

ヒドラゾン類の求核攻撃を駆動力とする
窒素－窒素結合含有ヘテロ環の新規合成法の開発

2022

薬品化学

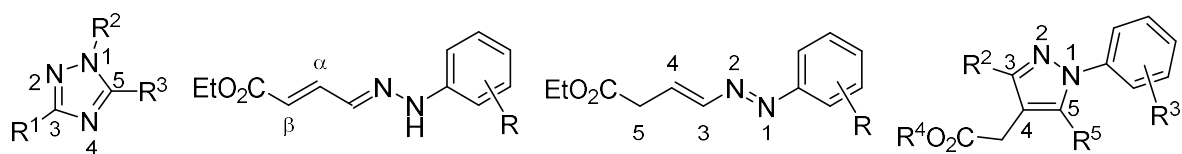
松崎 大力

略語表

Ac	acetyl
Alk	alkyl
aq.	aqueous
Ar	aromatic, aryl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
br	broad
Bu	butyl
c	cyclo
conc.	concentrated
d	doublet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin
DCDMH	1,3-dichloro-5,5-dimethylhydantoin
DCE	1,2-dichloroethane
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EDG	electron-donating group
eq.	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
EWG	electron-withdrawing group
hexane	<i>n</i> -hexane
HRMS	high resolution mass spectrum
<i>i</i>	iso
IR	infrared
m	multiplet
Me	methyl
MeCN	acetonitrile
Mp	melting point
MsOH	methanesulfonic acid
MW	microwave

<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
ND	not detected
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
Np	naphtyl
NR	no reaction
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
Ph	phenyl
PIDA	(diacetoxyiodo)benzene
Piv	pivaloyl
Pr	propyl
q	quartet
quant.	quantitative
rt	room temperature
s	singlet
t	triplet
<i>t, tert</i>	tertiary
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
Ts	toluenesulfonyl

- 各化合物の命名は、原則として Chemical Abstracts の命名法に従ったが、スペクトルデータの記載は、慣用的なものを使用した。
- 本論文中的化合物の Numbering は下記のように統一した



目次

総論	1
本論	9
第1章 <i>N,N</i> -ジアルキルヒドラゾンの <i>C</i> -クロロ化を鍵反応とするトリアゾール合成	9
第1節 反応条件最適化の検討	15
第2節 反応経路の考察	18
第3節 基質適用範囲に関する検討	23
第1項 イミノ炭素上の置換基 (R^1) の検討	23
第2項 基質一般性 (R^2, R^3) に関する検討	29
第2章 α, β -不飽和ヒドラゾンの β -プロトン化を駆動力とするピラゾール合成	33
第1節 反応条件最適化の検討	38
第2節 反応経路の考察	40
第3節 基質適用範囲に関する検討	43
第1項 自己縮合におけるベンゼン環上の置換基 (R^1) の検討	43
第2項 交差縮合における基質一般性 (R^2, R^3, R^4, R^5) に関する検討	47
第4節 非ステロイド性抗炎症薬 Lonazolac の合成	55
結論	58
謝辞	59
実験	
第3章 実験の部	60
第1節 第1章第1節の実験	61
第2節 第1章第2節の実験	64
第3節 第1章第3節第1項の実験	66
第4節 第1章第3節第2項の実験	76
第5節 第2章第1節の実験	83
第6節 第2章第2節の実験	86
第7節 第2章第3節第1項の実験	87
第8節 第2章第3節第2項の実験	90
第9節 第2章第4節の実験	101
文献	102

総論

含窒素ヘテロ環は、生体分子と水素結合を効率よく形成可能であることから、現在使用されている医薬品の約 6 割に含まれている重要な骨格である。¹⁾特に、窒素-窒素結合をもつ含窒素ヘテロ芳香環、例えばピラゾールやトリアゾールなどは、窒素原子が複数存在することから標的ターゲットとの相互作用を増強できるだけでなく、新たな機能の付与が期待できる。²⁾そのため、窒素-窒素結合をもつ含窒素ヘテロ芳香環を効率的に構築する新たな合成法の開発は、今後の創薬研究における化合物ライブラリーの構築および拡充に役立つ重要な方法になると考えられる。

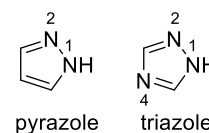
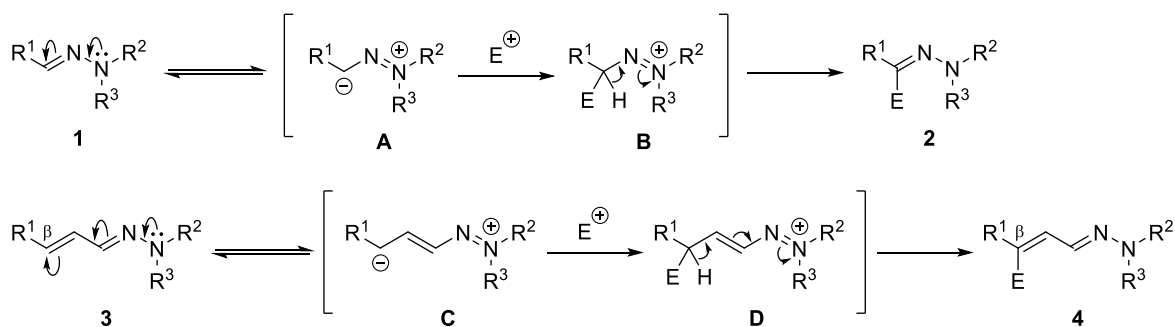


Figure 1.

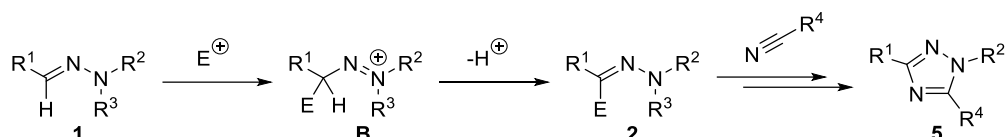
そこで著者は、窒素-窒素結合をもつ含窒素ヘテロ芳香環を構築するため、ヒドラゾンの反応性に着目した。ヒドラズンは、単純なイミンと同様にイミノ炭素は求電子性を有しており、Grignard試薬との求核付加反応やトリエチルシランによる還元反応などが報告されている。³⁾一方で、ヒドラズンはアミノ窒素がもつ非共有電子対とC=N結合の共鳴 (**1**↔**A**) により、イミン類でありながら反応条件によってはイミノ炭素が求核性も示す興味深い化合物である (Scheme 1)。^{4,5)}また、イミノ炭素に共役系を有する α,β -不飽和ヒドラズン**3**も同様に共役することで β 位が求核性を示す。⁶⁾しかし、ヒドラズン類と求電子剤の反応の多くは、系中で生成する中間体**B**および**D**の脱プロトン化 (**B**→**2**, **D**→**4**) により、イミノ炭素および β 炭素に置換基を導入する例に限られ、その後の反応利用による含窒素ヘテロ芳香環構築への応用は未だ十分に研究されていない。そのため、ヒドラズン類のイミノ炭素の求核性および求電子性の両性質を駆使した含窒素ヘテロ芳香環合成法の開発はヒドラズンの有用性の拡大につながると期待される。



Scheme 1. Electrophilic substitution reaction of hydrazones at imino carbon or β -carbon.

このような背景から、著者はヒドラズン類の新たな反応性の開拓および含窒素ヘテロ環の新規合成法の開発を目的として、ヒドラズンのイミノ炭素の求核性および求電子性の相

反する二つの性質を駆使した新規連続反応の開発に着手した (Scheme 2)。すなわち、ヒドラゾン**1**のイミノ炭素と求電子剤が反応した後、脱プロトン化により生成する中間体**2**とニトリル類による形式的[3+2]-付加環化反応が進行すれば、トリアゾール環を構築できると想定した。なお、中間体**2**とニトリル類が反応するためには導入された求電子剤が脱離する必要があるため、導入する置換基は高い脱離能を有し、さらに立体障害の小さいハロゲンが最適であると考えた。



Scheme 2. Synthesis of 1,2,4-triazoles from hydrazones with nitriles.

また、従来の1,2,4-トリアゾール合成法について文献調査を行った結果、多くの場合において、窒素原子 (N1) 上の置換基は芳香環、電子求引基あるいは嵩高い置換基が必要であり、立体的に小さいアルキル基は適用困難であった。⁷⁻⁹⁾ そこで著者は、従来法では合成困難な *N*-アルキル-1,2,4-トリアゾールの効率的な合成法の開発を計画した。

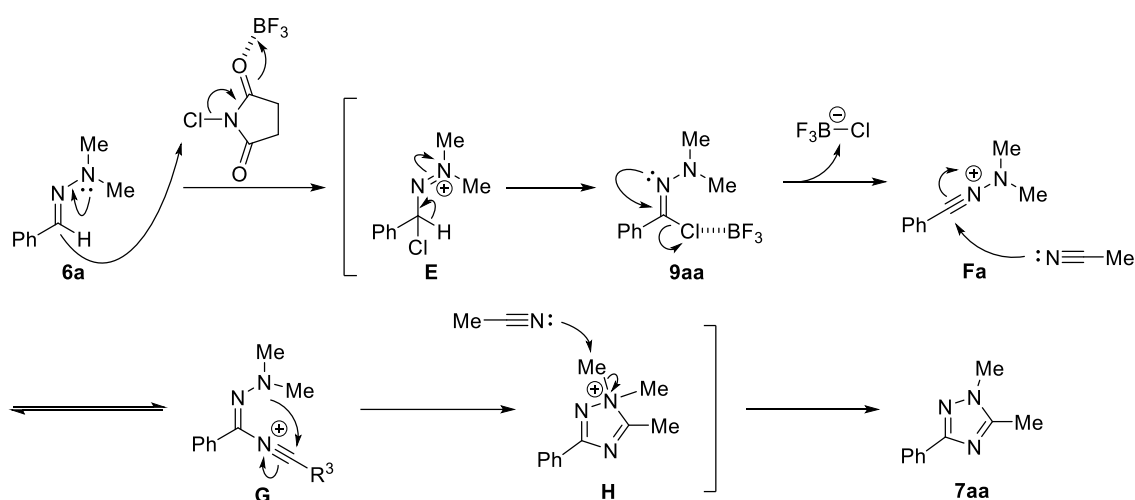
はじめに、安定で容易に調製可能な *N,N*-ジメチルヒドラゾン **6a** をアセトニトリル還流中、ハロゲン化剤として NCS (1.5 当量) および Lewis 酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3.0 当量) との反応を検討した (Table 1)。その結果、目的の *N*-メチルトリアゾール **7aa** が得られ、同時に窒素原子 (N1) 上のメチル基にスクシンイミドが導入されたトリアゾール **8** も得られた (entry 1)。次に、スクシンイミドの導入がラジカル反応によって進行したと考え、遮光条件下反応を行うと期待通り **7aa** の収率が 90% まで向上した (entry 2)。続いて、様々なハロゲン化剤や Lewis 酸の検討を行ったが、収率の向上は認められなかった (entries 3-7) (第 1 章第 1 節)。

Table 1. Optimization of reaction conditions for the synthesis of *N*-methyl-1,2,4-triazole.

entry	halogenating agent	Lewis acid	condition	yield (%)
1	NCS	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	—	64 ^{a)}
2	NCS	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	dark	90
3	DCDMH	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	dark	49
4	NBS	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	dark	90
5	NCS	AlCl_3	dark	80
6	NCS	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	dark	ND
7	NCS	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	dark	ND

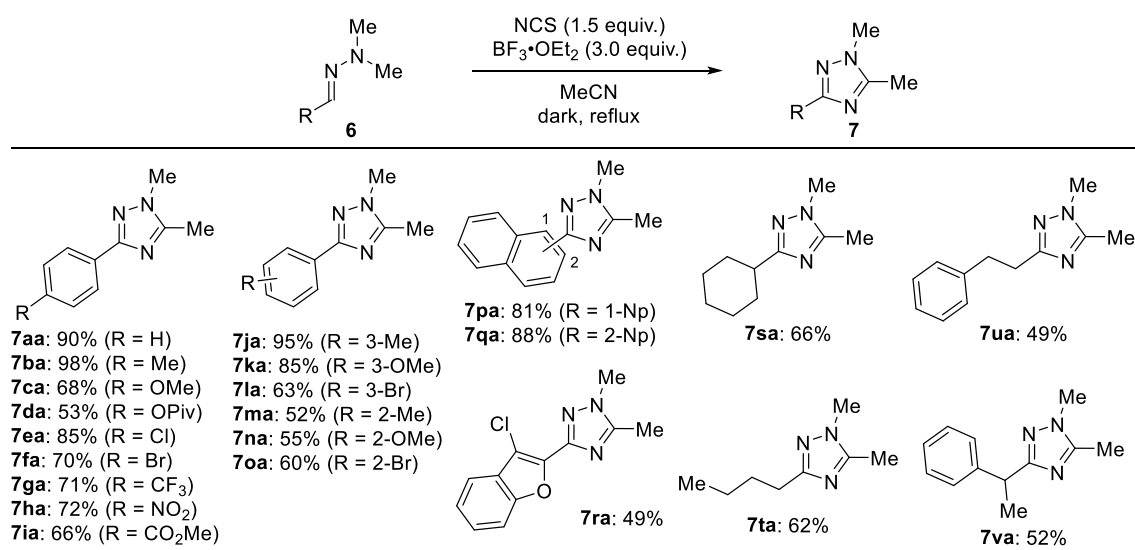
a) **8** was obtained in 9% yield.

本形式的[3+2]-付加環化反応の反応経路は次のように考察した (Scheme 3)。まず、ヒドラゾン **6a** のイミノ炭素が NCS と反応することで C-クロロ化反応が進行した後、脱プロトン化反応が進行し **E** を経てヒドラゾノイルクロリド **9aa** が生成する。続いて BF_3 による塩素原子の活性化およびイミノ窒素からの非共有電子対の押し出しにより塩化物イオンが脱離し、*N*-アミノニトリリウム **Fa** となる。その後、ニトリリウム **Fa** へのアセトニトリルの求核付加反応および 5-*endo-dig* 様式の環化反応 (**G**→**H**)、脱メチル化反応 (**H**→**7aa**) が連続的に進行し、トリアゾール **7aa** が得られたと考えている (第 1 章第 2 節)。



Scheme 3. Proposed reaction pathway.

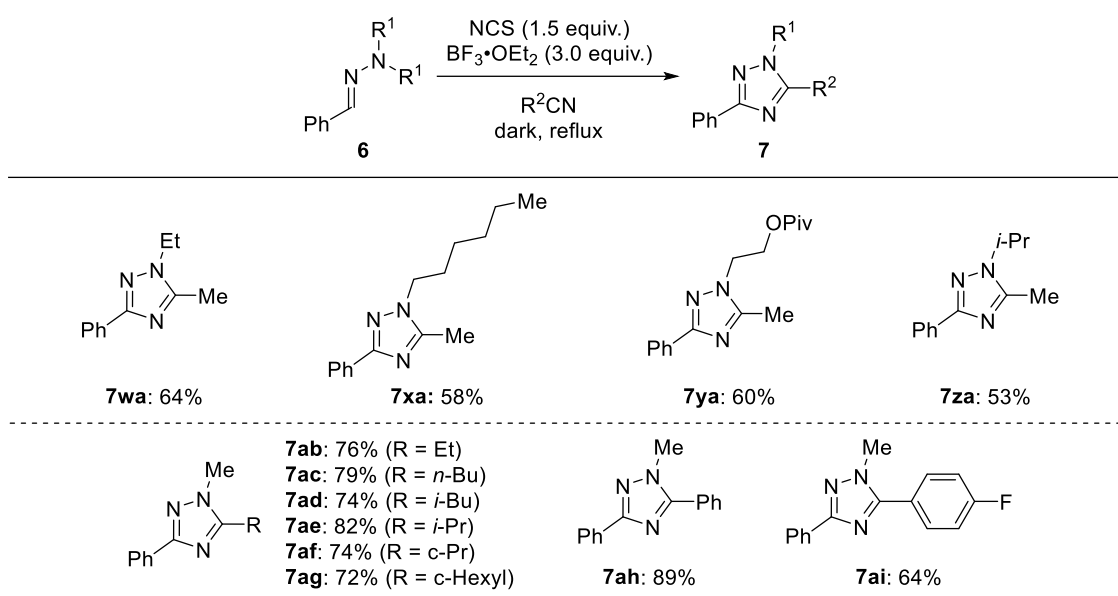
次に最適条件下、ヒドラゾン **6** のイミノ炭素上の置換基検討を行った (Scheme 4)。その結果、様々な置換様式の芳香環を有するヒドラゾンが適用可能であり、対応するトリアゾール



Scheme 4. Substrate scope of *N,N*-dimethylhydrazones with acetonitrile.

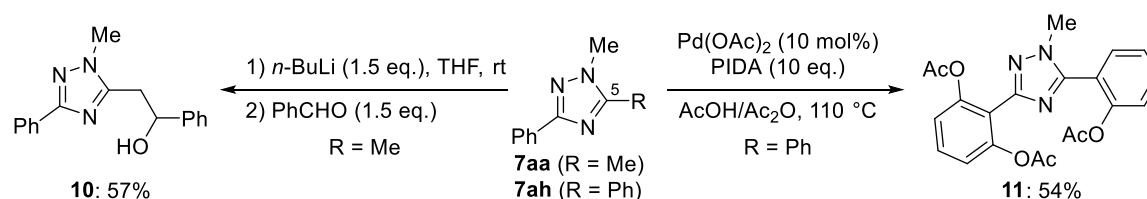
ル **7aa-7ra** が得られた。また、イミノ炭素にアルキル基を有するヒドラゾンも本反応に適用でき、これまで報告例が少ない全ての置換基がアルキル側鎖であるトリアゾール **7sa-7va** が得られた (第1章第3節第1項)。

さらに、ヒドラゾン **6** の窒素原子上の置換基 R^1 およびニトリル上の置換基 R^2 の検討を行った (Scheme 5)。その結果、 R^1 に単純な第一級アルキル基だけでなくエステルをもつアルキル基やイソプロピル基をもつヒドラゾンを用いても目的のトリアゾール **7wa-7za** が得られた。さらにニトリルの検討では、脂肪族ニトリルだけでなく芳香族ニトリルを用いても対応するトリアゾール **7ab-7ai** が得られた (第1章第3節第2項)。



Scheme 5. Substrate scope of N,N -dialkylhydrazones with nitriles.

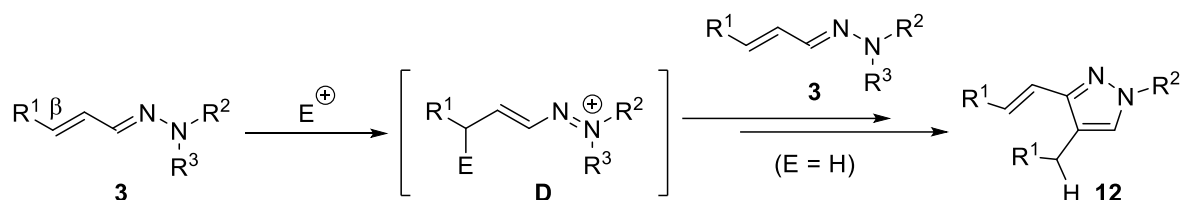
また、得られたトリアゾールの有用性を確認する目的で、トリアゾールの官能基変換を行った (Scheme 6)。トリアゾール **7aa** (R = Me) の5位のメチル基を *n*-ブチルリチウムによってリチオ化した後、ベンズアルデヒドと反応させることでアルコール **10** が得られた。また、トリアゾール環を配向基とした **7ah** (R = Ph) のオルト位 C-H 官能基化反応によってトリアセトキシ化されたトリアゾール **11** が得られた (第1章第3節第2項)。



Scheme 6. Transformation of triazoles **7aa** and **7ah**.

以上のように、*N,N*-ジアルキルヒドラゾンのイミノ炭素の求核性を利用した新規 *N*-アルキル-1,2,4-トリアゾール合成法を開発した。本反応の特徴は、従来の合成法では合成困難であった全ての置換基がアルキル側鎖であるトリアゾールの構築が可能な点である (第1章)。

次に、イミノ炭素にオレフィンをもつ α,β -不飽和ヒドラゾンの求核性を用いた含窒素ヘテロ環合成へと展開した (Scheme 7)。 α,β -不飽和ヒドラゾン **3** は β 位で求電子剤と反応するとアザジエン **D** が生成することが知られている。⁶⁾ 一方、これまでの α,β -不飽和ヒドラゾンと求電子剤の反応例は β 位への置換基の導入に限られているため、含窒素ヘテロ環構築への応用は困難であることが予想された。そこで著者は、 β -プロトン化に着目し、平衡反応により生成するアザジエン **D** ($E = H$) を含窒素ヘテロ環構築に応用することを計画した。すなわち、アザジエンに対して、もう一分子の α,β -不飽和ヒドラゾンのイミノ炭素が求核剤として反応すれば、ピラゾール **12** が得られると期待して検討を行った。



Scheme 7. Synthesis of pyrazoles from α,β -unsaturated hydrazones.

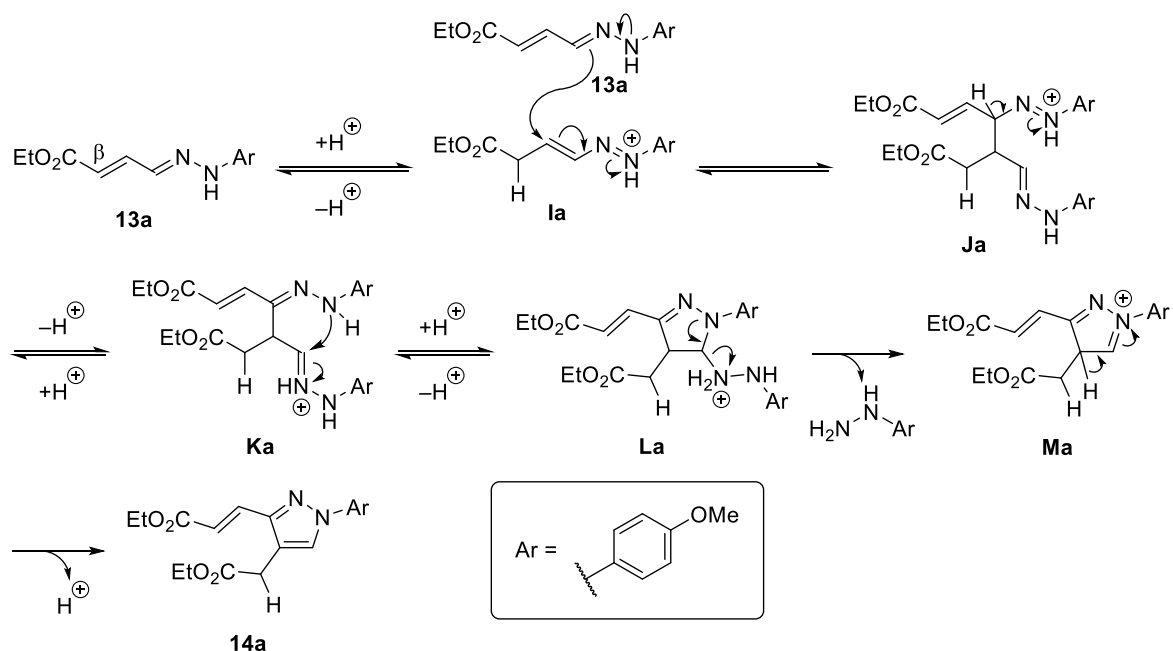
まず、 α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** をアセトニトリル還流中、3.0 当量のトリフルオロ酢酸と反応させると二分子の **13a** が自己縮合したと考えられるピラゾール **14a** が得られた (Table 2 entry 1)。次に、ピラゾール **14a** の収率の向上を目指して種々の Brønsted 酸を検討した結果、メタンスルホン酸 (MsOH) を用いた場合に **14a** の収率が 62% まで向上した (entries 2 and 3)。さらに、反応温度や溶媒、メタンスルホン酸の当量を検討した結果、ジク

Table 2. Optimization of reaction conditions for the self-condensation of α,β -unsaturated hydrazone.

entry	Brønsted acid (eq.)	solvent	temp.	yield (%)
1	CF ₃ CO ₂ H (3.0)	MeCN	reflux	23
2	HCl (3.0)	MeCN	reflux	51
3	MsOH (3.0)	MeCN	reflux	62
4	MsOH (3.0)	MeCN	rt	71
5	MsOH (3.0)	CH ₂ Cl ₂	rt	74
6	MsOH (1.0)	CH ₂ Cl ₂	rt	84

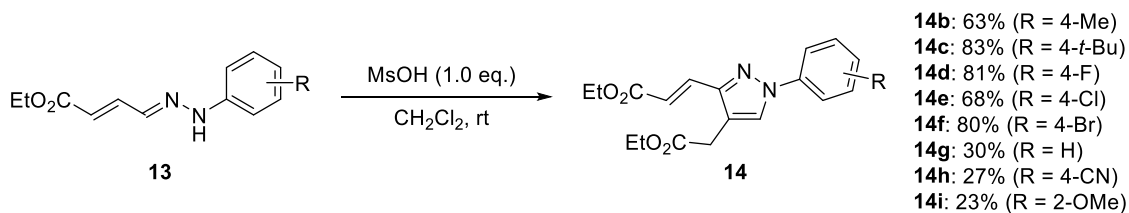
ロロメタン中室温下、1.0 当量のメタンスルホン酸を用いた場合に効率よく連続反応が進行し、ピラゾール **14a** が 84% の収率で得られることが明らかとなった (entries 4-6) (第 2 章第 1 節)。

次に、本反応の反応経路を考察した (Scheme 8)。初めに、 α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** の β 位がプロトン化され 1,2-ジアザ-1,3-ジエン **I** となった後、もう一分子の **13a** のイミノ炭素が求核付加することで **J** を経て **K** が生成する。続いて、閉環反応が進行することでピラゾリン **L** となり、窒素原子からの押し出しによるヒドラジンの脱離反応 (**L**→**M**) および芳香族化反応 (**M**→**14a**) が連続的に進行しピラゾール **14a** が生成したと考えられる (第 2 章第 2 節)。



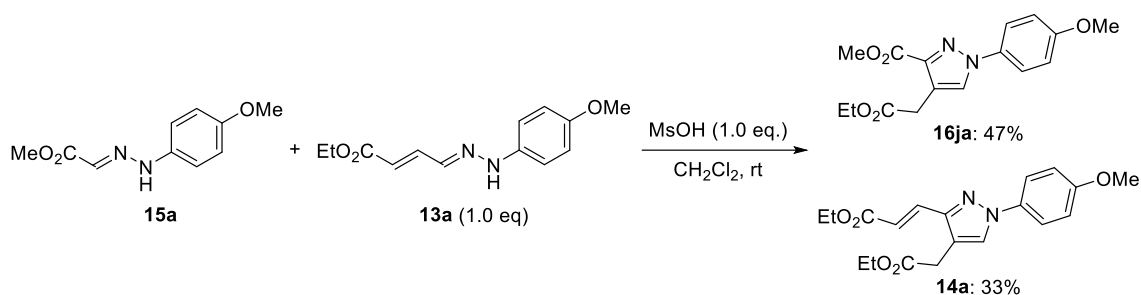
Scheme 8. Proposed reaction pathway.

続いて、本反応における窒素原子上に存在するベンゼン環の置換基効果について検討した (Scheme 9)。その結果、電子供与基やハロゲンをもつ α,β -不飽和ヒドラゾンが効率よく反応し、目的のピラゾール **14b-14f** を与えた。しかし、無置換のフェニル基やパラ位にシアノ基、オルト位にメトキシ基を有するヒドラゾンではピラゾール **14g-14i** は低収率でしか得られなかった (第 2 章第 3 節第 1 項)。



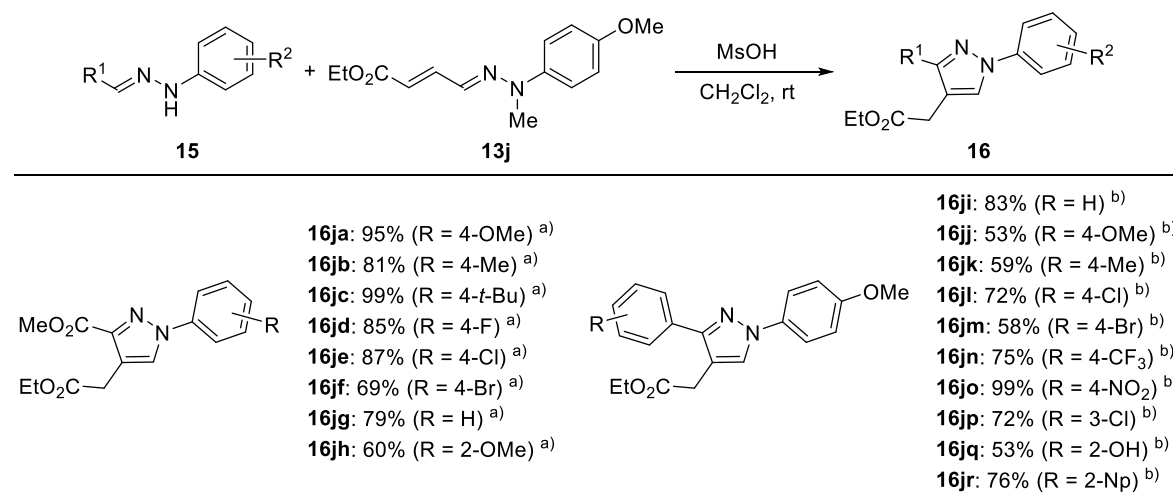
Scheme 9. Substituent effects on the benzene ring for self-condensation.

次に、本反応の基質適用範囲を拡大する目的で、イミノ炭素に直接エステルが結合したヒドラゾン **15a** と α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** との反応を検討した (Scheme 10)。その結果、異なるヒドラゾン同士で交差縮合が進行した目的のピラゾール **16ja** が 47%の収率で得られたが、同時に α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** が自己縮合したピラゾール **14a** も 33%の収率で得られた (第 2 章第 3 節第 2 項)。



Scheme 10. Cross-condensation of hydrazone **15a** with α,β -unsaturated hydrazone **13a**.

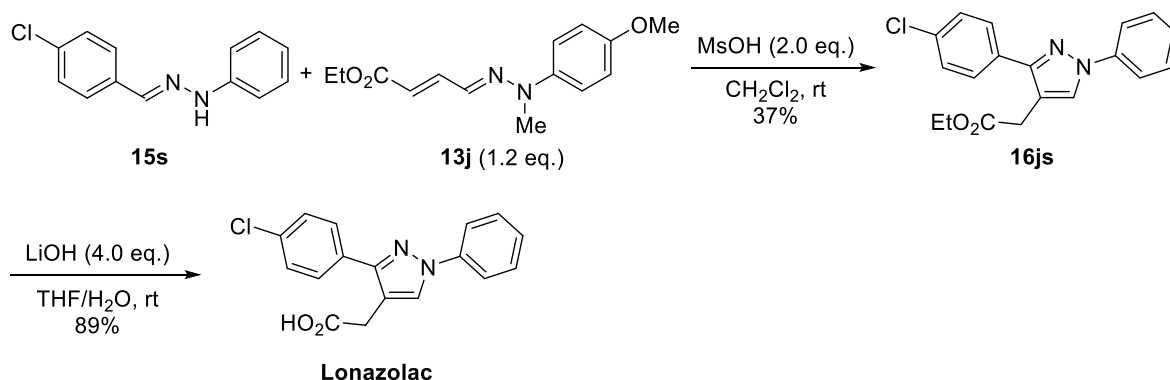
そこで、 α,β -不飽和ヒドラゾンの自己縮合を抑制し交差縮合体のみを得るため、種々検討した結果、窒素原子上にメチル基をもつ α,β -不飽和ヒドラゾン **13j** を用いるとピラゾール **16ja** のみが得られた (Scheme 11)。R¹ にエステルをもつヒドラゾンでは、窒素原子上のベンゼン環に電子供与基やハロゲンをもつ場合、その位置に関わらず良い収率で対応するピラゾール **16ja-16jh** が得られた。さらに、ヒドラゾン **15** の窒素原子上の置換基を 4-メトキシフェニル基に固定し、イミノ炭素上の置換基を芳香環に変更し検討を行った。その結果、電子求引基および電子供与基のいずれも適用可能であった (第 2 章第 3 節第 2 項)。



a) Hydrazone **15** (1.2 eq.) and MsOH (2.0 eq.) were used. b) Hydrazone **15** (2.0 eq.) and MsOH (5.0 eq.) were used.

Scheme 11. Substrate scope for cross-condensation.

さらに、本反応を非ステロイド性抗炎症薬である Lonazolac¹⁰⁾ の合成に応用した (Scheme 12)。まず、 α,β -不飽和ヒドラゾン **13j** とヒドラゾン **15s** とをメタンスルホン酸で反応させると、ピラゾール **16js** が 37% の収率で得られた。得られた **16js** を水酸化リチウムによって加水分解し、2 工程収率 33% で Lonazolac を合成した (第 2 章第 4 節)。



Scheme 12. Synthesis of Lonazolac.

本研究では、 α,β -不飽和ヒドラゾンの β 位およびヒドラゾンのイミノ炭素における求核性を利用して、多置換ピラゾールを構築する新規合成法を開発した。本反応は、共役ヒドラゾン同士の自己縮合反応だけでなく、異なるヒドラゾン同士の交差縮合反応も行えるため、様々な置換基を有する多置換ピラゾールを合成することが可能である (第 2 章)。

以上のように、著者はヒドラゾン類のイミノ炭素の求核性および求電子性の相反する二つの性質を駆使して新規連続反応の開発研究を行った。その結果、窒素-窒素結合をもつ含窒素ヘテロ環であるトリアゾールおよびピラゾールを構築する新規合成法の開発に成功し、ヒドラゾン類およびその誘導体の合成的有用性を拡大できた。

本論

第1章 *N,N*-ジアルキルヒドラゾンの *C*-クロロ化を鍵反応とするトリアゾール合成

含窒素ヘテロ環は、核酸やアミノ酸など生体分子中に多くみられ、生物の生命維持に不可欠な化合物群である。また、現在使用されている医薬品の約6割に含まれている重要な骨格である。¹⁾ 医薬品に含窒素ヘテロ環を組み込む利点として、窒素原子と炭素原子間の分極による双極子-双極子相互作用の増強、窒素原子と生体分子の活性水素との水素結合の付与および環状構造による活性コンホメーションの固定などが挙げられる (Figure 2)。¹¹⁾ 特に、窒素-窒素結合をもつ含窒素ヘテロ芳香環は、窒素原子が一つの場合と比較して分極がより増大するため、標的タンパクとの相互作用の増強による活性の向上、他の受容体への結合の抑制による副作用の軽減および水溶性の向上など多くの効果が期待できる。そのため、これらの骨格を効率的に構築する新たな合成法の開発は、今後の創薬研究における化合物ライブラリーの構築及び拡充に繋がる重要な方法になると考えられる。

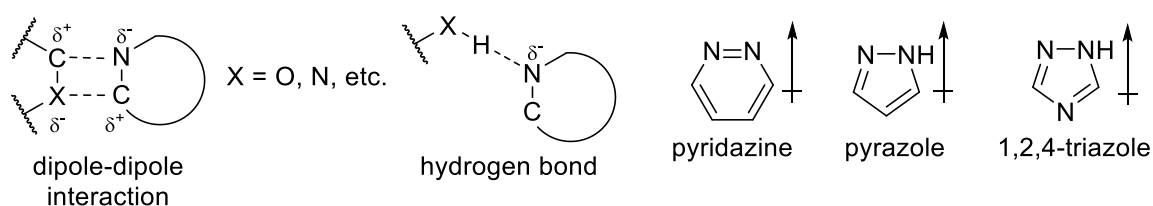
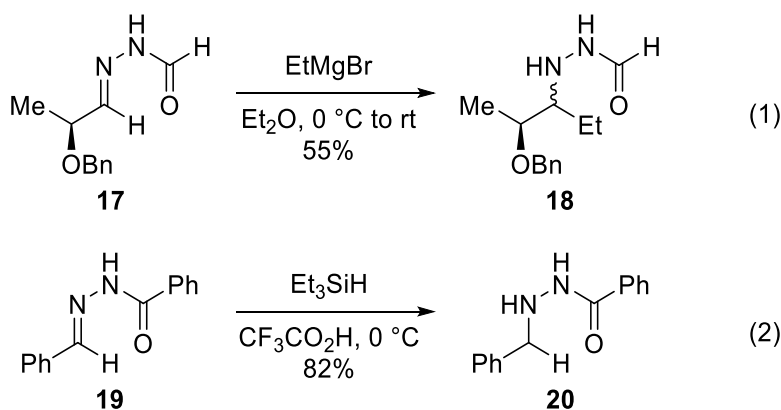


Figure 2. Intermolecular interaction and N-N bond containing heterocyclic compounds.

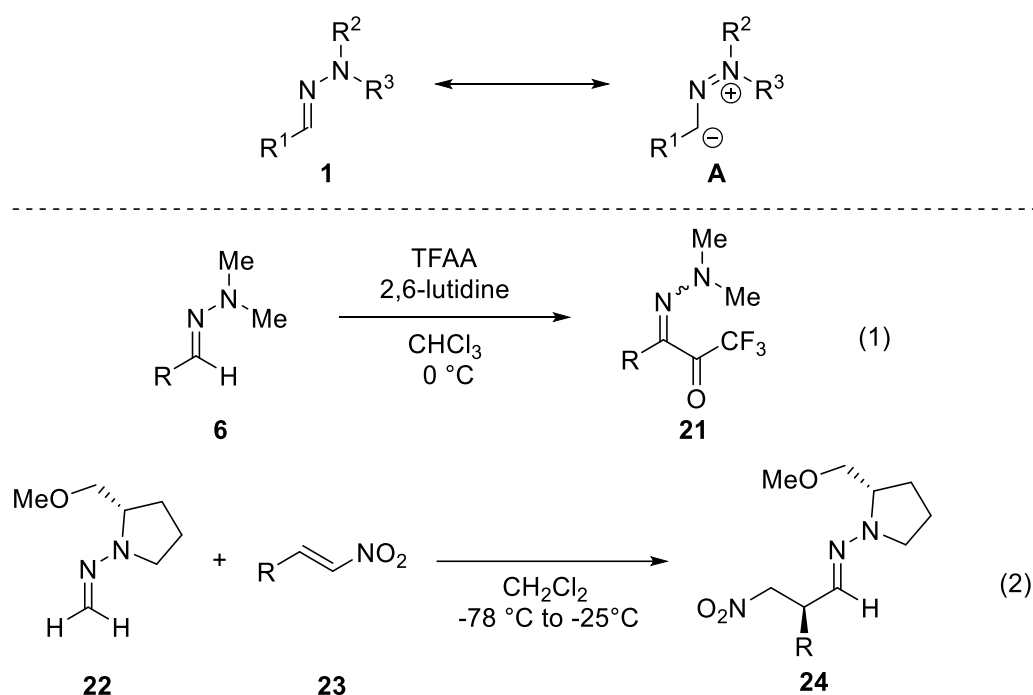
そこで著者は、窒素-窒素結合をもつ含窒素ヘテロ芳香環を構築する新たな合成法を開発するため、ヒドラゾンの反応性に着目した。ヒドラゾンは単純なイミン類と同様に、イ



Scheme 13. Reaction of hydrazones with nucleophile and reducing agent.

