媒量のジルコニウムトリフラートを用いることにより穏和な条件下でも高収率、高ジアステレオ選択的にヒドラゾンの分子内環化反応が起こることを明らかにし、報告している（非特許文献 5）。しかし、このような反応は、適用される化合物の範囲が狭く、汎用性に乏しかったのが実情である。

【 先行技術文献 】

20

【 非特許文献 】

【 0 0 0 5 】

【 非特許文献 1 】 Comprehensive Organic Synthesis; Trost, B. M. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5, Chap. 3.3.

【 非特許文献 2 】 Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. Chem. Rev. 1998, 98, 86

【 非特許文献 3 】 Kanemasa, S.; Kanai, K. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 10710;

【 非特許文献 4 】 Shintani, R.; Fu, G., C. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 10778.

【 非特許文献 5 】 Kobayashi, S.; Hirabayashi, R.; Shimizu, H.; Ishitani, H.; Yamashita, Y.; Tetrahedron Lett., 2003, 44, 3351.

【 非特許文献 6 】 Cox, P. J.; Wang, W.; Snieckus, V. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 2 253.

30

【 非特許文献 7 】 Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 3292.

【 非特許文献 8 】 Kaya, R.; Beller, N. R. J. Org. Chem. 1981, 46, 196.

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 6 】

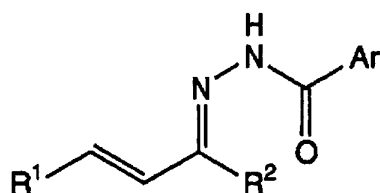
そこで、この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、従来技術の限界を克服し、通常の条件下において、高い立体選択性と収率でピラゾリン骨格やピラゾリジン骨格を得るための含窒素 5 員環化合物の製造方法を提供することを課題としている。

40

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第 1 には、次式 ( I )

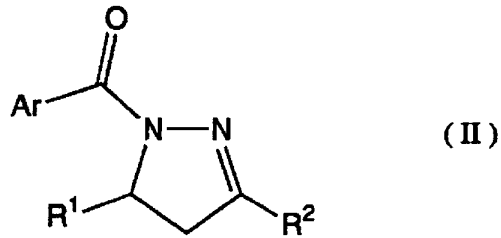


( I )

50

## 【0008】

(ただし、 $R^1$ および $R^2$ は同一または別異に水素原子または炭化水素基を示し、 $Ar$ はアルキル基、アミノ基、ニトロ基、またはヒドロキシル基を置換基として有していてもよい芳香族炭化水素基を示す)で表されるN-アシルヒドラゾンを、ルイス酸触媒と反応させることにより次式(II)



10

## 【0009】

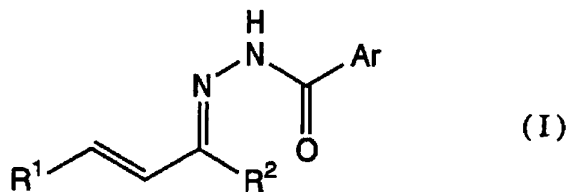
(ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ および $Ar$ は前記のものである)で表されるN-アシルピラゾリン誘導体を得ることを特徴とするN-アシルヒドラゾンの分子内環化反応方法を提供する。

## 【0010】

また、この出願の発明は、第2には、ルイス酸触媒は、スカンジウムトリフラートであるN-アシルヒドラゾンの分子内環化反応方法を提供する。

## 【0011】

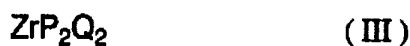
この出願の発明は、第3には、次式(I)



20

## 【0012】

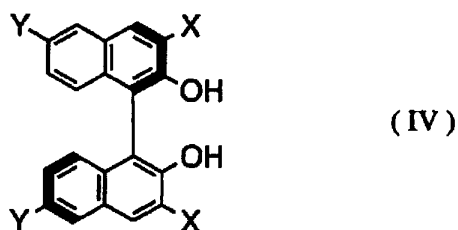
(ただし、 $R^1$ および $R^2$ は同一または別異に水素原子または炭化水素基を示し、 $Ar$ はアルキル基、アミノ基、ニトロ基、またはヒドロキシル基を置換基として有していてもよい芳香族炭化水素基を示す)で表されるN-アシルヒドラゾンを、  
次式(III)



