4-Diazo-3,5-dimethylpyrazole の反応性 (第 1 報¹⁾)

分子内閉環反応とその反応機構

深田剛毅, 川副裕一, 田口胤三

九州大学薬学部²⁾

Reactivity of 4-Diazo-3,5-dimethylpyrazole. I.¹⁾ Intramolecular Cyclization

Reaction and the Reaction Mechanism

GOUKI FUKATA, YUICHI KAWAZOE, and TANEZO TAGUCHI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University²⁾

(Received May 4, 1973)

Reactivity of 4-diazo-3,5-dimethylpyrazole (1), first synthesized by Patel, *et al.*,³⁾ still remains to be clarified, and a study was made on the intramolecular cyclization reaction of 1. The reaction was found to be catalyzed by acetic acid in a little polar or nonpolar solvent, giving 1*H*,4*H*-3-methylpyrazolo[4,3-*c*]pyrazole (4). Analogous catalytic action of acetic anhydride and some carboxylic acid is described and the reaction mechanism is discussed.

Patel ら³⁾ は 3,5-dimethylpyrazole をニトロソ化する際、塩酸中、過剰の亜硝酸ナトリウムを用いると一挙にジアゾニウム塩を生成し、それをアルカリ処理すると 4-diazo-3,5-dimethylpyrazole (1) を生成すると報告している (Chart 1, a). 1 は 1 種の *N*-イリド体であり、いろいろな反応が期待できるが、その反応性についてはほとんど報告がない。そこで著者らは 1 についていくつかの反応を検討することとし、先ず 1 の分子内閉環反応をとりあげた。

Chart 1

Yates ら⁴⁾ は 3-benzyl-4-diazo-5-phenylpyrazole (2) を酢酸中、加熱し 1*H*, 4*H*-3,6-diphenylpyrazolo

1) A preliminary report: G. Fukata, Y. Kawazoe, T. Taguchi, *Tetrahedron Letters*, 1973 (No. 15), 1199.

日本薬学会第 90 年々会, 札幌, 1970 年 7 月, 一部発表.

2) Location: Katakasu, Higashiku, Fukuoka.

3) H.P. Patel, J.M. Tedder, *J. Chem. Soc.*, 1963, 4589.

4) D.G. Farnum, P. Yates, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 1399 (1962).

[4,3-*c*]pyrazole (3) を得ている (Chart 1, b). そこで先ず Yates らの方法に従い 1 を過剰の氷酢酸とともに加熱し 1*H*,4*H*-3-methylpyrazolo[4,3-*c*]pyrazole (4) を得ようとしたが、赤褐色のタール状物質を与え目的とする 4 は極く微量生成したにすぎなかった (Table I, No. 1, Chart 1, d). 一方、市販ベンゼン中、1 を長時間煮沸したところ、ほぼ 14 時間後、薄層クロマトグラム (TLC) 上、1 が消失し 2 種の生成物を認めた。それらはシリカゲルカラムクロマトグラフィにより分離し、1 つは目的とする 4 (25%) であり他の 1 つは 4-phenyl-3,5-dimethylpyrazole (5) (38%) であることがわかった (Chart 1, c. Table I, No. 2). また 1 を精製ベンゼン中煮沸すると (19 時間) 4 を 30%, 5 を 35% 与えた (Table I, No. 3). つぎに窒素気流下、精製ベンゼンを用い同様に処理したところ、さらに 4 の収量は増加した (Table I, No. 4). 4 はアセチル化により 2 種のジアセチル体 (6), (7) を生成するが、Chart 2 に示すようにジアセチル体には 3 種の異性体 (6, 7 および 8) の存在が可能である。しかし得られた 6, 7 の紫外線吸収スペクトル (UV スペクトル) は全く同じパターンを示し、同じ骨格 (二重結合の位置) をもつものと考えられる。また 8 は 6, 7 に比較して歪が大きいと考えられるので除外した。

Chart 2

5 は 1 の脱窒素により生ずる 3,5-dimethylpyrazolyl radical から生成すると考えられるが、この Gomberg-Bachmann 反応については別に報告する。

つぎに 1 を酢酸エチル中、加熱したところ反応時間はベンゼンを溶媒としたときに比較してさらに短縮され (4–5 時間)、4 の収量は 75–80% へ増加した。またベンゼン溶媒のときとは異り反応終了に要する時間および 4 の収量は酢酸エチルの純度には無関係であるようにみえた (Table I, No. 5, Chart 1, d). 酢酸エチルを溶媒とする場合は、精製酢酸エチルを用いてもなお微量の酢酸とエタノールが混在する可能性がある。その微量の酢酸が 1 の閉環反応を触媒していることが考えられたのでベンゼンまたは *tert*-ブタノール中、1 に対し 5 wt. % 量の酢酸を添加し反応を試みたところ、いずれの場合も反応は速かに進行し好収量で 4 を与えた。添加する酢酸の量は 1 に対し 5 wt. % 量で充分であり、等モル量の酢酸を使用しても結果はほぼ同じであった (Table I, No. 6–No. 9).

