

4-置換ピラゾール-3-オン類の基質反応一般性：
新規ヘテロ環連結化合物の設計および合成に関する研究

白水 英未

福岡大学薬学部薬化学教室 〒814-0180 福岡市城南区七隈 8-19-1

**Substrate Scope of Reactions of 4-Substituted Pyrazol-3-one Derivatives:
Studies on Design and Synthesis of Novel Heterocyclic Linking Compounds**

Emi Shirouzu

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Fukuoka University, 8-19-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

Abstract

With the view to creation of novel molecules with characteristic structures and biological activities, strategies for the design and synthesis of various novel heterocyclic linking compounds manipulating substrate scope of reactions of 4-substituted pyrazol-3-one derivatives are described.

Firstly, features and substrate utilities of 4-dicyanomethylene-pyrazol-3-one derivatives **1** have been investigated. In this study, synthesis of novel pyrazol-3-one derivatives containing pyrrole ring **4** was accomplished *via* a new one-pot three-component reaction of **1**, acetylenic esters **2** and anilines **3**. Secondly, intramolecular cyclization reactions of 4-hydroxy ketoximes **7aa-ad**, which were prepared from pyrazol-3-one derivatives containing 4-hydroxy ketone moiety **6aa-ad** through an oximation have been researched. The reaction **7aa-ad** with acetic anhydride or *p*-toluene sulfonyl chloride in the presence of potassium carbonate gave novel spiro pyrazol-3-one derivatives containing isoxazole ring **9aa-ad**. On the other hand, treatment of the **7aa-ad** with [hydroxy (tosyloxy) iodo] benzene (HTIB) caused an oxidative N-O coupling reaction to afford novel spiro pyrazol-3-one derivatives containing isoxazole *N*-oxide ring **10aa-ad**. Interestingly, **9ad** showed high DNA cleavage activity *in vitro* with Cu²⁺. Therefore, a facile approach for the synthesis of novel isoxazole derivatives **9** has been developed. Aldol reaction of pyrazol-4,5-dione **11** with methyl ketones **12** yielded aldol adducts **6**. Then, synthesis of **9** was achieved *via* an oximation/potassium carbonate-assisted intramolecular cyclization of aldol adducts **6**. Finally, novel isoxazolone-methylene-pyrazol-3-one derivatives **15** were synthesized from aldol adducts **14**, which were prepared from **11** and methyl acetoacetate **13**.

These results offer the prospect of further synthetic application for novel derivatives.

keywords : Heterocyclic Compounds, Pyrazole, Pyrrole, Isoxazole, DNA cleavage activity

【緒言/目的】

ピラゾールおよびピラゾール-3-オン誘導体は、長年にわたり活発な合成研究が行われており、抗菌、抗真菌、抗ウイルス、抗結核、抗腫瘍、向精神、抗酸化、解熱・鎮痛、抗炎症、降圧、血糖降下、脂質低下、タンパク質阻害作用などの多彩な生物活性も明らかにされている [1]。

本研究では、特徴ある構造と生物活性を有する新規分子設計に関する研究の一環として、4-置換ピラゾール-3-オン類の基質反応一般性を吟味することで、2種類のヘテロ環が組み込まれた新規ヘテロ環連結化合物の構築および効率的な合成法の確立を目指した。

【実験方法・結果および考察】

1. 4-ジシアノメチレン-ピラゾール-3-オン類を鍵化合物とした新規ピラゾール-3-オン-ピロール誘導体の合成について

1.1 アセチレンジカルボン酸ジエステル類およびアニリン類とのワンポット三成分連結反応を利用した合成

容易に合成可能かつ多様な反応性が期待できる4-ジシアノメチレン-ピラゾール-3-オン類**1** [2]の基質有用性に着目し、多置換型の新規ヘテロ環連結化合物の合成を目指した。今回は、**1**、アセチレンジカルボン酸ジエステル類**2**およびアニリン類**3**によるワンポット三成分連結反応を精査することで、スピロジヒドロピリジン連結誘導体の合成を企図した [3]。その結果、想定外の求核付加/分子内環化反応が進行し、新規ピラゾール-3-オン-ピロール誘導体**4**が得られることを見出した。アセチレンジカルボン酸ジエステル類**2** (1.5 mmol) およびアニリン類**3** (1.0 mmol) をエタノール中、室温1時間攪拌した後に、4-ジシアノメチレン-ピラゾール-3-オン類**1** (1.0 mmol) を加え、室温でさらに24時間反応させることにより、30種類のピロール連結誘導体**4**の合成を達成した (40–81%, Table 1)。

ピロール連結誘導体**4**の生成機構は、次のように推察される (Scheme 1)。まず、アニリン類**3**とアセチレンジカルボン酸ジエステル類**2**が反応し、双性イオン**A**が形成される。次いで、**A**が4-ジシアノメチレン-ピラゾール-3-オン類**1**にマイケル付加し、付加体**B**が形成される。さらに、**B**のアミノ基がシアノ基に求核攻撃することにより分子内環化反応が生起し、**4**が生成する。可能性として、**1**に対して**A**がマイケル付加する際に、**B**または**C**の付加体が考えられるが、**C**よりも**B**の方がピラゾール芳香環を有する安定な構造をとっているため、**4**の生成が優先されたと考察している。ジシアノメチレン類、アセチレンジカルボン酸ジエステル類およびアミン類を用いたジヒドロピリジン環合成の報告例はいくつかあるが、ピロール環が形成された反応は、著者の知る限りでは、本反応がはじめての例である。

