

銀触媒および有機塩基を用いる
二酸化炭素固定化反応の開発と精密有機合成への適用

2020 年度

定光 勇太

学位論文 博士（理学）

銀触媒および有機塩基を用いる
二酸化炭素固定化反応の開発と精密有機合成への適用

The Development of Carbon Dioxide Fixation for
Synthesis of Fine Chemicals using Silver Catalyst and Organic Base

2020 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

定光 勇太

目次

序論	...	1
本論 銀触媒および有機塩基を用いる二酸化炭素固定化反応の開発と精密有機合成への適用		
第1章 共役イノンに対する銀触媒二酸化炭素固定化反応		
緒言	...	10
第1節 塩基の検討	...	15
第2節 二酸化炭素圧力の検討	...	17
第3節 基質一般性の検討	...	19
第4節 Aspulvinone E 合成への応用	...	21
第2章 銀触媒二酸化炭素固定化を経由するアミノビニルオキサゾリジノン合成		
緒言	...	23
第1節 反応条件の検討	...	30
第2節 基質一般性の検討	...	32
第3節 生成物の幾何配置の決定	...	35
第4節 反応機構の考察	...	37
第3章 レゾルシノール類に対する温和な条件下の Kolbe-Schmitt 型反応		
緒言	...	43
第1節 塩基および溶媒検討	...	49
第2節 基質一般性の検討	...	51
第3節 位置選択性の考察	...	55
第4節 常圧条件下における検討	...	64
総括	...	66
実験の部	...	68
引用文献	...	102
謝辞	...	109

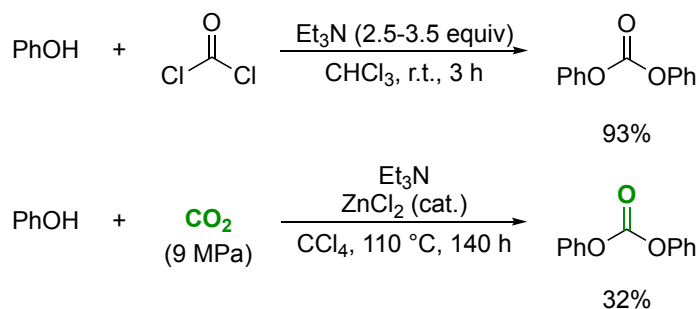
序論

我々の日常生活は、衣類や医薬品、高分子材料をはじめとする化成品によって支えられている。これらの化成品の多くは有機化合物であり、炭素を中心として水素や酸素、窒素、硫黄などから構成される化合物である¹。このような有機化合物について、その構造や反応、合成について取り扱うのが有機化学と呼ばれる分野であり¹、一般的に「炭素と炭素化合物を取り扱う化学である」と定義される²。ゆえに、炭素源の探索および炭素骨格構築反応の開発は、有機化学における最重要課題であり、その発展は現代社会における人類の生活を支えるという点において意義深いものである。

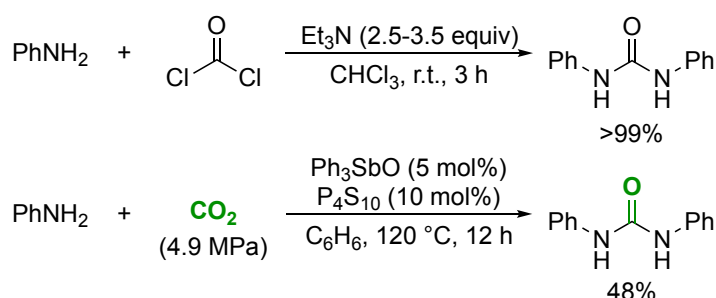
これまでの有機合成において、炭素源として様々な試薬が検討されてきたが、特に分子に対して1つの炭素原子を導入する反応剤は「C1源」と呼ばれる。C1源として、一酸化炭素(作業環境許容濃度：25 ppm, 29 mg/m³)、ホルムアルデヒド(0.3 ppm, 0.37 mg/m³)、ホスゲン(0.1 ppm, 0.4 mg/m³)、シアン化水素(4.7 ppm, 5 mg/m³)などが古くから用いられているが、その多くは毒性が高く取り扱いが容易ではないという問題がある(許容濃度の値は、1998年のアメリカ合衆国産業衛生専門官会議による勧告値を用いた³)。一方、二酸化炭素(作業環境許容濃度：5,000 ppm, 9,000 mg/m³)は毒性が低く³、その生産のほとんどが天然ガスや発酵ガス、石油精製の副生ガスなどの再利用であるため⁴、取り扱い易く、安価かつ安定な供給が可能なC1源として期待される。しかし、二酸化炭素を反応剤として用いる試みは、一般的に簡単ではない。例えば、炭酸エステルや尿素の合成について比較すると、C1源として二酸化炭素を用いる場合は、ホスゲンを用いる場合と比べて、苛酷な反応条件を必要とする場合や収率が中程度以下に留まる場合が多い⁵(Scheme 0.1)。炭酸ジフェニルの合成では、ホスゲンをC1源に用いた場合に室温程度の反応条件において高収率で炭酸エステルが得られるのに対

し^{5a}、二酸化炭素を用いた場合には、高温・高圧の反応条件を必要とし、収率は低い^{5b}(Scheme 0.1 a)。また 1,3-ジフェニル尿素の合成についても同じく、ホスゲンを用いた場合は温和な条件において高収率で尿素が得られるのに対し^{5a}、二酸化炭素を用いた場合は苛酷な条件を必要とし、収率も中程度である^{5c}(Scheme 0.1 b)。

a) The synthesis of diphenyl carbonate

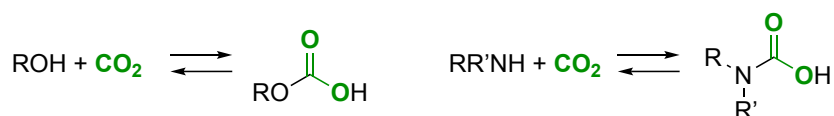


b) The synthesis of 1,3-diphenylurea



Scheme 0.1. ホスゲンを用いる反応と二酸化炭素を用いる反応の比較

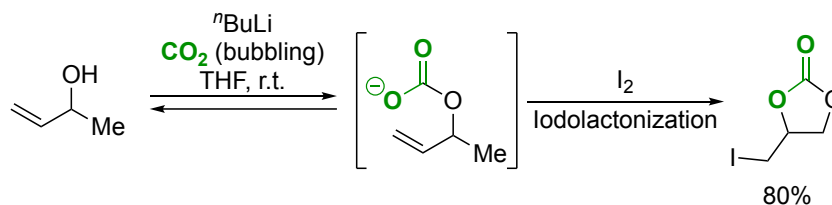
上記のような水酸基ないしアミノ基に対する二酸化炭素固定化反応において生じる問題として、酸素原子ないし窒素原子と二酸化炭素の付加体として生じるカルボキシラートが、熱力学的に不安定で容易に脱炭酸することが挙げられる(Scheme 0.2)⁶。そのため、二酸化炭素を取り込んだ分子を安定な化合物として得るためには、逆反応である脱炭酸を防ぐための工程が必要になる。例えば、水



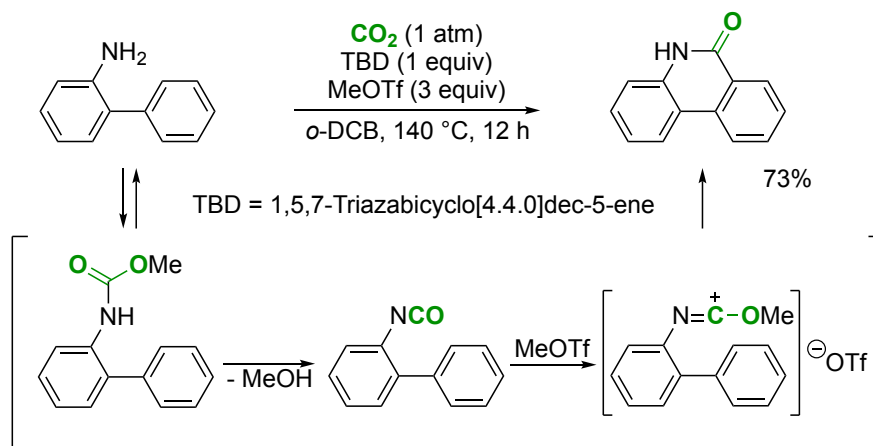
Scheme 0.2. カルボキシラートの脱炭酸

酸基上への二酸化炭素固定化の例として、Cardillo らは、アリルアルコールを基質に用いる二酸化炭素固定化反応を介した、ヨードラクトン化を報告している⁷ (Scheme 0.3 a)。この反応では、二酸化炭素に対するアルコールの求核付加によって生じるカルボキシラートが、ヨウ素とアルケンから生じるヨードニウム中間体に捕捉安定化されることで、対応する環状炭酸エステルが温和な反応条件にて高収率で得られる。また、アミノ基への二酸化炭素固定化の例として、Xi らは *o*-アリールアニリンに対して有機塩基(TBD)とメチルトリフラートをを用いるラクタム化反応を報告した⁸(Scheme 0.3 b)。この反応では、二酸化炭素とアニリンから生じるカルボキシラートがメチルトリフラートの作用によってイソシアナートへと変換されることで、脱炭酸が回避されており、依然として高温条件は必要とするものの、常圧の二酸化炭素雰囲気下において、対応するフェナントリジノン誘導体が良好な収率で得られる。

a) Cardillo's report

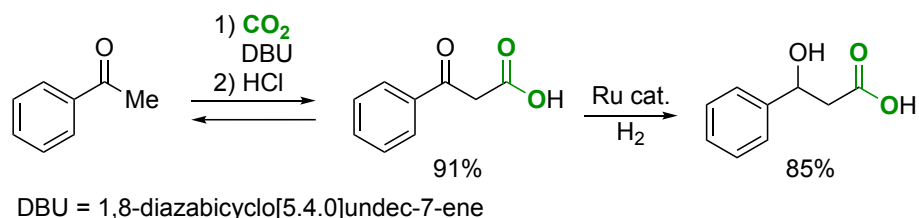


b) Xi's report



Scheme 0.3. 二酸化炭素固定化反応を伴うヨードラクトン化およびフェナントリジノンの合成

上述反応のような脱炭酸との平衡は、ケトンから生じるエノラートを二酸化炭素に求核付加させる場合にも問題となる。例えば Jessop らは、二酸化炭素雰囲気下、ケトンに対して有機塩基(DBU)を作用させると β -ケトカルボン酸が得られることを見出した⁹。しかし、得られた β -ケトカルボン酸は容易に脱炭酸し、溶液中において徐々に出発物質のケトンへ戻ることも報告している。そこで、Jessop らは不安定な β -ケトカルボン酸に対してルテニウム触媒を用いる還元反応を行うことにより、 β -ヒドロキシカルボン酸を安定な分子として得ることに成功した⁹(Scheme 0.4)。

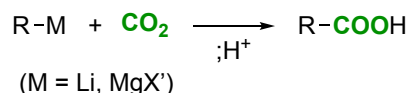


Scheme 0.4. Jessop らによる β -ヒドロキシカルボン酸の合成

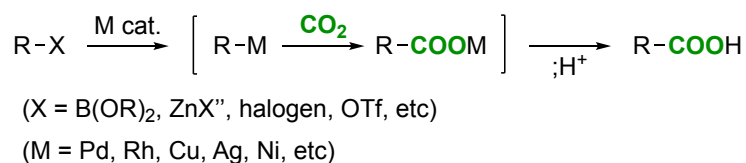
エノラートの他にも、炭素求核剤を用いた二酸化炭素との炭素-炭素結合の形成を伴う反応について、様々な検討がなされてきた。炭素求核剤と二酸化炭素との反応の初期の例として、有機リチウム試薬や Grignard 試薬を用いる反応が知られている(Scheme 0.5 a)。すなわち、これらの有機金属試薬に対して二酸化炭素を作用させると、対応するカルボン酸が得られる。しかし、これらの試薬は強力な求核剤であり、多彩な官能基を有する化合物の合成に対して用いるのは困難である。最近では、遷移金属触媒を用い、炭素-ハロゲン結合への酸化的付加、あるいは有機ホウ素試薬や有機亜鉛試薬とのトランスメタル化から生じる有機金属種を二酸化炭素に作用させる方法が用いられている¹⁰(Scheme 0.5 b)。これらの反応の中には、比較的温和な反応条件で二酸化炭素との反応が進行するも

のもあるが、多くは高温条件を必要とする。また、出発物質合成のためにハロゲン化やホウ素化などの別工程の反応が必要となる。

a) Classics of carboxylation on organometal reagent

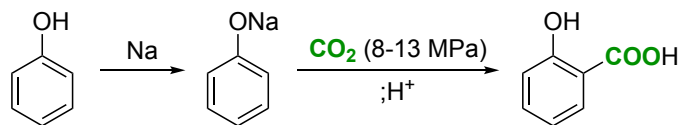


b) Transition metal catalyzed carboxylation



Scheme 0.5. 有機金属種に対するカルボキシル化反応

一方、炭素-水素結合を直接カルボキシル化する反応では、上述の反応と比較して、有機ホウ素試薬などの反応剤を別途調製する必要がなく、アトムエコノミーの観点から優れている。炭素-水素結合に対する直接カルボキシル化反応の代表例として、Kolbe-Schmitt 反応が挙げられる(Scheme 0.6)。この反応では、フェノールから調製したフェノキシドに二酸化炭素を作用させることでサリチル酸が得られるが、高温かつ高圧の苛酷な条件を必要とするため、ラボスケールの反応として用いるのは困難である。



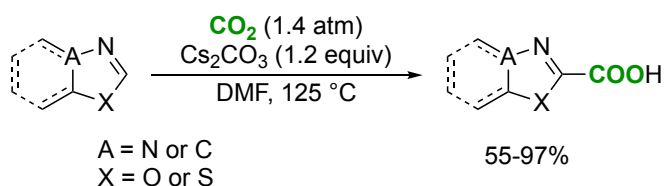
Scheme 0.6. Kolbe-Schmitt 反応

最近の炭素-水素結合のカルボキシル化では主に、塩基によるアニオン種の発生を駆動力とする反応¹¹、ないし遷移金属触媒を用いる炭素-水素結合活性化が

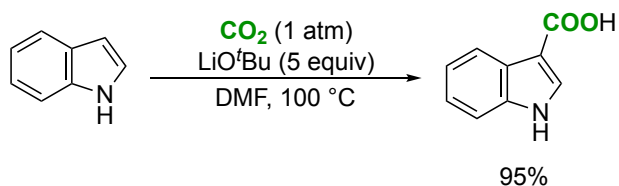
用いられている¹²。例えば、塩基によるアニオン種の発生を駆動力とする反応として、Huらは芳香族ヘテロ環に対して炭酸セシウムを用いる二酸化炭素固定化反応を¹³、Kobayashiらはインドールに対して*t*-ブトキシリチウムを用いる二酸化炭素固定化反応をそれぞれ報告している¹⁴(Scheme 0.7 a and b)。しかし、いずれの反応においても高収率で対応するカルボキシル化体は得られるが、高温の反応条件を必要とするという点で課題が残っている。一方、これらの報告例と同じ時期に、Nolanらは芳香族ヘテロ環に対して水酸化カリウムとともに金触媒を用いるカルボキシル化反応を¹⁵、Houらは芳香族ヘテロ環に対してカリウム*t*-ブトキシドと銅触媒をともに用いるカルボキシル化反応を報告している¹⁶(Scheme 0.7 c and d)。これらの反応では、塩基と遷移金属触媒の作用により基質から生じた有機金属種が二酸化炭素に対して求核付加することで、対応するカルボキシル化体を得られる。塩基と遷移金属触媒の作用による有機金属種の発生を起点とする二酸化炭素固定化反応は、基質として芳香族ヘテロ環を用いる場合以外にも様々な報告例があり、温和な反応条件で進行するものも存在する一方で、依然として高温条件を必要とする場合も多い¹²。

遷移金属触媒による炭素-水素結合活性化を基軸とする二酸化炭素固定化反応においても反応条件の面で課題が残っている。例えばIwasawarらは、ロジウム触媒を用いる芳香環上への直接カルボキシル化反応¹⁷、およびパラジウム触媒を用いるアルケン上への直接カルボキシル化反応を報告した¹⁸(Scheme 0.8)。Iwasawarらによる報告以降、遷移金属触媒を用いる直接カルボキシル化反応について他にも検討がなされているが¹²、これらの反応はいずれも不活性結合活性化の過程を経るため、高温条件を必要とすることが多い。

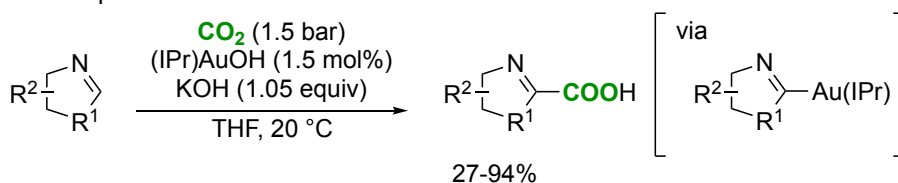
a) Hu's report



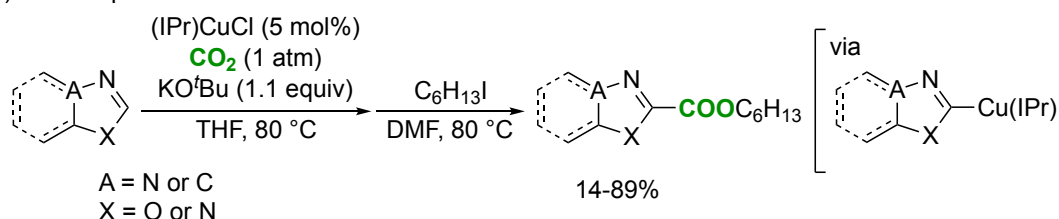
b) Kobayashi's report



c) Nolan's report

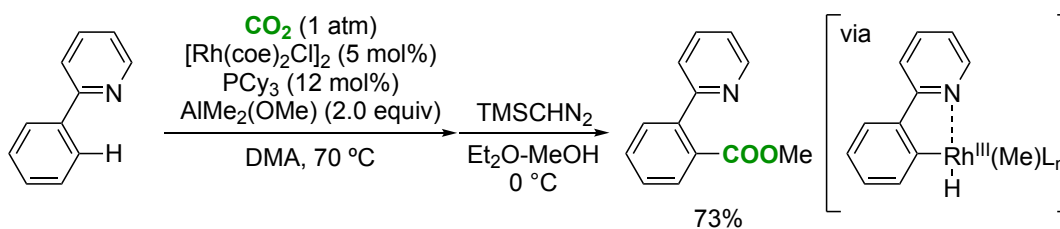


d) Hou's report

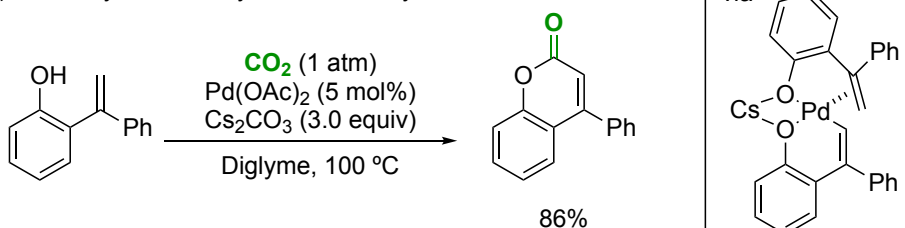


Scheme 0.7. 芳香族ヘテロ環に対する二酸化炭素固定化反応

a) Rh catalyzed carboxylation of aryl C-H

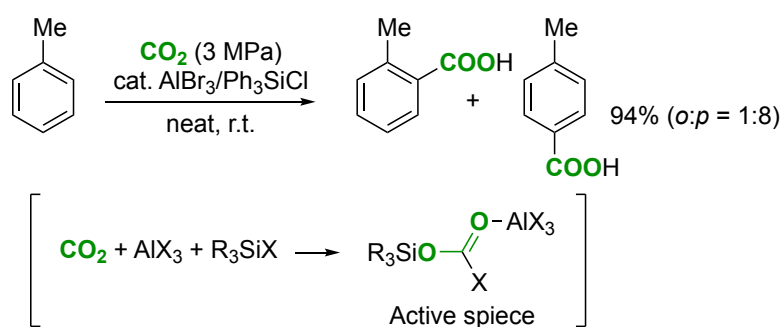


b) Pd catalyzed carboxylation of alkenyl C-H



Scheme 0.8. 遷移金属触媒を用いる直接カルボキシル化反応

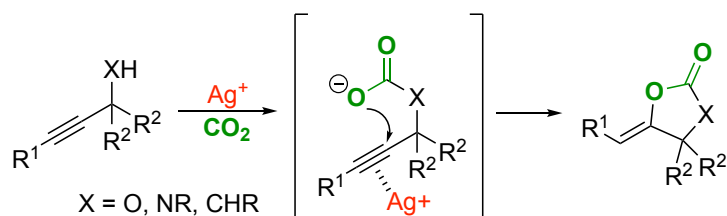
上述したように、炭素求核剤を二酸化炭素に対して用いる反応では、強力な反応剤ないし高温の反応条件を必要とする場合が多い。その理由として、二酸化炭素(標準生成エンタルピー： $\Delta_f H^\circ = -393.5$ kJ/mol)が一酸化炭素($\Delta_f H^\circ = -110.5$ kJ/mol)やホスゲン($\Delta_f H^\circ = -220.1$ kJ/mol)などのC1炭素源と比べて熱力学的に安定であり¹⁹、求核付加が進行しにくいことが挙げられる。一方、このような困難を克服する試みとして最近、ルイス酸による二酸化炭素活性化の工程を用いる反応が報告されている。例えば、Hattoriらはアルミニウム試薬をルイス酸として用いる種々の二酸化炭素固定化反応を報告している²⁰(Scheme 0.9)。これらの反応ではアルミニウムが二酸化炭素を活性化するため、芳香環における求電子的置換反応が室温程度の反応温度でも進行する。しかし、いずれの反応も強力なルイス酸を必要とするため、官能基許容性の観点において課題がある。



Scheme 0.9. アルミニウム試薬を用いる二酸化炭素固定化反応

以上のように、二酸化炭素をC1源として用いる反応は現在においても挑戦的な課題であり、さらなる発展が望まれる。特に精密有機合成への適用の観点から、官能基許容性の高い方法論の確立が重要であると考えられる。筆者らの研究グループはこれまでに、分子内にアルキンを有する種々の基質に対して銀触媒を用いる二酸化炭素固定化反応を報告した²¹(Scheme 0.10)。これらの反応では、基質の求核部位が二酸化炭素に対して付加してカルボキシラートを生じ、銀触

媒で活性化したアルキンがカルボキシラートを捕捉安定化することで、対応する環化体が温和な反応条件において高収率で得られる。



Scheme 0.10. 銀触媒を用いる二酸化炭素固定化反応

以上の研究背景を踏まえて、筆者は銀触媒および有機塩基を用いる二酸化炭素固定化反応の開発および精密有機合成への展開についての検討を行った。初めに筆者は、銀触媒を用いる二酸化炭素固定化反応について、新たに共役イオンを基質とする反応について検討を行った(第1章)。また、プロパルギルアミンを基質に用いる銀触媒二酸化炭素固定化反応では、中間体として発生するビニル銀の置換反応における新たな試みとしてアミノ化反応を検討した(第2章)。レゾルシノール類を基質に用いる反応では、銀触媒によるアルキンの活性化を用いず、有機塩基を用いる温和な条件下における Kolbe-Schmitt 型反応の開発に取り組んだ(第3節)。

本論文は、二酸化炭素固定化反応の開発と精密有機合成への適用について、3章12節にわたって述べたものである。

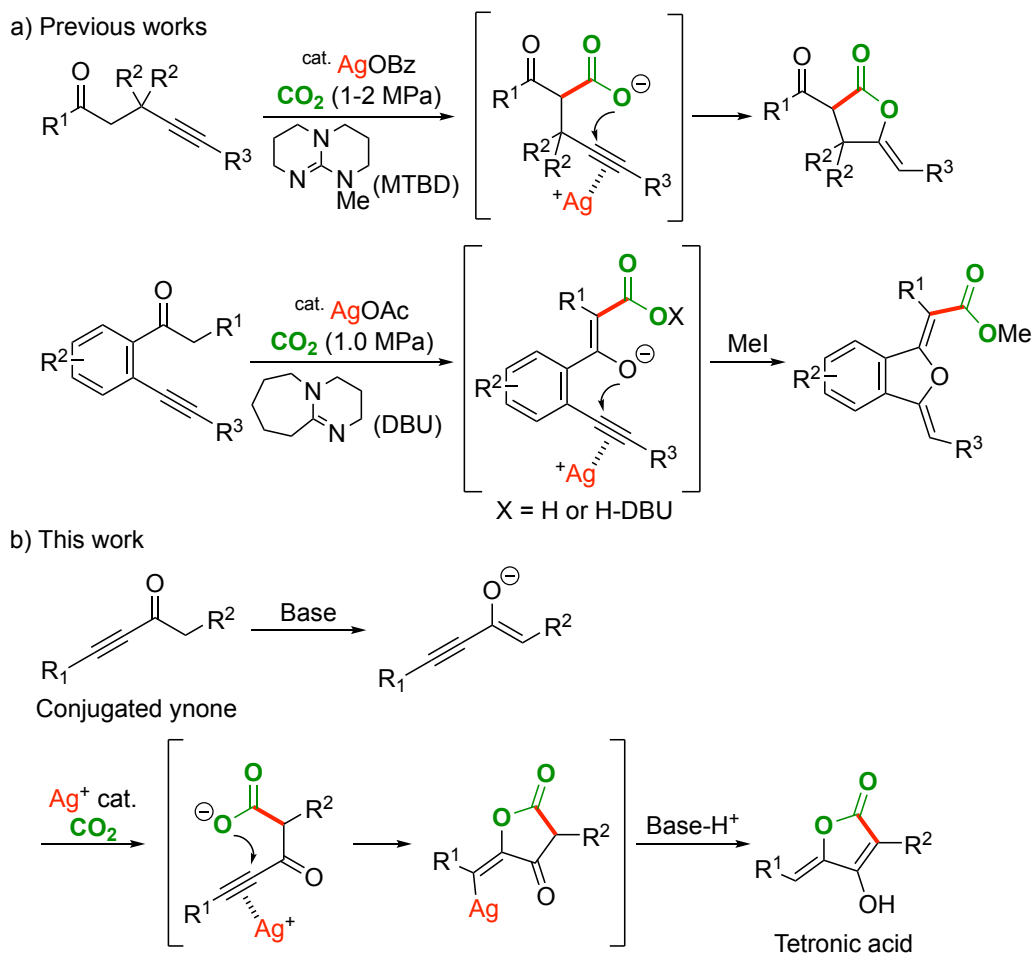
本論 銀触媒および有機塩基を用いる二酸化炭素固定化反応の開発と精密有機合成への応用

第1章 共役イノンに対する銀触媒二酸化炭素固定化反応

緒言

筆者らの研究グループは、分子内にアルキンを含むケトン誘導体に対して銀触媒を用いる二酸化炭素固定化を報告した²²(Scheme 1.1a)。これらの反応では、有機塩基の作用によりケトン誘導体から生じたエノラートが二酸化炭素に求核付加し、引き続き銀触媒によるアルキンの活性化を基軸とする分子内環化反応により、対応するラクトン誘導体ないしジヒドロフラン誘導体が得られる。今回、筆者は基質の共役イノン誘導体に対して、触媒量の銀塩と適切な塩基を作用させれば、基質から生じるエノラートが二酸化炭素に求核付加し、引き続き環化反応により、対応するラクトン誘導体得られると考えた(Scheme 1.1b)。

一般に、共役イノン誘導体を基質として用いる分子内環化反応では、*exo* 環化と *endo* 環化の二通りが進行し得る。例えば、Miranda らは共役イノン誘導体である *o*-ヒドロキシアリールフェニルエチニルケトンを用いる反応において、5-*exo* 環化ないし 6-*endo* 環化が進行し、対応する 5 員環化合物および 6 員環化合物が得られることを報告した²³(Scheme 1.2a)。Miranda らによる報告以降、*o*-ヒドロキシアリールフェニルエチニルケトンを用いる分子内環化反応において、5-*exo* 選択的、6-*endo* 選択的な反応条件の構築が試みられてきたが、その選択性の仕組みについては未だに明らかとなっていない²⁴。共役イノンにおける 5-*exo* 環化選択的な反応の例として、Jong らはメタノール中で触媒量の硝酸銀を用いると 5 員環生成物が選択的に得られることを報告している^{24a}(Scheme 1.2b)。また、Xie らは塩基として触媒量のトリブチルホスフィンを用いると 5-*exo* 選択的な環化反応が進行することを見出した^{24b}(Scheme 1.2c)。Bolshan らは、酸性条

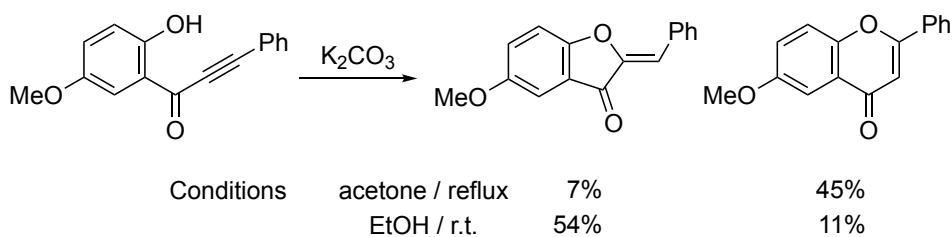


Scheme 1.1. 銀触媒を用いるケトン誘導体に対する二酸化炭素固定

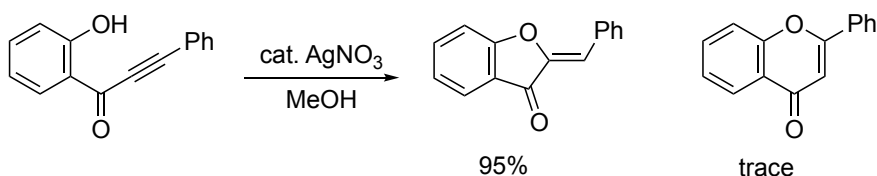
件下においては 6-endo 選択的な環化が進行するのに対し、炭酸セシウムを用いる塩基性条件では 5-exo 選択的な環化が進行することを見出した^{24c}(Scheme 1.2d)。

共役イノンに対して銀触媒と塩基を用いる本研究における反応設計では、これまでの報告例から 5-exo 環化が選択的に進行するものと予想される。ところで、本反応設計において 5-exo 環化が進行して得られるラクトン環はテトロン酸と呼ばれる骨格であり (Scheme 1.1b)、アスコルビン酸やペニシリン酸を始めとする様々な生物活性物質や医薬品に見られる重要骨格である²⁵。一方、テトロン酸誘導体はこれまでに多くの合成法が報告されているものの、一般に複数の反応

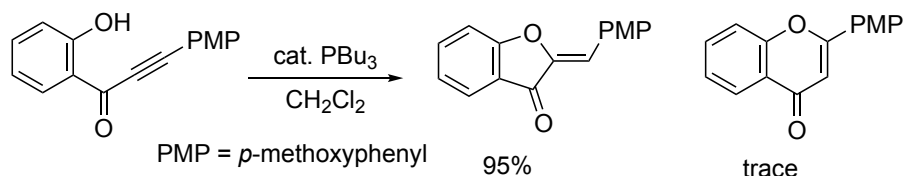
a) Miranda's report



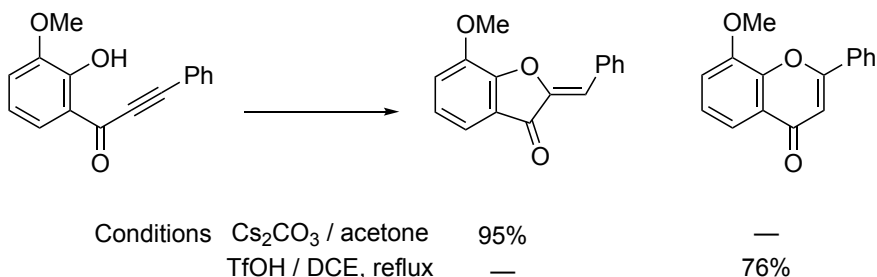
b) Jong's report



c) Xie's report



d) Bolshan's report

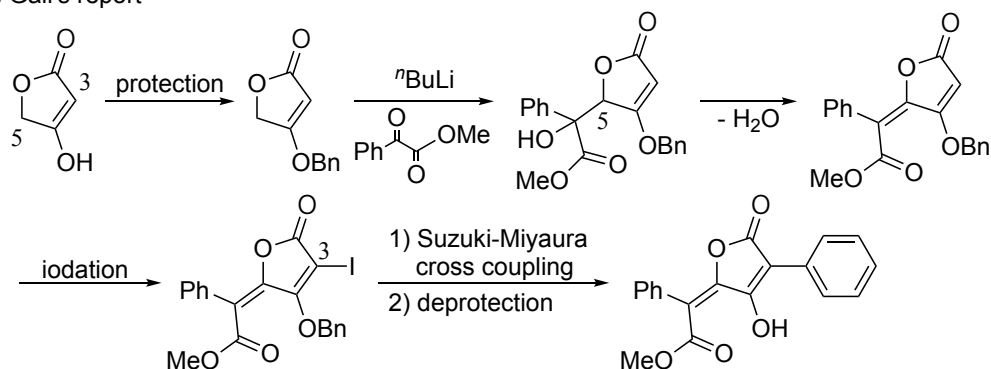


Scheme 1.2. 共役イノン誘導体における 5-*exo* 選択的な分子内環化反応

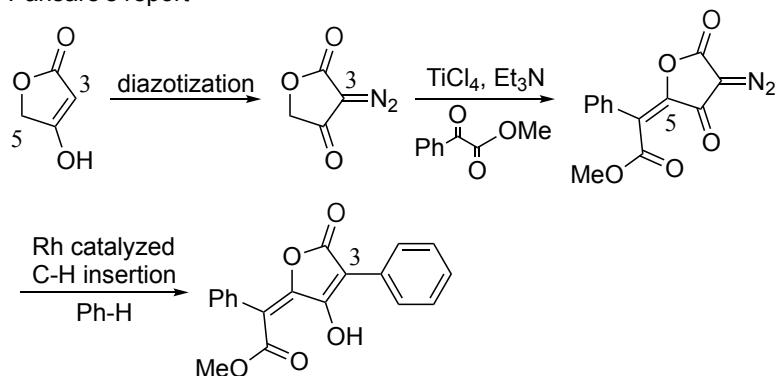
工程が必要となることが知られている(Scheme 1.3)。例えば、テトロン酸 3 位の置換反応では、テトロン酸水酸基の保護・脱保護の工程や、ハロゲン化ないしジアゾ化、その後の遷移金属を用いるカップリング反応が必要となる²⁶。また、テトロン酸 5 位の置換反応では、有機リチウム試薬などの強力な塩基を必要とすることが多く、官能基許容性の観点から課題が残っていた²⁷。最近、分子内に 1,3-エンイン骨格を有するカルボン酸誘導体に対して、銀触媒を用いるテトロン酸誘導体の合成法が報告されたが、原料であるカルボン酸誘導体の合成におい

て、 $t\text{BuLi}$ を用いるイノラートの発生を必要とし、また置換基の種類によっては原料であるエンイン骨格を有するカルボン酸が E/Z の混合物として得られるという問題点が存在する²⁸(Scheme 1.4)。

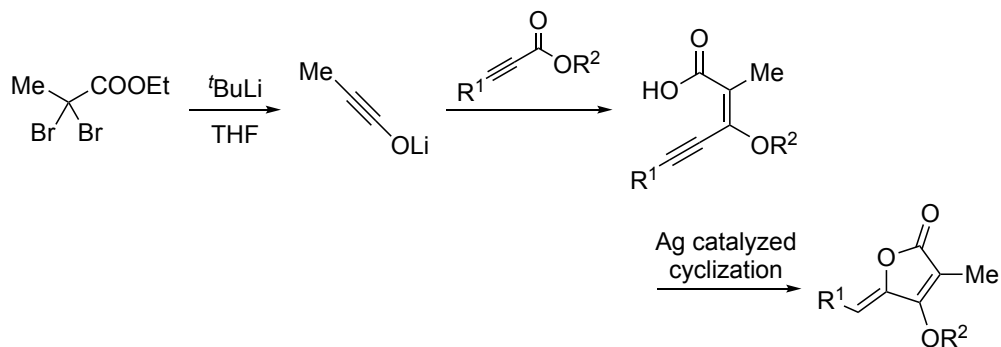
a) Gall's report



b) Pansare's report



Scheme 1.3. テトロン酸の3位と5位への置換基の導入例



Scheme 1.4. 銀触媒を用いるテトロン酸合成の報告例

以上のように、3位と5位に置換基を有するテトロン酸誘導体の合成法は、反応工程数や官能基許容性の観点から、未だに多くの課題が残っている。本章では、容易に合成可能な共役イノン誘導体に対して、銀触媒二酸化炭素固定化を用いるテトロン酸合成反応の開発について述べる。

第 1 節 塩基の検討

本反応において、二酸化炭素へ求核付加するエノラートの発生は必須であると考え、出発物質である共役イノン誘導体に対して用いる塩基について検討を行った(Table 1.1)。2.0 MPa の二酸化炭素雰囲気下、ジクロロメタン中 10 mol% の酢酸銀と種々の有機塩基を用いて検討を行った。トリエチルアミン(pKa=10.65) や *N*-メチルイミダゾール(pKa = 6.95)を用いた場合には、反応が進行せず、原料がほとんど定量的に回収された(Entries 1 and 2)。DMAP (*N,N*-ジメチル 4-アミノピリジン, pKa=9.2) を用いると、18%と低収率で目的の生成物が得られた(Entry 3)。これらの塩基で目的とする反応がほとんど進行しないのは、塩基性がエノラートを発生させるほど十分ではなく、基質の二酸化炭素に対する求核付加が進行していないためであると考えた。そこで、より強い塩基性を示すアミジン系およびグアニジン系の有機強塩基を用いて検討を行った。TMG (テトラメチルグアニジン, pKa=13.0) を用いた場合は、目的物の収率が 37%に留まったが(Entry 4)、TBD (1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン, pKa=15.2)、DBU (1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン, pKa=13.5)、MTBD (7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン, pKa=15.0) を用いて検討を行ったところ、5-*exo-dig* 環化が選択的に進行し、目的とするテロン酸誘導体がそれぞれ 77%、86%、90% の収率で得られた(Entries 5-7)。以上より、MTBD を用いた場合に目的の生成物が最も高い収率で得られたことから(Entry 7)、MTBD を本反応の最適な塩基とした。なお本節において、塩基の pKa 値は水中における共役酸の値を示した²⁹。

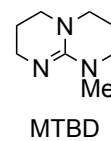
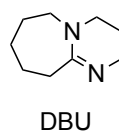
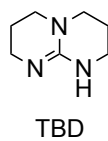
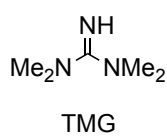
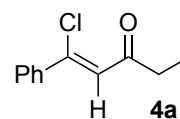
Table 1.1. 塩基の検討

Entry ^a	Base	Recovery / % ^{b,d}	Yield 2 + 3 (2:3) ^c / % ^b
1	Et ₃ N	92	ND
2	<i>N</i> -methylimidazole	94	Trace
3	DMAP	44	19 (79:21)
4	TMG	41	37 (>95:5)
5	TBD	1	77 (>95:5)
6	DBU	Trace	86 (>95:5)
7	MTBD	Trace	90 (>95:5)

a) The reaction was carried out with 0.10 mmol of substrate.

b) Isolated yield. c) Determined by ¹H NMR.

d) After quenching by 4 M solution of HCl in 1,4-dioxane, **1a** was converted to **4a**. The yield was estimated from the yield of **4a**.