一方、1 をアセトンに溶解後、等モルの酢酸を加え溶媒を低温 (15° 以下) で減圧留去すると、1 の 1 酢酸塩 (9) を、また過剰の酢酸を用い同様に 1 の 2 酢酸塩 (10) をそれぞれ単離することができた (Chart 3).

TABLE I. Products resulted from Treatment of 4-Diazo-3,5-dimethylpyrazole
 (1) in Various Reaction Conditions

Exp. No.	Solvent-catalyst	Reaction time ^{a)} (hr)	Products yields (%)	
			1 <i>H</i> ,4 <i>H</i> -3-Me- thylpyrazolo- [4,3- <i>c</i>]pyrazole (4)	4-Phenyl-3,5- dimethyl- pyrazole (5)
1	CH ₃ CO ₂ H	11 ^{b)}	trace	— ^{c)}
2	C ₆ H ₆	14	25	38
3	C ₆ H ₆ ^{d)}	19	30	35
4	C ₆ H ₆ ^{d)} N ₂ stream	23	40	11
5	AcOEt	5—6	75—80	—
6	AcOEt—AcOH (equiv. ^{e)})	3—4	80—85	—
7	C ₆ H ₆ —AcOH (equiv. ^{e)})	3.5—4	72	6
8	C ₆ H ₆ —AcOH (5% ^{b)})	4—4.5	72	9—10
9	<i>tert</i> -BuOH—AcOH (5% ^{e)})	4.5—5	69—70	—
10	C ₆ H ₆ —CH ₃ (CH ₂) ₂ CO ₂ H (5% ^{e)})	4—4.5	71	10
11	C ₆ H ₆ —CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO ₂ H (5% ^{e)})	7	41—42	19—20
12	C ₆ H ₆ —C ₆ H ₅ CO ₂ H (5% ^{e)})	4—4.5	63—64	7—8

a) Reaction was carried out in refluxing solvent, unless otherwise noted.

b) bath-temperature: 97—98°

c) reddish resinous products

d) purified

e) wt.% to quantity of 1

Chart 3

9 または 10 をベンゼン中加熱すると、反応は 3—4 時間で完結し 4 が得られたが、その収量は 70—72% であった。同時に 5 を約 6% の収量で得た。この結果は触媒量の酢酸を添加した場合と同じであった。しかし 9, 10 の水溶液、または 1 の希酢酸 (0.5%) 溶液を加熱したところ 4 は全く生成せず、いずれも 3,5-dimethylpyrazole を 16—17% の収量で単離したのみであった。このように水、酢酸などの極性溶媒を用いた場合、閉環反応は進行しないことがわかった。

その理由としては、9 は溶液状態で $11 \rightleftharpoons 9 \rightleftharpoons 12$ なる平衡状態にあり (Chart 3), 極性溶媒中では主に解離

Chart 4

TABLE II

Compd.	mp ^{a)} (°C)	Formula	Mass m/e (M ⁺)	Analysis (%)					
				Calcd.			(Found)		
				C	H	N	C	H	N
4	236—237	$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_4$	122	49.17	4.95	45.87	49.58	5.02	45.49
5	132—133	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$		76.71	7.02	16.26	76.48	6.90	16.18
6	118—120	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4$	206	52.42	4.89	27.17	52.30	4.77	27.57
7	198—199	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4$	206	52.42	4.89	27.17	52.45	4.78	27.30
17+18	144—155	$\text{C}_7\text{H}_8\text{ON}_4$		51.22	4.91	34.13	51.00	4.95	33.99
19+20	191—197	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_4$		49.47	5.19	28.84	49.87	5.52	28.52
21+22	80—88	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_4$		50.84	5.12	23.72	51.50	5.26	23.44
23+24	80—100	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_4$		50.84	5.12	23.72	50.72	5.17	23.85