1.2 反応成績体ピラゾール-3-オン-ピロール誘導体の構造決定

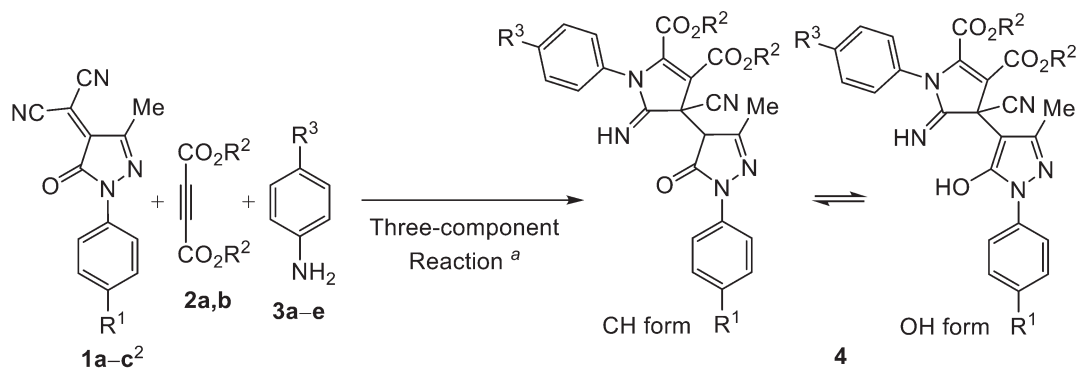
新規ピロール連結誘導体**4**はその構造からCHあるいはOH型に互変異性化すると考えられ、IRおよびNMRスペクトルデータもそれを支持する結果であった。そこで、構造を確認する目的として、ピロール連結誘導体**4aaa**のアセチル化を行った。**4aaa**を無水酢酸中、120 °Cで3時間反応させると、ジアセチル体**5**が得られた (70%, Scheme 2)。

2. 4-ヒドロキシ-ピラゾール-3-オン ケトオキシム類を鍵化合物とした新規スピロ-イソオキサゾール-ピラゾール-3-オン誘導体の合成について

4-ヒドロキシ-ピラゾール-3-オン ケトン類**6aa–ad** [4a] のオキシム化によって得られるケトオキシム類**7aa–ad** [4b] を鍵化合物とした反応を検討した。その結果、以下の2つの分子内環化反応を見出した。

2.1 O-置換ケトオキシム類の分子内環化反応を利用した合成 (合成法①)

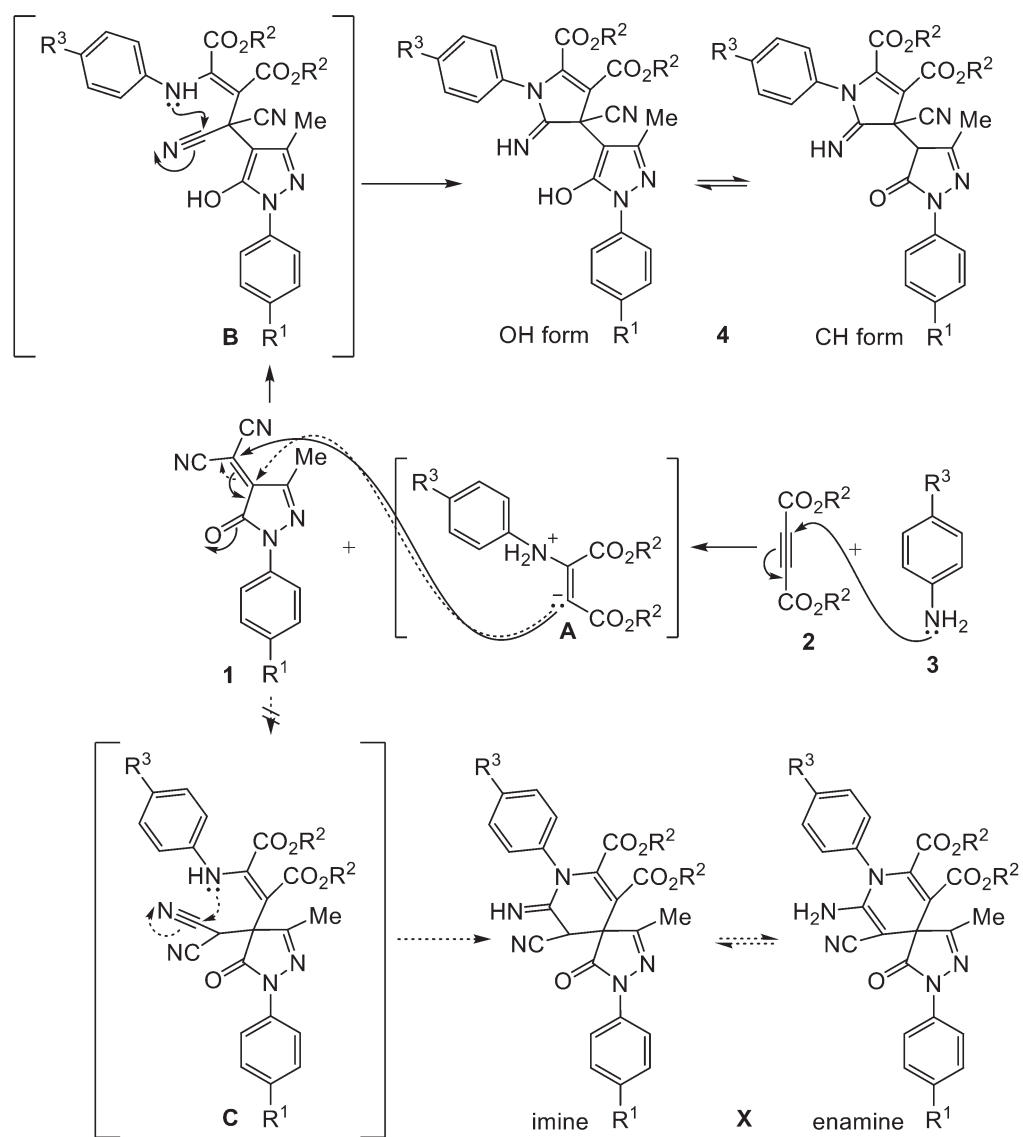
ケトオキシム類**7**のO-置換ケトオキシム類**8**の構造に着目し、**8**の塩基性条件下における分子内環化反応を検討した [5]。まず、ケトン類**6aa–ad** (1.0 mmol) にヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.0 mmol) と酢酸ナトリウム (2.0 mmol) をエタノール中、還流条件下で2時間反応させ、ケトオキシム類**7aa–ad**に変換した。次いで、**7aa–ad**を単離精製することなく反応に用い、塩基存在下によるアセチル基、メシル基

