

可視光を利用す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。光反応では UV(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、エオシン Y(**Figure 1**)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。

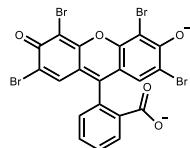
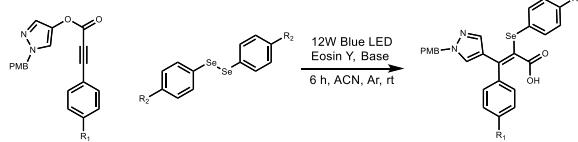


Figure 1. エオシン Y

2022 年に Srimani らは過剰なジフェニルジレニドと酸化剤である TBHP を用いた四置換 α,β -不飽和カルボン酸の合成¹⁾を報告している。また、Baidya らは青色 LED とエオシン Y 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⁾。そこで本研究ではフォトレドックス触媒と青色 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(**Scheme 1**)。

Scheme 1



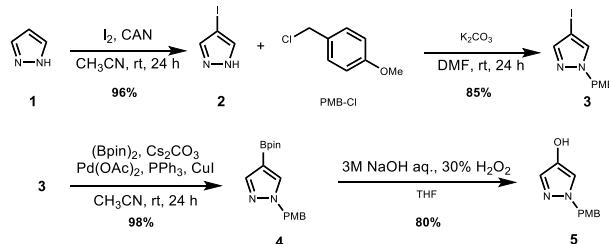
2. 実験結果及び考察

【4-ヒドロキシ-1-(*p*-メトキシベンジル)ピラゾール(**5**)の合成】

無置換ピラゾール(**1**)とヨウ素をアセトニトリルに溶解させ室素雰囲気中室温で24時間攪拌させ4-ヨードピラゾール(**2**)を収率96%で得た。次に化合物**2**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時間攪拌し、1位を*p*-メトキシベンジル基で保護した化合物**3**を収率 85%で得た。化合物**3**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室素雰囲気中室温で24時間攪拌させ、ボロン酸エステル誘導体**4**を収率98%で得た。最後に、化合物**4**に30%過酸化水素と3M水酸化ナトリウム水溶液を加え、0°Cで1時間で攪拌し、酸化・加水分解より4-ヒドロキシ-1-(*p*-メトキシベンジル)ピラゾール(**5**)を収率80%で得た(**Scheme 2**)。

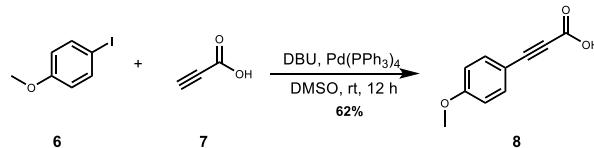
Scheme 2



【化合物 8 の合成】

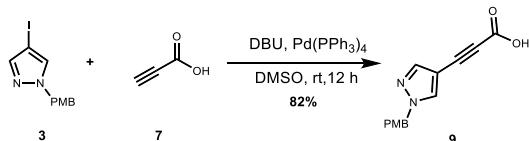
窒素置換をしたシュレンク管に化合物 **6** と DBU, テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を DMSO に溶解させる。また、別の窒素置換をした二口フラスコにプロピオル酸(**7**)を DMSO で溶解し、化合物 **6** の入った二口フラスコに入れ室温で 12 時間反応させ、化合物 **8** を収率 62%で得た(**Scheme 3**)。

Scheme 3

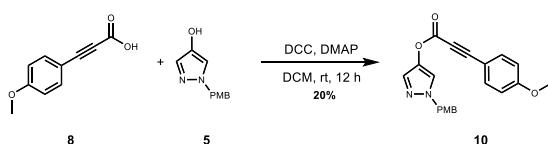


【化合物 9 の合成】

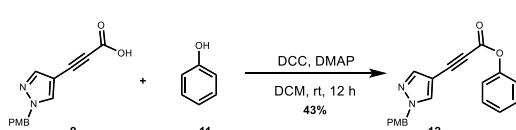
窒素置換をしたシュレンク管に化合物 **3** と DBU, テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を DMSO に溶解させる。また、別の窒素置換をした二口フラスコにプロピオル酸(**7**)を DMSO で溶解し、化合物 **3** の入った二口フラスコに入れ室温で 12 時間反応させ、化合物 **9** を収率 82%で得た(**Scheme 4**)。

