

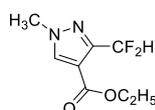
ヒドロキシピラゾールとアルキンの分子間環化反応によるピラノピラゾールの合成

日大生産工(院) ○橋本星奈 日大生産工 市川隼人

1. 緒論

ピラゾールは隣接した2つの窒素原子を含む五員環化合物であり、医薬品として抗炎症剤や鎮痛剤に、また農薬としても使用されている。ピラゾール誘導体には、従来の殺菌剤に対して抵抗性を獲得した耐性菌に有効な殺菌剤がある(Figure 1)¹⁾。

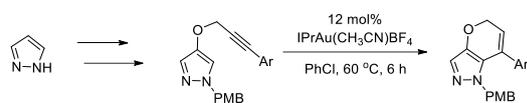
Figure 1.



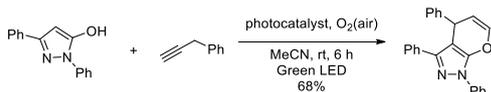
1-methyl-3-(difluoromethyl)pyrazole-4-carboxylic acid

数多く合成されているピラゾール誘導体の中でも、4位に酸素原子を有するピラノピラゾールの合成報告は少ない。その中で、金触媒を用いて4位に酸素原子を持つピラノピラゾールを合成する方法が報告されている(Scheme 1)²⁾。しかし、金触媒が環境に与える影響を考慮すると、実用化は困難である。そこで近年、5位にヒドロキシ基を有するピラゾールを、フォトレドックス触媒と3-フェニルプロピンを用いて緑色LED照射下で環化させ、ピラノピラゾールを合成する方法が報告(Scheme 2)³⁾された。

Scheme 1. アリールを有するピラゾールのクライゼン転位

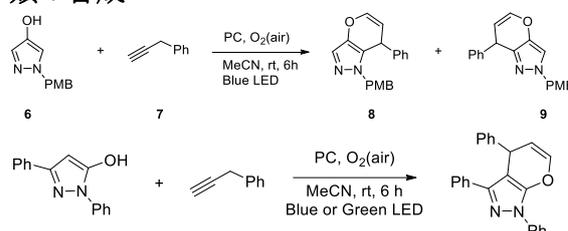


Scheme 2. フォトレドックス触媒によるピラノピラゾール類の合成



この報告から本研究では、4位または5位に酸素を有するピラゾールを基質とし、フェニルプロピン、光酸化還元触媒(PC)を用い可視光を照射し、分子間環化反応を引き起こすことにより、ジヒドロピラノピラゾールの光触媒合成法の開発を目指す(Scheme 3)。

Scheme 3. ヒドロキシピラゾールからフォトレドックス触媒によるピラノピラゾール類の合成

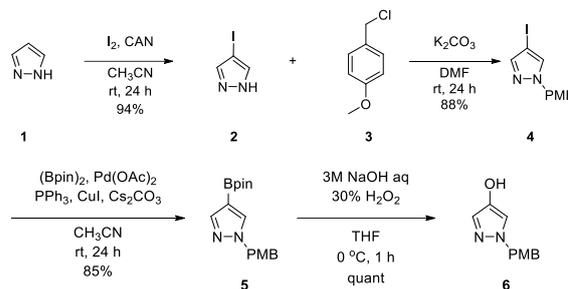


2. 実験

2.1. 4-ヒドロキシピラゾールの合成

無置換ピラゾール(1)をヨウ素化し4-ヨードピラゾール(2)を合成し、*p*-メトキシベンジクロリドと反応させ4を得た。次に、Bpin化により化合物5を合成し、さらにヒドロキシ化により6を得た(Scheme 4)。

Scheme 4. 4-ヒドロキシピラゾールの合成



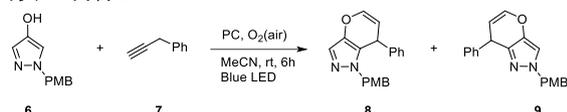
2.2. ヒドロキシピラゾール6とフェニルプロピン7の光酸化還元触媒環化反応

Synthesis of Pyranopyrazoles by Intermolecular Cyclization of Hydroxypyrazoles and Alkynes

