

複素環式化合物の合成研究 (第307報¹⁾) 3-Phenyl-1,5-trimethylenepyrazole の合成

亀谷哲治, 八巻一弥, 小笠原国郎

東北大学医学部薬学科²⁾

Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCCVII.¹⁾

A Synthesis of 3-Phenyl-1,5-trimethylenepyrazole

TETSUJI KAMETANI, KAZUYA YAMAKI, and KUNIO OGASAWARA

Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine²⁾

(Received July 29, 1968)

Claisen condensation of acetophenone with γ -butyrolactone in the presence of sodium ethoxide afforded 1-hydroxy-6-phenylhexane-4,6-dione (III), which was treated with 80% hydrazine hydrate to give 3-phenyl-5-(3-hydroxypropyl)pyrazole (IV). Cyclization of IV with phosphoryl chloride or 48% hydrobromic acid gave 3-phenyl-1,5-trimethylenepyrazole (II), one of the isomers of withasomnine.

Schröter 等³⁾ はインドにおいて薬用に供されているナス科の植物 *Withania somnifera* Dun. より未知のアルカロイドを単離し, withasomnine (mp 117—118°) と名付け, さらに IR, UV, NMR, Mass スペクトルおよび pK 値によりその構造を検討し, 4-phenyl-1,5-trimethylenepyrazole (I) であると推定した. これまで pyrazole 骨格を有する天然物は β -(1-pyrazolyl)alanine⁴⁾ 以外発見されておらず, withasomnine (I) の発見はこの点からも興味をもたれた. しかしながらこれらの証明は全く物理的手段のみによっており, 化学的な証明はなされていない. そこで著者等は I の位置異性体 (II) を合成し, withasomnine の物理的データと比較検討した結果 Schröter 等の提出した構造 (I) の妥当性がさらに支持されたのでここに報告する.

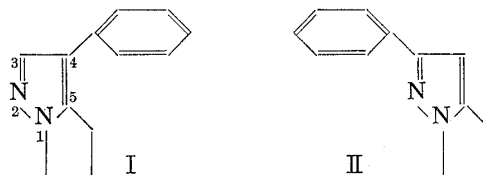


Chart 1

Acetophenone と γ -butyrolactone を sodium ethoxide の存在下 Claisen 反応に付し約 34% の収率で 1-hydroxy-6-phenylhexane-4,6-dione (III) を製し, 本物質を 80% hydrazine hydrate とエタノール中還流することによって 3-phenyl-5-(3-hydroxypropyl)pyrazole (IV) を好収率で得た. ついで塩化チオニルにより水酸基を塩素化し V (X=Cl) を得ることを試みたが, 反応中 IV が溶媒に不溶の塩酸塩として析出するため反応は進行せず, ほとんど目的とする V (X=Cl) は得られなかった. そこで IV をオキシ塩化リンと処理して塩素化を検討したところ V (X=Cl) とともに閉環成環体 (II) をほぼ 1:1 の比率で得た. 後者は UV スペクトルにおいて $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ mp: 254 に極大吸収を有し, 元素分析値は 3-phenyl-1,5-trimethylenepyrazole (II) (mp 87—89°) の組成に一致した. さらに NMR (Fig. 1), Mass スペクトル (Fig. 2) の結果も矛盾なく II の構造を支持するものであった. 本化合物の融点およびその種々の誘導体の融点, UV, NMR スペクトルは Schröter 等により報告されている値とすべて一致しなかったが, Mass スペクトルにおいては分子イオンピーク並びに fragmentation pat-

1) 第 306 報: T. Kametani, H. Iida, T. Kikuchi, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **17**, 709 (1969).

2) Location: No. 85, Kita-4-bancho, Sendai.

3) H.B. Schröter, D. Newmann, A.R. Katritzky, F.J. Swinbourene, *Tetrahedron*, **22**, 2895 (1966).

4) F.F. Noe, L. Fowden, *Nature*, **184**, 69 (1959).

tern がほぼ完全に一致した。このような例は他の例⁵⁾にもみられることである。上記の反応においてオキシ塩化リンの代りに 48% 臭化水素酸を用いた場合にはかなり好収率で II が得られることが判明した。