Scheme 4**【化合物 10 の合成】**

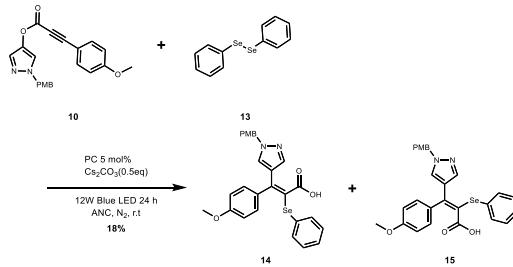
ナスフラスコ A に 4-ヒドロキシ-1-(*p*-メトキシベンジル)ピラゾール(5)と化合物 8, ジクロロメタンをいれ溶解させた。また、別のナスフラスコ B に DCC と DMAP, ジクロロメタンを加え溶解させた。どちらの容器もジクロロメタンに溶けたことを確認した後、氷水で冷やしながら、ナスフラスコ A の中にナスフラスコ B に入っている溶液を液滴し 12 時間反応させ、化合物 10 を 20%で得た(Scheme 5)。

Scheme 5**【化合物 12 の合成】**

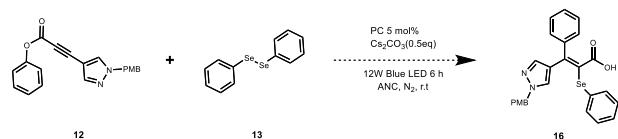
ナスフラスコ A にフェノール(11)と化合物 9, ジクロロメタンをいれ溶解させた。また、別のナスフラスコ B に DCC と DMAP, ジクロロメタンを加え溶解させた。どちらの容器もジクロロメタンに溶けたことを確認した後、氷水で冷やしながら、ナスフラスコ A の中にナスフラスコ B に入っている溶液を液滴し 12 時間反応させ、化合物 12 を 43%で得た(Scheme 6)。

Scheme 6**【ビニルピラゾール誘導体の合成】**

窒素置換したシュレンク管に原料である化合物 10 とジフェニルジセレニド(13), エオシン Y, 炭酸セシウムを乾燥させたアセトニトリルに溶解させ、6 時間青色 LED 下、フォトレドックス触媒を用いて反応させた。収率は 18%と低収率であった(Scheme 7)。この原因是、反応が進んでいないことに加えて、色素と生成物の分離が困難なためであった。

Scheme 7

そこで、置換基の位置を変更し、化合物 12 を基質として同様の反応を行ったが ¹H NMR で目的物のピークを確認出来なかった(Scheme 8)。

Scheme 8

そこでエオシン Y をメチルエステル化した触媒を用いて同様の反応を行ったところ、目的物と思われるピークを ¹H NMR にて確認したが ⁷⁷Se NMR では、セレンのピークが確認できなかった。

3. 今後の展望

化合物 9 の合成では Scheme 4 に示した方法で 82%という高収率で目的の化合物 9を得た。また、Scheme 6 のエステル 12 を合成する実験では目的物は得られたが再現性が低いことと化合物 9 が溶けないことなどの課題があるため、合成方法を見直す必要があると考える。ビニルピラゾール誘導体の合成では触媒としてエオシン Y を用いることが最適条件であったが単離操作が困難であった。メチルエステル化したエオシン Y を用いた反応では色素を抽出で分離することを試みたが、青色 LED を当てる際に発生する熱によって加水分解してしまったためか、一部の色素のみ分ける結果となった。また、⁷⁷Se NMR での結果でセレンが確認されていないことから、合成方法を再度検討する必要がある。

4. 参考文献

- 1) Sahoo, H.; Singh, S.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 12,3678-3681.
- 2) Roy, M.; Jamatia, R.; Samanta, A.; Mohar, K.; Srimani, D. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8180-8185.