ミノ炭素が求電子性を有しており、Grignard 試薬との求核付加反応 (Scheme 13、式 1)^{3c)} やトリエチルシランによる還元反応 (式 2)^{3b)} が進行することで、ヒドラジン誘導体が合成できることが報告されている。

一方で、ヒドラゾンはアミノ窒素がもつ非共有電子対と C=N 結合の共鳴 (**1**↔**A**) により、イミン類でありながら反応条件によってはイミノ炭素が求核性も示す興味深い化合物である (Scheme 14)。例えば、酸無水物を用いた C-アシル化反応 (式 1)^{5a)} やニトロアルケンを用いた Michael 型付加反応 (式 2)^{5b)} が知られている。しかし、ヒドラゾンと求電子剤の反応の多くは、Scheme 14 に示したようにイミノ炭素に置換基を導入する例に限られ、その後の反応利用による含窒素ヘテロ芳香環構築への応用は未だなお十分に研究されていない。そのため、ヒドラゾンを用いた含窒素ヘテロ芳香環合成法の開発はヒドラゾンの有用性の拡大につながると期待される。



Scheme 14. Nucleophilicity at imino carbon of hydrazones and reaction with electrophile.

ここで著者は、窒素-窒素結合をもつ含窒素ヘテロ芳香環の新たな合成法開発のターゲットとして 1,2,4-トリアゾールに着目した。1,2,4-トリアゾールは、環内に 3 つの窒素原子を有する 5 員環含窒素ヘテロ芳香環であり、様々な医薬品や農薬に含まれている重要な骨格である。例えば、鉄キレート剤である Deferasirox¹²⁾、抗不安薬である Etizolam¹³⁾、抗 HIV 薬である Maraviroc¹⁴⁾、糖尿病治療薬である Sitagliptin¹⁵⁾ および抗真菌薬である Voriconazole¹⁶⁾ などに含まれている (Figure 3)。また、機能性材料や配位子などの分野においても重要な構造単位である。¹⁷⁾

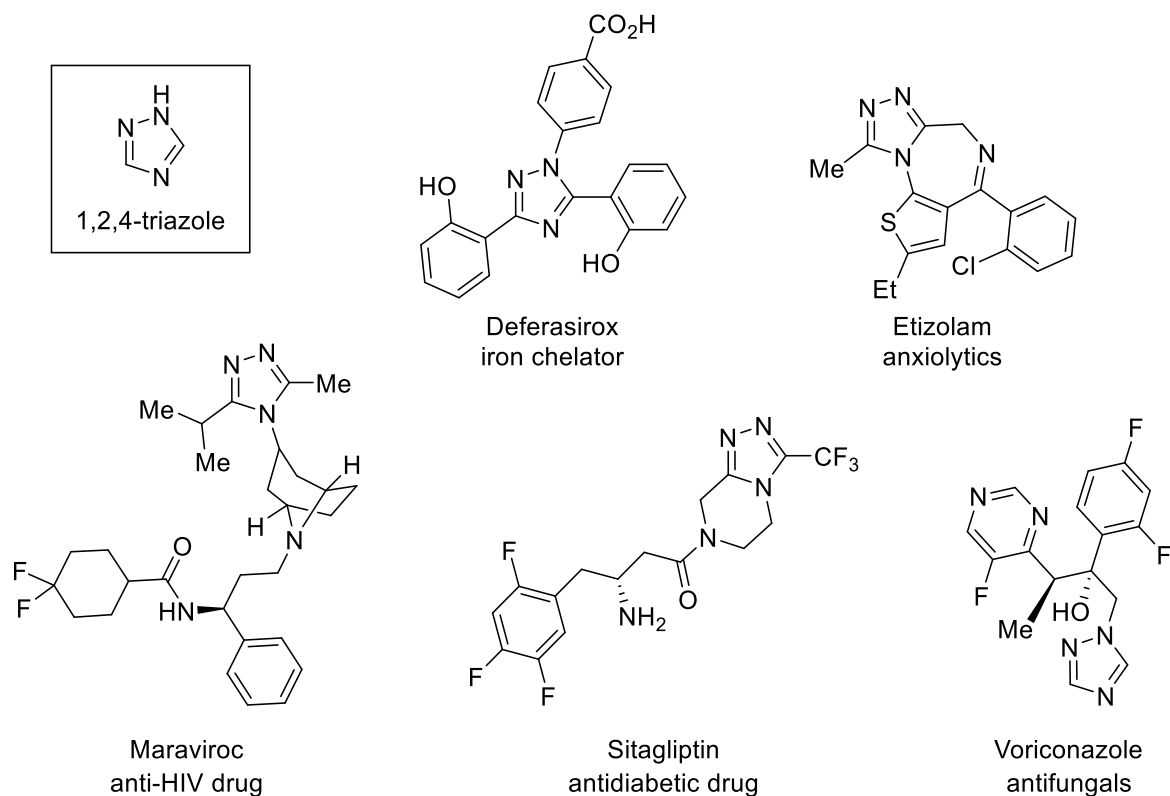
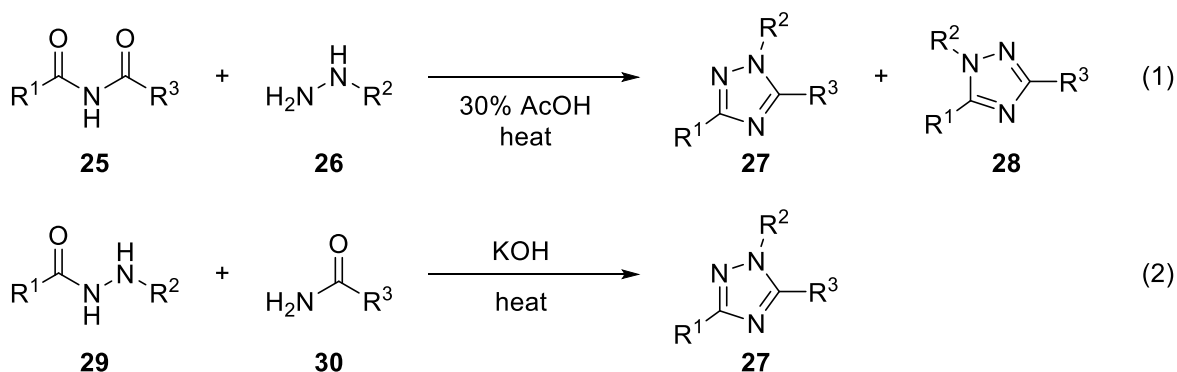


Figure 3. Pharmaceutical compounds containing 1,2,4-triazole ring.

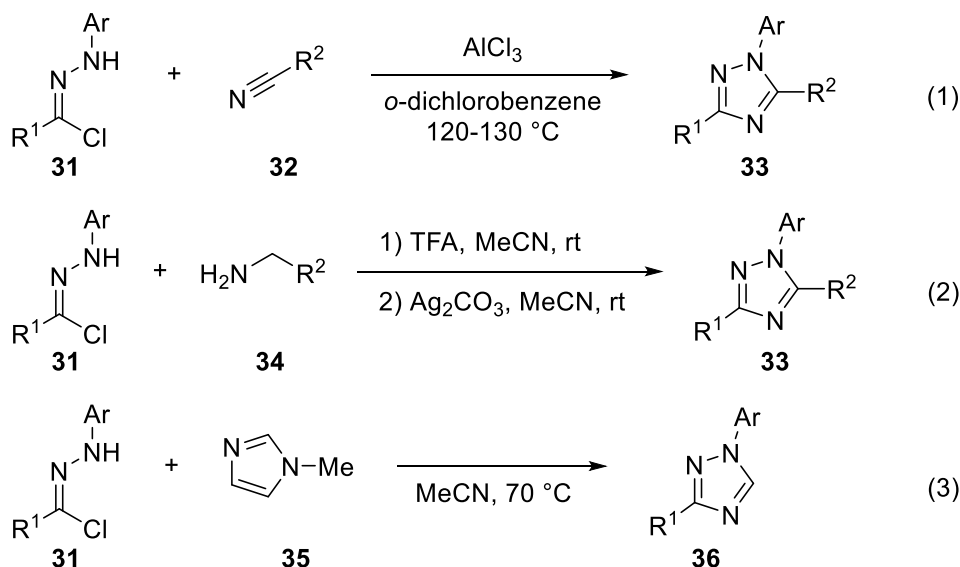
これまでに報告されている 1,2,4-トリアゾール合成法について紹介する (Scheme 15)。古典的な 1,2,4-トリアゾール合成法として、イミドとヒドラジンの縮合反応である Einhorn-Brunner 反応 (式 1)¹⁸⁾ やヒドラジドとアミドの縮合反応である Pellizzari 反応 (式 2)¹⁹⁾ が知られている。しかし、反応点が二つあることや高温条件が必要であるため、1,2,4-トリアゾールの位置選択性や収率がしばしば問題となる。



Scheme 15. Traditional 1,2,4-triazole synthesis.

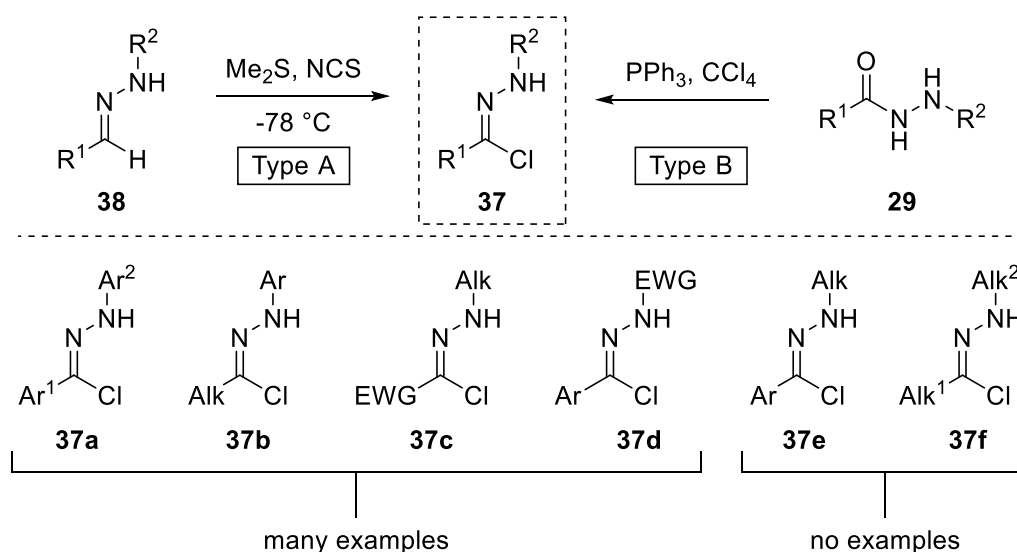
その後、上記の課題を克服するため様々な合成法が開発された。⁷⁻⁹⁾ その中でも、ヒドラゾノイルクロリド **31** を用いた 1,2,4-トリアゾール合成法が複数報告されている (Scheme

16)。⁸⁾ 例えば、塩化アルミニウム存在下、ニトリル類を用いた形式的[3+2]-付加環化反応 (式 1)^{8a)} や、アミン **34** と反応させた後、炭酸銀を用いる酸化的合成法 (式 2)^{8d)} および *N*-メチルイミダゾール **35** を用いた形式的[3+2]-付加環化反応 (式 3)^{8b)} などが報告されている。これらの手法では、イミノ炭素の求電子性が向上した *N*-アリアルヒドラゾノイルクロリド **31** を用いることによって、位置選択性を制御している。



Scheme 16. Examples of 1,2,4-triazoles synthesis from hydrazonoyl chlorides **31**.

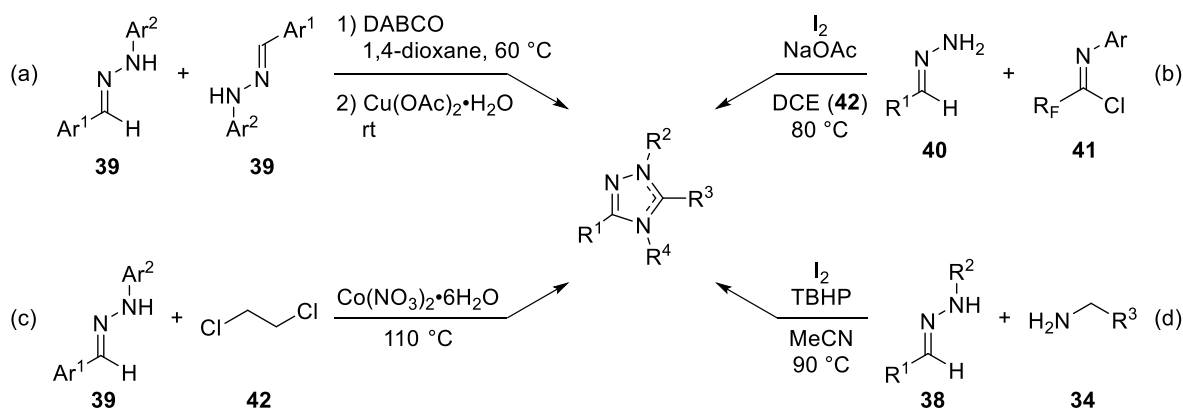
ここで、原料であるヒドラゾノイルクロリド **37** の代表的な合成法を Scheme 17 に示す。ヒドラゾノイルクロリド **37** は、ヒドラゾン **38** を低温条件下ジメチルスルフィドおよび NCS と反応させる (Type A)、^{20a)} またはヒドラジド **29** をトリフェニルホスフィンおよび四



Scheme 17. Synthetic methods of hydrazonoyl halides **37**.

塩化炭素と反応させることで合成できる (Type B)。^{20b)} これらの方法では、窒素原子上に芳香環をもつ **37a** および **37b** や電子求引基をもつ **37c** および **37d** は合成が可能である。一方、窒素原子上にアルキル基をもちイミノ炭素に芳香環やアルキル基をもつヒドラゾノイルクロリド **37e** および **37f** は不安定であるため、これまでに合成例がない。そのためヒドラゾノイルクロリドを用いた反応では窒素原子上にアルキル基をもつトリアゾールの効率的な合成は未だ達成されていない。

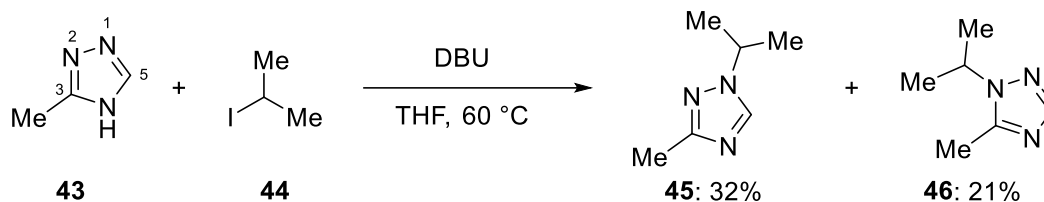
最近、単純なヒドラゾンを用いた 1,2,4-トリアゾール合成法がいくつか報告されている (Scheme 18)。例えば、銅触媒を用いたラジカル反応によるビスアリアルヒドラゾン **39** のカップリング反応 (式 a)^{9a)} やヒドラゾン **40** とイミドイルクロリド **41** の縮合反応 (式 b)^{9b)}、ジクロロエタン **42** を炭素源、硝酸コバルトを窒素源として用いたラジカル反応 (式 c)^{9c)}、ヒドラゾン **38** とアルキルアミン **34** の酸化的カップリング反応 (式 d)^{9d)} などが報告されている。これらの反応では、原料として窒素原子上に置換基を一つもつ、あるいは置換基をもたないヒドラゾンが用いられている。一般的に、*N*-モノアリアルヒドラゾンは安定であるのに対し、*N*-モノアルキルヒドラゾンは不安定であることが知られている。²¹⁾ そのためこれらの反応では、*N*-モノアルキルヒドラゾンはほとんど適用できず、式 d の反応において嵩高いアルキル基を有する *N*-アルキル-1,2,4-トリアゾール合成が 2 例のみ報告されているが、いずれも低収率であった。^{9d)} 一方、*N*-アルキル-1,2,4-トリアゾールは Figure 3 に示したように多くの医薬品に含まれているため、*N*-アルキル-1,2,4-トリアゾールの効率的な合成法の開発は新薬開発における重要なツールとなることが期待できる。



Scheme 18. Recent reports for 1,2,4-triazoles synthesis from hydrazones.

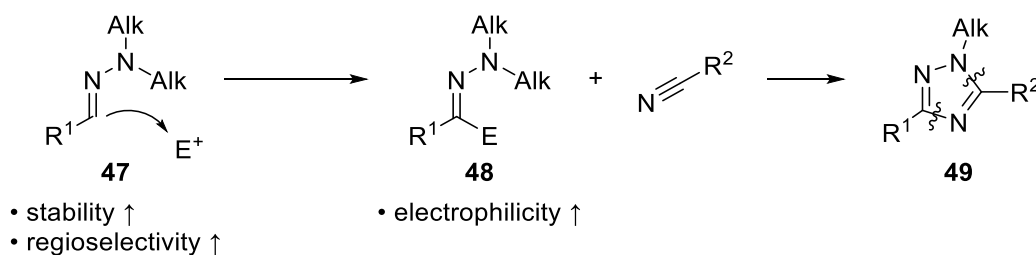
ここで、*N*-アルキル-1,2,4-トリアゾールの直接的な合成法として、トリアゾールの *N*-アルキル化反応が考えられる。しかし、3位および5位の置換基が異なるトリアゾール **43** を 2-ヨードプロパンと反応させると、1位および2位の窒素原子がいずれも求核部位となり、1位および2位でそれぞれアルキル化反応が進行したトリアゾール **45** および **46** が混合物として得られることが報告されている (Scheme 19)。²²⁾ そのため、所望の位置にアルキル基

を有するトリアゾールを効率的に得るためには、トリアゾール環構築前にあらかじめアルキル基を導入しておく必要があると考えられる。



Scheme 19. Alkylation of 1,2,4-triazole.

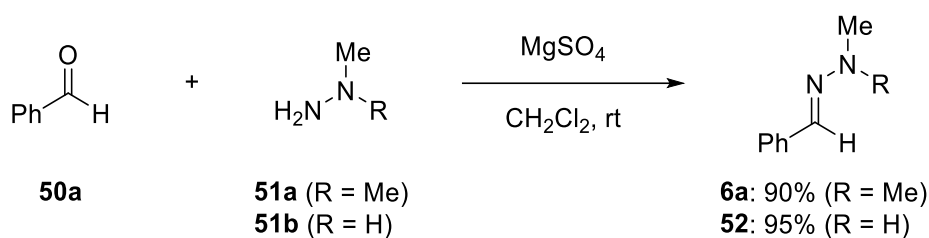
そこで著者は、*N*-アルキル-1,2,4-トリアゾールの効率的な合成法の開発を目指し、*N,N*-ジアルキルヒドラゾン **47** と入手容易なニトリルの形式的[3+2]-付加環化反応を計画した (Scheme 20)。*N,N*-ジアルキルヒドラゾンは、2つのアルキル基による電子供与のためイミノ炭素の求核性が向上し、イミノ炭素上で位置選択的に求電子剤と反応させることが可能となる。しかし、イミノ炭素の求電子性は乏しいため、求核性の弱いニトリルの窒素原子を求核付加させることは困難である。そのため、1,2,4-トリアゾールを合成するためには求電子性が向上した中間体を経由する必要があると考えられる。そこで、*N,N*-ジアルキルヒドラゾンのイミノ炭素の求核性を利用して、Scheme 17 で述べた不安定なヒドラゾノイルクロリド **37e** および **37f** に相当する中間体 **48** を系中で調製すれば、ニトリルの求核付加による 1,2,4-トリアゾール合成が可能であると考えた。さらに *N,N*-ジアルキルヒドラゾンは、*N*-モノアルキルヒドラゾンと比較して窒素原子上の立体障害が増大しているため、ヒドラゾンおよび中間体として生成するヒドラゾノイルクロリドの加水分解に対する安定性が向上すると考えた。



Scheme 20. Formal [3+2]-cycloaddition of *N,N*-dialkylhydrazones with nitriles.

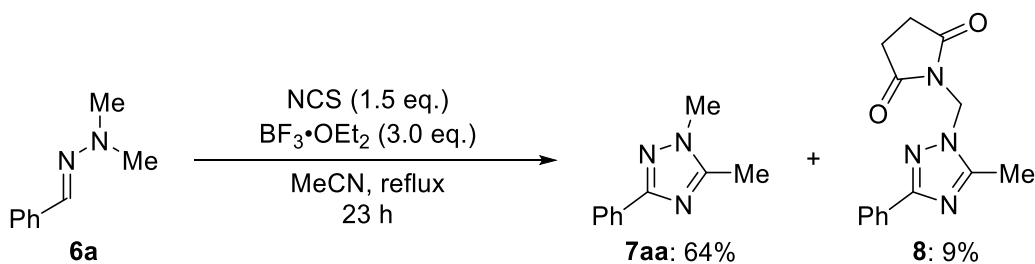
第1節 反応条件最適化の検討

はじめに、基質となる *N,N*-ジメチルヒドラゾン **6a** および *N*-メチルヒドラゾン **52** の合成を行った。文献²³⁾の方法を参考に、ジクロロメタン中硫酸マグネシウム存在下、市販のベンズアルデヒド (**50a**) と市販のヒドラジン **51a** および **51b** を縮合させることで、目的のヒドラゾン **6a**²³⁾ および **52**²⁴⁾ を 90% および 95% の収率で合成した (Scheme 21)。



Scheme 21. Preparation of hydrazones **6a** and **52**.

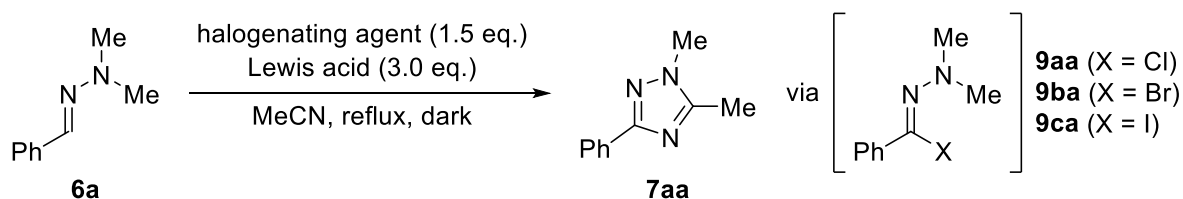
次に、*N,N*-ジメチルヒドラゾン **6a** を用いて形式的[3+2]-付加環化反応を検討した (Scheme 22)。まず、ハロゲン化剤として NCS (1.5 当量) および Lewis 酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3.0 当量) を用いてアセトニトリル中加熱還流すると、目的の *N*-メチルトリアゾール **7aa** が 64% の収率で得られ、同時に窒素原子上のメチル基にスクシンイミドが導入されたトリアゾール **8** も 9% の収率で得られた。



Scheme 22. Formal [3+2]-cycloaddition of *N,N*-dimethylhydrazone **6a** with acetonitrile.

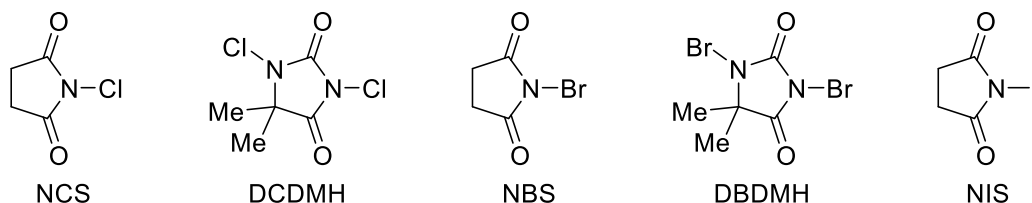
そこで、トリアゾール **7aa** の収率の向上を目指し、反応条件を検討した (Table 3)。スクシンイミド付加体 **8** の生成にはラジカル反応が関与していると考え、遮光条件下、本反応を行った (entry 1)。その結果、期待通り副反応が抑制され、目的のトリアゾール **7aa** の収率が 90%まで向上したため、その後の条件検討は遮光条件下で行うこととした。続いて、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 非存在下および NCS 非存在下、それぞれ反応を行ったところ、トリアゾール **7aa** は全く得られなかった (entries 2 and 3)。これらの結果からハロゲン化剤および Lewis 酸の両方が本トリアゾール合成に不可欠であることが明らかとなった。次に、ハロゲン化剤について検討した (entries 4-7)。様々な塩素化剤および臭素化剤を用いた結果、中程度から高い収率で **7aa** が得られた (entries 4-6)。一方、NIS を用いると低収率に留まった (entry 7)。NIS を使った場合に収率が低下した原因として、系中で生成するヒドラゾノイルハライド **9ca** ($\text{X} = \text{I}$) が不安定であり、速やかに分解反応が進行したことが考えられる。ここまでの検討において、NCS および NBS を用いた場合に **7aa** の収率が同じであったが、第 1 章第 3 節第 1 項に後述する基質一般性の検討において、NBS を用いた場合に目的のトリアゾール

Table 3. Optimization of reaction conditions for the formal [3+2]-cycloaddition.



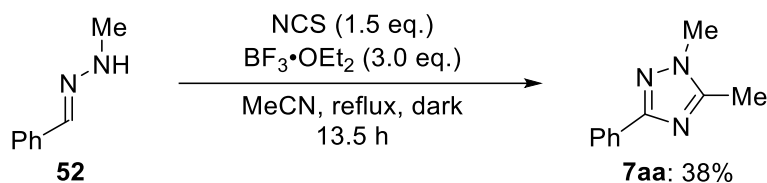
entry	halogenating agent	Lewis acid	time (h)	yield (%)
1	NCS	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	13.5	90
2	NCS	—	5.0	ND
3	—	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	19.0	NR
4	DCDMH	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	18.0	49
5	NBS	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	16.0	90
6	DBDMH	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	18.0	87
7	NIS	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	17.0	12
8	NCS	AlCl_3	17.5	80
9	NCS	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	18.0	ND
10	NCS	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	17.5	ND
11	NCS	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2^{\text{a}}$	18.0	58

a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0 eq.) was used.



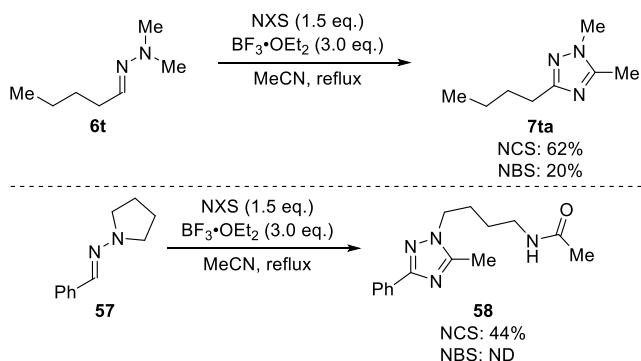
の収率が大幅に低下した基質が存在した*1 ため、以降の検討はハロゲン化剤として NCS を用いることとした。次に、Lewis 酸の効果について検討した (entries 8-10)。塩化アルミニウム、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウムおよびトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムを用いて反応を行ったところ、塩化アルミニウムを用いた場合のみ **7aa** が得られたが、収率は向上しなかった。さらに、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を 1.0 当量まで減量すると収率が低下した (entry 11)。以上の検討結果から、アセトニトリル還流中、遮光条件下 1.5 当量の NCS および 3.0 当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いる条件が最も良い結果を与えることが明らかとなった。

次に、本反応におけるジメチルアミノ基の必要性を明らかにするため、*N*-メチルヒドラゾン **52** を用いて最適条件下、本反応を行った (Scheme 23)。その結果、目的のトリアゾール **7aa** は 38%の収率で得られ、*N,N*-ジメチルヒドラゾン **6a** を用いた場合と比較して、収率が大幅に低下した。また、**7aa** の他にも様々な分解物がみられたが、構造決定には至っていない。なお、**7aa** の収率が低下した原因は、ヒドラゾンや反応中間体であるヒドラゾノイルクロリドの安定性が低下したことにより、反応が複雑化したためであると考えられる。この結果から、本反応を効率的に進行させるためには、ヒドラゾンのアミノ窒素は二置換体が重要であることが明らかになった。



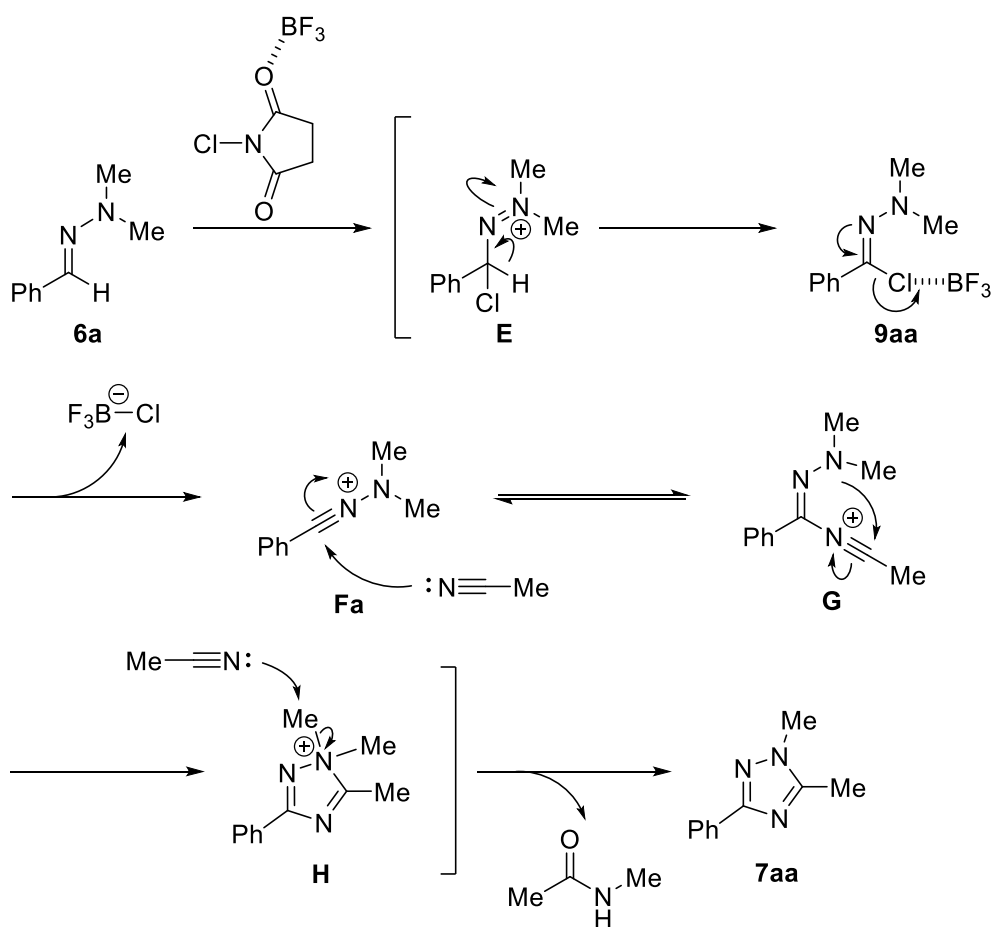
Scheme 23. Formal [3+2]-cycloaddition of *N*-methylhydrazone **52** with acetonitrile.

*1 *N,N*-ジメチルヒドラゾン **6t** を、アセトニトリル還流中 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、NCS と反応させると、62%の収率でトリアゾール **7ta** が得られた (第 1 章第 3 節第 1 項)。一方、NBS を用いた場合には、**7ta** の収率が 20%まで低下した。また、ピロリジン環を有するヒドラゾン **57** をアセトニトリル還流中 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、NCS と反応させると、アセトアミドを有するトリアゾール **58** が得られた (第 1 章第 2 節)。一方、NBS を用いて反応を行うと、**58** は得られなかった。なお、**7ta** および **58** の収率が大幅に低下した原因は、現在のところ不明である。



第2節 反応経路の考察

本反応の推定反応経路を Scheme 24 に示す。まず、ヒドラゾン **6a** と BF_3 により活性化された NCS との C-クロロ化反応が進行した後、中間体 **E** の脱プロトン化が進行することでヒドラゾノイルクロリド **9aa** が生成する。次に、もう一分子の BF_3 による塩素原子の活性化とイミノ窒素からの非共有電子対の押し出しにより塩化物イオンが脱離することで *N*-アミノニトリリウム **Fa** となる。続いて、**Fa** へのアセトニトリルの求核付加反応、中間体 **G** の 5-*endo-dig* 様式の環化反応およびトリアゾリウム **H** の脱メチル化反応が連続的に進行し、トリアゾール **7aa** が得られたと考えている。



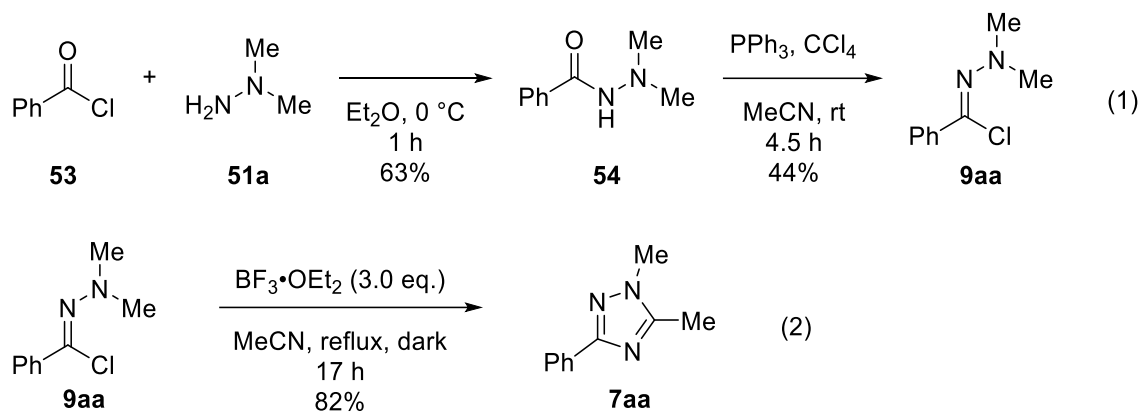
Scheme 24. Proposed reaction pathway.

次に、本反応の詳細について以下の段階に分けて詳しく説明する。

1. ヒドラゾノイルクロリドの生成の確認 (**6a**→**9aa**)
2. *N*-アミノニトリリウムの生成の確認 (**9aa**→**Fa**)
3. 形式的[3+2]-付加環化反応の反応経路 (**Fa**→**7aa**)
4. 脱メチル化反応の反応経路 (**H**→**7aa**)

1. ヒドラゾノイルクロリドの生成の確認

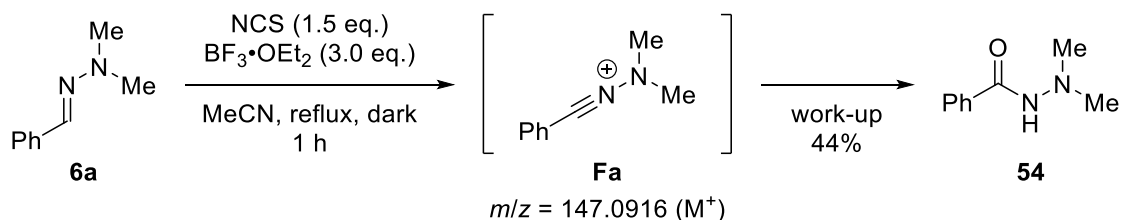
前述の結果 (Table 3, entry 3) において、ヒドラゾン **6a** は NCS 非存在下では全く反応が進行しないことから、NCS による C-クロロ化反応が本反応の進行に重要であると考えられる。そこで、反応活性な中間体と想定されるヒドラゾノイルクロリド **9aa**²⁵⁾ を別途調製し、**9aa** の最適条件下での反応を検討した。必要な **9aa** は、ジエチルエーテル中で塩化ベンゾイル (**53**) と *N,N*-ジメチルヒドラジン (**51a**) のアシル化反応によってヒドラジド **54**²⁶⁾ を調製した後、アミドの求電子的活性化と続くクロロ化反応を行うことで合成した (Scheme 25, 式 1)。合成した **9aa** をアセトニトリル中 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理したところ、目的のトリアゾール **7aa** が 82% の収率で得られた (式 2)。この結果から、ヒドラゾノイルクロリド **9aa** が反応中間体であり、ヒドラゾン **6a** の C-クロロ化反応がはじめに進行することが明らかとなった。



Scheme 25. Formal [3+2]-cycloaddition of hydrazoneoyl chloride **9aa** with acetonitrile.

2. *N*-アミノニトリリウムの生成の確認

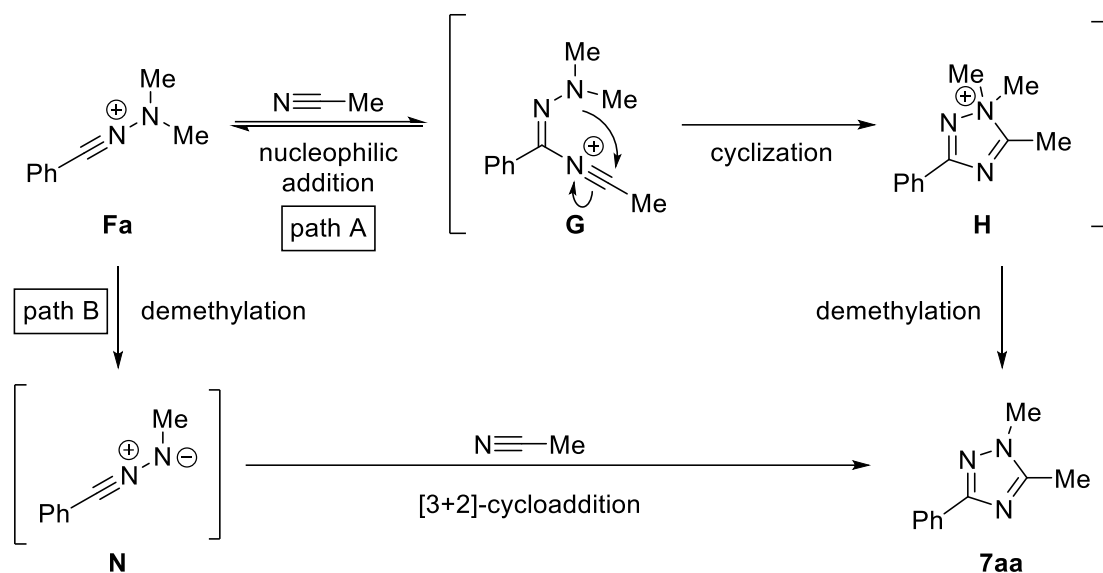
次に、ヒドラゾン **6a** をアセトニトリル還流中 NCS および $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下で反応させ、1 時間後の反応溶液の ESI による質量分析を行ったところ、ヒドラゾノイルクロリド **9aa** は検出されず、**9aa** から塩化物イオンが脱離したと考えられる *N*-アミノニトリリウム **Fa** に相当する分子イオンピークが検出された (Scheme 26)。また、その反応溶液に水を加えることで反応を停止させると、**Fa** の水和反応が進行したと考えられるヒドラジド **54** が得られた。この結果は、*N*-アミノニトリリウム **Fa** が本反応の中間体であることを示唆している。



Scheme 26. Detection of intermediate in the reaction mixture by ESI-HRMS.