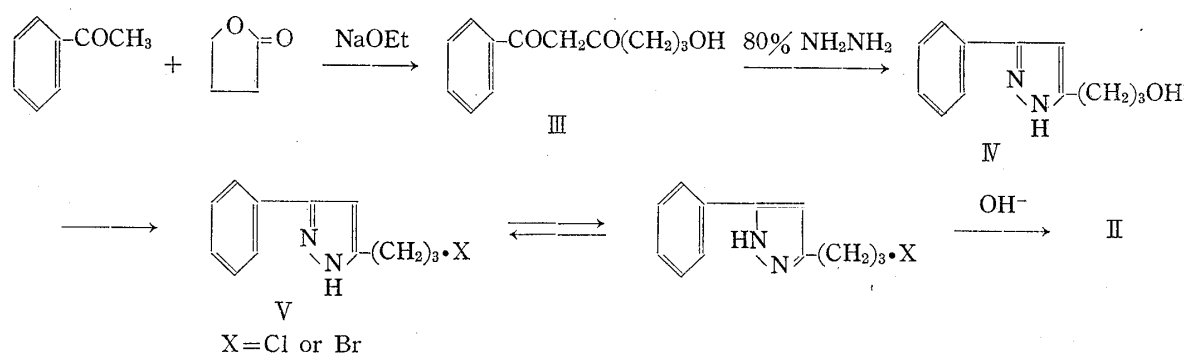


Chart 2

以上, acetophenone を原料とし 3 行程で 4-phenyl-1,5-trimethylenepyrazole (II) を合成し, withasomnine のスペクトルデータなどと比較することにより明確に両者の異なる事実を認め, Schröter 等の提出した推定構造式の妥当性にさらに論拠を加えることができた。

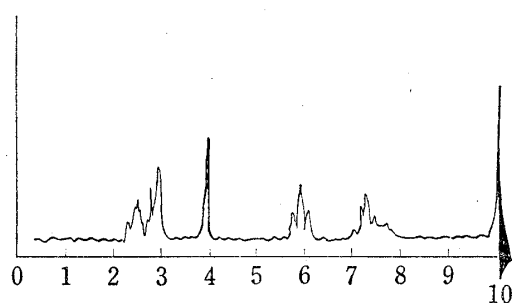
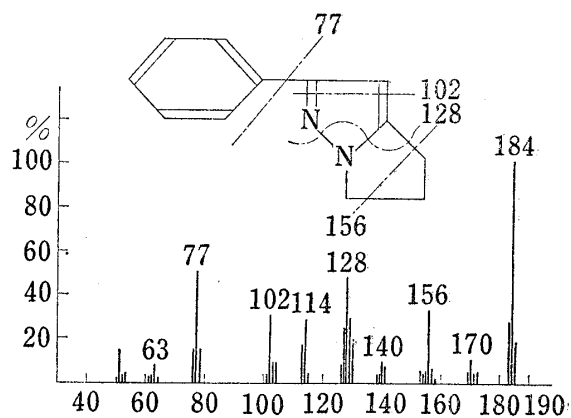
Fig. 1. NMR Spectrum of 3-Phenyl-1,5-trimethylenepyrazole in CCl_4 

Fig. 2. Mass Spectrum of 3-Phenyl-1,5-trimethylenepyrazole

実験の部⁶⁾

1-Hydroxy-6-phenylhexane-4,6-dione (III) 無水 EtOH 250 ml 中に Na 13.5 g を加えて NaOEt を生成せしめ, これに氷冷下攪拌しながら acetophenone 35 g および γ -butyrolactone 25 g の混液を滴下し, さらに 5 hr 攪拌する。水 200 ml を加え, AcOH 酸性とし析出する油状物を benzene 抽出, benzene 層を NaHCO_3 溶液, 水の順に洗浄後, Na_2SO_4 乾燥。溶媒留去後残留物を減圧蒸留に付し, bp 168—170° (4 mm Hg) の淡黄色油状物 (II) 20.5 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 69.88; H, 6.84. Found: C, 70.10; H, 7.00. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : ν_{OH} 3450, $\nu_{\text{C=O}}$ 1680, $\nu_{\text{C=O}}$ 1655.

3-Phenyl-5-(3-hydroxypropyl) pyrazole (IV) III 15 g, 80% hydrazine hydrate 5 g および EtOH 50 ml の混合物を水浴上 10 hr 還流し, EtOH 留去。残留物に benzene を加えて放置。析出する結晶を吸引濾取し, benzene より再結晶すると mp 100—101° の無色鱗片状晶 (IV) 15 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ON}_2$: C, 71.26; H, 6.98; N, 13.85. Found: C, 71.55; H, 7.03; N, 13.70. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : ν_{CH} 3400, ν_{NH} 3200. NMR⁷⁾ (ppm, in CDCl_3): 1.80 (2H, multiplet, β - CH_2), 2.68 (2H, triplet, $J=7$ cps, α - CH_2), 3.58 (2H, triplet, $J=7$ cps, γ - CH_2), 6.21 (1H, singlet, C_4 -H), 7.21 (3H, multiplet, aromatic protons), 7.58 (2H, multiplet, aromatic protons).