30

## 【0013】

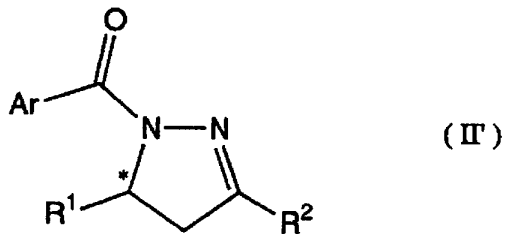
(ただし、 $P$ はアルコキシ基、 $Q$ はアルコキシ基またはハロゲン原子を表す)で表されるジルコニウムアルコキシドまたはジルコニウムジアルコキシドジハライドと、次式(IV)



40

## 【0014】

(ただし、 $X$ は水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアルキル基を示し、 $Y$ は水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアルキル基を示し、 $X$ と $Y$ は同一であってもよい)で表されるピナフトール誘導体を混合して得られる不斉ルイス酸触媒と反応させることにより次式(II')



## 【 0 0 1 5 】

(ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ および $Ar$ は前記のものである)で表される光学活性N - アシルピラゾリン誘導体を得ることを特徴とするN - アシルヒドラゾンの不斉分子内環化反応方法を

10

提供する。

## 【 発 明 の 効 果 】

## 【 0 0 1 6 】

以上詳しく説明したとおり、この発明によって、有機溶媒中、室温～還流下等の穏和な条件下において、高い立体選択性と収率でピラゾリン骨格を得るためのN - アシルヒドラゾンの分子内環化反応、不斉分子内環化反応の方法が提供される。

## 【 発 明 を 実 施 す る た め の 形 態 】

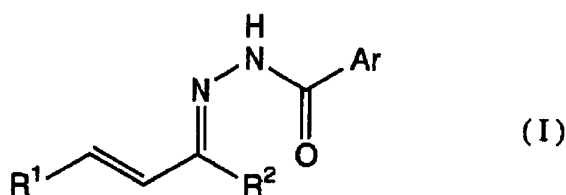
## 【 0 0 1 7 】

この出願の発明者らは、触媒量のジルコニウムトリフラートを用いることにより、室温、有機溶媒中等の穏和な条件下でも、特定構造を有するヒドラゾンの[3 + 2]環化反応

20

## 【 0 0 1 8 】

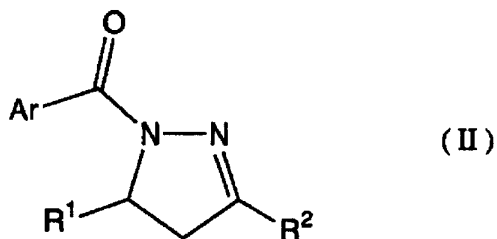
この出願の発明の分子内環化反応方法においては、ルイス酸触媒を使用することにより、次式(I)



30

## 【 0 0 1 9 】

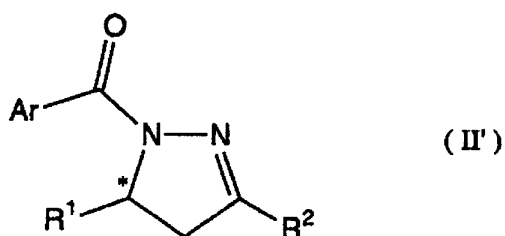
のN - アシルヒドラゾンの分子内環化反応が起こり、次式(II)



40

## 【 0 0 2 0 】

のN - アシルピラゾリン誘導体を得られる。一方、不斉ルイス酸触媒を使用した場合には、式(I)のN - アシルヒドラゾンの不斉分子内環化反応が起こり、次式(II')



【0021】

の光学活性N-アシルピラゾリン誘導体が得られる。

【0022】

このとき、出発物質としての式(I)のN-アシルヒドラゾンにおけるR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または別異に水素原子または炭化水素基を示し、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。具体的には、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、水素原子、または、飽和脂肪族炭化水素基、不飽和脂肪族炭化水素基および芳香族炭化水素基から選択される置換基であり、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の直鎖状または分岐状アルキル基やフェニル、トリル、ナフチル等のアリール基が挙げられる。これら炭化水素基は反応を阻害することのない許容される各種の置換基を有していてもよい。一方、Arとしては、フェニル、トリル、ナフチル等のアリール基の他に、これらにアルキル基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシル基等の置換基が結合したものが挙げられる。

【0023】

なお、式(II)および式(II')におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびArは、式(I)と同じものを示す。つまり、この出願の発明の分子内環化反応方法および不斉分子内環化反応方法では、これらの基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびArは、環化反応によって得られる生成物中に残留するのである。したがって、これらの基は、目的とする含窒素5員環化合物の構造に応じて適宜選択すればよい。