3. 形式的[3+2]-付加環化反応の反応経路

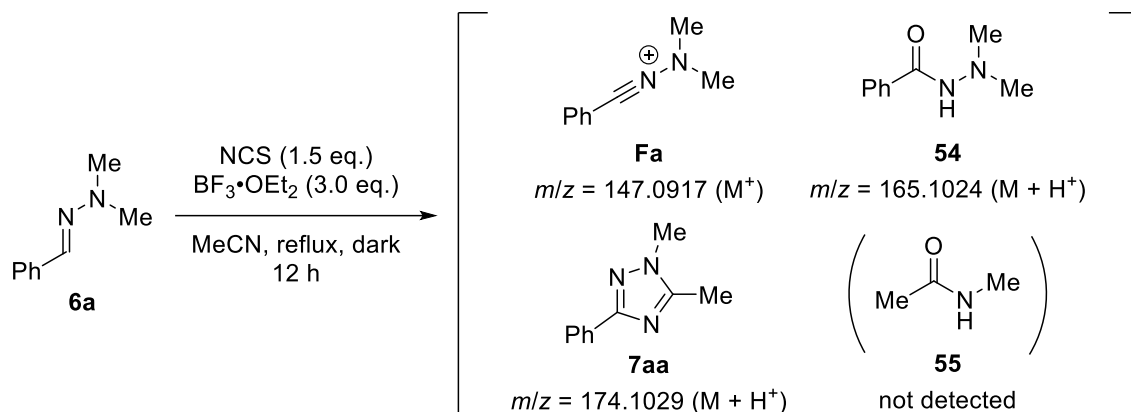
N-アミノニトリリウム **Fa** からトリアゾール **7aa** が生成する経路として、二つの可能性が考えられる (Scheme 27)。ひとつは、**Fa** に対してアセトニトリルが求核付加することで中間体 **G** となった後、5-*endo-dig* 様式の環化反応およびトリアゾリウム **H** の脱メチル化反応が連続的に進行することで **7aa** が得られる経路である (path A)。もうひとつは、**Fa** の脱メチル化反応によって 1,3-双極子のニトリルイミン **N** が生成した後、アセトニトリルとの [3+2]-付加環化反応が進行することで **7aa** が得られる経路である (path B)。ここで、ニトリルイミン **N** に着目すると、アミノ窒素上のメチル基は、双極子の負電荷の安定化には寄与が小さいことが考えられる。そのため、**Fa** の脱メチル化反応は活性化エネルギーが大きく、path B の反応経路では path A と比較して不利であると推定している。そのため、現在のところ path A の反応経路で進行していると考えているが、path B も完全に否定はできない。



Scheme 27. Proposed reaction pathway from *N*-aminonitrilium **Fa** to triazole **7aa**.

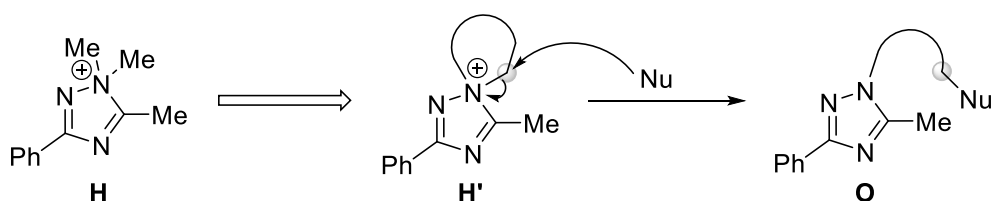
4. 脱メチル化反応の反応経路

様々な反応中間体の存在を確認するため、ヒドラゾン **6a** をアセトニトリル還流中 NCS および BF₃•OEt₂ 存在下で反応させた (Scheme 28)。反応開始 12 時間後の反応溶液の ESI による質量分析を行ったところ、*N*-アミノニトリリウム **Fa**、ヒドラジド **54** およびトリアゾール **7aa** が観測され、脱メチル化反応に由来する *N*-メチルアセトアミド **55** は確認できなかった。なお、*N*-メチルアセトアミド **55** の分子量は 73.0950 であるため、測定装置の *m/z* 測定限界により確認できなかった可能性も否定できない。



Scheme 28. Detection of intermediates in the reaction mixture by ESI-HRMS.

脱メチル化反応に由来する化合物を捕捉する目的で、トリアゾリウム中間体 **H** の窒素原子 (N1) 上の2つのアルキル基を環状に固定することを計画した (Scheme 29)。期待通り連続反応が進行すれば、スピロトリアゾリウム中間体 **H'** の求核剤による C-N 結合の開裂が進行し、末端に求核剤が導入されたアルキルリンカーをもつトリアゾール **O** が得られると考えた。

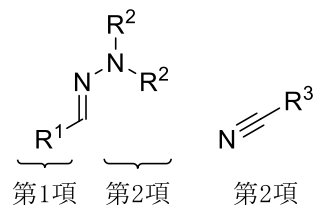


Scheme 29. Substrate design for the trapping demethylated product.

まず、ピロリジン環をもつヒドラゾン **57**²⁷⁾ をベンズアルデヒド (**50a**) と 1-アミノピロリジン塩酸塩 (**56**) の縮合反応により合成した (Scheme 30、式 1)。得られたヒドラゾン **57** を最適条件下で反応させたところ、アセトアミドをもつトリアゾール **58** が得られた (式 2)。ここで、**58** の生成経路について考察した。ヒドラゾン **57** からスピロトリアゾリウム中間体 **P** が生成した後、アセトニトリルの求核攻撃によるピロリジン環の開環反応が進行し、ニトリリウム中間体 **Q** が生成する。続いて、**Q** の水和反応が進行することでアセトアミドを有するトリアゾール **58** が生成したと考えている。この結果から、アセトニトリルが C-N 結合の開裂 (脱メチル化反応) に関与していることが明らかとなった。

第3節 基質適用範囲に関する検討

次に、著者は形式的[3+2]-付加環化反応の基質適用範囲の検討を行った。第1章第3節第1項ではイミノ炭素上の置換基 (R^1)、第1章第3節第2項では窒素原子上の置換基 (R^2) およびニトリル上の置換基 (R^3) について検討した。



第1項 イミノ炭素上の置換基 (R^1) の検討

まず、基質となる *N,N*-ジメチルヒドラゾン **6b**, **6c**, **6e**, **6g**, **6h**, **6k**, **6n**, **6q** の合成を行った (Table 4)。対応する芳香族アルデヒド **50b**, **50c**, **50e**, **50g**, **50h**, **50k**, **50n**, **50q** と *N,N*-ジメチルヒドラジン塩酸塩 (**59**) をピリジン中、脱水縮合することによりヒドラゾン **6b**, **6c**, **6e**, **6g**, **6h**, **6k**, **6n**, **6q** が良好な収率で得られた。

Table 4. Preparation of *N,N*-dialkylhydrazones-1.

The reaction scheme shows an aldehyde ($R-CHO$) reacting with *N,N*-dimethylhydrazine hydrochloride ($H_2N-N(Me)_2 \cdot HCl$) in pyridine at reflux to form an *N,N*-dialkylhydrazone ($R-CH=N-N(Me)_2$).

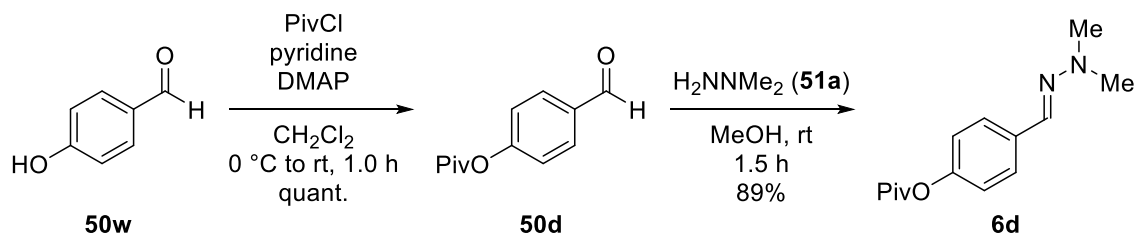
entry	aldehyde	R	hydrazone	time (h)	yield (%)
1	50b	4-MeC ₆ H ₄	6b	4.0	84
2	50c	4-MeOC ₆ H ₄	6c	4.0	96
3	50e	4-ClC ₆ H ₄	6e	4.0	80
4	50g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	6g	2.0	74
5	50h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	6h	3.5	80
6	50k	3-MeOC ₆ H ₄	6k	3.5	93
7	50n	2-MeOC ₆ H ₄	6n	7.0	63
8	50q	2-Np	6q	2.0	82

次に、*N,N*-ジメチルヒドラゾン **6f**, **6i**, **6j**, **6l**, **6m**, **6o**, **6p**, **6s-6v** の合成を行った (Table 5)。対応する芳香族アルデヒド **50f**, **50i**, **50j**, **50l**, **50m**, **50o**, **50p** および脂肪族アルデヒド **50s-v** と *N,N*-ジメチルヒドラジン (**51a**) をメタノール中、脱水縮合することによりヒドラゾン **6f**, **6i**, **6j**, **6l**, **6m**, **6o**, **6p**, **6s-6v** が良好な収率で得られた。

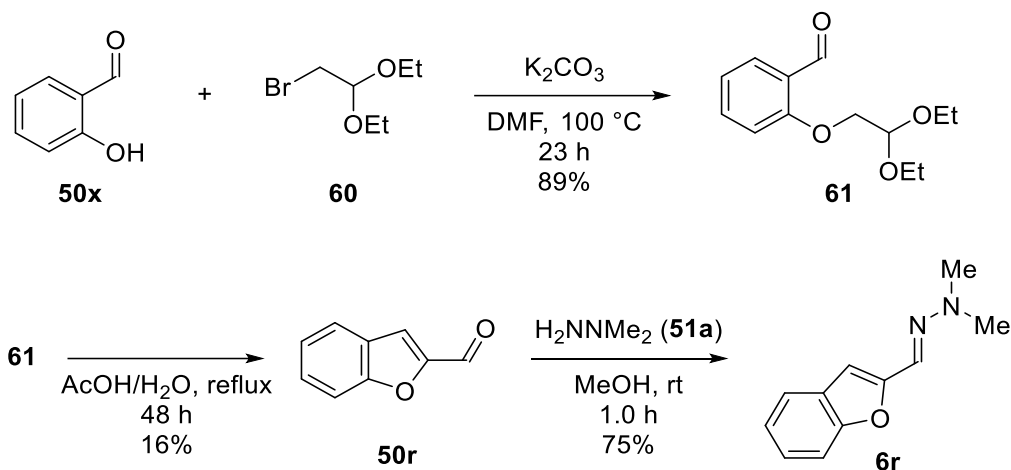
Table 5. Preparation of *N,N*-dialkylhydrazones-2.

entry	aldehyde	R	hydrazone	time (h)	yield (%)
1	50f	4-BrC ₆ H ₄	6f	3.0	54
2	50i	4-CO ₂ MeC ₆ H ₄	6i	1.0	quant.
3	50j	3-MeC ₆ H ₄	6j	1.0	93
4	50l	3-BrC ₆ H ₄	6l	1.0	98
5	50m	2-MeC ₆ H ₄	6m	1.0	quant.
6	50o	2-BrC ₆ H ₄	6o	1.0	76
7	50p	1-Np	6p	2.0	98
8	50s	c-Hexyl	6s	3.0	96
9	50t	<i>n</i> -Bu	6t	3.5	50
10	50u	PhCH ₂ CH ₂	6u	3.5	83
11	50v	PhCH(CH ₃)	6v	2.0	80

続いて、文献²⁸⁾の方法を参考に、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (**50w**) をピバロイルクロリドによりピバロイル化し、さらに *N,N*-ジメチルヒドラジン (**51a**) と縮合させることで、ピバロイルオキシ基をもつヒdraゾン **6d** を合成した (Scheme 31)。

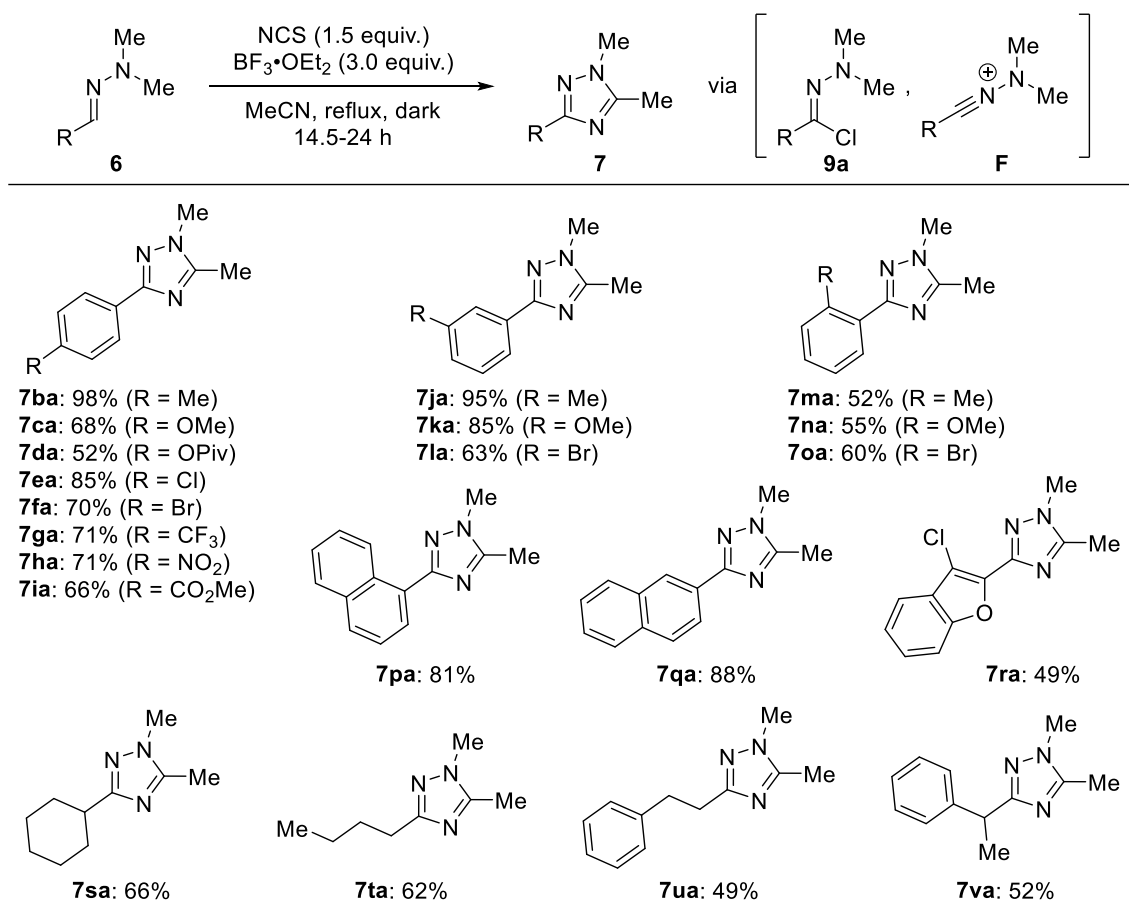
Scheme 31. Preparation of pivaloyl-protected hydrazone **6d**.

さらに、ベンゾフランを有するヒdraゾン **6r** の合成を行った (Scheme 32)。文献²⁹⁾の方法を参考に、サリチルアルデヒド (**50x**) とブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール (**60**) との *O*-アルキル化反応によりアセタール誘導体 **61** を合成した。続いて、**61** を酢酸中加熱することで分子内アルドール縮合反応により 2-ベンゾフランカルボキシアルデヒド (**50r**) を合成し、*N,N*-ジメチルヒドラジン (**51a**) と縮合させることで、ベンゾフランを有するヒdraゾン **6r** を合成した。



Scheme 32. Preparation of hydrazone **6r**.

次に、合成した *N,N*-ジメチルヒドラゾン **6b-6v** を用いて形式的[3+2]-付加環化反応を検討した (Scheme 33)。はじめに、ベンゼン環のパラ位に置換基を有するヒドラゾンについて検討した。メチル基、メトキシ基およびピバロイルオキシ基を有する **6b-6d** を最適条件で

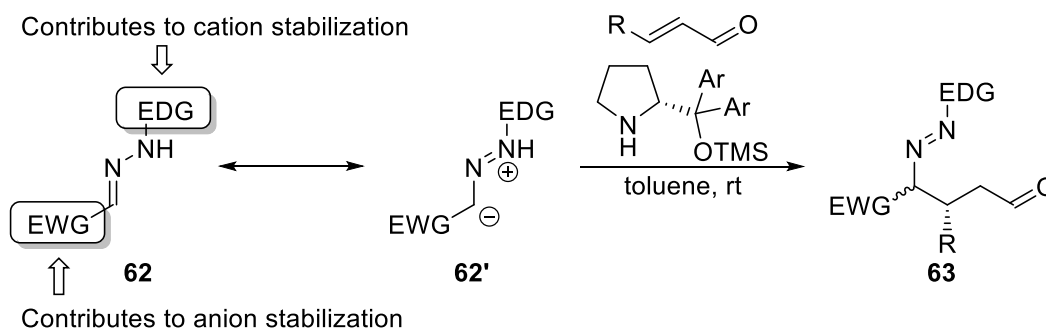


Scheme 33. Substituent effects at imino carbon.

処理すると **7ba**、**7ca** および **7da** がそれぞれ 98%、68% および 52% の収率で得られた。次に、クロロ基やブromo基を有するヒドラゾン **6e** および **6f** を用いて反応を行ったところ、目的のトリアゾール **7ea** および **7fa** が良好な収率で得られた。また、電子求引基を有するヒドラゾン **6g-6i** を用いた場合も、良好な収率で対応するトリアゾール **7ga-7ia** が得られた。続いて、メタ位およびオルト位に置換基を有するヒドラゾン **6ja-6oa** を用いて検討を行った。その結果、オルト位に置換基を有する場合、トリアゾール **7ma-7oa** の収率は中程度に低下した。このことから、本反応は立体障害の影響を受けることが明らかとなった。さらに、ナフチル基を有するヒドラゾンを用いると高収率で **7pa** および **7qa** が得られた。一方、ベンゾフランを有するヒドラゾン **6r** を用いると、ベンゾフランの3位がクロロ化されたトリアゾール **7ra** が中程度の収率で得られた。特筆すべきことに、アルキル基を有するヒドラゾン **6s-6v** を用いて反応を行ったところ、期待通り反応が進行し、トリアゾール **7sa-7va** が中程度の収率で得られた。従来のヒドラゾンを用いたトリアゾールの合成法では、全ての置換基がアルキル基であるトリアゾールの合成は困難であることから、本反応はその欠点を克服する有用な反応であると考えられる。

ベンゼン環上のパラ位に電子供与基を有する **7ca** および **7da** と電子求引基を有する **7ga-7ia** は、無置換のフェニル基の場合と比較して収率の低下がみられた。この理由を以下のように考察した。

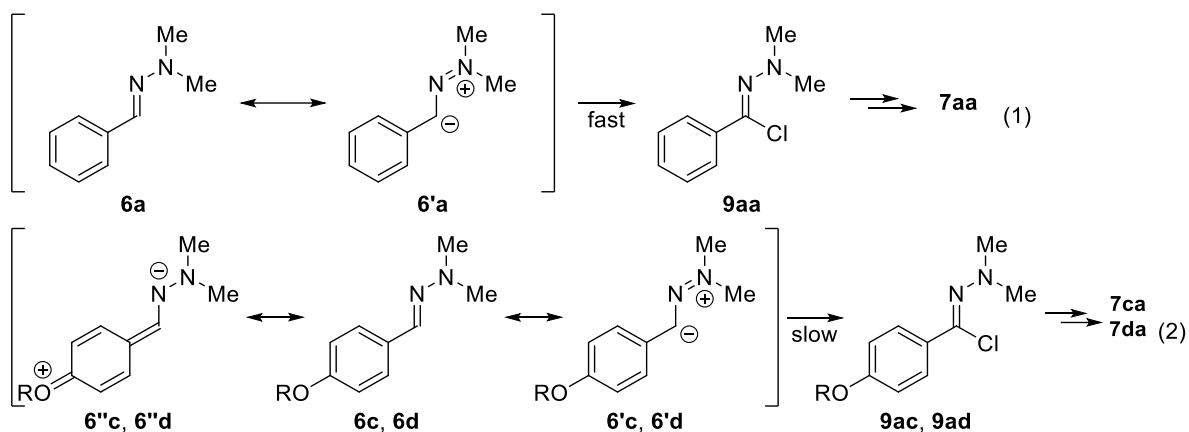
Vicario らは、ヒドラゾンのアミノ窒素上に電子供与基を有し、さらにイミノ炭素上に電子求引基を有するヒドラゾン **62** を共役アルデヒドとジアリールプロリノール触媒存在下で反応させることで、イミノ炭素の求核性を利用した γ -アゾアルデヒド **63** の合成に成功している (Scheme 34)。³⁰⁾ 彼らは、アミノ窒素上の電子供与基はジアゼニウムを安定化し、イミノ炭素上の電子求引基はカルボアニオンを安定化するため、共鳴構造式 **62'** の寄与が増大されることで、位置選択的に反応が進行することを報告している。



Scheme 34. Substituent effect of donor-acceptor hydrazones.

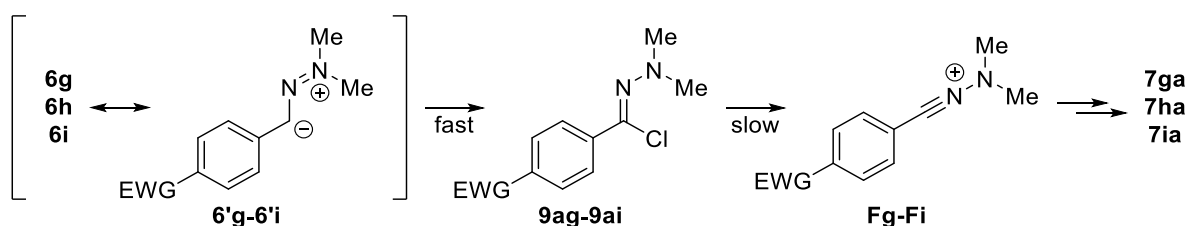
Vicario らの報告をもとに本研究の置換基効果について考察した。**6a** を用いた場合、フェニル基によりカルボアニオンが安定化されるため、**6'a** の寄与が大きく、イミノ炭素上の電子密度が増大し、効率的に反応が進行したと考えられる (Scheme 35、式 1)。これに対して、

電子供与基を有するヒドラゾン **6c** および **6d** を用いた場合、共鳴構造体 **6'c** および **6'd** の他にベンゼン環上の電子供与基からの電子供与により **6''c** および **6''d** のような共鳴構造の寄与が存在すると考えられる。そのため、**6'c** および **6'd** の寄与が減少しており、ヒドラゾノイルクロリド **9ac** および **9ad** の生成が容易でなくなった結果、対応するトリアゾール **7ca** および **7da** の収率が低下したと考えられる (式 2)。なお、メチル基を有する **6b** では **6'c** および **6'd** のような共鳴構造をとらないため、反応性に対する影響が小さく、高収率でトリアゾール **7ba** が得られたと考えている。



Scheme 35. Substituent effects on benzene ring-1.

一方で、電子求引基を有するヒドラゾン **6g-6i** では、Vicario らの報告と同様に、共鳴構造体 **6'g-6'i** の寄与が大きく、ヒドラゾノイルクロリド **9ag-9ai** は生成しやすいことが想定される (Scheme 36)。しかし、その後生成する *N*-アミノニトリリウム **Fg-Fi** が電子求引基により不安定化されるため、**Fg-Fi** の生成が抑制された結果、中間体が分解することによって、対応するトリアゾール **7ga-7ia** の収率が低下したと考えている。



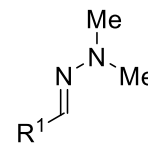
Scheme 36. Substituent effects on benzene ring-2.

また、ハロゲンを有する **6e** および **6f** でも、**6a** を用いた場合と比較して収率が低下した。Brown の σ 値³¹⁾ によると、クロロ基とブロモ基の σ_p 値はどちらも約 0.23 であり、ハロゲンは電子求引基として働いていることが想定される。そのため、Scheme 36 で述べた **6g-6i** と同様の要因で収率が低下したと考えられる。一方、クロロ基とブロモ基の場合で収率に差がみられたが、これらの置換基の σ_p 値から考察すると電子的効果はほとんど差がないと

考えられ、収率の差を説明することは困難である。そのため、ベンゼン環上のハロゲンが本反応に与える影響については、現在のところ不明である。

以上の結果のまとめを下記に示した。

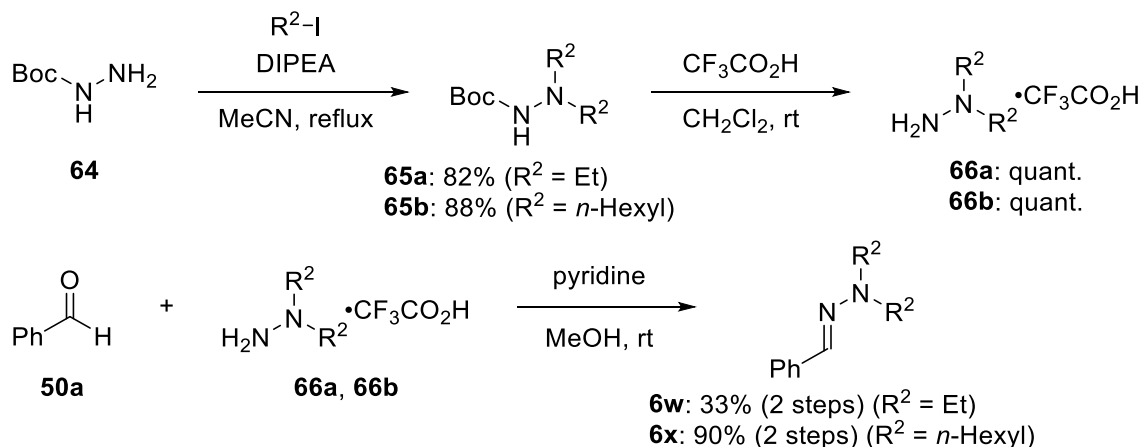
1. 本反応は、イミノ炭素上の置換基 R^1 に芳香環を有する場合、電子的な影響が小さい基質では効率的に反応が進行する。
2. R^1 としてベンゼン環上のパラ位にメトキシ基のような電子供与基を有する場合、収率の低下がみられた。これは、ヒドラゾノイルクロリドの生成が容易でなくなったことが原因であると考えられる。また、ニトロ基のような電子求引基やハロゲンを有する場合にも収率の低下がみられた。これは、*N*-アミノニトリリウムの生成が容易でなくなったことが原因であると考えられる。
3. 置換基 R^1 に芳香環は必ずしも必要ではなく、様々なアルキル基を有する *N,N*-ジメチルヒドラゾンからトリアゾールが得られる。



第2項 基質一般性 (R², R³) に関する検討

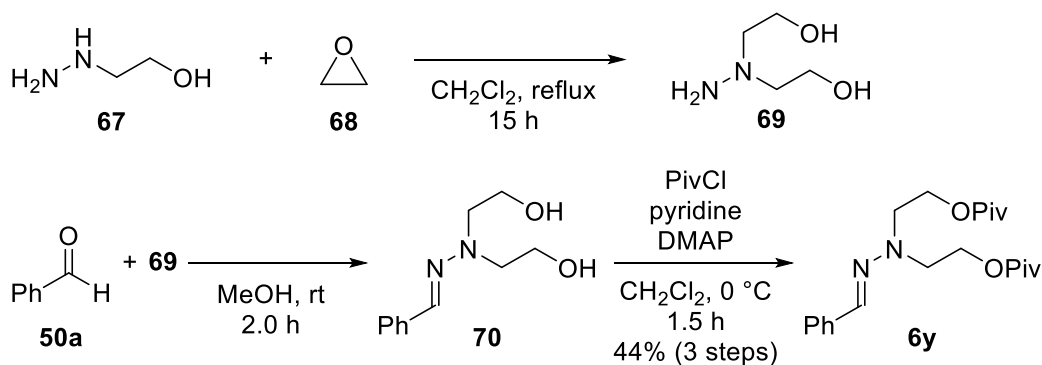
窒素原子上の置換基 (R²) の一般性について検討するため、R² に様々なアルキル基を有する基質の合成を行った。

まず、エチル基およびヘキシル基を有するヒドラゾン **6w** および **6x** を合成した (Scheme 37)。まず、カルバジン酸 *tert*-ブチル (**64**) を *N,N*-ジアルキル化した後、ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸で処理して Boc 基を除去し、良好な収率で **66a** および **66b** をトリフルオロ酢酸塩として得た。続いて、ベンズアルデヒド (**50a**) とヒドラジントリフルオロ酢酸塩 **66a** および **66b** をピリジン存在下縮合させることでヒドラゾン **6w** および **6x** を合成した。



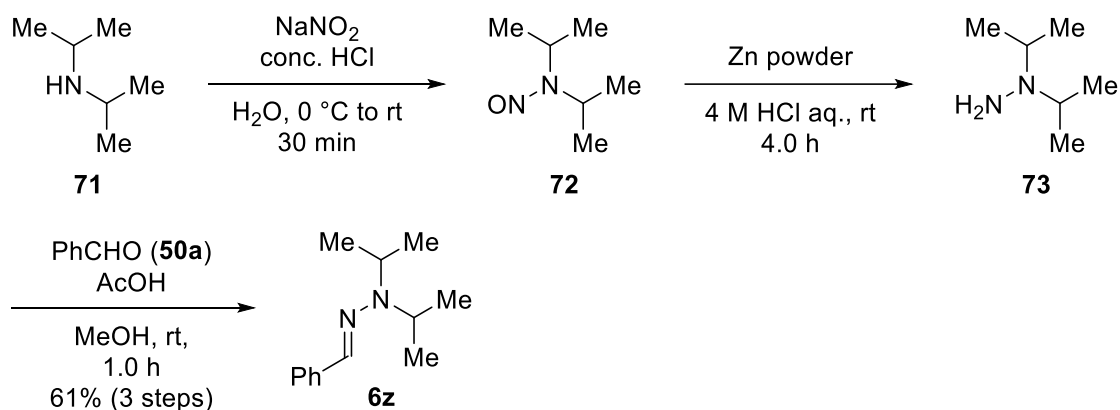
Scheme 37. Preparation of *N,N*-dialkylhydrazones **6w** and **6x**.

次に、ピバロイルオキシ基を有するヒドラゾン **6y** を合成した (Scheme 38)。まず、ジクロロメタン還流中、2-ヒドラジノエタノール (**67**) とエチレンオキシド (**68**) を反応させることでヒドラジン **69** を合成した。続いて、ベンズアルデヒド (**50a**) と縮合した後、ピバロイル化することでピバロイルオキシ基を有するヒドラゾン **6y** を得た。



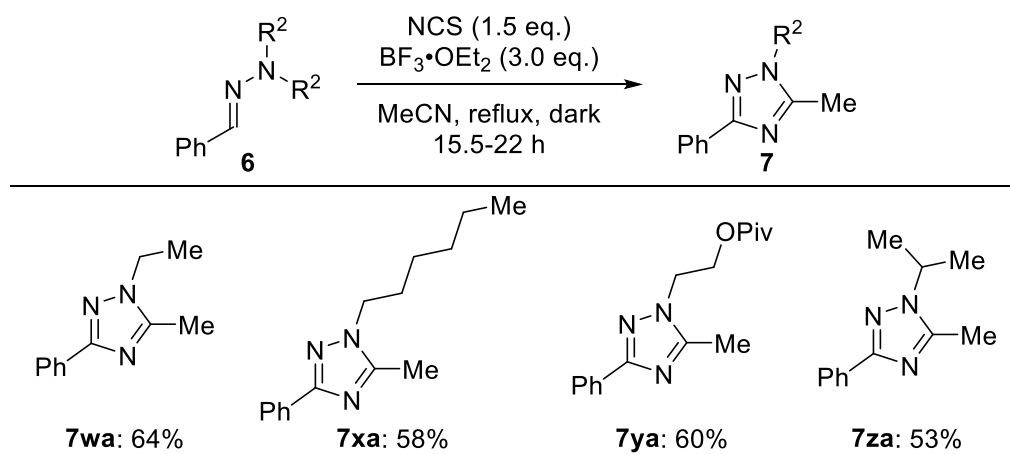
Scheme 38. Preparation of hydrazone **6y**.

続いて、ジイソプロピル基を有するヒドラゾン **6z** を合成した (Scheme 39)。まず、ジイソプロピルアミン (**71**) をニトロソ化した後、亜鉛粉末を用いた還元反応により *N,N*-ジイソプロピルヒドラジン (**73**) を得た。続いて、ベンズアルデヒド (**50a**) との縮合反応により目的のヒドラゾン **6z** を合成した。



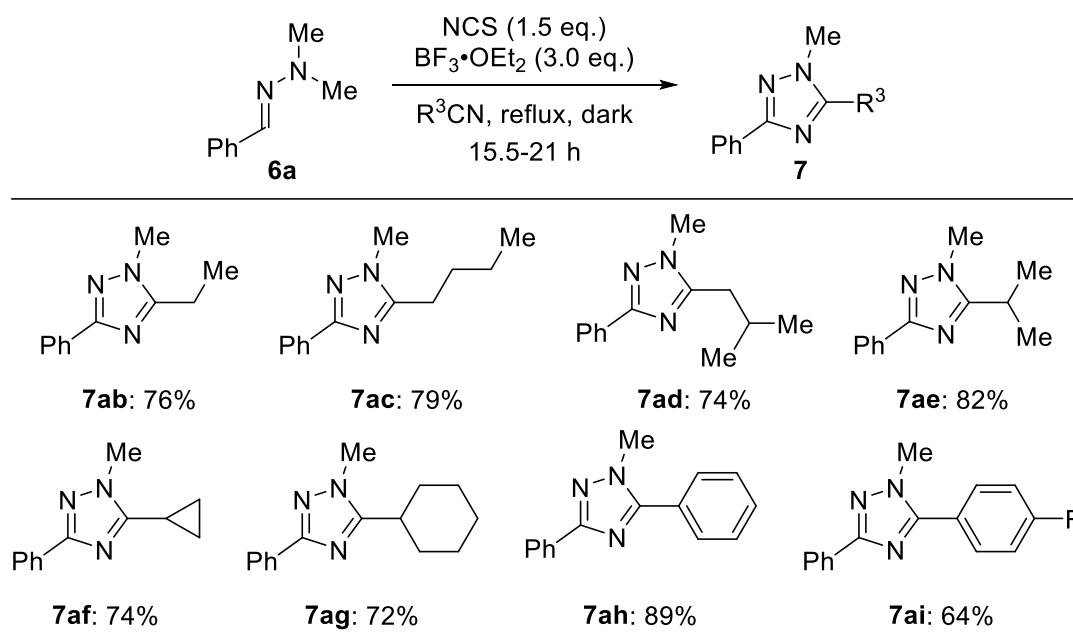
Scheme 39. Preparation of hydrazone **6z**.

以上のように合成した *N,N*-ジアルキルヒドラゾンを用いて、アセトニトリルとの形式的 [3+2]-付加環化反応を検討した (Scheme 40)。その結果、単純な第一級アルキル基だけでなくピバロイルオキシ基やイソプロピル基を有するヒドラゾンを用いても期待通り反応が進行し、目的のトリアゾール **7wa-7za** が中程度の収率で得られた。



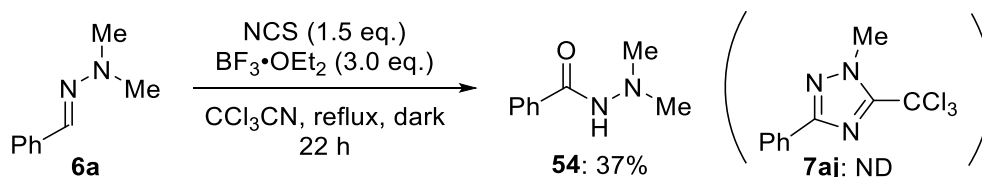
Scheme 40. Substrate scope of *N,N*-dialkylhydrazone.

さらに、*N,N*-ジメチルヒドラゾン **6a** を用いて、ニトリル上の置換基 R^3 の検討を行った (Scheme 41)。その結果、第一級アルキル基や第二級アルキル基をもつ脂肪族ニトリルだけでなく、芳香族ニトリルを用いても対応するトリアゾール **7ab-7ai** が得られた。



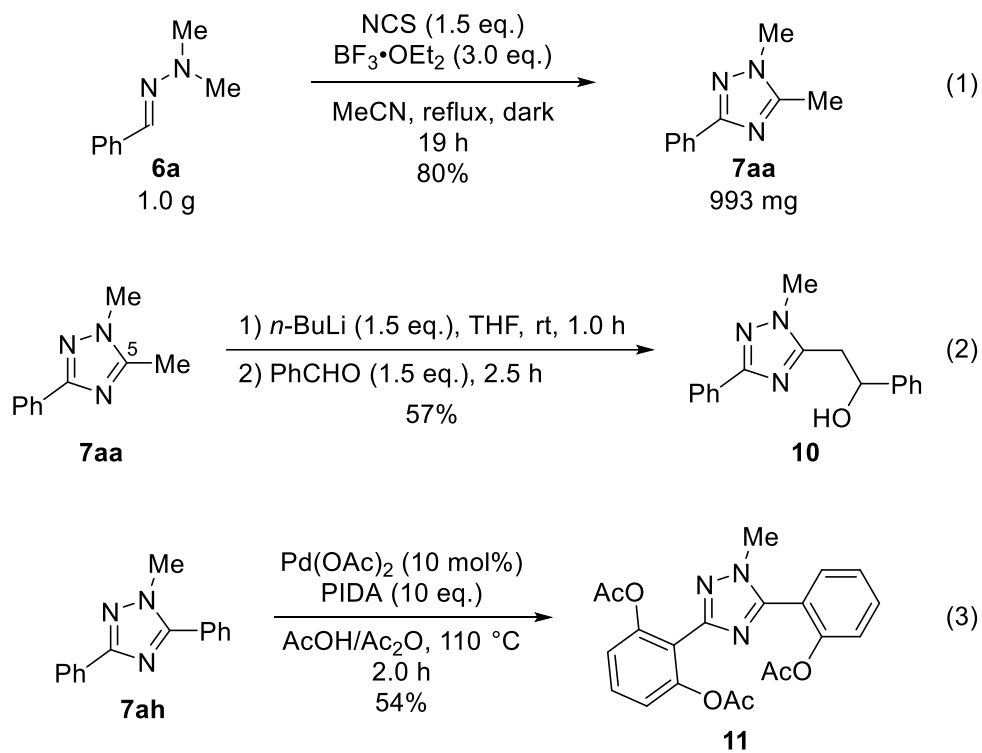
Scheme 41. Substrate scope of nitriles.

一方で、トリクロロアセトニトリルを用いた場合は目的のトリアゾール **7aj** は得られず、ヒドラジド **54** が得られた (Scheme 42)。この結果は、トリクロロメチル基が強い電子求核基のため、トリクロロアセトニトリルの求核性が低下していることが原因であると考えている。



Scheme 42. Formal [3+2]-cycloaddition of *N,N*-dimethylhydrazone **6a** with trichloroacetonitrile.

