複素環化合物の研究 (第 14 報¹⁾) 1-(2-Haloethyl)pyrazole 類の脱ハロゲン化
水素化反応による 1-Vinylpyrazole 類の合成²⁾

越智久雄, 宮坂 貞, 荒川基一

昭和大学薬学部³⁾

Studies of Heterocyclic Compounds. XIV. Synthesis of 1-Vinylpyrazoles by
Dehydrohalogenation of 1-(2-Haloethyl)pyrazoles²⁾

HISAO OCHI, TADASHI MIYASAKA, and KIICHI ARAKAWA

School of Pharmaceutical Sciences, Showa University³⁾

(Received July 20, 1977)

Heating of 3,5-disubstituted 1-(2-hydroxyethyl)pyrazoles with 47% hydrogen bromide afforded 3,5-disubstituted 1-(2-bromoethyl)pyrazoles. 3,5-Dimethyl-, 3,5-diphenyl-, 5-chloro-3-methyl- and 5-chloro-3-phenyl-1-vinylpyrazoles were synthesized by dehydrohalogenation of the corresponding 1-(2-haloethyl)pyrazoles with potassium hydroxide in ethanol. However, treatment of 1-(2-bromoethyl)-5-hydroxy-3-methyl- and -3-phenylpyrazoles under the same reaction condition afforded cyclized products; 2,3-dihydro-6-methyl- and -6-phenylpyrazolo[3,2-*b*]oxazoles, respectively. Treatment of 5-benzoyloxy-1-(2-bromoethyl)-3-methyl- and -3-phenylpyrazoles with sodium *t*-butoxide in butanol furnished 5-hydroxy-3-methyl- and -3-phenyl-1-vinylpyrazoles.

Keywords— β -diketone; β -ketoester; 2-hydroxyethylhydrazine; 1-(2-hydroxyethyl)pyrazole; 1-(2-haloethyl)pyrazole; dehydrohalogenation; base catalyzed β -elimination; 1-vinylpyrazole; 5-hydroxy-1-vinylpyrazole; 2,3-dihydropyrazolo[3,2-*b*]oxazole

3-Acetoxy-1-acetyl-5-methylpyrazole のアセチル基転移^{4,5)} ならびにその生体高分子修飾試薬としての利用研究⁶⁾ に関連して、核にビニル基が直結した pyrazole 誘導体を必要とした。Vinylpyrazole 類の合成に関しては、カドミウム触媒の存在下高温高圧下で pyrazole 類にアセチレンを付加せしめ N-vinyl 誘導体を得る方法、⁷⁾ 1-(2-hydroxyethyl)pyrazole をアルカリの存在下熱分解する方法、⁸⁾ あるいは 4-(1-hydroxyethyl)-1-phenylpyrazole から脱水反応により 4-vinylpyrazole を得る方法⁸⁾ などが報告されている。しかし非対称 pyrazole に対するアセチレンの付加は N₁- あるいは N₂- 位へ起こることが予測され選択的なビニル化は困難であると考えられる。⁹⁾ また熱分解は核に反応性の高い官能基、例えば Cl-, HO- 基などが存在する場合には適用できない。そこで著者らは緩和な条件下で選択的に N-vinylpyrazole を得る方法の開発を企図して以下の研究を行った。

Acetylacetone, dibenzoylmethane, benzoylacetone, ethyl acetoacetate および ethyl benzoylacetate などの β -diketone あるいは β -ketoester に 2-hydroxyethylhydrazine を縮合させ対応する 1-(2-hydroxyethyl)pyrazole 類 (Ia—f) を得た (Table I).¹⁰⁾