Table 1 Substrate scope of the reaction for pyrazol-3-one derivatives containing pyrrole ring **4**

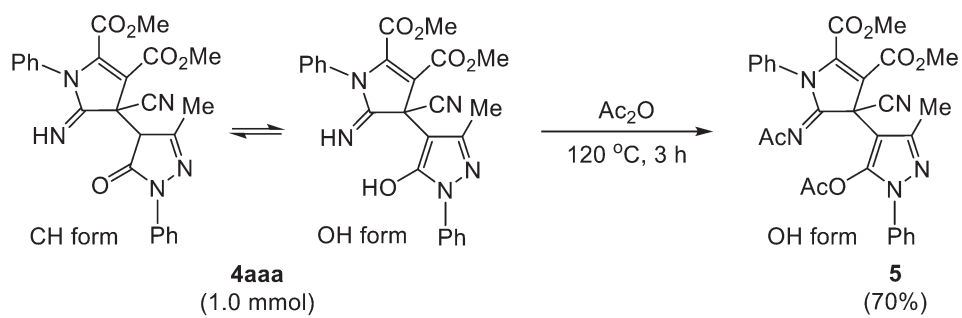
Entry	Substrates	R ¹	R ²	R ³	Product	Yield (%) ^b
1	1a/2a/3a	H	Me	H	4aaa	70
2	1a/2a/3b	H	Me	Me	4aab	81
3	1a/2a/3c	H	Me	Et	4aac	63
4	1a/2a/3d	H	Me	ⁿ Pr	4aad	73
5	1a/2a/3e	H	Me	MeO	4aae	77
6	1a/2b/3a	H	Et	H	4aba	71
7	1a/2b/3b	H	Et	Me	4abb	73
8	1a/2b/3c	H	Et	Et	4abc	65
9	1a/2b/3d	H	Et	ⁿ Pr	4abd	62
10	1a/2b/3e	H	Et	MeO	4abe	78
11	1b/2a/3a	Me	Me	H	4baa	40
12	1b/2a/3b	Me	Me	Me	4bab	47
13	1b/2a/3c	Me	Me	Et	4bac	51
14	1b/2a/3d	Me	Me	ⁿ Pr	4bad	56
15	1b/2a/3e	Me	Me	MeO	4bae	72
16	1b/2b/3a	Me	Et	H	4bba	53
17	1b/2b/3b	Me	Et	Me	4bbb	53
18	1b/2b/3c	Me	Et	Et	4bbc	52
19	1b/2b/3d	Me	Et	ⁿ Pr	4bbd	57
20	1b/2b/3e	Me	Et	MeO	4bbe	78
21	1c/2a/3a	NO ₂	Me	H	4caa	56
22	1c/2a/3b	NO ₂	Me	Me	4cab	73
23	1c/2a/3c	NO ₂	Me	Et	4cac	65
24	1c/2a/3d	NO ₂	Me	ⁿ Pr	4cad	63
25	1c/2a/3e	NO ₂	Me	MeO	4cae	70
26	1c/2b/3a	NO ₂	Et	H	4cba	48
27	1c/2b/3b	NO ₂	Et	Me	4cbb	67
28	1c/2b/3c	NO ₂	Et	Et	4cbc	67
29	1c/2b/3d	NO ₂	Et	ⁿ Pr	4cbd	67
30	1c/2b/3e	NO ₂	Et	MeO	4cbe	68

^a Reaction conditions: **1** (1.0 mmol), **2** (1.5 mmol), **3** (1.0 mmol), EtOH, rt, 24 h.

^b Isolated yield.



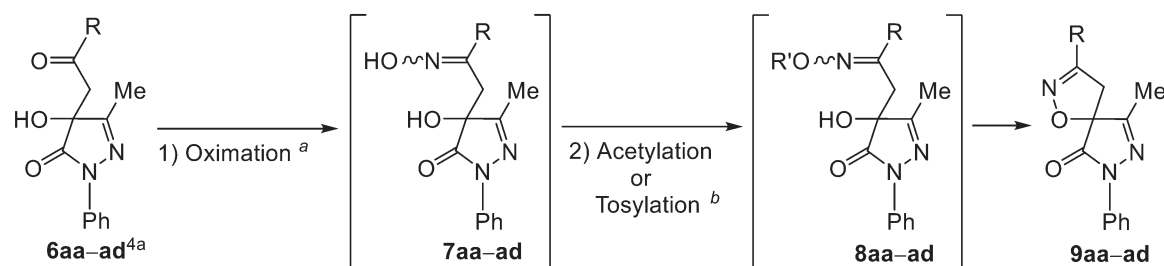
Scheme 1 Proposed a plausible reaction mechanism