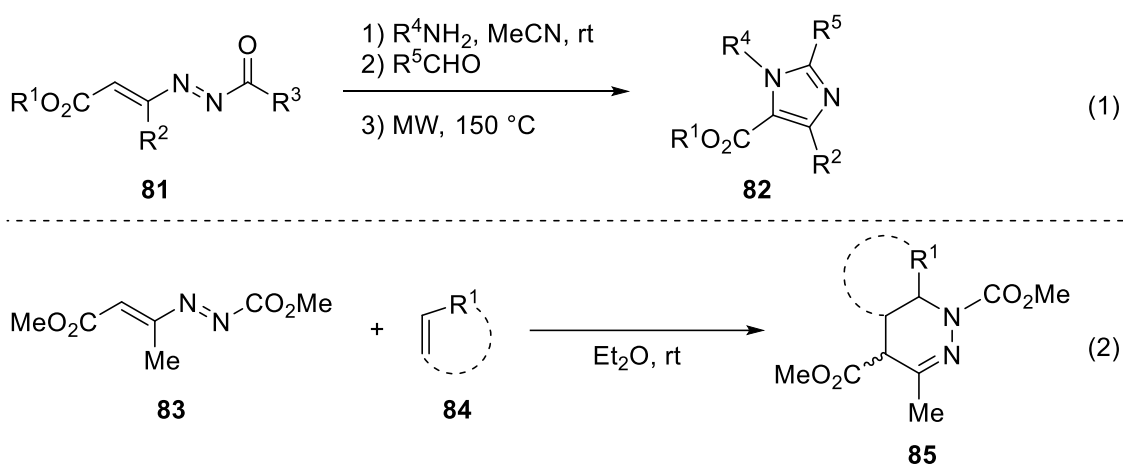
最後に、グラムスケール合成およびトリアゾールの官能基変換を行った (Scheme 43)。まず、アセトニトリル中ヒドラゾン **6a** を用いた反応をグラムスケールで行うと、トリアゾールが 993 mg, 80%の収率で得られた (式 1)。グラムスケールでも **7aa** が良好な収率で得られることから、本反応は実用性が高いトリアゾール合成法である。続いて、トリアゾール **7aa** を *n*-ブチルリチウムで処理することで、5位のメチル基をリチオ化した後、ベンズアルデヒドと反応させると、アルコール **10** が得られた (式 2)。また、酢酸パラジウムおよび PIDA ((diacetoxyiodo)benzene: 以下 PIDA と略す) 存在下、トリアゾール **7ah** を酢酸-無水酢酸混合溶媒中加熱することで、トリアゾール環を配向基としたオルト位 C-H 官能基化反応により、トリアセトキシ化されたトリアゾール **11** が得られた。



Scheme 43. Scale-up synthesis and product transformations.

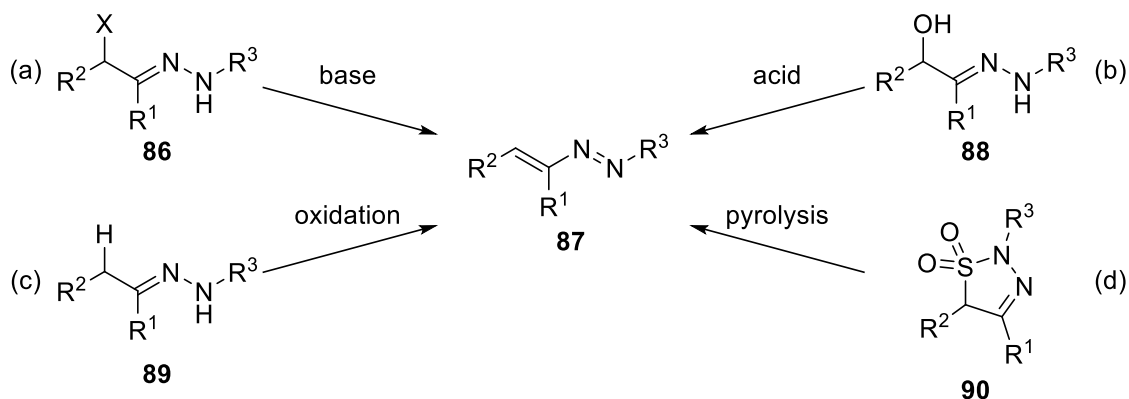
以上のように、著者は *N,N*-ジアルキルヒドラゾンとニトリルの形式的[3+2]-付加環化反応による *N*-アルキル-1,2,4-トリアゾール合成法を開発した。本手法は、ヒドラゾンのイミノ炭素の求核性を利用して不安定なヒドラゾノイルクロリドを系中で調製することにより、従来の合成法では合成困難であった窒素原子 (N1) 上にアルキル基を有するトリアゾールの系統的な構築が可能である。また、本反応はグラムスケール合成も可能なトリアゾールの実践的合成法であるため、今後の創薬研究への応用が期待される。

Scheme 45 に 1,2-ジアザ-1,3-ジエンを用いた含窒素ヘテロ環合成法の例を示す。Prati らは 1,2-ジアザ-1,3-ジエン **81** に対するアミンの 1,4-付加反応、縮合反応および環化反応と続く芳香族化反応によりイミダゾール **82** が得られることを報告している (式 1)。^{33d)} 本反応では、1,2-ジアザ-1,3-ジエン **81** を求電子剤として用いてイミダゾール **82** を合成している。また Sommer は、1,2-ジアザ-1,3-ジエン **83** をジエチルエーテル中、様々なアルケン **84** と反応させると、テトラヒドロピリダジン **85** が得られることを報告している (式 2)。^{33c)} 本反応は、1,2-ジアザ-1,3-ジエン **83** を共役ジエンとした逆電子要請型 Diels-Alder 反応である。このように、1,2-ジアザ-1,3-ジエンは、様々な反応様式で含窒素ヘテロ環を構築することができる有用な化合物群である。一方、1,2-ジアザ-1,3-ジエンはその高い反応性のため、複数の電子求引基によって安定化したもののみが単離可能であることから、この分野の研究は未だ発展途上であった。



Scheme 45. Synthesis of *N*-heterocyclic compounds from 1,2-diaza-1,3-dienes.

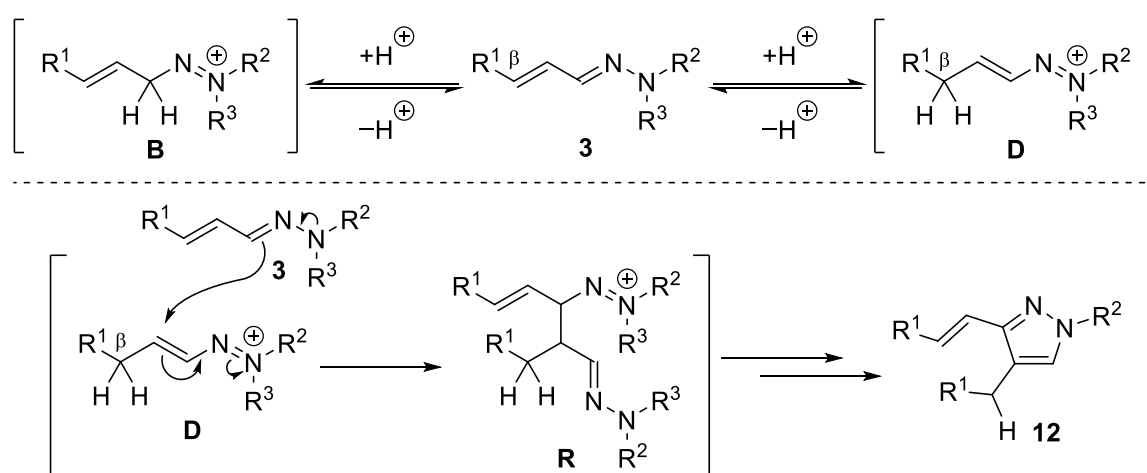
よりこの分野を発展させるため、近年では、対応する前駆体から系中で 1,2-ジアザ-1,3-ジエンを調製し、連続反応による含窒素ヘテロ環構築法の開発研究が精力的に行われている。



Scheme 46. Strategies for *in situ* generation of 1,2-diaza-1,3-dienes.

最近報告された 1,2-ジアザ-1,3-ジエン **87** の *in situ* 合成法を Scheme 46 に示す。α-ハロヒドラゾン **86** の塩基処理による脱ハロゲン化水素反応 (式 a)^{34a-34i}) や α-ヒドロキシヒドラゾン **88** の酸処理による脱水反応 (式 b)、^{34j}) ヒドラゾン **89** の酸化的脱水素化反応 (式 c)^{34k-34m}) および 2,5-ジヒドロ-1,2,3-チアジアゾール 1,1-ジオキシド **90** の熱分解 (式 d)³⁴ⁿ) などが報告されている。その中でも、α-ハロヒドラゾン **86** を用いた手法は室温条件で進行するため、数多くの含窒素ヘテロ環の構築へと展開されている。一方、式 a および式 b の手法では、あらかじめハロゲンまたはヒドロキシ基の導入が必要である。また、式 c および式 d の手法では高温条件が必要であることから、より単純な原料から温和な条件で 1,2-ジアザ-1,3-ジエンを調製する方法は、重要な研究課題の一つである。

そこで著者は、1,2-ジアザ-1,3-ジエンを穏和な条件で調製するための原料として、α,β-不飽和ヒドラゾンの反応性に着目した。しかし、Scheme 44 に示したように、α,β-不飽和ヒドラゾン **3** と求電子剤の反応は多くの場合、1,2-ジアザ-1,3-ジエン **D** の脱プロトン化が容易に進行し、安定な α,β-不飽和ヒドラゾン **4** へと変換されるため、含窒素ヘテロ環構築への応用は困難であると予想された。このような背景から著者は、α,β-不飽和ヒドラゾンのプロトン化に着目した。すなわち、β 位でプロトン化が進行すれば目的の 1,2-ジアザ-1,3-ジエン **D** が生成し、イミノ炭素でプロトン化が進行すればジアゼニウム **B** が生成するが、**B** は脱プロトン化されることで可逆的に α,β-不飽和ヒドラゾン **3** へと再生される (Scheme 47)。これにより、不可逆的な副反応を抑制でき、1,2-ジアザ-1,3-ジエン **D** を含窒素ヘテロ環の構築に応用できると考えた。また Scheme 45 で述べたように、系中で生成する **D** は高い求電子性を有しているため、もう一分子の α,β-不飽和ヒドラゾン **3** が **D** に対して求核剤として働くことを期待した。すなわち、イミノ炭素が求核剤として働けば、α,β-不飽和ヒドラゾンの二量化反応により中間体 **R** を経て閉環反応が進行し、ピラゾール **12** が得られると考えた。



Scheme 47. Condensation of α,β-unsaturated hydrazones.

ピラゾールは、窒素—窒素結合を有する 5 員環含窒素ヘテロ芳香環であり、様々な医薬品や農薬に含まれている重要な骨格である。例えば、抗血液凝固薬である Apixaban³⁵⁾、抗がん剤である Ibrutinib³⁶⁾ および抗糖尿病薬である Teneligliptin³⁷⁾ などに含まれている (Figure 4)。また、農薬や機能性材料などにも多く含まれており、様々な分野で注目されている。³⁸⁾

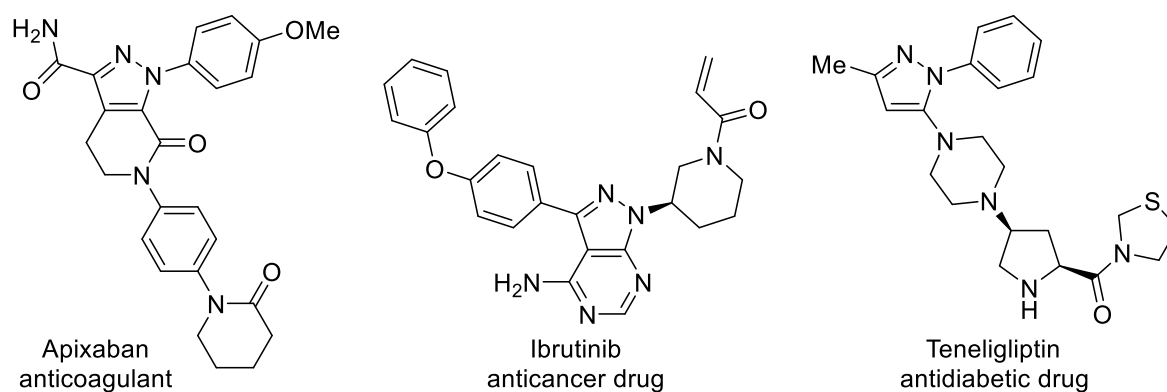
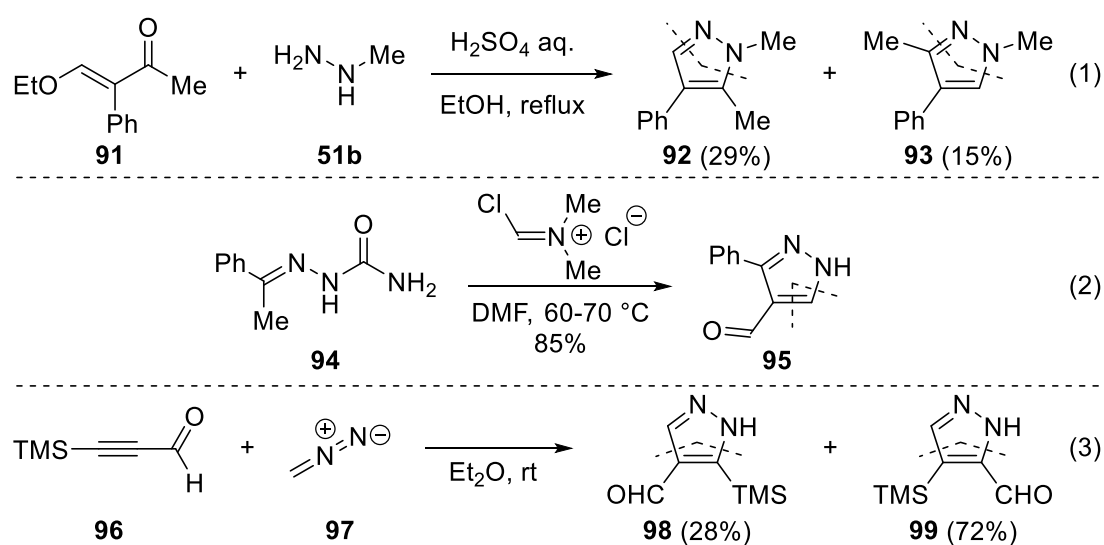


Figure 4. Pharmaceutical compounds containing pyrazole ring.

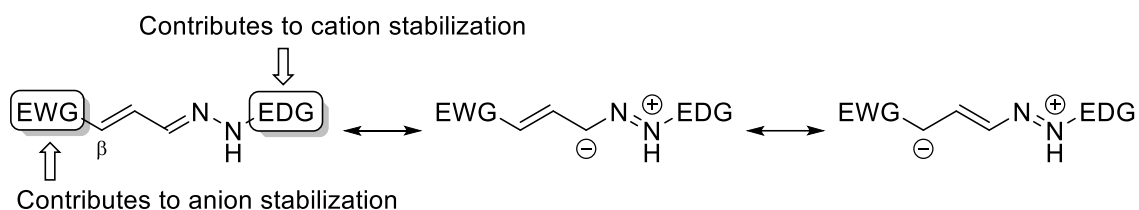
これまでにピラゾールの合成について様々な手法が開発されてきた。その中でも代表的なピラゾール合成法を Scheme 48 に示す。古くから、1,3-ジカルボニル化合物やその等価体とヒドラジンを用いた縮合反応が知られている。例えば、Habraken と Moore は、酸性条件下でフェニルアセトン誘導体 **91** とメチルヒドラジン (**51b**) を縮合させることで、ピラゾール **92** および **93** を合成できることを報告している (式 1)。^{39b)} また Kira らは、セミカルバゾン **94** と Vilsmeier 試薬の反応による 4-ホルミルピラゾール **95** の合成法を報告している



Scheme 48. Known methods for the synthesis of pyrazoles.

(式 2)。^{39c)} さらに Guillerm らは、アルキン **96** とジアゾメタン (**97**) の[3+2]-付加環化反応によるピラゾール合成法を報告している (式 3)。^{39d)} これらの合成法は、現在でも創薬研究において用いられている手法である。しかし、式 1 および式 3 の手法では、1,3-ジカルボニル化合物およびアルキン上の置換基によっては、望みのピラゾールだけでなく位置異性体が同時に副生することがある。一方、式 2 の手法では、Vilsmeier 試薬は水に対して不安定であり、さらにその調製に毒性の強いオキシ塩化リンを用いる必要があるため、操作性、安全性および健康面への影響が懸念される。そのため、望みのピラゾールを安全な試薬を用いて位置選択的に合成できる手法の開発は、現在もなお注目されている。

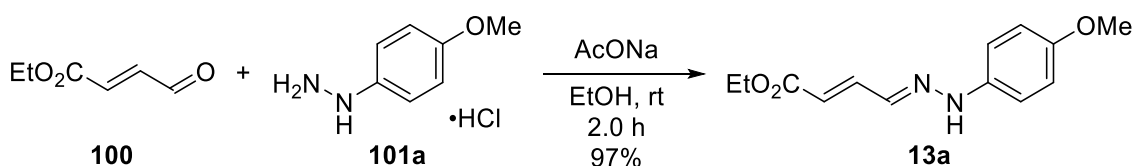
このような背景から、著者は α,β -不飽和ヒドラゾンの潜在的な求核性を利用した 1,2-ジアザ-1,3-ジエンの生成を経由するピラゾール合成法の開発に着手した。 α,β -不飽和ヒドラゾンのイミノ炭素および β -炭素の反応性の向上を期待して、第 1 章第 3 節第 1 項で述べた Vicario らの報告³⁰⁾ を参考に、 β 位に電子求引基を有し、さらに窒素原子上に電子供与基を有する α,β -不飽和ヒドラゾンを基質として縮合反応を検討した (Scheme 49)。



Scheme 49. Strategy for substrate design.

第1節 反応条件最適化の検討

はじめに、基質となる α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** の合成を行った。文献⁴⁰⁾の方法を参考に、市販の (*E*)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (**100**) と 4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (**101a**) をエタノール中、酢酸ナトリウム存在下縮合させることで、*E* 体の α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** を合成した (Scheme 50)。



Scheme 50. Preparation of α,β -unsaturated hydrazone **13a**.

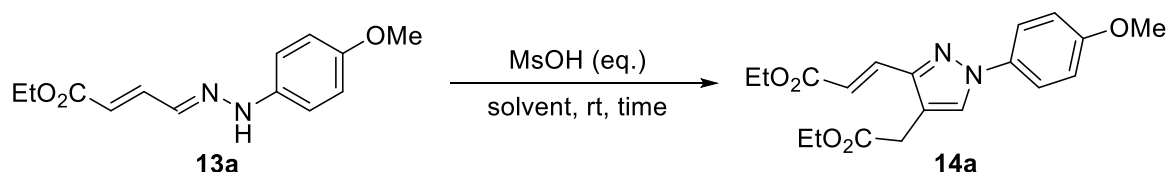
次に、 α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** を用いて縮合反応を検討した (Table 6)。まず、 α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** をアセトニトリル還流中、トリフルオロ酢酸 (3.0 当量) で処理すると、期待通り二分子の **13a** が反応したピラゾール **14a** が 23% の収率で得られた (entry 1)。次に、**14a** の収率の向上を目的として、様々な Brønsted 酸を用いて検討した (entries 2-7)。その結果、 pK_a が 8.5-10.3 の Brønsted 酸である塩化水素、*p*-トルエンスルホン酸およびメタンスルホン酸を用いた場合に良好な収率で **14a** が得られた (entries 2, 6 and 7)。一方、より強い酸である硫酸やより弱い酸であるジフェニルリン酸および酢酸を用いた場合には良い結果は得られなかった (entries 3-5)。以上の結果から、メタンスルホン酸が最も効率的に **14a** を与えることが明らかとなった。

Table 6. The effects of Brønsted acids for the pyrazole synthesis.

entry	Brønsted acid	pK_a in MeCN	time	yield (%)
1	CF ₃ CO ₂ H	12.7 ^{41a)}	2 h	23
2	HCl	10.3 ^{41b)}	30 min	51
3	H ₂ SO ₄	7.6 ^{41b)}	30 min	28
4	(PhO) ₂ PO ₂ H	13.0 ^{41c)}	30 min	39
5	AcOH	23.5 ^{41b)}	5 h	NR
6	<i>p</i> -TsOH	8.5 ^{41b)}	30 min	50
7	MsOH	9.97 ^{41b)}	45 min	62

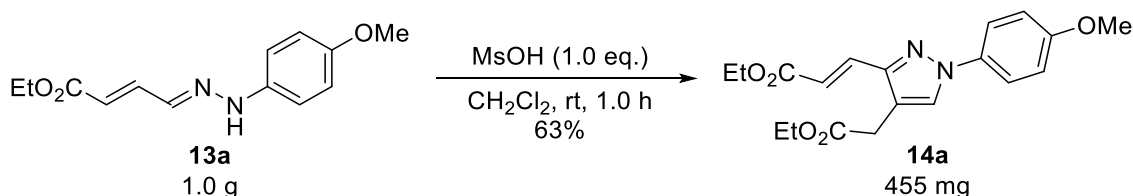
続いて、3.0 当量のメタンスルホン酸存在下、アセトニトリル中室温での反応を検討したところ、反応時間の延長はみられるものの、**14a** の収率が 71% まで向上した (Table 7, entry 1)。次に、室温下で本反応の溶媒効果について検討した。その結果、極性溶媒であるテトラヒドロフランを用いた場合には反応速度が遅く、非極性溶媒であるジクロロメタンやトルエンを用いた場合には比較的短時間で反応が完結し、ジクロロメタンを用いた場合に最も効率的に反応が進行することが明らかとなった (entries 2-4)。さらに、メタンスルホン酸の当量数を 3.0 当量から 2.0 当量に減らすと収率が向上し、1.0 当量まで減らした場合でも良好な収率で **14a** が得られた (entries 5 and 6)。ここで、entry 5 および entry 6 を比較すると、メタンスルホン酸の当量を半減しても収率の低下はわずかであったため、以降の検討では環境面への影響を考慮して、entry 6 の条件を用いた。

Table 7. The effects of solvents and amounts of MsOH for the pyrazole synthesis.



entry	MsOH (eq.)	solvent	time	yield (%)
1	3.0	MeCN	20 h	71
2	3.0	THF	5 h	22
3	3.0	toluene	30 min	49
4	3.0	CH ₂ Cl ₂	1 h	74
5	2.0	CH ₂ Cl ₂	1 h	92
6	1.0	CH ₂ Cl ₂	1 h	84

次に、本反応の有用性を確認する目的で、**13a** を用いた自己縮合反応をグラムスケールで行った (Scheme 51)。その結果、若干の収率の低下はあるものの、ピラゾール **14a** が 455 mg, 63% の収率で得られたことから、本反応は実用性が高いピラゾール合成法であると考えている。

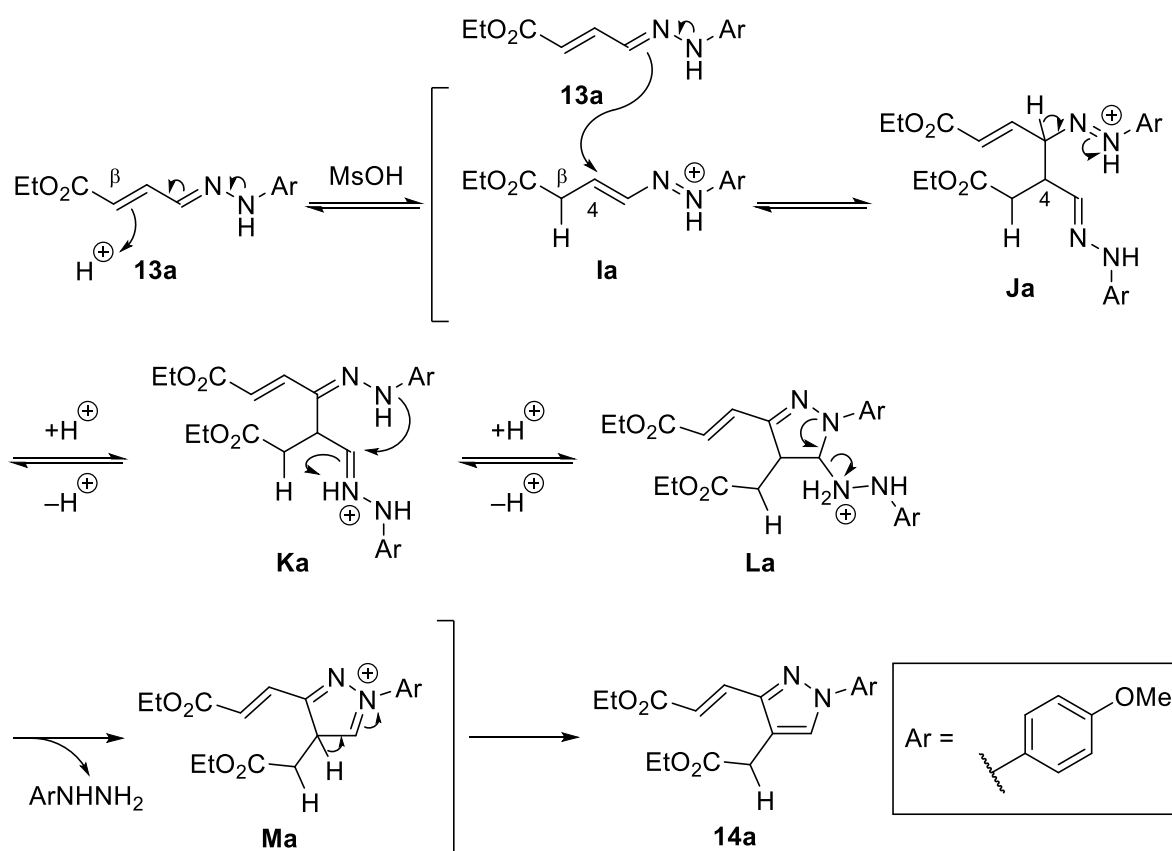


Scheme 51. Scale-up synthesis of pyrazole **14a**.

以上の結果から、ジクロロメタン中室温で、1.0 当量のメタンスルホン酸を用いる条件が最も良い結果を与えることが明らかとなった。

第2節 反応経路の考察

本反応の推定反応経路を Scheme 52 に示す。まず、 α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** の β 位がメタンスルホン酸によってプロトン化され、1,2-ジアザ-1,3-ジエン **1a** が生成する。次に、**1a** に対して、もう一分子の α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** のイミノ炭素が **1a** の 4 位に求核攻撃した後、**Ja** の脱プロトン化が進行することで β -ジイミン **Ka** が生成する。続いて、**Ka** の環化反応が進行することでピラゾリン **La** となった後、4-メトキシフェニルヒドラジンの脱離反応を伴う芳香族化反応により、**Ma** を経由してピラゾール **14a** が得られたと考えている。



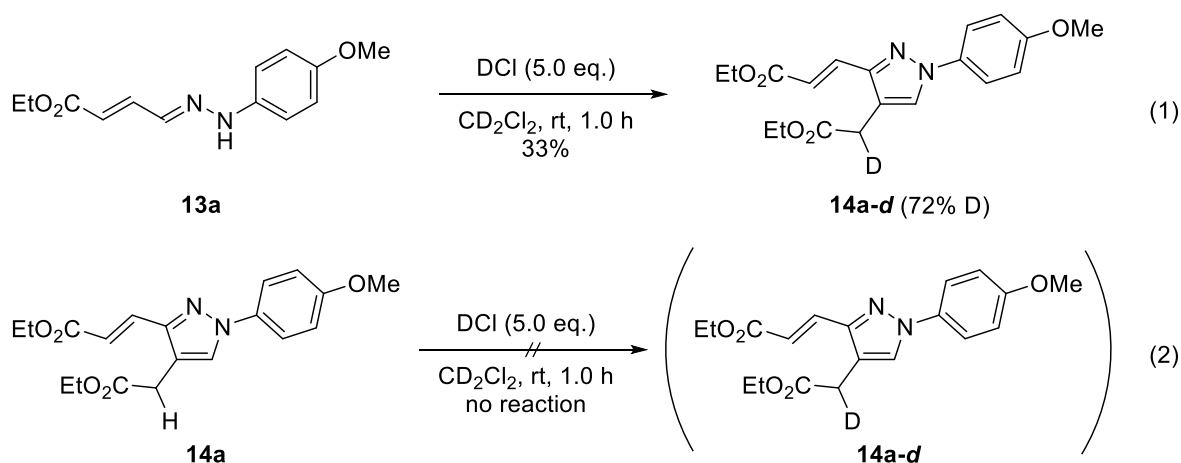
Scheme 52. Proposed reaction pathway.

次に、本反応の詳細について以下の段階に分けて詳しく説明する。

1. α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** の β -プロトン化反応の確認 (**13a**→**1a**)
2. 二量化反応の確認 (**1a**→**Ja**)

1. α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** の β -プロトン化反応の確認

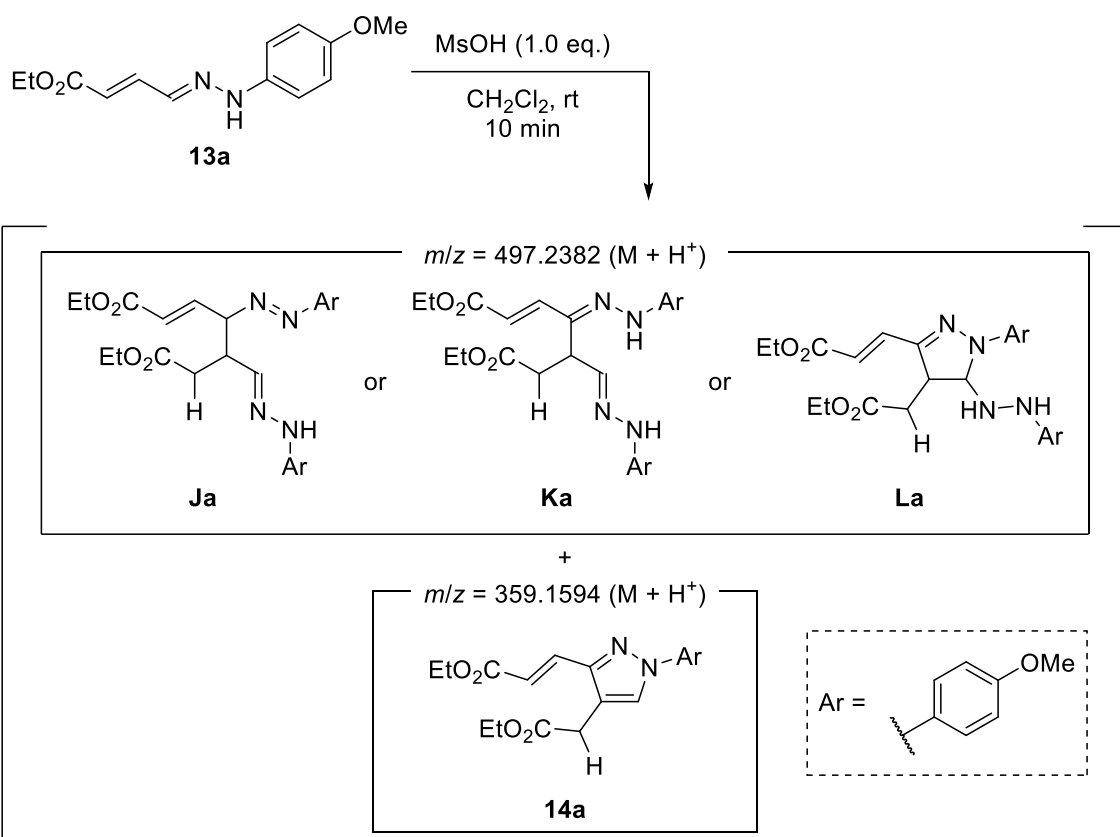
メタンスルホン酸によるプロトン化が β 位で進行していることを確認する目的で、重水素化反応を検討した (Scheme 53)。なお、重メタンスルホン酸は市販されておらず、調製した重メタンスルホン酸は、その重水素化率に疑念がもたれるため、重メタンスルホン酸の代わりに塩化重水素 (DCI) を用いて検討することとした。 α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** を重ジクロロメタン中室温下、塩化重水素で処理すると、重水素化されたピラゾール **14a-d** が 33%の収率で得られ、 $^1\text{H NMR}$ スペクトルからその重水素化率は 72%であった (式 1)。ここで、重水素化ピラゾール **14a-d** はケト-エノール互変異性によりピラゾール **14a** から生成した可能性も考えられる。そこで次に、ピラゾール **14a** を重ジクロロメタン中室温下、塩化重水素 (DCI) で処理したところ、重水素化ピラゾール **14a-d** は全く得られず、**14a** が回収された (式 2)。以上の結果から、ピラゾール **14a** はピラゾール環構築の前にプロトン化が進行していることが明らかとなった。そのため、**13a** の β -プロトン化反応により 1,2-ジアザ-1,3-ジエン **1a** が生成した後に、ピラゾール **14a** が生成していることが示唆された。



Scheme 53. Deuteration reaction for the pyrazole synthesis.

2. 二量化反応の確認

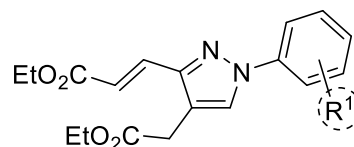
次に、本反応における中間体の存在を確認するため、 α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** のジクロロメタン溶液をメタンスルホン酸で処理し、10 分後の反応溶液の ESI による質量分析を行った (Scheme 54)。その結果、2 種の分子イオンピーク m/z 497.2382 および m/z 359.1594 が検出された。分子イオンピーク m/z 497.2382 は、アゾ化合物 **Ja**、ジイミン **Ka** およびピラゾリン **La** に相当する。また、分子イオンピーク m/z 359.1594 はピラゾール **14a** に相当する。この結果から、 α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** の二量化した中間体 **Ja**、**Ka** または **La** を経由して、ピラゾール **14a** が生成していることが示唆された。



Scheme 54. Detection of intermediate in the reaction mixture by ESI-HRMS.

第3節 基質適用範囲に関する検討

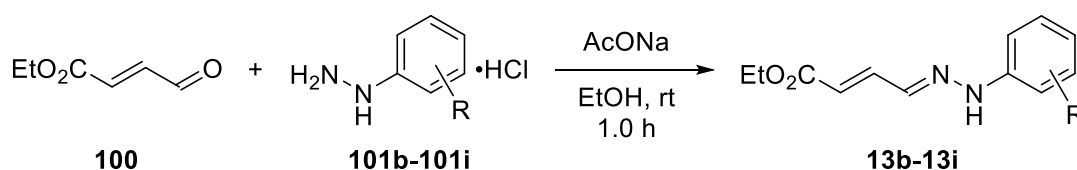
次に、著者は縮合反応によるピラゾール合成の基質適用範囲に関して検討を行った。第2章第3節第1項では α,β -不飽和ヒドラゾンの自己縮合反応におけるベンゼン環上の置換基(R^1)について検討した。



第1項 自己縮合反応におけるベンゼン環上の置換基 (R^1) の検討

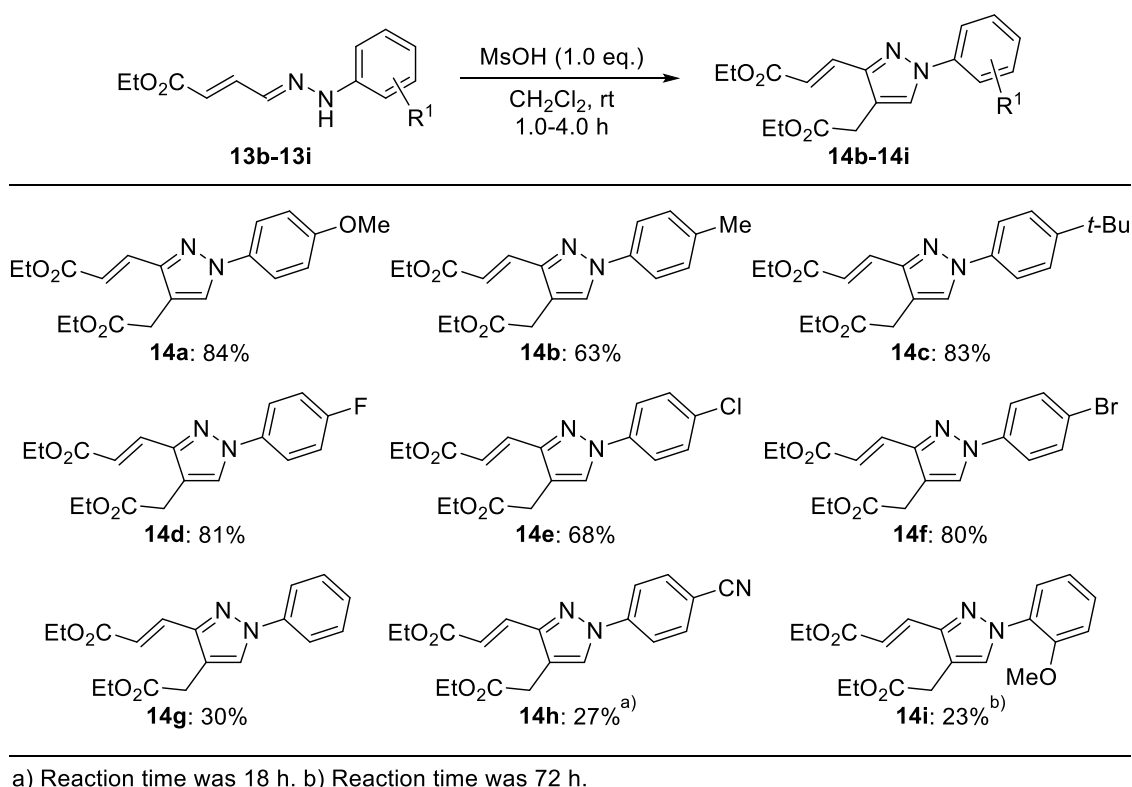
まず、基質となる α,β -不飽和ヒドラゾン **13b-13i** の合成を行った (Table 8)。酢酸ナトリウム存在下、(2*E*)-4-oxo-2-butenoic acid ethyl ester (**100**) と対応するアリアルヒドラジン塩酸塩 **101b-101i** をエタノール中、脱水縮合することにより α,β -不飽和ヒドラゾン **13b-13i** が良好な収率で得られた。なお、得られた α,β -不飽和ヒドラゾンの幾何異性は全て単一であり、*E*配置であることを確認している。

Table 8. Preparation of α,β -unsaturated hydrazones **13b-13i**.



entry	hydrazine	R	hydrazone	yield (%)
1	101b	4-Me	13b	64
2	101c	4- <i>t</i> -Bu	13c	65
3	101d	4-F	13d	77
4	101e	4-Cl	13e	70
5	101f	4-Br	13f	72
6	101g	H	13g	82
7	101h	4-CN	13h	72
8	101i	2-OMe	13i	78

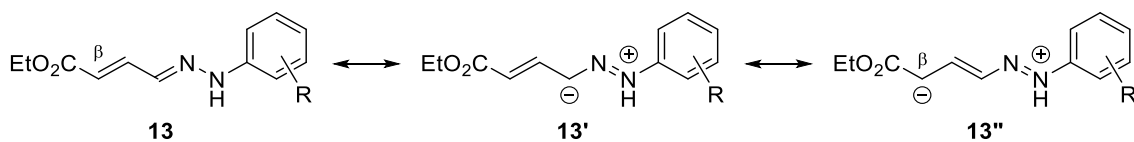
次に、合成した α,β -不飽和ヒドラゾン **13b-13i** を用いた反応を検討した (Scheme 55)。ベンゼン環上のパラ位にメチル基や *tert*-ブチル基を有する α,β -不飽和ヒドラゾン **13b** および **13c** を用いると、期待通り反応が進行し、良好な収率でピラゾール **14b** および **14c** が得られた。また、ベンゼン環上にフルオロ基、クロロ基およびブロモ基を有する α,β -不飽和ヒドラゾン **13d-13f** を用いても、良好な収率でピラゾール **14d-14f** が得られた。一方、無置換のフェニル基、4-シアノフェニル基および2-メトキシフェニル基を有する α,β -不飽和ヒドラゾンを用いた場合には、ピラゾール **14g-14i** は低収率でしか得られなかった。



Scheme 55. Substituent effects on the benzene ring for the self-condensation.