- 1) 第 12 報: H. Ochi, T. Miyasaka, K. Arakawa, *Bull. Chem. Soc.*, **50**, 2991 (1977); 第 13 報: 荒川基一, 宮坂 貞, 浜道則光, 薬誌, **97**, 410 (1977).
- 2) 本研究の一部は, 日本薬学会第 93 年会 (1973, 東京) で発表.
- 3) Location: 1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan.
- 4) K. Arakawa, T. Miyasaka, H. Ochi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 207 (1974).
- 5) K. Arakawa, T. Miyasaka, H. Ochi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 214 (1974).
- 6) M. Irie, T. Miyasaka, K. Arakawa, *J. Biochem.*, **72**, 65 (1972).
- 7) W.O. Jones, Brit. Patent, 887365 (1959) [*C.A.*, **57**, 1077 (1962)].
- 8) I.I. Grandberg G.I. Sharova, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1968**, 325.
- 9) G.G. Skvortsova, E.S. Domnina, L.A. Shestova, V.K. Vornov, V.V. Keiko, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1976**, 1247.
- 10) Ia は別法¹¹⁾ により合成したものと融点およびスペクトルデータが一致した.
- 11) J.W. Lynn, U.S. Patent, 3043819 (1962) [*C.A.*, **58**, 530 (1963)].

TABLE I. 1-(2-Hydroxyethyl)pyrazoles (I)

I	R ₁	R ₂	mp °C	Recrystn. solvent	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
a	CH ₃	CH ₃	70.5—71	Hexane	84.5	C ₇ H ₁₂ N ₂ O	59.97	8.63	19.99	59.85	8.49	20.11
b	Ph	Ph	96.5—97.5	EtOH	71.5	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O	77.25	6.10	10.60	77.14	5.99	10.75
c ^{a)}	CH ₃	Ph	Oil		35.3	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂	68.83	6.60	11.47	68.67	6.72	11.34
d ^{a)}	Ph	CH ₃	52—54		27	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂	68.83	6.60	11.47	68.59	6.48	11.38
e	CH ₃	OH	79—81	EtOH-ether	71.8	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂	59.69	7.06	19.71	59.73	6.85	19.43
f	Ph	OH	155—156	EtOH	81.5	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	64.69	5.92	13.72	64.51	5.77	13.19

a) OH=OCOCH₃.

Benzoylacetone と 2-hydroxyethylhydrazine との反応成績体は 3-methyl- および 5-methyl-置換体の 2 種類の生成が予想される.¹²⁾ そこでこの反応成績体をアセチル化により 1-(2-acetoxyethyl)-誘導体とし、分取ガスクロマトグラフィーを行ったところ、無色液体 (Ic) の第 1 フラクションと無色結晶 (Id) mp 52—54° の第 2 フラクションとに分離された。Id の NMR スペクトルは CH₃- と C₄-H との間に long range coupling (0.8 Hz) を示していることから、Id は CH₃- 基が 5-位に換置している 1-(2-acetoxyethyl)-5-methyl-3-phenylpyrazole である。⁴⁾ したがって Ic は 1-(2-acetoxyethyl)-3-methyl-5-phenylpyrazole である。

β-Ketoester 型化合物、すなわち ethyl acetoacetate および ethyl benzoylacetate と 2-hydroxyethylhydrazine との反応はそれぞれ 3-methyl- および 3-phenyl-1-(2-hydroxyethyl)-5-hydroxypyrazole (Ie, If) を与えた。化合物 Ie, f は塩化第二鉄反応で陽性を示し赤外吸収 (IR) スペクトル (KBr) は 1800—1600 cm⁻¹ に keto 型に基づく C=O 吸収を示さず,¹³⁾ その核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (DMSO-d₆) は δ 5—6 ppm に pyrazole 核の C₄-H のシグナルがあることから結晶状態および DMSO 溶液中では enol 型で存在しているものと考えられる。

上に合成した 1-(2-hydroxyethyl)pyrazole 類 (Ia, b, e, f) はほぼ正常な一級アルコールの性質を示し、例えば Ia はアシル化により acetate (II, X=CH₃CO₂), benzoate (II, X=C₆H₅CO₂) および p-nitrobenzoate (II, X=p-NO₂C₆H₄CO₂) などのエステルを得た。また 2,6-lutidine を塩基として使用し p-toluenesulfonyl chloride と処理することにより p-toluenesulfonate (II, X=TsO) を得、また Jones 試薬¹⁴⁾ によって酸化され 3,5-dimethylpyrazol-1-ylacetic acid¹⁵⁾ を生成した。