Scheme 2 Synthesis of diacetylated derivative 5

またはトシル基の導入, それに続く分子内環化の2工程の反応を精査した。その結果, **7aa-ad**にトルエン中, 炭酸カリウム (2.5 mmol) 存在下, 無水酢酸 (1.2 mmol: **7aa-ac**を用いた場合) または塩化パラトルエンスルホン (1.2 mmol: **7ad**を用いた場合) を還流条件下で3時間反応させると, 新規スピロ-イソキサゾール-ピラゾール-3-オン誘導体**9aa-ad**が見出された (40–64%, Table 2)。

Table 2 Synthesis of spiro pyrazol-3-one derivatives containing isoxazole ring **9aa-ad**



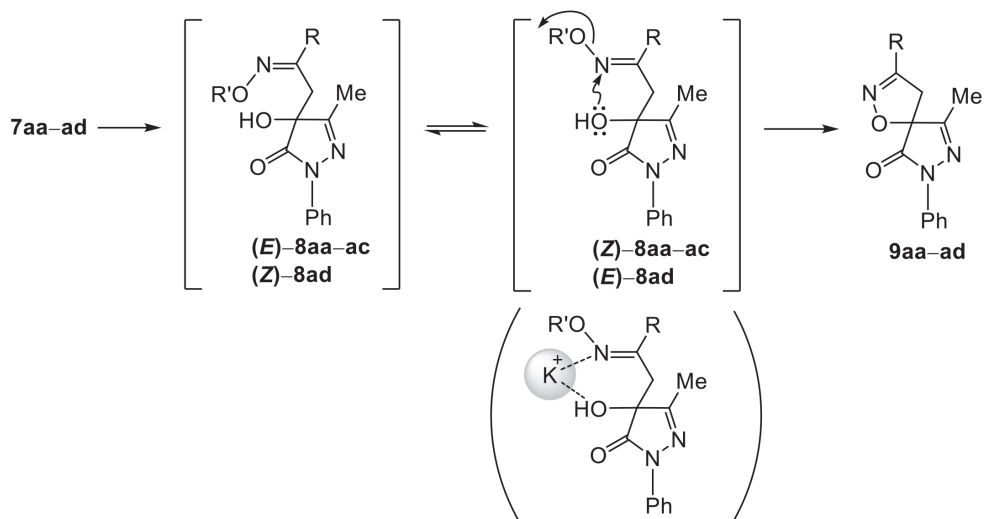
Entry	Substrate	R	R'	Product	Yield (%) ^c
1	6aa	Ph	Ac	9aa	57 (from 6aa)
2	6ab	4-Me-C ₆ H ₄	Ac	9ab	64 (from 6ab)
3	6ac	4-Cl-C ₆ H ₄	Ac	9ac	54 (from 6ac)
4	6ad	Me	Ts	9ad	40 (from 6ad)

^a Reaction conditions: **6** (1.0 mmol), NH₂OH·HCl (2.0 mmol), NaOAc (2.0 mmol), EtOH, reflux, 2 h.

^b Reaction conditions: Ac₂O (1.2 mmol) or TsCl (1.2 mmol), K₂CO₃ (2.5 mmol), toluene, reflux, 3 h.

^c Isolated yield.

本反応は, 中間体 *O*-置換ケトオキシム類**8**のピラゾール-3-オン4位のヒドロキシ基がオキシムの窒素原子を攻撃する S_N2型の求核置換反応により, 酢酸アニオンまたはトシラートアニオンの脱離を伴って分子内環化が起こり, イソキサゾール連結誘導体**9**が生成すると推察している (Scheme 3)。炭酸カリウム存在下では, **8**はカリウムイオンによって, **8aa-ac**は*Z*体の構造, **8ad**は*E*体の構造をとりやすくなることから, 環化が促進されたと考察している。本反応の特長は, 炭酸カリウムにより, アセチル化またはトシル化と S_N2型の求核置換反応による分子内環化が連続的に進行し, イソキサゾール環が一挙に構築されることである。



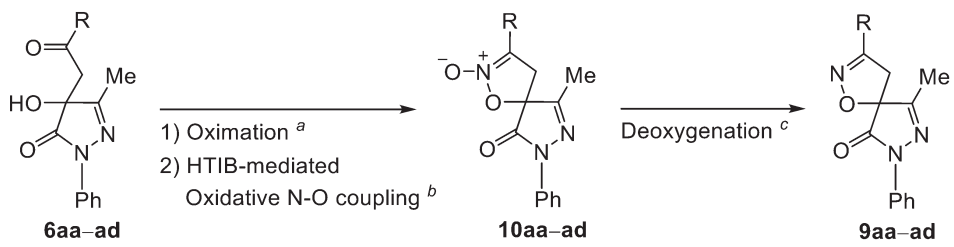
Scheme 3 Proposed a plausible intramolecular cyclization mechanism of the intermediates **8**

2.2 超原子価ヨウ素試薬によるケトオキシム類の酸化的N-Oカップリング反応を利用した合成 (合成法②)

イソキサゾール連結誘導体の別途合成法を確立すべく、超原子価ヨウ素試薬によるケトオキシム類 **7** の分子内環化反応を検討した [6]。まず、前述 (2.1) と同様の方法により、ケトン類 **6aa-ad** をケトオキシム類 **7aa-ad** へと変換した。次いで、HTIB ([Hydroxy (tosyloxy) iodo] benzene; [ヒドロキシ (トシロキシ) ヨード] ベンゼン), PIDA (Phenyliodine (III) diacetate; フェニルヨージンジアセタート), PIFA (Phenyliodine (III) bis (trifluoroacetate); フェニルヨージンビストリフルオロアセタート) の3種類の超原子価ヨウ素試薬を候補に挙げ、**7aa-ad** の酸化的N-Oカップリング反応を精査した。その結果、DMF (*N,N*-dimethylformamide; *N,N*-ジメチルホルムアミド) 中、**7aa-ad** と超原子価ヨウ素試薬HTIB ([Hydroxy (tosyloxy) iodo] benzene; [ヒドロキシ (トシロキシ) ヨード] ベンゼン) (1.1 mmol) を室温で1時間反応させると、新規スピロ-イソキサゾール-ピラゾール-3-オン *N*-オキシド誘導体 **10aa-ad** が得られることを見出した (44–69%, Table 3)。