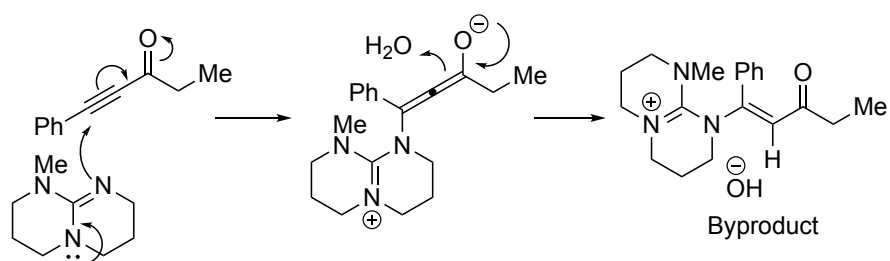
第 2 節 二酸化炭素圧力の検討

続いて、より低圧の二酸化炭素圧力下における反応条件を目指すため、本反応における二酸化炭素圧力の影響について検討を行った(Table 1.2)。ジクロロメタン中 25 °C で、10 mol%の酢酸銀と 4.0 当量の MTBD を用いて反応を試みたところ、二酸化炭素圧力 2.0 MPa 以上では収率にほとんど変化が見られなかったが(Entries 1 and 2)、1.0 MPa 以下では圧力の減少に伴って、生成物の収率も低下することがわかった(Entries 3-5)。このとき、生成物の収率が低下する一方で、原料も全く回収されないことから、本反応では目的とする環化反応とは別に副反応も生じている可能性が示唆された。この副反応について検討を行うため、二酸化炭素の代わりに風船圧の窒素雰囲気下で反応を行ったところ、原料が消失し、副生成物が定量的に得られた(Entry 6)。¹H NMR、¹³C NMR、ESI-MS を用いて解析を行ったところ、この副生成物は MTBD が原料である共役イノンに対して 1,4-付加して生じた化合物であることが明らかとなった(Scheme 1.5)。以上の結果から、本反応では二酸化炭素固定化を促進するために高い二酸化炭素圧力は必須であることが示唆された。最後に、2 MPa の二酸化炭素雰囲気下、ジクロロメタン中 25 °C で 10 mol%の酢酸銀と 4.0 当量の MTBD を用いて 24 時間の反応を行ったところ、対応するテトロン酸誘導体が 92%の収率で得られたことから、この条件を本反応における最適条件とした(Entry 7)。

Table 1.2. 二酸化炭素圧力の検討

Entry ^a	X / MPa	Recovery / %	Yield 2a / % ^b
1	3.0	Trace	86
2	2.0	Trace	90
3	1.0	Trace	82
4	0.5	Trace	80
5	0.2	Trace	64
6	N ₂ (balloon)	Trace	Trace
7 ^c	2.0	Trace	92

a) The reaction was carried out with 0.10 mmol of substrate.
 b) Isolated yield. c) 24 h.

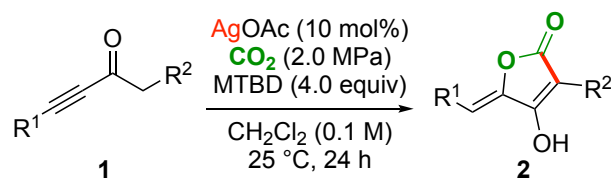


Scheme 1.5. 副反応の構造および推定反応機構

第3節 基質一般性の検討

最適化条件を用いて、種々の共役イノン誘導体に本反応の適用を試みた(Table 1.3)。最初に、ケトン α 位の置換基 R^2 にメチル基を有する基質について検討を行った(Entries 1-6)。アルキン末端の置換基 R^1 の芳香環にフェニル基(**1a**)、*o*-トリル基(**1b**)、*m*-トリル基(**1c**)、*p*-トリル基(**1d**)を有する基質では、いずれの場合も対応するテトロン酸誘導体 **2a-d** がそれぞれ 92%、88%、74%、87%の収率で得られた (Entries 1-4)。アルキン末端に *p*-メトキシフェニル基を有する基質(**1e**)を用いると、目的とする生成物 **2e** が定量的に得られた(Entry 5)。置換基 R^1 に *p*-ベンゾニトリル基を有する基質(**1f**)からは、目的物 **2f** が 62%の収率で得られた(Entry 6)。他の基質を用いた場合と比較して収率がやや低下したのは、電子求引基の存在によりエノラートの求核能が低下したためであると考えられる。続いて、ケトン α 位の置換基 R^2 について検討を行った(Entries 7-11)。ケトン α 位に置換基を持たない基質(**1g**)や *n*-ヘキシル基を有する基質(**1h**)を用いた場合、5-*exo-dig* 環化反応が選択的に進行し、対応するテトロン酸誘導体 **2g** および **2h** がそれぞれ 95%、97%の収率で得られた(Entry 8)。一方、ケトン α 位にイソプロピル基(**1i**)およびシクロヘキシル基(**1j**)を有する基質では、6-*endo-dig* 環化反応も若干進行し、対応するテトロン酸誘導体 **2** とヒドロキシピロン誘導体 **3** が、それぞれ 88% (**2i:3i** = 89:11)、77% (**2j:3j** = 85:15)の収率と選択性で得られた (Entries 9 and 10)。これらの結果から、置換基 R^2 の立体的な嵩高さが 6-*endo-dig* 環化反応を促進することが示唆されたが、詳細な原因は明らかとなっていない。一方、置換基 R^2 にフェニル基を有する基質(**1k**)を用いて検討を行うと、5-*exo* 環化のみが進行し、対応するテトロン酸誘導体 **2k** が 75%の収率で得られた(Entry 11)。

Table 1.3. 基質一般性の検討



Entry ^a	R ¹	R ²	1	2	Yield 2 / % ^b
1	Ph	Me	1a	2a	92
2 ^d		Me	1b	2b	88
3 ^d		Me	1c	2c	74
4 ^d		Me	1d	2d	87
5		Me	1e	2e	>99
6 ^c		Me	1f	2f	62
7 ^d	Ph	H	1g	2g	95
8 ^g	Ph		1h	2h	97
9 ^{e,h}	Ph		1i	2i	88 ⁱ
10 ^{e,f,g}	Ph		1j	2j	77 ^j
11 ^{c,e,h}	Ph	Ph	1k	2k	75

a) The reaction was carried out using 0.10 mmol of substrate.

b) Isolated yield. c) DBU was used instead of MTBD.

d) 3.0 equiv. MTBD. e) CH₃CN was used as solvent at 40 °C. f) 48 h.

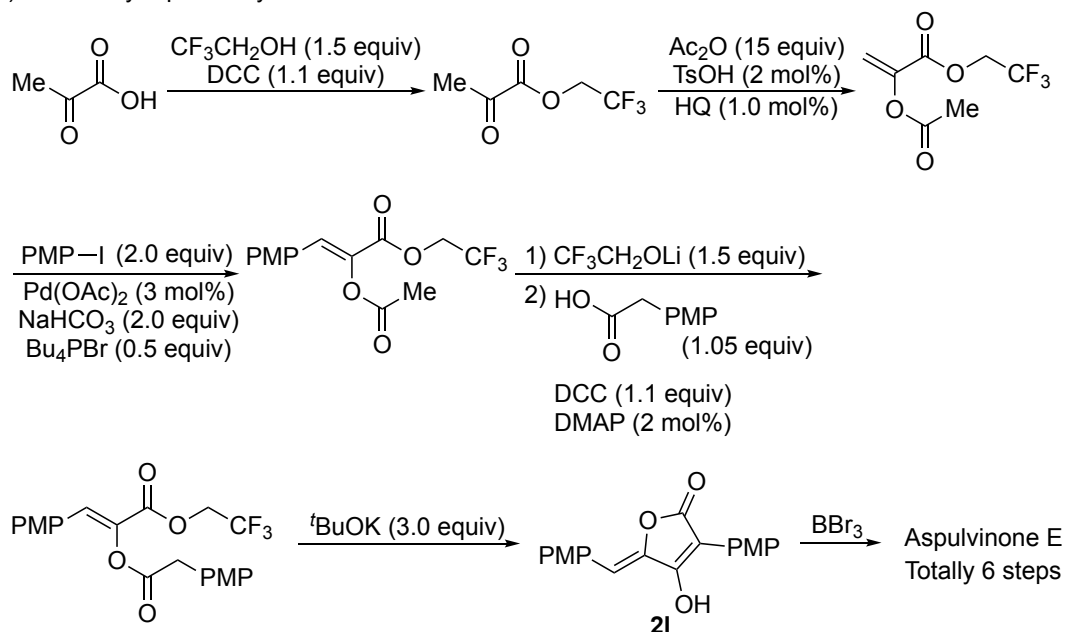
g) 20 mol% AgOAc. h) 20 mol% AgOTf. i) The product was an 89:11

mixture of **2i** and **3i**. j) The product was an 85:15 mixture of **2j** and **3j**.

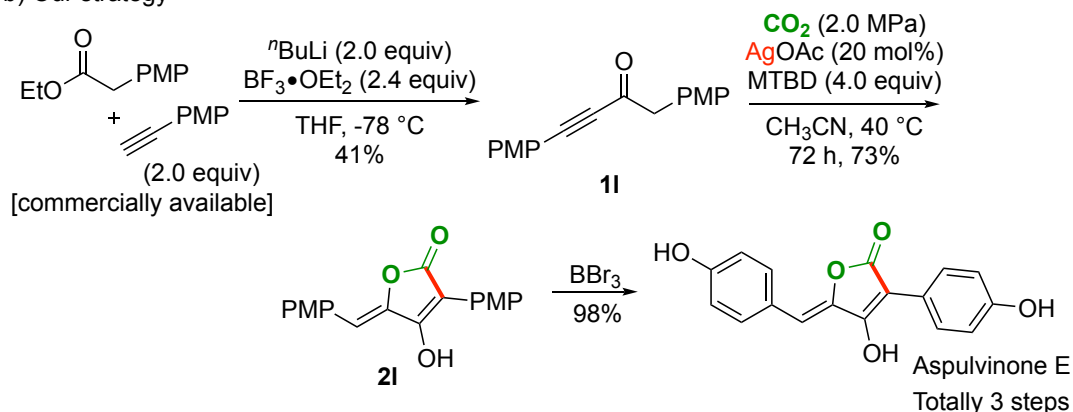
第 4 節 Aspulvinone E 合成への応用

最後に、生物活性を有するテトロン酸誘導体³⁰である Aspulvinone E の合成について、本反応の適用を試みた。原料である共役イノン **11** は、対応するアルキンとエステルから 1 工程で合成した。すなわち、4-メトキシフェニルアセチレンに $n\text{BuLi}$ を添加してリチウムアセチリドを発生させ、これを 4-メトキシフェニル酢酸エチルに対して付加させることにより、共役イノン **11** が得られた。この共役イノンに対し、本反応である銀触媒二酸化炭素固定化反応を適用した。基質 **11** に対して 2 MPa の二酸化炭素雰囲気下、アセトニトリル中 40 °C で 20 mol% の酢酸銀と 4 当量の MTBD を作用させると、対応するテトロン酸誘導体 **21** が 73% の収率で得られた。最後に、生成物 **21** が有する二つのメトキシ基に対して、三臭化ホウ素を用いる脱メチル化を行うと、Aspulvinone E が 96% の収率で、総収率 29% で得られた。以上より、購入可能な試薬からわずか 3 工程で Aspulvinone E の合成に成功した (Scheme 1.6a)。従来法では、ピルビン酸を出発物質し Dieckmann 環化反応を鍵工程とする Aspulvinone E の合成法が報告されていた³¹ (Scheme 1.6b)。この合成法では、原料のピルビン酸から DCC 縮合によるエステル化、ケトンのアセチル化、パラジウム触媒を用いるカップリング反応、エステル交換を経て、Dieckmann 環化反応によって化合物 **21** が得られ、最後に三臭化ホウ素による脱メチル化により、Aspulvinone E が総工程数 6 工程で得られる。上記従来法と比較すると、本研究である銀触媒二酸化炭素固定化反応を経る手法は、ステップエコノミー³² の観点から優れている。

a) Previously reported synthesis



b) Our strategy



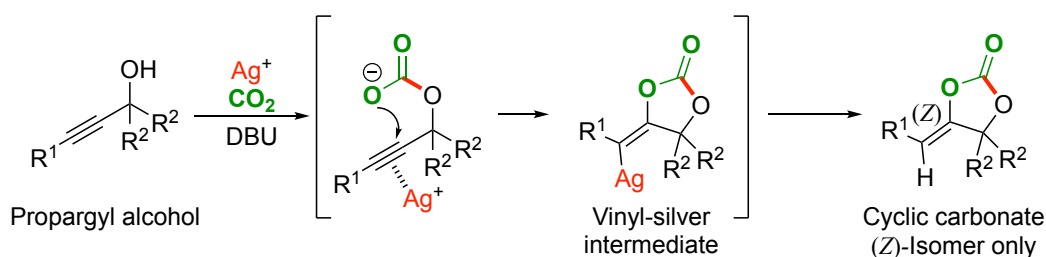
Scheme 1.6. 本反応の Aspulvinone E 合成への応用

以上より筆者は、共役イノン誘導体に対して銀触媒二酸化炭素固定化反応を用いるテトロン酸の合成法について報告した。本反応ではエノラートと二酸化炭素の求核付加と、銀触媒によるアルキンの活性化を基軸とする *5-exo-dig* 選択的な環化反応が進行し、対応するテトロン酸誘導体が高収率で得られることを見出した。本反応は Aspulvinone E 合成に適用可能であり、テトロン酸の新たな合成手法として有用である。

第2章 銀触媒二酸化炭素固定化反応を経由するアミノビニルオキサゾリジノン合成

緒言

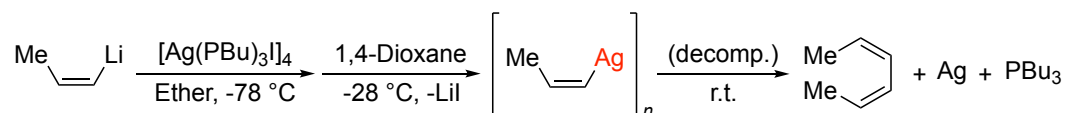
筆者らの研究グループは、プロパルギルアルコール誘導体に対して銀触媒を用いる二酸化炭素固定化反応を報告した^{33a}(Scheme 2.1)。得られた環状炭酸エステルの *exo*-オレフィンの幾何異性が *Z* 体であったことから、この反応では系中において、銀触媒で活性化したアルキンと二酸化炭素由来のカルボキシラートが *anti* 付加してビニル銀中間体を生じ、引き続くビニル銀のプロトン化により、中間体の *exo*-オレフィンの幾何異性を保持した生成物が得られたことが示唆された。計算化学的手法においても、この反応機構は支持されている^{33b}。



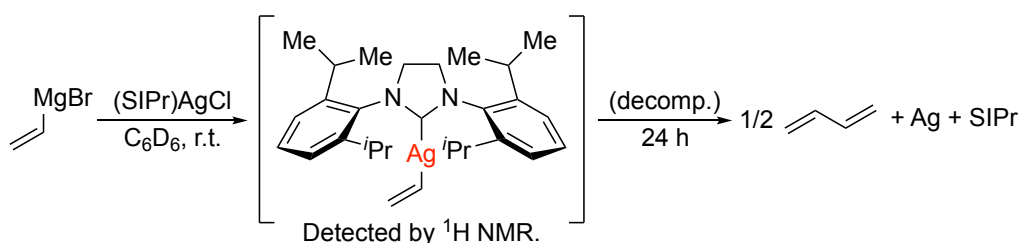
Scheme 2.1. 銀触媒を用いるプロパルギルアルコールに対する二酸化炭素固定化反応の反応機構

一方ビニル銀は、銀触媒を用いる多くの環化反応において、中間体としてその存在が示唆されているにも関わらず、単離された例はほとんどない³⁴。ビニル銀は室温で容易に分解・二量化体し、1,3-ジエンを生じることが報告されている^{34a,b}(Scheme 2.2)。Sadighi らは2017年に、NHC 配位子(= SIPr)を用いることにより、これまで単離困難であったアルキル銀を含む様々な炭素-銀錯体が安定な状態で得られることを報告したが、この手法においてもビニル銀は¹H NMR による生成確認のみに留まっており、室温で分解するため単離には至っていない^{34c}(Scheme 2.3)。現在までに単離に成功したビニル銀の例は、アルケン部位が

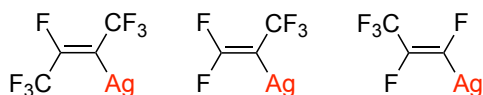
高度にフッ素化されたペルフルオロアルケニル銀の場合だけである³⁵(Scheme 2.4)。



Scheme 2.2. 室温におけるビニル銀の分解



Scheme 2.3. Sadighi らによるビニル銀の合成と分解

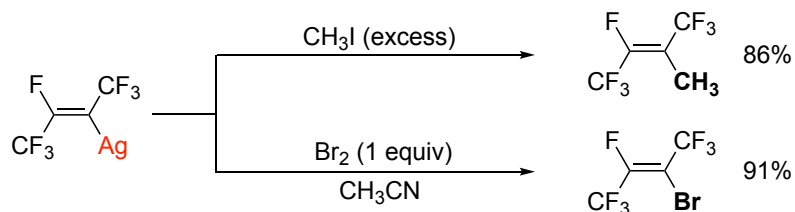


Scheme 2.4. これまでに単離されたペルフルオロアルケニル銀

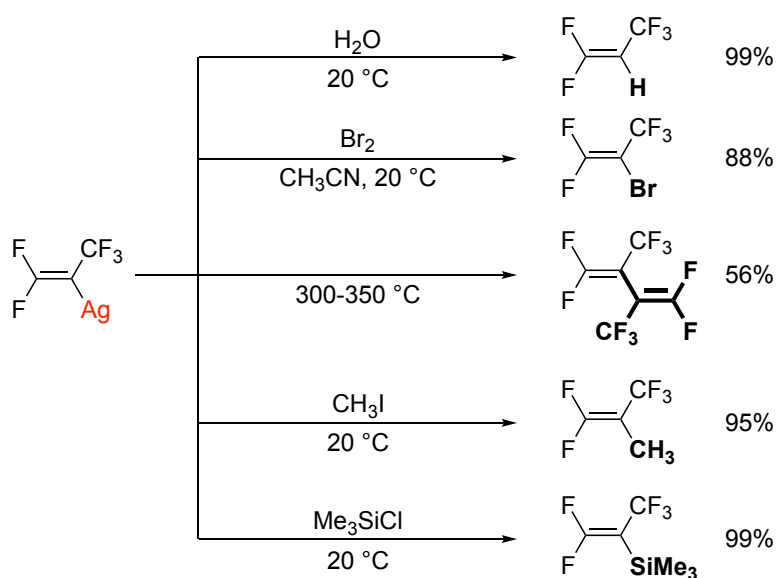
単離されたビニル銀ないし反応系中で発生するビニル銀中間体の変換方法についてこれまで様々な検討がなされてきた(Scheme 2.5 and 2.6)。例えば、Hummelらは、単離して得られる安定なペルフルオロアルケニル銀に対し、過剰量のヨードメタンを作用させると対応するメチル化体が、1当量の臭素を作用させると対応するブロモ化体がそれぞれ高収率で得られることを報告した^{35a}(Scheme 2.5 a)。同じく、Webbらは単離したペルフルオロアルケニル銀に対し、水を用いるとビニル銀のプロトン化が、臭素を用いるとブロモ化が円滑に進行し、対応する生成物が得られることを見出した。また、このビニル銀は $300\text{ }^\circ\text{C}$

以上に加熱すると二量化し、20°Cでヨードメタンを加えると対応するメチル化が、トリメチルクロシランを用いると対応するシリル化が進行することも報告されている^{35b}(Scheme 2.5 b)。Ruffらは、ペルフルオロアルケニル銀に対し、タングステン・クロム・モリブデンの各カルボニル錯体を作用させると、ビニル銀が対応する金属種に置換した錯体が得られることを報告した³⁶(Scheme 2.5 c)。このほか、中間体として発生するビニル銀の変換法についても検討が行われてきた³⁷(Scheme 2.6)。Drischelらは、ビニルリチウムに塩化銀を作用させて得られるビニル銀中間体の変換法を試みた。その結果、このビニル銀は不安定で常温で容易に分解が進行するものの、低温条件であれば、メタノール、ヨウ素、臭素を用いることで対応するプロトン化、ヨウ素化、臭素化が進行することを見出した^{37a}(Scheme 2.6 a)。また、Liuらは α -アレニルアミンを用いる銀触媒環化反応において生じるビニル銀に対して、フッ素化剤であるNFSI(*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド)を作用させ、対応するフルオロピロリンが得られる反応を報告した^{37b,c}(Scheme 2.6 b)。同時期に、Matsubaraらは α -アレニルアミンに対する銀触媒環化反応において、クロロ化剤の*N*-クロロスクシンイミドを用いると、対応するクロロピロリン誘導体を得られる反応を見出した^{37d}(Scheme 2.6 c)。その後、Mieschらは分子内にアルキンを有するシリルエノールエーテル誘導体を用いる銀触媒環化反応において、*N*-ヨードスクシンイミドを用いると、ビニル銀中間体がヨード化した生成物を得られることを見出した^{37e}(Scheme 2.6 d)。また、Liuらはアルキニルアニリンの銀触媒環化反応で生じるビニル銀中間体に対して、2-トリブチルスズフランを用いることで、ビニル銀のスズ化が進行することを報告した^{37f}(Scheme 2.6 e)。以上のように、これまでに様々なビニル銀の変換が検討されてきたが、その適用範囲は、プロトン化、ハロゲン化、メチル化、トリメチルシリル化、トランスメタル化にとどまっている。

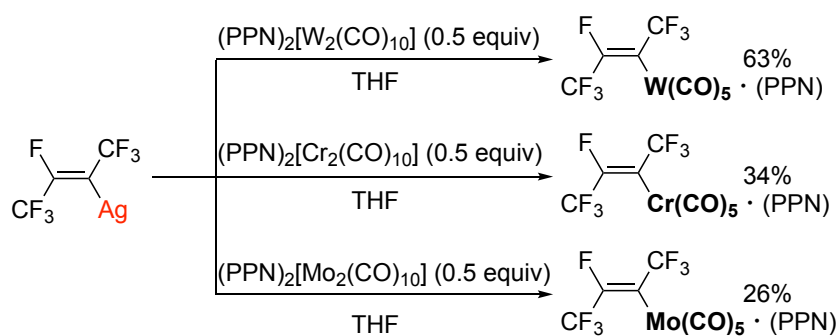
a) Hummel's report



b) Webb's report



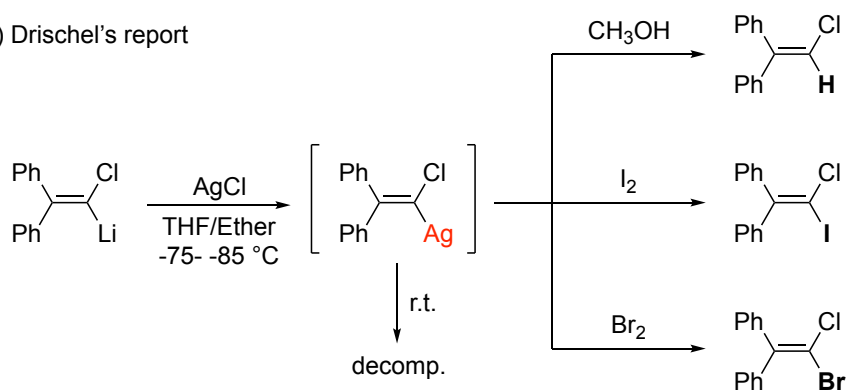
c) Ruff's report



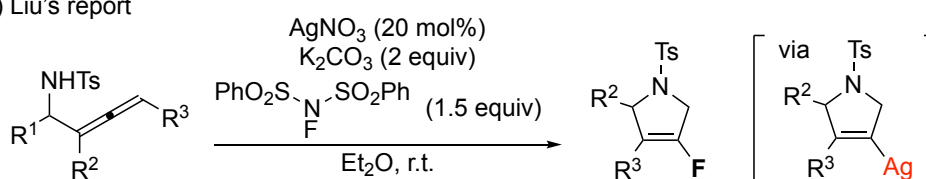
PPN = Bis(triphenylphosphine)iminium

Scheme 2.5. 単離されたペルフルオロアルケニル銀の変換

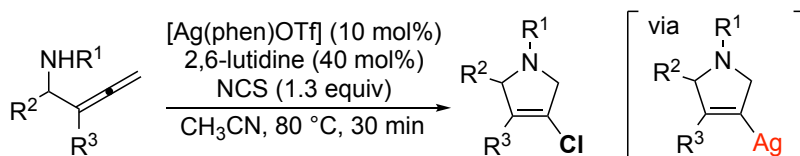
a) Drischel's report



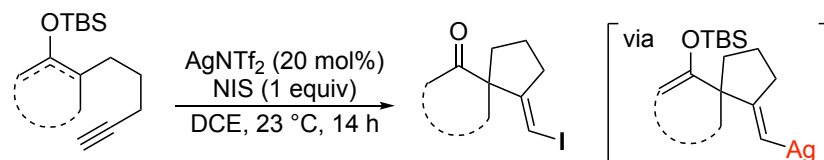
b) Liu's report



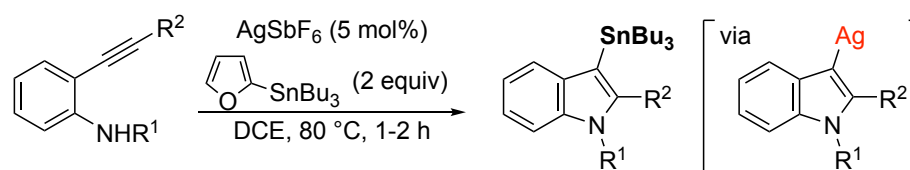
c) Matsubara's report



d) Miesch's report

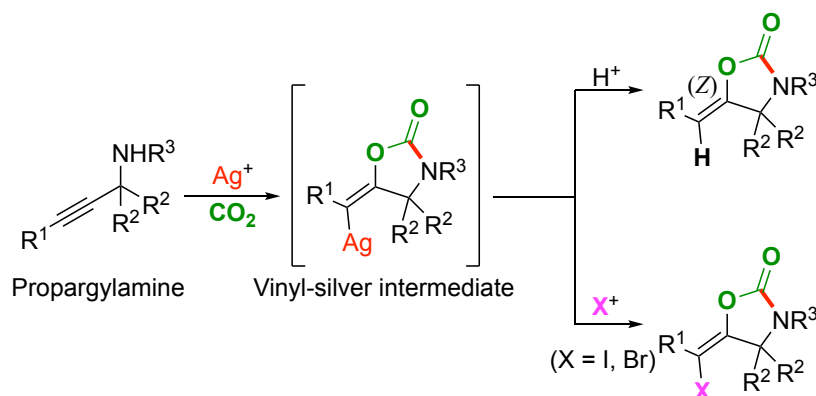


e) Liu's report



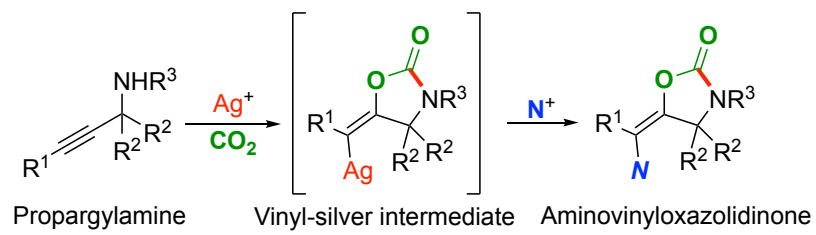
Scheme 2.6. 中間体として発生するビニル銀の変換

筆者らの研究グループは、銀触媒を用いるプロパルギルアミン誘導体に対する二酸化炭素固定化反応を報告した^{38a}。得られたビニルオキサゾリジノンの*exo*-オレフィンの幾何異性が Z 体で単一であったことから、この反応においても反応系中でビニル銀中間体が生じていることが示唆された。また、この中間体に対して求電子剤を用いるビニル銀の変換法についても検討した。これまでに、求電子的ヨード化剤^{38b}ないしブロモ化剤^{38c}を用いることにより、ビニル銀が対応するハロゲンに置換したビニルオキサゾリジノン誘導体が見出された(Scheme 2.7)。



Scheme 2.7. プロパルギルアミン誘導体に対する銀触媒二酸化炭素固定化

今回、筆者はビニル銀中間体の新たな変換法として、これまでに報告例のないアミノ化反応を試みた。すなわち、プロパルギルアミン誘導体に対する銀触媒二酸化炭素固定化によって生じるビニル銀中間体に対し、求電子的アミノ化剤を用いれば、対応するアミノビニルオキサゾリジノンが得られると考えた(Scheme 2.8)。本章では、銀触媒二酸化炭素固定化反応を経由するアミノビニルオキサゾリジノン合成法の開発について述べる。



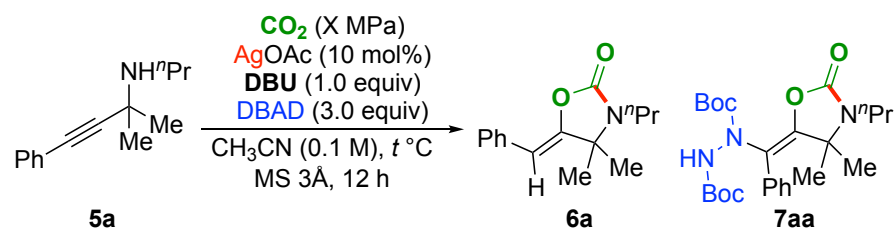
Scheme 2.8. 銀触媒二酸化炭素固定化を経由するアミノビニルオキサゾリジノンの合成

第 1 節 反応条件の検討

本反応では、求電子的アミノ化剤としてアゾジカルボン酸エステルを用いた³⁹。まず、モデル基質 **5a** に対して、1.0 MPa の二酸化炭素雰囲気下、アセトニトリル溶媒中 30 °C で、10 mol%の酢酸銀と 1 当量の DBU および 3 当量の DBAD(アゾジカルボン酸ジ-*t*-ブチル)を作用させると、対応するプロトン化体 **6a** とアミノ化体 **7aa** がそれぞれ NMR 収率 70%と 30%で得られた(Table 2.1, Entry 1)。なお、アミノ化体 **7aa** のエキソオレフィンの幾何配置については第 3 節にて後述する。次に、アミノ化体 **7aa** の選択的な合成を目指し、さらに反応条件について検討を行った(Table 2.1, Entries 2-9)。反応温度を 50 °C に上昇し検討を行ったところ、DBAD の分解が進行し、ほとんどプロトン化体 **6a** のみの生成にとどまった(Entry 2)。そこで、アミノ化体を選択的に得るためには、より低温の反応条件が適していると考え、15 °C、-15 °C、-30 °C の各温度において反応を行うと、アミノ化体 **7** の生成比が向上し、それぞれ 36%、45%、58%の収率でアミノ化体 **7aa** 得られた(Entries 3-5)。ここで、-30 °C の反応条件において二酸化炭素を風船圧にして検討を行うと、プロトン化体 **6a** とアミノ化体 **7aa** がそれぞれ 21%と 67%の収率で得られ、風船圧(常圧)条件下においても生成比と収率がともに良好な結果で得られたことから(Entry 6)、以降では二酸化炭素圧力を常圧として実験を行った。より低温条件で検討を行うと、-40 °C では生成比がさらに向上し(**6a**:**7aa** = 10:90)、アミノ化体が収率 89%で得られたが、-45 °C においては収率と生成比ともに改善が見られなかったため、-40 °C を本反応における最適反応温度とした(Entries 7 and 8)。特に反応温度-40 °C において、DBAD の当量を 1.5 当量にまで低減しても収率・生成比はともに変化せず、常圧の二酸化炭素雰囲気下、アセトニトリル溶媒中-40 °C で、5 mol%の酢酸銀と 1 当量の DBU および 1.5 当量の DBAD を作用させると目的とするアミノビニルオキサゾリジノンが 80%