末端水酸基とハロゲンとの置換反応は I を thionyl chloride, phosphoryl chloride あるいは 47% 臭化水素と加熱することにより高収率で対応する 1-(2-haloethyl)pyrazole 類 (IIa—i) を与えた (Table II)。

Ia を p-toluenesulfonyl chloride とピリジン中加温すると期待した tosylate は得られず、Beilstein 反応陽性の油状物質を得た。この反応成績体は元素分析値および IR スペクトルから 1-(2-chloroethyl)-3,5-dimethylpyrazole (IIa) であった。これは一度生成した tosylate がピリジン塩酸塩により chloro 体 (IIa) に変わったものと考えられる。¹⁶⁾ 別法により合成した tosylate をピリジン中ピリジン塩酸塩と共に加温することにより chloro 体 (IIa) を得た。

12) A.H. Tracy, R.C. Elderfield, *J. Org. Chem.*, **6**, 70 (1941).

13) L.A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5796 (1958); R. Janssen, H. Ruysschaert, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **67**, 270 (1958).

14) A. Bowers, T.G. Halsall, E.R.H. Jones, A.J. Lemit, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2548.

15) C.L. Habraken, E.C. Weatra, G.H. Bomhoff, R.A. Heytink, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **85**, 1194 (1966).

16) R.T. Blickenstaff, F.C. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2726 (1958).

5-位に水酸基を有する 5-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-3-methylpyrazole (Ie) を phosphoryl chloride と共に 80° で 2 時間加温して monochloro 体 (IIf) を得た。IIf は塩化第二鉄反応で陽性を示すことから側鎖水酸基が置換された 1-(2-chloroethyl)-5-hydroxy-3-methylpyrazole である。IIf は IR スペクトル (CHCl_3) で 1710 cm^{-1} に $\text{C}=\text{O}$ 吸収を示し、また NMR スペクトル (CDCl_3) も $\delta\ 3.21\text{ ppm}$ にメチレンシグナル (singlet) を示していることから、IIf はクロロホルム中では keto 型で存在している (Table III)。

TABLE II. 1-(2-Haloethyl)pyrazoles (II)

II	R ₁	R ₂	X	mp °C [bp °C(mmHg)]	Recrystn. solvent	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
								Calcd.	Found	
								C	H	N
a	CH ₃	CH ₃	Cl	[65—70(2)] ^{a)}		79.5	C ₇ H ₁₁ ClN ₂	53.00 (52.87)	6.94 6.75	17.67 17.48
b	CH ₃	CH ₃	Br	[89—90(4)]		85.5	C ₇ H ₁₁ BrN ₂	41.38 (41.29)	5.42 5.26	13.79 13.59
c	Ph	Ph	Br	[160—165(3)] ^{a)}		85.5	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂	62.96 (62.72)	4.63 4.49	8.64 8.57
d	CH ₃	OH	Br	121—122	EtOH	68.5	C ₆ H ₉ BrN ₂ O	35.12 (35.33)	4.39 4.65	13.65 13.37
e	Ph	OH	Br	175.5—177	EtOH	69.2	C ₁₁ H ₁₁ BrN ₂ O	49.44 (49.62)	4.12 4.24	10.49 10.35
f	CH ₃	OH	Cl	122.5—123.5	Benzene	34.5	C ₆ H ₉ ClN ₂ O	44.86 (45.10)	5.61 5.63	17.45 17.21
g	Ph	OH	Cl	166—168	EtOH	47.2	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O	59.33 (59.23)	4.94 5.01	12.58 12.39
h	CH ₃	Cl	Cl	[77—78(5)] ^{a)}		83.0	C ₆ H ₈ Cl ₂ N ₂	40.22 (40.12)	4.47 4.44	15.64 15.48
i	Ph	Cl	Cl	[125—130(3)] ^{a)}		82.0	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ N ₂	54.77 (55.02)	4.15 4.05	11.62 11.53

a) Bath temperature.