【0024】

この出願の発明のN-アシルヒドラゾンの分子内環化反応において使用されるルイス酸触媒としては、各種のものが適用できるが、中でも希土類金属トリフラート、より具体的には、スカンジウムトリフラートが好ましく例示される。

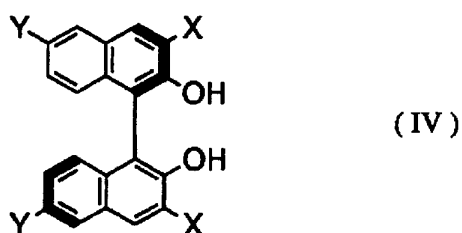
【0025】

一方、N-アシルヒドラゾンの不斉分子内環化反応において使用される不斉ルイス酸触媒は、次式(III)



【0026】

(ただし、Pはアルコキシ基、Qはアルコキシ基またはハロゲン原子を表す)のジルコニウムアルコキシドまたはジルコニウムジアルコキシドジハライドと、次式(IV)



【0027】

のビナフトール誘導体を混合して得られるものである。このような不斉ルイス酸触媒は、ジルコニウムアルコキシド(またはジルコニウムジアルコキシドジハライド)とビナフトール誘導体を混合した後、単離されたものであってもよいが、単離することなく反応系に

10

20

30

40

50

においてin situで得られるものであってもよい。なお、式(IV)のピナフトール誘導体におけるXは水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアルキル基を示し、Yは水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、またはパーフルオロアルキル基を示し、XとYは同一であってもよい。このような不斉ルイス酸触媒を用いることにより、N-アシルヒドラゾンの分子内環化が立体選択的に起こるのである。

【0028】

以上のとおりの分子内環化反応および不斉分子内環化反応において、触媒以外の条件はとくに限定されないが、好ましくは、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン等の有機溶媒中で反応させる。

【0029】

この出願の発明の方法により製造されたN-アシルピラゾリン誘導体は、さらに、各種の有機合成手法を適用することにより、所望の物質に反応、変換させてもよい。例えばこれらの誘導体のN-N結合を切断して光学活性な1,3-ジアミンを誘導することが考慮される。また、この出願の発明の分子内環化反応方法、不斉分子内環化反応方法、不斉分子間環化反応方法を実施した後に、生成物を精製するために、抽出、分離、ろ過、再結晶、洗浄、乾燥等の一般的な操作を行ってもよい。

【0030】

以下、実施例を示し、この発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、この発明は以下の例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることは言うまでもない。

【実施例】

【0031】

以下の実施例において、 $^1\text{H}$  NMRおよび $^{13}\text{C}$  NMRは、とくに記載がない限り、 $\text{CDCl}_3$ を溶媒として、各々、JEOL JNM-LA300、JNM-LA400、またはJNM-LA500スペクトロメーターを用いて測定した。 $^1\text{H}$  NMRの内部標準(0 ppm)としてはテトラメチルシラン(TMS)を、 $^{13}\text{C}$  NMRの内部標準(77.0 ppm)としては、 $\text{CDCl}_3$ を用いた。

【0032】

旋光は、JASCO P-1010偏光計を用いて測定した。

【0033】

高速液体クロマトグラフィーは、SHIMADZU LC-10AT(液体クロマトグラフ)、SHIMADZU SPD-10A(UV検出器)、およびSHIMADZU C-R6Aクロマトパックを用いて行った。

【0034】

薄層クロマトグラフィーは、Wacogel B-5Fを用いて行った。

【0035】

使用された溶媒は、MS 4A上で乾燥させた。

【0036】

ジルコニウムプロポキシド-プロパノール錯体( $\text{Zr}(\text{OPr})_4$ )は、Fluka Chemie AGから購入して使用した。プロパノールはマグネシウムプロポキシドの存在下で蒸留した。BINOLは非特許文献6~7記載の方法により合成した。

【0037】

ヒドラゾン化合物は、いずれも、適当なアルデヒドとヒドラジンをDMFまたはTMF中、少量の塩酸水溶液の存在下、室温で混合し、再結晶により精製して得た。

【0038】

すべての反応はアルゴン雰囲気下、よく乾燥させたガラス機器を用いて行った。

<実施例1> N-アシルヒドラゾンの分子内環化反応

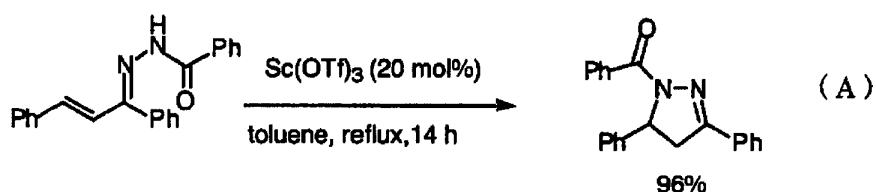
次の反応式(A)に従い、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  - 不飽和ケトン由来のN-アシルヒドラゾンの分子内環化を行った。