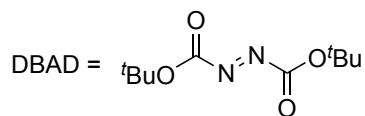
の単離収率で得られたことから(Entry 9)、この条件を本反応における最適条件とした。なお、本反応ではモレキュラーシーブス 3Åを用いているが、これを用いない場合、特に低温条件において再現性が悪くなるため、モレキュラーシーブスは必須である。モレキュラーシーブスを用いない場合、しばしばアミノ化およびプロトン化が進行しなくなる。これは、わずかに混入した水が DBU の働きを阻害しているためであると考えられる。本反応における DBU の効果は第 4 節にて述べる。

Table 1. 反応条件検討



Entry	X / MPa	t / °C	Yields ^a	6a / %	7aa / %	6:7
1	1.0	30		70	30	70:30
2	1.0	50		96	2	>95:5
3	1.0	15		65	36	64:36
4	1.0	-15		55	45	55:45
5	1.0	-30		31	58	35:65
6	balloon	-30		21	67	24:76
7	balloon	-40		10	89	10:90
8	balloon	-45		11	87	11:89
9 ^{b,c}	balloon	-40		9	87 (80) ^d	9:91

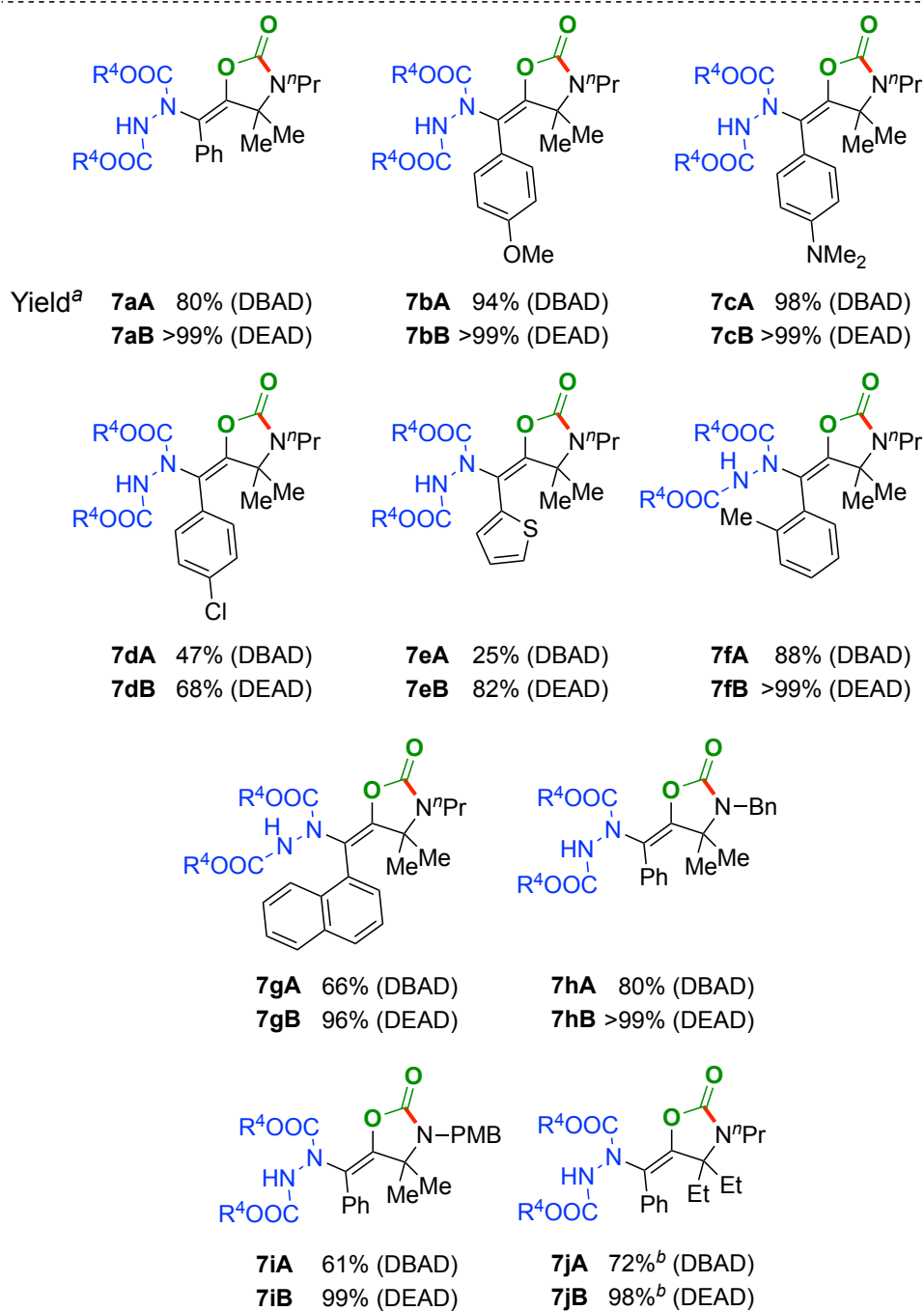
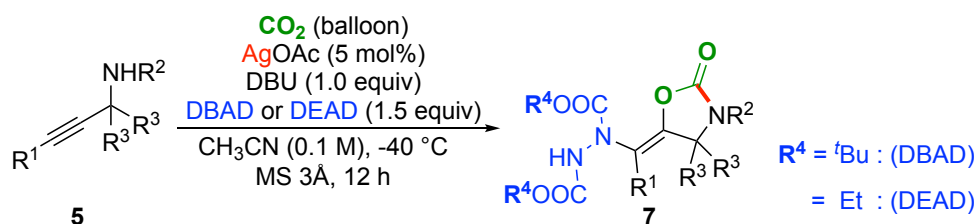
a) Determined by ¹H NMR. b) 1.5 equiv DBAD. c) 5 mol% AgOAc. d) Isolated yield.



第2節 基質一般性の検討

最適化条件を種々のプロパルギルアミンに適用し基質一般性を調べた (Scheme 2.9)。アミノ化剤には DBAD (**A**: R⁴=^tBu) および、DEAD (**B**: R⁴=Et) を用いた。モデル基質(**5a**)を用いて検討を行うと、対応するアミノビニルオキサゾリジノン **7aA** および **7aB** が、それぞれ 80%ないし定量的に得られた。次に、アルキン末端の置換基 R¹ に電子供与基を有するプロパルギルアミン(**5b** and **5c**)を用いて検討を行った。その結果、*p*-メトキシフェニル基を有する基質(**5b**)では、目的のアミノ化体 **7bA** および **7bB** の収率は 94%ないし定量的であり、*p*-ジメチルアミノフェニル基を有する基質(**5c**)からは、生成物 **7cA** および **7cB** が 98%ないし定量的に生成した。一方、置換基 R¹ に電子求引基である *p*-クロロフェニル基を有する基質(**5d**)では、目的物 **7dA** および **7dB** の収率は 47%、68%と中程度にとどまった。置換基 R¹ に電子供与基を有する場合と比べ、電子求引基を持つ場合に収率が低下するのは、電子求引基の効果により、ビニル銀の求核能が低下したためであると考えられる。置換基 R¹ にチエニル基を有する基質(**5e**)を用いた検討では、DBAD を使用した場合、アミノ化体 **7eA** の生成は 25%にとどまったが、DEAD を用いた場合には目的の生成物 **7eB** が 82%の収率で得られた。この収率の差は、アゾジカルボン酸エステルの反応性の違いによるものであり、DEAD の方が高い求電子性を有するため⁴⁰、高収率で対応するアミノ化体(**7eB**) が得られたと考えられる。続いて、置換基 R¹ にオルト位が置換したフェニル基を有するプロパルギルアミン(**5f** and **5g**)を用いて検討した。その結果、いずれの基質においてもアミノ化は円滑に進行し、*o*-トリル基を有する基質(**5f**)を用いた場合は、対応する生成物 **7fA** と **7fB** がそれぞれ 80%ないし定量的に得られ、1-ナフチル基を有する基質(**5g**)からは、目的の化合物 **7gA** および **7gB** がそれぞれ 66%および 96%で単離された。アミン上の置換基 R² にベンジル基(**5h**)ないし *p*-

メトキシベンジル基(**5i**)を有するプロパルギルアミンを用いて検討を行ったところ、基質 **5h** からは対応するアミノ化体 **7hA** と **7hB** が、それぞれ 80%ないし定量的に生じた。また、基質 **5i** からは目的の化合物 **7iA** および **7iB** が、それぞれ 61%と 99%で得られた。最後に、プロパルギル位の置換基 R^3 について検討を行ったところ、 R^3 にエチル基を有する基質(**5j**)を用いた場合、対応するアミノビニルオキサゾリジノン **7jA** および **7jB** はそれぞれ収率 72%および 98%の収率であった。

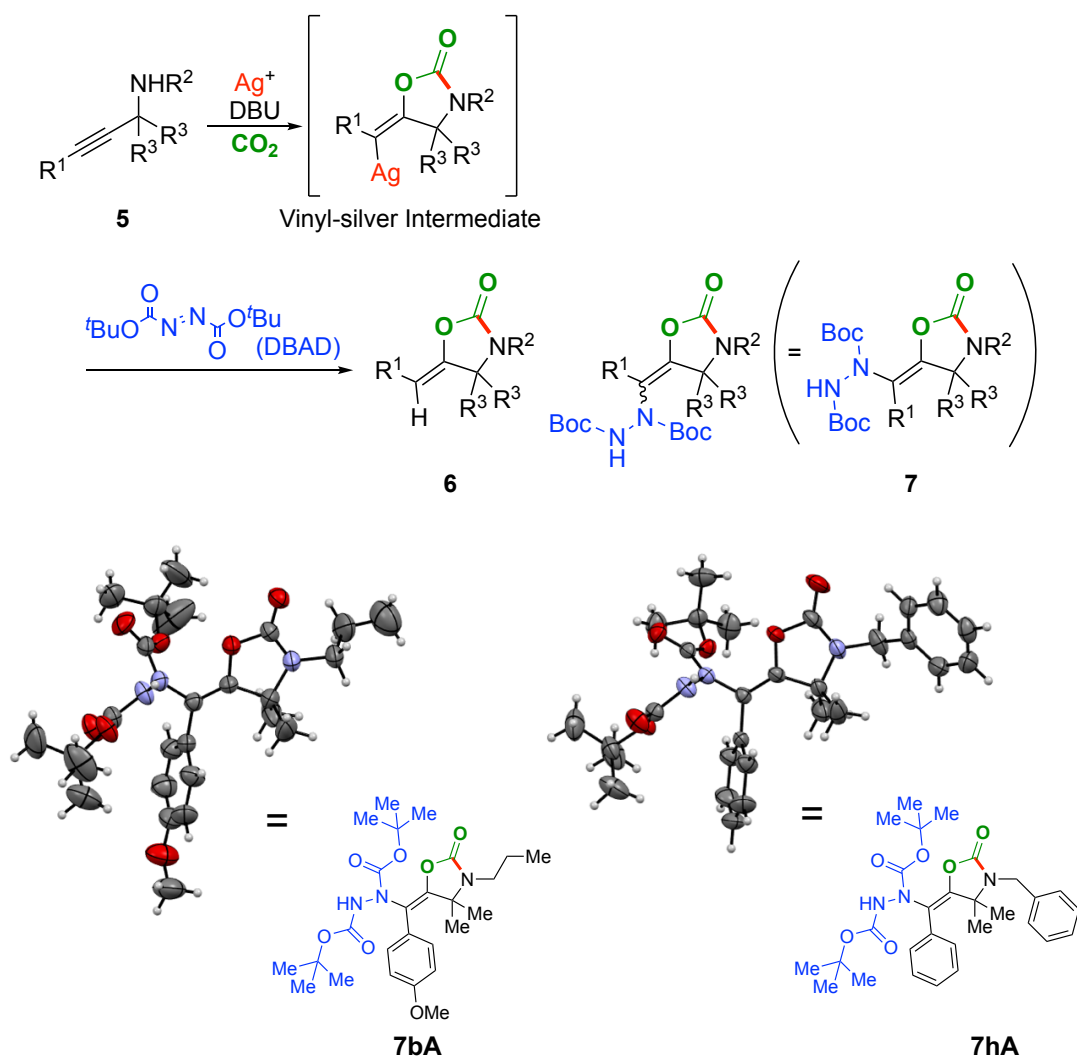


a) Isolated yield. b) 3.0 equiv of DBU was used.

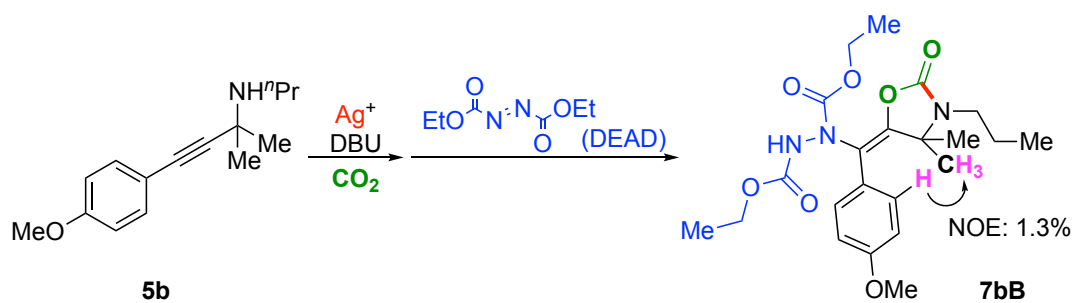
Scheme 2.9. 基質一般性の検討

第3節 生成物の幾何配置の決定

第2節で述べた通り、本反応では種々のプロパルギルアミンから様々なアミノビニルオキサゾリジノンが得られた。これら生成物の *exo*-オレフィン¹は、緒言で述べたこれまでの報告例と同じく、ビニル銀中間体の幾何配置を保持しているものと考え、単結晶 X 線構造解析による幾何配置の確認を試みた。プロパルギルアミンのアルキン末端に *p*-メトキシフェニル基を有する基質(**5b**)ないしアミンの窒素上にベンジル基を有する基質(**5h**)に対して、アミノ化剤として DBAD を用いる反応から得られるアミノビニルオキサゾリジノン **7bA** および **7hA** では単結晶が得られたため、単結晶 X 線構造解析を行うと、予想に反してビニル銀中間体とは逆の幾何異性を有することが明らかとなった(Scheme 2.10)。この結果は、本反応におけるビニル銀の置換反応が、これまでの報告例とは異なる反応機構を経て進行していることを示唆している。この反応機構の詳細については第4節で詳しく述べる。一方、アミノ化剤として DEAD を用いる反応によって得られるアミノビニルオキサゾリジノンからは単結晶が得られなかったため、NOE 測定により *exo*-オレフィンの幾何配置を推定した。基質 **5b** に対してアミノ化剤として DEAD を用いて得られるアミノビニルオキサゾリジノン **7bB** について NOE 測定を行うと、オキサゾリジノン環が有する2つのメチル基上のプロトンと、*p*-メトキシフェニル基上のプロトンにおいて相関が見られたため、DEAD を用いた場合にも DBAD を用いた場合と同じ幾何配置を有するアミノビニルオキサゾリジノンが得られたと考えられる(Scheme 2.11)。



Scheme 2.10. アミノビニルオキサゾリジノン合成と生成物の単結晶 X 線構造解析



Scheme 2.11. NOE 測定による幾何配置の推定

第 4 節 反応機構の考察

反応機構考察のため、種々の対照実験を行った(Scheme 2.12)。最初に銀触媒の効果について検討するため、銀触媒未添加の条件にて反応を行うと、原料 **5a** が 86%回収され、環化体はほぼ生成しなかったため、本反応においてもこれまでの銀触媒を用いる二酸化炭素固定化の報告例のように、カルボキシラートの環化過程において、銀触媒によるアルキンの活性化が必須であると考えられる(Scheme 2.12 a)。続いて、DBU 添加の効果について調べるため、塩基を用いずに反応を行ったところ、原料回収にとどまった(Scheme 2.12 b)。これまでの報告例において、プロパルギルアミンに対する銀触媒二酸化炭素固定化反応は、室温ないし 25 °C の反応温度において塩基を添加せずとも進行することから、本反応の低温反応条件では、アミンの二酸化炭素に対する求核付加の過程において、求核能向上のために、DBU によるアミン上プロトンの引き抜きが必要であったと考えられる。

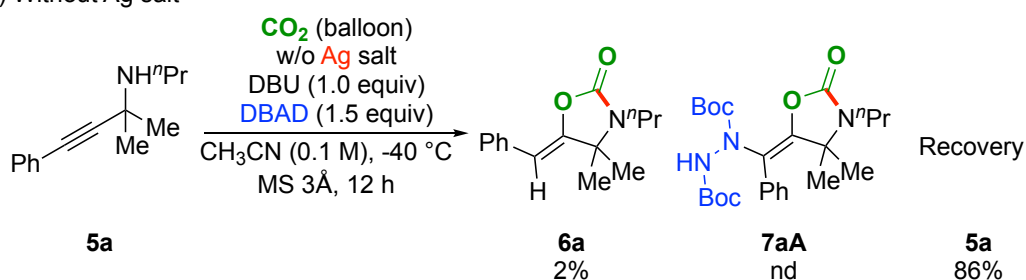
次に、アミノ化における反応機構について検討を行った。第 1 節でも述べたように、本反応で得られるアミノビニルオキサゾリジノンの *exo*-オレフィンは、想定されるビニル銀中間体の幾何配置と異なる。これまでに報告したビニル銀のプロトン化、ハロゲン化のように、ビニル銀が炭素求核剤として求電子剤に作用する反応では、ビニル銀中間体の幾何配置が保持されることから、本反応におけるビニル銀のアミノ化は、それらとは別の反応機構よって進行している可能性が示唆された。そこで、もしビニル銀のホモリティック開裂によりビニルラジカルが生じれば、直線状の π -ラジカルの形成に伴いエキソオレフィンの幾何情報が損なわれるため⁴¹、想定されるビニル銀とは逆の幾何異性を有する化合物が得られる可能性があると考えた。本反応においてラジカル反応が進行していることを想定し、ラジカル捕捉剤として TEMPO (2,2,6,6-テトラメチルピペリジ

ン 1-オキシル)を添加して反応を試みたところ、原料は消失しプロトン化体 **6a** のみが 79%の収率で得られた(Scheme 2.12 c)。このことは、アミノ化の過程にラジカル機構を含んでいる可能性を示唆している。なお、アゾジカルボン酸エステルを用いるアミノ化反応は、しばしばラジカル機構で進行することが知られている⁴²。また、既知の報告例によると、アゾジカルボン酸エステルは、トリフェニルホスフィンの添加により窒素ラジカル種を生じることが、ESR 測定および酸化還元電位測定により確認されている⁴³(Scheme 2.13 a)。このことから、本反応においても同様に、アゾジカルボン酸エステルと DBU から窒素ラジカル種が生じている可能性が考えられる(Scheme 2.13 b)。ここで基質 **5b** に対して、アゾジカルボン酸エステルの代わりに、窒素上にフリーラジカルを有する DPPH (2,2-ジフェニル-1-ピクリルヒドラジル)を用いて反応を行うと、ビニル銀と DPPH が反応して生じた化合物 **8b** が 8%の収率で得られた(Scheme 2.12 d)。これは、本反応におけるビニル銀のアミノ化がラジカル機構によって進行することを示唆する結果である。

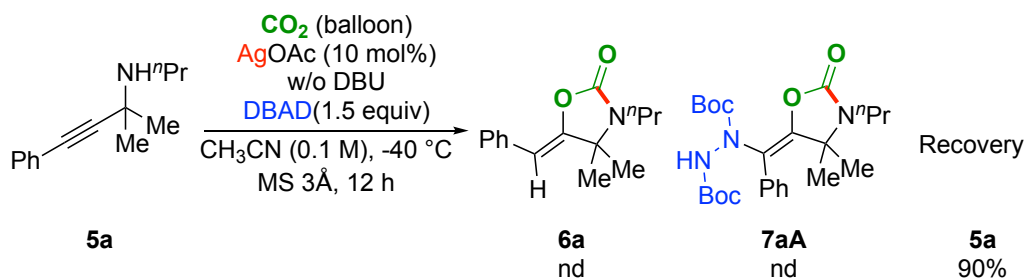
以上の結果から考えられる推定反応機構を以下に示した(Scheme 2.14)。まず、二酸化炭素雰囲気下でプロパルギルアミンに対して銀触媒と DBU が作用することにより、アミンの二酸化炭素に対する求核付加と引き続く環化反応が進行し、ビニル銀中間体 **I** が生じる。このビニル銀中間体 **I** が、DBU のプロトン化体と反応すると、ビニルオキサゾリジノン **6** が生成する(Scheme 2.14, path a)。一方、ビニル銀中間体 **I** が、アゾジカルボン酸エステルと DBU から生じた窒素ラジカル種と反応すると、炭素-銀結合がホモリティック開裂し、ビニルラジカル **II** を生じる(Scheme 2.14, path b)。一般に、フェニル基を有するビニルラジカルは π -ラジカルであり、直線の構造をとる⁴¹。このビニルラジカルに対し、別の窒素ラジカル種が反応することにより、対応するアミノビニルオキサゾリジノン **7** が

生じるものと推定される。ここで生成したアミノ化体 **7** のエキソオレフィンが、
 ビニル銀 **I** の幾何配置と異なるのは、ビニルラジカル **II** と窒素ラジカル種の反
 応において、窒素ラジカル種が置換基 R^3 の立体反発を避けて反応したためであ
 ると考えられる⁴⁴。

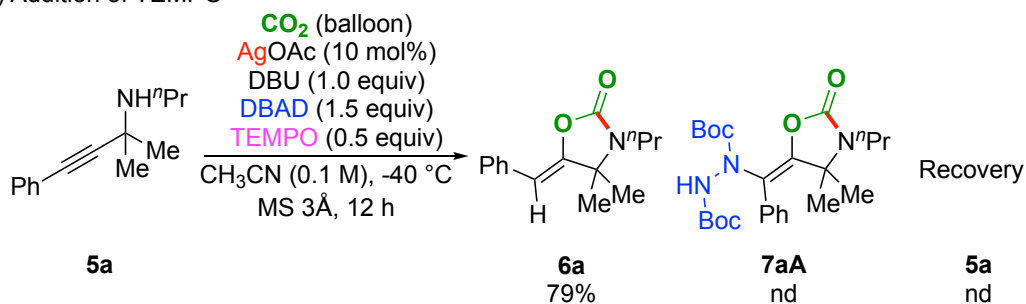
a) Without Ag salt



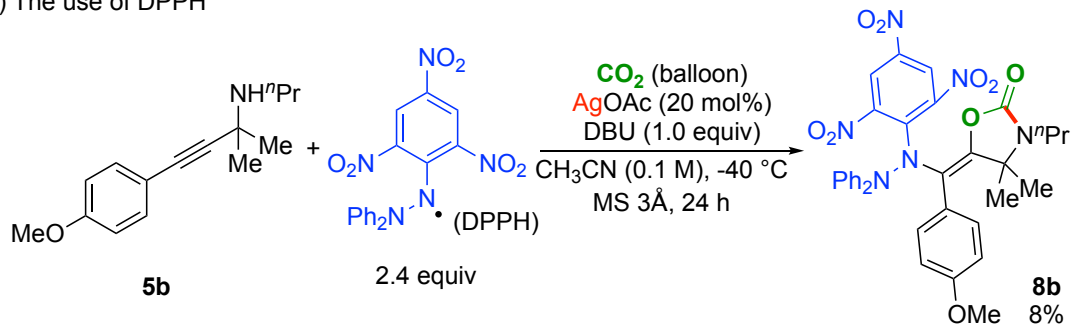
b) Without DBU



c) Addition of TEMPO

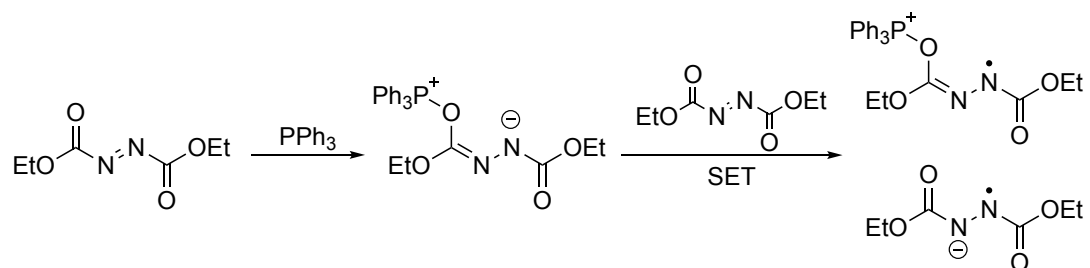


d) The use of DPPH

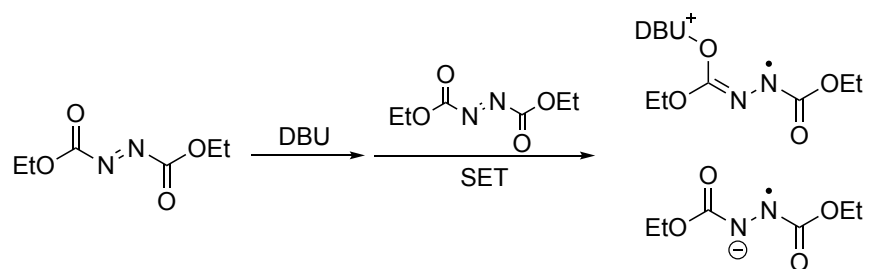


Scheme 2.12. 対照実験

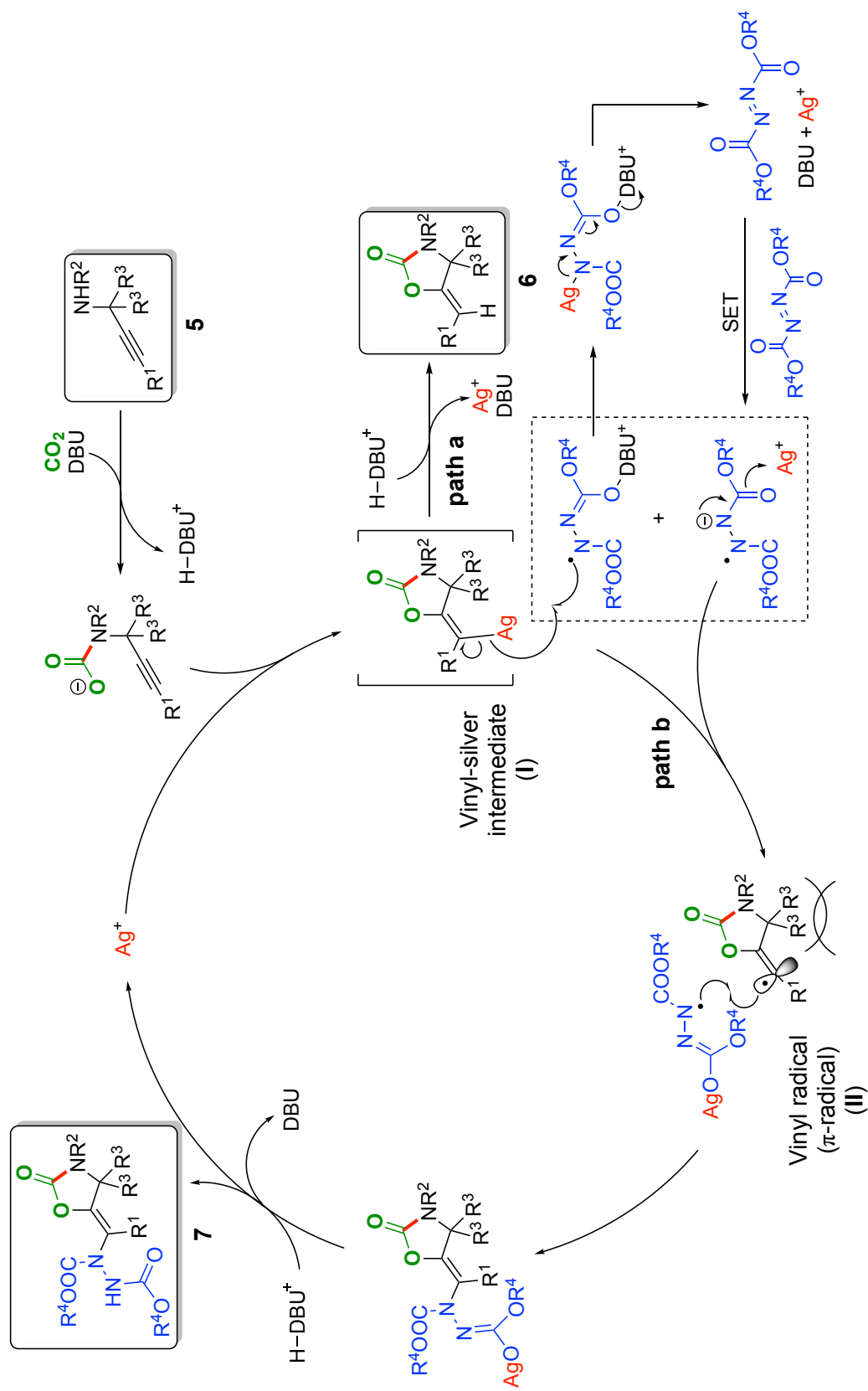
a) Radical formation from the combination of DEAD and PPh₃



b) Possible reaction of DEAD and DBU



Scheme 2.13. DEAD と塩基による窒素ラジカル種の発生



Scheme 2.14. 推定反応機構

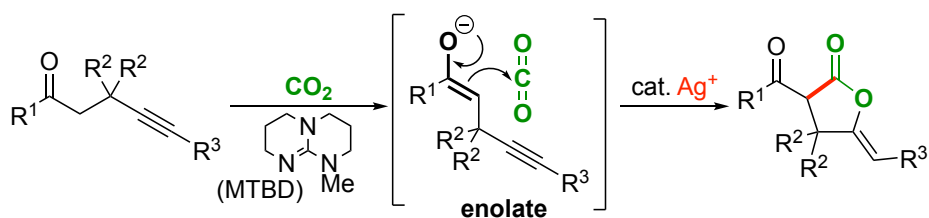
以上より、筆者は本章においてプロパルギルアミンに対する銀触媒二酸化炭素固定化反応を経由するアミノビニルオキサゾリジノン合成について報告した。本反応は、プロパルギルアミンの二酸化炭素に対する求核付加と、引き続きアルキンに対する銀触媒環化反応により生じるビニル銀中間体からアミノ化が進行すると考えられる。ビニル銀の発生を起点とするアミノ化はこれまでに報告例がなく、本反応は新規反応開発の観点から興味深い。また、本反応におけるビニル銀のアミノ化はラジカル機構によって進行していることが示唆され、得られるアミノビニルオキサゾリジノンは、ビニル銀中間体の *exo*-オレフィンの幾何配置とは反対の生成物として得られることを見出した。