ベンゼン環上のパラ位に電子供与基を有する α,β -不飽和ヒドラゾン **13a-13c** は、無置換のフェニル基および電子求引基を有する α,β -不飽和ヒドラゾン **13g** および **13h** と比較して、良好な収率で目的のピラゾールを与えた。この理由を以下のように考察した。

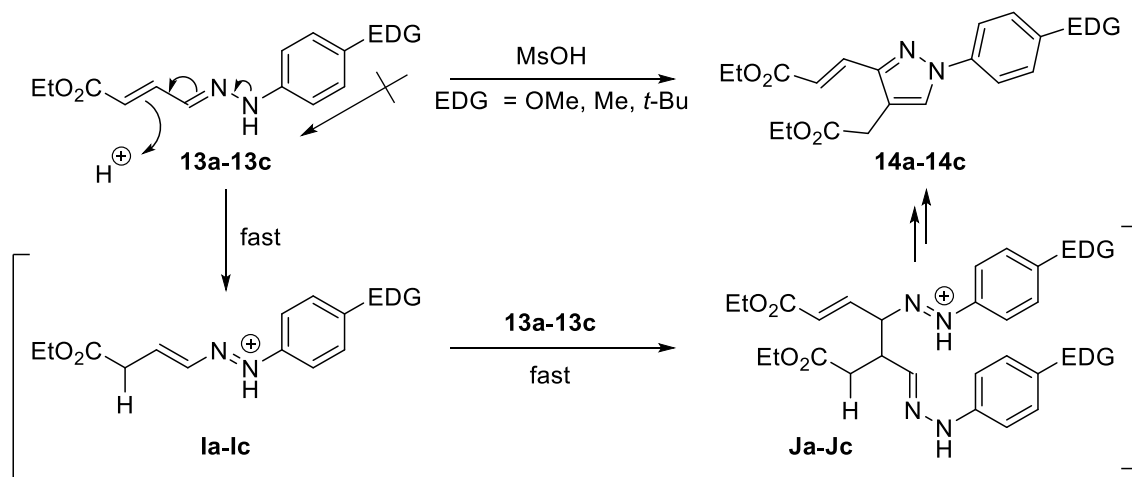
本反応が進行するためには、共鳴構造体 **13'** および **13''** の寄与が重要であると考えられる (Scheme 56)。すなわち、**13'** は第 2 章第 2 節の反応経路のイミノ炭素の求核付加反応 (**1a**→**1a**) に、**13''** は第 2 章第 2 節の反応経路の β -プロトン化反応 (**13a**→**1a**) にそれぞれ関与していると考えられる。そのため、これらの共鳴構造の寄与が増大するほど、イミノ炭素および β -炭素の電子密度が増大し、反応が進行しやすくなると考えられる。



Scheme 56. Conjugation of α,β -unsaturated hydrazones.

ベンゼン環上のパラ位にメトキシ基、メチル基および *tert*-ブチル基を有する α,β -不飽和ヒドラゾン **13a-13c** は、第 1 章第 3 節第 1 項に前述した Vicario らの報告と同様に、アミノ窒素上の電子供与基がジアゼニウムを安定化し、 β 位のエステルがカルボアニオンを安定化するため、共鳴構造体 **13'** および **13''** の寄与が増大していると想定される。そのため、**13a-**

13c のイミノ炭素および β -炭素の電子密度が増大するため、 β -プロトン化反応 (**13** \rightarrow **I**) およびもう 1 分子の **13a-13c** によるイミノ炭素の求核付加反応 (**I** \rightarrow **J**) が進行しやすくなった結果、**14a-14c** が良好な収率で得られたと考えられる (Scheme 57)。なお、Brown の σ 値³¹⁾ によると、メトキシ基、メチル基および *tert*-ブチル基の σ_p 値はそれぞれ -0.268 , -0.170 および -0.197 である。しかし、 σ_p 値の差と収率の差には相関関係はあまり認められず、それぞれの収率の差を説明するのは困難である。



Scheme 57. Self-condensation of α,β -unsaturated hydrazones bearing electron-donating groups.

次に、無置換のフェニル基、4-シアノフェニル基および 2-メトキシフェニル基を有する α,β -不飽和ヒドラゾン **13g-13i** の結果について考察した。Scheme 57 の考察をもとに、**13g-13i** では収率が大幅に低下したのは、**13a** と比較してアミノ窒素の電子密度が低下していることが要因であると想定した。**13h** はベンゼン環上のパラ位に電子求引基であるシアノ基を有するため、アミノ窒素の電子密度の低下は容易に説明できる。ここで **13g** および **13i** の場合について考察するため、 α,β -不飽和ヒドラゾン **13a**、**13g** および **13i** のそれぞれに対応するアニリン類の共役酸の pK_a を Figure 5 に示した。*p*-アニシジンの共役酸の pK_a は 5.29 であるのに対し、*o*-アニシジンおよびアニリンの共役酸の pK_a はそれぞれ 4.49 および 4.58 であることが知られている。⁴²⁾ このことから、*o*-アニシジンは *p*-アニシジンよりも塩基性が弱く、*o*-アニシジンおよびアニリンのアミノ窒素は電子密度が同程度であることが示唆された。したがって、無置換のフェニル基および 2-メトキシフェニル基は 4-メトキシフェニル基と比較してアミノ窒素への電子供与性が低下していると考えている。

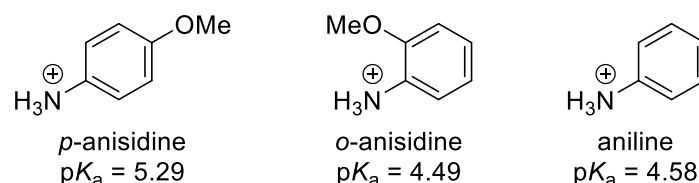
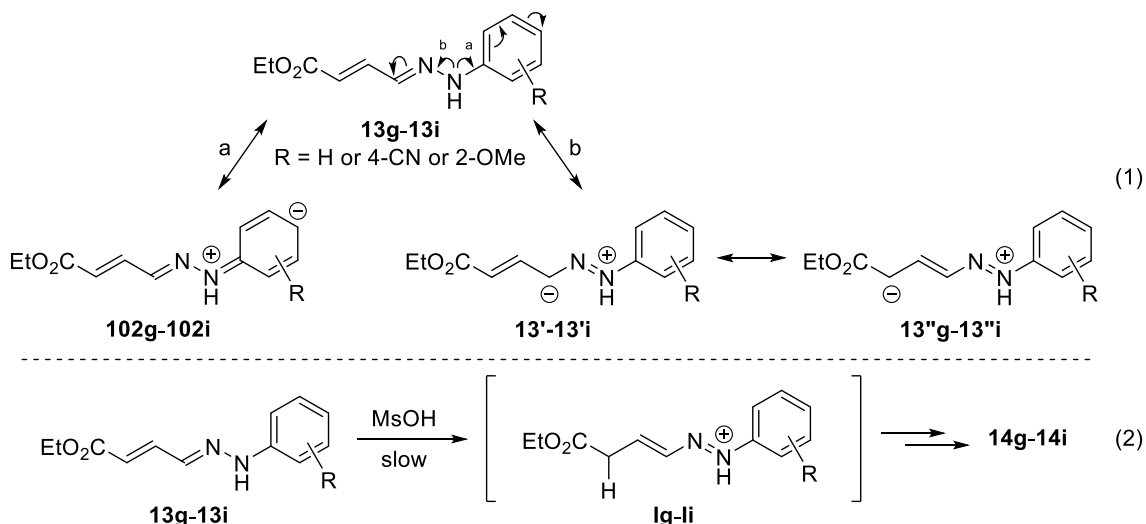


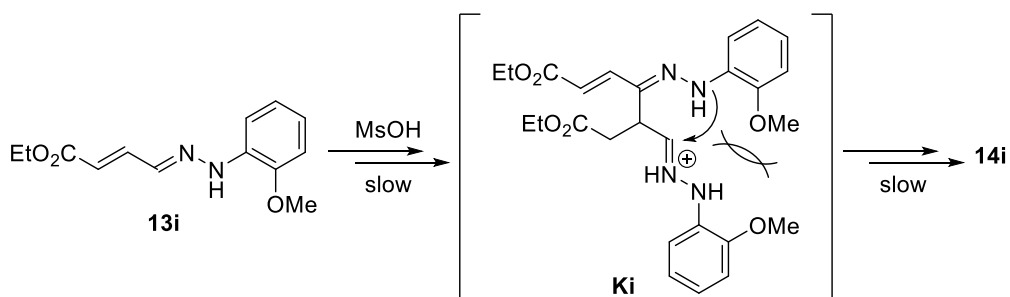
Figure 5. The pK_a values of conjugate acid of various aniline derivatives in 1,4-dioxane.

次に、**13g-13i** を用いた場合にピラゾール **14g-14i** の収率が低下した要因の考察を Scheme 58 にまとめた。式 1 に示したように、矢印 b に由来する共鳴構造体 **13'** および **13''** の他に、矢印 a のように、アミノ窒素からベンゼン環への電子供与により **102g-102i** のような共鳴構造の寄与が存在すると考えられる。そのため、**13'** および **13''** の寄与が減少した結果、 β -プロトン化反応による 1,2-ジアザ-1,3-ジエン **Ig-Ii** の生成、およびもう 1 分子の **13g-13i** によるイミノ炭素の求核付加反応が容易でなくなったと考えている。その結果、対応するピラゾール **14g-14i** の収率が低下したと現在のところ考察している (式 2)。



Scheme 58. Self-condensation of α,β -unsaturated hydrazones bearing a cyano group or without a substituent on the benzene ring.

また **13i** を用いた場合、オルト位のメトキシ基の立体障害により、中間体 **Ki** の環化反応が容易でなくなったことも **14i** の収率が低下した要因の一つであると現在のところ考えている。

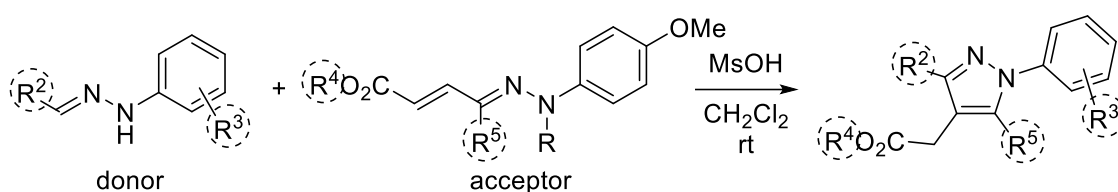


Scheme 59. Self-condensation of α,β -unsaturated hydrazone bearing 2-methoxyphenyl group.

次に、ハロゲンの置換基効果について考察した。Brown の σ 値³¹⁾ によると、クロロ基とブロモ基の σ_p 値は約 0.23 であり、フルオロ基の σ_p 値は 0.06 である。 σ 値から考えると、ハロゲンは弱い電子求引基として働くためピラゾールの収率が低下することが想定されるが、実際には良好な収率で **14d-14f** が得られており、 σ 値と収率の相関関係が認められていない。そのため、ハロゲン基の本反応への影響は不明である。

第2項 交差縮合における基質一般性 (R^2 , R^3 , R^4 , R^5) に関する検討

第2章第2節の反応経路の考察において、1,2-ジアザ-1,3-ジエン **I** に対して求核攻撃する α,β -不飽和ヒドラゾンに注目すると、イミノ炭素上の C=C 結合は反応に関与していないことが示唆された。そこで本項では、基質適用範囲の拡大を目的として、イミノ炭素上に C=C 結合をもたないヒドラゾンと α,β -不飽和ヒドラゾンとの交差縮合反応によるピラゾール合成を検討した (Scheme 60)。なお本項では、求核攻撃するヒドラゾンをドナー、求核攻撃を受ける α,β -不飽和ヒドラゾンをアクセプターと表記する。



Scheme 60. Cross-condensation of hydrazone with α,β -unsaturated hydrazones.

まず、イミノ炭素にメチルエステルを有するヒドラゾン **15a-15h** を合成した (Table 9)。メタノール中酢酸ナトリウム存在下で、2-hydroxy-2-methoxyacetic acid methyl ester (**103**) と種々のアリールヒドラジン塩酸塩 **101a-101g**, **101i** を縮合させることでヒドラゾン **15a-15h** を 36-95% の収率で合成した。

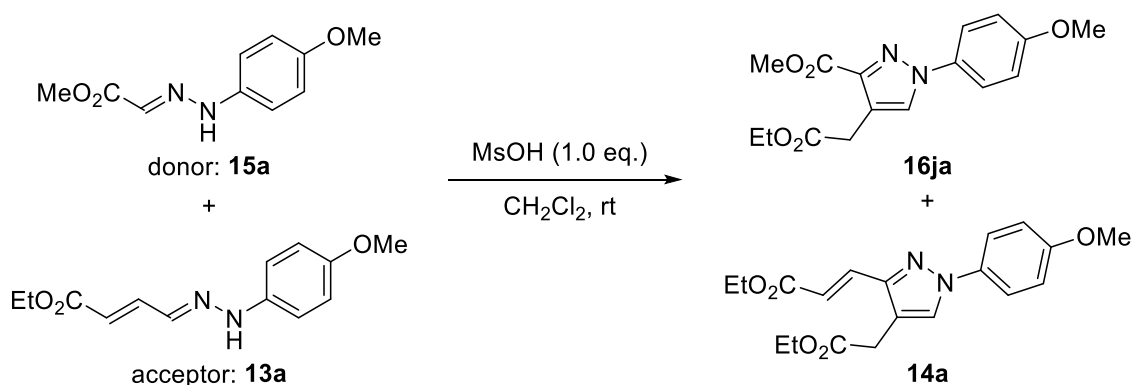
Table 9. Preparation of hydrazone donors **15a-15h**.

entry	hydrazine	R	hydrazone	time (h)	yield (%)
1	101a	4-OMe	15a	2.0	95
2	101b	4-Me	15b	1.5	74
3	101c	4- <i>t</i> -Bu	15c	1.0	67
4	101d	4-F	15d	0.5	57
5	101e	4-Cl	15e	0.5	36
6	101f	4-Br	15f	1.0	59
7	101g	H	15g	1.5	50
8	101i	2-OMe	15h	2.0	59

続いて、合成したヒドラゾン **15a** と α,β -不飽和ヒドラゾン **13a** を用いて、ジクロロメタン中メタンスルホン酸 (1.0 当量) 存在下で交差縮合反応を検討した (Table 10)。1.0 当量の

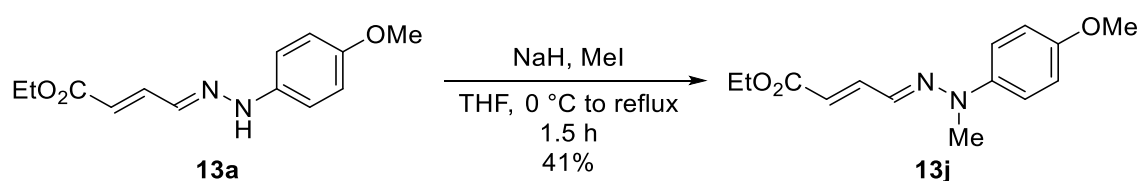
ドナー**15a**を用いて反応を行うと、期待通り**15a**と**13a**が交差縮合したピラゾール**16ja**が47%の収率で得られたが、同時に**13a**の自己縮合体**14a**も33%の収率で得られた (entry 1)。次に、交差縮合を促進するため**15a**を2.0当量に増量して検討したところ、**14a**の生成はわずかであり**16ja**の収率が大幅に向上した (entry 2)。

Table 10. Cross-condensation of hydrazone **15a** with α,β -unsaturated hydrazone **13a**.



entry	15a (eq.)	time (h)	yield (%)	
			16ja	14a
1	1.0	3.0	47	33
2	2.0	2.0	78	trace

さらに、**14a**の生成を完全に抑制するため、アクセプター**13a**のアミノ窒素をメチル化した**13j**を用いて交差縮合を検討した。なお、**13j**は**13a**を水素化ナトリウム存在下で*N*-メチル化することにより合成した (Scheme 61)。

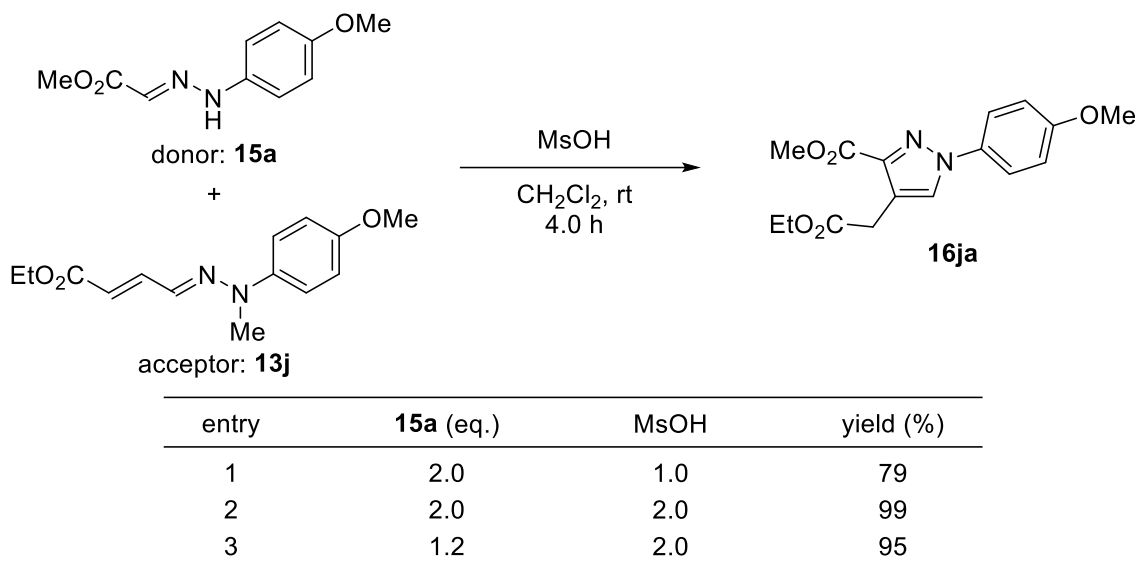


Scheme 61. Preparation of *N*-methyl α,β -unsaturated hydrazone **13j**.

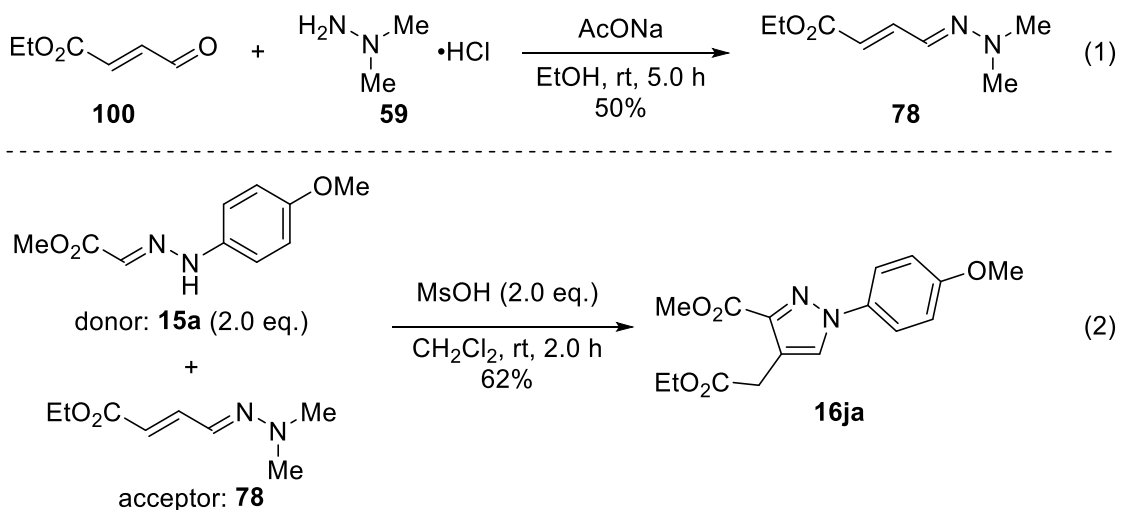
次に、ドナー**15a**と合成したアクセプター**13j**を用いて、交差縮合を検討した (Table 11)。**13j**をメタンスルホン酸 (1.0 当量) 存在下で**15a** (2.0 当量) と反応させた結果、**14a**の生成は完全に抑制され**16ja**のみが得られたが、収率はあまり改善されなかった (entry 1)。続いて、メタンスルホン酸を2.0当量に増量すると、ほぼ定量的に**16ja**が得られた (entry 2)。これは、メタンスルホン酸の増量により1,2-ジアザ-1,3-ジエンの生成が促進された結果であると考えている。注目すべきことに、本反応は**15a**を1.2当量まで減らしても高収率で**16ja**が得られることが明らかとなった (entry 3)。以上の検討より、アクセプター**13j**を用い

た本交差縮合反応は、1.2 当量のヒドラゾンドナー**15**と 2.0 当量のメタンスルホン酸を用いる条件が最も良い結果を与えることが明らかとなった。

Table 11. Cross-condensation of hydrazone **15a** with α,β -unsaturated hydrazone **13j**.

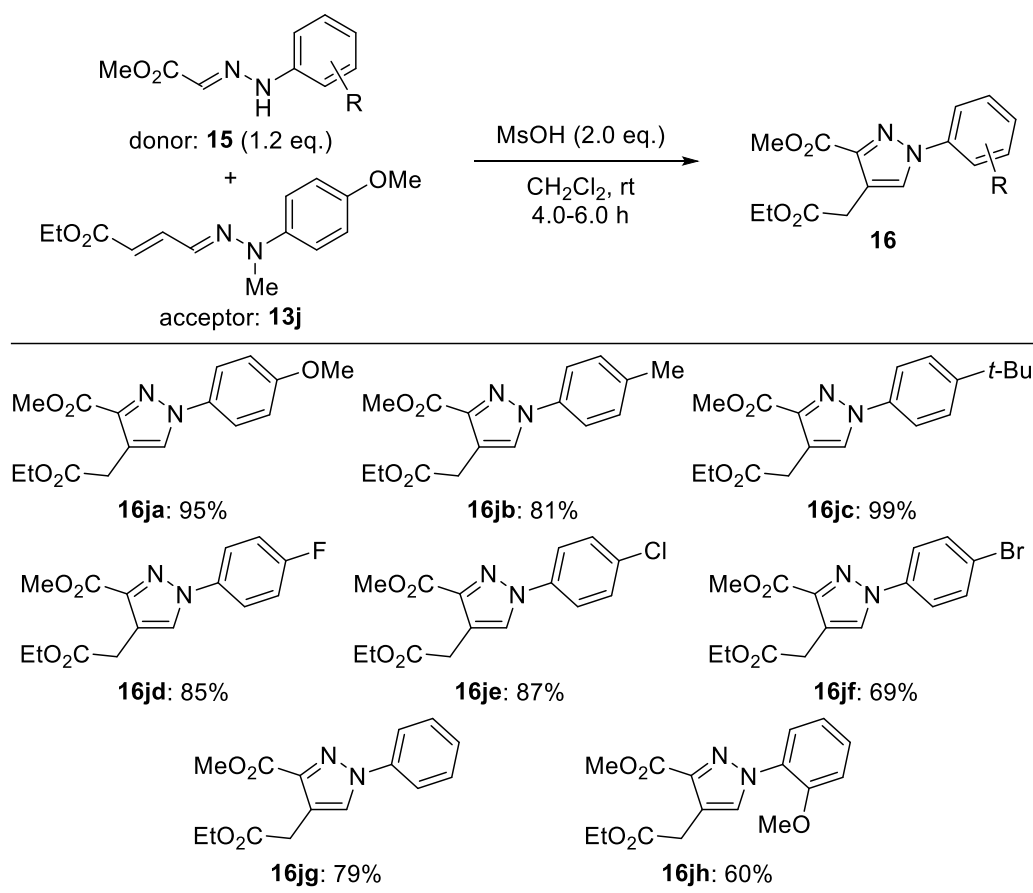


次に、アクセプター**13j**のアミノ窒素上の 4-メトキシフェニル基の必要性を確認する目的で、アクセプターとして *N,N*-ジメチルヒドラゾン**78**およびドナーとしてヒドラゾン**15a**を用いて交差縮合反応を検討した。必要な**78**は (*2E*)-4-oxo-2-butenoic acid ethyl ester (**100**)と *N,N*-ジメチルヒドラジン塩酸塩 (**59**)から合成した (Scheme 62、式 1)。**78**および**15a**をメタンスルホン酸で処理したところ、目的のピラゾール**16ja**が 62%の収率で得られた (式 2)。**13j**を用いた場合と比較して収率が低下したことから、本反応が効率的に進行するためには 4-メトキシフェニル基が重要であることが明らかとなった。



Scheme 62. Cross-condensation utilizing *N,N*-dimethyl α,β -unsaturated hydrazone **78**.

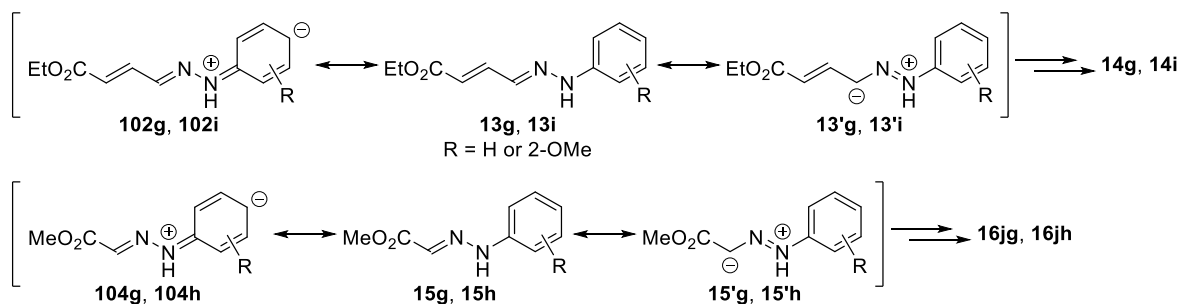
続いて、合成したドナー**15b-15h**を用いて交差縮合反応を検討した (Scheme 63)。ベンゼン環上のパラ位に電子供与基であるメチル基や *tert*-ブチル基を有するドナー**15b** および **15c** を用いた場合、高収率でピラゾール **16jb** および **16jc** が得られた。また、フルオロ基やクロロ基およびブロモ基を有する場合にも、ピラゾール **16jd-16jf** が良好な収率で得られた。次に、第2章第3節第1項で述べた自己縮合反応において低収率であった置換基、すなわち無置換のフェニル基や2-メトキシフェニル基を有するドナー**15g** および **15h** を用いて、本反応を検討した。その結果、目的のピラゾール **16jg** および **16jh** が良好な収率で得られた。



Scheme 63. Substituent effects on the benzene ring of hydrazone donors for the cross-condensation.

ここで、無置換のフェニル基を有するドナー**15g** および 2-メトキシフェニル基を有するドナー**15h** の反応性について考察した。第2章第3節第1項において、**13g** および **13i** を用いた場合に **14g** および **14i** が低収率に留まったのは、共鳴構造体 **13'** の他に **102** も寄与しているためにイミノ炭素および β -炭素の反応性が低下したためであると考察した (Scheme 64)。一方 **15g** および **15h** では、イミノ炭素にエステルが直接結合しているため、**13g** および **13i** と比較してエステルの電子求引性が強く働き、アミノ窒素からのベンゼン環への電子供与による **104** の寄与が減少していると想定される。これにより、**13g** および **13i** と比較して求核付加反応が進行しやすくなっていることが、効率的に反応が進行した要因である

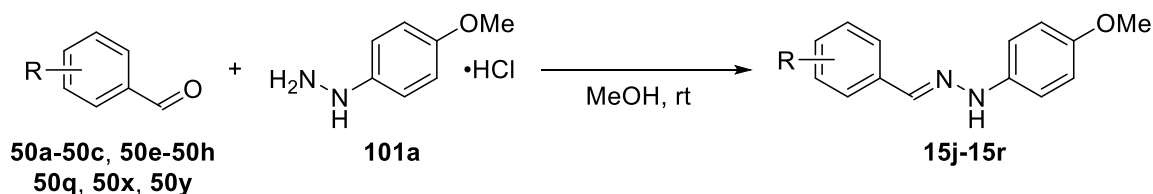
と考えている。また、メタンスルホン酸を増量したことにより 1,2-ジアザ-1,3-ジエンの生成が促進されていることも効率的に本反応が進行した要因の一つであると考えている。しかし、ピラゾール **16jh** の収率は **16jg** のそれと比較すると低く留まった。これは、オルト位のメトキシ基の立体障害により Scheme 59 の中間体 **Ki** に相当する中間体の環化反応が容易でなくなったことが、**15g** を用いた場合と比較して収率が低下した要因の一つであると現在のところ考えている。



Scheme 64. Conjugation of α,β -unsaturated hydrazone **13g** and hydrazone **15g**.

次に、ドナーの基質適用範囲をさらに拡大する目的で、窒素原子上の置換基を 4-メトキシフェニル基に固定し、イミノ炭素上に様々な置換基をもつベンゼン環を有するヒドラゾンを用いて交差縮合反応を検討した。まず、メタノール中様々な置換基を有するベンズアルデヒド **50a-50c**, **50e-50h**, **50q**, **50x**, **50y** と 4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (**101a**) を縮合させることで、基質となるヒドラゾン **15i-15r** を 45-83% の収率で合成した (Table 12)。

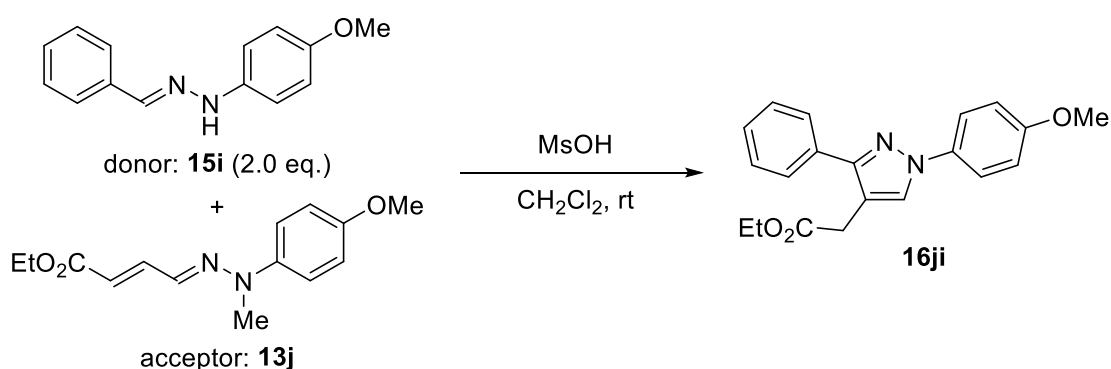
Table 12. Preparation of hydrazone donors **15i-15r**.



entry	aldehyde	R	hydrazone	time (h)	yield (%)
1	50a	H	15i	1.0	53
2	50c	4-OMe	15j	2.0	55
3	50b	4-Me	15k	2.0	60
4	50e	4-Cl	15l	3.0	48
5	50f	4-Br	15m	3.0	45
6	50g	4-CF ₃	15n	3.0	59
7	50h	4-NO ₂	15o	2.0	83
8	50y	3-Cl	15p	2.0	49
9	50x	2-OH	15q	2.0	53
10	50q	2-Np	15r	3.0	81

続いて、ジクロロメタン中 **13j** および合成したドナー**15i** を用いて交差縮合反応を検討した。なお、ドナーのイミノ炭素上の置換基をエステルから芳香環に変更したことにより、反応性が低下している可能性が考えられたため、Table 11 において目的物がより高収率で得られた条件である 2.0 当量のドナー**15i** を用いることとした。**13j** および **15i** をメタンスルホン酸 (2.0 当量) で処理すると、目的のピラゾール **16ji** は 31%と低収率に留まった (Table 13, entry 1)。ピラゾール **16ji** の収率の向上を目指して、メタンスルホン酸を 5.0 当量まで増量すると、**16ji** の収率が 83%まで向上した (entry 2)。この結果から、以降の検討では 5.0 当量のメタンスルホン酸を用いることとした。

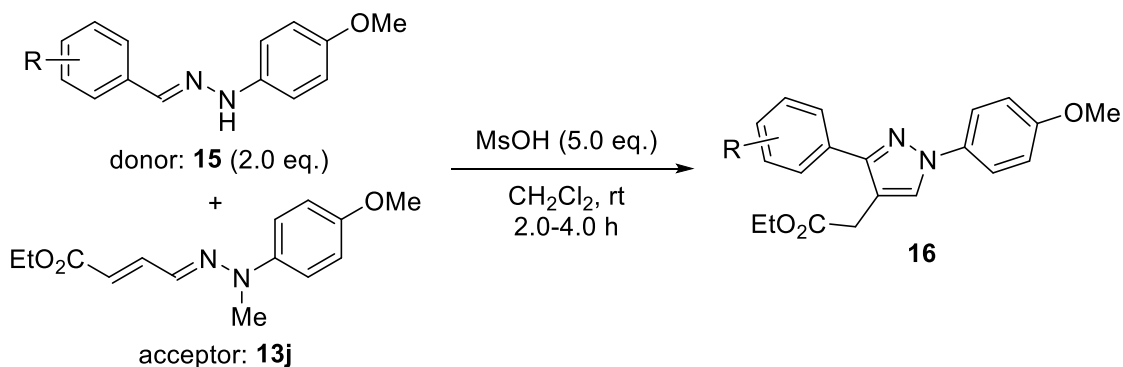
Table 13. Effect of the amounts of methanesulfonic acid for the cross-condensation.



entry	MsOH (eq.)	time (h)	yield (%)
1	2.0	3.0	31
2	5.0	2.0	83

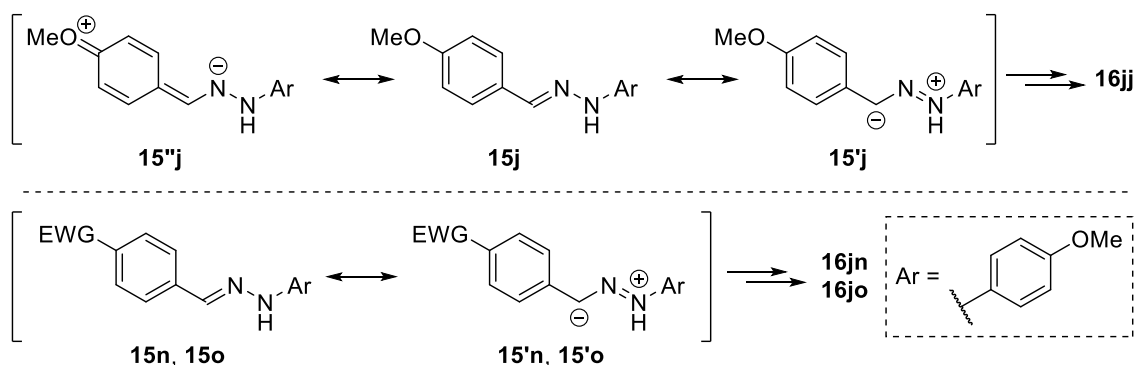
次に、ベンゼン環上の置換基について検討した (Table 14)。ベンゼン環上のパラ位に電子供与基であるメトキシ基やメチル基を有するドナー**15j** および **15k** を用いた場合、中程度の収率でピラゾール **16jj** および **16jk** が得られた (entries 1 and 2)。次に、クロロ基を有するヒドラゾン **15l** を用いて反応を行うと、良好な収率で **16jl** が得られた (entry 3)。一方、ブロモ基を有する **15m** を用いた場合は中程度の収率で **16jm** が得られた (entry 4)。続いて、電子求引基であるトリフルオロメチル基やニトロ基を有するヒドラゾン **15n** および **15o** を用いたところ、高収率でピラゾール **16jn** および **16jo** が得られた (entries 5 and 6)。さらに、3-クロロフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基および2-ナフチル基を有するヒドラゾン **15p**, **15q** および **15r** を用いた場合にも、対応するピラゾール **16jp**, **16jq** および **16jr** が良好な収率で得られた (entries 7-9)。以上の検討から、本反応の広い基質一般性が示された。

Table 14. Substituent effects on the benzene ring of hydrazone donors for the cross-condensation.



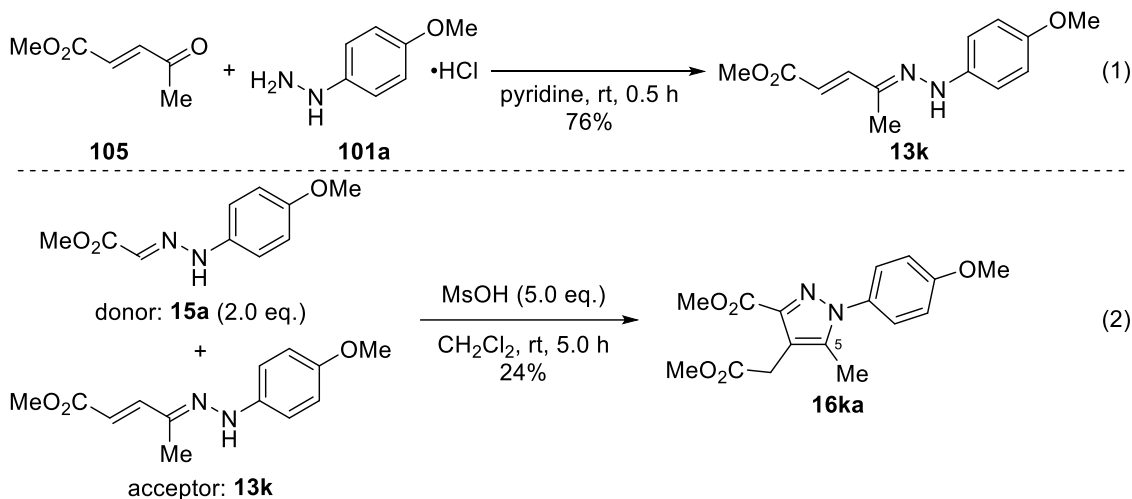
entry	hydrazone	R	pyrazole	yield (%)
1	15j	4-OMe	16jj	53
2	15k	4-Me	16jk	59
3	15l	4-Cl	16jl	72
4	15m	4-Br	16jm	58
5	15n	4-CF ₃	16jn	75
6	15o	4-NO ₂	16jo	99
7	15p	3-Cl	16jp	72
8	15q	2-OH	16jq	53
9	15r	2-Np	16jr	76

ドナー**15i**を用いた場合と比較して、**15j**で収率が低下した理由を以下のように考察した。第1章第3節第1項 Scheme 35に前述したヒドラゾン**6c**および**6d**と同様に、本反応の進行に重要な共鳴構造体**15'j**の他にメトキシ基の電子供与による**15''j**の寄与が存在すると考えられる (Scheme 65)。これにより**15'j**の寄与が減少し、1,2-ジアザ-1,3-ジエンへの求核付加反応が容易でなくなった結果、**16jj**の収率が低下したと考えている。一方、電子求引基を有する**15n**および**15o**では、**15'n**および**15'o**の寄与が増大しているため、イミノ炭素の求核付加反応が進行しやすくなっていることが、収率が高い理由であると考えている。



Scheme 65. Substituent effects on the benzene ring at imino carbon.