Compd.	NMR (CDCl_3) ppm	IR(Nujol) cm^{-1}	UV λ_{max} nm (log ϵ)
4	CH_3 : 2.32, 7.10 } ^{b)} NH: 6.30	NH: 3166 ^{c)}	223 265(3.73) } ^{d)}
5	2CH_3 : 2.35, 7.30 C_6H_5 : 7.30		
6	CH_3 : 2.56, 2.60, 2.80 CH: 8.35	NCOCH ₃ : 1750, 1720	282.5(4.28) 292.5(4.34)
7	CH_3 : 2.65, 2.67, 2.73 CH: 7.85	NCOCH ₃ : 1740	282.5(4.33) 292.5(4.40)
17+18	CH_3 : 2.50, 2.65 CH: 7.83, NH: 10.93	NH: 3240 NCOCH ₃ : 1700, 1680	
19+20	CH_3 : 2.60 CH: 7.72, NH: 9.23	NH: 3180 NCO ₂ Et: 1750	
21+22	CH_3 : 2.57, 2.63($\times 2$), 2.67 CH: 7.95, 8.33	NCOR: 1780, 1760, 1740, 1720	
23+24	CH_3 : 2.60, 2.68, 2.72, 2.80 CH: 7.80, 8.23	NCOR: 1780, 1760, 1745, 1730	

a) uncorrected

b) in acetone- d_6

c) KBr-method

d) in ethanol

した 9 の型で存在し、弱極性の溶媒中ではジアゾエステル (11) または 12 として存在していると考えられる。

また閉環反応はトランスジアゾエステルである 12 より 6 員環状の遷移状態 (13) を経て進行すると考えれば酢酸の触媒作用を含めてうまく説明できる。

酢酸の他に *n*-酪酸, ステアリン酸および安息香酸などの 1 塩基性酸は酢酸とほぼ同程度, 閉環反応の触媒として有効であることもわかった (Table I, No. 10—No. 12). シュウ酸は塩酸と同じく安定なジアゾニウム塩を生成し, *tert*-ブタノール中加熱しても 4 は全く生成しなかった. シュウ酸は $pK_{a1}=1.27$, $pK_{a2}=4.26$ の強酸であるから常にジアゾニウム塩として存在しているのであろう。

無水酢酸を 1 に働かせると, ピラゾール環がアセチル化された 1-acetyl-3,5-dimethylpyrazole-4-diazonium acetate (16) の生成が可能である. 16 は 1 の酢酸触媒による分子内閉環反応と同様な反応をするのではないかと考えられた. そこで先ず, 1 の酢酸エチル溶液に計算量の無水酢酸を添加して反応を試みたところ反応はきわめて短時間 (5—10 分間煮沸) に完結し, 4 のモノアセチル体 (17), (18) の混合物を好収量 (85—90%) で与えた. 17, 18 はカラムクロマトグラフィおよび再結晶によっても分離することは出来なかった. しかしその混合物はさらに無水酢酸で処理すると, ほぼ定量的にジアセチル体 (6), (7) を与え, エタノールより再結晶し分離することができた. その生成比はジアセチル体の混合物の核磁気共鳴スペクトル (NMR)⁵⁾ のおのおののメチンプロトンの積分値の比より約 7:3 であると推定された. つぎに 2 倍量以上の無水酢酸を使用し反応を試みたところ, 反応時間はさらに短縮され (5—6 分), 直接, ジアセチル体 (6) および 7 を好収量 (85—90%) で与えた. 生成比は NMR により約 7:3 であることがわかった (Chart 2). 以上のように無水酢酸の存在で 1 の分子内閉環反応は酢酸触媒の場合よりさらに著しく促進されるが, それはピラゾール環に置換したアシル基の電子吸引性によりピラゾールの 3 または 5 位のメチル基が一層活性となり, 16a または 16b の遷移状態より酢酸の脱離が一層容易になるのであろう。

また酢酸エチル中, クロル炭酸エチルをアシル化剤として用いても反応は円滑に進行し (5°, 10—15 分), 4 のモノエトキシカルボニル体 (19), (20) の混合物を与えた. その収量は用いた 1 に対して約 40% であった. この際, 一部の 1 は 2 分子の塩酸を取り脱塩酸剤として働くので, その収量は 60% に相当する. 純クロロホルム中, クロル炭酸エチルを作用させた場合には, 19, 20 の収量は 5—6% であることから, 酢酸エチル中, クロル炭酸エチルを作用させる場合にも微量の酢酸が触媒していると推論された. モノアシル体 (17), (18) の混合物および (19), (20) の混合物はさらに無水酢酸あるいはクロル炭酸エチルによってジアシル体の混合物へ導くことができるが, ジアセチル体の混合物の場合にのみ分離が可能であった (Chart 2, 4).