TABLE III. Spectral Data of 1-(2-Haloethyl)pyrazoles (II)

Compd. II	IR $\nu\text{ cm}^{-1}$		NMR $\delta\text{ ppm}$			
	in KBr	in CHCl_3	in $\text{DMSO}-d_6$		in CDCl_3	
d	3420	1705	2.17 (3H, s) 4.30 (2H, A ₂ B ₂)	3.78 (2H, A ₂ B ₂) 5.50 (1H, s)	2.10 (3H, s) 3.56 (2H, A ₂ B ₂)	3.24 (2H, s) 4.02 (2H, A ₂ B ₂)
e	3420	1720	3.77 (2H, A ₂ B ₂) 5.78 (1H, s) 7.62—7.80 (2H, m)	4.28 (2H, A ₂ B ₂) 7.22—7.42 (3H, m)	3.88 (4H, m) 7.44—7.55 (3H, m) (2H, m)	4.39 (2H, A ₂ B ₂) 7.68—7.80 (3H, m)
f	3420	1710	2.01 (3H, s) 3.96 (2H, A ₂ B ₂)	3.80 (2H, A ₂ B ₂) 5.11 (1H, s)	2.10 (3H, s) (4H, m)	3.21 (2H, s) 3.81 (2H, s)
g	3440	1720	3.98 (2H, A ₂ B ₂) 5.82 (1H, s) 7.68—7.82 (2H, m)	4.22 (2H, A ₂ B ₂) 7.28—7.40 (3H, m)	4.72 (2H, s) 4.18 (2H, A ₂ B ₂) 7.70—8.05 (2H, m)	3.88 (2H, A ₂ B ₂) 7.48—7.60 (3H, m)

TABLE IV. 1-Vinylpyrazoles (III)

Compd. III	R ₁	R ₂	bp °C (mmHg)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
a	CH ₃	CH ₃	79—80.5 (17)	C ₇ H ₁₀ N ₂	68.82	8.25	22.93	68.62	8.03	22.78
b	Ph	Ph	200—205 (5) ^a	C ₁₇ H ₁₄ N ₂	82.90	5.73	11.37	82.63	5.52	11.17
c	CH ₃	Cl	75—78 (27) ^a	C ₆ H ₇ ClN ₂	50.53	4.91	19.65	50.67	4.97	19.49
d	Ph	Cl	140—143 (4)	C ₁₁ H ₉ ClN ₂	64.55	4.40	13.69	64.52	4.41	13.66
e	CH ₃	OH		C ₆ H ₈ N ₂ O	Mw=124.0636			M ⁺ =124.0599		
f	Ph	OH		C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O	Mw=186.0793			M ⁺ =186.0772		

a) Bath temperature.

TABLE V. Spectra Data of 1-Vinylpyrazoles (III)

Compd. III	IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (CHCl ₃)			NMR δ ppm (CDCl ₃)		H _x	UV (CH ₃ OH)		
				H _a (J _{ax} =Hz)	H _b (J _{bx} =Hz)		λ_{max} nm	(log ϵ)	
a	1645	955	885	4.74 (9)	5.58 (16)	6.85	254(4.06)		
b	1650	960	890	4.80 (8)	5.91 (16)	6.91	250(4.26)	272(4.18)	278(4.18)
c	1645	960	890	4.85 (9)	5.68 (16)	6.99 ^{a)}	252.5(4.11)		
d	1650	960	900	4.95 (8)	5.86 (16)	7.18	271(4.31)	276(4.29)	282(4.24)
e	1640	970	870	4.53 (9)	5.15 (16)	6.81 ^{a)}	242(4.00)	268(3.86)	
f	1645	970	870	4.59 (9)	5.28 (15)	6.89 ^{a)}	266.5(4.09)		

a) Measured in CCl₄.

一方 Ie を phosphoryl chloride と共に 140° で 3 時間加熱後、常法により処理して 5-chloro-1-(2-chloro-ethyl)-3-methylpyrazole (IIh) を得た。IIh は塩化第二鉄反応陰性で、IR スペクトルは C=O の吸収を示さなかった。