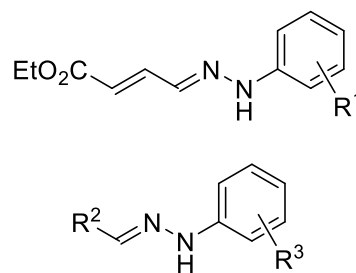
さらに、アクセプターとして α,β -不飽和ケトヒドラゾン **13k** を用いて、5 位に置換基を有するピラゾール **16la** の合成を検討した (Scheme 66)。必要な **13k** は、ピリジン中で (2*E*)-アセチルアクリル酸メチル (**105**) と 4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (**101a**) と縮合することで合成した (式 1)。なお、得られた **13k** の幾何異性は *E* 配置であることを確認している。合成した **13k** と **15a** をメタンスルホン酸 (5.0 当量) で処理することで、収率に改善の余地はあるものの、1,3,4,5-全置換ピラゾール **16ka** の合成に成功した (式 2)。



Scheme 66. Synthesis of fully-substituted pyrazole **16ka**.

以上の結果のまとめを下記に示した。

- 自己縮合反応において、ベンゼン環上の置換基 R^1 は電子供与基を有する場合は効率的に進行する。これは、1,2-ジアザ-1,3-ジエンの生成およびイミノ炭素の求核攻撃が進行しやすいためであると考えられる。一方、電子求引基を有する場合には収率の低下がみられた。これは、1,2-ジアザ-1,3-ジエンの生成およびイミノ炭素の求核攻撃が進行しにくいためであると考えられる。なお、ハロゲンを有する場合、本反応は効率的に進行したものの、その要因は不明である。
- 交差縮合反応において、ヒドラゾンドナー窒素原子上の置換基 R^3 には電子供与基が、イミノ炭素上の置換基 R^2 には電子求引基が適している。これらの置換基が適している要因は、1,2-ジアザ-1,3-ジエンやジアゼニウムの安定化に大きく寄与しているためであると考えられる。



第4節 非ステロイド性抗炎症薬 Lonazolac の合成

第2章第1節から第3節において、メタンスルホン酸存在下、ヒドラゾンおよび α,β -不飽和ヒドラゾンの β -炭素およびイミノ炭素の求核性を利用した縮合反応によるピラゾール合成法を見出し、様々なピラゾール類の合成に成功した。次に著者は、本反応を医薬品合成へと展開することを計画した。

Lonazolac は、1981年に Rainer らによって合成され、^{10a)} Riedel によって Diclofenac と同程度の ED₅₀ を示すことが報告された諸外国で用いられている非選択的非ステロイド性抗炎症薬である (Figure 6)。^{10b)} 非ステロイド性抗炎症薬はシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することにより抗炎症作用を示す。COX には、臓器恒常性維持に必要な COX-1 および炎症や痛みに関連する COX-2 の2つのサブタイプが存在する。一般的に、Lonazolac を含む非選択的抗炎症薬は、COX-2 阻害による主作用だけでなく、COX-1 阻害による副作用も発現しやすいといわれている。副作用軽減のため、Celecoxib などの COX-2 選択的非ステロイド性抗炎症薬が開発されたが、現在もなお Lonazolac の構造を基にした COX-2 選択的非ステロイド性抗炎症薬の創薬研究は活発に行われている。⁴³⁾ そのため、Lonazolac を簡便に合成する手法の開発は、医薬品開発に繋がる重要な方法となることが期待できる。

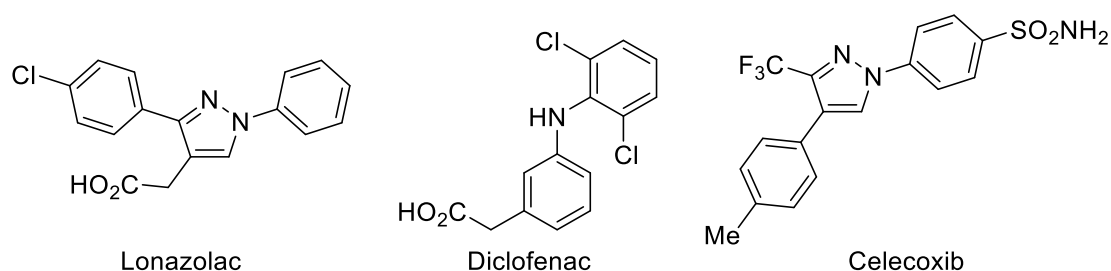
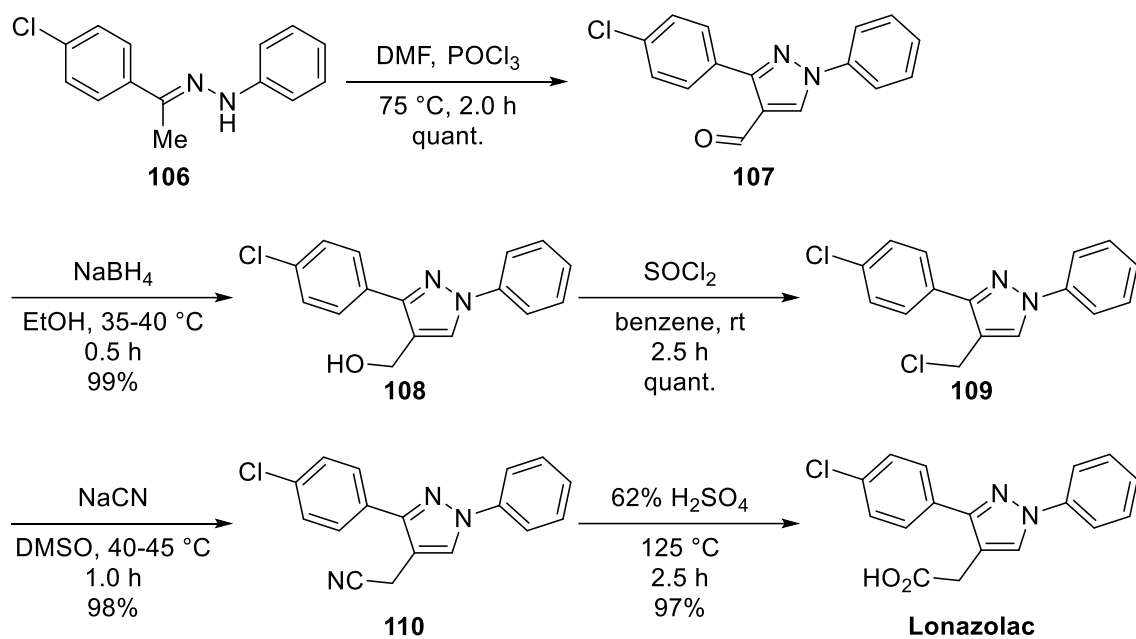


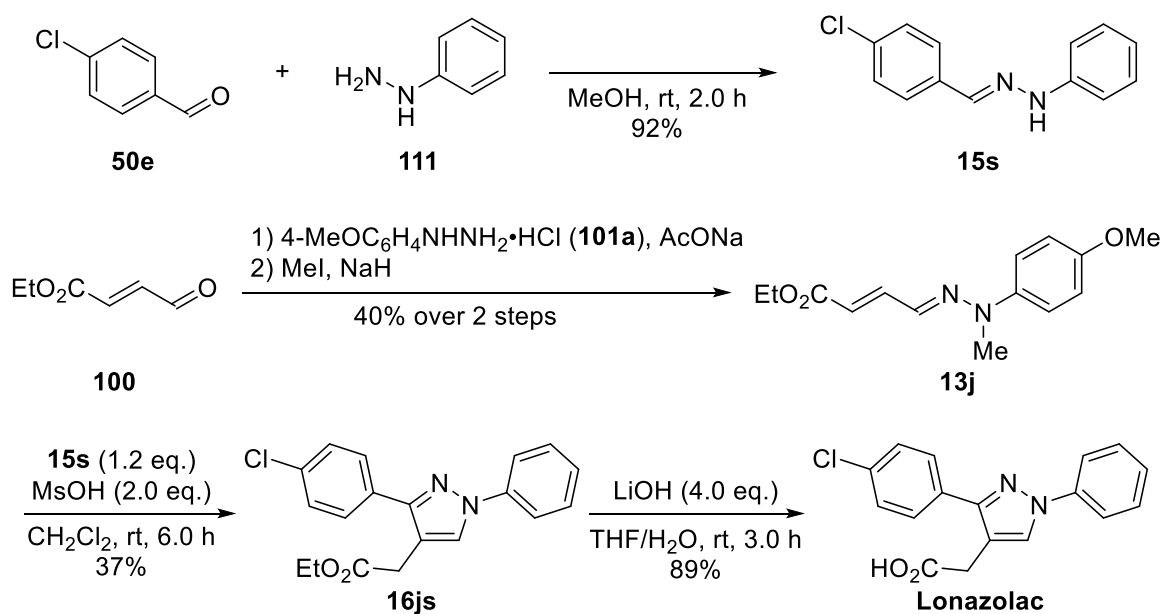
Figure 6. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (COX inhibitors).

次に、Rainer らの Lonazolac 合成法を Scheme 67 に示す。^{10a)} まず、ケトヒドラゾン **106** を *N,N*-ジメチルホルムアミド中、塩化ホスホリルと反応させることで4-ホルミルピラゾール **107** とした後、水素化ホウ素ナトリウムによる還元反応によりアルコール **108** を合成している。その後、ヒドロキシ基をクロロ基へと変換した後、シアン化ナトリウムを用いた求核置換反応によりニトリル **110** へと変換し、最後に酸性条件下で加水分解することにより Lonazolac の合成を達成している。本合成法は、いずれも安価な試薬が用いられており、全ての反応においてほとんど定量的に目的物が得られる優れた工業的な手法であるが、毒性の強いシアン化ナトリウムを用いる必要があり、安全面や健康面への影響が懸念される (**109**→**110**)。そこで著者は、ヒドラゾンおよび α,β -不飽和ヒドラゾンの求核性を利用した交差縮合反応を応用し、毒性の強い試薬を使用しない Lonazolac 合成法の開発に着手した。



Scheme 67. Known method for the synthesis of Lonazoloc.

著者は、以下のようにして Lonazoloc を合成した (Scheme 68)。縮合反応に必要なヒドラゾン **15s** は、4-クロロベンズアルデヒド (**50e**) とフェニルヒドラジン (**111**) を縮合することで合成した。また α,β -不飽和ヒドラゾン **13j** は、第2章第1節および第2章第3節第2項と同様に、(2E)-4-oxo-2-butenoic acid ethyl ester (**100**) と4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (**101a**) を縮合した後、N-メチル化することで合成した。次に、**13j** と **15s** をジクロロメタン中室温で、メタンスルホン酸で処理することでピラゾール **16js** を 37% の収率で得た。



Scheme 68. Synthesis of Lonazoloc.

その後、**16js** を水酸化リチウムによりエステルを加水分解することで **Lonazolac** を得ることに成功した。

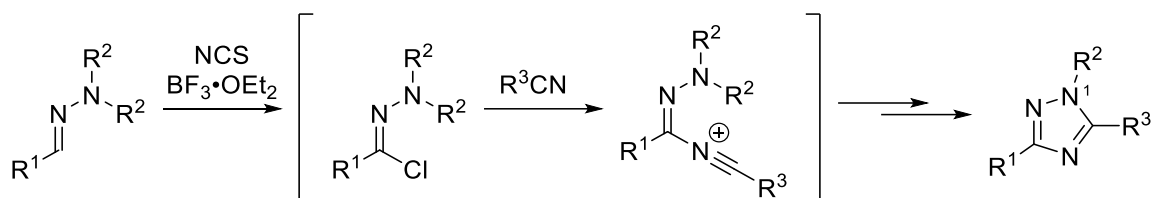
以上の結果から、市販の α,β -不飽和アルデヒド **100** から 4 工程、総収率 13% で **Lonazolac** を合成することに成功した。本手法は、収率に改善の余地はあるものの、毒性の低い試薬を用いて、穏和な反応条件で **Lonazolac** を合成することができる。

以上のように、著者は *N*-アリアルヒドラゾンと *N*-アリアル α,β -不飽和ヒドラゾンの縮合反応によるピラゾール合成法を開発した。本反応は、 α,β -不飽和ヒドラゾンの自己縮合反応だけでなく、 α,β -不飽和ヒドラゾンと異なるヒドラゾンとの交差縮合反応も可能であるため、多様なピラゾールを合成できる。また、グラムスケール合成も可能なピラゾールの実践的合成法であるため、今後の創薬研究への応用が期待される。

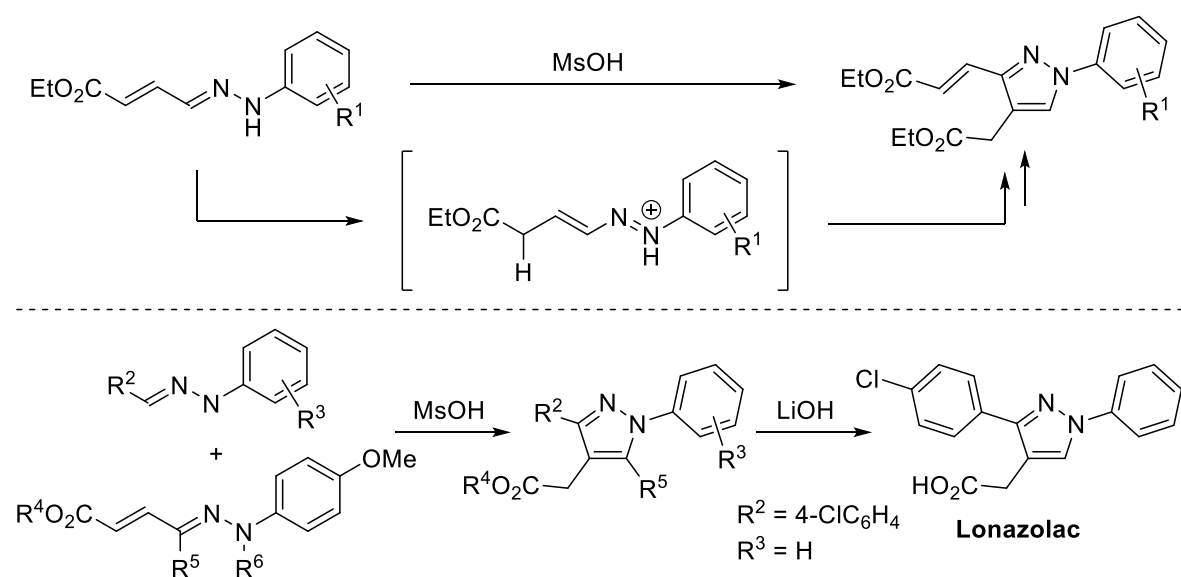
結論

著者は、ヒドラゾン類のイミノ炭素および β -炭素の求核攻撃を駆動力とする窒素-窒素結合含有ヘテロ環の新規合成法の開発に成功した。

- ① *N,N*-ジアルキルヒドラゾンのニトリル溶液に対し NCS および $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させると、形式的[3+2]-付加環化反応が進行し、*N*-アルキル-1,2,4-トリアゾールが得られることを見出した。本反応は、従来法では合成が困難であった窒素原子 (N1) 上にアルキル基を有するトリアゾールの系統的な合成が可能であるだけでなく、全ての置換基がアルキル基であるトリアゾールの合成にも成功した。



- ② α,β -不飽和ヒドラゾンに対しメタンスルホン酸を作用させると、 β -プロトン化反応による 1,2-ジアザ-1,3-ジエンの生成を経由して、縮合反応によりピラゾールが得られることを見出した。本反応は、 α,β -不飽和ヒドラゾンの自己縮合反応だけでなく、 α,β -不飽和ヒドラゾンと異なるヒドラゾンの交差縮合反応も可能である。また、本交差縮合反応を利用して、非ステロイド性抗炎症薬である Lonazolac の合成にも成功した。



謝辞

本研究に際して終始ご懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました恩師、上田昌史教授に衷心より感謝致します。また、種々有益な御助言と御指導を直接頂きました武田紀彦講師に厚く深謝致します。実験に際し種々の御協力を頂きました安井基博助教に厚く深謝致します。

本研究の論文審査にあたり、有益な御助言と御指導を賜りました主査の奥田健介教授、および副査の宮田興子学長、波多野学教授に感謝致します。

さらに本研究に際し、多大な御協力を頂きました伊藤勇太博士、野久保名菜恵学士、八幡菜由学士、鈴木世晋学士、岡崎真由子学士ならびに神戸薬科大学薬品化学研究室の諸氏に感謝致します。

MS および NMR を測定して下さいました中央分析室、竹内敦子准教授および都出千里講師に感謝致します。

末筆ながら、博士課程において経済的援助を賜りました独立行政法人日本学生支援機構および日本薬学会長井記念薬学研究奨励支援に感謝致します。

第3章 実験の部

^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian Mercury 300 MHz, 400 MHz JNM-ECZ400S, a Varian VNS AS 500 MHz or a Varian VNS AS 600 MHz operating at 300 MHz/75 MHz, 400 MHz/100 MHz, 500 MHz/125 MHz, or 600 MHz/150 MHz for ^1H and ^{13}C acquisitions, respectively. Chemical shifts are reported in ppm with the solvent resonance or TMS as the internal standard. Multiplicities are indicated by (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, sext = sextet, sept = septet, dd = doublet of doublets, td = triplet of doublets, m = multiplet, br = broad). Infrared (IR) spectra were recorded on a Perkin-Elmer SpectrumOne A spectrometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained by ESI method on Thermo Fisher Scientific Exactive Instrument. Melting points (uncorrected) were determined on BÜCHI M-565 apparatus. Flash column chromatography were performed using Silicycle silica gel (SiliaFlash® F60, 40-63 μm) or performed on Yamazen Automated Liquid Chromatography System Smart Flash EPCLC-AI-580S using ULTRAPACK SI-40B or Biotage Automated Liquid Chromatography System Isolera One using Biotage SNAP KP-Sil 25g or 50g or 100g silica gel cartridges. Preparative thin-layer chromatography (preparative TLC) separations were carried out on 0.25 or 0.50 mm E. Merck silica gel plates (60 F₂₅₄).

第1節 第1章第1節の実験

(E)-Benzaldehyde *N,N*-dimethylhydrazone (6a) [Scheme 21]. To a solution of benzaldehyde (**50a**) (2.0 g, 20 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) were added *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (1.8 mL, 24 mmol) and MgSO₄ (600 mg) at room temperature. After being stirred at room temperature for 40 min, the reaction mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane : EtOAc = 5 : 1) to afford the hydrazone **6a** (2.67 g, 90%) as a pale yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.²³⁾

(E)-Benzaldehyde *N*-methylhydrazone (52) [Scheme 21]. To a solution of benzaldehyde (**50a**) (508 μL, 5.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) were added methylhydrazine (**51b**) (395 μL, 7.5 mmol) and MgSO₄ (500 mg) at room temperature. After being stirred at room temperature for 1.5 h, the reaction mixture was filtered through short SiO₂ pad with CHCl₃. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the hydrazone **52** (635 mg, 95%) as a pale yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.²⁴⁾

Formal [3+2]-cycloaddition of *N,N*-dimethylhydrazone with acetonitrile [Scheme 22]. To a solution of **6a** (50 mg, 0.34 mmol) in dry acetonitrile (6.7 mL) were added NCS (68 mg, 0.51 mmol) and BF₃•OEt₂ (128 μL, 1.01 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at reflux. After being stirred for 23 h, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 10 : 1) to afford the triazole **7aa** (37.5 mg, 64%) and triazole **8** (8.6 mg, 9%).

1,5-Dimethyl-3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole (7aa). A white solid; Mp: 116-117 °C (EtOAc); IR (KBr): 1527 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40-7.27 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.5, 152.2, 130.6, 128.2, 127.9, 125.3, 34.4, 11.0; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₂N₃ 174.1026; Found 174.1030.

1-[(5-Methyl-3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-2,5-pyrrolidinedione (8). A colorless oil; IR (CHCl₃): 1723, 1524 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 3H), 5.72 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.72 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 175.6, 161.7, 154.7, 130.5, 129.3, 128.4, 126.4, 48.4, 28.1, 12.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₄H₁₄O₂N₄Na 293.1009; Found 293.1008.

Formal [3+2]-cycloaddition of *N,N*-dimethylhydrazone with acetonitrile [Table 3, entry 1]. To a solution of **6a** (30 mg, 0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added NCS (40 mg, 0.30 mmol) and BF₃•OEt₂ (76 μL, 0.60 mmol) at room temperature in the dark. The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for 13.5 h, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1) to afford the triazole **7aa** (31.2 mg, 90%).

[Table 3, entry 4]. To a solution of **6a** (30 mg, 0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added 1,3-dichloro-5,5-dimethylhydantoin (DCDMH) (59 mg, 0.30 mmol) and BF₃•OEt₂ (76 μL, 0.60 mmol) at room temperature in the dark. The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for 18 h, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1) to afford the triazole **7aa** (16.9 mg, 49%).

[Table 3, entry 5]. To a solution of **6a** (30 mg, 0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added NBS (53 mg, 0.30 mmol) and BF₃•OEt₂ (76 μL, 0.60 mmol) at room temperature in the dark. The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for 16 h, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1) to afford the triazole **7aa** (31.2 mg, 90%).

[Table 3, entry 6]. To a solution of **6a** (30 mg, 0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH) (86 mg, 0.30 mmol) and BF₃•OEt₂ (76 μL, 0.60 mmol) at room temperature in the dark. The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for 18 h, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1) to afford the triazole **7aa** (30.0 mg, 87%).

[Table 3, entry 7]. To a solution of **6a** (30 mg, 0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added NIS (68 mg, 0.30 mmol) and BF₃•OEt₂ (76 μL, 0.60 mmol) at room temperature in the dark. The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for 17 h, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1) to afford the triazole **7aa** (4.1 mg, 12%).

[Table 3, entry 8]. To a solution of **6a** (30 mg, 0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added NCS (40 mg, 0.30 mmol) and AlCl₃ (80 mg, 0.60 mmol) at room temperature in the dark. The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for 17.5 h, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1) to afford the triazole **7aa** (27.8 mg, 80%).

[Table 3, entry 11]. To a solution of **6a** (30 mg, 0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added NCS (40 mg, 0.30 mmol) and BF₃•OEt₂ (25 μL, 0.20 mmol) at room temperature in the dark. The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for 18 h, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1) to afford the triazole **7aa** (20.0 mg, 58%).

Formal [3+2]-cycloaddition of *N*-methylhydrazone with acetonitrile [Scheme 23]. To a solution of **52** (27 mg, 0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added NCS (40 mg, 0.30 mmol) and BF₃•OEt₂ (76 μL, 0.60 mmol) at room temperature in the dark. The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for 13.5 h, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1) to afford the triazole **7aa** (13.1 mg, 38%).

第2節 第1章第2節の実験

Benzoic acid 2,2-dimethylhydrazide (54) [Scheme 25, eq 1]. To a solution of *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (893 μL , 11.7 mmol) in Et_2O (3.0 mL) was added benzoyl chloride (**53**) (813 μL , 7.0 mmol) in Et_2O (5.9 mL) at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 1.0 h, the reaction mixture was basified with 10% NaOH aq. (6.0 mL) and extracted with Et_2O (20 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization (hexane/benzene) to afford the hydrazide **54** (723 mg, 63%) as a pale yellow solid. The spectral data were identical with those reported in the literature.²⁶⁾

***N,N*-Dimethylbenzenecarbohydrazonoyl chloride (9aa) [Scheme 25, eq 1].** To a solution of **54** (715 mg, 4.4 mmol) and PPh_3 (1.43 g, 5.5 mmol) in dry acetonitrile (8.7 mL) was added CCl_4 (420 μL , 4.4 mmol) dropwise at room temperature under argon atmosphere. After being stirred at same temperature for 4.5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by short column chromatography (hexane : Et_2O = 4 : 1) to afford the hydrazonoyl chloride **9aa** (347 mg, 44%) as a yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.²⁵⁾

Formal [3+2]-cycloaddition of hydrazonoyl chloride with acetonitrile [Scheme 25, eq 2]. To a solution of **9aa** (37 mg, 0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) was added $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (76 μL , 0.60 mmol) at room temperature in the dark. The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for 17 h, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl_3 (10 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl_3 : MeOH = 50 : 1) to afford the triazole **7aa** (28.3 mg, 82%).

Detection of intermediate in the reaction mixture by ESI-HRMS [Scheme 26]. To a solution of hydrazone **6a** (30 mg, 0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added NCS (40 mg, 0.30 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (76 μL , 0.60 mmol) at room temperature in the dark. The mixture was stirred at reflux for 1.0 h in the dark. The ESI (+)-MS spectrum of reaction mixture showed a peak of m/z 147.0916. The reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl_3 (10 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl_3 : MeOH = 49 : 1) to afford the hydrazide **54** (13.9 mg, 42%).

Detection of intermediate in the reaction mixture by ESI-HRMS [Scheme 28]. To a solution of hydrazone **6a** (30 mg, 0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added NCS (40 mg, 0.30 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (76 μL , 0.60 mmol) at room temperature in the dark. The mixture was stirred at reflux for 12 h in the dark. The ESI (+)-MS spectrum of reaction mixture showed peaks of m/z 147.0917 which indicated the intermediate **Fa**, m/z 165.1024 which indicated the hydrazide **54** and m/z 174.1029 which indicated the triazole **7aa**.

***N*-(Phenylmethylene)-1-pyrrolidinamine (57) [Scheme 30, eq 1].** To a solution of benzaldehyde (**50a**) (620 μL , 6.0 mmol) in pyridine (10 mL) was added 1-aminopyrrolidine hydrochloride (**56**) (613 mg, 5.0 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at same temperature. After being stirred for 1.0 h, the reaction mixture was diluted with H_2O (10 mL) and extracted with CHCl_3 (20 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (toluene) to afford the hydrazone **57** (804 mg, 92%) as a pale yellow solid. The spectral data were identical with those reported in the literature.²⁷⁾

Formal [3+2]-cycloaddition of 57 with acetonitrile [Scheme 30, eq 2]. To a solution of hydrazone **57** (35 mg, 0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added NCS (40 mg, 0.30 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (76 μL , 0.60 mmol) at room temperature in the dark. The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for 18 h, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl_3 (10 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl_3 : MeOH = 50 : 1) to afford the triazole **58** (23.7 mg, 44%).

***N*-[4-(5-Methyl-3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butyl]acetamide (58).** A yellow oil; IR (neat): 3287, 1655, 1553 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.12, (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.28 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.92 (quint, J = 7.5 Hz, 2H), 1.56 (quint, J = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170.2, 160.6, 152.5, 131.0, 129.0, 128.5, 126.0, 47.7, 38.9, 27.1, 26.4, 23.3, 12.0; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{Na}$ 295.1529; Found 295.1529.

第3節 第1章第3節第1項の実験

Preparation of *N,N*-dimethylhydrazones [Table 4]. To a solution of corresponding aryl aldehydes in pyridine was added *N,N*-dimethylhydrazine hydrochloride (1.05-1.2 eq.) at room temperature. After being stirred at reflux for several hours, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography to afford the *N,N*-dimethylhydrazones **6b**, **6c**, **6e**, **6g**, **6h**, **6k**, **6n**, **6q**.

(*E*)-4-Methylbenzaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6b) [entry 1]. 4-Methylbenzaldehyde (**50b**) (907 μ L, 8.0 mmol), *N,N*-dimethylhydrazine hydrochloride (**59**) (859 mg, 8.9 mmol) and pyridine (10 mL) were used. The crude product was purified by column chromatography (toluene) to afford the hydrazone **6b** (1.09 g, 84%) as a pale yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁴⁴⁾

(*E*)-4-Methoxybenzaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6c) [entry 2]. 4-Methoxybenzaldehyde (**50c**) (889 μ L, 7.34 mmol), *N,N*-dimethylhydrazine hydrochloride (**59**) (851 mg, 8.81 mmol) and pyridine (20 mL) were used. The crude product was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 3 : 1) to afford the hydrazone **6c** (1.25 g, 96%) as a pale yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.^{23, 45)}

(*E*)-4-Chlorobenzaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6e) [entry 3]. 4-Chlorobenzaldehyde (**50e**) (1.0 g, 7.11 mmol), *N,N*-dimethylhydrazine hydrochloride (**59**) (824 mg, 8.54 mmol) and pyridine (20 mL) were used. The crude product was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 3 : 1) to afford the hydrazone **6e** (1.04 g, 80%) as a pale yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.^{44, 46)}

(*E*)-4-(Trifluoromethyl)benzaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6g) [entry 4]. 4-(Trifluoromethyl)benzaldehyde (**50g**) (943 μ L, 7.0 mmol), *N,N*-dimethylhydrazine hydrochloride (**59**) (710 mg, 7.35 mmol) and pyridine (10 mL) were used. The crude product was purified by column chromatography (toluene) to afford the hydrazone **6g** (1.12 g, 74%) as a pale yellow solid. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁴⁵⁾

(*E*)-4-Nitrobenzaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6h) [entry 5]. 4-Nitrobenzaldehyde (**50h**) (1.0 g, 6.62 mmol), *N,N*-dimethylhydrazine hydrochloride (**59**) (767 mg, 7.94 mmol) and pyridine (20 mL) were used. The crude product was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 3 : 1)

to afford the hydrazone **6h** (1.03 g, 80%) as an orange solid. The spectral data were identical with those reported in the literature.^{23, 45)}

(E)-3-Methoxybenzaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6k) [entry 6]. 3-Methoxybenzaldehyde (**50k**) (1.0 mL, 8.22 mmol), *N,N*-dimethylhydrazine hydrochloride (**59**) (952 mg, 9.86 mmol) and pyridine (10 mL) were used. The crude product was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 3 : 1) to afford the hydrazone **6k** (1.36 g, 93%) as a yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁴⁷⁾

(E)-2-Methoxybenzaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6n) [entry 7]. 2-Methoxybenzaldehyde (**50n**) (1.0 g, 7.35 mmol), *N,N*-dimethylhydrazine hydrochloride (**59**) (851 mg, 8.81 mmol) and pyridine (10 mL) were used. The crude product was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 3 : 1) to afford the hydrazone **6n** (826 mg, 63%) as a yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.²⁴⁾

(E)-2-Naphthalenecarboxaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6q) [entry 8]. 2-Naphthalene carboxaldehyde (**50q**) (300 mg, 1.92 mmol), *N,N*-dimethylhydrazine hydrochloride (**59**) (223 mg, 2.31 mmol) and pyridine (5.0 mL) were used. The crude product was purified by column chromatography (hexane : EtOAc = 5 : 1) to afford the hydrazone **6n** (311 mg, 82%) as a yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.^{23, 45)}

(E)-4-Bromobenzaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6f) [Table 5, entry 1]. To a solution of 4-bromobenzaldehyde (**50f**) (925 mg, 5.0 mmol) in MeOH (10 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (457 μ L, 6.0 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 3.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (2.0 mL) and then added saturated NaHSO₃ aq. (5.0 mL) and shaken for approximately 30 sec and extracted with hexane (20 mL \times 3). The organic phase was concentrated under reduced pressure to afford the hydrazone **6f** (613 mg, 54%) as a white solid. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁴⁵⁾ The crude product **6f** was used without the further purification.

(E)-4-[(2,2-Dimethylhydrazinylidene)methyl]benzoic acid methyl ester (6i) [entry 2]. To a solution of 4-formylbenzoic acid methyl ester (**50i**) (1.64 g, 10.0 mmol) in MeOH (10 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (1.14 mL, 15.0 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 1.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the hydrazone **6i** (2.07 g, quant.) as a yellow solid. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁴⁵⁾ The crude product **6i** was used without further purification.

(E)-3-Methylbenzaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6j) [entry 3]. To a solution of 3-methylbenzaldehyde (**50j**) (1.17 mL, 10.0 mmol) in MeOH (20 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (913 μ L, 12.0 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 1.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (2.0 mL) and then added saturated NaHSO₃ aq. (5.0 mL) and shaken for approximately 30 sec and extracted with hexane (20 mL \times 3). The organic phase was concentrated under reduced pressure to afford the hydrazone **6j** (1.51 g, 93%) as a yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁴⁶⁾ The crude product **6j** was used without further purification.

(E)-3-Bromobenzaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6l) [entry 4]. To a solution of 3-bromobenzaldehyde (**50l**) (586 μ L, 5.0 mmol) in MeOH (10 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (457 μ L, 6.0 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 1.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the hydrazone **6l** (1.11 g, 98%) as a colorless oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁴⁸⁾ The crude product **6l** was used without further purification.

(E)-2-Methylbenzaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6m) [entry 5]. To a solution of 2-methylbenzaldehyde (**50m**) (1.16 mL, 10.0 mmol) in MeOH (20 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (913 μ L, 12.0 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 1.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (2.0 mL) and then added saturated NaHSO₃ aq. (5.0 mL) and shaken for approximately 30 sec and extracted with hexane (20 mL \times 3). The organic phase was concentrated under reduced pressure to afford the hydrazone **6m** (1.67 g, quant.) as a yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.^{24, 45)} The crude product **6m** was used without further purification.

(E)-2-Bromobenzaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6o) [entry 6]. To a solution of 2-bromobenzaldehyde (**50o**) (578 μ L, 5.0 mmol) in MeOH (10 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (457 μ L, 6.0 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 1.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the hydrazone **6o** (869 mg, 76%) as a pale yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.²³⁾ The crude product **6o** was used without further purification.

(E)-1-Naphthalenecarboxaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6p) [entry 7]. To a solution of 1-naphthalene-carboxaldehyde (**50p**) (407 μ L, 3.0 mmol) in MeOH (6.0 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (274 μ L, 3.6 mmol) at room temperature. After being stirred at same

temperature for 2.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (toluene) to afford the hydrazone **6p** (582 mg, 98%) as a pale yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁴⁹⁾

(E)-Cyclohexanecarboxaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6s) [entry 8]. To a solution of cyclohexanecarboxaldehyde (**50s**) (1.21 mL, 10 mmol) in MeOH (20 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (1.14 mL, 15 mmol) at room temperature. After being stirred for 3.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Yamazen Smart Flash EPCLC-AI-580S using ULTRAPACK SI-40B) (hexane : EtOAc = 19 : 1 to 47 : 13) to afford the hydrazone **6s** (1.47 g, 96%) as a colorless oil; IR (neat): 1607 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 5H), 1.34-1.16 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 144.0, 43.2, 41.2, 31.3, 25.9, 25.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₉H₁₉N₂ 155.1543; Found 155.1542.

(E)-Pentanal 2,2-dimethylhydrazone (6t) [entry 9]. To a solution of pentanal (**50t**) (1.06 mL, 10 mmol) in MeOH (20 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (1.14 mL, 15 mmol) at room temperature. After being stirred for 3.5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : EtOAc = 5 : 1) to afford the hydrazone **6t** (641 mg, 50%) as a pale yellow oil; IR (neat): 1620 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.23 (td, *J* = 7.8, 5.6, Hz, 2H), 1.46 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 139.7, 43.3, 32.7, 29.8, 22.2, 13.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₇H₁₇N₂ 129.1386; Found 129.1388.

(E)-Benzenepropanal 2,2-dimethylhydrazone (6u) [entry 10]. To a solution of benzenepropanal (**50u**) (1.32 mL, 10 mmol) in MeOH (20 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (1.14 mL, 15 mmol) at room temperature. After being stirred for 3.5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (toluene : EtOAc = 5 : 1) to afford the hydrazone **6u** (1.46 g, 83%) as a colorless oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁵⁰⁾

(E)- α -Methylbenzeneacetaldehyde 2,2-dimethylhydrazone (6v) [entry 11]. To a solution of 2-phenylpropanal (**50v**) (671 μ L, 5.0 mmol) in MeOH (10 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (**51a**) (457 μ L, 6.0 mmol) at room temperature. After being stirred for 2.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Biotage Isolera One using Biotage SNAP KP-Sil 100g) (hexane : EtOAc = 24 : 1 to 3 : 1) to afford the hydrazone **6v** (707 mg, 80%) as a pale yellow oil. The spectral data were identical

with those reported in the literature.⁵¹⁾

2,2-Dimethylpropionic acid 4-formylphenyl ester (50d) [Scheme 31]. To a solution of 4-hydroxybenzaldehyde (**50w**) (733 mg, 6.0 mmol) in CH₂Cl₂ (7.3 mL) were added pyridine (823 μ L, 10.2 mmol) and DMAP (73 mg, 0.60 mmol) at 0 °C and then slowly added pivaloyl chloride (1.1 mL, 9.0 mmol) at the same temperature. After being stirred at room temperature for 1.0 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : EtOAc = 5 : 1) to afford the pivalate **50d** (1.40 g, quant.) as a colorless oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.²⁸⁾

(E)-2,2-Dimethylpropionic acid 4-[(2,2-dimethylhydrazinylidene)methyl]phenyl ester (6d) [Scheme 31]. To a solution of **50d** (1.40 g, 6.0 mmol) in MeOH (12 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (486 μ L, 7.2 mmol) at room temperature. After being stirred for 1.5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : EtOAc = 10 : 1) to afford the hydrazone **6d** (1.33 g, 89%) as white crystals; Mp: 72-74 °C (hexane); IR (KBr): 1744, 1563 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 1.35 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 176.9, 150.2, 134.4, 131.8, 126.3, 121.4, 42.8, 39.0, 27.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₄H₂₁O₂N₂ 249.1598; Found 249.1596.