N-オキシド誘導体 **10aa-ad** は、脱酸素反応により2.1で合成したイソキサゾール連結誘導体 **9aa-ad** に誘導できることより [7], 構造確認も含めてその変換反応を行った。**10aa-ad** を亜リン酸トリメチル中、110 °Cで1時間反応させると、それぞれ対応する **9aa-ad** が得られた (68–89%, Table 3)。

Table 3 Synthesis and deoxygenation of isoxazole *N*-oxide derivatives **10aa-ad**



Entry	Substrate	R	Products	Yield (%) ^d
1	6aa	Ph	10aa/9aa	69/87
2	6ab	4-Me-C ₆ H ₄	10ab/9ab	44/85
3	6ac	4-Cl-C ₆ H ₄	10ac/9ac	55/89
4	6ad	Me	10ad/9ad	59/68

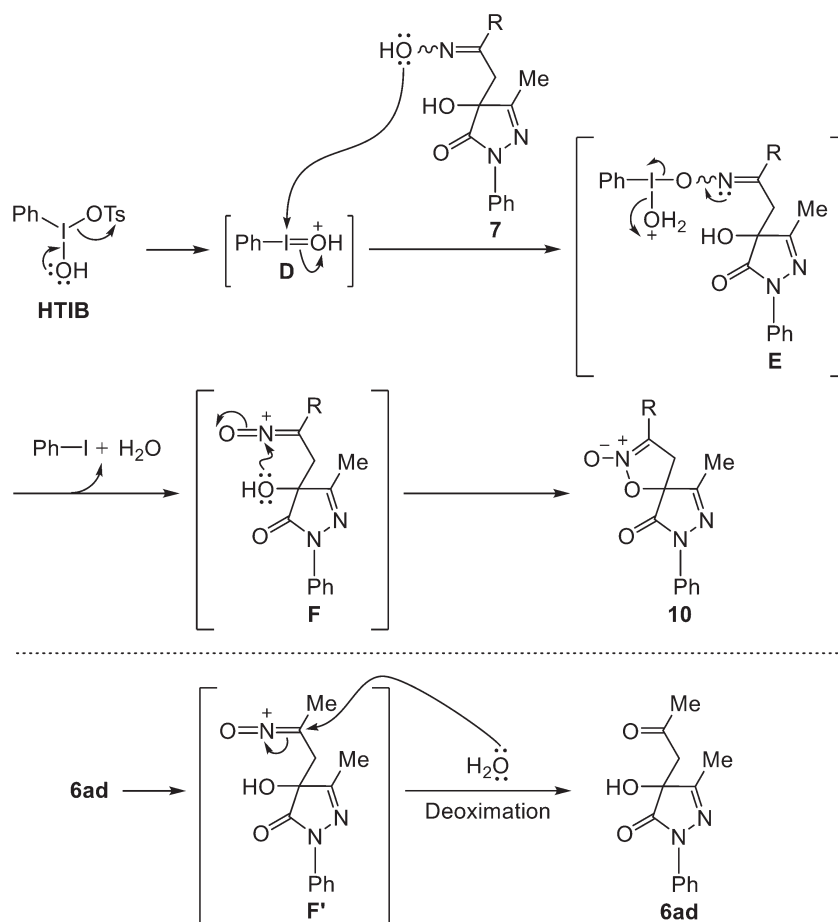
^a Reaction conditions: **6** (1.0 mmol), NH₂OH·HCl (2.0 mmol), NaOAc (2.0 mmol), EtOH, reflux, 2 h.

^b Reaction conditions: HTIB (1.1 mmol), MS4Å (50 mg), DMF, rt, 1 h.

^c Reaction conditions: **10** (1.0 mmol), P(OMe)₃ (5.0 mmol), 110 °C, 1 h.

^d Isolated yield.

イソキサゾール *N*-オキシド連結誘導体 **10** の生成機構は、次のように推察される (Scheme 4)。まず、HTIB よりトシラートアニオンが脱離し、酸化的N-Oカップリング反応の活性種であるヒドロキシフェニルヨードニウムイオン **D** が形成される。次いで、ケトオキシム類 **7** のオキシムヒドロキシ基が **D** に求核攻撃して付加体 **E** となり、**E** から水およびヨードベンゼンが脱離して、本反応の鍵中間体 *N*-オキシニトレンウムイオン **F** が生成する。さらに、**F** のヒドロキシ基が窒素原子を求核攻撃することによりN-Oカップリング反応が生起し、**10** が生成する。ところで、基質として **6ad** を用いた (R = Me) 反応において、MS4Å (Molecular sieves 4 Å; モレキュラーシーブス4Å) を添加しない場合は、収率が59%から44%に低下する知見を得ている。この実験事実は、本反応中に生成する水を反応系から除去しないと、*N*-オキシニトレンウムイオン **F'** の炭素原子を水が求核攻撃して脱オキシム化が進行するため、収率が低下することを示唆している。



Scheme 4 Proposed a plausible reaction mechanism

2.3 抗真菌活性およびDNA鎖切断活性

当研究室ではこれまでに、抗真菌活性やDNA鎖切断活性を有する新規ピラゾールおよびピラゾール-3-オン誘導体を見出している [4b, 8]。そこで、今回合成した新規イソオキサゾール連結誘導体 **9aa-ad** およびイソオキサゾール-N-オキソド連結誘導体 **10aa-ad** の抗真菌活性とDNA鎖切断活性の評価を行った。