Seina HASHIMOTO and Hayato ICHIKAWA

4-ヒドロキシピラゾール(6),3-フェニルプロピン(7),フォトドックス触媒,アセトニトリルを加え青色 LED 照射下で1日反応させ,8および9の合成を行った(Scheme 5)。

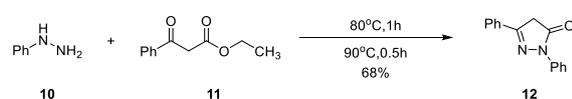
Scheme 5. 4-ヒドロキシピラゾールからフォトドックス触媒によるピラノピラゾール類の合成



2.3. 1,3-diphenyl-1H-pyrazol-5-ol の合成

ベンゾイル酢酸エチルをねじ口試験管に入れ,スターラーを使用して氷浴で冷却した。次に,フェニルヒドラジンを滴下し,試験管の蓋を閉めた後,80°Cで1時間,さらに90°Cで30分間反応を進行させた。反応後,生成物を吸引ろ過し,淡黄色の固体12を得た(Scheme 6)⁴⁾。

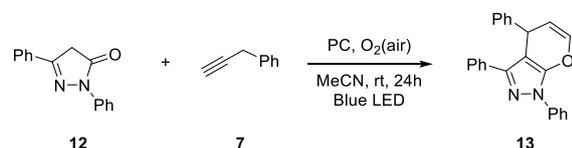
Scheme 6. 1,3-diphenylpyrazol-5(4H)-one(12)の合成



2.3. 1,3,4-triphenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole(12)の合成

12を用いて,3-フェニルプロピン(7),PC,アセトニトリルを加え青色LED照射下で1日反応させた(Scheme 4)。

Scheme 7. 基質検討



3.結果及び考察

3.1. 1,3,4-triphenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole の合成

ピリリウム塩では反応が進行しなかったため,塩基を加えた反応およびフォトドックス触媒の検討を行ったが,いずれも目的の化合物8,9は得られなかった(Table 1)。

Table 1. 塩基とPCの検討

Entry	Base	PC	Yield(%)
1	none	Pyrylium Salts	0
2	Cs ₂ CO ₃	Pyrylium Salts	0
3	Triethylamine	Pyrylium Salts	0
4	DBU	Pyrylium Salts	0
5	none	Eosin Y	0
6	none	Acr ⁺ -Mes	0

3.2. 1,3-diphenyl-1H-pyrazol-5-ol の合成

1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-5-オール(V)を68%の収率で合成した。

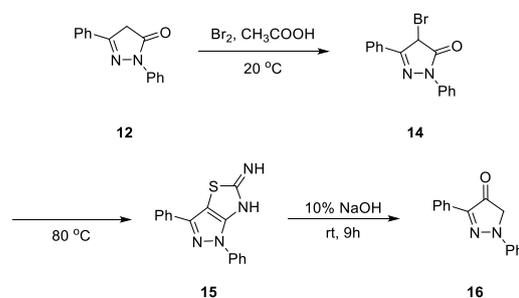
3.3. 1,3,4-triphenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole の合成

¹H NMRにより目的の化合物であるか確認したが,環化部位のピークが見られなかったため13の合成は確認できなかった。

4.今後の展望

12を用いて16の合成を行う(Scheme 8)⁵⁾。

Scheme 8. 1,3-diphenylpyrazole-4(5H)-one の合成



5.参考文献

- 1) 秋山 茂明; 宇都宮朋久; 渡辺淳一 開特許公報 1997-316055,1997
- 2) 古家 康明,日本大学大学院 生産工学研究科 令和4年 修士論文
- 3) Mishra, M.; Singh, P P.; Nainwal, P.; Tivari, S.; Srivastava, V. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *129*, 154749.
- 4) Fakhraian, H.; Nafari, Y. *J. Chem. Sci.* **2021**, *133*,40
- 5) Madhukar, C.; Anand, A. *Indiann J. Chem.* **2003**, *42*, 2625-2627.