第3章 レゾルシノール類に対する温和な条件下の Kolbe-Schmitt 型反応

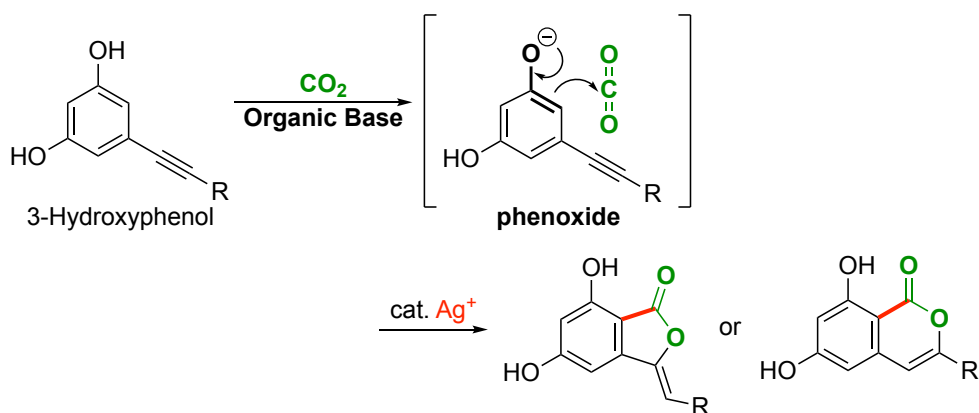
緒言

第1章でも述べたように、筆者らの研究グループはこれまでにアルキニルケトン誘導体に対する銀触媒二酸化炭素固定化反応を報告した²²。これらの反応では、塩基の作用によってケトン誘導体から生じるエノラートが二酸化炭素に求核付加し、引き続き環化反応によって対応する生成物が得られる(Scheme 3.1 a)。そこで筆者は二酸化炭素に対する求核剤として、新たにフェノキシドの適用を試みた。すなわち、分子内にアルキンを含むフェノール誘導体に対し、銀塩と適切な塩基を作用させれば、発生したフェノキシドが炭素求核剤として二酸化炭素に対して付加し、引き続き環化反応により対応するラクトン誘導体が得られると考えた(Scheme 3.1b)。

a) Previous work

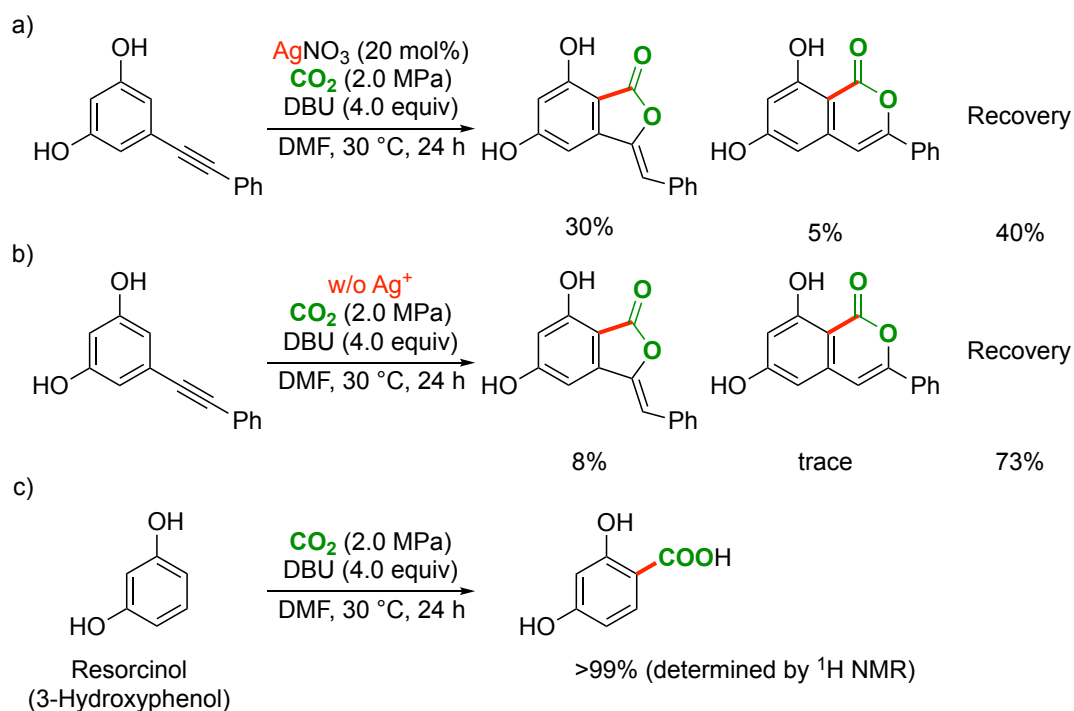


b) Primal concept of this work



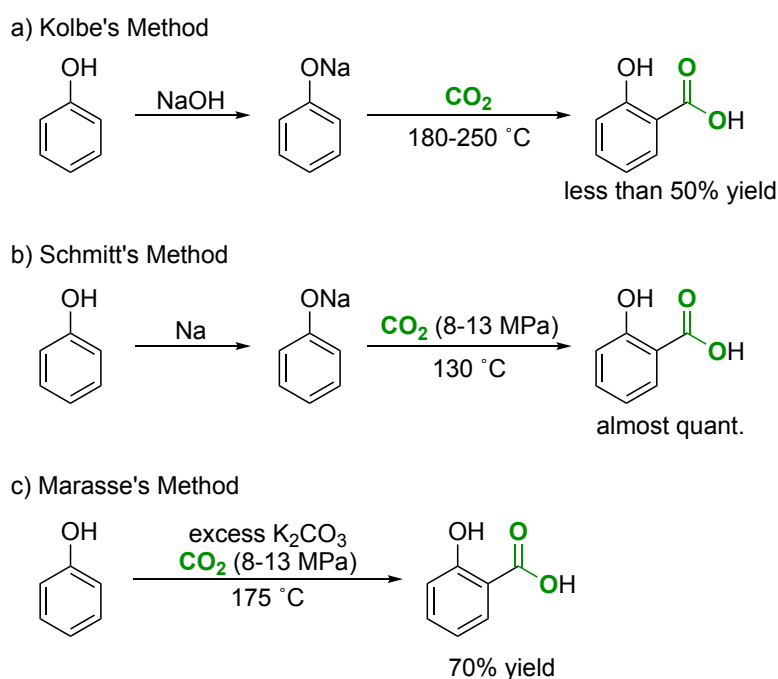
Scheme 3.1. 本章の研究における初期設計

実際に、分子内の適切な位置にアルキンを配した 3-ヒドロキシフェノール誘導体を基質として用い、二酸化炭素雰囲気下、触媒量の酢酸銀と塩基として DBU (1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン)を用いて反応を行うと、対応するサリチル酸誘導体を得られた(Scheme 3.2 a)。しかし種々検討の結果、この反応は銀触媒を用いない場合においても、ある程度進行することが明らかとなった(Scheme 3.2 b)。この結果から、上述の反応はこれまで報告した銀触媒二酸化炭素固定化反応の例とは異なり、二酸化炭素固定化において銀触媒による活性化アルキンのアシストは不要であることが示唆された。実際に、3-ヒドロキシフェノール (レゾルシノール) を原料として、二酸化炭素雰囲気下、DBU を作用させると、対応するサリチル酸誘導体が定量的に生成した(Scheme 3.2 c)。そこで今回筆者は、レゾルシノール誘導体を基質に用いる Kolbe-Schmitt 型反応の開発に着手した。



Scheme 3.2. 3-ヒドロキシフェノール誘導体を用いた検討

Kolbe-Schmitt 反応は、フェノールと水酸化ナトリウムから得られるナトリウムフェノキシドに対して、高温条件下で二酸化炭素を作用させサリチル酸を得る反応として、1860年にKolbeらによって報告された^{45a}(Scheme 3.3 a)。Schmittはさらに反応の改良を行い、フェノールと金属ナトリウムの反応によって生じる乾燥したナトリウムフェノキシドを用い、高温かつ高圧の反応条件下で二酸化炭素と反応させることで、サリチル酸を定量的に得ることに成功した^{45b}(Scheme 3.3 b)。またMarasseは、フェノキシド生成と単離の工程を経由しなくても、フェノールと過剰量の炭酸カリウムに対して直接高温高圧の二酸化炭素を作用させることでサリチル酸が高収率で得られることを見出した^{45c}(Scheme 3.3 c)。

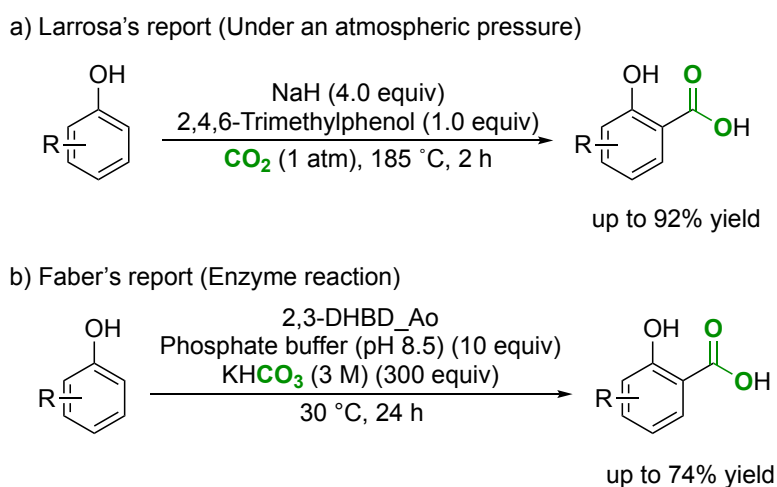


Scheme 3.3. Kolbe-Schmitt 反応

サリチル酸の工業的な生産手法として、Kolbe-Schmitt 反応は現在でも用いられており、日本国内では年間におよそ 2,600 トンのサリチル酸が生産され、アゾ

染料や防腐剤、医薬品の原料として利用されている⁴⁶。しかし、現行プラントにおける反応プロセスでは、未だに苛酷な反応条件を必要としている。すなわち、フェノールと水酸化ナトリウムの混合物から分離精製して得られる乾燥ナトリウムフェノキシドの熱溶液に対して二酸化炭素を作用させるという方法が、現在においても用いられている⁴⁶。

ラボスケールにおける検討では、Kolbe-Schmitt 反応はこれまでに様々な改良がなされてきたが、現在においても高温ないし高压の苛酷な条件を必要とする場合がほとんどである⁴⁷。例えば最近、Larossa らは添加剤として2,4,6-トリメチルフェノールを用いる Kolbe-Schmitt 反応を報告した⁴⁸。この反応では、添加剤のトリメチルフェノールが二酸化炭素を捕捉して反応系中に取り込みカルボキシル化を促進するため、常圧雰囲気下で Kolbe-Schmitt 反応が進行するが、依然として 185 °C の高温条件が必要とされている(Scheme 3.4 a)。温和な反応条件下を用いる試みとして、2,3-DHBD_Ao (2,3-Dihydroxybenzoic acid decarboxylase)などの脱炭酸酵素を用いる Kolbe-Schmitt 型反応も報告されているが、大過剰量の炭酸塩が必要となるうえ、基質の適用範囲が限られている⁴⁹ (Scheme 3.4 b)。また、Kolbe-Schmitt 反応を天然物合成の過程に適用している例

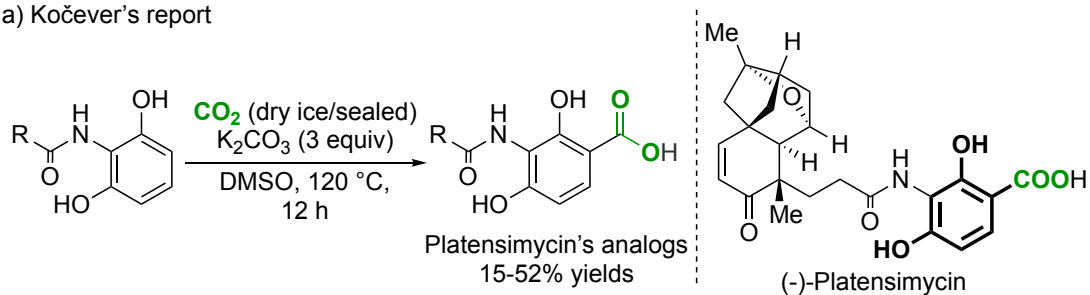


Scheme 3.4. 最近の Kolbe-Schmitt 反応の報告例

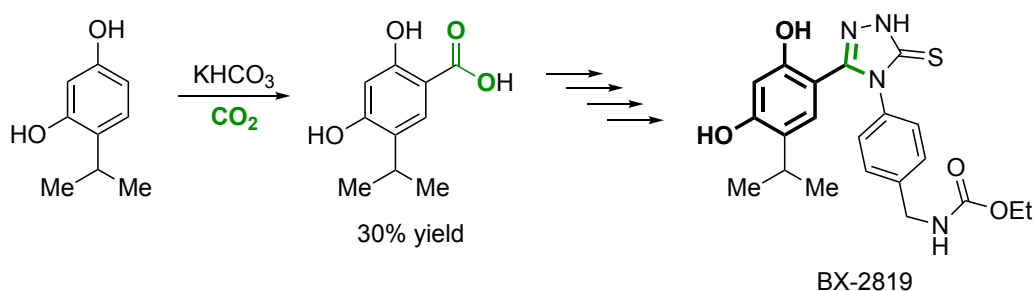
も報告されているが、やはり高温条件を必要とし、収率は中程度に留まっている⁵⁰。

ところで、レゾルシノールから得られるサリチル酸誘導体（レゾルシン酸）は様々な生物活性物質や医薬品の骨格に含まれている⁵¹。これらの化合物合成のため、実際に Kolbe-Schmitt 反応が用いられている例があるが、低収率に留まる場合が多い⁵¹(Scheme 3.5)。例えば、Platensimycin は抗生物質として活性評価や合成法についての研究が盛んに行われており、その類縁体の合成法において実際にレゾルシノール誘導体に対する Kolbe-Schmitt 反応が用いられている。Kočever らによって 2009 年に報告されたこの類縁体合成法は、水酸基の保護・脱保護の工程を必要としない点でこれまでの Platensimycin 合成法よりも優れているが⁵²、120 °C の高温条件を必要とし、収率が中程度以下に留まるという問題点がある^{51a}(Scheme 3.5 a)。また BX-2819 は、バイエル社によって開発された抗癌作用を有する化合物であり、その合成過程においてレゾルシノール誘導体に対する Kolbe-Schmitt 反応が用いられているが、低収率に留まるという問題点があった^{51b}(Scheme 3.5 b)。その他にも、レゾルシノールを基質に用いる Kolbe-Schmitt 反応は、これまでに種々の改良がなされてきたが、依然として高温ないし高压の条件を必要とすることがしばしばである⁵²。

a) Kočever's report

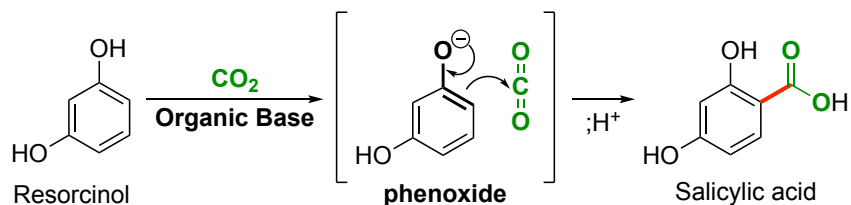


b) Feldman's report (*Bayer Healthcare*)



Scheme 3.5. レゾルシノール誘導体に対する Kolbe-Schmitt 反応とその応用

以上のように、レゾルシノールに対する Kolbe-Schmitt 反応は、反応条件や収率の面において依然として課題が残っており、さらに改良が望まれる。本章では、レゾルシノールに対して有機塩基を用いる温和な反応条件下の Kolbe-Schmitt 型反応の開発について述べる(Scheme 3.6)。



Scheme 3.6. レゾルシノールに対して有機塩基を用いる Kolbe-Schmitt 型反応

第 1 節 塩基および溶媒検討

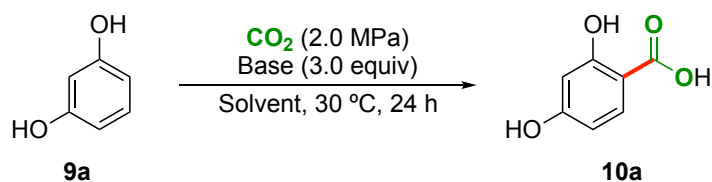
本反応では二酸化炭素に求核付加するアニオン種の発生が必須であるため、モデル基質のレゾルシノール(**9a**)に対して用いる塩基について検討した(Table 3.1)。Kolbe-Schmitt 反応において広く用いられる⁴⁷ 無機塩基を用いて反応を行うと、水酸化カリウムでは反応が進行せず(Entry 1)、また、炭酸カリウムや *t*-ブトキシカリウムを用いた場合、目的物 **10a** の生成はそれぞれ 35%、28%にとどまった(Entries 2 and 3)。これらの無機塩基を用いた場合に反応が進行しない要因の一つとして、無機塩基のアセトニトリル溶媒に対する溶解度の低さが考えられた。しかし一方で、溶媒としてプロトン性ないし非プロトン性の高極性溶媒である、水やアルコール、DMF(*N,N*-ジメチルホルムアミド)を用いた場合、収率が中程度以下に留まるか、高温高压の反応条件が必要になることが報告されている⁵³。

続いて、有機塩基を用いて検討を行ったところ、トリエチルアミン($pK_a = 18.8$)では反応が進行しなかったものの(Entry 4)、有機強塩基である、TBD (1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン、 $pK_a = 26.0$)、TMG (テトラメチルグアニジン、 $pK_a = 23.4$)、BTMG (2-*t*-ブチル-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン、 $pK_a = 26.5$)、MTBD (7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン、 $pK_a = 25.5$)を用いた場合、Kolbe-Schmitt 型反応が進行し、対応するサリチル酸誘導体 **10a** がそれぞれ 70%、87%、95%、99%と高収率で得られた(Entries 5-8)。特に DBU (1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、 $pK_a = 24.3$)を用いると、サリチル酸 **10a** が定量的に単離されたことから(Entry 9)、DBU を本反応における最適な塩基とした。(上述の pK_a 値はアセトニトリル中の共役酸の値を示した⁵⁴。)

アセトニトリル以外の溶媒を用いて検討を行ったところ、DMF を用いた場合には、定量的にサリチル酸誘導体 **10a** が得られるのに対し(Entry 10)、トルエン

を用いた場合は 22%の収率にとどまった (Entry 11)。本反応では、取り扱いのより容易なアセトニトリルを最適溶媒とした。なお、本反応は 2.0 当量の DBU を用いた場合にも円滑に進行するが(Entries 12 and 13)、しばしば再現性が得られなくなることから、3.0 当量の DBU を用いる条件を最適条件とした。

Table 3.1. 塩基および溶媒の検討



Entry	Base	Solvent	pKa (in CH ₃ CN) ^c	Recovery/% ^a	Yield 10a / % ^a
1	KOH	CH ₃ CN	—	quant	nd
2	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	—	63	35
3	^t BuOK	CH ₃ CN	—	63	28

4	Et ₃ N	CH ₃ CN	18.8	quant	nd
5	TBD	CH ₃ CN	26.0	25	70
6	TMG	CH ₃ CN	23.4	9	87
7	BTMG	CH ₃ CN	26.5	nd	95
8	MTBD	CH ₃ CN	25.5	nd	99
9	DBU	CH ₃ CN	24.3	nd	>99 ^b
10	DBU	DMF	—	nd	>99
11	DBU	Toluene	—	56	22

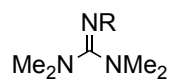
12	DBU ^d	CH ₃ CN	24.3	nd	>99
13	DBU ^e	CH ₃ CN	24.3	50	41

a) The yields were determined by ¹H NMR.

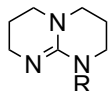
b) Isolated yield.

c) pKa values of the corresponding conjugated acid in CH₃CN were displayed.

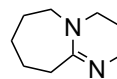
d) 2.0 equiv. e) 1.0 equiv.



R = H: TMG
R = ^tBu: BTMG



R = H: TBD
R = Me: MTBD



DBU

第2節 基質一般性の検討

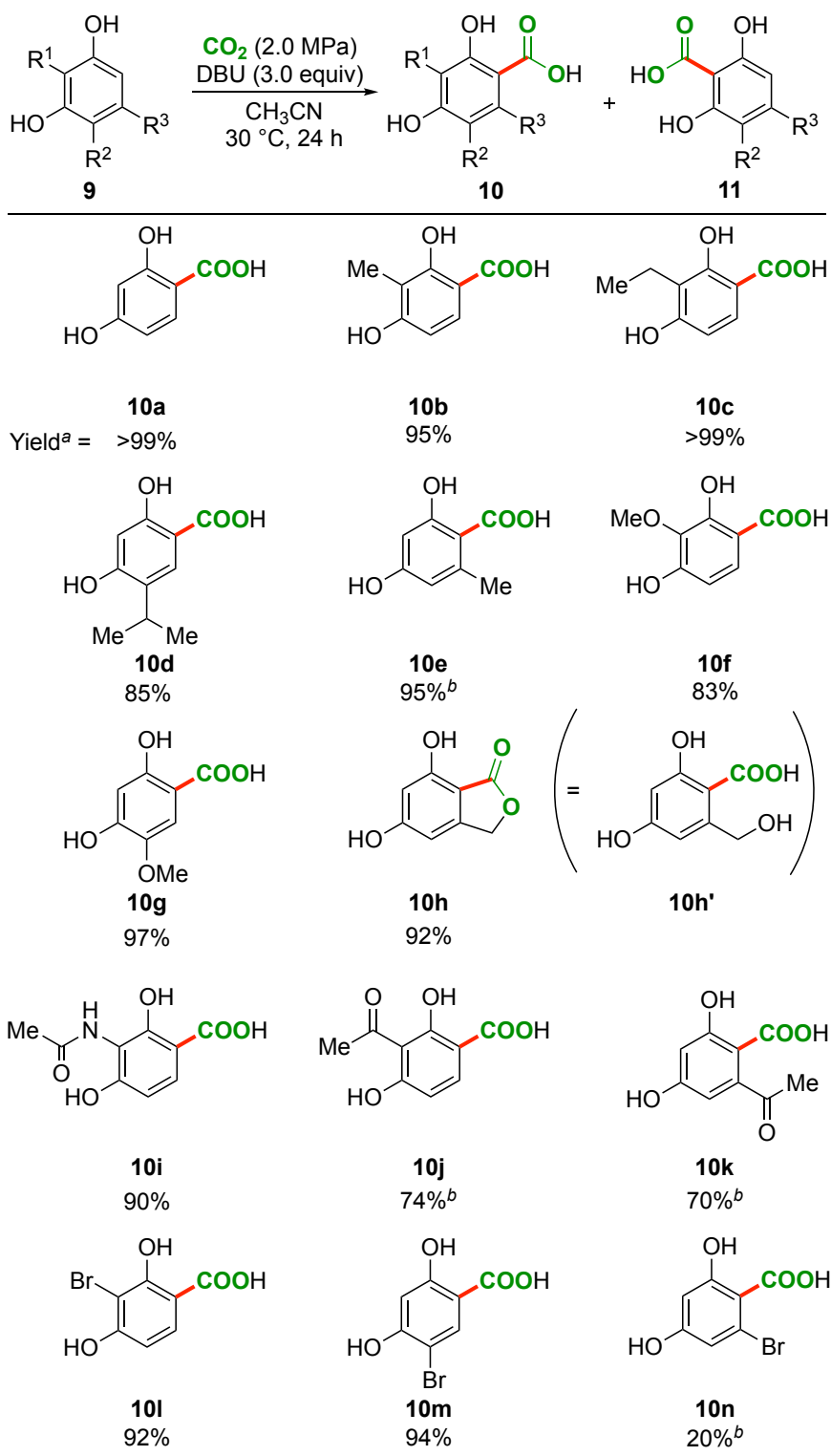
最適化条件を種々のレゾルシノール誘導体に適用した(Scheme 3.8)。最初に、置換基にアルキル鎖を有するレゾルシノール(9b-e)を用いて検討を行った。置換基 R¹ にメチル基(9b)、エチル基(9c)を有する基質では、対応するサリチル酸誘導体 10b および 10c がそれぞれ 95%の収率および定量的に得られた。置換基 R² にイソプロピル基を有する基質からは、目的の化合物 10d が 85%の収率で得られた。このサリチル酸 10d はバイエル社によって開発された化合物 BX-2819 の前駆体であり、本反応はこれまでの合成例と比較して収率の面で優れている^{51b} (Scheme 3.5b)。置換基 R³ にメチル基を有する基質(9e)を用いて検討を行うと、反応が円滑に進行し生成物 10e が 95%の収率で得られた。電子供与基を有する基質(9f-i)を用いて反応を行うと、置換基 R¹ ないし R² にメトキシ基を有する基質(9f and 9g)からは、サリチル酸 10f および 10g がそれぞれ 83%、93%の収率で得られた。置換基 R³ にヒドロキシメチル基を有するレゾルシノール(9h)を用いた場合、Kolbe-Schmitt 型の反応が進行したが、反応停止時の酸処理によって環化反応が進行し、対応する環化体 10h(5,7-dihydroxyphthalide)が 92%の収率で得られた。置換基 R¹ にアセトアミド基を有する基質(9i)からは、対応するサリチル酸誘導体 10i が収率 90%で得られた。この生成物 10i は抗生物質である Platensimycin の類縁体であり^{51a}、Kolbe-Schmitt 反応を用いる過去の類縁体合成例と比較すると、本反応は温和な反応温度で進行すること、および高収率で生成物が得られる点で優れている(Scheme 3.5a)。

続いて、電子求引基を有する基質を用いて検討を行うと、置換基 R¹ ないし R³ にアセチル基を有する基質(9j and 9k)からは、目的の化合物 10j および 10k がそれぞれ 74%、70%の収率で得られた。また、置換基 R¹、R² にそれぞれブロモ基を有する基質(9l and 9m)を用いた場合、対応する生成物 10l および 10m が 92%、

94%で得られたが、置換基 R^3 にブロモ基を有するレゾルシノール(**9n**)ではサリチル酸 **10n** の生成は 20%の収率にとどまった。生成物 **10n** が低収率に留まるのは、その不安定性に起因すると考え、サリチル酸 **10n** に対してアセトニトリル中 DBU を作用させたところ、脱炭酸して生じたレゾルシノール **9n** が ^1H NMR により確認された (Figure 3.1)。これより、5-ブロモレゾルシノール(**9n**)を用いる反応において低収率に留まるのは、生成物 **10n** が不安定で、逆反応である脱炭酸が同時に進行するためであることが示唆された。

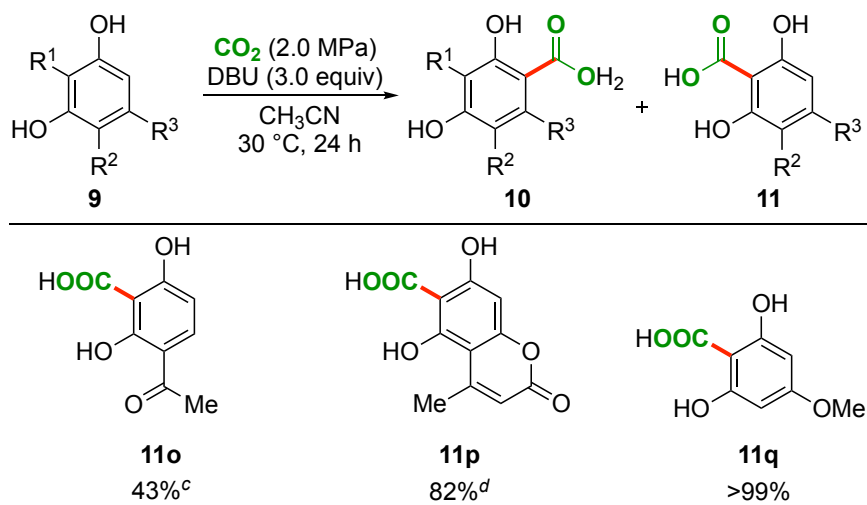
一方、基質 **9o-q** を用いて反応を行うと、カルボキシル化の位置選択性がこれまでと異なる生成物が得られた。すなわち、置換基 R^2 にアセチル基を有する基質(**9o**)からは、100 °C で反応を行うことにより対応するサリチル酸誘導体 **11o** が 43%で得られ、置換基 R^2 および R^3 にピロン骨格を有する基質(**9p**)では、反応温度 50 °C の条件において収率 82%で目的物 **11p** が得られた。また、置換基 R^3 にメトキシ基を有する基質(**9q**)を用いた場合は 30 °C で反応が円滑に進行し、生成物 **11q** が定量的に得られた。

なお以上の検討において、レゾルシノール **9a-n** からはサリチル酸 **10a-n** が、レゾルシノール **9o-q** からはサリチル酸 **11o-q** がいずれも単一の化合物として得られた。



a) Isolated yields. b) 40 °C.

Scheme 3.8. 基質一般性の検討



a) Isolated yields. c) 100 °C, DMF, 48 h. d) 50 °C.

Scheme 3.8. Continued

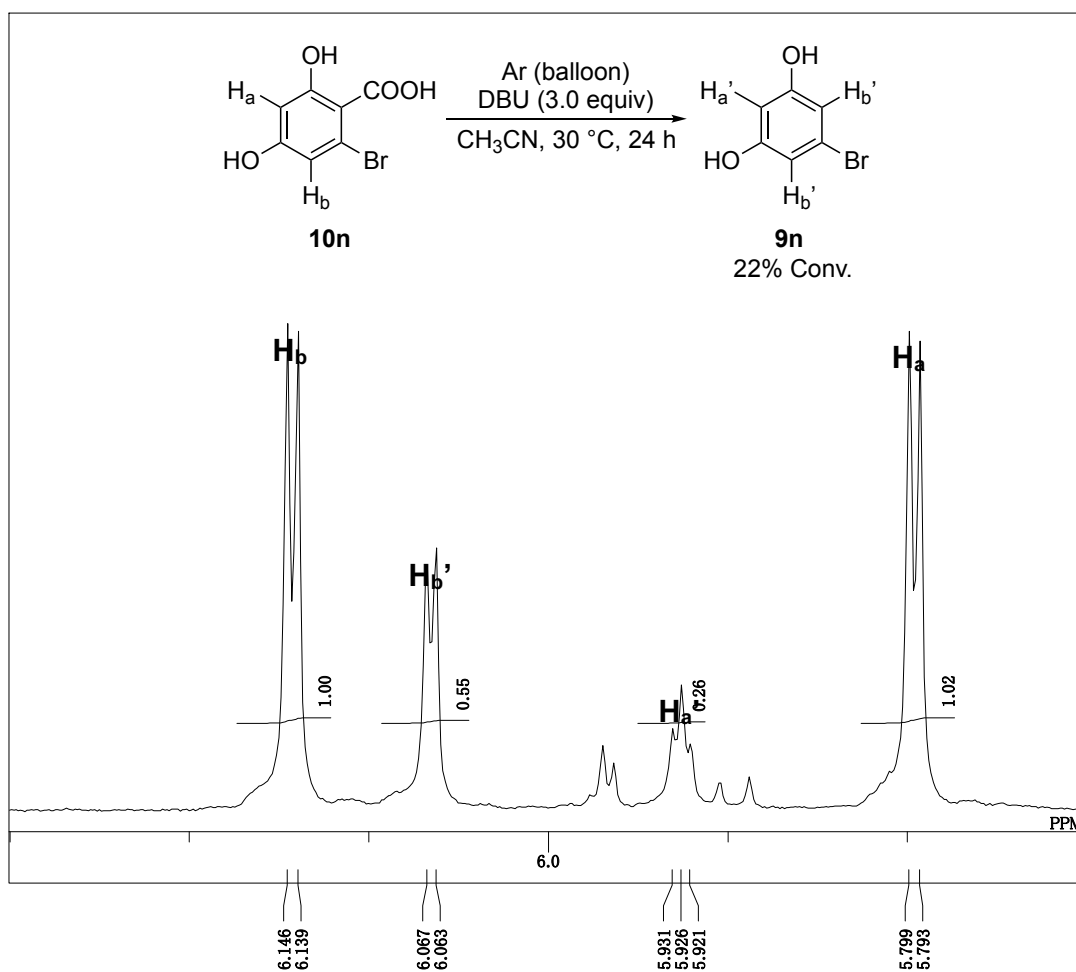


Figure 3.1. サリチル酸 10n の脱炭酸

第 3 節 位置選択性の考察

これまでの報告例より、レゾルシノールに過剰量の DBU を作用させるとジアニオン種が発生することが示されている⁵⁵。そのため、本反応においてもレゾルシノールに対する DBU の添加により反応系中でジアニオン種が生じており、これが反応活性種として働いていると考えられる。そこで $^1\text{H NMR}$ を用いて、DBU 添加後にレゾルシノールから生じる反応活性種について検討を行った。すなわち、塩基の添加によってジアニオン種が生じれば、レゾルシノールの電子密度が高まり、 $^1\text{H NMR}$ においてプロトンピークの高磁場シフトが観測できると考えた。

実際に、重アセトニトリルを用いてモデル基質 **9a** の $^1\text{H NMR}$ 測定を行った。なお、以降の $^1\text{H NMR}$ を用いた実験において、各プロトンのピークはカップリングパターン、 J 値および積分値によって帰属した。その結果、DBU を添加していない状態では、 H_a が最も高磁場側のピークとして現れ、反応点側のプロトン H_b は H_a よりも低磁場側に現れた(Figure 3.2 a)。しかし、基質 **9a** に対して 1 当量の DBU を添加すると溶液は白濁し、これを $^1\text{H NMR}$ で測定すると、反応点側のプロトン H_b は H_a を追い抜き、最も高磁場側のピークとして観測された(Figure 3.2 b)。DBU を 2 当量添加すると再び透明な溶液となり、これを測定すると、 H_b はさらに高磁場シフトした(Figure 3.2 c)。DBU を 3 当量添加した時には、これ以上の高磁場シフトは観測されなかった(Figure 3.2 d)。基質 **9a** に DBU を 3 当量加えた重アセトニトリル溶液に対して二酸化炭素を作用させると、 H_b がカルボキシル基に置換した生成物 **10a'** のピークが新たに出現した(Figure 3.2 e)。この観測結果から、本反応では 2 当量以上の DBU の添加によってレゾルシノールのジアニオンが発生しており、これが反応活性種として二酸化炭素に求核付加しているものと考えられる。第 1 節の塩基の検討において、トリエチルアミン

を用いた場合に反応が進行しなかったのは、トリエチルアミン($pK_a = 18.8$)の塩基性が、DBU ($pK_a = 24.3$)やその他の有機強塩基($pK_a = 23.4-26.5$)と比べて弱く、ジアニオンが発生しなかったためであると考えられる。(pK_a の値はアセトニトリル中における共役酸の値を記した⁵⁴。) 実際、塩基としてトリエチルアミンを用い、同様の 1H NMR 測定を行うと、DBU を用いたときのような H_a と H_b のシフト順位逆転は観測されず、3 当量添加した後も、プロトンピークの高磁場シフトがほとんど観測されないことから、トリエチルアミンを用いた場合、DBU を用いた場合と同様の反応活性種は生じていないことが示唆された(Figure 3.3)。

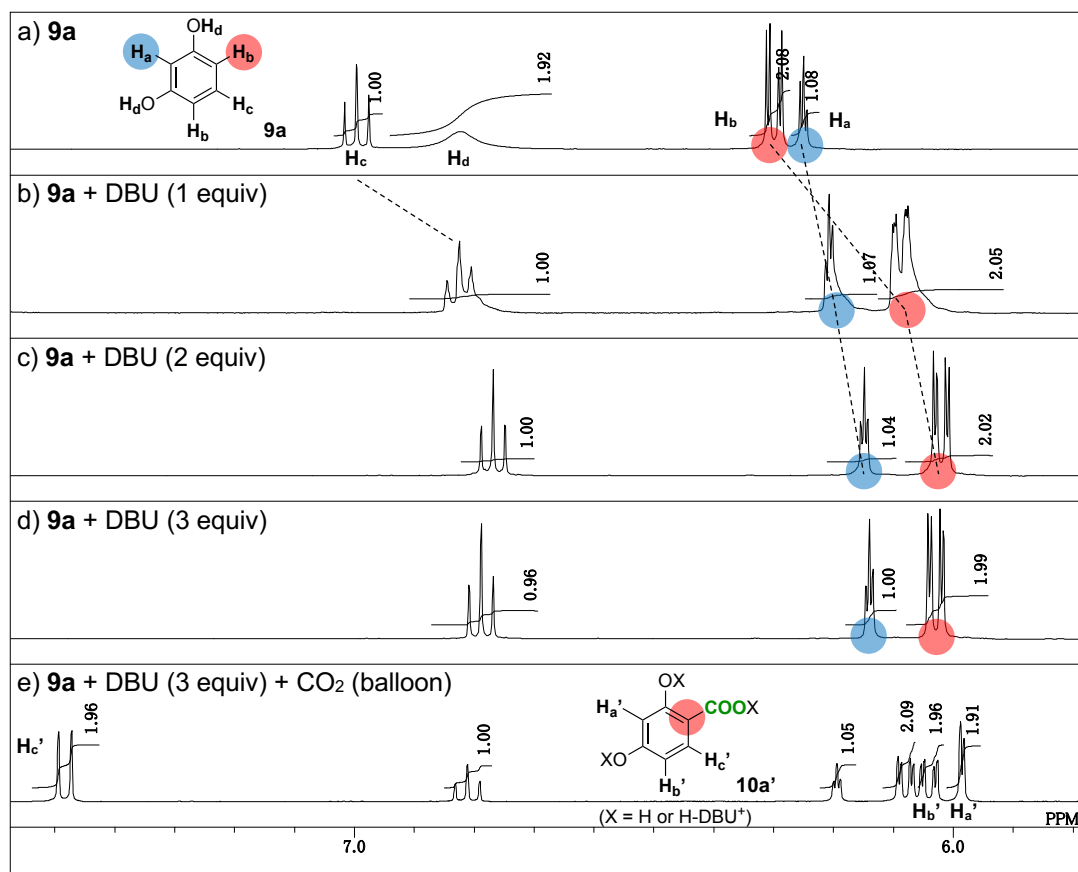


Figure 3.2. 基質 **9a** に対する DBU 添加の効果

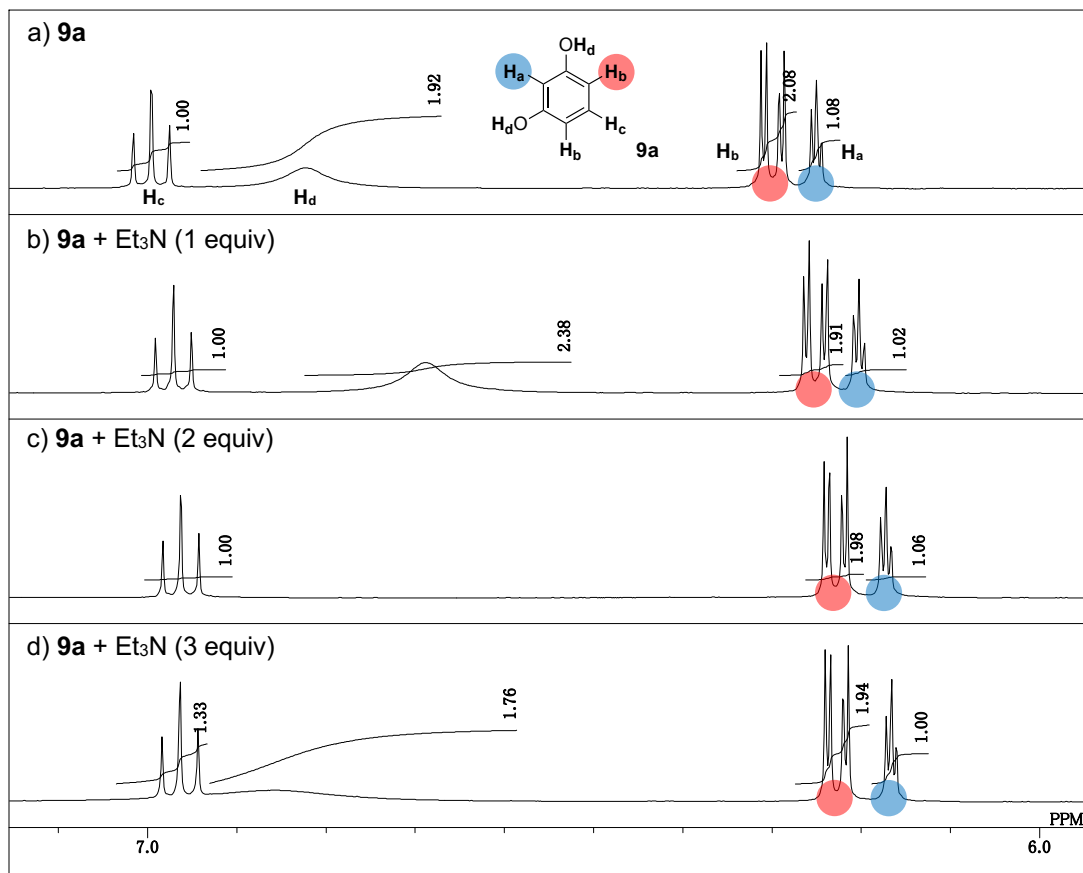


Figure 3.3. 基質 **9a** に対するトリエチルアミン添加の効果

次に4-アセチルレゾルシノール(**9o**)を用いて測定を行った。基質 **9o** では H_a が反応点側のプロトンである。実際に基質 **9o** に対して DBU を3当量添加すると、プロトンのピークはいずれも大幅に高磁場側にシフトし、H_a のピークが最も高磁場側のピークとして観測された(Figure 3.4 a and b)。ここに二酸化炭素を作用させると、H_a がカルボキシル基に置換した生成物 **11o'** のピークが新たに観測された(Figure 3.4 c)。