抗真菌活性は、*Candida.albicans* および *Saccharomyces.cerevisiae* に対して評価した。NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 米国臨床検査標準化委員会) の M27-A2 法を準拠し、MIC (Minimum inhibitory concentrations, 最小発育阻止濃度) で評価したところ、いずれの化合物も活性は認められなかった。

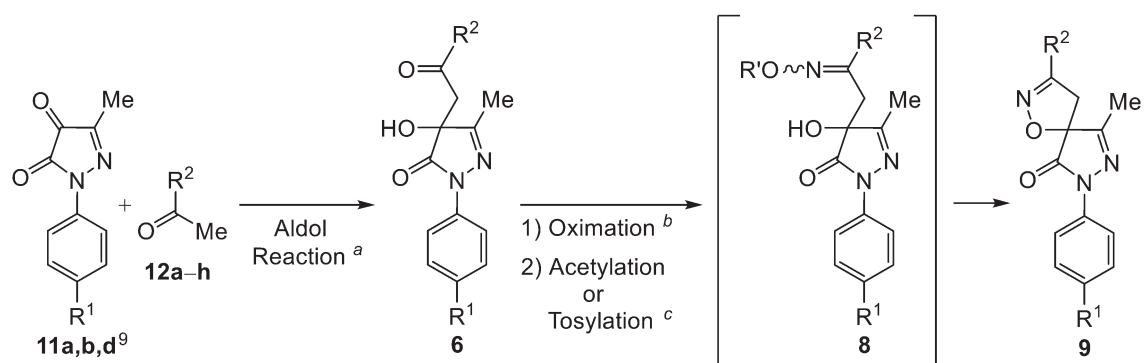
DNA鎖切断活性は、プラスミド pBR 322 の ccc-DNA (covalently closed circular duplex DNA; 閉環状DNA) の減損量で評価した。その結果、Cu²⁺ 存在下において、**9ac,ad** および **10aa-ad** にDNA鎖切断活性が認められた。その中でも特に、**9d** は強いDNA鎖切断活性を示した。

本実験事実を踏まえ、次のアルドール付加体合成へと展開した。

3. ピラゾール-4,5-ジオンアルドール付加体を鍵化合物とした新規スピロ-イソオキサゾール-ピラゾール-3-オンおよびイソオキサゾロンメチレン-ピラゾール-3-オン誘導体の合成について

3.1 メチルケトン類とのアルドール付加体を利用した合成

多種多様な新規イソオキサゾール連結誘導体 **9** の合成を指向して、4-ヒドロキシ-ピラゾール-3-オ

Table 4 Substrate scope of the reaction for aldol adducts **6** and isoxazole derivatives **9**

Entry	Substrates	R ¹	R ²	R'	Products	Yield (%) ^d
1	11a/12a	H	Ph	Ac	6aa/9aa	75/57
2	11a/12b	H	4-Me-C ₆ H ₄	Ac	6ab/9ab	66/64
3	11a/12c	H	4-Cl-C ₆ H ₄	Ac	6ac/9ac	76/54
4	11a/12e	H	4-MeO-C ₆ H ₄	Ac	6ae/9ae	56/69
5	11a/12f	H	2-furanyl	Ts	6af/9af	76/60
6	11a/12g	H	2-thienyl	Ts	6ag/9ag	72/64
7	11a/12d	H	Me	Ts	6ad/9ad	77/40
8	11a/12h	H	Cyclopropyl	Ts	6ah/9ah	66/42
9	11b/12a	Me	Ph	Ac	6ba/9ba	64/48
10	11b/12b	Me	4-Me-C ₆ H ₄	Ac	6bb/9bb	70/62
11	11b/12c	Me	4-Cl-C ₆ H ₄	Ac	6bc/9bc	67/66
12	11b/12e	Me	4-MeO-C ₆ H ₄	Ac	6be/9be	58/49
13	11b/12f	Me	2-furanyl	Ts	6bf/9bf	86/56
14	11b/12g	Me	2-thienyl	Ts	6bg/9bg	83/43
15	11b/12d	Me	Me	Ts	6bd/9bd	58/45
16	11b/12h	Me	Cyclopropyl	Ts	6bh/9bh	77/42
17	11d/12a	Cl	Ph	Ac	6da/9da	66/51
18	11d/12b	Cl	4-Me-C ₆ H ₄	Ac	6db/9db	59/58
19	11d/12c	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	Ac	6dc/9dc	63/59
20	11d/12e	Cl	4-MeO-C ₆ H ₄	Ac	6de/9de	50/61
21	11d/12f	Cl	2-furanyl	Ts	6df/9df	77/46
22	11d/12g	Cl	2-thienyl	Ts	6dg/9dg	76/52
23	11d/12d	Cl	Me	Ts	6dd/9dd	57/58
24	11d/12h	Cl	Cyclopropyl	Ts	6dh/9dh	60/40

^a Reaction conditions:**11** (1.0 mmol), **12a–c, 12e–g** (1.2 mmol) or **12d, h** (5.0 mL), Et₃N (1.2 mmol), rt, 1 h.^b Reaction conditions:**6** (1.0 mmol), NH₂OH·HCl (2.0 or 3.0 mmol), NaOAc (2.0 or 3.0 mmol), EtOH, reflux, 2 or 3 h.^c Reaction conditions:Ac₂O (1.2 mmol) or TsCl (1.2 mmol), K₂CO₃ (2.5 mmol), toluene, reflux, 3 h.^d Isolated yield.