5-位に HO 基を有しない pyrazole (IIa—c, h, i) をエタノール中水酸化カリウムの存在下加熱することにより vinylpyrazole (IIIa—d) を得た。これらの IR スペクトルは 1640, 960, 890 cm⁻¹ 付近に末端ビニル基による吸収を示し,¹⁷⁾ NMR スペクトルは δ, 4.74, 5.58, 6.58 ppm (IIIa) に ABX 型のシグナルを示し、UV スペクトルは λ 250—280 nm に共役系による強い吸収を示した (Table IV, V)。これらの結果から 1-(2-haloethyl)-pyrazole 誘導体 (IIa—c, h, i) は溶液中水酸化アルカリの存在下で容易に脱ハロゲン化水素化反応が進行してそれぞれ対応する 1-vinylpyrazole 誘導体 (IIa—d) を生成することが示された。

5-位に水酸基を有する vinylpyrazole を調製する目的で IIId の水酸化アルカリによる脱ハロゲン化水素化反

17) L.J. Bellamy "The Infra-red Spectra of Complex Molecules," John Wiley and Sons, Inc., New York, 1964, Chapter III.

応を試みたところ vinylpyrazole に相当する元素分析値を有する無色結晶 (IVa) を得た。しかしその NMR スペクトルは vinyl 基に基づくシグナルを示さず、 δ 4.18, と 4.99 ppm に A_2B_2 型のシグナルを示した。IR スペクトルは C=O 吸収を示さず、塩化第二鉄反応も陰性で pyrazole 核の HO-基はないことを示していた。これらの結果から IVa は 2,3-dihydro-6-methylpyrazolo[3,2-*b*]oxazole である。IIId の水酸化アルカリによる脱ハロゲン化水素化反応は β -脱離よりも分子内置換反応が優先して閉環体 IVa を生成したものと考えられる。IIe から同条件下 2,3-dihydro-6-phenylpyrazolo[3,2-*b*]oxazole (IVb) を得た。

IIId の 5-位水酸基を予め benzoate として *t*-butanol 中 sodium *t*-butoxide と共に加温してアメ状物質 (IIIe) を得た。IIIe は極めて不安定で精製できなかったが、その Mass スペクトルで $M^+ = 124.0599$ を得、vinylpyrazole の分子量 ($C_6H_8N_2O = 124.0636$) に一致し、IR スペクトルは 1640 cm^{-1} に $-C=C-$ を、NMR スペクトルは δ 4.53, 5.15, 6.81 ppm に ABX 型のシグナルを示した。また塩化第二鉄反応も陽性を示したことから IIIe は 5-hydroxy-3-methyl-1-vinylpyrazole であることが支持される。IIIe を生成後直ちに Pd-C を触媒とし常圧還元をして 1-ethyl-5-hydroxy-3-methylpyrazole¹⁸⁾ を得たことから IIIe の構造は支持される。同様にして IIe から 5-hydroxy-3-phenyl-1-vinylpyrazole (IIIIf) を得た。

以上述べたように 3- または 5-位に CH_3 -, Ph-, Cl- などの置換基を有する 1-(2-haloethyl)pyrazole から緩やかな条件下で比較的高収率で 1-vinylpyrazole を合成することが出来た。また 5-位に HO-基を有する場合は benzoate に導き sodium *t*-butoxide を塩基として用いることにより目的とする 5-hydroxy-1-vinylpyrazole を得ることができた。

実験の部¹⁹⁾

1-(2-Hydroxyethyl)pyrazoles (Ia, b, e, f) 相当する β -diketone あるいは β -ketoester 0.01 mol を EtOH 10 ml に溶解し、2-hydroxyethylhydrazine 0.01 mol と共に 1 時間加熱還流後、溶媒を留去し残留物を再結晶した (Table I)。

1-(2-Acetoxyethyl)-3-methyl-5-phenylpyrazole (Ic), 1-(2-Acetoxyethyl)-5-methyl-3-phenylpyrazole (Id) Benzoylacetone 1.62 g を EtOH 10 ml に溶解し室温で攪拌しながら 2-hydroxyethylhydrazine 0.76 g の EtOH (5 ml) 溶液を滴下後加熱還流 2 時間、溶媒を留去し、残留物を hexane から再結晶。無色針状晶 1.76 g (87%) mp $75-77^\circ$ 。この結晶 1.0 g を Ac_2O 5 ml と共に 1.5 時間加熱還流後 Ac_2O を留去、残留物を減圧蒸留して無色液体 0.87 g (72%) bp $160-180^\circ$ (5 mmHg) を得た。この液体を分取ガスクロマトグラフィー²⁰⁾ で分離、無色液体 (Ic) 0.43 g t_R : 4.3 min. Anal. Calcd. $C_{14}H_{16}N_2O_2$: C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47. Found: C,

18) J. Büchi, R. Ursprung, G. Lauener, *Helv. Chim. Acta*, **32**, 984 (1949).