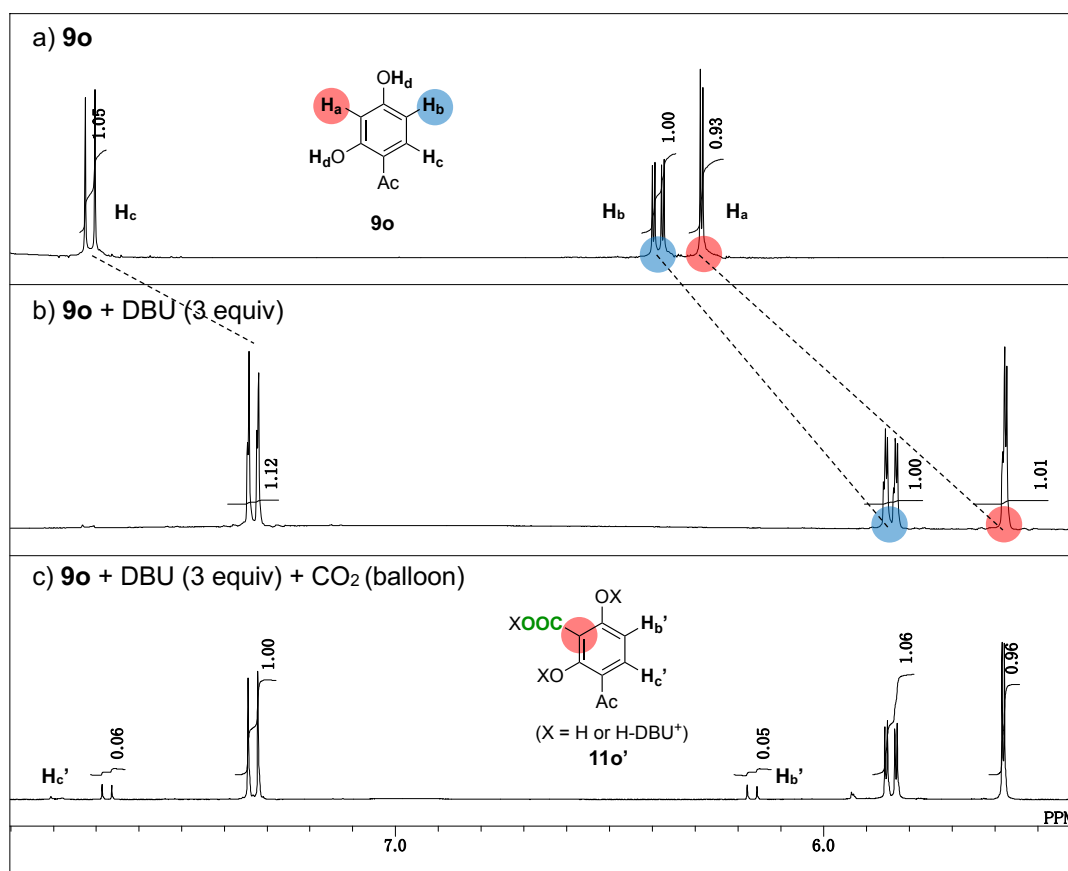


Figure 3.4. 基質 **9o** に対する DBU 添加の効果

上述の結果では、**9a** ないし **9o** を用いたいずれの場合においても、DBU 添加後において最も高磁場側に位置するプロトンがカルボキシル基に置換した。このことから、本反応におけるカルボキシル化の位置選択性とジアニオン種の電子状態には相関がある可能性が考えられた。そこで、本反応で検討した各基質のジアニオンについて、基底関数 B3LYP/6-311++G** を用いて HOMO を計算した。その結果、基質 **9q** の場合を除く全ての基質において、ジアニオンの HOMO とカルボキシル化の位置選択性に相関が見られた(Figure 3.5)。すなわち、本反応におけるカルボキシル化は、基質と DBU から生じるジアニオンの HOMO において、電子密度が相対的に高い炭素から進行していることが示された。

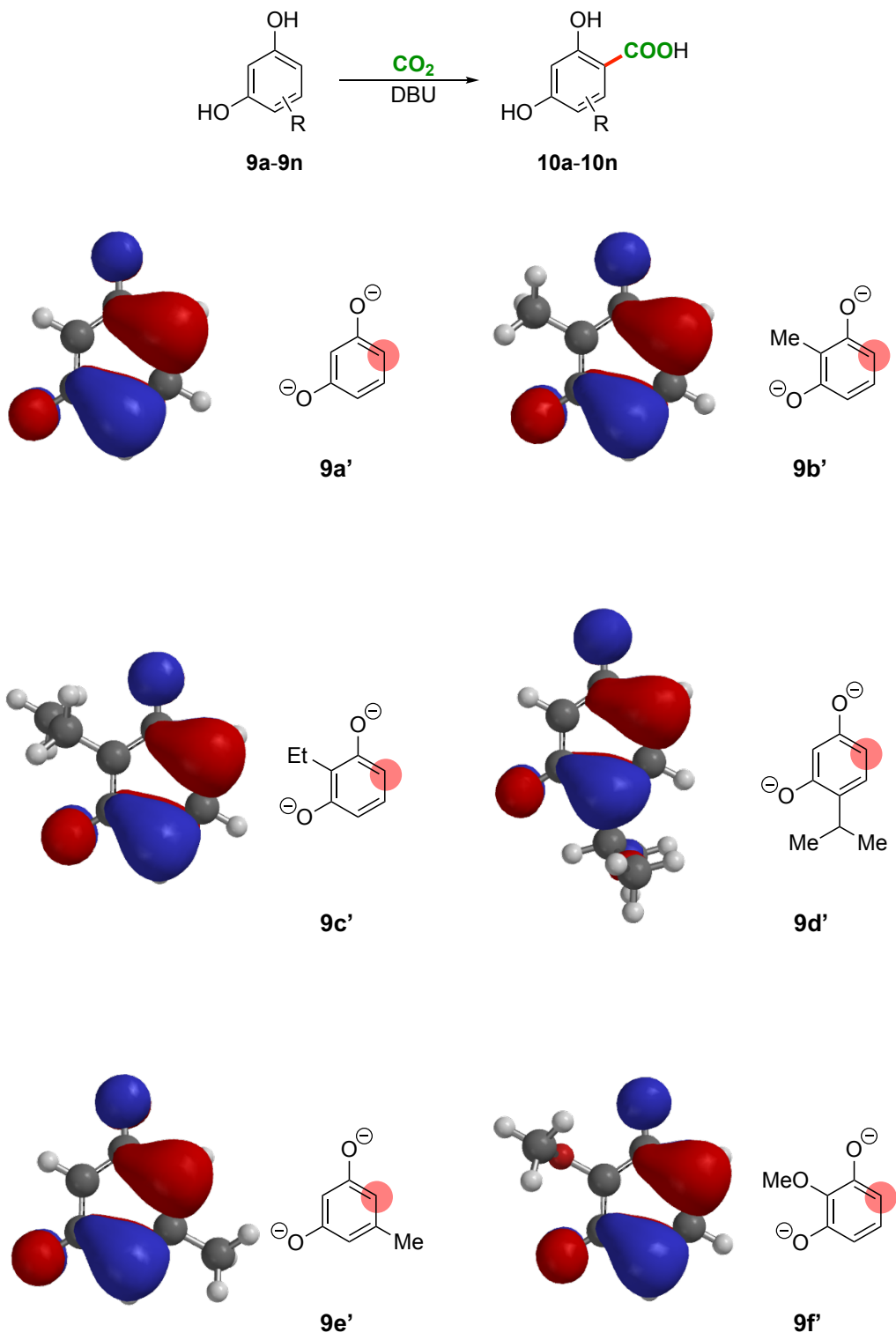


Figure 3.5. 各レゾルシノールジアニオン **9a'-9q'** の HOMO (B3LYP/6-311++G**)

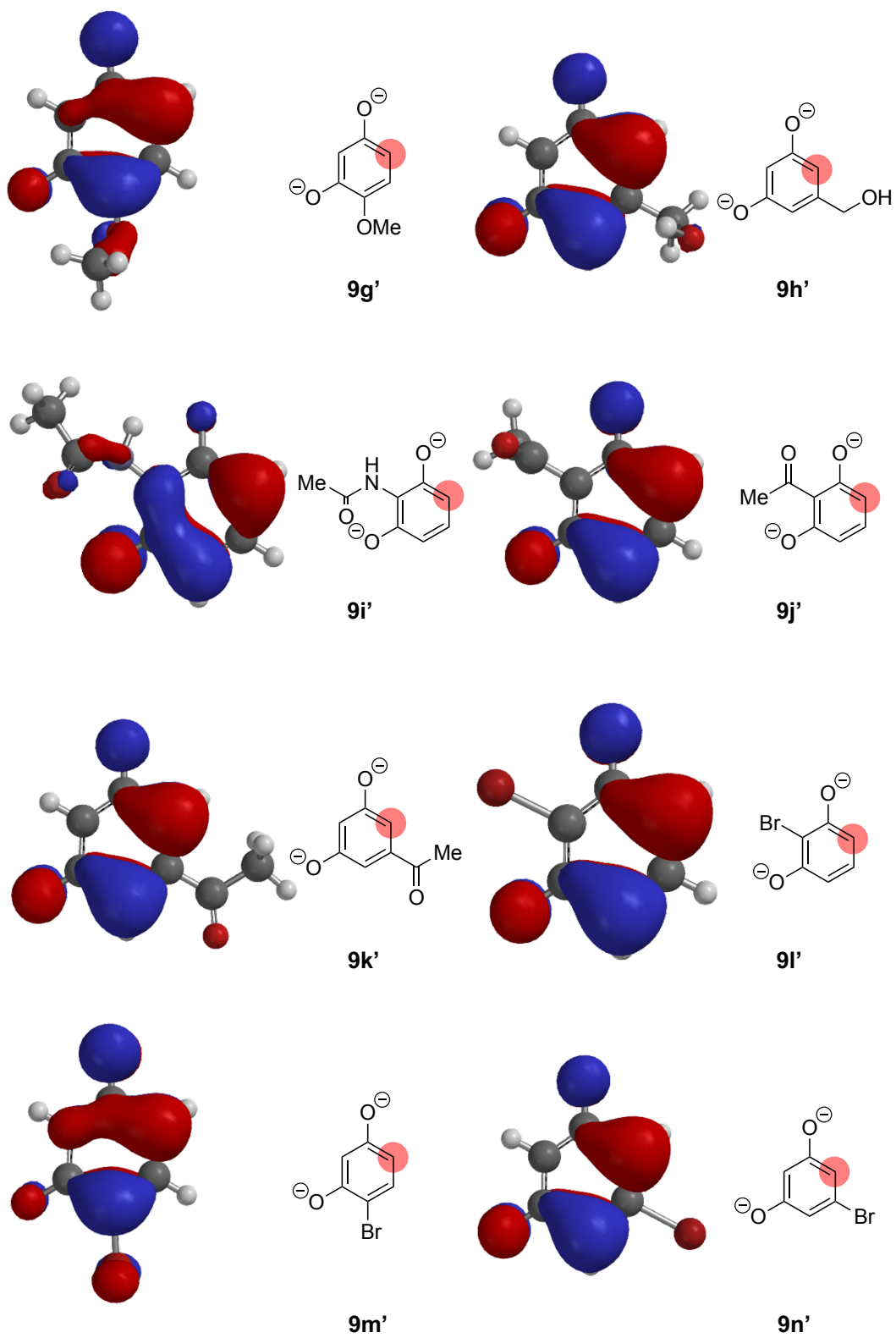


Figure 3.5. Continued

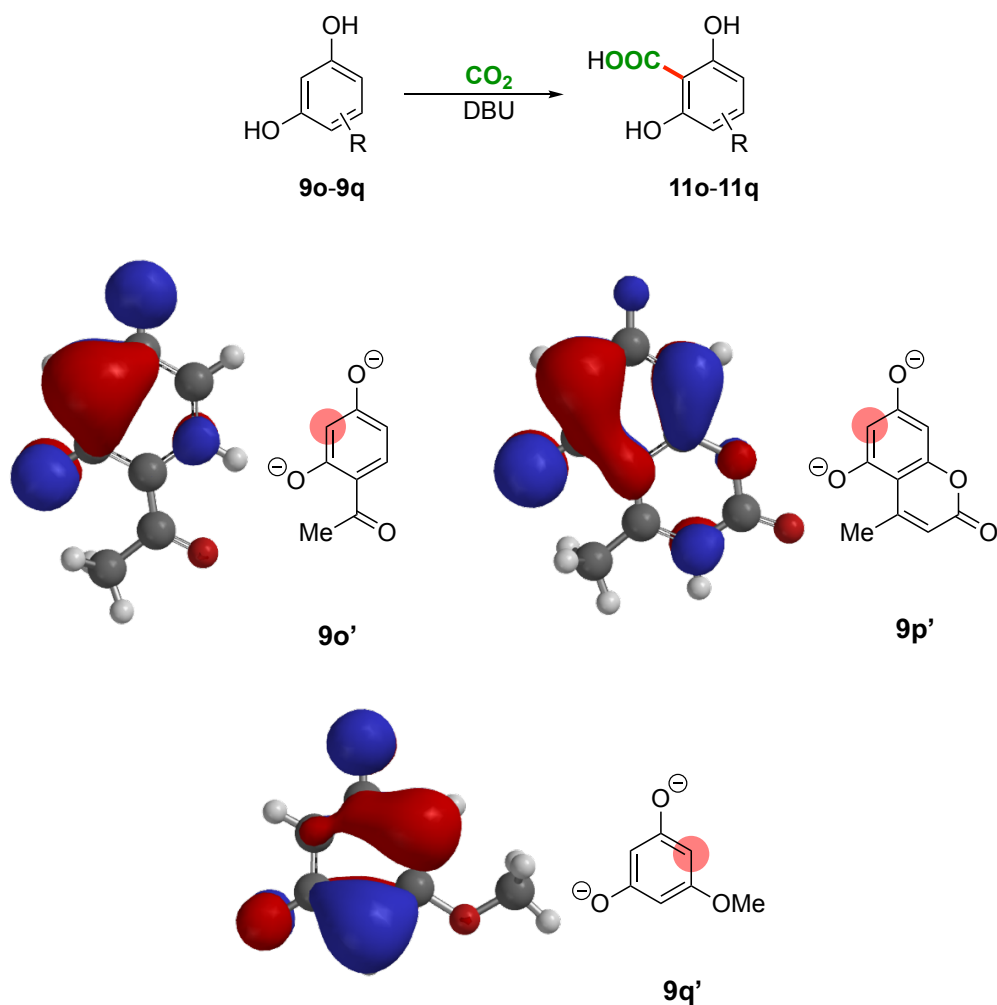


Figure 3.5. Continued

一方、5-メトキシレゾルシノール(**9q**)を用いた反応では、プロトン H_a 側の炭素がカルボキシル化したサリチル酸 **11q** が得られるが、基質 **9q** から生じるレゾルシノールジアニオン **9q'** について HOMO を計算すると、 H_b 側の炭素の方が高い電子密度を有することを示す結果が得られた。実験結果と計算結果が異なる理由について考察するため、レゾルシノール **9q** を用いる反応の経時変化について $^1\text{H NMR}$ を用いて観測した。その結果、反応開始から 1 時間後において、新たに 2 つの doublet のピークが観測された(Figure 3.6 b)。これは、基質 **9q** の H_b

側がカルボキシル化した化合物 **10q'** が生成したことを示唆する結果であり、計算において予想された位置選択性と一致する。しかし、さらに反応を続けると、生じた 2 つの **doublet** ピークは徐々に減少し、代わりに 1 つの **singlet** のピークが出現した(Figure 3.6 c and d)。この **singlet** のピークは、**H_a** 側がカルボキシル化した化合物 **11q'** の新たな生成を示唆する結果であり、反応開始から 24 時間後においては、原料が完全に消失し、カルボキシル化体 **11q'** を示す **singlet** のピークのみが残った(Figure 3.6 e)。以上の結果から、レゾルシノール **9q** を用いた反応では、初期の段階においては計算から予想されるように、**H_b** 側の炭素からのカルボキシル化が優先的に進行しているが、カルボキシル化体 **10q'** が不安定で容易に逆反応が進行するため、最終的に熱力学的に安定な化合物 **11q'** の生成に収まることが示された(Scheme 3.9)。

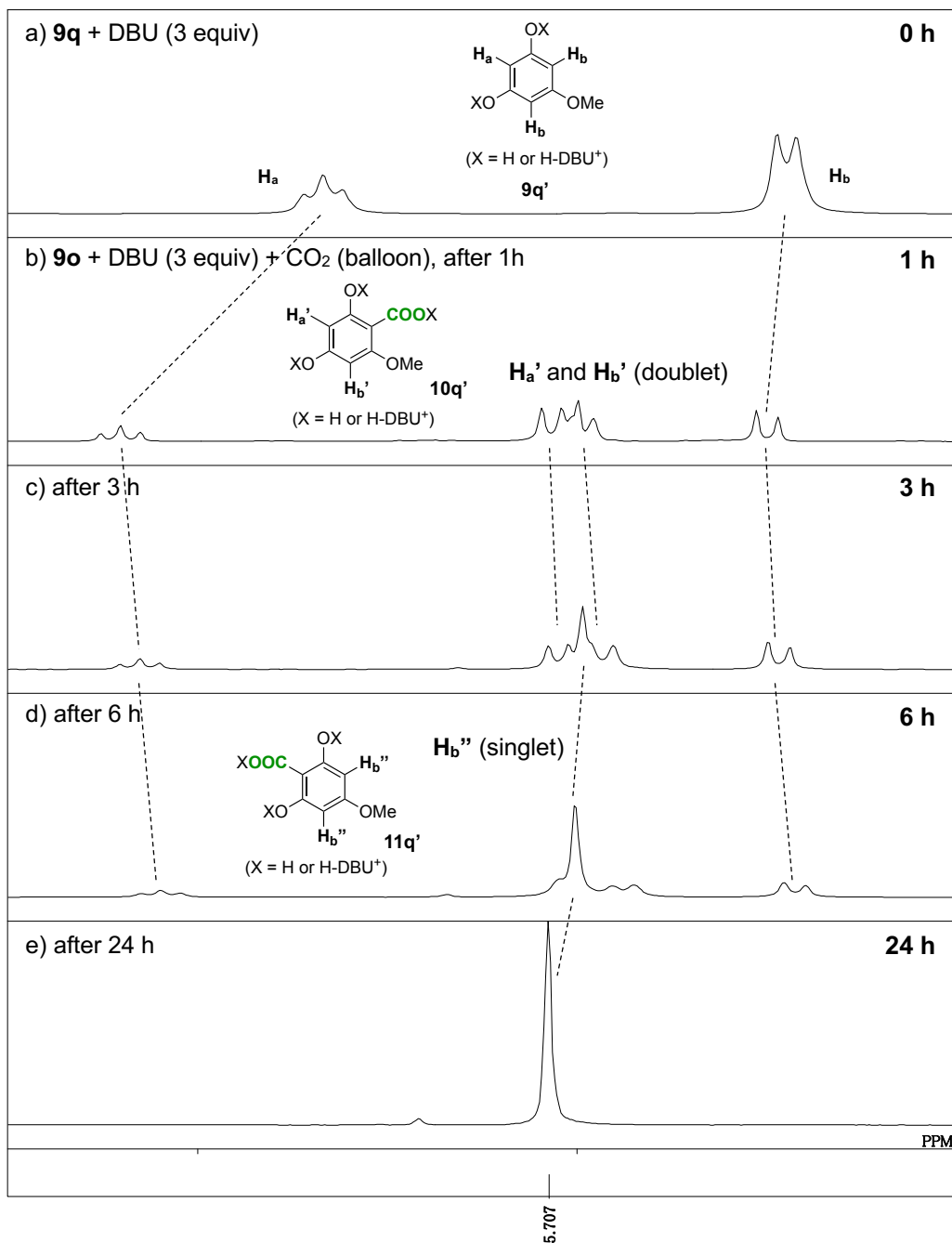
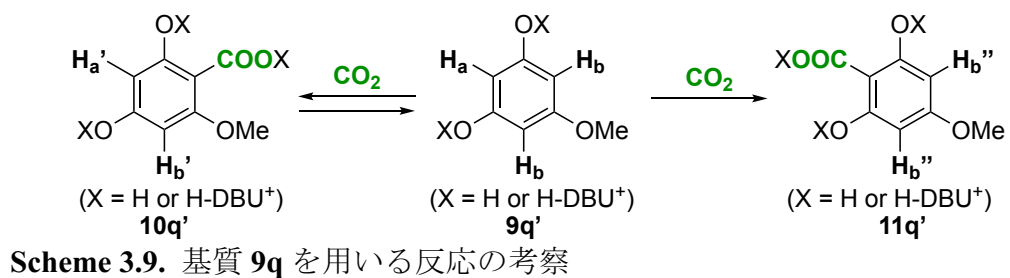


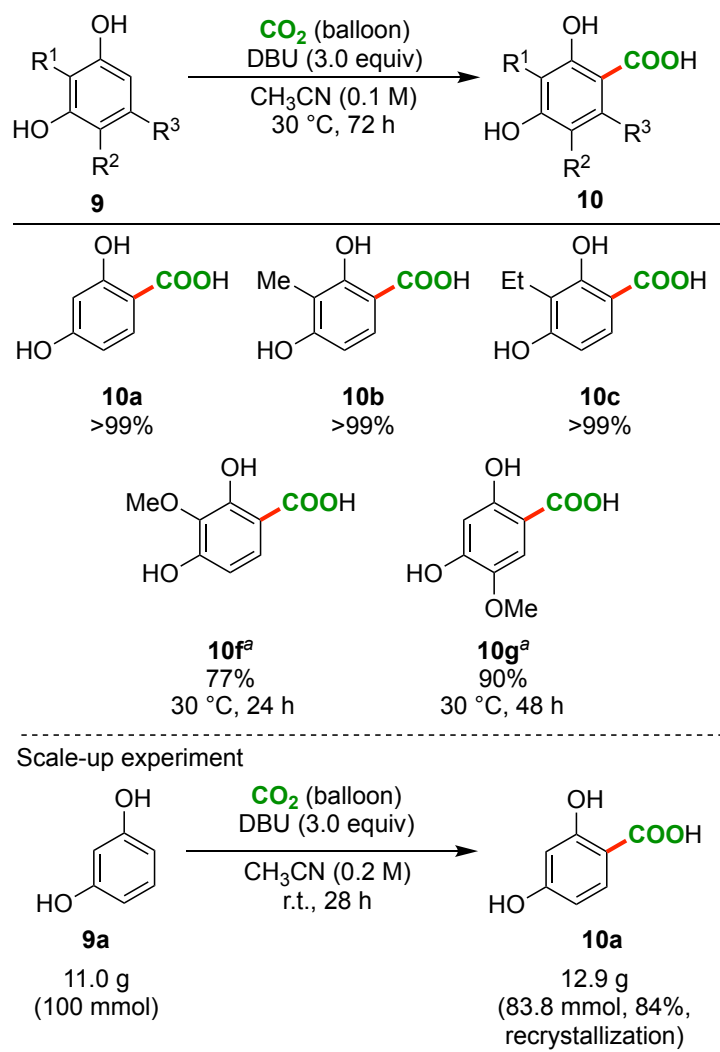
Figure 3.6. 基質 **9q** を用いる反応の経時変化



第 4 節 常圧条件下における検討

緒言でも述べたとおり、Kolbe-Schmitt 反応は現在においても高温ないし高圧の苛酷な反応条件を必要としており、工業的なサリチル酸の合成には用いられるものの、ファインケミカルズ合成を目的とする反応としては利用しにくいのが現状であった。そこで、温和な反応温度で進行する本反応において、さらに常圧二酸化炭素雰囲気下における検討を行った(Scheme 3.10)。その結果、モデル基質のレゾルシノール(**9a**)を用いて反応を行ったところ、対応するサリチル酸誘導体 **10a** が定量的に得られた。また、置換基 R¹ にメチル基(**9b**)、エチル基(**9c**)を用いた場合においても、目的の生成物 **10b** および **10c** がそれぞれ定量的に得られた。電子供与基であるメトキシ基を置換基 R¹(**9f**)ないし置換基 R²(**9g**)に有する基質を用いた検討では、対応する生成物 **10f** および **10g** がそれぞれ 77%、90%の収率で得られた。最後に、11.0 g のモデル基質 **9a** (100 mmol)に対して本反応を適用し、室温かつ常圧二酸化炭素雰囲気下においてグラムスケールでの検討を試みたところ、反応が円滑に進行し、反応停止後の分液操作と再結晶により、対応するサリチル酸誘導体 **10a** が 84%の収率で 12.9 g (83.8 mmol)で得られた。

以上より、本章において筆者はレゾルシノールに対して有機塩基を用いる温和な反応条件下の Kolbe-Schmitt 型反応について報告した。本反応は様々なレゾルシノールに対して適用可能であり、対応するサリチル酸誘導体が高収率で得られることを見出した。本反応におけるカルボキシル化の位置選択性は基質依存的であり、基質と有機塩基から生じるレゾルシノールジアニオンの HOMO において、電子密度が相対的に高い炭素から求核付加が生じていることが示唆された。また、本反応は常圧二酸化炭素雰囲気下においても進行することを見出した。



a) MS 3Å (100 mg) was used.

Scheme 3.10. 常圧二酸化炭素雰囲気下における検討

総括

本論文では、銀触媒と有機塩基を用いる二酸化炭素固定化反応の開発と精密有機合成への展開について報告した。

第 1 章では、銀触媒を用いる共役イノン誘導体に対する二酸化炭素固定化反応とテトロン酸誘導体合成への適用について述べた。筆者は、触媒量の銀塩と適切な有機塩基の存在下で二酸化炭素と共役イノンを反応させると、共役イノンから生じたエノラートが二酸化炭素に求核付加しカルボキシラートが生成、引き続き銀触媒で活性化されたアルキンへの環化反応により、対応する 5 員環ラクトン誘導体が得られると考えた。これはテトロン酸と呼ばれ、様々な生物活性物質や医薬品に見られる有用な分子骨格である。反応条件について検討した結果、2 MPa の二酸化炭素雰囲気下、ジクロロメタン溶媒中 25 °C で、共役イノン誘導体に対し触媒量の酢酸銀と MTBD (7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン)を作用させると、対応するテトロン酸誘導体が高収率で得られることを見出した。本反応は、種々の共役イノンから対応する様々なテトロン酸が高収率で得られる。さらに、この反応を Aspulvinone E 合成の短工程化に適用した。

第 2 章では、銀触媒を用いる二酸化炭素固定化を経由するアミノビニルオキサゾリジノン合成反応について述べた。オキサゾリジノンは医薬品などに見られる重要な分子骨格である。筆者は、プロパルギルアミンに対する銀触媒二酸化炭素固定化反応において生じるビニル銀中間体に対して求電子的アミノ化剤を作用させれば、対応するアミノビニルオキサゾリジノンが得られると考えた。実際に、プロパルギルアミン誘導体に対して、常圧の二酸化炭素雰囲気下、アセトニトリル溶媒中 -40 °C で、触媒量の酢酸銀と有機塩基である DBU (1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン)、および求電子的アミノ化剤としてアゾジカルボン酸エステルを添加すると、二酸化炭素固定化反応とビニル銀のアミノ化反応

が進行し、対応するアミノビニルオキサゾリジノン誘導体が高収率で得られることを見出した。本反応で得られるアミノビニルオキサゾリジノンの *exo*-オレフィンの幾何配置は、ビニル銀中間体から予想される幾何配置と逆であった。そこで、反応機構について種々の検討を行ったところ、本反応におけるビニル銀のアミノ化反応はラジカル機構によって進行している可能性を示した。

第 3 章では、レゾルシノール類に対する温和な反応条件下における Kolbe-Schmitt 型反応について述べた。当初は銀触媒反応を設計したが予備的検討の結果、銀触媒によるアルキンの活性化は不要であることが明らかとなった。そこで、レゾルシノールに対して 2 MPa の二酸化炭素雰囲気下、アセトニトリル溶媒中 30 °C で有機塩基である DBU を作用させると、Kolbe-Schmitt 型の反応が進行し、対応するサリチル酸誘導体が高収率で得られることが明らかとなった。レゾルシノール類から得られるサリチル酸誘導体は、様々な生物活性物質や医薬品の骨格に含まれている重要な骨格である。本反応では、いずれのレゾルシノール誘導体からも 4 位ないし 2 位がカルボキシル化したサリチル酸誘導体が高収率で得られることを見出した。NMR や計算化学的手法による解析の結果、本反応では、DBU の添加によってレゾルシノールから発生するジアニオンが反応活性種として作用しており、カルボキシル化の位置選択性はジアニオンの HOMO の電子密度を反映していることを明らかにした。また、常温・常圧二酸化炭素も適用できること、グラムスケールの実施も可能であることを示した。

実験の部

1. 実験装置

核磁気共鳴スペクトル(NMR) : AL-400(JEOL), alpha-400(JEOL),
ECX-400(JEOL), または、ECS-400(JEOL)

赤外吸収スペクトル(IR) : Nicolet 6700 FT-IR(Thermo Fisher Scientific)

融点測定装置 : MPA100(Stanford Research System)

質量分析装置 : LCT Premier XE(Waters)

2. クロマトグラフィー

カラムクロマトグラフィー : Silica Gel 60 N(関東化学株式会社)、
CHROMATOREX PSQ 100B(Fuji Silysia)

3. 二酸化炭素ガス

二酸化炭素は、東横化学社から純度 99.9%の液化二酸化炭素を購入してそのまま用いた。なお、本論文では二酸化炭素のゲージ圧を示した。

4. 共役イノンに対する銀触媒二酸化炭素固定化反応(第1章)

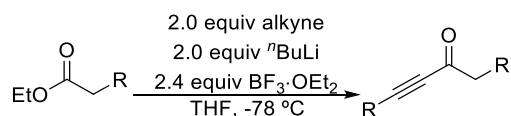
4-1. 溶媒

脱水ジクロロメタンは、関東化学株式会社から購入したものをそのまま用いた(製品番号 : 11338-85)。脱水アセトニトリルは、富士フィルム和光純薬株式会社から購入したものをそのまま用いた(製品番号 : 010-22905)。

4-2. 試薬

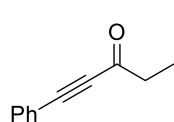
n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M in hexane)は、関東化学株式会社から購入したものをそのまま用いた(製品番号 : 04937-05)。酢酸銀と BF₃•OEt₂、および BBr₃ のジクロロメタン溶液 (1.0 M in CH₂Cl₂)は、富士フィルム和光純薬株式会社から購入したものをそのまま用いた(製品番号 : AgOAc 197-09842, BF₃•OEt₂ 024-08361, BBr₃ 022-13931)。MTBD は東京化成工業株式会社から購入したものをそのまま用いた(製品番号 : M1443)。トリフルオロメタンスルホン酸銀と塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (4.0 M in 1,4-dioxane)は、Aldrich 社から購入したものをそのまま用いた(製品番号 : AgOTf 483346, HCl 345547)。

4-3. 共役イノン **1** の合成および化合物データ



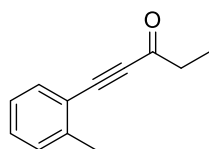
Ynones **1a-1l** were synthesized by the following literature.⁵⁶ Ethynylbenzene (0.88 mL, 8.0 mmol) was dissolved into THF (8 mL), and the solution was cooled to -78 °C. To the solution, *n*-BuLi (5.0 mL, 8.0 mmol, 1.6 M in hexane) was added. After being stirred for 1 h at -78 °C, ethyl propionate (0.46 mL, 4.0 mmol) and BF₃ · OEt₂ (1.2 mL, 9.6 mmol) were added successively. The reaction was quenched by sat. NH₄Cl aq., and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane/EtOAc) to afford the desired ynones **1a** (576.1 mg, 91%). The other ynones **1b-1l** were synthesized by similar procedure using the corresponding alkynes and esters.

1-phenylpent-1-yn-3-one (**1a**)^{56,57}



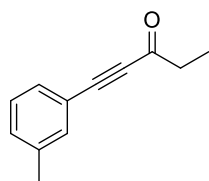
Pale yellow liquid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.70 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.1, 38.8, 87.6, 90.6, 120.0, 128.5, 130.6, 132.9, 188.5; IR (KBr): 2980, 2939, 2201, 1676, 1489, 1113, 1046, 759, 690; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₁O⁺, 159.0804; found, *m/z* 159.0807.