ンケトン類**6**の簡易合成法の確立を企図した。当研究室で報告されている**6aa-ad**の合成法に関する実験事実を考慮し[4]、ピラゾール-4,5-ジオン類**11**[9]とメチルケトン類**12**のアルドール反応を精査した。その結果、**11**(1.0 mmol)と**12a-c,12e-g**(1.2 mmol)および**12d,h**(5.0 mL)をトリエチルアミン(1.2 mmol)存在下、室温で1時間反応させると、24種類のアルドール付加体(4-ヒドロキシ-ピラゾール-3-オンケトン類)**6**が得られることを見出した(50-86%, Table 4)。

次に、合成した付加体**6**に、2.1 *O*-置換ケトオキシム類の分子内環化反応(合成法①)を適用することで、新規スピロ-イソオキサゾール連結誘導体**9**の合成を達成した(3工程40-69%, Table 4)。なお、置換基R²にベンゼン系芳香族性を有する**6aa-ac,6ae,6ba-bc,6be,6da-dc,6de**を用いた場合は、アセチル化による合成法を適用し、その他の**6ad,6af-ah,6bd,6bf-bh,6dd,6df-dh**を用いた場合は、トシル化による合成法を適用した。

3.2 アセト酢酸メチルとのアルドール付加体を利用した合成

前述のアルドール反応の拡大応用として、ピラゾール-4,5-ジオン類**11**とアセト酢酸メチル**13**の反応を検討した[10]。その結果、THF(Tetrahydrofuran; テトラヒドロフラン)中、**11**(1.0 mmol)と**13**(1.2 mmol)をトリエチルアミン(1.2 mmol)存在下、室温で24時間反応させると、アルドール付加体**14**が得られることを見出した(67-85%, Table 5)。本化合物の特徴として、重クロロホルム中のNMRスペクトルにおいて、**14**は、ケト-エノール互変異性平衡状態(ケト型:エノール型=4:1)で存在していることが示唆された。

β -ケトエステルとカルボニルによるアルドール付加反応は、 β -ケトエステルの α 位のプロトンが γ 位のプロトンよりも酸性度が高いことから、一般的に、 α 位での付加反応が進行することが知られている。しかしながら今回の実験結果では、 α 位付加体**14'**の生成は認められず、 γ 位付加体**14**を選択的に与えた。この要因として、**14'**の構造に着目すると、 β -ケトエステルのメチル基およびメトキシ基は、ピラゾール-3-オンのヒドロキシ基およびアミドカルボニル基との立体反発が存在することから、**14'**は非常に不安定な構造である(Figure 1)。そのため、より安定な構造である**14**の生成が促進されたと想定している。

最後に、付加体**14**とヒドロキシルアミンとの反応を検討した[11]。その結果、**14**(1.0 mmol)にヒドロキシルアミン塩酸塩(2.0 mmol)と酢酸ナトリウム(2.0 mmol)をエタノール中、還流条件下で1時間反応させると、ケトオキシム**g**の形成/メタノールの脱離を伴う分子内環化反応が一挙に進行し、新規イソオキサゾロンメチレン-ピラゾール-3-オン誘導体**15**が得られることを見出した(58-72%, Table 5)。

新規イソオキサゾロンメチレン連結誘導体**15**はその構造から、CHあるいはOH型に互変異性化することが考えられる。そこで、**15**の構造を確認する目的として、**15**のトシル化を行った。クロロホルム中、トリエチルアミン(1.2 mmol)存在下、**15**(1.0 mmol)と塩化パラトルエンシルホニル(1.2 mmol)を還流条件下で20分間反応させると、モノトシル体**16**が得られた(63-74%, Table 5)。

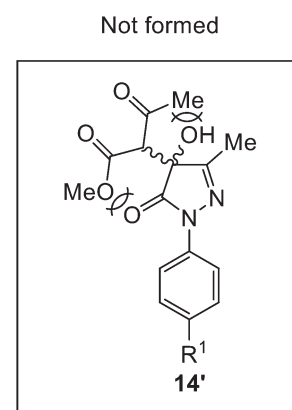
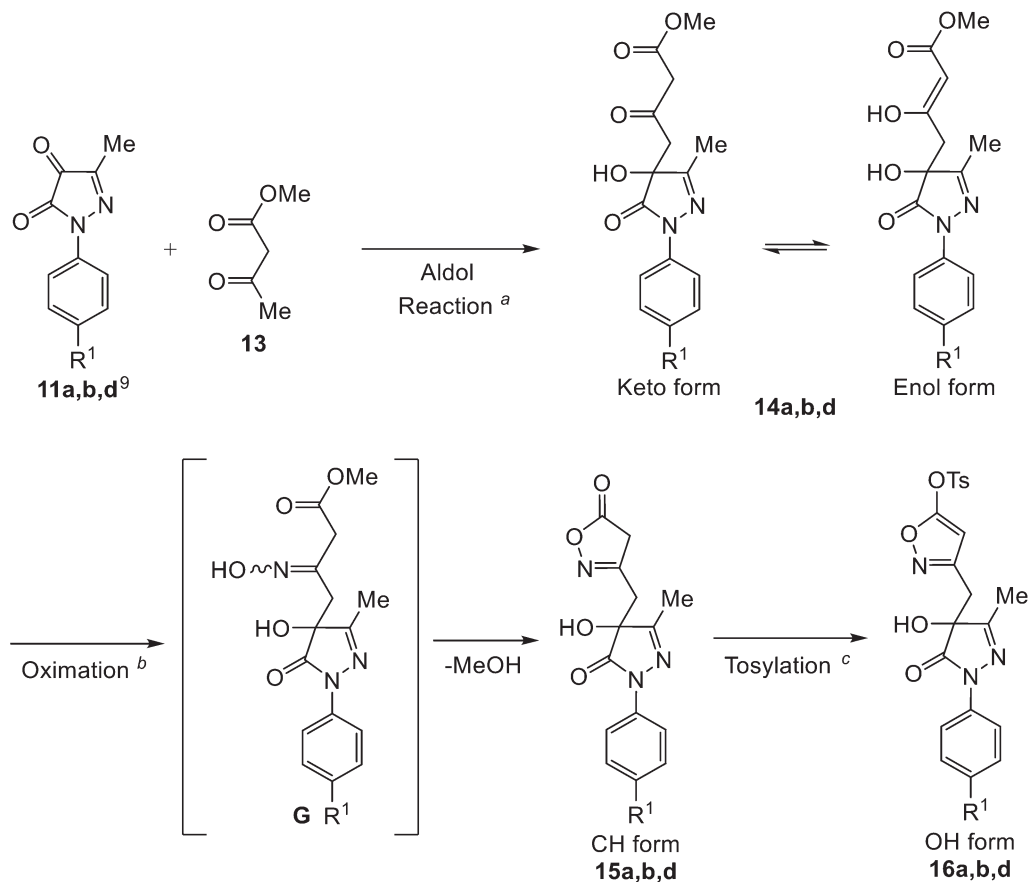


