ISSN 2186-5647

P-75

フォトレドックス触媒を用いるビニルピラゾール誘導体の合成

日大生産工(院)　○羽生　茉由　　日大生産工　市川　隼人

1. 緒言

光を用いた反応はサステイナブルな反応として現在注目されている。また，光反応は熱反応では困難な分子変換を達成するという特徴があり，反応に必要な光源を適切な波長に設定することにより副反応の抑制も可能となっている。これまで光反応では紫外線が用いられてきたが近年，光源としてよりエネルギーが低い可視光と光増感剤を組み合わせた研究が盛んに行われている。可視光と組み合わせる光増感剤の代表的なものとしてルテニウム錯体があるが，最近ではEosinY(**Figure1**)などの金属フリーな有機色素も使われるようになってきている。これにより，より穏和な条件で光反応を進行させることが可能となった。

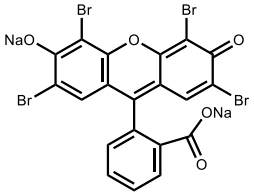
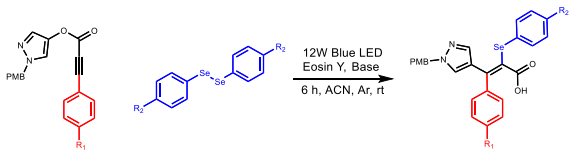


Figure 1. EosinY

2018年，Baidyaらの研究で位置選択性が低く合成の困難な四置換α,β-不飽和カルボン酸の合成を達成した[1]。しかし，この反応は過剰なジフェニルジセレニドと酸化剤であるTBHPを用いた反応であった。そんな中，2022年にSrimaniらは可視光である青色LEDとフォトレドックス触媒(PC)としてEosinYを用いることによってクリーンな反応系での四置換α,β-不飽和カルボン酸の合成を達成した[2]。そこで本研究ではPCと青色LEDを用いて置換基を付けることで生理活性を示すピラゾールを有するα,β-不飽和カルボン酸の合成を行う(**Scheme1**)。

Scheme1



2. 実験方法

2-1 4-ヒドロキシ-1-(*p*-メトキシベンル)ピラゾール(**9**)の合成

2-1-1 4-ヨードピラゾール(**6**)の合成

無置換ピラゾール(**5**)とヨウ素をアセトニトリルに溶解させ窒素雰囲気中室温で24時間撹拌させ4-ヨードピラゾール(**6**)を合成する。

2-1-2 4-ヨード(*p*-メトキシベンジル)ピラゾール(**7**)の合成

化合物**6**と*p*-メトキシベンジルクロリドをDMFに溶解させ室温で24時間撹拌させ1位を*p*-メトキシベンジル基で保護した化合物**7**を合成する。

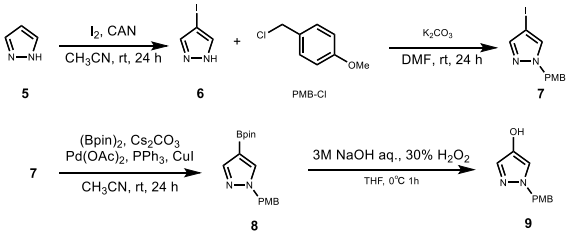
2-1-3 1-(*p*-メトキシベンジル)-4-ピナコラートボランピラゾール(**8**)の合成

化合物**7**とビス(ピナコラート)ジボランをアセトニトリルに溶解させ窒素雰囲気中室温で24時間撹拌させ，ボロン酸エステル誘導体**8**を合成する。

2-1-4 4-ヒドロキシ-1-(*p*-メトキシベンル)ピラゾール(**9**)の合成

ボロン酸エステル誘導体**8**に30%過酸化水素と3M水酸化ナトリウム水溶液を加え，0℃で1時間で撹拌し，酸化-加水分解より4-ヒドロキシ-1-(*p*-メトキシベンル)ピラゾール(**9**)の合成を合成する (**Scheme2**)。