1-(*o*-tolyl)pent-1-yn-3-one (**1b**)



The reaction was carried out with the corresponding ester (0.17 mL, 1.5 mmol) and alkyne (348.5 mg, 3.0 mmol); Pale yellow liquid (233.8 mg, 90%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.71 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.2, 20.6, 38.9, 89.8, 91.4, 119.8, 125.8, 129.7, 130.7, 133.5, 142.0, 188.6; IR (KBr): 2979, 2939, 2193, 1671, 1458, 1124, 1049, 759; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₃O⁺, 173.0961; found, *m/z* 173.0953.

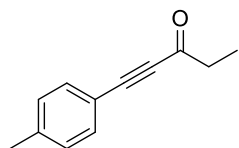
1-(*m*-tolyl)pent-1-yn-3-one (**1c**)



The reaction was carried out with the corresponding ester (0.17 mL, 1.5 mmol) and alkyne (348.5 mg, 3.0 mmol); Pale yellow liquid (256.3 mg, 99%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.70 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.2, 21.1, 38.8, 87.4, 91.0, 119.8, 128.5, 130.1, 131.6, 133.5, 138.4, 188.6; IR (KBr): 2979, 2939, 2203, 1672, 1184,

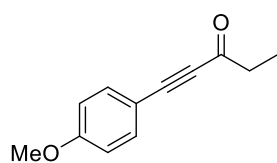
1112, 1048, 786, 689; HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calcd for $C_{12}H_{13}O^+$, 173.0961; found, m/z 173.0957.

1-(*p*-tolyl)pent-1-yn-3-one (1d)⁵⁸



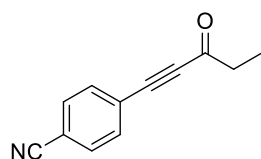
The reaction was carried out with the corresponding ester (0.17 mL, 1.5 mmol) and alkyne (348.5 mg, 3.0 mmol); Pale yellow solid (209.7 mg, 81%); mp 39-40 °C (lit. 34-36 °C⁵⁸); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.69 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.2, 21.7, 38.7, 87.5, 91.3, 116.9, 129.4, 133.0, 141.3, 188.7; IR (KBr): 2981, 2942, 2905, 2196, 1669, 1115, 1046, 822; HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calcd for $C_{12}H_{13}O^+$, 173.0961; found, m/z 173.0954.

1-(4-methoxyphenyl)pent-1-yn-3-one (1e)



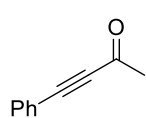
The reaction was carried out with the corresponding ester (0.17 mL, 1.5 mmol) and alkyne (396.5 mg, 3.0 mmol); Pale yellow solid (261.8 mg, 93%); mp 42-43 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.68 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.2, 38.6, 55.4, 87.5, 91.7, 111.8, 114.3, 135.0, 161.5, 188.6; IR (KBr): 2974, 2940, 2919, 2191, 1658, 1603, 1510, 1251, 1113, 1045, 837; HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calcd for $C_{12}H_{13}O_2^+$, 189.0910; found, m/z 189.0902.

4-(3-oxopent-1-yn-1-yl)benzotrile (1f)



The reaction was carried out with the corresponding ester (0.17 mL, 1.5 mmol) and alkyne (381.5 mg, 3.0 mmol); Yellow solid (17.2 mg, 6%); mp 53-54 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.73 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.64-7.72 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 7.9, 38.9, 87.1, 90.1, 113.9, 117.6, 124.8, 132.2, 133.2, 187.9; IR (KBr): 2984, 2943, 2229, 2206, 1675, 1112, 838, 557; HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calcd for $C_{12}H_{10}NO^+$, 184.0757; found, m/z 184.0769.

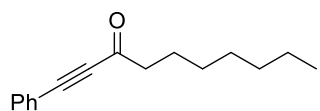
4-phenylbut-3-yn-2-one (1g)^{56,59}



The reaction was carried out with the corresponding ester (1.2 mL, 4.0 mmol) and alkyne (0.88 mL, 8.0 mmol); Pale yellow liquid (576.7 mg, quant.); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.46 (s, 3H), 7.35-7.42 (m, 2H),

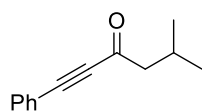
7.43-7.49 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 32.7, 88.2, 90.3, 119.8, 128.6, 130.7, 133.0, 184.6; IR (KBr): 3060, 2203, 1701, 1490, 1359, 1281, 1157, 758, 689; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₉O⁺, 145.0648; found, m/z 145.0647.

1-phenyldec-1-yn-3-one (1h)



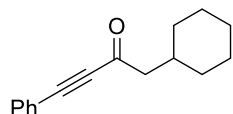
The reaction was carried out with the corresponding ester (0.80 mL, 4.0 mmol) and alkyne (0.88 mL, 8.0 mmol); Pale yellow liquid (913.4 mg, quant); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.25-1.39 (m, 8H), 1.69-1.79 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 22.6, 24.1, 28.9, 29.0, 31.6, 45.5, 87.8, 90.5, 120.0, 128.6, 130.6, 133.0, 188.3; IR (KBr): 2928, 2857, 2203, 1671, 1273, 1079, 758, 689; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₁O⁺, 229.1587; found, m/z 229.1590.

5-methyl-1-phenylhex-1-yn-3-one (1i)⁶⁰



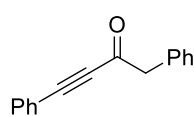
The reaction was carried out with the corresponding ester (0.60 mL, 4.0 mmol) and alkyne (0.88 mL, 8.0 mL); Pale yellow liquid (483.4 mg, 65%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 2.34 (sep, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.4, 25.2, 54.4, 88.1, 90.4, 120.0, 128.6, 130.6, 133.0, 187.9; IR (KBr): 2959, 2872, 2202, 1670, 1295, 1165, 1067, 758, 689; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₅O⁺, 187.1117; found, m/z 187.1114.

1-cyclohexyl-4-phenylbut-3-yn-2-one (1j)⁶¹



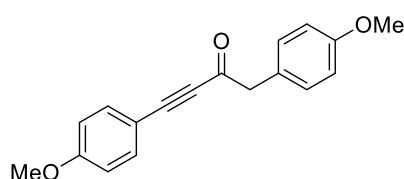
The reaction was carried out with the corresponding ester (0.72 mL, 4.0 mmol) and alkyne (0.88 mL, 8.0 mmol); Pale yellow liquid (872.3 mg, 96%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95-1.08 (m, 2H), 1.10-1.23 (m, 1H), 1.24-1.38 (m, 2H), 1.62-1.83 (m, 5H), 1.95-2.08 (m, 1H), 2.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H) 7.35-7.41 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.0, 26.1, 33.0, 34.3, 53.1, 88.1, 90.3, 120.0, 128.6, 130.6, 133.0, 187.9; IR (KBr): 2924, 2852, 2203, 1665, 1445, 1290, 1066, 758, 689; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₉O⁺, 227.1430; found, m/z 227.1427.

1,4-diphenylbut-3-yn-2-one (**1k**)⁶²



The reaction was carried out with the corresponding ester (0.64 mL, 4.0 mmol) and alkyne (0.88 mL, 8.0 mmol); Yellow liquid (609.3 mg, 69%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.93 (s, 2H), 7.26-7.49 (m, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 52.1, 87.6, 92.9, 119.8, 127.4, 128.5, 128.7, 129.8, 130.8, 133.1, 133.2, 185.2; IR (KBr): 3063, 3030, 2204, 1664, 1490, 1283, 1075, 759, 689; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃O⁺, 221.0961; found, m/z 221.0959.

1,4-bis(4-methoxyphenyl)but-3-yn-2-one (**1l**)⁶³



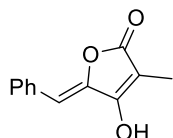
The reaction was carried out with the corresponding ester (776.6 mg, 4.0 mmol) and alkyne (1.057 g, 8.0 mmol); Pale yellow solid (463.6 mg, 41%); mp 75-76 °C (lit. 78-80 °C⁶³); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 51.2, 55.3, 55.4, 87.7, 94.0, 111.7, 114.1, 114.3, 125.5, 130.9, 135.1, 158.9, 161.7, 185.6; IR (KBr): 2964, 2899, 2190, 1669, 1601, 1509, 1251, 1071, 835; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₇O₃⁺, 281.1172; found, m/z 281.1172.

4.4. テトロン酸 **2** の合成反応

The reaction was performed using a pressure-resistant test-tube equipped with a stirring bar in a 30 mL autoclave. To a mixture of AgOAc (1.7 mg, 0.01 mmol) and **1a** (15.8 mg, 0.1 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1 mL) in the test-tube was added MTBD (57.3 μL, 0.4 mmol). The test-tube containing the reaction mixture was placed in the autoclave. The autoclave was purged with CO₂ and the reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h under CO₂ atmosphere (2 MPa). After CO₂ was carefully released, the reaction was quenched with HCl solution (1 mL, 4.0 M in 1,4-dioxane) at 0 °C. The mixture was charged directly onto silica-gel and purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=10:1, then hexane:EtOAc:AcOH=50:50:1) to afford desired product **2a** (18.6 mg, 92%) as a pale yellow solid.

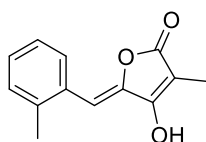
4-5. テトロン酸 **2** およびヒドロキシピロン **3** の化合物データ

(Z)-5-benzylidene-4-hydroxy-3-methylfuran-2(5H)-one (**2a**)



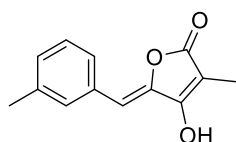
Pale yellow solid; mp 198 °C (decomp.); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.77 (s, 3H), 6.32 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.67-7.74 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.5, 97.1, 104.9, 128.4, 128.8, 129.8, 132.9, 143.2, 163.5, 170.1; IR (KBr): 3071, 1719, 1613, 1300, 1245, 1057; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₁O₃⁺, 203.0703; found, m/z 203.0694.

(Z)-4-hydroxy-3-methyl-5-(2-methylbenzylidene)furan-2(5H)-one (**2b**)



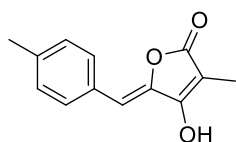
The reaction was carried out with **1b** (17.2 mg, 0.1 mmol), AgOAc (1.7 mg, 0.01 mmol) and MTBD (43.0 μL, 0.3 mmol) in CH₂Cl₂ at 25 °C for 24 h; Pale yellow solid (19.0 mg, 88%); mp 170 °C (decomp.); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 7.15-7.32 (m, 3H), 7.78-7.89 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.5, 19.7, 97.2, 102.0, 126.2, 128.3, 129.6, 130.4, 131.3, 136.9, 143.3, 163.5, 170.2; IR (KBr): 3021, 2922, 1717, 1639, 1416, 1063, 756; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₃O₃⁺, 217.0859; found, m/z 217.0851.

(Z)-4-hydroxy-3-methyl-5-(3-methylbenzylidene)furan-2(5H)-one (**2c**)



The reaction was carried out with **1c** (17.2 mg, 0.1 mmol), AgOAc (1.7 mg, 0.01 mmol) and MTBD (43.0 μL, 0.3 mmol) in CH₂Cl₂ at 25 °C for 24 h; Pale yellow solid (16.0 mg, 74%); mp 171 °C (decomp.); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.76 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.5, 21.0, 97.0, 105.0, 127.1, 128.7, 129.2, 130.3, 132.8, 137.9, 143.1, 163.6, 170.1; IR (KBr): 3212, 2927, 1735, 1630, 1304, 1223, 1045; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₃O₃⁺, 217.0859; found, m/z 217.0869.

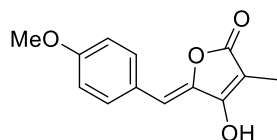
(Z)-4-hydroxy-3-methyl-5-(4-methylbenzylidene)furan-2(5H)-one (**2d**)



The reaction was carried out with **1d** (17.2 mg, 0.1 mmol), AgOAc (1.7 mg, 0.01 mmol) and MTBD (43.0 μL, 0.3 mmol) in CH₂Cl₂ at 25 °C for 24 h; Pale yellow solid (18.8 mg, 87%); mp 183 °C (decomp.); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.76 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.5, 21.0, 96.8, 105.0, 129.5, 129.8, 130.1, 138.1, 142.6, 163.6, 170.1; IR (KBr): 3059, 2924, 1716, 1615, 1296, 1256, 1063; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd

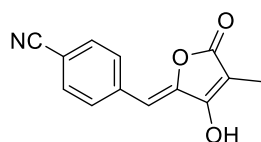
for $C_{13}H_{13}O_3^+$, 217.0859; found, m/z 217.0852.

(Z)-4-hydroxy-5-(4-methoxybenzylidene)-3-methylfuran-2(5H)-one (2e)



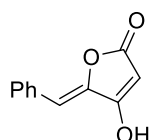
The reaction was carried out with **1e** (18.8 mg, 0.1 mmol), AgOAc (1.7 mg, 0.01 mmol) and MTBD (57.3 μ L, 0.4 mmol) in CH_2Cl_2 at 25 $^\circ C$ for 24 h; Pale yellow solid (23.2 mg, quant); mp 193 $^\circ C$ (decomp.); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 6.5, 55.2, 96.4, 104.9, 114.4, 125.4, 131.5, 141.5, 159.4, 163.7, 170.2; IR (KBr): 3134, 2926, 1721, 1604, 1517, 1269, 1062; HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calcd for $C_{13}H_{13}O_4^+$, 233.0808; found, m/z 233.0796.

(Z)-4-((3-hydroxy-4-methyl-5-oxofuran-2(5H)-ylidene)methyl)benzonitrile (2f)



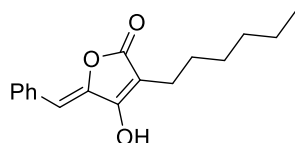
The reaction was carried out with **1f** (18.3 mg, 0.1 mmol), AgOAc (1.7 mg, 0.01 mmol) and DBU (59.8 μ L, 0.4 mmol) in CH_2Cl_2 at 25 $^\circ C$ for 24 h; Pale yellow solid (14.1 mg, 62%); mp 152 $^\circ C$ (decomp.); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.77 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 6.6, 97.9, 102.7, 110.1, 118.8, 130.3, 132.6, 137.7, 145.6, 163.4, 169.7; IR (KBr): 3173, 2924, 2853, 2237, 1792, 1650, 1299, 1018; HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calcd for $C_{13}H_{10}NO_3^+$, 228.0655; found, m/z 228.0644.

(Z)-5-benzylidene-4-hydroxyfuran-2(5H)-one (2g)^{64,65}



The reaction was carried out with **1g** (14.4 mg, 0.1 mmol), AgOAc (1.7 mg, 0.01 mmol) and MTBD (43.0 μ L, 0.3 mmol) in CH_2Cl_2 at 25 $^\circ C$ for 24 h; Pale yellow solid (17.9 mg, 95%); mp 146 $^\circ C$ (decomp.) (lit. 167-171 $^\circ C$ ⁶⁴, 166 $^\circ C$ ⁶⁵); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5.23 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 88.1, 105.9, 128.7, 128.9, 130.1, 132.6, 143.7, 169.0, 170.0; IR (KBr): 3059, 2924, 1719, 1570, 1281, 1055; HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calcd for $C_{11}H_9O_3^+$, 189.0546; found, m/z 189.0545.

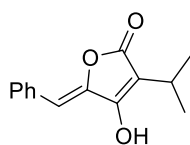
(Z)-5-benzylidene-3-hexyl-4-hydroxyfuran-2(5H)-one (2h)



The reaction was carried out with **1h** (22.8 mg, 0.1 mmol), AgOAc (3.4 mg, 0.02 mmol) and MTBD (57.3 μ L, 0.4 mmol) in CH_2Cl_2 at 25 $^\circ C$ for 24 h; Pale yellow solid (26.4 mg, 97%); mp 143 $^\circ C$ (decomp.); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ =

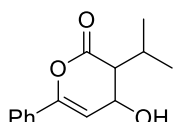
0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18-1.33 (m, 6H), 1.35-1.52 (m, 2H), 2.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H) 6.34 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 14.0, 21.0, 22.1, 27.7, 28.4, 31.0, 101.7, 105.1, 128.4, 128.8, 129.8, 132.9, 143.1, 163.5, 169.8$; IR (KBr): 3068, 2925, 2856, 1718, 1613, 1262, 1056; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3^+$, 273.1485; found, m/z 273.1473.

(Z)-5-benzylidene-4-hydroxy-3-isopropylfuran-2(5H)-one (2i)



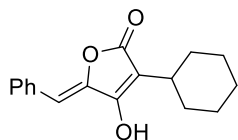
The reaction was carried out with **1i** (18.6 mg, 0.1 mmol), AgOTf (5.1 mg, 0.02 mmol) and MTBD (57.3 μL , 0.4 mmol) in CH_3CN at 40°C for 24h; Pale yellow solid (18.0 mg, 78%); mp 135°C (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.15$ (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.92 (sep, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 20.3, 22.2, 105.2, 106.7, 128.4, 128.9, 129.8, 133.0, 142.9, 162.6, 168.5$; IR (KBr): 3228, 2964, 2931, 1713, 1638, 1414, 1255, 1005; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3^+$, 231.1016; found, m/z 231.1012.

4-hydroxy-3-isopropyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (3i)



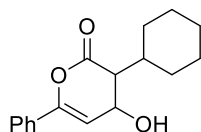
The reaction condition was same as above.; Amorphous solid (2.2 mg, 10%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.18$ (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 3.17 (sep, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.68-7.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 19.7, 23.5, 98.1, 107.7, 125.0, 129.2, 130.6, 131.1, 156.9, 162.8, 164.5$; IR (KBr): 2960, 2926, 1635, 1561, 1408, 1316, 1103; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3^+$, 231.1016; found, m/z 231.1013.

(Z)-5-benzylidene-3-cyclohexyl-4-hydroxyfuran-2(5H)-one (2j)



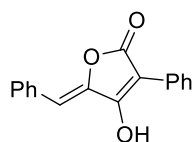
The reaction was carried out with **1j** (22.6 mg, 0.1 mmol), AgOAc (3.4 mg, 0.02 mmol) and MTBD (57.3 μL , 0.4 mmol) in CH_3CN at 40°C for 48 h; Pale yellow solid (17.7 mg, 65%); mp 127°C (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.00$ -1.35 (m, 4H), 1.43-1.84 (m, 6H), 2.51-2.63 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.64-7.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 25.4, 26.1, 29.7, 32.1, 105.3, 106.3, 128.4, 128.8, 129.8, 132.9, 142.8, 162.6, 168.6$; IR (KBr): 2927, 2852, 1709, 1619, 1410, 1299, 1230; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3^+$, 271.1329; found, m/z 271.1332.

3-cyclohexyl-4-hydroxy-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (3j)



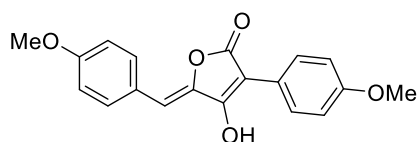
The reaction condition was same as above.; Amorphous solid (3.1 mg, 12%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.09-1.31 (m, 2H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 2H), 2.73-2.87 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.66-7.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 25.7, 26.5, 28.8, 34.1, 98.5, 107.0, 125.0, 129.1, 130.5, 131.2, 156.7, 163.2, 165.3; IR (KBr): 2926, 2852, 1618, 1561, 1408, 1308, 1151; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3^+$, 271.1329; found, m/z 271.1332.

(Z)-5-benzylidene-4-hydroxy-3-phenylfuran-2(5H)-one (2k)^{64,31}



The reaction was carried out with **1k** (22.0 mg, 0.1 mmol), DBU (59.8 μL , 0.4 mmol) and AgOTf (5.1 mg, 0.02 mmol) in CH_3CN at 40 $^\circ\text{C}$ for 48 h; Yellow solid (19.8 mg, 75%); mp 229 $^\circ\text{C}$ (decomp.) (lit. 250-251 $^\circ\text{C}$ ⁶⁴, 238-242 $^\circ\text{C}$ ³¹); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 6.74 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 4H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.89-8.00 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 100.2, 107.6, 127.2, 127.3, 128.3, 128.9, 129.0, 129.8, 130.1, 132.7, 142.4, 163.8, 167.9; IR (KBr): 3053, 2925, 1703, 1626, 1412, 1257; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_3^+$, 265.0859; found, m/z 265.0860.

(Z)-4-hydroxy-5-(4-methoxybenzylidene)-3-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one (2l)^{31,66,67}



The reaction was carried out with **1l** (28.0 mg, 0.1 mmol), AgOAc (3.4 mg, 0.02 mmol) and MTBD (57.3 μL , 0.4 mmol) in CH_3CN at 40 $^\circ\text{C}$ for 72 h; Yellow solid (23.7 mg, 73%); mp 230 $^\circ\text{C}$ (decomp.) (lit. 244-247 $^\circ\text{C}$ ³¹, 214-215 $^\circ\text{C}$ ⁶⁶, 230-250 $^\circ\text{C}$ ⁶⁷ (decomp.)); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 55.1, 55.3, 99.6, 107.2, 113.8, 114.6, 122.4, 125.4, 128.5, 131.7, 140.8, 158.2, 159.7, 162.5, 168.1; IR (KBr): 3005, 2956, 2835, 1690, 1603, 1513, 1256, 1179; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_5^+$, 325.1071; found, m/z 325.1067.

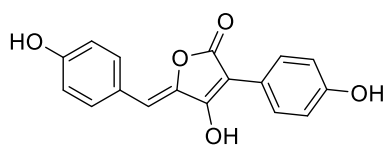
4-6. Aspulvinone E の合成反応

Aspulvinone E was synthesized from the tetronic acid **2l** according to the literature.³¹ To the mixture of tetronic acid **2l** (32.1mg, 0.1 mmol) and dry CH_2Cl_2 (7 mL) was added BBr_3 (0.6 mL, 1.0 M in CH_2Cl_2), and the resulting mixture was refluxed for 4 h. The

reaction was cooled to 0 °C and quenched by ice-water. The mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=1:2, 1% AcOH) to afford Aspulvinone E (28.9 mg, 98%) as a brown solid.

4-7. Aspulvinone E の化合物データ

(Z)-4-hydroxy-5-(4-hydroxybenzylidene)-3-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-one **(Aspulvinone E)**^{31,66}



Brown solid; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.58 (s, 1H), δ = 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), δ = 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), δ = 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), δ = 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), δ = 9.57 (bs, 1H), δ = 9.94 (bs, 1H); ¹³C

NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 99.7, 107.4, 115.1, 116.0, 120.8, 123.9, 128.5, 131.9, 140.2, 156.5, 158.3, 162.0, 168.3.

5. 銀触媒二酸化炭素固定化を経由するアミノビニルオキサゾリジノン合成 (第2章)

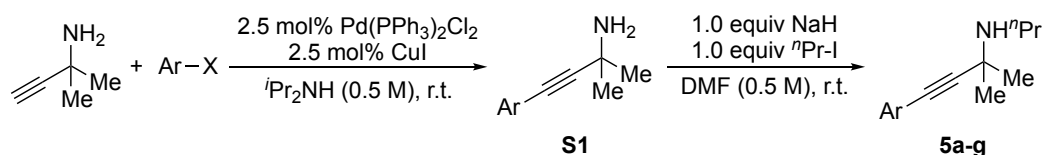
5-1. 溶媒

脱水アセトニトリルは、富士フィルム和光純薬株式会社から購入したものをそのまま用いた (製品番号: 010-22905)。

5-2. 試薬

酢酸銀 DBU および DEAD は、富士フィルム和光純薬株式会社から購入したものをそのまま用いた (製品番号: AgOAc 197-09842, DBU 043-16383, DEAD 041-33962)。DBAD は Aldrich 社から購入したものをそのまま用いた (製品番号: 135992)。モレキュラーシブス 3Å は(粉末)は純正化学株式会社から購入したものをそのまま用いた (製品番号: 77128-1501)。

5-3. プロパルギルアミン **5** の合成

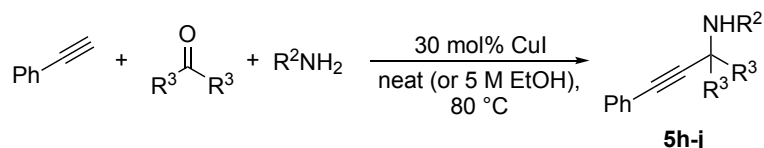


Propargylic amines **5a-5f** were synthesized by the following literature. To the solution of Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0.25 mmol, 2.5 mol%), CuI(I) (0.25 mmol, 2.5 mol%) and the corresponding aryl iodide or aryl bromide (10 mmol, 1.0 equiv) in *i*Pr₂NH (20 mL), 2-methyl-3-buthyn-2-amine (11 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then, the reaction mixture was filtered through a celite pad, and the filtrate was evaporated under a reduced pressure. After the solvent was removed, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=5:1, then hexane:EtOAc:Et₃N=75:25:1) to afford the desired compounds (**S1**).

To the solution of NaH (1.0 equiv) in DMF (10 mL), **S1** (1.0 equiv) in DMF (10 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. After that 1-iodopropane (1.0 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred. The reaction mixture was quenched with ice water and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=4:1, then hexane:EtOAc:Et₃N=67:33:1) and the bulb-to-bulb distillation or recrystallization to

afford the desired starting materials (**5**).

The synthesis and characterization data for propargyl amines **5a** (Ar = Ph)⁶⁸, **5b** (Ar = PMP)^{38c}, **5d** (Ar = *p*-chlorophenyl)⁶⁹, **5e** (Ar = thienyl)^{38c} were previously reported.

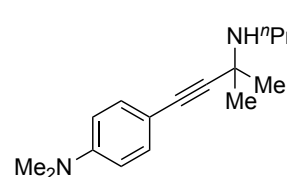


Propargylic amines **5a-5f** were synthesized by the following literature⁷⁰. The mixture of alkyne (20 mmol, 1.0 equiv), ketone (20 mmol, 1.0 equiv), and amine (20 mmol, 1.0 equiv) together with CuI (6 mmol, 30 mol%) was heated at 80 °C for 8 h. After cooled to room temperature, the reaction mixture was diluted by Et₂O and filtered through a short pad of silica gel. The filtrate was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=4:1, then hexane:EtOAc:Et₃N=67:33:1). The furthermore purification was conducted by bulb-to-bulb distillation to afford the desired propargylamine (**5**).

The synthesis and characterization data for propargyl amines **5h** (R² = Bn, R³ = Me)^{38b} was previously reported.

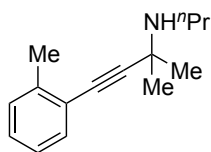
5-4. プロパルギルアミン **5** の化合物データ

N,N-Dimethyl-4-(3-methyl-3-(propylamino)but-1-yn-1-yl)aniline (**5c**)



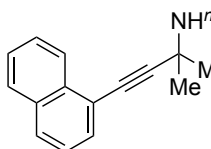
The reaction was carried out with the corresponding propargylamine **S1c** (1.55 g, 7.66 mmol), NaH (336 mg, 55%, 7.70 mmol), and iodopropane (0.75 mL, 7.7 mmol) in DMF (15 mL). The product was recrystallized by cold *n*-hexane; Pale yellow solid (1.08 g, 57%); mp 60-61 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (s, 6H), 1.45 (tq, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 6H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 12.3, 24.5, 30.2, 40.4, 46.9, 50.8, 82.9, 93.4, 111.1, 112.8, 133.1, 151.0; IR (KBr): 2962, 2213, 1613, 1524, 1363, 1161, 816; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₅N₂⁺, 245.2012; found, *m/z* 245.2005.

2-Methyl-*N*-propyl-4-(*o*-tolyl)but-3-yn-2-amine (5f)



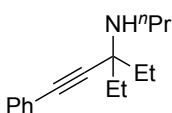
The reaction was carried out with the corresponding propargylamine **S1f** (1.88 g, 10.9 mmol), NaH (436 mg, 55%, 10.0 mmol), and iodopropane (0.98 mL, 10 mmol) in DMF (20 mL); Colorless liquid (1.62 g, 70%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.46 (tq, J = 7.2, 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06-7.15 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ = 12.3, 20.9, 24.5, 30.2, 47.1, 51.1, 81.0, 100.5, 124.2, 126.6, 128.8, 130.3, 132.4, 140.7; IR (KBr): 2996, 1485, 1458, 1378, 1262, 1173, 756; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}^+$, 216.1747; found, m/z 216.1744.

2-Methyl-4-(naphthalen-1-yl)-*N*-propylbut-3-yn-2-amine (5g)



The reaction was carried out with the corresponding propargylamine **S1g** (2.24 g, 10.7 mmol), NaH (436 mg, 55%, 10 mmol), and iodopropane (0.98 mL, 10 mmol) in DMF (20 mL); Pale yellow liquid (1.67 g, 62%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.31-1.54 (m, 8H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.48-7.63 (m, 3H), 7.76-7.92 (m, 2H), 8.26-8.35 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ = 12.3, 24.5, 30.1, 47.2, 51.2, 80.1, 101.6, 121.9, 126.4, 126.7, 127.4, 127.7, 129.1, 129.2, 130.9, 134.0, 134.2; IR (KBr): 3058, 2966, 2213, 1587, 1460, 1279, 1245, 1016, 799, 562; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}^+$, 252.1747; found, m/z 252.1747.

3-Ethyl-1-phenyl-*N*-propylpent-1-yn-3-amine (5j)



The reaction was carried out with ethynyl benzene (3.3 mL, 30 mmol), 3-pentanone (3.2 mL, 20 mmol), *n*-propylamine (2.5 mL, 30 mmol), and CuI (1.71 g, 9.00 mmol); Pale yellow liquid (792 mg, 12%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 0.83-1.01 (m, 9H), 1.36-1.51 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 4H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25-7.33 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ = 8.5, 12.4, 24.6, 31.2, 46.0, 58.3, 84.1, 95.1, 124.6, 128.8, 129.4, 132.3; IR (KBr): 3057, 2965, 2218, 1599, 1489, 1379, 1147, 755, 691; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}^+$, 230.1903; found, m/z 230.1905.

5-5. アミノビニルオキサゾリジノン7の合成反応

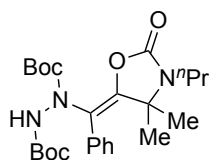
The procedure using DBAD was described below. In a 30 mL Schlenk flask, molecular sieves 3Å (200 mg) was added, and the equipment with MS 3Å was heated under reduced pressure. After cooled to room temperature, the flask was purged with N_2 ,

then AgOAc (1.7 mg, 0.010 mol), propargylamine **5a** (40.3 mg, 0.20 mmol), CH₃CN (2 mL), DBU (30 μL, 0.20 mmol), and DBAD (69.1 mg, 0.3 mmol) were added sequentially. After the mixture was cooled to -40 °C for 10 min, CO₂ (balloon) was charged. The temperature was kept at -40 °C until the reaction was completed. After 12 h, the reaction mixture was diluted by EtOAc and filtered through a short pad of silica gel. The filtrate was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by PTLC (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=3:1) to afford the desired product **7aA** (76.4 mg, 80% yield).

The procedure using DEAD was described below. In a 30 mL Schlenk flask, molecular sieves 3Å (200 mg) was added, and the equipment with MS 3Å was heated under reduced pressure. After cooled to room temperature, the flask was purged with N₂, then AgOAc (1.7 mg, 0.010 mol), propargylamine **5a** (40.3 mg, 0.20 mmol), CH₃CN (2 mL), and DBU (30 μL, 0.20 mmol) were added sequentially. After the mixture was cooled to -40 °C for 10 min, DEAD (14 mL, 0.3 mmol, 40% solution in toluene) was added dropwise, and then CO₂ (balloon) was charged. The temperature was kept at -40 °C until the reaction was completed. After 12 h, the reaction mixture was diluted by EtOAc and filtered through a short pad of silica gel. The filtrate was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by PTLC (SiO₂, eluent: Et₂O:hexane=2:1) to afford the desired product **7aB** (84.0 mg, quant).

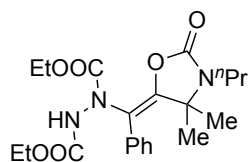
5-6. アミノビニルオキサゾリジノン **7** の化合物データ

Di-tert-butyl-(Z)-1-((4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(phenyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7aA)



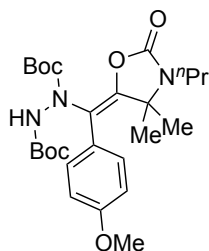
White solid (76.4 mg, 80%); mp 146-147 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (s, 6H), 1.20 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.58 (tq, *J* = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H), 8.43 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 10.4, 21.3, 25.0, 27.2, 27.4, 40.7, 60.6, 78.5, 79.7, 116.1, 126.9, 127.9, 130.9, 132.2, 147.9, 151.8, 152.0, 153.8; IR (KBr): 3290, 2979, 2936, 2879, 1776, 1717, 1365, 1163, 1022, 725; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₃₇N₃NaO₆⁺, 498.2575; found, *m/z* 498.2583.

Diethyl (Z)-1-((4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(phenyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7aB)



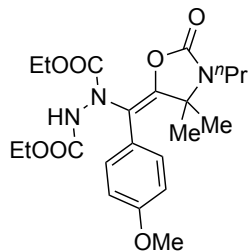
White amorphous (84.0 mg, quant); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 110 $^\circ\text{C}$): δ = 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.58 (tq, J = 7.2, 7.6 Hz, 2H), 3.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H), 8.95 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 110 $^\circ\text{C}$): δ = 10.4, 13.5, 13.6, 21.3, 24.7, 40.7, 59.8, 60.7, 61.3, 115.7, 127.1, 128.1, 131.0, 132.0, 148.9, 152.0, 153.2, 154.8; IR (KBr): 3290, 2979, 2936, 2877, 1782, 1728, 1402, 1336, 1234, 1090, 1025, 758, 712; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_6^+$, 442.1949; found, m/z 442.1956.

Di-tert-butyl(Z)-1-((4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(4-methoxyphenyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7bA)



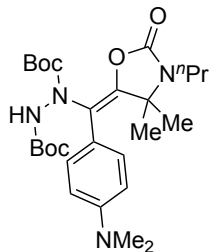
White solid (95.1 mg, 94%); mp 180-182 $^\circ\text{C}$ (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 110 $^\circ\text{C}$): δ = 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.22 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.58 (tq, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 110 $^\circ\text{C}$): δ = 10.4, 21.3, 25.0, 27.3, 27.4, 40.7, 54.7, 60.6, 78.5, 79.6, 112.8, 115.8, 124.5, 132.2, 147.7, 151.8, 152.1, 153.8, 159.2; IR (KBr): 3301, 2978, 2934, 1771, 1718, 1514, 1369, 1246, 1159, 1141, 835, 760; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NaO}_7^+$, 528.2680; found, m/z 528.2679.

Diethyl (Z)-1-((4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(4-methoxyphenyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7bB)



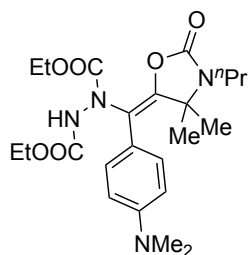
White amorphous (90.0 mg, quant); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 110 $^\circ\text{C}$): δ = 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.58 (tq, J = 7.2, 7.6, 2H), 3.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.88 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 110 $^\circ\text{C}$): δ = 10.3, 13.5, 13.6, 21.3, 24.7, 40.7, 54.7, 59.8, 60.7, 61.2, 112.8, 115.4, 124.2, 132.3, 148.7, 152.1, 153.2, 154.8, 159.3; IR (KBr): 2978, 2936, 1780, 1727, 1402, 1356, 1248, 1028, 759; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_7^+$, 450.2235; found, m/z 450.2230.

