

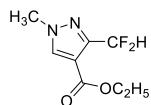
## プロパルギルピラゾリルエーテルの環化反応

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)<sup>1)</sup>。

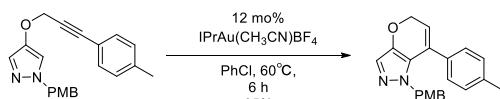
Figure 1.



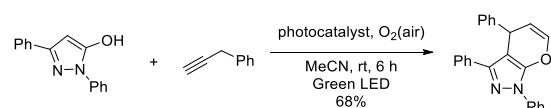
1-methyl-3-(difluoromethyl)pyrazole-4-carboxylic acid

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)<sup>2)</sup>。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)<sup>3)</sup>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



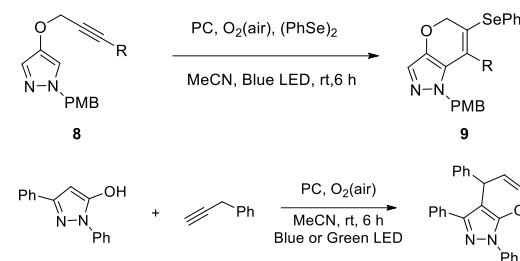
Scheme 2. フォトレドックス触媒によるピラノピラゾール類の合成



そこで我々は, 光触媒によるジセレニドの活性化を用いたアリルエステル化<sup>4)</sup>やジセレニドを触媒とするインドール合成法<sup>5)</sup>を基に, 光

触媒とジセレニドの併用による新規ピラノピラゾールの合成法を提案する(Scheme 3)。本研究では, 4 位に酸素を有するピラゾールを基質とし, 可視光照射下で光触媒を用いたジセレニドの活性化に基づくアルキンとの反応においてジヒドロピラノピラゾールの光触媒合成法開発を目指す。

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

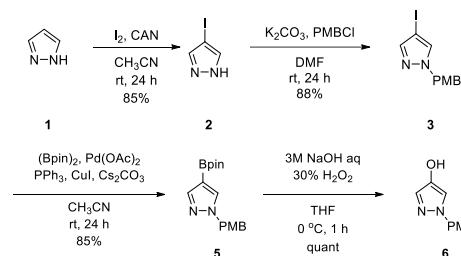


### 2. 実験

#### 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*-メトキシベンジルクロリドと反応させ 4 を得た。次に, ピナコールボレート化により化合物 5 を合成し, さらにヒドロキシ化により化合物 6 を得た(Scheme 4)。

Scheme 4. 4-ヒドロキシピラゾールの合成



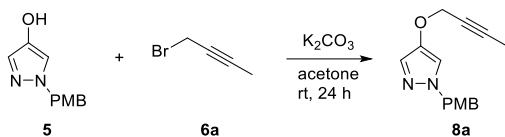
#### 2.2. 4-ヒドロキシピラゾールへアルキン導入

Scheme 5. 4-ヒドロキシピラゾールにプロパル

Synthesis of Pyranopyrazoles by Intermolecular Cyclization of Hydroxypyrazoles and Alkynes

Seina HASHIMOTO and Hayato ICHIKAWA

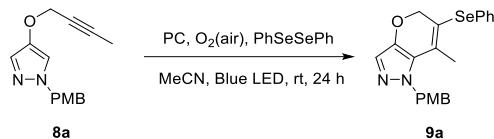
### ギルエーテルの置換



4-ヒドロキシピラゾール(5), 1-ブロモ-2-ブチル(6a), フォトレドックス触媒, 炭酸カリウム, をアセトン中に加え, 室温で 24 時間反応させ 8a を合成した(Scheme 6)。

### 2.3. ピラノピラゾール類の合成

#### Scheme 6. ピラノピラゾール類(9b)の合成

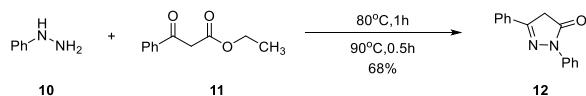


化合物 8a を基質とし, フォトレドックス触媒とジフェニルジセレニドを加え, アセトニトリル中青色 LED を照射下で攪拌し化合物 9a の合成を試みた(Scheme 7)。

### 2.4. 1,3-ジフェニル-1*H*-ピラゾール-5-オールの合成

ベンジル酢酸エチルとフェニルヒドラジンを氷冷下で反応後, 80°Cで 1 時間, さらに 90°Cで 30 分間反応を進行させ, 淡黄色固体 12 を得た(Scheme 7)<sup>6</sup>。

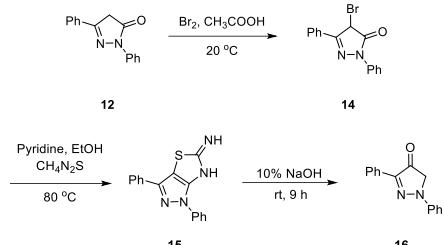
#### Scheme 7. 1,3-ジフェニル-5-ピラゾロン(12)の合成



### 2.5. 1,3-ジフェニル-4-ピラゾロン(16)の合成

化合物 12 に氷酢酸と臭素を加え攪拌・冷却し化合物 14 を 30% 得られた。次にチオ尿素とピリジンを加え 80°Cで還流し化合物 15, そして水酸化ナトリウム水溶液中で 9 時間攪拌し, 再結晶させ化合物 16 の合成を行った(Scheme 8)<sup>7</sup>。

#### Scheme 8. 1,3-ジフェニル-4-ピラゾロン(16)の合成



### 3. 結果及び考察

#### 3.1. ピラノピラゾール類の合成

化合物 8a を用いた光触媒反応(Scheme 6)では, <sup>1</sup>H NMR により 9a の合成は確認できなかつたが, 副生成物の生成が認められた。

#### 3.2. 1,3-ジフェニル-1*H*-ピラゾール-5-オールの合成

Scheme 7 に従って 1,3-ジフェニル-1*H*-ピラゾール-5-オール(12)を 68%の収率で合成した。

#### 3.3. 1,3-ジフェニル-4-ピラゾロン(16)の合成

化合物 12 を臭素化し化合物 14 を 30% 得たが, 続くチオ尿素化および加水分解により得られた化合物 15, 16 はいずれも微量であった(Scheme 8)。

### 4. 今後の展望

化合物 9a 合成時に得られた副生成物の特定を行う。また, 化合物 16 の合成を行い, 同様の光触媒的環化反応を行う。

### 5. 参考文献

- 秋山 茂明; 宇都宮朋久; 渡辺淳一 開特許公報 1997-316055, 1997
- 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
- Mishra, M.; Singh, P. P.; Nainwal, P.; Tivari, S.; Srivastava, V. *Tetrahedron Lett.* **2023**, 129, 154749.
- Stefan, O.; Alexander, B. *Org Lett.* **2016**, 18, 2856-2859.
- Stefan, O.; Alexander, B. *Org Lett.* **2015**, 17, 2748-2751.
- Fakhraian, H.; Nafari, Y. *J. Chem. Sci.* **2021**, 133, 40
- Madhukar, C.; Anand, A. *Indian J. Chem.* **2003**, 42, 2625-2627.