19) 融点および沸点はすべて未補正, NMR は内部基準として tetramethylsilane (TMS) を使用し, Hitachi R-20 および R-22 型を用い, IR は JASCO IRA-1 型, UV は Hitachi EPS-3T 型を用いて測定した。

20) 島津ガスクロマトグラフ GC-5APTF., 自動分取装置 APP-5 を使用, カラム: 10% Chromosorb W 30-80 mesh, SE-30, 15 m $\times$ 10 mm, 温度 185° . carrier gas: He, 200 ml/min.

68.87; H, 6.72; N, 11.34. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1745. NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.84 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.28 (4H, m), 6.02 (1H, s), 7.32 (5H, s). 無色結晶 (Id) 0.33 g. mp 52—54°. t_R : 7.6 min. Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47. Found: C, 68.59; H, 6.48; N, 11.38. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1745. NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.99 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.32 (4H, m), 6.24 (1H, s), 7.20—7.74 (5H, m).

1-(2-Acetoxyethyl)-3,5-dimethylpyrazole Ia 500 mg を Ac_2O 2 ml に溶解, ピリジン数滴を加え沸とう水浴上 15 分間加熱, 反応混合物を氷水中に注ぎ CHCl_3 抽出, MgSO_4 上乾燥後, CHCl_3 を留去, 残留物を減圧蒸留, 無色油状物質 580 mg, (89.5%), bp 97° (2 mmHg) (浴温) を得た. Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 59.32; H, 7.74; N, 15.37. Found: C, 59.40; H, 7.79; N, 15.14. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1730. NMR (CCl_4) δ ppm: 1.98 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.20 (3H, s), 4.21 (4H, m), 5.19 (1H, s).

1-(2-Benzoyloxyethyl)-3,5-dimethylpyrazole Ia 700 mg を CHCl_3 15 ml に溶解, 10% NaOH および benzoyl chloride 800 mg と共に室温にて 1 日攪拌, CHCl_3 層を分離, 更に水層を CHCl_3 で抽出, 有機層を合せ MgSO_4 上乾燥, CHCl_3 を留去, 残留物を SiO_2 カラムクロマトグラフィーにて分離, 無色固体 627 mg と出発物質 236 mg を得た. 前者を hexane より再結晶, 無色針状晶 463 mg, (56.4%), mp 65.5—67° を得た. Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47. Found: C, 69.01; H, 6.78; N, 11.20. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1720. NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.25 (6H, s), 4.33 (2H, A_2B_2), 4.67 (2H, A_2B_2), 5.82 (1H, s), 7.40—7.61 (3H, m), 7.92—8.09 (2H, m).

3,5-Dimethyl-1-(2-*p*-nitrobenzoyloxyethyl)pyrazole Ia 350 mg および *p*-nitrobenzoyl chloride 500 mg を無水ピリジン中 80° 20 分間加熱後, 氷水中に注ぎ析出する沈殿をろ取, EtOH より再結晶し無色針状晶 375 mg, mp 104—105° を得た. Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 58.12; H, 5.23; N, 14.53. Found: C, 57.85; H, 5.30; N, 14.49. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1730, 1605, 1530. NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.34 (2H, A_2B_2), 4.70 (2H, A_2B_2), 5.80 (1H, s), 8.0—8.33 (4H, m).