5) H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D.H. Williams, "Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry," Holden-Day, Inc., Vol. 1, p. 48, p. 144 (1964).

6) 融点未補正。

7) NMR スペクトルは Hitachi Model H-60 を使用し, 内部基準物質として $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ を用いた。

7.98—9.10 (2H, broad., NH and OH⁸⁾). HCl 塩: EtOH-benzene より再結晶, mp 163—164° の無色針状晶, *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{14}ON_2 \cdot HCl$: C, 60.40; H, 5.92; N, 11.74. Found: C, 60.49; H, 6.29; N, 11.74.

3-Phenyl-1,5-trimethylenepyrazole (II) i) $POCl_3$ による合成—IV 0.6 g を $POCl_3$ 3 ml と混合し, 水浴上 3 hr 還流, $POCl_3$ を減圧留去し, 残留物を 5% $NaHCO_3$ 水でアルカリ性とし, benzene 抽出, benzene 層を水洗後 K_2CO_3 乾燥, 溶媒留去し淡褐色透明油 0.5 g を得. これをアルミナクロマトグラフィーに付し, benzene 留出分より結晶析出, *n*-ヘキサンより再結晶し mp 87—89° の無色針状晶 (II) 0.15 g を得. Beilstein 反応陰性. *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{12}N_2$: C, 78.23; H, 6.57; N, 15.21. Found: C, 78.13; H, 6.60; N, 15.26. NMR (ppm, in $CDCl_3$): 2.30—2.95 (4H, multiplet, $\alpha-CH_2$ and $\beta-CH_2$), 4.10 (2H, triplet, $J=6$ cps, $\gamma-CH_2$), 6.22 (1H, singlet, C_4-H), 7.40 (3H, multiplet, aromatic protons), 7.75 (2H, multiplet, aromatic protons). Mass spectrum m/e (%): 184 (M^+) (100), 156 (M^+-28) (33), 128 (M^+-56) (49), 102 (M^+-82) (31), 77 (M^+-107) (50). $UV \lambda_{max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 254 (4.26). picrate⁹⁾ は *n*-ヘキサンより再結晶し mp 179—181° の黄色粒状晶. *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{12}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$: C, 52.30; H, 3.66; N, 16.94. Found: C, 52.54; H, 4.12; N, 16.47. HCl 塩⁸⁾ は MeOH-エーテルより再結晶し mp 101—101.5° の無色針状晶を得. *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{12}N_2 \cdot HCl$: C, 65.30; H, 5.94; N, 12.69. Found: C, 65.18; H, 5.63; N, 12.42. 白金塩⁹⁾ は水より再結晶し mp 188—189° の微黄色針状晶を得. *Anal.* Calcd. $(C_{12}H_{12}N_2)_2 \cdot H_2PtCl_6$: C, 59.69; H, 3.61; N, 6.61. Found: C, 59.87; H, 3.54; N, 6.96. つぎに $CHCl_3$ 留出分より透明油状物質として V ($X=Cl$) 0.3 g を得. Beilstein 反応陽性. $IR_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : ν_{NH} 3400. *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{13}N_2Cl$: N, 12.65. Found: N, 12.13. NMR (ppm, in $CDCl_3$): 1.97 (2H, multiplet, $\beta-CH_2$), 2.69 (2H, triplet, $J=7$ cps, $\alpha-CH_2$), 3.38 (2H, triplet, $\gamma-CH_2$), 6.30 (1H, singlet, C_4-H), 7.40 (3H, multiplet, aromatic protons), 7.68 (2H, multiplet, aromatic protons), 10.90 (1H, singlet, NH).

ii) HBr による合成—IV 0.5 g を 48% HBr 10 ml と混合し, 油浴中 3 hr 還流. HBr を減圧留去後, $NaHCO_3$ 水でアルカリ性とし benzene 抽出. Benzene 層を水洗後 K_2CO_3 乾燥. 溶媒留去し淡褐色油状物 0.5 g を得. *n*-ヘキサンより再結晶し mp 87—89° の無色針状晶 (II) 0.4 g を得. 別途合成品と混融するも融点降下を認めず, また IR, NMR スペクトルも別途合成品と一致した.

謝辞 本研究に際し, 元素分析を施行された本学薬学科中央分析の佐藤綾子嬢ならびに横山智恵子嬢に深謝する. また NMR スペクトルの測定をしていただいた本学薬学科分析センターの方々に深謝する. また Mass スペクトルを測定していただいた本学理学部分分析センターの方々に深謝する.

7) D_2O 交換により消失.

8) 文献値: picrate, mp 170—173° (H_2O); HCl 塩, mp. 115—117° (dried *in vacuo*); 白金塩 mp 203° (H_2O).