実験の部⁶⁻⁸⁾

1 の合成 a) Patel らの方法⁹⁾ に従って 3,5-dimethylpyrazole より合成. b) 4-Amino-3,5-dimethylpyrazole⁹⁾ を常法に従ってジアゾ化し, NaHCO_3 でアルカリ性とし, クロロホルム抽出. mp 61—64° (C_6H_6). 下記の実験には未再結晶 1 mp 55—64°) を使用.

1・酢酸塩 1 (0.366 g; 3.0 mmole) をアセトン (20 ml) に溶解し, 氷冷下, AcOH (0.180 g; 3.0 mmole) を添加. 室温にて放置 (10—15 min) 後, 15° 以下で減圧乾固. 1 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (9) を得 (定量的). mp 50—60° (decomp.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm^{-1} : 2240 ($-\text{N}_2^+$), 1710 ($\text{C}=\text{O}$). 1 (0.366 g) を AcOH (2 ml) に溶解, 氷冷下, 過剰の ether を添加, 1·2 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (10) 析出 (80—85%). 無色針状晶 (ether). mp 43—46° (decomp.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm^{-1} : 2190 ($-\text{N}_2^+$), 1705 ($\text{C}=\text{O}$). Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4$: C, 44.63; H, 5.83; N, 23.13. Found: C, 44.74; H, 5.75; N, 22.81.

1・塩酸塩 1 (0.366 g) を希 HCl (10 ml) に溶解, 15° 以下で減圧乾固, 1·2 HCl (14) を得 (定量的). 無色砂状晶 (EtOH). 約 165° より徐々に分解. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm^{-1} : 2240 ($-\text{N}_2^+$).

1・シュウ酸塩 1 (0.366 g) をアセトン (4 ml) に溶解, これに $(\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.44 g) のアセトン (3 ml) 溶液を添加, 1· $(\text{CO}_2\text{H})_2$ (15) 析出 (62%). 淡黄色柱状晶 (EtOH). mp 121—125° (decomp.). Anal. Calcd.

5) 日本電子製, C-60H により TMS 内部標準として測定.

6) mp は未補正.

7) カラムクロマトグラフィ (LCG): 約 100 倍量のシリカゲル (Kieselgel, Merck 製, 0.05—0.2 mm) を充填剤として使用.

8) ガスクロマトグラフィ (GLC): YANAGIMOTO G-800, 5% SE 30 on celite 545 (80—100 mesh), stainless column (4 m×3 mmφ), carrier (H_2) 0.6 kg/cm², column temp. 204°, inject. temp. 240°, current 48 mA.

9) M. Ruccia, Ann. Chim., 49, 720 (1959) [C.A., 53, 21892i (1959)].

$C_7H_8O_4N_4$: C, 39.63; H, 3.80; N, 26.41. Found: C, 40.31; H, 3.80; N, 27.08.

1 の閉環反応 (触媒なし) a) 粗 C_6H_6 ——1 (0.366 g) を市販 C_6H_6 (40 ml) に温時溶解, 加熱還流. 薄層クロマトグラム (TLC) 上, 1 が消失したときを反応終末とした (0.5 hr 毎に測定). 反応完結後 (14 hr) 減圧乾固, 残渣を LCG 処理. $AcOEt-C_6H_6$ (1:1) 溶出部より 5 を得. 無色針状晶 (希 EtOH). $AcOEt-EtOH$ (10:1) 溶出部より 4 を得. 無色結晶 (浴温 250° , 2 mmHg で昇華により精製). Table I, II を参照.

b) 精製 C_6H_6 ——常法により精製し, 金属ナトリウム上, 貯えた C_6H_6 を用い上記のように処理した. Table I, II を参照.

c) 窒素気流下, 精製 C_6H_6 ——上記精製 C_6H_6 に 1 を溶解後, 窒素置換し上記方法に従った. Table I, II を参照.