Di-tert-butyl (Z)-1-((4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(4-(dimethyl amino)phenyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7cA)



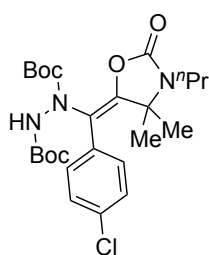
White solid (101.9 mg, 98%); mp 174-175 °C (decomp.); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.24 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.51-1.54 (m, 2H), 2.91 (s, 6H) 3.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 10.4, 21.4, 25.0, 27.3, 27.4, 39.4, 40.7, 60.7, 78.4, 79.5, 110.7, 116.4, 119.5, 131.6, 147.3, 150.2, 152.0, 152.3, 153.9; IR (KBr): 3315, 2976, 2933, 2876, 1776, 1716, 1366, 1162, 757; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₄₃N₄O₆⁺, 519.3177; found, m/z 519.3180.

Diethyl (Z)-1-((4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(4-(dimethyl amino)phenyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7cB)



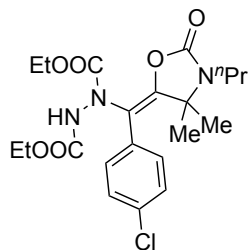
White amorphous (92.7 mg, quant); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.59 (tq, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 6H), 3.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.81 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 10.4, 13.6, 13.7, 21.3, 25.0, 39.3, 40.7, 59.8, 60.8, 61.1, 110.7, 116.1, 119.1, 131.6, 148.1, 150.1, 152.2, 153.3, 154.8; IR (KBr): 3301, 2980, 2935, 1778, 1724, 1371, 1336, 1239, 761; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₃₅N₄O₆⁺, 463.2551; found, m/z 463.2556.

Di-tert-butyl (Z)-1-((4-chlorophenyl)(4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7dA)



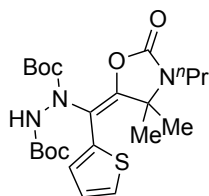
White solid (47.6 mg, 47%); mp 180-181 °C (decomp.); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.22 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.58 (tq, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 10.3, 21.3, 25.0, 27.2, 27.3, 40.7, 60.6, 78.6, 79.9, 114.9, 127.2, 131.2, 132.7, 133.1, 148.4, 151.7, 151.9, 153.8; IR (KBr): 3301, 2978, 2935, 2882, 1771, 1755, 1718, 1370, 1156, 1017, 834, 757; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₃₆ClN₃NaO₆⁺, 532.2185; found, m/z 532.2194.

Diethyl (Z)-1-((4-chlorophenyl)(4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7dB)



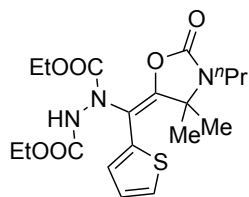
White amorphous (61.6 mg, 68%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$): δ = 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H) 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.59 (tq, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$): δ = 10.3, 13.5, 13.6, 21.3, 25.0, 40.8, 60.0, 60.7, 61.4, 114.5, 127.3, 130.9, 132.7, 133.3, 149.5, 151.9, 153.2, 154.8 ; IR (KBr): 2980, 2937, 2878, 1783, 1729, 1401, 1336, 1234, 1090, 947, 758; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_6^+$, 454.1739; found, m/z 454.1742.

Di-tert-butyl (Z)-1-((4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(thiophen-2-yl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7eA)



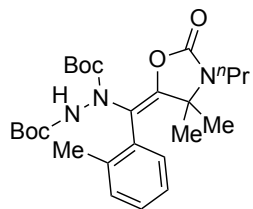
White solid (24.4 mg, 25%); mp 144-145 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$): δ = 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.19-1.31 (m, 15H), 1.45 (s, 9H), 1.59 (tq, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$): δ = 10.4, 21.3, 24.7, 27.3, 27.4, 40.8, 61.0, 78.6, 79.9, 109.2, 125.6, 127.7, 130.4, 133.0, 151.4, 151.7, 151.8, 153.9; IR (KBr): 3242, 3156, 2975, 2939, 2880, 1782, 1717, 1369, 1331, 1159, 1018, 758, 717; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{NaO}_6\text{S}^+$, 504.2139; found, m/z 504.2136.

Diethyl (Z)-1-((4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(thiophen-2-yl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7eB)



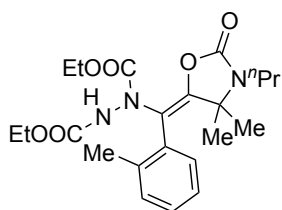
White amorphous (70.1 mg, 82%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$): δ = 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.59 (tq, J = 7.2, 7.6 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 3.2, 4.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$): δ = 10.4, 13.6, 13.6, 21.2, 24.7, 40.8, 59.9, 61.1, 61.3, 108.8, 125.6, 128.0, 130.7, 132.6, 151.6, 152.1, 153.0, 154.8; IR (KBr): 3303, 2979, 2935, 2877, 1785, 1729, 1402, 1334, 1233, 1088, 1022, 758, 713; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}^+$, 426.1693; found, m/z 426.1697.

Di-tert-butyl (Z)-1-((4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(*o*-tolyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7fA)



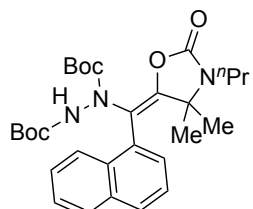
White solid (86.5 mg, 89%); mp 178-179 °C (decomp.); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.11-1.25 (m, 12H), 1.46 (s, 9H), 1.52-1.64 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.01-3.13 (m, 2H), 7.11-7.24 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 1H), 8.37 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 10.4, 19.2, 21.4, 22.9, 25.6, 27.2, 27.3, 40.7, 60.7, 78.4, 79.8, 114.9, 123.9, 128.4, 129.3, 130.8, 133.1, 138.9, 146.6, 151.5, 152.2, 153.8 ; IR (KBr): 3316, 2979, 2935, 2877, 1786, 1729, 1402, 1334, 1233, 1088, 1022, 758, 713 ; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₃₉N₃NaO₆⁺, 512.2731; found, m/z 512.2729.

Diethyl (Z)-1-((4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(*o*-tolyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7fB)



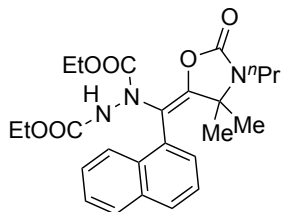
White amorphous (85.5 mg, 99%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.51-1.66 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.68-3.90 (m, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 8.88 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 10.4, 13.5, 13.6, 19.0, 21.3, 22.9, 25.5, 40.7, 59.8, 60.8, 61.3, 114.4, 124.0, 128.5, 129.3, 130.4, 133.1, 138.9, 147.5, 152.1, 152.9, 154.7; IR (KBr): 3301, 2980, 2936, 2877, 1779, 1726, 1403, 1334, 1233, 1088, 1029, 757; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₃₂N₃O₆⁺, 434.2286; found, m/z 434.2281.

Di-tert-butyl (Z)-1-((4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(naphthalen-1-yl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7gA)



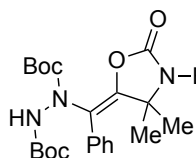
Pale yellow solid (69.1 mg, 66%); mp 182-184 °C (decomp.); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 150 °C): δ = 0.82 (s, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.45-1.64 (m, 11H), 2.97-3.10 (m, 2H), 7.43-7.55 (m, 4H), 7.83-7.99 (m, 2H), 8.09-8.25 (m, 1H), 8.35 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 150 °C): δ = 10.1, 21.1, 23.6, 25.1, 26.8, 27.3, 40.6, 60.7, 78.2, 80.0, 113.6, 123.8, 125.0, 126.1, 127.2, 128.6, 129.1, 130.7, 132.7, 132.9, 148.5, 151.6, 152.0, 153.6; IR (KBr): 3276, 2974, 2934, 2879, 1775, 1718, 1366, 1330, 1161, 1092, 1020, 785; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₉H₃₉N₃NaO₆⁺, 548.2731; found, m/z 548.2737.

Diethyl (Z)-1-((4,4-dimethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(naphthalen-1-yl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7gB)



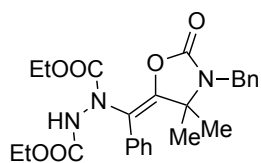
Pale yellow amorphous (89.7 mg, 96%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 150 °C): δ = 0.69-0.92 (m, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.25-1.36 (m, 3H), 1.52-1.65 (m, 2H), 2.96-3.11 (m, 2H), 3.53-3.74 (m, 2H), 4.12-4.29 (m, 2H), 7.41-7.56 (m, 4H), 7.85-7.99 (m, 2H), 8.24-8.33 (m, 1H), 8.71 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 150 °C): δ = 10.1, 12.9, 13.4, 21.0, 23.6, 25.1, 40.7, 59.4, 60.8, 61.2, 113.1, 123.8, 125.0, 125.2, 125.8, 127.2, 128.8, 130.7, 132.7, 132.9, 149.3, 151.9, 153.0, 154.5; IR (KBr): 2977, 2933, 2876, 1781, 1726, 1403, 1374, 1338, 1216, 1096, 786; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₃₂N₃O₆⁺, 470.2286; found, m/z 470.2293.

Di-*tert*-butyl (Z)-1-((3-benzyl-4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-5-ylidene)(phenyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7hA)



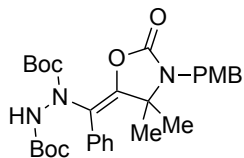
White solid (83.4 mg, 80%); mp 189-190 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 1.09 (s, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 4.39 (s, 2H), 7.19-7.43 (m, 10H), 8.45 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 25.1, 27.3, 27.4, 42.4, 61.0, 78.6, 79.9, 116.4, 126.7, 126.8, 127.0, 127.1, 127.4, 127.7, 128.0, 130.9, 132.2, 137.5, 147.8, 151.8, 152.7, 153.8; IR (KBr): 3326, 2979, 2936, 1775, 1719, 1364, 1153, 1060, 710; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₂₉H₃₇N₃NaO₆⁺, 546.2575; found, m/z 546.2584.

Diethyl (Z)-1-((3-benzyl-4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-5-ylidene)(phenyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7hB)



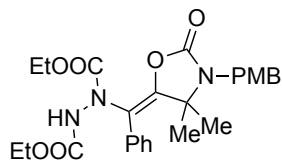
White amorphous (93.6 mg, quant); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 1.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 6H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.86 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.19-7.49 (m, 10H), 8.98 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C): δ = 13.5, 13.6, 25.1, 42.4, 59.9, 61.1, 61.3, 116.0, 126.7, 126.8, 127.1, 127.8, 128.2, 130.9, 131.9, 137.4, 148.7, 152.5, 153.2, 154.8; IR (KBr): 2982, 2926, 2854, 1781, 1727, 1401, 1336, 1234, 1057, 756, 711; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₃₀N₃O₆⁺, 468.2129; found, m/z 468.2116.

Di-tert-butyl (Z)-1-((3-(4-methoxybenzyl)-4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-5-ylidene)(phenyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7iA)



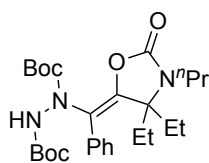
White amorphous (67.2 mg, 61%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$): δ = 1.08 (s, 6H), 1.20 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H), 8.43 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$): δ = 25.2, 27.2, 27.4, 30.3, 41.9, 54.7, 61.0, 78.6, 79.8, 113.5, 116.3, 127.0, 128.0, 128.3, 129.5, 130.9, 132.2, 147.9, 151.8, 152.6, 153.8, 158.3; IR (KBr): 2978, 2933, 1779, 1725, 1368, 1248, 1156, 1060, 961, 779, 707; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NaO}_7^+$, 576.2680; found, m/z 576.2688.

Diethyl (Z)-1-((3-(4-methoxybenzyl)-4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-5-ylidene)(phenyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7iB)



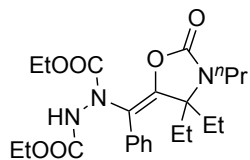
White amorphous (98.2 mg, 99%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$): δ = 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.86 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.41 (m, 5H), 8.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$): δ = 13.5, 13.6, 25.1, 41.9, 54.7, 59.9, 61.1, 61.3, 113.6, 115.9, 127.1, 128.2, 128.3, 129.4, 130.9, 131.9, 148.7, 152.5, 153.2, 154.8, 158.4; IR (KBr): 2986, 2937, 1780, 1726, 1400, 1332, 1246, 1178, 1059, 962, 780, 710; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NaO}_7^+$, 520.2054; found, m/z 520.2061.

Di-tert-butyl (Z)-1-((4,4-diethyl-2-oxo-3-propyloxazolidin-5-ylidene)(phenyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7jA)



White solid (72.9 mg, 72%); mp 170-171 $^\circ\text{C}$ (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$): δ = 0.80-0.94 (m, 9H), 1.01-1.14 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 1.40-1.66 (m, 13H), 2.96 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27-7.43 (m, 5H), 8.50 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$): δ = 6.9, 10.7, 20.9, 27.2, 27.5, 28.6, 40.7, 69.1, 78.4, 80.0, 115.9, 126.9, 128.0, 129.8, 132.3, 144.4, 152.0, 153.3, 153.8; IR (KBr): 3307, 2973, 2935, 2881, 1774, 1717, 1445, 1366, 1159, 1095, 1022, 960, 758, 726, 712; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{NaO}_6^+$, 526.2888; found, m/z 526.2880.

Diethyl (Z)-1-((3-benzyl-4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-5-ylidene)(phenyl)methyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (7jB)



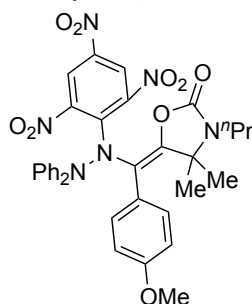
White amorphous (88.1 mg, 98%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN , 75 °C): δ = 0.85-0.97 (m, 9H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.12-1.21 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.59-1.71 (m, 2H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.95 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.27-7.49 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 110 °C): δ = 6.7, 10.7, 13.5, 13.7, 20.9, 28.6, 40.7, 59.8, 61.3, 69.3, 115.5, 127.1, 128.2, 129.8, 131.9, 145.4, 153.2, 153.3, 154.8; IR (KBr): 3267, 2973, 2936, 1778, 1726, 1406, 1343, 1184, 1095, 1059, 954, 758, 713; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6^+$, 448.2442; found, m/z 448.2441.

5-7. 化合物 **8b** の合成反応

The procedure using DPPH was described below. In a 30 mL Schlenk flask, molecular sieves 3A (200 mg) was added, and the equipment with MS 3A was heated under reduced pressure. After cooled to room temperature, the flask was purged with N_2 , then AgOAc (1.7 mg, 0.010 mol), propargylamine **1a** (40.3 mg, 0.200 mmol), CH_3CN (2 mL), and DBU (30 μL , 0.20 mmol) were added sequentially, and the mixture was degassed by three freeze-pump-thaw cycles. After the mixture was cooled to -40 °C for 10 min, the solution of DPPH (1.9 mL, 0.48 mmol, 0.25 M solution in CH_3CN) was added dropwise, and then CO_2 (balloon) was charged. The temperature was kept at -40 °C until the reaction was completed. After 24 h, the reaction mixture was diluted by EtOAc and filtered through a short pad of silica gel (eluent: EtOAc). AcOH (1 mL) was added to the filtrate and stirred for 12 h. The reaction mixture was then extracted by EtOAc and organic layer was washed by saturated NaHCO_3 aq.. After the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , eluent: *n*-hexane:Et $_2$ O = 4:1 to 2:1) and preparative thin layer chromatography (SiO_2 , eluent: *n*-hexane:EtOAc = 3:1) to afford the desired product **3aB** (10.4 mg, 8%).

5-8. 化合物 **8b** の化合物データ

(Z)-5-((2,2-Diphenyl-1-(2,4,6-trinitrophenyl)hydrazineyl)(4-methoxyphenyl)methylene)-4,4-dimethyl-3-propyloxazolidin-2-one (8b**)**



Dark purple amorphous (10.4 mg, 8%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0.79-0.91 (m, 3H), 0.98-1.09 (m, 3H), 1.48-1.70 (m, 5H), 3.02-3.20 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 3H), 7.01-7.14 (m, 6H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 4H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.1, 19.6, 22.1, 22.9, 41.5, 55.7, 64.4, 108.0, 108.2, 108.3, 114.2, 114.3, 122.8, 123.5, 125.2, 127.4, 130.0, 130.1, 132.4, 132.5, 143.3, 143.7, 149.6, 153.5, 154.2, 163.6; IR (KBr): 2930, 2857, 1775, 1600, 1537, 1467, 1385, 1264, 1229, 1165, 1113, 1040, 969, 900, 757, 689; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_9^+$, 669.2304; found, m/z 669.2296.

6. レゾルシノール類に対する温和な条件下の Kolbe-Schmitt 型反応(第 3 章)

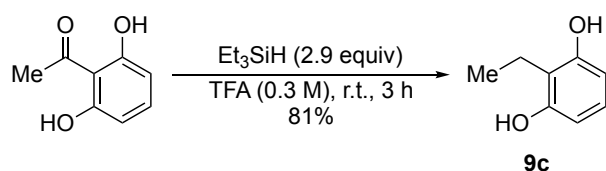
6-1. 溶媒

脱水アセトニトリルは、富士フィルム和光純薬株式会社から購入したものをそのまま用いた (製品番号 : 010-22905)。

6-2. 試薬

DBU は、富士フィルム和光純薬株式会社から購入したものをそのまま用いた (製品番号 : 043-16383)。

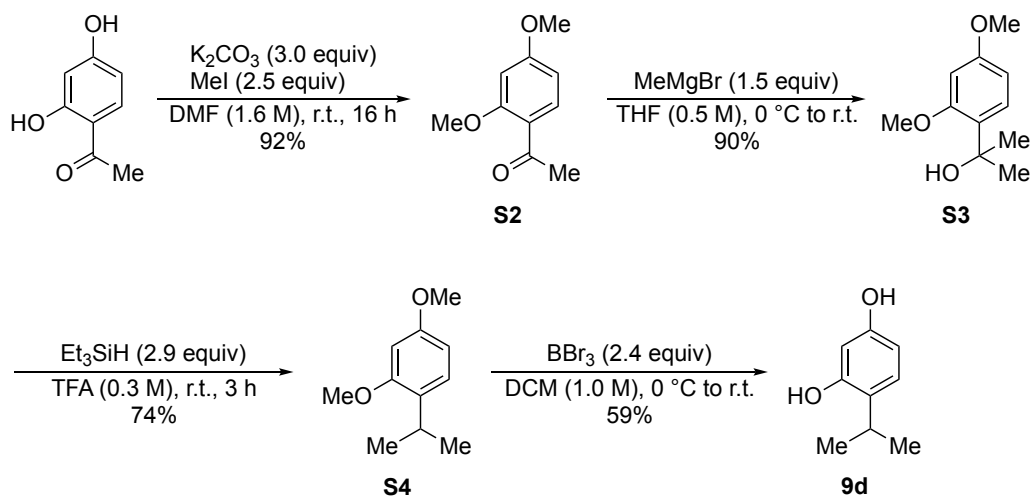
6-3. レゾルシノール **9** の合成および化合物データ



Resorcinol **1f** was prepared by the following procedure⁷¹. Under N₂ atmosphere, pyrogallol (630.6 mg, 5.0 mmol), and Li₂CO₃ (923.6 mg, 12.5 mmol) were dissolved into DMF (19 mL). To the solution, iodomethane (0.78 mL, 12.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C overnight. The reaction was diluted by water, and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=5:1 to 3:1) to afford the resorcinol **9f** (138.9 mg, 20%).

2-ethylbenzene-1,3-diol (**1c**)⁷²

Pale brown solid; ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.56 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65-6.69 (m, 2H), 6.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.8, 16.1, 106.2, 116.6, 125.9, 156.0.



Resorcinol **1d** was prepared by the following procedure^{71,73,74}. Under N₂ atmosphere, 2',4'-dihydroxy acetophenone (760.8 mg, 5.0 mmol), and K₂CO₃ (2.07 g, 15 mmol) were dissolved into DMF (3.1 mL). To the solution, iodomethane (0.78 mL, 12.5 mmol) was added. After being stirred for 16 h at room temperature, the reaction was diluted by water, and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=20:1) to afford the acetophenone **S1** (826.7 mg, 92%).

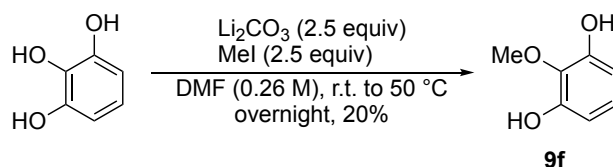
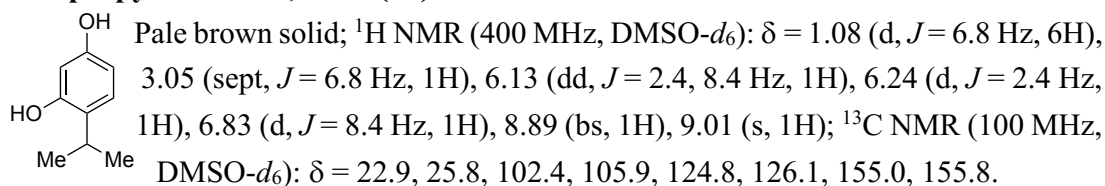
Under N₂ atmosphere, the acetophenone **S1** (826.7 mg, 4.6 mmol) was dissolved into THF (9.2 mL). After cooling at 0 °C, MeMgBr (6.9 mL, 6.9 mmol, 1.0 M solution in THF) was added dropwise, and the reaction was warmed to room temperature. The reaction was quenched by sat. NH₄Cl aq., and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=5:1) to afford the benzyl alcohol **S2** (806.8 mg, 90%).

Under N₂ atmosphere, the benzyl alcohol **S2** (392.5 mg, 2.0 mmol) was dissolved into TFA (6.7 mL). To the solution, triethylsilane (0.92 mL, 5.8 mmol) was added dropwise. After being stirred for 3 h at room temperature, the reaction was neutralized by sat. NaHCO₃ aq., and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=50:1) to afford the desired dimethoxybenzene **S3** (266.6 mg, 74%).

Under N₂ atmosphere, dimethoxybenzene **S3** (855.3 mg, 4.7 mmol) was dissolved into DCM (4.7 mL). After cooling at 0 °C, BBr₃ (11.3 mL, 11.3 mmol, 1.0 M solution in

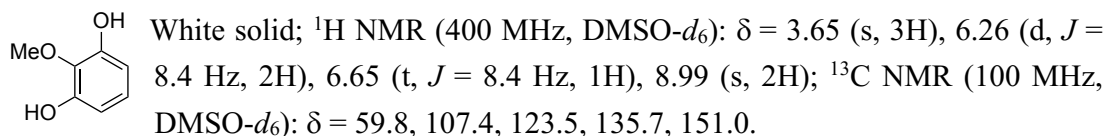
DCM) was added dropwise, and the reaction was warmed to room temperature. The reaction was quenched by water, and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=3:1) to afford the resorcinol **1d** (424.1 mg, 59%).

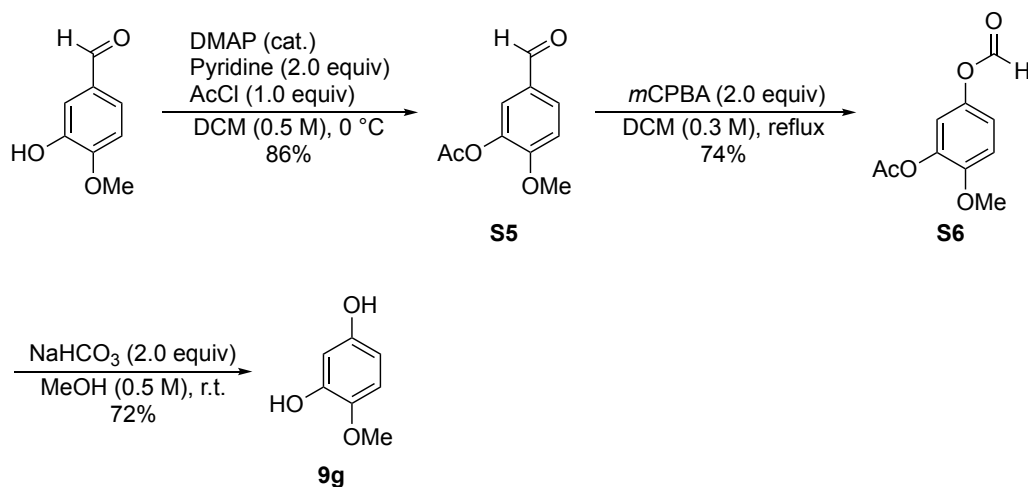
4-isopropylbenzene-1,3-diol (**1d**)⁷⁵



Resorcinol **1f** was prepared by the following procedure⁷⁶. Under N₂ atmosphere, pyrogallol (630.6 mg, 5.0 mmol), and Li₂CO₃ (923.6 mg, 12.5 mmol) were dissolved into DMF (19 mL). To the solution, iodomethane (0.78 mL, 12.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C overnight. The reaction was diluted by water, and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent:hexane:EtOAc=5:1 to 3:1) to afford the resorcinol **1f** (138.9 mg, 20%).

2-methoxybenzene-1,3-diol (**9f**)⁷⁶



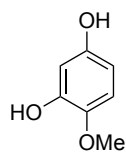


Resorcinol **9g** was prepared by the following procedure^{77,78}. Under N₂ atmosphere, isovanillin (1.52 g, 10 mmol), DMAP (ca. 20 mg, cat.), and pyridine (1.6 mL, 20 mmol) were dissolved into DCM (20 mL). After cooling at 0 °C, AcCl (0.71 mL, 12.5 mmol) was added dropwise. The reaction was quenched by water, and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=3:1) to afford the benzaldehyde **S4** (1.66 g, 86%).

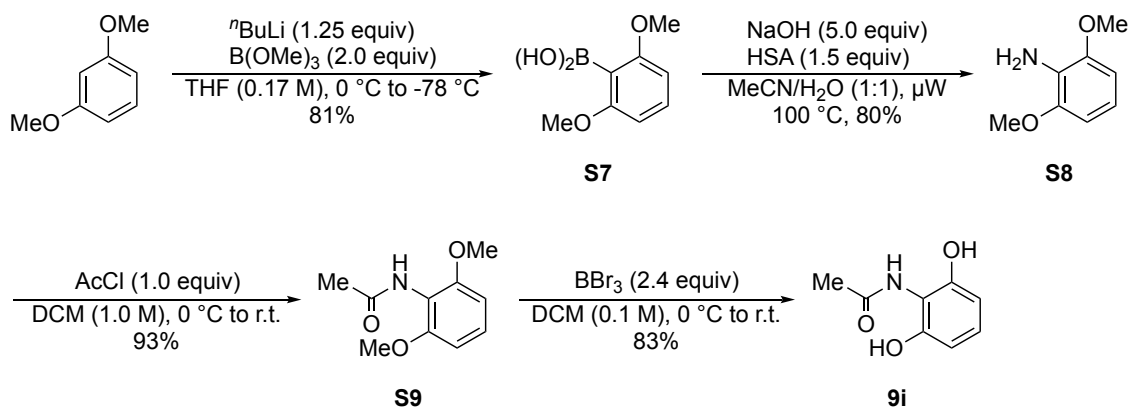
Under N₂ atmosphere, the benzaldehyde **S4** (918.6 g, 4.7 mmol) and *m*CPBA (2.33 g, 9.5 mmol, contains ca. 30% water) were dissolved into DCM (16 mL), and the reaction was refluxed. The reaction was quenched by sat. NaHSO₃ aq., and the mixture was extracted three times with DCM, and washed with sat. NaHCO₃ aq.. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=5:1) to afford the methoxybenzene **S5** (732.3 mg, 74%).

The methoxybenzene **S5** (732.3 mg, 3.5 mmol) and NaHCO₃ (588.1 mg, 7.0 mmol) were dissolved into MeOH (7 mL), and the reaction was stirred at room temperature. The reaction was diluted with water and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=3:1) to afford the resorcinol **9g** (348.8 g, 72%).

4-methoxybenzene-1,3-diol (**9g**)⁷⁹



White solid; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.63 (s, 3H), 6.10 (dd, *J*=2.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.81 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 55.6, 103.8, 104.9, 114.2, 140.7, 147.5, 151.9.



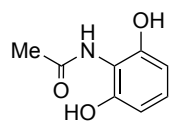
Resorcinol **9i** was prepared by the following procedure^{80,81}. Under N₂ atmosphere, 1,3-dimethoxybenzene (1.3 mL, 10 mmol) was dissolved into THF (59 mL). The reaction was cooled at 0 °C, and ⁿBuLi (0.92 mL, 8.0 mmol, 1.57 M solution in *n*-hexane) was added, dropwise. After being stirred for 4 h at 0 °C, the reaction was cooled at -78 °C, and B(OMe)₃ (2.2 mL, 20 mmol) was added. After stirred overnight at room temperature, the reaction was quenched with 1 N HCl aq., and stirred for 1 h. The reaction mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=3:1) to afford the desired phenyl boronic acid **S6** (1.48 g, 81%).

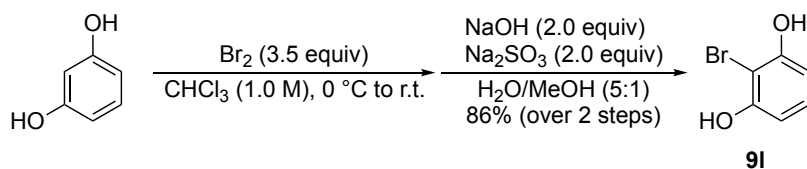
To the vial, the aryl boronic acid **S6** (364.0 mg, 2.0 mmol), Hydroxylamine-*O*-sulfonic acid (339.3 mg, 3.0 mmol), MeCN (10 mL), and NaOH (10 mmol, 10 mL, 1 N solution in H₂O) were added. The vial tube was sealed and heated with microwave at 100 °C for 1 h. After the reaction was cooled to room temperature, the reaction mixture was extracted three times with Et₂O. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=5:1) to afford the desired aniline **S7** (244.7 mg, 80%).

Under N₂ atmosphere, the aniline **S7** (408.6 mg, 2.7 mmol) was dissolved into DCM (3 mL). The reaction was cooled at 0 °C, and AcCl (0.19 mL, 2.7 mmol) was added, dropwise. After stirred overnight at room temperature, the reaction was quenched with water, and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=1:1) to afford the desired amide **S8** (484.3 mg, 93%).

Under N₂ atmosphere, amide **S3** (484.3 mg, 2.5 mmol) was dissolved into DCM (25 mL). After cooling at 0 °C, BBr₃ (6.0 mL, 6.0 mmol, 1.0 M solution in DCM) was added dropwise, and the reaction was warmed to room temperature. The reaction was quenched by water, and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=2:1) to afford the resorcinol **9i** (344.1 mg, 83%)

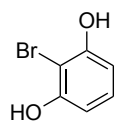
***N*-(2,6-dihydroxyphenyl)acetamide (9i)**⁸²

 Pale brown solid; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.10 (s, 3H), 6.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.24-9.51 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 22.8, 107.6, 114.1, 126.7, 152.1, 170.4.

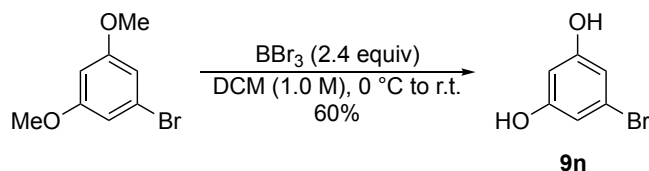


Resorcinol **9i** was prepared by the following literature⁸³. Under N₂ atmosphere, resorcinol (220.2 mg, 2.0 mmol) was dissolved into CHCl₃ (2.0 mL). After cooling at 0 °C, Br₂ (0.36 mL, 7.0 mmol) was added dropwise, and the reaction was warmed to room temperature. After being stirred, the solvent was removed, and the crude was dissolved into MeOH (0.8 mL). To the reaction, NaOH (160.0 mg, 4.0 mmol), Na₂SO₃ (504.2 mg, 4.0 mmol), and water (4 mL) was added and stirred for 1 h. The reaction was quenched by 1 N HCl aq., and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=3:1) to afford the resorcinol **9i** (325.0 mg, 86%)

2-bromobenzene-1,3-diol (**9l**)⁸⁴

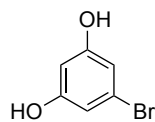


White solid; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.96 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 98.0, 106.8, 128.0, 155.5.

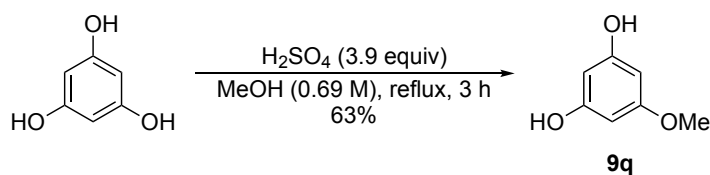


Resorcinol **9n** was prepared by the following procedure⁷⁴. Under N₂ atmosphere, 5-bromo-1,3-dimethoxybenzene (1.09 g, 5.0 mmol) was dissolved into DCM (5 mL). After cooling at 0 °C, BBr₃ (12 mL, 12 mmol, 1.0 M solution in DCM) was added dropwise, and the reaction was warmed to room temperature. The reaction was quenched by water, and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=3:1) to afford the resorcinol **9n** (562.8 mg, 60%)

5-bromobenzene-1,3-diol (**9n**)⁷⁴

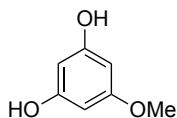


Pale brown solid; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.19 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 9.69 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 101.8, 109.4, 121.8, 159.3.



Resorcinol **9q** was prepared by the following literature⁸⁵. Under N₂ atmosphere, phloroglucinol (630.6 mg, 5.0 mmol) was dissolved into MeOH (7 mL). To the reaction, H₂SO₄ (1.0 mL, 19.5 mmol) was added dropwise, and the reaction was refluxed for 3 h. The reaction was quenched by sat. NaHCO₃ aq., and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, eluent: hexane:EtOAc=4:1 to 2:1) to afford the resorcinol **9q** (442.7 mg, 63%)

5-methoxybenzene-1,3-diol (**9q**)⁸⁶



White solid; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.60 (s, 3H), 5.78 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 9.19 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 54.7, 92.6, 95.5, 159.1, 161.2.

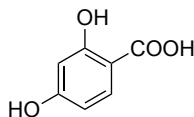
6-4. サリチル酸 **10** および **11** の合成反応

The reaction was performed using a pressure test tube equipped with a stirring bar in a 30 mL autoclave. To a solution of resorcinol **9a** (11.0 mg, 0.100 mmol) in dry CH₃CN (1.0 mL) in a pressure test tube was added DBU (44.9 μL, 0.300 mmol). The pressure test tube containing the reaction mixture was placed in the autoclave. CO₂ (2.0 MPa) was charged and the reaction mixture was stirred at 30 °C for 24 h. After the CO₂ was carefully vented, 1 M HCl aq. (ca. 3.0 mL) was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate three times and volatile materials were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash silica-gel column chromatography (eluent: EtOAc:AcOH=99:1, v/v) to afford **10a** (15.4 mg, 0.999 mmol) in >99% as a white solid.