3,5-Dimethyl-1-(2-tosyloxyethyl)pyrazole Ia 1.40 g を tetrahydrofuran (THF) 10 ml に溶解, 2,6-lutidine 0.11 g と *p*-toluenesulfonyl chloride (TsCl) 1.90 g と共に 3 時間加熱還流, THF を留去し残留物を氷水中に注ぎ CHCl_3 で抽出, MgSO_4 上乾燥後 CHCl_3 留去, 残留物を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離し無色固体 1.48 g と出発物質 0.38 g を得た. 前者を hexane から再結晶し無色針状晶 1.33 g, (78.8%), mp 64—65° を得た. Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 57.13; H, 6.17; N, 9.52. Found: C, 57.19; H, 5.95; N, 9.82. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1600, 1560, 1360. NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.11 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.25 (4H, m), 5.71 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=8$ Hz).

1-(2-Chloroethyl)-3,5-dimethylpyrazole (IIa) i) Ia 1.40 g を CHCl_3 30 ml に溶解, 氷浴中で攪拌しながら SOCl_2 1.50 g を滴下, ついで室温で 1 日攪拌後氷水中に注ぎ CHCl_3 層を分取, 有機層を水洗, MgSO_4 上乾燥後留去, 残留物を減圧蒸留, 無色油状物質 1.26 g (79.5%), bp₂ 65—70° (浴温) を得た. Anal. Calcd. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClN}_2$: C, 53.00; H, 6.94; N, 17.69. Found: C, 52.87; H, 6.75; N, 17.48. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1540, 1390. NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.85 (2H, A_2B_2), 4.27 (2H, A_2B_2), 5.80 (1H, s).

ii) Ia 1.40 g を POCl_3 10 ml と共に 5 時間加熱還流後氷水中に注ぎ CHCl_3 抽出, MgSO_4 上乾燥後 CHCl_3 留去, 無色油状物質 1.38 g (87%) を得た.

iii) Ia 700 mg と TsCl 850 mg を無水ピリジン 3 ml 中 50° 2 時間攪拌後ピリジンを留去, 残留物を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離し, 無色油状物質 390 mg (49.5%) を得た.

1-(2-Bromoethyl)pyrazoles (IIb—e) 1-(2-Hydroxyethyl)pyrazole (Ia, b, e, f) 5 g を 47% HBr 30 ml と共に 6 時間加熱還流, HBr を留去濃縮後 10% Na_2CO_3 で中和, CHCl_3 抽出, MgSO_4 上乾燥後 CHCl_3 を留去, 残留物を精製した. (Table II, III).

1-(2-Chloroethyl)-5-hydroxypyrazoles (IIIf, g) Ie (If) 1 g を POCl_3 6 ml と共に 80° 2 時間加熱, POCl_3 を減圧留去, 残留物に氷水を加え Na_2CO_3 で中和し CHCl_3 抽出, MgSO_4 上乾燥後 CHCl_3 留去, 残留物を再結晶. (Table II, III).

5-Chloro-1-(2-chloroethyl)pyrazoles (IIh, i) Ie (If) 1 g を POCl_3 10 ml と共に封管中 140° 5 時間加熱, 氷水中に注ぎ CH_2Cl_2 抽出, MgSO_4 上乾燥後 CH_2Cl_2 留去, 残留物を減圧蒸留 (Table II).

1-Vinylpyrazoles (IIIa—d) 1-(2-Haloethyl)pyrazole (IIb, c, h, i) 2 g と粉末 KOH 1.5 g を無水 EtOH 中 0.5 時間加熱還流攪拌後 EtOH 留去, 残留物に氷水を加え ether 抽出, MgSO_4 上乾燥後 ether を留去, 残留物を減圧蒸留し無色油状物質を得た (Table IV, V).

5-Benzoyloxy-1-(2-bromoethyl)-3-methylpyrazole (Va) IId 410 mg と benzoyl chloride 300 mg を 2,6-lutidine 4 ml 中室温で 1 時間攪拌後更に 70° で 0.5 時間攪拌, 氷水中に注ぎ析出した沈殿をろ取, hexane より再結晶. 無色針状晶 372 mg (61.2%), mp 86—87°. Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$: C, 50.49; H, 4.21; N, 9.06. Found: C, 50.73; H, 4.18; N, 9.13. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1770. NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.18 (3H, s), 3.79 (2H, A_2B_2), 4.42 (2H, A_2B_2), 6.07 (1H, s), 7.60—7.83 (3H, m), 8.10—8.28 (2H, m).