触媒存在下における 1 の閉環反応 a) $AcOEt$ ——1 (0.366 g) を $AcOEt$ (40 ml) に温時溶解, 5—6 hr 加熱還流後, 減圧乾固. 残渣を LCG 処理. $AcOEt-C_6H_6$ (1:1) 溶出部より極微量の 6, 7 の混合物を得. EtOH より分別再結晶し 6, 7 を精製 (7 は 6 より EtOH に難溶). 6: 無色針状晶. 7: 無色針状晶. $AcOEt-EtOH$ (10:1) 溶出部より 4 を得. 4 (0.366 g) を Ac_2O (4 ml) に熱時溶解, 加熱 (浴温 100° , 10 min), 減圧乾固, 6, 7 の混合物を得. mp $125-160^\circ$, EtOH より分別再結晶し 6, 7 を精製. 生成比 6:7=1:1 (NMR のメチンプロトンの積分値による). Table I, II. Chart 2 を参照.

b) $AcOH-AcOEt$ (または $C_6H_6, tert-BuOH$)——1 (0.366 g) を溶媒 (40 ml) に溶解後, $AcOH$ (0.18 g または 0.018 g) を添加, 加熱還流. 反応完結後, 減圧乾固. 残渣を LCG 処理. Table I を参照.

c) Butyric Acid, Stearic Acid または Benzoic Acid- C_6H_6 ——1 に対し 5 wt.% 量の carboxylic acid を用い, 上記方法に従った. Table I を参照.

d) $1 \cdot CH_3CO_2H$ (9), $1 \cdot 2CH_3CO_2H$ (10)- C_6H_6 ——9 または 10 を C_6H_6 に溶解, 加熱還流. 反応完結後, 減圧乾固. 残渣を LCG 処理. Table I, No. 7 と同様の結果を得.

e) $Ac_2O-AcOEt$ ——1 (0.366 g) を $AcOEt$ (40 ml) に温時溶解後, Ac_2O (0.31 g) を添加, 加熱還流 (5—10 min). 減圧乾固. 残渣を LCG 処理. $AcOEt-C_6H_6$ (1:1) 溶出部より, 17, 18 の混合物を得. GLC で 2 種の混合物であることを確認. 17, 18 の混合物 (0.2 g) をクロロホルム (40 ml) に溶解後, クロル炭酸エチル (10 ml) を添加, 約 2 hr 加熱還流. 減圧乾固. 残渣を LCG 処理, 4 のアセチル, エトキシカルボニル体 21, 22 の混合物を得 (0.2 g). 17, 18 の混合物を Ac_2O 処理し 6, 7 を得.

1 (0.366 g) を $AcOEt$ (40 ml) に溶解後, Ac_2O (1 ml) を添加, 加熱還流 (5—6 min). 以下, 上記に従った. 6, 7 の混合物を得. mp $115-120^\circ$. 生成比 6:7=7:3 (NMR のメチンプロトンの積分値による). Table II. Chart 2, 4 を参照.

f) クロル炭酸エチル- $AcOEt$ ——1 (0.366 g) を $AcOEt$ (40 ml) に温時溶解, 氷冷攪拌下, クロル炭酸エチル (1 ml) を添加, 10—15 min 放置. 14 析出, ろ取 (0.2 g). これは標品と IR-スペクトルで同定. ろ液を減圧乾固, 残渣を LCG 処理. 19, 20 の混合物を得. GLC で 2 種の混合物であることを確認. 19, 20 の混合物 (0.2 g) を Ac_2O (2 ml) に加熱溶解. 加熱 (浴温 100° , 10 min) 後減圧乾固. 残渣を LCG 処理, 4 のエトキシカルボニル, アセチル体 23, 24 の混合物を得 (0.15 g). 溶媒にクロロホルムを用いた場合にも上記方法に従った. Table II. Chart 2 を参照.

1·2HCl (14) の $tert-BuOH$ 中での反応 14 (0.585 g) を $tert-BuOH$ (40 ml) に溶解, 加熱還流 (3—4 hr), 減圧乾固. 残渣を LCG 処理. $AcOEt$ 溶出部より 3,5-dimethylpyrazole を得 (35%). 昇華 (浴温 120°) により精製. mp $107-108^\circ$. 標品¹⁰⁾ との混融で同定. EtOH 溶出部より赤カッ色タール状物質を得.

1·(CO_2H)₂ (15) の $tert-BuOH$ 中での反応 15 (0.636 g) を上記方法に従って処理, 3,5-dimethylpyrazole を得 (5—6%).

謝辞 終りに臨み, 本研究における元素分析ならびに諸機器分析を測定された本学分析室の諸氏に深謝します. なお, 本研究の費用の一部は文部省科学研究費を充当した. ここに謹謝します.

10) R. H. Wiley, P. E. Hexner, "Organic Syntheses," Coll. Vol. IV, ed. by N. Rabjohn, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1963, p. 351.