Figure 1. Structure of **14'**

Table 5 Synthesis of aldol adducts **14** and isoxazolone-and isoxazole-methylene-pyrazol-3-one derivatives **15** and **16**



Entry	Substrate	R ¹	Products	Yield (%) ^d
1	11a	H	14a/15a/16a	85/72/74
2	11b	Me	14b/15b/16b	73/64/71
3	11d	Cl	14d/15d/16d	67/58/63

^a Reaction conditions: **11** (1.0 mmol), **13** (1.2 mmol), Et₃N (1.2 mmol), THF, rt, 24 h.

^b Reaction conditions: **14** (1.0 mmol), NH₂OH·HCl (2.0 mmol), NaOAc (2.0 mmol), EtOH, reflux, 1 h.

^c Reaction conditions: **15** (1.0 mmol), TsCl (1.2 mmol), Et₃N (1.2 mmol), CHCl₃, reflux, 20 min.

^d Isolated yield.

以上、4位置換ピラゾール-3-オン類を活用することで、多種多様な新規ヘテロ環連結化合物の合成を達成した。また、この事実より、4位にジシアノメチレン、β-ヒドロキシケトンならびにその前駆体であるケトンをもつピラゾール-3-オン類の基質としての有用性および反応一般性を実証した。本研究成果をもとに、さらなる展開が期待できる。

【参考文献】

1. (a) Kucukguzel, S. G.; Senkardes, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 786. (b) Faria, J. V.; Vegi, P. F.; Miguita, A. G. C.; dos Santos, M. S.; Boechat, N.; Bernardino, A. M. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5891. (c) Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-aizari, F. A.; Ansar, M. *Molecules* **2018**, 23, 134. (d) Liu, S. Y.; Bao, X. Z.; Wang, B. M. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 11515. (e) Zhao, Z. F.; Dai, X. F.; Li, C. Y.; Wang, X.; Tian, J. L.; Feng, Y.; Xie, J.; Ma, C.; Nie, Z.; Fan, P. N.; Qian, M. C.; He, X. R.; Wu, S. P.; Zhang, Y. M.; Zheng, X. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 186, 111893.
2. Junek, H.; Klade, M.; Sterk, H.; Fabian, W. *Monatsh. Chem.* **1988**, 119, 993.
3. Kiruthika, S. E.; Lakshmi, N. V.; Banu, B. R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6508.
4. (a) Masumoto, E.; Okabe, F.; Fujioka, T.; Yamagata, K.; Maruoka, H. *Heterocycles* **2014**, 89, 2572. (b) Masumoto, E.; Kashige, N.; Okabe, F.; Miake, F.; Yamagata, K.; Maruoka, H. *Heterocycles* **2016**, 92, 1293.
5. (a) Roman, G.; Comanita, E.; Comanita, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1617. (b) Cvetovich, R. J.; Chung, J. Y. L.; Kress, M. H.; Amato, J. S.; Matty, L.; Weingarten, M. D.; Tsay, F. R.; Li, Z.; Zhou, G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8560. (c) Fu, X. L.; Huang, P.; Zhou, G. Y.; Hu, Y. Q.; Dong, D. W. *Tetrahedron* **2011**, 67, 6347.
6. (a) Raihan, M. J.; Kavala, V.; Habib, P. M.; Guan, Q. Z.; Kuo, C. W.; Yao, C. F. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 424. (b) Kociolek, M. G.; Hoermann, O. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 2632. (c) Wang, K. W.; Fu, X. L.; Liu, J. Y.; Liang, Y. J.; Dong, D. W. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1015.
7. Liu, Y. Y.; Li, H. Y.; Zhou, X.; He, Z. J. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10997.
8. (a) Maruoka, H.; Kashige, N.; Eishima, T.; Okabe, F.; Tanaka, R.; Fujioka, T.; Miake, F.; Yamagata, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1883. (b) Maruoka, H.; Nishida, S.; Kashige, N.; Yoshimura, Y.; Omori, M.; Tomita, R.; Masumoto, E.; Okabe, F.; Miake, F.; Yamagata, K.; Fujioka, T. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, 49, 1218. (c) Maruoka, H.; Hokao, M.; Kashige, N.; Masumoto, E.; Okabe, F.; Tanaka, R.; Miake, F.; Fujioka, T.; Yamagata, K. *Heterocycles* **2016**, 93, 362.
9. Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Peuronen, A.; Rissanen, K.; Enders, D. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7050.
10. Thakur, P. B.; Sirisha, K.; Sarma, A. V. S.; Nanubolu, J. B.; Meshram, H. M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 6415.
11. Ma, X. P.; Chen, J. S.; Du, X. H. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 1152.