5-Benzoyloxy-1-(2-bromoethyl)-3-phenylpyrazole (Vb) IIe 534 mg と benzoyl chloride 320 mg を 2,6-lutidine 3 ml と共に室温で 1 夜攪拌後 70° 1 時間攪拌, 氷水中に注ぎ析出した沈殿をろ取, hexane より再結晶し無色針状晶 514 mg (67.8%), mp 108—109°. Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$: C, 58.22; H, 4.04; N, 7.55:

Found: C, 58.37; H, 4.03; N, 7.60. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1765. NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 3.88 (2H, A_2B_2), 4.57 (2H, A_2B_2), 6.73 (1H, s), 7.30—8.30 (10 H, m).

5-Hydroxy-1-vinylpyrazoles (IIIe, f) 金属ナトリウム 40 mg と *t*-ブタノール 5 ml とより調製した *t*-BuONa 溶液に Va (Vb) 1 mmol を加え 70° 1 時間攪拌, 溶媒を減圧留去, 残留物に氷水を加え CH_2Cl_2 にて洗滌, 水層を 10% 塩酸で酸性とし CH_2Cl_2 抽出, MgSO_4 上乾燥後 CH_2Cl_2 を留去, 淡黄色アメ状物質を得た. 本品は, 減圧蒸留あるいはカラムクロマトグラフィーで精製を試みたが, いずれの方法でも重合してしまい精製は出来なかった (Table IV, V).

1-Ethyl-5-hydroxy-3-methylpyrazole IIIe 150 mg をエタノール 10 ml に溶解, 5% Pd-C 30 mg を触媒とし常圧接触還元を行った. 水素の吸収停止後触媒をろ去, エタノールを留去, 残留物を SiO_2 カラムクロマトグラフィーにより精製し無色結晶 98 mg, mp 110—112° を得た. Anal. Calcd. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$: C, 57.11; H, 7.99; N, 22.21. Found: C, 57.07; H, 8.11; N, 22.15. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1700. NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.09 (3H, s), 3.20 (2H, s), 3.67 (2H, q, $J=7\text{Hz}$).

2,3-Dihydro-6-methylpyrazolo[3,2-*b*]oxazole (IVa) IIId 410 mg をエタノール 10 ml に溶解, 粉末 KOH 120 mg と共に 30 分間加熱還流, 溶媒を留去, 残留物に氷水を加え CH_2Cl_2 抽出, MgSO_4 上乾燥後溶媒を留去, 残留物をヘキサンより再結晶, 無色リン片晶 221 mg (89%) mp 45.5—46° を得た. Anal. Calcd. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$: C, 58.05; H, 6.50; N, 22.57. Found: C, 57.91; H, 6.71; N, 22.39. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1575. NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.19 (3H, s), 4.19 (2H, A_2B_2), 4.99 (2H, A_2B_2), 5.18 (1H, s).

2,3-Dihydro-6-phenylpyrazolo[3,2-*b*]oxazole (IVb) 上記と同様にして, IIe 534 mg から無色リン片晶 322 mg (86.5%), mp 102.5—103° を得た. Anal. Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$: C, 70.95; H, 5.41; N, 15.05. Found: C, 71.07; H, 5.31; N, 15.33. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1570. NMR (CDCl_3) δ ppm: 4.25 (2H, A_2B_2), 4.95 (2H, A_2B_2), 5.66 (1H, s), 7.24—7.45 (3H, m), 7.65—7.82 (2H, m).

3,5-Dimethylpyrazol-1-ylacetic Acid Ia 1.40 g をアセトン 30 ml に溶解, 室温で攪拌しながら Jones 試薬 3.5 ml を滴下, 更に 1.5 時間攪拌を続けた後, 氷水に注ぎエーテルで抽出, MgSO_4 上で乾燥後エーテルを留去, 残留物を EtOH より再結晶, 無色リン片晶 0.575 g (61.5%), mp 178—180° を得た. Anal. Calcd. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 54.53; H, 6.54; N, 18.17. Found: C, 54.39; H, 6.35; N, 18.02. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1730. NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.22 (6H, s), 4.85 (2H, m), 5.86 (1H, s).