10

20

30

40



## 【 0 0 3 9 】

アルゴン雰囲気下、カルコン由来のベンゾイルヒドラゾン（化合物 a ; 133 mg）とスカンジウムトリフラート（40 mg）のトルエン（2 mL）懸濁液を 14 時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、得られた混合物を分液し、水層から塩化メチレンを用いて抽出した。

10

## 【 0 0 4 0 】

有機層を回収して無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過、濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物 1-ベンゾイル-3,5-ジフェニル-2-ピラゾリン（128 mg, 収率 96%）を得た。

## 【 0 0 4 1 】

表 1 に生成物の同定結果を示した。

## 【 0 0 4 2 】

## 【表 1】

## 1-Benzoyl-3, 5-diphenyl-2-pyrazoline

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.18 (dd, 1H,  $J$  = 17.6, 5.1 Hz), 3.75 (dd, 1H,  $J$  = 17.6, 12.0 Hz), 5.80 (dd, 1H,  $J$  = 11.7, 4.9 Hz), 7.2 – 7.5 (m, 11H), 7.70 (m, 2H), 8.03 (d, 2H,  $J$  = 7.1 Hz);

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 41.5, 61.1, 125.6, 126.7, 127.5, 127.6, 128.6, 128.9, 130.0, 130.3, 130.8, 131.3, 134.3, 141.8, 154.5, 166.3;

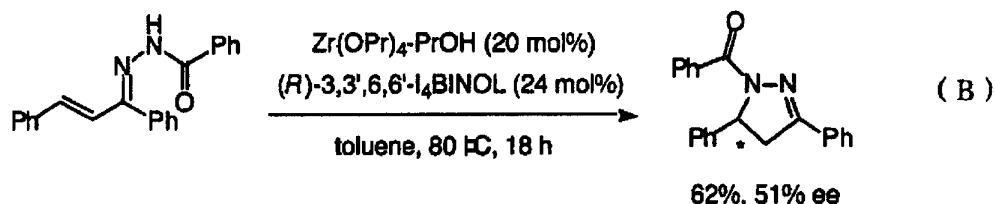
MS ( $m/z$ ) = 326 ( $M^+$ ).

30

## 【 0 0 4 3 】

< 実施例 2 > N - アシルヒドラゾンの不斉分子内環化反応

次の反応式 (B) に従い、 $\text{Zr}(\text{OPr})_4$ 、(R)-3,3',6,6'-I<sub>4</sub>BINOL - 不飽和ケトン由来の N - アシルヒドラゾンの不斉分子内環化を行った。



40

## 【 0 0 4 4 】

アルゴン雰囲気下、(R)-3,3',6,6'-テトラヨード-1,1'-ピナフタレン-2,2'-ジオール（70 mg）の無水トルエン（0.3 mL）懸濁液にジルコニウムプロポキシド-プロパノール錯体（31 mg, 純度 77%）のトルエン（0.4 mL）溶液を加えて室温で 3 時間攪拌し、キラルジルコニウム触媒溶液を調製した。別の良く乾燥した容器にカルコン由来のベンゾイルヒドラゾン（121 mg）をはかり取り、無水トルエン（0.7 mL）を加えた。この懸濁液にアルゴン雰囲気下、ジルコニウム触媒溶液を無水トルエン（0.4 mL）を用いてカニューレで加えた。

## 【 0 0 4 5 】

50



得られた混合物を80 ℃で18時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、得られた混合物を分液し、水層から塩化メチレンを用いて抽出した。

【0046】

有機層を合わせて無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過、濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物1-ベンゾイル-3,5-ジフェニル-2-ピラゾリン (76 mg, 収率62 %) を得た。光学純度は51 %eeであった。

【0047】

同定結果を表2に示した。

【0048】

【表2】

HPLC (Daicel CHIRALCEL OD, *n*-hexane: *i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min);  $t_R = 21$  min (minor),  $t_R = 37$  min (major).

---

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平 1 1 - 2 1 7 3 6 2 ( J P , A )

日本化学会第 8 3 春季年会 - 講演予稿集II, 2 0 0 3 年 3 月 3 日, 83(2), p.1194

Tetrahedron Letters, 2 0 0 3 年, 44(16), pp.3351-3354

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 231/04-231/06

CA/REGISTRY(STN)