2-(2,2-Diethoxyethoxy)benzaldehyde (61) [Scheme 32]. To a solution of salicylaldehyde (**50x**) (5.2 mL, 50 mmol) in DMF (50 mL) were added bromoacetaldehyde diethyl acetal (**60**) (8.1 mL, 52.5 mmol) and K₂CO₃ (14 g, 100 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 100 °C. After being stirred for 23 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and then filtered through celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in Et₂O (30 mL) and H₂O (20 mL) and extracted with Et₂O (30 mL \times 3). The organic phase was washed with H₂O (20 mL \times 3), brine (20 mL) and dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : EtOAc = 10 : 1) to afford the 2-(2,2-diethoxyethoxy)benzaldehyde (**61**) (10.6 g, 89%) as a yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.²⁹⁾

2-Benzofurancarboxaldehyde (50r) [Scheme 32]. A solution of aldehyde **61** (10.6 g, 44 mmol) in AcOH (18 mL) and H₂O (2.4 mL) was stirred at reflux. After being stirred for 48 h at the same temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in Et₂O (120 mL) and washed with sat. NaHCO₃ aq. (24 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash

column chromatography (hexane : EtOAc = 20 : 1 to 10 : 1) to afford the 2-benzofurancarboxaldehyde (**50r**) (1.04 g, 16%) as a pale yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.²⁹⁾

(E)-2-Benzofurancarboxaldehyde dimethyl hydrazone (6r) [Scheme 32]. To a solution of 2-benzofurancarboxaldehyde (**50r**) (1.0 g, 7.1 mmol) in MeOH (14 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (648 μ L, 8.5 mmol) at room temperature. After being stirred for 1.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (1.0 mL) and then added sat. NaHSO₃ aq. (5.0 mL) and shaken for approximately 30 sec and extracted with hexane (20 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the hydrazone **6r** (997.5 mg, 75%) as a yellow oil; IR (neat): 1595 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.05 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 154.6, 154.0, 128.8, 124.1, 122.8, 121.3, 120.5, 111.2, 103.2, 42.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₃ON₂ 189.1022; Found 189.1022. The crude product **6r** was used without the further purification.

General procedure for formal [3+2]-cycloaddition of *N,N*-dimethylhydrazones with acetonitrile [Scheme 33]. To a solution of hydrazones **6b-6v** (0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added NCS (40 mg, 0.30 mmol) and BF₃•OEt₂ (76 μ L, 0.60 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for several hours, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC or flash column chromatography to afford the corresponding triazoles **7ba-7va**.

1,5-Dimethyl-3-(4-methylphenyl)-1*H*-1,2,4-triazole (7ba). Hydrazone **6b** (37.4 mg, 0.23 mmol) was used. 42.4 mg, 98% yield; Reaction time: 17 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A white solid; Mp: 204-205 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 1536 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 160.6, 152.7, 138.8, 129.2, 128.2, 125.9, 35.1, 21.3, 11.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₄N₃ 188.1182; Found 188.1184.

1,5-Dimethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-1,2,4-triazole (7ca). Hydrazone **6c** (50.0 mg, 0.28 mmol) was used. 39.9 mg, 68% yield; Reaction time: 24 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A white solid; Mp: 117-119 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 1538 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 160.2, 160.1, 152.5, 127.3, 123.6, 113.7, 55.1, 35.0, 11.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₄ON₃ 204.1131; Found 204.1135.

2,2-Dimethylpropionic acid 4-(1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl ester (7da). 28.6 mg, 52% yield; Reaction time: 17.5 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A white solid; Mp: 184-185 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 1736 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 176.8, 159.8, 152.8, 151.6, 128.5, 127.0, 121.5, 39.0, 35.1, 27.0, 11.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₅H₁₉O₂N₃Na 296.1370; Found 296.1366.

3-(4-Chlorophenyl)-1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazole (7ea). Hydrazone **6e** (41.5 mg, 0.23 mmol) was used. 40.7 mg, 85% yield; Reaction time: 17 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A white solid; Mp: 176 °C (decomposed) (hexane/EtOAc); IR (KBr): 1526 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.6, 153.0, 134.7, 129.6, 128.7, 127.3, 35.2, 11.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₁N₃³⁵Cl 208.0636; Found 208.0636.

3-(4-Bromophenyl)-1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazole (7fa). 35.4 mg, 70% yield; Reaction time: 22 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow solid; Mp: 194-196 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 1524 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.6, 153.0, 131.6, 130.0, 127.5, 123.0, 35.2, 11.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₁N₃⁷⁹Br 252.0131; Found 252.0129.

1,5-Dimethyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-1,2,4-triazole (7ga). 34.3 mg, 71% yield; Reaction time: 17 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow solid; Mp: 167-169 °C (EtOAc); IR (KBr): 1620 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.1, 153.2, 134.4, 131.2 (C-F, ²*J*_{C-F} = 32.2 Hz), 130.7 (C-F, ²*J*_{C-F} = 32.2 Hz), 130.3 (C-F, ²*J*_{C-F} = 32.2 Hz), 129.9 (C-F, ²*J*_{C-F} = 32.2 Hz), 129.5 (C-F, ¹*J*_{C-F} = 270.4 Hz), 126.2, 125.9 (C-F, ¹*J*_{C-F} = 270.4 Hz), 125.5 (C-F, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz), 125.42 (C-F, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz), 125.37 (C-F, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz), 125.3 (C-F, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz), 122.3 (C-F, ¹*J*_{C-F} = 270.4 Hz), 118.7 (C-F, ¹*J*_{C-F} = 270.4 Hz), 35.2, 11.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₁N₃F₃ 242.0900; Found 242.0904.

1,5-Dimethyl-3-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,4-triazole (7ha). Hydrazone **6h** (468 mg, 2.42 mmol) was used. 373.9 mg, 71% yield; Reaction time: 22 h; Purification by Biotage Isolera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g (CHCl₃ to CHCl₃ : MeOH = 24 : 1); A white solid; Mp: 286 °C (decomposed) (hexane/EtOAc); IR (KBr): 1602, 1509 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, THF-*d*₈) δ: 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, THF-*d*₈) δ: 160.0, 154.1, 135.0, 132.0, 129.4, 128.3, 35.4, 11.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₁O₂N₄ 219.0877;

Found 219.0877.

4-(1,5-Dimethyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)benzoic acid methyl ester (7ia). 30.5 mg, 66% yield; Reaction time: 16.5 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 20 : 1); A yellow solid; Mp: 190-192 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 1728 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.8, 159.6, 153.2, 135.2, 130.2, 129.8, 125.8, 52.1, 35.3, 11.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₄O₂N₃ 232.1081; Found 232.1081.

1,5-Dimethyl-3-(3-methylphenyl)-1H-1,2,4-triazole (7ja). 35.5 mg, 95% yield; Reaction time: 17.5 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A white solid; Mp: 110-112 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 1529 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.6, 152.7, 138.1, 130.8, 129.7, 128.4, 126.6, 123.1, 35.1, 21.3, 11.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₄N₃ 188.1182; Found 118.1182.

1,5-Dimethyl-3-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (7ka). Hydrazone **6k** (50.0 mg, 0.28 mmol) was used. 48.5 mg, 85% yield; Reaction time: 21 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A white solid; Mp: 104-105 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 1614 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.5, 159.8, 152.8, 132.4, 129.6, 118.6, 115.7, 110.5, 55.4, 35.2, 11.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₄ON₃ 204.1131; Found 204.1135.

3-(3-Bromophenyl)-1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazole (7la). 31.9 mg, 63% yield; Reaction time: 17 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow solid; Mp: 97-99 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 1601 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.1, 153.0, 133.0, 131.8, 130.0, 129.0, 124.5, 122.7, 35.3, 11.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₁N₃⁷⁹Br 252.0131; Found 252.0131.

1,5-Dimethyl-3-(2-methylphenyl)-1H-1,2,4-triazole (7ma). 19.4 mg, 52% yield; Reaction time: 16 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1530 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.2, 151.9, 136.7, 130.9, 130.4, 129.2, 128.4, 125.5, 35.1, 21.4, 11.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₄N₃ 188.1182; Found 118.1180.

1,5-Dimethyl-3-(2-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole (7na). Hydrazone **6n** (50.0 mg, 0.28 mmol) was used. 31.4 mg, 55% yield; Reaction time: 19 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 10 : 1); A colorless oil; IR (neat): 1585 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 158.5, 156.8, 151.8, 130.3, 129.9, 120.3, 119.8, 111.2, 55.9, 35.3, 12.0; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₁H₁₃ON₃Na 226.0951; Found 226.0951.

3-(2-Bromophenyl)-1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazole (7oa). 30.4 mg, 60% yield; Reaction time: 17 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1524 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.9, 152.3, 133.6, 132.3, 131.4, 129.9, 127.1, 121.7, 35.3, 11.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₁N₃⁷⁹Br 252.0131; Found 252.0131.

1,5-Dimethyl-3-(1-naphthalenyl)-1H-1,2,4-triazole (7pa). Hydrazone **6p** (50.0 mg, 0.25 mmol) was used. 45.8 mg, 81% yield; Reaction time: 14.5 h; Purification by preparative TLC (EtOAc); A white solid; Mp: 139-141 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 1530 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.9, 152.3, 133.9, 130.9, 129.5, 128.3, 128.2, 127.5, 126.6, 126.3, 125.7, 125.1, 35.3, 11.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₄N₃ 224.1182; Found 224.1183.

1,5-Dimethyl-3-(2-naphthalenyl)-1H-1,2,4-triazole (7qa). Hydrazone **6q** (57.6 mg, 0.29 mmol) was used. 57.2 mg, 88% yield; Reaction time: 14.5 h; Purification by preparative TLC (EtOAc); A white solid; Mp: 140-142 °C (EtOAc); IR (KBr): 1530 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.56 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93-7.83 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.3, 152.7, 133.5, 133.2, 128.3, 128.2, 128.0, 127.5, 126.1, 126.0, 125.1, 123.6, 35.4, 12.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₄N₃ 224.1182; Found 224.1183.

3-(3-Chlorobenzofran-2-yl)-1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazole (7ra). 24.5 mg, 49% yield; Reaction time: 17.5 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A pale yellow solid; Mp: 159-161 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 1517 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.56 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 153.2, 153.1, 152.6, 142.5, 127.1, 126.2, 123.6, 119.3, 111.9, 110.6, 35.6, 11.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₁₀ON₃³⁵ClNa 270.0405; Found 270.0403.

3-Cyclohexyl-1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazole (7sa). 23.8 mg, 66% yield; Reaction time: 16.5 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 20 : 1); A colorless oil; IR (neat): 1509 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.75 (s, 3H), 2.66 (tt, *J* = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.71, (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.54 (q, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.42-1.24 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.0, 151.8, 37.5, 34.8, 31.9, 26.1, 25.9, 11.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₈N₃ 180.1495; Found 180.1497.

3-Butyl-1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazole (7ta). 19.1 mg, 62% yield; Reaction time: 18 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1515 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.75 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.70 (quint, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.39 (sext, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.1, 152.0, 34.7, 30.5, 27.8, 22.4, 13.7, 11.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₈H₁₆N₃ 154.1339; Found 154.1341.

1,5-Dimethyl-3-(2-phenylethyl)-1H-1,2,4-triazole (7ua). 19.6 mg, 49% yield; Reaction time: 17.5 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1515 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.32-7.16 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.2, 152.2, 141.4, 128.3, 128.2, 125.9, 34.8, 34.6, 30.2, 11.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₆N₃ 202.1339; Found 202.1338.

1,5-Dimethyl-3-(1-phenylethyl)-1H-1,2,4-triazole (7va). 21.0 mg, 52% yield; Reaction time: 17.5 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1508 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.37-7.26 (m, 4H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.6, 152.2, 144.3, 128.4, 127.4, 126.3, 39.4, 34.9, 20.7, 11.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₆N₃ 202.1339; Found 202.1338.

第4節 第1章第3節第2項の実験

2,2-Diethylhydrazinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (65a) [Scheme 37]. To a solution of carbazic acid *tert*-butyl ester (**64**) (4.0 g, 30 mmol) in acetonitrile were added iodoethane (6.1 mL, 75 mmol) and DIPEA (16 mL, 90 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 6.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : EtOAc = 2 : 1) to afford the 2,2-diethylhydrazine **65a** (4.60 g, 82%) as a white solid; Mp: 53-57 °C (hexane); IR (KBr) 3240, 1712 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.23 (br s, 1H), 2.72 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 155.2, 79.3, 51.9, 28.2, 11.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₉H₂₀O₂N₂Na 211.1417; Found 211.1416.

(E)-Benzaldehyde 2,2-diethylhydrazone (6w) [Scheme 37]. To a solution of 2,2-diethylhydrazine **65a** (1.9 g, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added trifluoroacetic acid (5.0 mL) at room temperature. After being stirred for 1.5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product **66a** dissolved in MeOH (20 mL) and then added benzaldehyde (**50a**) (1.0 mL, 10 mmol), pyridine (1.2 mL, 15 mmol) at room temperature. After being stirred for 1.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (20 mL) and washed with 1 M HCl aq. (10 mL), sat. NaHCO₃ aq. (10 mL), brine (10 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : EtOAc = 10 : 1) to afford the hydrazone **6w** (585 mg, 33%, 2 steps) as a yellow oil; IR (neat): 1559 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H) 3.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 137.4, 130.1, 128.3, 126.7, 125.2, 46.6, 11.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₇N₂ 177.1386; Found 177.1384.

2,2-Dihexylhydrazinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (65b) [Scheme 37]. To a solution of carbazic acid *tert*-butyl ester (**64**) (4.0 g, 30 mmol) in acetonitrile (30 mL) were added 1-iodohexane (15 mL, 105 mmol) and DIPEA (16 mL, 90 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 6.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : EtOAc = 10 : 1) to afford the 2,2-dihexylhydrazine **65b** (7.96 g, 88%) as a white solid; Mp: 30-32 °C; IR (KBr): 3230, 1699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.22 (br s, 1H), 2.64 (br m, 4H), 1.48-1.22 (m, 25H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 155.1, 79.4, 58.3, 31.7, 28.3, 26.9, 26.8, 22.6, 14.0; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₇H₃₆O₂N₂Na 323.2669; Found 323.2668.

(E)-Benzaldehyde 2,2-dihexylhydrazone (6x) [Scheme 37]. To a solution of 2,2-dihexylhydrazine **65b** (3.0 g, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added trifluoroacetic acid (5.0 mL) at room temperature. After being stirred for 3.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product **66b** dissolved in MeOH (20 mL) and then added benzaldehyde (**50a**) (683 μL, 6.7 mmol) and pyridine (1.6 mL, 20 mmol) at room temperature. After being stirred for 3.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (20 mL) and washed with 1 M HCl aq. (10 mL), sat. NaHCO₃ aq. (10 mL), brine (10 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : Et₂O = 20 : 1) to afford the hydrazone **6x** (1.75 g, 90%, 2 steps) as a yellow oil; IR (neat): 1560 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.26 (br m, 4H), 1.59 (br quint, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.35-1.30 (m, 12H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 137.7, 128.5, 128.3, 126.4, 125.1, 53.5, 31.7, 26.9, 26.8, 22.6, 14.0; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₃₃N₂ 289.2638; Found 289.2636.

Preparation of hydrazone 6y [Scheme 38]. To a suspension of 2-hydrazinoethanol (**67**) (850 μL, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added ethylene oxide (**68**) (1.0 M in CH₂Cl₂, 10 mL, 10 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at reflux. After being stirred for 15 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product **69** dissolved in MeOH (16 mL) and then added benzaldehyde (**50a**) (790 μL, 7.8 mmol) at room temperature. After being stirred for 2.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product **70** was used without the further purification.

(E)-2,2-Dimethylpropanoic acid 1,1'-(2-benzylidenenaminimino)bis(2,1-ethanediyl) ester (6y) [Scheme 38]. To a suspension of hydrazone **70** in CH₂Cl₂ (18 mL) were slowly added pyridine (2.4 mL, 30 mmol), DMAP (220 mg, 1.8 mmol) and pivaloyl chloride (3.2 mL, 26 mmol) at 0 °C and then stirred at the same temperature. After being stirred for 1.0 h, pivaloyl chloride (2.2 mL, 18 mmol) was slowly added to the reaction mixture. After additional 30 min, the reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and extracted with CHCl₃ (20 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in CHCl₃ (20 mL) and basified by 1 M NaOH aq. (20 mL) and then extracted with CHCl₃ (20 mL × 2). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : EtOAc = 20 : 1) to afford the hydrazone **6y** (1.31 g, 44%, 3 steps) as a yellow oil; IR (neat): 1744, 1563 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 3.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.20 (s, 18H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.4, 136.6, 130.9, 128.4, 127.3, 125.5, 61.7, 52.6, 38.7, 27.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₁H₃₂O₄N₂Na 399.2254; Found 399.2248.

Preparation of hydrazone 6z [Scheme 39]. Diisopropylamine **71** (2.8 mL, 20 mmol) was added to conc. HCl (2.0 mL, 24 mmol) at 0 °C. Then, to the resulting mixture was added NaNO₂ (1.7 g, 25 mmol) in H₂O (4.0 mL) at the same temperature and stirred at room temperature. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was diluted with Et₂O (20 mL) and extracted with Et₂O (20 mL × 3). The organic phase was washed with brine (10 mL) and dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 4 M HCl aq. (59 mL) and Zn powder (1.6 g, 25 mmol) was added at room temperature. After being stirred at the same temperature for 4.0 h, Zn powder (8.0 g, 125 mmol) was added and then stirred for 30 min. The reaction mixture was filtered through celite. Then, the filtrate was basified with 4 M NaOH aq. (60 mL) and extracted with CHCl₃ (50 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product **73** was used without the further purification.

(E)-Benzaldehyde 2,2-di(1-methylethyl)hydrazone (6z) [Scheme 39]. To a solution of benzaldehyde (**50a**) (1.4 mL, 14 mmol) in MeOH (28 mL) was added 2,2-diisopropylhydrazine (**73**) (2.0 g, 17 mmol) at room temperature. After being stirred for 1.0 h, AcOH (81 μL, 1.4 mmol) was added and then stirred for 2.5 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : EtOAc = 40 : 1) to afford the hydrazone **6z** (1.77 g, 61%, 3 steps) as a yellow oil; IR (neat): 1558 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.89 (sept, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 138.6, 128.3, 126.0, 125.9, 124.7, 47.4, 21.0; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₃H₂₁N₂ 205.1699; Found 205.1700.

General procedure for formal [3+2]-cycloaddition of N,N-dialkylhydrazones with acetonitrile [Scheme 40]. To a solution of hydrazones **6w-6z** (0.20 mmol) in dry acetonitrile (4.0 mL) were added NCS (40 mg, 0.30 mmol) and BF₃•OEt₂ (76 μL, 0.60 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for several hours, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC to afford the corresponding triazoles **7wa-7za**.

1-Ethyl-5-methyl-3-phenyl-1H-1,2,4-triazole (7wa). 24.0 mg, 64% yield; Reaction time: 15.5 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1518 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 3H), 4.14 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.48 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 160.6, 151.9, 131.2, 128.8, 128.5, 126.1, 43.4, 15.1, 11.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₄N₃ 188.1182; Found 188.1177.

1-Hexyl-5-methyl-3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole (7xa). 28.3 mg, 58% yield; Reaction time: 17 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1518 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 4.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.87 (quint, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (m, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 160.5, 152.3, 131.2, 128.8, 128.4, 126.1, 48.5, 31.3, 29.8, 26.2, 22.4, 13.9, 11.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₅H₂₂N₃ 244.1808; Found 244.1812.

2,2-Dimethylpropionic acid 2-(5-methyl-3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl ester (7ya). 34.7 mg, 60% yield; Reaction time: 17 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1731, 1518 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 4.47 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.14 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.1, 161.0, 153.2, 130.9, 129.0, 128.4, 126.0, 62.4, 47.0, 38.6, 27.0, 11.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₆H₂₁O₂N₃Na 310.1526; Found 310.1523.

5-Methyl-1-(1-methylethyl)-3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole (7za). 21.3 mg, 53% yield; Reaction time: 22 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1512 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 4.45 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.3, 151.1, 131.5, 128.6, 128.4, 126.0, 50.0, 22.3, 11.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₆N₃ 202.1339; Found 202.1339.

General procedure for formal [3+2]-cycloaddition of *N,N*-dimethylhydrazones with nitriles [Scheme 41]. To a solution of hydrazone **6a** (30 mg, 0.20 mmol) in dry nitriles (4.0 mL) were added NCS (40 mg, 0.30 mmol) and BF₃•OEt₂ (76 μL, 0.60 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for several hours, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (4.0 mL) and extracted with CHCl₃ (10 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC to afford the corresponding triazoles **7ab-7ai**.

5-Ethyl-1-methyl-3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole (7ab). Propionitrile (4.0 mL) was used. 28.6 mg, 76% yield; Reaction time: 21 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1518 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44-7.33 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 160.5, 157.5, 131.2, 128.8, 128.4, 126.1, 35.0, 19.4, 12.0; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₄N₃ 188.1182; Found 188.1185.

5-Butyl-1-methyl-3-phenyl-1H-1,2,4-triazole (7ac). Valeronitrile (4.0 mL) was used. 34.0 mg, 79% yield; Reaction time: 19.5 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1518 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.76 (quint, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.44 (sext, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.5, 156.7, 131.1, 128.8, 128.4, 126.0, 35.0, 29.8, 25.7, 22.4, 13.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₈N₃ 216.1495; Found 216.1495.

1-Methyl-5-(2-methylpropyl)-3-phenyl-1H-1,2,4-triazole (7ad). Isovaleronitrile (4.0 mL) was used. 31.7 mg, 74% yield; Reaction time: 18.5 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1518 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.5, 156.0, 131.1, 128.8, 128.4, 126.0, 35.2, 34.7, 28.3, 22.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₈N₃ 216.1495; Found 216.1495.

1-Methyl-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-1H-1,2,4-triazole (7ae). Isobutyronitrile (4.0 mL) was used. 33.1 mg, 82% yield; Reaction time: 15.5 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1513 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44-7.32 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.1, 160.5, 131.3, 128.7, 128.4, 126.2, 34.9, 25.8, 20.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₆N₃ 202.1339; Found 202.1339.

5-Cyclopropyl-1-methyl-3-phenyl-1H-1,2,4-triazole (7af). Cyclopropyl cyanide (4.0 mL) was used. 29.5 mg, 74% yield; Reaction time: 16 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1540 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.18-1.04 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.3, 158.0, 131.2, 128.7, 128.4, 126.1, 34.8, 7.9, 6.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₄N₃ 200.1182; Found 200.1184.

5-Cyclohexyl-1-methyl-3-phenyl-1H-1,2,4-triazole (7ag). Cyclohexanecarbonitrile (4.0 mL) was used. 34.7 mg, 72% yield; Reaction time: 16 h; Purification by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1500 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.32 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.78-2.68 (tt, *J* = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 1.94-1.89 (m, 4H), 1.80-1.67 (m, 3H), 1.43-1.31 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.5, 160.3, 131.3, 128.7, 128.4, 126.1, 35.4, 34.9, 31.0, 26.0, 25.5; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₅H₂₀N₃ 242.1652; Found 242.1651.

3,5-Diphenyl-1-methyl-1H-1,2,4-triazole (7ah). Benzoinitrile (4.0 mL) was used. 41.7 mg, 89% yield; Reaction time: 16 h; Purification by Biotage Isolera One using Biotage SNAP KP-Sil 25g

(hexane : EtOAc = 17 : 1 to 5 : 2); A white solid; Mp: 80-81 °C (hexane/Et₂O); IR (KBr): 1473 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51-7.50 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 3H), 3.99 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 161.1, 155.6, 131.0, 130.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.0, 126.3, 36.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₄N₃ 236.1182; Found 236.1182.

5-(4-Fluorophenyl)-1-methyl-3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole (7ai). 4-Fluorobenzonitrile (4.0 mL) was used. 32.2 mg, 64% yield; Reaction time: 19.5 h; Purification by Biotage Isolera One using Biotage SNAP KP-Sil 100g (hexane : EtOAc = 17 : 1 to 3 : 2); A yellow solid; Mp: 107-111 °C (hexane); IR (KBr): 1608 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.21 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.3 (C-F, ¹*J*_{C-F} = 249.5 Hz), 162.0 (C-F, ¹*J*_{C-F} = 249.5 Hz), 161.1, 154.7, 130.8 (C-F, ³*J*_{C-F} = 8.6 Hz), 130.7 (C-F, ³*J*_{C-F} = 8.6 Hz), 129.1, 128.5, 126.2, 124.2 (C-F, ⁴*J*_{C-F} = 3.5 Hz), 124.1 (C-F, ⁴*J*_{C-F} = 3.5 Hz), 116.2 (C-F, ²*J*_{C-F} = 21.8 Hz), 115.9 (C-F, ²*J*_{C-F} = 21.8 Hz), 36.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₃N₃F 254.1088; Found 254.1088.

Scale-up synthesis of 7aa [Scheme 43, eq 1]. To a solution of hydrazones **6a** (1.0 g, 6.8 mmol) in dry acetonitrile (68 mL) were added NCS (1.4 g, 10 mmol) and BF₃•OEt₂ (2.6 mL, 20 mmol) in the dark. The reaction mixture was stirred at reflux in the dark. After being stirred for 19 h, the reaction mixture was basified with 1 M NaOH aq. (25 mL) and extracted with CHCl₃ (50 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Yamazen Smart Flash EPCLC-AI-580S using ULTRAPACK SI-40B) (CHCl₃ to CHCl₃ : MeOH = 97 : 3) to afford the triazole **7aa** (993 mg, 80%) as a white solid.

α,3-Diphenyl-1-methyl-1*H*-1,2,4-triazole-5-ethanol (10) [Scheme 43, eq 2]. To a solution of triazole **7aa** (35 mg, 0.20 mmol) in dry THF (2.0 mL) was slowly added *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 188 μL, 0.30 mmol) at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1.0 h. Subsequently, benzaldehyde (**50a**) (30 μL, 0.30 mmol) was slowly added at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 2.5 h. The reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aq. (4.0 mL) and extracted with Et₂O (10 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Biotage Isolera One using Biotage SNAP KP-Sil 25g) (hexane : EtOAc = 7 : 1 to 1 : 9) to afford the alcohol **10** (31.8 mg, 57%) as a white solid; Mp: 161 °C (decomposed) (hexane/EtOAc); IR (KBr): 3152, 1492 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45-7.27 (m, 8H), 5.23 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.4, 154.0, 142.8, 130.6, 129.1, 128.6, 128.5, 127.8, 126.1, 125.5, 71.6,

35.5, 35.0; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ Calcd for $C_{17}H_{18}ON_3$ 280.1444; Found 280.1444.

2-[5-(2-Acetoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-1,3-benzenediol 1,3-diacetate (11) [Scheme 43, eq 3]. To a solution of triazole **7ah** (47 mg, 0.20 mmol) in AcOH (2.0 mL) and Ac₂O (2.0 mL) were added Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 0.020 mmol) and PIDA (644 mg, 2.0 mmol). The reaction mixture was stirred at 110 °C. After being stirred for 2.0 h, the reaction mixture was poured into sat. NaHCO₃ aq. (20 mL) and extracted with EtOAc (20 mL × 2). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (Biotage Isolera One using Biotage SNAP KP-Sil 25g) (hexane : EtOAc = 7 : 1 to 1 : 16) to afford the triacetylated triazole **11** (44.3 mg, 54%) as a yellow oil; IR (neat): 1769, 1462 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.12 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 169.8, 169.1, 155.0, 151.0, 149.8, 149.0, 131.6, 130.7, 129.6, 126.1, 123.4, 121.8, 121.5, 118.2, 36.4, 21.1, 20.6; HRMS (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ Calcd for $C_{21}H_{19}O_6N_3Na$ 432.1166; Found 432.1162.

第5節 第2章第1節の実験

(2E, 4E)-4-[-2-(4-Methoxyphenyl)hydrazono]-2-butenic acid ethyl ester (13a) [Scheme 50]. To a solution of (2E)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (**100**) (5.0 g, 39 mmol) in EtOH (100 mL) were added sodium acetate (3.4 g, 41 mmol) and 4-methoxyphenylhydrazine hydrochloride (**101a**) (7.0 g, 41 mmol) at room temperature. After the mixture stirred at same temperature for 2.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from EtOH to afford the α,β -unsaturated hydrazone **13a** (9.39 g, 97%) as a yellow solid. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁴⁰⁾

Self-condensation of α,β -unsaturated hydrazone 13a [Table 6, entry 1]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in acetonitrile (2.0 mL) was added trifluoroacetic acid (46 μ L, 0.60 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 2.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1) to afford the pyrazole **14a** (8.2 mg, 23%) as a yellow oil.

(E)-3-[4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-propenoic acid ethyl ester (14a). IR (neat): 1738, 1710 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 170.7, 167.1, 158.6, 146.4, 134.1, 133.4, 127.9, 120.7, 119.4, 115.7, 114.5, 61.2, 60.4, 55.6, 29.9, 14.3, 14.1; HRMS (ESI) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₉H₂₂N₂O₅Na 381.1421; Found 381.1421.

[Table 6, entry 2]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in acetonitrile (2.0 mL) was added hydrochloride (4.0 M in dioxane, 150 μ L, 0.60 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1) to afford the pyrazole **14a** (18.1 mg, 51%).

[Table 6, entry 3]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in acetonitrile (2.0 mL) was added conc. sulfuric acid (32 μ L, 0.60 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The

crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1) to afford the pyrazole **14a** (10.0 mg, 28%).

[Table 6, entry 4]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in acetonitrile (2.0 mL) was added diphenyl phosphate (150 mg, 0.60 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1) to afford the pyrazole **14a** (13.8 mg, 39%).

[Table 6, entry 6]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in acetonitrile (2.0 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (114 mg, 0.60 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford the pyrazole **14a** (17.9 mg, 50%).

[Table 6, entry 7]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in acetonitrile (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (39 μL, 0.60 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 45 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford the pyrazole **14a** (22.2 mg, 62%).

Self-condensation of α,β-unsaturated hydrazone 13a [Table 7, entry 1]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in acetonitrile (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (39 μL, 0.60 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 20 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford the pyrazole **14a** (25.5 mg, 71%).

[Table 7, entry 2]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in THF (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (39 μL, 0.60 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 5.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 100 : 1) to afford the pyrazole **14a** (8.0 mg, 22%).

[Table 7, entry 3]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in toluene (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (39 μ L, 0.60 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 100 : 1) to afford the pyrazole **14a** (17.4 mg, 49%).

[Table 7, entry 4]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (39 μ L, 0.60 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 1.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford the pyrazole **14a** (26.7 mg, 74%).

[Table 7, entry 5]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (26 μ L, 0.40 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 1.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford the pyrazole **14a** (32.8 mg, 92%).

[Table 7, entry 6]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added methanesulfonic acid (13 μ L, 0.20 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 1.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford the pyrazole **14a** (30.2 mg, 84%).

Scale-up synthesis of pyrazole 14a [Scheme 51]. To a solution of α,β -unsaturated hydrazone **13a** (1.00 g, 4.0 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added methanesulfonic acid (261 μ L, 4.0 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 1.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL) and extracted with CHCl₃ (80 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : EtOAc = 2 : 1) to afford the pyrazole **14a** (455.2 mg, 63%) as a yellow oil.

第6節 第2章第2節の実験

Deuteration reaction for the pyrazole synthesis [Scheme 53, eq 1]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in CD₂Cl₂ (1.0 mL) was added DCl (1.0 M in Et₂O, 1.0 mL, 1.0 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 1.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1) to afford the pyrazole **14a-d** (11.9 mg, 33%) (72% D, estimated by ¹H NMR) as a yellow oil.

Detection of intermediate in the reaction mixture by ESI-HRMS [Scheme 54]. To a solution of **13a** (50 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added methanesulfonic acid (13 μL, 0.20 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at same temperature for 10 min. The ESI (+)-MS spectrum of reaction mixture showed peaks of *m/z* 497.2382 which indicated the intermediate **Ja**, **Ka** or **La** and *m/z* 359.1594 which indicated the pyrazole **14a**.

第7節 第2章第3節第1項の実験

General procedure for the preparation of α,β -unsaturated hydrazones **13b-13i [Table 8].** To a solution of (*2E*)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (**100**) (241 μ L, 2.0 mmol) in EtOH (5.0 mL) were added sodium acetate (172 mg, 2.1 mmol) and corresponding aryl hydrazine hydrochloride **101b-101i** (2.1 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 1.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CHCl_3 (5.0 mL) and diluted with H_2O (5.0 mL) and extracted with CHCl_3 (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization (hexane/EtOAc) to afford the α,β -unsaturated hydrazones **13e** and **13i**. The α,β -unsaturated hydrazones **13b**, **13c**, **13d**, **13f**, **13g**, and **13h** are already known compounds in reference 40.

(2E, 4E)-4-[-2-(4-Chlorophenyl)hydrazinylidene]-2-butenic acid ethyl ester (13e**).** 352 mg, 70%; A yellow solid; Mp: 140-141 $^{\circ}\text{C}$ (hexane/EtOAc); IR (KBr): 3260, 1682 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (br s, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.03-5.94 (m, 1H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.7, 141.8, 141.0, 136.1, 129.3, 126.0, 121.9, 114.3, 60.6, 14.3; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2^{35}\text{Cl}$ 253.0738; Found 253.0739.

(2E, 4E)-4-[-2-(2-Methoxyphenyl)hydrazinylidene]-2-butenic acid ethyl ester (13i**).** 388 mg, 78%; An orange solid; Mp: 124-125 $^{\circ}\text{C}$ (hexane/EtOAc); IR (KBr): 3278, 1687 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.43 (br s, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 6.98-6.81 (m, 3H), 5.99-5.91 (m, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.8, 145.3, 141.4, 136.3, 132.5, 121.5, 121.0, 120.6, 112.7, 110.1, 60.4, 55.5, 14.3; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 249.1234; Found 249.1236.

General procedure for self-condensation of α,β -unsaturated hydrazones [Scheme 55]. To a solution of α,β -unsaturated hydrazones **13b-13i** (0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added methanesulfonic acid (13 μ L, 0.20 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for several hours, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (5.0 mL) and extracted with CHCl_3 (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC to afford the corresponding pyrazoles **14b-14i**.

(E)-3-[4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-propenoic acid ethyl ester (14b**).** 21.4 mg, 63% yield; Reaction time: 1.0 h; Purification by preparative TLC (hexane :

EtOAc = 2 : 1); A yellow solid; Mp: 76-78 °C (hexane/Et₂O); IR (KBr): 1732, 1703 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.5, 166.9, 146.4, 137.3, 136.7, 133.9, 129.8, 127.7, 119.5, 119.0, 115.7, 61.2, 60.4, 30.0, 21.0, 14.4, 14.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₉H₂₂N₂O₄Na 365.1472; Found 365.1470.

(*E*)-3-[1-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-propenoic acid ethyl ester (14c). 32.1 mg, 83% yield; Reaction time: 1.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); A yellow solid; Mp: 70 °C (decomposed) (hexane/Et₂O); IR (KBr): 1749, 1713 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.5, 166.9, 150.0, 146.4, 137.1, 134.0, 127.7, 126.2, 119.5, 118.8, 115.7, 61.2, 60.4, 34.6, 31.4, 30.0, 14.4, 14.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₂H₂₈N₂O₄Na 407.1941; Found 407.1942.

(*E*)-3-[4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-1-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-propenoic acid ethyl ester (14d). 27.9 mg, 81% yield; Reaction time: 2.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); A yellow solid; Mp: 70 °C (decomposed) (hexane/Et₂O); IR (KBr): 1732, 1702 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 170.6, 166.9, 162.2 (C-F, ¹*J*_{C-F} = 245.3 Hz), 160.6 (C-F, ¹*J*_{C-F} = 245.3 Hz), 147.0, 136.0 (C-F, ⁴*J*_{C-F} = 2.9 Hz), 136.0 (C-F, ⁴*J*_{C-F} = 2.9 Hz), 133.8, 127.9, 120.9 (C-F, ³*J*_{C-F} = 8.4 Hz), 120.9 (C-F, ³*J*_{C-F} = 8.4 Hz), 120.0, 116.4 (C-F, ²*J*_{C-F} = 23.0 Hz), 116.2 (C-F, ²*J*_{C-F} = 23.0 Hz), 116.1, 61.3, 60.5, 29.8, 14.3, 14.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₈H₂₀N₂O₄F 347.1402; Found 347.1401.

(*E*)-3-[1-(4-Chlorophenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-propenoic acid ethyl ester (14e). 24.7 mg, 68% yield; Reaction time: 2.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); Pale yellow crystals; Mp: 86-88 °C (hexane/Et₂O); IR (KBr): 1732, 1703 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.4, 166.7, 147.0, 138.0, 133.5, 132.3, 129.4, 127.6, 120.1, 116.2, 61.3, 60.5, 29.9, 14.4, 14.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₈H₂₀N₂O₄³⁵Cl 363.1106; Found 363.1104.

One of aromatic carbons overlapped with other aromatic carbons in ¹³C NMR spectrum.

(E)-3-[1-(4-Bromophenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-propenoic acid ethyl ester (14f). 32.4 mg, 80% yield; Reaction time: 4.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); A yellow solid; Mp: 90-91 °C (hexane/Et₂O); IR (KBr): 1733, 1703 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 4H), 6.66 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.4, 166.7, 147.1, 138.5, 133.5, 132.4, 127.6, 120.4, 120.1, 116.3, 61.3, 60.6, 29.9, 14.4, 14.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₈H₂₀N₂O₄⁷⁹Br 407.0601; Found 407.0602.

One of aromatic carbons overlapped with other aromatic carbons in ¹³C NMR spectrum.

(E)-3-[4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]-2-propenoic acid ethyl ester (14g). 9.7 mg, 30% yield; Reaction time: 2.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); A yellow solid; Mp: 76 °C (decomposed) (hexane/Et₂O); IR (KBr): 1731, 1706 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.7, 167.0, 146.8, 139.6, 134.0, 129.4, 127.8, 127.0, 119.8, 119.1, 116.0, 61.3, 60.5, 29.9, 14.3, 14.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₈H₂₀N₂O₄Na 351.1315; Found 351.1312.

(E)-3-[1-(4-Cyanophenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-propenoic acid ethyl ester (14h). 9.5 mg, 27% yield; Reaction time: 18 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); White crystals; Mp: 139-140 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 2220, 1740, 1710 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.2, 166.5, 148.1, 142.2, 133.6, 133.0, 127.7, 121.1, 118.8, 118.1, 117.1, 110.1, 61.4, 60.7, 29.8, 14.4, 14.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₀N₃O₄ 376.1268; Found 376.1268.

(E)-3-[4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-propenoic acid ethyl ester (14i). 8.2 mg, 23% yield; Reaction time: 72 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1738, 1712 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (s, 1H), 7.75-7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.7, 167.0, 151.0, 145.8, 134.2, 132.7, 128.3, 125.0, 121.2, 119.5, 114.5, 112.2, 61.2, 60.4, 56.0, 30.1, 14.4, 14.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₃N₂O₅ 359.1602; Found 359.1599.

One of aromatic carbons overlapped with other aromatic carbons in ¹³C NMR spectrum.

第 8 節 第 2 章第 3 節第 2 項の実験

General procedure for preparation of hydrazone donors [Table 9]. To a mixture of methyl 2-hydroxy-2-methoxyacetate (**103**) (1.0 g, 8.3 mmol) and sodium acetate (717 mg, 8.7 mmol) in MeOH (20 mL) was added corresponding aryl hydrazine hydrochlorides **101a-101g**, **101i** (8.7 mmol) at room temperature. After being stirred for 0.5-2.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with H₂O (10 mL) and extracted with CHCl₃ (50 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization (hexane/EtOAc) to afford the corresponding hydrazones **15b-15h**. The hydrazone **15a** is already known compound in reference 52.