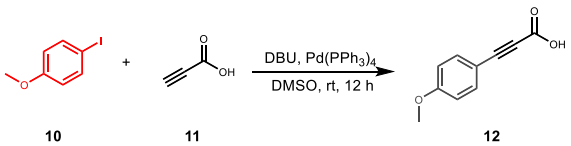
Scheme2



2-2 3-(4-メトキシフェニル)プロピオール酸(**12**)の合成

4-ヨードアニソール(**10**)とプロピオール酸(**11**)を室温で12時間反応させ，化合物**12**を合成する(**Scheme3**)。

Scheme3



Synthesis of Vinylpyrazole Derivatives Using Photoredox Catalyst －

Mayu HANYU and Hayato ICHIKAWA

2-3 1-(*p*-メトキシベンジル)-*1H*-ピラゾール-4-イル3-(4-メトキシフェニル)
プロピオ―ル酸エステル(**1**)の合成

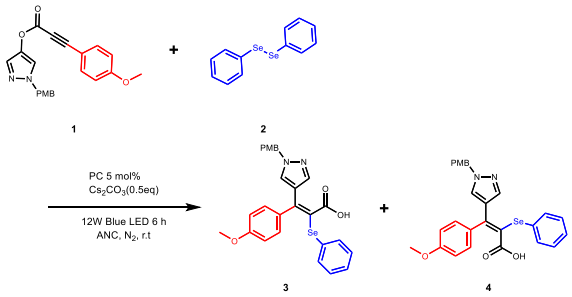
化合物**12**と4-ヒドロキシ-1-(*p*-メトキシベンジル)ピラゾール(**9**)をジクロロメタンに溶解させた後, *N*,*N*-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)と4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)が溶解しているジクロロメタンを0℃で液滴し, 室温で12時間撹拌させ化合物**1**を合成する(**Scheme4**)。

Scheme4

2-4 ビニルピラゾール誘導体(**3**, **4**)の合成

原料である化合物**1**とジフェニルジセレニド(**2**)を6時間青色LED下, PCを用いて反応させる(**Scheme5**)。

Scheme5



3. 実験結果及び考察

3-1 4-ヒドロキシ-1-(*p*-メトキシベンル)ピラゾール(**9**)の合成

無置換ピラゾール(**5**)から4-ヨードピラゾール(**6**)を収率96%, 化合物**7**を85%, ボロン酸エステル誘導体(**8**)を98%, 4-ヒドロキシ-1-(*p*-メトキシベンル)ピラゾール(**9**)を80%で得た
4-ヒドロキシ-1-(*p*-メトキシベンル)ピラゾール(**9**)は80～98%の高収率で得ることが出来た。

3-2 3-(4-メトキシフェニル)プロピオ―ル酸(**12**)の合成

3-(4-メトキシフェニル)プロピオ―ル酸(**12**)を62%で得た。この合成では反応によってできた粗生成物の粘性が高くカラムクロマトグラフィーでの単離操作が難しいためスケールを減らしきれいに単離できるのか検討する。

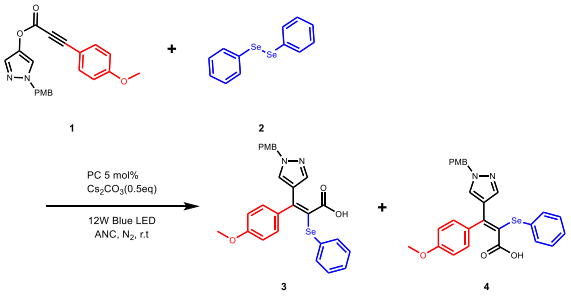
3-3 1-(4-メトキシベンジル)-*1H*-ピラゾール-4-イル3-(4-メトキシフェニル)プロピオ―ル酸エステル(**1**)の合成

1-(4-メトキシベンジル)-*1H*-ピラゾール-4-イル3-(4-メトキシフェニル)プロピオ―ル酸エステル(**1**)の合成は収率20%で得ることが出来た収率が低かった原因として4-ヒドロキシ-1-(*p*-メトキシベンル)ピラゾール(**9**)がジクロロメタンに溶けていなかったことが考えられるため, 溶媒の検討が必要である。

3-4 ビニルピラゾール誘導体(**3**, **4**)の合成

ビニルピラゾール誘導体(**3**, **4**)の合成ではPCとしてEosinYとTriphenyl pyryliumを用いて反応をおこなった。EosinYを用いた反応では副生成物と化合物**3**, **4**をカラムクロマトグラフィーで分けることが難しく収率が10%であった。そのため, PCをTriphenyl pyryliumに変更し反応を行ったが痕跡量で得られた。原料が残っている状態であったため, 反応時間が足りないと考え反応時間を6時間から24時間に変更したが収率は8%であった。また, 化合物**3**と**4**は異性体であると^{1}HNMRや^{77}SeNMRから確認できたが現段階では分けることが困難であるため, 単離する方法を検討する。また, この反応においてEosinYが適切であると考え単離方法を検討する。今後は対照実験としてフォトレドックス触媒が存在しない場合反応がどうなるのか調べるためPCを用いない反応も行う予定である(**Table 1**)。

Table 1.



Entry	PC	Yield(%)	time(h)
1	Eosin Y	10	6
2	Triphenyl pyrylium	trace	6
3	Triphenyl pyrylium	8	24

4. 参考文献

1)Sahoo, H.; Singh, S.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3678-3681.

2) Roy, M.; Jamatia, R.; Samanta, A.; Mohar, K.; Srimani, D. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8180-8185.