The larger scale reaction was carried out as follows. The reaction was performed using a 1 L three necked round bottom flask. To a solution of resorcinol **9a** (11.0 g, 0.100 mol) in dry CH₃CN (500 mL) in a flask was added DBU (44.9 mL, 0.300 mol). CO₂ (balloon) was charged and the reaction mixture was stirred at room temperature for 28 h. After the CO₂ balloon was removed, 1 M HCl aq. (ca. 500 mL) was added to the mixture. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate several times (checked by TLC) and volatile materials were removed under reduced pressure. The residue was purified by recrystallization (hexane/EtOAc) to afford **10a** (12.9 g, 0.838 mol) in 84% as a white solid.

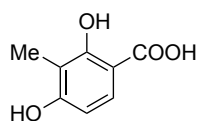
6-5. サリチル酸 **10** および **11** の化合物データ

2,4-dihydroxybenzoic acid (**10a**)⁸⁷



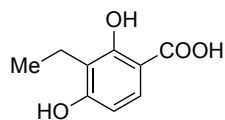
White solid; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.42 (bs, 1H), 11.40 (bs, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 102.4, 104.5, 108.1, 132.1, 163.5, 164.2, 172.1.

2,4-dihydroxy-3-methylbenzoic acid (10b)



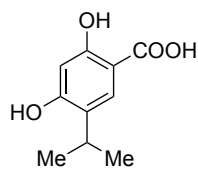
The reaction was carried out with **9b** (12.4 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH_3CN at 30 $^\circ\text{C}$ for 24 h; White solid (16.0 mg, 95%); mp 182 $^\circ\text{C}$ (decomp.)(lit.⁸⁸, 213-214 $^\circ\text{C}$, decomp); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.95 (s, 3H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.72 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.9, 103.9, 107.0, 110.2, 128.5, 161.4, 161.6, 172.6.; IR (KBr): 3426, 1645, 1622, 1504, 1420, 1300, 1084, 781; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_4^+$, 169.0495; found, m/z 169.0498.

3-ethyl-2,4-dihydroxybenzoic acid (10c)



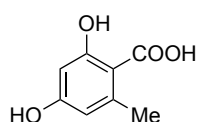
The reaction was carried out with **9c** (13.8 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH_3CN at 30 $^\circ\text{C}$ for 24 h; White solid (18.2 mg, quant); mp 167 $^\circ\text{C}$ (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.22 (s, 1H), 11.71 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 13.3, 15.6, 104.0, 107.2, 116.5, 128.7, 161.2, 161.3, 172.6; IR (KBr): 3415, 1621, 1423, 1278, 1098, 792; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4^+$, 183.0652; found, m/z 183.0657.

2,4-dihydroxy-5-isopropylbenzoic acid (10d)⁸⁹



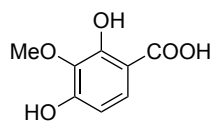
The reaction was carried out with **9d** (15.2 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH_3CN at 30 $^\circ\text{C}$ for 24 h; White solid (16.6 mg, 85%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.11 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 3.06 (sept, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 11.30 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 22.5, 25.8, 102.0, 103.8, 126.7, 127.4, 161.3, 161.4, 172.1.

2,4-dihydroxy-6-methylbenzoic acid (10e)⁹⁰



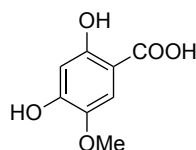
The reaction was carried out with **9e** (12.4 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH_3CN at 40 $^\circ\text{C}$ for 24 h; White solid (16.0 mg, 95%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2.46 (s, 3H), 6.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.10 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 23.5, 100.5, 104.9, 111.1, 143.0, 162.0, 164.5, 173.4.

2,4-dihydroxy-3-methoxybenzoic acid (**10f**)⁹¹



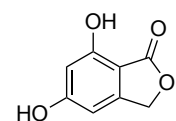
The reaction was carried out with **9f** (14.0 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH₃CN at 30 °C for 24 h; White solid (15.2 mg, 83%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.69 (s, 3H), 6.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.91 (bs, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 59.8, 105.3, 107.8, 125.7, 134.8, 156.2, 156.4, 172.3.

2,4-dihydroxy-5-methoxybenzoic acid (**10g**)



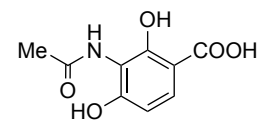
The reaction was carried out with **9g** (14.0 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH₃CN at 30 °C for 24 h; White solid (17.9 mg, 97%); mp 174 °C (decomp.)(lit.⁹², 201 °C, decomp.); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.69 (s, 3H), 6.32 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 10.31 (bs, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 56.3, 102.8, 103.5, 112.2, 141.4, 154.5, 158.0, 172.1; IR (KBr): 3488, 1654, 1624, 1259, 1171, 1025, 868; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₈H₉O₅⁺, 185.0444; found, *m/z* 185.0458.

5,7-dihydroxyisobenzofuran-1(3*H*)-one (**10h**)



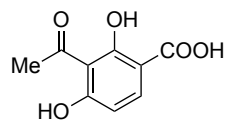
The reaction was carried out with **9h** (14.0 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH₃CN at 30 °C for 24 h; Pale purple solid (15.2 mg, 92%); mp 221 °C (decomp.)(lit.⁹³, 253-260, decomp.); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 5.10 (s, 2H), 6.28 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 10.30-10.59 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 68.1, 100.2, 102.2, 102.9, 151.5, 158.2, 164.6, 168.5; IR (KBr): 3358, 3213, 1717, 1617, 1487, 1351, 1217, 1167, 1053; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₇H₇O₄⁺, 167.3339; found, *m/z* 167.3338.

3-acetamido-2,4-dihydroxybenzoic acid (**10i**)



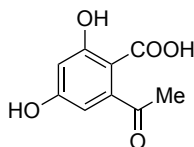
The reaction was carried out with **9i** (16.7 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH₃CN at 30 °C for 24 h; White solid (18.9 mg, 90%); mp 169 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.01 (s, 3H), 6.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 11.81 (bs, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 22.8, 104.5, 107.9, 112.8, 129.0, 159.0, 159.3, 169.2, 172.3; IR (KBr): 3385, 1660, 1617, 1426, 1267, 1241, 756; HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd for C₉H₁₀O₅N⁺, 212.0553; found, *m/z* 212.0555.

3-acetyl-2,4-dihydroxybenzoic acid (10j)



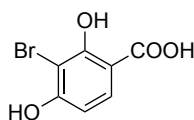
The reaction was carried out with **9j** (15.2 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH_3CN at 40 $^\circ\text{C}$ for 24 h; White solid (14.5 mg, 74%); mp 159 $^\circ\text{C}$ (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 2.62 (s, 3H), 6.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 12.88 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 32.3, 104.1, 108.3, 111.4, 135.8, 164.1, 166.2, 171.9, 203.5; IR (KBr): 3437, 2843, 1629, 1585, 1480, 1451, 1261, 1235; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_5^+$, 197.0444; found, m/z 197.0446.

2-acetyl-4,6-dihydroxybenzoic acid (10k)



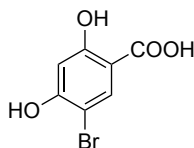
The reaction was carried out with **9k** (15.2 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH_3CN at 40 $^\circ\text{C}$ for 24 h; White solid (13.7 mg, 70%); mp 153 $^\circ\text{C}$ (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 1.59 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.43 (bs, 1H), 10.47-10.55 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 26.5, 100.5, 103.3, 103.4, 103.6, 155.1, 157.8, 164.8, 166.0; IR (KBr): 3458, 3251, 1726, 1618, 1268, 1216, 1167, 1154; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_5^+$, 197.0444; found, m/z 197.0446.

3-bromo-2,4-dihydroxybenzoic acid (10l)⁹⁴



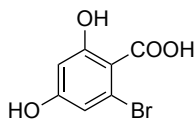
The reaction was carried out with **9l** (18.9 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH_3CN at 30 $^\circ\text{C}$ for 24 h; White solid (21.5 mg, 92%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.22 (bs, 1H), 12.28 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 97.2, 105.2, 107.5, 130.2, 160.2, 160.7, 172.0.

5-bromo-2,4-dihydroxybenzoic acid (10m)⁹⁵



The reaction was carried out with **9m** (18.9 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH_3CN at 30 $^\circ\text{C}$ for 24 h; White solid (21.9 mg, 94%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 6.47 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 10.58-11.94 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 99.8, 103.4, 106.2, 134.1, 160.2, 162.3, 170.9.

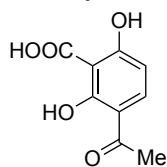
2-bromo-4,6-dihydroxybenzoic acid (10n)



The reaction was carried out with **9n** (18.9 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μ L, 0.3 mmol) in CH_3CN at 40 $^\circ\text{C}$ for 24 h; White solid (4.6 mg, 20%); mp 131 $^\circ\text{C}$ (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 6.29 (d, J =

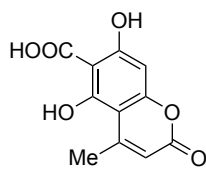
2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 10.01 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 102.0, 111.0, 114.6, 119.9, 158.1, 159.8, 168.3$; IR (KBr): 3855, 3646, 1644, 1595, 1454, 1269, 1169, 854; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4\text{Br}^+$, 232.9444; found, m/z 232.9453.

3-acetyl-2,6-dihydroxybenzoic acid (11o)



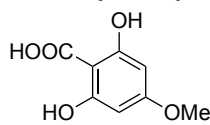
The reaction was carried out with **9o** (15.2 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μL , 0.3 mmol) in DMF at 100 $^\circ\text{C}$ for 48 h. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , eluent: hexane:EtOAc=1:1 to EtOAc:AcOH=99:1); White solid (8.4 mg, 43%); mp 185 $^\circ\text{C}$ (decomp.) (lit.⁹⁶, 245-246, decomp.); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.46$ (s, 3H), 6.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 31.6, 103.4, 106.5, 115.7, 133.6, 165.6, 167.8, 175.6, 195.4$; IR (KBr): 3245, 3439, 1650, 1610, 1408, 1368, 1256, 604; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_5^+$, 197.0444; found, m/z 197.0437.

5,7-dihydroxy-4-methyl-2-oxo-2H-chromene-6-carboxylic acid (11p)



The reaction was carried out with **9p** (19.2 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μL , 0.3 mmol) in CH_3CN at 50 $^\circ\text{C}$ for 24 h. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , eluent: EtOAc:AcOH=50:1); Pale yellow solid (19.3 mg, 82%); mp 103 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.48$ (s, 3H), 5.78 (s, 1H), 6.00-6.03 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 23.3, 93.0, 99.7, 101.3, 107.9, 155.8, 158.1, 160.0, 164.4, 165.4, 175.0$; IR (KBr): 3408, 2933, 1686, 1604, 1391, 1369, 1263, 559; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_6^+$, 237.0394; found, m/z 237.0373.

2,6-dihydroxy-4-methoxybenzoic acid (11q)



The reaction was carried out with **9q** (14.0 mg, 0.1 mmol), DBU (44.9 μL , 0.3 mmol) in CH_3CN at 30 $^\circ\text{C}$ for 24 h; White solid (18.4 mg, quant); mp 132 $^\circ\text{C}$ (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): $\delta = 3.72$ (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 12.69 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 54.7, 91.0, 92.7, 95.5, 159.0, 161.1$; IR (KBr): 3555, 3493, 3442, 1655, 1591, 1372, 1159; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_5^+$, 185.0444; found, m/z 185.0469.

引用文献

- 1) “標準化学用語辞典”、日本化学会編、丸善、2005年、第2版、p.696.
- 2) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, “ボルハルト・ショアー 現代有機化学”, 村橋俊一, 化学同人, 2011年, 第6版, 1巻, p.1.
- 3) a) “化学品安全管理データブック”、化学工業日報社編、化学工業日報社、2000年.
b) “危険物の辞典”, 田村昌三編, 朝倉書店, 2004年.
- 4) “16918の化学商品”、化学工業日報社編, 化学工業日報社, 2018年, p.289.
- 5) a) A. Zhang, Y. Kuwahara, Y. Hotta, A. Tsuda, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 572-578.
b) G. Fan, Z. Wang, B. Zou, M. Wang, *Fuel Process. Technol.* **2011**, *92*, 1052-1055.
c) R. Nomura, Y. Hasegawa, M. Ishimoto, T. Toyosaki, H. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7339-7342.
- 6) A. Dibenedetto, M. Aresta, P. Giannoccaro, C. Pastore, I. Pápai, G. Schubert, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 908-913.
- 7) G. Cardillo, M. Orena, G. Porzi, S. Sandri, *J. Chem. Soc., Chem. Soc.* **1981**, 465-466.
- 8) S. Wang, P. Shao, G. Du, C. Xi, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6672-6676.
- 9) B. J. Flowers, R. Gautreau-Service, P. G. Jessop, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2947-2958.
- 10) A. Tortajada, F. Juliá-Hernández, M. Börjesson, T. Moragas, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15948-15982.
- 11) a) L. Ackermann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3842-3844.
b) J. Luo, I. Larrosa, *ChemSusChem* **2017**, *10*, 3317-3332.
c) A. Cherubini-Celli, J. Mateos, M. Bonchio, L. Dell'Amico, X. Companyó, *ChemSusChem* **2018**, *11*, 3056-3070.
- 12) J. Hong, M. Li, J. Zhang, B. Sun, F. Mo, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 6-39.
- 13) O. Vechorkin, N. Hirt, X. Hu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3567-3569.
- 14) W.-J. Yoo, M. G. Capdevila, X. Du, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5326-5329.
- 15) I. I. F. Boogaerts, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858-8859.
- 16) L. Zhang, J. Cheng, T. Ohishi, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8670-8673.
- 17) H. Mizuno, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1251-1253.
- 18) K. Sasano, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10954-10957.
- 19) 酒井夏子, 長野八久, “化学便覧 基礎編 改定 5 版”, 日本化学会編, 丸善, 2004年, 2巻, pp.291-313.
- 20) a) Y. Suzuki, T. Hattori, T. Okuzawa, S. Miyano, *Chem. Lett.* **2002**, 102-103.
b) K. Nemoto, S. Onozawa, N. Egusa, N. Morohashi, T. Hattori, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4512-4514.
c) K. Nemoto, H. Yoshida, N. Egusa, N. Morohashi, T. Hattori, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7855-7862.

- d) M. Konno, M. Chiba, K. Nemoto, T. Hattori, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 913-914.
- e) S. Tanaka, Y. Tanaka, M. Chiba, T. Hattori, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3830-3834.
- f) K. Nemoto, S. Tanaka, M. Konno, S. Onozawa, M. Chiba, Y. Tanaka, Y. Sasaki, R. Okubo, T. Hattori, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 734-745.
- g) S. Tanaka, K. Watanabe, Y. Tanaka, T. Hattori, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2576-2579.
- 21) K. Sekine, T. Yamada, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4524-4532.
- 22) a) S. Kikuchi, K. Sekine, T. Ishida, T. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6989-6992.
- b) K. Sekine, A. Takayanagi, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11320-11322.
- 23) M. Miranda, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4432-4436.
- 24) a) T.-T. Jong, S.-J. Leu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 423-424.
- b) C. Liu, Z. Zhang, J. Zhang, X. Liu, M. Xie, *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 1233-1237.
- c) C. Taylor, Y. Bolshan, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4392-4396.
- d) M. Yoshida, Y. Fujino, T. Doi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4526-4529.
- e) M. Yoshida, Y. Fujino, K. Saito, T. Doi, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9993-9997.
- f) C. Nájera, L. K. Sydnes, M. Yus, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11110-11244.
- 25) a) A. L. Zografos, D. Georgiadis, *Synthesis* **2006**, 3157-3188.
- b) R. Schobert, A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203-4221.
- c) L. Vieweg, S. Reichau, R. Schobert, P. F. Leadlay, R. D. Süßmuth, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1554-1584.
- d) D. Georgiadis, in *Natural Lactones and Lactams*, 1st ed., ed. by T. Janecki, Wiley-VCH, **2014**, pp.1-49.
- 26) a) C. Willis, E. Bodio, Y. Bourdreux, C. Billaud, T. L. Gall, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6421-6424.
- b) S. Iikawa, N. Chopin, G. Pilet, J.-P. Bouillon, M. Médebielle, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4577-4581.
- c) N. Chopin, H. Yanai, S. Iikawa, G. Pilet, J.-P. Bouillon, M. Médebielle, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6259-6269.
- d) A. Manchoju, S. V. Pansare, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5952-5955.
- 27) a) A. Korovitch, A. L. Roux, F. Barbault, M. Hémadi, N.-T. Ha-Duong, C. Lion, A. Wagner, J.-M. E. H. Chahine, *Inorg. Chim. Acta* **2013**, *394*, 45-57.
- b) A. L. Roux, S. Meunier, T. L. Gall, J.-M. Denis, P. Bischoff, A. Wagner, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 561-569.
- c) W. Yang, J. Liu, H. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4874-4876.
- d) D. Habrant, S. Poigny, M. Ségur-Derai, Y. Brunel, B. Heurtaux, T. L. Gall, A. Strehle, R. Saladin, S. Meunier, C. Miskowski, A. Wagner, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2454-2464.
- e) M. Pérez, D. I. Pérez, A. Martínez, A. Castro, G. Gómez, Y. Fall, *Chem. Commun.* **2009**, 3252-3254.

- f) A. Mallinger, T. L. Gall, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1124-1129.
- g) Y. Bourdreux, E. Bodio, C. Willis, C. Billaud, T. L. Gall, C. Mioskowski, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8930-8937.
- 28) T. Yoshikawa, M. Shindo, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5378-5381.
- 29) a) S. Tshepelevitsh, A. Kütt, M. Lõkov, I. Kaljurand, J. Saame, A. Heering, P. G. Plieger, R. Vianello, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6735-6748.
- b) K. Naka, S. Masuoka, R. Shinke, M. Yamada, *Polym. J.* **2012**, *44*, 353-359.
- c) A. Natarajan, E. P. Boden, A. Burns, P. J. McCloskey, M. J. Rishel, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4222-4226.
- d) D. H. R. Barton, J. D. Elliott, S. D. Géro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 2085-2090.
- 30) a) P. G. Cruz, D. S. Auld, P. J. Schultz, S. Lovell, K. P. Battaile, R. MacArthur, M. Shen, G. Tamayo-Castillo, J. Inglese, D. H. Sherman, *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 1442-1452.
- b) M. M. S. Nagia, M. M. El-Metwally, M. Shaaban, S. M. El-Zalabani, A. G. Hanna, *Org. Med. Chem. Lett.* **2012**, *2*, 9.
- c) H. Gao, W. Guo, Q. Wang, L. Zhang, M. Zhu, T. Zhu, Q. Gu, W. Wang, D. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1776-1778.
- d) R. T. Dewi, S. Tachibana, S. Fajriah, M. Hanafi, *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 737-743.
- e) E. Geib, M. Gressler, I. Viediarnikova, F. Hillmann, I. D. Jacobsen, S. Nietzsche, C. Hertweck, M. Brock, *Cell Chem. Biol.* **2016**, *23*, 587-597.
- 31) D. Bernier, R. Brückner, *Synthesis* **2007**, 2249-2272.
- 32) a) P. A. Wender, F. C. Bi, G. G. Gamber, F. Gosselin, R. D. Hubbard, M. J. C. Scanio, R. Sun, T. J. Williams, L. Zhang, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 25-31.
- b) P. A. Wender, M. P. Croatt, B. Witulski, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7505-7511.
- c) R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437-1451.
- 33) a) W. Yamada, Y. Sugawara, H. M. Cheng, T. Ikeno, T. Yamada, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2604-2607.
- b) S. Kikuchi, S. Yoshida, Y. Sugawara, W. Yamada, H.-M. Cheng, K. Fukui, K. Sekine, I. Iwakura, T. Ikeno, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 698-717.
- 34) a) G. M. Whitesides, C. P. Casey, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1541-1543.
- b) G. M. Whitesides, C. P. Casey, J. K. Krieger, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1379-1389.
- c) B. K. Tate, A. J. Jordan, J. Bacsa, J. P. Sadighi, *Organometallics* **2017**, *36*, 964-974.
- 35) a) W. T. Miller, R. H. Snider, R. J. Hummel, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6532-6534.
- b) R. E. Banks, R. N. Haszeldine, D. R. Taylor, G. Webb, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5215-5216.
- c) P. A. Morken, H. Lu, A. Nakamura, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4271-4274.
- d) P. M. Jeffries, S. R. Wilson, G. S. Girolami, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *449*, 203-209.
- 36) W. J. Schlientz, J. K. Ruff, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *33*, C64-C66.
- 37) a) G. Köbrich, H. Fröhlich, W. Drischel, *J. Organomet. Chem.* **1966**, *6*, 194-201.

- b) T. Xu, X. Mu, H. Peng, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8176-8179.
- c) T. Xu, G. Liu, *Synlett* **2012**, *23*, 955-958.
- d) M. Sai, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4676-4679.
- e) C. Schäfer, M. Miesch, L. Miesch, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8028-8031.
- f) J. Liu, X. Xie, Y. Liu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11794-11796.
- 38) a) S. Yoshida, K. Fukui, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 786-787.
- b) K. Sekine, R. Kobayashi, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1407-1409.
- c) N. Sugiyama, M. Ohseki, R. Kobayashi, K. Sekine, K. Saito, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1323-1326.
- 39) a) V. Nair, A. T. Biju, S. C. Mathew, B. P. Babu, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 810-820.
- b) A. Vallribera, R. M. Sebastián, A. Shafir, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1539-1577.
- 40) T. Kanzian, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11670-11677.
- 41) a) C. Galli, P. Gentili, A. Guarnieri, Z. Rappoport, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8878-8884.
- b) C. Galli, A. Guarnieri, H. Koch, P. Mencarelli, Z. Rappoport, *J. Org. Lett.* **1997**, *62*, 4072-4077.
- 42) a) M. Usman, X.-W. Zhang, D. Wu, Z.-H. Guan, W.-B. Liu, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1905-1928.
- b) H. Sahoo, M. K. Reddy, I. Ramakrishna, M. Baidya, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1592-1596.
- c) J. Kanazawa, K. Maeda, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17791-17794.
- d) H. Zhu, S. Sun, H. Qiao, F. Yang, J. Kang, Y. Wu, Y. Wu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 620-623.
- e) K. W. Bentley, K. A. Dummit, J. F. Van Humbeck, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6440-6445.
- f) J. Lei, H. Gao, M. Huang, X. Liu, Y. Mao, X. Xie, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 920-923.
- g) P. Wang, S. Zhu, D. Lu, Y. Gong, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1924-1928.
- 43) a) D. Camp, G. R. Hanson, I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2977-2980.
- b) L. Ebersson, O. Persson, J. O. Svensson, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 1293-1300.
- c) D. Camp, M. Campitelli, G. R. Hanson, I. D. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16188-16196.
- 44) a) S. V. Kovalenko, S. Peabody, M. Manoharan, R. J. Clark, I. V. Alabugin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2457-2460.
- b) T. Kippo, K. Hamaoka, M. Ueda, T. Fukuyama, I. Ryu, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7866-7874.
- c) K.-Y. Ye, Z. Song, G. S. Sauer, J. H. Harenberg, N. Fu, S. Lin, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12274-12279.
- 45) a) H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *113*, 125-127
- b) R. Schmitt, *J. Prakt. Chem.* **1885**, *31*, 397-411.
- c) S. Marasse, German Patent 73,279, **1893**; Frld. **3**, 821.
- d) O. Baine, G. F. Aamson, J. W. Barton, J. L. Fitch, D. R. Swayampati, H. Jeskey, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 510-514.
- 46) “16918 の化学商品”、化学工業日報社編、化学工業日報社、2018年、pp718-719.
- 47) a) A. S. Lindsey, H. Jesley, *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 583-620.

- b) M. E. Hayes, in *Name Reactions for Carbocyclic Ring Formations*, J. J. Li, E. J. Corey, Wiley, Canada, **2010**, Vol. 1, Chap. 6, pp.688-697.
- 48) J. Luo, S. Preciado, P. Xie, L. Larrosa, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6798-680.
- 49) a) C. Wuensch, S. M. Glueck, J. Gross, D. Koszelewski, M. Schober, K. Faber, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1974-1977.
 b) C. Wuensch, J. Gross, G. Steinkellner, A. Lyskowski, K. Gruber, S. M. Glueck, K. Faber, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 9673-9679.
 c) J. Ren, P. Yao, S. Yu, W. Dong, Q. Chen, J. Feng, Q. Wu, D. Zhu, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 564-567.
 d) L.-E. Meyer, K. Plasch, U. Kragl, J. von Langermann, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 963-970.
- 50) a) T. Reichstein, R. Hirt, *Helv. Chim. Acta.* **1933**, *16*, 121-129.
 b) R. L. Shriner, M. Witte, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1108-1110.
 c) D. A. Shirley, S. S. Brody, W. C. Sheehan, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 495-497.
- 51) a) N. Maraš, P. Š. Anderluh, U. Urleb, M. Kočevar, *Synlett* **2009**, 437-440.
 b) R. I. Feldman, B. Mintzer, D. Zhu, J. M. Wu, S. L. Biroc, S. Yuan, K. Emayan, Z. Chang, D. Chen, D. O. Arnaiz, J. Bryant, X. S. Ge, M. Whitlow, M. Adler, M. A. Polokoff, W.-W. Li, M. Ferrer, T. Sato, J.-M. Gu, J. Shen, J.-L. Tseng, H. Dinter, B. Buckman, *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 43-50.
 c) K. Tiefenbacher, A. Gollner, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9616-9622.
 d) R. Mueller, Y.-X. Li, A. Hampson, S. Zhong, C. Harris, C. Marrs, S. Rachwal, J. Ulas, L. Nielsson, G. Rogers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3923-3926.
 e) K. Takao, S. Noguchi, S. Sakamoto, M. Kimura, K. Yoshida, K. Tadano, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15971-15977.
 f) R. C. Peet, M. J. Kavarana, *Biosynthesis of cannabinoid prodrugs*. WO 2017/181118 A1, **2017**.
- 52) K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2548-2555.
- 53) a) T. K. Choi, H. J. Park, H. W. Kim, *Process for preparation of aromatic carboxylic acids by carboxylation of aromatic compounds in alkoxyalkanols as solvents*. EP436379, **1991**.
 b) V. Hessel, C. Hofmann, P. Löb, J. Löhndorf, H. Löwe, A. Ziogas, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 479-489.
 c) F. Benaskar, V. Hessel, U. Krtschil, P. Löb, A. Stark, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 970-982.
 d) U. Krtschil, V. Hessel, D. Reinhard, A. Stark, *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1774-1789.
 e) X. Qi, H. Lv, P. Jiang, *Method for preparing 2,4-dihydroxybenzoic acid*. CN 102408329, **2011**.
 f) A.-L. Dessimoz, C. Berguerand, A. Renken, L. Kiwi-Minsker, *Chem. Eng. J.* **2012**, *200-202*, 738-747.
 g) U. Krtschil, V. Hessel, H.-J. Kost, D. Reinhard, *Chem. Eng. Technol.* **2013**, *36*, 1010-1016.
 h) S. S. Mathur, S. K. D. Parker, P. D. Damania, N. S. Jagtap, A. Kalirajan, R. H. Khamkar, *Synthesis of 2,6-dihydroxybenzoic acid*. IN 2013MU00332, **2014**.

- i) B. Shanthi, K. Palanivelu, *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *27*, 268-276.
- j) X.-B. Zheng, Y.-X. Liu, Z.-H. Luo, *Chem. Eng. Sci.* **2019**, *195*, 107-119.
- 54) a) I. Kaljurand, T. Rodima, I. Leito, I. A. Koppel, R. Schwesinger, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6202-6208.
- b) I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019-1028.
- 55) a) M. Mondal, N. P. Argade, *Synlett* **2004**, 1243-1246.
- b) M. Y. Lui, K. S. Lokare, E. Hemming, J. N. G. Stanley, A. Perosa, M. Selva, A. F. Masters, T. Maschmeyer, *RCS Adv.* **2016**, *6*, 58443-58451.
- c) A. T. Onawole, M. A. Halim, N. Ullah, A. A. Al-Saadi, *Struct. Chem.* **2018**, *29*, 403-414.
- 56) M. Yamaguchi, K. Shibato, S. Fujiwara, I. Hirao, *Synthesis* **1986**, 421-422.
- 57) B. M. Trost, A. Bertogg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 511-513.
- 58) R. Rossi, F. Bellina, M. Biagetti, L. Mannina, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1163-1172.
- 59) I. R. Baxendale, S. C. Schou, J. Sedelmeier, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 89-94.
- 60) B. Wang, M. Bonin, L. Micouin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6126-6128.
- 61) Y. Wang, Z. Zheng, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5316-5319.
- 62) A. R. Katritzky, H. Lang, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7612-7618.
- 63) P. B. Koswatta, J. Das, M. Yousufuddin, C. J. Lovely, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2603-2613.
- 64) A. C. Campbell, M. S. Maidment, J. H. Pick, D. F. M. Stevenson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1567-1576.
- 65) J. Fleming, J. Harley-Mason, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4778-4784.
- 66) N. Ojima, S. Takenaka, S. Seto, *Phytochemistry* **1973**, *12*, 2527-2529.
- 67) B. T. Golding, R. W. Rickards, Z. Vanek, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1961-1963.
- 68) E. Tyrrell, L. Whiteman, N. Williams, *Synthesis* **2009**, *5*, 829-835.
- 69) A. A. Peshkov, V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, E. V. Van der Eycken, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3863-3871.
- 70) a) W.-J. Yoo, C. J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1503-1506.
- b) J. Hu, J. Ma, Q. Zhu, Z. Zhang, C. Wu, B. Han, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5399-5403.
- 71) J. R. Moran, J. L. Ericson, E. Dalcanale, J. A. Bryant, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5707-5714.
- 72) R. Robinson, R. C. Shah, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1491-1498.
- 73) G.-H. Zheng, J.-J. Shen, Y.-C. Zhan, H. Yi, S.-T. Xue, Z. Wang, X.-Y. Ji, Z.-R. Li, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 277-288.
- 74) K. Maeda, K. Morioka, E. Yashima, *Macromolecules* **2007**, *40*, 1349-1352.
- 75) P. A. Brough, W. Aherne, X. Barril, J. Borgognoni, K. Boxall, J. E. Cansfield, K.-M. J. Cheung, I. Collins, N. G. M. Davies, M. J. Drysdale, B. Dymock, S. A. Eccles, H. Finch, A. Fink, A. Hayes, R.

- Howes, R. E. Hubbard, K. James, A. M. Jordan, A. Lockie, V. Martins, A. Massey, T. P. Matthews, E. McDonald, C. J. Northfield, L. H. Pearl, C. Prodromou, S. Ray, F. I. Raynaud, S. D. Roughley, S. Y. Sharp, A. Surgenor, D. L. Walmsley, P. Webb, M. Wood, P. Workman, L. Wright, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 196-218.
- 76) A. C. Donnelly, J. R. Mays, J. A. Burlison, J. T. Nelson, G. Vielhauer, J. Holzbeierlein, B. S. J. Blagg, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8901-8920.
- 77) A. B. Naidu, D. Ganapathy, G. Sekar, *Synthesis* **2010**, *2010*, 3509-3519.
- 78) X. Sun, J. Qiu, J. Wasley, U.S. Patent 20120295966 A1, **2012**.
- 79) M. C. Foti, C. Daquino, I. D. Mackie, G. A. DiLabio, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9270-9282.
- 80) T. Tu, Z. Sun, W. Fang, M. Xu, Y. Zhou, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4250-4253.
- 81) D. Kuik, J. A. McCubbin, G. K. Tranmer, *Synthesis* **2017**, *49*, 2555-2561.
- 82) J. Kalisiak, E. Kalisiak, J. Jurczak, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5905-5914.
- 83) T. Ikawa, S. Masuda, A. Takagi, S. Akai, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5206-5211.
- 84) M. Weimar, G. Dürner, J. W. Bats, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2718-2721.
- 85) M. Hayashi, L. E. Brown, J. A. Porco, Jr. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4800-4804.
- 86) I. Thomsen, K. B. G. Torssell, *Acta. Chem. Scand.* **1991**, *45*, 539-542.
- 87) R. Das, D. Chakraborty, *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, *25*, 437.
- 88) C. A. Townsend, S. B. Christensen, S. G. Davis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 839-861.
- 89) J. H. Jeong, Y. J. Oh, Y. Lho, S. Y. Park, K.-H. Liu, E. Ha, Y. H. Seo, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 1069-1080.
- 90) M. Vansteelandt, E. Blanchet, M. Egorov, F. Petit, L. Toupet, A. Bondon, F. Monteau, B. L. Bizec, O. P. Thomas, Y. F. Pouchus, R. L. Bot, O. Grovel, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 297-301.
- 91) N. Guo, J. Liu, L. Qin, D. Jiang, X. You, K. Lu, Y.-O. Teng, P. Yu, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2015**, *17*, 377-383.
- 92) A. Ueno, *Yakugaku Zasshi* **1962**, *82*, 486-488.
- 93) W. R. Allison, G. T. Newbold, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3335-3340.
- 94) M. Saifuzzaman, R. Morrison, Z. Zheng, S. Orive, J. Hamilton, P. E. Thompson, J. M.A. Al-rawi, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5531-5536.
- 95) G. Shen, M. Wang, T. R. Welch, B. S. J. Blagg, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7618-7631.
- 96) M. Nakajima, H. Fukami, K. Konishi, J. Oda, *Agr. Biol. Chem.* **1963**, *27*, 700-705.

謝辞

本研究は、筆者が慶應義塾大学大学院理工学研究科在学中に、同大学理工学部化学科 山田 徹 教授のご指導を頂きながら行いました。卒業研究生として配属されて以来、六年間という長きにわたり手厚いご指導とご鞭撻を賜りましたことに深く感謝致します。本論文を作成するにあたり様々なご助言やご指摘を頂きました、理工学部化学科 垣内史敏 教授、同学部応用化学科 戸嶋一敦 教授、高尾賢一 教授に深く感謝致します。また、研究活動の中で数多くのご助言を頂きました、理工学部化学科 齊藤巧泰 助教に深く感謝致します。

本論文に関わる研究を共に行なった、駒月恵一 修士、奥村 晶 修士に深く感謝致します。また、本研究における銀触媒二酸化炭素固定化反応の前任者であり、研究室の先輩としてその基礎を丁寧に教えてくださった、九州大学先導物質化学研究所 関根康平 助教に深く感謝致します。

研究生活の中で、様々な助言をくださった先輩方、坪 龍志 博士、林 知佳 修士、小林 遼 修士、田島繁樹 修士、馬渡貴則 修士に深く感謝致します。また、同期である、大西 翔 修士、立岡佑真 学士、後輩である、大関雅照 学士、河野翔太 修士、澤田太一 修士、杉山奈穂 修士、松下尚生 修士、山口敦貴 学士、上妻紅音 修士、川乗辰紀 学士、鬼丸夏季 学士、莊 博堯 学士、道海陽一 学士、遠藤 響 学士、久保田悠介 学士、西澤巧馬 学士には様々な場面で助けられました。深く感謝致します。

最後に、長い期間の学生生活にも関わらず支えていただいた両親、父 善吾、母 孝子に深く感謝致します。