(E)-2-[2-(4-Methylphenyl)hydrazinylidene]acetic acid methyl ester (15b). 1.18 g, 74% yield; A yellow solid; Mp: 172-173 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 3256, 1698 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.22 (br s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.3, 141.1, 130.2, 129.7, 123.9, 113.2, 51.2, 20.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₀H₁₂N₂O₂Na 215.0791; Found 215.0792.

(E)-2-[2-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]hydrazinylidene]acetic acid methyl ester (15c). 1.29 g, 67% yield; A yellow solid; Mp: 178-179 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 3272, 1707 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.57 (br s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.8, 145.5, 139.9, 126.1, 124.6, 113.7, 51.9, 34.2, 31.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₁₈N₂O₂Na 257.1261; Found 257.1258.

(E)-2-[2-(4-Fluorophenyl)hydrazinylidene]acetic acid methyl ester (15d). 932 mg, 57% yield; A yellow solid; Mp: 140-150 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 3267, 1708 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.66 (br s, 1H), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.96 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 164.8, 159.4 (C-F, ¹*J*_{C-F} = 239.3 Hz), 157.8 (C-F, ¹*J*_{C-F} = 239.3 Hz), 138.7 (C-F, ⁴*J*_{C-F} = 2.3 Hz), 138.7 (C-F, ⁴*J*_{C-F} = 2.3 Hz), 125.2, 116.1 (C-F, ²*J*_{C-F} = 22.8 Hz), 115.9 (C-F, ²*J*_{C-F} = 22.8 Hz), 115.2 (C-F, ³*J*_{C-F} = 7.8 Hz), 115.2 (C-F, ³*J*_{C-F} = 7.8 Hz), 52.0; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₉H₉N₂O₂FNa 219.0540; Found 219.0538.

(E)-2-[2-(4-Chlorophenyl)hydrazinylidene]acetic acid methyl ester (15e). 644 mg, 36% yield; A yellow solid; Mp: 173-177 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 3260, 1701 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.37 (br s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.0, 142.4, 129.2, 125.6, 124.8, 114.7, 51.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₉H₉N₂O₂³⁵ClNa 235.0245; Found 235.0246.

(E)-2-[2-(4-Bromophenyl)hydrazinylidene]acetic acid methyl ester (15f). 1.27 g, 59% yield; A yellow solid; Mp: 186-187 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 3258, 1704 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.4 (br s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.0, 142.7, 132.0, 125.7, 115.2, 112.5, 51.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₉H₉N₂O₂⁷⁹BrNa 278.9740; Found 278.9740.

(E)-2-(2-Phenylhydrazinylidene)acetic acid methyl ester (15g). 746 mg, 50% yield; A white solid; Mp: 129-130 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 3273, 1699 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.30 (br s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.9, 142.4, 129.3, 125.1, 122.4, 114.0, 51.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₉H₁₀N₂O₂Na 201.0635; Found 201.0636.

(E)-2-[2-(2-Methoxyphenyl)hydrazinylidene]acetic acid methyl ester (15h). 1.02 g, 59% yield; A yellow solid; Mp: 119-120 °C (hexane/EtOAc); IR (KBr): 3237, 1717 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.82 (br s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.97-6.83 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.7, 145.7, 131.6, 125.9, 121.8, 121.5, 113.8, 110.2, 55.5, 51.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₀H₁₂N₂O₃Na 231.0740; Found 231.0736.

Cross-condensation of hydrazone 15a with α,β-unsaturated hydrazone 13a [Table 10, entry 1].

To a solution of α,β-unsaturated hydrazone **13a** (25 mg, 0.10 mmol) and hydrazone **15a** (21 mg, 0.10 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (6.5 μL, 0.10 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 3.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1) to afford the pyrazole **16ja** (15.1 mg, 47%) and the pyrazole **14a** (6.0 mg, 33%).

[3-(Methoxycarbonyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16ja). A yellow solid; Mp: 65-67 °C (hexane/Et₂O); IR (KBr): 1731, 1212 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.9, 162.7, 158.8, 141.4, 132.9, 128.6, 121.4, 118.6, 114.3, 60.8, 55.5, 51.8, 30.1, 14.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₉N₂O₅ 319.1289; Found 319.1285.

[Table 10, entry 2]. To a solution of α,β-unsaturated hydrazone **13a** (25 mg, 0.10 mmol) and hydrazone **15a** (42 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (6.5 μL, 0.10 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2.0 h, the reaction

mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1) to afford the pyrazole **16ja** (24.8 mg, 78%).

(2E, 4E)-4-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-methylhydrazinylidene]-2-butenic acid ethyl ester (13j) [Scheme 61]. To a solution of **13a** (3.0 g, 12 mmol) in dry THF (50 mL) was added sodium hydride (60% suspension in mineral oil, 580 mg, 14.4 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred at 0 °C for 15 min. Then, methyl iodide (1.1 mL, 18 mmol) was added to the reaction mixture. After being stirred for 1.5 h at reflux, the reaction mixture was diluted with H₂O (20 mL) and extracted with Et₂O (50 mL × 3). The organic phase was washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from MeOH to afford the *N*-methyl α,β-unsaturated hydrazone **13j** (1.29 g, 41%) as a yellow solid. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁴⁰⁾

Cross-condensation of hydrazone 15a with α,β-unsaturated hydrazone 13j [Table 11, entry 1]. To a solution of α,β-unsaturated hydrazone **13j** (26 mg, 0.10 mmol) and hydrazone **15a** (42 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (6.5 μL, 0.10 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 4.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 100 : 1) to afford the pyrazole **16ja** (25.3 mg, 79%).

[Table 11, entry 2]. To a solution of α,β-unsaturated hydrazone **13j** (26 mg, 0.10 mmol) and hydrazone **15a** (42 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (13 μL, 0.20 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 4.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 100 : 1) to afford the pyrazole **16ja** (38.0 mg, 99%).

[Table 11, entry 3]. To a solution of α,β-unsaturated hydrazone **13j** (52 mg, 0.20 mmol) and hydrazone **15a** (50 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (26 μL, 0.40 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 4.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 10 : 1) to afford the pyrazole **16ja** (63.0 mg,

95%).

(2E, 4E)-4-(2,2-Dimethylhydrazinylidene)-2-butenoic acid ethyl ester (78) [Scheme 62, eq 1]. To a solution of *N,N*-dimethylhydrazine hydrochloride (**59**) (841 mg, 8.71 mmol) in EtOH (20 mL) were added (2E)-4-oxo-2-butenoic acid ethyl ester (**100**) (1.0 mL, 8.3 mmol) and sodium acetate (714 mg, 8.71 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 5.0 h, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : EtOAc = 5 : 1) to afford the α,β -unsaturated hydrazone **78** (700 mg, 50%) as a yellow oil. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁴⁰⁾

Cross-condensation of hydrazone 15a with α,β -unsaturated hydrazone 78 [Scheme 62, eq 2]. To a solution of α,β -unsaturated hydrazone **78** (34 mg, 0.20 mmol) and hydrazone **15a** (83 mg, 0.40 mmol) in CH₂Cl₂ (4.0 mL) was added methanesulfonic acid (26 μ L, 0.40 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 100 : 1) to afford the pyrazole **16ja** (39.5 mg, 62%).

General procedure for cross-condensation of hydrazones 15 with α,β -unsaturated hydrazone 13j [Scheme 63]. To a solution of α,β -unsaturated hydrazone **13j** (52 mg, 0.20 mmol) and hydrazones **15b-h** (0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (26 μ L, 0.40 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for several hours, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC to afford the corresponding pyrazoles **16jb-16jh**.

[3-(Methoxycarbonyl)-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jb). 48.9 mg, 81% yield; Reaction time: 6.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1736, 1719 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.95 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.9, 162.8, 141.6, 137.4, 137.1, 129.8, 128.5, 119.7, 118.7, 60.9, 51.9, 30.2, 21.0, 14.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₆H₁₈N₂O₄Na 325.1159; Found 325.1156.

[1-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]-3-(methoxycarbonyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jc). 73.5 mg, 99% yield; Reaction time: 6 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1739, 1722 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.9, 162.8, 150.7, 141.7, 136.9, 128.5, 126.1, 119.5, 118.7, 60.9, 51.9, 34.7, 31.3, 30.2, 14.3; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ 367.1628; Found 367.1627.

[1-(4-Fluorophenyl)-3-(methoxycarbonyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jd). α,β -Unsaturated hydrazone **13j** (131 mg, 0.50 mmol) and hydrazone **15d** (118 mg, 0.60 mmol) were used. 129.8 mg, 85% yield; Reaction time: 5.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); Yellow crystals; Mp: 79-81 $^\circ\text{C}$ (hexane/ Et_2O); IR (KBr): 1744, 1717 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 9.1, 8.0$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 162.8, 162.6 (C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 246.0$ Hz), 161.0 (C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 246.0$ Hz), 142.2, 135.8 (C-F, $^4J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 135.8 (C-F, $^4J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 128.8, 121.9 (C-F, $^3J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz), 121.9 (C-F, $^3J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz), 119.1, 116.4 (C-F, $^2J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 116.2 (C-F, $^2J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 61.0, 52.0, 30.1, 14.2; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ 307.1089; Found 307.1088.

[1-(4-Chlorophenyl)-3-(methoxycarbonyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16je). 56.2 mg, 87% yield; Reaction time: 6.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); Yellow crystals; Mp: 62-66 $^\circ\text{C}$ (hexane/ Et_2O); IR (KBr): 1738, 1720 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 162.6, 142.2, 137.8, 133.1, 129.4, 128.5, 121.0, 119.2, 61.0, 52.1, 30.2, 14.3; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4^{35}\text{Cl}$ 323.0793; Found 323.0792.

[1-(4-Bromophenyl)-3-(methoxycarbonyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jf). 51.0 mg, 69% yield; Reaction time: 6.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1729 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 4H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.7, 162.5, 142.3, 138.3, 132.4, 128.4, 121.2, 120.9, 119.2, 61.0, 52.0, 30.2, 14.3; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4^{79}\text{BrNa}$ 389.0107; Found 389.0106.

[3-(Methoxycarbonyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jg). 45.3 mg, 79 % yield; Reaction time: 6.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1734 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.42 (t, J

= 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 162.7, 141.8, 139.2, 129.2, 128.5, 127.3, 119.6, 118.8, 60.7, 51.7, 29.9, 14.0; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ 289.1183; Found 289.1181.

[3-(Methoxycarbonyl)-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jh). 38.4 mg, 60%; Reaction time: 6.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1736, 1719 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 162.9, 151.5, 141.0, 133.2, 129.0, 125.8, 121.0, 117.4, 112.0, 60.8, 55.9, 51.8, 30.3, 14.3; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ 319.1289; Found 319.1287.

One of aromatic carbons overlapped with other aromatic carbons in ^{13}C NMR spectrum.

General procedure for preparation of hydrazone donors [Table 12]. To a solution of corresponding aryl aldehydes **50a-50c**, **50e-50h**, **50q**, **50x**, **50y** (1.0 g) in MeOH (20 mL) was added 4-methoxyphenylhydrazine hydrochloride (**101a**) (1.0 equiv.) at room temperature. After being stirred for several hours, the reaction mixture was filtered and rinsed with cold MeOH (5.0 mL). The crude product was purified by recrystallization from MeOH to afford the corresponding hydrazones **15i-15r**. The hydrazones **15i**,⁵³⁾ **15j**,⁵⁴⁾ **15l**,⁵⁵⁾ **15m**,⁵⁶⁾ and **15o**⁵⁷⁾ were already known compounds.

(E)-4-Methylbenzaldehyde 2-(4-methoxyphenyl)hydrazone (15k). 1.20 g, 60% yield; A yellow solid; Mp: 129-133 °C (MeOH); IR (KBr): 3321 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.02 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 152.5, 139.5, 137.0, 135.5, 133.3, 129.2, 125.4, 114.6, 112.9, 55.2, 20.9; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 241.1335; Found 241.1335.

(E)-4-(Trifluoromethyl)benzaldehyde 2-(4-methoxyphenyl)hydrazone (15n). 1.00 g, 59% yield; Yellow crystals; Mp: 149-151 °C (MeOH); IR (KBr): 3296 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.49 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 153.0, 140.0, 138.7, 133.1, 127.4 (C-F, $^2J_{\text{C-F}}$, $J = 31.4$ Hz), 127.2 (C-F, $^2J_{\text{C-F}}$, $J = 31.4$ Hz), 127.1 (C-F, $^1J_{\text{C-F}}$, $J = 269.9$ Hz), 127.0 (C-F, $^2J_{\text{C-F}}$, $J = 31.4$ Hz), 126.8 (C-F, $^2J_{\text{C-F}}$, $J = 31.4$ Hz), 125.6, 125.4 (C-F, $^3J_{\text{C-F}}$, $J = 3.7$ Hz), 125.4 (C-F, $^3J_{\text{C-F}}$, $J = 3.7$ Hz), 125.4 (C-F, $^3J_{\text{C-F}}$, $J = 3.7$ Hz), 125.3 (C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 269.9$ Hz), 123.5 (C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 269.9$ Hz), 121.7 (C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 269.9$ Hz), 114.7, 113.3, 55.2; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OF}_3$ 295.1053; Found 295.1053.

(E)-3-Chlorobenzaldehyde 2-(4-methoxyphenyl)hydrazone (15p). 904 mg, 49% yield; A yellow solid; Mp: 122-124 °C (MeOH); IR (KBr): 3297 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.33 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 152.9, 139.0, 138.4, 133.5, 133.3, 130.4, 127.0, 124.5, 123.9, 114.6, 113.2, 55.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₄N₂O³⁵Cl 261.0789; Found 261.0790.

(E)-2-Hydroxybenzaldehyde 2-(4-methoxyphenyl)hydrazone (15q). 1.05 g, 53% yield; Yellow crystals; Mp: 130-132 °C (MeOH); IR (KBr): 3331 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.9 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93-6.83 (m, 5H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 156.9, 154.3, 140.6, 137.4, 129.7, 129.1, 119.4, 118.6, 116.5, 114.9, 114.2, 55.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₅N₂O₂ 243.1128; Found 243.1129.

(E)-2-Naphthaldehyde 2-(4-methoxyphenyl)hydrazone (15r). 1.44 g, 81% yield; A yellow solid; Mp: 173-175 °C (MeOH); IR (KBr): 3304 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.26 (br s, 1H), 7.99-7.87 (m, 6H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 152.7, 139.3, 135.3, 133.8, 133.2, 132.6, 128.1, 127.7, 127.6, 126.4, 125.8, 125.3, 122.4, 114.7, 113.0, 55.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₇N₂O 277.1335; Found 277.1330.

Cross-condensation of hydrazone 15i with α,β-unsaturated hydrazone 13j [Table 13, entry 1]. To a solution of α,β-unsaturated hydrazone **13j** (10 mg, 0.038 mmol) and hydrazone **15i** (17 mg, 0.076 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (4.9 μL, 0.076 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 3.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1) to afford the pyrazole **16ji** (4.0 mg, 31%) as an orange oil.

[1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16ji). IR (neat): 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.93 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 4H), 7.45-7.31 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.4, 158.0, 151.5, 133.7, 133.1, 128.4, 128.0, 127.8, 120.6, 114.4, 112.7, 61.0, 55.6, 30.6, 14.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₁N₂O₃ 337.1547; Found 337.1548.

[Table 13, entry 2]. To a solution of α,β-unsaturated hydrazone **13j** (26 mg, 0.10 mmol) and hydrazone **15i** (45 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (32 μL, 0.50

mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 3 : 1) to afford the pyrazole **16ji** (27.9 mg, 83%).

General procedure for cross-condensation of hydrazones 15 with α,β -unsaturated hydrazone 13j [Table 14]. To a solution of α,β -unsaturated hydrazone **13j** (26 mg, 0.10 mmol) and hydrazones **15j-15r** (0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (32 μ L, 0.50 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for several hours, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL × 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC to afford the pyrazoles **16jj-16jr**.

[1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jj) [Table 14, entry 1]. 19.3 mg, 53% yield; Reaction time: 2.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 3 : 1); An orange oil; IR (neat): 1736 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.6, 159.4, 158.1, 151.4, 133.9, 129.3, 127.7, 125.7, 120.5, 114.4, 114.0, 112.5, 61.0, 55.6, 55.3, 30.6, 14.2; HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₃N₂O₄ 367.1652; Found 367.1655.

[1-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jk) [Table 14, entry 2]. 20.7 mg, 59% yield; Reaction time: 4.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 3 : 1); An orange oil; IR (neat): 1736 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.2, 157.8, 151.3, 137.4, 133.6, 130.0, 129.0, 127.8, 127.5, 120.4, 114.3, 112.5, 61.0, 55.6, 30.7, 21.5, 14.4; HRMS (ESI) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₃Na 373.1523; Found 373.1526.

[3-(4-Chlorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jl) [Table 14, entry 3]. 26.7 mg, 72 % yield; Reaction time: 2.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 3 : 1); An orange oil; IR (neat): 1736 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.0, 158.0, 150.1, 133.6, 133.4, 131.5, 129.1, 128.5, 127.9, 120.5, 114.3, 112.6, 61.1, 55.6, 30.6, 14.4; HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₀N₂O₃³⁵Cl 371.1157; Found 371.1161.

[3-(4-Bromophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jm) [Table 14, entry 4]. 24.0 mg, 58% yield; Reaction time: 2.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 3 : 1); An orange oil; IR (neat): 1736 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.55 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.0, 158.0, 150.1, 133.4, 131.9, 131.4, 129.4, 127.9, 121.9, 120.5, 114.3, 112.6, 61.2, 55.6, 30.6, 14.4; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3^{79}\text{Br}$ 415.0652; Found 415.0657.

[1-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jn) [Table 14, entry 5]. 30.3 mg, 75% yield; Reaction time: 3.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 3 : 1); An orange oil; IR (neat): 1736 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 171.2, 158.4, 150.0, 136.8, 133.6, 130.0 (C-F, $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$ Hz), 129.8 (C-F, $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$ Hz), 129.6 (C-F, $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$ Hz), 129.4 (C-F, $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$ Hz), 128.3, 128.2, 126.9 (C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 270.2$ Hz), 125.5 (C-F, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 125.5 (C-F, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 125.5 (C-F, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 125.4 (C-F, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 125.1 (C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 270.2$ Hz), 123.3 (C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 270.2$ Hz), 121.5 (C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 270.2$ Hz), 120.7, 114.5, 113.1, 61.1, 55.5, 30.5, 14.1; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$ 405.1421; Found 405.1424.

[1-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jo) [Table 14, entry 6]. 37.8 mg, 99% yield; Reaction time: 2.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 3 : 1); An orange oil; IR (neat): 1736 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 158.6, 149.0, 147.1, 139.8, 133.4, 128.7, 128.4, 123.9, 120.8, 114.6, 113.5, 61.3, 55.6, 30.6, 14.2; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5$ 382.1397; Found 382.1401.

[3-(3-Chlorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jp) [Table 14, entry 7]. 27.0 mg, 72% yield; Reaction time: 2.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 3 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1736 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 158.0, 149.9, 134.7, 134.2, 133.4, 129.5, 127.9, 127.8, 127.7, 125.9, 120.5, 114.3, 112.7, 61.2, 55.6, 30.6, 14.4; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3^{35}\text{ClNa}$ 393.0976; Found 393.0981.

[3-(2-Hydroxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jq) [Table 14, entry 8]. 18.5 mg, 53% yield; Reaction time: 2.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); An orange oil; IR (neat): 3134, 1733 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.60 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.7, 158.1, 155.5, 148.9, 132.6, 129.2, 128.4, 127.0, 120.2, 119.1, 117.0, 116.9, 114.5, 112.9, 61.3, 55.7, 31.4, 14.4; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ 353.1496; Found 353.1498.

[1-(4-Methoxyphenyl)-3-(2-naphthalenyl)-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16jr) [Table 14, entry 9]. 29.7 mg, 76% yield; Reaction time: 2.0 h; Purification by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1); A yellow oil; IR (neat): 1733 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 4H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.2, 157.9, 151.2, 133.6, 133.2, 132.7, 130.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.5, 126.7, 126.0, 125.9, 125.8, 120.5, 114.3, 112.9, 61.1, 55.6, 30.9, 14.4; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ 409.1523; Found 409.1522.

(2E, 4E)-4-[2-(4-Methoxyphenyl)hydrazono]-4-methyl-2-butenic acid methyl ester (13k) [Scheme 66, eq 1]. To a solution of (2E)-4-oxo-2-pentenoic acid methyl ester (**105**) (999 mg, 7.8 mmol) in pyridine (20 mL) was added 4-methoxyphenylhydrazine hydrochloride (**101a**) (1.63 g, 9.36 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 30 min, the reaction mixture was diluted with H_2O (10 mL) and extracted with EtOAc (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from hexane/EtOAc to afford the α,β -unsaturated hydrazone **13k** (1.47 g, 76%) as a yellow solid. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁴⁰⁾

Cross-condensation of hydrazone 15a with α,β -unsaturated hydrazone 13k [Scheme 66, eq 2]. To a solution of α,β -unsaturated hydrazone **13k** (50 mg, 0.20 mmol) and hydrazone **15a** (83 mg, 0.40 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (65 μL , 1.0 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 5.0 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (5.0 mL) and extracted with CHCl_3 (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (hexane : EtOAc = 2 : 1) to afford the pyrazole **16ka** (15.3 mg, 24%) as an orange oil.

[3-(Methoxycarbonyl)-1-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid methyl ester (16ka). IR (neat): 1739, 1717 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.97 (d,

$J = 9.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.6, 163.3, 159.7, 140.9, 139.6, 132.1, 127.0, 115.2, 114.2, 55.5, 52.0, 51.8, 29.6, 10.6; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ 319.1289; Found 319.1287.

第9節 第2章第4節の実験

4-Chlorobenzaldehyde phenylhydrazone (15s) [Scheme 68]. To a solution of 4-chlorobenzaldehyde (**50e**) (2.0 g, 14.2 mmol) in MeOH (50 mL) was added phenylhydrazine (**111**) (1.5 mL, 15.6 mmol) at room temperature. After being stirred at same temperature for 2.0 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization from MeOH to afford the hydrazone **15s** (3.02 g, 92%) as a white solid. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁵⁵⁾

[3-(4-Chlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid ethyl ester (16js) [Scheme 68]. To a solution of α,β -unsaturated hydrazone **13j** (53 mg, 0.20 mmol) and hydrazone **15s** (55 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added methanesulfonic acid (26 μ L, 0.40 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 6.0 h, the reaction mixture was diluted with 10% HCl (5.0 mL) and extracted with CHCl₃ (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃) to afford the pyrazole **16js** (25.2 mg, 37% yield) as a yellow oil; IR (neat): 1736 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.2, 150.8, 139.8, 133.9, 131.5, 129.4, 129.3, 128.7, 128.0, 126.5, 118.9, 113.2, 61.1, 30.5, 14.1; HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₈N₂O₂³⁵Cl 341.1051; Found 341.1054.

[3-(4-Chlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]acetic acid (Lonazolac) [Scheme 68]. To a solution of pyrazole **16js** (23 mg, 0.067 mmol) in THF (2.0 mL) was added LiOH (6.7 mg, 0.28 mmol) in H₂O (0.50 mL) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 3.0 h, the reaction mixture was acidified with 10% HCl until pH 1-2 and extracted with CHCl₃ (30 mL \times 3). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (CHCl₃ : MeOH = 10 : 1) to afford the Lonazolac (18.6 mg, 89% yield) as a white solid; Mp: 148-149 °C (MeOH); IR (KBr): 3430, 1723 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.50 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.49 (m, 4H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 172.3, 149.7, 139.3, 132.6, 131.9, 129.6, 129.2, 129.0, 128.6, 126.3, 118.1, 114.3, 30.1; HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄N₂O₂³⁵Cl 313.0738; Found 313.0740.

文献

- (1) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.
- (2) Wermuth, C. G.; *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 935-941.
- (3) (a) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438. (b) Wu, P.-L.; Peng, S.-Y.; Magrath, J. *Synthesis* **1995**, *1995*, 435-438. (c) Saksena, A. K.; Girijavallabhan, V. M.; Wang, H.; Lovey, R. G.; Guenter, F.; Mergelsberg, I.; Puar, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8249-8251.
- (4) (a) Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2000**, *9*, 1228-1240. (b) Brehme, R.; Enders, D.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 5629-5660. (c) Lazny, R.; Nodzevska, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386-1434. (d) de Gracia Retamosa, M.; Matador, E.; Monge, D.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13430-13445.
- (5) (a) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Yoshida, T.; Ohara, S.; Yamada, K.; Yoshikawa N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 519-526. (b) Enders, D.; Syrig, R.; Raabe, G.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J.-M. *Synthesis* **1996**, *1996*, 48-52. (c) Jia, S.; El Kaim, L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1457-1460.
- (6) (a) Severin, T.; Wanninger, G.; Lerche, H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2875-2885. (b) Yang, D.; Luo, X.; Zhu, H.; Guo, Y.; Wu, L. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 510-516. (c) Tolmachev, A. A.; Merkulov, A. S.; Yurchenko, A. A.; Semenova, M. G.; Pinchuk, A. M. *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 1749-1754. (d) Grabowski, M. T.; Nowosinski, K.; Lentz, D.; Brehme, R.; Schalley, C. A. *Synthesis* **2010**, *20*, 3556-3568. (e) Hashimoto, T.; Kimura, H.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6844-6847. (f) Zhang, H.; Yao, Q.; Cao, W.; Ge, S.; Xu, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12511-12514.
- (7) (a) Moulin, A.; Bibian, M.; Blayo, A.-L.; Habnoui, S. E.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1809-1827. (b) Kaur, P.; Kaur, R.; Goswami, M. *Int. Res. J. Pharm.* **2018**, *9*, 1-35. (c) Abdelli, A.; Azzouni, S.; Plais, R.; Gaucher, A.; Efrat, M. L.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *86*, 153518-153532. (d) Kaim, L. E.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Synlett* **2010**, *2010*, 1771-1774. (e) Zhang, C.; Liang, Z.; Jia, X.; Wang, M.; Zhang, G.; Hu, M.-L. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 14215-14218. (f) Du, S.; Wang, L.-C.; Yang, Z.; Chen, Z.; Wu, X.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5130-5134. (g) Zhou, L.-N.; Feng, F.-F.; Cheung, C. W.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 739-744. (h) Tian, Y.-T.; Zhang, F.-G.; Nie, J.; Cheung, C. W.; Ma, J.-A. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 227-233. (i) Yang, H.; Lu, S.-N.; Song, Y.; Chen, Z.; Wu, X.-F. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5040-5044.
- (8) (a) Conde, S.; Corral, C.; Madroñero, R. *Synthesis* **1974**, *1974*, 28-29. (b) Ito, S.; Tanaka, Y.; Kakehi, A.; Fukuyama, T.; Osawa, N.; Sayo, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 545-548. (c) Guo, Y.; Wang, Q.; Jochims, J. C. *Synthesis* **1976**, *1976*, 274-280. (d) Paulvannan, K.; Chen, T.; Hale, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8071-8076. (e) Paulvannan, K.; Hale, R.; Sedehi, D.; Chen, T.

- Tetrahedron* **2001**, *57*, 9677-9682. (f) El-Abadelah, M. M.; Zreid, M. S.; Abadleh, M. M. *Heterocycles* **2018**, *96*, 1080-1087. (g) Tsai, S.-E.; Chiang, K.-H.; Tseng, C.-C.; Chen, N.-W.; Chern, C.-Y.; Wong, F. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 1754-1762. (h) Yavari, I.; Khaledian, O. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9150-9153. (i) Zhang, J.-W.; Wang, Y.-R.; Pan, J.-H.; He, Y.-H.; Yu, W.; Han, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 3900-3904. (j) Krauskopf, F.; Truong, K.-N.; Rissanen, K.; Bolm, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 2761-2765.
- (9) (a) Guru, M. M.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5063-5073. (b) Hu, S.; Yang, Z.; Chen, Z.; Wu, X.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4949-4954. (c) Hao, L.; Wang, G.; Sun, J.; Xu, J.; Li, H.; Duan, G.; Xia, C.; Zhang, P. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1657-1662. (d) Chen, Z.; Li, H.; Dong, W.; Miao, M.; Ren, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1334-1337. (e) Zhao, Z.; He, Y.; Li, M.; Xu, J.; Li, X.; Zhang, L.; Gu, L. *Tetrahedron* **2021**, *87*, 132111-132116.
- (10) (a) Rainer, V. G.; Krüger, U.; Klemm, K. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* **1981**, *31*, 649-655. (b) Riedel, V. R. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* **1981**, *31*, 655-665. (c) Raulf, M.; König, W. *Immunopharmacology* **1990**, *19*, 103-111. (d) Vovk, M. V.; Chornous, V. O.; Tsimbal, I. F.; Bratenko, M. K. *Ukr. Khim. Zh.* **2002**, *68*, 59-64.
- (11) 佐野武弘、堀口よし江、宮田興子、齋藤俊昭 “パートナー医薬品化学 改訂第3版”(南江堂), **2017**, 79.
- (12) Heinz, U.; Hegetschweiler, K.; Acklin, P.; Faller, B.; Lattmann, R.; Schnebli, H. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2568-2570.
- (13) Nakanishi, M.; Tahara, T.; Araki, K.; Shiroki, M. *Psychopharmacologia* **1975**, *44*, 165-171.
- (14) Watson, C.; Jenkinson, S.; Kazmierski, W.; Kenakin T. *Mol. Pharmacol.* **2005**, *67*, 1268-1282.
- (15) Kim, D.; Wang, L.; Beconi, M.; Eiermann, G. J.; Fisher, M. H.; He, H.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; Marsilio, F.; McCann, M. E.; Patel, R. A.; Petrov, A.; Scapin, G.; Patel, S. B.; Roy, R. S.; Wu, J. K.; Wyvratt, M. J.; Zhang, B. B.; Zhu, L.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 141-151.
- (16) Dickinson, R. P.; Bell, A. S.; Hitchcock, C. A.; Narayanaswami, S.; Ray, S. J.; Richardson, K.; Troke, P. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2031-2036.
- (17) (a) Tokala, R.; Bale, S.; Janrao, I. P.; Vennela, A.; Kumar, N. P.; Senwar, K. R.; Godugu, C.; Shankaraiah, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1919-1924. (b) Carter, K. R.; Miller, R. D.; Hedrick, J. L. *Macromolecules* **1993**, *26*, 2209-2215. (c) Naik, A. D.; Dîrtu, M. M.; Railliet, A. P.; Marchand-Brynaert, J.; Garcia, Y. *Polymers* **2011**, *3*, 1750-1775. (d) Dippold, A. A.; Klapötke, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9931-9938. (e) Riederer, S. K. U.; Bechlars, B.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 41-43.
- (18) (a) Einhorn, A.; Bischkopff, E.; Szelinski, B.; Schupp, G.; Sprongerts, E.; Ladisch, C.; Mauermayer, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *343*, 207-305. (b) Brunner, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 2671-2680.
- (19) Pellizzari, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1911**, *41*, 20-42.

- (20) (a) Patel, H. V.; Vyas, K. A.; Pandey, S. P.; Fernandes, P. S. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 661-668. (b) Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 800-802.
- (21) (a) Kalia, J.; Raines, R. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7523-7526. (b) Kölmel, D. K.; Kool, E. T. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10358-10376.
- (22) Remarchuk, T.; Angelaud, R.; Askin, D.; Kumar, A.; Thompson, A. S.; Cheng, H.; Reichwein, J. F.; Chen, Y. P.; St-Jean, F. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 775-782.
- (23) Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4136-4139.
- (24) Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11232-11256.
- (25) Wolkoff, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 1333-1335.
- (26) Glover, S. A.; Rosser, A. A.; Spence, R. M. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 1344-1352.
- (27) Hashimoto, T.; Hirose, M.; Maruoka K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7556-7557.
- (28) Jiménez-González, L.; García-Muñoz, S.; Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 557-568.
- (29) Perego, L. A.; Wagschal, S.; Grueber, R.; Fleurat-Lessard, P.; El Kaim, L.; Grimaud, L. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 151-159.
- (30) Fernández, M.; Uria, U.; Vicario, J. L.; Reyes, E.; Carrillo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11872-11875.
- (31) McDaniel, D. H.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 420-427.
- (32) Unpublished result.
- (33) (a) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Perrulli, F. R.; Santeusanio, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3109-3127. (b) Lemos, A. *Molecules* **2009**, *14*, 4098-4119. (c) Sommer, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 117-120. (d) Preti, L.; Attanasi, O. A.; Caselli, E.; Favi, G.; Ori, C.; Davoli, P.; Felluga, F.; Prati, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 4312-4320. (e) Kanzian, T.; Nicolini, S.; De Crescentini, L.; Attanasi, O. A.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12008-12016. (f) Attanasi, O. A.; Bartoccini, S.; Favi, G.; Filippone, P.; Perrulli, F. R.; Santeusanio, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9338-9343. (g) Attanasi, O. A.; Campisi, L. A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Mantellini, F. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 277-282. (h) Mantenuto, S.; Mantellini, F.; Favi, G.; Attanasi, O. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2014-2017. (i) Miles, D. H.; Guasch, J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7632-7635.
- (34) (a) Chen, Z.; Meng, L.; Ding, Z.; Hu, J. *Curr. Org. Chem.* **2019**, *23*, 164-187. (b) Gaonkar, S. L.; Rai, K. M. L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5969-5970. (c) Hu, X.-Q.; Chen, J.-R.; Gao, S.; Feng, B.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7905-7907. (d) Guo, C.; Sahoo, B.; Daniliuc, C. D.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17402-17405. (e) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Mantellini, F.; Mantenuto, S.; Nicolini, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8331-8338. (f) Wei, L.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15374-15377. (g) Lopes, S. M. M.; Henriques, M. S. C.; Paixão, J. A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6146-6151. (h) Bai, H.-W.; Cai, Z.-J.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2898-

2901. (i) Li, J.; Huang, R.; Xing, Y.-K.; Qiu, G.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10124-10127. (j) Al-Awadi, N. A.; Ibrahim, Y. A.; John, E.; Parveen, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1298-1307. (k) Chen, Z.; Yan, Q.; Liu, Z.; Xu, Y.; Zhang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13324-13328. (l) Gaonkar, S. L.; Lokanatha Rai, K. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 1346-1348. (m) Cai, Z.-J.; Lu, X.-M.; Zi, Y.; Yang, C.; Shen, L.-J.; Li, J.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5108-5111. (n) Boeckman, R. K., Jr.; Ge, P.; Reed, J. E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3647-3650.
- (35) Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Koch, S.; Rossi, K. A.; Alexander, R. S.; Smallwood, A.; Wong, P. C.; Rendina, A. R.; Luetzgen, J. M.; Knabb, R. M.; He, K.; Xin, B. M.; Wexler, R. R.; Lam, P. Y. S. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5339-5356.
- (36) Pan, Z.; Scheerens, H.; Li, S. J.; Schultz, B. E.; Sprengeler, P. A.; Burrill, L. C.; Mendonca, R. V.; Sweeney, M. D.; Scott, K. C.; Grothaus, P. G.; Jeffery, D. A.; Spoerke, J. M.; Honigberg, L. A.; Young, P. R.; Dalrymple, S. A.; Palmer, J. T. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 58-61.
- (37) Yoshida, T.; Akahoshi, F.; Sakashita, H.; Kitajima, H.; Nakamura, M.; Sonda, S.; Takeuchi, M.; Tanaka, Y.; Ueda, N.; Sekiguchi, S.; Ishige, T.; Shima, K.; Nabeno, M.; Abe, Y.; Anabuki, J.; Soejima, A.; Yoshida, K.; Takashina, Y.; Ishii, S.; Kiuchi, S.; Fukuda, S.; Tsutsumiuchi, R.; Kosaka, K.; Murozono, T.; Nakamaru, Y.; Utsumi, H.; Masutomi, N.; Kishida, H.; Miyaguchi, I.; Hayashi, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5705-5719.
- (38) (a) Catala, L.; Wurst, K.; Amabilino, D. B.; Veciana, J. *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 2736-2745. (b) Yin, P.; He, C.; Shreeve, J. M. *J. Mater. Chem. A* **2016**, *4*, 1514-1519. (c) Dalinger, I. L.; Kormanov, A. V.; Suponitsky, K. Y.; Muravyev, N. V.; Sheremetev, A. B. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 1165-1172.
- (39) (a) Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-Aizari, F. A.; Ansar, M. *Molecules* **2018**, *23*, 134. (b) Habraken, C. L.; Moore, J. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1892-1896. (c) Kira, M. A.; Aboul-Enein, M. N.; Korkor, M. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 25-26. (d) Guillerme, G.; L'Honoré, A.; Veniard, L.; Pourcelot, G.; Benaim, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2739-2746.
- (40) Ito, Y.; Ueda, M.; Takeda, N.; Miyata, O. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2616-2619.
- (41) (a) Eckert, F.; Leito, I.; Kaljurand, I.; Kütt, A.; Klamt, A.; Diedenhofen, M. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 799-810. (b) Kütt, A.; Tshepelevitsh, S.; Saame, J.; Lõkov, M.; Kaljurand, I.; Selberg, S.; Leito, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 1407-1419. (c) Rono, L. J.; Yayla, H. G.; Wang, D. Y.; Armstrong, M. F.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17735-17738.
- (42) (a) Bates, R. J.; Cymerman-Craig, J.; Moyle, M.; Young, R. J. *J. Chem. Soc.* **1956**, 388-395. (b) Gohar, G. A.; Habeeb, M. M. *Spectroscopy* **2000**, *14*, 99-107.
- (43) (a) Ismail, M. A. H.; Lehmann, J.; Abou El Ella, D. A.; Albohy, A.; Abouzid, K. A. M. *Med. Chem. Res.* **2009**, *18*, 725-744. (b) Abdellatif, K. R. A.; Fadaly, W. A. A.; Elshaiar, Y. A. M. M.; Ali, W. A. M.; Kamel, G. M. *Bioorg. Chem.* **2018**, *77*, 568-578.

- (44) Xu, P.; Wang, G.; Zhu, Y.; Li, W.; Cheng, Y.; Li, S.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2939-2943.
- (45) Janhsen, B.; Studer, A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11703-11710.
- (46) Ros, A.; López-Rodríguez, R.; Estepa, B.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4573-4576.
- (47) Hwu, J. R.; Wang, N. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4181-4196.
- (48) Xie, J.; Zhang, T.; Chen, F.; Mehrkens, N.; Rominger, F.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2934-2938.
- (49) Ros, A.; Estepa, B.; López-Rodríguez, R.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11724-11728.
- (50) Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3457-3460.
- (51) Davenport, K. G.; Eichenauer, H.; Enders, D.; Newcomb, M.; Bergbreiter, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5654-5659.
- (52) Wu, W.-B.; Yuan, X.-Q.; Hu, J.; Wu, X.-X.; Wei, Y.; Liu, Z.-W.; Lu, J.-Z.; Ye, J.-X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4524-4527.
- (53) Hu, J.-R.; Zhang, W.-J.; Zheng, D.-G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9865-9869.
- (54) Rutte, R. N.; Parsons, T. B.; Davis, B. G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12297-12299.
- (55) Deng, X.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2412-2415.
- (56) Li, P.; Wu, C.; Zhao, J.; Rogness, D. C.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3149-3158.
- (57) Delgado, J. L.; Oswald, F.; Cardinali, F.; Langa, F.; Martín, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3184-3188.